



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE 1,3-BENZOXAZIN-2-ONAS A
PARTIR DE 3-HIDROXIOXINDOLES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN QUÍMICA

PRESENTA:

CLAUDIA ISBETH BAUTISTA HERNÁNDEZ

ASESORES:

DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

DRA. MARICRUZ SÁNCHEZ ZAVALA

Mineral de la Reforma, Hidalgo

Enero de 2012

*Casi todo lo que realice será insignificante,
pero es muy importante que lo haga.*

Mahatma Gandhi

***Dios, concédeme**
la serenidad para aceptar las cosas que no puedo cambiar,
el valor para cambiar las cosas que puedo cambiar
y **la sabiduría** para conocer la diferencia...*

Reinhold Niebuhr

Esta tesis está dedicada a la memoria de mi querido hermano Luis Alberto Bautista Hernández[†], querías que estudiara y aquí estoy...

También dedico este trabajo con infinito amor a mis padres el Sr. Cutberto Bautista Porras y la Sra. Juana Hernández Pérez por ser un ejemplo de lucha y por hacer de mi una mejor persona a través de sus consejos, enseñanzas y amor, y mis hermanos Alejandro y Zaira Marlen por compartir su vida conmigo, los quiero mucho.

De una forma muy especial a mis amigos Naye y Erick por tantos años de amistad y por compartir momentos inolvidables conmigo.

A mis amigos y compañeros de laboratorio Rosita, Eve, Beto, Jaz y Ricardo por su amistad. Y saludos a Pepe que va llegando, deseo que también nos llevemos bien.

A mi querida amiga Auria Yazmin por tu amistad, nuestras vidas tomaron rumbos diferentes, sin embargo, sabes que sigues contando conmigo, como yo se que sigo contando contigo, te quiero mucho.

Con profundo respeto y admiración agradezco a mis asesores Dra. Maricruz Sánchez Zavala y Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo por el tiempo dedicado en el desarrollo del presente trabajo y por los conocimientos compartidos.

A la Dr. Myriam Meléndez Rodríguez agradezco sus comentarios y sugerencias en la escritura y presentación de seminarios, del congreso y sobre todo de la tesis.

Agradezco al comité tutorial y miembros del jurado Dra. Susana Rojas Lima y Dra. Minarda De la O Arciniega, por sus comentarios en cada uno de los seminarios, así como las aportaciones hechas a este trabajo y por la revisión del mismo.

Esta tesis se realizó en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por los Doctores Maricruz Sánchez Zavala y Oscar Rodolfo Suárez Castillo y desarrollada con una beca (No. de registro 237689) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y forma parte del proyecto intitulado “**Remoción de grupos funcionales carbamato mediante el uso de *t*-BuNH₂/MeOH/Ácido de Lewis y radiación de microondas**” (CONACYT-2008, No. de referencia 83723).

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). No. de referencia 84453.

Esta Tesis dio lugar a la siguiente participación en congreso

“Síntesis de benzoxazinonas a partir de 3-hidroxioxindoles”, L. en Q. Claudia Isbeth Bautista-Hernández, Dr. Oscar R. Suárez-Castillo, Dra. Maricruz Sánchez-Zavala, Dra. Myriam Meléndez-Rodríguez, Dra. Martha S. Morales-Ríos, Dr. Pedro Joseph-Nathan, presentado en el marco de las actividades científicas del 46° Congreso Mexicano de Química y 30° Congreso Nacional de Educación Química, celebrados en Querétaro, Qro., del 10 al 14 de septiembre de 2011.

ÍNDICE

	Pág.
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
3. Justificación	14
4. Objetivo	15
5. Resultados y discusión	16
6. Evidencias espectroscópicas por RMN y difracción de rayos X de los compuestos sintetizados	38
6.1. 3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolina-1-carboxilato de metilo (25b)	38
6.2. 2-Hidroxi-2-[2-(metoxicarbonilamino)fenil]succinato de dimetilo (26a)	47
6.3. 4-(2-Metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxozina-4-carboxilato de metilo (27a)	56
6.4. 2-Oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxilato de etilo (32b)	65
6.5. 3-(2-Etoxi-2-oxoetil)-3-hidroxi-2-oxoindolina-1-carboxilato de metilo (44b)	73
7. Conclusiones	81
8. Parte experimental	82
8.1. Generalidades	82
8.2. Preparación de la solución de HCl/MeOH 3.8 M	83
8.3. Preparación de 3-indolil acetato de metilo (30b)	84
8.4. Procedimiento general para la preparación de los carbamatos 31b,c .	84
8.5. Procedimiento general para la preparación de los 3-hidroxioxindoles 25b,c .	85
8.6. Procedimiento general para la apertura de los 3-hidroxioxindoles 25a y 25b,c para obtener los succinatos 26a-c y propionatos 26f , respectivamente.	87
8.7. Procedimiento general para la ciclación de los succinatos 26a-c y propionatos 26e,f .	91
8.8. Procedimiento general de transesterificación de la benzoxazinona 27a para dar 27c,d .	97
9. Referencias	98
10. Apéndice	101

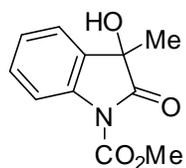
Lista de abreviaturas, acrónimos y símbolos

Ac	Grupo acetilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
APTS	ácido <i>para</i> -toluensulfónico
Ar	grupo arilo
ARN	ácido ribonucleico
B	campo magnético
Boc	grupo <i>terc</i> -butoxicarbonilo
BTI	(bis(trifluoroacetoxi)iodo)benceno
c	cuarteto
°C	grado Celsius
C.C.	calentamiento convencional
cc	cromatografía en columna
CCF	cromatografía en capa fina
da	doble ancha
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dc	doble de cuádruples
dd	doble de dobles
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMD	dimetildioxirano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
E	campo eléctrico
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido hexadeuterado
EDTA-disódico	etilendiaminotetraacetato disódico
EMIE	espectrometría de masa de impacto electrónico
Et	grupo etilo
FDA	Administración de Alimentos y Fármacos
gHMBC	Gradient-selected Heteronuclear Multiple Bond Correlation
gHSQC	Gradient-selected Heteronuclear Single Quantum Coherence

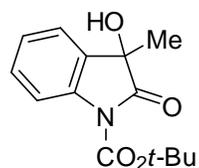
GHz	Gigahertz
h	horas
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	grupo isopropilo
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
M	concentración molar
m	múltiple
M.O.	microondas
m/z	relación masa-carga
[M] ⁺	ion molecular
Me	grupo metilo
mg	miligramos
MHz	Megahertz
min	minutos
mL	mililitros
mmol	milimoles
nm	nanómetros
NNRTI	inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
Ph	grupo fenilo
ppm	partes por millón
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno uno
s	simple
sa	simple ancha
sep	septeto
t	triple
t.a.	temperatura ambiente
tan δ	pérdida de ángulo

<i>t</i> -Bu	grupo <i>terc</i> -butilo
td	triple de dobles
TEA	triethylamina
THF	tetrahydrofurano
TMEDA	tetrametiletilendiamina
UV	ultravioleta
v/v	relación volumen-volumen
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
δ	desplazamiento químico
ϵ'	constante dieléctrica
ϵ''	factor de pérdida dieléctrica
μL	microlitros
ν_{max}	frecuencia máxima
λ	longitud de onda

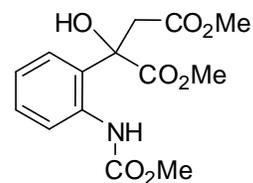
COMPUESTOS NUEVOS SINTETIZADOS EN ESTE TRABAJO



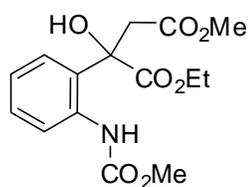
25b



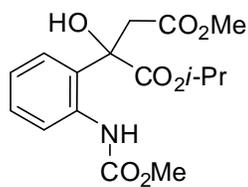
25c



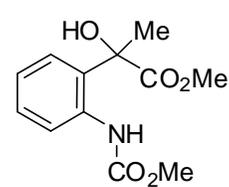
26a



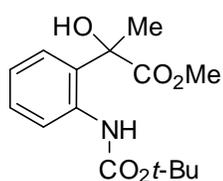
26b



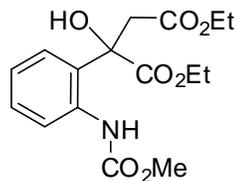
26c



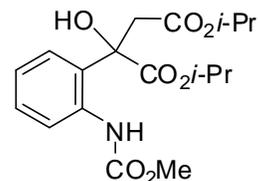
26e



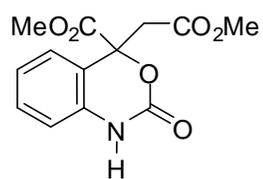
26f



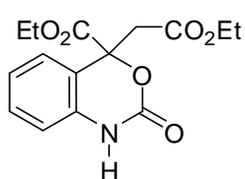
26g



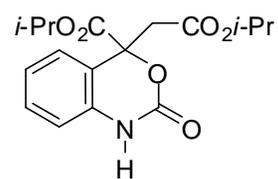
26h



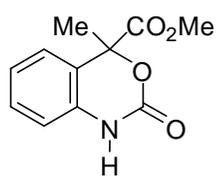
27a



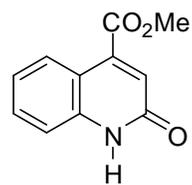
27c



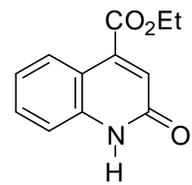
27d



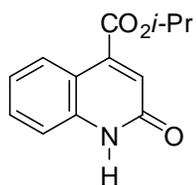
27e



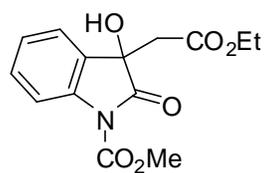
32a



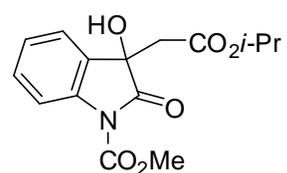
32b



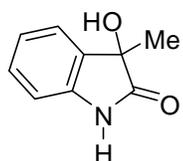
32c



44b



44c

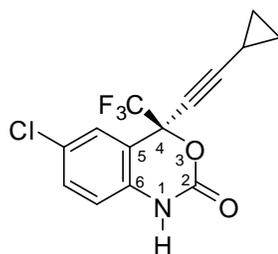
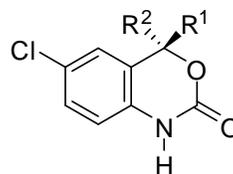


44d

1. INTRODUCCIÓN

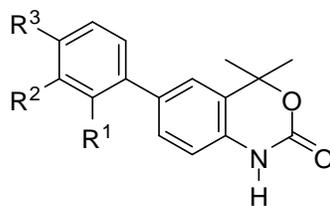
Las 1,3-benzoxazin-2-onas son compuestos heterocíclicos con la característica estructural de contener un carbamato cíclico de seis miembros. Dentro de estos compuestos, la benzoxazinona sustiva (**1**) y sus análogos **2a-d** han mostrado actividad antirretroviral (anti-VIH). Actúan impidiendo la multiplicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La benzoxazinona sustiva (también conocida como efavirenz) pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) y ya ha sido aprobada por la FDA (Administración de Fármacos y Alimentos).^{1,2}

Cuando el VIH infecta una célula del cuerpo, genera una copia de su propio código genético dentro del ADN de la célula. De esta manera, la célula queda programada para crear nuevas copias del VIH. El material genético del VIH es ARN y con el objetivo de infectar las células, el virus debe convertir su ARN en ADN. Para que este proceso se lleve a cabo necesita de la enzima transcriptasa inversa. Los NNRTI inhiben el sitio activo de esta enzima. Estos compuestos se adhieren a la transcriptasa inversa causando un cambio conformacional, alterando el sitio activo de la enzima y evitando que ésta convierta el ARN en ADN.^{3,4}

**1**

- 2a:** R¹ = CF₃, R² = Et
2b: R¹ = Pr, R² = Ph
2c: R¹ = R² = Et
2d: R¹ = Pr, R² = *t*-Bu

Otros derivados como **3a-d** presentan potente y selectiva actividad antagonista de los receptores de la progesterona pudiendo tener una potencial utilidad en la anticoncepción femenina y también en el tratamiento de diversas enfermedades ginecológicas y obstétricas, incluyendo cáncer de mama y enfermedades crónicas no malignas, tales como fibromas y endometriosis.⁵⁻⁸



3a: R¹ = R³ = H, R² = F

3b: R¹ = Cl, R² = R³ = H

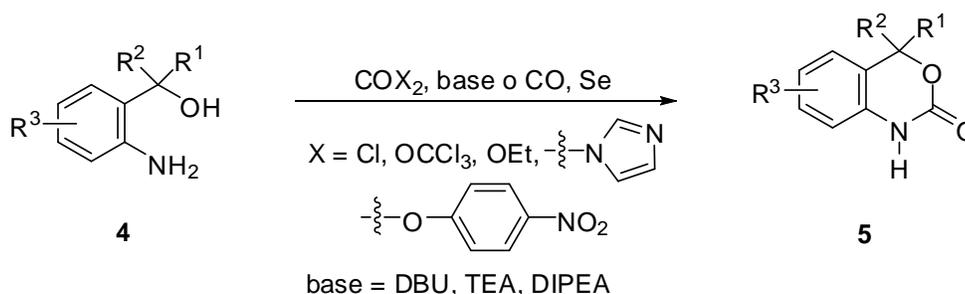
3c: R¹ = H, R² = CN, R³ = F

3d: R¹ = H, R² = Cl, R³ = F

Debido a la importante actividad biológica que presenta este tipo de heterociclos, resulta interesante diseñar nuevos métodos de síntesis para obtener nuevos derivados de las benzoxazinonas con potencial actividad terapéutica.

2. ANTECEDENTES

La revisión bibliográfica llevada a cabo indica que hasta la fecha existen cuatro métodos generales para la síntesis de 1,3-benzoxazin-2-onas. El primer método implica la reacción de derivados del alcohol bencílico *orto*-amino sustituidos **4** con fosgeno o sus derivados,⁹ o mediante una reacción de carbonilación catalizada por selenio¹⁰ (Esquema 1).



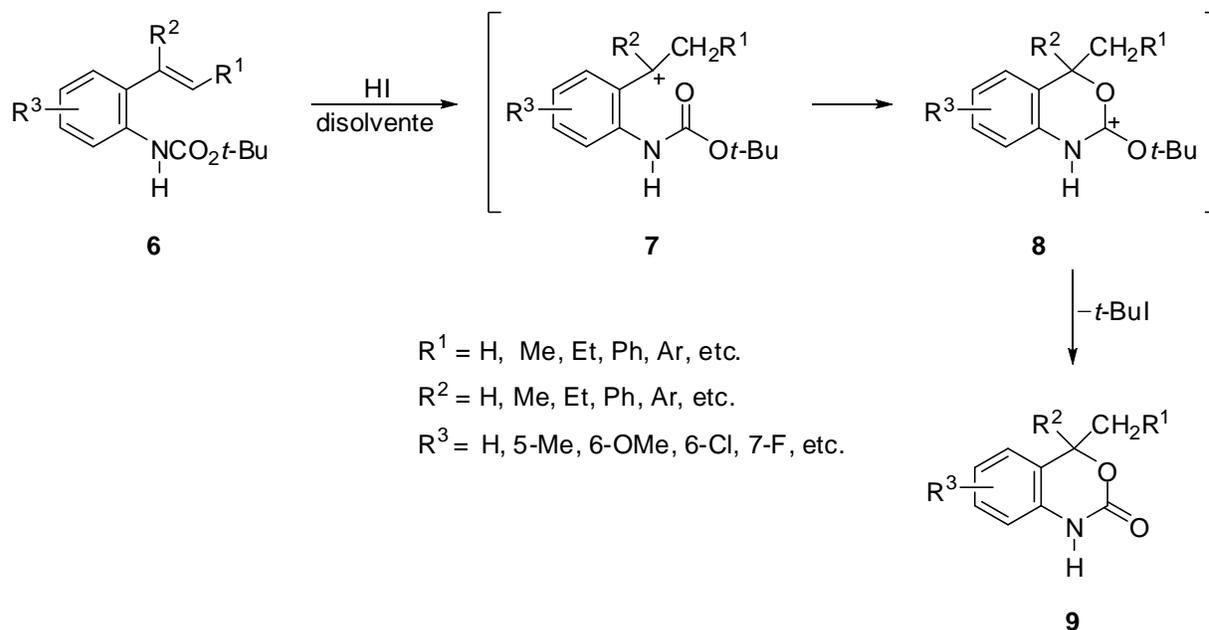
$\text{R}^1 = \text{H, CF}_3, \text{Me, Et, Pr, furil, Ph, Ar, etc.}$

$\text{R}^2 = \text{H, Me, Et, Ph, Ar, } \text{---Et, } \text{---}i\text{-Pr, } \text{---}$, etc.

$\text{R}^3 = \text{H, 5-F, 5-Me, 6-F, 6-Cl, 6-Br, 6-}i\text{Pr, 6-NO}_2, \text{6-NHMe, 6-NH}_2, \text{6-NHAr, etc.}$

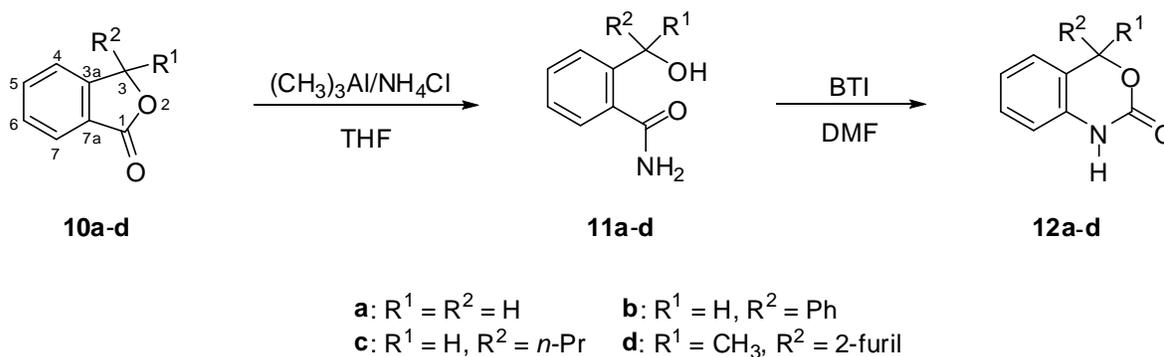
Esquema 1. Obtención de las benzoxazinonas **5** a partir de alcoholes bencílicos *orto*-amino sustituidos **4**.

El segundo método es el desarrollado por Kobayashi y colaboradores,¹¹ denominado método de iodociclación y consiste en la ciclación de derivados del estireno *orto*-amino protegidos **6**. Este método implica la protonación del grupo vinilo en **6** para dar lugar al carbocatión bencílico **7**. Cuando el oxígeno del grupo carbonilo ataca el centro catiónico genera el intermediario catiónico **8**. La sustitución en el grupo *tert*-butilo con el ion yoduro da como resultado la benzoxazinona **9** (Esquema 2). En esta metodología el HI puede ser reemplazado por yodo o bromo molecular.



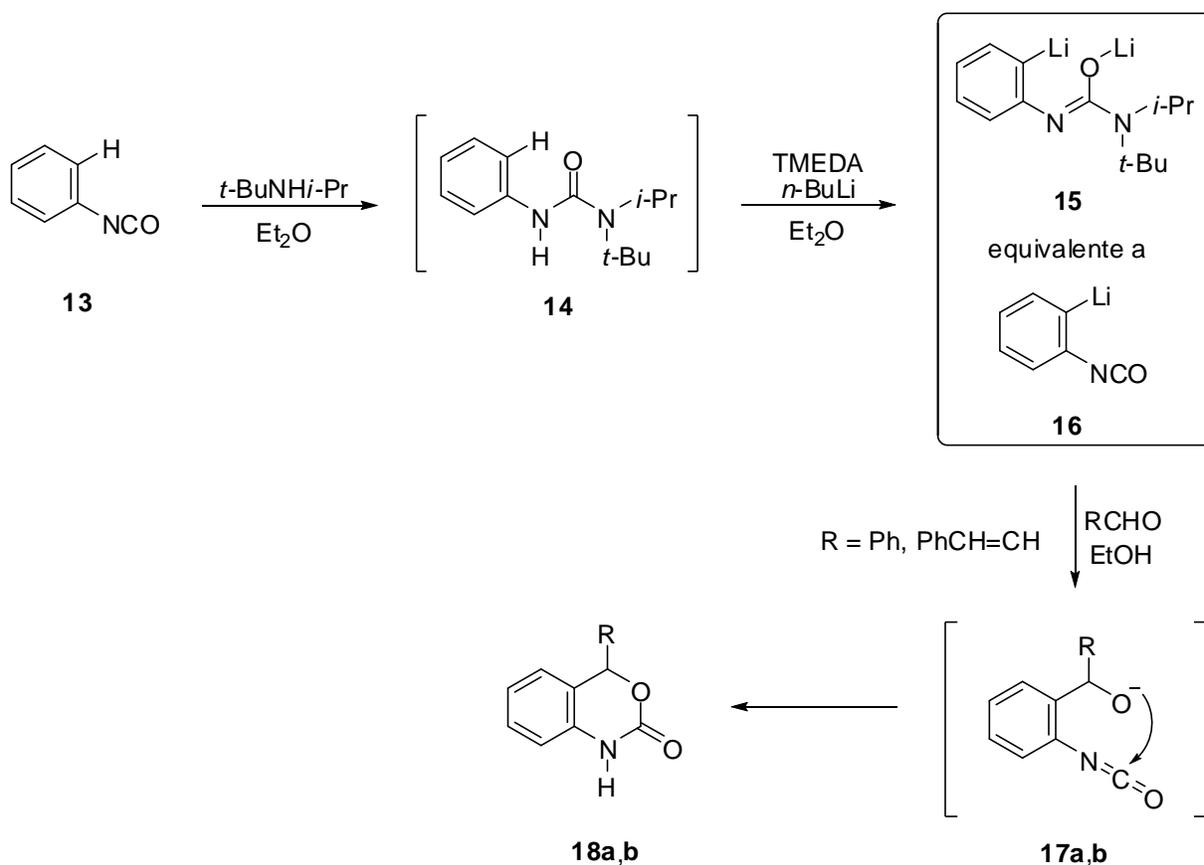
Esquema 2. Obtención de las benzoxazinonas **9** a partir de derivados de estireno *orto*-amino protegidos **6**.

El tercer método, desarrollado por Hernández y colaboradores,¹² implica la inserción de un grupo NH entre el anillo aromático y el grupo carbonilo en derivados de las ftalidas 3-sustituidas **10a-d** mediante reacción de aminólisis y posterior reordenamiento de tipo Hofmann (Esquema 3).



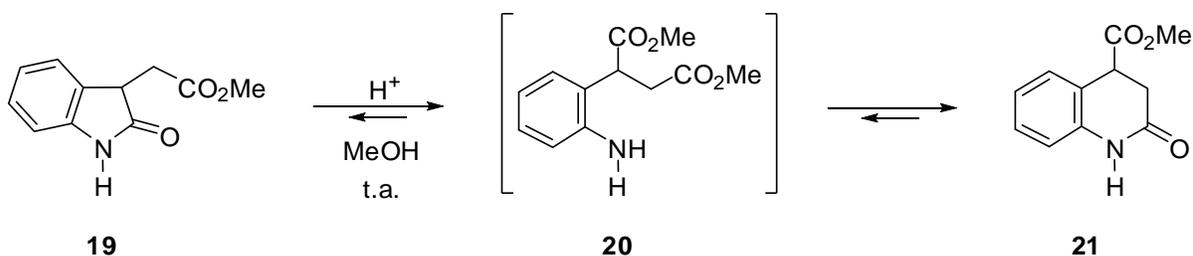
Esquema 3. Obtención de las benzoxazinonas **12a-d** a partir de las ftalidas 3-sustituidas **10a-d**.

El cuarto método para la obtención de los derivados de benzoxazinonas es el desarrollado recientemente por Houlden y colaboradores¹³ y consiste en la formación de la urea intermedia **14** a partir del fenil isocianato (**13**), seguida de una doble litiación para obtener el derivado *orto*-litiado **15** (equivalente al 2-litiofenilisocianato **16**) y por último la adición de un aldehído que actúa como electrófilo para la formación del carbamato cíclico **18a,b** (Esquema 4).



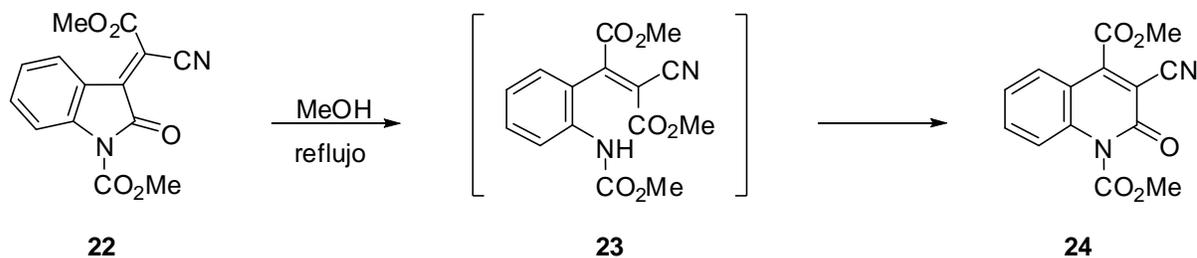
Esquema 4. Obtención de las benzoxazinonas **18a,b** a partir de fenil isocianato (**13**).

Por otra parte, se sabe que en los oxindoles del tipo de **19** ocurre la apertura del heterociclo mediante alcoxilación catalizada por ácido para generar el derivado succinato **20** que posteriormente se cicla a la 2-quinolinona **21**¹⁴ (Esquema 5). Se evidenció un equilibrio entre **19** y **21** que está favorecido hacia la 2-quinolinona (**21**) en una relación 1:8 (**19/21**), dicho equilibrio se determinó después de 30 h de reacción al tratar al compuesto puro **21** bajo las mismas condiciones de alcoxilación.



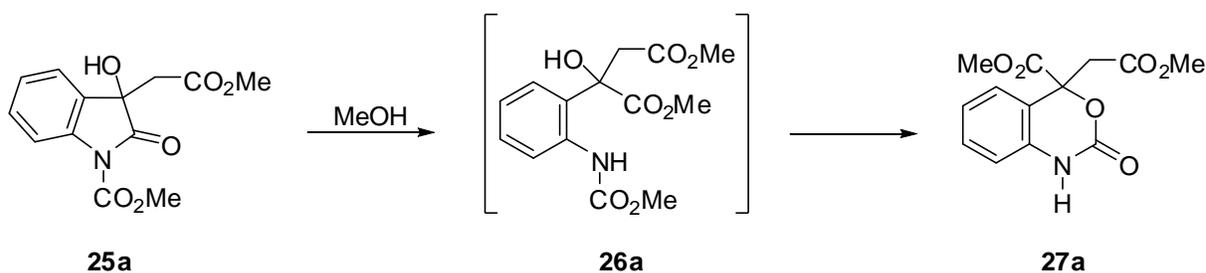
Esquema 5. Obtención de la 2-quinolinona **21** a partir del oxindol **19**.

También se conoce que los *N*-carbometoxiisatilidenos como **22** reaccionan rápidamente mediante tratamiento con MeOH bajo reflujo para dar el correspondiente bencilideno **23** el cual al ciclarse genera la quinolinona **24**¹⁵ (Esquema 6).



Esquema 6. Obtención de la quinolinona **24** a partir del *N*-carbometoxiisatilideno **22**.

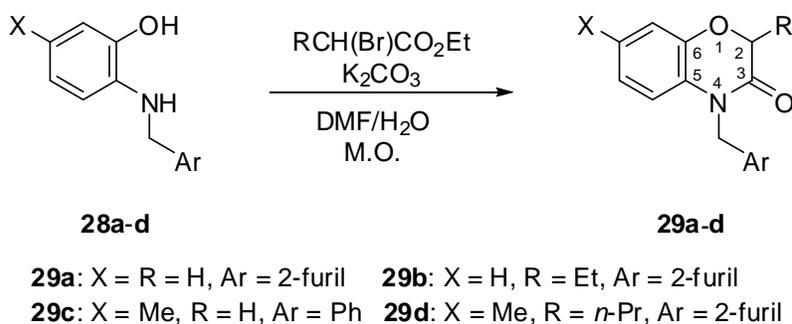
En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la preparación del 3-hidroxioxindol **25a**¹⁶ y se ha utilizado en la síntesis total de productos naturales. Con base en los procesos presentados en los esquemas 5 y 6 se vislumbró la posibilidad de que la apertura del dioxindol **25a** mediante alcoxilación permitiría la obtención del alcohol *orto*-aminobencílico **26a**, análogo a los alcoholes bencílicos *orto*-amino sustituidos **4** (Esquema 1), que a su vez podría ser utilizado para la obtención de la nueva benzoxazinona **27a** (Esquema 7).



Esquema 7. Metodología propuesta para la obtención de la benzoxazinona **27a** a partir del 3-hidroxioxindol **25a**.

Por otro lado, es importante señalar que el calentamiento mediante la radiación de microondas (M.O.) es hoy en día un método alternativo en la síntesis química, ha permitido llevar a cabo transformaciones químicas con mejores rendimientos y tiempos de reacción más cortos debido a que el calentamiento mediante esta técnica es más efectivo y rápido en comparación con el calentamiento usando la técnica convencional (parrillas de calentamiento, baños de aceite, baños de arena, chaquetas de calentamiento, etc.).¹⁷ En la actualidad se dispone de equipos de microondas comerciales destinados para la síntesis orgánica.¹⁸ La radiación de M.O. se ha aplicado en múltiples transformaciones químicas obteniendo buenos resultados, entre éstas se encuentran reacciones con compuestos organometálicos y heterocíclicos, reacciones de cicloadición, oxidaciones, reducciones, condensaciones y deshidrataciones, entre otras.^{19,20}

En la literatura se encuentran descritos algunos procedimientos que hacen uso de la radiación de M.O. para llevar a cabo transformaciones químicas que implican la formación de anillos. Un ejemplo de esto es el trabajo de Feng²¹ y colaboradores, quienes llevaron a cabo la obtención de las 1,4-benzoxazin-3-onas **29a-d** a partir de las correspondientes *ortho*-hidroxianilinas **28a-d** mediante el uso de radiación de M.O. obteniendo rendimientos del 51-81% en tan sólo 5 minutos de reacción (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención de las 1,4-benzoxazin-3-onas **29a-d** a partir de las correspondientes *orto*-hidroxianilinas **28a-d**.

La disminución en el tiempo de reacción se debe a los efectos térmicos generados por la interacción de la radiación de M.O. con la materia, originando una alta eficiencia en el calentamiento. Mientras que en un proceso de calentamiento convencional, por ejemplo empleando una parrilla, el calentamiento está dirigido a los reactivos, pasando primeramente a través de las paredes del recipiente y después al disolvente (Figura 1, A), en el calentamiento con M.O. la radiación interactúa directamente con las moléculas del disolvente que están presentes en la mezcla de reacción ya que traspasa las paredes del recipiente (Figura 1, B). Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del recipiente, el resultado es un calentamiento de forma instantánea.²²

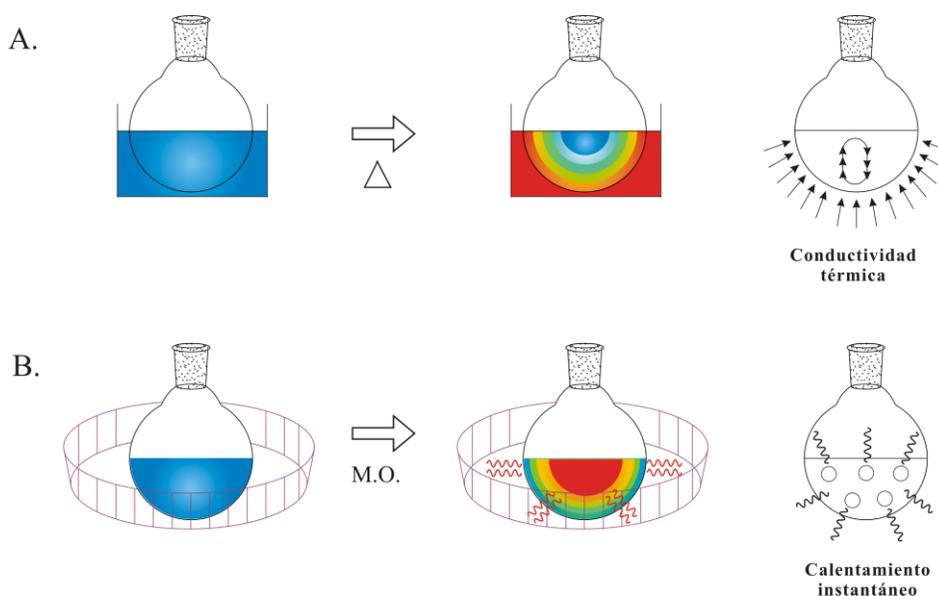


Figura 1. A. Calentamiento del sistema utilizando calentamiento convencional.
 B. Calentamiento del sistema mediante radiación de microondas.

Como es conocido, la radiación electromagnética consiste de una componente eléctrica y una componente magnética (Figura 2) y es la componente eléctrica la responsable de la transferencia de energía en forma de calor a las moléculas con las que dicha radiación entra en contacto. Este proceso es conocido como efecto térmico o calentamiento dieléctrico.²³

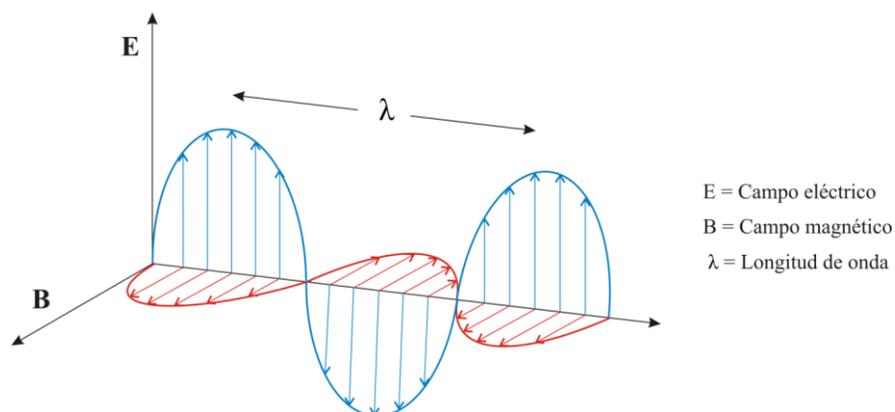


Figura 2. Componentes de la radiación electromagnética.

Los dos mecanismos principales mediante los cuales se efectúa el efecto térmico son la *polarización dipolar* y la *conducción iónica*. En el primer mecanismo la *polarización dipolar*, las moléculas polares interactúan con la radiación de M.O. absorbiendo la energía proporcionada por la componente eléctrica. La energía absorbida es suficiente para que las moléculas se alinien con la componente eléctrica lo cual origina su rotación, de tal forma que las moléculas pasan de un sistema donde hay desorden (Figura 3, A) a un sistema ordenado (Figura 3, B) en el que las moléculas comienzan a moverse orientándose según el campo eléctrico de la radiación de M.O. (Figura 3, C). Esto genera fricción entre las moléculas y la energía generada se disipa en forma de calor dando lugar al calentamiento dieléctrico del sistema.²⁴

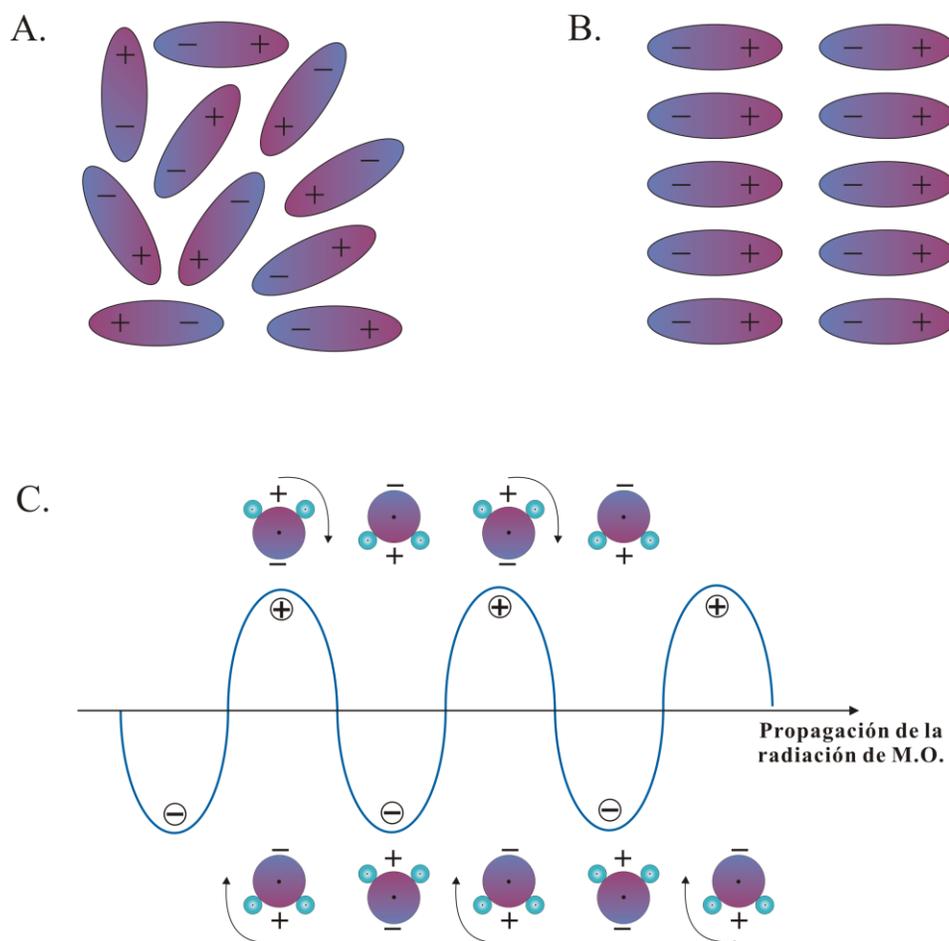


Figura 3. A. Sistema en desorden (sin microondas).
 B. Sistema en orden (con microondas).
 C. Moléculas polares alineadas con el campo eléctrico de la radiación de M.O.

En el segundo mecanismo, *la conducción iónica*, también contribuye al efecto de calentamiento de las microondas cuando hay iones presentes en la muestra. Cuando los iones se mueven a través de la solución bajo la influencia de la componente dieléctrica, el incremento de la temperatura del sistema se genera por el incremento de la velocidad de colisión, convirtiendo la energía cinética en calor (Figura 4).^{23,24}

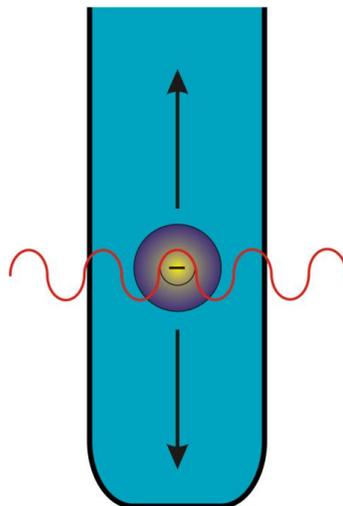


Figura 4. Mecanismo por conducción iónica.

Por otro lado, el disolvente juega un papel muy importante en la síntesis orgánica. La mayoría de las reacciones tienen lugar en solución, y por lo tanto, la elección del disolvente puede ser un factor crucial en el resultado de una reacción. Una de las características más importantes de un disolvente es su polaridad. Los compuestos y disolventes polares tienden a absorber energía más fácilmente que las sustancias menos polares.^{17,24}

El que una muestra sea propensa o no a absorber la radiación de M.O. depende de sus propiedades dieléctricas. La primera propiedad es la *constante dieléctrica* o permitividad relativa (ϵ'), que representa la habilidad de un material dieléctrico para almacenar energía potencial eléctrica bajo la influencia de un campo eléctrico. La segunda propiedad es el *factor de pérdida dieléctrica* (ϵ''), el cual representa la habilidad de un material para transformar la energía absorbida en calor. Para poder comparar la capacidad de los diferentes disolventes para generar calor al ser irradiados con M.O. se debe tomar en cuenta su capacidad para absorber la energía de M.O. y convertir dicha energía absorbida en calor. Estos factores se pueden considerar usando la pérdida de ángulo (δ), la cual se expresa en la forma de su tangente (Ecuación 1):

$$\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$$

Ecuación 1

Este factor de disipación ($\tan \delta$) es el responsable de una alta susceptibilidad hacia la energía de las microondas. En la tabla 1 se muestran las propiedades dieléctricas de diversos disolventes. Se puede observar que el alto factor de disipación es el responsable de una alta susceptibilidad hacia la energía de las M.O. Las moléculas con una constante dieléctrica baja (hexano y tetracloruro de carbono) tienen un factor de disipación muy bajo y no se calientan cuando son irradiados con las M.O. Por otro lado, las moléculas con alta constante dieléctrica y un factor de pérdida dieléctrica alto tienen un factor de disipación alto, por lo que se calientan notablemente cuando son irradiados con M.O.^{17,23,24}

Tabla 1. Constantes dieléctricas, valor de pérdida de ángulo y factor de pérdida dieléctrica para algunos disolventes relevantes en síntesis química.

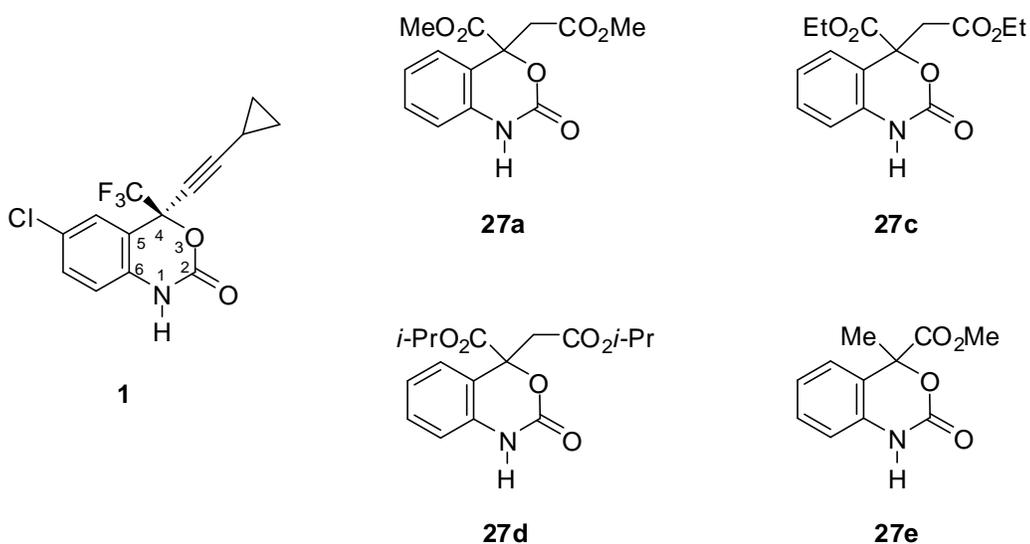
Disolvente	Constante dieléctrica (ϵ')	Pérdida de ángulo ($\tan \delta$)	Factor de pérdida dieléctrica (ϵ'')
Agua	80.4	0.123	9.889
DMSO	45.0	0.825	37.125
acetonitrilo	37.5	0.062	2.325
metanol	32.6	0.659	21.483
etanol	24.3	0.941	22.866
acetona	20.7	0.054	1.118
2-propanol	18.3	0.799	14.622
diclorometano	9.1	0.042	0.382
THF	7.4	0.047	0.348
acetato de etilo	6.0	0.059	0.354
tetracloruro de carbono	2.2	muy bajo	---
hexano	1.9	0.020	0.038

Valores determinados a 2.45 GHz y temperatura ambiente.

No obstante, pese a toda controversia y dudas que se tienen sobre cómo actúa la radiación de microondas en un sistema de reacción, actualmente el uso de la irradiación con M.O. en química se ha convertido en una técnica muy popular entre la comunidad científica, ya que no sólo aumenta los rendimientos y disminuye los tiempos de reacción considerablemente, sino también ofrece condiciones de reacción más suaves, con un calentamiento instantáneo, uniforme y eficiente. Además, el control de la temperatura, la presión y la potencia de la irradiación permite tener una alta reproducibilidad en las condiciones de reacción. Asimismo, promete ser una técnica más amigable con el ambiente porque permite llevar a cabo síntesis más limpias (eliminación de subproductos) y permite diseñar reacciones quitando o disminuyendo del medio de reacción la presencia de reactivos o disolventes tóxicos o contaminantes.^{17,18,25}

3. JUSTIFICACIÓN

Las 1,3-benzoxazin-2-onas son compuestos heterocíclicos con la característica estructural de contener un carbamato cíclico de seis miembros. En los últimos años el estudio de estos compuestos se ha incrementado debido a que algunos derivados han mostrado importante actividad biológica. Específicamente la benzoxazinona sustiva (**1**) (también conocida como efavirenz) se emplea como parte de la terapia antirretroviral en el tratamiento del VIH y ya ha sido aprobada por la FDA. Debido a esto, la búsqueda de nuevas metodologías que permitan llevar a cabo la síntesis de este tipo de compuestos mediante procesos sencillos, económicos y con materiales de partida de fácil disponibilidad es de gran importancia. Es importante señalar que el calentamiento mediante radiación de M.O. ha permitido llevar a cabo transformaciones químicas con mejores rendimientos y tiempos de reacción más cortos en comparación con el calentamiento convencional. Por esta razón, para contribuir en estas dos líneas en el presente trabajo se desarrolló un método de síntesis eficiente de 1,3-benzoxazin-2-onas con potencial actividad biológica a partir de 3-hidroxiindoles usando radiación de M.O. como método de calentamiento alternativo. Concretamente esta metodología permitió la síntesis de las benzoxazinonas **27a,c-e**.

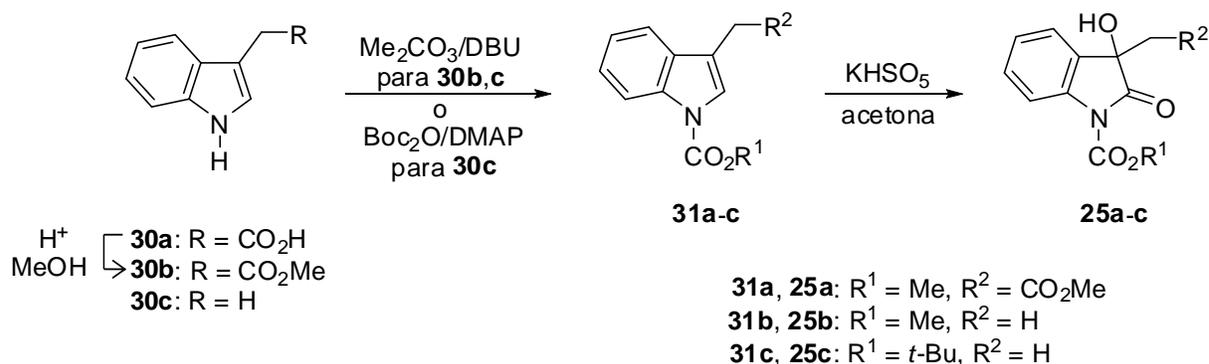


4. OBJETIVO

Desarrollar una metodología de síntesis nueva que permita la transformación de 3-hidroxioindoles en 1,3-benzoxazin-2-onas usando radiación de M.O. como método de calentamiento alternativo para llevar a cabo las transformaciones químicas con mejores rendimientos y tiempos de reacción más cortos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo se inició con la síntesis de los 3-hidroxioxindoles **25a-c** (Esquema 9), materiales de partida para la obtención del esqueleto de las benzoxazinonas, a partir de los correspondientes indoles **30a,c** mediante los dos pasos de reacción del esquema 9. En nuestro grupo de investigación los compuestos **30b** y **31a** han sido preparados mediante calentamiento convencional,^{16,26} sin embargo, en el presente trabajo la síntesis de **30b** y **31a-c** se llevó a cabo utilizando radiación de M.O. como un método alternativo de calentamiento. En la tabla 2 se muestra la comparación de los tiempos y rendimientos de reacción para la esterificación de **30a** y protección de **30b,c**. Se puede observar que los rendimientos de reacción para la obtención del compuesto esterificado **30b** y de los productos *N*-protegidos **31a-c** son similares en ambos métodos de calentamiento, sin embargo los tiempos de reacción disminuyeron de manera considerable cuando la reacción procedió usando radiación de M.O. En la mayoría de los casos el tiempo se reduce de horas a minutos. La posterior oxidación de **31a-c** con dimetildioxirano (DMD), formado *in situ* con KHSO_5 y acetona,²⁷ condujo a los 3-hidroxioxindoles **25a-c** con rendimientos del 57%, 59% y 62%, respectivamente.



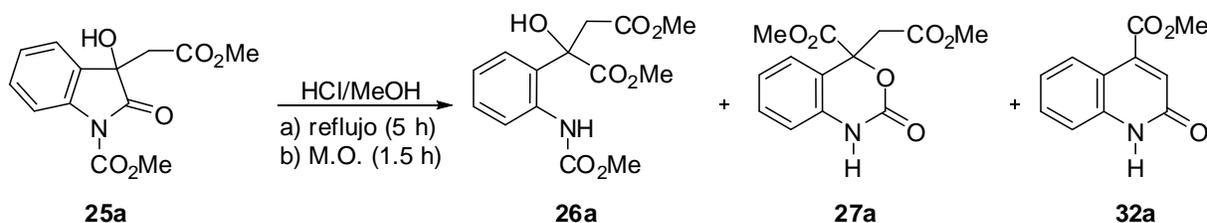
Esquema 9. Síntesis de los 3-hidroxioxindoles **25a-c** a partir de los correspondientes indoles **30a-c**.

Tabla 2. Rendimientos y tiempos de reacción en la obtención de **30b** y **31a-c** mediante calentamiento convencional (C.C.) y radiación de M.O.

Entrada	Material de partida	Producto	C.C. ^a		M.O. ^b	
			Tiempo	Rendimiento	Tiempo	Rendimiento
1	30a	30b	4 h	94%	20 min	99%
2	30b	31a	26 h	82%	6 h	80%
3	30c	31b	26 h	92%	6 h	91%
4	30c	31c	3 h	99%	10 min	97%

^aCalentamiento convencional (C.C.). ^bRadiación de microondas (M.O.).

Una vez obtenidos los 3-hidroxioxindoles **25a-c** se llevó a cabo la apertura del anillo oxindólico de **25a** (Esquema 10) con MeOH bajo reflujo, generando el derivado de succinato de dimetilo **26a** en rendimiento del 70% después de 50 h de reacción junto con material de partida sin reaccionar. Cuando la metoxilación de **25a** se llevó a cabo mediante catálisis con HCl a temperatura ambiente, el derivado de succinato de dimetilo **26a** se obtuvo en rendimiento del 86% aunque también con tiempo de reacción prolongado (23 h). Sin embargo, cuando esta reacción se llevó a cabo bajo reflujo durante 5 h se obtuvo **26a** junto con la benzoxazinona de interés **27a** y la quinolinona **32a** en rendimientos del 24%, 49% y 12%, respectivamente. Cuando la transformación se hizo bajo radiación de M.O. durante 1.5 h se obtuvieron los productos **26a**, **27a** y **32a** en rendimientos del 41%, 20% y 11%, respectivamente, junto con una mezcla compleja de productos. La reacción llevada a cabo con HCl/MeOH bajo reflujo o con irradiación de M.O. demostró claramente que el 3-hidroxioxindol **25a** puede ser utilizado como material de partida para la síntesis de la benzoxazinona **27a** ya sea en forma directa o mediante dos pasos de reacción vía la obtención del derivado de succinato de dimetilo **26a**.

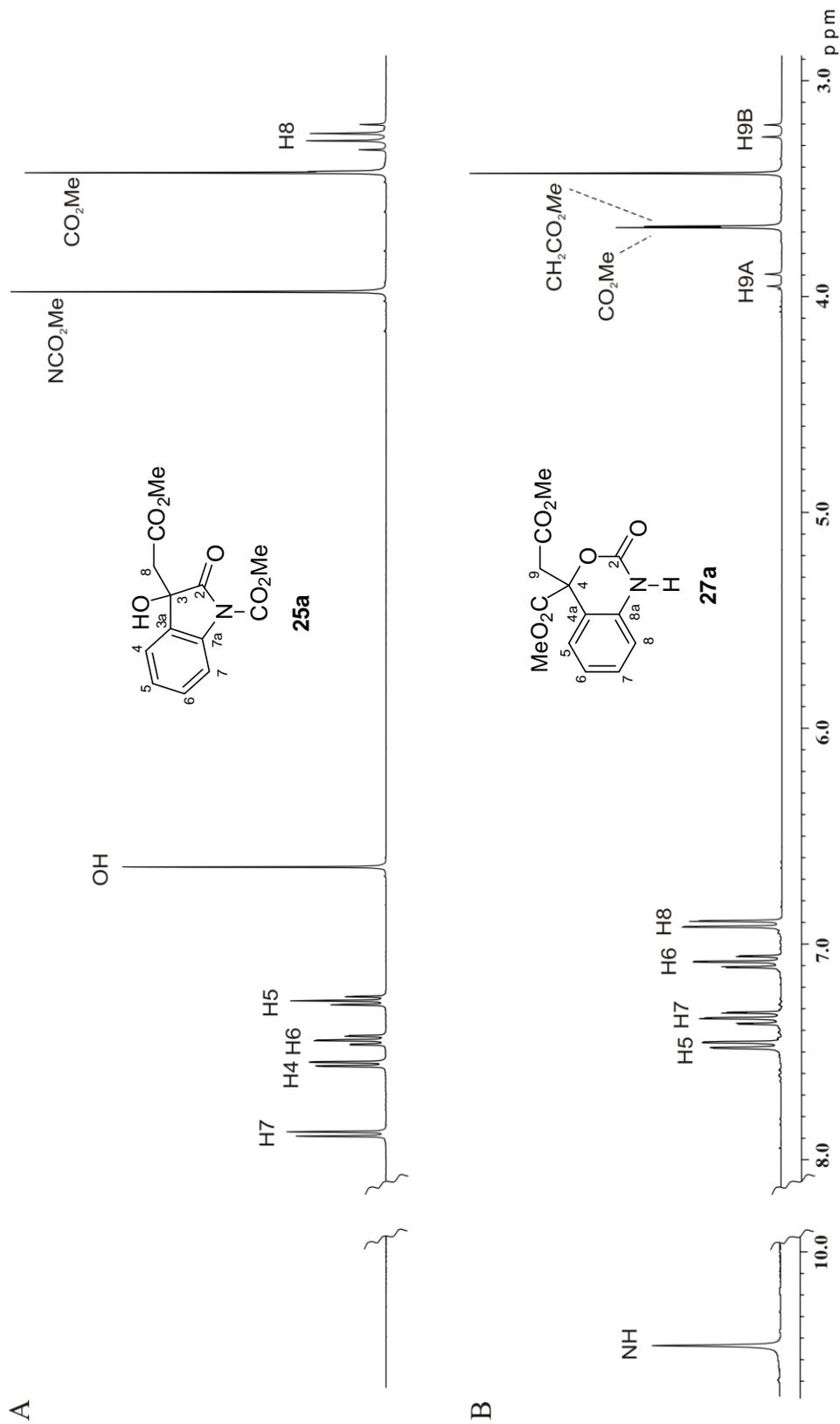


Esquema 10. Reacción de **25a** con HCl/MeOH bajo reflujo o con irradiación de M.O. para dar **26a**, **27a** y **32a**.

Es importante señalar que los espectros de RMN de ^1H (Figura 5) y ^{13}C (Figura 6) de **25a** y **27a** muestran el mismo número de señales y podrían ser asignados de forma ambigua para uno u otro compuesto. Sin embargo, se pueden observar claramente al menos tres diferencias significativas en los espectros de protón, lo que permite la fácil identificación del espectro para cada isómero.

La primera diferencia son los desplazamientos químicos de los protones lábiles. Como se puede observar la señal del grupo NH en **27a** (Figura 5, B) aparece a frecuencias más altas que la señal del grupo OH en **25a** (Figura 5, A).²⁸ La segunda diferencia la constituye el sistema AB. Como es conocido un sistema AB es la transición entre los sistemas A_2 y AX; como se puede observar el sistema AB en **25a** (Figura 5, A) tiende a un sistema A_2 , donde las señales centrales son más intensas a expensas de las exteriores, mientras que el sistema AB en **27a** (Figura 5, B) tiende a un sistema AX, donde las dos señales dobles tienen intensidad relativa 1:1.²⁹ La tercera diferencia es el desplazamiento químico de los protones H7 en **25a** (Figura 5, A) y H8 en **27a** (Figura 5, B). Como se puede observar, el protón H7 en **25a** se encuentra a frecuencias mayores que el resto de los protones aromáticos debido a que se encuentra en la zona de desprotección del carbonilo del grupo carbamato. Por otra parte, el protón H8 en **27a** se encuentra a frecuencias menores que el resto de los protones aromáticos debido al efecto de la conjugación del par de electrones sobre el átomo de nitrógeno con el anillo aromático, lo que ocasiona que H8 se encuentre protegido.^{29,30}

El mecanismo de reacción propuesto para la transformación de **25a** en **26a**, **27a** ó **32a** se muestra en los esquemas 11-13. Este mecanismo se inicia mediante la apertura del heterociclo del dioxiindol **25a** mediante metoxilación catalizada por ácido para obtener el derivado succinato **26a** (Esquema 11). Posteriormente, el ataque nucleofílico intramolecular en **26a** del grupo OH en C2 al grupo carbonilo del carbamato genera el intermediario catiónico **36**, el cual mediante la eliminación de una molécula de MeOH genera la benzoxazinona **27a** (Esquema 12). Por otro lado, en el derivado succinato **26a** también se puede llevar a cabo la reacción de desprotección del grupo amino para dar **39**, el cual se cicla debido a la sustitución nucleofílica intramolecular del grupo acilo dando lugar a **42**, que se deshidrata a la quinolinona **32a** (Esquema 13).



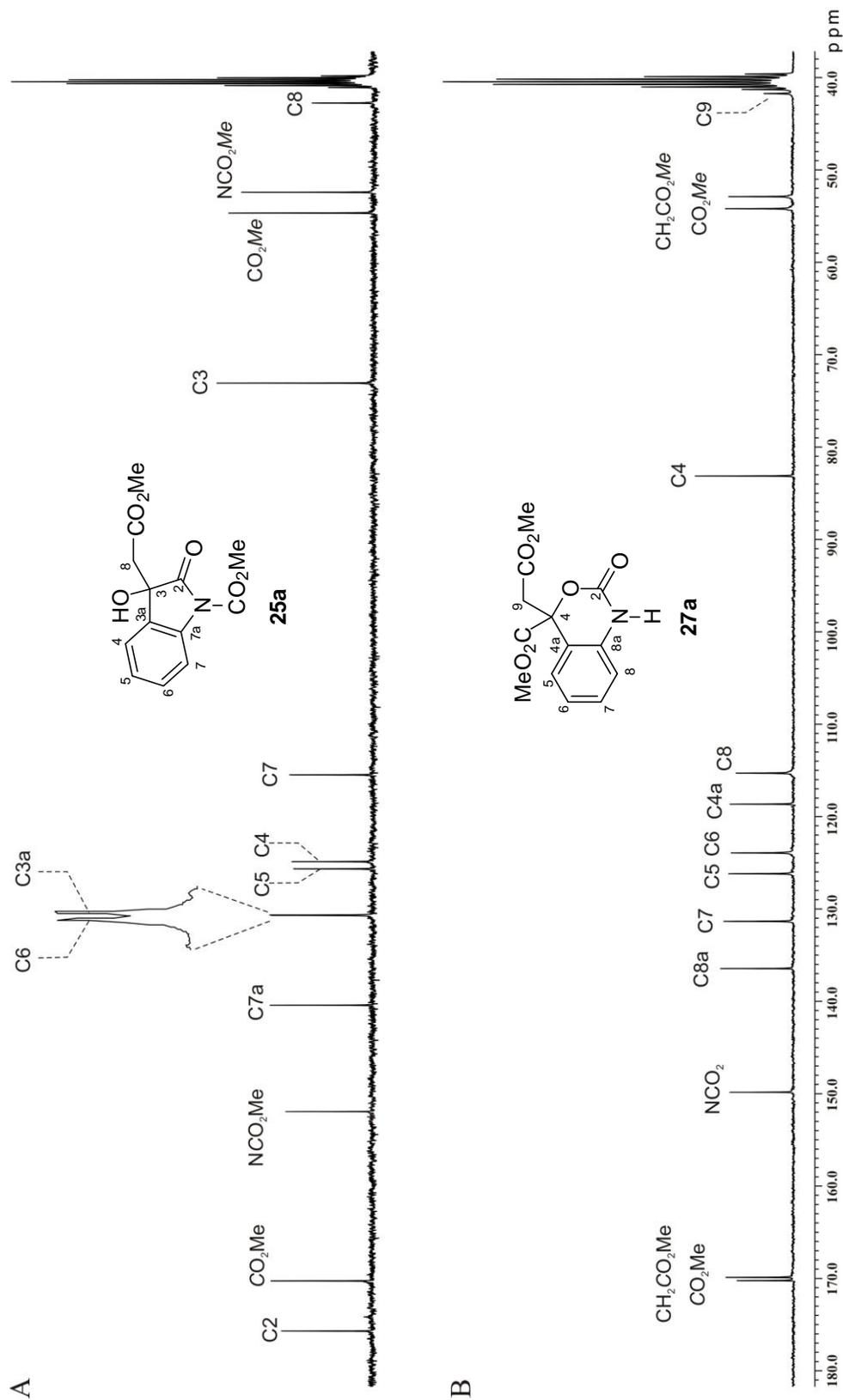
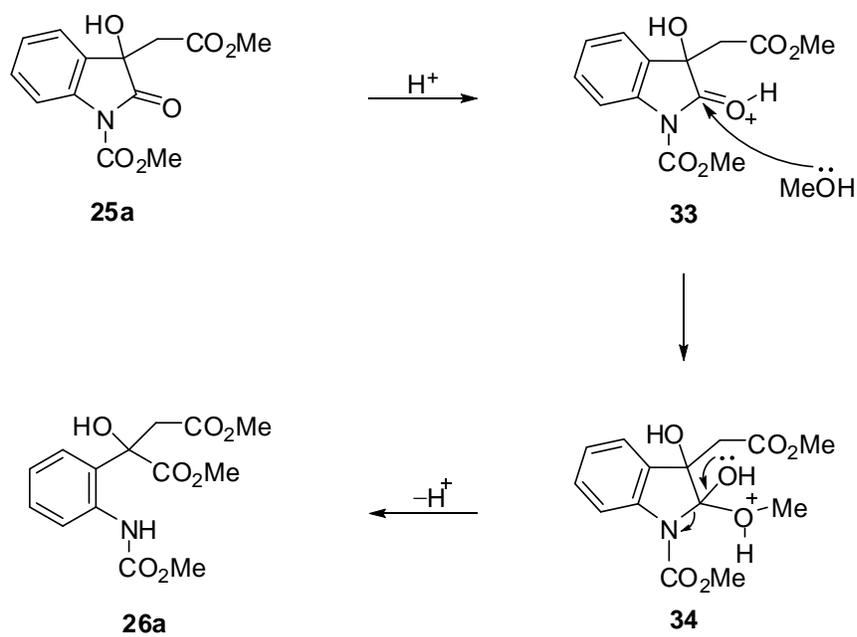
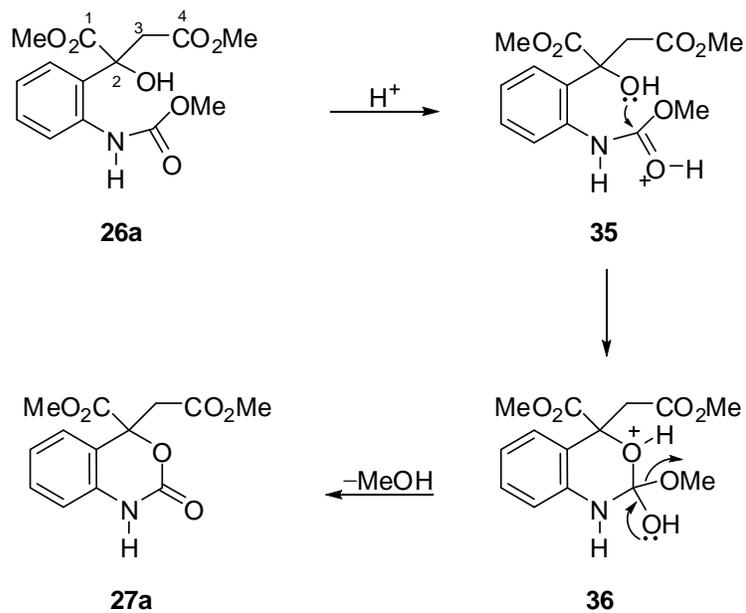


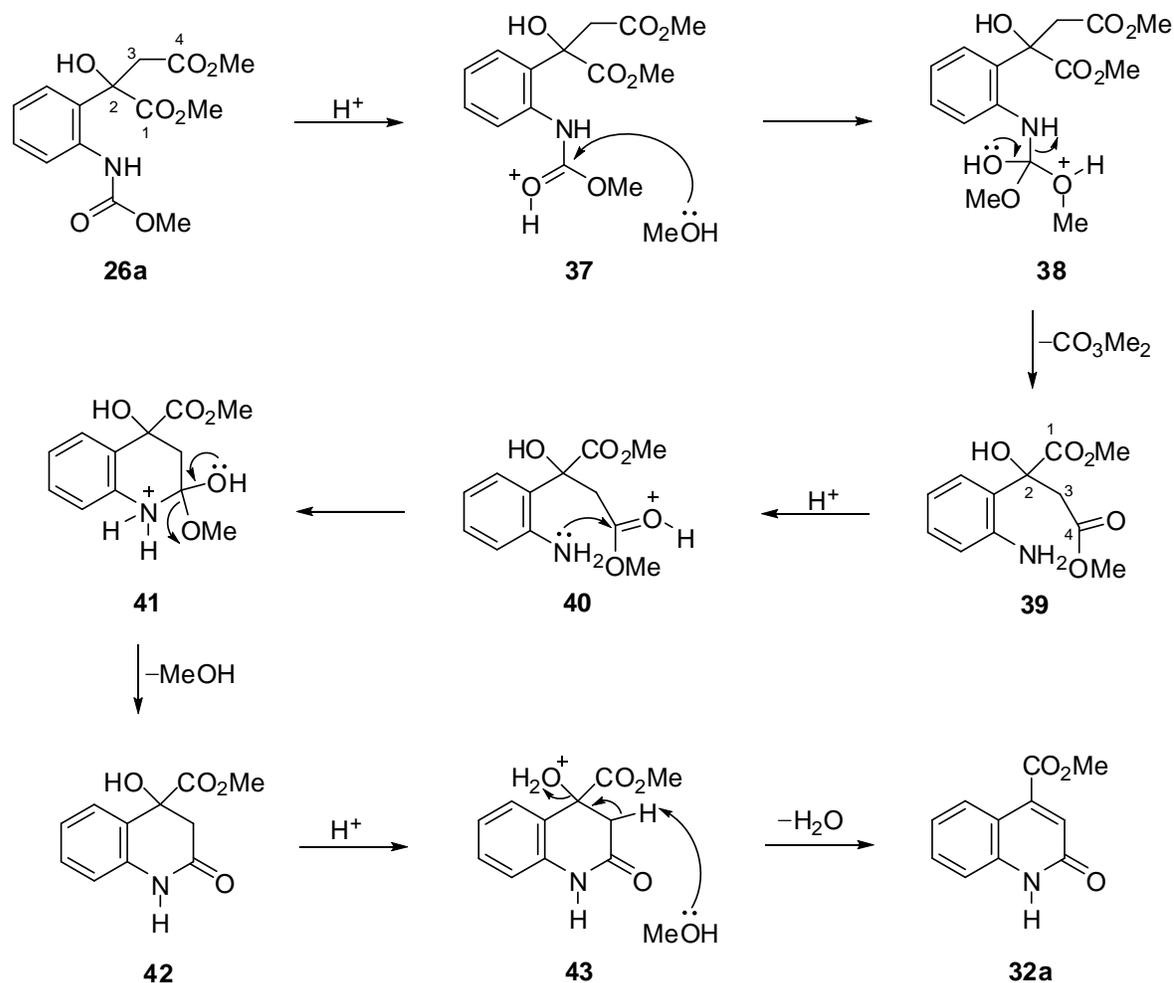
Figura 6. Espectros de RMN de ¹³C del 3-hidroxioindol **25a** (A) y de la benzoxazinona **27a** (B) en DMSO-*d*₆ a 100 MHz.



Esquema 11. Mecanismo de reacción propuesto para la transformación de **25a** en **26a**.



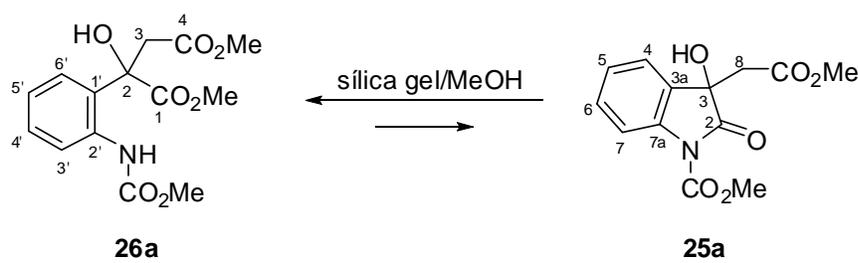
Esquema 12. Mecanismo de reacción propuesto para la transformación de **26a** en **27a**.



Esquema 13. Mecanismo de reacción propuesto para la transformación de **26a** en **32a**.

Debido a que la metoxilación ácida de **25a** (Esquema 10) genera mezcla de productos y un rendimiento bajo de la benzoxazinona **27a**, se planteó llevar a cabo primero la síntesis del derivado de succinato de dimetilo **26a** y posteriormente su ciclación para la obtención de la benzoxazinona **27a**. Se buscaron las condiciones óptimas para obtener el mayor rendimiento del succinato **26a** en el menor tiempo posible y se encontró que cuando el 3-hidroxioxindol **25a** se trata con sílica gel bajo reflujo de MeOH se obtiene el derivado de succinato de dimetilo **26a** con rendimiento del 80% después de 1 h de reacción. El beneficio del uso de la radiación de M.O. también quedó demostrado al llevar a cabo esta reacción, ya que el succinato de dimetilo **26a** se obtuvo en rendimiento similar (81%) pero en tan sólo 8 min de reacción (Tabla 3, entrada 1).

De estos resultados podemos concluir que la apertura del anillo del 3-hidroxioxindol **25a** para generar el derivado de succinato de dimetilo **26a** se puede llevar a cabo utilizando MeOH, HCl/MeOH o sílica gel/MeOH, siendo este último método con el que se obtiene el mejor rendimiento de reacción para la obtención de **26a** en el menor tiempo. Además, es importante resaltar que en todos los casos se recuperó material de partida **25a**, lo cual sugiere un equilibrio entre **25a** y **26a** (Esquema 14). Con la finalidad de comprobar esta hipótesis, el derivado de succinato **26a** se trató con sílica gel/MeOH durante 1.5 h bajo reflujo y el avance de la de reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina revelando la presencia de dos compuestos correspondientes al material de partida **26a** y al 3-hidroxioxindol **25a** en una relación 8:1 (**26a/25a**) determinada mediante RMN de ^1H (Figura 7).



Esquema 14. Equilibrio entre **26a** y **25a** obtenido al tratar a **26a** con sílica gel/MeOH.

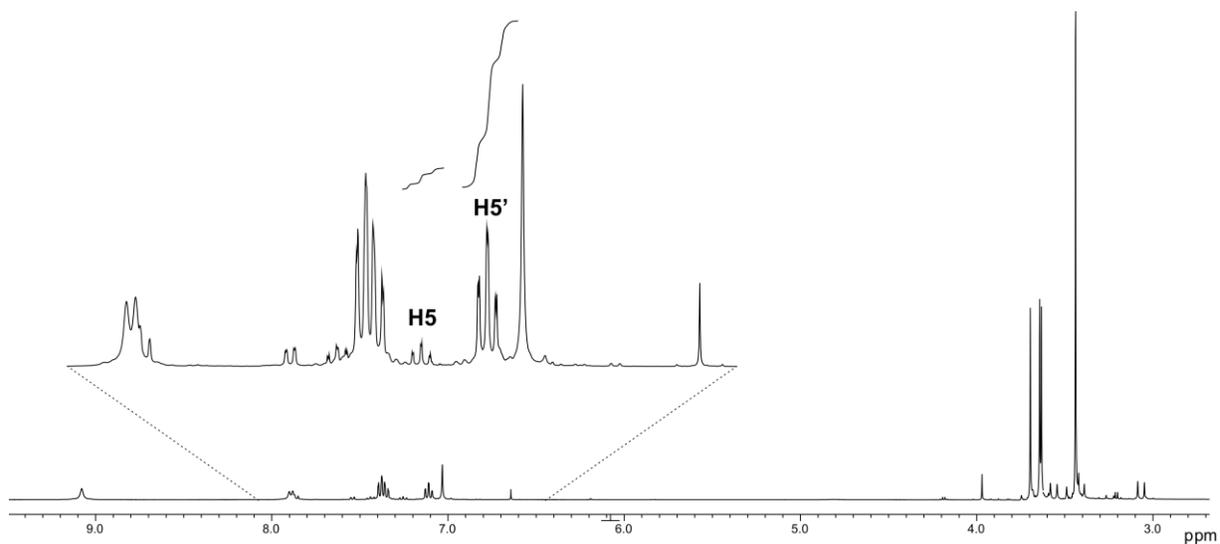
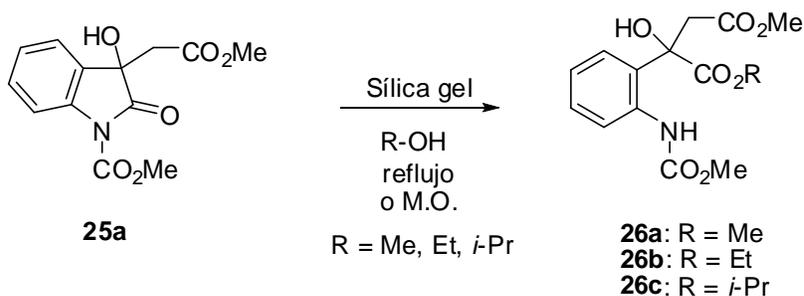


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de **26a** con sílica gel/MeOH correspondiente a **26a/25a** en DMSO- d_6 a 400 MHz.

Con el objetivo de estudiar la influencia del impedimento estérico del alcohol utilizado en la apertura del anillo oxindólico de **25a**, este compuesto también se trató con EtOH, *i*-PrOH y *t*-BuOH empleando sílica gel bajo reflujo y mediante el uso de radiación de M.O. Como se observa en la Tabla 3 (Entradas 2 y 3), la apertura del anillo oxindólico de **25a** está fuertemente influenciado por el volumen estérico del alcohol utilizado. Así conforme el impedimento estérico del alcohol aumenta, la conversión de **25a** a **26b,c** es considerablemente más lenta, procediendo con rendimientos químicos bajos y recuperación de material de partida. Aún cuando, el rendimiento en la obtención de los derivados de succinato **26a-c** (Tabla 3, estradas 1-3) es similar en ambos métodos de calentamiento, el tiempo de reacción se redujo considerablemente al utilizar radiación de M.O.

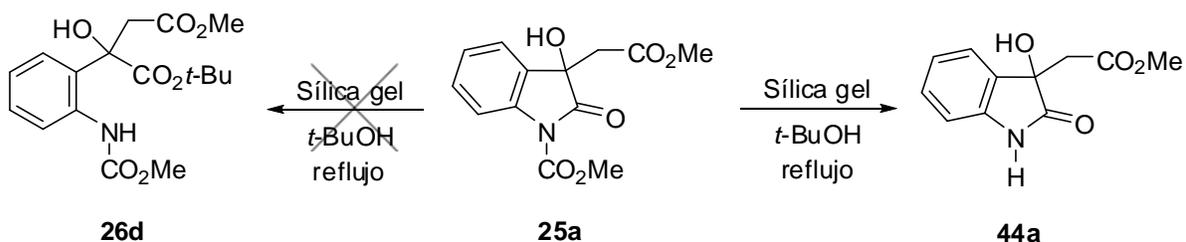
Tabla 3. Rendimientos y tiempos de reacción en la apertura de **25a** para la obtención de **26a-c** mediante calentamiento convencional (C.C.) y radiación de M.O.



Entrada	Material de partida	Producto	C.C. ^a		M.O. ^b	
			Tiempo	Rendimiento	Tiempo	Rendimiento
1	25a	26a	1 h	80%	8 min	81%
2	25a	26b	14 h	70%	7 h	50%
3	25a	26c	87 h	14%	21 h	10%

^aCalentamiento convencional (C.C.). ^bRadiación de microondas (M.O.).

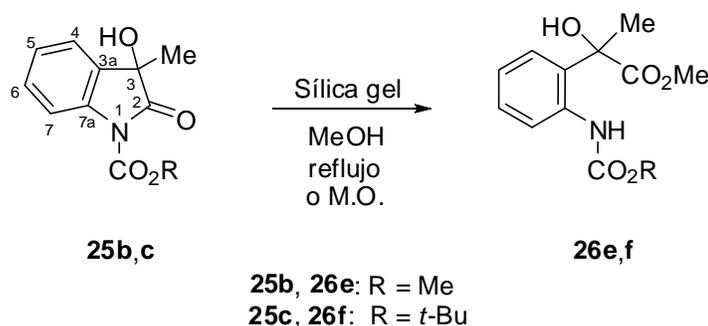
Cuando el 3-hidroxioxindol **25a** se trató con sílica gel/*t*-BuOH no se obtuvo el derivado de succinato esperado **26d**, sólo se observó la formación en trazas del dioxindol desprotegido **44a**, el cual es un producto natural, aún después de un tiempo de reacción prolongado (236 h) (Esquema 15).



Esquema 15. Obtención del dioxindol desprotegido **44a** a partir de **25a** con sílica gel/*t*-BuOH.

Con la finalidad de explorar el alcance del método desarrollado, los 3-hidroxioxindoles **25b** y **25c** se utilizaron como materiales de partida para la apertura del anillo de oxindol generando fácilmente los correspondientes derivados de propionato de metilo **26e** y **26f**, bajo radiación de M.O. con rendimientos del 87% y 76% después de 10 min y 45 min de tiempo de reacción (Tabla 4, entradas 1 y 2). Con estos resultados se concluye que en la apertura del anillo oxindólico de **25a-c** (Tablas 3 y 4) el ataque nucleofílico a C2 está influenciado tanto por el efecto estérico del alcohol utilizado como por el efecto estérico del grupo alquilo en el carbamato.

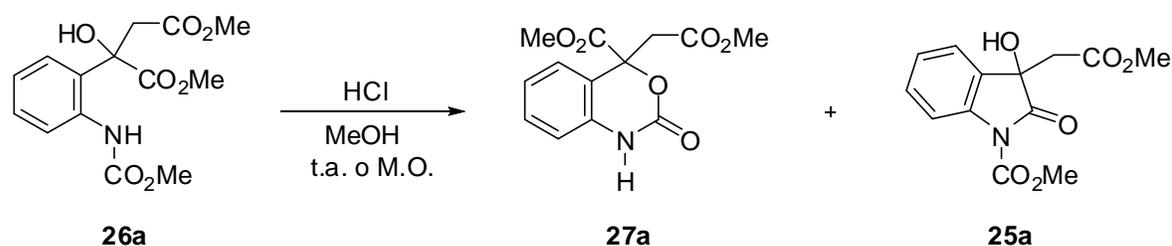
Tabla 4. Rendimientos y tiempos de reacción en la apertura de **25b,c** para la obtención de **26e,f** mediante calentamiento convencional (C.C.) y radiación de M.O.



Entrada	Material de partida	Producto	C.C. ^a		M.O. ^b	
			Tiempo	Rendimiento	Tiempo	Rendimiento
1	25b	26e	1 h	85%	10 min	87%
2	25c	26f	3 h	70%	45 min	76%

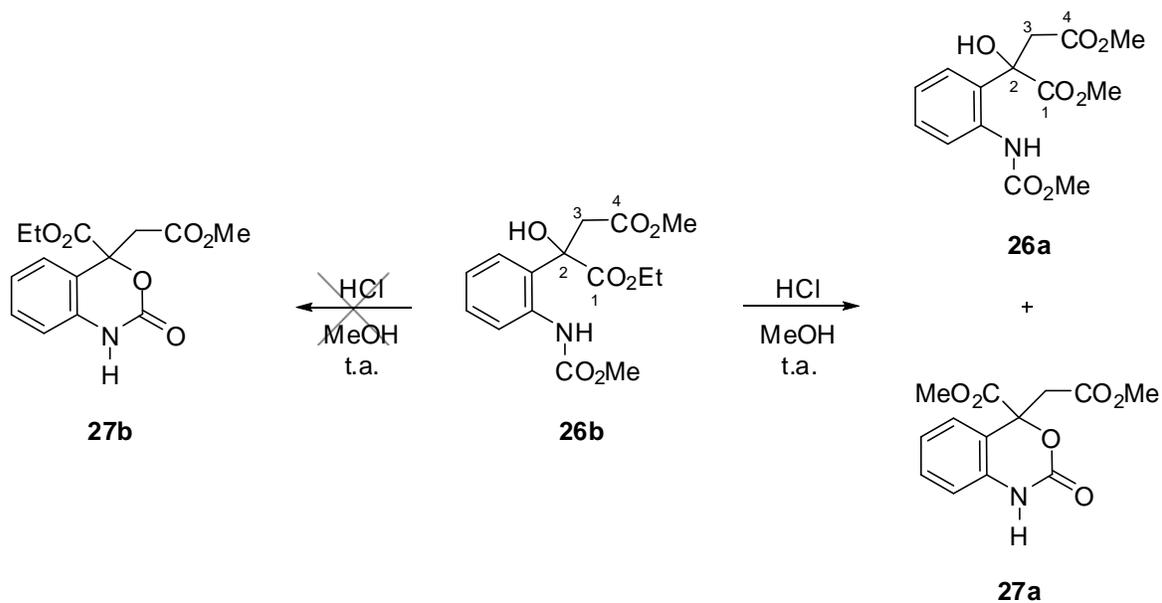
^aCalentamiento convencional (C.C.). ^bRadiación de microondas (M.O.).

Una vez obtenidos los derivados de succinato y propionato **26** el siguiente paso fue encontrar las condiciones de reacción óptimas para la ciclación de estos compuestos con el fin de formar el anillo de benzoxazinona **27**. Así, cuando el derivado de succinato de dimetilo **26a** se hizo reaccionar con HCl/MeOH a temperatura ambiente durante 192 h, se obtuvo la benzoxazinona **27a** (Esquema 16) en 70% de rendimiento. Sin embargo, este tiempo de reacción se redujo considerablemente cuando se usó radiación de M.O., obteniendo **27a** junto con el dioxindol **25a** en rendimientos del 54% y 9%, respectivamente, en tan sólo 1 h de reacción. Este resultado evidencia nuevamente el equilibrio mostrado en el esquema 14.



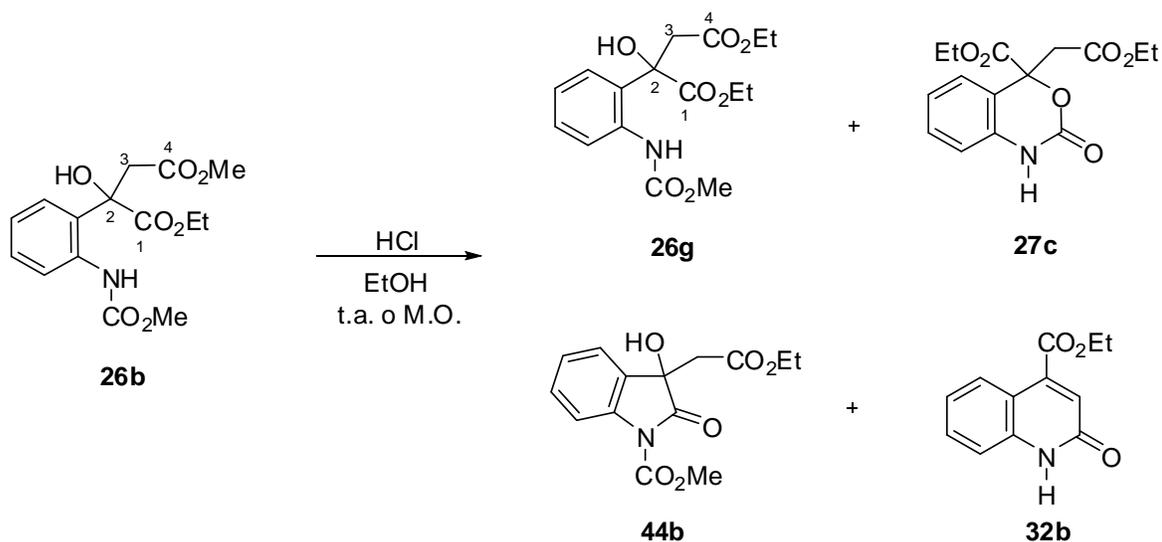
Esquema 16. Obtención de **25a** y **27a** a partir del derivado de succinato **26a** con HCl/MeOH.

Cuando el derivado de succinato **26b** se hizo reaccionar con HCl/MeOH a temperatura ambiente por 288 h no se obtuvo la benzoxazinona esperada **27b** sino la benzoxazinona **27a** junto con el derivado de succinato **26a** en 64% y 33% de rendimiento, respectivamente. Esto se pudo explicar considerando que **26b** se transesterifica³¹ en la posición C1 para generar el derivado de succinato **26a** que se cicla para dar la benzoxazinona **27a** (Esquema 17). Cabe enfatizar que no se observaron trazas el derivado de succinato **26b** ni la benzoxazinona **27b**, lo cual evidencia que la reacción de transesterificación de **26b** a **26a** o de **27b** a **27a** es más rápida que el cierre de **26b** a la correspondiente benzoxazinona **27b**.



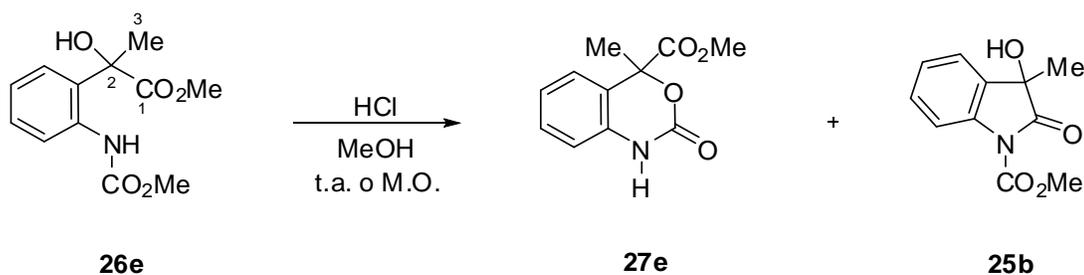
Esquema 17. Obtención de **26a** y **27a** a partir del derivado de succinato **26b** con HCl/MeOH.

Para demostrar esta hipótesis, el derivado de succinato **26b** se hizo reaccionar con HCl/EtOH a temperatura ambiente por 288 h. Como era de esperar, se llevó a cabo la reacción de transesterificación³¹ del grupo éster de la posición C4 de **26b** obteniéndose el derivado succinato de dietilo **26g**, el cual se transformó mediante la reacción de ciclación en la benzoxazinona **27c** (Esquema 18). Los compuestos **26g** y **27c** se obtuvieron en 32% y 60% de rendimiento respectivamente y no se observaron trazas de la benzoxazinona **27b** ni del derivado de succinato **26b**. Este resultado también demostró que en el cierre del anillo de **26a** ó **26g** a las benzoxazinonas correspondientes, el efecto estérico del grupo alquilo del fragmento éster en C4 no influye significativamente en la velocidad de reacción. Cuando **26b** se hizo reaccionar bajo radiación de microondas se observó una mejora considerable en la velocidad de reacción, dando lugar en tan sólo 1 h a la benzoxazinona **27c** en un rendimiento del 43% junto con el derivado de succinato de dietilo **26g** (26%), el dioxiindol **44b** (19%) y la quinolinona **32b** (10%) (Esquema 18).



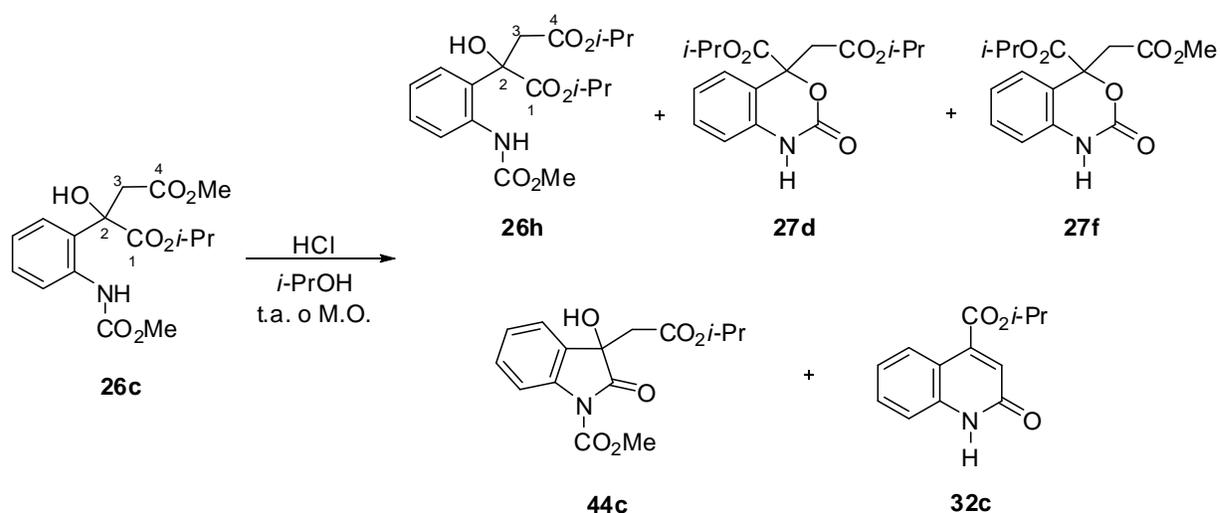
Esquema 18. Reacción del derivado de succinato **26b** con HCl/EtOH.

El propionato de metilo **26e**, menos impedido estéricamente en el átomo de carbono C2, también se hizo reaccionar con HCl/MeOH a temperatura ambiente dando la benzoxazinona **27e** (Esquema 19) en rendimiento del 76% después de 192 h de tiempo de reacción. Resultado similar al obtenido cuando **27a** se generó bajo las mismas condiciones de reacción. Cuando la reacción se llevó a cabo con el uso de radiación de M.O. el tiempo de reacción se redujo de manera drástica (1 h) obteniendo la benzoxazinona **27e** junto con el 3-hidroxiindol **25b** en 81% y 8% de rendimiento, respectivamente.



Esquema 19. Obtención de **25b** y **27e** a partir del derivado de propionato **26e** con HCl/MeOH.

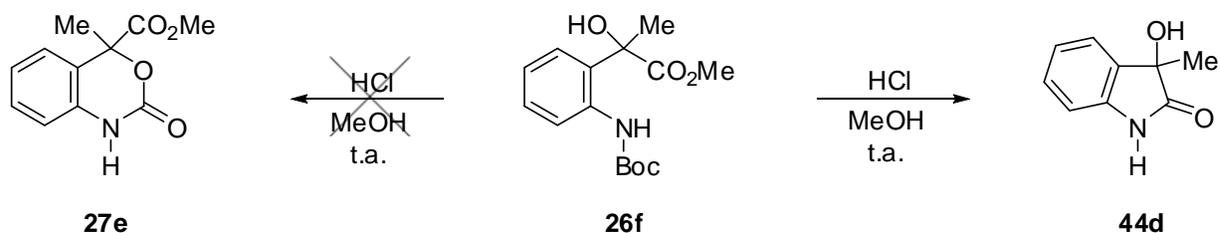
La influencia del efecto estérico alrededor de C2 para el cierre del anillo de succinatos a las benzoxazinonas se evidenció cuando **26c** (Esquema 20) se hizo reaccionar con HCl/*i*-PrOH ya que la benzoxazinona **27d** se obtuvo en tan sólo 16% de rendimiento después de 432 h de tiempo de reacción a temperatura ambiente junto con el derivado de succinato **26h** (39%) y el dioxindol **44c** (18%). Para reducir el tiempo de reacción de la transformación de **26c** a **27d** la reacción se llevó a cabo bajo radiación de M.O. y después de 1 h de reacción la benzoxazinona **27d** se obtuvo en 42% de rendimiento, junto con el derivado de succinato **26h** (17%), el dioxindol **44c** (16%) y la quinolinona **32c** (12%) (Esquema 20). Cabe resaltar que bajo estas condiciones de reacción también se observó la formación en trazas de la benzoxazinona **27f**. Lo que confirma una vez más que la reacción de transesterificación de **26c** a **26h** es más rápida que el cierre de **26c** a la correspondiente benzoxazinona **27f**.



Esquema 20. Reacción del derivado de succinato **26c** con HCl/*i*-PrOH.

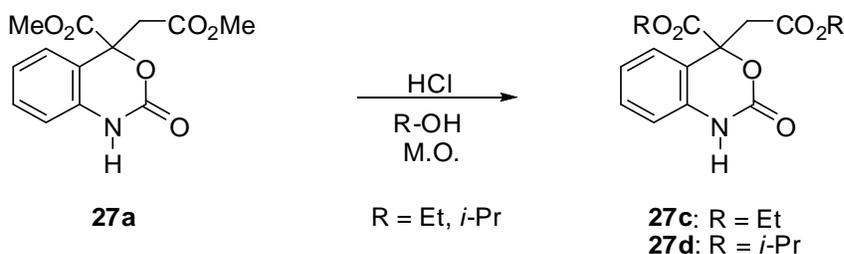
De estos resultados podemos concluir que en los derivados con menor impedimento estérico succinatos **26a,b** o propionato **26e** el ataque nucleofílico del grupo OH en C2 al grupo carbonilo del carbamato se ve favorecido dando lugar a las benzoxazinonas correspondientes. Sin embargo, con el incremento del efecto estérico alrededor de C2 el ataque nucleofílico del grupo NH al grupo carbonilo del éster en C1 es el proceso que se favorece dando lugar a los derivados de oxindol.

La reacción del derivado de propionato estéricamente impedido *N*-Boc protegido **26f**, con HCl/MeOH condujo exclusivamente al dioxiindol **44d** en 99% de rendimiento después de 1 h de reacción y no se observó la benzoxazinona **27e** (Esquema 21). Este resultado podría deberse a la fácil hidrólisis ácida del grupo NHBoc.³²



Esquema 21. Obtención del dioxiindol desprotegido **44d** a partir de **26f** con HCl/MeOH.

Por otra parte, con la finalidad de aumentar el rendimiento de las benzoxazinonas **27c,d**, se planteó llevar a cabo su obtención mediante la reacción de transesterificación³¹ de la benzoxazinona **27a** (Esquema 22). Así, cuando **27a** se hizo reaccionar con HCl/EtOH (1 h) o HCl/*i*-PrOH (2.5 h) bajo radiación de microondas se obtuvieron las correspondientes benzoxazinonas **27c,d** en 95% y 91% de rendimiento.

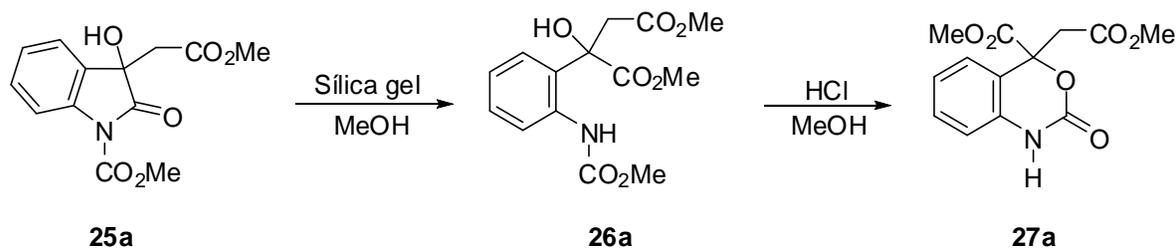


Esquema 22. Transesterificación de **27a** a las correspondientes benzoxazinonas **27c,d**.

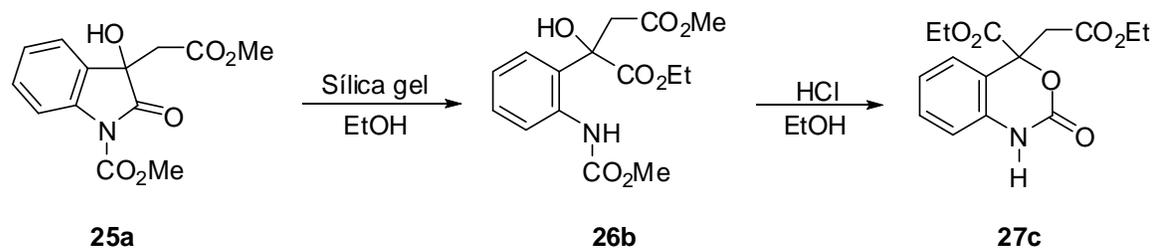
A continuación se muestran las tablas comparativas de los rendimientos globales para la obtención de las benzoxazinonas **27a**, **27c-e** bajo las diferentes condiciones de reacción (Tablas 5-10). Como se puede apreciar en la tabla 5, las mejores condiciones de reacción para la obtención de la benzoxazinona **27a** son las que se muestran en la entrada 4, debido a los tiempos más cortos al usar radiación de M.O. en ambos pasos de reacción. La entrada 2 de la tabla 6 corresponde a las mejores condiciones de reacción para la síntesis de la benzoxazinona **27c** obteniéndose con un rendimiento global del 30% mediante calentamiento convencional en el primer paso de reacción y radiación con M.O. para la ciclación en comparación con el resultado obtenido en la entrada 4 (22% de rendimiento global) donde se usa radiación de M.O. en ambas transformaciones. Como se puede observar en la tabla 7 en todos los casos (Entradas 1-4) el rendimiento global en la obtención de la benzoxazinona **27d** es muy bajo, por lo cual se puede concluir que esta estrategia de síntesis no es la adecuada para la obtención de **27d**. En el caso de la benzoxazinona **27e** la mejor ruta de síntesis es la que se muestra en la tabla 8 entrada 4, debido a que **27e** se obtiene con el rendimiento global más alto (70%) y con los tiempos de reacción más cortos usando radiación de M.O. en ambas transformaciones.

Por otro lado, cuando la síntesis de la benzoxazinona **27c** se llevó a cabo mediante la reacción de transesterificación de la benzoxazinona **27a** en todos los casos (Tabla 9, entradas 1-4) se obtuvieron mejores rendimientos globales en comparación con la estrategia de síntesis mostrada en la tabla 6 que implica un paso de reacción menos. Las entradas 2 y 4 representan las mejores condiciones de reacción para la obtención de **27c**, ya que se obtiene con rendimientos similares y con los tiempos de reacción más cortos. De forma similar, la mejor estrategia de síntesis para la obtención de la benzoxazinona **27d** es a través de la transesterificación de la benzoxazinona **27a** (Tabla 10). Las entradas 2 y 4 muestran las mejores condiciones de reacción para la síntesis de **27d**, ya que se obtiene con rendimientos similares y con los tiempos de reacción más cortos.

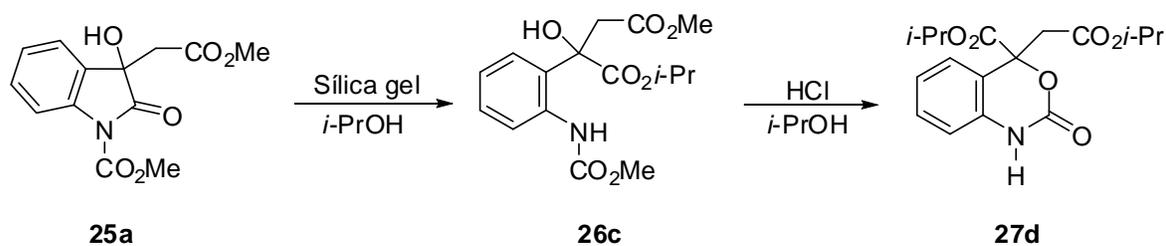
Tabla 5. Condiciones, tiempos de reacción y rendimiento global en las secuencias de dos pasos para la transformación de **25a** en **27a**.



Entrada	Condiciones de reacción	26a		27a	
		Tiempo (rendimiento en %)	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %)	Rendimiento global (%)
1	Reflujo	1 h (80)	t.a.	192 h (70)	56
2	Reflujo	1 h (80)	M.O.	1 h (54)	43
3	M.O.	8 min (81)	t.a.	192 h (70)	57
4	M.O.	8 min (81)	M.O.	1 h (54)	44

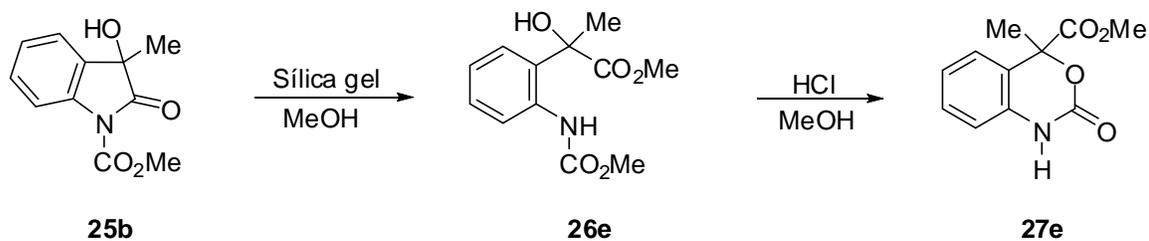
Tabla 6. Condiciones, tiempos de reacción y rendimiento global en las secuencias de dos pasos para la transformación de **25a** en **27c**.

Estrada	Condiciones de reacción	26b		27c	
		Tiempo (rendimiento en %)	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %)	Rendimiento global (%)
1	Reflujo	14 h (70)	t.a.	288 h (60)	42
2	Reflujo	14 h (70)	M.O.	1 h (43)	30
3	M.O.	7 h (50)	t.a.	288 h (60)	30
4	M.O.	7 h (50)	M.O.	1 h (43)	22

Tabla 7. Condiciones, tiempos de reacción y rendimiento global en las secuencias de dos pasos para la transformación de **25a** en **27d**.

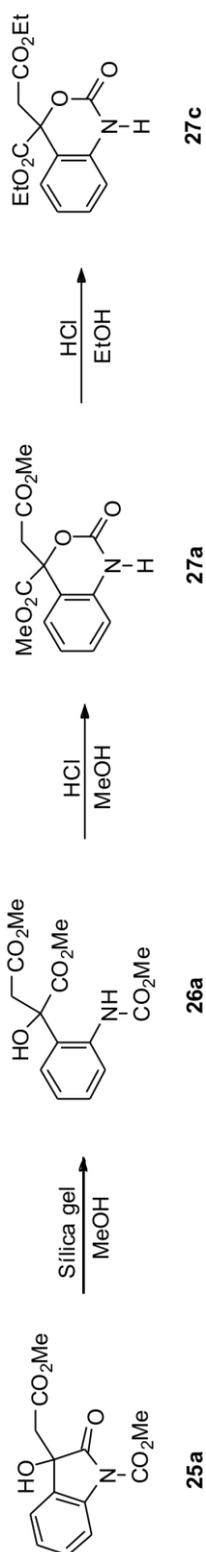
Estrada	Condiciones de reacción	26c		27d	
		Tiempo (rendimiento en %)	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %)	Rendimiento global (%)
1	Reflujo	87 h (14)	t.a.	432 h (16)	2
2	Reflujo	87 h (14)	M.O.	1 h (42)	6
3	M.O.	21 h (10)	t.a.	432 h (16)	2
4	M.O.	21 h (10)	M.O.	1 h (42)	4

Tabla 8. Condiciones, tiempos de reacción y rendimiento global en las secuencias de dos pasos para la transformación de **25b** en **27e**.



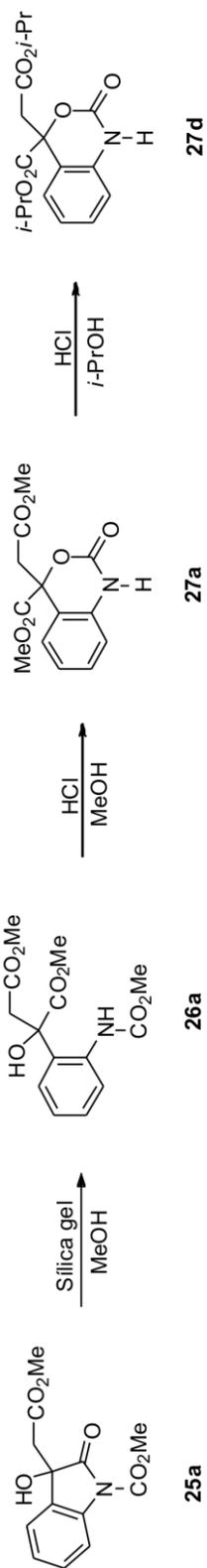
Entrada	Condiciones de reacción	26e		27e	
		Tiempo (rendimiento en %)	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %)	Rendimiento global (%)
1	Reflujo	1 h (85)	t.a.	192 h (76)	65
2	Reflujo	1 h (85)	M.O.	1 h (81)	69
3	M.O.	10 min (87)	t.a.	192 h (76)	66
4	M.O.	10 min (87)	M.O.	1 h (81)	70

Tabla 9. Condiciones, tiempos de reacción y rendimiento global en las secuencias de tres pasos para la transformación de **25a** en **27c**.



Entrada	26a		27a		27c	
	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %)	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %)	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %) Rendimiento global (%)
1	Reflujo	1 h (80)	t.a.	192 h (70)	M.O.	1 h (95) 53
2	Reflujo	1 h (80)	M.O.	1 h (54)	M.O.	1 h (95) 41
3	M.O.	8 min (81)	t.a.	192 h (70)	M.O.	1 h (95) 54
4	M.O.	8 min (81)	M.O.	1 h (54)	M.O.	1 h (95) 42

Tabla 10. Condiciones, tiempos de reacción y rendimiento global en las secuencias de tres pasos para la transformación de **25a** en **27d**.



Entrada	26a		27a		27d	
	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %)	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %)	Condiciones de reacción	Tiempo (rendimiento en %) Rendimiento global (%)
1	Reflujo	1 h (80)	t.a.	192 h (70)	M.O.	1 h (91) 51
2	Reflujo	1 h (80)	M.O.	1 h (54)	M.O.	1 h (91) 39
3	M.O.	8 min (81)	t.a.	192 h (70)	M.O.	1 h (91) 52
4	M.O.	8 min (81)	M.O.	1 h (54)	M.O.	1 h (91) 40

6. EVIDENCIAS ESPECTROSCÓPICAS POR RMN Y DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS

6.1. 3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolina-1-carboxilato de metilo (25b)

La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 8) del compuesto **25b** se inició considerando que el desplazamiento químico para H7 en indoles sustituidos con un grupo carbonilo en N1 aparece a frecuencias mayores que para el resto de los protones aromáticos, debido a que dicho protón se encuentra en la zona de desprotección del carbonilo del grupo carbamato. Por lo anterior, la señal doble en 7.85 ppm ($J = 8.3$ Hz) se asignó a H7 y la señal doble de dobles en 7.49 ppm ($J = 7.3, 1.0$ Hz) se asignó a H4. Las señales de H5 y H6 se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H7 la señal triple de dobles en 7.42 ppm ($J = 7.8, 1.4$ Hz) cambió a una señal doble de dobles asignándose a H6 y la señal triple de dobles en 7.28 ppm ($J = 7.3, 1.0$ Hz) se convirtió en una señal triple, por lo que se asignó a H5. En 6.32 ppm se observa una señal simple asignada al protón del hidroxilo. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observan dos señales simples, una en 3.95 ppm asignada a los protones metílicos del grupo metilo del carbamato y la otra en 1.49 ppm correspondiente al grupo metilo en posición C3.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado, con ayuda del diagrama gHSQC (Figuras 10 y 11). Así, en la figura 9 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, C6 en 128.6 ppm, C5 en 124.3 ppm, C4 en 123.1 ppm, C7 en 114.3 ppm, el carbono del metilo del grupo carbamato en 54.5 ppm y el carbono del grupo metilo en posición C3 en 26.2 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 12 y 13). La señal en 174.8 ppm se asignó a C2 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 1.49 ppm debida al metilo en posición C3. La señal en 150.0 ppm se asignó al carbonilo del grupo carbamato ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.95 ppm debida a los protones de metilo del mismo grupo carbamato. La señal en 137.1 ppm se asignó a C7a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.49 y 7.42 ppm debidas a H4 y H6 respectivamente. La señal en 131.6 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.85 y 7.28 ppm debidas a H7 y H5 respectivamente. La señal en 72.7 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 6.32 y 1.49 ppm debidas al protón del grupo hidroxilo y al del grupo metilo en posición C3 respectivamente y a tres enlaces con las señal en 7.49 ppm debida a H4.

En la figura 14 se muestra la estructura obtenida por difracción de rayos X de **25b**.

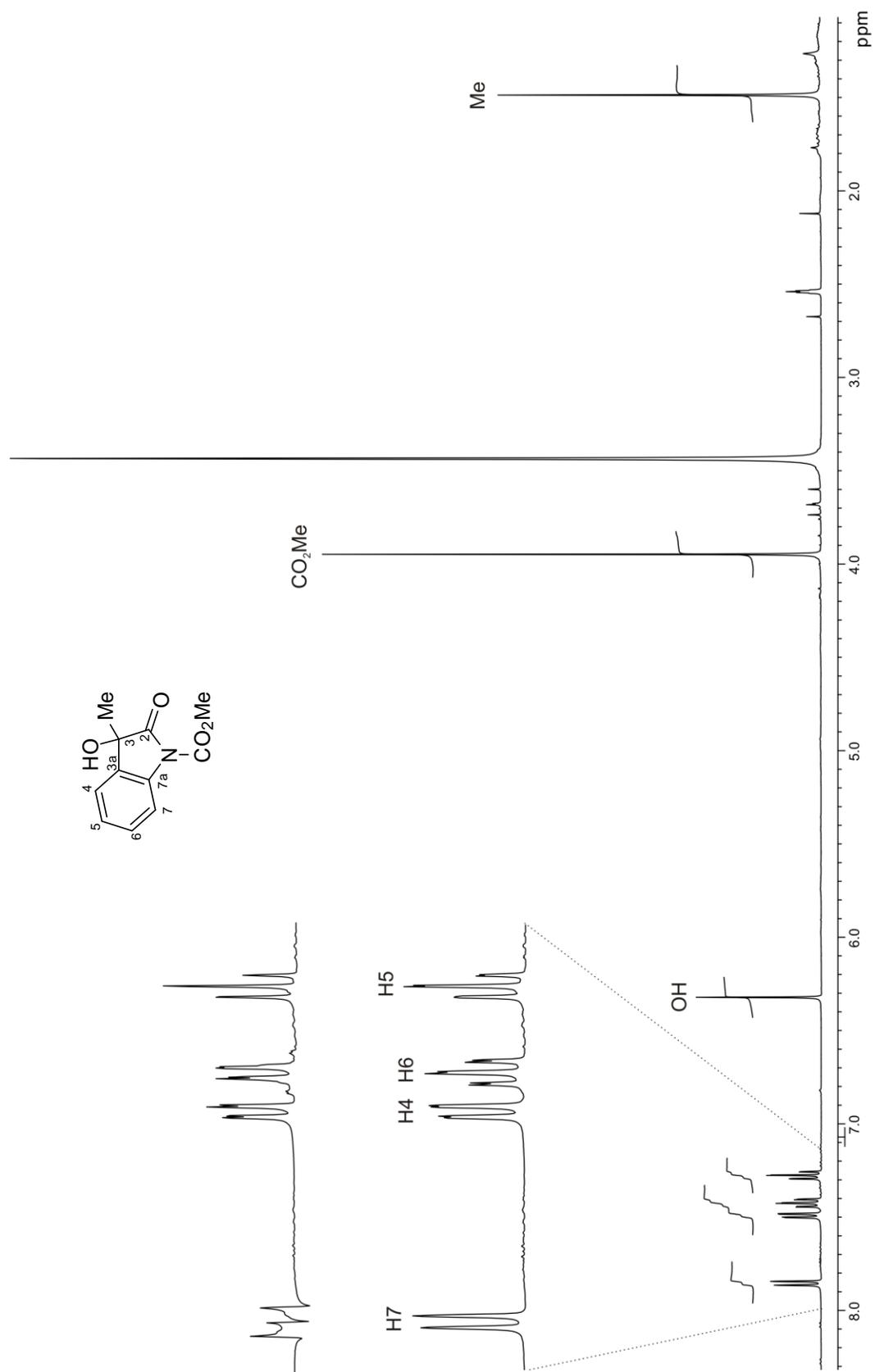


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H de **25b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

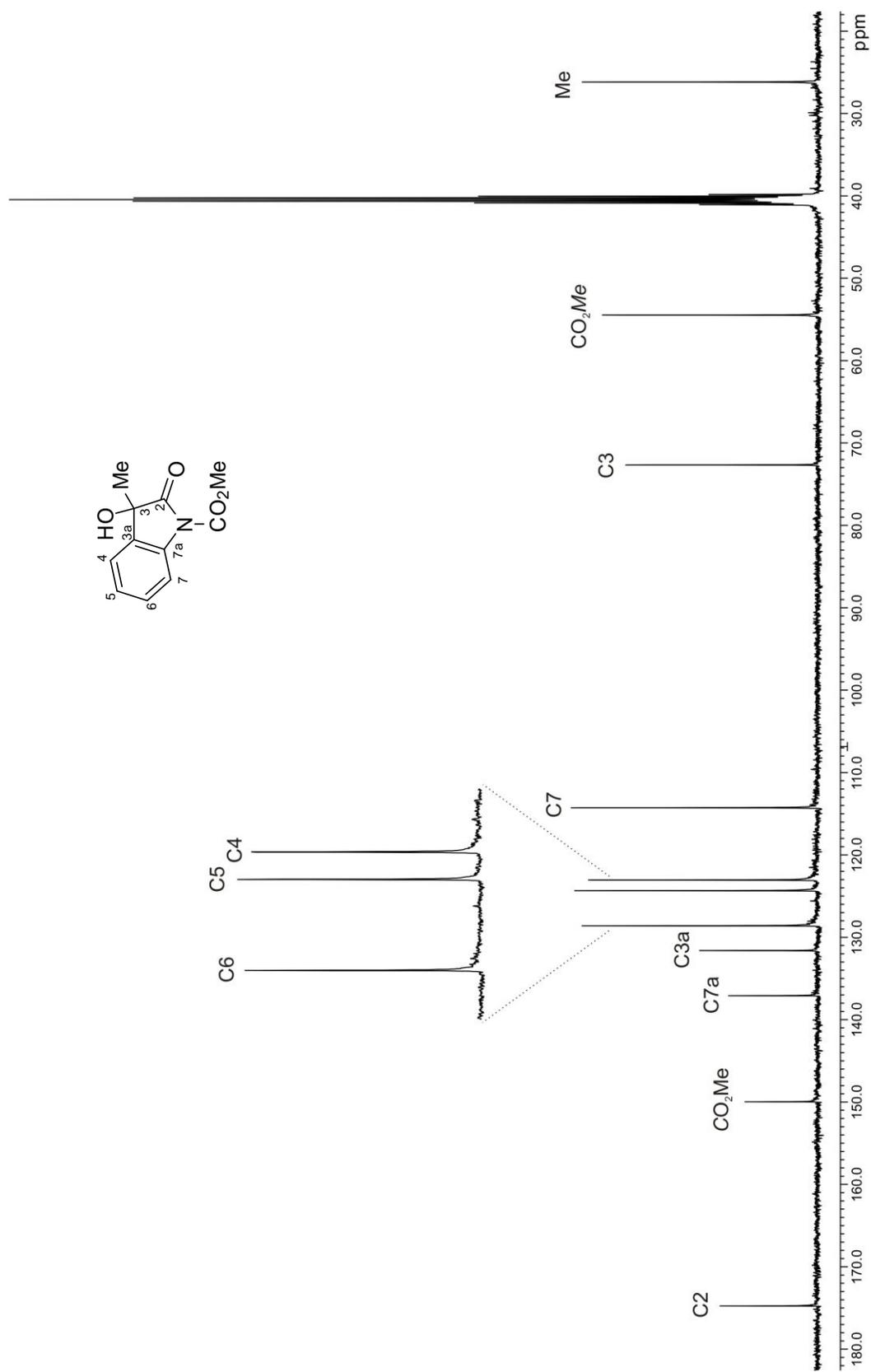


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C de **25b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

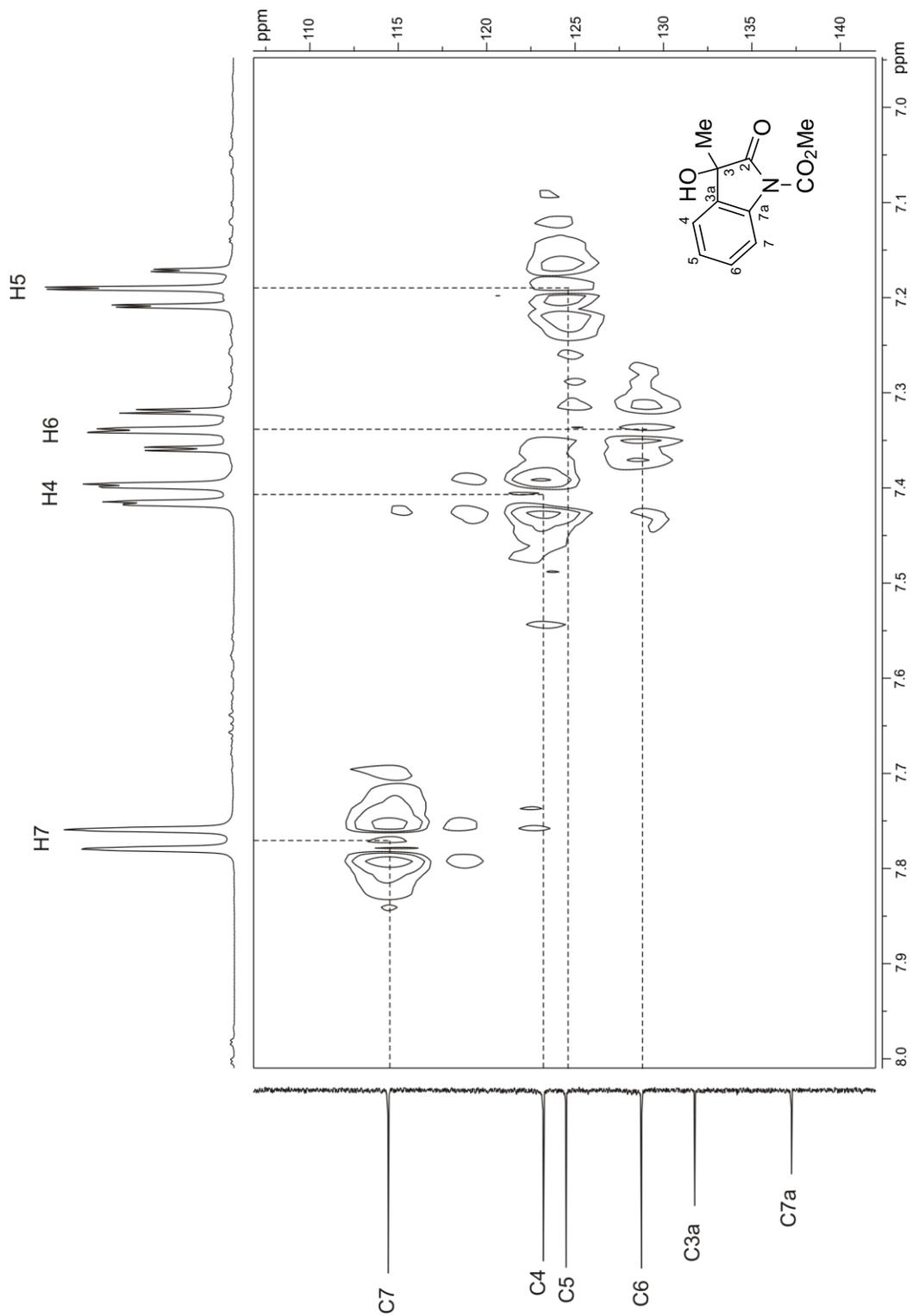


Figura 10. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de **25b** en DMSO- d_6 a 400 MHz.

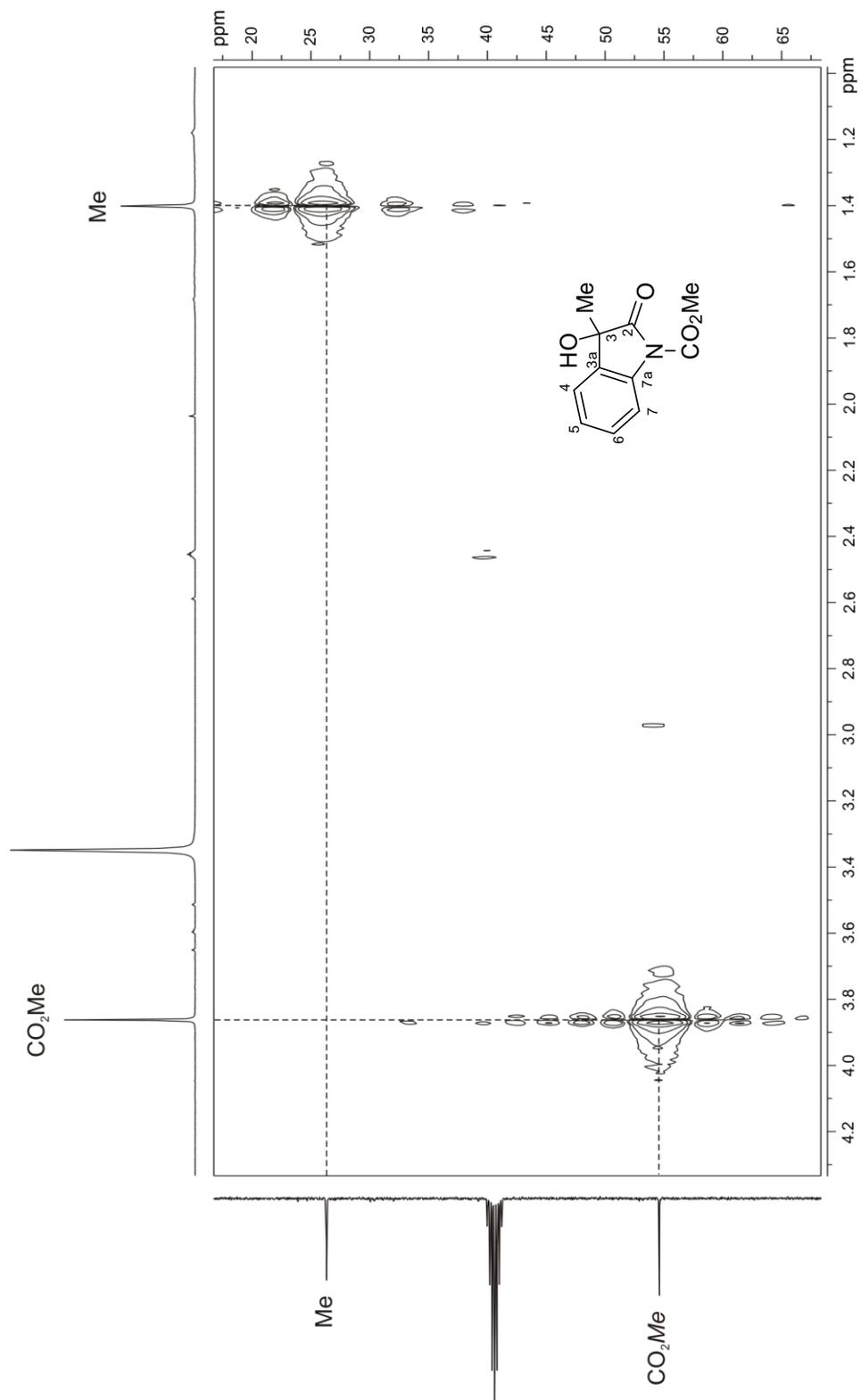


Figura 11. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de **25b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

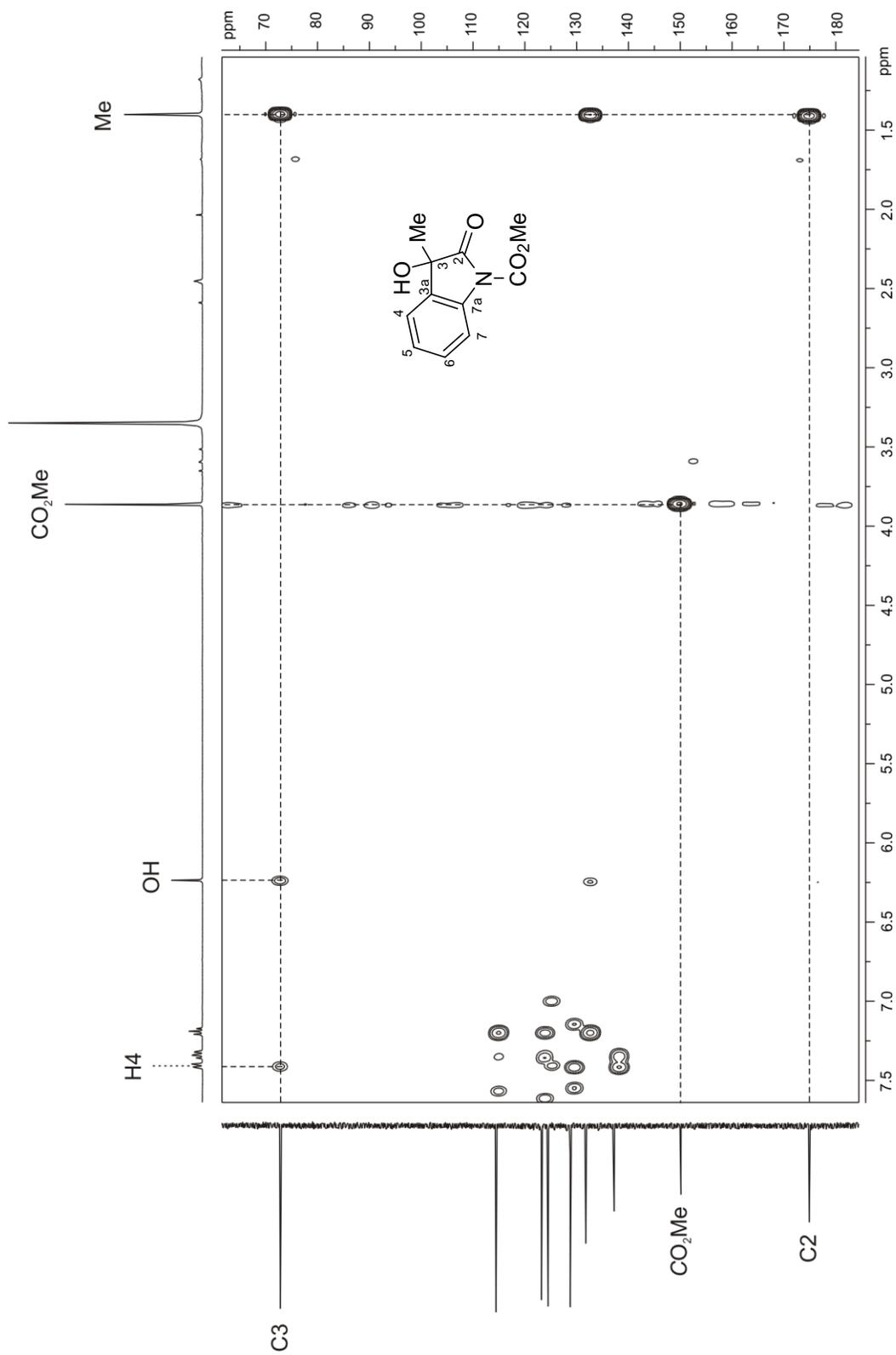


Figura 12. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ de **25b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

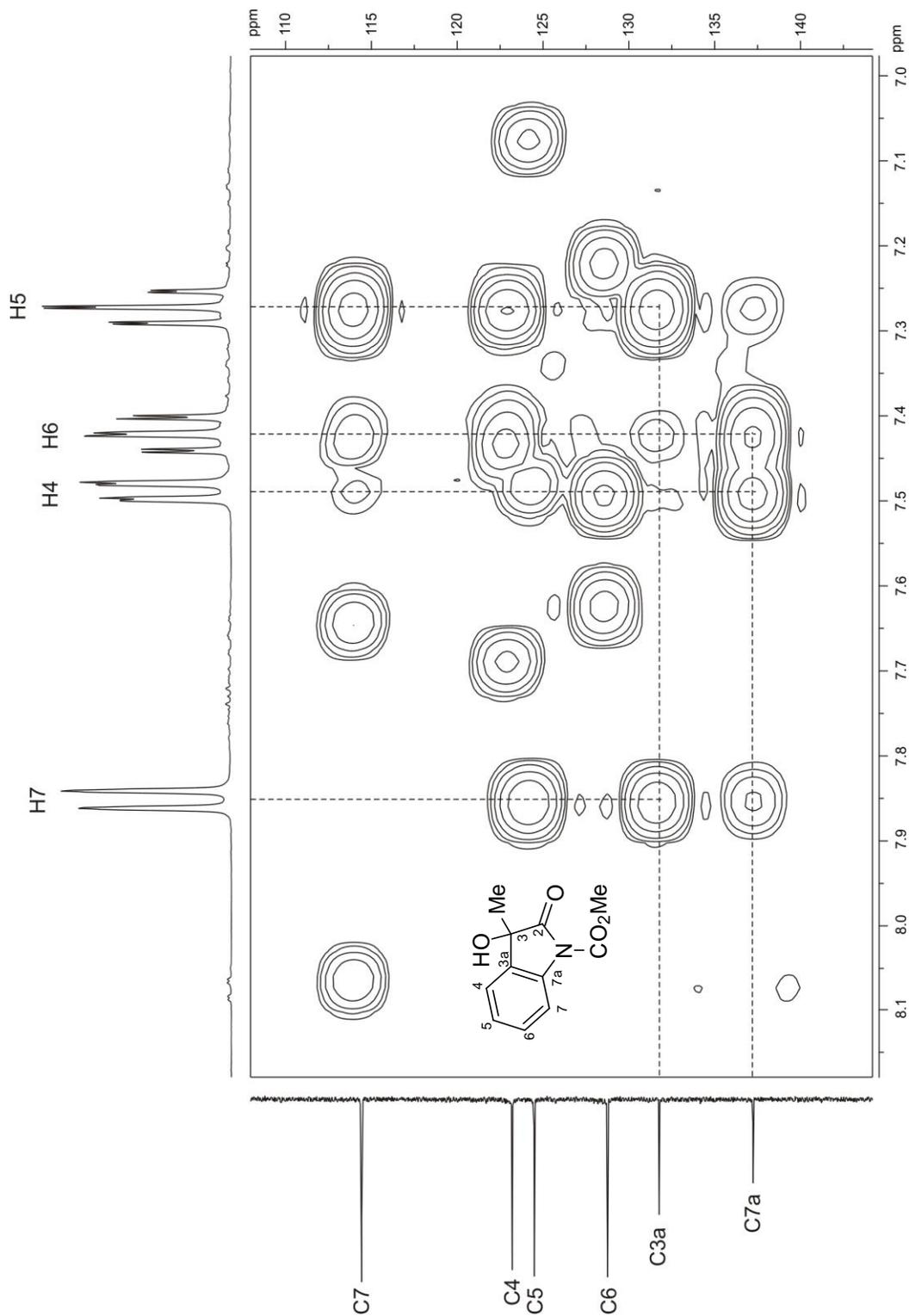


Figura 13. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **25b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

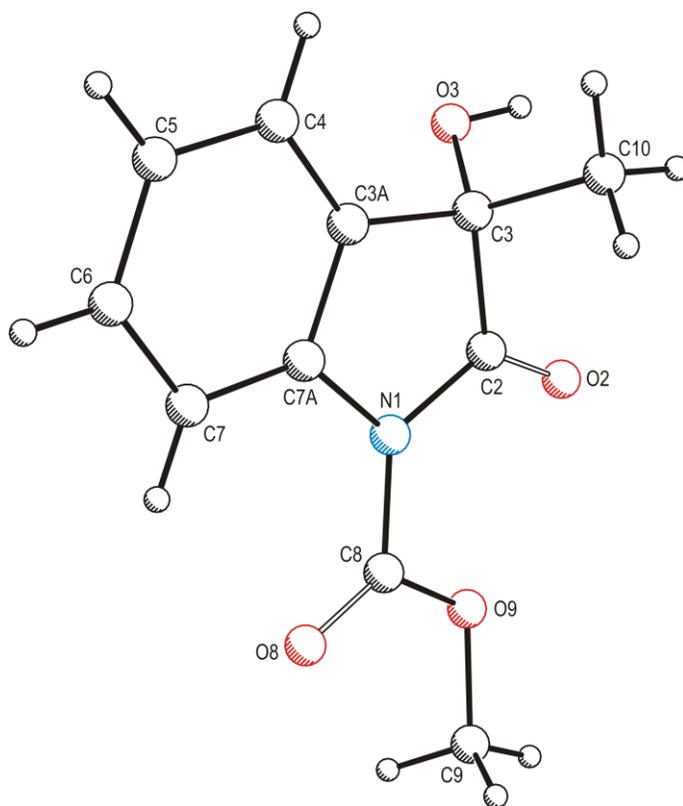


Figura 14. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X de **25b**.

6.2. 2-Hidroxi-2-[2-(metoxicarbonilamino)fenil]succinato de dimetilo (26a)

La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 15) del compuesto **26a** se llevó a cabo considerando, de forma análoga que para el compuesto **25b**, el efecto anisotrópico que ejerce el grupo carbonilo del carbamato sobre $\text{H3}'$. Por lo anterior, la señal doble ancha en 7.90 ppm ($J = 8.0$ Hz) se asignó a $\text{H3}'$ y la señal doble de dobles en 7.39 ppm ($J = 7.6, 1.1$ Hz) se asignó a $\text{H6}'$. El que la señal sea ancha indica que hay un equilibrio conformacional debido al libre giro del enlace $\text{N}-\text{CO}_2\text{Me}$ dando lugar a los conformeros mayoritarios *Z* y *E*.³³ Las señales de $\text{H4}'$ y $\text{H5}'$ se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de $\text{H3}'$ la señal triple de dobles en 7.35 ppm ($J = 7.6, 1.4$ Hz) cambió a una señal doble asignándose a $\text{H4}'$ y la señal triple de dobles en 7.11 ppm ($J = 7.6, 1.1$ Hz) se convirtió en una señal triple, por lo que se asignó a $\text{H5}'$. En 9.08 ppm se observa una señal simple ancha asignada al NH y en 7.02 se observa una señal simple asignada al protón del hidroxilo. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observan, tres señales simples en 3.70, 3.65 y 3.64 ppm asignadas a los protones metílicos de los grupos carbamato, éster en C1 y éster en C4, respectivamente. Estas tres señales se asignaron con ayuda del experimento HMBC como se explica más adelante. Finalmente, en 3.56 y 3.08 ppm se observa el sistema AB ($J = 15.0$ Hz) asignado a H3.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado, con ayuda del diagrama HMQC (Figuras 17 y 18). Así, en la figura 16 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, $\text{C4}'$ en 129.7 ppm, $\text{C6}'$ en 127.4 ppm, $\text{C5}'$ en 124.1 ppm, $\text{C3}'$ en 122.5 ppm, los carbonos de los metilos de los grupos éster en C1, éster en C4 y carbamato en 53.3, 52.9 y 52.5 ppm, respectivamente y la señal para C3 en 44.2 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 19 y 20). La señal en 172.9 ppm se asignó al grupo carbonilo del éster en C1 ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.02, 3.65, 3.56 y 3.08 ppm debidas al protón del hidroxilo, al metilo del grupo éster en C1 y al sistema AB de H3 respectivamente. La señal en 170.6 ppm se asignó al grupo carbonilo del éster en C4 ya

que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 3.56 y 3.08 ppm debidas al sistema AB de H3 y a tres enlaces con la señal en 3.64 ppm debida al metilo del grupo éster en C4. La señal en 154.6 ppm se asignó al carbonilo del grupo carbamato ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.70 ppm debida a los protones del grupo metilo del carbamato. La señal en 137.9 ppm se asignó a C2' ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.39 y 7.35 ppm debidas a H6' y H4'. La señal en 130.8 ppm se asignó a C1' ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.11, 7.02, 3.56 y 3.08 ppm debidas a H5', al protón del grupo hidroxilo y al sistema AB de H3 respectivamente. La señal en 77.4 ppm se asignó a C2 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 7.02, 3.56 y 3.08 ppm debidas al protón del hidroxilo y al sistema AB de H3, respectivamente y a tres enlaces con la señal en 7.39 ppm debida a H6'.

En la figura 21 se muestra la estructura obtenida por difracción de rayos X de **26a**.

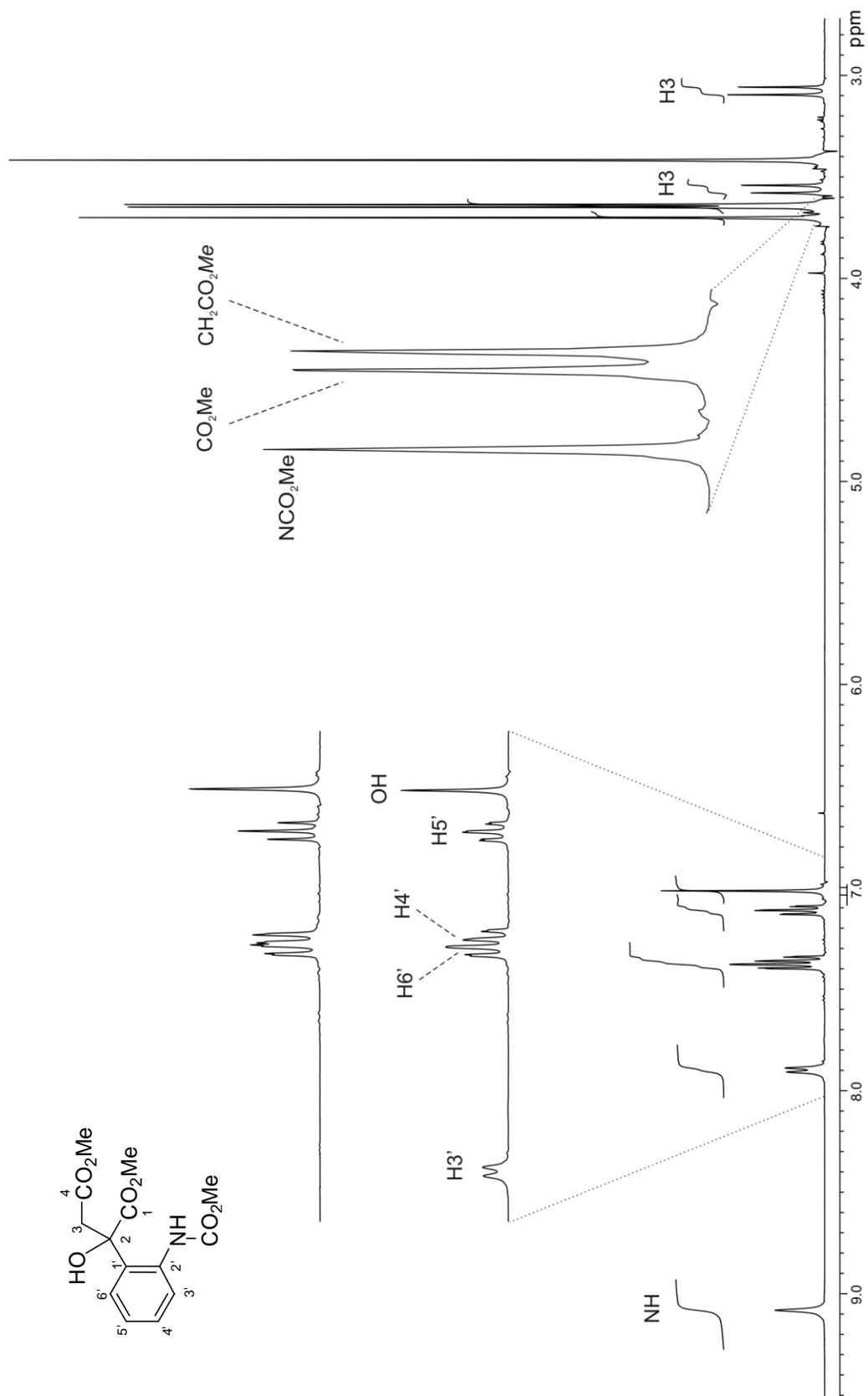


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H de **26a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

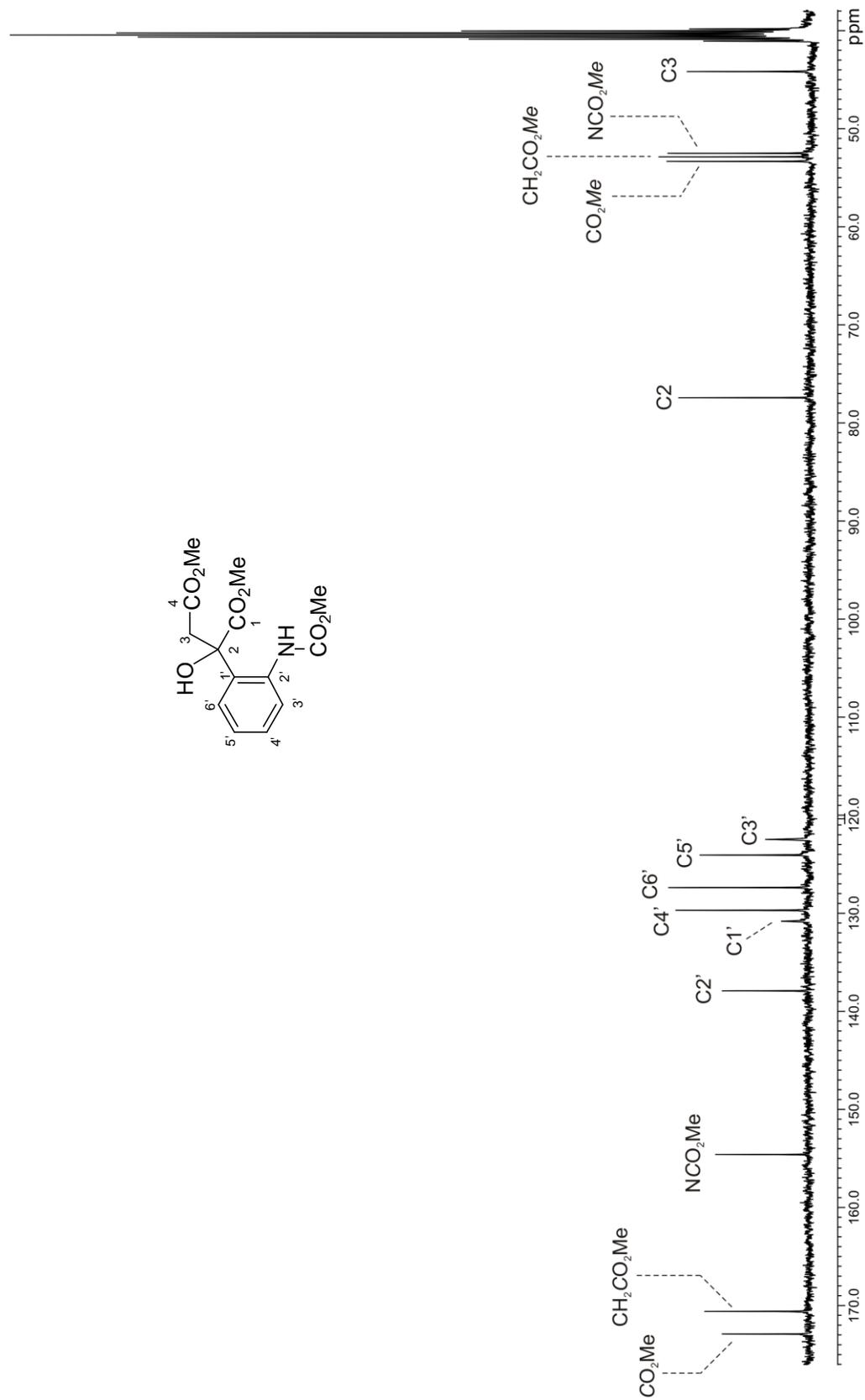


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C de **26a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

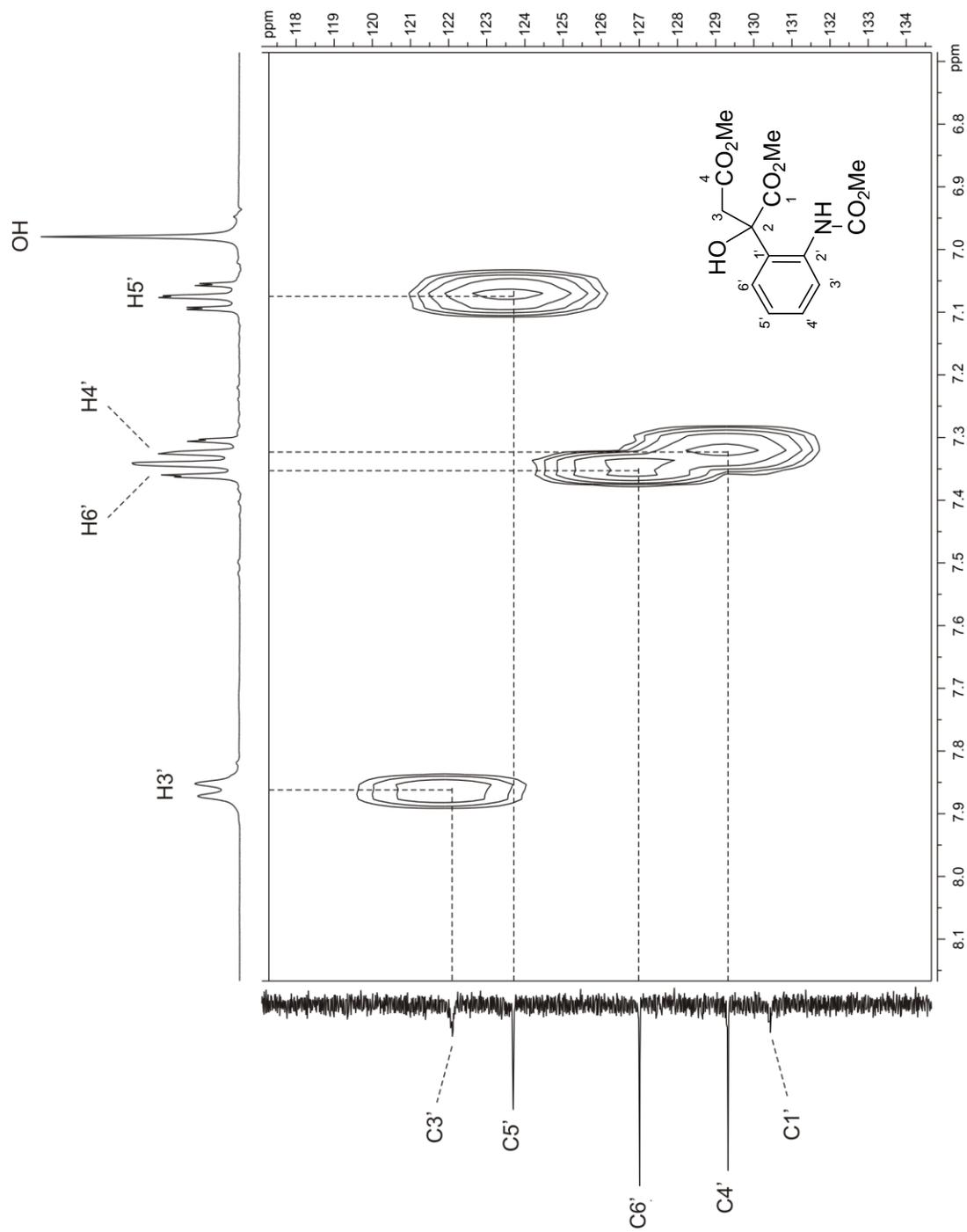


Figura 17. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **26a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

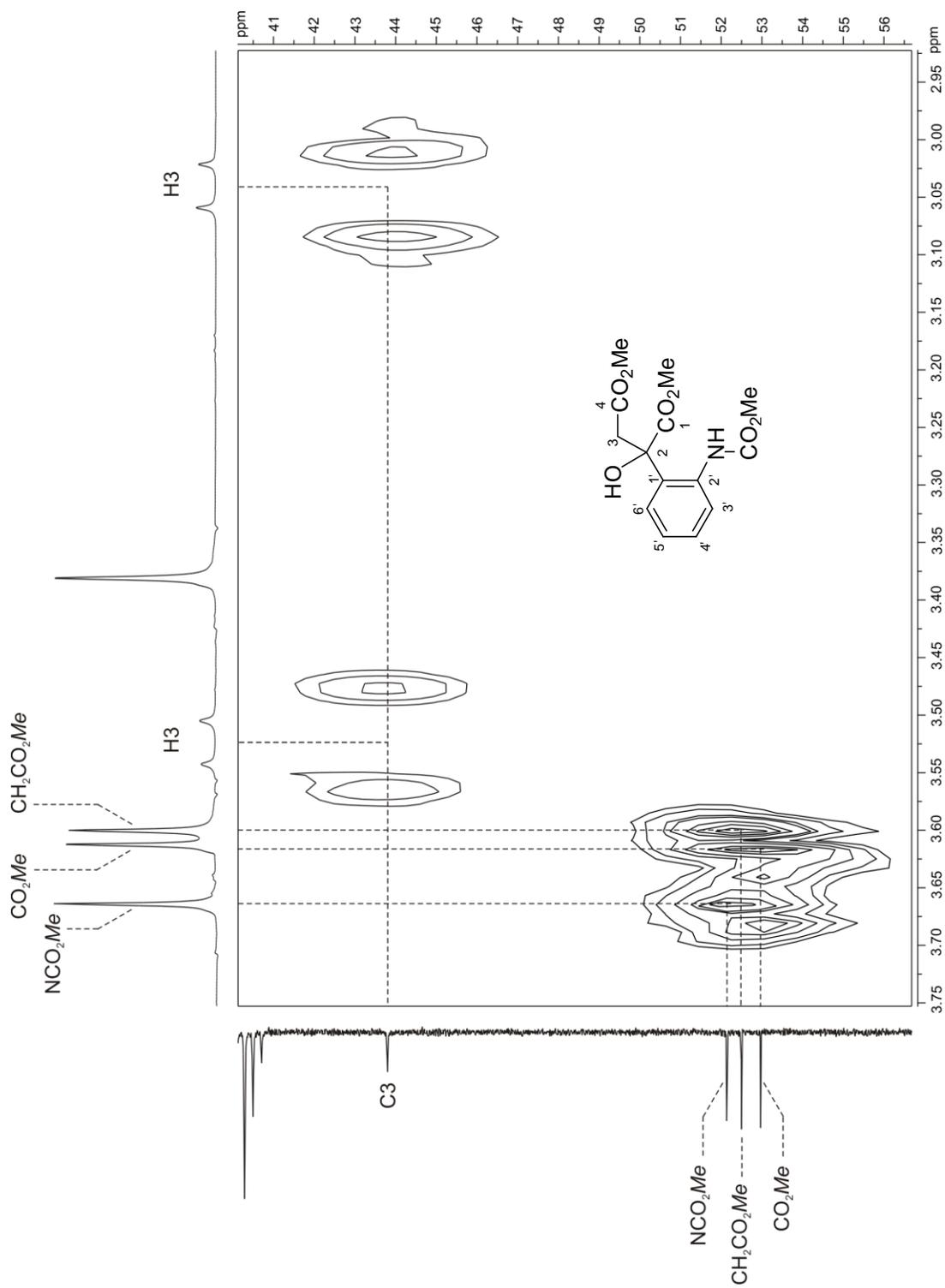


Figura 18. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **26a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

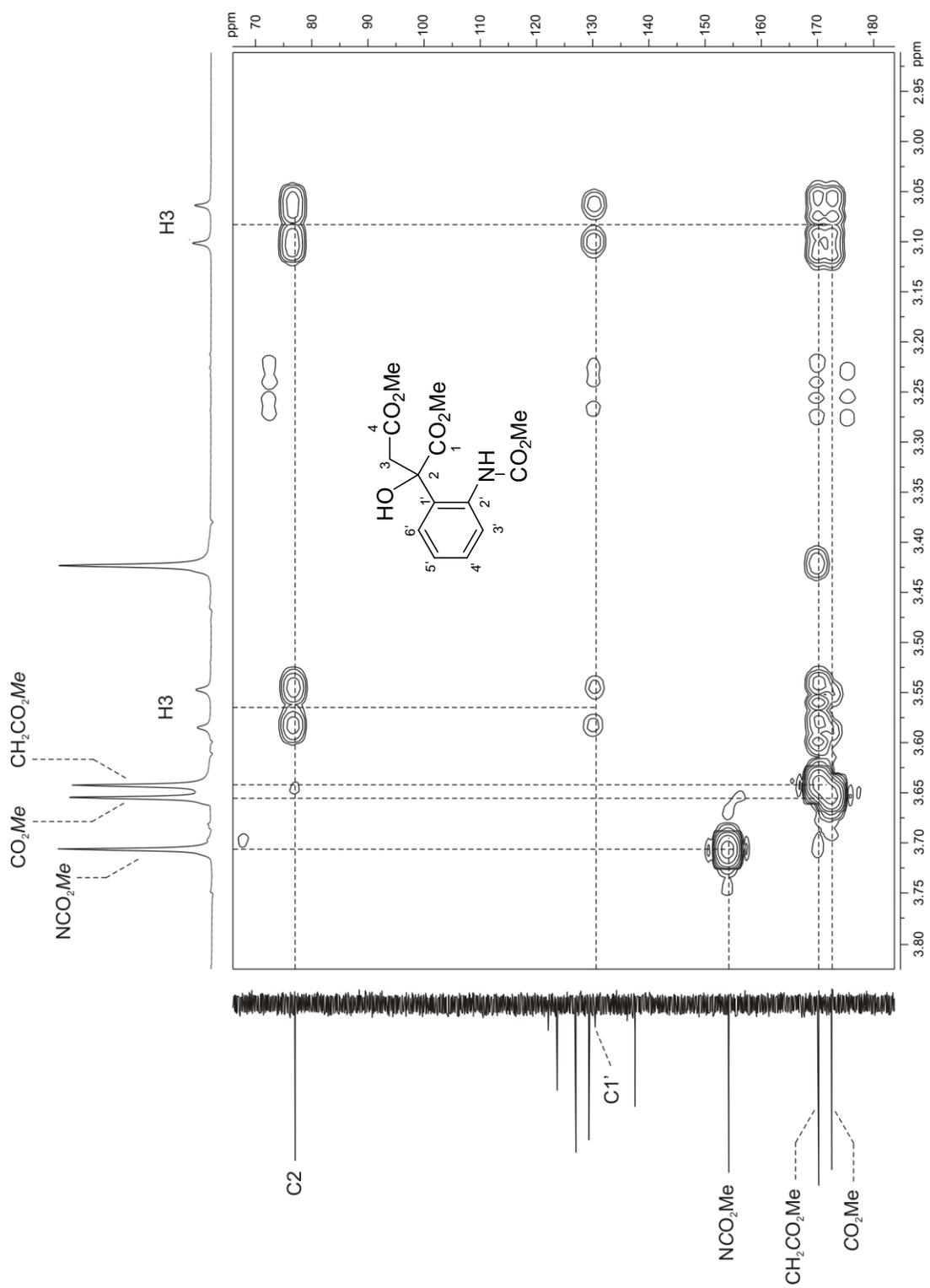


Figura 19. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **26a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

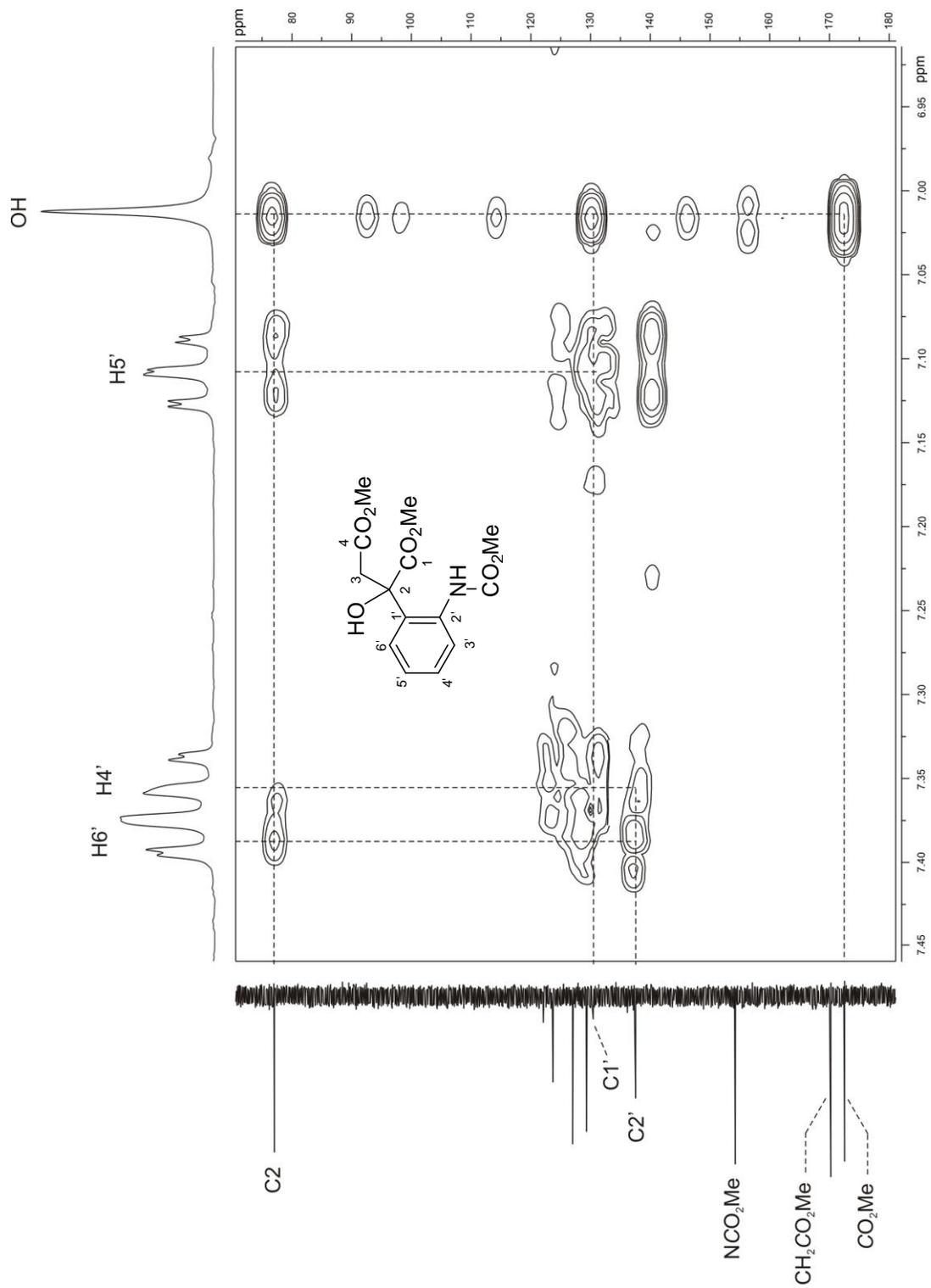


Figura 20. Fragmento del diagrama de correlación HMBC $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ de **26a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

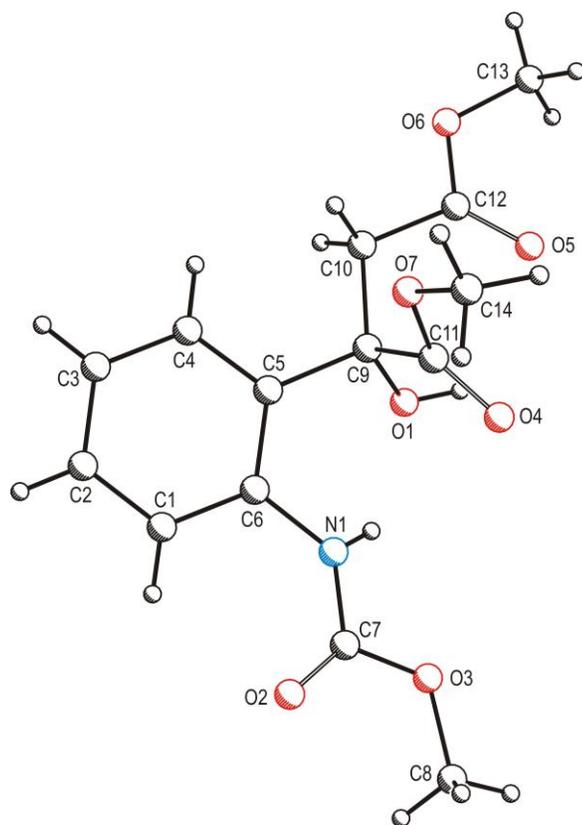


Figura 21. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X de **26a**.

6.3. 4-(2-Metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-4-carboxilato de metilo (27a)

La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 22) del compuesto **27a** se inició considerando que el desplazamiento químico para H8 en compuestos no sustituidos con un grupo carbonilo en N1 aparece a frecuencias menores que para el resto de los protones aromáticos, debido al efecto de la conjugación del par de electrones sobre el átomo de nitrógeno con el anillo aromático, lo que ocasiona que H8 se encuentre protegido. Asimismo, como veremos más adelante, en el espectro de RMN de ^{13}C de **27a** (Figura 23) la señal de C8 aparece a frecuencias menores que el resto de los carbonos aromáticos, debido al mismo efecto de protección. Entonces, la señal doble de dobles en 6.91 ppm ($J = 8.0, 1.1$ Hz) se asignó a H8 y la señal doble de dobles en 7.47 ppm ($J = 7.7, 1.1$ Hz) se asignó a H5. Las señales de H7 y H6 se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H8 la señal triple de dobles en 7.34 ppm ($J = 7.7, 1.3$ Hz) cambió a una señal doble de dobles asignándose a H7 y la señal triple de dobles en 7.08 ppm ($J = 7.7, 1.1$ Hz) se convirtió en una señal triple, por lo que se asignó a H6. En 10.43 ppm se observa una señal simple asignada al grupo NH. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observan dos señales simples en 3.68 y 3.67 ppm asignadas a los protones de metilos de los grupos éster. Finalmente, en 3.92 y 3.23 ppm se observó el sistema AB ($J = 16.8$ Hz) asignado a H9.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado, con ayuda del diagrama HMQC (Figuras 24 y 25). Así, en la figura 23 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, C7 en 131.3 ppm, C5 en 126.2 ppm, C6 en 123.9 ppm, C8 en 115.3 ppm, los carbonos de metilo de los grupos éster en 54.2 y 52.9 ppm y C9 en 41.7 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figuras 26 y 27). Las señales en 170.2 y 169.9 ppm se asignaron a los carbonos de carbonilo de los grupos éster ya que muestran correlación a tres enlaces con las señales en 3.68 y 3.67 ppm debidas a los metilos de los grupos éster y a dos y tres enlaces respectivamente con los protones del sistema AB de H9. La señal en 149.8 ppm se asignó a C2 ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 10.43 ppm debida al grupo NH y a cuatro enlaces con la señal en 3.92 ppm debida a un protón del sistema AB de H9. La señal en 136.5 ppm se asignó a C8a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.47 y 7.34 ppm debidas a H5 y H7 respectivamente. La señal en 118.7 ppm se asignó a C4a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.08 y 6.91 ppm debidas a H6 y H8 respectivamente. La señal en 83.1 ppm se asignó a C4 ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.47 debida a H5 y a dos enlaces con las señales en 3.92 y 3.23 debidas a los protones del sistema AB de H9

En la figura 28 se muestra la estructura obtenida por difracción de rayos X de **27a**.

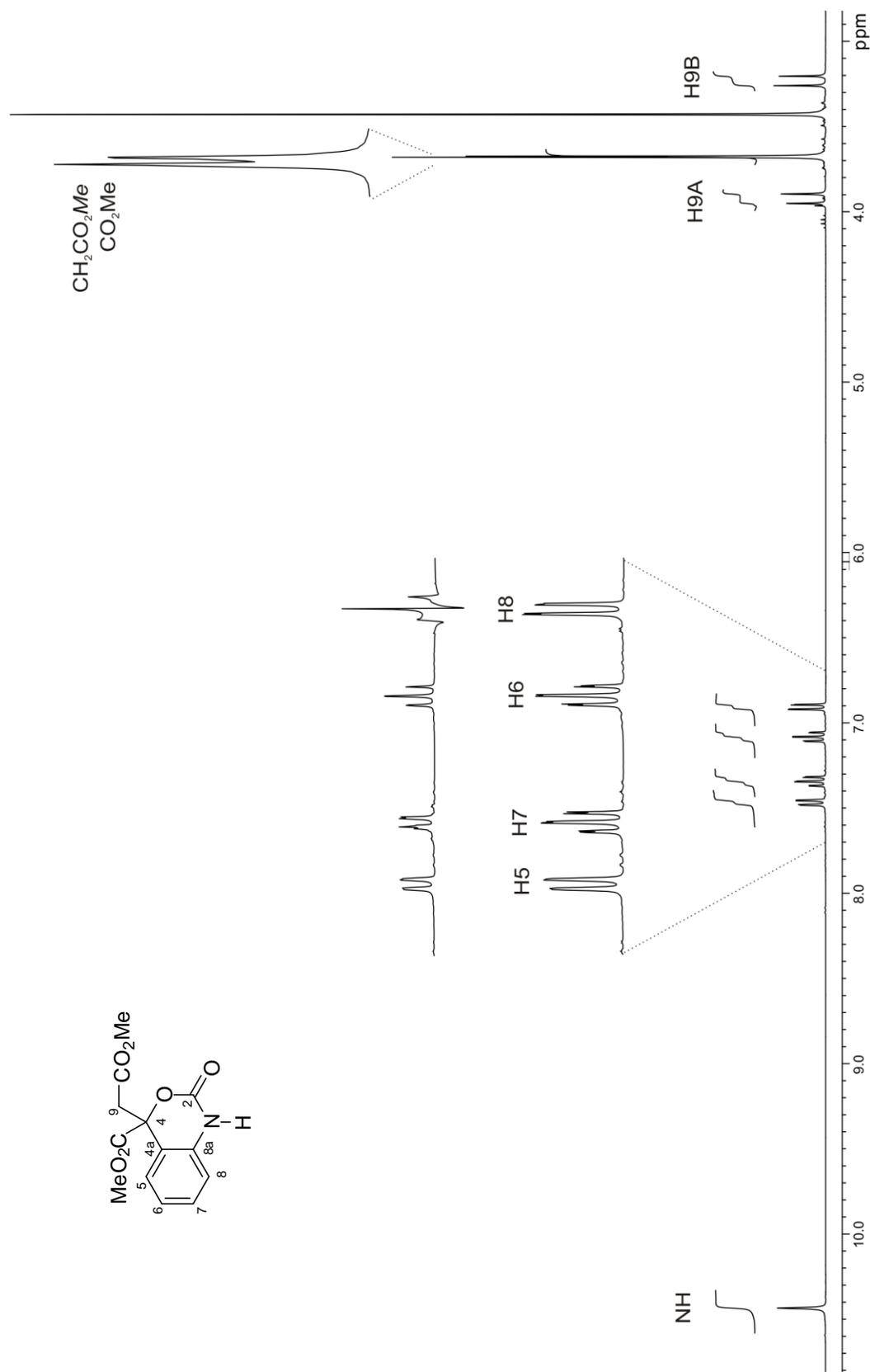


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H de **27a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 300 MHz.

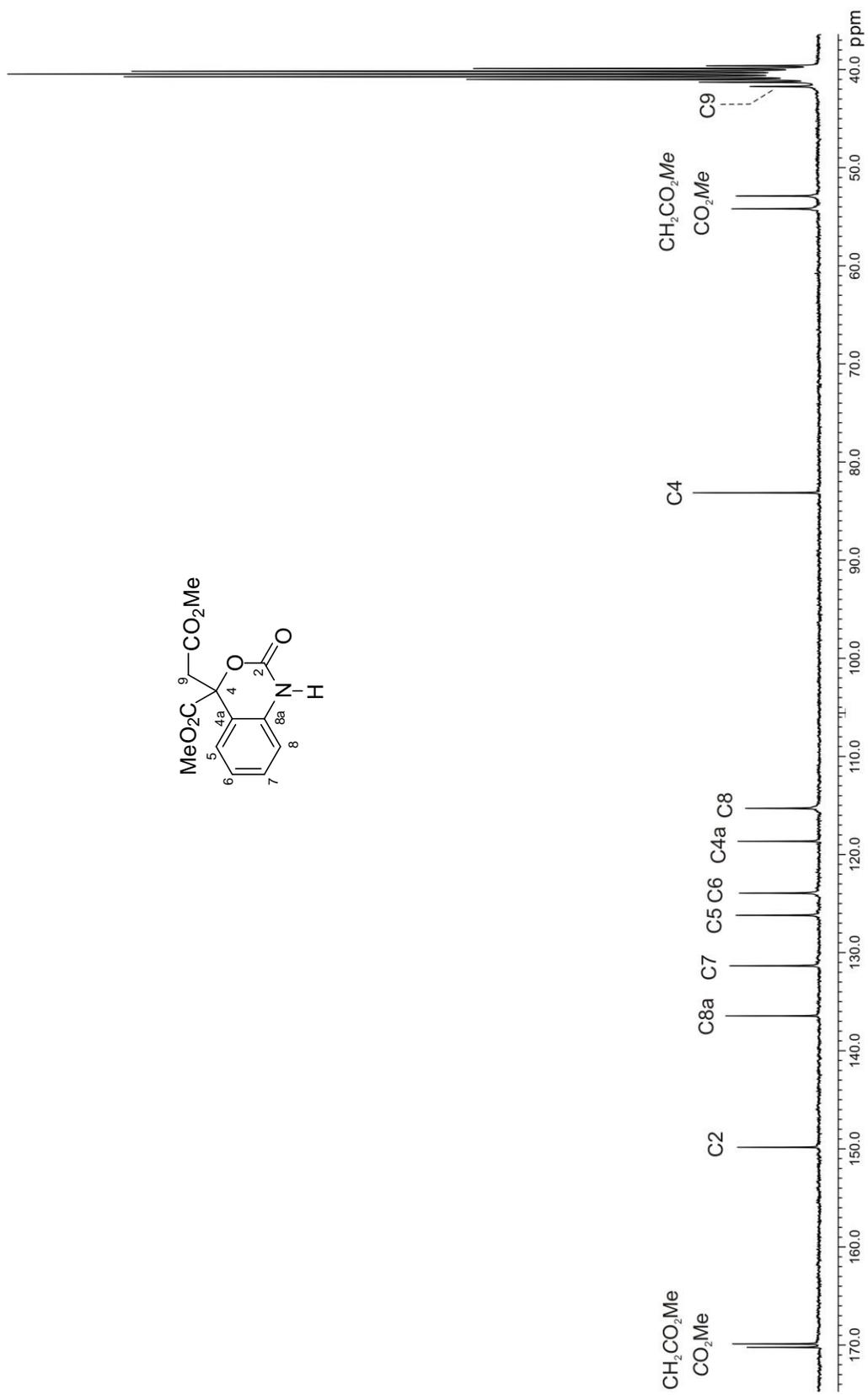


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de **27a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 75.4 MHz.

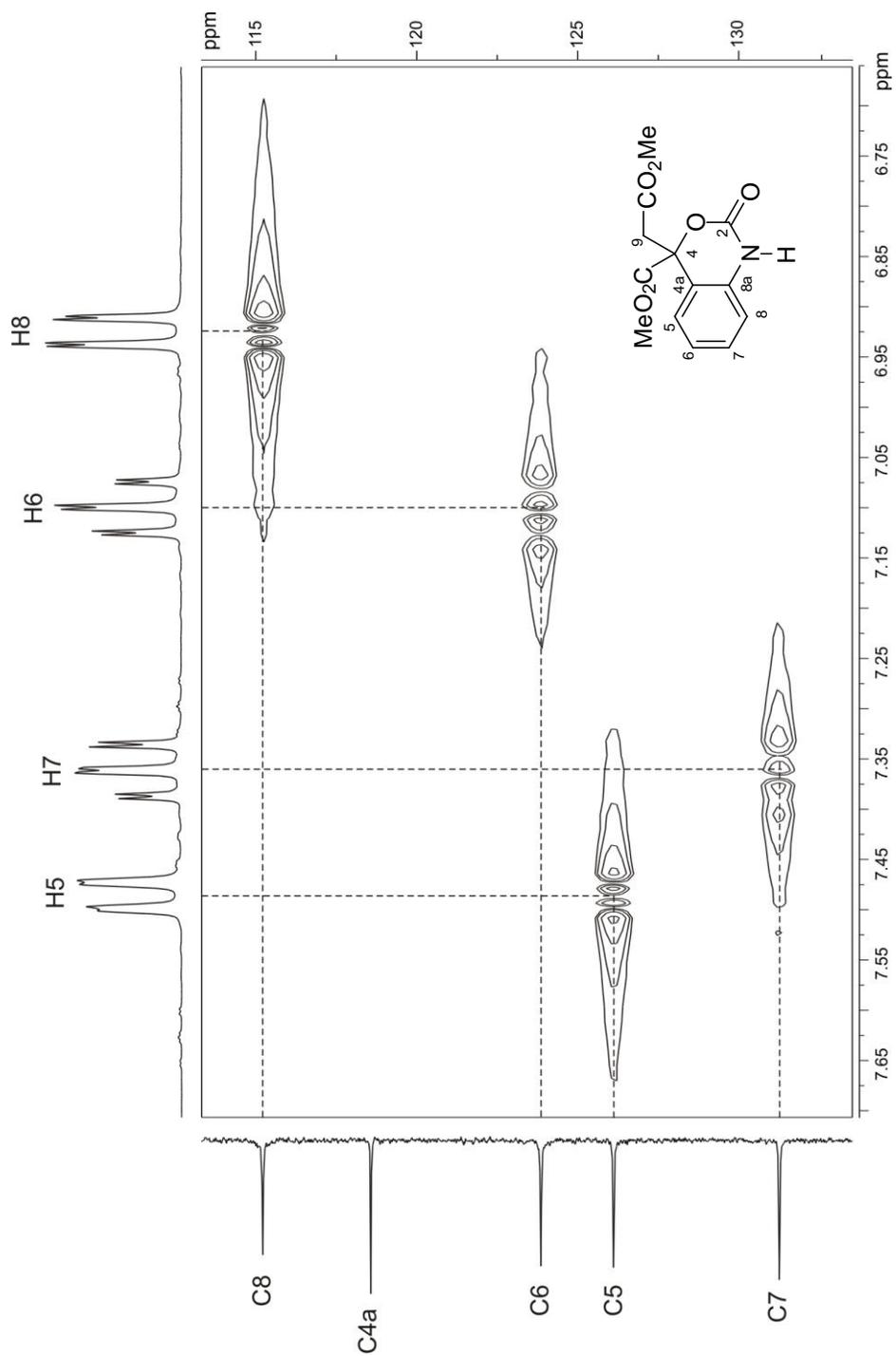


Figura 24. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **27a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 300 MHz.

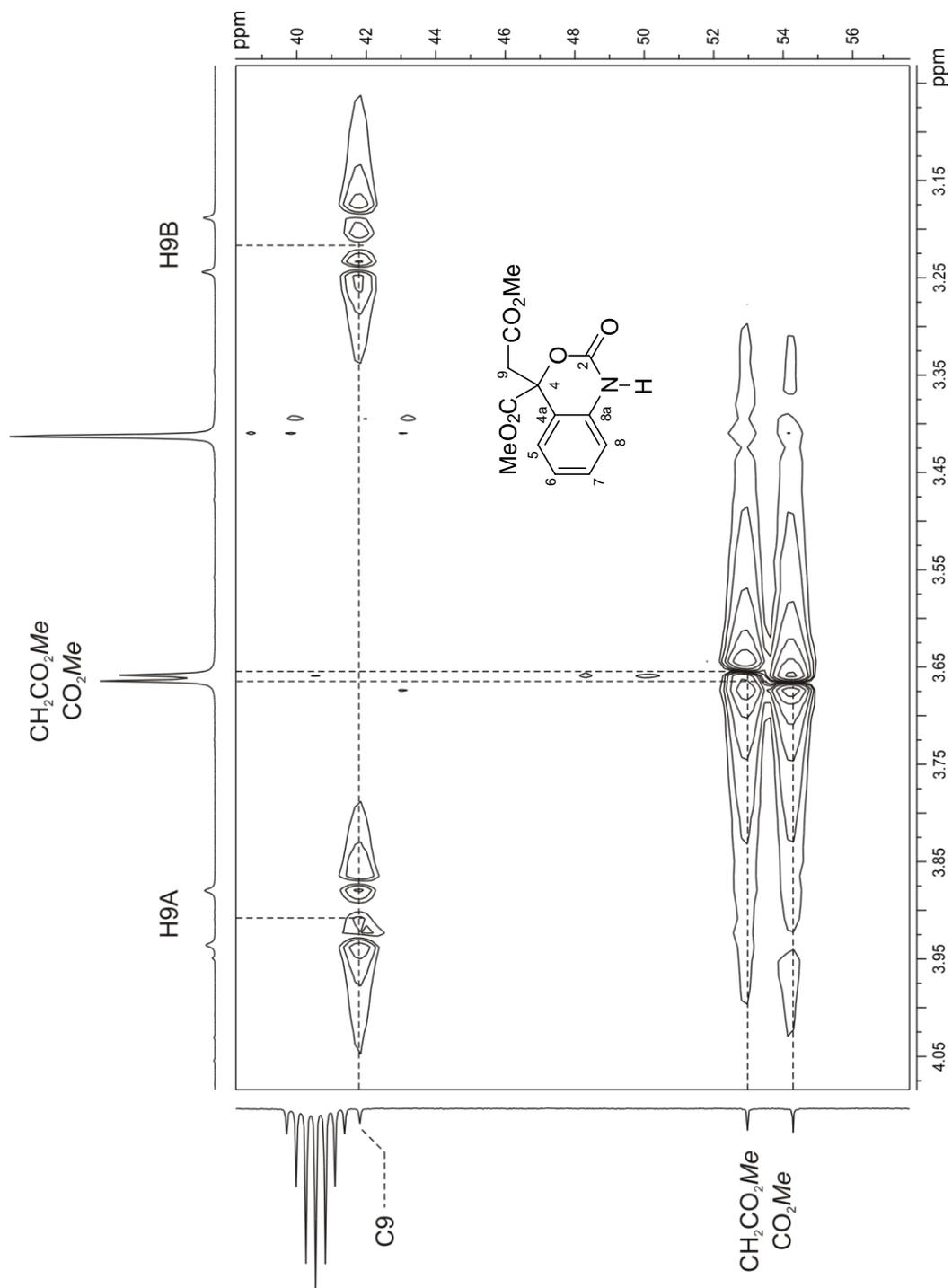


Figura 25. Fragmento del diagrama de correlación HMQC ^1H - ^{13}C de **27a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 300 MHz.

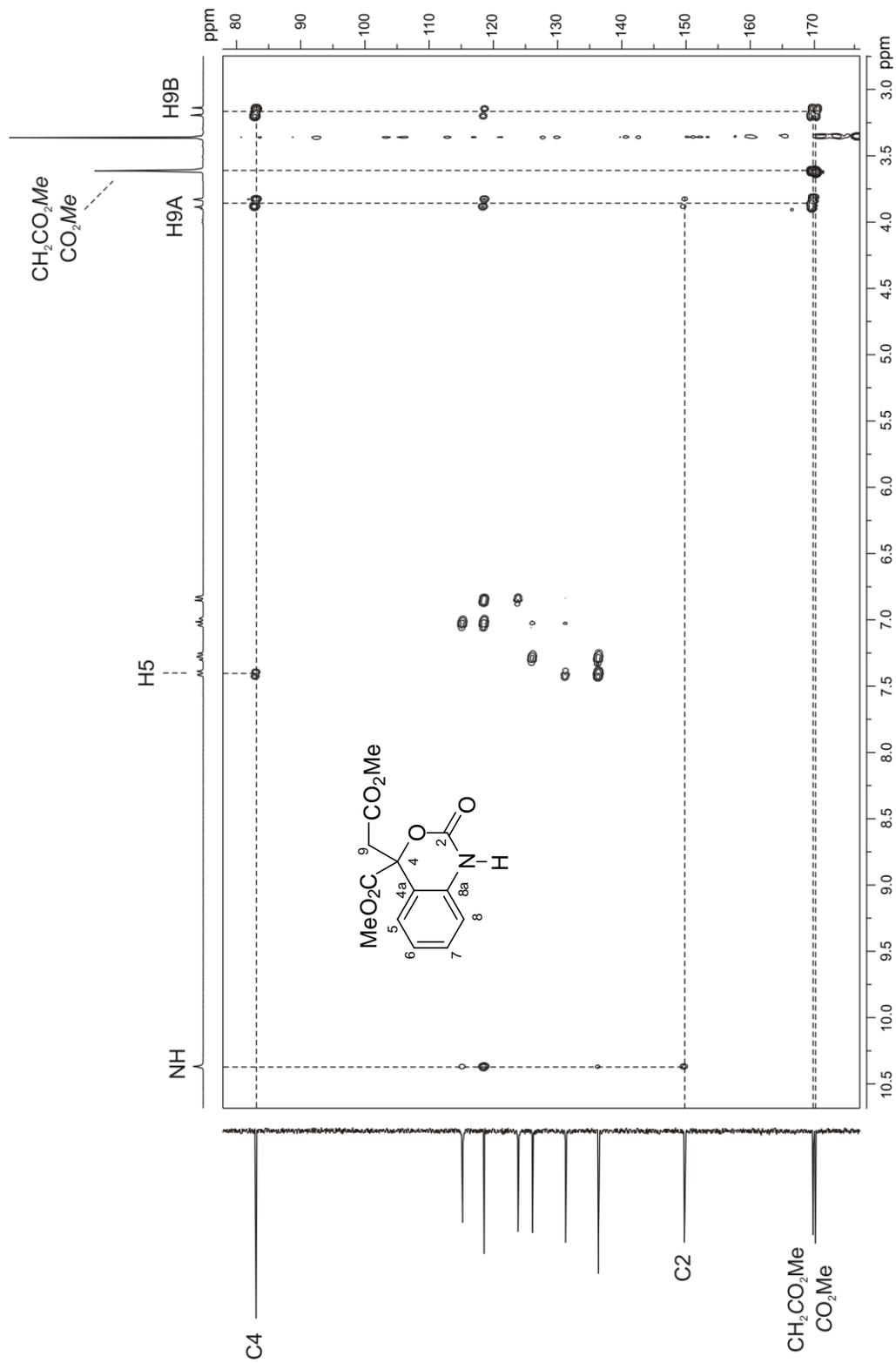


Figura 26. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **27a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 300 MHz.

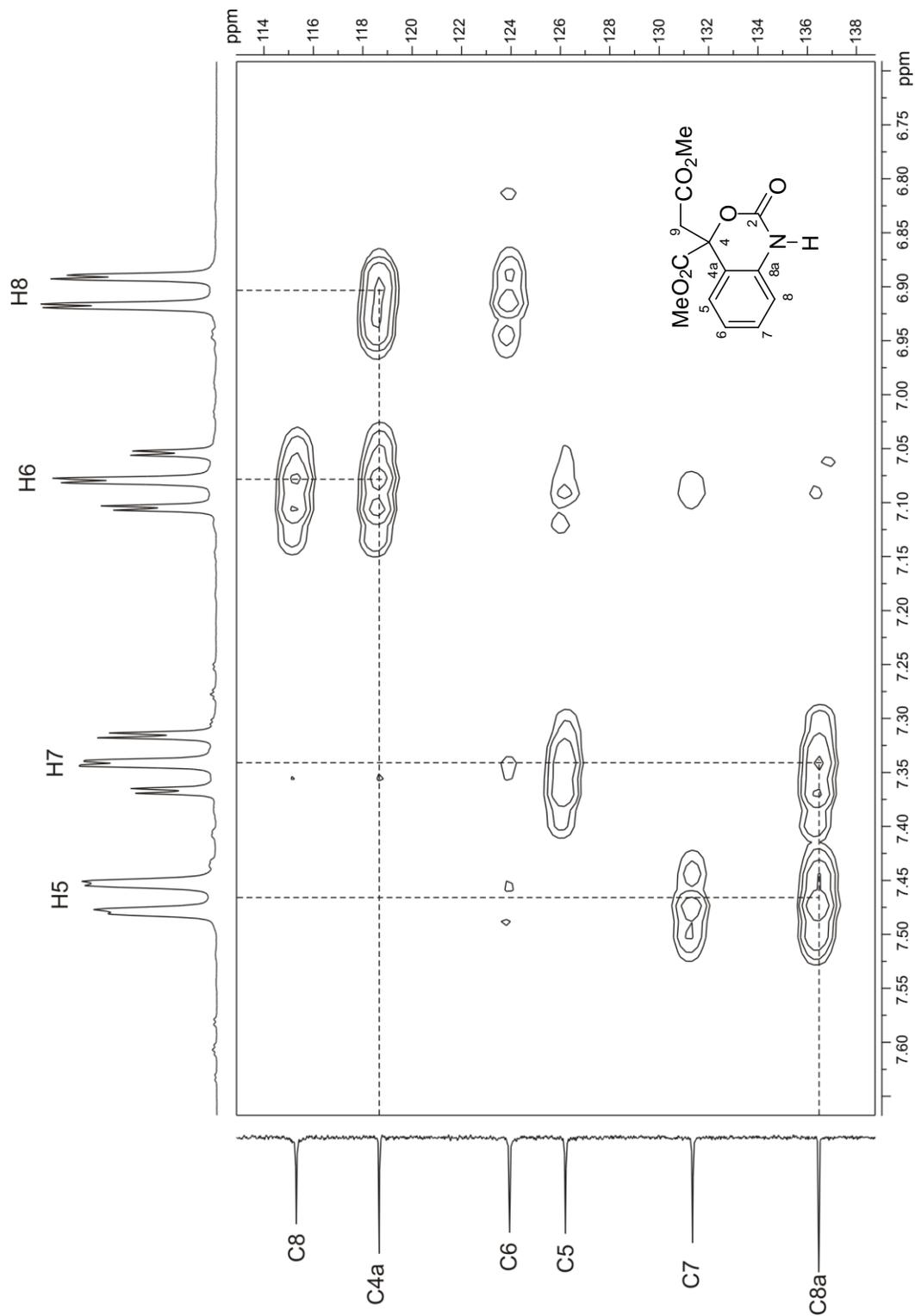


Figura 27. Fragmento del diagrama de correlación HMBC ^1H - ^{13}C de **27a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 300 MHz.

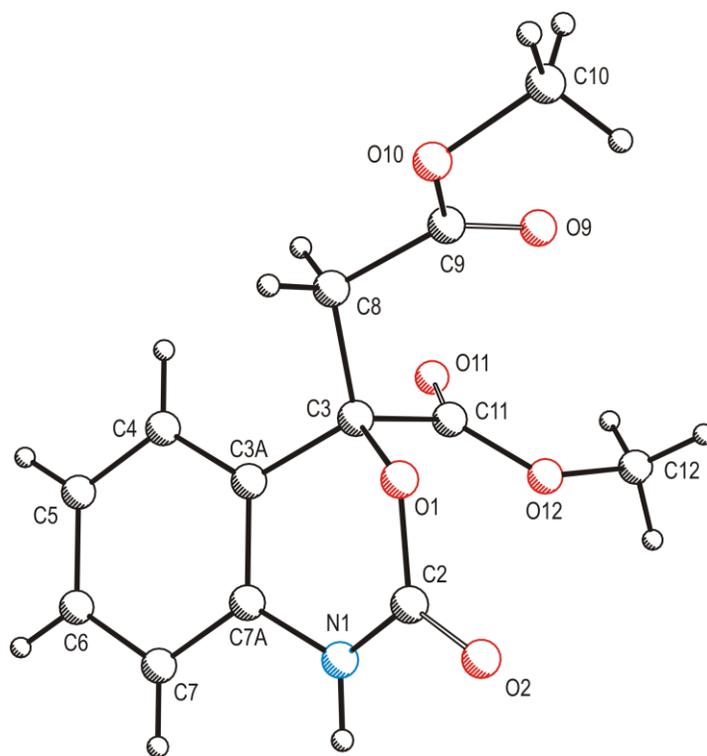


Figura 28. Estructura obtenida mediante difracción de rayos X de **27a**.

6.4. 2-Oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxilato de etilo (32b)

La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 29) del compuesto **32b** se inició considerando que el desplazamiento químico para H5 aparece a frecuencias mayores que para el resto de los protones aromáticos, debido a que dicho protón se encuentra en la zona de desprotección del carbonilo del grupo éster en posición C4. Por lo anterior, la señal doble de dobles en 8.09 ppm ($J = 8.2, 1.2$ Hz) se asignó a H5 y la señal doble de dobles en 7.42 ppm ($J = 7.4, 0.8$ Hz) se asignó a H8. Las señales de H7 y H6 se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H5 la señal triple de dobles en 7.28 ppm ($J = 7.0, 1.2$ Hz) cambió a una señal doble de dobles asignándose a H6 y la señal triple de dobles en 7.61 ppm ($J = 7.1, 1.2$ Hz) se convirtió en una señal triple, por lo que se asignó a H7. En 12.18 y 6.94 ppm se observan dos señales simples asignadas al grupo NH y H3 respectivamente. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observa una señal cuádruple en 4.43 ppm asignada a los protones de metileno del grupo etilo y una señal triple en 1.39 ppm asignada a los protones de metilo del grupo etilo.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 30) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado con ayuda del diagrama gHSQC (Figuras 31 y 32). Así, en la figura 30 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, C7 en 132.1 ppm, C5 en 126.8 ppm, C3 en 124.8 ppm, C6 en 123.4 ppm, C8 en 116.8 ppm y los carbonos de metileno y metilo del grupo etilo en 62.9 y 14.9 ppm respectivamente.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación gHMBC (Figuras 33 y 34). La señal en 166.0 ppm se asignó al carbono de carbonilo del grupo éster ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 6.94 y 4.43 ppm debidas a H3 y al metileno del grupo éster respectivamente. Una vez asignada la señal de carbono de carbonilo del grupo éster, por eliminación la señal en 161.8 ppm se asignó al carbono de carbonilo en C2. La señal en 141.2 ppm se asignó a C4 ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 8.09 ppm debida a H5. La señal en 140.4 ppm se asignó a C8a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 8.09 y 7.61 ppm

debidas a H5 y H7 respectivamente. La señal en 116.4 ppm se asignó a C4a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.42 y 7.28 ppm debidas a H8 y H6 respectivamente.

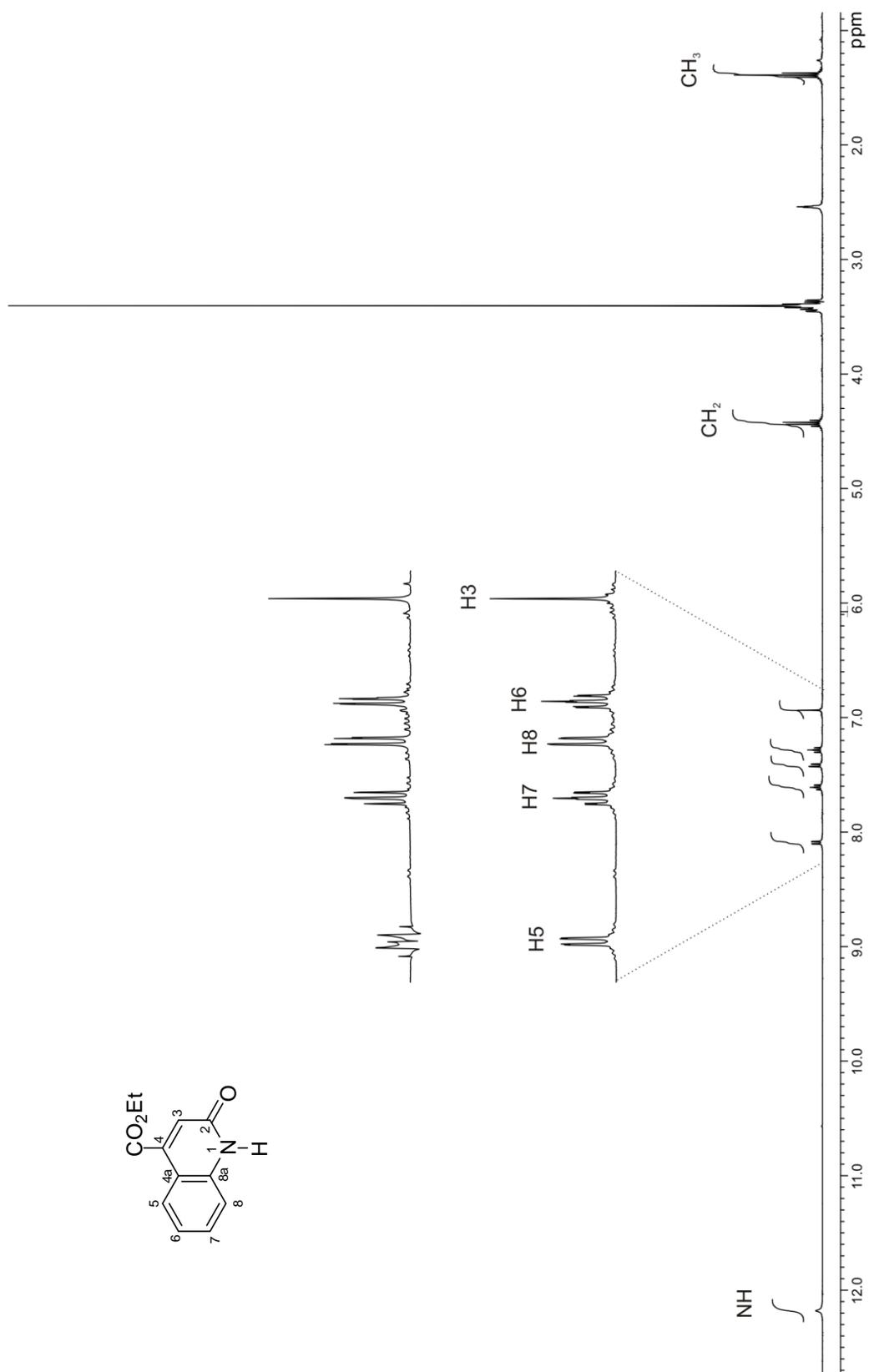


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H de **32b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

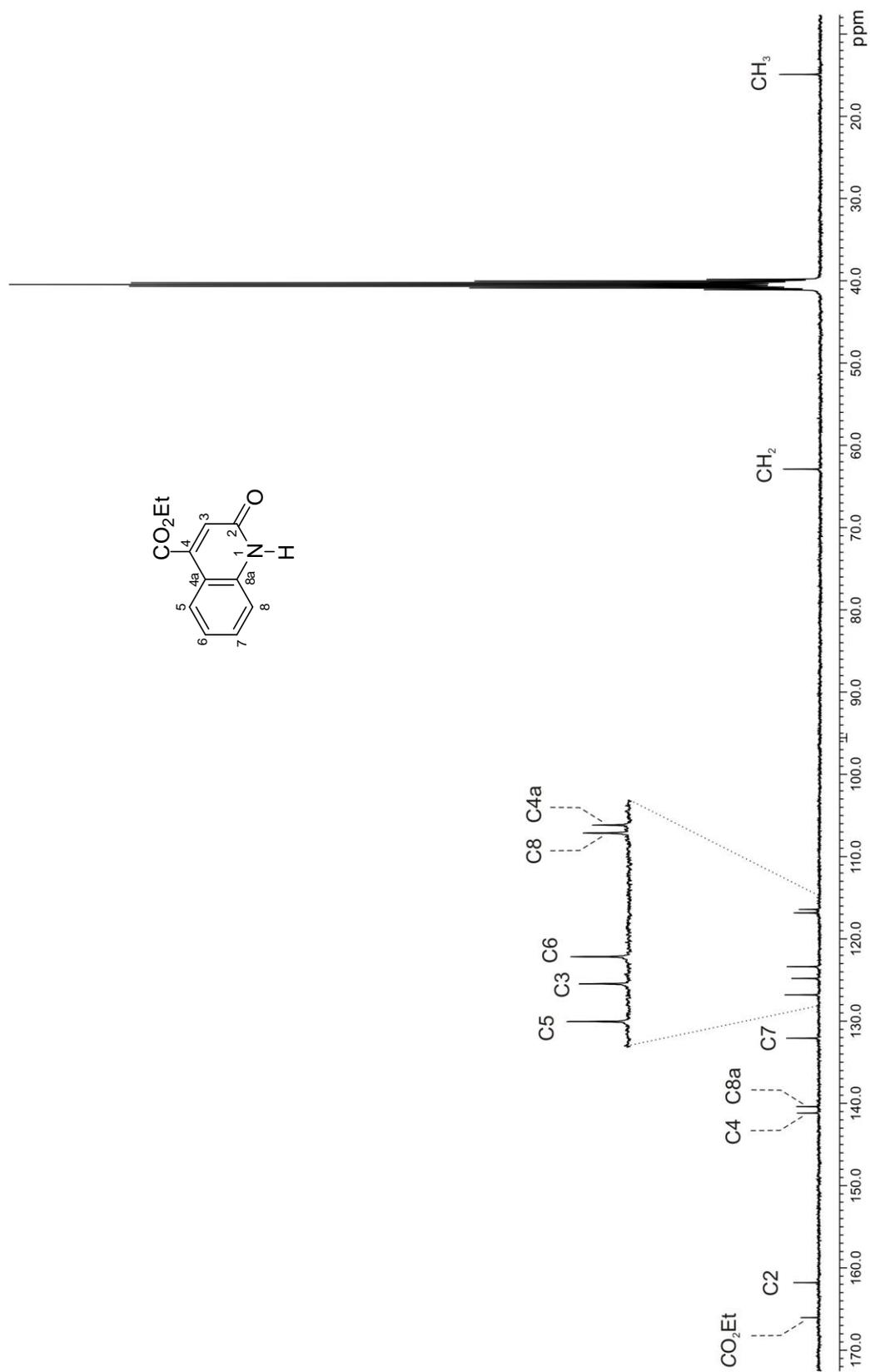


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C de **32b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

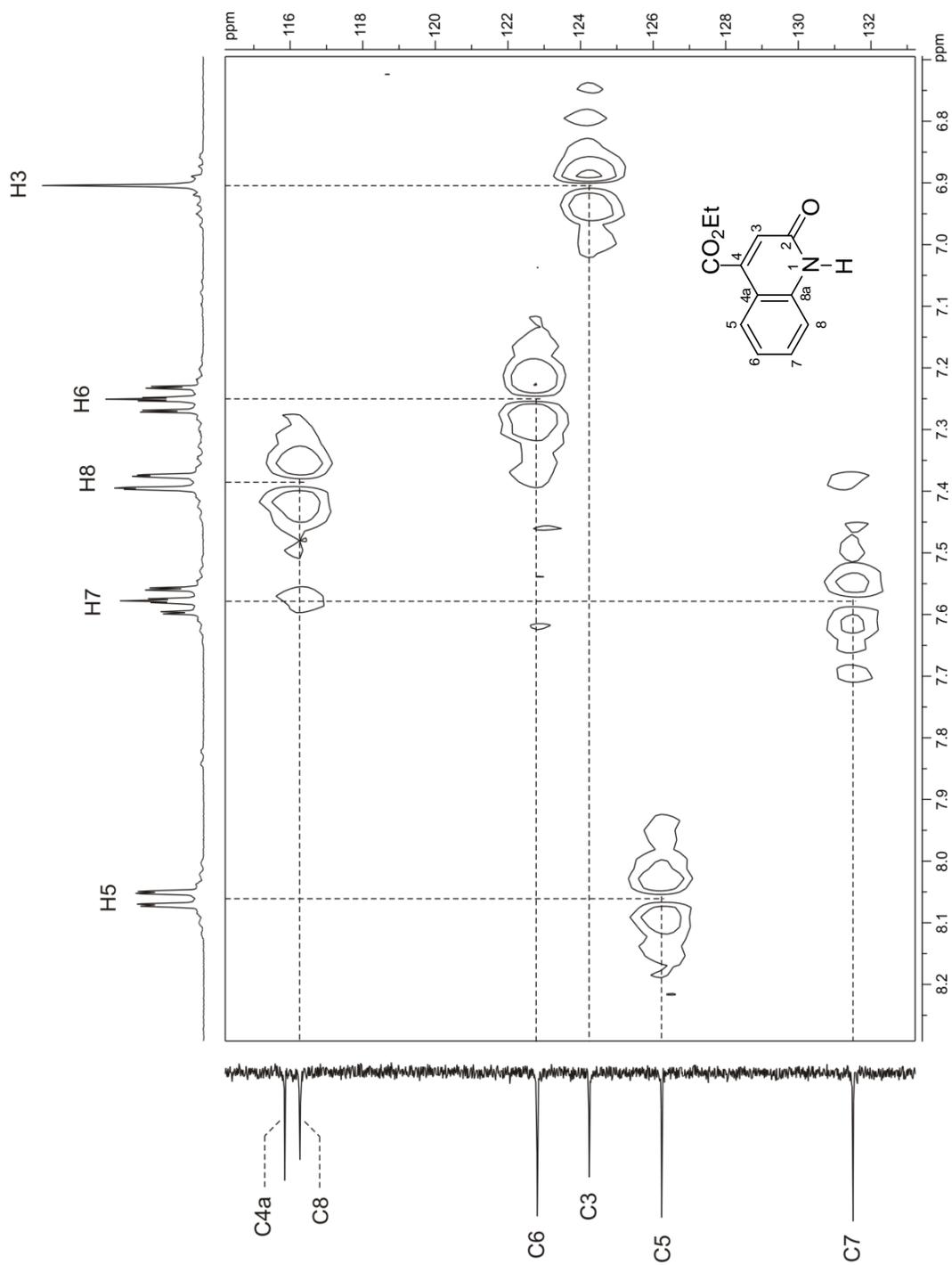


Figura 31. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de **32b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

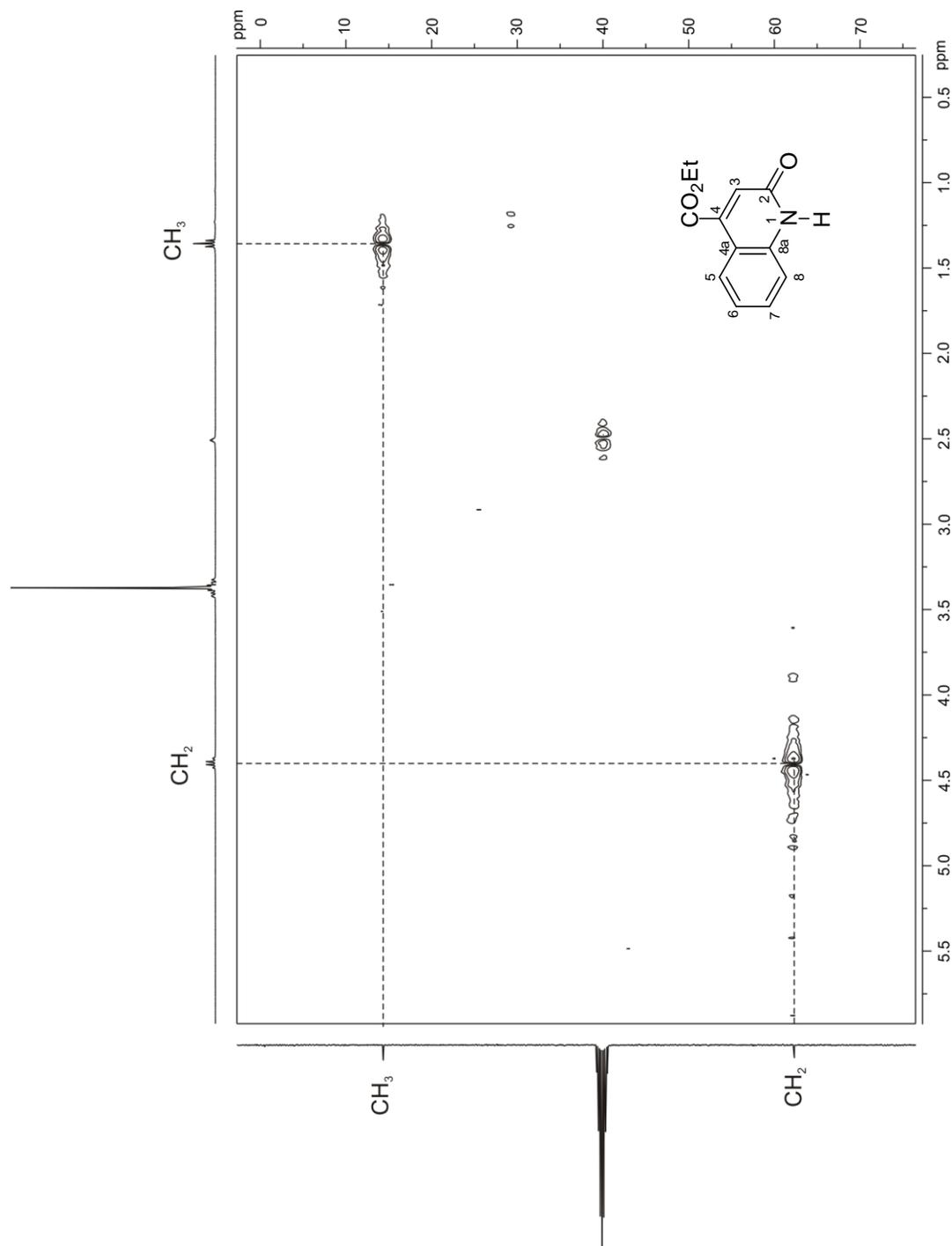


Figura 32. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de **32b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

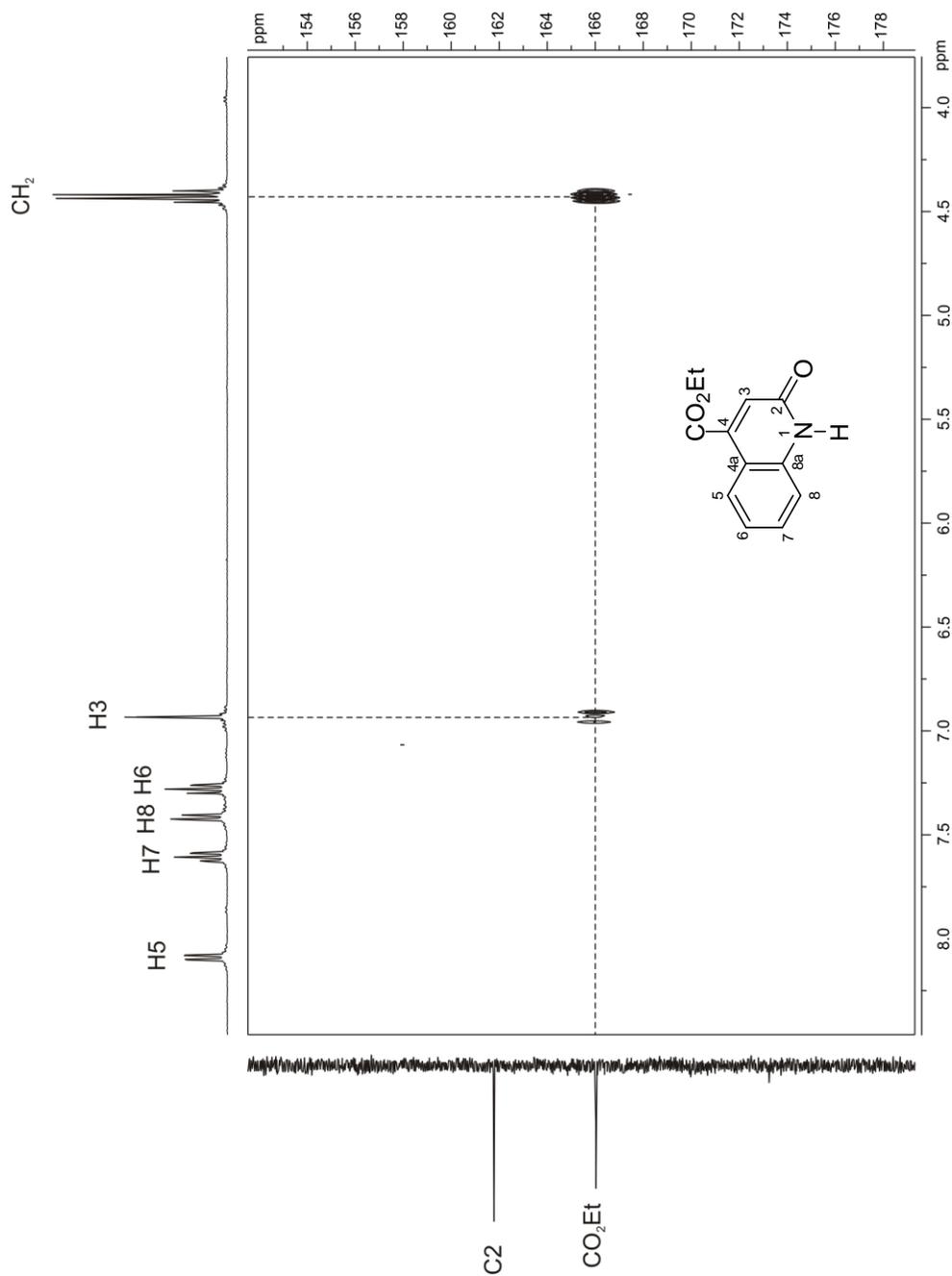


Figura 33. Fragmento del diagrama de correlación gHMBC $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ de **32b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

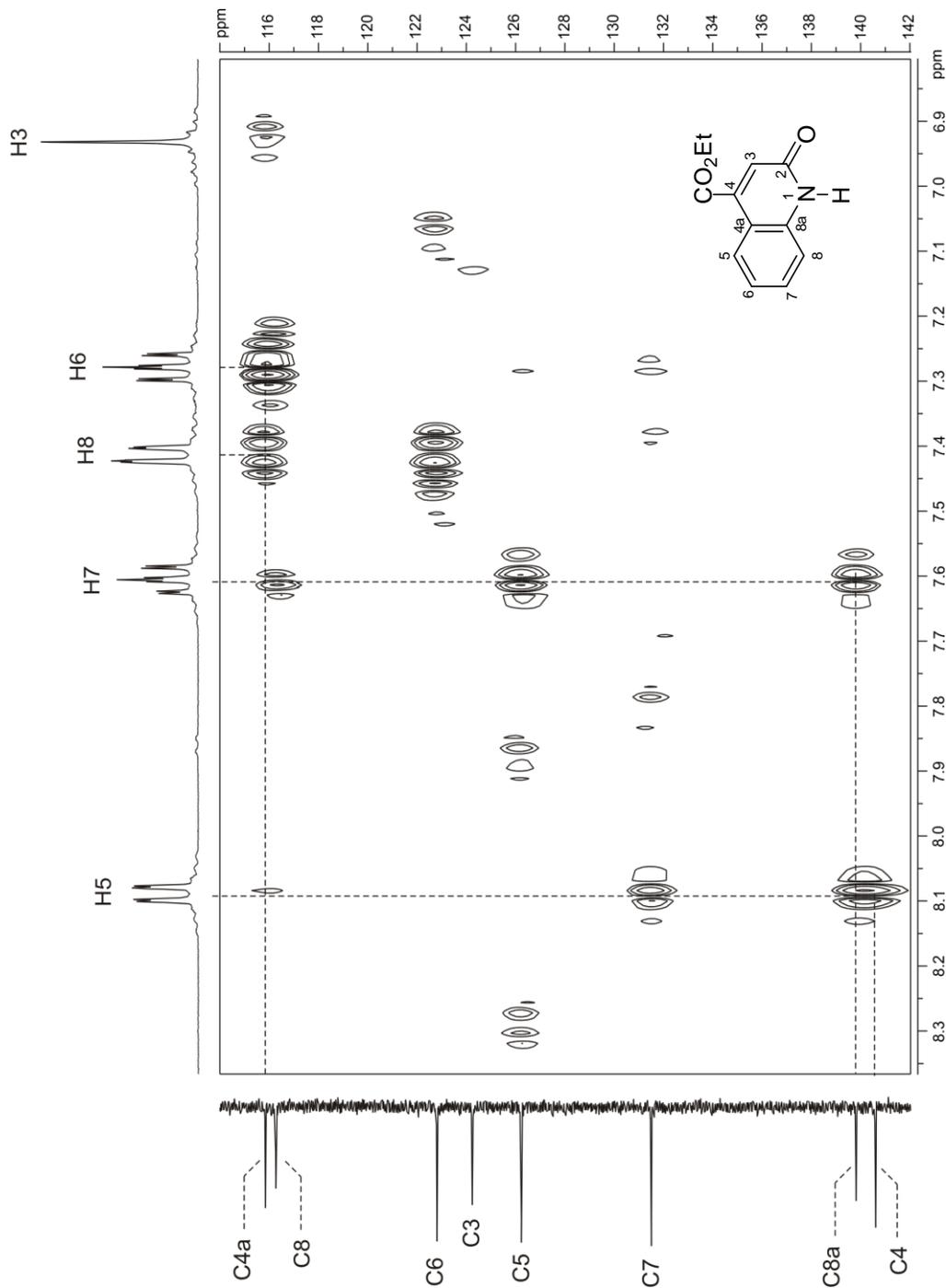


Figura 34. Fragmento del diagrama de correlación gHMBC ^1H - ^{13}C de **32b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

6.5. 3-(2-Etoxi-2-oxoetil)-3-hidroxi-2-oxoindolina-1-carboxilato de metilo (44b)

La asignación del espectro de RMN de ^1H (Figura 35) para el compuesto **44b** se llevó a cabo partiendo de los mismos conocimientos que para el compuesto **25b** (Pag. 38). Por lo anterior, la señal doble en 7.85 ppm ($J = 7.9$ Hz) se asignó a H7 y la señal doble de dobles en 7.53 ppm ($J = 7.5, 0.9$ Hz) se asignó a H4. Las señales de H6 y H5 se asignaron con la ayuda del desacoplamiento homonuclear de espines. Así, al irradiar la señal de H7 la señal triple de dobles en 7.44 ppm ($J = 7.5, 1.4$ Hz) cambió a una señal doble de dobles asignándose a H6 y la señal triple de dobles en 7.26 ppm ($J = 7.5, 0.9$ Hz) se convirtió en una señal triple, por lo que se asignó a H5. En 6.68 ppm se observa una señal simple asignada al protón del hidroxilo. En la región de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos se observa una señal simple en 3.96 ppm asignada a los protones metílicos del grupo carbamato, dos señales dobles de cuádruples en 3.85 y 3.80 ppm asignadas al metileno del grupo etilo, una señal simple en 3.19 ppm asignada a H8 y una señal triple en 0.93 ppm asignada al metilo de grupo etilo.

La asignación del espectro de RMN de ^{13}C (Figura 36) se llevó a cabo a partir del espectro de RMN de ^1H ya asignado, con ayuda del diagrama gHSQC (Figuras 37 y 38). Así, en la figura 36 se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos protonados, C6 en 131.0 ppm, C5 en 125.9 ppm, C4 en 125.1 ppm, C7 en 115.6 ppm, el carbono de metileno del grupo etilo en 61.4 ppm, el carbono del metilo del grupo carbamato en 54.9 ppm, C8 en 43.3 ppm y el carbono de metilo del grupo etilo en 14.6 ppm.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con la ayuda del diagrama de correlación gHMBC (Figuras 39 y 40). La señal en 175.9 ppm se asignó a C2 ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 6.68 y 3.19 ppm debidas al protón del hidroxilo y H8 respectivamente. La señal en 169.7 ppm se asignó al carbono de carbonilo del grupo éster ya que muestra correlación a dos enlaces con la señal en 3.19 ppm debida a H8 y a tres enlaces con las señales en 3.85 y 3.80 ppm debidas al metileno del grupo etilo. La señal en 152.1 ppm se asignó al carbonilo del grupo carbamato ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 3.96 ppm debida a los protones de metilo del mismo grupo. La señal en 140.5 ppm se

asignó a C7a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.53 y 7.44 ppm debidas a H4 y H6 respectivamente. La señal en 130.7 ppm se asignó a C3a ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 7.85 y 7.26 ppm debidas a H7 y H5 respectivamente. La señal en 73.3 ppm se asignó a C3 ya que muestra correlación a dos enlaces con las señales en 6.68 y 3.19 ppm debidas al protón del hidroxilo y a H8, respectivamente y a tres enlaces con las señal en 7.53 ppm debida a H4.

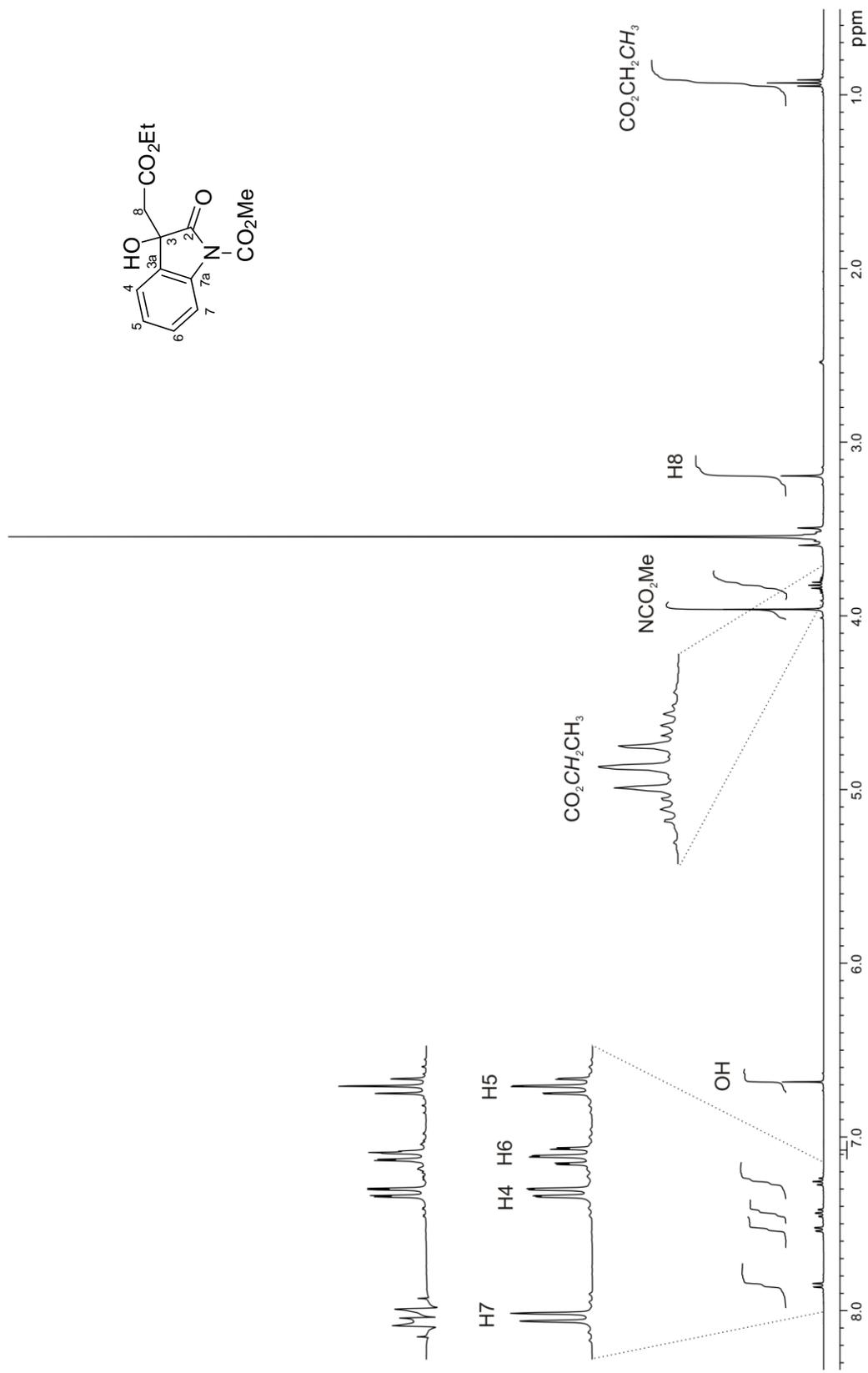


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H de **44b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

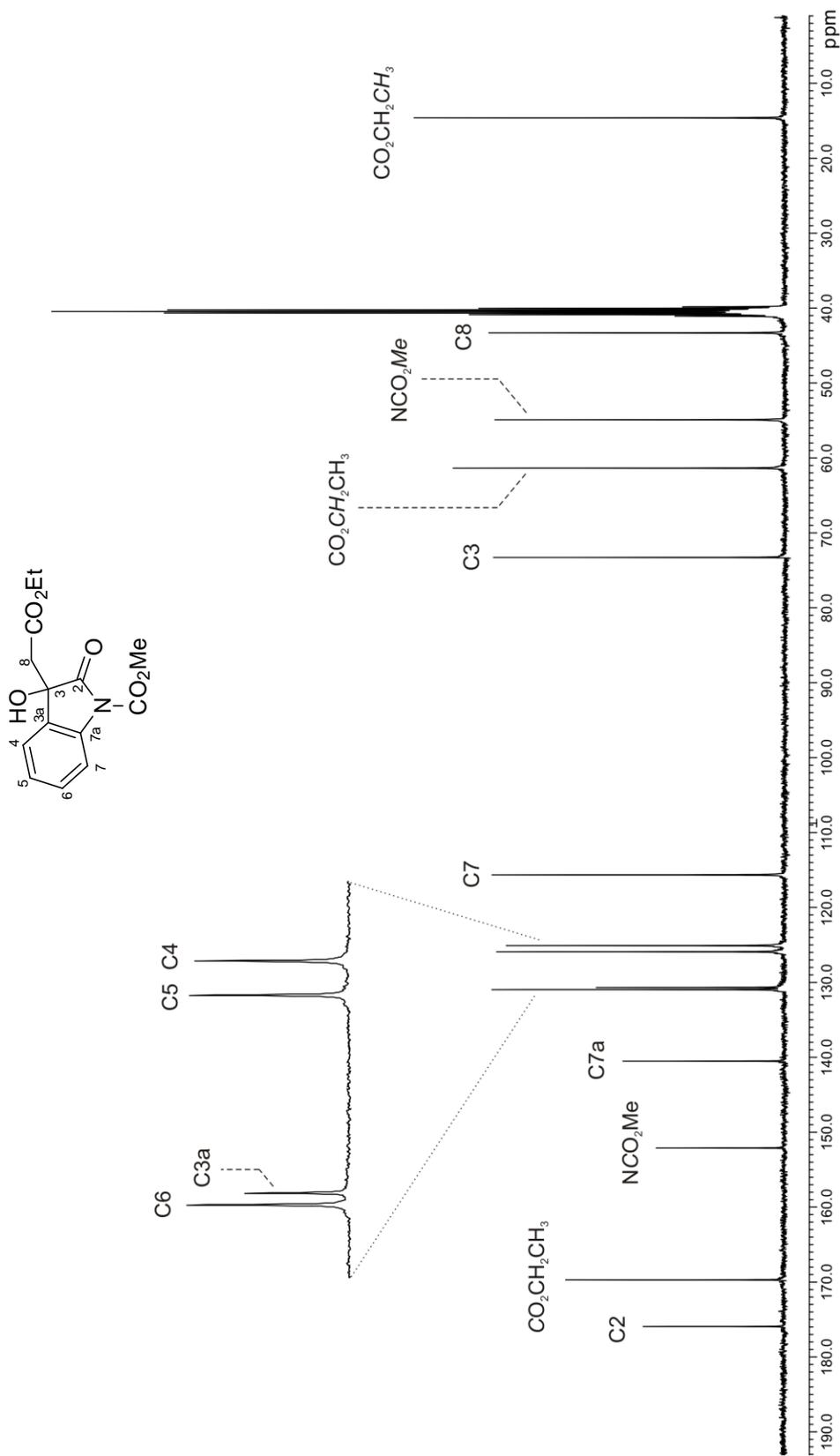


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C de **44b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

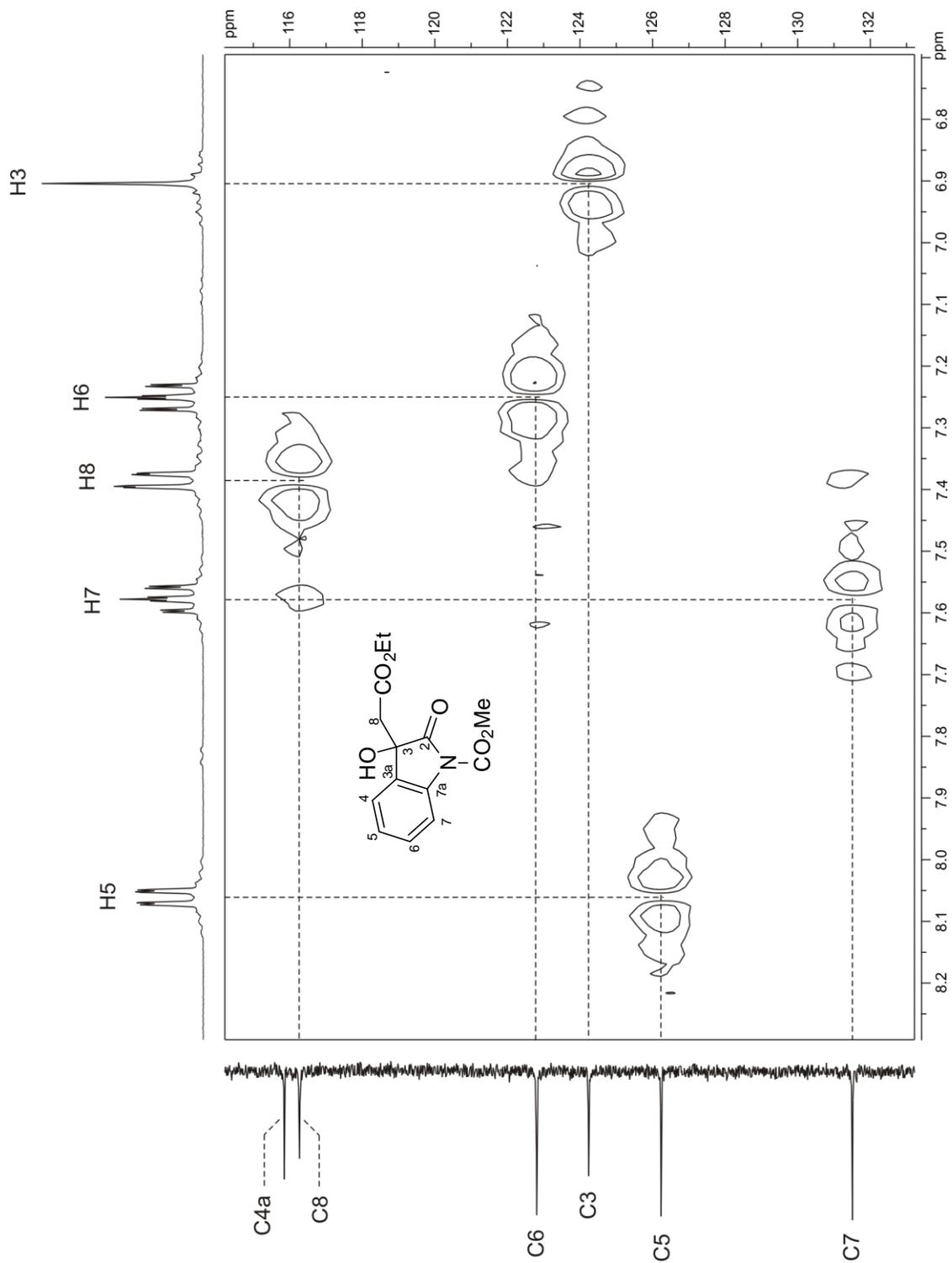


Figura 37. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ¹H-¹³C de **44b** en DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

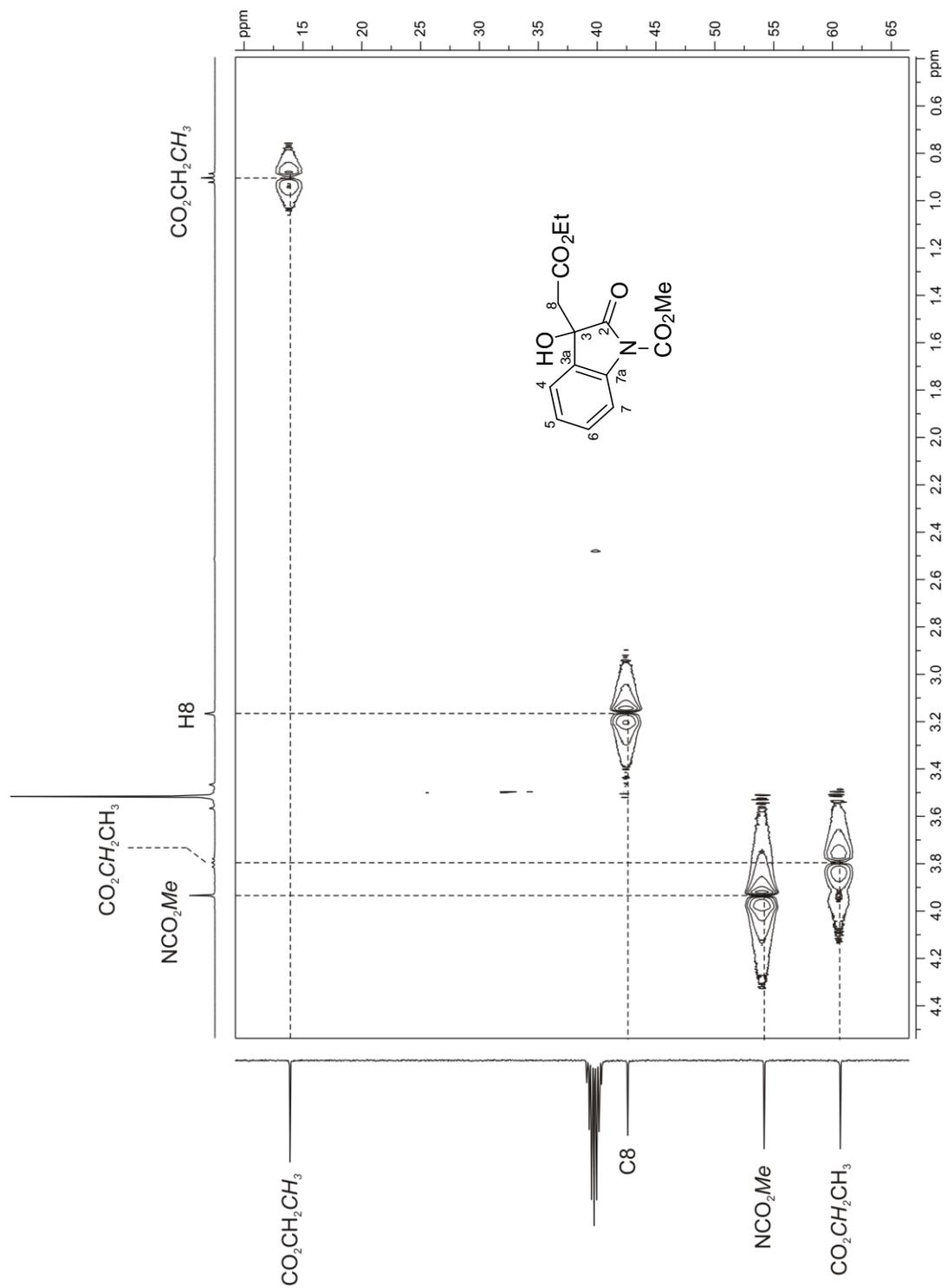


Figura 38. Fragmento del diagrama de correlación gHSQC ^1H - ^{13}C de **44b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

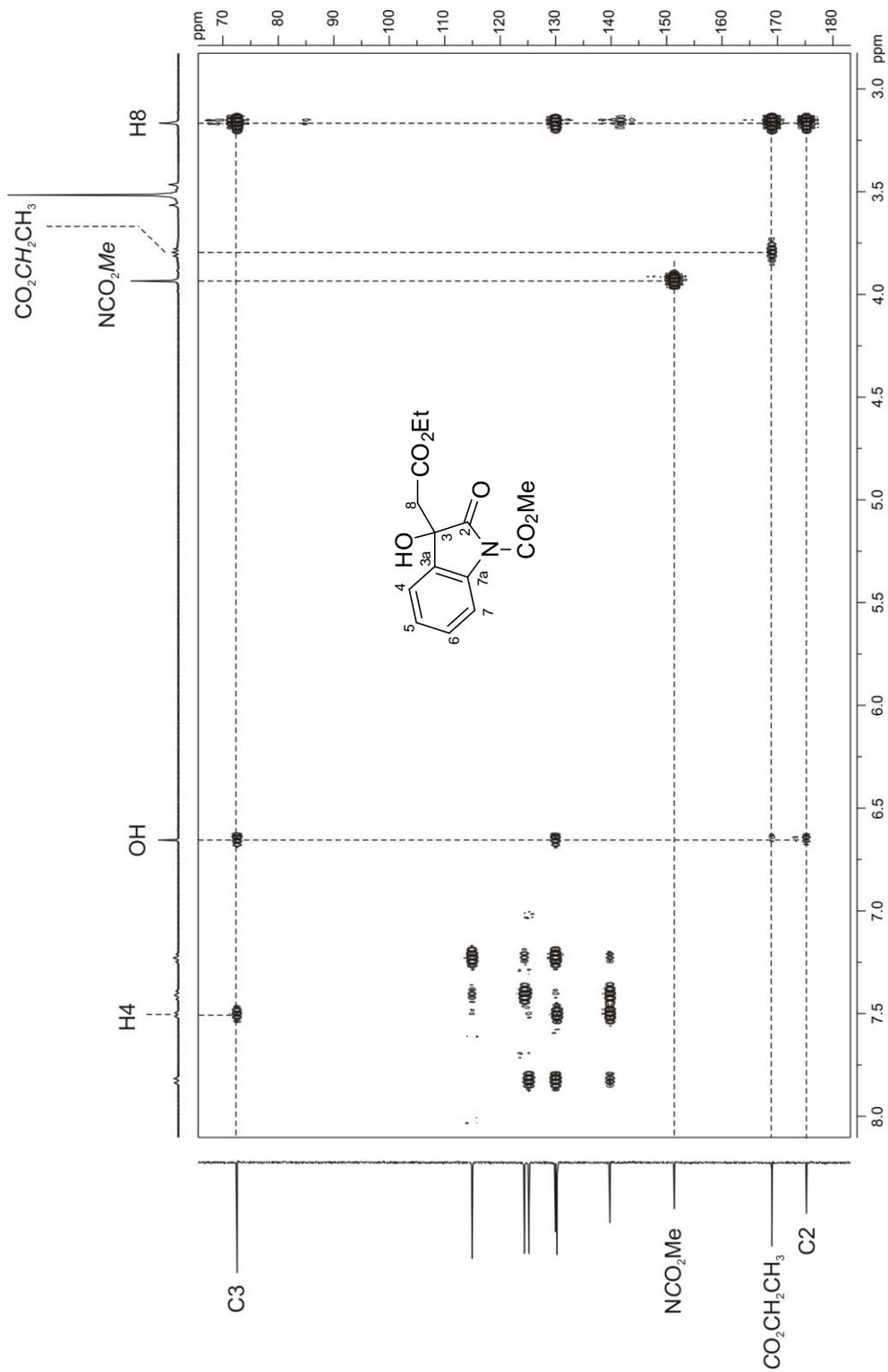


Figura 39. Fragmento del diagrama de correlación gHMBC $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ de **44b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

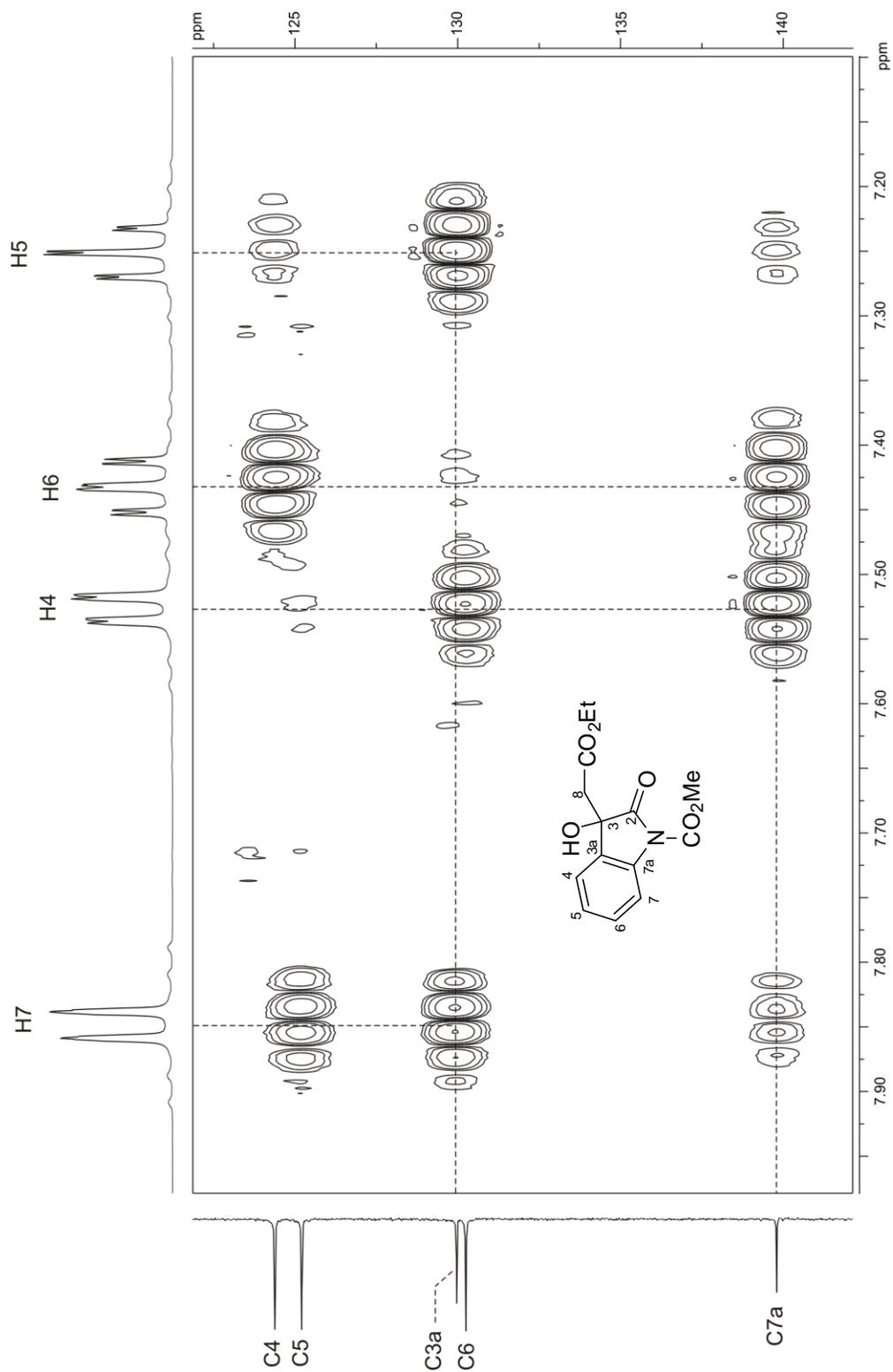
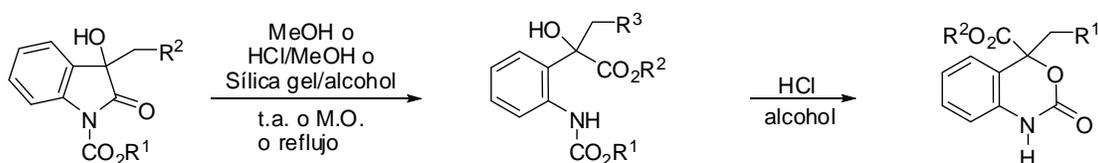


Figura 40. Fragmento del diagrama de correlación gHMBC ^1H - ^{13}C de **44b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

7. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se desarrolló una nueva metodología práctica y eficiente que permitió obtener nuevos derivados de 1,3-benzoxazin-2-onas **27**. Se ha demostrado con éxito que los 3-hidroxioxindoles **25** son apropiados como materiales de partida para la obtención de nuevos derivados de 1,3-benzoxazin-2-onas **27** en una secuencia de dos pasos a través de los derivados de succinato (**26a-c**) y propionato (**26e**). Una variedad de 1,3-benzoxazin-2-onas se obtuvieron por transesterificación de **26** ó **27** con diferentes alcoholes.



25a: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$
25b: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$

26a: $R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$
26b: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}, R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$
26c: $R^1 = \text{Me}, R^2 = i\text{-Pr}, R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$
26e: $R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}$

27a: $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}, R^2 = \text{Me}$
27c: $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}, R^2 = \text{Et}$
27d: $R^1 = \text{CO}_2i\text{-Pr}, R^2 = i\text{-Pr}$
27e: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$

El uso de radiación de M.O. permitió obtener productos en buenos rendimientos y en tiempos de reacción más cortos en comparación con el calentamiento convencional.

En vista de la fácil disponibilidad de los materiales de partida, así como de la facilidad de operación, el presente procedimiento ofrece un método práctico para la síntesis de esta clase de heterociclos.

En este trabajo se obtuvieron 19 compuestos nuevos y se describe su espectroscopía completa.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1. Generalidades

Los compuestos sintetizados en este trabajo se purificaron a través de columna cromatográfica rápida (flash)³⁴ utilizando sílica gel 60 de Aldrich de 230-400 mallas. La cromatografía analítica de capa fina se hizo en placas de aluminio con sílica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con un indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Melting-Point B-540 y no están corregidos. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer GX FT-IR. Los espectros de EMIE se determinaron en un espectrofotómetro Hewlett Packard 5989A. El análisis elemental se determinó en un analizador elemental Perkin Elmer 2400 Serie PCII. Los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en los espectrómetros JEOL Eclipse+ 400, Varian VNMRs 400 trabajando a 400 y 100 MHz y Varian Mercury trabajando a 300 y 75.4 MHz, respectivamente, empleando DMSO-*d*₆ y CDCl₃ como disolventes. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) considerando como referencia el desplazamiento químico de las trazas de CHCl₃ y DMSO presentes en los disolventes deuterados^{35,36} y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz. La difracción de rayos X de monocristal se realizó utilizando los difractómetros Bruker Smart 6000 CCD, Nonius CAD4 y Agilent Technologies Gemini A CCD.

Para las reacciones que se llevaron a cabo con radiación de microondas se utilizó un horno de microondas de tipo multimodo de la compañía CEM Corporation, MARS 5 (Microwave Accelerated Reaction System), el cual cuenta con un magnetrón con frecuencia de 2455 MHz y una potencia de hasta 1200 watts ± 15%, así como con una sonda sensora de presión (ESP-1500 Plus Pressure Control System) y un sensor de temperatura (RTP-300 Plus Temperature Control System).

Las mezclas de reacción se depositaron en contenedores HP-500 y las temperaturas se establecieron a 60 °C, 75 °C, 85 °C, 80 °C y 120 °C para el MeOH, EtOH, *i*-PrOH, CH₃CN y Me₂CO₃, respectivamente, a una presión de 100 psi y con una potencia de 300 watts ± 15%.

8.2. Preparación de la solución de HCl/MeOH 3.8 M

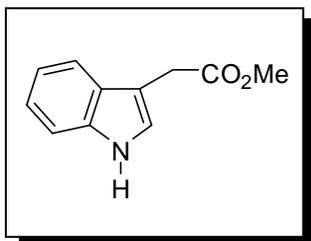
La obtención de HCl/MeOH se llevó a cabo mediante la adición lenta (gota a gota) de 60 mL de ácido muriático a 60 mL de H_2SO_4 concentrado, el gas de HCl generado se burbujeó en 50 mL de H_2SO_4 concentrado para eliminar cualquier rastro de vapor de agua y el gas de HCl seco se hizo pasar a través de una trampa y posteriormente se burbujeó en MeOH frío (Figura 41). La concentración de HCl/MeOH se determinó mediante su valoración con solución de NaOH, empleando fenolftaleína como indicador.

De manera análoga se prepararon las diferentes soluciones HCl/alcohol utilizados en este trabajo.



Figura 41.

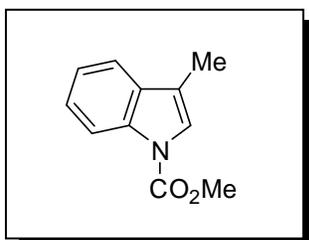
8.3. Preparación de 3-indolil acetato de metilo (30b)



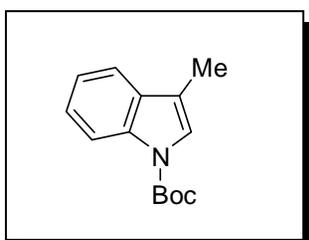
A una solución del indol **30a** (6.0 g, 34.249 mmol) en 50 mL de MeOH se adicionaron 100 mg de APTS. La mezcla de reacción se calentó mediante el uso de radiación de microondas por 20 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionaron 100 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (2x30 mL) y solución saturada de NaCl (2x30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (cc) eluyendo con hexano/AcOEt (4:1 v/v) y el producto se identificó mediante comparación con una muestra auténtica obteniéndose como un sólido amarillo (6.45 g, 99%).²⁶

8.4. Procedimiento general para la preparación de los carbamatos 31b,c.

A una solución del indol **30c** (1.0 g, 7.623 mmol) en 30 mL de Me_2CO_3 se adicionaron 0.1 equivalentes de DBU (114 μL), la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo (i) por 26 h o bajo irradiación de microondas (ii) durante 6 h. De igual forma a una solución del indol **30c** (1.0 g, 7.623 mmol) en 25 mL de CH_3CN se adicionaron 1.2 equivalentes de Boc_2O (2.0 g) y 0.1 equivalentes de DMAP (0.093 g), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (iii) por 3 h o bajo irradiación de microondas (ii) durante 10 min. Trascurrido el tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionaron 50 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (2x25 mL) y solución saturada de NaCl (2x25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cc eluyendo con hexano/AcOEt (7:1 v/v).



3-Metil-1H-indol-carboxilato de metilo (31b). Obtenido a partir de **30c** como aceite incoloro: (i) 1.333 g, 92%; (ii) 1.316 g, 91%. **31b** es un compuesto ya descrito,³⁷ sin embargo su caracterización espectroscópica no está completa. Así, los datos de RMN son los siguientes: RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.19 (1H, sa, H7); 7.52 (1H, dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, H4); 7.37 (1H, td, *J* = 7.1, 1.2 Hz, H6) y 7.37 (1H, sa, H2); 7.29 (1H, td, *J* = 7.4, 0.8 Hz, H5); 4.02 (3H, s, CO₂Me); 2.29 (3H, d, *J* = 1.2 Hz, CH₃). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.7 (CO₂Me); 135.7 (C7a); 131.7 (C3a); 124.7 (C6); 122.9 (C5); 122.6 (C2); 119.2 (C4); 117.5 (C3); 115.3 (C7); 53.8 (CO₂Me); 9.9 (CH₃). IR (KBr) ν_{\max} 3051, 2955, 1734, 1611 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 189 ([M]⁺, 100), 144 (43), 130 (19), 103 (9), 77 (9). EMAR *m/z* 189.0790 (calculado para C₁₁H₁₁NO₂, 189.0790).

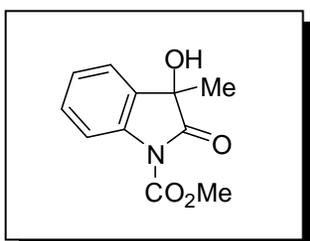


3-Metil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (31c). Obtenido a partir de **30c** como aceite incoloro: (iii) 1.749 g, 99%; (ii) 1.703 g, 97%. **31c** es un compuesto ya descrito,^{38,39} sin embargo su caracterización espectroscópica no está completa. Así, los datos de RMN son los siguientes: RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.11 (1H, sa, H7); 7.48 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H4); 7.34 (1H, sa, H2); 7.30 (1H, td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, H6); 7.23 (1H, td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, H5); 2.25 (3H, s, CH₃); 1.65 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 148.9 (CO₂C(CH₃)₃); 134.7 (C7a); 130.8 (C3a); 123.6 (C6); 122.2 (C2); 121.8 (C5); 118.4 (C4); 115.9 (C3); 114.7 (C7); 83.3 (CO₂C(CH₃)₃); 29.2 (CO₂C(CH₃)₃); 10.9 (CH₃). IR (KBr) ν_{\max} 2978, 2934, 1732, 1609, 1389 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 175 ([M]⁺ - *t*Bu, 100), 130 (91), 77 (14), 57 (30). EMAR *m/z* 231.1252 (calculado para C₁₄H₁₇NO₂, 231.1259).

8.5. Procedimiento general para la preparación de los 3-hidroxindoles 25b,c.

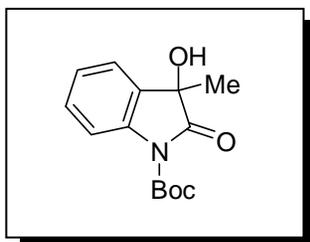
A una solución del indol **31b** (0.5 g, 2.643 mmol) ó **31c** (0.5 g, 2.162 mmol) en 15 mL de acetona se adicionaron 3.5 equivalentes de NaHCO₃ disueltos en agua (5-7 mL). Posteriormente, se adicionaron gota a gota y lentamente 2.5 equivalentes de KHSO₅ y 5 mg de

EDTA-disódico disueltos en agua (4-6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h para **31b** y 4 h para **31c**. Trascurrido el tiempo de reacción los sólidos se filtraron, la acetona se evaporó a presión reducida y se adicionaron 30 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2x20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cc eluyendo con hexano/AcOEt (4:1 v/v).



3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolina-1-carboxilato de metilo (25b).

Obtenido a partir de **31b** como cristales incoloros (0.345 g, 59%); p.f. 90-92°C (AcOEt/hexano). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.85 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H7); 7.49 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, H4); 7.42 (1H, td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H6); 7.28 (1H, td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, H5); 6.32 (1H, s, OH); 3.95 (3H, s, CO₂Me); 1.49 (3H, s, CH₃). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 174.8 (C2); 150.0 (CO₂Me); 137.1 (C7a); 131.6 (C3a); 128.6 (C6); 124.3 (C5); 123.1 (C4); 114.3 (C7); 72.7 (C3); 54.5 (CO₂Me); 26.2 (CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3405, 3004, 2953, 1761, 1746, 1614 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 221 ([M]⁺, 21), 204 (31), 193 (58), 178 (32), 146 (100). Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₁NO₄: C 59.73; H 5.01; N 6.33. Encontrado: C 59.73; H 4.92; N 5.98.



3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (25c).

Obtenido a partir de **31c** como un aceite incoloro (0.354 g, 62%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.79 (1H, da, *J* = 8.2 Hz, H7); 7.47 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, H4); 7.40 (1H, td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, H6); 7.25 (1H, td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H5); 6.25 (1H, s, OH); 1.61 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃); 1.47 (3H, s, CH₃). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 177.3 (C2); 149.7 (CO₂C(CH₃)₃); 139.1 (C7a); 133.2 (C3a); 130.1 (C6); 125.6 (C5); 124.5 (C4); 115.5 (C7); 84.6 (CO₂ C(CH₃)₃); 73.1 (C3); 28.6 (CO₂ C(CH₃)₃); 25.8 (CH₃). IR (película) ν_{max} 3452, 2980, 2934, 1781, 1732, 1611, 1288, 1146 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 163 ([M]⁺ - Boc, 32), 146 (26), 135 (91), 120 (100). EMAR *m/z* 263.1163 (calculado para C₁₄H₁₇NO₄, 263.1158).

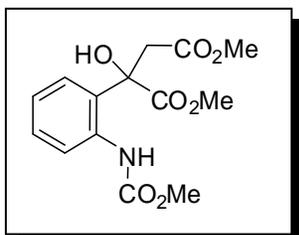
8.6. Procedimiento general para la apertura de los 3-hidroxioxindoles **25a** y **25b,c** para obtener los succinatos **26a-c** y propionatos **26e,f**, respectivamente.

Método A. Una solución del dioxiindol **25a** (0.5 g, 1.791 mmol) en 25 mL de MeOH se calentó bajo reflujo por 50 h. Terminado el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cc.

Método B. Una solución del dioxiindol **25a** (0.1 g, 0.358 mmol) en 2.5 mL de HCl/MeOH (3.8 M) se agitó a temperatura ambiente por 23 h. Terminado el tiempo de reacción el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en 25 mL de AcOEt y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2x20 mL) y NaCl (2x20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cc.

Método C. Una solución del dioxiindol **25a** (0.5 g, 1.791 mmol) en 25 mL de HCl/MeOH (3.8 M) se calentó bajo reflujo (i) por 5 h o bajo irradiación de microondas (ii) por 1.5 h. Terminado el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en 50 mL de AcOEt y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3x25 mL) y NaCl (2x20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cc.

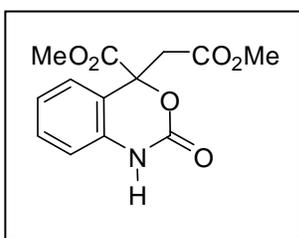
Método D. A una solución del dioxiindol correspondiente **25a** (0.5 g, 1.791 mmol), **25b** (0.5 g, 2.260 mmol) o **25c** (0.5 g, 1.899 mmol) en 25 mL del alcohol apropiado (MeOH para **25a-c**, EtOH para **25a** o *i*-PrOH para **25a**) se adicionó 1.0 g de sílica gel y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo (i) o bajo irradiación de microondas (ii) por un periodo determinado de la siguiente manera: (i) con MeOH 1 h para **25a**, **25b** y 3 h para **25c**, con EtOH 14 h para **25a**, con *i*-PrOH 87 h para **25a**; (ii) con MeOH 8 min para **25a**, 10 min para **25b** y 45 min para **25c**, con EtOH 7 h para **25a**, con *i*-PrOH 21 h para **25a**. Terminado el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el alcohol se evaporó a presión reducida. En cada caso, el producto crudo resultante se purificó mediante cc.



2-Hidroxi-2-[2-(metoxycarbonilamino)fenil]succinato de dimetilo

(26a). Obtenido a partir de **25a** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **26a** como cristales incoloros con p.f. 145-147°C (AcOEt/hexano). **Método A:** 70%, 0.389 g y recuperando 0.138 g de **25a** sin reaccionar. **Método B:** 86%, 0.096 g

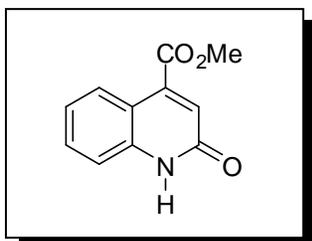
y recuperando 0.013 g de **25a** sin reaccionar. **Método C:** (i) 24%, 0.133 g y recuperando 0.045 g de **25a** sin reaccionar; (ii) 41%, 0.226 g y recuperando 0.044 g de **25a** sin reaccionar. **Método D:** (i) 80%, 0.446 g y recuperando 0.082 g de **25a** sin reaccionar; (ii) 81%, 0.449 g y recuperando 0.083 g de **25a** sin reaccionar. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.08 (1H, sa, NH); 7.90 (1H, da, $J = 8.0$ Hz, H3'); 7.39 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, H6'); 7.35 (1H, td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, H4'); 7.11 (1H, td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, H5'); 7.02 (1H, s, OH); 3.70 (3H, s, NCO₂Me); 3.65 (3H, s, CO₂Me); 3.64 (3H, s, CH₂CO₂Me); 3.56 y 3.08 (2H, sistema AB, $J = 15.0$ Hz, H3). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 172.9 (CO₂Me); 170.6 (CH₂CO₂Me); 154.6 (NCO₂Me); 137.9 (C2'); 130.8 (C1'); 129.7 (C4'); 127.4 (C6'); 124.1 (C5'); 122.5 (C3'); 77.4 (C2); 53.3 (CO₂Me); 52.9 (CH₂CO₂Me); 52.5 (NCO₂Me); 44.2 (C3). IR (KBr) ν_{max} 3451, 3352, 2957, 2850, 1731, 1590, 1455 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 311 ([M]⁺, 6), 279 (5), 252 (15), 220 (42), 178 (23), 146 (100), 120 (10), 90 (18), 59 (26). Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₇NO₇: C 54.02; H 5.50; N 4.50. Encontrado: C 54.31; H 5.57; N 4.10.



4-(2-Metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-4-carboxilato de metilo (27a). Obtenido a partir de **25a** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **27a** como cristales incoloros con p.f. 181-183°C (AcOEt/hexano).

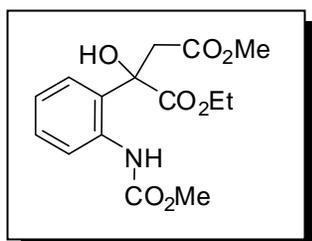
Método C: (i) 49%, 0.243 g; (ii) 20%, 0.102 g. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.43 (1H, s, NH); 7.47 (1H, dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, H5); 7.34 (1H, td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, H7); 7.08 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, H6); 6.91 (1H, dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, H8); 3.92 y 3.23 (2H, sistema AB, $J = 16.8$ Hz, H9); 3.68 y 3.67 (6H, 2s, CH₂CO₂Me y CO₂Me). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75.4 MHz) δ 170.2 y 169.9 (CO₂Me y CH₂CO₂Me); 149.8 (NCO₂); 136.5 (C8a); 131.3 (C7); 126.2 (C5); 123.9 (C6); 118.7 (C4a); 115.3 (C8); 83.1 (C4); 54.2 y 52.9 (CH₂CO₂Me y CO₂Me); 41.7 (C9). IR (KBr) ν_{max} 3431, 3131, 2960, 1723, 1599, 1490 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 279 ([M]⁺, 2), 220 (23), 188 (11), 146 (100). Análisis

elemental calculado para $C_{13}H_{13}NO_6$: C 55.92; H 4.69; N 5.02. Encontrado: C 55.96; H 4.64; N 4.74.



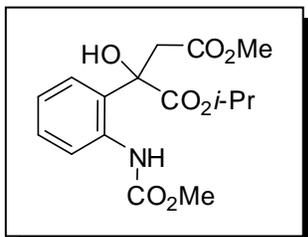
2-Oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxilato de metilo (32a).

Obtenido a partir de **25a** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **32a** como sólido blanco con p.f. 246-248°C (AcOEt/hexano). **Método C:** (i) 12%, 0.042 g; (ii) 11%, 0.041 g. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.20 (1H, sa, NH); 8.09 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, H5); 7.61 (1H, td, $J = 8.2, 1.2$ Hz, H7); 7.42 (1H, dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, H8); 7.28 (1H, td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, H6); 6.94 (1H, s, H3); 3.96 (3H, s, CH₃). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 166.6 (CO₂Me); 161.9 (C2); 141.0 (C4); 140.4 (C8a); 132.2 (C7); 126.9 (C5); 125.0 (C3); 123.5 (C6); 116.9 (C8); 116.5 (C4a); 54.0 (CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3453, 2919, 2850, 1727, 1671 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 203 ([M]⁺, 100), 173 (19), 144 (22), 117 (26).



2-Hidroxi-2-[2-(metoxicarbonilamino)fenil]succinato de 1-etilo 4-metilo (26b).

Obtenido a partir de **25a** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **26b** como cristales incoloros con p.f. 90-92°C (AcOEt/hexano). **Método D:** (i) 70%, 0.405 g y recuperando 0.135 g de **25a** sin reaccionar; (ii) 50%, 0.292 g y recuperando 0.222 g de **25a** sin reaccionar. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.12 (1H, sa, NH); 7.92 (1H, da, $J = 8.0$ Hz, H3'); 7.38 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H6'); 7.36 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H4'); 7.10 (1H, td, $J = 7.3, 1.1$ Hz, H5'); 6.99 (1H, s, OH); 4.13 (2H, dc, $J = 15.0, 7.3$ Hz, CO₂CH₂); 3.70 (3H, s, NCO₂Me); 3.64 (3H, s, CO₂Me); 3.57 y 3.08 (2H, sistema AB, $J = 15.0$ Hz, H3); 1.15 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH₃). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 172.4 (CO₂CH₂); 170.6 (CO₂Me); 154.5 (NCO₂Me); 138.0 (C2'); 130.7 (C1'); 129.7 (C4'); 127.4 (C6'); 123.9 (C5'); 122.1 (C3'); 77.4 (C2); 62.2 (CO₂CH₂); 52.9 (NCO₂Me); 52.5 (CO₂Me); 44.2 (C3); 14.7 (CH₂CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3460, 3366, 2957, 2849, 1732, 1589, 1452 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 325 ([M]⁺, 4), 279 (4), 252 (16), 220 (46), 178 (28), 146 (100), 90 (16), 59 (19). Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{19}NO_7$: C 55.38; H 5.89; N 4.31. Encontrado: C 55.51; H 5.88; N 3.91.

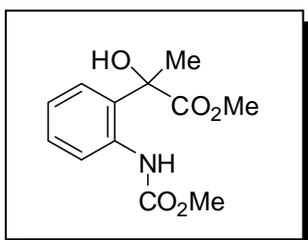


2-Hidroxi-2-[2-(metoxycarbonilamino)fenil]succinato de 1-isopropilo 4-metilo (26c).

Obtenido a partir de **25a** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **26b** como cristales incoloros con p.f. 113-115°C (AcOEt/hexano). **Método D:**

(i) 14%, 0.085 g y recuperando 0.390 g de **25a** sin reaccionar; (ii)

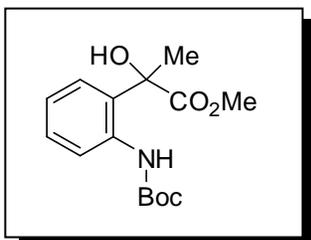
10%, 0.061 g y recuperando 0.414 g de **25a** sin reaccionar. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.17 (1H, sa, NH); 7.95 (1H, da, $J = 8.0$ Hz, H3'); 7.36 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H6'); 7.35 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H4'); 7.09 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, H5'); 6.96 (1H, s, OH); 4.94 (1H, sep, $J = 6.3$ Hz, CH); 3.70 (3H, s, NCO₂Me); 3.64 (3H, s, CO₂Me); 3.57 y 3.07 (2H, sistema AB, $J = 15.0$ Hz, H3); 1.18 y 1.14 (6H, 2d, $J = 6.3, 6.6$ Hz, 2CH₃). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 171.8 (CO₂CH); 170.6 (CO₂Me); 154.4 (NCO₂Me); 138.1 (C2'); 130.4 (C1'); 129.7 (C4'); 127.4 (C6'); 123.7 (C5'); 121.7 (C3'); 77.5 (C2); 69.9 (CH); 52.8 (CO₂Me); 52.5 (NCO₂Me); 44.2 (C3); 22.1 y 22.0 (2CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3446, 3341, 2982, 2847, 1712, 1590 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 339 ([M]⁺, 4), 252 (21), 220 (44), 178 (31), 146 (100), 90 (22), 59 (20). Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₁NO₇: C 56.63; H 6.24; N 4.13. Encontrado: C 56.90; H 6.37; N 3.94.



2-Hidroxi-2-[2-(metoxycarbonilamino)fenil]propionato de metilo (26e).

Obtenido a partir de **25b** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (7:1 v/v) para dar **26e** como cristales incoloros con p.f. 108-110°C (AcOEt/hexano). **Método D:** (i) 85%, 0.484 g y recuperando 0.063g de **25b** sin reaccionar; (ii) 87%, 0.499 g y recuperando 0.051 g de **25b** sin reaccionar.

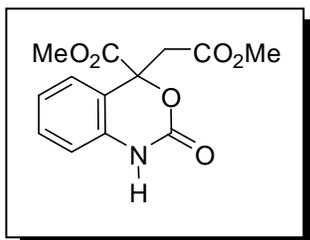
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.86 (1H, sa, NH); 7.77 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H3'); 7.42 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, H6'); 7.34 (1H, td, $J = 7.3, 1.4$ Hz, H4'); 7.13 (1H, td, $J = 7.3, 1.1$ Hz, H5'); 6.84 (1H, sa, OH); 3.68 (3H, s, NCO₂Me); 3.59 (3H, s, CO₂Me); 1.76 (3H, s, CH₃). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 173.5 (CO₂Me); 153.0 (NCO₂Me); 136.2 (C2'); 131.9 (C1'); 128.1 (C4'); 125.8 (C6'); 123.1 (C5'); 121.4 (C3'); 75.7 (C2); 53.2 (CO₂Me); 52.8 (NCO₂Me); 26.9 (CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3363, 3293, 3012, 2957, 1746, 1701, 1609 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 235 ([M]⁺ - H₂O, 0.1), 221 (37), 204 (100), 193 (51), 178 (27), 146 (83). Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₅NO₅: C 56.91; H 5.97; N 5.53. Encontrado: C 56.94; H 5.89; N 5.26.



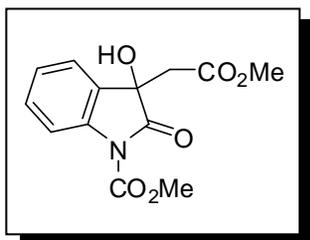
2-[2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)fenil]-2-hidroxiopropionato de metilo (26f). Obtenido a partir de **25c** y purificado mediante cc con CH₂Cl₂ para dar **26f** como cristales incoloros con p.f. 128-130°C (AcOEt/hexano). **Método D:** (i) 70%, 0.395 g y recuperando 0.120 g de **25c** sin reaccionar; (ii) 76%, 0.425 g y recuperando 0.079 g de **25c** sin reaccionar. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.58 (1H, sa, NH); 7.74 (1H, da, *J* = 7.9 Hz, H3'); 7.40 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H6'); 7.32 (1H, td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, H4'); 7.10 (1H, td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, H5'); 6.80 (1H, sa, OH); 3.62 (3H, s, CO₂Me); 1.77 (3H, s, CH₃); 1.49 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 175.8 (CO₂Me); 153.4 (CO₂C(CH₃)₃); 138.0 (C2'); 133.1 (C1'); 129.2 (C4'); 127.0 (C6'); 123.9 (C5'); 122.8 (C3'); 80.2 (CO₂C(CH₃)₃); 76.1 (C2); 53.3 (CO₂Me); 29.0 (CO₂C(CH₃)₃); 26.5 (CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3344, 3314, 2992, 2951, 1737, 1686, 1608 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 190 ([M]⁺ - O-*t*Bu; MeOH), 0.1), 163 (30), 135 (93), 120 (100), 92 (19). EMAR *m/z* 295.1428 (calculado para C₁₅H₂₁NO₅, 295.1420).

8.7. Procedimiento general para la ciclación de los succinatos **26a-c** y propionatos **26e,f**.

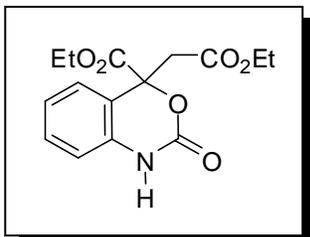
Una solución del succinato **26a** (0.25 g, 0.803 mmol), **26b** (0.25 g, 0.768 mmol), **26c** (0.25 g, 0.737 mmol), o del propionato **26e** (0.25 g, 0.987 mmol), **26f** (0.25 g, 0.847 mmol) en 50 mL de la mezcla apropiada HCl/alcohol se agitó a temperatura ambiente (i) o bajo irradiación de microondas (ii) por un periodo de tiempo determinado de la siguiente manera: (i) con HCl/MeOH 192 h para **26a** y **26e**, 288 h para **26b**, 1h para **26f**; con HCl/EtOH 288 h para **26b**; con HCl/*i*-PrOH 432 h para **26c**; (ii) con HCl/MeOH 1 h para **26a** y **26e**; con HCl/EtOH 1 h para **26b**; con HCl/*i*-PrOH 1 h para **26c**. Terminado el tiempo de reacción el alcohol se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt (30-50 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3x25 mL) y NaCl (2x20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cc.

Transformación del succinato **26a** en **27a** y **25a**.

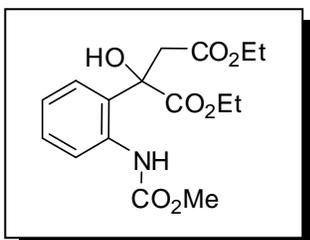
4-(2-Metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-4-carboxilato de metilo (27a). Obtenido a partir de **26a** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **27a** como cristales incoloros. (i) 70%, 0.156 g y recuperando 0.072 g de **26a** sin reaccionar; (ii) 54%, 0.120 g y recuperando 0.090 g de **26a** sin reaccionar.



3-Hidroxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-oxoindolina-1-carboxilato de metilo (25a). Obtenido a partir de **26a** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **25a** como cristales incoloros. (ii) 9%, 0.020 g.²⁶

Transformación del succinato **26b** en **27c**, **26g**, **44b** y **32b**.

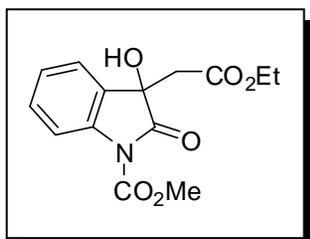
4-(2-Etoxi-2-oxoetil)-2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-4-carboxilato de etilo (27c). Obtenido a partir de **26b** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **27c** como cristales incoloros con p.f. 132-134°C (AcOEt/hexano). (i) 60%, 0.141 g; (ii) 43%, 0.102 g. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.43 (1H, sa, NH); 7.45 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, H5); 7.33 (1H, td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H7); 7.07 (1H, td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H6); 6.90 (1H, dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H8); 4.20-4.04 (4H, m, 2OCH₂); 3.88 y 3.17 (2H, sistema AB, *J* = 16.6 Hz, H9); 1.20 y 1.13 (6H, 2t, *J* = 7.4, 7.3 Hz, 2CH₃). RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 167.3 y 167.0 (CO₂CH₂ y CH₂CO₂CH₂); 148.0 (C2); 134.7 (C8a); 129.7 (C7); 124.6 (C5); 122.4 (C6); 117.4 (C4a); 113.9 (C8); 82.4 (C4); 62.6 y 61.2 (2OCH₂); 42.0 (C9); 15.4 y 15.2 (2CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3235, 3104, 2982, 1749, 1560 cm⁻¹. EMIE *m/z* (intensidad relativa) 307 ([M]⁺, 0.4), 234 (88), 146 (100). Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₇NO₆: C 58.63; H 5.58; N 4.56. Encontrado: C 58.63; H 5.54; N 4.27.



2-Hidroxi-2-[2-(metoxycarbonilamino)fenil]succinato de dietilo

(**26g**). Obtenido a partir de **26b** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **26g** como cristales incoloros con p.f. 73-75°C (AcOEt/hexano). (i) 32%, 0.084 g; (ii) 26%, 0.068 g. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.12 (1H, sa, NH); 7.92 (1H,

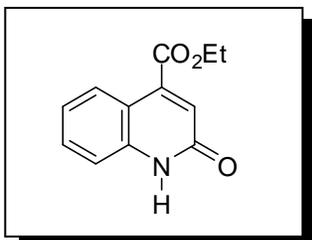
da, $J = 7.8$ Hz, H3'); 7.38 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, H6'); 7.35 (1H, td, $J = 8.3, 1.5$ Hz, H4'); 7.10 (1H, td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, H5'); 6.99 (1H, sa, OH); 4.19-4.04 (4H, m, 2OCH₂); 3.70 (3H, s, NCO₂Me); 3.56 y 3.04 (2H, sistema AB, $J = 14.9$ Hz, H9); 1.21 y 1.15 (6H, 2t, $J = 7.3$ Hz, 2CH₃). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 172.4 (CO₂CH₂); 170.2 (CH₂CO₂CH₂); 154.6 (NCO₂CH₃); 138.1 (C2'); 130.7 (C1'); 129.8 (C4'); 127.5 (C6'); 124.0 (C5'); 122.1 (C3'); 77.5 (C2); 62.2 y 61.3 (2OCH₂); 52.9 (NCO₂Me); 44.5 (C3); 14.9 y 14.7 (2CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3480, 3373, 3099, 2985, 1736, 1590, 1456 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 293 ([M]⁺ - EtOH, 15), 265 (16), 219 (70), 146 (100). Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₁NO₇: C 56.63; H 6.24; N 4.13. Encontrado: C 56.76; H 6.19; N 3.82.



3-(2-Etoxi-2-oxoetil)-3-hidroxi-2-oxoindolina-1-carboxilato de metilo

(**44b**). Obtenido a partir de **26b** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **44b** como sólido blanco con p.f. 66-68°C (AcOEt/hexano). (ii) 19%, 0.043 g. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.85 (1H, da, $J = 7.9$ Hz, H7); 7.53 (1H, dd, $J = 7.5,$

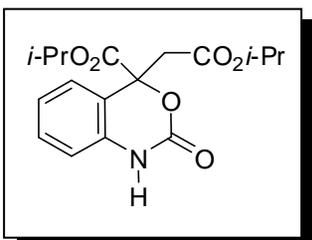
0.9 Hz, H4); 7.44 (1H, td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, H6); 7.26 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, H5); 6.68 (1H, s, OH); 3.96 (3H, s, NCO₂Me); 3.85 y 3.80 (2H, 2dc, $J = 10.6, 7.1$ Hz, CO₂CH₂CH₃); 3.19 (2H, s, H8); 0.93 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CO₂CH₂CH₃). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 175.9 (C2); 169.7 (CO₂CH₂CH₃); 152.1 (NCO₂Me); 140.5 (C7a); 131.0 (C6); 130.7 (C3a); 125.9 (C5); 125.1 (C4); 115.6 (C7); 73.3 (C3); 61.4 (CO₂CH₂CH₃); 54.9 (NCO₂Me); 43.3 (C8); 14.6 (CO₂CH₂CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3433, 2995, 2962, 1789, 1737, 1713, 1609 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 293 ([M]⁺, 15), 265 (16), 219 (75), 146 (100). EMAR m/z 293.0902 (calculado para C₁₄H₁₅NO₆, 293.0899).



2-Oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxilato de etilo (32b).

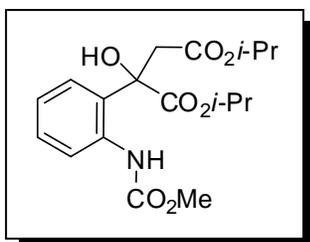
Obtenido a partir de **26b** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **32b** como sólido blanco con p.f. 208-210°C (AcOEt/hexano). (ii) 10%, 0.017 g. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.18 (1H, sa, NH); 8.09 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, H5); 7.61 (1H, td, $J = 7.1, 1.2$ Hz, H7); 7.42 (1H, dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, H8); 7.28 (1H, td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, H6); 6.94 (1H, s, H3); 4.43 (2H, c, $J = 7.0$ Hz, CH_2); 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 166.0 (CO_2Et); 161.8 (C2); 141.2 (C4); 140.4 (C8a); 132.1 (C7); 126.8 (C5); 124.8 (C3); 123.4 (C6); 116.8 (C8); 116.4 (C4a); 62.9 (CH_2); 14.9 (CH_3). IR (KBr) ν_{max} 3454, 2923, 2851, 1724, 1655 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 217 ($[\text{M}]^+$, 100), 189 (45), 172 (20), 161 (14), 144 (31), 116 (48). EMAR m/z 217.0737 (calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$, 217.0739).

Transformación del succinato 26c en 27d, 26h, 44c y 32c.



4-(2-Isopropoxi-2-oxoetil)-2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-4-carboxilato de isopropilo (27d).

Obtenido a partir de **26c** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **27d** como cristales incoloros con p.f. 131-133°C (AcOEt/hexano). (i) 16%, 0.040 g y recuperando 0.060 g de **26c** sin reaccionar; (ii) 42%, 0.105 g y recuperando 0.020 g de **26c** sin reaccionar. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.40 (1H, sa, NH); 7.43 (1H, da, $J = 6.7$ Hz, H5); 7.33 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, H7); 7.07 (1H, td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, H6); 6.89 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, H8); 4.95 y 4.88 (2H, 2sep, $J = 6.2, 6.3$ Hz, 2CH); 3.81 y 3.12 (2H, sistema AB, $J = 16.5$ Hz, H9); 1.21, 1.19, 1.18 y 1.08 (12H, 4d, $J = 6.3$ Hz, 4 CH_3). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 169.0 (CO_2CH); 168.7 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}$); 149.9 (C2); 136.4 (C8a); 131.1 (C7); 126.1 (C5); 123.7 (C6); 118.9 (C4a); 115.1 (C8); 83.2 (C4); 70.7 y 69.0 (2CH); 42.2 (C9); 22.5, 22.4, 22.1 y 22.0 (4 CH_3). IR (KBr) ν_{max} 3168, 2986, 2941, 1741, 1603 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 292 ($[\text{M}]^+ - i\text{Pr}$, 2), 248 (23), 234 (15), 206 (59), 146 (100).



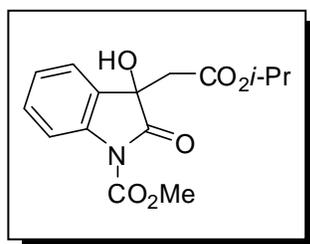
2-Hidroxi-2-[2-(metoxycarbonilamino)fenil]succinato de

diisopropilo (26h). Obtenido a partir de **26c** y purificado mediante

cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **26g** como aceite incoloro.

(i) 39%, 0.106 g; (ii) 17%, 0.045 g. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.15 (1H, sa, NH); 7.94 (1H, da, $J = 7.8$ Hz, H3'); 7.35 (1H,

d, $J = 7.8$ Hz, H6'); 7.34 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H4'); 7.08 (1H, td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, H5'); 6.87 (1H, sa, OH); 4.94 (1H, sep, $J = 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}$); 4.92 (1H, sep, $J = 6.3$ Hz, CO_2CH); 3.70 (3H, s, NCO_2Me); 3.50 y 3.00 (2H, sistema AB, $J = 14.9$ Hz, H3); 1.22 (6H, d, $J = 6.3$ Hz, 2CH_3); 1.17 y 1.11 (6H, 2d, $J = 6.3$ Hz, 2CH_3). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 169.3 (CO_2CH); 167.2 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}$); 152.3 (NCO_2Me); 136.3 ($\text{C}2'$); 128.8 ($\text{C}1'$); 127.9 ($\text{C}4'$); 125.7 ($\text{C}6'$); 122.2 ($\text{C}5'$); 120.2 ($\text{C}3'$); 76.8 ($\text{C}2$); 69.2 (CO_2CH); 68.1 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}$); 52.5 (NCO_2Me); 44.4 ($\text{C}3$); 22.8, 22.7, 22.4 y 22.3 (4CH_3). IR (KBr) ν_{max} 3363, 2983, 2939, 1736, 1591, 1531, 1067 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 307 ($[\text{M}]^{\ddagger}$ - $i\text{PrOH}$, 13), 279 (23), 265 (27), 219 (81), 205 (66), 146 (100). EMAR m/z 367.1635 (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7$, 367.1631).



3-Hidroxi-3-(2-isopropoxi-2-oxoetil)-2-oxoindolina-1-carboxilato

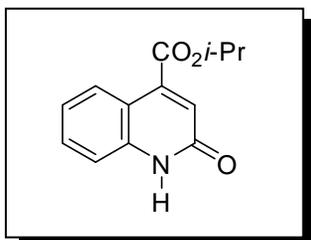
de metilo (44c). Obtenido a partir de **26c** y purificado mediante cc

con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **44c** como sólido blanco con

p.f. 76-78°C (AcOEt/hexano). (i) 18%, 0.041 g; (ii) 16%, 0.036 g.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.86 (1H, da, $J = 8.2$ Hz, H7);

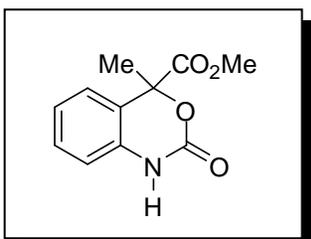
7.53 (1H, dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, H4); 7.44 (1H, td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, H6); 7.26 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, H5); 6.66 (1H, s, OH); 4.60 (1H, sep, $J = 6.3$ Hz, CH); 3.97 (3H, s, NCO_2Me); 3.17 y 3.11 (2H, sistema AB, $J = 15.8$, H8); 0.91 y 0.85 (6H, 2d, $J = 6.3$ Hz, 2CH_3). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 175.8 ($\text{C}2$); 168.8 (CO_2CH); 152.1 (NCO_2Me); 140.5 ($\text{C}7\text{a}$); 130.9 ($\text{C}6$); 130.6 ($\text{C}3\text{a}$); 125.8 ($\text{C}5$); 125.0 ($\text{C}4$); 115.6 ($\text{C}7$); 73.3 ($\text{C}3$); 68.7 (CH); 54.8 (NCO_2Me); 43.7 ($\text{C}8$); 22.1 y 21.8 (2CH_3). IR (KBr) ν_{max} 3464, 2971, 2928, 1794, 1727, 1611 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 307 ($[\text{M}]^{\ddagger}$, 17), 266 (31), 220 (66), 205 (85), 146 (100). EMAR m/z 307.1057 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6$, 307.1056).



2-Oxo-1,2-dihidroquinolina-4-carboxilato de isopropilo (32c).

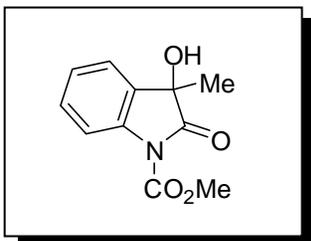
Obtenido a partir de **26c** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **32c** como sólido blanco con p.f. 186-188°C (AcOEt/hexano). (i) 12%, 0.021 g. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.17 (1H, sa, NH); 8.06 (1H, dd, $J = 8.2$, 1.1 Hz, H5); 7.59 (1H, td, $J = 7.1$, 1.1 Hz, H7); 7.41 (1H, dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, H8); 7.27 (1H, td, $J = 8.2$, 1.2 Hz, H6); 6.90 (1H, s, H3); 5.25 (1H, sep, $J = 6.3$ Hz, CH); 1.39 (6H, d, $J = 6.2$ Hz, 2CH₃). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 165.5 (CO₂*i*-Pr); 161.8 (C2); 141.5 (C4); 140.4 (C8a); 132.0 (C7); 126.7 (C5); 124.6 (C3); 123.4 (C6); 116.9 (C8); 116.4 (C4a); 70.7 (CH); 22.4 (2CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3418, 2923, 2850, 1712, 1662 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 231 ([M]⁺, 57), 189 (100), 172 (14), 161 (20), 144 (21), 117 (36). EMAR m/z 231.0887 (calculado para C₁₃H₁₃NO₃, 231.0895).

Transformación del propionato 26e en 27e y 25b.



4-Metil-2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-4-carboxilato de metilo (27e).

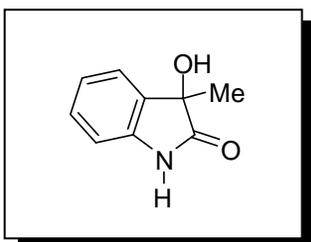
Obtenido a partir de **26e** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (4:1 v/v) para dar **27e** como cristales incoloros con p.f. 164-166°C (AcOEt/hexano). (i) 76%, 0.167 g y recuperando 0.046 g de **26e** sin reaccionar; (ii) 81%, 0.176 g y recuperando 0.018 g de **26e** sin reaccionar. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.38 (1H, s, NH); 7.42 (1H, dd, $J = 7.8$, 1.0 Hz, H5); 7.34 (1H, td, $J = 7.8$, 1.4 Hz, H7); 7.10 (1H, td, $J = 7.8$, 1.0 Hz, H6); 6.92 (1H, dd, $J = 7.8$, 1.0 Hz, H8); 3.68 (3H, s, CO₂Me); 1.93 (3H, s, CH₃). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 169.1 (CO₂Me); 148.6 (C2); 134.7 (C8a); 129.3 (C7); 124.5 (C5); 122.4 (C6); 119.6 (C4a); 113.7 (C8); 82.1 (C4); 53.9 (CO₂Me); 24.1 (CH₃). IR (KBr) ν_{max} 3419, 3166, 2925, 1742, 1601, 1497 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 221 ([M]⁺, 3), 162 (100), 144 (23), 116 (27). Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₁NO₄: C 59.73; H 5.01; N 6.33. Encontrado: C 59.76; H 4.88; N 5.94.



3-Hidroxi-3-metil-2-oxoindolina-1-carboxilato de metilo (25b).

Obtenido a partir de **26e** y purificado mediante cc con hexano/AcOEt (4:1 v/v) para dar **25b** como cristales incoloros. (i) 8%, 0.017 g.

Transformación del propionato 26f en 44d.



3-Hidroxi-3-metilindolin-2-ona (44d). Obtenido a partir de **26f** y

purificado mediante cc con hexano/AcOEt (3:2 v/v) para dar **44d** como cristales incoloros con p.f. 163-165°C (AcOEt/hexano). (i) 99%, 0.137 g. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.27 (1H, sa, NH); 7.32 (1H, dd, $J = 6.7, 0.7$ Hz, H4); 7.23 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, H6); 7.00 (1H, td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, H5); 6.85 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H7); 5.91 (1H, s, OH); 1.40 (3H, s, CH $_3$). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 180.7 (C2); 142.1 (C7a); 134.6 (C3a); 129.8 (C6); 124.4 (C4); 122.7 (C5); 110.6 (C7); 73.6 (C3); 25.5 (CH $_3$). IR (KBr) ν_{max} 3369, 3181, 2975, 1709, 1626 cm^{-1} . EMIE m/z (intensidad relativa) 163 ([M] $^+$, 18), 135 (73), 120 (100), 92 (21). EMAR m/z 163.0632 (calculado para C $_9$ H $_9$ NO $_2$, 163.0633).

8.8. Procedimiento general de transesterificación de la benzoxazinona 27a para dar 27c,d.

Una solución de la benzoxazinona **27a** (0.05 g, 0.179 mmol) en 20 mL de la mezcla apropiada HCl/EtOH o HCl/*i*-PrOH se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 h para **27c** y 2.5 h para **27d**. Terminado el tiempo de reacción el alcohol se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en 20 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO $_3$ (3x20 mL) y NaCl (2x20 mL), se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cc eluyendo con hexano/AcOEt (3:2 v/v) obteniendo **27c** en 95% (0.052 g) y **27d** en 91% (0.055 g), respectivamente.

9. REFERENCIAS

1. Rizzo R. C., Udier-Blagović M., Wang D.-P., Watkins E. K., Kroeger-Smith M. B., Smith Jr. R. H., Tirado-Rives J. y Jorgensen W. L., *J. Med. Chem.*, **45**, 2970 (2002).
2. Albrecht M. A., Bosch R. J., Hammer S. M., Liou S., Kessler H., Para M. F., Eron J., Valdez H., Dehlinger M. y Katzenstein D. A., *N. Engl. J. Med.*, **345**, 398 (2001).
3. AIDS Fact sheet 403 What is ART. AIDS fact sheet 430 Non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors in development. AIDS fact sheet 432 Efavirenz *_Sustiva_*. (http://www.safersex.co.za/fact_sheets/400/), (15/nov/2011).
4. Uso de Antirretrovirales. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
5. Zhang P., Terefenko E. A., Fensome A., Wrobel J., Winneker R., Lundeen S., Marschke K. B. y Zhang Z., *J. Med. Chem.*, **45**, 4379 (2002).
6. Zhang P., Kern J. C., Terefenko E. A., Fensome A., Unwalla R., Zhang Z., Cohen J., Berroddin T. J., Yudit M. R., Winneker R. C. y Wrobel J., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 6589 (2008).
7. Suárez-Calderón D. M. y Díaz-Yamal I., *Obstet. Ginecol.*, **59**, 31 (2008).
8. Mangelsdorf D. J., Thummel C., Beato M., Herrlich P., Schütz G., Umesono K., Blumberg B., Kastner P.-W., Mark M., Chambon P. y Evans R. M., *Cell*, **83**, 835 (1995).
9. (a) Nikam S. S., Yuen P., Kornberg B. E., Tobias B. y Rafferty M. F., *J. Org. Chem.*, **62**, 9331 (1997). (b) Consonni R., Croce P. D., Ferraccioli R. y La Rossa C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 1809 (1996). (c) Patel M., McHugh R. J., Cordova B. C., Klabe R. M., Erickson-Viitanen S., Trainor G. L. y Ko S. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 3221 (1999). (d) Patel M., Ko S. S., McHugh Jr. R. J., Markwalder J. A., Srivastava A. S., Cordova B. C., Klabe R. M., Erickson-Viitanen S., Trainor G. L. y Seitz S. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 2805 (1999). (e) Kern J. C., Terefenko E. A., Fensome A., Unwalla R., Wrobel J., Zhu Y., Cohen J., Winneker R., Zhang Z. y Zhang P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 189 (2007). (f) Ohno M., Sato H. y Eguchi S., *Synlett*, **2**, 207 (1999).
10. Yoshida T., Kambe N., Murai S. y Sonoda N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1793 (1987).

11. (a) Kobayashi K., Nakamura D., Miyamoto K., Morikawa O. y Konishi H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 489 (2006). (b) Kobayashi K., Fukamachi S. y Konishi H., *Heterocycles*, **75**, 2301 (2008). (c) Kobayashi K., Fukamachi S., Nakamura D., Morikawa O. y Konishi H., *Heterocycles*, **75**, 95 (2008).
12. Hernández E., Vélez J. M. y Vlaar C. P., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8972 (2007).
13. Houlden C. E., Lloyd-Jones G. C. y Booker-Milburn K. I., *Org. Lett.*, **12**, 3090 (2010).
14. Rivera-Becerril E., Pérez-Hernández N., Joseph-Nathan P. y Morales-Ríos M. S., *Heterocycles*, **68**, 1459 (2006).
15. Morales-Ríos M. S., Martínez-Galero N. X., Loeza-Coria M. y Joseph-Nathan P., *J. Org. Chem.*, **60**, 6194 (1995).
16. Suárez-Castillo O. R., Sánchez-Zavala M., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte L. E., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron*, **62**, 3040 (2006).
17. Hayes B. L., *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, USA, Cap. 1-3 (2002).
18. Caddick S., *Tetrahedron*, **51**, 10403 (1995).
19. Kappe C. O. y Dallinger D., *Mol Divers*, **13**, 71 (2009).
20. Kappe C. O., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 6250 (2004).
21. Feng G., Wu J. y Dai W., *Tetrahedron*, **62**, 4635 (2006).
22. Herrero M. A., Kreamsner J. M. y Kappe C. O., *J. Org. Chem.*, **73**, 36 (2008).
23. Galema S. A., *Chem. Soc. Rev.*, **26**, 233 (1997).
24. Lidström P., Tierney J., Wathey B. y Westman J., *Tetrahedron*, **57**, 9225 (2001).
25. Loupy A., Petit A., Hamelin J., Texier-Boullet F., Jacquault P. y Mathé D., *Synthesis*, **9**, 1213 (1998).
26. Castelán-Duarte L. E., Tesis de Licenciatura "Reactividad del enlace doble C2=C3 de derivados indólicos frente al dimetildioxirano y su aplicación en la síntesis de productos naturales". Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería. Pachuca de Soto, Hidalgo (2004).
27. Shu L. y Shi Y., *J. Org. Chem.*, **65**, 8807 (2000).
28. Silverstein R. M., Webster F. X. y Kiemle D. J., *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley and Sons, Inc., USA, Cap. 3 (2005).

-
29. Joseph-Nathan P. y Díaz-Torres E., Elementos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, Grupo Editorial Iberoamérica, México, D.F., Cap. 1 y 2 (1993).
 30. Wannere C. S. y Schleyer P. v. R., *Org. Lett.*, **5**, 605 (2003).
 31. Otera J., *Chem. Rev.*, **93**, 1449 (1993).
 32. Agami C. y Couty F., *Tetrahedron*, **58**, 2701 (2002).
 33. Suárez-Castillo O. R., Contreras-Martínez Y. M. A., Beiza-Granados L., Meléndez-Rodríguez M., Villagómez-Ibarra J. R., Torres-Valencia J. M., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P., *Tetrahedron*, **61**, 8809 (2005).
 34. Still W. C., Kahn M. y Mitra A., *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).
 35. Fulmer G. R., Miller A. J. M., Sherden N. H., Gottlieb H. E., Nudelman A., Stoltz B. M., Bercaw J. E. y Goldberg K. I., *Organometallics*, **29**, 2176 (2010).
 36. Gottlieb H. E., Kotlyar V. y Nudelman A., *J. Org. Chem.*, **62**, 7512 (1997).
 37. Wenkert E., Alonso M. E., Gottlieb H. E. y Sanchez E. L., *J. Org. Chem.*, **42**, 3945 (1977).
 38. Kuwano R. y Kashiwabara M., *Org. Lett.*, **8**, 2653 (2006).
 39. Shen L. y Hsung R. P., *Org. Lett.*, **7**, 775 (2005).

10. APÉNDICE

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **25c**, **26b,c**, **26e-h**, **27c-e**, **32a,c**, **44c,d**.

Datos cristalográficos de los compuestos **25b**, **26a-c**, **26e,g**, **27a**, **27c-f**, **44d**.

Coordenadas atómicas y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico para los compuestos **25b**, **26a-c**, **26e,g**, **27a**, **27c-f**, **44d**.

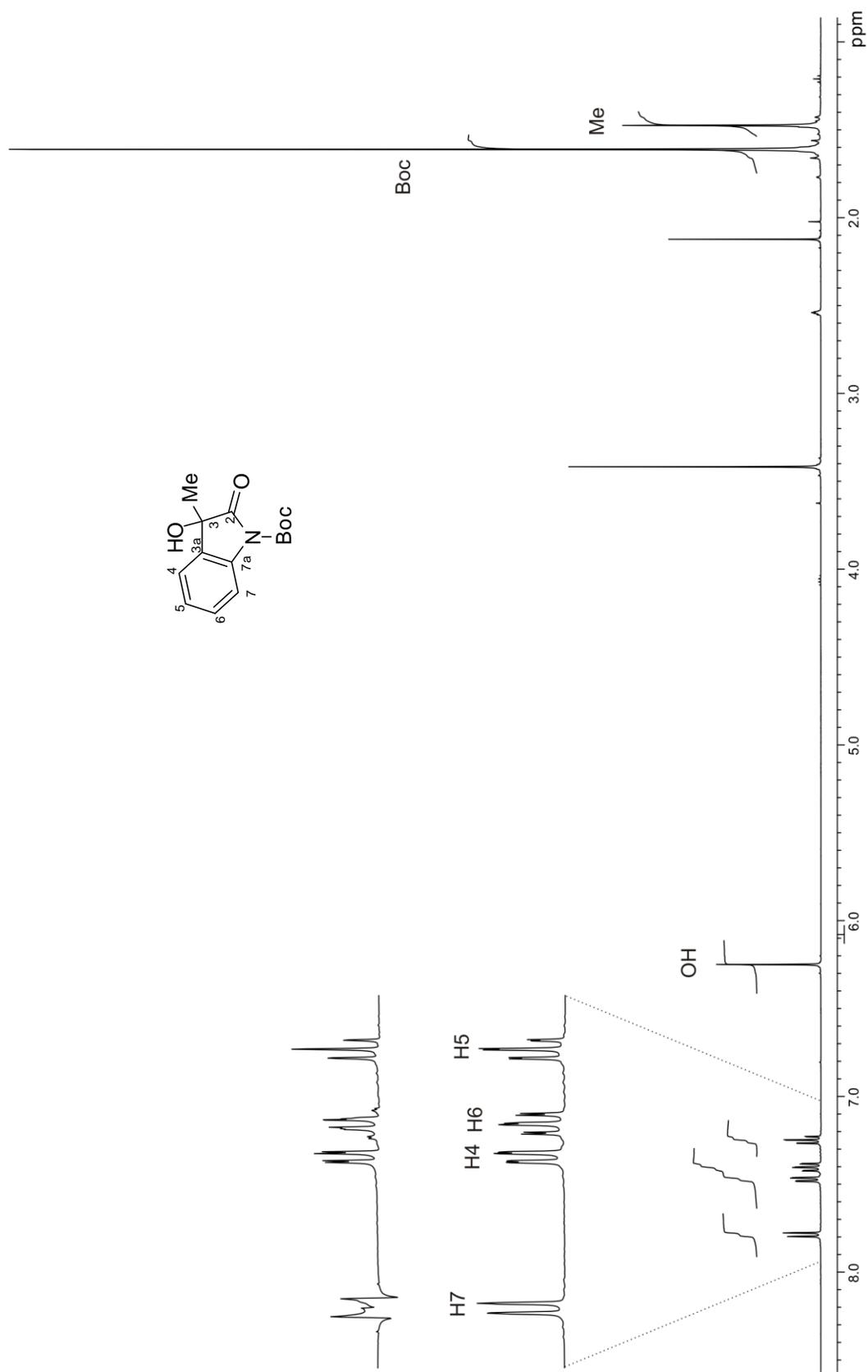


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H de **25c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

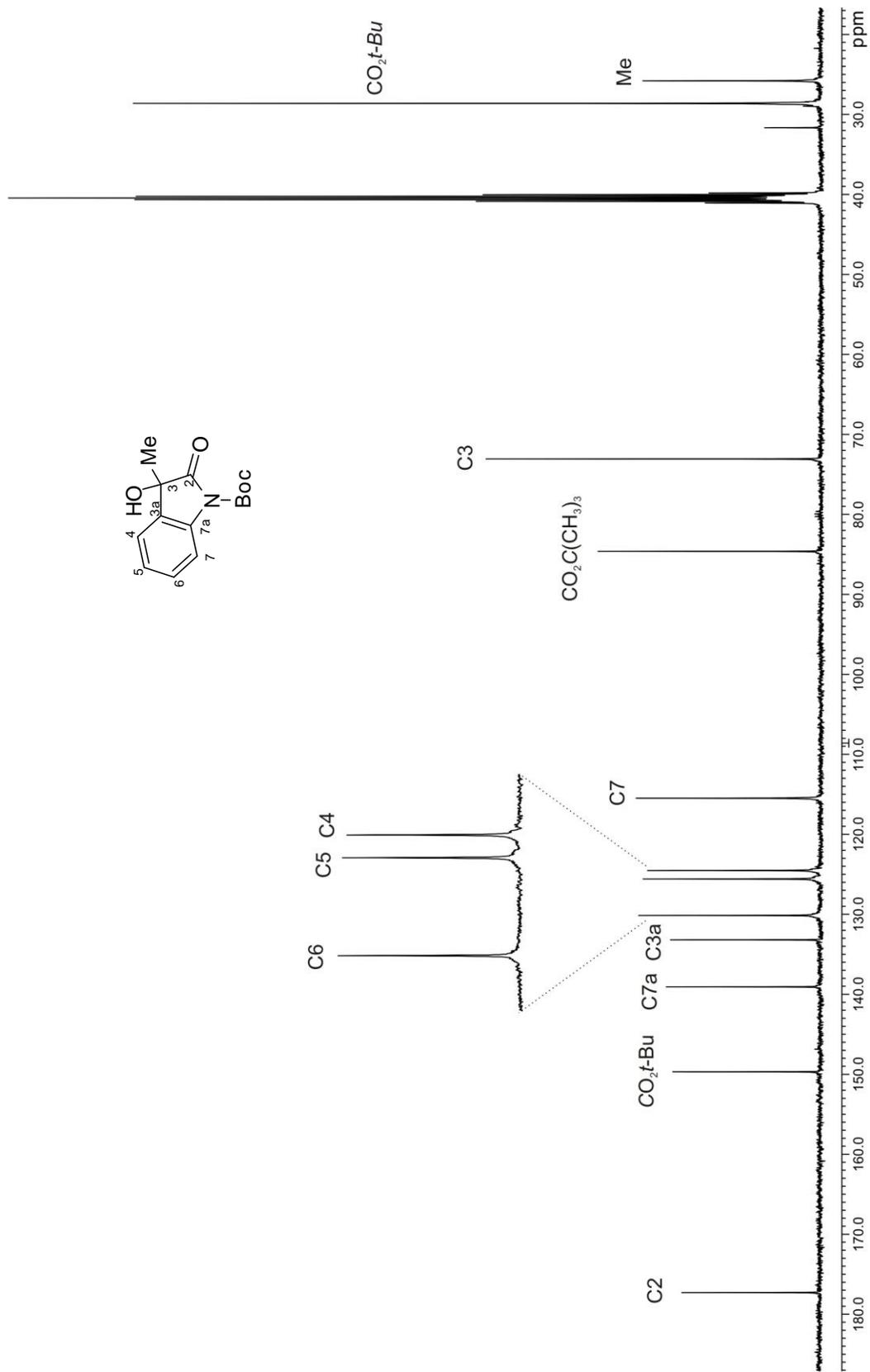


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C de **25c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

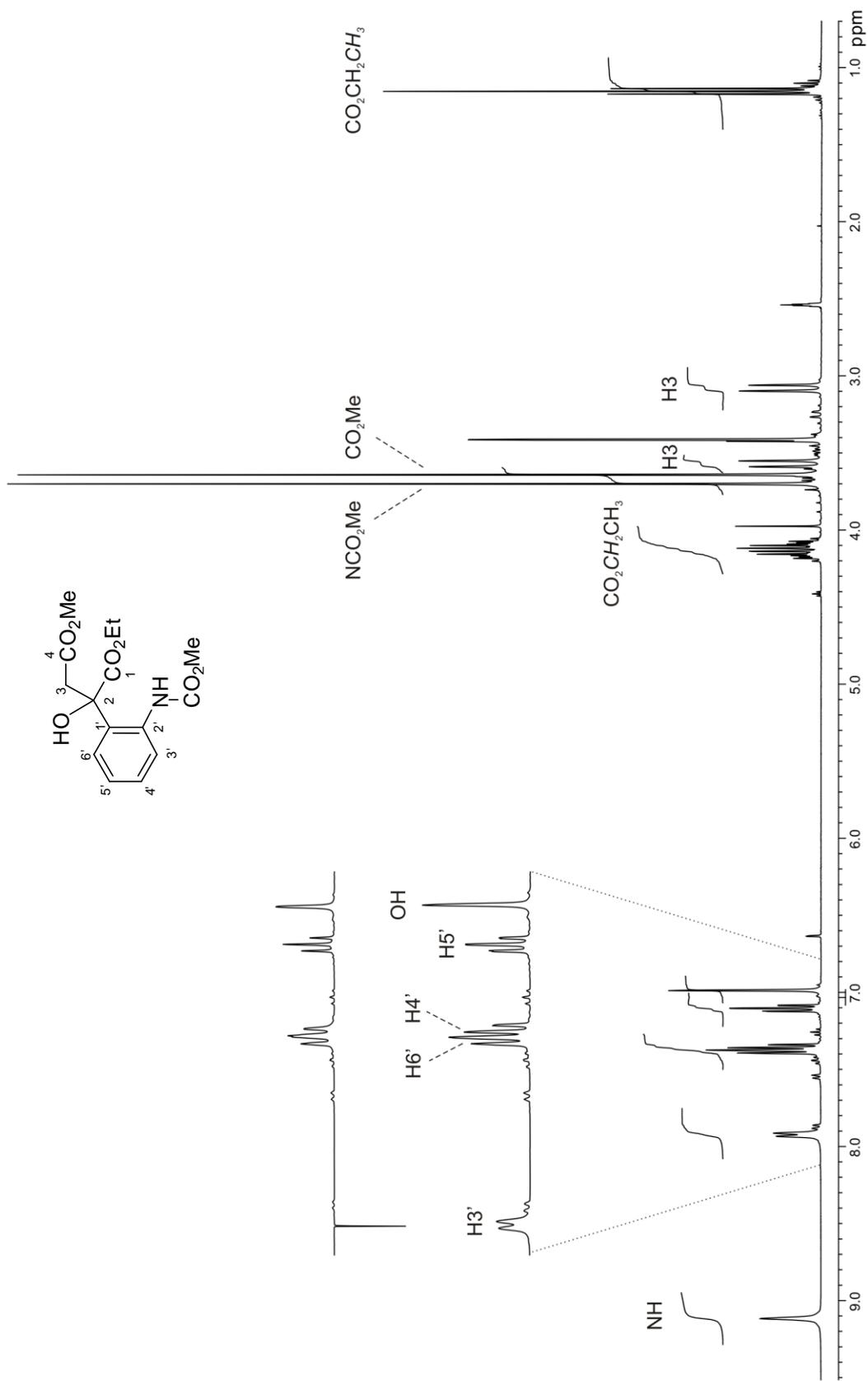


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H de **26b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

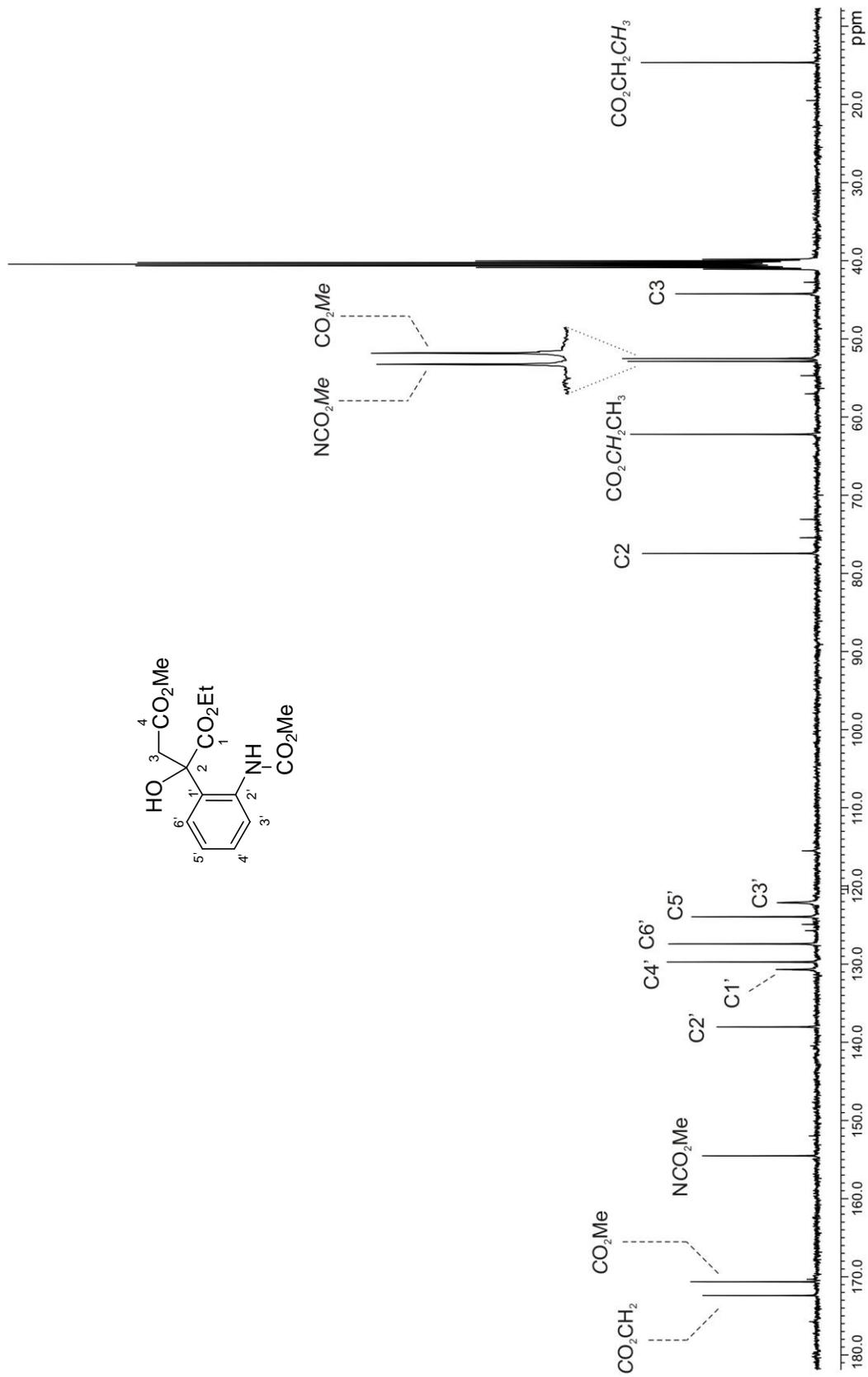


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C de **26b** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

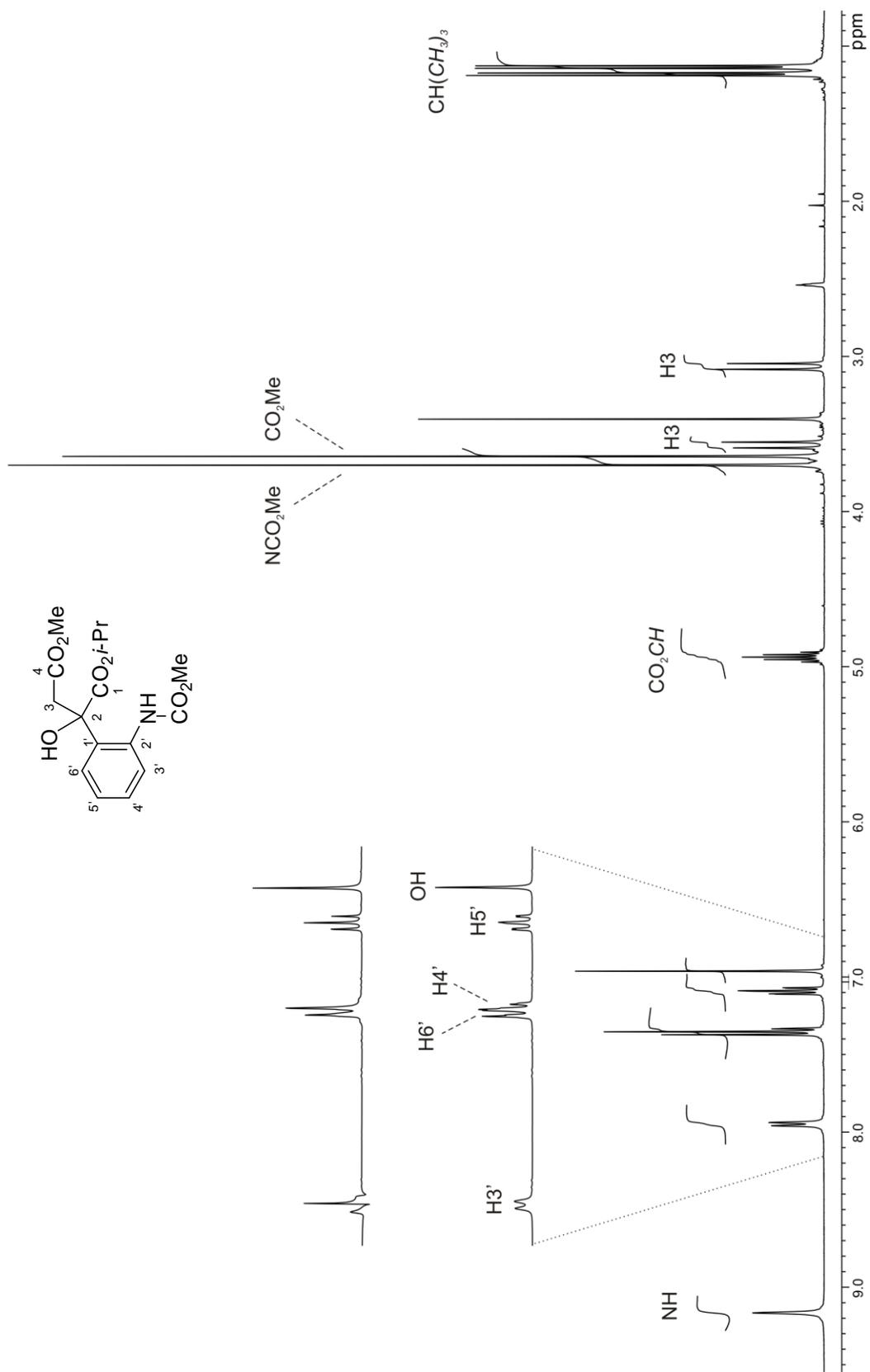


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H de **26c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

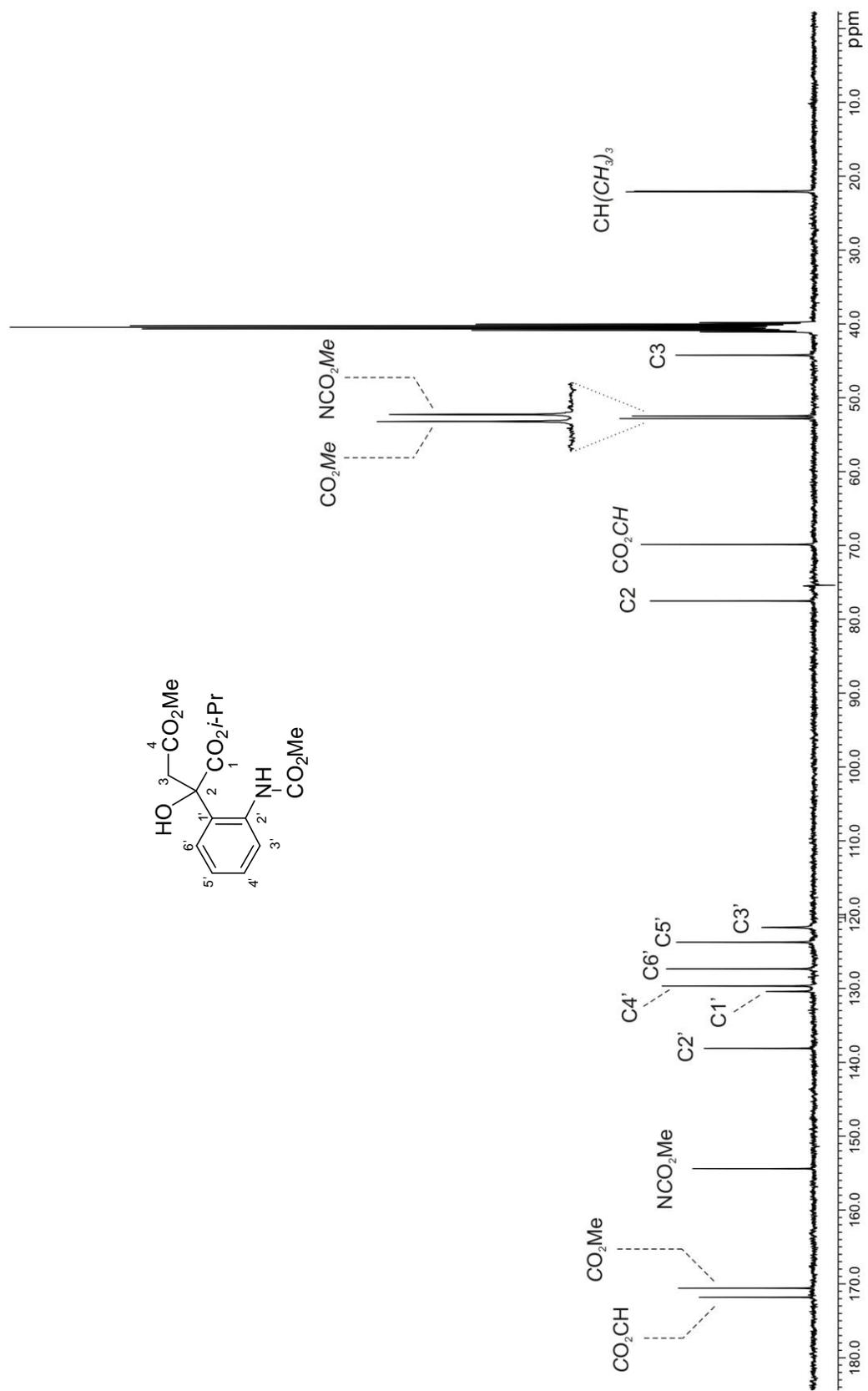


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C de **26c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

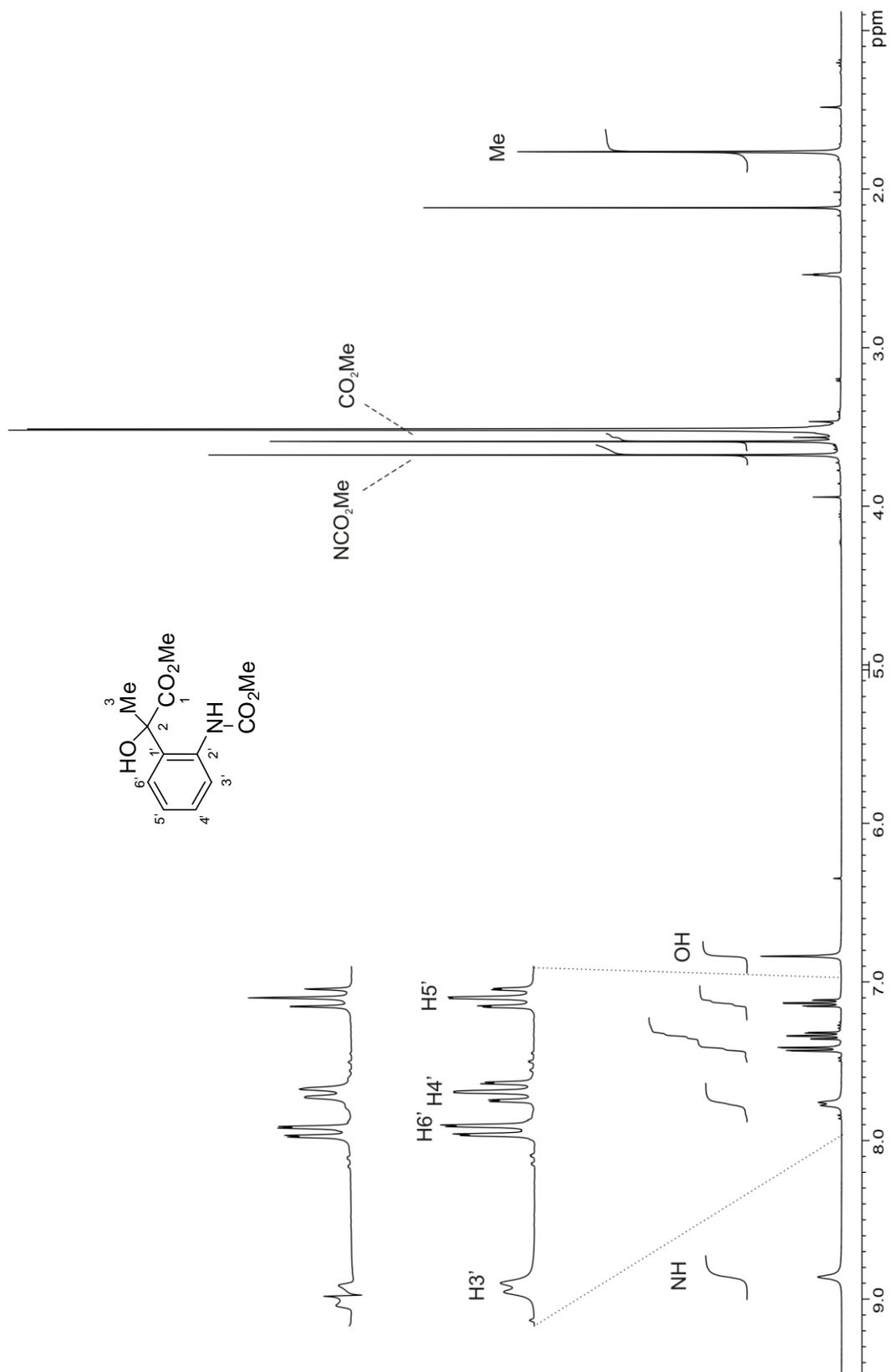


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H de **26e** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

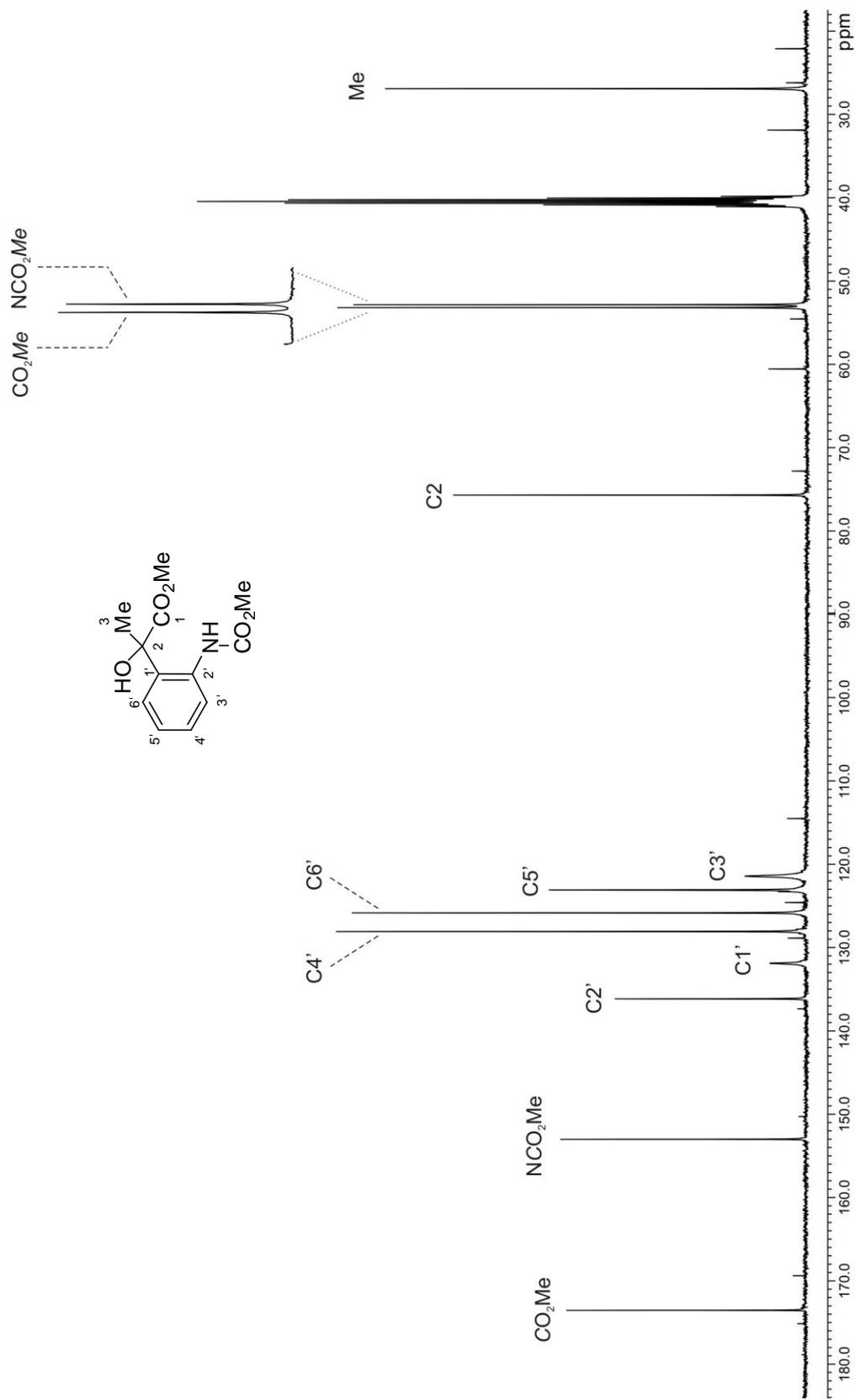


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C de **26e** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

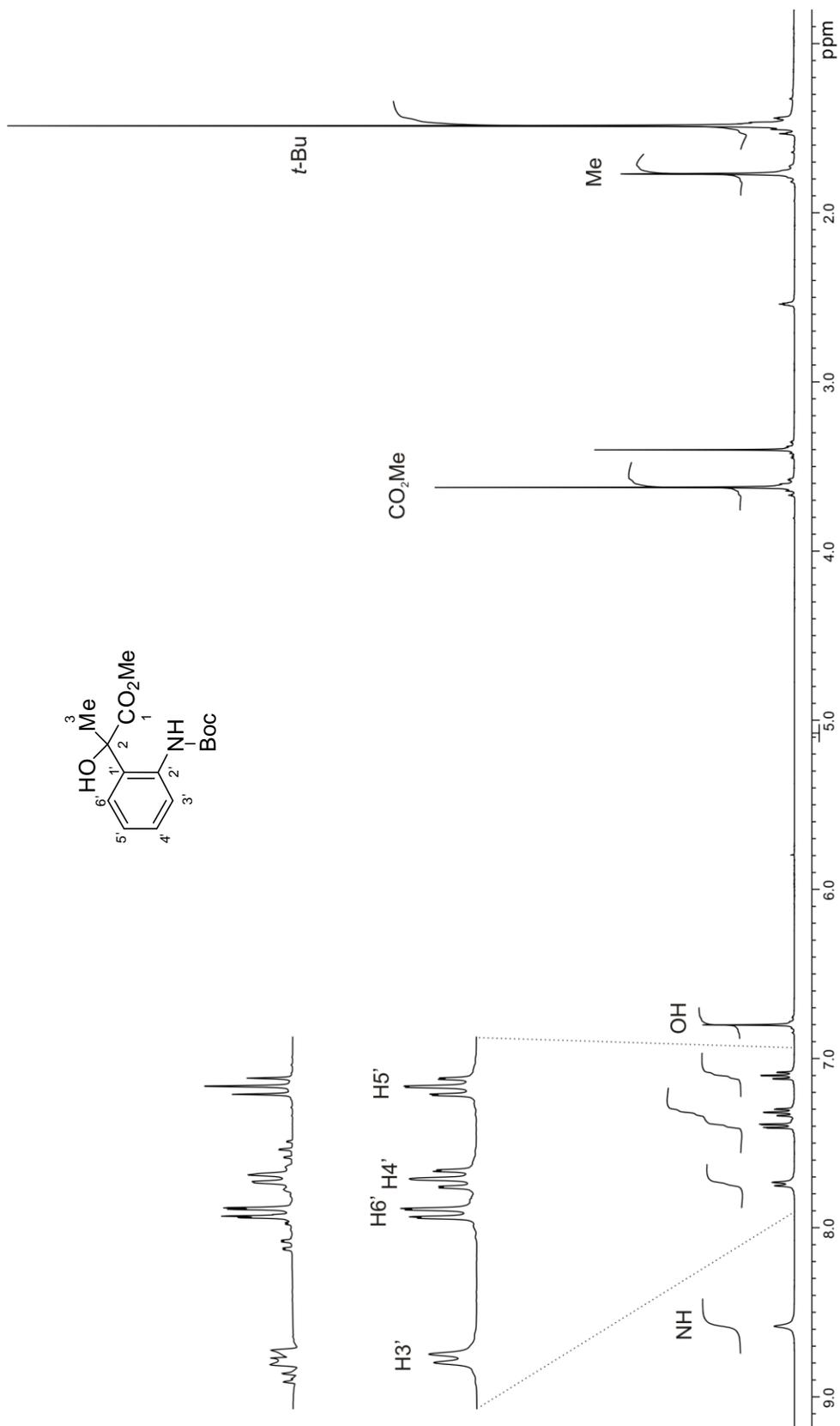


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H de **26f** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

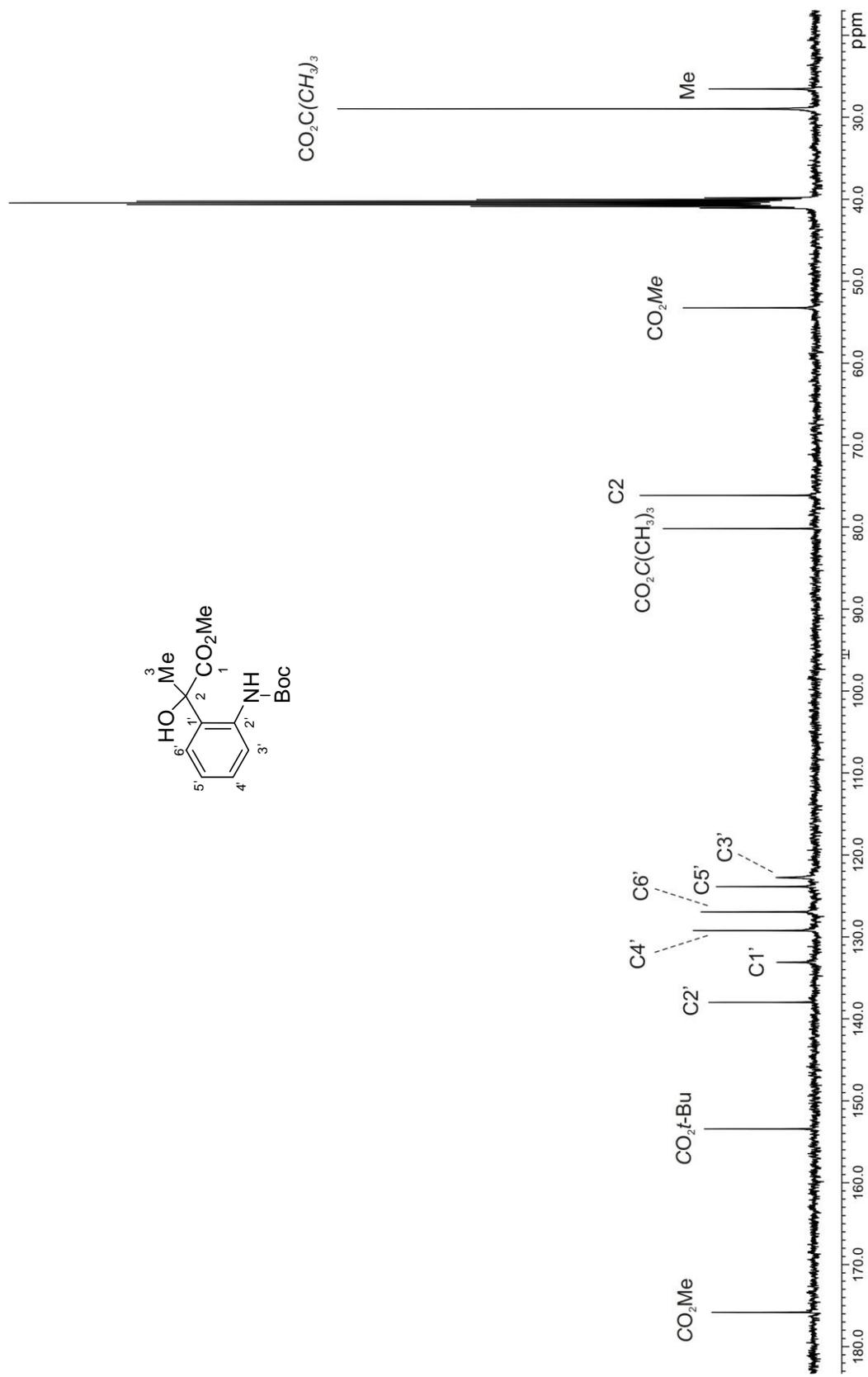


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C de **26f** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

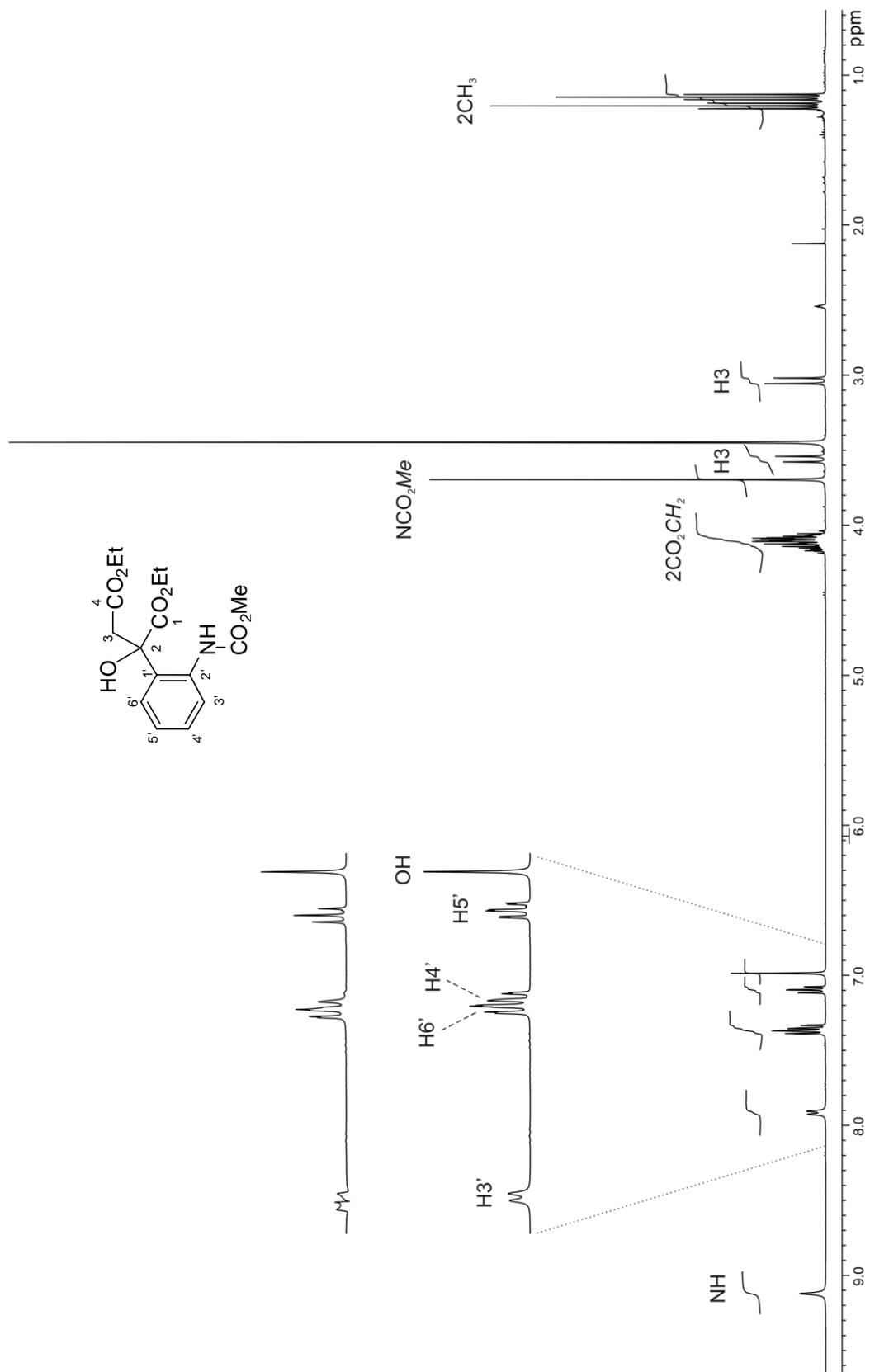


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H de **26g** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

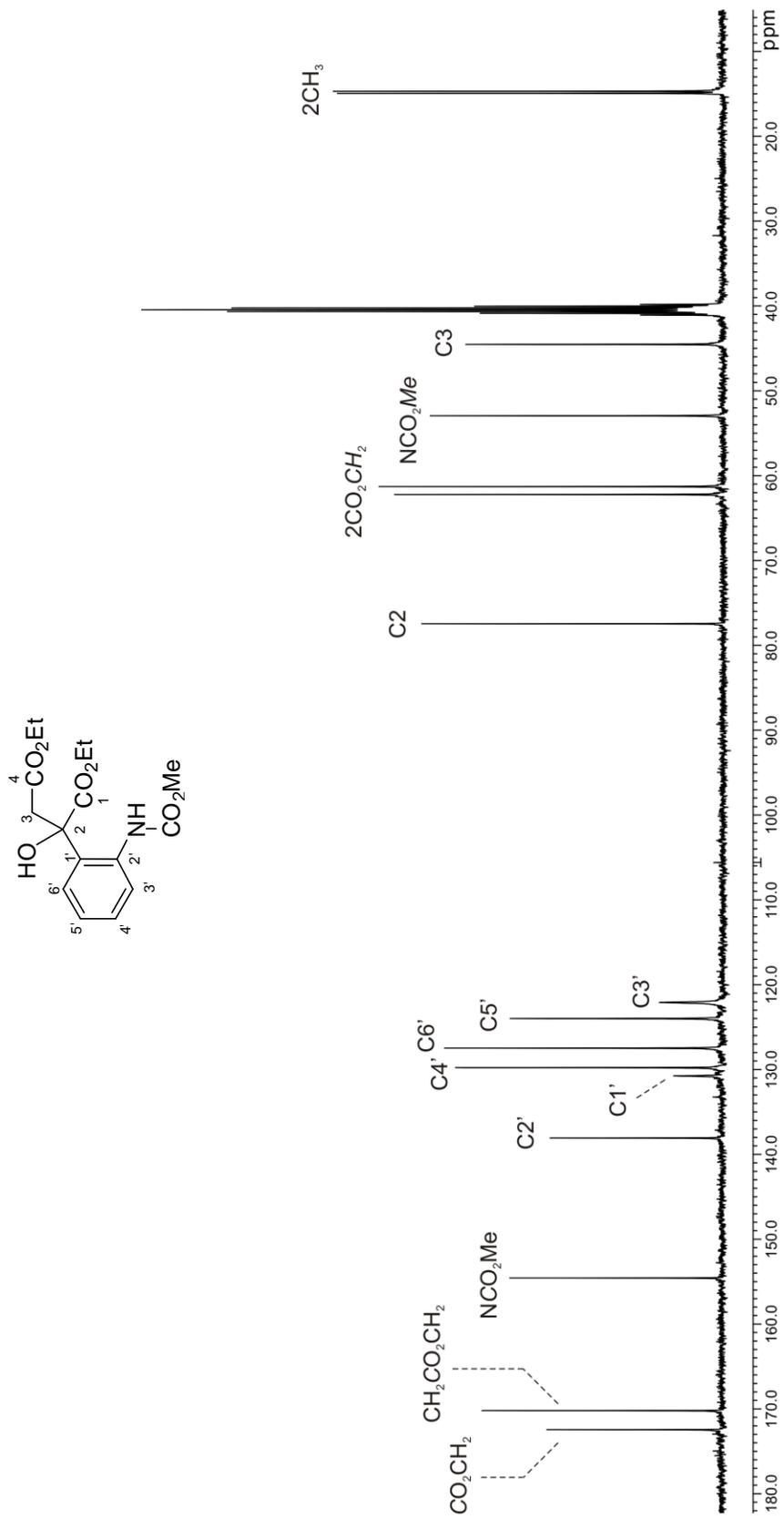


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C de **26g** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

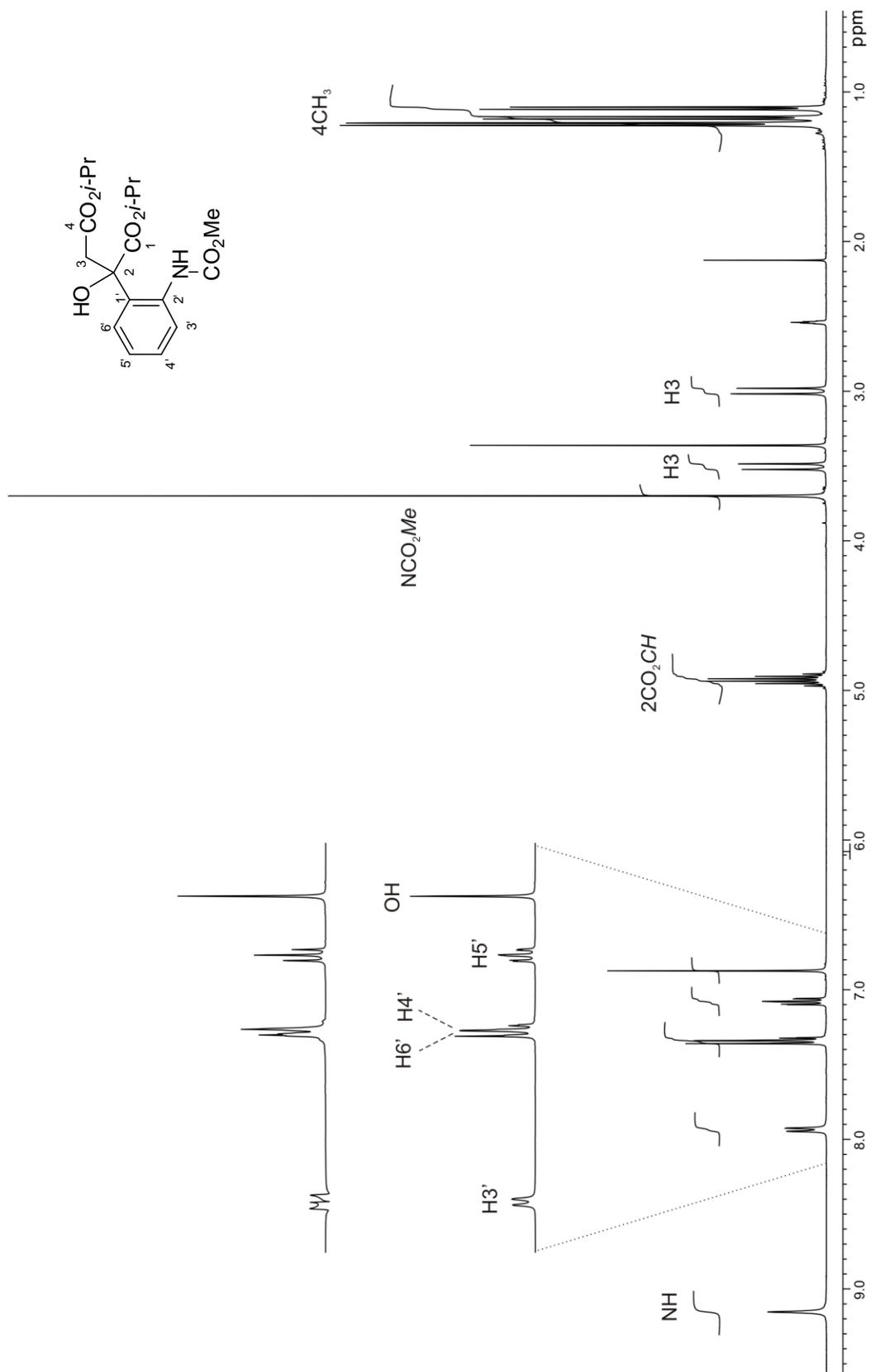


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H de **25h** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

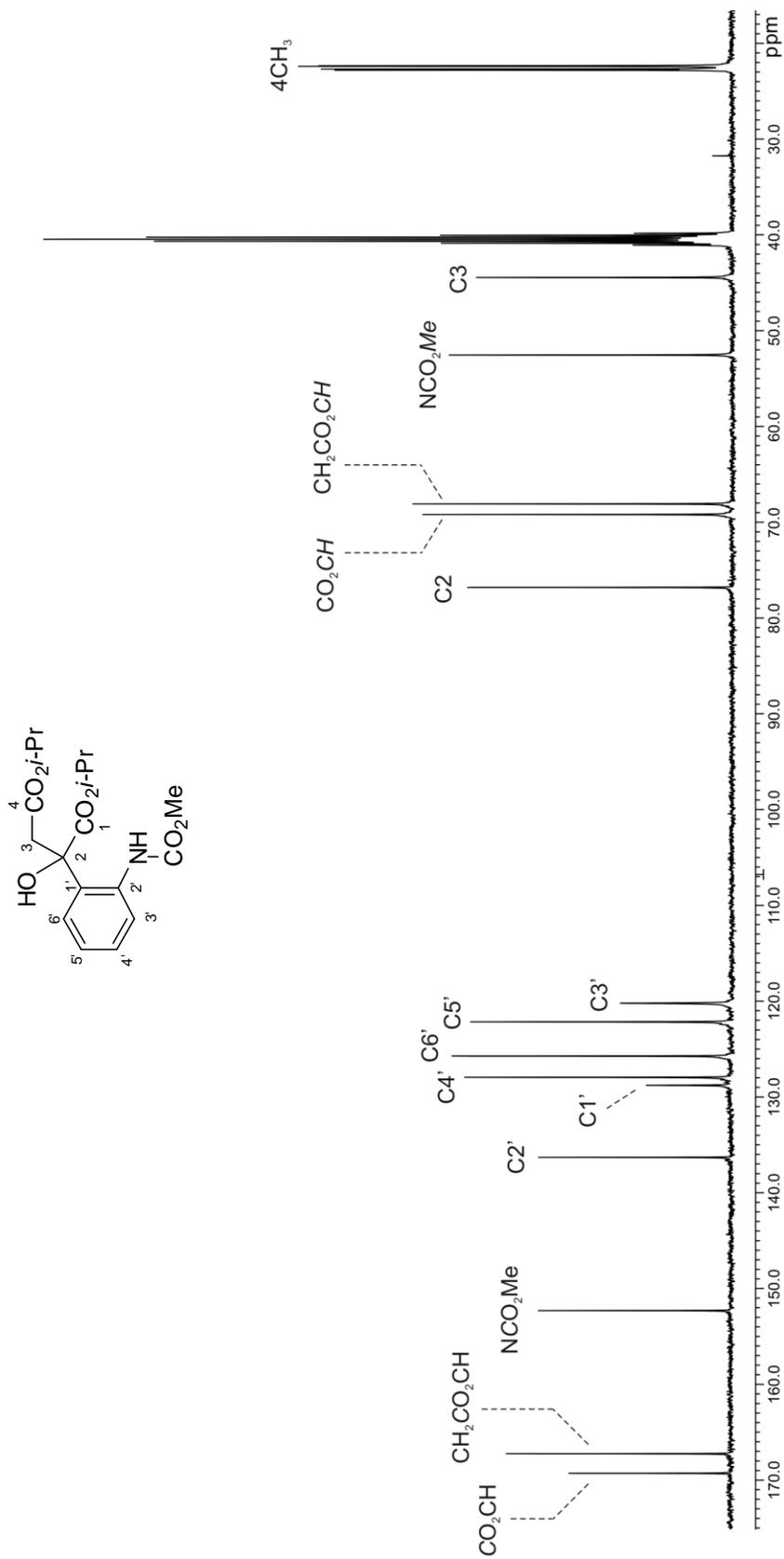


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C de **25h** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

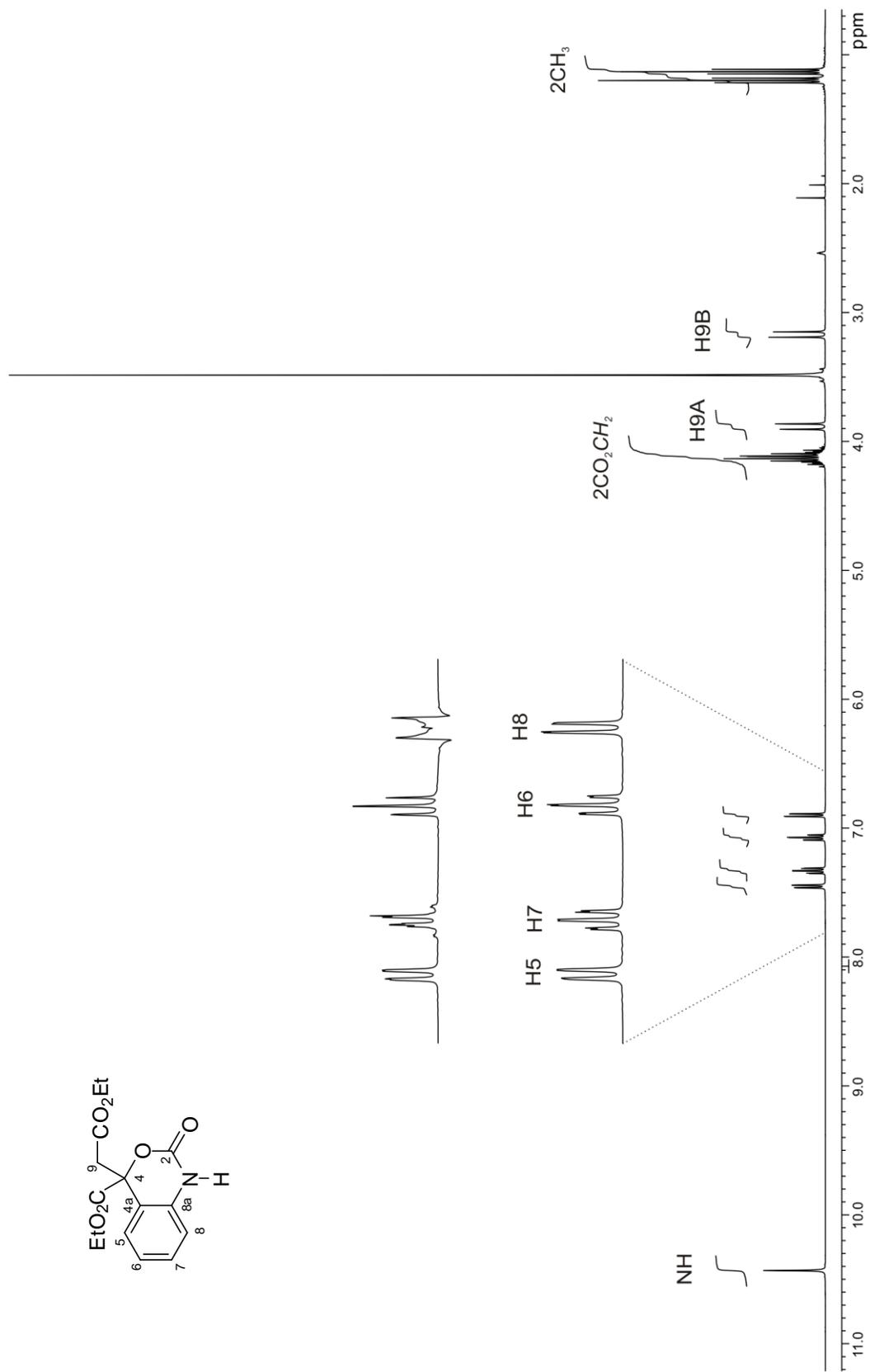


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H de **27c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

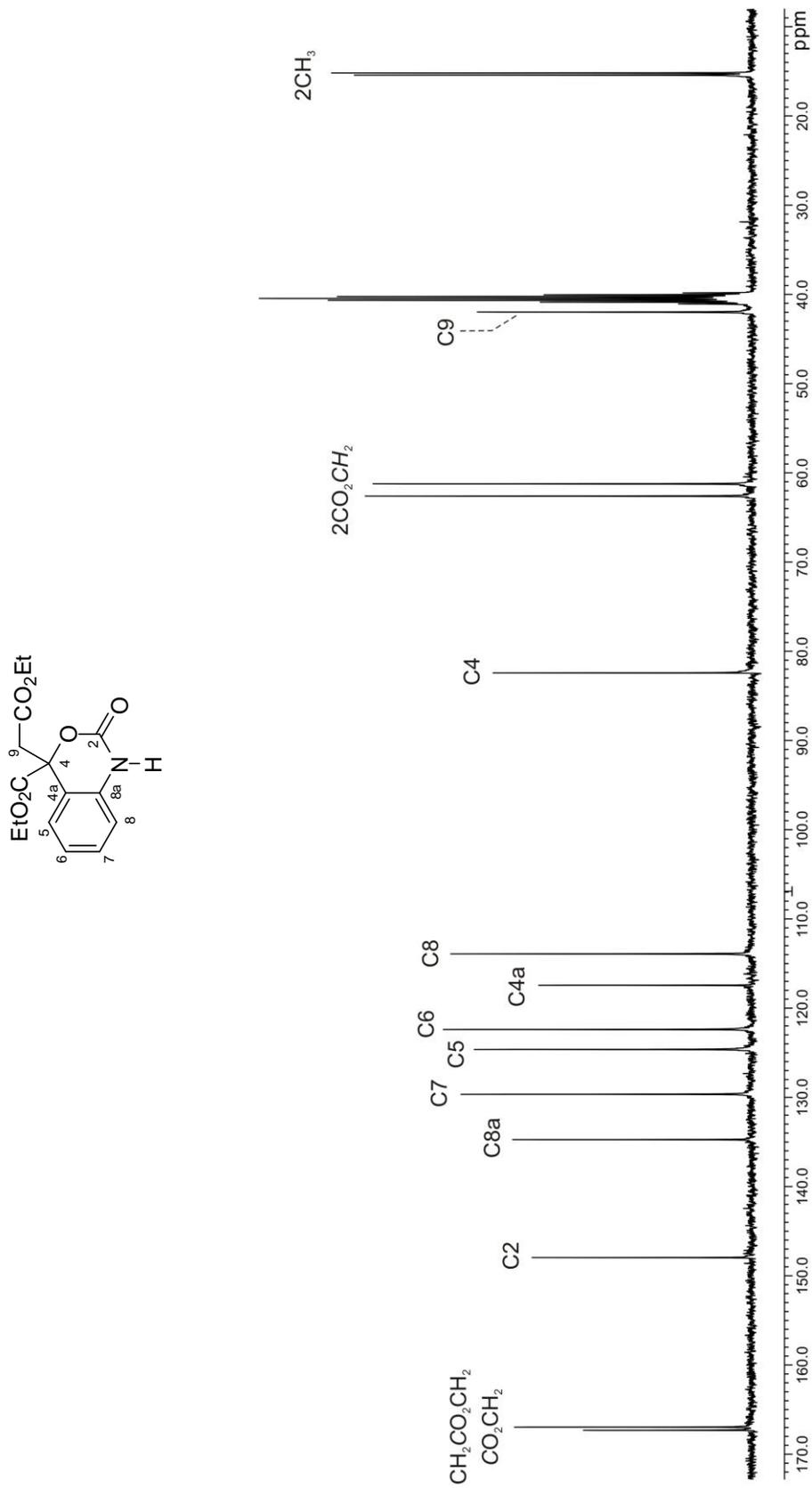


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C de **27c** en DMSO- d_6 a 100 MHz.

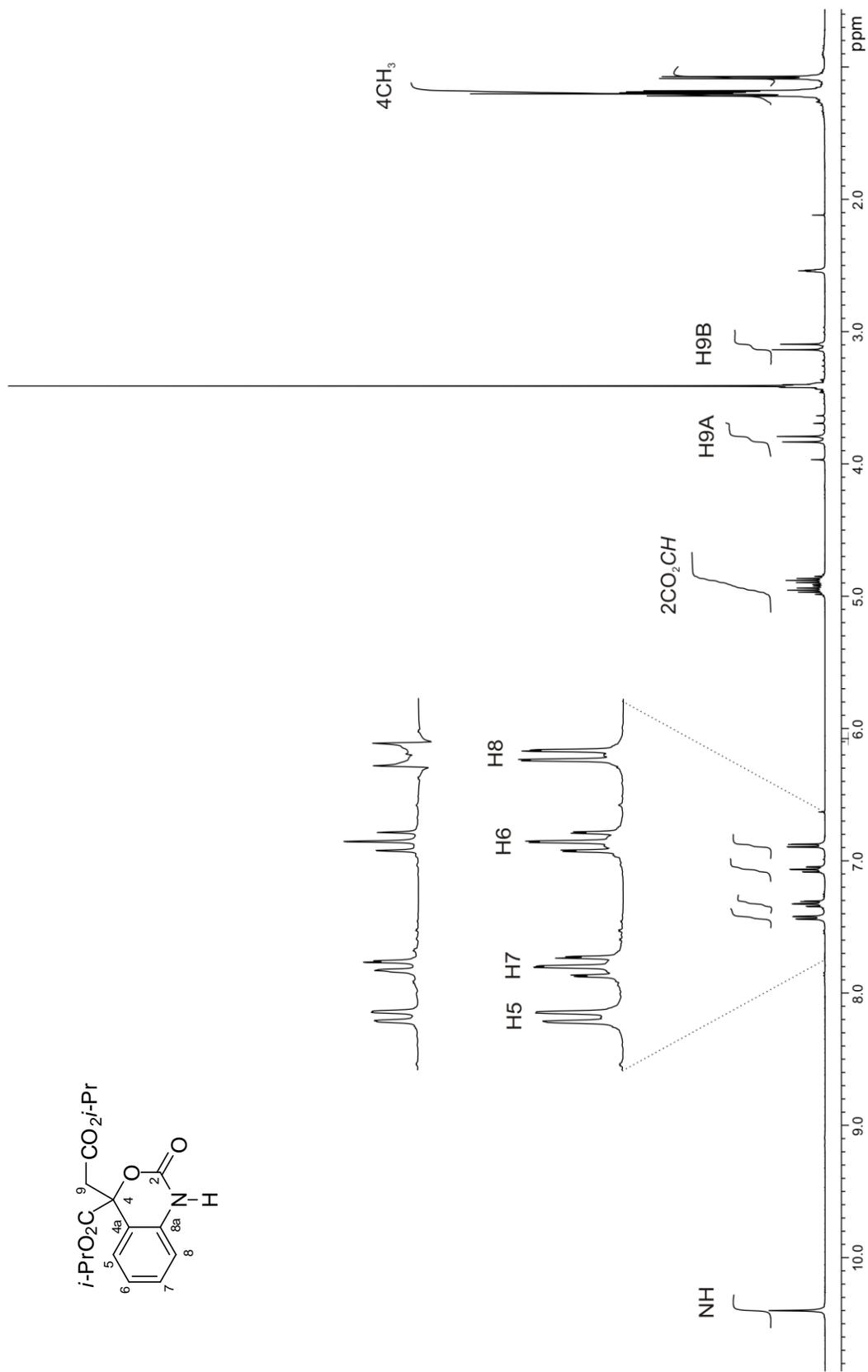


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H de **27d** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

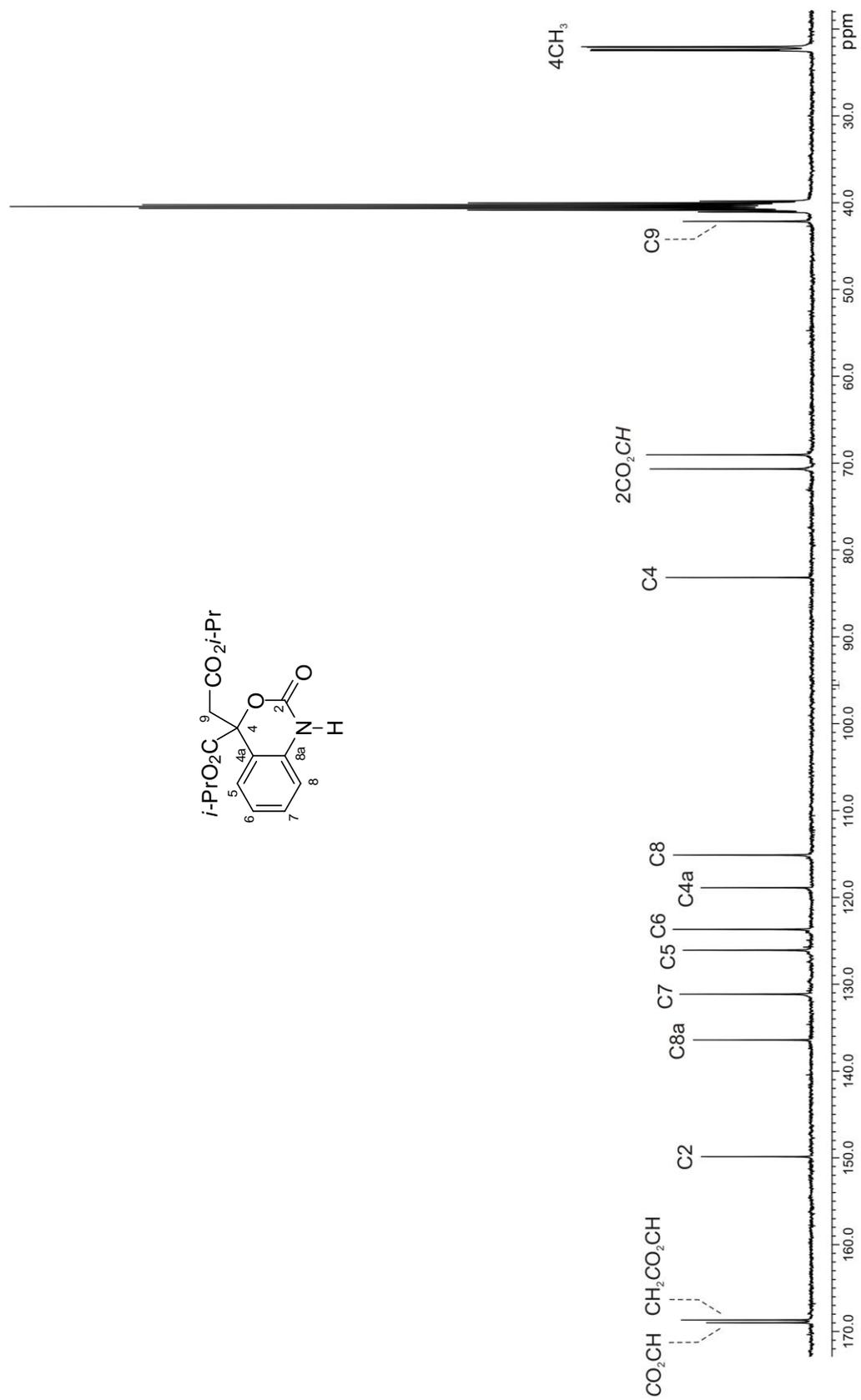


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C de **27d** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

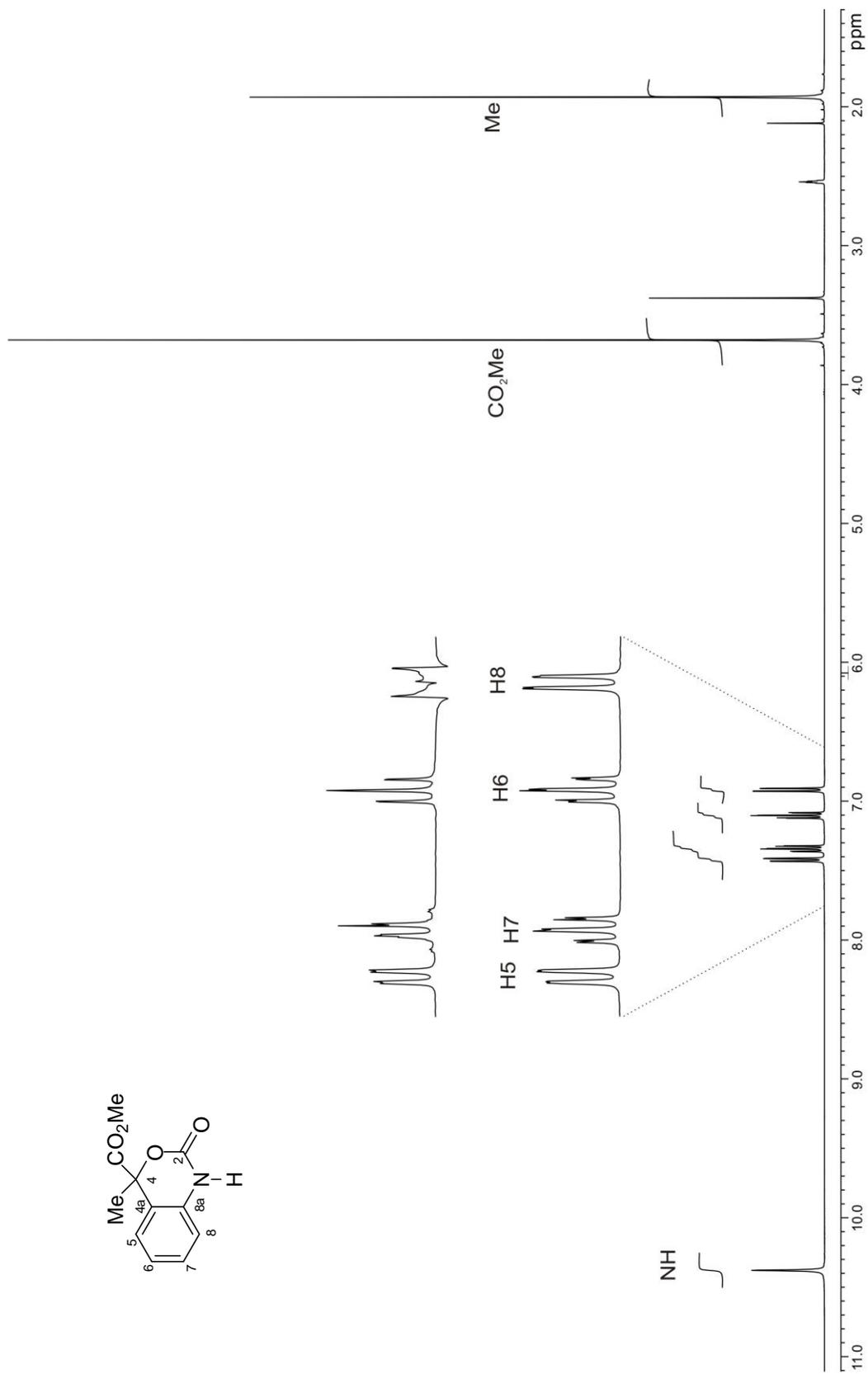


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H de **27e** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

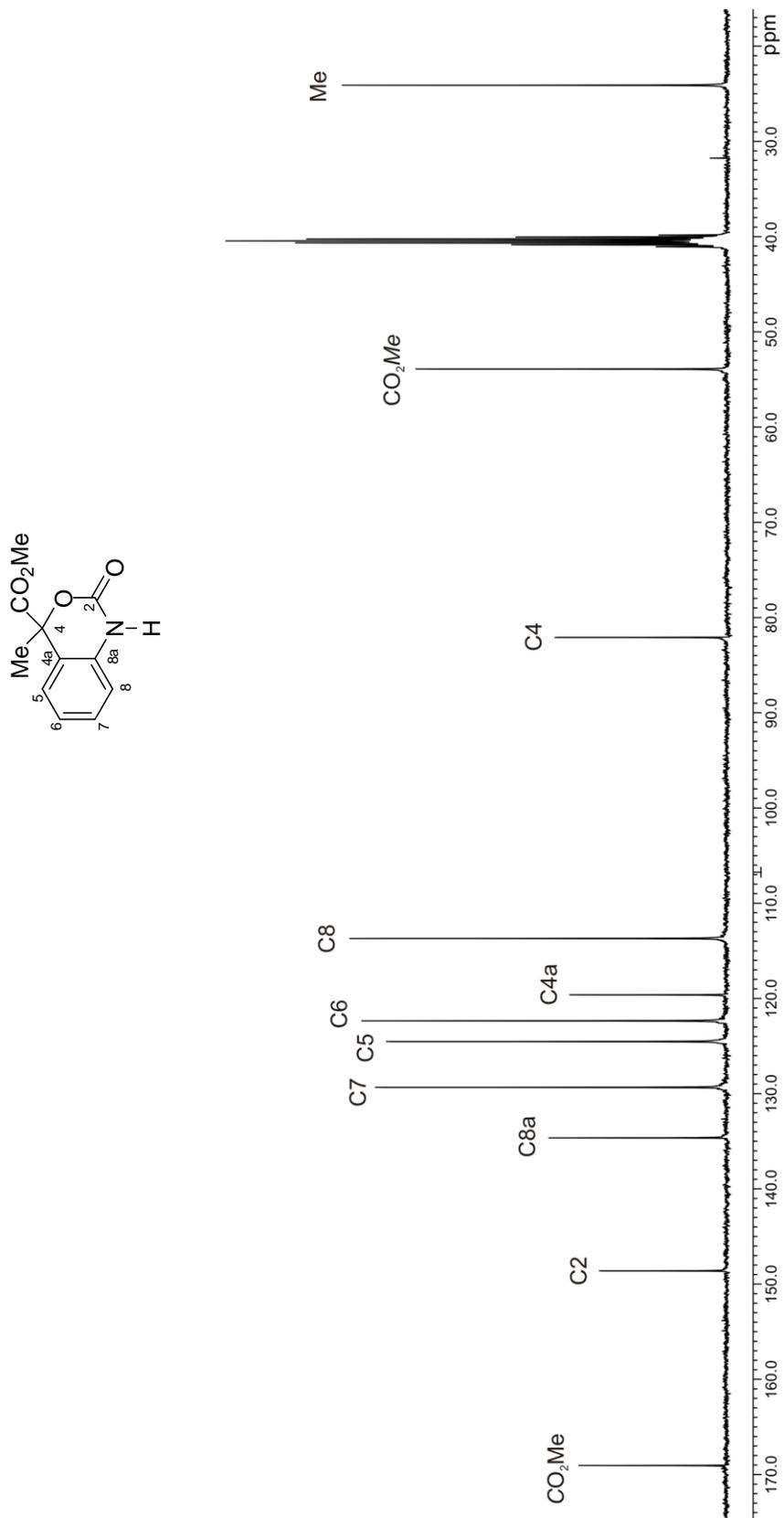


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C de **27e** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

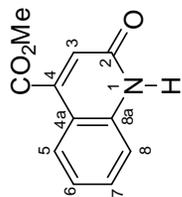
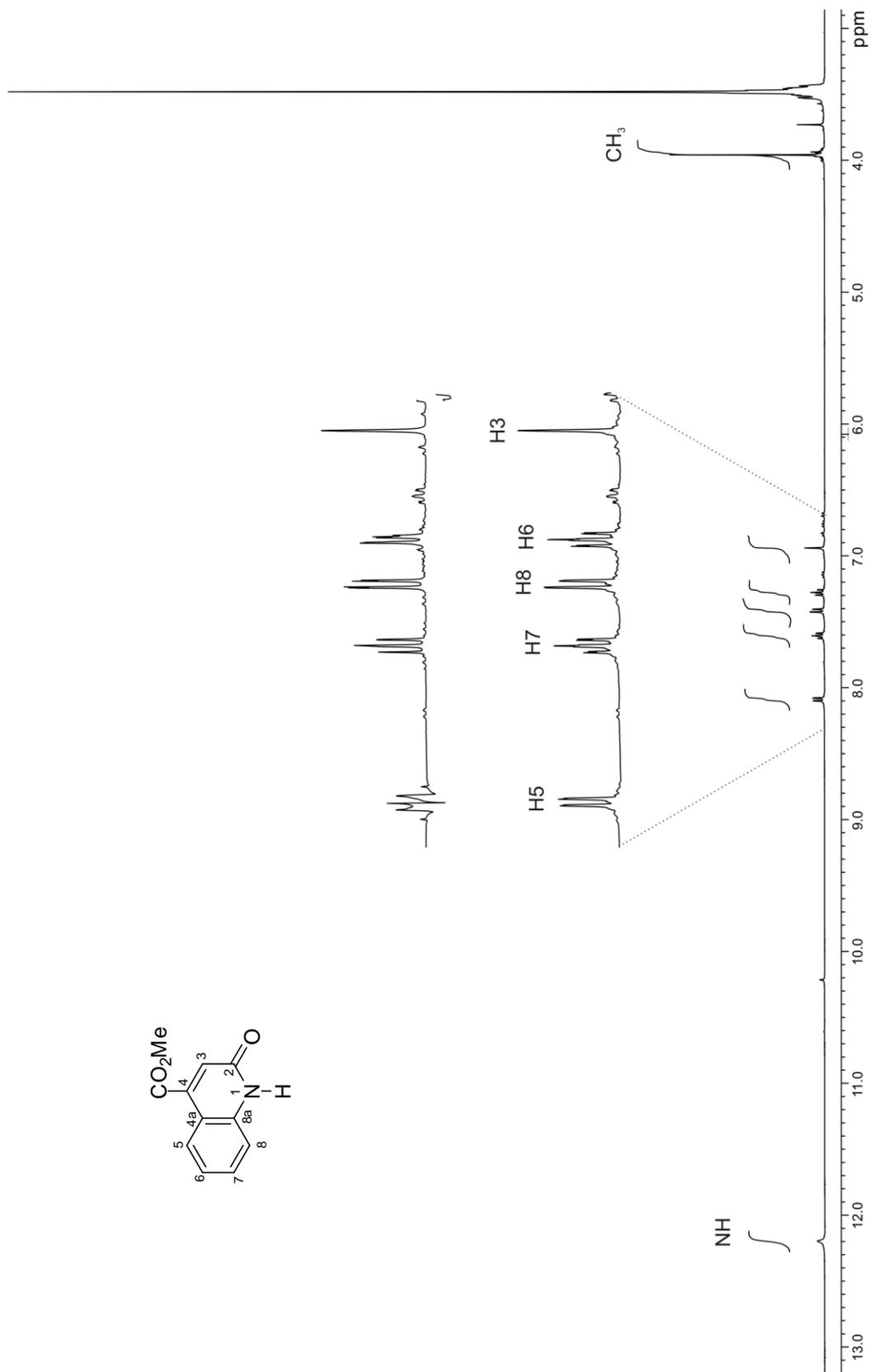


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H de **32a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

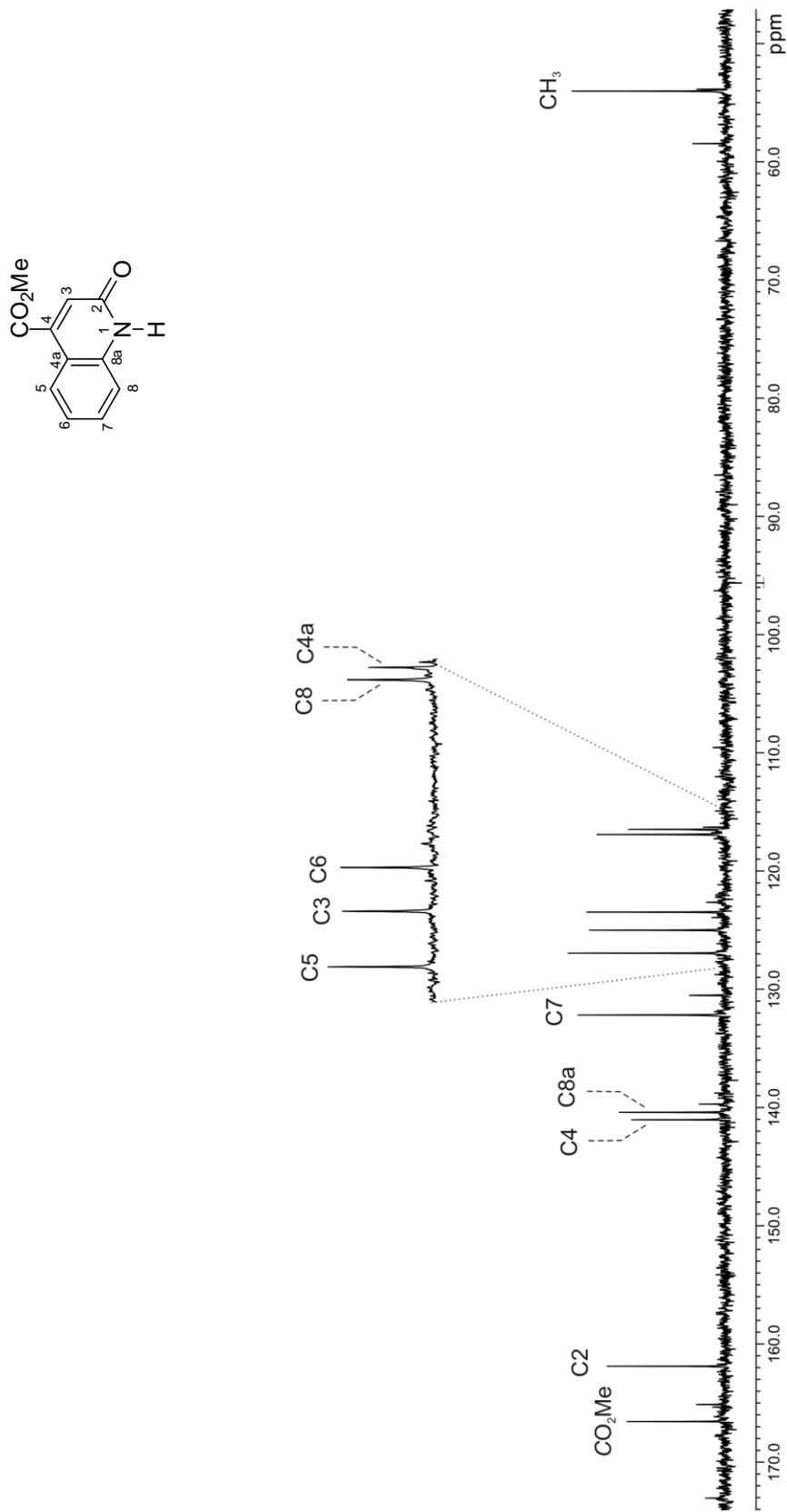


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C de **32a** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

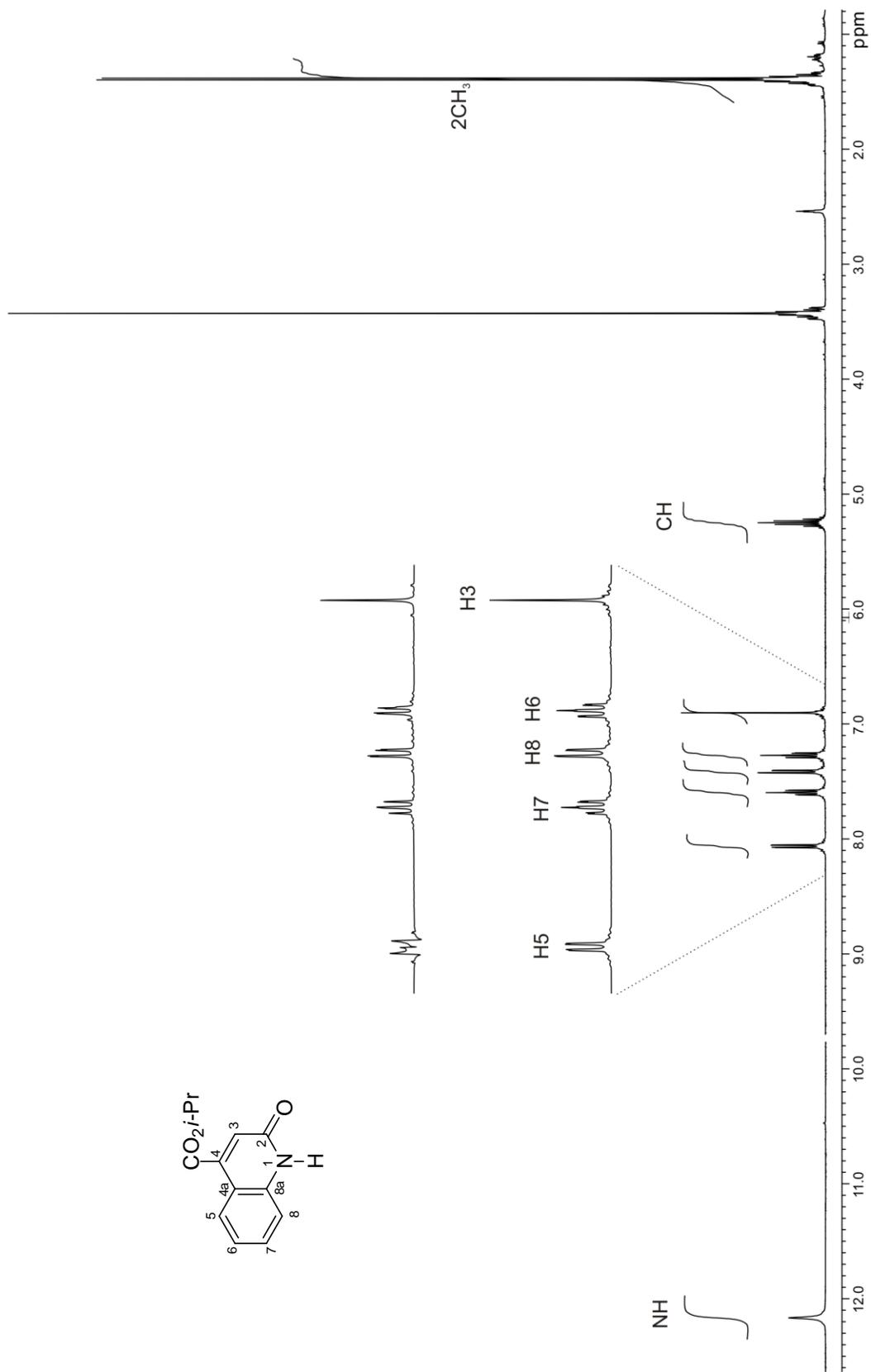


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H de **32c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

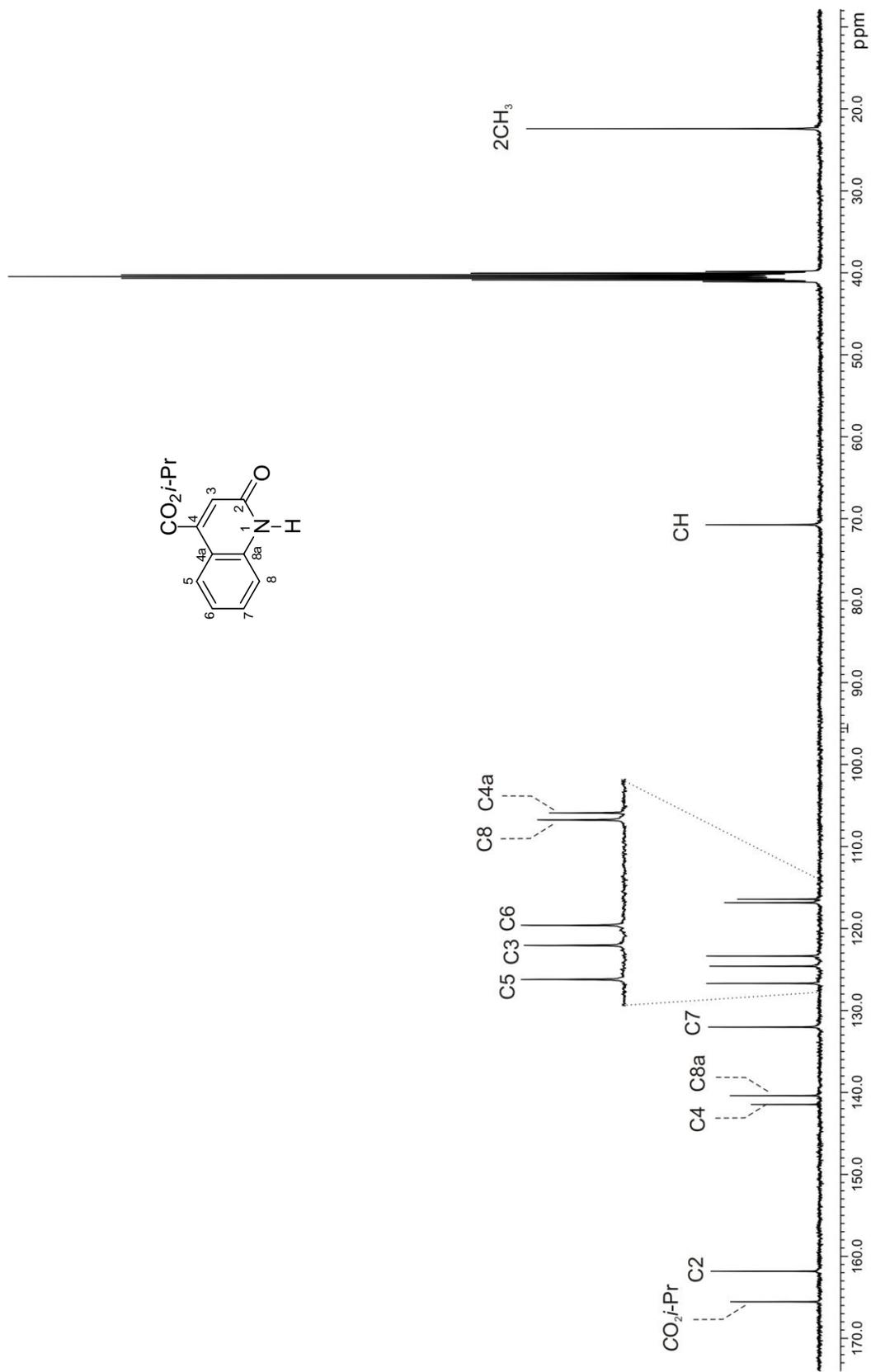


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C de **32c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

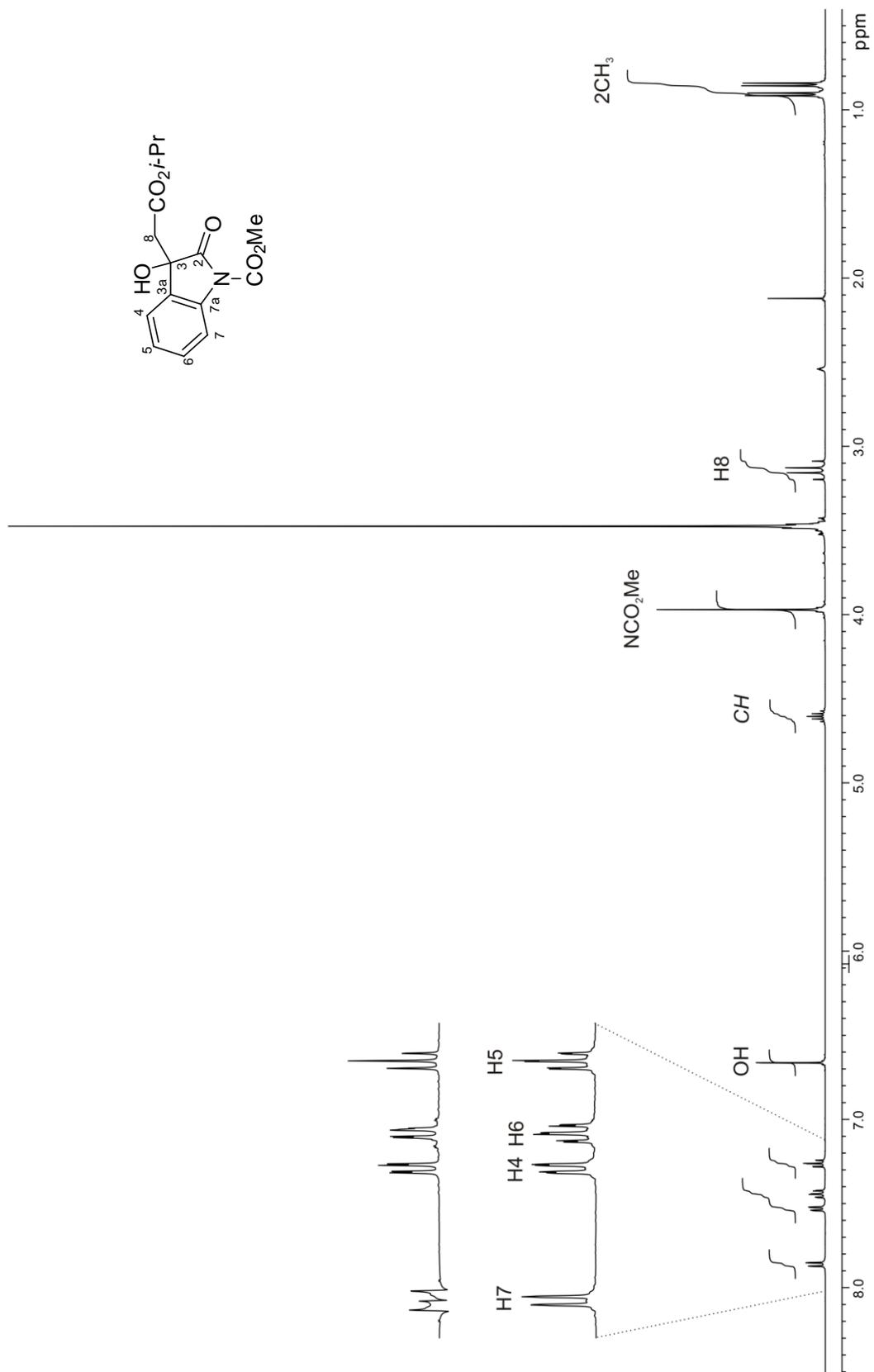


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H de **44c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

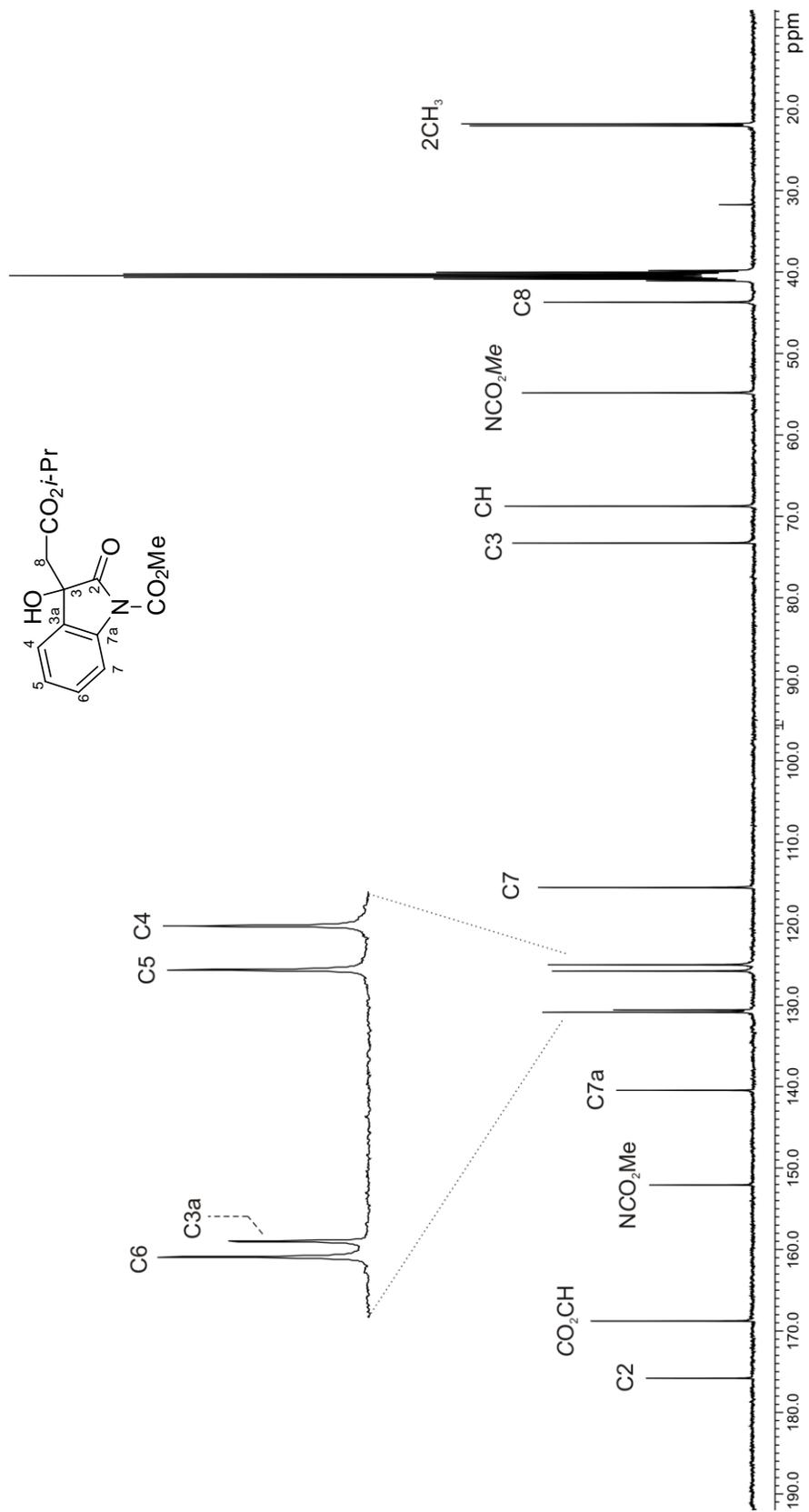


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C de **44c** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

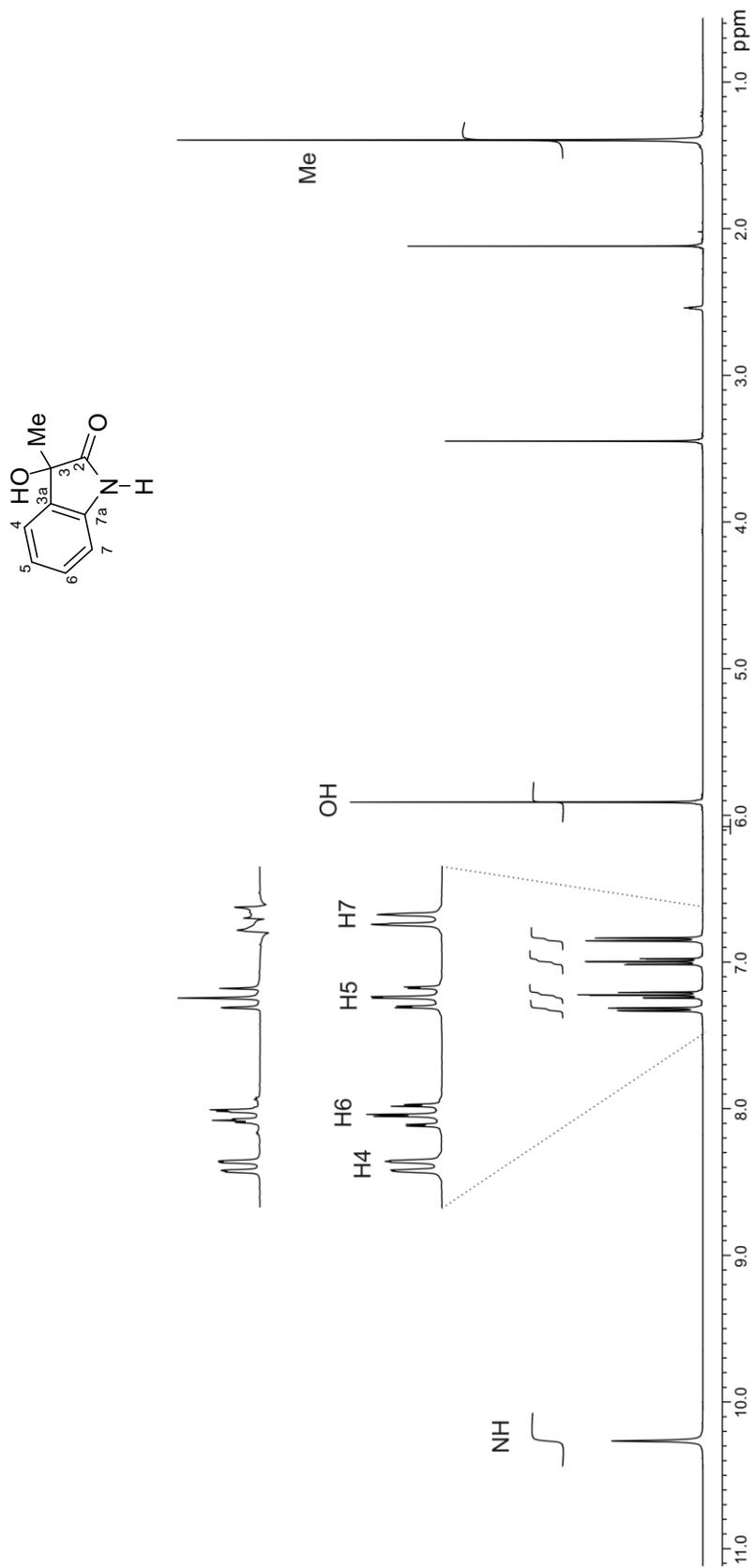


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H de **44d** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

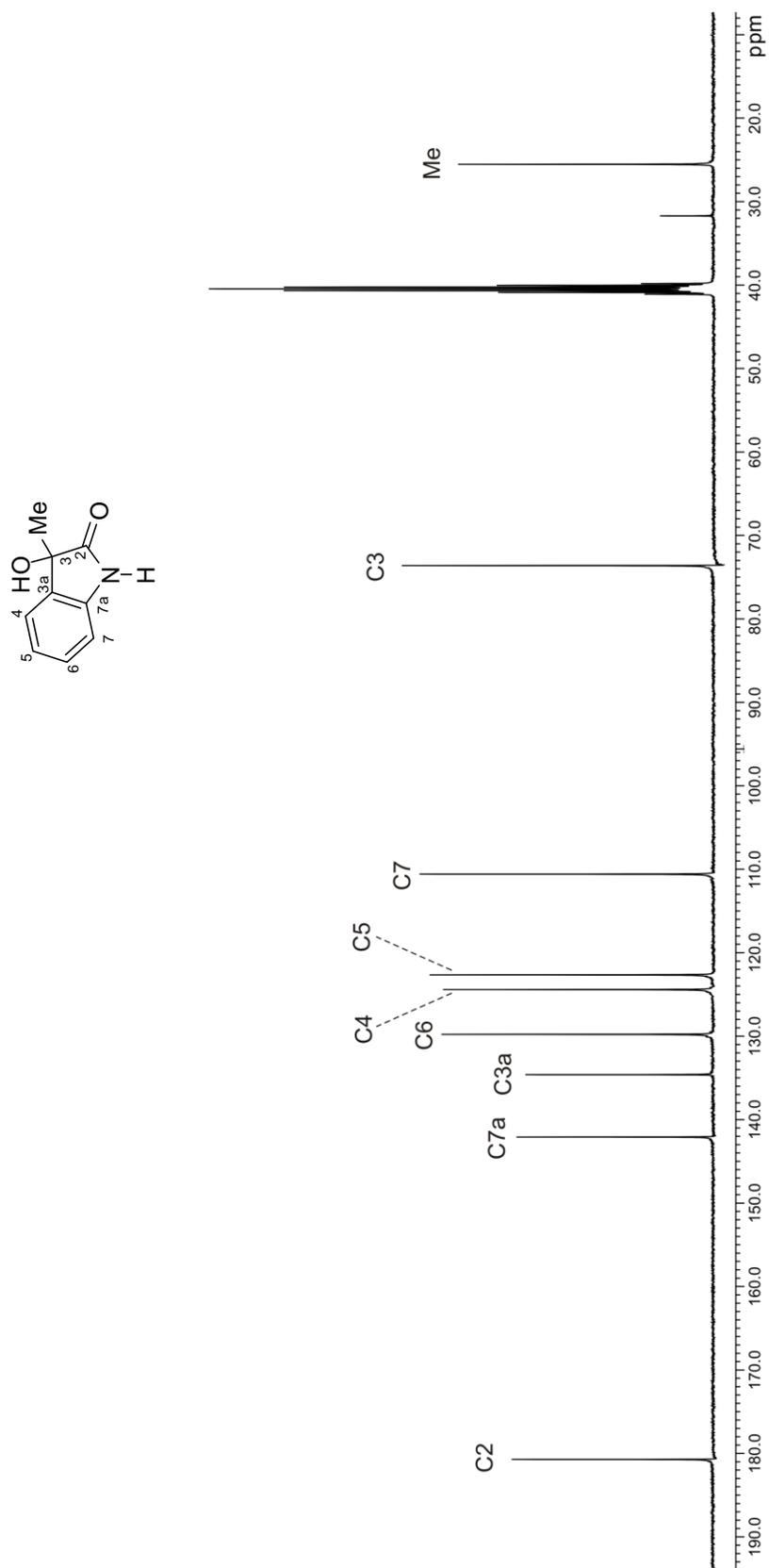


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C de **44d** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

Tabla 11. Datos cristalográficos para los compuestos **25b**, **26a-c**

Parámetro de cristal	25b	26a	26b	26c
Fórmula	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄	C ₁₄ H ₁₇ N O ₇	C ₁₅ H ₁₉ N O ₇	C ₁₆ H ₂₁ N O ₇
Tamaño (mm ³)	0.30 x 0.28 x 0.16	0.49 x 0.42 x 0.32	0.34 x 0.30 x 0.30	0.34 x 0.28 x 0.28
Sistema cristalográfico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	10.6352(6)	11.7106(8)	11.0758(12)	8.116(4)
<i>b</i> (Å)	5.1542(9)	7.7626(12)	8.5619(14)	15.076(2)
<i>c</i> (Å)	19.2451(13)	16.5836(18)	17.059(4)	14.482(4)
α	90	90	90	90
β	90.491(6)	90.975(3)	91.715(17)	102.05(4)
γ	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	1054.9(2)	1507.3(3)	1616.9(5)	1733.0(10)
ρ_{calcd} (gcm ⁻³)	1.393	1.372	1.336	1.301
<i>Z</i>	4	4	4	4
Colección de datos				
μ (mm ⁻¹)	0.904(Cu K α)	0.111(Mo K α)	0.906(Cu K α)	0.866(Cu K α)
<i>T</i> (K)	293	293	293	293
Intervalo de 2 θ (°)	4.60-59.92	1.74-26.01	3.99-59.91	4.28-59.95
Reflexiones colectadas	1586	9602	2410	2765
Reflexiones únicas	1511	2961	2317	2527
<i>R</i> _{int} (%)	0.0118	0.0524	0.0382	0.0001
Reflexiones observadas	1439 \geq 4 σ (<i>I</i>)	1787 \geq 4 σ (<i>I</i>)	2087 \geq 4 σ (<i>I</i>)	2387 \geq 4 σ (<i>I</i>)
Parámetros	149	207	226	229
<i>R</i> (%), <i>R</i> _w (%)	5.67, 14.61	8.12, 14.61	5.21, 13.41	4.44, 12.22
ρ_{max} (e Å ⁻³)	0.242	0.230	0.256	0.162

Tabla 11. (Continuación) Datos cristalográficos para los compuestos 26e.g, 27a,c

Parámetro de cristal	26e	26g	27a	27c
Fórmula	C ₁₂ H ₁₅ N O ₅	C ₁₆ H ₂₁ N O ₇	C ₁₃ H ₁₃ N O ₆	C ₁₅ H ₁₇ N O ₆
Tamaño (mm ³)	0.38 x 0.22 x 0.16	0.32 x 0.32 x 0.30	0.38 x 0.34 x 0.26	0.40 x 0.32 x 0.28
Sistema cristalográfico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>a</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	12.672(3)	7.953(2)	6.8731(7)	11.7528(18)
<i>b</i> (Å)	8.2598(7)	13.0881(15)	8.3072(8)	11.0538(9)
<i>c</i> (Å)	12.949(2)	16.637(4)	11.715(2)	12.439(3)
α	90	90	87.666(12)	90
β	111.782(12)	100.10(2)	81.236(14)	107.84(2)
γ	9	90	72.695(10)	90
<i>V</i> (Å ³)	1258.7(4)	1705.0(6)	631.16(14)	1538.2(4)
ρ_{calcd} (gcm ⁻³)	1.336	1.322	1.469	1.275
<i>Z</i>	4	4	2	4
Colección de datos				
μ (mm ⁻¹)	0.884(Cu K α)	0.881(Cu K α)	1.006(Cu K α)	0.849(Cu K α)
<i>T</i> (K)	293	293	293	293
Intervalo de 2 θ (°)	3.68-59.90	4.32-59.90	6.75-59.95	3.95-59.88
Reflexiones colectadas	2013	1958	1971	2356
Reflexiones únicas	1836	1714	1864	2234
<i>R</i> _{int} (%)	0.0141	0.0001	0.0305	0.0223
Reflexiones observadas	1548 <i>I</i> \geq 4 σ (<i>I</i>)	1631 <i>I</i> \geq 4 σ (<i>I</i>)	1810 <i>I</i> \geq 4 σ (<i>I</i>)	2098 <i>I</i> \geq 4 σ (<i>I</i>)
Parámetros	175	225	186	203
<i>R</i> (%), <i>R</i> _w (%)	5.90, 12.24	4.05, 12.45	4.62, 11.41	5.08, 12.84
ρ_{max} (e Å ⁻³)	0.222	0.126	0.244	0.265

Tabla 11. (Continuación) Datos cristalográficos para los compuestos 27d-f, 44d

Parámetro de cristal	27d	27e	27f	44d
Fórmula	C ₁₇ H ₂₁ N O ₆	C ₁₁ H ₁₁ N O ₄	C ₁₅ H ₁₇ N O ₆	C ₉ H ₉ N O ₂
Tamaño (mm ³)	0.45x0.22x0.20	0.28 x 0.22 x 0.20	0.20 x 0.17 x 0.12	0.43 x 0.16 x 0.14
Sistema cristalográfico	Octorrómbico	Triclinico	Monoclinico	Monoclinico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	14.1317(7)	6.5251(10)	15.3348(16)	9.000
<i>b</i> (Å)	15.3193(11)	7.9980(8)	8.9980(8)	10.709
<i>c</i> (Å)	16.2128(7)	11.3310(13)	11.157(4)	10.973
α	90	104.63	90	90
β	90	101.098(14)	89.819(18)	101.85
γ	90	103.860(15)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	3509.9(3)	534.98(12)	1539.4(6)	1035.0
ρ_{calcd} (gcm ⁻³)	1.209	1.455	1.123	1.047
<i>Z</i>	8	2	4	4
Colección de datos				
μ (mm ⁻¹)	0.089(Mo K α)	0.767(Cu K α)	0.078(Mo K α)	0.075(Mo K α)
<i>T</i> (K)	293	293	293	293
Intervalo de 2θ (°)	2.94-29.36	6.00-59.94	3.20-29.36	2.99-29.39
Reflexiones colectadas	21776	1725	9094	14027
Reflexiones únicas	4469	1583	3539	2146
R_{int} (%)	0.0275	0.0078	0.0525	0.0259
Reflexiones observadas	3093 $I \geq 4\sigma(I)$	1475 $I \geq 4\sigma(I)$	2030 $I \geq 4\sigma(I)$	1571 $I \geq 4\sigma(I)$
Parámetros	234	152	221	119
<i>R</i> (%), <i>R_w</i> (%)	7.21, 10.85	4.26, 10.49	11.83, 21.30	7.76, 16.71
ρ_{max} (e Å ⁻³)	0.222	0.219	0.263	0.243

Tabla 12. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **25b**.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	8381(2)	2268(4)	462(1)	37(1)
C(3)	9024(2)	3773(4)	1054(1)	39(1)
C(3A)	8160(2)	3293(5)	1648(1)	44(1)
C(4)	8240(3)	4195(6)	2324(1)	66(1)
C(5)	7370(3)	3339(7)	2800(2)	74(1)
C(6)	6448(3)	1623(6)	2604(2)	66(1)
C(7)	6349(2)	708(6)	1929(1)	55(1)
C(7A)	7223(2)	1572(4)	1458(1)	41(1)
C(8)	6634(2)	-978(5)	402(1)	47(1)
C(9)	6266(3)	-3220(6)	-636(2)	68(1)
C(10)	10332(2)	2655(5)	1180(1)	49(1)
N(1)	7343(2)	956(4)	733(1)	39(1)
O(2)	8716(2)	2255(3)	-132(1)	51(1)
O(3)	9082(2)	6437(3)	880(1)	50(1)
O(8)	5864(2)	-2240(5)	702(1)	82(1)
O(9)	6921(2)	-1190(4)	-255(1)	57(1)

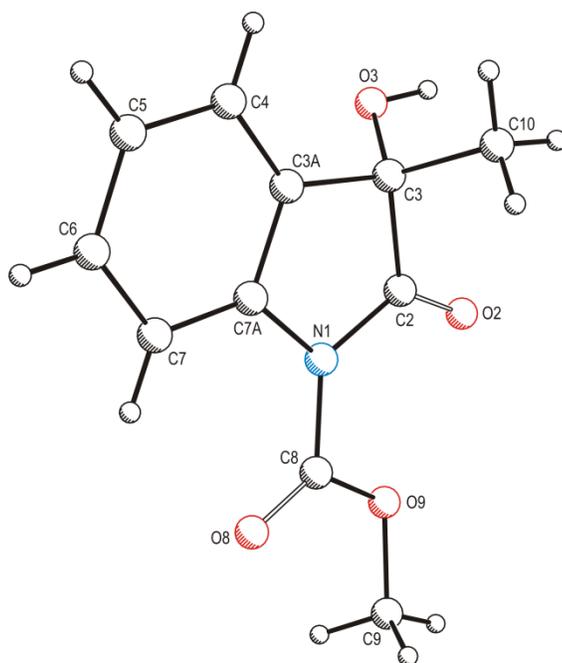


Tabla 13. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **26a**.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4212(2)	2256(3)	7528(2)	56(1)
C(2)	5236(2)	2680(3)	7186(2)	60(1)
C(3)	5392(2)	2443(3)	6372(2)	55(1)
C(4)	4512(2)	1784(3)	5901(2)	47(1)
C(5)	3463(2)	1326(2)	6227(1)	38(1)
C(6)	3323(2)	1557(3)	7061(1)	44(1)
C(7)	2071(2)	750(3)	8195(1)	49(1)
C(8)	548(2)	156(4)	9085(2)	71(1)
C(9)	2503(2)	556(3)	5690(1)	38(1)
C(10)	2733(2)	752(3)	4790(1)	42(1)
C(11)	2396(2)	-1367(3)	5913(1)	45(1)
C(12)	1786(2)	37(3)	4261(1)	43(1)
C(13)	1122(3)	-276(4)	2910(2)	84(1)
C(14)	3323(3)	-4096(3)	5791(2)	87(1)
N(1)	2276(2)	1122(3)	7414(1)	55(1)
O(1)	1471(1)	1440(2)	5881(1)	47(1)
O(2)	2766(1)	624(2)	8742(1)	59(1)
O(3)	935(1)	522(3)	8280(1)	68(1)
O(4)	1638(2)	-1967(2)	6301(1)	69(1)
O(5)	953(2)	-698(2)	4499(1)	67(1)
O(6)	1992(2)	304(2)	3492(1)	65(1)
O(7)	3272(1)	-2252(2)	5627(1)	62(1)

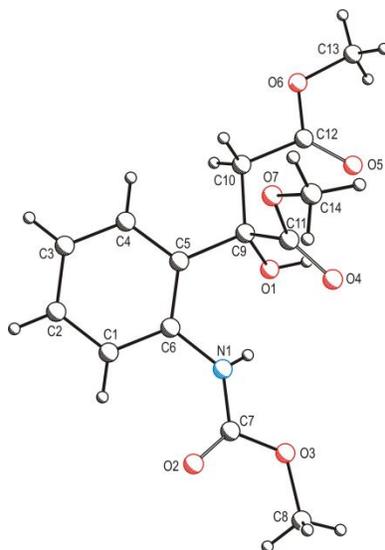


Tabla 14. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **26b**.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1685(2)	2028(2)	2994(1)	55(1)
C(2)	1472(2)	1623(2)	3778(1)	49(1)
C(3)	364(2)	2028(3)	4076(1)	62(1)
C(4)	-498(2)	2822(3)	3634(2)	77(1)
C(5)	-255(2)	3247(3)	2877(1)	78(1)
C(6)	820(2)	2861(3)	2562(1)	68(1)
C(7)	2947(2)	1217(3)	1903(1)	64(1)
C(8)	4455(3)	438(5)	1041(2)	122(1)
C(9)	2434(2)	774(2)	4282(1)	48(1)
C(10)	2151(2)	779(2)	5157(1)	52(1)
C(11)	3090(2)	-29(2)	5651(1)	57(1)
C(12)	3738(3)	-554(5)	6961(2)	111(1)
C(13)	2504(2)	-918(2)	3974(1)	56(1)
C(14A)	2070(20)	-3360(20)	3996(16)	78(1)
C(14B)	1432(4)	-3361(3)	3917(2)	78(1)
C(15A)	1020(20)	-4280(20)	4359(14)	90(1)
C(15B)	2099(3)	-4370(3)	4478(2)	90(1)
N(1)	2787(2)	1633(2)	2660(1)	66(1)
O(7)	2178(1)	1135(2)	1389(1)	73(1)
O(8)	4110(1)	899(3)	1812(1)	98(1)
O(9)	3543(1)	1554(2)	4176(1)	58(1)
O(11)	3931(2)	-749(2)	5415(1)	86(1)
O(12)	2877(2)	134(2)	6401(1)	87(1)
O(13)	3301(2)	-1403(2)	3586(1)	83(1)
O(14)	1537(2)	-1730(2)	4172(1)	71(1)

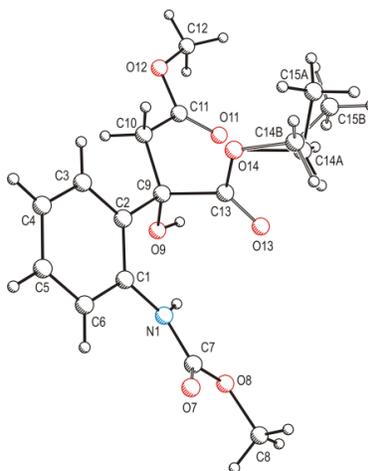


Tabla 15. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **26c**.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4327(2)	3115(1)	7950(1)	51(1)
C(2)	3971(2)	2819(1)	7008(1)	48(1)
C(3)	3222(3)	1991(2)	6825(2)	64(1)
C(4)	2832(3)	1475(2)	7532(2)	76(1)
C(5)	3164(3)	1775(2)	8442(2)	72(1)
C(6)	3905(3)	2589(2)	8652(2)	62(1)
C(7)	6017(3)	4222(1)	9001(1)	56(1)
C(8)	7526(4)	5451(2)	9744(2)	83(1)
C(9)	4420(2)	3364(1)	6195(1)	46(1)
C(10)	6314(2)	3221(1)	6233(1)	48(1)
C(11)	9101(3)	3774(2)	6834(2)	78(1)
C(12)	9585(3)	4416(3)	6153(2)	108(1)
C(13)	9833(3)	3975(3)	7847(2)	110(1)
C(14)	3451(3)	3053(1)	5230(1)	56(1)
C(15)	3868(2)	3576(1)	4434(1)	50(1)
C(16)	3201(3)	3782(2)	2786(2)	74(1)
N(1)	5052(2)	3959(1)	8174(1)	59(1)
O(7)	6379(2)	3802(1)	9711(1)	83(1)
O(8)	6521(2)	5061(1)	8915(1)	75(1)
O(9)	4030(2)	4269(1)	6333(1)	48(1)
O(10)	6836(2)	2601(1)	5869(1)	73(1)
O(11)	7261(2)	3837(1)	6729(1)	63(1)
O(15)	4923(2)	4151(1)	4516(1)	60(1)
O(16)	2944(2)	3323(1)	3618(1)	71(1)

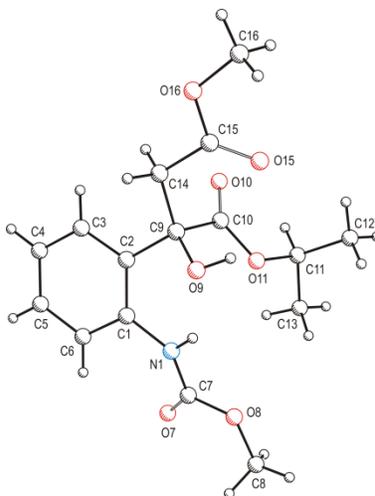


Tabla 16. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **26e**.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4633(2)	3723(2)	7989(2)	43(1)
C(2)	5161(2)	3857(2)	7211(2)	41(1)
C(3)	5409(2)	5402(3)	6943(2)	53(1)
C(4)	5164(2)	6771(3)	7418(2)	66(1)
C(5)	4668(2)	6613(3)	8186(2)	67(1)
C(6)	4403(2)	5105(3)	8476(2)	58(1)
C(7)	3641(2)	1766(3)	8766(2)	47(1)
C(8)	3004(2)	-402(4)	9568(2)	79(1)
C(9)	5444(2)	2359(2)	6666(2)	42(1)
C(10)	4344(2)	1612(3)	5862(2)	45(1)
C(11)	2790(2)	2059(3)	4171(2)	64(1)
C(12)	6225(2)	2706(3)	6030(2)	55(1)
N(1)	4384(2)	2165(2)	8285(2)	49(1)
O(7)	2990(1)	2681(2)	8965(1)	62(1)
O(8)	3712(2)	192(2)	8992(2)	66(1)
O(9)	5951(1)	1120(2)	7470(1)	46(1)
O(10)	3998(2)	313(2)	5950(2)	84(1)
O(11)	3816(1)	2617(2)	5036(1)	62(1)

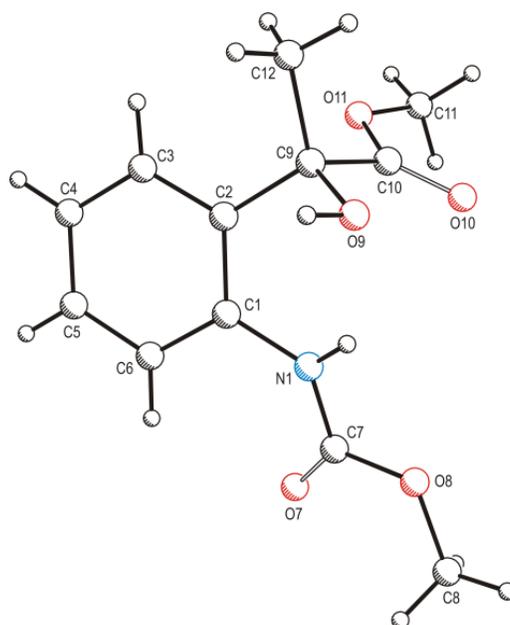


Tabla 17. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **26g**.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	-622(3)	8035(2)	7223(2)	32(1)
C(2)	-436(3)	8288(2)	8041(3)	42(1)
C(3)	-191(4)	7562(2)	8645(2)	59(1)
C(4)	-139(4)	6545(2)	8449(3)	58(1)
C(5)	-350(4)	6264(2)	7649(3)	51(1)
C(6)	-612(3)	6989(2)	7027(2)	37(1)
C(7)	-826(3)	8843(2)	6547(2)	32(1)
C(8)	-563(3)	9927(2)	6905(2)	39(1)
C(9)	-576(3)	10743(2)	6268(3)	44(1)
C(10)	32(4)	12499(2)	6099(2)	66(1)
C(11)	408(5)	13393(2)	6648(2)	74(1)
C(12)	-2597(3)	8736(2)	6014(3)	36(1)
C(13)	-5553(3)	8674(2)	6056(2)	59(1)
C(14)	-5872(3)	7556(2)	6082(3)	72(1)
C(15)	-1843(3)	5893(2)	5888(3)	44(1)
C(16)	-2698(4)	4942(2)	4687(2)	68(1)
N(1)	-820(3)	6678(2)	6211(2)	45(1)
O(7)	424(2)	8637(1)	6056(2)	41(1)
O(9)	-1040(3)	10643(1)	5549(2)	62(1)
O(10)	-22(3)	11616(1)	6630(1)	61(1)
O(12)	-2838(2)	8478(2)	5316(2)	59(1)
O(13)	-3821(2)	8918(1)	6453(1)	44(1)
O(15)	-2694(3)	5368(1)	6248(2)	63(1)
O(16)	-1747(3)	5780(1)	5092(2)	59(1)

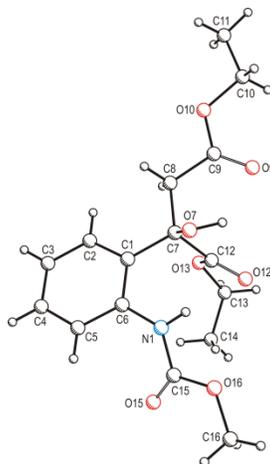


Tabla 18. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) **27a**.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	569(3)	8694(3)	8531(2)	36(1)
C(3)	2608(3)	6397(3)	7250(2)	32(1)
C(3A)	2778(3)	5236(3)	8281(2)	34(1)
C(4)	3536(4)	3502(3)	8222(2)	48(1)
C(5)	3726(5)	2557(3)	9224(2)	56(1)
C(6)	3162(4)	3356(3)	10282(2)	51(1)
C(7)	2409(4)	5085(3)	10363(2)	43(1)
C(7A)	2211(3)	6030(3)	9357(2)	34(1)
C(8)	2156(4)	5645(3)	6185(2)	36(1)
C(9)	2018(4)	6853(3)	5182(2)	36(1)
C(10)	153(5)	8095(4)	3699(2)	64(1)
C(11)	4610(3)	6884(3)	6954(2)	35(1)
C(12)	6084(4)	9103(4)	6654(3)	57(1)
N(1)	1443(3)	7784(2)	9392(2)	39(1)
O(1)	860(2)	7884(2)	7512(1)	34(1)
O(2)	-500(3)	10147(2)	8610(1)	50(1)
O(9)	3304(3)	7544(2)	4853(1)	53(1)
O(10)	336(3)	7037(2)	4719(1)	46(1)
O(11)	6242(3)	5849(2)	6693(2)	53(1)
O(12)	4327(2)	8519(2)	7059(1)	41(1)

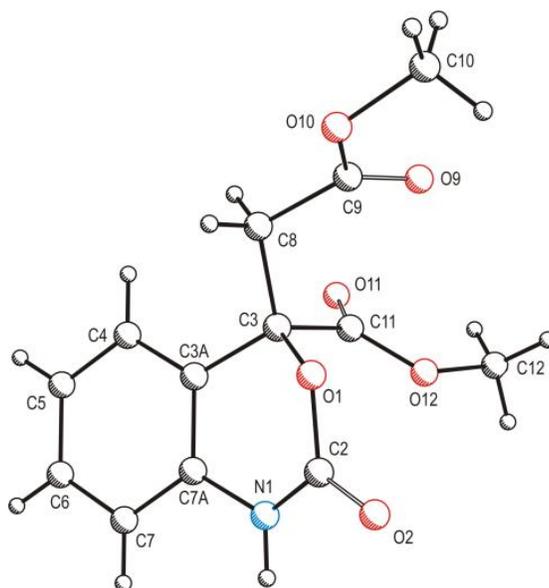


Tabla 19. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **27c**.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	1707(2)	51(2)	5980(2)	42(1)
C(3)	3220(1)	-41(2)	7809(1)	38(1)
C(3A)	2456(2)	-955(2)	8175(2)	41(1)
C(4)	2819(2)	-1601(2)	9178(2)	54(1)
C(5)	2042(2)	-2386(2)	9454(2)	70(1)
C(6)	896(2)	-2538(2)	8742(2)	68(1)
C(7)	520(2)	-1911(2)	7736(2)	57(1)
C(7A)	1299(2)	-1122(2)	7455(2)	43(1)
C(8)	4534(2)	-395(2)	8174(2)	41(1)
C(9)	5350(2)	509(2)	7896(2)	44(1)
C(10)	7339(2)	718(3)	7810(3)	85(1)
C(11)	8474(3)	109(3)	8412(4)	138(2)
C(12)	2978(2)	1207(2)	8230(2)	42(1)
C(13)	3362(2)	2484(2)	9843(2)	57(1)
C(14)	4155(2)	3461(2)	9679(2)	77(1)
N(1)	945(1)	-473(2)	6441(1)	47(1)
O(2)	1429(1)	486(1)	5041(1)	57(1)
O(3)	2878(1)	19(1)	6589(1)	43(1)
O(9)	5127(1)	1548(1)	7658(1)	66(1)
O(10)	6394(1)	-11(1)	8009(1)	67(1)
O(12)	2267(1)	1904(1)	7653(1)	61(1)
O(13)	3582(1)	1356(1)	9313(1)	50(1)

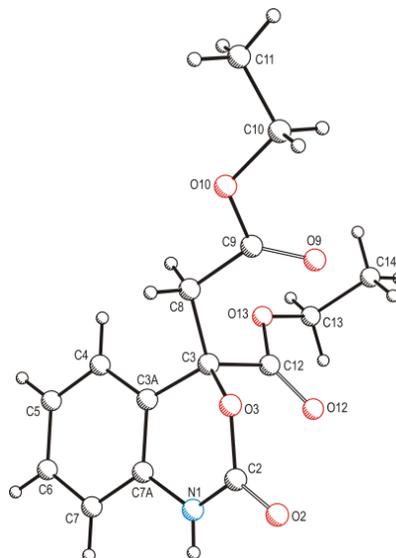


Tabla 20. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **27d**.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	8805(1)	2151(1)	10233(1)	44(1)
C(3)	8260(1)	2551(1)	8848(1)	34(1)
C(3A)	9279(1)	2772(1)	8629(1)	34(1)
C(4)	9563(1)	3016(1)	7839(1)	40(1)
C(5)	10496(1)	3254(1)	7695(1)	46(1)
C(6)	11148(1)	3240(1)	8330(1)	49(1)
C(7)	10879(1)	2998(1)	9114(1)	47(1)
C(7A)	9936(1)	2775(1)	9264(1)	37(1)
C(8)	7734(1)	3423(1)	8974(1)	39(1)
C(9)	7237(1)	4487(1)	9969(1)	63(1)
C(10)	7539(2)	4671(2)	10836(2)	125(1)
C(11)	6183(1)	4442(1)	9880(1)	79(1)
C(12)	7770(1)	2011(1)	8186(1)	40(1)
C(13)	6754(1)	1813(1)	8392(1)	38(1)
C(14)	5434(1)	895(1)	8057(1)	50(1)
C(15)	5408(1)	278(1)	8781(1)	65(1)
C(16)	5130(1)	496(1)	7251(1)	69(1)
N(1)	9632(1)	2557(1)	10062(1)	46(1)
O(1)	8217(1)	2016(1)	9584(1)	41(1)
O(2)	8584(1)	1879(1)	10904(1)	69(1)
O(8)	7488(1)	3863(1)	8400(1)	54(1)
O(9)	7661(1)	3633(1)	9764(1)	50(1)
O(13)	6299(1)	2204(1)	8903(1)	47(1)
O(14)	6422(1)	1171(1)	7927(1)	48(1)

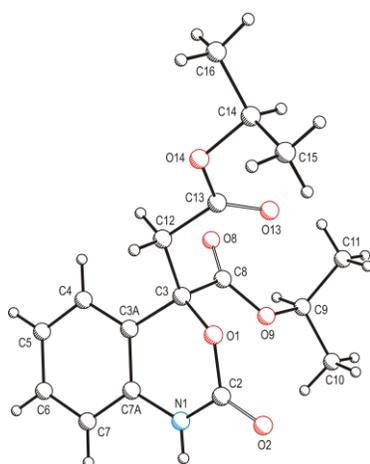


Tabla 21. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **27e**.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	2636(3)	1963(2)	1291(2)	40(1)
C(3)	6125(3)	2775(2)	2872(2)	38(1)
C(3A)	6253(3)	905(2)	2299(2)	38(1)
C(4)	8082(3)	349(3)	2636(2)	49(1)
C(5)	7987(3)	-1436(3)	2152(2)	55(1)
C(6)	6088(4)	-2687(3)	1324(2)	55(1)
C(7)	4277(3)	-2160(3)	955(2)	48(1)
C(7A)	4363(3)	-364(2)	1440(2)	38(1)
C(8)	5260(3)	2806(2)	4046(2)	41(1)
C(9)	6158(4)	2622(3)	6124(2)	64(1)
C(10)	8259(3)	4288(3)	3189(2)	49(1)
N(1)	2543(2)	221(2)	1096(2)	43(1)
O(1)	4555(2)	3218(2)	2001(1)	44(1)
O(2)	1145(2)	2473(2)	841(1)	52(1)
O(8)	3479(2)	2887(2)	4110(1)	63(1)
O(9)	6762(2)	2681(2)	4966(1)	54(1)

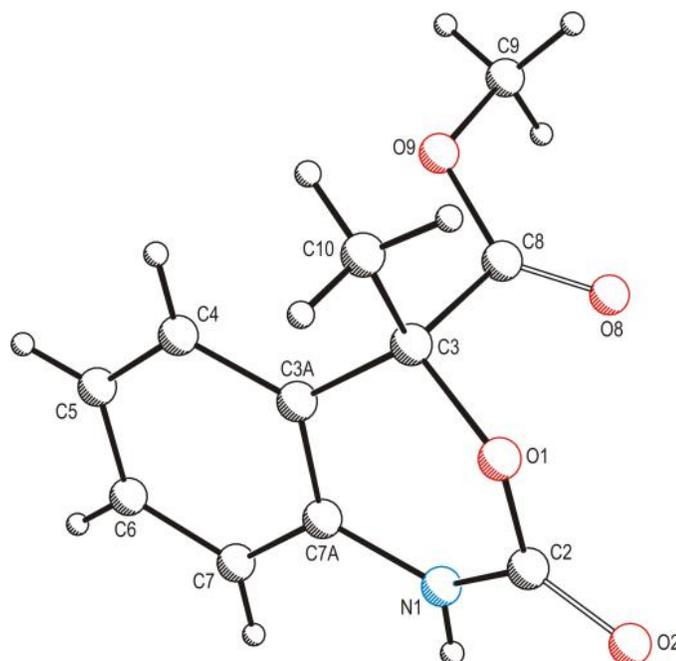


Tabla 22. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **44d**.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	5988(2)	-32(3)	3800(2)	43(1)
C(3)	7016(2)	-1297(3)	2458(2)	40(1)
C(3A)	6492(2)	-2703(3)	2654(2)	41(1)
C(4)	6675(2)	-4024(3)	2055(3)	53(1)
C(5)	6214(2)	-5293(3)	2330(3)	58(1)
C(6)	5566(2)	-5256(3)	3175(3)	54(1)
C(7)	5361(2)	-3945(3)	3749(2)	46(1)
C(7A)	5843(2)	-2678(3)	3509(2)	40(1)
C(8)	7166(2)	-958(3)	1145(2)	48(1)
C(9)	7666(2)	461(3)	947(3)	50(1)
C(10)	7855(3)	2480(4)	-358(4)	102(1)
C(11)	7859(2)	-1449(3)	3171(3)	48(1)
C(12)	9281(2)	-2595(5)	3076(4)	85(1)
C(13)	9218(3)	-3834(7)	3865(5)	139(2)
C(14A)	9906(8)	-2832(19)	2062(13)	114(6)
C(14B)	9739(13)	-3180(30)	1950(20)	258(18)
N(1)	5677(2)	-1364(2)	4133(2)	44(1)
O(1)	6563(1)	3(2)	2896(2)	48(1)
O(2)	5761(1)	1135(2)	4245(2)	56(1)
O(9)	8213(2)	922(3)	1605(2)	80(1)
O(10)	7421(2)	1100(3)	-45(2)	78(1)
O(11)	7954(2)	-1001(2)	4166(2)	69(1)
O(12)	8428(1)	-2248(2)	2553(2)	62(1)

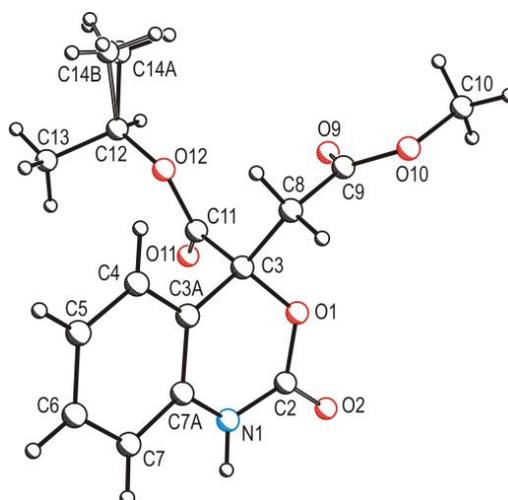


Tabla 23. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamientos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **27f**.

	x	y	z	U(eq)
C(2)	7808(2)	1108(2)	5101(2)	49(1)
C(3)	6384(2)	2084(2)	5381(2)	46(1)
C(3A)	7682(2)	3132(2)	5924(2)	50(1)
C(4)	7321(3)	4271(2)	6414(2)	64(1)
C(5)	8811(3)	5073(2)	6842(2)	76(1)
C(6)	10621(3)	4741(2)	6785(2)	73(1)
C(7)	11012(3)	3598(2)	6303(2)	62(1)
C(7A)	9514(2)	2817(2)	5872(2)	52(1)
C(8)	5019(3)	2422(2)	4193(2)	68(1)
N(1)	9525(2)	1612(2)	5345(2)	55(1)
O(2)	7415(2)	38(1)	4725(1)	64(1)
O(3)	5454(2)	1594(1)	6297(1)	58(1)

