



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**SÍNTESIS DE HETEROCICLOS MEDIANTE
REACCIONES DE MULTICOMPONENTES**

Tesis que presenta
MARIA DEL CARMEN GARCÍA GONZÁLEZ

Para obtener el grado de
DOCTORA EN CIENCIAS (QUÍMICA)

CO-DIRECTORES:

DR. EDUARDO GONZÁLEZ ZAMORA

DR. NORBERTO FARFÁN GARCÍA

México, D.F.

Diciembre, 2009

El presente trabajo se desarrolló bajo la codirección del Dr. Eduardo González Zamora y el Dr. Norberto Farfán García, en el Área de Química Inorgánica del Departamento de Química, de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional como parte de una estancia de investigación con la Dra. Rosa Santillan. Y con el apoyo de la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro 173915.

CON GRATITUD A:

La Dra. Rosa Santillan

Le agradezco sinceramente por haberme permitido realizar la estancia de investigación en el Laboratorio 20 del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, así como el apoyo brindado durante el trabajo experimental.

El Dr. Norberto Farfán y el Dr. Eduardo González Zamora

Por todo el apoyo brindado y por aceptar dirigir este trabajo de tesis doctoral, que ha culminado, por compartir sus conocimientos en dos áreas diferentes que permitieron conjuntarlas y hacer este trabajo extraordinario.

Dr. Mario Rodríguez por la ayuda y colaboración en las mediciones de las propiedades de óptica no lineal.

Dr. Gildardo Rivera Sánchez de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, por la evaluación de las pruebas biológicas.

De manera especial a los técnicos **Geiser Cuellar** (Espectrometría de masas), **Victor González** y **Guillermo Uribe** (RMN) y **M.A. Leyva** (Rayos-X).

Margarita Romero y **María Eugenia Ochoa** por el apoyo brindado.

A los miembros del jurado que han realizado la revisión de la tesis con aportaciones valiosas para la mejora del trabajo:

Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Dr. Eduardo González Zamora

Dr. Guillermo Negrón Silva

Dr. Jesús Sandoval Ramírez

Dr. José Alfredo Vázquez Martínez

A Angel Zamudio

Desde el inicio hasta el final fue un placer estar juntos y compartir buenos momentos durante nuestra estancia en “la casa abierta al tiempo (UAM-I)”. Por el tiempo estupendo que compartimos en el trabajo de laboratorio y el apoyo durante los cursos. Con amor y agradecimiento.

A mis amigos (as) y compañeros de Cinvestav

Por una estancia sin igual, agradable, maravillosa y por haberme hecho sentir como en casa:

María Eugenia Ochoa, Rebeca Yepes, Nancy Magaña, Oscar Domínguez, Oscar Pérez, Jesús Rodríguez, Braulio Molina, Juan Rodríguez, Arturo Jiménez, Paul Muñoz, Blanca Muñoz e Yliana López, “Gracias a todos”.

A mis compañeros de la UAM-I

Alejandro Jacome, Vannesa Suarez, Oscar Vera, Julio Cortes, Israel Rangel, Angel Zamudio y Bertha Maqueda (†).

A mis padres: María Ines González R. y Antonio García O.

Y hermanos

Los resultados obtenidos en la tesis doctoral han sido publicados y presentados en diversos congresos:

- 1) *García-González, Ma. C.; González-Zamora, E.; Santillan, R.; Domínguez, O.; Méndez-Stivalet, J.; Farfán, N.* Three-component synthesis of 2-imino-1,4-benzoxazines. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5337–5342.
- 2) *García-González, Ma. C.; Santillan, R.; González-Zamora, E.; Rodríguez, M.; Farfán, N.* A new synthesis of benzofurans via multicomponent reactions. *En escritura*.
- 3) *García-González, Ma. C.; Rodríguez, M.; Santillan, R.; González, E.; Farfán, N.* Adición del 2,6-dimetilfenil isonitrilo al enlace C=N de iminas aromáticas. 4a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Pátzcuaro Michoacán 7 de abril de 2008.
- 4) *García-González, Ma. C.; Santillan, R.; González-Zamora, E.; Farfán, N.* Síntesis de Benzoxazinas, IV Foro Académico de la Investigación de la división de CBI, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México, D.F. 14 de Octubre de 2008.
- 5) *García-González, Ma. C.; Santillan, R.; González-Zamora, E.; Farfán, N.; Méndez-Stivalet, J.* Síntesis de benzofuranos Mediante Reacciones de Multicomponentes. I Congreso Iberoamericano de Química, Bioquímica e Ingeniería Química, VII Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química, La Habana, 12 de Octubre 2009.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	iii
ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Reacciones de multicomponentes.....	3
2.2. Reacciones de Ugi y Passerini.....	4
2.3. Isonitrilos	6
2.4. Imidazoles.....	9
2.5. Benzofuranos	10
2.6. Benzoxazinas	12
2.7. Combinaciones de reacciones de multicomponentes y post-condensaciones	14
2.8. Síntesis de macrociclos.....	19
2.9. Aspectos significativos de óptica no lineal.....	22
3. OBJETIVOS	24
3.1. Objetivo General.....	24
3.2. Objetivos Particulares.....	24
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
4.1. Síntesis de 2-imino-benzopirano mediante la adición de 2,6-dimetilfenilisonitrilo a boronatos	25
4.2. Síntesis de imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2,6-dimetilfenilisonitrilo.....	32
4.3. Estudio por difracción de rayos-X de imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2,6-dimetilfenilisonitrilo.....	37
4.4. Estudio mecanístico de las benzoxazinas y síntesis de una oxoacetamida.....	42
4.5. Estudio de óptica no lineal de una benzoxazina con un sistema “push-pull”	47
4.6. Pruebas biológicas de las benzoxazinas	49

4.7.	Síntesis de imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo	51
4.8.	Estudio por difracción de rayos-X de imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo	53
4.9.	Síntesis de imino-benzofuranos a partir de TosMIC	59
5.	CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	69
6.	PARTE EXPERIMENTAL	73
6.1.	Información general.....	73
6.2.	Difracción de rayos-X	73
6.3.	Síntesis de 2-imino-benzopirano	74
6.4.	Síntesis de 2-imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2,6-dimetilfenilisonitrilo.....	74
6.5.	Síntesis de 2-imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo.....	81
6.6.	Procedimiento general para la síntesis de los benzofuranos.....	83
7.	BIBLIOGRAFÍA	87
8.	APÉNDICE	92

RESUMEN

Las reacciones de multicomponentes constituyen una parte importante dentro de la química orgánica. En este proyecto de investigación se describe la síntesis de nuevos heterociclos haciendo uso de esta metodología y en un solo paso (“one pot”).

La primera parte del proyecto consistió en la adición de 2,6-dimetilfenilisonitrilo a boronatos, los cuales fueron sintetizados en un solo paso, a partir de aminofenoles, salicilaldehído y ácido fenil borónico en ácido acético. Es importante destacar que los heterociclos de boro sintetizados contienen enlaces dativos intramoleculares $N \rightarrow B$, donde se puede observar un incremento en la polarización del enlace $C=N$, lo que permite realizar adiciones nucleofílicas sobre el átomo de carbono imínico. Como resultado de la adición de dos moléculas de isonitrilo a los heterociclos se obtuvo el 2-imino-benzopirano; la primera se adiciona sobre el enlace $C=N$ y la segunda molécula se adiciona sobre el primer isonitrilo, generando una metodología nueva para la síntesis de benzopiranos.

También se realizó la síntesis de 2-imino-1,4-benzoxazinas, a partir de 2,6-dimetilfenilisonitrilo con salicilaldehído y diferentes *orto*-aminofenoles en un solo paso, empleando un aditivo para promover la reacción e incrementar el rendimiento, esto se logró mediante el uso de cantidades equimolares de cloruro de amonio, en tolueno a reflujo.

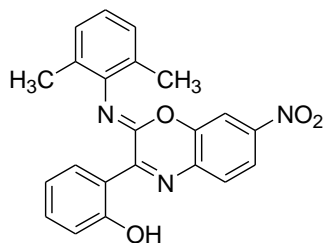
Además, se realizó el estudio del mecanismo de reacción en la síntesis de las benzoxazinas a través de la reacción de 2,6-dimetilfenilisonitrilo con salicilaldehído y una amina sin el grupo hidroxilo en la posición *orto* generándose otro tipo de compuesto, la 2-oxoacetamida. Así se demostró que el grupo hidroxilo es esencial para la formación de las benzoxazinas. Además se realizaron experimentos con el 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo, así como con el 3-amino-2-naftol como amina generando las respectivas 2-imino-1,4-benzoxazinas y la 2-naftoxazina, lo que convierte esta metodología en un proceso de fácil acceso a benzoxazinas con diferentes fenilisonitrilos en un solo paso.

Considerando las aplicaciones potenciales descritas en la literatura de diversos derivados de benzoxazinas, se evaluó la actividad biológica de cinco benzoxazinas como bactericidas; los resultados indicaron que los heterociclos inhiben el crecimiento de *E. faecalis*, *S. aureus*, *B. cepacea* y *A. baumannii*.

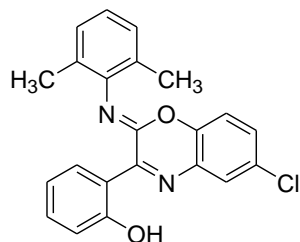
Por otra parte, se realizó la síntesis de una 2-imino-1,4-benzoxazina con un grupo electrodonador y un electroatractor unidos por un sistema π conjugado para su estudio en óptica no lineal (ONL), las mediciones de la generación de segundo armónico en solución por el método de EFISH mostraron un incremento de casi 3 veces para la benzoxazina con respecto a la base de Schiff, así se demuestra que de los dos compuestos evaluados la benzoxazina posee potencial en aplicaciones de ONL.

Finalmente, se realizó la síntesis de una serie de benzofuranos a partir de tres componentes: el salicilaldehído, aminas aromáticas y isocianuro de *para*-toluensulfonilmetilo (TosMIC), donde fue posible establecer que dos moléculas del aldehído se incorporaron al benzofurano. Cabe mencionar que previamente se realizó la síntesis de los benzofuranos a partir de bases de Schiff y TosMIC.

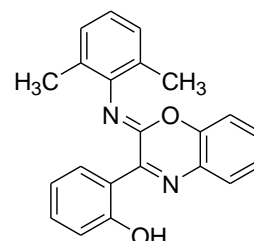
ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



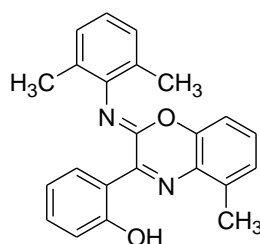
140a



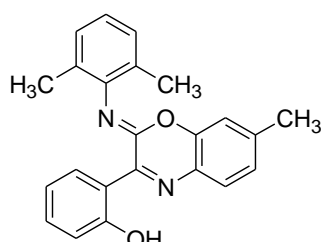
140b



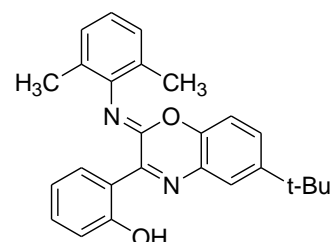
140c



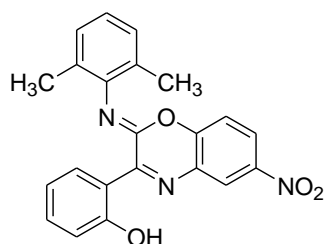
140d



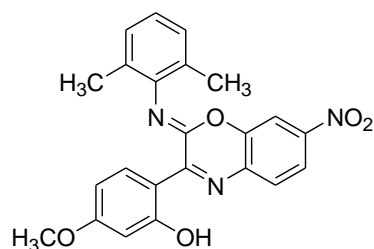
140e



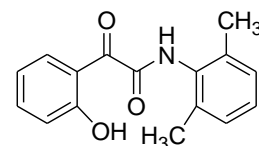
140f



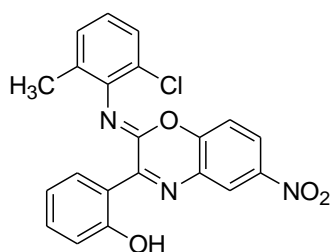
140g



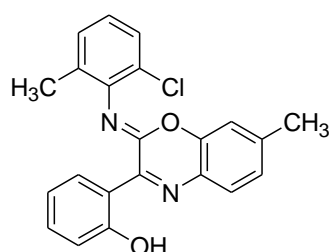
140h



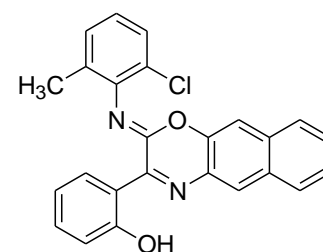
132



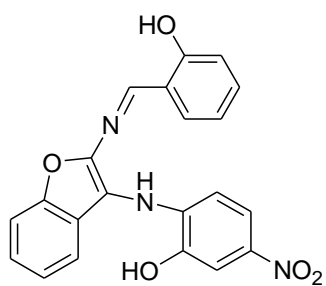
152a



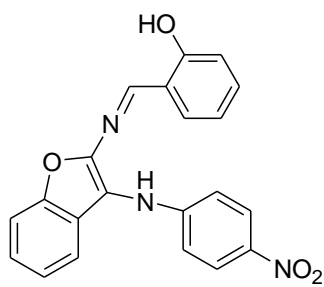
152b



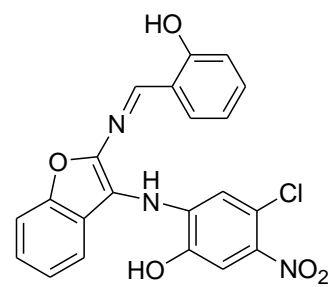
154



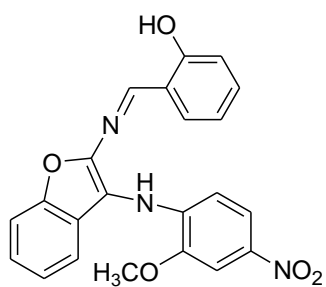
158a



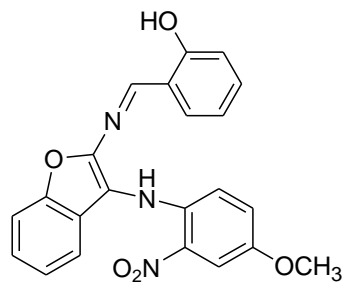
158b



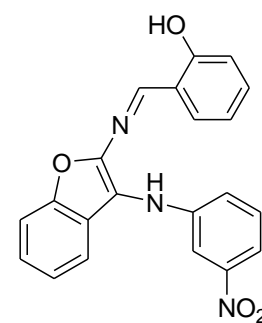
158c



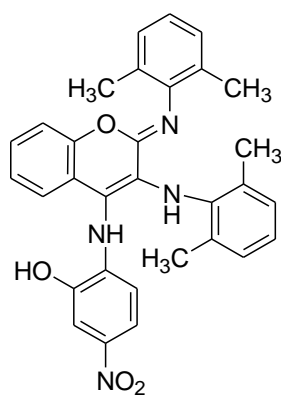
158d



158e



158f



128

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Angstrom
°C	Grados Celsius
cm⁻¹	Número de onda
COSY	Espectro de correlación homonuclear
CSA	Ácido alcanforsulfónico
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de dobles
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
eV	Electron-volt
EFISH	Generación de segundo armónico inducido por un campo eléctrico
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
HETCOR	Espectro de correlación heteronuclear
Hz	Hertz
mmol	Milimoles
m/z	Relación masa/carga
m	Señal múltiple
[M⁺]	Ión molecular
MS	Espectrometría de Masas
ONL	Óptica no lineal

ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Señal simple
sa	Señal simple ancha
THF	Tetrahidrofurano
t	Señal triple
TosMIC	Isocianuro de <i>para</i>-toluensulfonilmetilo

1. INTRODUCCIÓN

El impacto de las Reacciones de Multicomponentes (MCR's) dentro de la química orgánica ha sido considerable, debido a que ha contribuido al desarrollo de diversos fármacos tal como nifedipina (Adalat®),¹ un antagonista del calcio y recientemente en la síntesis de un inhibidor de la proteasa de VIH (Crixivan®) Figura 1.^{2,3}

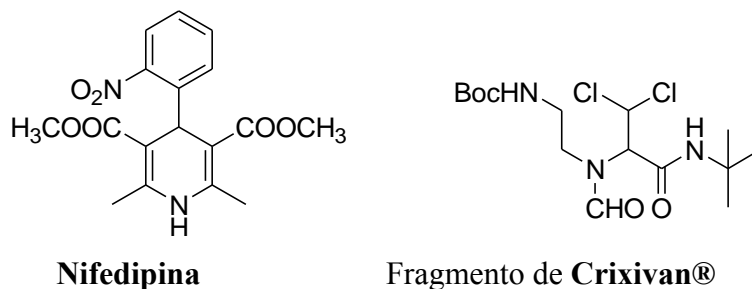
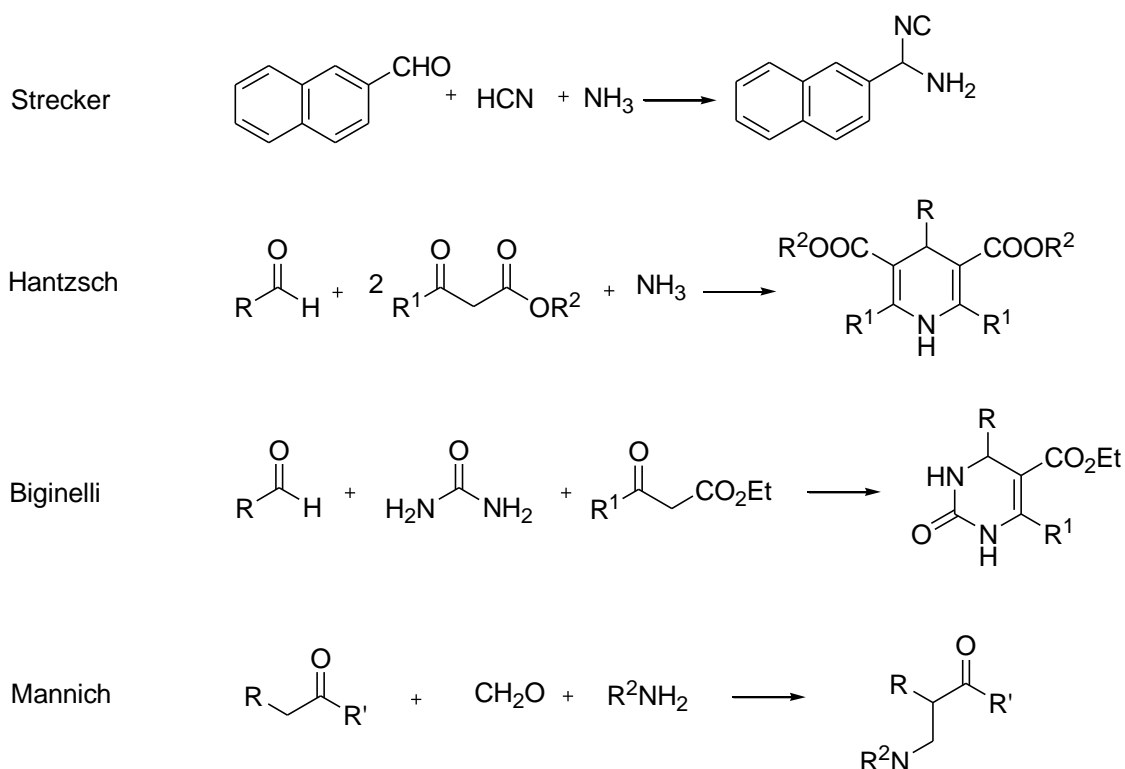


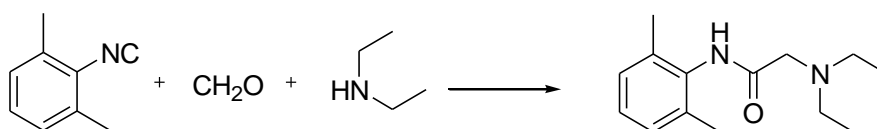
Figura 1.

Las reacciones de multicomponentes han tenido una historia larga y fascinante, la cual incluye importantes reacciones como: la de Strecker en síntesis de aminoácidos (1850), la de Hantzsch en síntesis de dihidropiridinas (1882), la de Biginelli en síntesis de dihidropirimidinas (1891), la reacción de Mannich (1912), Esquema 1, la de Passerini (1920) y la reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CRs) (1959), ver sección 2.2 entre otras.⁴



Esquema 1. Resumen de reacciones de multicomponentes

Dentro de la extensa y variada gama de reacciones de multicomponentes se encuentran aquellas que contienen al isonitrilo como uno de sus componentes, las reacciones de Passerini y Ugi. La química de los isonitrilos inicia en 1859, sin embargo su uso fue abandonado por un largo periodo, debido a su olor tan desagradable y repulsivo. El primero en retomar el trabajo con los isonitrilos fue Passerini en 1921,^{4b, 4c} quien investigó su interacción con derivados de carbonilos y ácidos carboxílicos. Cuarenta años más tarde, Ugi introdujo una de las reacciones más importantes dentro del ámbito de la química de multicomponentes, basada en isonitrilos, y donde una de sus aportaciones más significativas y notables ha sido la síntesis de la xilocaína a partir de un isonitrilo, formaldehído y una amina (Esquema 2).^{5a} A partir de las contribuciones a dicha área por Passerini y Ugi, se han realizado una inmensa cantidad de reacciones que conservan esa idea original.⁵



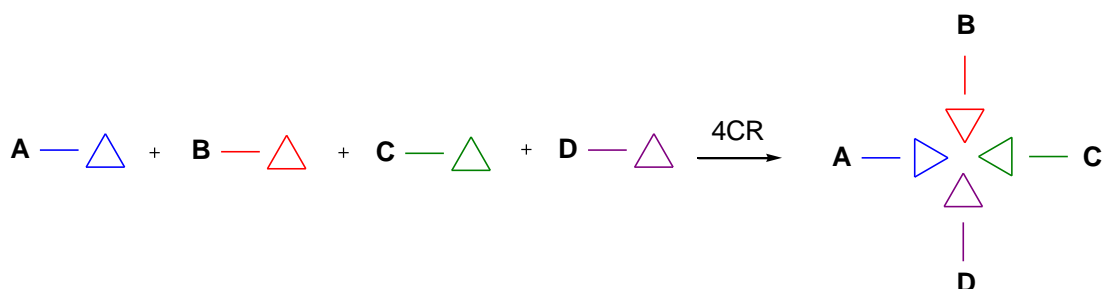
Esquema 2. Síntesis de xilocaína

2. ANTECEDENTES

El crecimiento de la industria farmacéutica y su interés por encontrar nuevos y mejores fármacos, ha traído consigo la búsqueda de alternativas para realizar su síntesis en menor tiempo y con menos etapas. Para ello, una opción ha sido el uso de la “*Reacción de Multicomponentes*”, lo que ha permitido sintetizar gran cantidad de nuevos compuestos formando quimiotecas (colección de compuestos orgánicos con pequeñas variaciones en su estructura). La reacción de multicomponentes ha traído consigo la síntesis de una diversidad de compuestos lo cual representa una alternativa atractiva para la generación de nuevos fármacos, por lo que a continuación se describen algunos aspectos importantes de esta metodología.

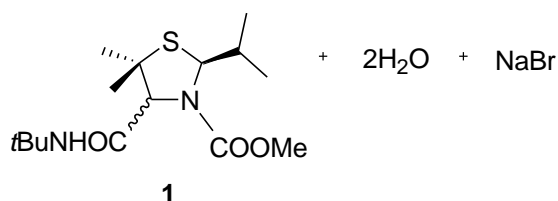
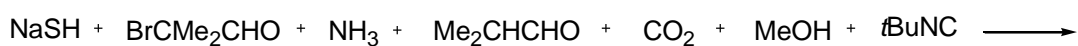
2.1 Reacciones de multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes (RMC, más conocidas como MCR's, por sus siglas en inglés “multi-component reactions”) son generalmente definidas como reacciones donde al menos tres reactivos son combinados en un sólo paso para generar un producto, el cual contiene de manera proporcional todos los componentes (Esquema 3).⁶



Esquema 3. Reacciones de Multicomponentes (MCR's)

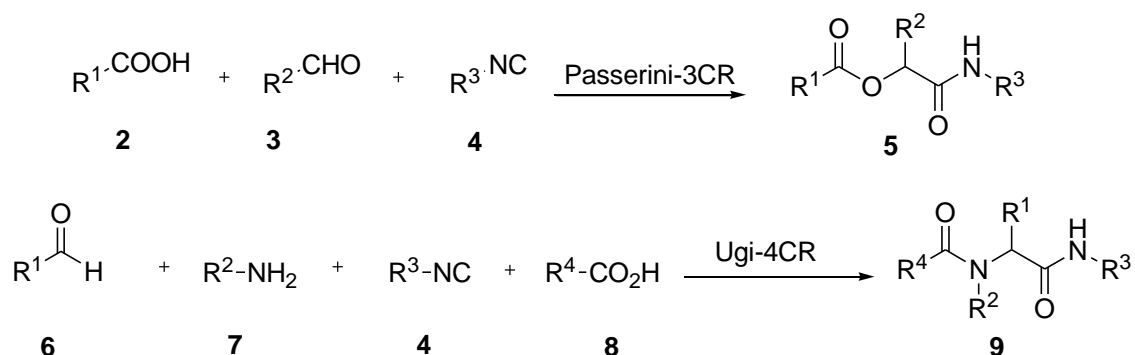
Uno de los puntos importantes de las MCR's es que puedan ser realizadas a partir de materias primas disponibles en el mercado o bien que puedan ser preparadas de manera sencilla, para generar moléculas más complejas, tal es el caso descrito en 1993 por Dömling y Ugi, cuya reacción consta de siete componentes con un rendimiento de 43 % para generar un ciclo de cinco miembros (**1**), Esquema 4. Debido a lo que implica dicha reacción, ésta se ha convertido es un claro ejemplo del alcance y el potencial de las reacciones de multicomponentes.⁷



Esquema 4. Reacción de siete componentes

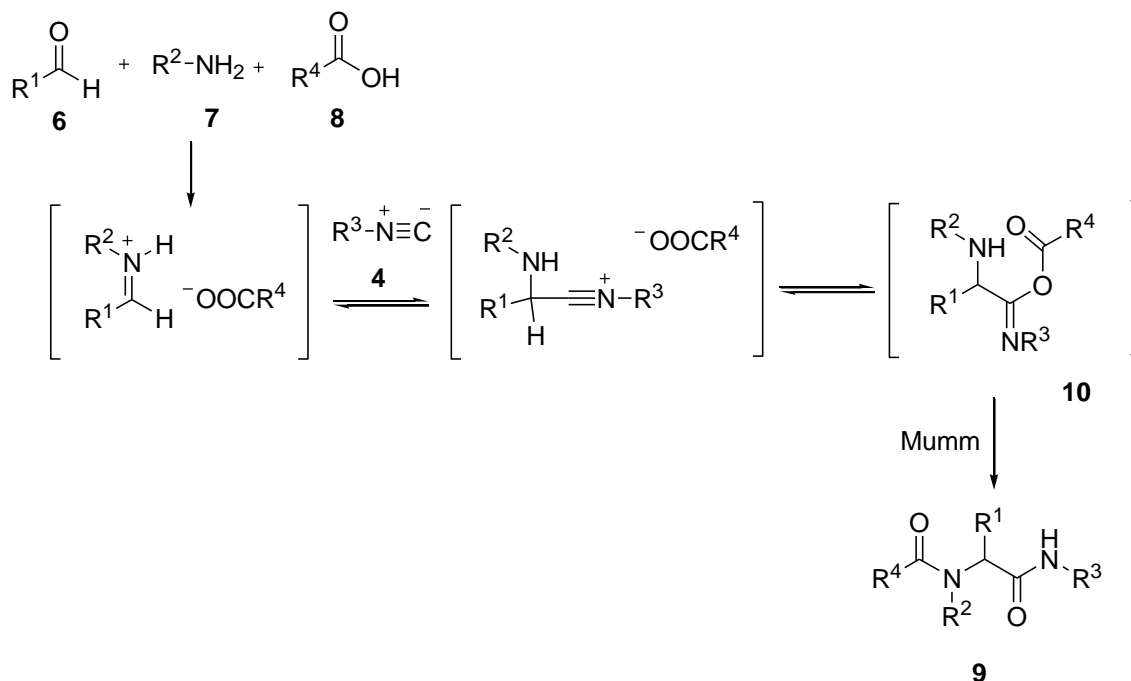
2.2 Reacciones de Ugi y Passerini

En 1920 Passerini publicó la síntesis del compuesto **5** a partir de un ácido carboxílico, un aldehído y un isonitrilo (Esquema 5).^{4a,4c,6b} La popularidad de los isonitrilos se vio favorecida después de la introducción de una reacción de cuatro componentes, la que incluía un isonitrilo, una amina, un aldehído y un ácido carboxílico que publicó Ugi, también llamada reacción de Ugi y conocida por su abreviación U-4CR. Después de estos acontecimientos las dos reacciones antes mencionadas se han convertido en las reacciones de multicomponentes más utilizadas, especialmente la de U-4CR.



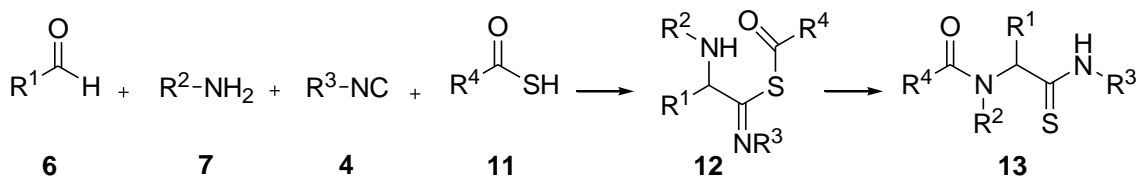
Esquema 5. Reacción de Passerini y Ugi

Las iminas son usualmente electrófilos débiles para reaccionar con los isonitrilos (moderadamente nucleófilos) en las reacciones de U-4CR, por lo que son usualmente activados por la adición de un ácido carboxílico,^{5b} para posteriormente sufrir un rearrreglo tipo Mumm como se muestra en el Esquema 6.



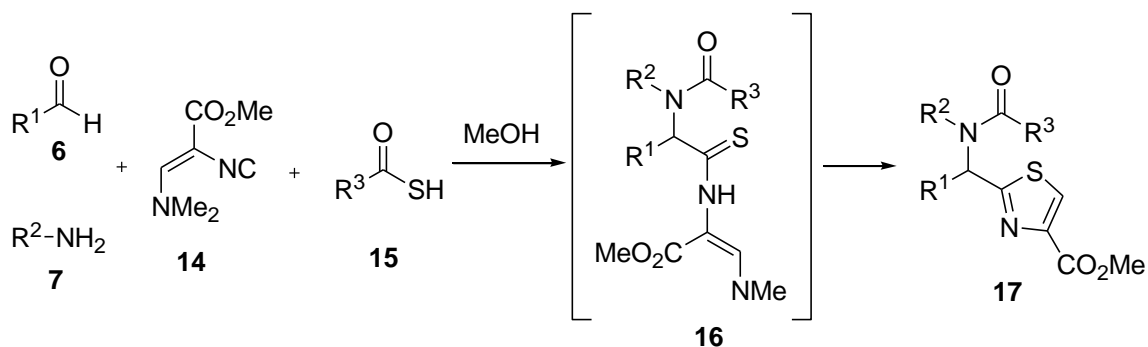
Esquema 6. Rearreglo tipo Mumm en reacciones de Ugi

Los ácidos tiocarboxílicos parecen ser menos eficientes que sus análogos ácidos carboxílicos, a pesar de eso se muestra una química diferente y accesible. Dömling y Heck publicaron el uso de ácidos tiocarboxílicos **11** en lugar del tradicional ácido carboxílico en la reacción de Ugi generando el producto **13** (Esquema 7).⁸



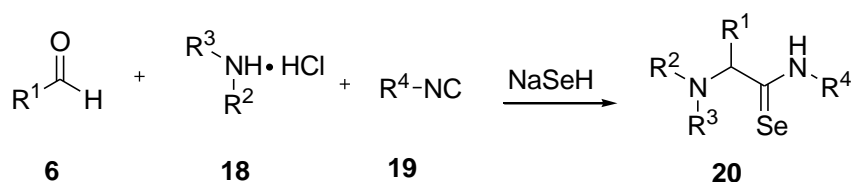
Esquema 7. Reacción de Ugi con ácidos tiocarboxílicos

Los tiazoles también son generados haciendo el cambio de los ácidos carboxílicos por los ácidos tiocarboxílicos **15**, con el isonitrilo **14**. La reacción del isonitrilo con bases de Schiff y ácidos tiocarboxílicos da el tiazol 2,4-disustituido en un solo paso (Esquema 8) con rendimientos de moderados a altos (37 – 82 %), además las reacciones ocurren en agitación a temperatura ambiente durante un día. En este caso no se observó el producto de Ugi sino que se obtuvo el tiazol **17**.⁸



Esquema 8. Síntesis de tiazoles

La sustitución del oxígeno por azufre ha resultado interesante, pero más aun la sustitución por selenio, la cual fue también una contribución de Ugi. La reacción se muestra en el Esquema 9 y procede empleando el aldehído **6**, la amina **18**, un isonitrilo **19** y NaSeH.⁹



Esquema 9. Reacción de Ugi con selenio

2.3 Isonitrilos

La “xantocilina” fue el primer isonitrilo de origen natural aislado de un cultivo de *Penicillium notatum Westling* descubierto por Rothe en 1950, el cual fue utilizado como antibiótico. Debido a esto, en 1956 la O,O'-dimetilxantocilina fue preparada a partir de la diformilamina.^{10,11} Por otro lado, el primer ciclopentilisonitrilo llamado dermadin fue aislado de *Trichoderma viride* (Figura 2), que inhibe el crecimiento de células tumorales *in vitro* pero sin actividad en bacteria como *Klebsiella pneumoniae* o *Staphilococcus aureus in vivo*. El axisonitrilo-1 fue el primer isonitrilo descubierto del grupo de los sesquiterpenos, el cual fue aislado de una alga roja marina *Laurencia subopposita*.¹¹

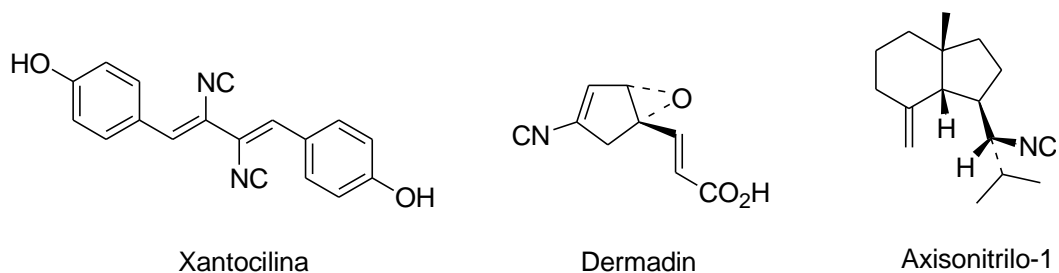
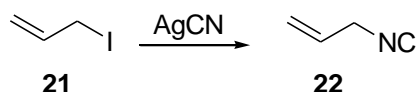


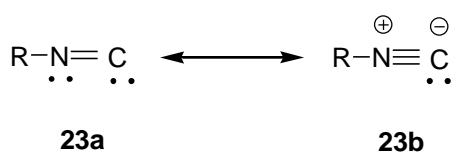
Figura 2. Isonitrilos de origen natural

En contraste, el primer isonitrilo sintético fue preparado accidentalmente por Lieke en 1859, ya que él quería obtener un nitrilo a partir de un yoduro de alilo **21** con cianuro de plata. Sin embargo, lo que sintetizó fue un compuesto con olor penetrante y desagradable el cual resultó ser un isonitrilo como se muestra en el Esquema 10.¹¹



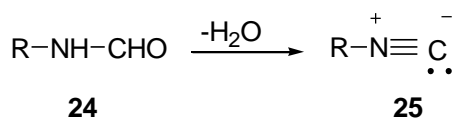
Esquema 10. Síntesis del primer isonitrilo

La versatilidad de estas reacciones se debe en gran parte a las características del isonitrilo, ya que estos poseen una estructura parecida a los carbenos con un átomo de carbono divalente, su estructura electrónica de resonancia puede ser representada como se muestra en el Esquema 11.¹² La propiedad sintética más importante de los isonitrilos es su reacción con nucleófilos y electrófilos.^{5a}



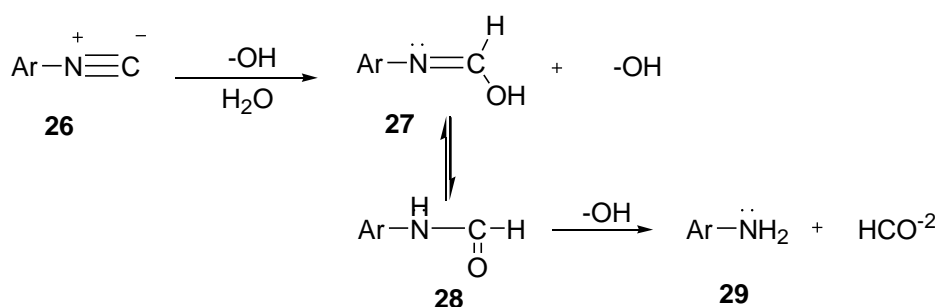
Esquema 11. Estructura de resonancia de los isonitrilos

Debido a la trascendencia que ahora tienen los isonitrilos, se han descrito diversos métodos para prepararlos, sin embargo usualmente son sintetizados mediante la deshidratación de formilaminas **24** (Esquema 12).^{5a}



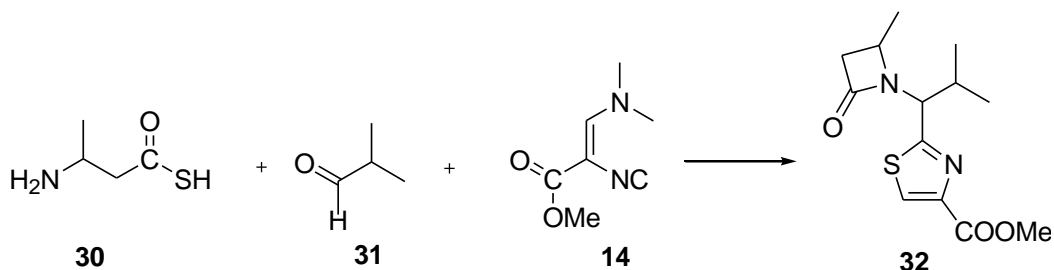
Esquema 12. Síntesis general de isonitrilos

Debido a la dualidad de los isonitrilos como nucleófilos o electrófilos, son muy utilizados frecuentemente en reacciones de multicomponentes. En particular los isonitrilos aromáticos (**26**) en solución acuosa de dioxano son susceptibles de ser atacados nucleofílicamente por un grupo hidroxilo generando la anilina **29** después de la correspondiente hidrólisis de la N-aryl formamida **28** (Esquema 13).¹³



Esquema 13. Adición nucleofílica a isonitrilo

Después del descubrimiento de la reacción Ugi-4CR fue que se entendió el potencial de los isonitrilos en la síntesis orgánica y resultó una herramienta eficaz para la preparación de heterociclos. Tal es el caso de la síntesis del Esquema 14, donde se obtiene un compuesto que contiene dos heterociclos: un tiazol y una β -lactama, mediante la formación de dos enlaces C-N, dos C-S y un C-C en un solo paso a partir del ácido β -aminotiocarboxílico **30**, el aldehído **31** y el 3-dimetilamino-2-isocianoacrilato **14**.¹⁴



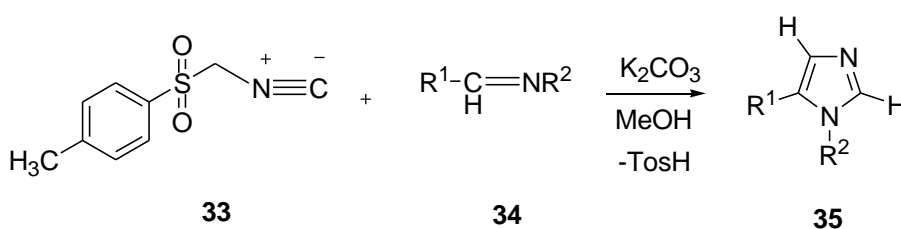
Esquema 14. Síntesis de β -lactamas

La construcción de quimiotecas también ha sido posible gracias a las reacciones de multicomponentes y a una subsecuente reacción de ciclación, convirtiéndose en una

herramienta importante para sintetizar una diversidad de heterociclos. Por consiguiente, estas reacciones son suficientemente versátiles y por ello continúa su expansión.¹⁵ van Leusen y Schöllkopf son considerados pioneros en la síntesis de otros heterociclos usando esta metodología.

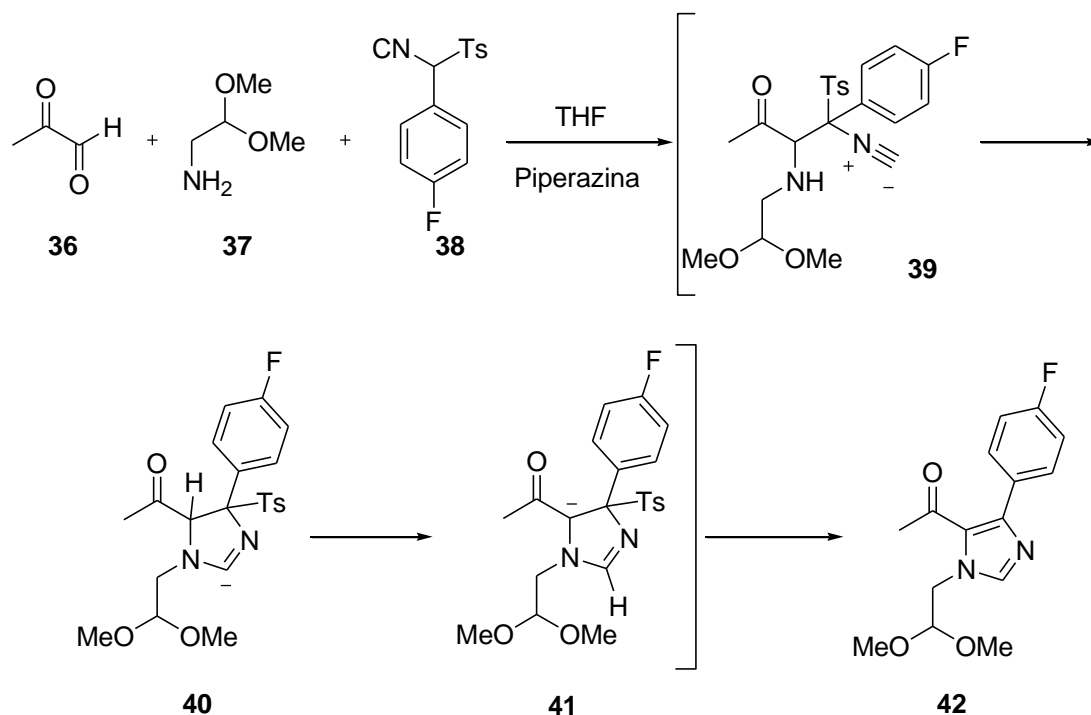
2.4 Imidazoles

La aportación más sobresaliente de van Leusen es la síntesis de imidazoles **35** (Esquema 15) a partir de iminas **34** y del isocianuro de *para*-toluensulfonilmetilo, también conocido como *para*-toluensulfonilmetil isonitrilo o TosMIC **33**.¹⁶



Esquema 15. Síntesis de imidazoles

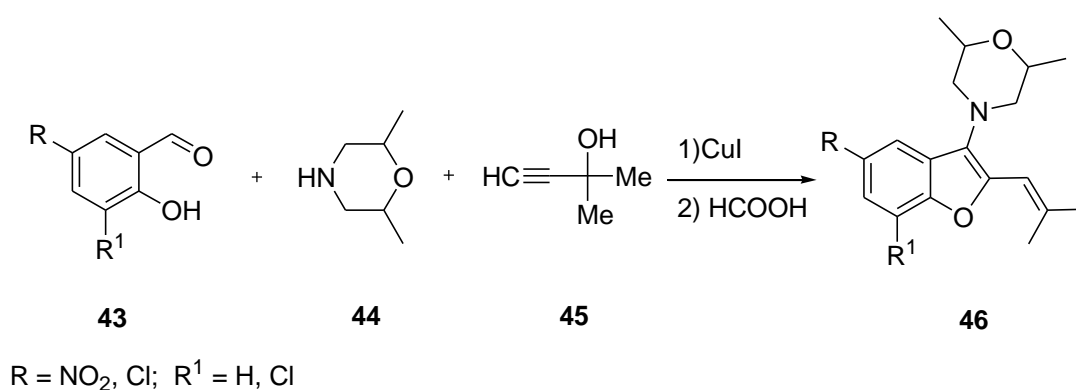
Sisko y colaboradores demostraron que no es necesario aislar las iminas, ya que la síntesis también procede mediante la condensación de tres componentes entre un aldehído, una amina y un α -aril-TosMIC sustituido generando un imidazol 1,4,5-trisustituido **42** en excelentes rendimientos y en un solo paso, como se muestra en el Esquema 16. La reacción inicia con la adición nucleofílica del α -aril-TosMIC **38** a la imina generando *in situ* el aducto **39**, seguido de una adición nucleofílica intramolecular de un átomo de nitrógeno al átomo de carbono del isonitrilo generando el carbanión, el cual después de una transferencia y eliminación del grupo tosilo forma el imidazol.¹⁷ Las condiciones suaves de reacción y la relativa facilidad para obtener los imidazoles han propiciado una extensa gama de imidazoles, 1,4- y 1,5-disustituidos, generando quimiotecas con una variedad de compuestos con diversos sustituyentes.



Esquema 16. Síntesis de un imidazol 1,4,5-trisustituido

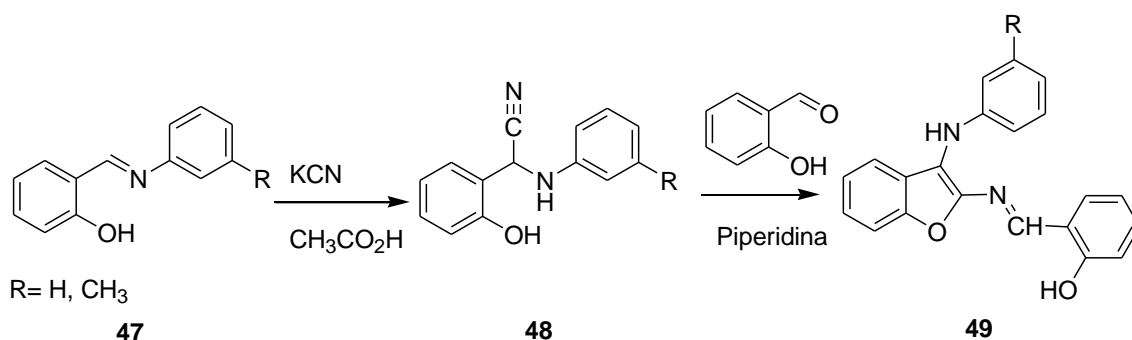
2.5 Benzofuranos

Los benzofuranos muestran actividad biológica importante como antimicrobacteriales,^{18a} anticonvulsivos y antiinflamatorios.^{18b} Por tal motivo se han descrito diversos métodos de síntesis que se muestran a continuación. Por ejemplo, el aminobenzofurano **46**, Esquema 17, puede ser sintetizado a partir de salicilaldehído **43** con 2,6-dimetilmorfolina **44** y acetilenos terminales **45** en presencia de ioduro de cobre (I) como catalizador.^{19, 20}



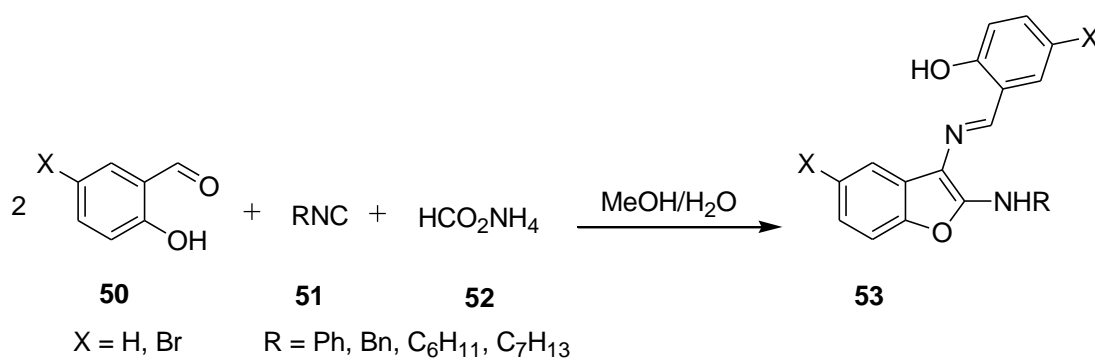
Esquema 17. Síntesis de benzofuranos

La síntesis de benzofuranos **49** descrita por Harhash y El-Bannani transcurre en dos etapas. La primera consta del tratamiento de la base de Schiff **47** con cianuro de potasio en ácido acético para obtener **48** en buenos rendimientos y en la segunda, se realiza la síntesis del benzofurano a partir de **48** con salicilaldehído en presencia de cantidades catalíticas de piperidina (Esquema 18).²¹ Asimismo los 2,3-diaminobenzofuranos fueron obtenidos en altos rendimientos a partir de salicilaldehído, amoniaco y cianuro de potasio acuoso.²²



Esquema 18. Síntesis del benzofuranos

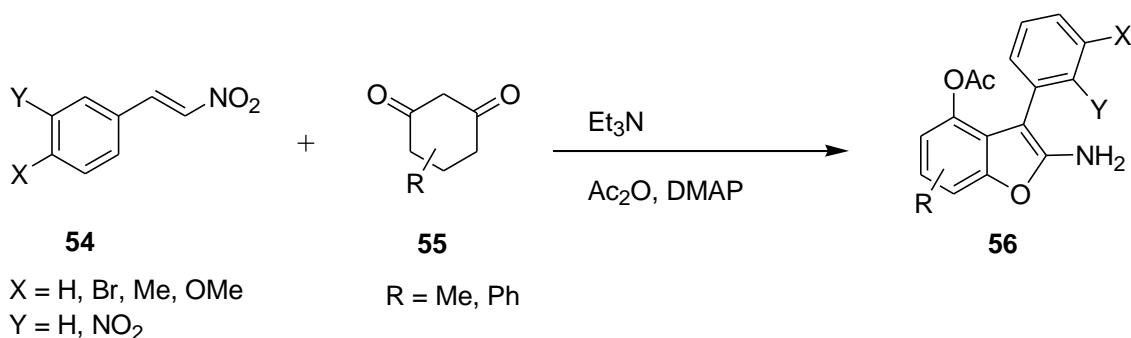
Se encuentran descritas varias rutas para obtener iminobenzofuranos, las cuales involucran el uso de isonitrilos.²³ Un ejemplo es la descrita por Bossio y colaboradores entre salicilaldehído **50**, isonitrilos **51** y formiato de amonio **52** que permite generar 2-alquilamino- y 2-arilamino-3[(saliciliden)amino]benzofuranos **53** (Esquema 19).²⁴



Esquema 19. Síntesis de iminobenzofuranos

Existen varios métodos para obtener benzofuranos a partir de fenoles como materia de partida, sin embargo Ishikawa muestra que es posible obtener derivados de 2-aminobenzofuranos (4-acetoxi-2-amino-3-arilbenzofuranos) **56** a partir de 1-aril-2-

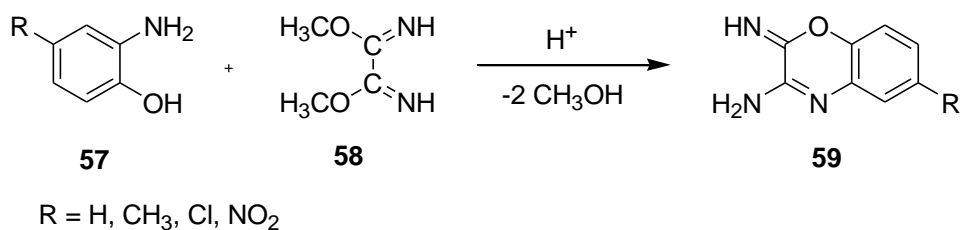
nitroetilenos **54** y ciclohexano-1,3-dionas **55** con Et₃N como catalizador (Esquema 20).
25



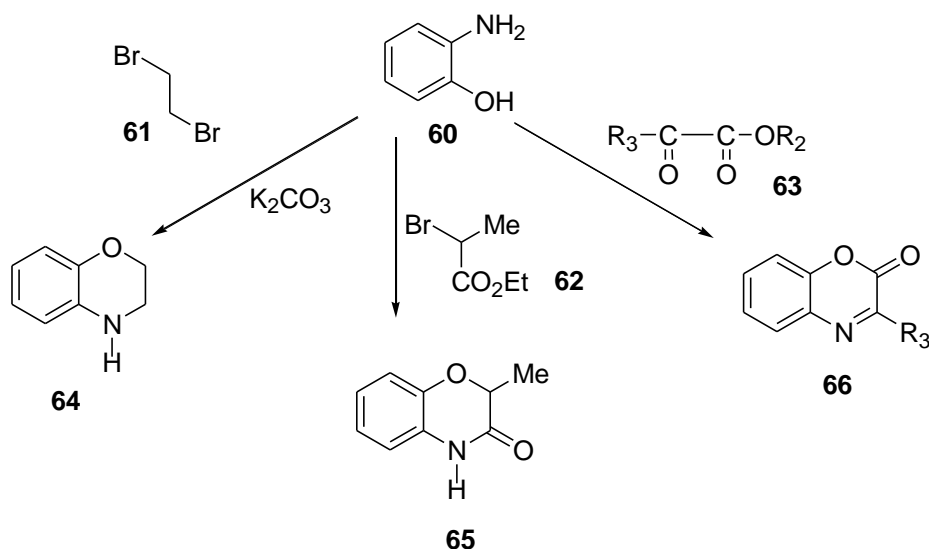
Esquema 20. Síntesis de derivados de 2-aminobenzofuranos

2.6 Benzoxazinas

En 1964 Weidinger y Kranz publicaron por primera vez la síntesis de 2-imino-3-amino-1,4-benzoxazinas **59**, mediante la condensación de varios *orto*-aminofenoles **57** con bis-metilimidato oxalil **58** bajo condiciones ácidas (Esquema 21).²⁶ Desde entonces se ha desarrollado poco la síntesis de este tipo de compuestos, en contraste se han descrito varias rutas de *2H*-1,4-benzoxazinas **64** y **65** debido a que son precursores de compuestos con actividad biológica.²⁷ Este tipo de compuestos pueden ser sintetizados a partir de *orto*-aminofenol **60** y 1,2-dibromoetano **61**²⁸ o 2-bromopropionato de etilo **62** (Esquema 22).^{29,30} También *2H*-1,4-benzoxazin-2-onas **66** han sido obtenidas mediante la reacción de α -ceto ésteres **63** y los correspondientes aminofenoles.³¹

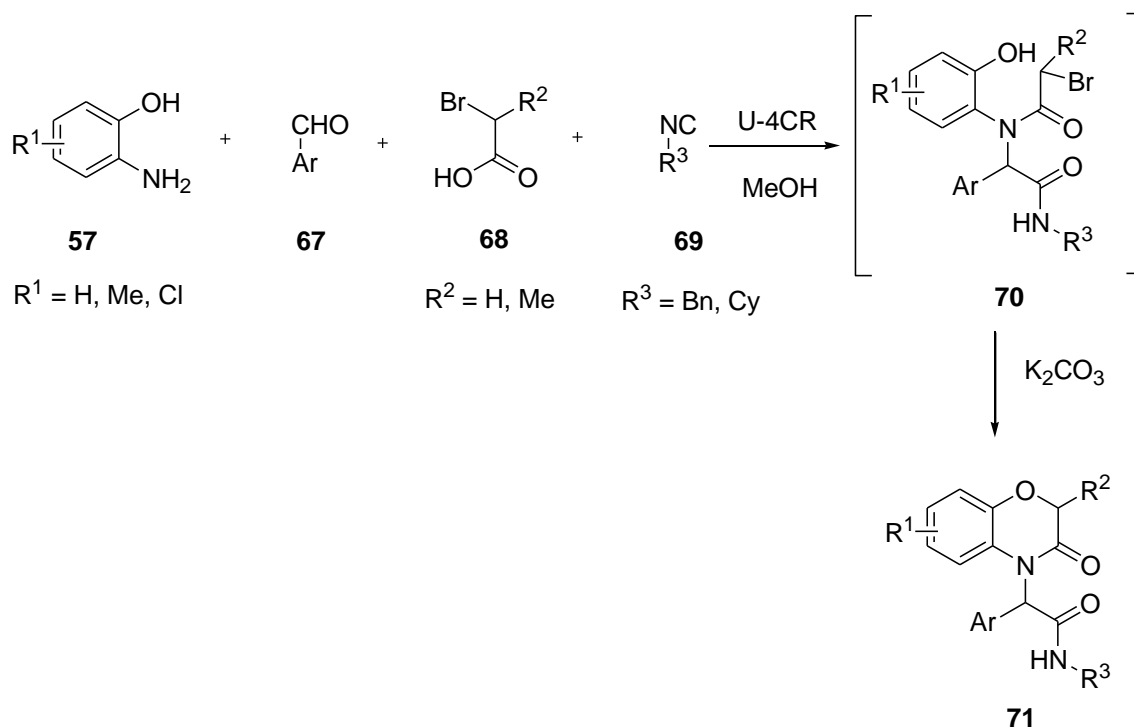


Esquema 21. Síntesis de 2-imino-3-amino-1,4-benzoxazinas



Esquema 22. Rutas para obtener 2H-1,4-benzoxazinas y 2H-1,4-benzoxazin-2-onas

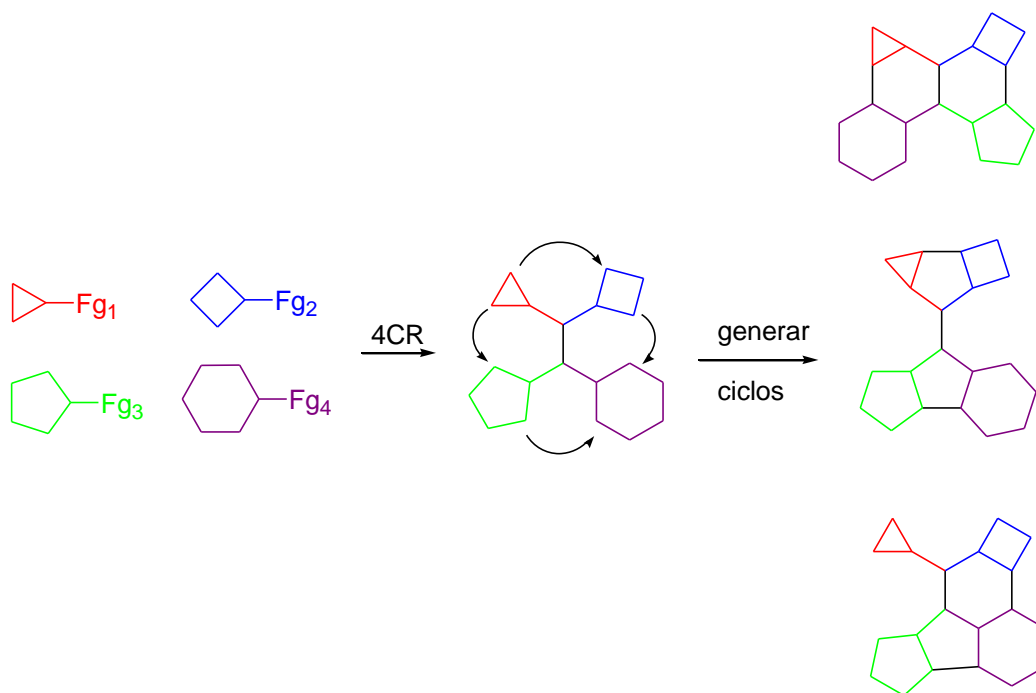
En la síntesis de derivados de benzoxazinas también se hacen presentes las reacciones de multicomponentes, tal es el caso de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazinas **71** basada en la reacción de Ugi con cuatro componentes, a partir de 2-aminofenoles **59**, aldehídos aromáticos **67**, ácidos carboxílicos **68** e isonitrilos **69** a temperatura ambiente y calentamiento en microondas seguido de la adición de una base para promover la ciclación y obtener las benzoxazinas correspondientes, Esquema 23.³² También Zhu publicó la obtención de 4-imino-4H-3,1-benzoxazinas en un solo paso con tres componentes: un aldehído, una amina y un isonitrilo en presencia de cloruro de amonio para promover la reacción.³³



Esquema 23. Síntesis de 3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazinas basada en la reacción de Ugi

2.7 Combinaciones de reacciones de multicomponentes y post-condensaciones

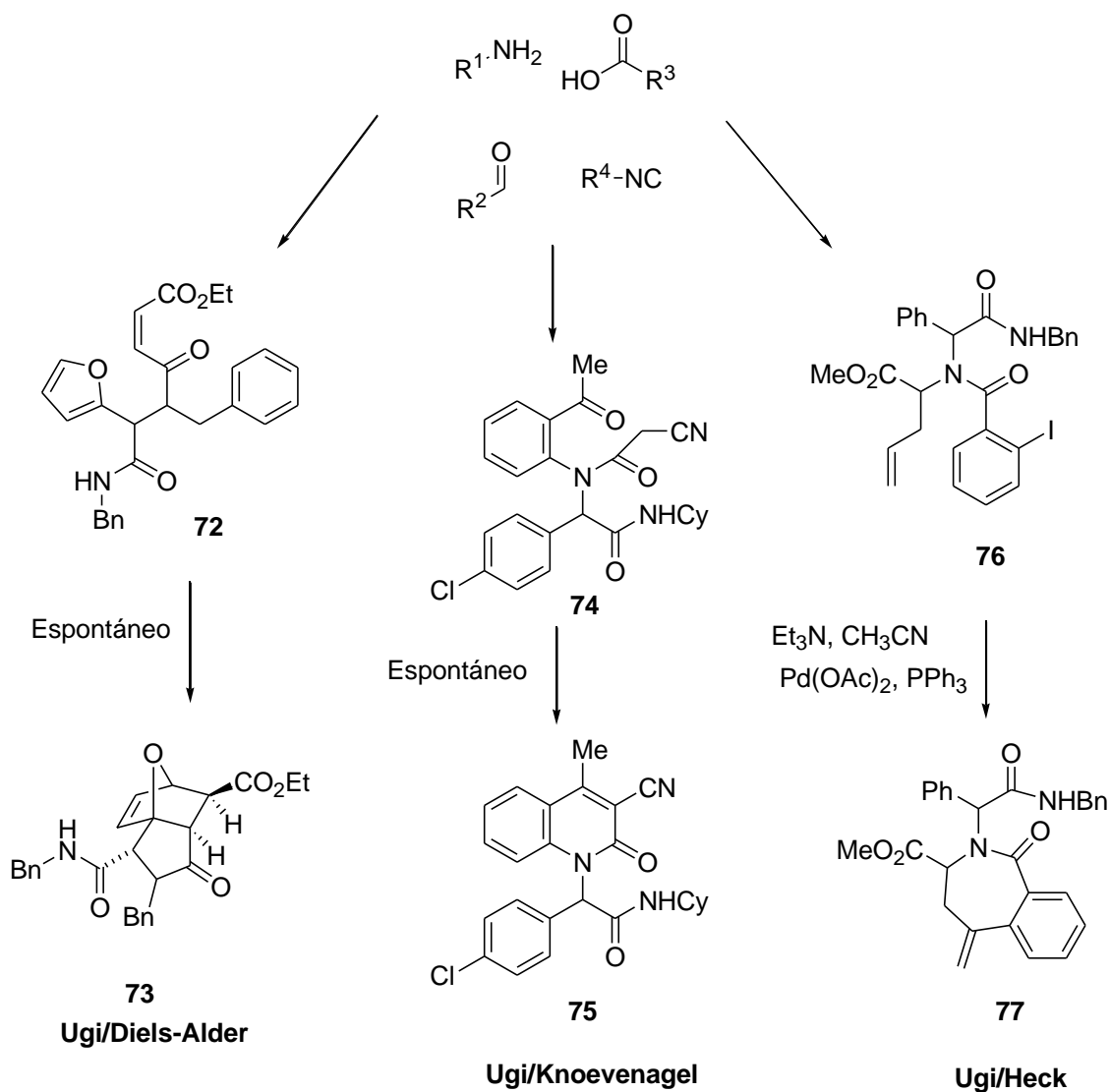
Las reacciones de multicomponentes han sido muy versátiles de tal forma que pueden hacerse combinaciones de ellas,³⁴ así como post-condensaciones para generar heterociclos en un mínimo de pasos (Esquema 24).¹⁵ Además, pueden incluir diferentes sustituyentes y un número considerable de grupos funcionales (Fg).



Esquema 24. Reacciones de multicomponentes y post-condensaciones

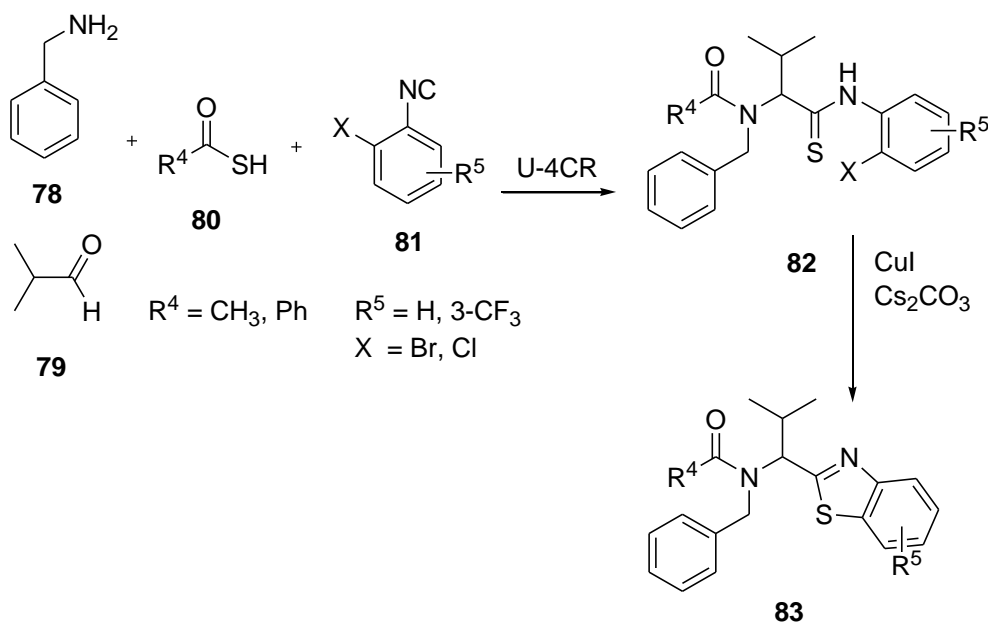
Desde que fue dada a conocer la U-4CR se han descrito muchas síntesis teniendo como base dicha reacción, lo que ha permitido utilizar diversos grupos funcionales, por lo tanto ha traído consigo post-condensaciones generando diversos heterociclos (Esquema 25). Tal es el caso de la síntesis de quinolinonas **75** mediante la reacción de Ugi seguido de un cierre intramolecular tipo Knoevenagel entre el metileno y el grupo carbonilo; este método permitió la síntesis de quinolinonas sustituidas.³⁵ La reacción de Heck catalizada con paladio continua siendo una herramienta importante de acoplamiento C-C, la cual también es incluida en las reacciones de multicomponentes, por lo que la combinación de ambas se ha convertido en una herramienta importante en la síntesis de heterociclos de siete miembros **77** como se muestra en el Esquema 25.³⁶

Por otro lado, el furfuraldehído como aldehído y derivados de ácido maléico o fumárico como ácido respectivamente, fueron usados por Paulvannan como componentes de una Ugi-4CR y el producto resultante de la reacción inmediatamente forma parte de una reacción intramolecular de Diels-Alder, actuando el furano como dieno **72** y la parte proveniente del ácido como dienófilo.³⁷



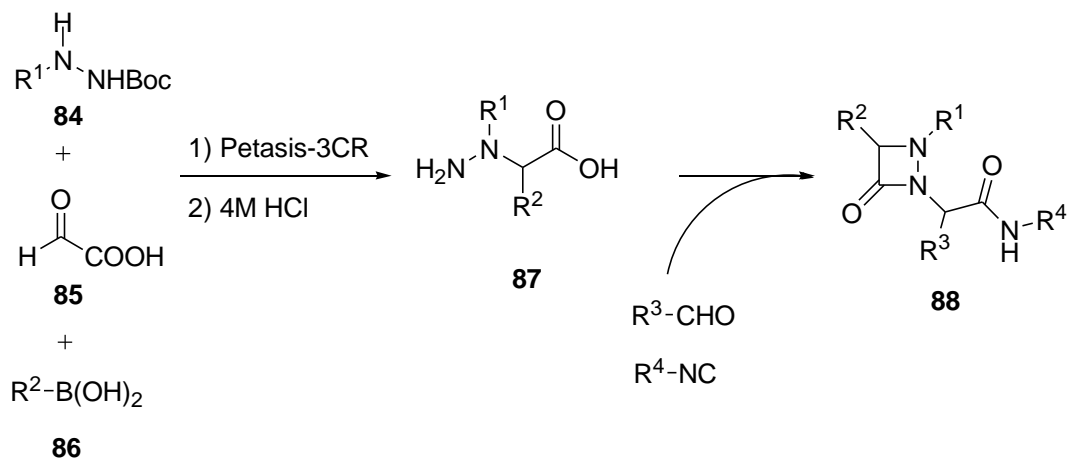
Esquema 25. Reacción de Ugi/post-condensaciones

También es posible generar benzoxazoles y benzotiazoles **83** a través de la reacción de Ugi seguida de una ciclación. El uso de un halofenilisonitrilo **81** permitió a Spatz y colaboradores poder realizar la ciclación catalizada con cobre y generar los heterociclos en buenos rendimientos, Esquema 26.³⁸



Esquema 26. Síntesis de benzotiazoles

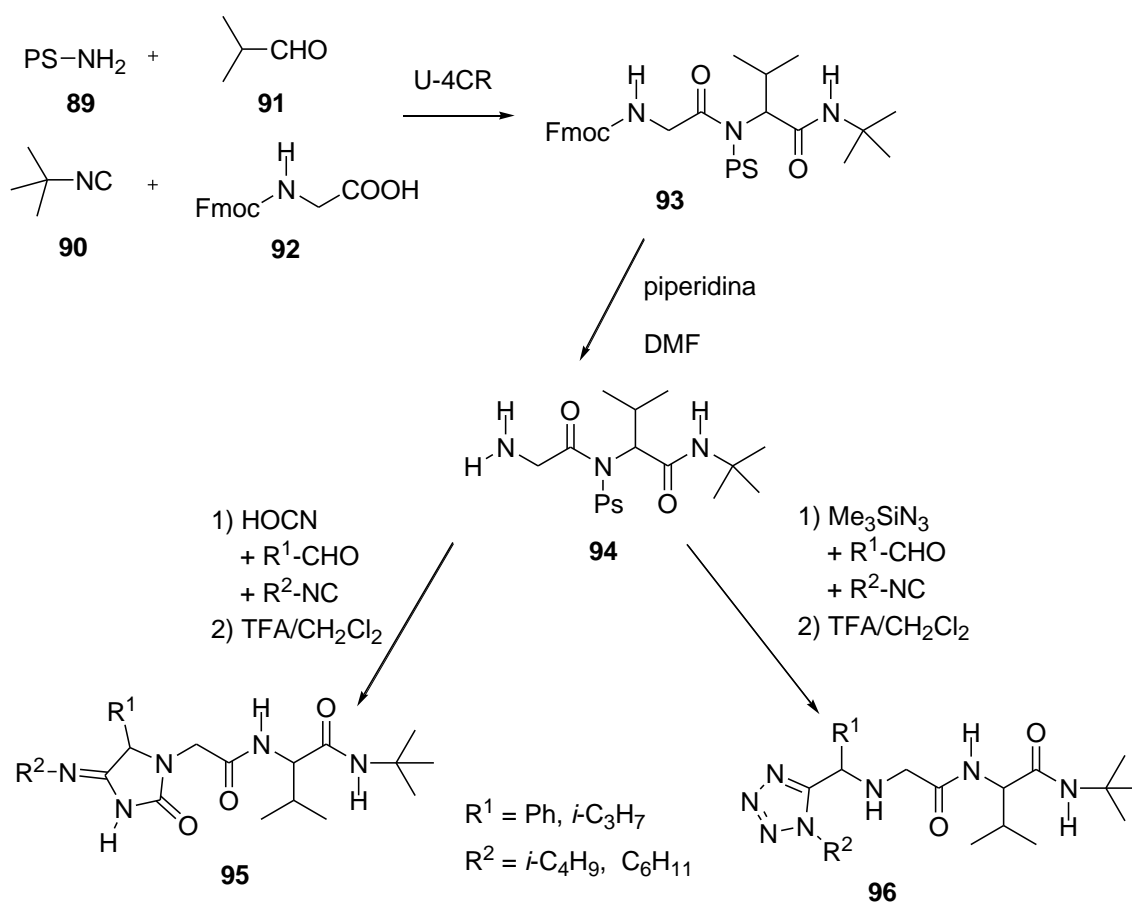
Por su parte, investigadores de Procter & Gamble Pharmaceutical introdujeron la combinación de dos reacciones de MCR: las de Petasis y Ugi, ambas reacciones usan reactivos comerciales generando de este modo alta variabilidad en los resultados. La reacción involucra 5 componentes; en la primera etapa se obtiene un aminoácido **87** mediante la reacción de Petasis (una reacción tipo Mannich) a partir de un ácido carboxílico **85**, una amina **84** y un derivado del ácido borónico **86**, en la segunda etapa el aminoácido generado se combina con un aldehído y un isonitrilo a través de una reacción de Ugi. La purificación se realiza hasta el producto final generando las aza- β -lactamas **88**. Aunque hasta ahora los rendimientos son moderados, el método resulta prometedor,³⁴ Esquema 27.



Esquema 27. Síntesis de las aza- β -lactamas

Este método expande considerablemente la versatilidad de las reacciones de multicomponentes para la preparación de una gran cantidad y diversidad de bibliotecas para el descubrimiento de nuevos fármacos.

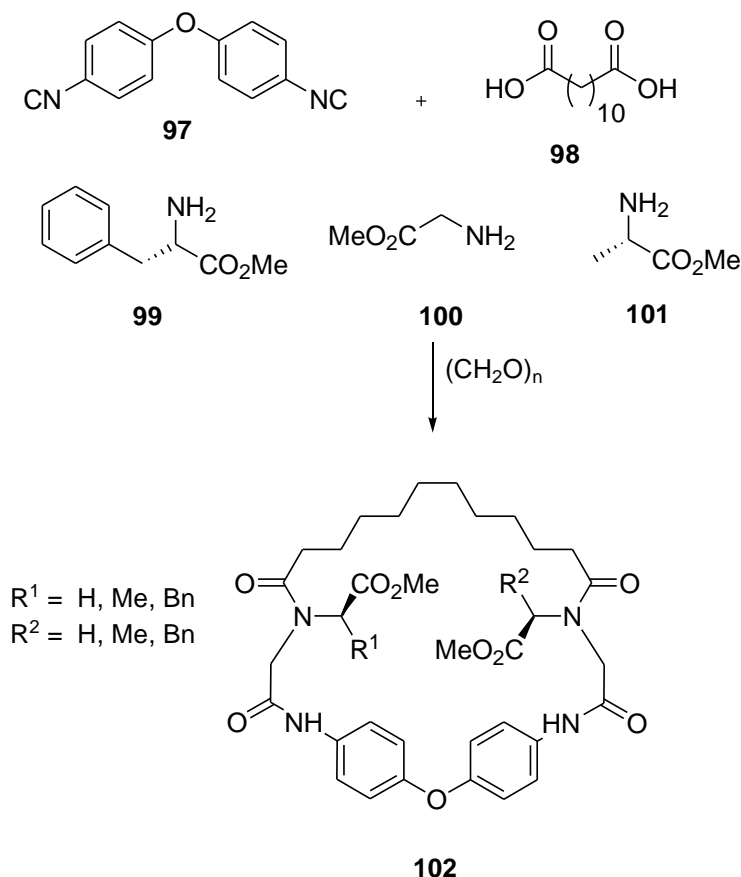
En este apartado resulta importante mencionar el trabajo de Ugi, donde investiga la formación de tetrazoles o hidantoimidias mediante dos U-4CRs. En la primera parte se forman derivados de α -aminoácidos **93** a partir de la amina unida a poliestireno (PS) **89**, el isonitrilo **90**, el aldehído **91** y el ácido carboxílico **92**; seguido de la remoción del grupo protector (Fmoc) con piperidina en CH_2Cl_2 . La segunda parte de la síntesis consta de la reacción de **94** con un aldehído, un isonitrilo y trimetilsililazida o ácido cianico y así obtener derivados de hidantoina **95** y derivados de tetrazoles **96**, Esquema 28.³⁹



Esquema 28. Síntesis de hidantoina y derivados de tetrazoles

2.8 Síntesis de macrociclos

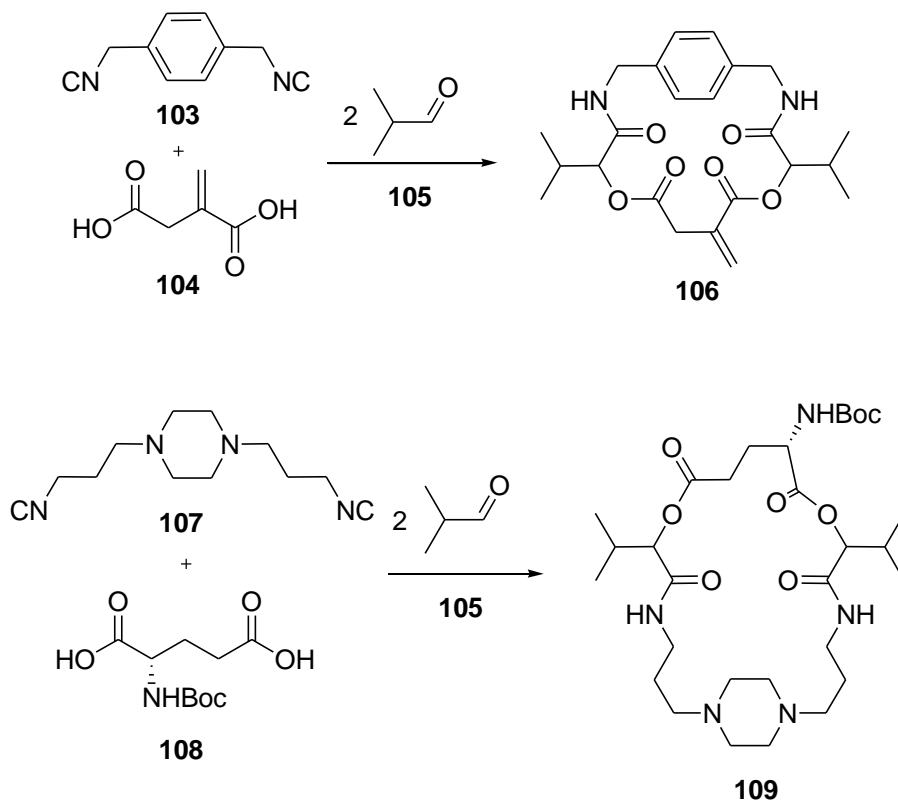
Es posible la síntesis de macrociclos **102** mediante la reacción de Ugi a través del diariléter **97**, diácido **98** y cualquiera de las tres diferentes aminas (**99**, **100**, **101**) mostradas en el Esquema 29, generando una biblioteca de macrociclos con aplicación biológica y reconocimiento molecular o en la química supramolecular.^{40a,b}



Esquema 29. Síntesis de macrociclos mediante la reacción de Ugi

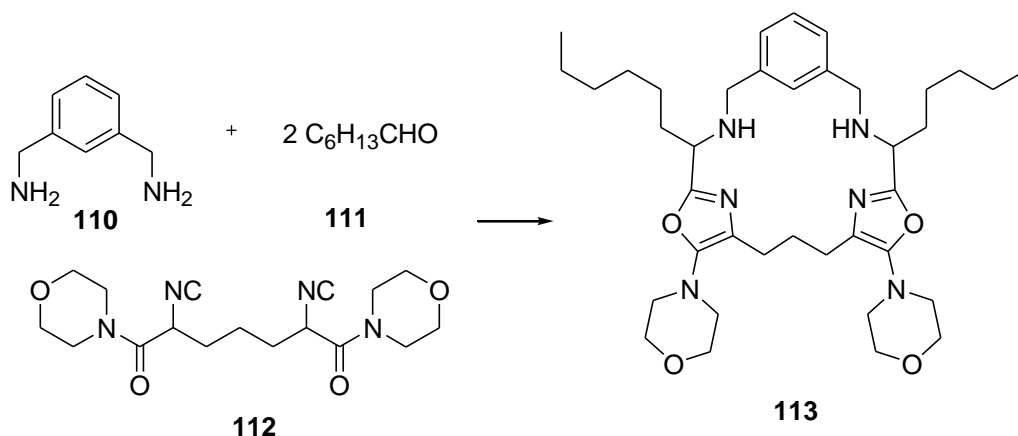
La síntesis de heterociclos no es exclusiva de Ugi, en principio es aplicable a todas las reacciones de multicomponentes capaces de generar diversidad y complejidad de productos. Esto es especialmente interesante debido a la diversidad de grupos que pueden incorporarse en un macrociclo, por lo que con el paso del tiempo se han generado sorprendentes y complejos macrociclos lo que acuñó un nuevo concepto dentro de las reacciones de multicomponentes, denominado “Macro ciclización Multicomponente Multiple” incluyendo la construcción de bloques bifuncionales (MiBs) accediendo a macrociclos con alta variedad de grupos funcionales y sustituyentes en un solo paso.^{40b}

El éxito en la síntesis de estos macrociclos es debido al uso de los grupos bifuncionales, tal es el caso de la reacción de Passerini, donde es posible hacer las combinaciones diácido/diisonitrilo, diácido/dialdehído, y dialdehído/diisonitrilo. En el Esquema 30 se ejemplifica la combinación diácido/diisonitrilo de la reacción de Passerini-MiBs generando varias macrolactonas **106** y **109** a partir de materias primas comerciales o de fácil disponibilidad.⁴¹



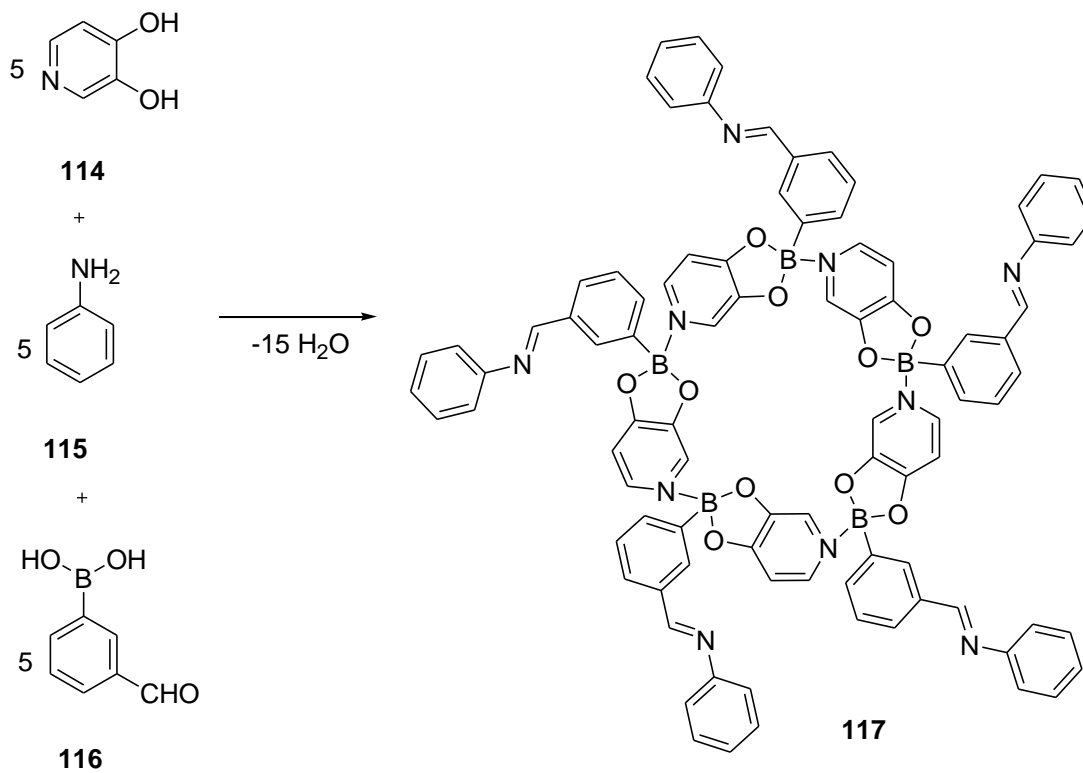
Esquema 30. Reacción de Passerini-MiBs generando varias macrolactonas

Zhu publicó la síntesis de macrociclos del tipo ABC **113** los cuales contienen oxazoles (Esquema 31). Donde se empleó *meta*-xilendiamino **110**, *n*-heptanal **111** y diisonitrilo **112**, la reacción se llevó a cabo en metanol y catalizadores como LiBr, CSA, NaBr, Sb(OMe)₃ con rendimientos moderados. En esta síntesis se forman seis enlaces y dos oxazoles como parte del nuevo macrociclo, incrementando de este modo la complejidad de los nuevos macrociclos; también se presenta como una síntesis ecológica y con una economía de átomos dado que sólo se pierden dos moléculas de agua conservando el resto de los componentes.⁴²



Esquema 31. Macrocilos del tipo ABC

Severin reportó la preparación de macrociclos pentaméricos **117** a través de la condensación de ácidos borónicos **116**, anilina **115** y 3,4-dihidroxipiridina **114** dando el macrociclo **117**, donde cinco boronatos se encuentran unidos mediante enlaces dativos N→B; donde al menos tres reactivos intervienen para generar el macrociclo por un autoensamblaje, Esquema 32.⁴³



Esquema 32. Preparación de macrociclos pentaméricos

2.9 Aspectos significativos de óptica no lineal

Los fenómenos de óptica no lineal están basados en las respuestas generadas por materiales que son irradiados por haces de luz de alta intensidad, como el emitido por un láser, un fenómeno no lineal es la generación del segundo armónico, en donde la frecuencia del haz que atraviesa un material con propiedades no lineales es duplicada, así entonces si incide un haz de 1200 nm la respuesta no lineal generada por el material es un haz de 600 nm.⁴⁴

Los materiales con propiedades no lineales (NL) tienen importantes aplicaciones, en la telecomunicación, en el procesamiento de información, procesamiento de imágenes e interruptores ópticos, esto implica que diversos materiales orgánicos o inorgánicos sean investigados por sus propiedades de óptica no lineal. Dentro de los primeros materiales empleados en el área de óptica no lineal están los de origen inorgánico como por ejemplo, el niobato de litio (LiNbO₃)^{44b} que ha sido por excelencia el material más usado y emblemático, debido a su respuesta de óptica no lineal, sin embargo este suceso no ha dejado que otros tipos de materiales sean estudiados con el mismo propósito. En las últimas dos décadas los compuestos orgánicos han llamado la atención de los investigadores por sus respuestas no lineales, las cuales son rápidas y algunas veces son de igual magnitud que sus antecesores inorgánicos, aunque su principal ventaja sobre los materiales inorgánicos es la amplia flexibilidad en el diseño y en algunos casos su fácil preparación. Entre los compuestos de origen orgánico que se han empleado están moléculas organometálicas, cristales líquidos, dendrímeros y polímeros. Específicamente Farfán y colaboradores han incursionado en esta área con compuestos orgánicos que en su gran mayoría contienen átomos de boro,⁴⁵ así mismo se investigó la posibilidad de controlar sus respuestas con la preparación de estructuras con la funcionalidad de interruptores.

Los compuestos orgánicos que han generado una mejor respuesta no lineal, son aquellos que contienen un sistema π conjugado, además se ha observado que los que contienen grupos electroattractores y electrodonadores (sistema D- π -A) son más eficientes. Ejemplos típicos son la *para*-nitroanilina **118** y el dimetilaminonitroestilbeno **119** (Figura 3), generalmente el incremento de la fuerza de los grupos atractores y donadores, así como la longitud del sistema conjugado favorece la respuesta no lineal.⁴⁴

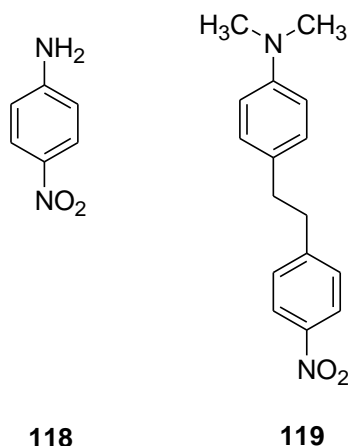


Figura 3.

Se han publicado una serie de compuestos de boro **120** enlazados a un sistema π derivados de bases de Schiff con una respuesta no lineal moderada (Figura 4),^{45a} por otra parte derivados de estaño^{45b} **121** mejoraron sus propiedades de ONL respecto a los de boro, esto fue atribuido al hecho de que los derivados de estaño son más planos, lo cual no necesariamente es un requisito para una mejor respuesta de ONL. Los factores que si influyen en el incremento de las propiedades de óptica no lineal en compuestos orgánicos son: la posición de los grupos donador-aceptor(D-A), la naturaleza de los grupos (D-A), la longitud y estructura del sistema π , y grupos espaciales no centrosimétricos en el sistema cristalino.

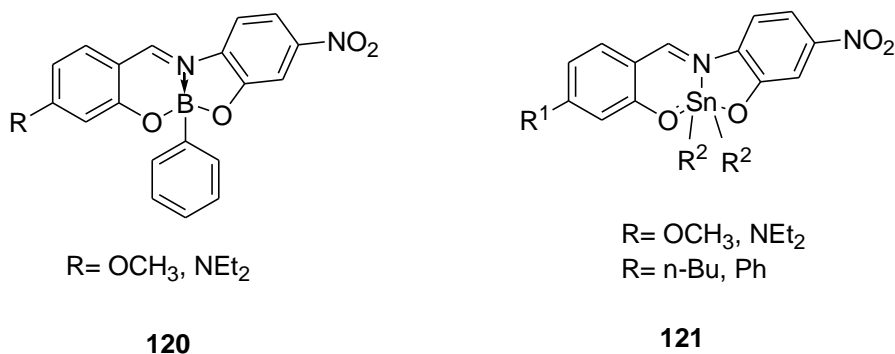


Figura 4

Sin duda con todo lo descrito anteriormente, las contribuciones de las MCR's en el área de química orgánica resultan trascendentes y variadas, siendo Ugi uno de los protagonistas más sobresalientes, de tal forma que todo esto resulta alentador para incursionar en este campo, por tal motivo hemos propuesto los siguientes objetivos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Desarrollar nuevas metodologías para sintetizar nuevos heterociclos mediante reacciones de multicomponentes, a partir de aldehídos, aminas y diferentes isonitrilos.

3.1 Objetivos Particulares

1. Estudiar la reactividad del grupo imino en boronatos derivados de bases de Schiff con diferentes isonitrilos para lograr su adición y generar nuevos heterociclos.
2. Emplear la metodología de multicomponentes para realizar la síntesis de 2-imino-1,4-benzoxazinas, a partir de salicilaldehído, *orto*-aminofenoles y diferentes isonitrilos.
3. Evaluar la actividad antimicrobiana de las benzoxazinas obtenidas y sus propiedades de óptica no lineal de los heterociclos del tipo “push-pull”.
4. Sintetizar benzofuranos a partir de bases de Schiff y el isocianuro de *para*-toluensulfonilmetilo (TosMIC). Y realizar la síntesis en un solo paso a partir de TosMIC, salicilaldehído y diferentes aminas vía una metodología de multicomponentes.

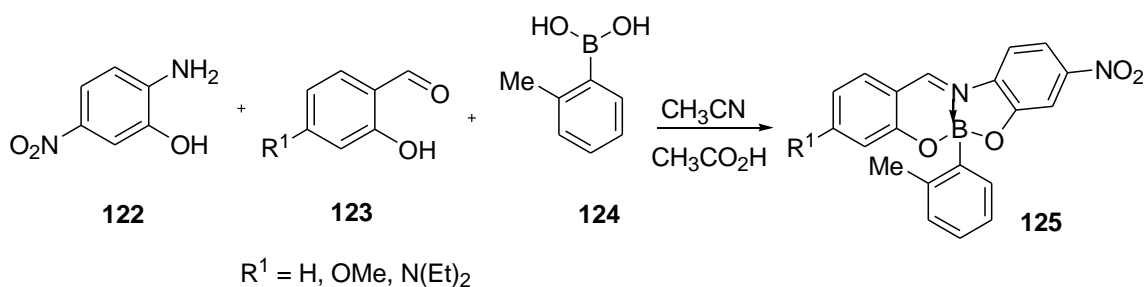
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de 2-iminobenzopirano mediante la adición de 2,6-dimetilfenilisonitrilo a boronatos

Dada la importancia biológica de diferentes derivados de benzopiranos e iminobenzopiranos, se han realizado esfuerzos en torno a su síntesis, donde frecuentemente es observado el uso de la condensación de Knoevenagel. Por ejemplo, una ruta publicada por Ammar y colaboradores indica que los iminobenzopiranos pueden ser preparados mediante la reacción de salicilaldehído con arilacetoniros catalizadas con resinas básicas (Amberlita IRA 900).⁴⁶

Asimismo los 2-imino-2*H*-1-benzopiranos fueron preparados a través de la condensación de salicilaldehído y cianoacetamidas usando piperidina como catalizador. Además los 2-imino-2*H*-1-benzopiranos fueron activos como agentes anti-inflamatorios,⁴⁷ y también pueden ser obtenidos con salicilaldehído y malonitrilo.⁴⁸ Una serie de benzopiranos mostraron inhibir el crecimiento de células de melanoma, sugiriendo que pueden ser atractivos en intervenciones quimioterapéuticas.⁴⁹

Como se ha reportado, la condensación de Knoevenagel es muy útil en la síntesis de este tipo de compuestos, por lo tanto se propuso una nueva ruta para sintetizar 2-iminobenzopiranos, donde uno de los componentes fue el 2,6-dimetilfenilisonitrilo, además de un heterociclo de boro, los cuales pueden ser sintetizados en un solo paso, a partir del aminofenol **122**, los aldehídos **123** y el derivado de ácido fenil borónico **124** en ácido acético (Esquema 33).⁵⁰ Los boronatos derivados de bases de Schiff muestran enlaces dativos intramoleculares N→B donde se puede observar un incremento en la polarización del enlace C=N, lo que permite realizar adiciones nucleofílicas sobre el carbono imínico, como por ejemplo de cetonas⁵¹ y reactivos de Grignard.⁵²

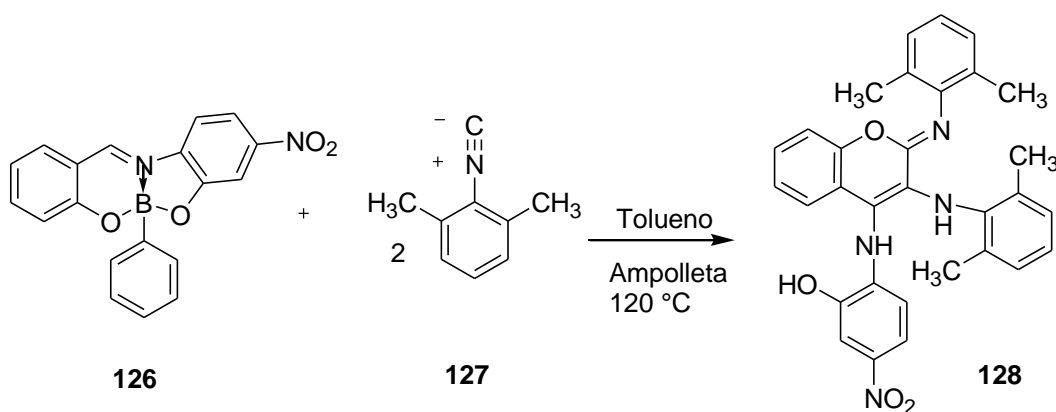


Esquema 33. Síntesis boronatos en un solo paso

Para llevar a cabo la síntesis del 2-iminobenzopirano **128** fue necesario realizar lo siguiente. Primero se realizó la adición de 2,6-dimetilfenilisonitrilo **127** al boronato **126** (Esquema 34), donde se probaron diferentes condiciones de reacción para la adición del isonitrilo sobre los compuestos de boro. En los experimentos 1 a 3 (Tabla 1), no mostraron evidencias de la adición del isonitrilo, ya que mediante RMN ^1H se observaba el protón imínico en 9.01 ppm característico del compuesto de boro, entonces fue necesario usar tolueno en una ampollita cerrada a 120 °C en un baño de aceite durante 24 horas lo que permitió obtener el 2-iminobenzopirano **128** con un rendimiento de 70 %.

Tabla 1. Diferentes condiciones de reacción de la síntesis del 2-iminobenzopirano

Experimento	Disolvente	T (°C)	Tiempo	Rendimiento (%)
1	THF	T. Ambiente y reflujo	5 días	-
2	Cloroformo	T. ambiente	17 horas	-
3	Tolueno	Reflujo	24 horas	-
4	Tolueno	120, ampollita	16 horas	70



Esquema 34. Síntesis del 2-iminobenzopirano **128**

La caracterización del nuevo compuesto **128** se realizó con ayuda de las siguientes técnicas, en IR se observaron las bandas de los grupos funcionales OH, NH, así como C=N. En masas de alta resolución se observó el ion molecular esperado. En el espectro de RMN ^1H (Figura 5) se observaron los protones correspondientes al compuesto **128**, con una señal doble de doble asignada para el HC-31 en 7.68 ppm, una señal doble para el protón H-29 en 7.49 ppm, así como una señal en 6.30 ppm asignada para HC-32 y señales traslapadas para el resto de los protones aromáticos entre 7.4 y 6.7 ppm, y en la parte alifática los metilos del 2-iminobenzopirano.

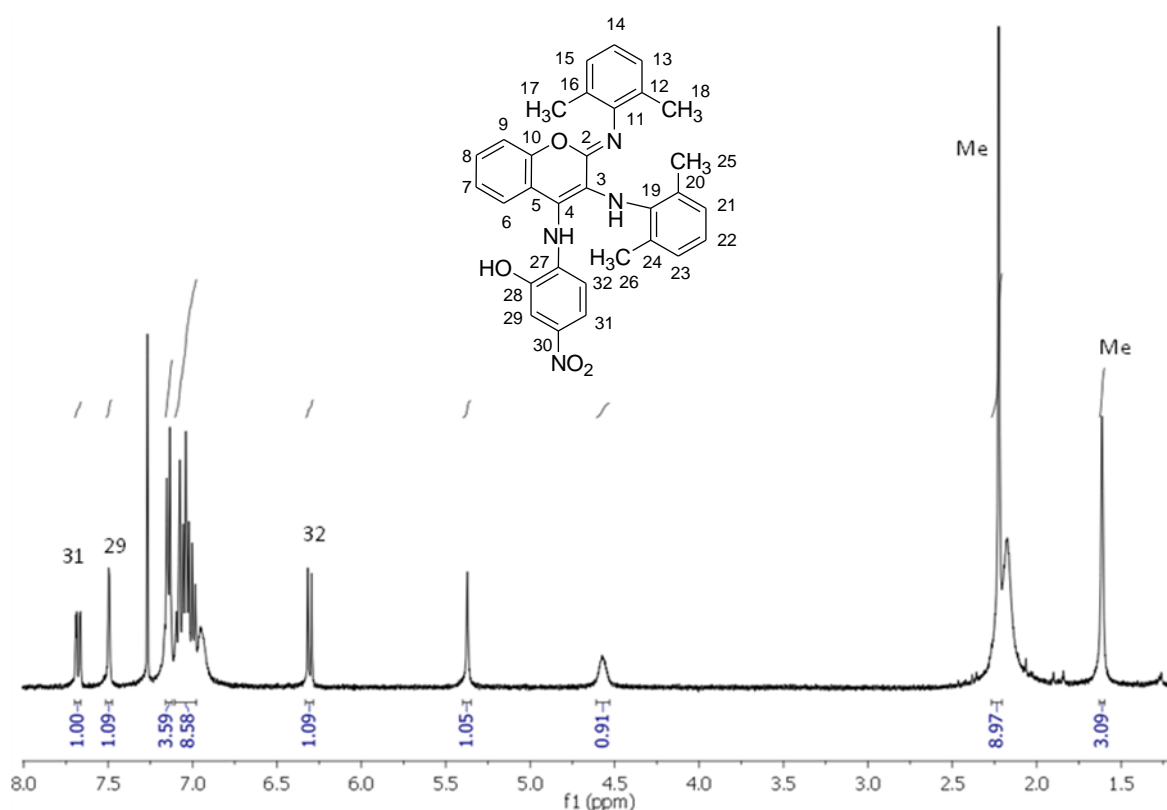


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **128**

El análisis de difracción de rayos-X del compuesto **128** confirmó la estructura que habíamos propuesto a partir de la RMN. En el apéndice se resumen los datos cristalográficos. El cristal fue obtenido a través de la evaporación lenta de una mezcla de acetato de etilo:hexano (3:2). El análisis de la estructura cristalina mostró que el fragmento O1-C2-C3-C4-C5-C10 determina la formación de un heterociclo de seis miembros, sustituido en tres de sus posiciones (C2, C3 y C4), en dos de las cuales, el

sustituyente es generado a partir del isonitrilo, adquiriendo tanto la forma de amina (sustitución en C3) como imina (sustitución en C2), mientras que la tercer sustitución (C4) de tipo imina proviene del fragmento del 2-amino-5-nitrofenol (Figura 6).

El 2-iminobenzopirano **128** cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial $P 2_1/c$, con distancias para C(2)-C(3) y C(3)-C(4) de 1.472(4) y 1.366(4) Å respectivamente con diferencia notable entre ambas, ya que la primera corresponde a un enlace sencillo y la segunda a un doble enlace. También podemos ver claramente los dos tipos de enlace, C-N y C=N. La menor distancia de enlace y que por tanto sugiere un enlace más corto corresponde para C(2)=N(1) 1.267 (3) Å, un valor muy cercano a lo reportado por Volmajer para compuestos similares con distancias de 1.260(2) y 1.2884(4) Å,⁴⁸ mientras que la distancia para C(3)-N(2) y C(4)-N(3) son de 1.363(4) y 1.420(3) Å respectivamente, indicando que se trata definitivamente de enlaces sencillos.

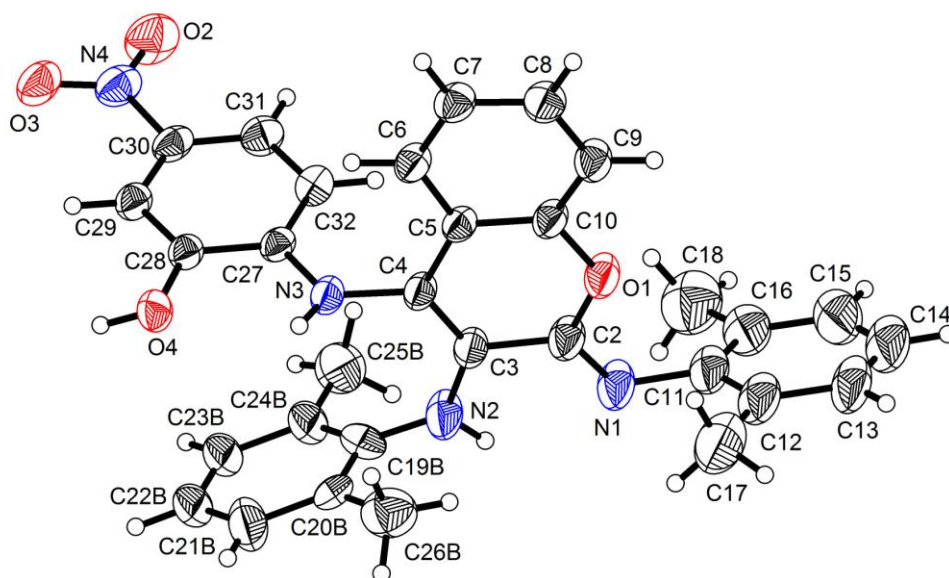


Figura 6. Perspectiva molecular de **128**

La figura 7 muestra las “interacciones de hidrógeno intramoleculares” del compuesto **128**, donde existen tres diferentes tipos de interacciones de hidrógeno, entre N(3)-H(3)···O(4), C(6)-H(6)···N(3) y N(2)-H(2)···N(1), cuyas distancias hidrógeno-aceptor ($H\cdots A$) son de 2.25, 2.58 y 2.23 Å respectivamente, todas menores a la suma de los

radios de van der Waals, y las distancias donador-aceptor ($D\cdots A$) son de 2.65, 2.89 y 2.67 Å respectivamente. Si consideramos las respectivas distancias para cada interacción, se puede sugerir que las interacciones intramoleculares que involucran a los grupos amino (N2 y N3) como donadores de hidrogeno son más fuertes en comparación con la que involucra a C6 como donador.

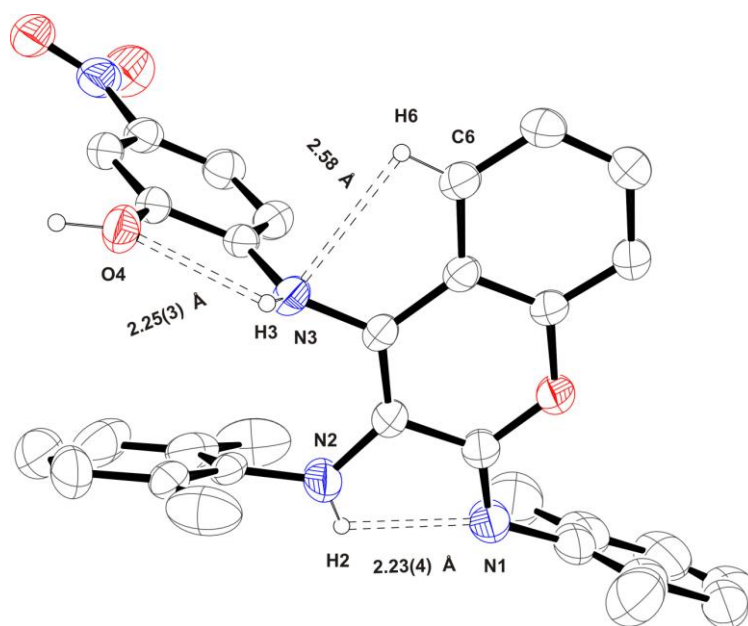
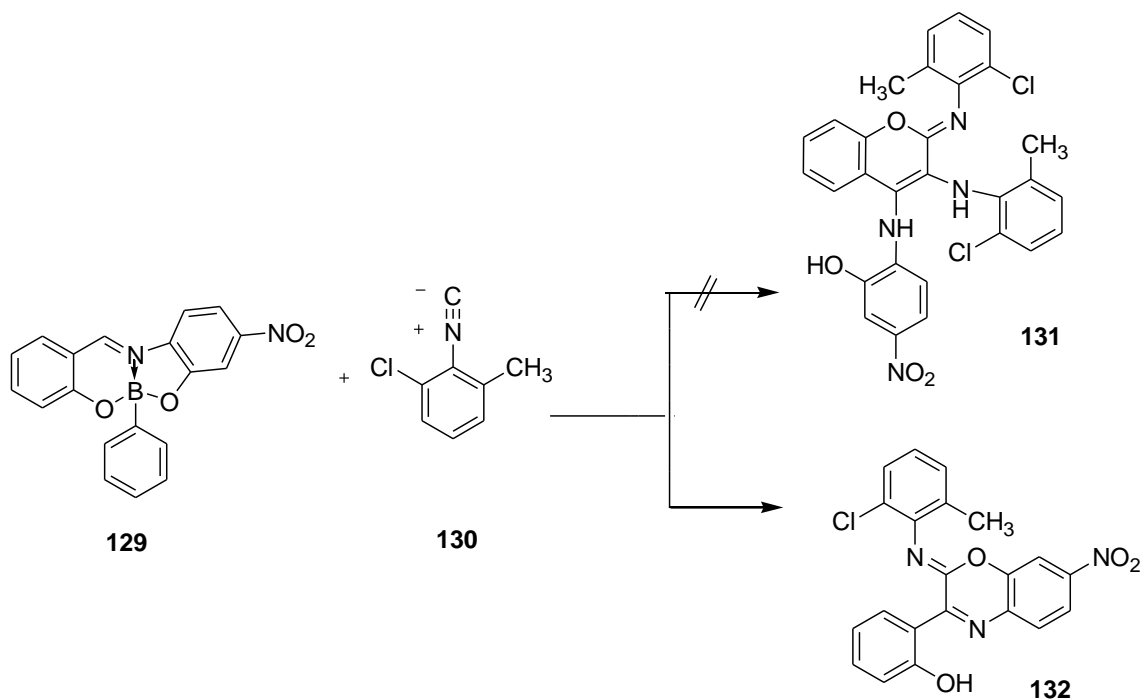


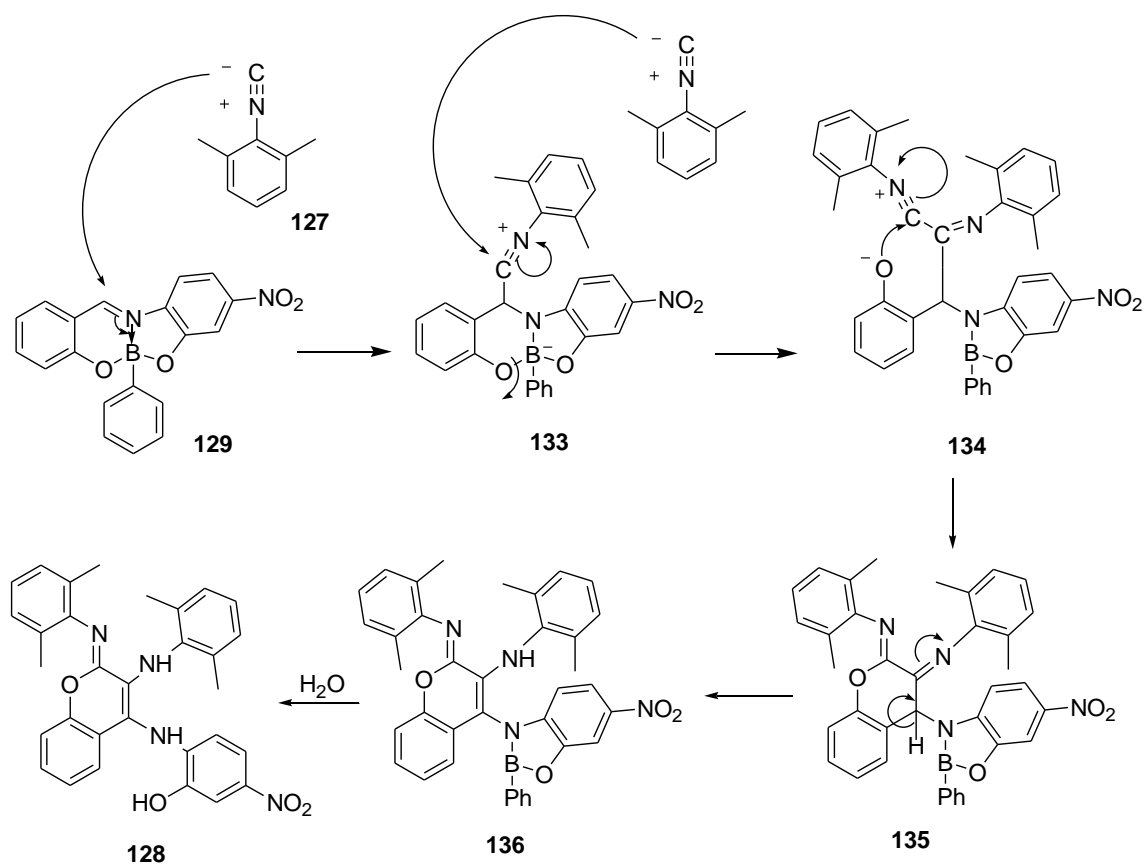
Figura 7. Perspectiva molecular de **128**

Por otro lado, también se realizó la reacción con el 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo **130** y el boronato **129** (Esquema 35), pero en este caso únicamente se observó la benzoxazina **132** con un bajo rendimiento (18 %), no así el 2-iminobenzopirano correspondiente **131**. Esto muestra una diferente reactividad del boronato frente a dos isonitrilos diferentes, generando dos heterociclos distintos, un iminobenzopirano y una iminobenzoxazina.



Esquema 35. Adición de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo sobre el boronato **129**

El mecanismo de reacción propuesto se muestra en el Esquema 36, la presencia del enlace de coordinación $N \rightarrow B$ resulta relevante, ya que este hecho modifica considerablemente que se genere el 2-iminobenzopirano y que dos moléculas de isonitrilo se adicionen sobre el carbón imínico. El primer paso consiste en la adición de la primera molécula de isonitrilo sobre el enlace $C=N$ generando el intermediario **133**, donde la carga negativa es soportada por el boro, posteriormente una segunda molécula de 2,6-dimetilfenilisonitrilo se adiciona sobre el carbono del primer isonitrilo para dar la especie **134**, la cual lleva a cabo la adición del fenóxido sobre el carbón de la segunda molécula del isonitrilo para generar el dihidrobenzopirano **136** que por pérdida del ácido fenilborónico da el producto final **128**.

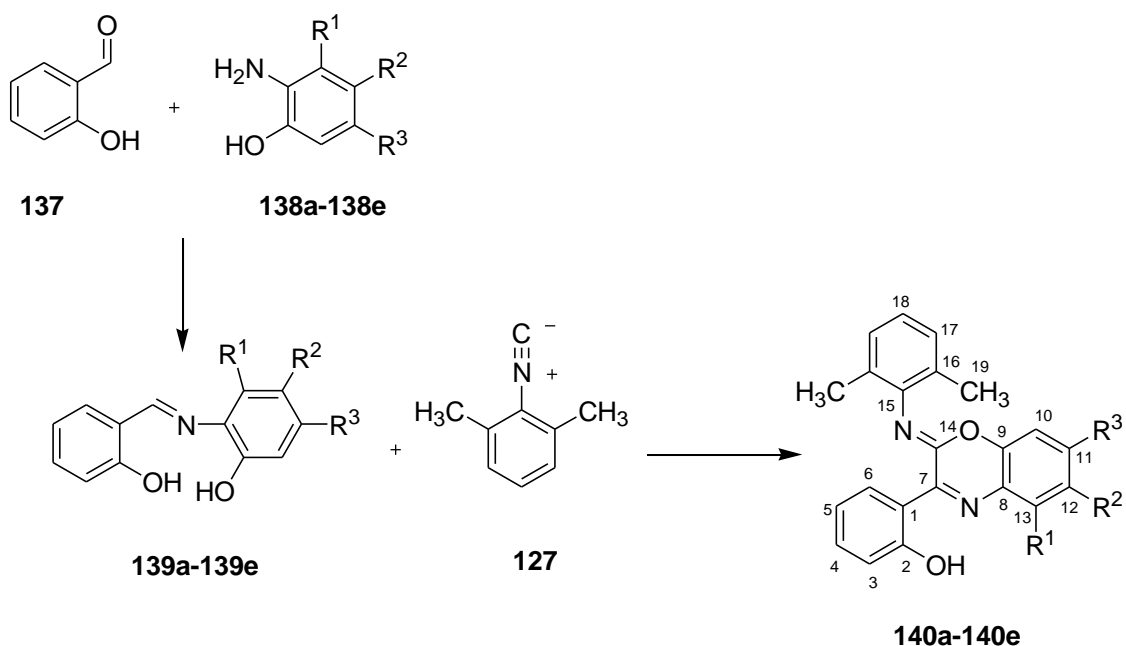


Esquema 36. Mecanismo propuesto para la formación del 2-imino-benzopirano

Estos resultados dieron pauta para poder explorar la reactividad de 2,6-dimetilfenilisonitrilo y de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo sobre bases de Schiff y observar su comportamiento con dichas bases.

4.2 Síntesis de imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2,6-dimetilfenilisonitrilo

Primero se inició con la síntesis de imino-1,4-benzoxazinas en dos pasos, la primera etapa fue la síntesis de las bases de Schiff (**139a-139e**) preparadas de acuerdo a lo reportado en la literatura,^{51,53} y la segunda etapa fue la adición de 2,6-dimetilfenilisonitrilo a las correspondientes bases de Schiff **139a-139e** en una ampollita cerrada en tolueno anhidro a 120 °C (Esquema 37), ya que se consideró que las iminas son intermediarios en la síntesis de las iminobenzoxazinas, en este tipo de reacciones



	R ¹	R ²	R ³	Rend. (%)
a	H	H	NO ₂	33
b	H	Cl	H	45
c	H	H	H	47
d	CH ₃	H	H	43
e	H	H	CH ₃	41

Esquema 37. Síntesis de 2-imino-1,4-benzoxazinas a partir de bases de Schiff.

Es importante destacar que los rendimientos de la síntesis de las benzoxazinas en etapas fueron moderados (33 % a 47 %), por lo tanto con el fin de mejorar los rendimientos se realizó la síntesis empleando reacciones de multicomponentes y poder obtener las 2-imino-1,4-benzoxazinas **140a-140e**, sin aislar las bases de Schiff.

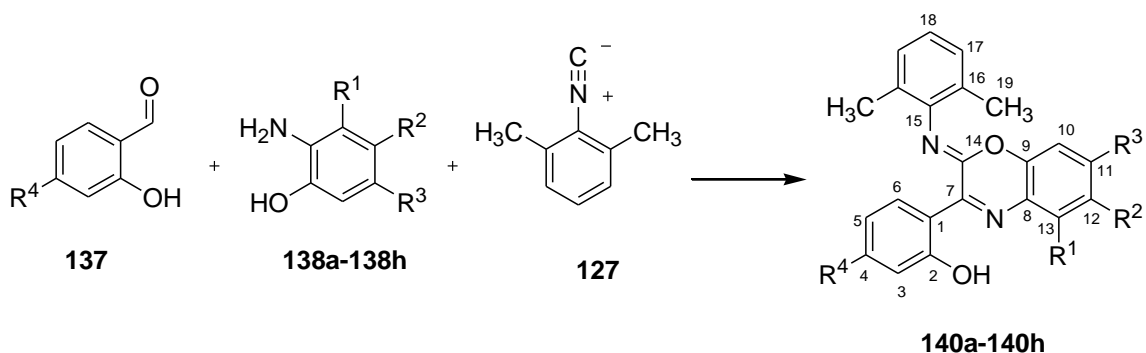
Consecuentemente, después de realizar la reacción en ampollita, se buscaron diferentes condiciones de reacción con el propósito de optimizarla, y también buscar condiciones

de reacción más suaves, para lo cual se realizaron los experimentos que se muestran en la Tabla 2, con la amina **138b**, el aldehído **137** y el 2,6-dimetilfenilisonitrilo **127** usando diferentes aditivos. En el caso del experimento 4, no se observó la benzoxazina. El mejor resultado fue en el experimento 2, usando tolueno y cantidades equimolares de NH₄Cl con lo cual se obtuvo 93 % de rendimiento, por lo que éstas fueron las condiciones que se usaron para la síntesis de las benzoxazinas **140a- 140g**.

Tabla 2. Optimización de la síntesis de iminobenzoxazinas

Experimento	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Aditivo	Rendimiento
1	Tolueno	Reflujo	4 días	Et ₃ N	53
2	Tolueno	Reflujo	3 días	NH ₄ Cl	93
3	CH ₂ Cl ₂	T. ambiente	9 días	-	67
4	Tolueno	T. ambiente	3 días	CSA	0

CSA: ácido alcanforsulfónico



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	H	H	NO ₂	H
b	H	Cl	H	H
c	H	H	H	H
d	CH ₃	H	H	H
e	H	H	CH ₃	H
f	H	<i>t</i> -Bu	H	H
g	H	NO ₂	H	H
h	H	H	NO ₂	OCH ₃

Esquema 38. Preparación de 2-imino-1,4-benzoxazinas en un solo paso.

Se procedió entonces a realizar la síntesis de benzoxazinas utilizando el salicilaldehído, diferentes *orto*-aminofenoles sustituidos y el 2,6-dimetilfenilisonitrilo en tolueno anhidro usando NH₄Cl (Esquema 38), encontrándose rendimientos del 72 % al 93 % excepto para **140d** (45 %) probablemente debido al efecto estérico. Las MCR's se llevaron a cabo en condiciones de reacción más suaves, con la adición de cloruro de

amonio el cual incrementa el rendimiento. La acidez del NH_4Cl puede explicar su habilidad para promover la reacción de Ugi de tres componentes y favorecer el ataque nucleofílico del isonitrilo, como lo explica Zhu.⁵⁴

La caracterización de las 2-imino-1,4-benzoxazinas se realizó por métodos espectroscópicos. El espectro de IR muestra las bandas características de $\text{C}=\text{N}$ en 1650 cm^{-1} . Mientras que los resultados de RMN ^1H y ^{13}C de los productos obtenidos evidenciaron la formación de un nuevo heterociclo, en la Tabla 3 se muestran los datos más relevantes de las benzoxazinas. Los espectros de RMN ^1H muestran una señal desplazada a frecuencias altas (9.12 - 9.29 ppm) asignada al H-6, comparadas con las iminas correspondientes (≈ 7.50 ppm).^{51,55} Este efecto es atribuido a la presencia de una interacción intramolecular entre el átomo de N de la imina y el H-6 de las oxazinas, esta interacción también fue observada en el análisis de rayos-X, debido a que la formación del anillo está dirigida por la existencia del puente de hidrógeno formado entre el grupo hidroxilo y el nitrógeno.

Tabla 3. Datos más importantes de RMN ^1H , ^{13}C e IR para los compuestos **140a** – **140h**

Compuesto	RMN ^1H (ppm) (H-6)	RMN ^{13}C (ppm)		IR ($\text{C}=\text{N}$) (cm^{-1})	Rend. (%) Dos-etapas	Rend. (%) Un paso
		C-7	C-14			
140a	9.19	156.9	134.0	1659, 1610	33	78
140b	9.16	154.7	129.9	1670, 1590	45	93
140c	9.18	153.4	129.0	1665, 1618	47	90
140d	9.29	151.9	135.7	1666, 1611	43	45
140e	9.17	152.2	140.4	1660, 1618	41	83
140f	9.18	153.4	128.5	1653, 1591	-	75
140g	9.12	155.7	129.1	1670, 1615	-	72
140h	9.26	155.3	138.8	1655, 1623	.	57

A manera de ejemplo se muestran solo los espectros de RMN del compuesto **140b**. En la Figura 8 el espectro de RMN de ^1H , presenta una señal doble de dobles en 9.16 ppm corresponde al protón 6, enseguida se observa una señal doble en 7.59 para H-13, una

señal doble de doble de dobles en 7.43 que corresponde al H-4, así como una señal doble de dobles en 7.27 ppm correspondiente a H-11 y en la parte alifática se ve una señal simple para los dos metilos de la benzoxazina.

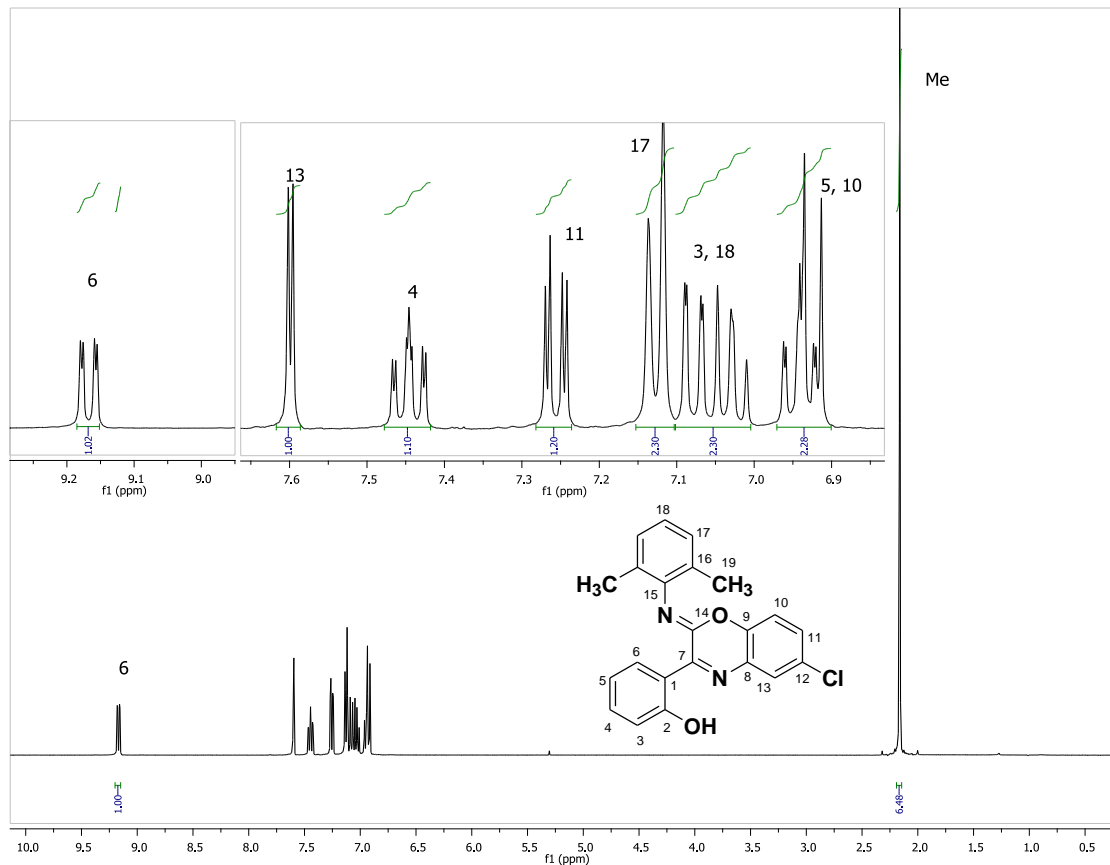


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **140b**

Por otra parte el espectro de ¹³C (Figura 9) permitió comprobar que se había formado la iminobenzoxazina debido a la aparición de 19 señales correspondientes a los 19 tipos de carbonos, por ejemplo se observa una señal en 18.7 ppm asignada al CH₃, además de las señales en 154.7, 143.1, 129.9 y 126.8 asignadas para C-7, C-8, C-14 y C-13 respectivamente.

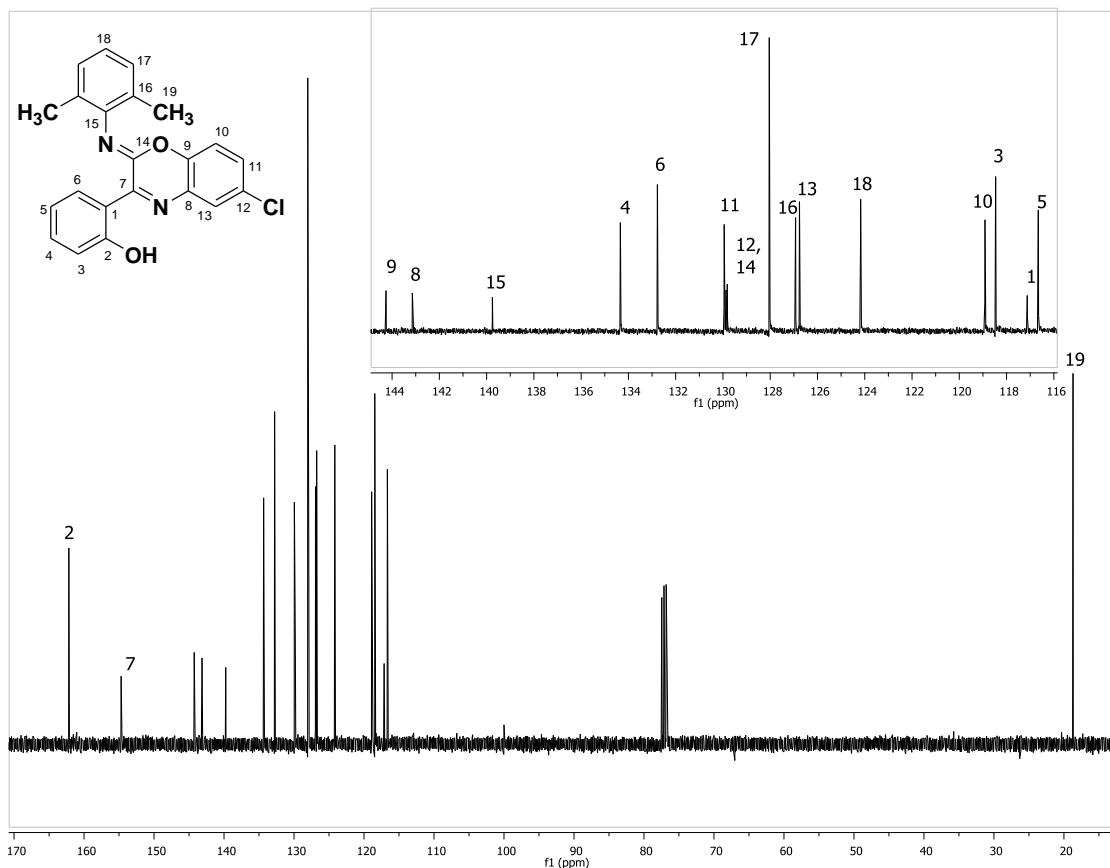
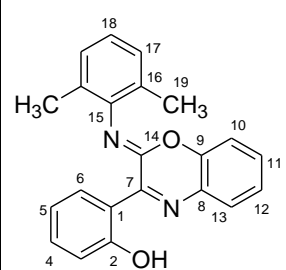


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **140b**

La asignación inequívoca de las señales de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó con ayuda de los espectros de resonancia bidimensional (COSY, HETCOR), la asignación de los carbonos cuaternarios C-7, C-8, C-9 y C-14 fueron especialmente difíciles de asignar por lo que se recurrió a una correlación a larga distancia (HMBC), resultando particularmente útil, para el caso del compuesto **140c**, donde se observó que el C-7 correlaciona con H-6 (Tabla 4), el C-14 muestra correlación con H-10 y C-9 con H-10, H-11 y H-13 (Figura 10), de este modo se realizó la asignación de todas las señales de las benzoxazinas.

Tabla 4. Correlación a larga distancia del compuesto **140c**

	Carbono	δ (ppm)	Hidrógeno	δ (ppm)
	C-7	153.4	H-6	9.18
	C-9	145.5	H-10, H-11 H-13	7.19, 7.26 7.56
	C-14	129.0	H-10	6.94-6.89

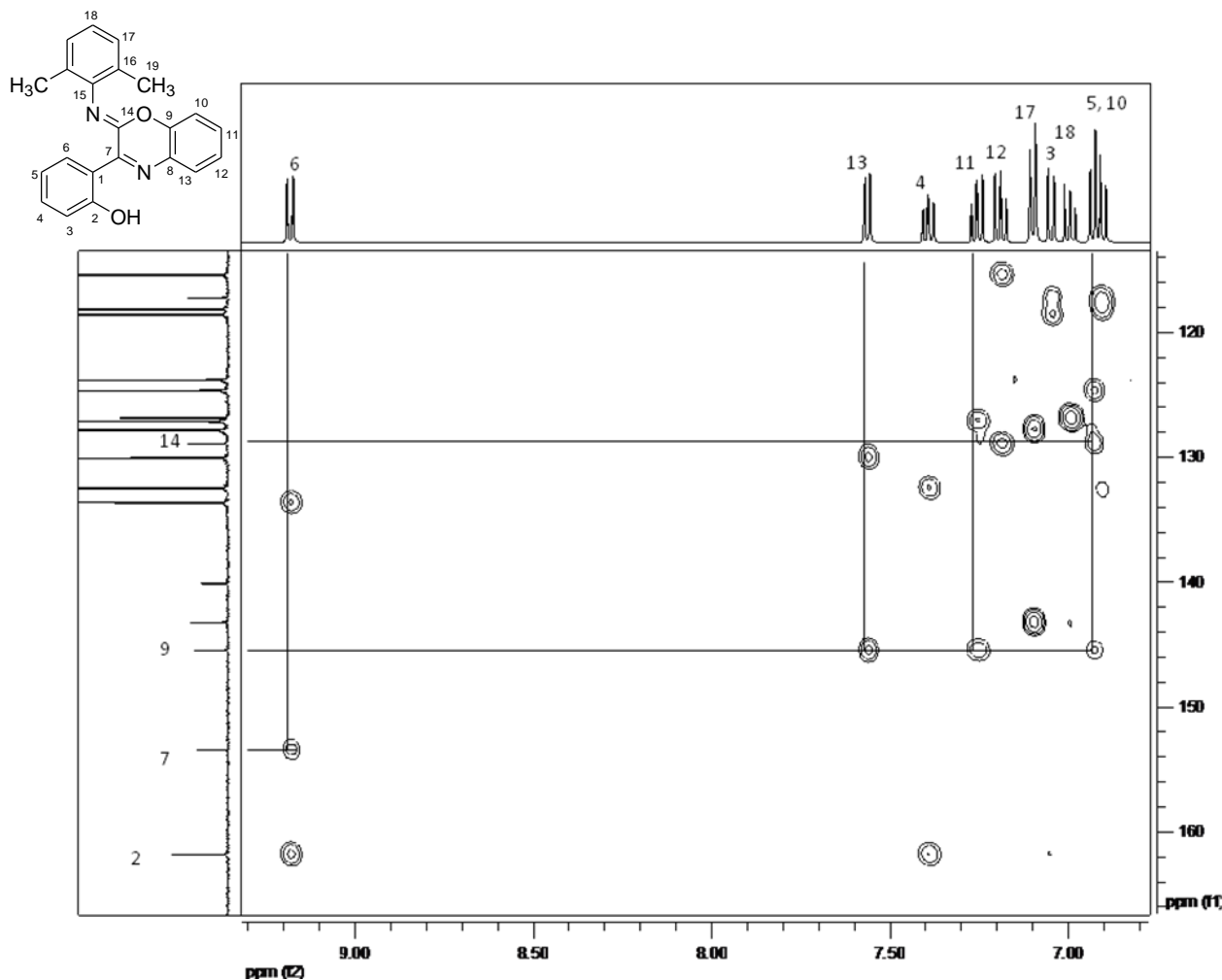


Figura 10. Espectro de HMBC (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **140c**

4.3 Estudio por difracción de rayos-X de imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2,6-dimetilfenilisonitrilo

Para todas las imino-1,4-benzoxazinas excepto para **140a** y **140h** fue posible obtener cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X (Figura 11) lo que permitió determinar su estructura con toda certeza. Los cristales se obtuvieron mediante la evaporación lenta de una mezcla de CHCl_3 -hexano para **140b**, hexano para **140c**, **140f** y **140g**, y acetona-hexano para **140d** y **140e**, los datos obtenidos se muestran en el Anexo. Todas las benzoxazinas cristalizaron en un sistema monoclinico excepto **140f** que cristalizó en un sistema ortorrómbico con grupo espacial no centrosimétrico $P 2_1 2_1 2_1$. Para el resto de los compuestos los grupos espaciales fueron $P 2_1/a$, $P 2_1/c$, $P 2_1/n$, $P 2_1/c$ y $P 2_1/n$ para **140b**, **140c**, **140d**, **140e** y **140g** respectivamente.

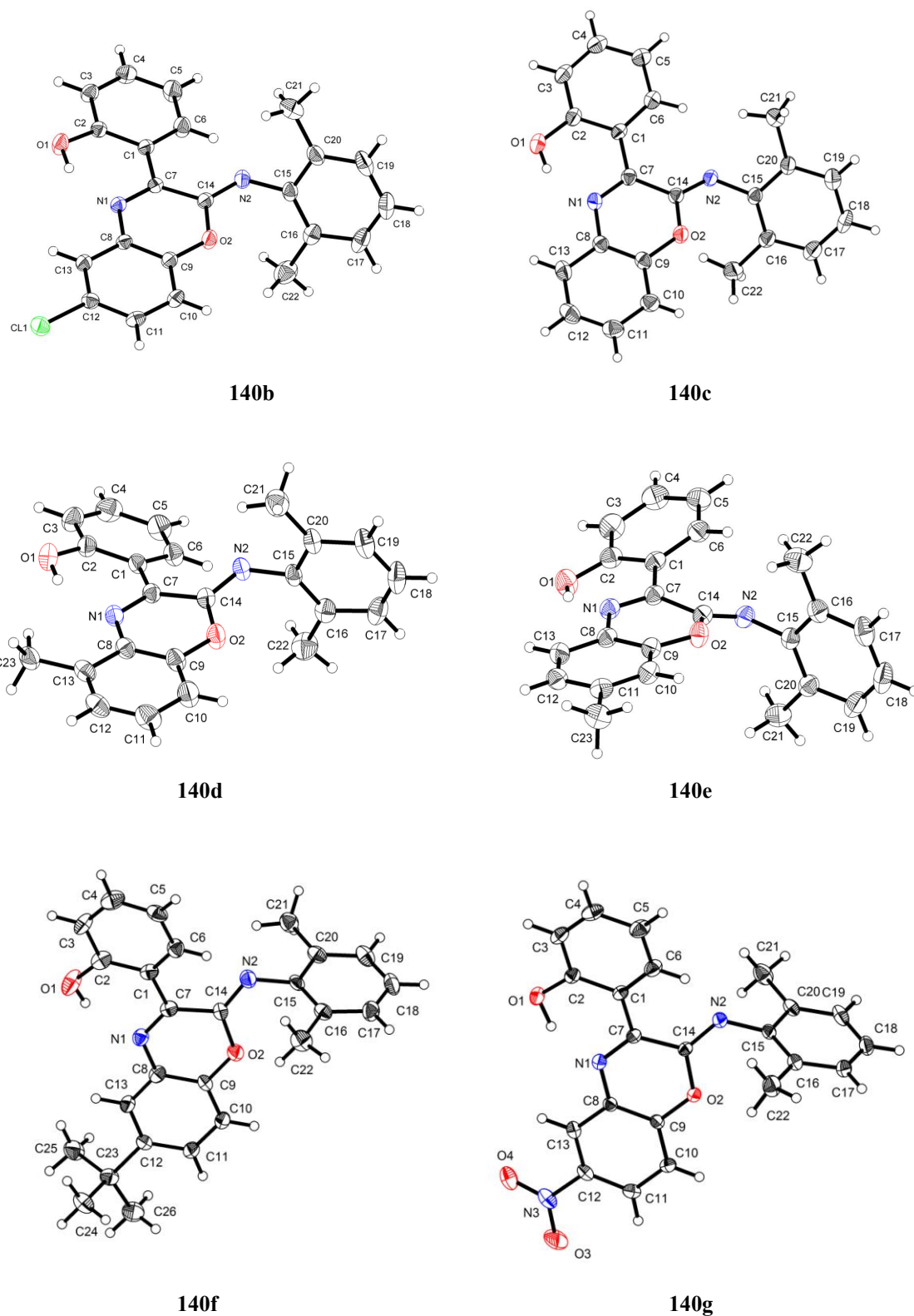


Figura 11. Perspectivas moleculares de los compuestos **140b** - **140g**.

Las distancias, ángulos de enlace y ángulos de torsión seleccionados se resumen en la Tabla 5. El análisis muestra que las distancias de enlace de C(7)-N(1) y C(14)-N(2) son

de 1.251(2) a 1.312(3) Å, las cuales están dentro de los parámetros descritos para dobles enlaces C=N.⁵⁶ Además las distancias C(7)-N(1) en la benzoxazina **140c** [1.300(3) Å] y **140e** [1.294(2) Å] son más cortas que las correspondientes iminas, 1.317(6) y 1.323(6) Å para las iminas **139c** y **139e** respectivamente,^{55,57} lo que puede ser indicativo de que hay un enlace más fuerte en estas dos benzoxazinas. Sin embargo, esa misma distancia en la benzoxazina **140b** [1.304(2) Å] y la imina **139b** [1.303(2) Å] no muestran una diferencia significativa.⁵⁸ Por otra parte el anillo de la oxazina definido por el fragmento N(1)-C(7)-C(14)-O(2)-C(9)-C(8) está muy cercano a la planaridad, y además, los ángulos de enlace involucrados N(1)-C(7)-C(14), C(14)-O(2)-C(9) y C(7)-N(1)-C(8) muestran valores muy cercanos a 120° (Tabla 5).

Tabla 5. Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) para **140b** a **140g**

Compuesto	140b	140c	140d	140e	140f	140g
Distancias de enlace (Å)						
C(1)-C(7)	1.474(2)	1.475(4)	1.491(3)	1.465(2)	1.472(6)	1.466(2)
C(7)-C(14)	1.500(2)	1.506(4)	1.490(4)	1.490(2)	1.508(7)	1.494(2)
C(7)-N(1)	1.304(2)	1.300(3)	1.312(3)	1.294(2)	1.297(6)	1.303(2)
C(8)-N(1)	1.391(2)	1.391(3)	1.396(4)	1.385(2)	1.395(6)	1.395(2)
C(9)-O(2)	1.378(2)	1.387(3)	1.393(3)	1.377(2)	1.371(6)	1.370(2)
C(14)-N(2)	1.255(2)	1.258(3)	1.257(3)	1.251(2)	1.256(6)	1.261(2)
C(14)-O(2)	1.376(2)	1.382(3)	1.371(3)	1.369(2)	1.379(6)	1.384(2)
Ángulos de enlace (°)						
N(1)-C(7)-C(1)	117.35(15)	117.4(2)	118.1(2)	118.51(14)	118.2(5)	118.21(16)
N(1)-C(7)-C(14)	119.96(15)	119.5(2)	120.0(2)	120.36(15)	120.9(4)	119.77(16)
N(2)-C(14)-O(2)	119.82(16)	119.9(2)	120.2(2)	120.58(14)	121.5(5)	119.88(15)
N(2)-C(14)-C(7)	123.15(16)	123.9(2)	123.2(3)	123.24(15)	123.5(4)	123.09(16)
O(2)-C(14)-C(7)	117.00(14)	116.2(2)	116.6(2)	116.12(14)	114.9(4)	116.98(15)
C(14)-O(2)-C(9)	121.19(13)	120.4(2)	120.2(2)	119.62(13)	121.5(4)	119.97(13)
C(7)-N(1)-C(8)	120.86(14)	121.6(2)	120.58(18)	120.25(13)	120.7(4)	120.20(15)

El análisis de la estructura cristalina en las benzoxazinas mostró la presencia de las dos siguientes interacciones intramoleculares (*D-H...A*): O(1)-H(1)···N(1) y C(6)-H(6)···N(2). En la figura 12 se pueden observar las seis benzoxazinas con distancias de 1.68 a 2.00 Å (*A...H*) y 2.512 a 2.578 Å (*D...A*) para la interacción O(1)-H(1)···N(1), mientras que para C(6)-H(6)···N(2) las distancias están entre 2.21 a 2.42 Å (*A...H*) y 2.857 a 2.936 Å (*D...A*). La cercanía entre los átomos que participan en las interacciones intramoleculares descritas explica, por qué H-6 se desplaza a frecuencias altas en el

espectro de RMN ^1H , debido a la cercanía del par de electrones del nitrógeno ocasionando un efecto de desprotección sobre el protón en cuestión.

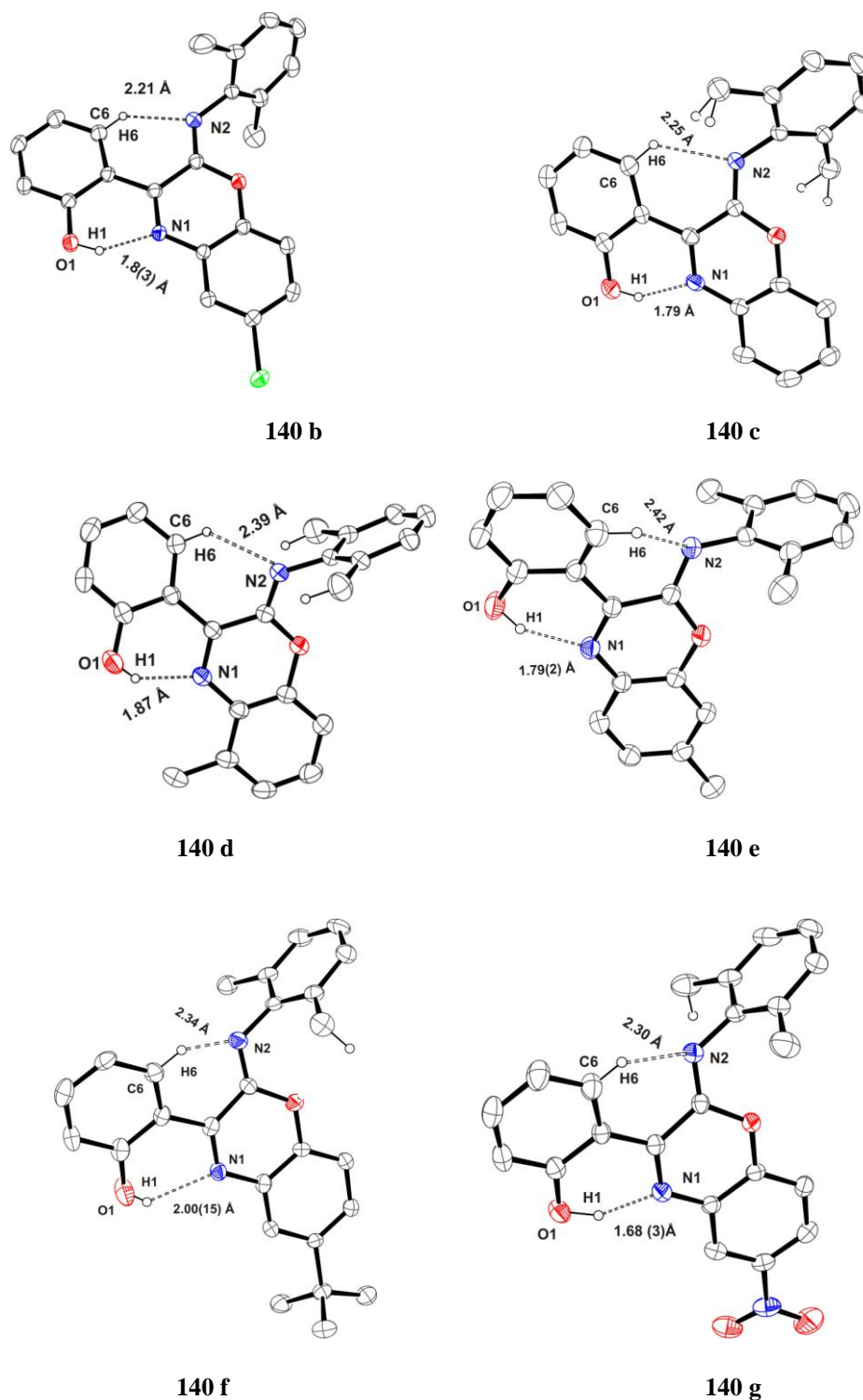
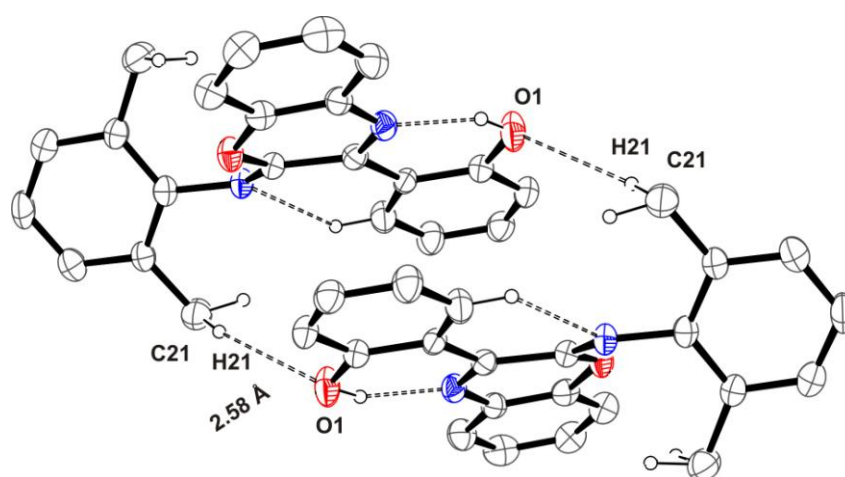
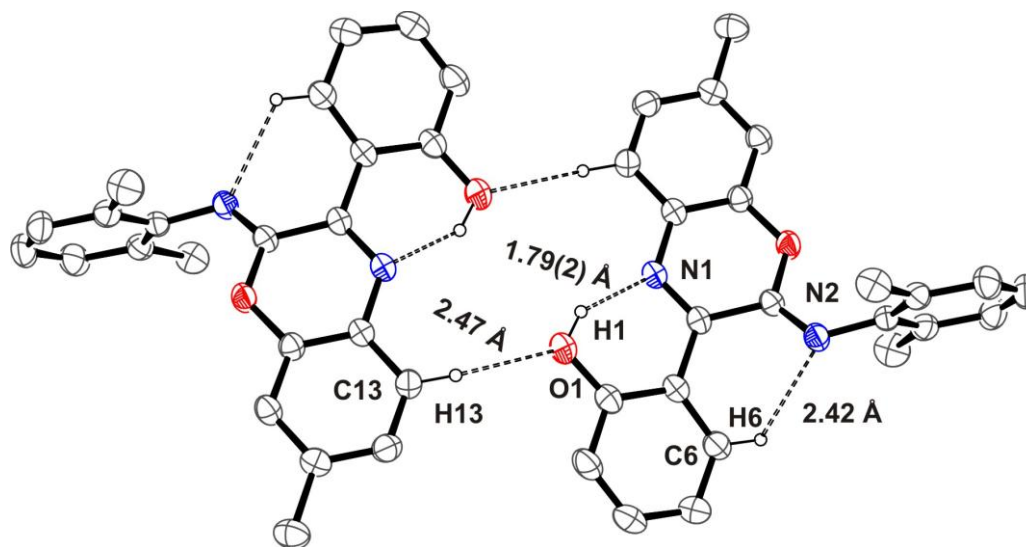


Figura 12. Perspectivas moleculares de los compuestos **140b** - **140g** mostrando las interacciones intramoleculares

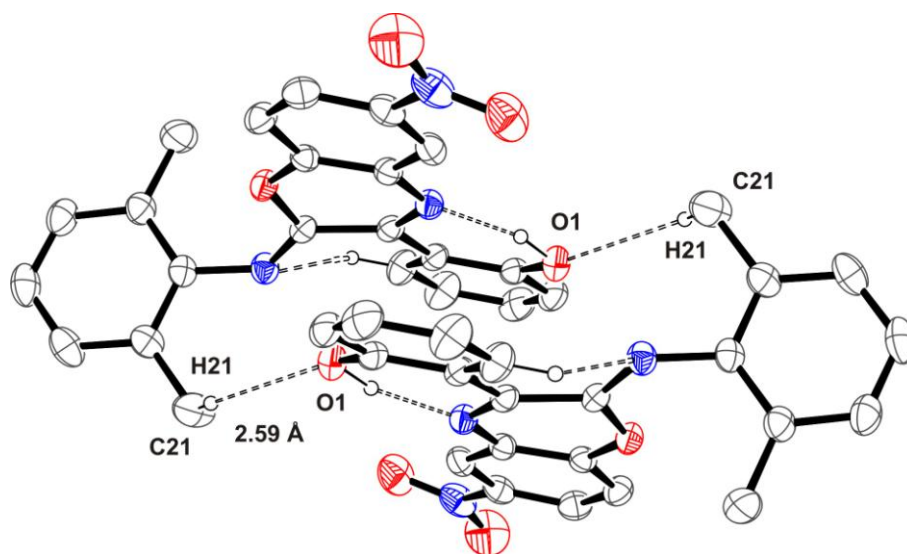
Asimismo podemos observar en la Figura 13 que las estructuras **140c**, **140e** y **140g** también muestran interacciones de tipo intermolecular, donde **140c** y **140g** exhiben una cercanía entre C(21)-H(21)⋯O(1) con distancias (A⋯H) de 2.58 y 2.59 Å respectivamente, estas distancias son menores a la suma de los radios de van der Waals (2.72 Å)⁵⁹ manteniendo unidas dos moléculas de benzoxazinas. Por otra parte la benzoxazina **140e** mostró también la presencia de una interacción de hidrógeno intermolecular C(13)-H(13)⋯O(1) con distancia de 2.47 Å (A⋯H).



140 c



140 e

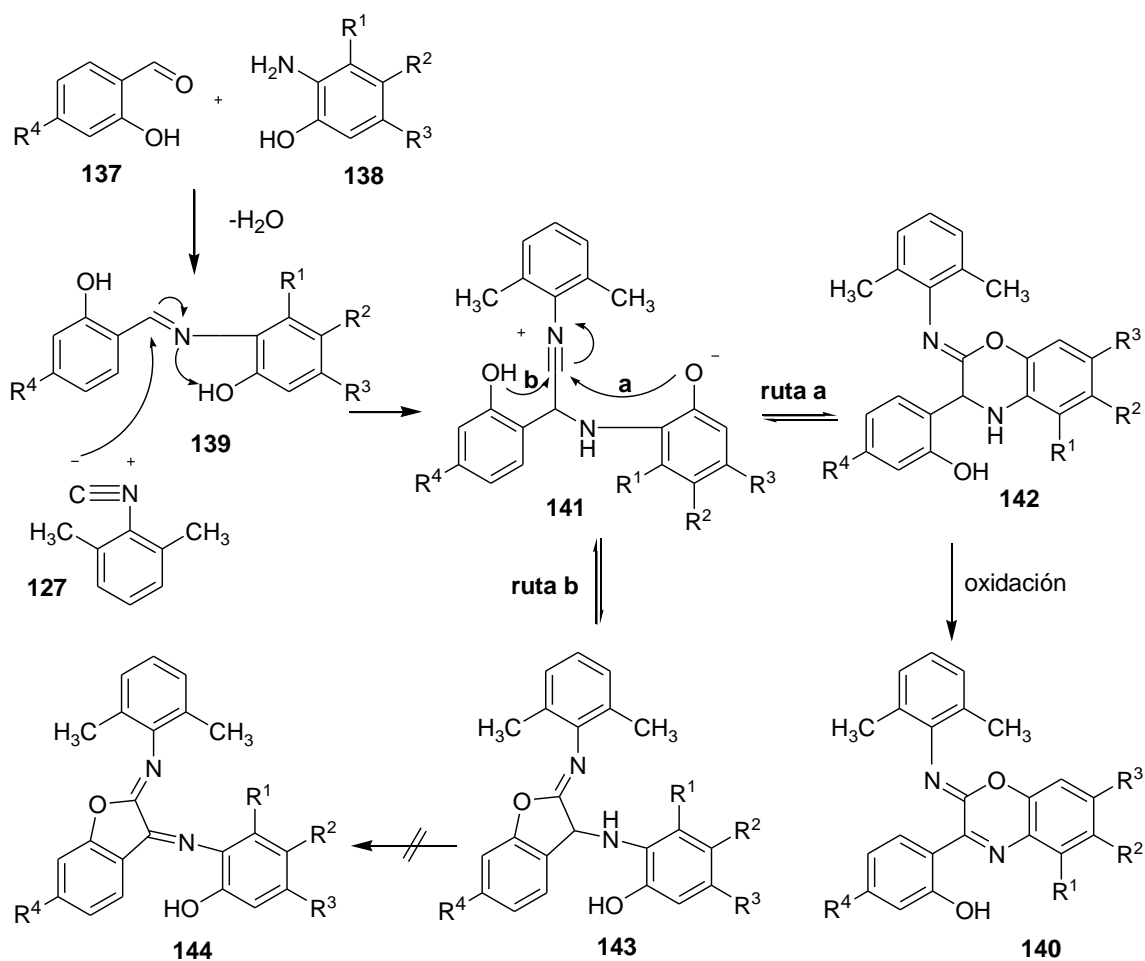


140 g

Figura 13. Perspectivas moleculares de los compuestos **140c**, **140e** y **140 g** mostrando las interacciones intermoleculares

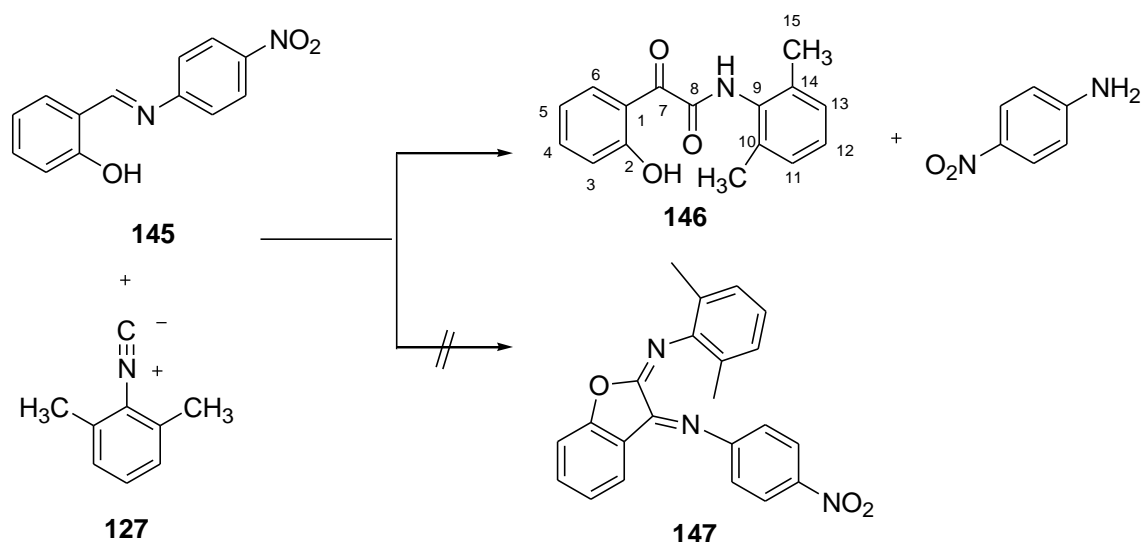
4.4 Estudio mecanístico de las benzoxazinas y síntesis de una oxoacetamida

Una propuesta del mecanismo que explica la formación de las 2-imino-1,4-benzoxazinas se muestra en el Esquema 39, este involucra la condensación de salicilaldehído **137** con el aminofenol **138** para dar la base de Schiff **139**, seguido del ataque del isonitrilo **127** para formar el intermediario **141** el cual sufre un ataque nucleofílico por parte del oxígeno proveniente del *orto*-aminofenol al carbón electrofílico para generar un anillo de seis miembros (ruta **a**). La otra ruta involucra la formación de imino-1-benzofurano, el cual podría ser resultado de una adición nucleofílica del oxígeno proveniente del salicilaldehído para dar el intermediario **143**, sin embargo, este producto no se observó. La formación del anillo de seis miembros es probablemente termodinámicamente más favorable que el anillo de cinco miembros. Por otro lado la transferencia del hidrógeno del *orto*-aminofenol que está formando un anillo de seis miembros debe ser más fácil que la transferencia del protón del salicilaldehído (Esquema 39).



Esquema 39. Mecanismo propuesto para la formación de benzoxazinas.

Por otra parte para determinar el papel que juega el grupo hidroxilo de los *ortho*-aminofenoles, se preparó la base de Schiff **145**, a partir de la *para*-nitroanilina y el salicilaldehído, posteriormente se adicionó el isonitrilo **127**. La reacción se llevó a cabo en ampollita cerrada durante 16 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno y dio la 2-oxoacetamida **146** con un rendimiento de 37 %. La formación de este compuesto está de acuerdo con el mecanismo propuesto por Yavari y Djahaniani,⁶⁰ pero no se obtuvo el benzofurano **147** (Esquema 40). Por lo tanto, el hecho de no contener el grupo hidroxilo en la amina aromática genera un producto diferente a las benzoxazinas, lo que indica que la presencia del grupo hidroxilo en *orto* es indispensable. Este hecho refuerza nuestra propuesta de mecanismo por lo que la reacción procede mediante la ruta **a** descrita en el Esquema 39.



Esquema 40. Síntesis de 2-oxoacetamida.

El espectro de RMN ^1H (Figura 14) muestra una señal doble de dobles en 8.66 ppm asignada al H-6, dos señales doble de doble de dobles en 7.60 y 6.98 ppm para H-4 y H-5 respectivamente, y una señal múltiple para H-11, H-12 y H-13, asimismo se observa una señal simple para los metilos en 2.30 ppm.

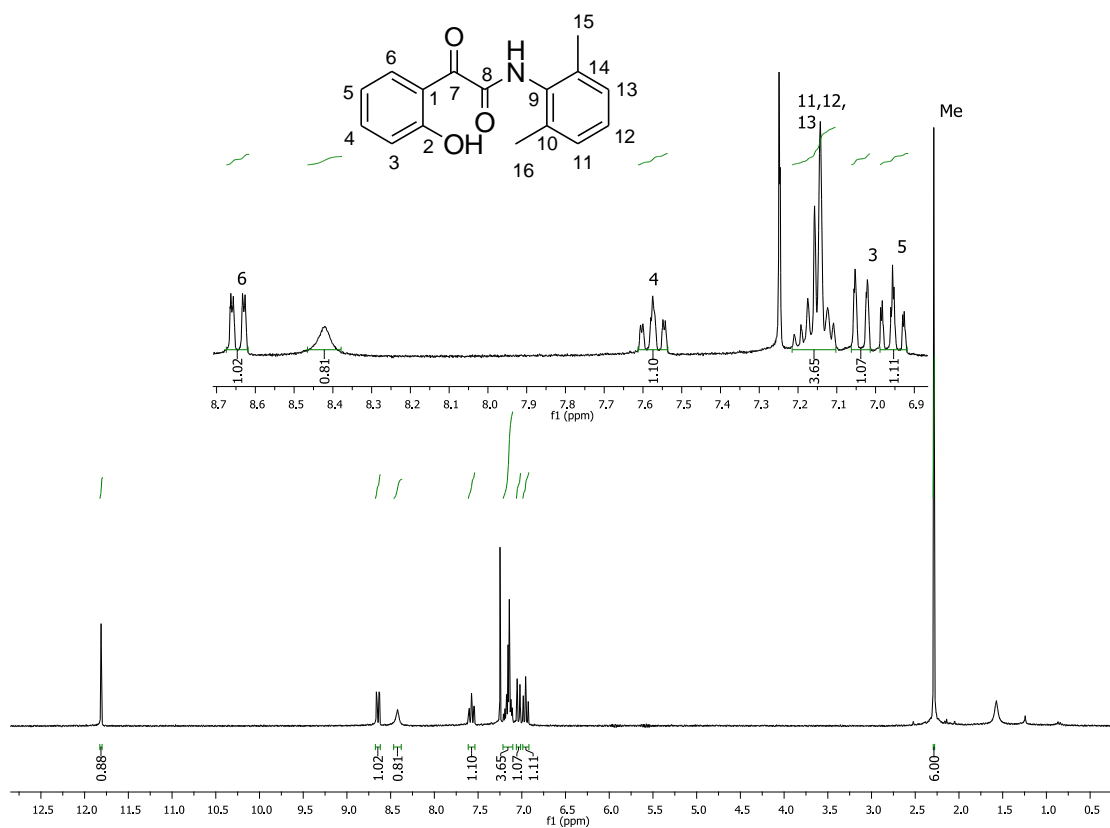


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la 2-oxoacetamida

El espectro de RMN ^{13}C (Figura 15) mostró las 13 señales diferentes correspondientes al compuesto **146**, las señales en 190.6 y 164.4 ppm demuestra la presencia de los carbonilos C-7 y C-8 respectivamente de la oxoacetamida, además de una señal en la región alifática en 18.9 ppm de los grupo metilo. Asimismo en el espectro de infrarrojo se observaron las vibraciones C=O en 1657 y 1629 cm^{-1} .

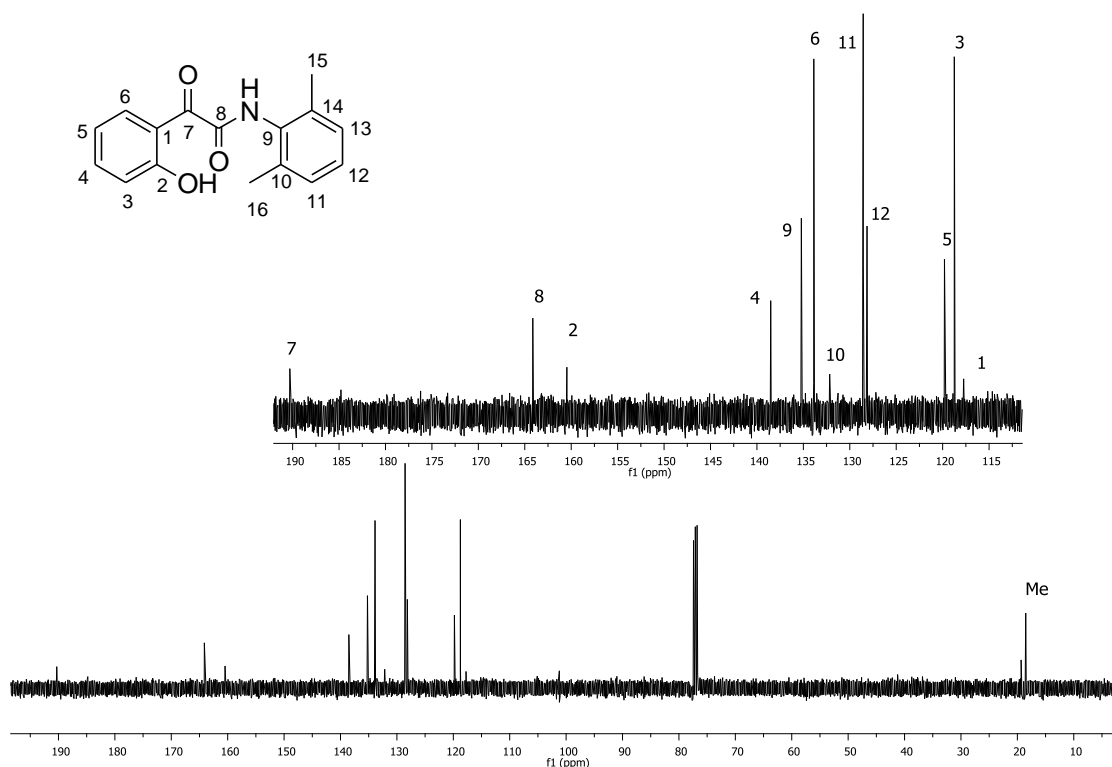


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la 2-oxoacetamida

Adicionalmente se logró obtener cristales adecuados de la 2-oxoacetamida **146**, lo que permitió efectuar su determinación estructural por difracción de rayos-X. Esta oxoacetamida cristalizó en un grupo espacial $P 2_1/c$ (Figura 16). Las distancias de enlace para C(7)-O(2) y C(8)-O(3) son 1.229(3) y 1.243(3) Å, respectivamente, y la distancia para C(8)-N(1) es de 1.324(3) Å. El compuesto cristalizó con dos moléculas por unidad asimétrica en donde se observaron interacciones intra- e intermoleculares, las intramoleculares corresponden a O(1A)-H(1A)···O(2A) y O(1)-H(1B)···O(2) con distancias de 1.64 Å y 1.82 Å ($A\cdots H$); y 2.59 Å y 2.61 Å ($D\cdots A$), mientras que las intermoleculares son entre N(1A)-H(2A)···O(3) y N(1)-H(2B)···O(3A) cuyas distancias son de 1.94 Å y 2.09 Å ($A\cdots H$); y 2.82 Å y 2.91 Å ($D\cdots A$), como se muestra en la

Figura 16a y 16b. En este compuesto, las interacciones intermoleculares N-H \cdots O permiten la formación de cadenas infinitas de moléculas.

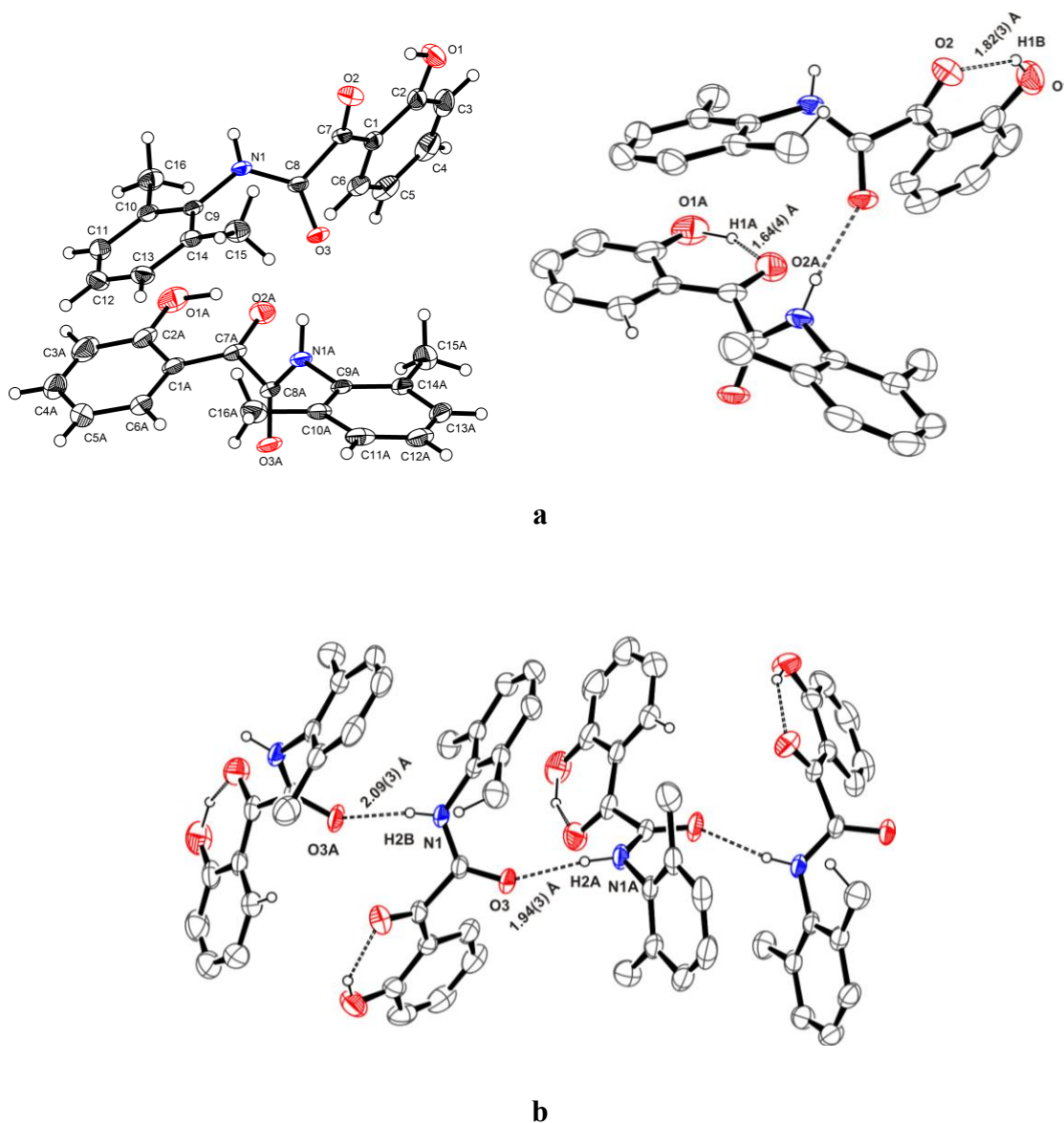


Figura 16. Perspectiva molecular para 2-oxoacetamida.

Adicionalmente las bases de Schiff reportadas **139**⁶¹ **139b**,⁵⁸ **139c**⁵⁵ y **139e**⁵⁷ muestran la existencia de una interacción intramolecular entre N(1)-H(1) \cdots O(1) para la forma ceto o O(1)-H(1) \cdots N(1) para la forma enol (Figura 17), formando un ciclo de seis miembros lo que le confiere cierta estabilidad a la base de Schiff, quedando con cierta restricción el grupo hidroxilo del aldehído para poder reaccionar. Estos datos por lo tanto respaldan la propuesta de mecanismo, quedando demostrado que el grupo hidróxilo de la amina está más disponible para que pueda llevarse a cabo el ataque

nucleofílico mediante el oxígeno del *orto*-aminofenol y generar el anillo de seis miembros de acuerdo a la ruta a descrita en el Esquema 35.

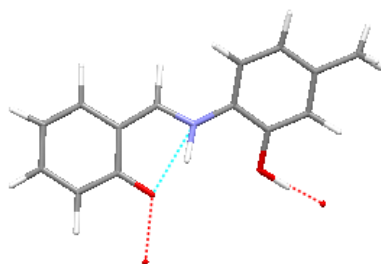


Figura 17. Interacción intramolecular de la base de Schiff.

4.5 Estudio de óptica no lineal de una benzoxazina con un sistema “push-pull”

La 2-imino-benzoxazina **140h** sintetizada en un solo paso (Esquema 34), a partir de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído con 2-amino-5-nitrofenol y el isonitrilo **127** tiene un sistema “push-pull”, es decir, un grupo electrodonador y un electroattractor unidos por un sistema π conjugado (Figura 18). Este tipo de sistemas han demostrado que pueden ser usados como materiales con propiedades no lineales (NL).⁴⁴ Con la finalidad de tener una estructura con la cual hacer una comparación de las propiedades no lineales se preparó la imina antecesora de la benzoxazina.

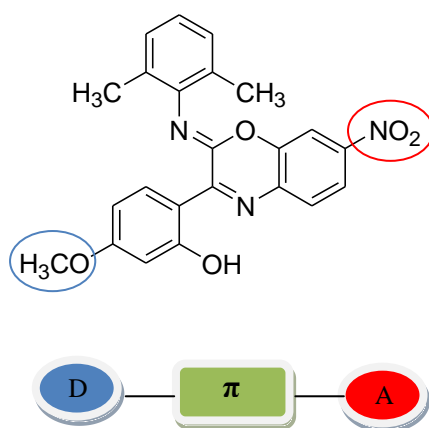
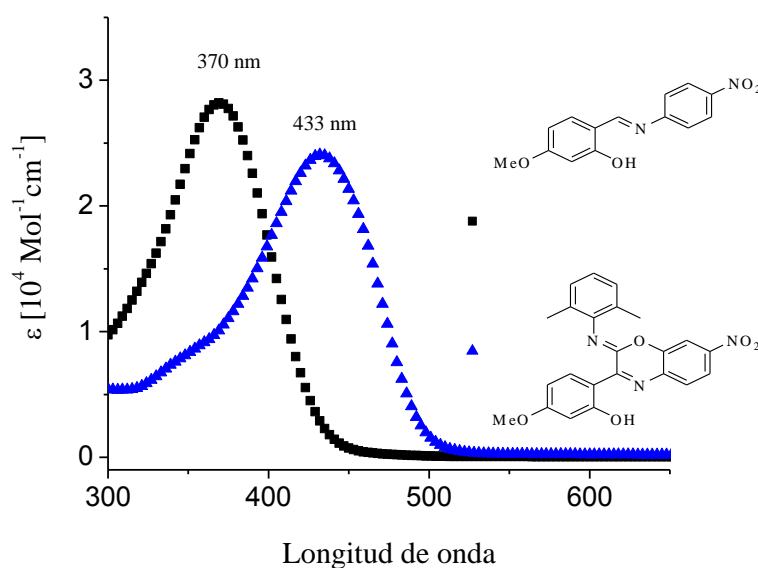


Figura 18. 2-imino-1,4-benzoxazina con un sistema “push-pull”

Los estudios de óptica no lineal (ONL), específicamente las mediciones de la generación de segundo armónico para la imina y la benzoxazina fueron llevadas a cabo

en solución por el método EFISH (Electric Field Induced Second Harmonic), el cual se basa en colocar una solución de la molécula a investigar dentro de un campo eléctrico intenso, el cual rompe la centrosimetría inherente en la solución para que al atravesar la solución con un haz láser se genere la respuesta no lineal; fueron utilizadas dos soluciones a concentración de 5 y 8 mM para la imina y la benzoxazina, respectivamente. Los resultados obtenidos es el producto $\mu\beta$ (μ momento dipolar y β primera hiperpolarizabilidad) en el cual se puede observar un incremento de casi 3 veces para la benzoxazina con respecto a la base de Schiff. En la Figura 19 se muestra el espectro de absorción de los dos compuestos en estudio donde se observa un desplazamiento batocrómico de alrededor de 60 nm para la benzoxazina, y una ligera reducción en el coeficiente de absorción molar ($\epsilon = 0.42 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). El estudio de estos dos compuestos sugiere que algunos derivados de las benzoxazinas poseen potencial en el campo de la ONL.



Compuesto	λ_{max}	$\epsilon (\times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$	$\mu\beta (\text{D esu}) \times 10^{-46}$
Imina	370	2.82	0.9
Benzoxazina	433	2.40	2.5

Figura 19.

4.6 Pruebas biológicas de las benzoxazinas

Varios derivados de las 1,4-benzoxazinas han formado parte de una importante gama de compuestos cuya actividad biológica ha sido destacada, tal es el caso reportado por Fukuda y colaboradores donde la benzoxazina **148** muestra ser útil en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en pacientes con cáncer.⁶² También existen derivados del metotrexato (**149**) que contienen en su estructura benzoxazinas y mostraron ser potentes y candidatos seguros como agentes antirreumáticos.⁶³ Además los derivados **150** en su evaluación farmacológica demostraron tener efectos cardiovasculares como potenciales agentes antihipertensivos, como se muestran en la Figura 20.⁶⁴

La actividad antimicrobiana de diversos derivados de 3,4-dihidro-3-oxo-4,6,7-trisustituidos-2*H*-1,4-benzoxazinas fueron evaluadas, los resultados microbiológicos mostraron que este tipo de compuestos inhiben el crecimiento de *Candida krusei*.⁶⁵ Por otro lado, una variedad de inhibidores aldosa reductasas ha sido descrita como fármacos potenciales para el tratamiento de complicaciones diabéticas, por lo que las 2-sustituidas-1,4-benzoxazinas **151** fueron evaluadas como inhibidores de aldosa reductasas generando resultados favorables como lo indican Tawada y colaboradores.^{66a}

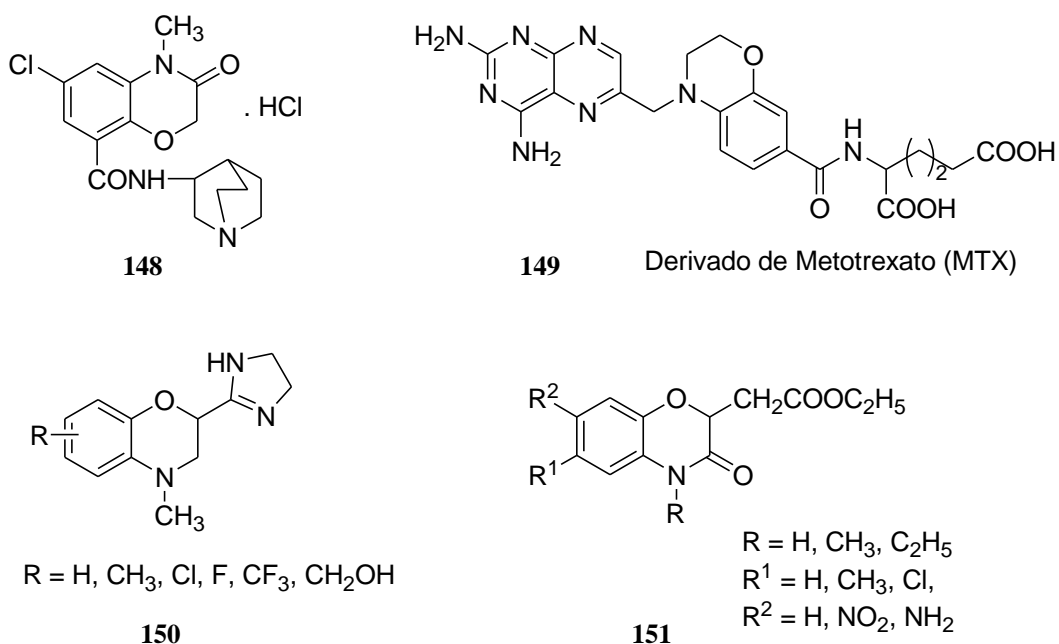


Figura 20. Derivados de 1,4-benzoxazinas con propiedades biológicas

La diversidad de derivados de 1,4-benzoxazinas ha traído consigo un gran avance en este campo de la química, en gran medida se debe a que poseen propiedades biológicas. Tomando en cuenta este importante hecho, se decidió evaluar como bactericidas los compuestos **140a** – **140e**. En la Tabla 6 se muestran las ocho bacterias que se evaluaron con las benzoxazinas.

Los resultados de la evaluación biológica de los compuestos en cepas de aislamiento clínicos resistentes a medicamentos, mostraron que, los heterociclos inhiben a *E. faecalis*, *S. aureus*, *B. cepacea* y *A. baumannii* (Tabla 6). Los compuestos **140a** y **140c** mostraron actividad en las mismas cuatro bacterias de las ocho evaluadas, mientras que en **140b**, **140d** y **140e** también, excepto para *S. aureus*. Con estos datos se puede ver que los compuestos **140a** y **140c** actúan de la misma manera, por lo que el grupo NO₂ en el compuesto **140a** parece que no es un factor que influya en la inhibición de dichas bacterias. Por otra parte los otros tres heterociclos **140b**, **140d** y **140e** tuvieron un comportamiento similar entre sí. Adicionalmente el compuesto **140e** mostró actividad biológica contra *E. Coli* al 50 % con una concentración de 50 µg/mL.

Tabla 6 Resultados de la evaluación biológica.

Panel de Bacterias	Compuesto									
	140a		140b		140c		140d		140e	
[µg/mL]	50	25	50	25	50	25	50	25	50	25
<i>Enterococcus faecalis</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsella pneumoniae</i>	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
<i>Staphylococcus aureus</i>	X	U	V	V	X	U	V	V	V	V
<i>Burkholderia cepacea</i>	X	V	X	V	X	U	X	V	X	V
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
<i>Enterobacter cloacae</i>	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
<i>Acinetobacter baumannii</i>	X	V	X	V	X	V	X	V	X	V
<i>Escherichia coli</i>	V	V	V	V	V	V	V	V	U	V

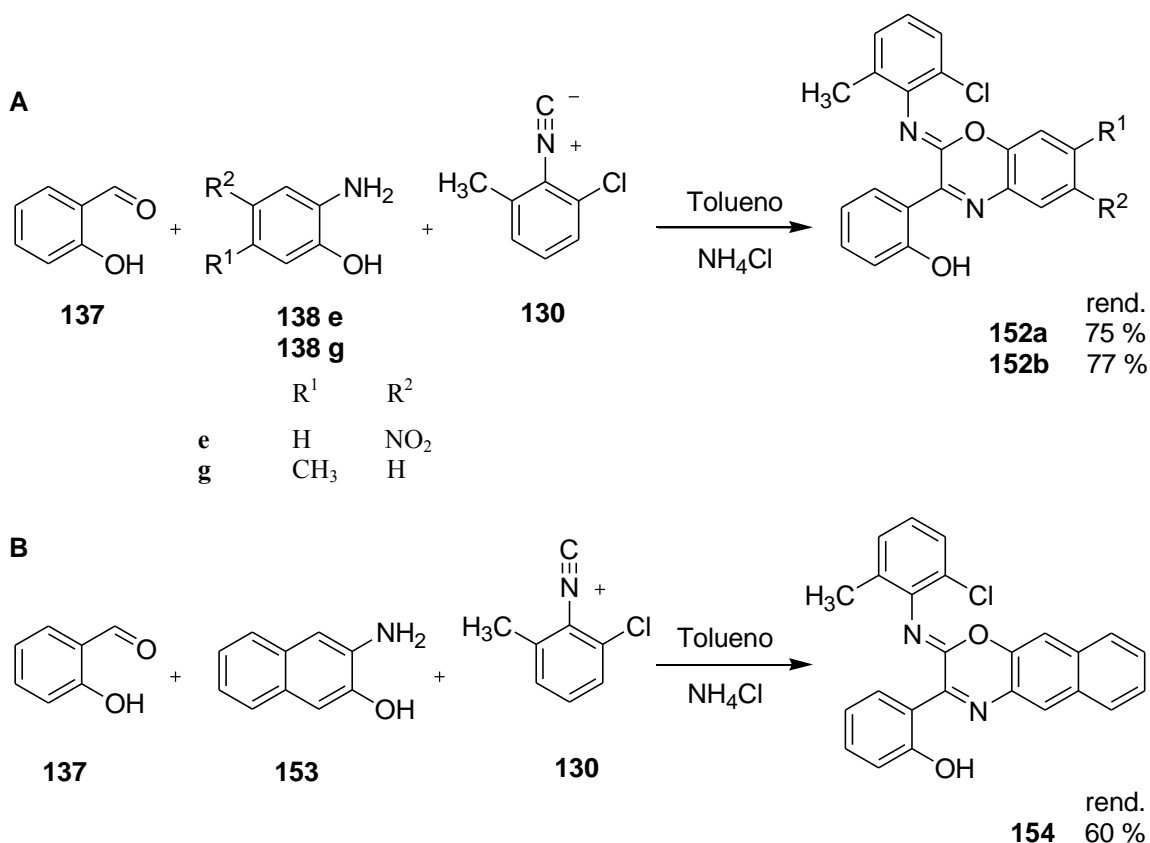
X= Inhibió, V= No inhibió, U= Inhibió al 50 %

Además, es interesante destacar que las cinco benzoxazinas evaluadas mostraron actividad biológica especialmente con *Enterococcus faecalis*. Resulta entonces importante resaltar que la bacteria *E. faecalis*, es causante de infecciones de endodoncia,^{66b} vías urinarias y abdominales.^{66c}

Algunas benzoxazinonas⁶⁵ también tienen actividad biológica similar a lo que nosotros hemos obtenido, por lo que nuestros datos sugieren que posiblemente puedan ser utilizados como bactericidas, y que los sustituyentes parecen tener poca influencia en la actividad biológica.

4.7 Síntesis de imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo

Con el propósito de generalizar la metodología, es decir, que la síntesis de las benzoxazinas se puedan realizar con cualquier fenilisonitrilo, se realizó la síntesis de imino-1,4-benzoxazinas a partir del 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo **130**. Las MCR's se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que el caso con 2,6-dimetilfenilisonitrilo, usando las aminas **138e** y **138g** con el salicilaldehído **137** y el 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo **130** (Esquema 41), generándose las respectivas imino-benzoxazinas **152a** y **152b** con rendimientos de 75 y 77 %. Cuando se hizo reaccionar con el 3-amino-2-naftol **153** se generó la naftoxazina **154** con un rendimiento de 60 %.



Esquema 41. Síntesis de 2-imino 1,4-benzoxazinas y de naftoxazina.

Los espectros de RMN ^1H muestran la señal doble en 9.16 ppm asignada para el H-6 (Tabla 7), en este caso también es debido a la interacción intramolecular que existe entre el átomo de N-2 y el H-6 la cual fue observada en el análisis de rayos-X. A manera de ejemplo, en la Figura 21 se muestra la RMN ^1H del compuesto **154**, donde se puede observar la señal de H-6 en 9.16 ppm seguido de una señal simple para el protón 13, en la región alifática se ve una señal simple del grupo metilo en 2.21 ppm, y con la ayuda RMN bidimensional (HETCOR) se logró la asignación de las señales de los carbonos, donde se observaron las trece señales de los carbonos de los metinos aromáticos, y la señal del grupo metilo en 19.0 ppm (Figura 22).

Tabla 7 Datos sobresalientes de RMN ^1H , ^{13}C e IR para los compuestos **152a**, **152b** y **154**

Compuesto	RMN ^1H (ppm) (H-6)	RMN ^{13}C (ppm)		IR (C=N) (cm^{-1})	Rend. (%)
		C-7	C-14		
152a	9.10	155.5	141.1	1690	75
152b	9.16	152.3	141.7	1617	77
154	9.16	153.9	141.8	1625	60

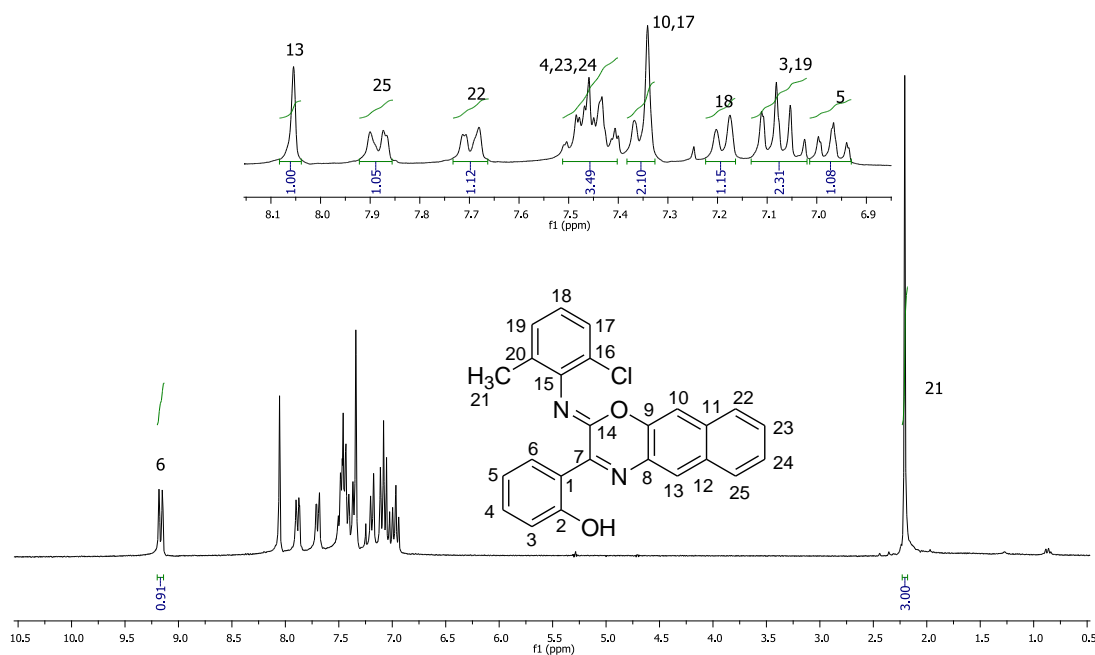


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (270 MHz, CDCl_3) para el compuesto **154**

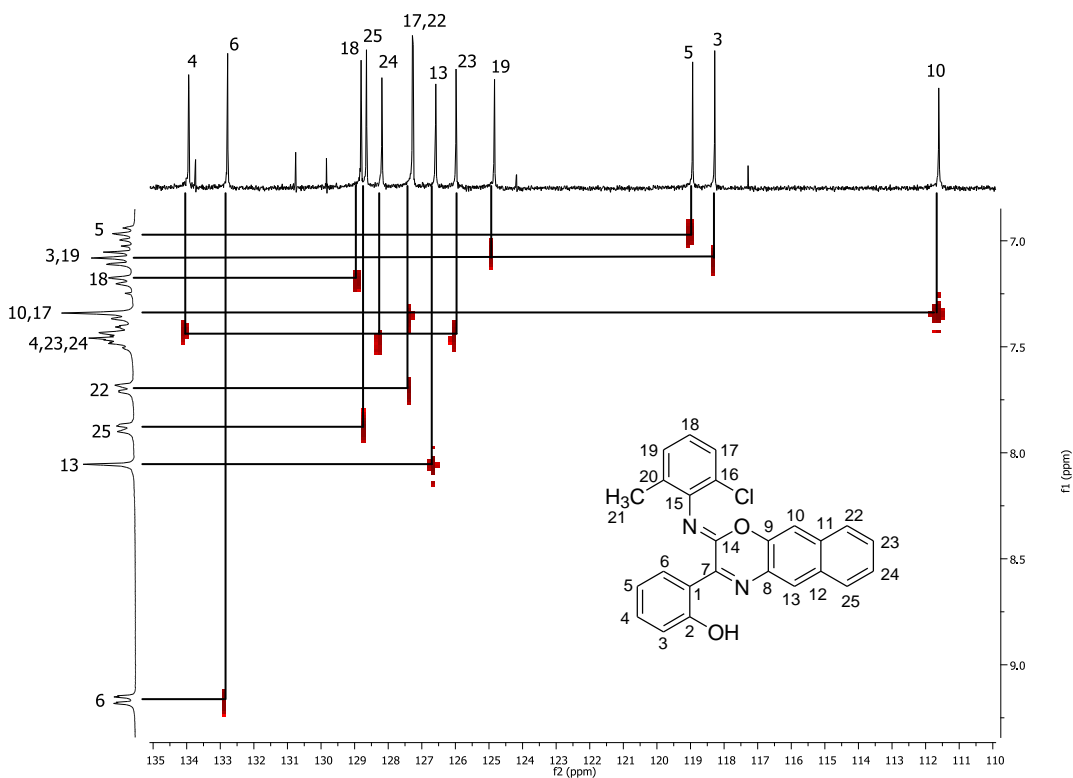


Figura 22. Espectro HETCOR (270 MHz, CDCl_3) del compuesto **154**

4.8 Estudio por difracción de rayos-X de imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo

Las estructuras de los tres compuestos, **152a**, **152b** y **154** se confirmaron mediante el estudio de difracción de rayos-X, la perspectiva molecular de éstos se muestra en la Figura 23. Los heterociclos cristalizaron a través de la evaporación lenta de soluciones de acetato de etilo. Los compuestos **152b** y **154** cristalizaron en un grupo espacial $P-1$ del sistema triclínico, con dos moléculas por unidad asimétrica para **154** y una para **152b**, mientras que **152a** cristalizó en un grupo espacial $P2_1/c$ del sistema monoclinico con dos moléculas por unidad asimétrica. El análisis estructural revela que el fragmento definido por N(1)-C(7)-C(14)-O(2)-C(9)-C(8) de las benzoxazinas y la naftoxazina están muy cercanos a la planaridad, con ángulos de torsión de 19.4, 21.1 y 8.5 ° para **152a**, **152b** y **154** respectivamente. Mientras que para los fragmentos C(7)-C(14)-O(2)-C(9) y C(8)-O(9)-O(2)-C(14) los valores son de 3.5 para **154** y 10.6 ° para **152a**, **152b**. Los datos cristalográficos indican que el anillo de las benzoxazinas **152a** y **152b** se encuentra más distorsionado que el correspondiente anillo en la naftoxazina **154**.

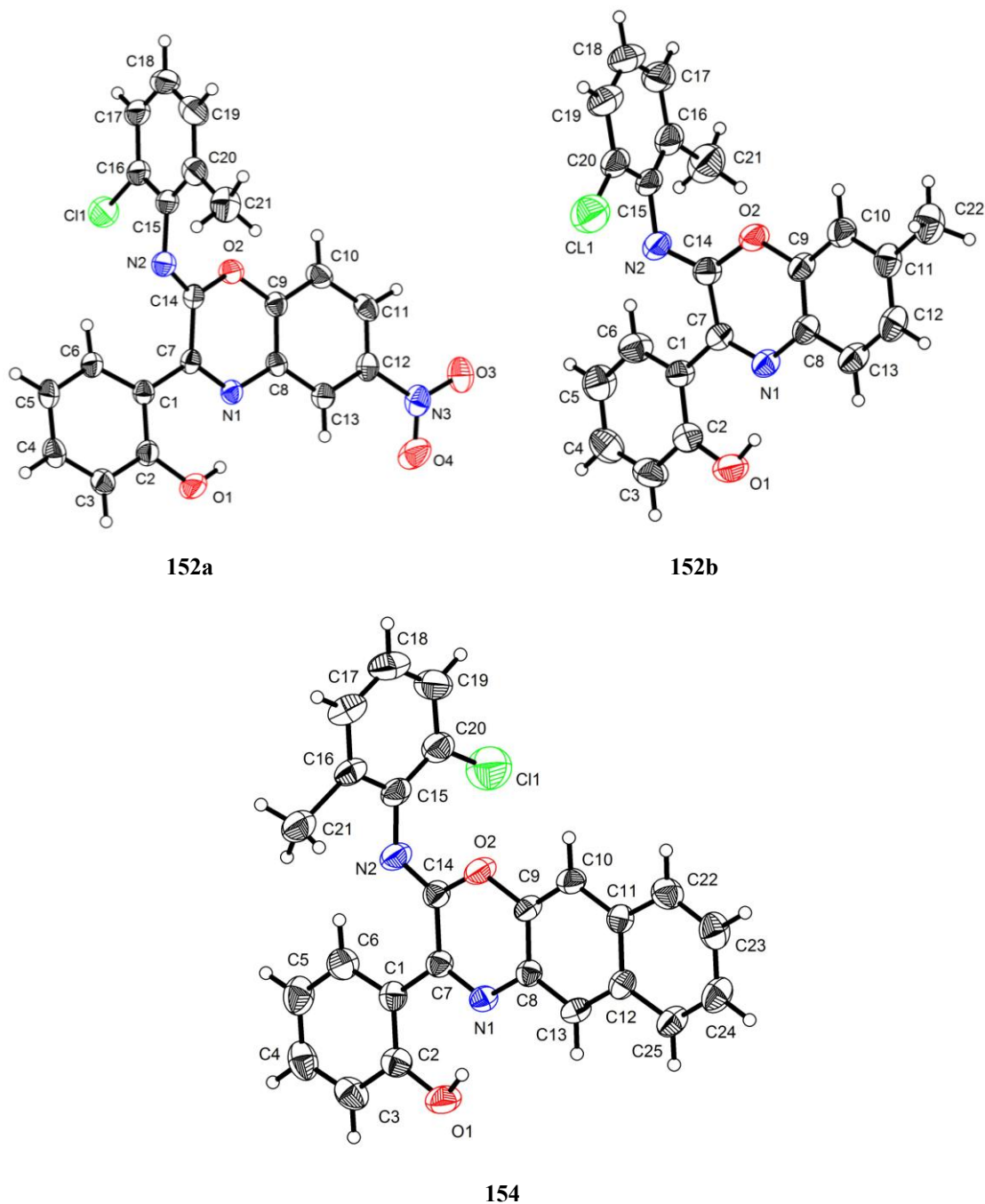


Figura 23. Perspectiva molecular para los compuestos **152a**, **152b** y **154**

El anillo aromático proveniente del isonitrilo en los tres casos, se muestra perpendicular al anillo de la benzoxazina cuyos ángulos de torsión tienen valores de 76.6(3), 79.6(3) y -102.5(3) ° para **152a**, **152b** y **154** respectivamente, para el fragmento C(14)-N(2)-C(15)-C(16). Además, debido a que en las estructuras **152a** y **154** tienen dos moléculas por unidad asimétrica también muestra ángulos de 75.4(3) y -107.9(3) ° para **152a** y **154** respectivamente. Conjuntamente el anillo de la benzoxazina en los compuestos **152a** y **152b** muestran una ligera distorsión como puede apreciarse en las perspectivas

mostradas en la Figura 24, mientras que el compuesto **154** es más plano lo que indica que la presencia del doble anillo aromático fusionado con la oxazina influye directamente en la planaridad de la benzoxazina

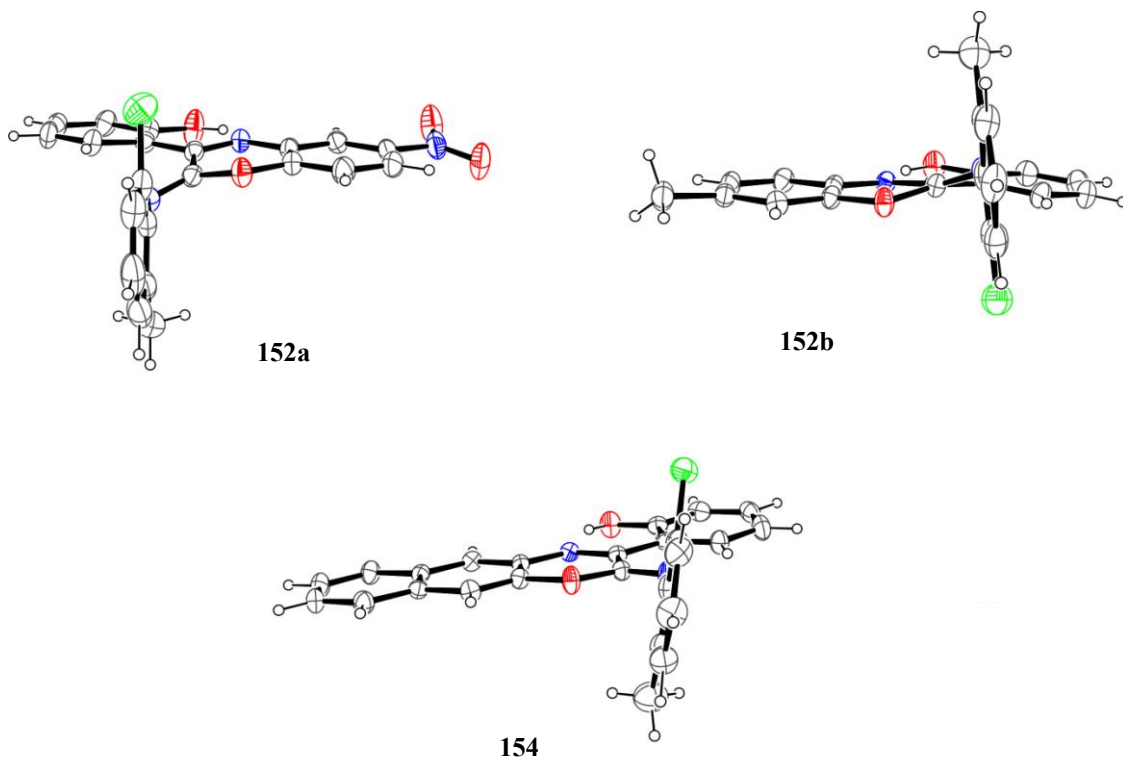


Figura 24. Perspectiva de los planos perpendiculares entre el isonitrilo y la benzoxazina para los compuestos **152a**, **152b** y **154**.

Es importante destacar que adicionalmente se encontró una relación entre la interacción de hidrógeno intramolecular $C(6)-H(6)\cdots N(2)$ y el desplazamiento químico para H-6, el cual se encuentra desplazado a frecuencias altas en espectro de 1H (RMN), a un poco más de 9 ppm. Además en el caso de la estructura **152a** (Figura 25) se muestran dos diferentes interacciones de hidrógeno intramoleculares con ligeras diferencias entre ambas moléculas, para $C(6)-H(6)\cdots N(2)$ las distancias son de 2.31 y 2.26 Å menores a la suma de los radios de van der Waals (2.75 Å), por otra parte las distancias de $O(1)-H(1)\cdots N(1)$ resultan significativamente menores a la suma de los radios de van der Waals con distancias de 1.74(4) y 1.85(4) Å, lo que sugiere una interacción más fuerte en esta última con respecto a $C(6)-H(6)\cdots N(2)$.

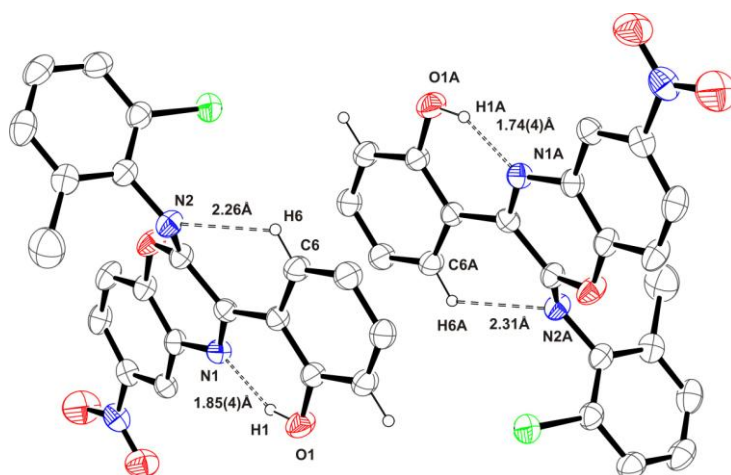


Figura 25. Diagrama ORTEP de la estructura molecular del compuesto **152a**.

Además de las interacciones intramoleculares C(6)-H(6)⋯N(2) y O(1)-H(1)⋯N(1) presentes en la benzoxazina **152b** como se muestra en la Figura 26, ésta muestra una interacción de hidrógeno intermolecular entre C(21)-H(21)⋯O(1) la cual mantiene unidas a dos moléculas de benzoxazina, cuya distancias son de 2.47 (A⋯H) y 3.430 (3) Å (D⋯A), particularmente de las tres estructuras obtenidas únicamente el compuesto **152b** presento este tipo de interacciones.

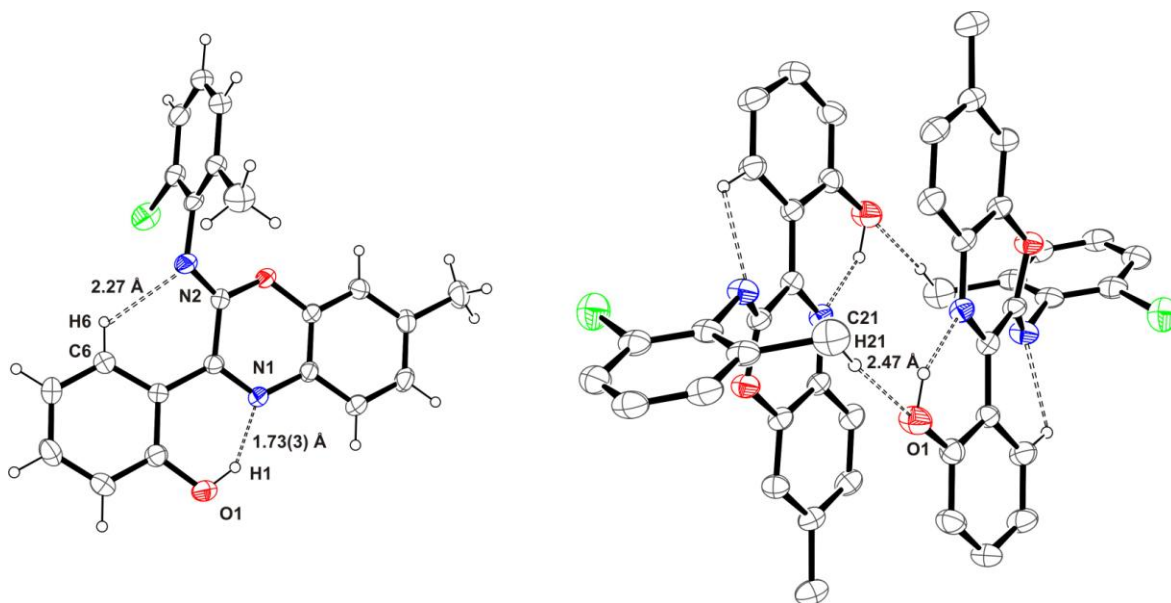


Figura 26. Diagrama ORTEP de la estructura molecular del compuesto **152b**.

Al igual que en el compuesto **152a**, la naftoxazina **154** cristalizó con dos moléculas cristalográficamente independientes, donde sólo se observaron los dos tipos de interacciones intramoleculares mostrados en la Figura 27, cuyas distancias ($A \cdots H$) son de 1.66(4) y 1.76(3) Å para $O(1)-H(1) \cdots N(1)$, y para $C(6)-H(6) \cdots N(2)$ 2.19 y 2.22 Å, respectivamente. Esta última de notable importancia para explicar el desplazamiento del H-6 en RMN.

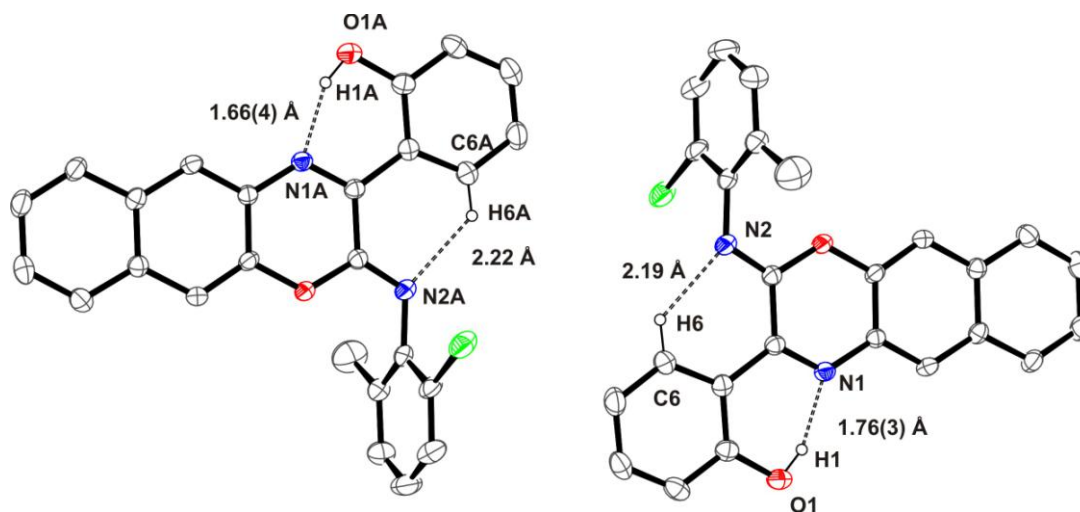


Figura 27. Diagrama ORTEP de la estructura molecular del compuesto **154**.

En general, en los tres heterociclos existen los mismos tipos de interacciones intramoleculares, $O(1)-H(1) \cdots N(1)$ y $C(6)-H(6) \cdots N(2)$. Esta última interacción es consistente con el desplazamiento químico a frecuencias altas del H-6 de acuerdo a lo observado en RMN 1H . Algunas longitudes y ángulos de enlace se resumen en la Tabla 8, en donde se muestra el sistema conjugado del fragmento $C(15)-N(2)-C(14)-C(7)-N(1)$, donde los enlaces $C(15)-N(2)$ y $C(14)-C(7)$ tiene distancias mayores de 1.415 Å° y para $N(2)-C(14)$ y $C(7)-N(1)$ distancias alrededor de 1.256 a 1.307 Å° características de enlaces dobles y sencillos respectivamente.

Tabla 8. Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) para **152a**, **152b** y **154**

Compuesto	152a	152b	154
Distancias de enlace (Å)			
C(1)-C(7)	1.467 (4)	1.474 (3)	1.473 (3)
C(7)-C(14)	1.492 (4)	1.486 (3)	1.499 (3)
C(7)-N(1)	1.303 (3)	1.307 (3)	1.304 (3)
C(8)-N(1)	1.391 (3)	1.393 (3)	1.385 (3)
C(9)-O(2)	1.376 (3)	1.385 (3)	1.381 (3)
C(14)-N(2)	1.256 (3)	1.260 (3)	1.256 (3)
C(14)-O(2)	1.379 (3)	1.369 (3)	1.363 (3)
C(15)—N(2)	1.425 (3)	1.421 (3)	1.415 (3)
Ángulos de enlace (°)			
N(1)-C(7)-C(1)	118.8 (2)	118.5 (2)	117.4 (2)
N(1)-C(7)-C(14)	119.7 (2)	119.5 (2)	119.5 (2)
N(2)-C(14)-O(2)	119.4 (2)	119.5 (2)	117.8 (2)
N(2)-C(14)-C(7)	123.6 (2)	123.6 (2)	125.0 (2)
O(2)-C(14)-C(7)	117.0 (2)	116.8 (2)	117.24 (19)
C(14)-O(2)-C(9)	119.7 (2)	119.5 (2)	121.95 (19)
C(7)-N(1)-C(8)	119.9 (2)	120.4 (2)	122.0 (2)

4.9 Síntesis de imino-benzofuranos a partir de TosMIC

El uso del isocianuro de *para*-toluensulfonilmetilo o *para*-toluensulfonilmetil isonitrilo (TosMIC) nos permitió generar varios iminobenzofuranos con salicilaldehído y diferentes aminas en un solo paso en metanol. Es importante destacar que en la clásica reacción de van Leusen, el uso del *para*-toluensulfonilmetil isonitrilo usualmente se genera una vasta diversidad de heterociclos como oxazoles,^{17,67a} imidazoles,^{16,17} índoles,^{67b} triazoles^{67c} y pirroles.^{67d} Pero la aplicación del TosMIC no está restringida a la síntesis de heterociclos, también van Leusen muestra que es posible obtener nitrilos a partir de cetonas y el TosMIC.^{67e} En esencia, el TosMIC posee características únicas que lo hacen ser diferente y versátil, básicamente tiene tres puntos cruciales: la función isonitrilo, un átomo de hidrógeno ácido en la posición α y un grupo sulfonilo en la posición α que tiene dos funciones, actuar como un grupo saliente además de ser el causante de la acidez del hidrógeno α (Figura 28).

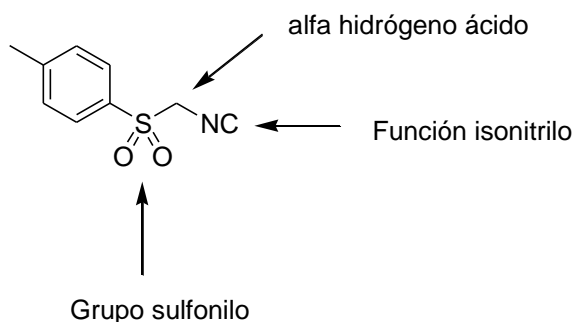
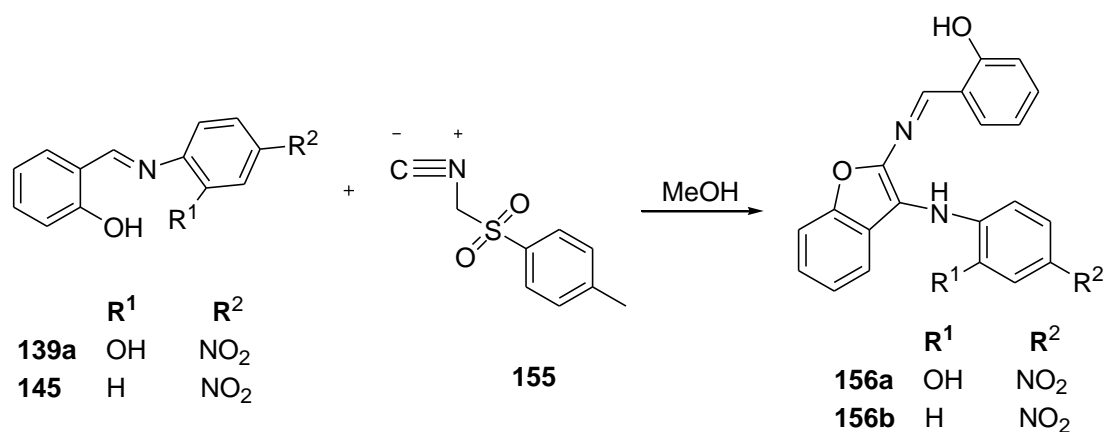


Figura 28. Características de TosMIC

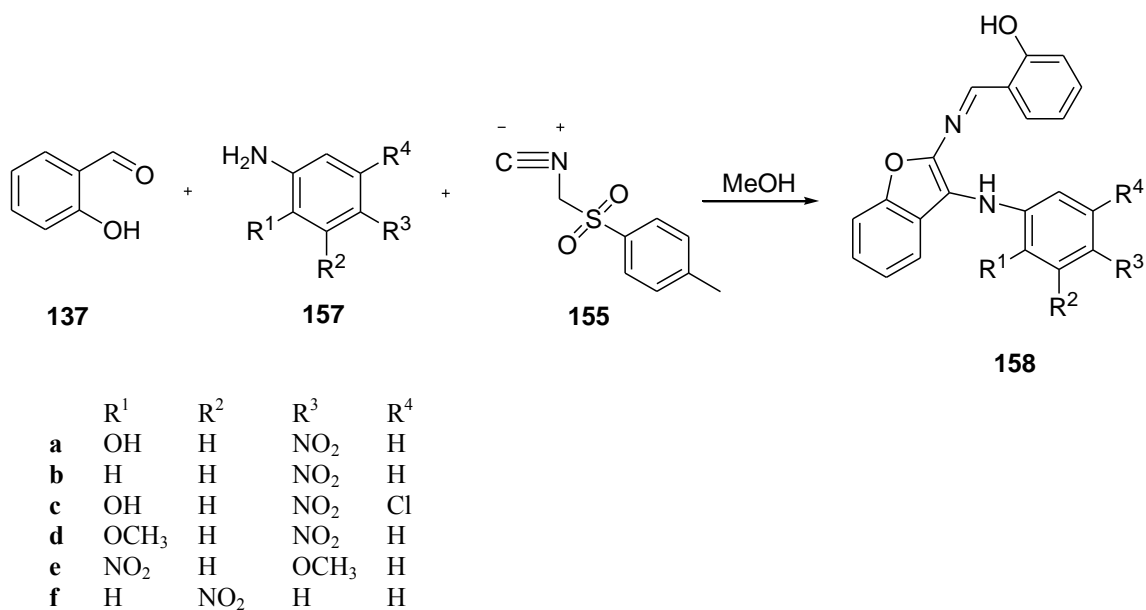
Igual que en el caso anterior, la reacción se realizó inicialmente a partir de las iminas **139a** y **145** con el TosMIC **155** en metanol a reflujo, a través de este método se logró obtener los benzofuranos (Esquema 42).



Esquema 42. Síntesis de benzofuranos a partir de iminas

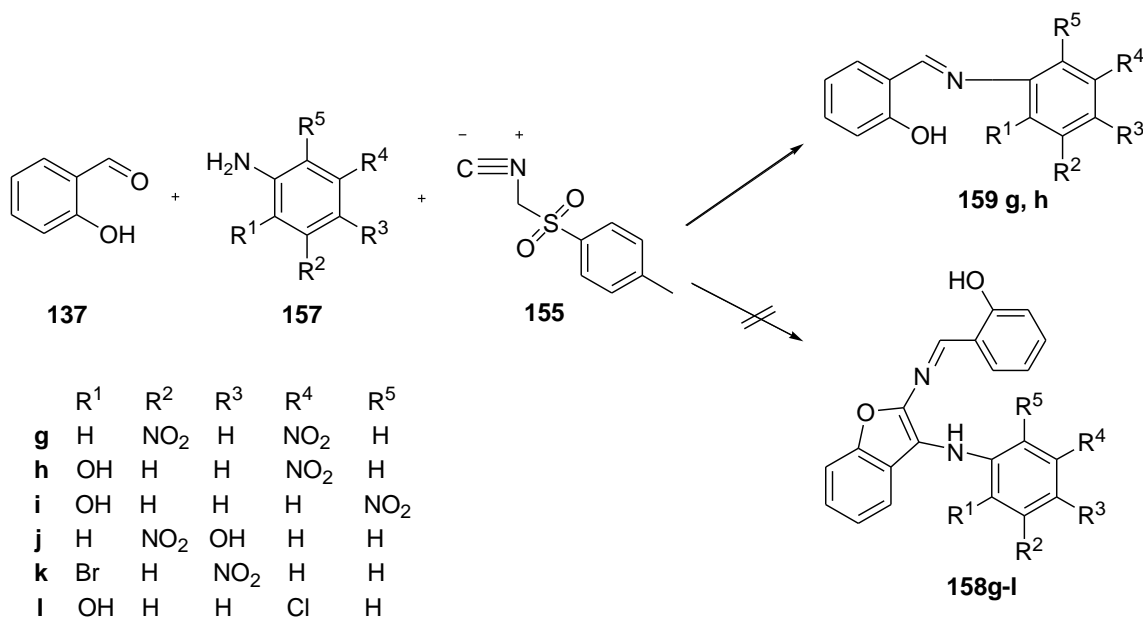
Esto implicó dos etapas, por lo que se inició la síntesis en un solo paso a partir del salicilaldehído, el TosMIC y las aminas correspondientes sin el aislamiento previo de la imina.

Una vez optimizada y establecida la metodología, se procedió a la síntesis de una serie de iminobenzofuranos con diferentes arilaminas **157a- 157f** en un solo paso a reflujo en metanol, como se muestra en el Esquema 43, casi en todos los casos se formó el producto esperado en forma de precipitado, el cual se lavó con hexano, por lo que resulta una metodología sencilla para generar los heterociclos, con rendimientos moderados que van de 39 al 69 %.



Esquema 43. Síntesis de benzofuranos en un solo paso

Sin embargo, con las aminas **157g** y **157h** no se obtuvieron los benzofuranos, lo único que se logró obtener fueron las iminas correspondientes, probablemente entonces sea necesario el uso de una base para extraer el protón ácido del TosMIC e incrementar su carácter nucleofílico, y por consiguiente lograr la síntesis de los benzofuranos. Por otro lado, las aminas **157i** – **157l** no reaccionaron y sólo se aislaron las materias primas (Esquema 44).



Esquema 44. Síntesis de benzofuranos

La caracterización de los nuevos benzofuranos se realizó empleando varios métodos espectroscópicos. Los espectros de IR muestran las bandas de alargamiento N=C entre 1590 y 1604 cm⁻¹ como se observa en la Tabla 9, además de las bandas correspondientes a OH en aproximadamente 3350 cm⁻¹. Las bandas de alargamiento C-O se encuentran entre 1250–1200 cm⁻¹. Estos resultados muestran que efectivamente los compuestos obtenidos tienen en su estructura los grupos funcionales antes mencionados. En los espectros de masas se observa la presencia del ion molecular esperado.

Tabla 9. Datos más importantes de RMN ^1H , ^{13}C (ppm) e IR (cm^{-1}) para los compuestos **158a- 158f**

Producto	Rend. (%)	RMN ^1H	RMN ^{13}C	IR	
		H-7	C-7	(C=N)	(O-H)
158a	52	8.98	156.2	1590	3364
158b	30	9.04	155.0	1598	3342
158c	69	9.00	156.2	1591	3357
158d	58	8.88	157.7	1595	3387
158e	39	8.88	157.9	1600	3336
158f	39	8.95	154.2	1604	3372

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C evidenciaron la formación del nuevo heterociclo, en la Tabla 9 se pueden ver los desplazamientos de los protones de las iminas (H-7) muy cercanos a 9.00 ppm. También en el espectro de RMN ^1H se observan las señales anchas para los OH y NH. Por otra parte los H_{arom} fueron asignados con la ayuda de resonancia bidimensional (COSY), el H-17 fue el más desplazado hacia 7.74 ppm en el compuesto **158e**. Asimismo en los compuestos **158d** y **158e** se pueden observar los metoxilos en 4.18 y 3.78 ppm respectivamente. En la región alifática del espectro de RMN ^{13}C no se observó el carbono del metilo que indique la presencia del TosMIC, excepto los metoxilos en los compuestos **158d** y **158e**. Los carbonos de la imina (C-7) mostraron un desplazamiento en aproximadamente 157.0 ppm, todas las señales fueron asignadas con la ayuda de resonancia bidimensional.

En general, la asignación de los benzofuranos no fue fácil, debido a la sobreposición de varias señales de los diferentes sistemas aromáticos, a manera de ejemplo en la Figura 29 se muestra el espectro de RMN ^1H del compuesto **158e** donde se puede observar una señal doble en 7.72 ppm con una $J = 2.8$ Hz para el H-17, en 7.48 ppm otra señal doble con una $J = 8.4$ Hz para el H-20, también en 3.85 ppm se observó una señal simple para el metilo.

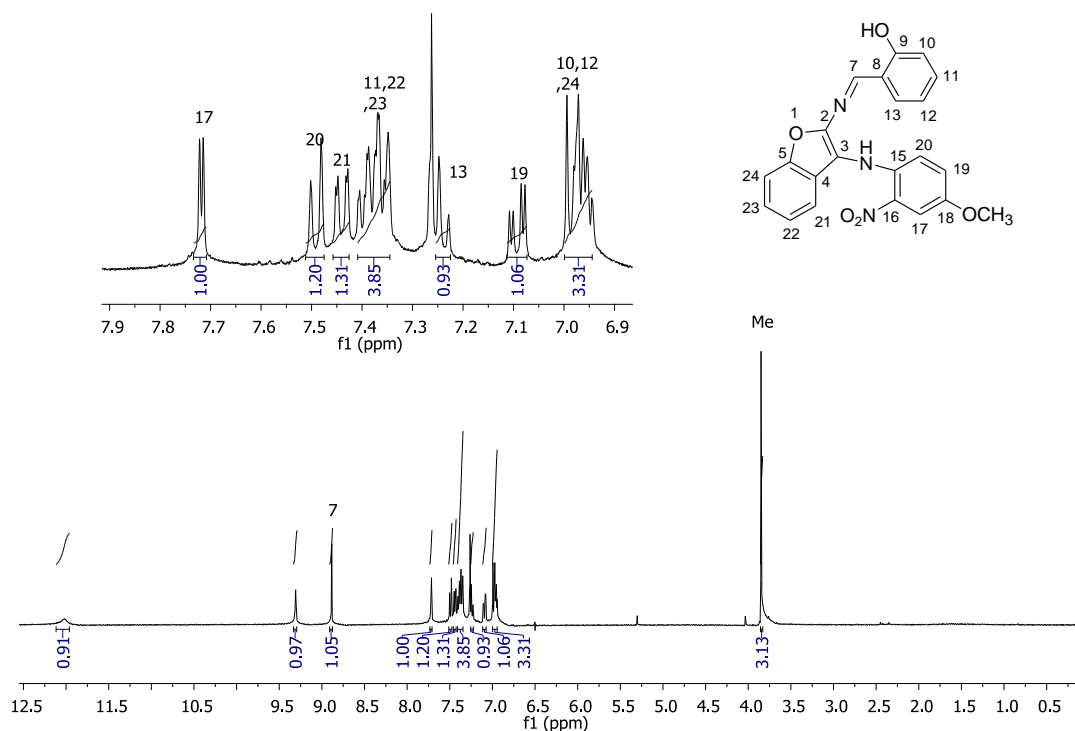


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **158e**

Aunque en la literatura se encuentran descritas algunas síntesis de benzofuranos con isonitrilos, Bossio publicó la síntesis de iminobenzofuranos con el grupo imino en la posición 3 en presencia de HCO₂NH₄ y aldehídos (Esquema 19, antecedentes). Y a diferencia de lo que preparamos en este trabajo el grupo imino se encuentra en la posición dos, también de acuerdo con los resultados, parte del isonitrilo es eliminado durante la reacción, por lo que sólo un fragmento del TosMIC forma parte del benzofurano, en contraste los compuestos reportados por Bossio²⁴ y El Kaïm⁶⁸ el isonitrilo empleado forma parte de los benzofuranos.

La estructura de los benzofuranos también fue confirmada mediante difracción de rayos-X. En la Figura 30 se muestran las estructuras cristalinas de los compuestos **158a** y **158c**, cuyos cristales se obtuvieron mediante evaporación lenta de acetona-acetato de etilo. Ambos compuestos cristalizaron en el sistema monoclinico con grupo espacial $C 2/c$. Las distancias C(2) – C(3) de 1.352 (4) y 1.364 (4) Å para **158a** y **158c** respectivamente confirman la existencia de un doble enlace entre esos dos átomos, así como C(7) – N(6) con distancias de 1.301 (4) y 1.296 (4) Å las cuales están dentro de los parámetros reportados para un enlace doble (C=N).⁵⁶

También se puede observar que los fragmentos del benzofurano y la imina muestran notable cercanía a la planaridad, como lo demuestran los ángulos de torsión para el fragmento C(2)-N(6)-C(7)-C(8), 1.9° para **158a** y 0.2° para **158c**, y el fragmento N(6)-C(7)-C(8)-C(13) con valores del orden de 3° (ver apéndice). Los dos benzofuranos presentan dos tipos de interacciones intramoleculares entre N(14)-H(14)⋯O(3) y C(7)-H(7)⋯O(1), con distancias A⋯H de 2.11 a 2.31 Å y valores para D⋯A de 2.60 a 2.65 Å para la interacción N(14)-H(14)⋯O(3), mientras que para C(7)-H(7)⋯O(1) las distancias A⋯H de 2.43 a 2.46 Å y valores para D⋯A de 2.76 a 2.78 Å.

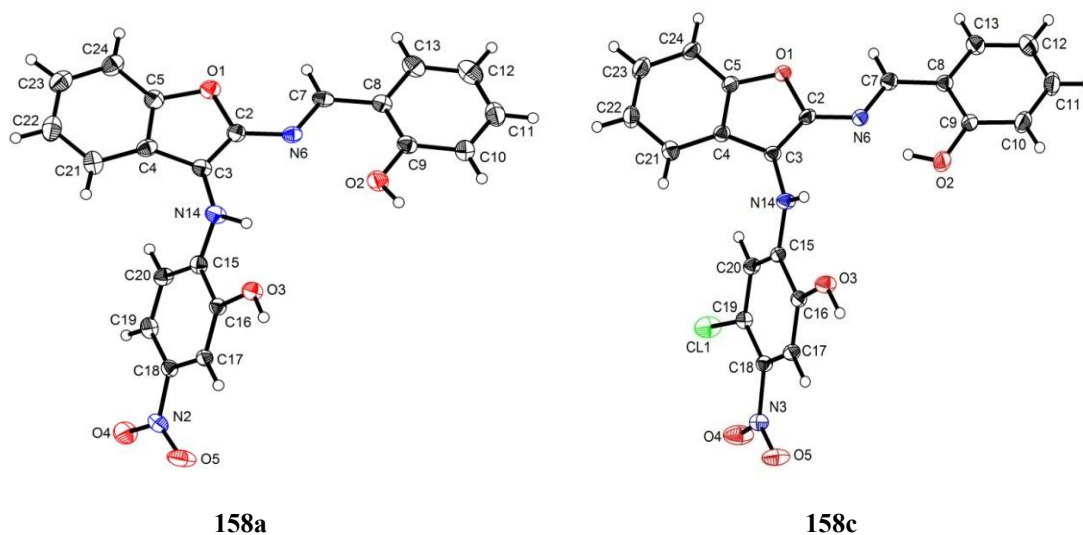


Figura 30. Perspectiva molecular de los derivados **158a** y **158c**.

Los dos benzofuranos muestran interacciones intermoleculares O(3)-H(3)⋯O(2), con distancias de 1.89 Å (H⋯O), las cuales son inferiores a la suma de sus radios de van der Waals (2.72 Å), esta interacción permite mantener unidas a dos moléculas de

benzofurano en ambos casos. Asimismo, en la Figura 31, se muestran dos tipos de interacciones intramoleculares, N(14)-H(14)···O(3) y O(2)-H(2)···N(6), con distancias A···H de 2.11(11) y 2.31(6) Å para N(14)-H(14)···O(3), mientras que para O(2)-H(2)···N(6) las distancias A···H son muy cercanas a 1.77 Å, lo que es indicativo de una interacción intramolecular O(2)-H(2)···N(6) más fuerte que la N(14)-H(14)···O(3) con una diferencia notable en su longitud, este hecho es debido a la formación de dos diferentes arreglos cíclicos mediante las interacciones de hidrógeno establecidas, donde se puede observar en el primer caso, la formación un arreglo de cinco miembros donde participa el fragmento H(14)-N(14)-C(15)-C(16)-O(3) cerrado por la interacción de hidrógeno N-H···O, mientras que en el otro caso, se prefiere un arreglo cíclico de seis miembros formado por el fragmento H(2)-O(2)-C(9)-C(8)-C(7)-N(6) cerrado por la interacción de hidrógeno O-H···N. Adicionalmente la marcada planaridad en ambos arreglos cíclicos en los que participan las interacciones de hidrogeno intramoleculares, se confirma a través de los valores de los ángulos de torsión de 0.2(4) y 1.3(4)° para **158a** y **158c** respectivamente en el fragmento N(14)-C(15)-C(16)-O(3), mientras que los ángulos para O(2)-C(9)-C(8)-C(7) son de 3.8(4) y 1.2(5) ° para **158a** y **158c** respectivamente.

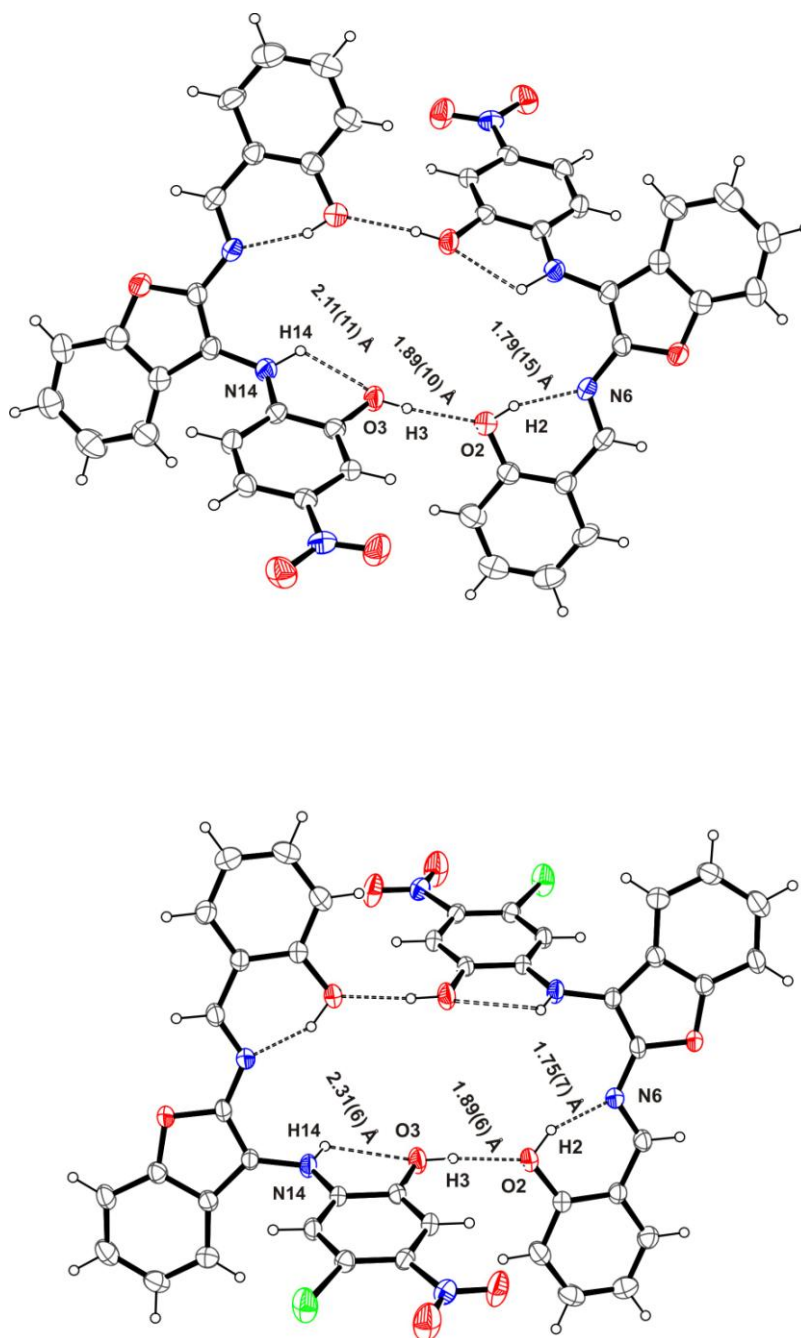
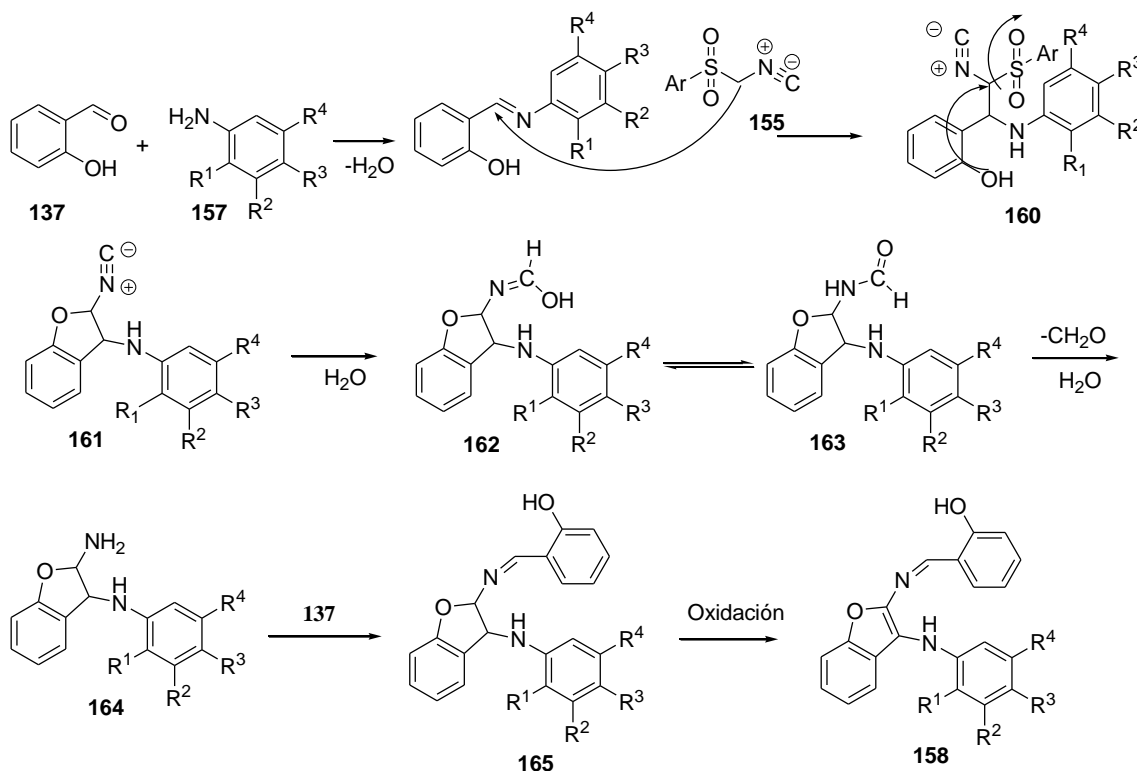


Figura 31. Perspectivas moleculares de los compuestos **158a** y **158c** mostrando las interacciones intermoleculares

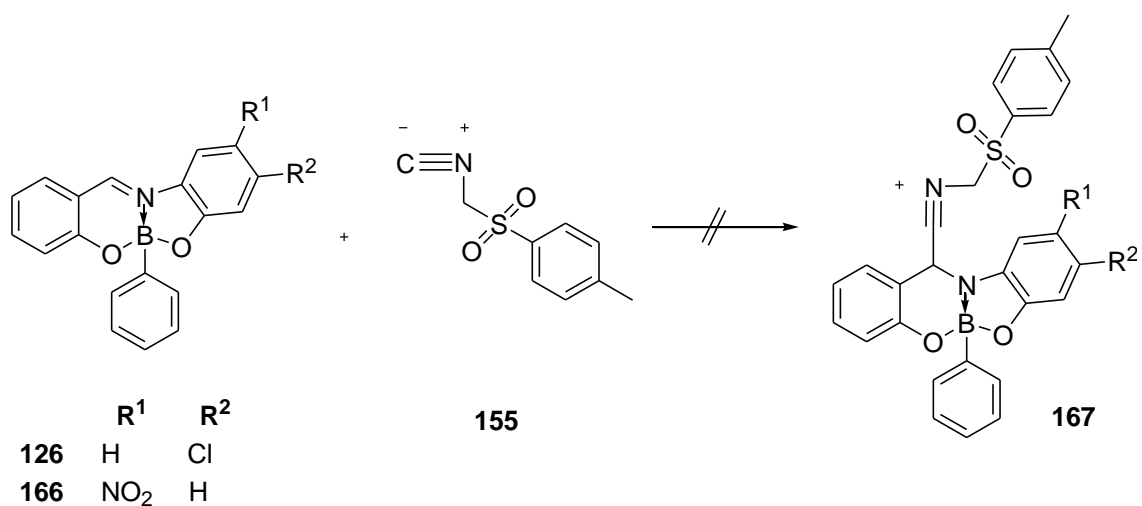
El mecanismo propuesto para la obtención de los heterociclos **158a-158f** se muestra en el Esquema 45. La primera etapa consiste en la condensación del salicilaldehído **137** con el aminofenol **157** para generar la base de Schiff, después se llevó a cabo la adición del TosMIC **155** para dar el intermediario **160** el cual bajo un ataque nucleofílico intramolecular del oxígeno al carbono α al isonitrilo, genera el anillo de cinco

miembros, seguido de la pérdida del tosilo para generar el compuesto **161**, el siguiente paso, es decir, del intermediario **161** a la amina **164** fue reportada por Cunningham I.,¹³ donde describe la formación de **162** como intermediario en la generación de la correspondiente amina **164**, previa hidrólisis del derivado de la N-formamida **163**. La condensación de una segunda molécula de salicilaldehído con **164**, seguido de una oxidación genera el benzofurano **158**.



Esquema 45. Mecanismo propuesto en la síntesis de benzofuranos

Por otro lado, también se realizó la adición del TosMIC a boronatos (Esquema 46), sin embargo los resultados no fueron satisfactorios, cabe señalar que se probaron dos diferentes boronatos **166** y **126**, se experimentó en THF a reflujo durante 4 días pero el resultado de RMN mostró que no hubo reacción, ya que se observaron los protones correspondiente a los boronatos de partida, por lo que posteriormente se emplearon condiciones más drásticas, es decir, en una ampollita cerrada y en tolueno a 120 °C durante 24 horas pero tampoco se obtuvieron resultados favorables. Sin embargo esto hecho, nos hace sugerir que para que se adicione el TosMIC al boronato, es probable que se requiera el uso de una base que permita extraer el protón ácido del isonitrilo, y por lo tanto hacerlo más reactivo.



Esquema 46. Adición de TosMIC a heterociclos de boro

5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La adición del 2,6-dimetilfenilisonitrilo a un heterociclo de boro **126** mostró la reactividad del carbono imínico, lo que condujo a la adición de dos moléculas del isonitrilo generando el 2-iminobenzopirano **128**, logrando un nuevo método de síntesis de benzopiranos sustituidos en las tres posiciones. El 2,6-dimetilfenilisonitrilo y el heterociclo de boro resultaron ser trascendentes en la síntesis.

La reacción de tres componentes: *orto*-aminofenol, aldehído y 2,6-dimetilfenilisonitrilo dio lugar a nuevas 2-imino-1,4-benzoxazinas **140a-h**, adicionalmente el uso de un diferente isonitrilo permitió lograr la síntesis de otras 1,4-iminobenzoxazinas **152a**, **152b** y **154**, lo que se convierte en una metodología de amplio alcance. La síntesis de los heterociclos fue lograda con buenos rendimientos mediante el uso de reacciones de multicomponentes en presencia de cantidades estequiométricas de cloruro de amonio, el cual incrementó significativamente el rendimiento.

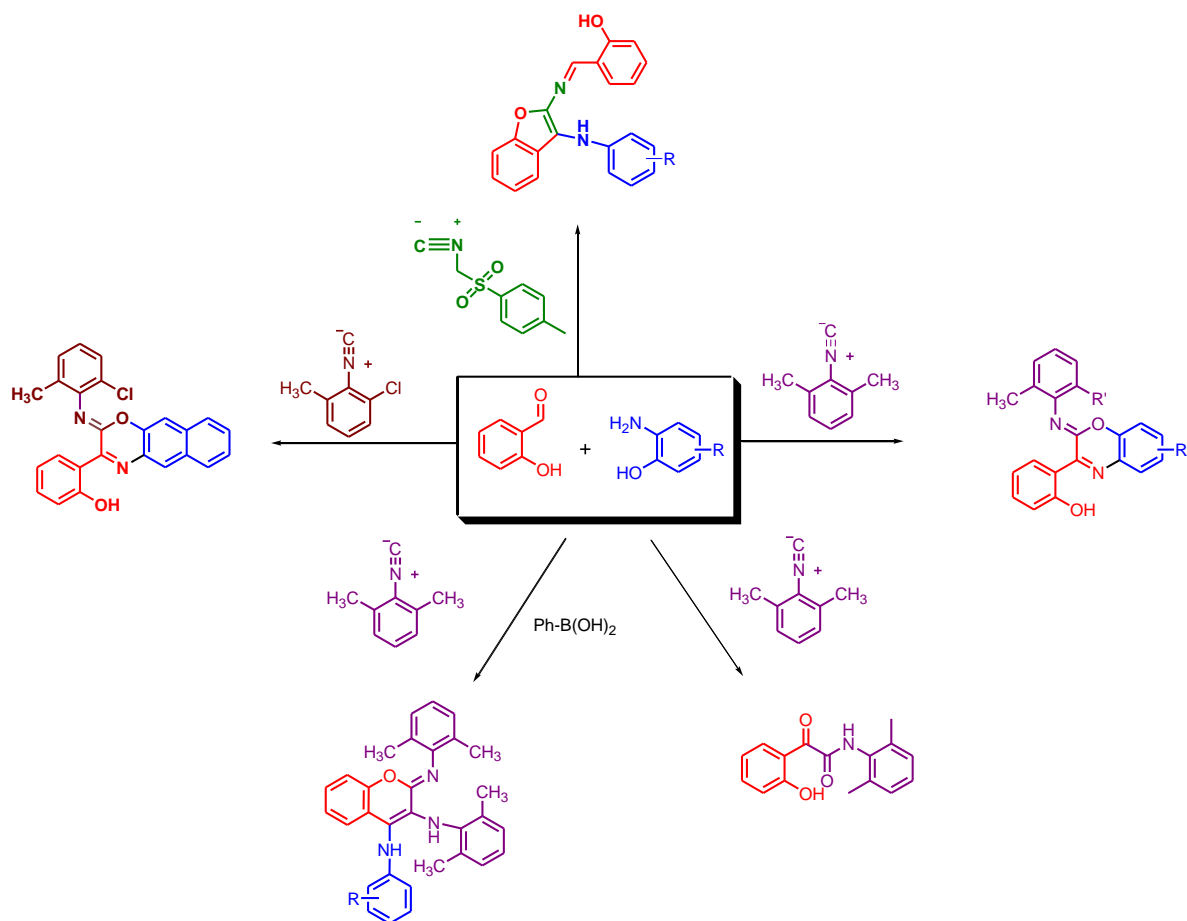
También fue posible determinar que el grupo hidroxilo en la posición *orto* de aminofenol es esencial para la formación del anillo de seis miembros, dando exclusivamente las benzoxazinas. La síntesis en un solo paso permite establecer una nueva ruta. Adicionalmente, el estudio del mecanismo condujo a la síntesis de una oxoacetamida **146**, mediante la cual se logró comprobar que la formación del heterociclo ocurre mediante el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo proveniente del *orto*-aminofenol.

Las imino-benzoxazinas presentaron actividad bactericida, de tal manera que se convierten en compuestos con posible aplicación dentro del área biológica, y con esta metodología es posible generar quimiotecas para poder tener una gran variedad de iminobenzoxazinas con variaciones en la estructura. Por otro lado los compuestos que tienen grupos donadores y electroaceptores abren nuevas perspectivas en la aplicación de las benzoxazinas en óptica no lineal.

Se desarrolló una metodología eficiente, práctica y fácil para la síntesis de los benzofuranos **158a** - **158f** a partir de tres componentes, el salicilaldehído, aminas aromáticas y el TosMIC, donde se incorporaron dos moléculas del aldehído uno de ellos formado parte del furano, la cual procedió en un solo paso y en el mismo matraz de reacción.

La química de las reacciones de multicomponentes descrita en este trabajo ha permitido la síntesis de 1,4-imino-benzoxazinas y benzofuranos a partir de materias primas comerciales y permitió generar heterociclos bajo un proceso “one pot”, lo que se convierte en una metodología versátil y de gran utilidad.

Finalmente durante el transcurso de este proyecto de investigación se lograron sintetizar diferentes heterociclos bajo un proceso “one pot”, y el hecho de modificar moderadamente alguno de los componentes conduce a heterociclos totalmente diferentes como se muestra en el siguiente esquema, que resume el trabajo realizado, al mismo tiempo mostramos un panorama general del trabajo de investigación. Ya que el uso de los diferentes isonitrilos empleados permitió comprobar la química tan diversa y sorprendente de ellos, así como gozar y deleitarnos con la química de las reacciones de multicomponentes, que al igual que los pioneros en el campo como Ugi y Biginelli nos resulta apasionante, cumpliendo satisfactoriamente los objetivos planteados al inicio del proyecto. Esencialmente se contribuyó en la generación de métodos nuevos de síntesis diferentes a lo reportado en la literatura.

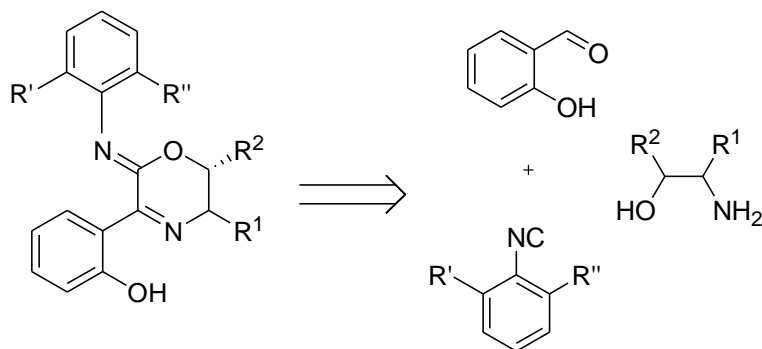


Perspectivas

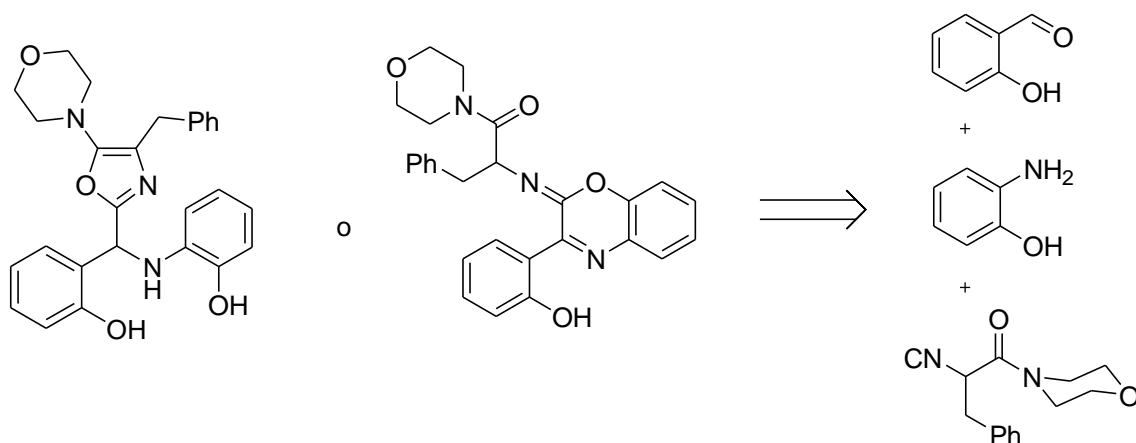
Las reacciones de multicomponentes son un área fascinante con amplias aplicaciones, por lo que la hacen atractiva generando diversas perspectivas.

Debido a que la síntesis de iminobenzoxazinas procedió con dos diferentes isonitrilos, sería interesante efectuar la síntesis con otros isonitrilos, con el propósito de lograr una metodología general que permita sintetizar las benzoxazinas con cualquier aril isonitrilo.

También sería atractiva realizar la síntesis con aminoalcoholes para obtener oxazinas quirales.



El uso de la α -isociano acetamida puede ser otra alternativa para generar oxazoles o benzoxazinas.



6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Información General

Todos los reactivos fueron adquiridos a Aldrich. El tolueno anhidro fue obtenido con sodio/benzofenona.⁶⁹ Todas las reacciones que requirieron condiciones anhidras fueron realizadas en atmósfera de nitrógeno.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de una y dos dimensiones (¹H, ¹³C, COSY, HETCOR y HMBC) se determinaron en un espectrómetro Bruker avance DPX 300, Jeol GX 270, Jeol Eclipse +400 y Bruker avance AMX 500 utilizando tetrametilsilano como referencia interna, y cloroformo deuterado y dimetil sulfoxido deuterado como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) son reportadas en Hertz (Hz).

Los puntos de fusión fueron determinados en el equipo Electrothermal 9200 sin corregir. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en el espectrómetro FT-IR Perkin-Elmer GX, las muestras fueron analizadas en pastillas de bromuro de potasio. Los datos se expresan en números de onda ν (cm^{-1}).

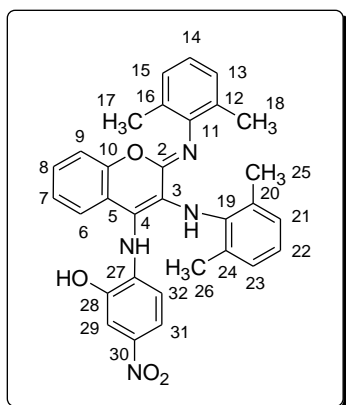
Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989A, los datos se expresan como relación de masa carga (m/z) de los correspondientes iones. El ion molecular se designó como $[\text{M}^+]$. Las masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-SX 102a y Agilent Technologies, modelo 1100 acoplado a un MSD-TOF con una fuente APCI.

6.2 Difracción de rayos-X

Los estudios de cristalografía de rayos-X se determinaron en un difractómetro KAPPA CCD. Para la solución y el refinamiento se utilizaron métodos directos SHELXS-86⁷⁰ y SIR-2004⁷¹ para los datos finales se usó SHELXL-97.⁷² Los datos de los compuestos **140b** – **140e** y **146** fueron depositados en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Center, CCDC Nos. 718286 para **140b**, 718287 para **140c**, 718285 para **140d**, 718284 para **140e** y 718283 para **146**.

6.3 Síntesis de 2-imino-benzopirano (128)

El 2,6-dimetilfenilisonitrilo **127** y el boronato **126** en 2 mL de tolueno anhidro fueron colocados en una ampollita la cual se cerro y se calentó durante 24 horas a 120 °C, el disolvente se removió y el producto final se purificó en columna cromatográfica con silica gel usando hexano:acetato de etilo (95:5) como eluyente.



El compuesto **128** fue obtenido de 0.01 g (0.29 mmol) de boronato **126** y 0.114 g (0.87 mmol) de isonitrilo. El producto **128** fue obtenido como un sólido anaranjado, 69.6 % (0.105 g) de rendimiento. P.f. > 300 °C. IR ν_{max} 3375 (OH), 3296, 1647(C=N), 1621, 1583, 1268 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, H-31), 7.49 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-29), 7.15-6.95 (10H, m, H_{arom}), 6.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-32), 5.37 (1H, sa,

NH), 4.57(1H, sa, OH), 2.22(6H, s, Me), 2.19(3H, s, Me), 1.61 (3H, s, Me). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.2, 146.7, 143.9, 141.5, 141.3, 138.4, 138.0, 136.2, 128.4(2CH), 128.3(2CH), 127.9, 124.1, 123.5, 121.9, 120.4, 119.4, 115.7, 111.9, 111.2, 110.7, 18.6, 18.5. MS (20 eV) m/z : 520 ($[\text{M}]^+$, 16), 503 (20), 400 (100), 367 (36), 258 (28). EMAR: $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado. 521.2188, encontrado 521.2187, error 0.0617.

6.4 Síntesis de 2-imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2,6-dimetilfenilisonitrilo

6.4.1 Método A

El 2,6-dimetilfenilisonitrilo **127** (2.00 mmol) y la correspondiente base de Schiff **139a-139e**, (1.00 mmol) en 2 ml de tolueno anhidro fueron colocados en una ampollita cerrada y calentada durante 17 – 24 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno, el solvente se removió y el producto final se purificó en columna cromatográfica con silica gel usando hexano como eluyente.

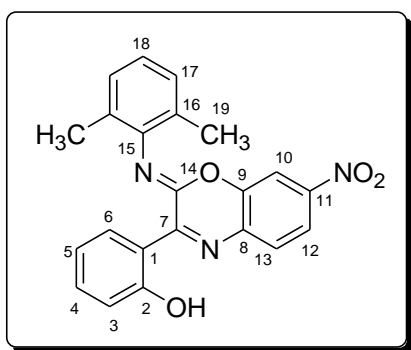
6.4.2 Método B

El salicilaldehído **137** (1.00 mmol) fue agregado a una solución de amina **138a-138h** (1.00 mmol) en 15 mL de tolueno anhidro y se agregó cloruro de amonio (1.20 mmol) previamente secado en la estufa la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura

ambiente, finalmente el 2,6-dimetilfenilisonitrilo **127** (1.20 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo, la reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina, esta se enfrió y el solvente fue evaporado a sequedad y el sólido obtenido se purificó en columna cromatográfica con silica gel usando hexano como eluyente.

6.5 2-(2-(2,6-dimetilfenilimino)-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)fenol

(140a).

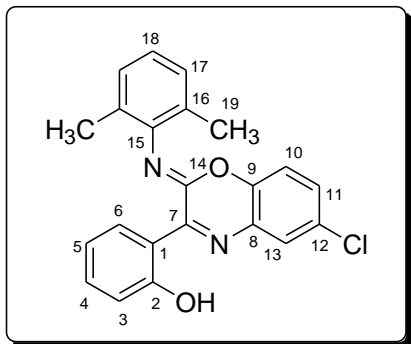


El compuesto **140a** fue obtenido de 0.25 g (2.00 mmol) de 2-amino-5-nitrofenol, 0.32 g (2.00 mmol) de salicilaldehído, 0.13 g (2.40 mmol) de cloruro de amonio y 0.27 g (2.00 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color naranja, con 78 % de rendimiento, p.f. 215–217 °C, IR ν_{max} (KBr) 3433

(OH), 3103, 1659 (C=N), 1610, 1530, 1341, 1236, 770 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 13.38 (1H, sa, OH), 9.19 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, H-6), 8.12 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, H-12), 7.87 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-10), 7.75 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-13), 7.51 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.5$ Hz, H-4), 7.17-7.05 (4H, m, H-3, H-17, H-18), 6.98 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.0$ Hz, H-5), 2.17 (6H, s, H-19). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 163.3 (C-2), 156.9 (C-7), 147.8 (C-11), 145.8 (C-9), 143.0 (C-8), 138.9 (C-15), 135.7 (C-4), 134.0 (C-14), 133.4 (C-6), 128.5 (C-17), 127.9 (C-13), 126.9 (C-16), 124.9 (C-18), 120.3 (C-12), 119.6 (C-5), 118.9 (C-3), 117.0 (C-1), 111.8 (C-10), 19.0 (C-19). EM (20eV) m/z : 388 ($[\text{M}+1]^+$, 9), 387 ($[\text{M}]^+$, 35), 372 (65), 267(100), 256(95), 210(19), 182(40), 43(11). EMAR: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 388.1292, encontrado 388.1290, error 0.4707.

6.6 2-(2-(2,6-dimetilfenilimino)-6-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)fenol

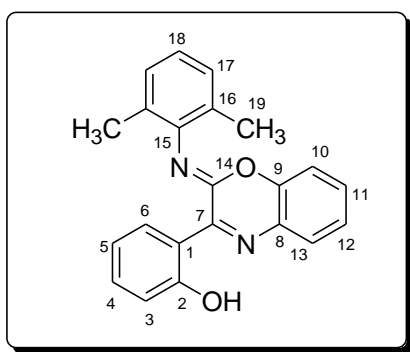
(140b).



El compuesto **140b** fue obtenido de 0.25 g (1.74 mmol) de 2-amino-4-clorofenol, 0.12 g (1.74 mmol) de salicilaldehído, 0.11 g (2.08 mmol) de cloruro de amonio y 0.27 g (2.08 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color naranja, con (0.54 g) 93 % de rendimiento, p.f. 185–187 °C. IR $\bar{\nu}_{max}$ (KBr) 3365

(OH), 2918, 1670(C=N), 1590, 1443, 1235, 770 cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.30 (1H, sa, OH), 9.16 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, H-6), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-13), 7.43 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.5$ Hz, H-4), 7.25 (1H, dd, 8.6, 2.4 Hz, H-11), 7.12 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H-17), 7.09 - 7.06 (2H, m, H-3, H-18), 6.96 -6.91 (2H, m, H-5, H-10), 2.16 (6H, s, H-19). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ :162.1 (C-2), 154.7 (C-7), 144.3 (C-9), 143.1 (C-8), 139.8 (C-15), 134.3 (C-4), 132.8 (C-6), 130.0 (C-11) 129.9 (C-14), 129.8 (C-12), 128.0 (C-17), 126.9 (C-16), 126.8 (C-13), 124.2 (C-18), 118.9 (C-10), 118.5 (C-3), 117.1 (C-1), 116.7 (C-5), 18.7 (C-19). EM m/z : 378 ($[M+2]^+$, 9), 377 ($[M+1]^+$, 6), 376 ($[M]^+$, 23), 361 (65), 258(25), 256(63), 245(100), 217(29), 133(12). EMAR: $C_{22}H_{18}ClN_2O_2[M+H]^+$, calculado 377.1051, encontrado 377.1055, error 0.9754 ppm.

6.7 2-(2-(2,6-dimetilfenilimino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)fenol (140c).



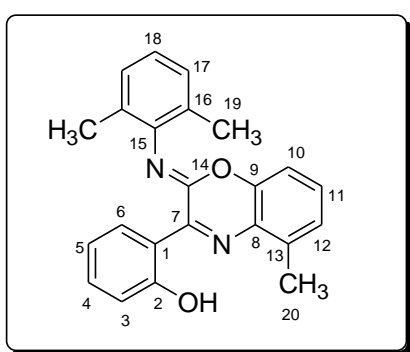
El compuesto **140c** fue obtenido de 0.25 g (2.00 mmol) de 2-aminofenol, 0.22 g (2.00 mmol) de salicilaldehído, 0.13 g (2.40 mmol) de cloruro de amonio y 0.32 g (2.40 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color amarillo, con 90 % de rendimiento, p.f. 124–125 °C. IR $\bar{\nu}_{max}$ (KBr) 3361

(OH), 2971, 1665(C=N), 1618, 1464, 1228, 754 cm^{-1} . RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.58 (1H, sa, OH), 9.18 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, H-6), 7.56 (1H, dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, H-13), 7.39 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.7$ Hz, H-4), 7.26 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.7$ Hz, H-11), 7.19 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.7$ Hz, H-12), 7.10 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-17), 7.05 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, H-3), 6.99 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-18), 6.94 – 6.89 (2H, m, H-5, H-

10), 2.15 (6H, s, H-19). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :161.8 (C-2), 153.4 (C-7), 145.5 (C-9), 143.2 (C-15), 140.1 (C-8), 133.6 (C-4), 132.5 (C-6), 130.1 (C-11), 129.0 (C-14), 127.8 (C-17), 127.1 (C-13), 126.9 (C-16), 124.7 (C-12), 123.8 (C-18), 118.6 (C-5), 118.1 (C-3), 117.2 (C-1), 115.4 (C-10), 18.5 (C-19). EM m/z : 343 ($[\text{M}+1]^+$, 6), 342 ($[\text{M}]^+$, 24), 327 (32), 222 (83), 211(100), 183 (27), 133(16). EMAR: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 343.1441, encontrado 343.1445, error 1.1526 ppm.

6.8 2-(2-(2,6-dimetilfenilimino)-5-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)fenol

(140d)

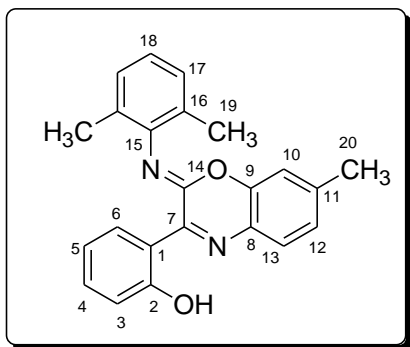


El compuesto **140d** fue obtenido de 0.30 g (2.40 mmol) de 2-amino3-metilfenol, 0.29 g (2.40 mmol) de salicilaldehído, 0.16 g (2.90 mmol) de cloruro de amonio y 0.32 g (2.40 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color amarillo, con (0.38 g) 45 % de rendimiento, p.f 153–154 °C. IR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (KBr)

3435 (OH), 2950, 2918, 1666(C=N), 1611, 1474, 1242, 745 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 13.93 (1H, sa, OH), 9.29 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, H-6), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.7$ Hz, H-4), 7.15 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-11), 7.10 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H-17), 7.08-7.05 (2H, m, H-3, H-10), 6.99 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-18), 6.92 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, H-5), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-12), 2.58 (3H, s, H-20), 2.15 (6H, s, H-19). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :162.1 (C-2), 151.9 (C-7), 145.8 (C-9), 143.4 (C-15), 140.1 (C-8), 135.7 (C-14), 133.6 (C-4), 132.5 (C-6), 129.6 (C-11), 127.8 (C-17), 127.7 (C-13), 126.9 (C-16), 125.9 (C-10), 123.7 (C-18), 118.6 (C-5), 118.0 (C-3), 117.2 (C-1), 113.2 (C-12), 18.6 (C-19), 17.4 (C-20). EM m/z : 357 ($[\text{M}+1]^+$, 6), 356 ($[\text{M}]^+$, 22), 341(17), 236 (100), 225(98), 197(14). EMAR: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 357.1598, encontrado 357.1596, error 0.4327 ppm.

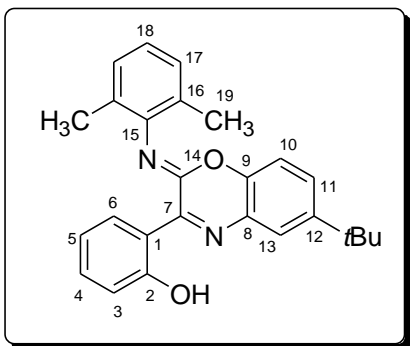
6.9 2-(2-(2,6-dimetilfenilimino)-7-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)fenol

(140e)



El compuesto **140e** fue obtenido de 0.25 g (2.00 mmol) de 2-amino-5-metilfenol, 0.25 g (2.00 mmol) de salicilaldehído, 0.13 g (2.40 mmol) de cloruro de amonio y 0.32 g (2.40 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color amarillo, con 83 % de rendimiento, p.f. 154–156 °C. IR $\bar{\nu}_{max}$ (KBr) 3353 (OH), 2917, 1660(C=N), 1618, 1442, 1106, 754 cm^{-1} . RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.57 (1H, sa, OH), 9.17 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, H-6), 7.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-13), 7.38 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.7$ Hz, H-4), 7.10 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-17), 7.04 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, H-3), 7.01–6.98 (2H, m, H-10, H-18), 6.90 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, H-5), 6.76–6.75 (1H, m, H-12), 2.31 (3H, s, H-20), 2.14 (6H, s, H-19). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.6 (C-2), 152.3 (C-7), 145.3 (C-9), 143.4 (C-15), 141.3 (C-11), 140.4 (C-8, C-14), 133.3 (C-4), 132.4 (C-6), 127.8 (C-17), 126.9 (C-16), 126.7 (C-13), 125.6 (C-18), 123.7 (C-10), 118.5 (C-5), 118.1 (C-3), 117.4 (C-1), 115.7 (C-12), 21.4 (C-20), 18.5 (C-19). EM m/z : 357 ($[M+1]^+$, 5), 356 ($[M]^+$, 20), 341(22), 270 (16), 259 (14), 236 (100), 225 (84), 197(17). EMAR: $C_{23}H_{21}N_2O_2[M+H]^+$, calculado 357.1598, encontrado 357.1597 error 0.1527 ppm.

6.10 2-(2-(2,6-dimetilfenilimino)-6-tert-butil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)fenol (140f).

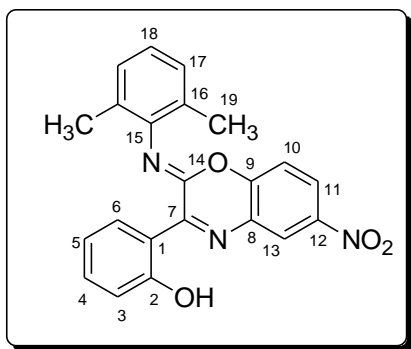


El compuesto **140f** fue obtenido de 0.25 g (1.51 mmol) de 2-amino-4-*tert*-butilfenol, 0.18 g (1.51 mmol) de salicilaldehído, 0.097 g (1.81 mmol) de cloruro de amonio y 0.24 g (1.81 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color amarillo, con 74.6 % (0.45 g) de rendimiento, p.f. 142–144 °C. IR $\bar{\nu}_{max}$ (KBr) 2960, 1653(C=N), 1591 cm^{-1} . RMN 1H (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.18 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-6), 7.59 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-13), 7.42 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-4), 7.34 (1H, dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, H-11), 7.13 – 7.03 (3H, m, H-3, H-17), 7.01 – 6.89 (3H, m, H-5, H-10, H-

18), 2.15 (6H, s, H-Me), 1.35 (9H, s, H-*t*-Bu). RMN ^{13}C (67 MHz, CDCl_3) δ :161.9 (C-2), 153.4 (C-7), 148.3 (C-12), 143.5 (C-15), 143.4 (C-9), 140.7 (C-8), 133.6 (C-4), 132.6 (C-6), 128.5 (C-14), 127.9 (C-17), 127.7 (C-11), 127.1 (C-16), 124.1 (C-13), 123.9 (C-18), 118.7 (C-5), 118.3 (C-3), 117.6 (C-1), 114.9 (C-10), 34.7 (C-20), 31.4 (C-*t*-Bu), 18.7 (C-Me). EMAR: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 399.2067, encontrado 399.2073 error 1.4909 ppm.

6.11 2-(2-(2,6-dimetilfenilimino)-6-nitro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-il)fenol

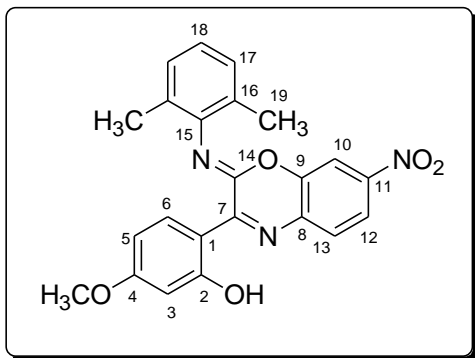
(140g).



El compuesto **140g** fue obtenido de 0.31 g (2.01 mmol) de 2-amino-4-nitrofenol, 0.25 g (2.01 mmol) de salicilaldehído, 0.13 g (2.4 mmol) de cloruro de amonio y 0.27 g (2.01 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color anaranjado, con 72 % (0.57 g) de rendimiento, p.f. 209–211 °C. IR $\bar{\nu}_{max}$

(KBr) 3074, 1670(C=N), 1615 cm^{-1} . RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, H-6), 8.46 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-13), 8.17 (1H, dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, H-11), 7.46 (1H, ddd, $J = 8.9, 6.9, 1.7$ Hz, H-4), 7.13 – 7.0 (5H, m, H-3, H-10, H-17, H-18), 6.94 (1H, ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.7$ Hz, H-5), 2.15 (6H, s, H-Me). RMN ^{13}C (67 MHz, CDCl_3) δ :162.5 (C-2), 155.7 (C-7), 149.8 (C-9), 144.5 (C-8), 142.6 (C-12), 138.3 (C-15), 135.0 (C-4), 132.8 (C-6), 129.1 (C-14), 128.1 (C-17), 126.7 (C-16), 125.0 (C-11), 124.6 (C-18), 122.8 (C-13), 119.1 (C-5), 118.7 (C-3), 116.6 (C-1), 116.3 (C-10), 18.7 (C-Me). EMAR: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 388.1291, encontrado 388.1300 error 2.1056 ppm.

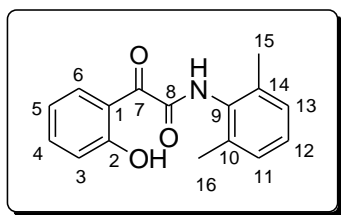
6.12 2-(2-(2,6-dimetilfenilimino)-7 nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)-5-metoxi-fenol (**140h**)



El compuesto **140h** fue obtenido de 0.25 g (1.6 mmol) de 2-amino-5-nitrofenol, 0.25 g (1.6 mmol) de 5-metoxi-2-hidroxi benzaldehído, 0.104 g (1.9 mmol) de cloruro de amonio y 0.258 g (1.9 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color amarillo, con 57 % (0.39 g) de rendimiento,

p.f. 214–216 °C. IR $\bar{\nu}_{max}$ 2847, 1655(C=N), 1623, 1334 cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.26 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-6), 8.07 (1H, dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, H-12), 7.82 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-10), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-13), 7.14 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H-17), 7.06 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-18), 6.55 – 6.52 (2H, m, H-3, H-5), 3.89 (3H, s, H-OMe), 2.16 (6H, s, H-Me). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.4 (C-4), 165.7 (C-2), 155.3 (C-7), 146.7 (C-11), 145.0 (C-9, 15), 142.9 (C-8), 138.8 (C-14), 134.9 (C-6), 134.0 (C-16), 128.1 (C-17), 126.7 (C-13), 124.5 (C-18), 120.0 (C-12), 111.4 (C-10), 110.3 (C-1), 108.1 (C-5), 101.6 (C-3), 55.7 (C-OMe), 18.7 (C-Me). EMAR: $C_{23}H_{20}N_3O_5[M+H]^+$, calculado 418.1397, encontrado 418.1402 error 1.0823 ppm.

6.13 N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2-hidroxifenil)-2-oxoacetamida (**146**)



El compuesto **146** fue obtenido de 0.26 g (1.07 mmol) de la base de Schiff **145** y 0.28 g (2.14 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo en tolueno anhidro en una ampolla cerrada y se calentó por 16 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno, el solvente fue evaporado y el sólido fue purifi-

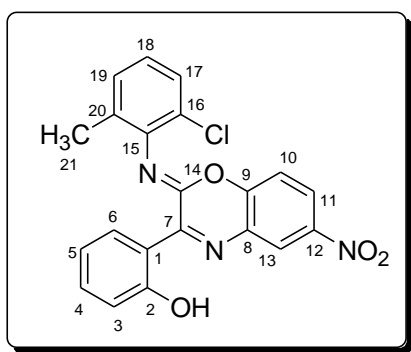
cado en columna cromatográfica y recristalizado usando hexano:acetato de etilo (98:2). El producto fue obtenido como un sólido color amarillo, (0.107 g) 37 % de rendimiento, p.f. 145–147 °C. IR ν_{max} (KBr) 3190 (OH), 1657 (C=O), 1629 (C=O) cm^{-1} . RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 11.84 (1H, sa, OH), 8.66 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, H-6), 8.47 (1H, sa, NH), 7.60 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.5$ Hz, H-4), 7.23 – 7.14 (2H, m, H-11, H-12), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3), 6.98 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-5), 2.31 (6H, s, H-Me). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 190.6 (C-7), 164.4 (C-8), 160.8 (C-2), 138.9 (C-4), 135.5 (C-9), 134.2 (C-6), 132.4 (C-10), 128.9 (C-11), 128.5 (C-12), 120.1 (C-5), 119.0 (C-3), 118.0

(C-1), 18.9 (C-Me). EMAR: $C_{16}H_{16}NO_3[M+H]^+$, calculado 270.1124, encontrado 270.1119, error 2.1101.

6.14 Síntesis de 2-imino-1,4-benzoxazinas a partir de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo

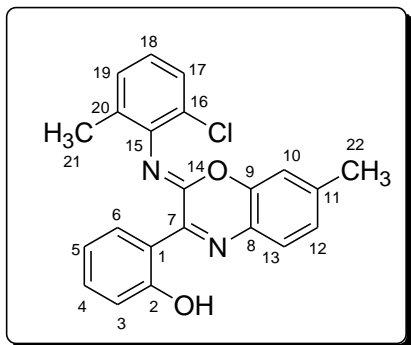
El salicilaldehído **137** (1.00 mmol) fue agregado a una solución de amina (1.00 mmol) en 15 mL de tolueno anhidro y se agregó cloruro de amonio (1.20 mmol) previamente secado en la estufa la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, finalmente el 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo **130** (1.20 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo, la reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina, esta se enfrió y el solvente fue evaporado a sequedad y el sólido obtenido se purificó en columna cromatográfica con silica gel usando hexano como eluyente.

6.15 2-{2-[(2-cloro-6-metilfenil)imino]-6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-il}fenol (152a)



El compuesto **152a** fue obtenido de 0.2 g (1.29 mmol) de 2-amino-4-nitrofenol, 0.15 g (1.29 mmol) de salicilaldehído, 0.083 g (1.55 mmol) de cloruro de amonio y 0.236 g (1.55 mmol) de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color anaranjado, con 74.7 % (0.39 g) de rendimiento, p.f. 202–203 °C. IR $\bar{\nu}_{max}$ (KBr) 2952, 1690, 1618 (C=N) cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.91 (1H, sa, OH) 9.11 (1H, dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, H-6), 8.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-13), 8.21 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, H-11), 7.48 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.6$ Hz, H-4), 7.32 (1H, d, $J = 7.90$ Hz, H-19), 7.19 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-17), 7.14–7.05 (3H, m, H-3, H-10, H-18), 6.97 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.1$ Hz, H-5), 2.21 (3H, s, H-21, Me). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.4 (C-1), 155.6 (C-7), 149.6 (C-9), 144.6 (C-8, C-15), 141.2 (C-12), 140.0 (C-14), 135.1 (C-4), 132.7 (C-6), 129.8 (C-20), 129.2 (C-16), 128.9 (C-17), 127.3 (C-19), 125.3 (C-18), 125.1 (C-11), 123.7 (C-1), 122.9 (C-13), 119.2 (C-5), 118.6 (C-3), 116.4 (C-10), 20.0 (C-21, Me). EMAR: $C_{21}H_{15}N_3O_4Cl[M+H]^+$, calculado 408.0745, encontrado 408.0745 error 0.8323.

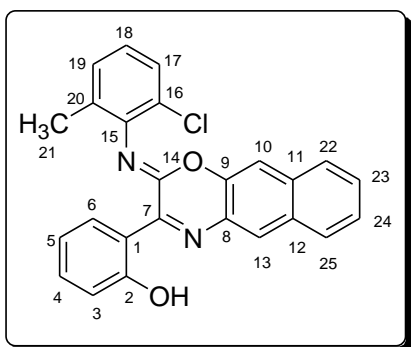
6.16 2-{2-[(2-cloro-6-metilfenil)imino]-7-metil-2H-1,4-benzoxazin-3-il}fenol
(152b)



El compuesto **152b** fue obtenido de 0.2 g (1.62 mmol) de 6-amino-*meta*-cresol, 0.19 g (1.62 mmol) de salicilaldehído, 0.10 g (1.94 mmol) de cloruro de amonio y 0.29 g (1.94mmol) de 2-cloro-6-metilfenil isonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color anaranjado, con 79 % (0.48 g) de rendimiento, p.f. 165–166 °C. IR $\bar{\nu}_{max}$ (KBr)

2911, 1658, 1609(C=N), 1591 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 13.88 (1H, sa, OH), 9.16 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, H-6), 7.48 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-13), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.7$ Hz, H-4), 7.32 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-17), 7.16 (1H, dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, H-18), 7.07 – 7.0 (3H, m, H-3, H-10, H-19), 6.94 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.3$ Hz, H-5), 6.81 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-12), 2.34 (3H, s, H-22, Me), 2.18 (3H, s, H-21, Me). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 161.6 (C-2), 152.3 (C-7), 145.2 (C-9), 142.1 (C-15), 142.0 (C-11), 141.7 (C-8, C-14), 133.6 (C-4), 132.4 (C-6), 129.9 (C-20), 128.7 (C-18), 127.2 (C-17), 126.9 (C-13), 126.0 (C-19), 124.6 (C-10), 124.3 (C-16), 118.8 (C-5), 118.1 (C-3), 117.3 (C-1), 115.9 (C-9), 21.7 (C-22, Me), 18.9 (C-21, Me). EMAR: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 377.1051, encontrado 377.1056 error 1.2405.

6.17 2-{2-[(2-cloro-6-metilfenil)imino]-2H-naftol[2,3-*b*][1,4]oxazin-3-il}fenol
(154)



El compuesto **154** fue obtenido de 0.1g (0.63 mmol) de 3-amino-2-naftol, 0.077 g (0.63 75 mmol) de salicilaldehído, 0.40 g (0.75 mmol) de cloruro de amonio y 0.11 g (0.75 mmol) de 2-cloro-6-metilfenilisonitrilo. El producto fue obtenido como un sólido color anaranjado, con 59.5 % (0.154 g) de rendimiento, p.f. 194–195

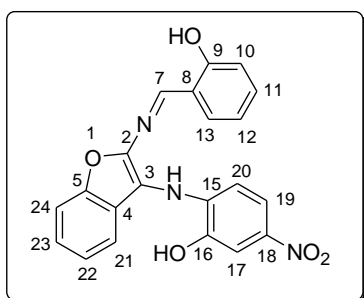
°C. IR $\bar{\nu}_{max}$ (KBr) 2923, 1663, 1625(C=N), 1573 cm^{-1} . RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 12.30 (1H, sa, OH), 9.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-6), 8.05 (1H, s, H-13), 7.88 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-25), 7.69 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-22), 7.50-7.40 (3H, m, H-4, H-23, H-24), 7.37-7.34 (2H, m, H-10, H-17), 7.18 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-18), 7.11-7.02 (2H, m, H-3, H-19), 6.97 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.7$ Hz, H-5), 2.21 (3H, s, Me). RMN ^{13}C (68 MHz,

CDCl₃) δ:161.9 (C-2), 153.9 (C-7), 143.1 (C-9, C-15), 142.1 (C-8), 141.8 (C-14), 133.9 (C-4), 133.7 (C-12), 132.8 (C-6), 130.7 (C-20), 129.8 (C-16), 128.8 (C-18), 128.6 (C-25), 128.2 (C-24), 127.3 (C-22, C-17), 126.6 (C-13), 125.9 (C-23), 124.8 (C-19), 124.2 (C-11), 118.9 (C-5), 118.3 (C-3), 117.3 (C-1), 111.6 (C-10), 19.0(C-21, Me). EMAR: C₂₅H₁₈N₂O₂Cl[M+H]⁺, calculado 413.1051, encontrado 413.1057 error 1.3745.

6.18 Procedimiento general para la síntesis de los benzofuranos

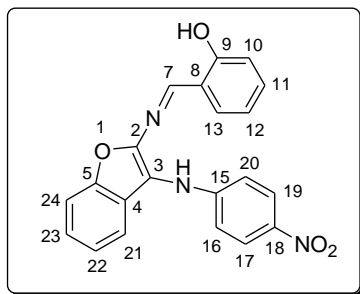
El salicilaldehído **137** (1.00 mmol) fue agregado a una solución de amina **137** (2.00 mmol) en 15 mL de metanol la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de *para*-toluensulfonilmetil isonitrilo (TOSMIC) (1.20 mmol) la mezcla se mantuvo a reflujo con trampa Dean-Stark durante un tiempo aproximado de 3 -16 horas al finalizar la reacción el sólido formado se filtró al vacío y se lavó con hexano para obtener el correspondiente benzofurano.

6.19 2-(*o*-hidroxibenzilideneamino)-3-(*o*-hidroxi-*p*-nitrofenil)aminobenzofurano (**158a**).



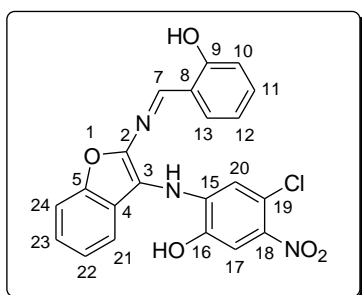
El compuesto **158a** fue obtenido de 0.3 g (1.9 mmol) 2-amino-5-nitrofenol, 0.47 g (3.8 mmol) salicilaldehído y 0.38 g (2.00 mmol) de TosMIC. El producto **158a** fue obtenido como un sólido rojo, 52 % (0.391 g) de rendimiento, p.f. 253–255 °C. IR ν_{max} (KBr) 3366 (OH), 1595, 1310, 1275, 744 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.52 (1H, sa, OH), 10.78 (1H, sa, OH), 8.98 (1H, s, H-7), 8.44 (1H, s, NH), 7.71 - 7.67 (2H, m, H_{arom}), 7.60 – 7.56 (2H, m, H_{arom}), 7.42-7.32 (3H, m, H_{arom}), 7.24 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}), 6.93-6.87 (2H, m, H_{arom}), 6.61 (1H, d, *J* = 9.04 Hz, H_{arom}). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 160.0, 156.2, 151.0, 147.4, 144.8, 141.7, 138.4, 134.1, 132.1, 126.7, 126.4, 123.7, 120.72, 120.68, 120.1, 117.9, 117.2, 114.5, 111.9, 111.7, 109.2. MS (20 eV) *m/z* : 389 ([M]⁺, 100), 372 (16), 342(8), 268 (27), 236(13), 211 (25), 122 (38). EMAR: C₂₁H₁₆N₃O₅, [M+H]⁺ calculado. 390.1084, encontrado 390.1083, error 0.3775 ppm.

6.20 2-(*o*-hidroxibenzilideneamino)-3-(*p*-nitrofenil)aminobenzofurano (**158b**).



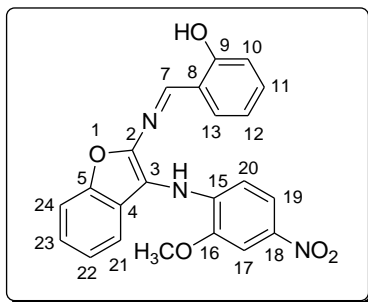
El compuesto **158b** fue obtenido de 0.5 g (3.6 mmol) 4-nitro-anilina, 0.44 g (3.6 mmol) salicilaldehído y 0.707 g (3.6 mmol) TosMIC. El producto fue obtenido como un sólido anaranjado, 30 % (0.4066 g) de rendimiento, p.f. 235–237 °C. IR ν_{max} (KBr) 3343, 1599, 1323, 1111, 738 cm^{-1} . RMN ^1H (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.36 (1H, sa, OH), 9.47 (1H, sa, NH), 9.04 (1H, s, H-7), 8.10 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, H_{arom}), 7.78 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H_{arom}), 7.63 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H_{arom}), 7.46 – 7.29 (4H, m, H_{arom}), 7.98 – 6.91 (4H, m, H_{arom}). RMN ^{13}C (68 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.3, 155.0, 151.3, 150.5, 146.5, 138.1, 133.6, 131.0, 129.8, 128.6, 126.4, 125.9, 125.3, 123.4, 120.4, 119.9, 119.7, 116.7, 113.7, 111.6. MS (20 eV) m/z : 373 ($[\text{M}]^+$, 100), 356 (46), 326(30), 241(28), 195(25), 178 (12), 107 (12). EMAR: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado. 374.1135, encontrado 374.1136, error 0.1800 ppm.

6.21 2-(*o*-hidroxibenzilideneamino)-3(*o*-hidroxi-*m*-cloro-*p*-nitrofenil)aminobenzofurano (**158c**).



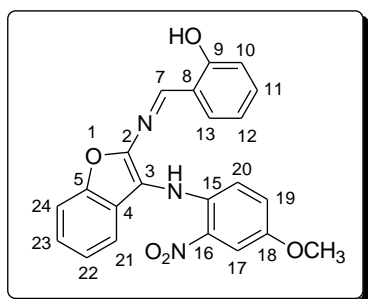
El compuesto **158c** fue obtenido de 0.50 g (2.65 mmol) 2-amino-4-cloro-5-nitrofenol, 0.32 g (2.65 mmol) salicilaldehído y 0.62 g (3.18 mmol) de TosMIC. El producto **158c** fue obtenido como un sólido rojo, 69 % (0.38 g) de rendimiento, p.f. 251–253 °C. IR ν_{max} (KBr) 3357 (OH), 1590, 1266, 751 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.45 (1H, sa, OH), 10.99 (1H, sa, OH), 9.00 (1H, s, H-7), 8.60 (1H, sa, NH), 7.71 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-13), 7.59 – 7.57 (2H, m, H_{arom}), 7.43-7.35 (3H, m, H_{arom}), 7.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-12), 6.93-6.88 (2H, m, H_{arom}), 6.58 (1H, s, H_{arom}). RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- D_6) δ : 160.0, 156.2, 150.9, 147.6, 143.8, 140.9, 135.8, 134.3, 131.8, 126.8, 126.1, 123.8, 120.8, 120.5, 120.2, 119.9, 117.2, 113.9, 113.8, 112.1, 111.8. EMAR: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado. 423.8060, encontrado 423.0694, error 0.2948.

6.22 2-(*o*-hidroxibenzilideneamino)-3-(*o*-metoxi-*p*-nitrofenil)amino-benzofurano (**158d**).



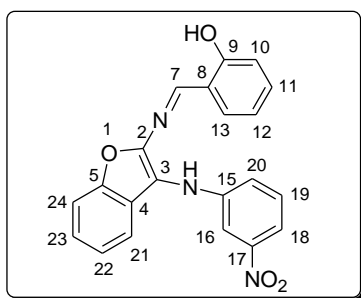
El compuesto **158d** fue obtenido de 0.2 g (1.19 mmol) of 2-metoxi-4-nitroanilina, 0.29 g (2.37 mmol) salicilaldehído y 0.276 g (1.42 mmol) de TosMIC. El producto **158d** fue obtenido como un sólido rojo, 58.4 % (0.28 g) de rendimiento, p.f. 239–241 °C IR ν_{max} (KBr) 3388 (OH), 1595, 1326, 738 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.06 (1H, sa, OH), 8.88 (1H, s, H-7), 7.85-7.79 (2H, m, H_{arom}), 7.48 – 7.37 (5H, m, H_{arom}), 7.27-7.24 (1H, m, H_{arom}), 7.04-6.96 (2H, m, H_{arom}), 6.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H_{arom}), 6.64 (1H, sa, NH), 4.08 (3H, s, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 157.7, 151.2, 146.7, 146.2, 140.6, 139.6, 133.9, 132.9, 126.4, 125.5, 123.5, 120.2, 119.9, 119.5, 118.9, 117.5, 113.3, 111.7, 110.9, 105.7, 56.4. MS (70 eV) m/z : 403 ($[\text{M}]^+$, 100), 386 (45), 356 (35), 271 (32), 225 (34), 107 (28), 77 (44). EMAR: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado. 404.1240, encontrado 404.1232, error 2.2205.

6.23 2-(*o*-hidroxibenzilideneamino)-3-(*o*-nitro-*p*-metoxifenil)amino-benzofurano (**158e**).



El compuesto **158e** fue obtenido de 0.35 g (2.06 mmol) of 4-metoxi-2-nitroanilina, 0.506 g (4.14 mmol) salicilaldehído y 0.486 g (2.48 mmol) of TosMIC. El producto **158e** fue obtenido como un sólido rojo, 38.6 % (0.32 g) de rendimiento, p.f. 219–220 °C. IR ν_{max} (KBr) 3336 (OH), 1515, 1275, 741 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.01 (1H, sa, OH), 9.31 (1H, sa, NH), 8.88 (1H, s, H-7), 7.74 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H_{arom}), 7.60 – 7.34 (5H, m, H_{arom}), 7.26 – 7.24 (1H, m, H_{arom}), 7.08 (1H, dd, $J = 9.2$, 2.8 Hz, H_{arom}), 6.98 – 6.89 (3H, m, H_{arom}), 3.85 (3H, s, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.9, 157.9 (C=N), 151.7, 151.2, 147.1, 133.9, 132.8, 126.4 (2C), 125.8, 123.6, 119.9, 119.8, 119.5, 118.4, 117.6, 113.1, 111.7, 107.4, 56.0. EMAR: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado. 404.1241, encontrado 404.1248, error 1.7386.

6.24 2-(*o*-hidroxibenzilideneamino)-3-(*m*-nitrofenil)aminobenzofurano (**158f**)



El compuesto **158f** fue obtenido de 0.3 g (2.17 mmol) de 3-nitroanilina, 0.53 g (4.33 mmol) salicilaldehído y 0.51 g (2.6 mmol) of TosMIC. El producto **158f** fue obtenido como un sólido anaranjado, 39 % (0.32 g) de rendimiento, p.f. 230–232 °C. IR ν_{max} (KBr) 3372 (OH), 1521, 1339, 733 cm^{-1} . RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.25 (1H, sa, OH), 8.95 (1H, s, H-7), 7.75-7.69 (2H, m, H_{arom}), 7.61-7.58 (2H, m, H_{arom}), 7.48-7.27 (6H, m, H_{arom}), 6.93-6.88 (2H, m, H_{arom}). RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.7, 154.2, 151.0, 149.1, 146.3, 145.4, 133.8, 131.5, 130.8, 126.9, 125.7, 123.7, 121.6, 120.9, 120.6, 120.1, 117.1, 115.6, 113.5, 112.1, 109.1. MS (20 eV) m/z : 373 ($[\text{M}]^+$, 100), 356 (21), 326(18), 241(35), 195(22). EMAR: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado. 374.1135, encontrado 374.1137, error 0.4473 ppm.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) a) Ohtaka, K.; Kajiwara, M. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 1177–1179. b) Dondoni, A.; Massi, A. *Mol. Diversity* **2003**, *6*, 261–270.
- 2) Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823–6826.
- 3) Zhu, J.; Bienaymé, H, Eds. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- 4) a) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
- 5) a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *29*, 3168–3210. b) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153–2171. c) Rhoden, C.; Rivera, D.; Kreye, O.; Bauer, A.; Westermann, B.; Wessjohann, L. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1078–1082.
- 6) a) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odón, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (18), 3321–3329. b) Dömling, A. *Chem Rev.* **2006**, *106*, 17–89.
- 7) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563–564.
- 8) Heck, S.; Dömling, A. *Synlett* **2000**, 424–426. b) Henkel, B.; Westner, B.; Dömling, A. *Synlett.* **2003**, 2410–2412.
- 9) a) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267–268. b) Liu, H.; Dömling, A. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2009**, *74*, 302–308.
- 10) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53–66.
- 11) Edenborough, M.; Herbert, R. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, *55*, 229–245.
- 12) Tumanov, V.; Mayr H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3563–3566.
- 13) Cunningham, I.; Buist, G.; Arkle, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 589–593.
- 14) Kolb, J.; Beckb, B.; Dömling, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6897–6901.
- 15) a) Sunderhaus, J.; Martin, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300–1308. b) Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109–3115.
- 16) van Leusen, A.; Wildeman, J.; Oldenzie, O. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153–1159.
- 17) Sisko, J.; Kassick, A.; Mellinger, M.; Filan, J.; Allen, A.; Olsen, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516–1524.
- 18) (a) Alvey, L.; Prado, S.; Huteau, V.; Saint-Joanis, B.; Michel, S.; Koch, M.; Cole, S.; Tillequin, F.; Janin, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8264–8272. (b) Dawood,

- K.; Abdel-Gawad, H.; Ellithey, M.; Mohamed, H.; Hegazi, B. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 133–140.
- 19) Yu Ukhin, L.; Belousova, L.; Orlova, Z.; Korobov, M.; Borodkin, G. *Chem. Heterocycl. Compod.* **2002**, *38* (10), 1174–1179.
- 20) Sakai, N.; Uchida, N.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3437–3440.
- 21) Harhash, A.; El-Bannani A. Z. *Naturforsch., B: Chem.Sci.* **1976**, *31B* (4), 491–494.
- 22) Baldwin, J.; Blythin, D.; Waight, E. *J. Chem. Soc.(C)* **1969**, 735–738.
- 23) a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3410–3413. b) Ramazani, A.; Mahyari, A.; Rouhani, M.; Rezaei, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5625–5627.
- 24) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Pepino, R.; Polo, C. *Synthesis* **1991**, 999–1000.
- 25) Ishikawa, T.; Miyahara, T.; Asakura, M.; Higuchi, S.; Miyauchi, Y.; Saito, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1211–1214.
- 26) Weidinger, H.; Kranz, J. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1599–1608.
- 27) Taverne, T.; Diouf, O.; Depreux, P.; Poupaert, J.; Lesieur, D.; Guardiola-Lemaître, B.; Renard, P.; Rettori, M.C.; Caignard, D.H.; Pfeiffer, B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2010–2018.
- 28) Mizar, P.; Myrboh, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7823–7826.
- 29) Wei-Min, D.; Xuan, W.; Chen, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6879–6885.
- 30) Feng, G.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4635–4642.
- 31) Trebaul, C.; Roncali, J.; Garnier, F.; Guglielmetti, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 2657–2662.
- 32) Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774–6781.
- 33) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5285–5288.
- 34) Naskar D.; Roy A.; Seibel W.; West L.; Portlock D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6297–6300.
- 35) Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999–4001.
- 36) Gracias, V.; Moore, J.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417–420.
- 37) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851–1854.
- 38) Spatz, J. H.; Bach, T.; Umkehrer, M.; Bardin, J.; Ross, G.; Burdack, C.; Kolb, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9030–9034
- 39) Constabel, F.; Ugi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5785–5789.

- 40) a) Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. *Synlett* **2007**, 308–312. b) Wessjohann, L.; Rivera, D.; Vercillo, O. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 796–814.
- 41) Leon, F.; Rivera, D.; Wessjohann, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762–1767.
- 42) Janvier, P.; Bois-Choussy, M.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 811–814.
- 43) Christinat N.; Scopelliti R.; Severin K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2192–2200.
- 44) a) Verbiest, T.; Houbreschts, S.; Kauranen, M.; Clays, K.; Persoons, A. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 2175–2189. b) Dalton, L.; Harper, A.; Ghosn, R.; Steier, W.; Ziari, M.; Fetterman, H.; Shi, Y.; Mustacich, R.; Jen, A.; Shea, K. *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1060–1081.
- 45) a) Reyes, H.; Muñoz, B.; Farfán, N.; Santillan, R.; Rojas-Lima, S.; Lacroix, P.; Nakatani, K. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2898–2903. b) Reyes, H.; García, C.; Farfán, N.; Santillan, R.; Lacroix, P.; Lepetit, C.; Nakatani, K. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2303–2310. c) Rodríguez, M.; Maldonado, J. L.; Ramos-Ortíz, G.; Lamére, J. F.; Lacroix, P.; Farfán, N.; Ochoa, M. E.; Santillan, R.; Meneses-Nava, M. A.; Barbosa-García, O.; Nakatani, K. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1693–1702.
- 46) Ammar, H.; Fakhfakh, M.; Le Bigot, Y.; El Gharbi, R. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1821–1828.
- 47) Bylov, I.; Vasylyev, M.; Bilokin, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 997–1001.
- 48) Volmajer, J.; Toplak, R.; Bittner, S.; Leban, I.; Le Marechal, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2363–2366.
- 49) Perrella, F.; Chen, S.; Behrens, D.; Kaltenbach, R.; Seitz, S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2232–2237.
- 50) Muñoz, B.; Santillan, R.; Rodríguez, M.; Méndez, J.M.; Romero, M.; Farfán, N.; Lacroix, P.; Nakatani, K.; Ramos-Ortíz, G.; Maldonado, J. L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1321–1334.
- 51) Barba, V.; Cuahutle, D.; Santillan, R.; Farfán, N. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1229–1237.
- 52) Lopez-Ruiz H.; Mera-Moreno I.; Rojas-Lima S.; Santillan R.; Farfán N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1674–1677.
- 53) Rodríguez, M.; Ochoa, Ma. E.; Santillan, R.; Farfán, N.; Barba, V. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2975–2988.

- 54) (a) Janvier, P.; Sun, X.; Bienayme, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560–2567; (b) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4771–4774; (c) Pirali, T.; Tron, C.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5275–5278.
- 55) Rodríguez, M.; Santillan, R.; López, Y.; Farfán, N.; Barba, V.; Nakatani, K.; García Baéz, E. V.; Padilla-Martínez, I. *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 641–653.
- 56) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1–S19.
- 57) Elerman, Y.; Elmali, A.; Atakol, O.; Svoboda, I. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1995**, *51*, 2344–2346.
- 58) Elmali, A.; Kabak, M.; Kavlakoglu, E.; Elerman, Y.; Durlu, T. N. *J. Mol. Struct.* **1999**, *510*, 207–214.
- 59) Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- 60) Yavari, I.; Djahaniani, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1477–1481.
- 61) Muñoz Flores, B. Tesis Doctorado, Departamento de Química CINVESTAV, **2008**.
- 62) Fukuda, T.; Setoguchi, M.; Inaba, K.; Shoji, H.; Tahara, T. *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, *196*, 299–307.
- 63) Matsuoka, H.; Ohi, N.; Mihara, M.; Suzuki, H.; Miyamoto, K.; Maruyama, N.; Tsuji, K.; Kato, N.; Akimoto, T.; Takeda, Y.; Yano, K.; Kuroki, T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 105–111.
- 64) Touzeau, F.; Arrault, A.; Guillaumet, G.; Scalbert, E.; Pfeiffer, B.; Rettori, M.; Renard, P.; Mérour, J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1962–1979.
- 65) Alper-Hayta, S.; Akı-Sener, E.; Tekiner-Gulbas, B.; Yıldız, I.; Temiz-Arpacı, O.; Yalcın, I.; Altanlar, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1398–1404.
- 66) a) Tawada, H.; Sugiyama, Y.; Ikeda, H.; Yamamoto, Y.; Meguro, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1238–1245. b) Estrella, C.; Blitzkow, G.; Poli, J.; Rodrigues, C. *J. Appl. Oral Sci.* **2009**, *17*, 87–91. c) Walecka, E.; Bania, J.; Dworniczek, J.; Ugorski, M. *Lett. Appl. Microbiol.* **2009**, *49*, 79–84.
- 67) a) Wu, B.; Wen, J.; Zhang, J.; Li, J.; Xiang, Y.; Yu, X. *Synlett* **2009**, *3*, 500–503. b) Moskal, J.; van Leusen, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4131–4139. c) van Leusen, A.; Hoogenboom, B.; Houwing, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711–713. d) van Leusen, D.; van Echten, E.; van Leusen, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2245–2249. e) Oldenziel, O.; van Leusen, D.; van Leusen, A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3114–3118.
- 68) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3410–3413.

- 69) Armarego, W. L. F.; Li, C. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: USA, **2003**; fifth Edition.
- 70) Sheldrick, G. M. SHELXL-86, *Program for Crystal Structure Solution*; University of Göttingen: Germany, **1986**.
- 71) Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Crystallogr.* **2005**, *38*, 381–388.
- 72) Sheldrick, G. M. SHELXL-97, *Program for Crystal Structure Solution and refinement*; University of Göttingen: Germany, **1997**.

APENDICE

ESTRUCTURAS DE RAYOS-X

Tabla 10. Datos cristalográficos de rayos-X para los compuestos 140b a 140d.

Compuesto	140b	140c	140d
Datos de Cristal			
Fórmula	C ₂₂ H ₁₇ Cl N ₂ O ₂	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂
Tamaño de cristal (mm)	0.50 x 0.50 x 0.45	0.55x0.30x0.30	0.30 x 0.10 x 0.10
FW (g/mol)	376.84	342.38	356.43
Grupo espacial	P 2 ₁ /a	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /n
Parámetros de celda			
a (Å)	14.8591(4)	7.2055(2)	13.4609(4)
b (Å)	7.4213(3)	9.2170(3)	7.4313(2) Å
c (Å)	16.9179(5)	26.1763(8)	18.9330(6)
α (°)	90.00	90.00	90.00
β (°)	101.759(2)	93.110(2)	101.1460
γ (°)	90.00	90.00	90.00
V (Å ³)	1826.45(10)	1735.89(9)	1858.18(9)
Z	4	4	4
δ _{calcd.} (Mg/m ³)	1.370	1.310	1.274
Datos de colección^a			
Límite de θ	2.46 - 54.92	6.44 -54.90	3.42 - 55.30
Reflexiones Totales	7035	8085	18568
Reflexiones Únicas	4103	3381	4268
Refinamiento			
R/R _w (F) ^b	0.0499/0.1305	0.0710/0.1782	0.0608/0.1473
R/R _w (F ²) (all data)	0.0827/0.1524	0.1293/0.2098	0.1539/0.1945
Goodness-of-Fit	1.058	1.056	1.020
No. de variables	250	235	246
Δρ _{min} (e Å ⁻³)	-0.305	-0.243	-0.291
Δρ _{max} (e Å ⁻³)	0.220	0.266	0.284

Tabla 11. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto **140b**.

Compuesto	140b		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.474(2)	N(1)- C8)	1.391(2)
C(7)-C(14)	1.500(2)	C(8)-C(9)	1.386(2)
C(7)-N(1)	1.304(2)	C(15)-N(2)	1.421(2)
C(9)-O(2)	1.3779(19)	C(12)-Cl(1)	1.7468(17)
C(14)-N(2)	1.255(2)	C(2)-O(1)	1.347(2)
C(14)-O(2)	1.376(2)		
Ángulos de enlace (°)			
C(6)-C(1)-C(2)	116.19(16)	N(1)-C(7)-C(14)	119.96(15)
C(2)-C(1)-C(7)	120.47(14)	C(9)-C(8)-N(1)	121.22(15)
N(1)-C(7)-C(1)	117.35(15)	N(1)-C(8)-C(13)	120.00(15)
C(1)-C(7)-C(14)	122.66(14)	O(2)-C(9)-C(8)	119.33(15)
O(2)-C(9)-C(10)	118.47(15)	N(2)-C(14)-O(2)	119.82(16)
N(2)-C(14)-C(7)	123.15(16)	O(2)-C(14)-C(7)	117.00(14)
C(20)-C(15)-N(2)	115.53(18)	C(7)-N(1)-C(8)	120.86(14)
C(6)-C(1)-C(7)	123.34(16)	C(14)-O(2)-C(9)	121.19(13)

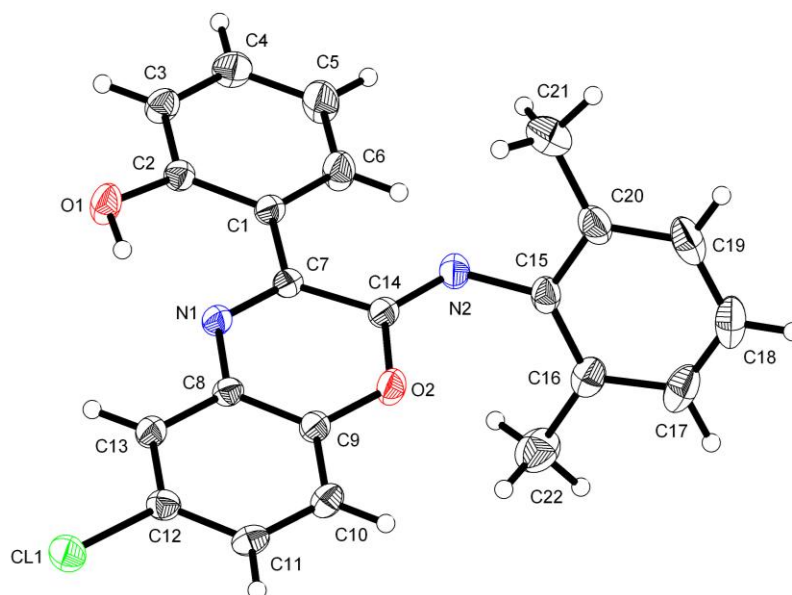


Tabla 12. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto 140c.

Compuesto	140c		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.475(3)	N(1)-C(8)	1.391(3)
C(7)-C(14)	1.506(4)	C(8)-C(9)	1.373(4)
C(7)-N(1)	1.300(3)	C(15)-N(2)	1.430(3)
C(9)-O(2)	1.387(3)	C(1)-C(2)	1.418(4)
C(14)-N(2)	1.258(3)	C(2)-O(1)	1.354(3)
C(14)-O(2)	1.382(3)		
Ángulos de enlace (°)			
C(6)-C(1)-C(2)	116.4(2)	N(1)-C(7)-C(14)	119.5(2)
C(2)-C(1)-C(7)	119.6(2)	C(9)-C(8)-N(1)	120.8(2)
N(1)-C(7)-C(1)	117.4(2)	N(1)-C(8)-C(13)	120.5(3)
C(1)-C(7)-C(14)	123.1(2)	O(2)-C(9)-C(8)	119.6(2)
O(2)-C(9)-C(10)	118.2(3)	N(2)-C(14)-O(2)	119.9(2)
N(2)-C(14)-C(7)	123.9(2)	O(2)-C(14)-C(7)	116.2(2)
C(20)-C(15)-N(2)	115.5(2)	C(7)-N(1)-C(8)	121.6(2)
C(6)-C(1)-C(7)	123.9(2)	C(14)-O(2)-C(9)	120.4(2)

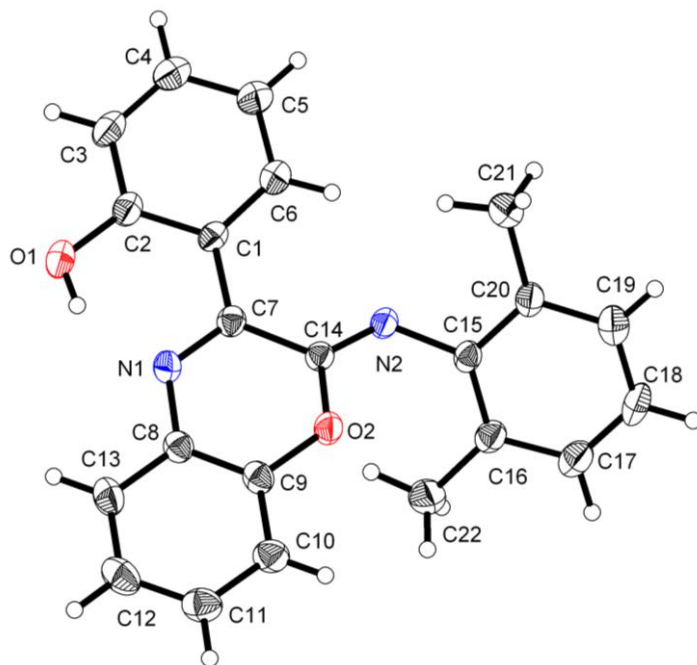


Tabla 13. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto 140d.

Compuesto	140d		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.470(3)	N(1)- C8)	1.396(3)
C(7)-C(14)	1.487(3)	C(8)-C(9)	1.374(3)
C(7)-N(1)	1.310(3)	C(15)-N(2)	1.428(3)
C(9)-O(2)	1.390(3)	C(1)-C(2)	1.410(3)
C(14)-N(2)	1.255(3)	C(2)-O(1)	1.357(3)
C(14)-O(2)	1.368(2)		
Ángulos de enlace (°)			
C(6)-C(1)-C(2)	116.9(2)	N(1)-C(7)-C(14)	120.17(19)
C(2)-C(1)-C(7)	120.0(2)	C(9)-C(8)-N(1)	120.32(19)
N(1)-C(7)-C(1)	118.17(19)	N(1)-C(8)-C(13)	119.8(2)
C(1)-C(7)-C(14)	121.66(18)	O(2)-C(9)-C(8)	120.1(2)
O(2)-C(9)-C(10)	117.7(2)	N(2)-C(14)-O(2)	120.10(19)
N(2)-C(14)-C(7)	123.4(2)	O(2)-C(14)-C(7)	116.54(18)
C(20)-C(15)-N(2)	118.48(19)	C(7)-N(1)-C(8)	120.58(18)
C(6)-C(1)-C(7)	122.9(2)	C(14)-O(2)-C(9)	120.33(17)

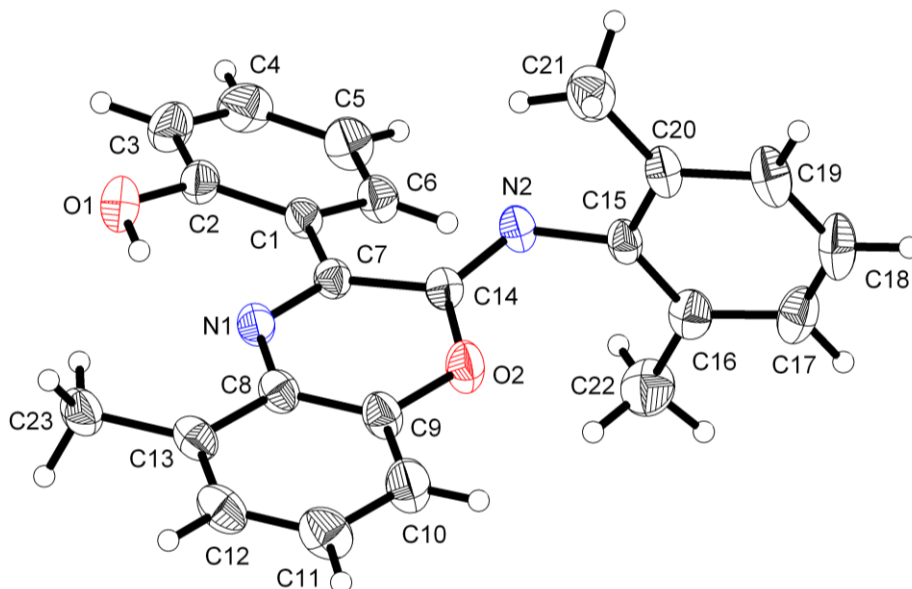


Tabla 14. Datos cristalográficos de rayos-X para los compuestos 140e a 140g.

Compuesto	140e	140f	140g
Datos de Cristal			
Fórmula	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₄
Tamaño de cristal (mm)	0.50 x 0.45 x 0.17	0.50 x 0.40 x 0.25	0.25 × 0.20 × 0.20
FW (g/mol)	356.43	398.51	387.39
Grupo espacial	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 21/n
Parámetros de celda			
a (Å)	15.0887(13)	5.8698(2)	9.9502 (3)
b (Å)	5.822(3)	14.7148(5)	13.1221 (4)
c (Å)	22.020(3)	24.2885(9)	14.8901 (6)
α (°)	90.00	90.00	90.00
β (°)	109.481(8)	90.00	102.5330 (10) ^o
γ (°)	90.00	90.00	90.00
V (Å ³)	1823.6(8)	2097.87(13)	1897.84 (11)
Z	4	4	4
δcalcd.(Mg/m ³)	1.298	1.262	1.356
Datos de colección ^a			
Límite de θ	4.02 - 55.38	7.14 - 55.04	5.22 - 54.82
Reflexiones Totales	7598	6750	9951
Reflexiones Únicas	4039	3865	4274
Refinamiento			
R/R _w (F) ^b	0.0459/0.1197	0.0954/ 0.2853	0.0541/0.1146
R/R _w (F ²) (all data)	0.0680/0.1378	0.1290/0.3192	0.1267/0.1392
Goodness-of-Fit	1.044	1.169	0.97
No. de variables	249	275	268
Δρmin (e Å ⁻³)	-0.165	-0.369	-0.157
Δρmax (e Å ⁻³)	0.167	0.335	0.154

Tabla 15. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto 140e.

Compuesto	140e		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.464(2)	N(1)-C(8)	1.3865(19)
C(7)-C(14)	1.488(2)	C(8)-C(9)	1.379(2)
C(7)-N(1)	1.2927(19)	C(15)-N(2)	1.4226(19)
C(9)-O(2)	1.3762(18)	C(1)-C(2)	1.410(2)
C(14)-N(2)	1.2530(19)	C(2)-O(1)	1.346(2)
C(14)-O(2)	1.3696(17)		
Ángulos de enlace (°)			
C(6)-C(1)-C(2)	117.58(14)	N(1)-C(7)-C(14)	120.34(13)
C(2)-C(1)-C(7)	119.66(14)	C(9)-C(8)-N(1)	120.41(14)
N(1)-C(7)-C(1)	118.45(13)	N(1)-C(8)-C(13)	120.78(13)
C(1)-C(7)-C(14)	121.13(13)	O(2)-C(9)-C(8)	120.14(13)
O(2)-C(9)-C(10)	118.58(13)	N(2)-C(14)-O(2)	120.54(13)
N(2)-C(14)-C(7)	123.30(14)	O(2)-C(14)-C(7)	116.11(13)
C(20)-C(15)-N(2)	117.95(14)	C(7)-N(1)-C(8)	120.25(13)
C(6)-C(1)-C(7)	122.71(14)	C(14)-O(2)-C(9)	119.63(11)

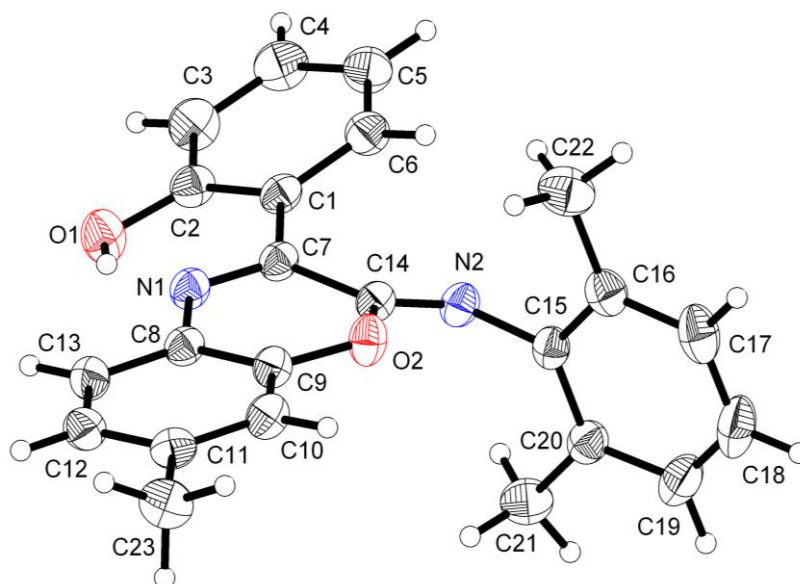


Tabla 16. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto 140f.

Compuesto	140f		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.472(6)	N(1)-C(8)	1.395(6)
C(7)-C(14)	1.508(7)	C(8)-C(9)	1.402(6)
C(7)-N(1)	1.297(6)	C(15)-N(2)	1.424(6)
C(9)-O(2)	1.371(6)	C(1)-C(2)	1.426(8)
C(14)-N(2)	1.256(6)	C(2)-O(1)	1.334(7)
C(14)-O(2)	1.379(6)		
Ángulos de enlace (°)			
C(6)-C(1)-C(2)	117.2(5)	N(1)-C(7)-C(14)	120.8(4)
C(2)-C(1)-C(7)	120.3(5)	C(9)-C(8)-N(1)	119.9(4)
N(1)-C(7)-C(1)	118.2(5)	N(1)-C(8)-C(13)	121.2(5)
C(1)-C(7)-C(14)	120.8(4)	O(2)-C(9)-C(8)	119.8(4)
O(2)-C(9)-C(10)	118.7(4)	N(2)-C(14)-O(2)	121.5(5)
N(2)-C(14)-C(7)	123.5(4)	O(2)-C(14)-C(7)	114.9(4)
C(20)-C(15)-N(2)	117.7(5)	C(7)-N(1)-C(8)	120.7(4)
C(6)-C(1)-C(7)	122.4(5)	C(14)-O(2)-C(9)	121.5(4)

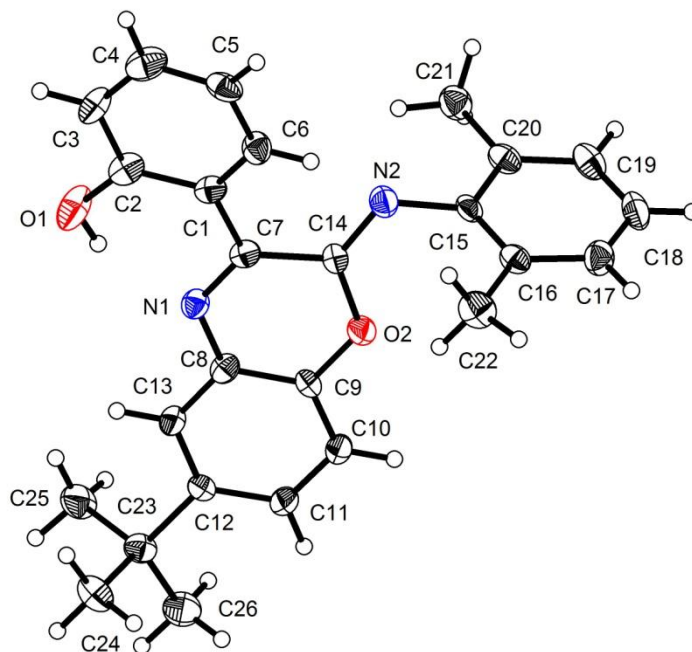


Tabla 17. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto **140g**.

Compuesto	140g		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.466 (2)	N(1)-C(8)	1.395 (2)
C(7)-C(14)	1.494 (2)	C(8)-C(9)	1.388 (2)
C(7)-N(1)	1.303 (2)	C(15)-N(2)	1.426 (2)
C(9)-O(2)	1.3701 (19)	C(1)-C(2)	1.415 (2)
C(14)-N(2)	1.261 (2)	C(2)-O(1)	1.355 (2)
C(14)-O(2)	1.384 (2)		
Ángulos de enlace (°)			
C(6)-C(1)-C(2)	116.41 (17)	N(1)-C(7)-C(14)	119.77 (16)
C(2)-C(1)-C(7)	120.49 (16)	C(9)-C(8)-N(1)	121.08 (15)
N(1)-C(7)-C(1)	118.21 (16)	N(1)-C(8)-C(13)	120.05 (16)
C(1)-C(7)-C(14)	121.95 (16)	O(2)-C(9)-C(8)	119.71 (15)
O(2)-C(9)-C(10)	118.33 (16)	N(2)-C(14)-O(2)	119.88 (15)
N(2)-C(14)-C(7)	123.09 (16)	O(2)-C(14)-C(7)	116.98 (15)
C(20)-C(15)-N(2)	117.37 (17)	C(7)-N(1)-C(8)	120.20 (15)
C(6)-C(1)-C(7)	123.03 (16)	C(14)-O(2)-C(9)	119.97 (13)

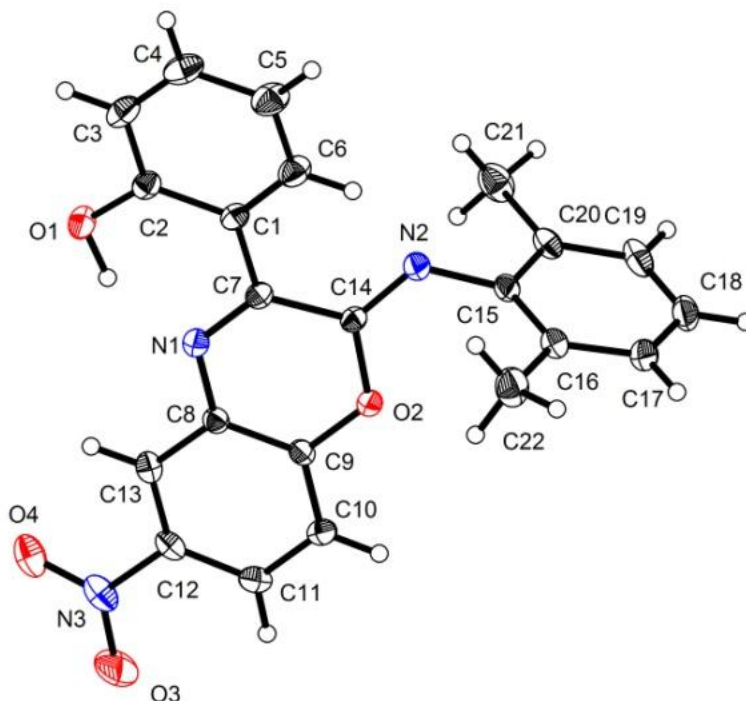


Tabla 18. Datos cristalográficos de rayos-X para los compuestos **152a**, **152b** y **154**.

Compuesto	152a	152b	154
Datos de Cristal			
Fórmula	C ₂₁ H ₁₄ Cl ₁ N ₃ O ₄	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₁ N ₂ O ₂	C ₂₅ H ₁₇ Cl ₁ N ₂ O ₂
Tamaño de cristal (mm)	0.25 × 0.18 × 0.18	0.4 × 0.3 × 0.25	1 × 0.88 × 0.45
FW (g/mol)	407.8	376.83	412.86
Grupo espacial	P 21/c	P -1	P -1
Parámetros de celda			
a (Å)	15.9774 (4)	7.4700 (7)	9.2302 (3)
b (Å)	15.0637 (4)	11.2400 (10)	12.4277 (3)
c (Å)	15.7415 (3)	12.5810 (13)	17.9417 (7)
α (°)	90.0	113.338 (3)	75.3080 (10)
β (°)	97.7390 (10)	103.883 (4)	86.9360 (10)
γ (°)	90.0	92.742 (3)	87.236 (2)
V (Å ³)	3754.14 (15)	929.40 (15)	1986.68 (11)
Z	8	2	4
δ _{calcd.} (Mg/m ³)	1.443	1.347	1.38
Datos de colección ^a			
Límite de θ	2.9 - 27.5	1.8 - 27.3	3.2 - 27.9
Reflexiones Totales	33700	5488	11695
Reflexiones Únicas	8441	3884	8556
Refinamiento			
R/R _w (F) ^b	0.0718/0.1708	0.0588/ 0.1172	0.0684/ 0.1539
R/R _w (F ²) (all data)	0.1708/ c	0.1660/ 0.1513	0.1314/ 0.1823
Goodness-of-Fit	1.013	0.903	0.945
No. de variables	536	252	554
Δρ _{min} (e Å ⁻³)	-0.39	-0.26	-0.36
Δρ _{max} (e Å ⁻³)	0.35	0.24	0.32

Tabla 19. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto 152a.

Compuesto	152a		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.467 (4)	N(1)-C(8)	1.391 (3)
C(7)-C(14)	1.492 (4)	C(8)-C(9)	1.384 (4)
C(7)-N(1)	1.303 (3)	C(15)-N(2)	1.425 (3)
C(9)-O(2)	1.376 (3)	C(2)-O(1)	1.343 (3)
C(14)-N(2)	1.256 (3)	Cl(1)-C(16)	1.702 (4)
C(14)-O(2)	1.379 (3)	C(20)-C(21)	1.607 (4)
Ángulos de enlace (°)			
C(2)-C(1)-C(7)	120.6 (2)	N(1)-C(7)-C(14)	119.7 (2)
N(1)-C(7)-C(1)	118.8 (2)	C(9)-C(8)-N(1)	121.9 (2)
C(1)-C(7)-C(14)	121.5 (2)	N(1)-C(8)-C(13)	120.0 (2)
O(2)-C(9)-C(10)	118.1 (2)	O(2)-C(9)-C(8)	118.9 (2)
N(2)-C(14)-C(7)	123.6 (2)	N(2)-C(14)-O(2)	119.4 (2)
C(20)-C(15)-N(2)	119.0 (3)	O(2)-C(14)-C(7)	117.0 (2)
Cl(1)-C(16)-C(15)	119.7 (2)	C(7)-N(1)-C(8)	119.9 (2)
C(6)-C(1)-C(7)	123.4 (2)	C(14)-O(2)-C(9)	119.7 (2)

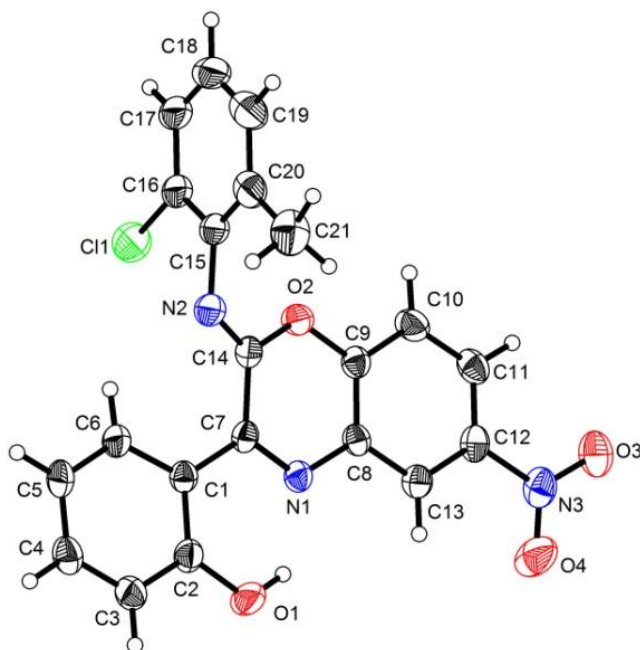


Tabla 20. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto **152b**.

Compuesto	152b		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.474 (3)	N(1)-C(8)	1.393 (3)
C(7)-C(14)	1.486 (3)	C(8)-C(9)	1.375 (4)
C(7)-N(1)	1.307 (3)	C(15)-N(2)	1.421 (3)
C(9)-O(2)	1.385 (3)	C(2)-O(1)	1.358 (3)
C(14)-N(2)	1.260 (3)	Cl(1)-C(16)	1.716 (3)
C(14)-O(2)	1.369 (3)	C(20)-C(21)	1.641 (4)
Ángulos de enlace (°)			
C(2)-C(1)-C(7)	120.2 (2)	N(1)-C(7)-C(14)	119.5 (2)
N(1)-C(7)-C(1)	118.5 (2)	C(9)-C(8)-N(1)	120.8 (2)
C(1)-C(7)-C(14)	122.1 (2)	N(1)-C(8)-C(13)	121.0 (2)
O(2)-C(9)-C(10)	118.2 (2)	O(2)-C(9)-C(8)	119.6 (2)
N(2)-C(14)-C(7)	123.6 (2)	N(2)-C(14)-O(2)	119.5 (2)
C(20)-C(15)-N(2)	120.0 (3)	O(2)-C(14)-C(7)	116.8 (2)
Cl(1)-C(16)-C(15)	119.6 (2)	C(7)-N(1)-C(8)	120.4 (2)
C(6)-C(1)-C(7)	123.0 (2)	C(14)-O(2)-C(9)	119.5 (2)

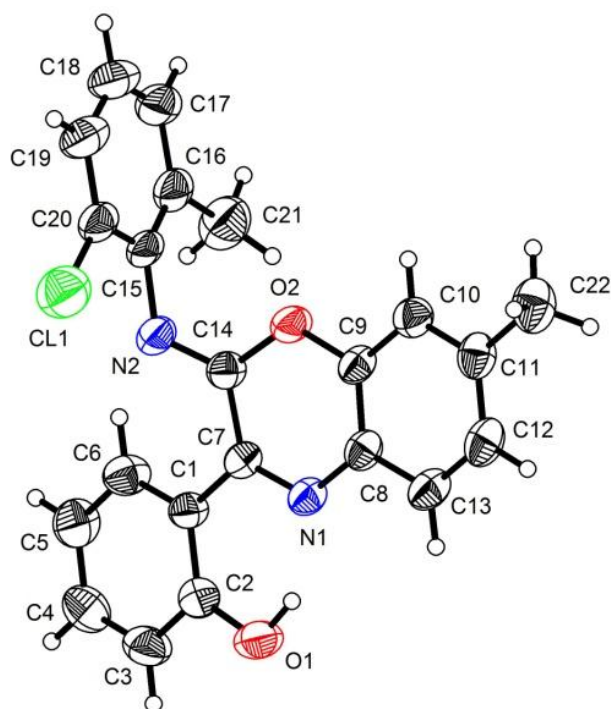


Tabla 21. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto 154.

Compuesto	154		
Longitudes de enlace (Å)			
C(7)-C(1)	1.473 (3)	N(1)-C(8)	1.385 (3)
C(7)-C(14)	1.499 (3)	C(8)-C(9)	1.401 (3)
C(7)-N(1)	1.303 (3)	C(15)-N(2)	1.415 (3)
C(9)-O(2)	1.381 (3)	C(2)-O(1)	1.355 (3)
C(14)-N(2)	1.256 (3)	Cl(1)-C(16)	1.720 (3)
C(14)-O(2)	1.363 (3)	C(20)-C(21)	1.555 (4)
Ángulos de enlace (°)			
C(2)-C(1)-C(7)	120.5 (2)	N(1)-C(7)-C(14)	119.5 (2)
N(1)-C(7)-C(1)	117.4 (2)	C(9)-C(8)-N(1)	120.4 (2)
C(1)-C(7)-C(14)	119.5 (2)	N(1)-C(8)-C(13)	121.0 (2)
O(2)-C(9)-C(10)	118.4 (2)	O(2)-C(9)-C(8)	118.8 (2)
N(2)-C(14)-C(7)	125.0 (2)	N(2)-C(14)-O(2)	117.8 (2)
C(20)-C(15)-N(2)	121.9 (2)	O(2)-C(14)-C(7)	117.24 (19)
Cl(1)-C(16)-C(15)	119.5 (2)	C(7)-N(1)-C(8)	122.0 (2)
C(6)-C(1)-C(7)	123.0 (2)	C(14)-O(2)-C(9)	121.95 (19)

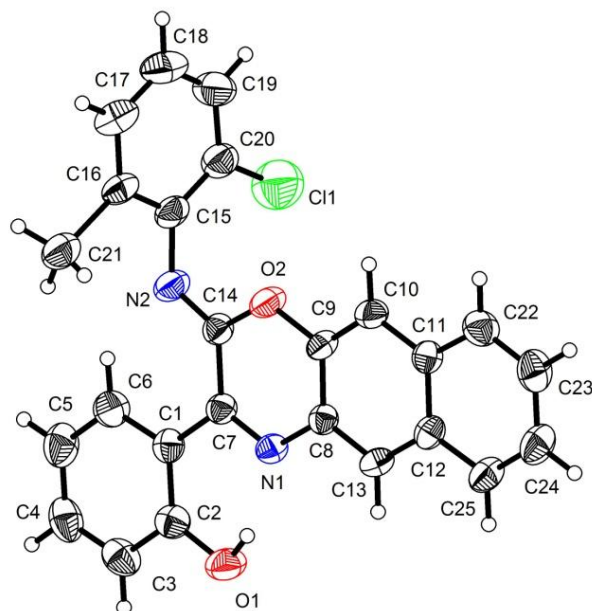


Tabla 22. Datos cristalográficos de rayos-X para los compuestos **146** y **128**.

Compuesto	146	128
Datos de Cristal		
Fórmula	C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₆	C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O ₄
Tamaño de cristal (mm)	0.40 x 0.17 x 0.06	0.20 × 0.12 × 0.12
FW (g/mol)	538.60	520.57
Grupo espacial	P 21/c	P21/c
Parámetros de celda		
a (Å)	15.470(3)	15.7847 (6)
b (Å)	11.5299(15)	9.2172 (4)
c (Å)	17.539(17)	19.7837 (9)
α (°)	90.00	90.00
β (°)	115.04(4)	106.646 (2)
γ (°)	90.00	90.00
V (Å ³)	2834(3)	2757.7 (2)
Z	4	4
δcalcd.(Mg/m ³)	1.262	1.254
Datos de colección ^a		
Límite de θ	2.18 - 27.47	2.9 – 26.4
Reflexiones Totales	7864	8294
Reflexiones Únicas	4702	4923
Refinamiento		
R/R _w (F) ^b	0.0662/0.1613	0.0485/0.1158
R/R _w (F ²) (all data)	0.0815/ 0.1713	0.0826/ 0.1325
Goodness-of-Fit	1.083	1.012
No. de variables	381	401
Δρmin (e Å ⁻³)	-0.249	-0.14
Δρmax (e Å ⁻³)	0.209	0.14

Tabla 23. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto **146**.

Compuesto	146		
Longitudes de enlace (Å)			
C(1)-C(7)	1.449(4)	C(1)-C(6)	1.407(4)
C(7)-O(2)	1.229(3)	C(2)-O(1)	1.348(4)
C(8)-O(3)	1.243(3)	C(7)-C(8)	1.519(3)
C(9)-N(1)	1.435(3)	C(8)-N(1)	1.324(3)
C(10)-C(16)	1.507(4)	C(14)-C(15)	1.489(4)
Ángulos de enlace (°)			
C(6)-C(1)-C(7)	120.9(2)	C(2)-C(1)-C(7)	120.7(3)
O(1)-C(2)-C(1)	121.1(3)	O(2)-C(7)-C(8)	117.5(2)
O(2)-C(7)-C(1)	123.9(2)	O(3)-C(8)-N(1)	125.8(2)
C(1)-C(7)-C(8)	118.6(2)	N(1)-C(8)-C(7)	116.61(19)
O(3)-C(8)-C(7)	117.5(2)	C(14)-C(9)-N(1)	120.2(2)

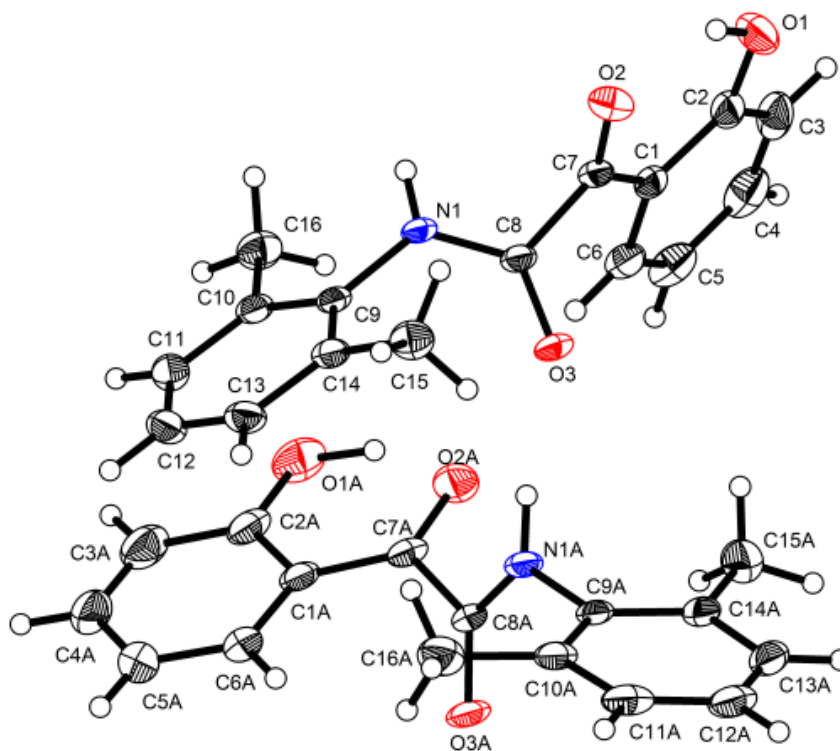


Tabla 24. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuesto **128**.

Compuesto	128			
Longitudes de enlace (Å)				
C(2)—N(1)	1.267 (3)	C(11)—N(1)	1.443 (4)	
C(2)—O(1)	1.365 (3)	C(19A)—N(2)	1.386 (4)	
C(2)—C(3)	1.472 (4)	C(27)—N(3)	1.366 (3)	
C(3)—C(4)	1.360 (4)	C(24B)—C(25B)	1.474 (12)	
C(3)—N(2)	1.363 (4)	C(12)—C(17)	1.494 (6)	
C(4)—N(3)	1.420 (3)	C(5)—C(10)	1.391 (4)	
C(10)—O(1)	1.388 (3)			
Ángulos de enlace (°)				
N(1)—C(2)—O(1)	120.1 (3)	N(2)—C(3)—C(2)	113.1 (3)	
N(1)—C(2)—C(3)	121.0 (3)	C(3)—C(4)—N(3)	122.0 (2)	
O(1)—C(2)—C(3)	118.9 (3)	C(3)—C(4)—C(5)	120.4 (2)	
C(4)—C(3)—N(2)	127.8 (3)	N(3)—C(4)—C(5)	117.6 (2)	
C(4)—C(3)—C(2)	119.1 (3)	C(9)—C(10)—O(1)	116.6 (2)	
C(12)—C(11)—N(1)	119.5 (4)	N(3)—C(27)—C(32)	122.6 (3)	
N(2)—C(19B)—C(20B)	105.1 (7)			

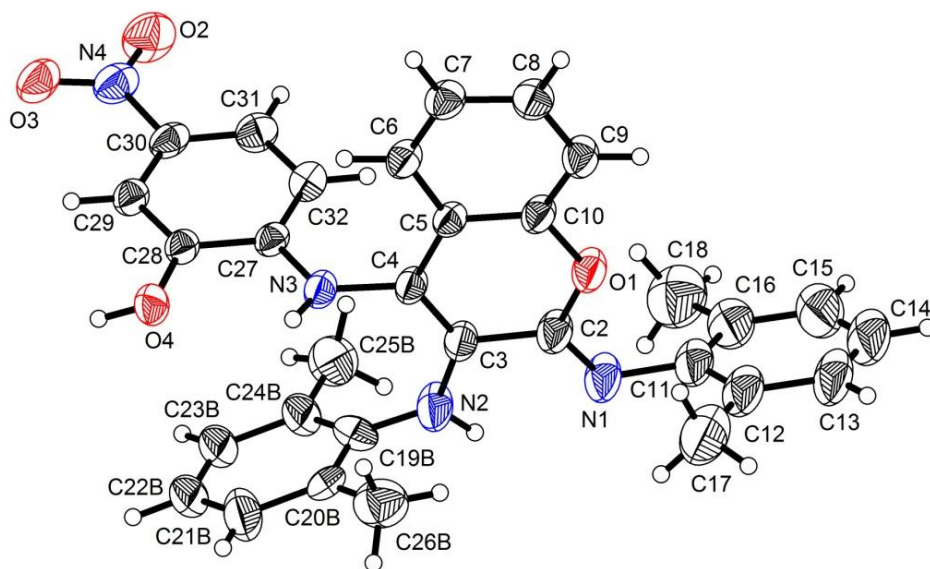


Tabla 25. Datos cristalográficos de rayos-X para los compuestos **158a** y **158c**.

Compuesto	158a	158c
Datos de Cristal		
Fórmula	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₅	C ₂₁ H ₁₄ Cl ₁ N ₃ O ₅
Tamaño de cristal (mm)	0.25 × 0.20 × 0.20	0.25 × 0.25 × 0.20
FW (g/mol)	389.37	423.8
Grupo espacial	C 2/c	C 2/c
Parámetros de celda		
a (Å)	22.017 (4)	13.129 (3)
b (Å)	12.017 (2)	13.129 (3)
c (Å)	15.289 (3)	17.065 (3)
α (°)	90.00	90.00
β (°)	117.57	132.33 (3)
γ (°)	90.00	90.00
V (Å ³)	3585.8 (16)	132.33 (3)
Z	8	8
δ _{calcd.} (Mg/m ³)	1.442	1.479
Datos de colección^a		
Límite de θ	2–27°	2.9–27.5
Reflexiones Totales	13267	8956
Reflexiones Únicas	1696	2339
Refinamiento		
R/R _w (F) ^b	0.0594/ 0.1715	0.0677/ 0.161
R/R _w (F ²) (all data)	0.1618/0.1154	0.1259/ 0.1877
Goodness-of-Fit	0.9768	1.054
No. de variables	308	283
Δρ _{min} (e Å ⁻³)	-0.33	-0.78
Δρ _{max} (e Å ⁻³)	0.3	0.85

Tabla 26. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuestos **158a**.

Compuesto	158a		
Longitudes de enlace (Å)			
C(2)-C(3)	1.352 (4)	C(4)—C(5)	1.384 (4)
C(4)-C(5)	1.384 (4)	C(7)—C(8)	1.440 (4)
C(3)-C(4)	1.438 (4)	C(8)—C(9)	1.389 (4)
C(7)-N(6)	1.301 (4)	C(9)—O(2)	1.368 (4)
C(2)-O(1)	1.379 (4)	C(15)—C(16)	1.405 (4)
C(5)-O(1)	1.386 (4)	C(15)—N(14)	1.380 (4)
C(2)-N(6)	1.375 (4)	C(16)—O(3)	1.373 (3)
C(3)-N(14)	1.395 (4)		
Ángulos de enlace (°)			
C(3)—C(2)—N(6)	127.1 (3)	C7—C8—C9	122.3 (3)
C(3)—C(2)—O(1)	112.8 (3)	C7—C8—C13	120.1 (3)
N(6)—C(2)—O(1)	120.2 (3)	C15—C16—O3	114.5 (3)
C(2)—C(3)—C(4)	105.5 (3)	C18—C19—C20	119.1 (3)
C(2)—C(3)—N(14)	125.7 (3)	C4—C21—C22	118.5 (4)
C(4)—C(3)—N(14)	128.6 (3)	C16—C15—N14	117.6 (3)
C(3)—C(4)—C(5)	106.4 (3)	C20—C15—N14	123.4 (3)
C(3)—C(4)—C(21)	135.5 (4)	C5—C24—C23	115.4 (4)
C(4)—C(5)—O(1)	110.3 (3)	C2—N6—C7	122.8 (3)
C(24)—C(5)—O(1)	125.0 (3)	C3—N14—C15	125.6 (3)
C(8)—C(7)—N(6)	120.4 (3)	C5—O1—C2	104.9 (3)

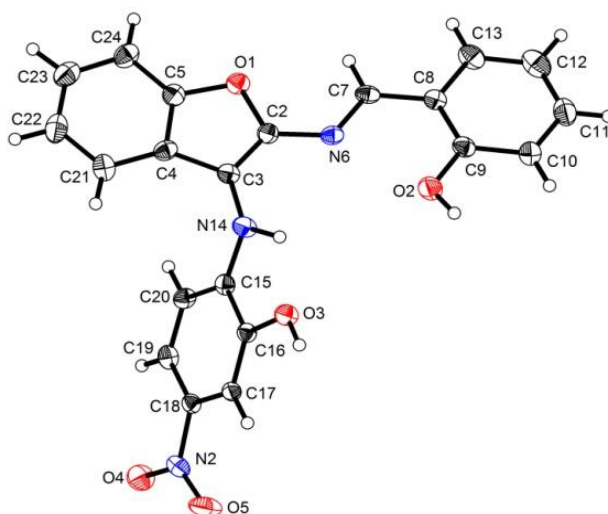
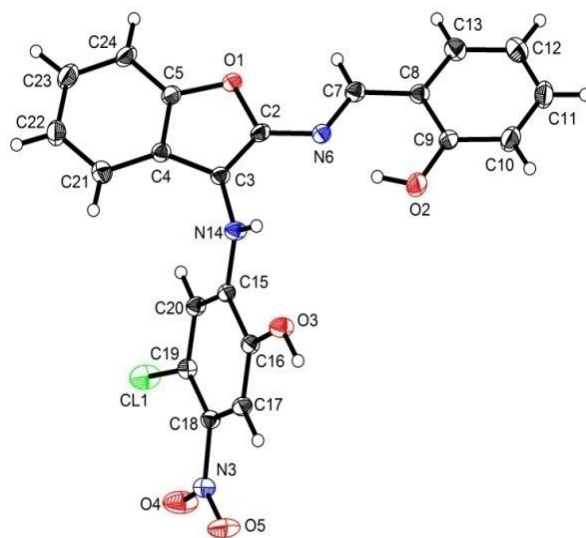


Tabla 27. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace selectos para el compuestos **158c**.

Compuesto	158c		
Longitudes de enlace (Å)			
C(2)-C(3)	1.364 (4)	C(4)—C(5)	1.399 (4)
C(4)-C(5)	1.399 (4)	C(7)—C(8)	1.443 (4)
C(3)-C(4)	1.444 (4)	C(8)—C(9)	1.405 (4)
C(7)-N(6)	1.296 (4)	C(9)—O(2)	1.373 (4)
C(2)-O(1)	1.387 (3)	C(15)—C(16)	1.408 (4)
C(5)-O(1)	1.390 (3)	C(15)—N(14)	1.380 (4)
C(2)-N(6)	1.369 (4)	C(16)—O(3)	1.370 (3)
C(3)-N(14)	1.409 (4)		
Ángulos de enlace (°)			
C(3)—C(2)—N(6)	128.9 (3)	C(7)—C(8)—C(9)	121.1 (3)
C(3)—C(2)—O(1)	111.4 (2)	C(7)—C(8)—C(13)	121.0 (3)
N(6)—C(2)—O(1)	119.7 (2)	C(15)—C(16)—O(3)	115.8 (2)
C(2)—C(3)—C(4)	107.4 (2)	C(18)—C(19)—C(20)	119.2 (3)
C(2)—C(3)—N(14)	124.6 (3)	C(4)—C(21)—C(22)	117.8 (3)
C(4)—C(3)—N(14)	128.0 (3)	C(16)—C(15)—N(14)	117.9 (2)
C(3)—C(4)—C(5)	104.7 (3)	C(20)—C(15)—N(14)	123.1 (2)
C(3)—C(4)—C(21)	136.5 (3)	C(5)—C(24)—C(23)	115.8 (3)
C(4)—C(5)—O(1)	111.3 (2)	C(2)—N(6)—C(7)	123.0 (2)
C(24)—C(5)—O(1)	124.7 (3)	C(3)—N(14)—C(15)	123.0 (3)
C(8)—C(7)—N(6)	122.0 (3)	C(5)—O(1)—C(2)	105.3 (2)



**SÍNTESIS DE HETEROCICLOS MEDIANTE
REACCIONES DE MULTICOMPONENTES**

Tesis que presenta
MARIA DEL CARMEN GARCÍA GONZÁLEZ

Para obtener el grado de
DOCTORA EN CIENCIAS (QUÍMICA)

CO-DIRECTORES:

DR. EDUARDO GONZÁLEZ ZAMORA

DR. NORBERTO FARFÁN GARCÍA



México, D.F.

Diciembre, 2009