

**EXPLOTACIÓN DE LA VERSATILIDAD DE LA REACCIÓN DIELS-ALDER EN
LA SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS N-BENCILCANTARIMIDAS EN
CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE CON POSIBLE ACTIVIDAD
ANTICANCERÍGENA**

CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS

**Trabajo de grado presentado como
requisito para optar el título de Químico**



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR (LQOBio)
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2010**

**EXPLOTACIÓN DE LA VERSATILIDAD DE LA REACCIÓN DIELS-ALDER EN
LA SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS N-BENCILCANTARIMIDAS EN
CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE CON POSIBLE ACTIVIDAD
ANTICANCERÍGENA**

Autor:

CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS

Director:

VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD, DSc.*



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR (LQOBio)
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2010**

DEDICATORIA

Quisiera dedicar este trabajo a mi Mama, quien amorosamente me ha acompañado durante toda mi vida. A mi Papa cuyo apoyo incondicional, comprensión y cariño nunca dejaron de sorprenderme; es a ellos dos a quienes debo mi formación personal y los valores que llevare a donde sea que la vida lo quiera.

A mis adorados hermanos, quienes siempre serán el motivo para que mejore día a día. A Pola, cuya dulzura, dedicación, compromiso y empuje para destacarse en lo que ama, me enorgullece. A Santiago, el motor de mi vida. Su alegría, armonía y amor serán la razón para que esta familia siga adelante a pesar de cualquier dificultad.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer de la forma más cordial y afectuosa:

Al Profesor Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc.* Director de este proyecto y del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) por permitirme trabajar a su lado, por la atención y dedicación brindada a mi trabajo y por la oportunidad que me dio de colaborarle en el desarrollo de sus maravillosas ideas.

A Maria Helena Torres, por su amabilidad en la toma de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear. De igual forma, a Sandra Milena Pinto Bohorquez, por sus enseñanzas y confianza en los inicios de mi carrera.

A Diego Rolando Merchán Arenas, por sus invaluable aportes en el desarrollo inesperado trabajo de grado, por sus enseñanzas, consejos y por su inmensa preocupación acerca de mi incierto presente y futuro.

A Fernando Andres Rojas Ruiz, por su incondicional amistad, por esos ratos amenos que pasamos "almorzando" y discutiendo un sin número de aspectos de nuestras vidas. También por su apoyo y atención prestada a cuanto posible tema podría ser mi proyecto de grado.

A Cesar Julian Ortiz Areniz, por su compañía y amistad desde el primer día que empezamos este camino, y que hoy terminamos exitosamente. Por que sobrepuse sus virtudes y valores más que a sus errores.

A Karime Luna Parada y Arnold Rafael Romero Bohorquez. Sus consejos y preocupaciones contribuyeron al desarrollo de mi trabajo.

A Eva Vazques Orejarena, por esos ratos en que me escucho, me comprendió y estuvo conmigo en esos momentos de tristeza. También por esas alegrías y momentos que compartió con mi familia.

A Ligia María Ochoa Herrera, por su comprensión, apoyo, carisma y regaños que me hicieron caer en cuenta de mis errores y virtudes. A Vanesa Catalina Díaz Poveda por estar presente en varias jornadas de estudio y por su preocupación durante este tiempo.

A mis compañeros, a Carlos Andres Martínez, que siga los pasos que han destacado a este invaluable laboratorio y al que espero haber contribuido a su desarrollo.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	25
2. ESTADO DEL ARTE	27
2.1. Historia, origen e importancia de las cantaridinas y cantarimidias	27
2.1.1. Cantaridina	28
2.1.2. Cantarimidias	30
2.2. Importancia biológica de la cantaridina y sus análogos	32
2.3. El norbornano: la molécula y sus análogos	33
2.3.1. Análogos nitrogenados del norbornano	35
2.3.2. El esqueleto 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano	36
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	43
5. OBJETIVOS	44
5.1. Objetivo general	44
5.2. Objetivos específicos	44
6. PARTE EXPERIMENTAL	45
6.1. Preparación de las aldoximas (<u>3a-3e</u>) a partir de los respectivos benzaldehídos sustituidos	46
6.1.1. Metodología general	46
6.2. Reducción catalítica de las aldoximas. Obtención de las bencilaminas (<u>4a-4e</u>)	48
6.2.1. Metodología general	48
6.3. Síntesis de las N-bencilmaleimidias sustituidas (<u>6a-6i</u>)	50
6.3.1. Metodología general	50
6.4. Síntesis de los 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos (<u>8a-8i</u>) utilizando PEG-400 como solvente y ácido bórico como catalizador	53
6.4.1. Metodología general	53
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	61
7.1. Preparación de las aldoximas (<u>3a-3e</u>) sustituidas	61
7.2. Reducción catalítica de las aldoximas preparadas. Síntesis de las bencilaminas (<u>4a-4e</u>)	65
7.3. Síntesis de las respectivas N-bencilmaleimidias sustituidas (<u>6a-6i</u>)	69

7.4. Síntesis de los 4-(N-(bencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos sustituidos (<u><i>8a-8i</i></u>)	74
7.4.1. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos. Influencia del solvente y del catalizador	74
7.4.2. Caracterización estructural de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos obtenidos	78
7.4.3. Posible mecanismo de reacción para la formación de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos (<u><i>8a-8i</i></u>)	87
8. CONCLUSIONES	90
9. RECOMENDACIONES	92
10. BIBLIOGRAFÍA	93
ANEXOS	97

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Diferencia estructural entre la cantaridina y cantarimida.	30
Figura 2. Cantarimidas 7 y 8 y su fuente natural: el escarabajo chino <i>Mylabris phalerate</i> PALLAS.	31
Figura 3. Potentes inhibidores de las enzimas PP1 y PP2A.	32
Figura 4. Estructura del norbornano.	34
Figura 5. Estructura de la (-)-epibatidina 20 y su fuente natural, la rana <i>Epipedobates anthonyi</i> .	35
Figura 6. Diversas aldoximas preparadas.	61
Figura 7. Espectro infrarrojo de la benzaldehído oxima 3a .	64
Figura 8. Diversas bencilaminas preparadas.	66
Figura 9. a) Cromatograma de la oxima 3d . b) Cromatograma de la bencilamina 4d .	67
Figura 10. Fragmentograma del 1-(aminometil)naftaleno 4e .	68
Figura 11. Diversas N-bencilmaleimidas preparadas 6a-6i .	69
Figura 12. Espectro infrarrojo de la N-(4-fluorobencil)maleimida 6c .	72
Figura 13. Producto esperado y producto obtenido del proceso de condensación entre la furfurilamina y las maléimidas 6a-6i .	78
Figura 14. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8b .	79
Figura 15. Fragmentograma del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8b .	80
Figura 16. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8b .	82
Figura 17. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8b .	83
Figura 18. Espectro DEPT-135 del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8b .	84
Figura 19. Interacción de los protones geminales Heq-4' y Hax-4' con el carbono C-4' observada a través del espectro HSQC del compuesto 8b .	85

- Figura 20.** Análisis del espectro COSY del compuesto **8b** a campos bajos. **86**
- Figura 21.** Análisis del espectro COSY del compuesto **8b** a campos altos. **86**
- Figura 22.** Unión entre el sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno con el esqueleto pirrolidínico observada a través del espectro HMBC del compuesto **8b**. **87**

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
Esquema 1. Múltiples procesos de oxidación para la biosíntesis de cantaridina.	29
Esquema 2. Primera síntesis de cantaridina.	29
Esquema 3. Síntesis de cantaridina en la industria.	30
Esquema 4. Estrategia sintética para la obtención de cantarimidias.	31
Esquema 5. Síntesis del norbornano a partir del (3-buten)-ciclopropano 18 .	34
Esquema 6. Síntesis de (-)-epibatidina a escala industrial.	36
Esquema 7. Síntesis de 7-oxo-1-azabicyclo[2.2.1]heptanos 21 a partir de nitronas derivadas de nitrocompuestos.	37
Esquema 8. Diversas estrategias de síntesis para la obtención del sistema 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]heptano a partir de nitroso derivados.	37
Esquema 9. Síntesis del núcleo 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno partir de oximas protegidas.	38
Esquema 10. Síntesis de derivados del 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano heptano 26 a través de una transferencia intramolecular de hidrógeno inducida por radicales.	39
Esquema 11. Síntesis de norcantarimidias a partir del furano y el anhídrido maléico.	41
Esquema 12. Síntesis de norcantarimidias utilizando radiación de microondas.	41
Esquema 13. Estrategia propuesta para la obtención de las N-bencilcantarimidias de interés.	43
Esquema 14. Preparación de las aldoximas (3a-3e).	46
Esquema 15. Preparación de las bencilaminas (4a-4e).	48
Esquema 16. Preparación de las N-bencilmaleimidias (6a-6i).	50
Esquema 17. Síntesis de 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos (8a-8i) bajo condiciones de química verde.	53
Esquema 18. Liberación del nucleófilo hidroxilamina 9 de su respectiva sal, clorhidrato de hidroxilamina 2 .	62
Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las benzaldehído oximas	62

(3a-3e).

Esquema 20. Mecanismo para la obtención de las bencilaminas <u>4a-4e</u> . a) deshidratación. b) reducción.	67
Esquema 21. Mecanismo para la obtención de las N-bencilmaleimidias <u>6a-6i</u> . Primera etapa.	70
Esquema 22. Mecanismo para la obtención de las N-bencilmaleimidias <u>6a-6i</u> . Segunda etapa.	71
Esquema 23. Posible ruta de fragmentación de la N-bencilmaleimida <u>6a</u> .	73
Esquema 24. Isomerismo de los cicloaductos de la reacción Diels-Alder entre furano y maléimida en función de la temperatura.	75
Esquema 25. Primer experimento para seleccionar las condiciones adecuadas de síntesis de cantarimidias usando acetonitrilo como disolvente.	75
Esquema 26. Segundo experimento para seleccionar las condiciones adecuadas de síntesis de cantarimidias usando acetonitrilo como disolvente y ácido bórico como catalizador.	76
Esquema 27. Tercer experimento para seleccionar las condiciones adecuadas de síntesis de cantarimidias usando PEG-400 como disolvente y ácido bórico como catalizador.	77
Esquema 28. Posible ruta de fragmentación del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	80
Esquema 29. Posible interacción entre la maléimida y el ácido bórico. Formación de la especie <u>20</u> .	88
Esquema 30. Posible mecanismo de reacción para la formación de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos obtenidos.	89

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Cantaridina y sus análogos con su respectiva fuente natural.	28
Tabla 2: Datos de toxicidad y de inhibición de crecimiento de células cancerosas (GI ₅₀).	33
Tabla 3. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de las oximas sintetizadas.	65
Tabla 4. Propiedades cromatográficas y espectrométricas de las bencilaminas sintetizadas.	68
Tabla 5. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de las maléimidias sintetizadas.	71
Tabla 6. Criterios de reacción para la selección del mejor método de síntesis.	77
Tabla 7. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos sintetizados.	81

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
Anexo I. Espectros relacionados con el compuesto <u>3a</u> .	99
Anexo I-A. Espectro infrarrojo de la benzaldehído oxima <u>3a</u> .	99
Anexo I-B. Fragmentograma de la benzaldehído oxima <u>3a</u> .	99
Anexo II. Espectros relacionados con el compuesto <u>3a</u> .	100
Anexo II-A. Espectro infrarrojo de la 4-clorobenzaldehído oxima <u>3b</u> .	100
Anexo II-B. Fragmentograma de la 4-clorobenzaldehído oxima <u>3b</u> .	100
Anexo III. Espectros relacionados con el compuesto <u>3c</u> .	101
Anexo III-A. Espectro infrarrojo de la 4-metoxibenzaldehído oxima <u>3c</u> .	101
Anexo III-B. Fragmentograma de la 4-metoxibenzaldehído oxima <u>3c</u> .	101
Anexo IV. Espectros relacionados con el compuesto <u>3d</u> .	102
Anexo IV-A. Espectro infrarrojo de la 3,4-metilendioxibenzaldehído oxima <u>3d</u> .	102
Anexo IV-B. Fragmentograma de la 3,4-metilendioxibenzaldehído oxima <u>3d</u> .	102
Anexo V. Espectros relacionados con el compuesto <u>3e</u> .	103
Anexo V-A. Espectro infrarrojo de la 1-naftilaldehído oxima <u>3e</u> .	103
Anexo V-B. Fragmentograma de la 1-naftilaldehído oxima <u>3e</u> .	103
Anexo VI. Espectros relacionados con el compuesto <u>4a</u> .	105
Anexo VI-A. Fragmentograma de la bencilamina <u>4a</u> .	105
Anexo VII. Espectros relacionados con el compuesto <u>4b</u> .	105
Anexo VII-A. Fragmentograma de la 4-clorobencilamina <u>4b</u> .	105
Anexo VIII. Espectros relacionados con el compuesto <u>4c</u> .	105
Anexo VIII-A. Fragmentograma de la 4-metoxibencilamina <u>4c</u> .	105
Anexo IX. Espectros relacionados con el compuesto <u>4d</u> .	106
Anexo IX-A. Fragmentograma de la 3,4-metilendioxibencilamina <u>4d</u> .	106
Anexo X. Espectros relacionados con el compuesto <u>4e</u> .	106
Anexo X-A. Fragmentograma del 1-(aminometil)naftaleno <u>4e</u> .	106

Anexo XI. Espectros relacionados con el compuesto <u>6a</u> .	108
Anexo XI-A. Espectro infrarrojo de la N-bencilmaleimida <u>6a</u> .	108
Anexo XI-B. Fragmentograma de la N-bencilmaleimida <u>6a</u> .	108
Anexo XII. Espectros relacionados con el compuesto <u>6b</u> .	109
Anexo XII-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-clorobencil)maleimida <u>6b</u> .	109
Anexo XII-B. Fragmentograma de la N-(4-clorobencil)maleimida <u>6b</u> .	109
Anexo XIII. Espectros relacionados con el compuesto <u>6c</u> .	110
Anexo XIII-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-fluorobencil)maleimida <u>6c</u> .	110
Anexo XIII-B. Fragmentograma de la N-(4-fluorobencil)maleimida <u>6c</u> .	110
Anexo XIV. Espectros relacionados con el compuesto <u>6d</u> .	111
Anexo XIV-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-metilbencil)maleimida <u>6d</u> .	111
Anexo XIV-B. Fragmentograma de la N-(4-metilbencil)maleimida <u>6d</u> .	111
Anexo XV. Espectros relacionados con el compuesto <u>6e</u> .	112
Anexo XV-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-metoxibencil)maleimida <u>6e</u> .	112
Anexo XV-B. Fragmentograma de la N-(4-metoxibencil)maleimida <u>6e</u> .	112
Anexo XVI. Espectros relacionados con el compuesto <u>6f</u> .	113
Anexo XVI-A. Espectro infrarrojo de la N-(3,4-metilendioxibencil)maleimida <u>6f</u> .	113
Anexo XVI-B. Fragmentograma de la N-(3,4-metilendioxibencil)maleimida <u>6f</u> .	113
Anexo XVII. Espectros relacionados con el compuesto <u>6g</u> .	114
Anexo XVII-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-(aminometil)naftalen)maleimida <u>6g</u> .	114
Anexo XVII-B. Fragmentograma de la N-(4-(aminometil)naftalen)maleimida <u>6g</u> .	114
Anexo XVIII. Espectros relacionados con el compuesto <u>6h</u> .	115
Anexo XVIII-A. Espectro infrarrojo de la S*(-)-N-(1-feniletíl)maleimida <u>6h</u> .	115
Anexo XVIII-B. Fragmentograma de la S*(-)-N-(1-feniletíl)maleimida <u>6h</u> .	115
Anexo XIX. Espectros relacionados con el compuesto <u>6i</u> .	116
Anexo XIX-A. Espectro infrarrojo de la R*(-+)-N-(1-feniletíl)maleimida <u>6i</u> .	116
Anexo XIX-B. Fragmentograma de la R*(-+)-N-(1-feniletíl)maleimida <u>6i</u> .	116
Anexo XX. Espectros relacionados con el compuesto <u>8a</u> .	118
Anexo XX-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8a</u> .	118

Anexo XX-B. Fragmentograma del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8a</u> .	118
Anexo XX-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8a</u> .	119
Anexo XX-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8a</u> .	119
Anexo XX-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8a</u> .	120
Anexo XX-F. Espectro de COSY del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8a</u> .	120
Anexo XX-G. Espectro de HSQC del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8a</u> .	121
Anexo XX-H. Espectro de HMBC del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8a</u> .	121
 Anexo XXI. Espectros relacionados con el compuesto <u>8b</u> .	 122
Anexo XXI-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	122
Anexo XXI-B. Fragmentograma del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	122
Anexo XXI-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	123
Anexo XXI-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	123
Anexo XXI-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	124
Anexo XXI-F. Espectro de COSY del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	124
Anexo XXI-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	125
Anexo XXI-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8b</u> .	125
 Anexo XXII. Espectros relacionados con el compuesto <u>8c</u> .	 126
Anexo XXII-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8c</u> .	126
Anexo XXII-B. Fragmentograma del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8c</u> .	126
Anexo XXII-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8c</u> .	127
Anexo XXII-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8c</u> .	127
Anexo XXII-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8c</u> .	128
Anexo XXII-F. Espectro de COSY del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno <u>8c</u> .	128
Anexo XXII-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-	129

diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8c .	
Anexo XXII-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8c .	129
Anexo XXIII. Espectros relacionados con el compuesto 8d .	130
Anexo XXIII-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8d .	130
Anexo XXIII-B. Fragmentograma del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8d .	130
Anexo XXIII-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8d .	131
Anexo XXIII-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8d .	131
Anexo XXIII-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8d .	132
Anexo XXIV. Espectros relacionados con el compuesto 8e .	133
Anexo XXIV-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e .	133
Anexo XXIV-B. Fragmentograma del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e .	133
Anexo XXIV-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e .	134
Anexo XXIV-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e .	134
Anexo XXIV-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e .	135
Anexo XXIV-F. Espectro de COSY del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e .	135
Anexo XXIV-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e .	136
Anexo XXIV-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e .	136
Anexo XXV. Espectros relacionados con el compuesto 8f .	137
Anexo XXV-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(3,4-metilendioxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8f .	137
Anexo XXV-B. Fragmentograma del 4-(N-(3,4-metilendioxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8f .	137
Anexo XXV-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(N-(3,4-metilendioxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8f .	138
Anexo XXV-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(N-(3,4-metilendioxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8f .	138
Anexo XXV-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(3,4-metilendioxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8f .	139
Anexo XXV-F. Espectro de COSY del 4-(N-(3,4-metilendioxibencil)-pirrolidin-3-	139

il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8f .	
Anexo XXV-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8f .	140
Anexo XXV-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8f .	140
Anexo XXVI. Espectros relacionados con el compuesto 8g .	141
Anexo XXVI-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8g .	141
Anexo XXVI-B. Fragmentograma del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8g .	141
Anexo XXVI-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8g .	142
Anexo XXVI-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8g .	142
Anexo XXVI-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8g .	143
Anexo XXVI-F. Espectro de COSY del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8g .	143
Anexo XXVI-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8g .	144
Anexo XXVI-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8g .	144
Anexo XXVII. Espectros relacionados con el compuesto 8h .	145
Anexo XXVII-A. Espectro infrarrojo del 4-(S*(-)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8h .	145
Anexo XXVII-B. Fragmentograma del 4-(S*(-)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8h .	145
Anexo XXVII-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(S*(-)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8h .	146
Anexo XXVII-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(S*(-)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8h .	146
Anexo XXVII-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(S*(-)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8h .	147
Anexo XXVIII. Espectros relacionados con el compuesto 8i .	148
Anexo XXVIII-A. Espectro infrarrojo del 4-(R*(+)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8i .	148
Anexo XXVIII-B. Fragmentograma del 4-(R*(+)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8i .	148
Anexo XXVIII-C. Espectro de ¹ H-RMN del 4-(R*(+)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8i .	149
Anexo XXVIII-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 4-(R*(+)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8i .	149
Anexo XXVIII-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(R*(+)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-	150

3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8i.

LISTA DE ABREVIATURAS

mg:	Miligramo.
Kg:	Kilogramo.
KBar:	Kilobar.
°C:	Grados Celsius.
Et₃N:	Trietilamina.
PhCH₃:	Tolueno.
h:	Horas.
pH:	Potencial de hidrógeno.
PP:	Enzimas fosfatasas.
PP1:	Enzima fosfatasa 1.
PP2A:	Enzima fosfatasa 2A.
DL₅₀:	Dosis que resulta mortal para la mitad de una población en estudio.
GI₅₀	Dosis que inhibe el crecimiento de la mitad de las células cancerosas en estudio.
ND:	No determinada.
GLT-1:	Transportador de glutamato 1.
DIBAL-H:	Hidruro de diisobutilaluminio.
AcCN:	Ciano acetato.
IHA:	Tranferencia intramolecular de hidrógeno.
MCV:	Virus <i>Molluscum contagiosum</i> .
atm:	Atmósfera.
t.a.:	Temperatura ambiente.
MW:	Microondas.
CCF:	Cromatografía en capa fina
p.f.:	Punto de fusión.
IR:	Espectroscopia Infrarroja.

CG-MS:	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
EM:	Espectrometría de Masas
R_f:	Factor de retención.
v:	Vibración.
IE:	Impacto de electrones.
P.M.:	Peso molecular.
Ar:	Arilo.
Ph:	Fenilo.
t_R:	Tiempo de retención.
¹H RMN:	Resonancia Magnética Nuclear de protón.
¹³C RMN:	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
δ:	Desplazamiento químico.
s:	Singulete.
d:	Doblete.
dd:	Doblete doblete.
m:	Multiplete.
dt:	Doblete triplete.
br.s.	Brand signal.
DEPT-135:	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
COSY:	Correlated Spectroscopy H-H.
HSQC:	Heteronuclear Single Quantum Coherence.
HMBC:	Heteronuclear Multiple Bond Correlation.
Hz:	Hertz.
J:	Constante de acoplamiento.
mL:	Mililitros.

m/z:	Relación masa carga.
g	Gramos
mmol:	Milimoles.
eV:	Electronvoltios.
M⁺ :	Ión molecular.
PEG:	Polietilenglicol.
ppm:	Partes por millón.
cm⁻¹:	Número de onda.

TITULO: EXPLOTACIÓN DE LA VERSATILIDAD DE LA REACCIÓN DIELS-ALDER EN LA SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS N-BENCILCANTARIMIDAS EN CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE CON POSIBLE ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA[†]

AUTOR: CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS^{††}

PALABRAS CLAVE: Cantarimidas, Reacción de Diels-Alder, 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos.

CONTENIDO:

Las cantarimidas son moléculas análogas a la cantaridina. Su descubrimiento, aislamiento y caracterización hace 10 años permitió establecer que estos derivados exhiben una potente actividad anticancerígena y una reducida toxicidad. Estructuralmente, las cantarimidas pueden ser consideradas como derivados oxigenados del norbornano donde los protocolos actuales para la síntesis de este sistema se han basado en las mismas metodologías, las cuales involucran: múltiples etapas, tiempos de reacción largos y condiciones drásticas que conllevan a la formación de los productos de interés con bajos rendimientos.

El interés actual del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular por evaluar la actividad anticancerígena y antitumoral de nuevos derivados de la cantarimida, motivo el diseño de un nuevo protocolo sintético que permitiera obtener los análogos de N-Bencilcantarimida, bajo condiciones de química verde, a través de una reacción de Diels-Alder entre N-bencilmaleimidias y furfurilamina. La ruta diseñada consistió de cuatro etapas: las tres primeras derivaron en la síntesis de nuevos análogos de N-bencilmaleimidias y en la última etapa se estudió las condiciones de reacción que permitieran la ciclación intermolecular [4+2] entre las dichas maleimidias y la furfurilamina.

Como medio de reacción, el uso de ácido bórico como catalizador y polietilenglicol 400 (PEG-400) como disolvente no derivó en los productos esperados. Por el contrario, un detallado análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear confirmó la formación del sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno como único producto donde se propone un posible mecanismo de reacción para su formación. De esta forma se establece que la ruta desarrollada representa un novedoso protocolo para la construcción de un esqueleto oxigenado y nitrogenado del norbornano bajo condiciones de química verde, en tiempos cortos de reacción, con excelente selectividad y rendimiento.

[†] Trabajo de Grado.

^{††} Facultad de Ciencias, Escuela de Química. *Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc.*

TITLE: VERSATILITY EXPLOTATION OF THE DIELS-ALDER REACTION ON THE SYNTHESIS OF NEW N-BENZYL CANTHARIMIDES ANALOGUES UNDER GREEN CHEMISTRY CONDITIONS WITH POSSIBLE ANTICANCER ACTIVITY[†]

AUTHOR: CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS^{††}

KEYWORDS: Cantharimides, Diels- Alder reaction, 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enes.

CONTENT:

The cantharimides are analogues molecules of the cantharidin. Their discovery, isolation and characterization 10 years ago allowed establishing that these derivatives exhibit a high anticancer activity and a low toxicity. Structurally, the cantharimides can be considered as oxygenated derivatives of norbornane where the current protocols for the synthesis of this system have been based on the same methodologies, which involve: multistep reactions, long reactions times and drastic conditions that lead to the formation of the product of interest in very low yields.

The current interest of the Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular on the anticancer and antitumor activity evaluation of a new cantharimide derivatives, have motivated the design of a new synthetic protocol that allowed the obtention of the N-benzylcantharimide analogs, under green chemistry conditions, through the Diels-Alder reaction between N-benzylmaleimides and furfurylamine. The designed route consisted on four stages: the first three finished with the synthesis of new N-benzylmaleimide analogues and in the last stage the reaction conditions that allow the [4+2] intermolecular cyclization between the named maleimides and the furfurylamine.

As a reaction medium, the use of boric acid and polyethylene glycol 400 (PEG-400) as a solvent, did not derive in the desired products. Conversely, a detailed analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy confirmed the formation of the 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene system as only product where a possible reaction mechanism for their formation is proposed. In this sense, it is established that the developed route represents a new protocol for the nitrogen and oxygen norbornane skeleton construction under mild and green conditions, in short reaction times, with high selectivity and yield.

[†] Work of Grade

^{††} Faculty of Sciences, School of Chemistry. *Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc.*

INTRODUCCION

Hace varias décadas atrás que la expectativa de vida de la raza humana ha empezado a reducirse a niveles alarmantes. Pareciera que aquellos factores que acompañaron la evolución del hombre y el desarrollo de la civilización que hoy en día conocemos, no son suficientes para afrontar los retos, contemporáneos y futuros, que definirán la supervivencia de nuestra sociedad en este mundo.

La naturaleza, en la actualidad, lejos de ser ese recurso que en un tiempo permitió el estudio y la práctica de la medicina, hoy debería ser el centro de atención del mundo para promover su preservación y protección contra nuestra imponente globalización y urbanización. La química, le rinde tributo a una de las especies que mas influyeron en su desarrollo, a través de su interés y explotación sana de los recursos que se encuentran en las plantas y animales. De esta manera, se ha logrado aislar un sin número de metabolitos secundarios que han permitido tratar diversas patologías que ha padecido, y continuara sufriendo, el ser humano.

El desarrollo de tratamientos contra enfermedades inducidas por nuestro estilo de vida, por nuestras costumbres, por nuestro hábitat y aquellas adquiridas genéticamente, ha estado estrechamente relacionado con la síntesis de compuestos bioactivos a partir del conocimiento que se tiene de los productos metabolizados por las plantas y animales. Encontrando el compromiso conjunto de química orgánica y la química medicinal para aumentar el promedio de vida de los seres humanos.

La enfermedad del cáncer, la que motivo la planeación y desarrollo de esta investigación, es la responsable de más 70 mil muertes al año en Colombia y debido a los distintos tipos de cáncer, en la actualidad existen pocas alternativas para enfrentar esta enfermedad. Sin embargo, se ha reportado que es posible que un 80 % de estas muertes puedan ser evitadas con la prevención y un buen tratamiento. No han sido pocos los esfuerzos en tratar de curar o mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta patología y los trabajos científicos dedicados a esto se han intensificado en las últimas décadas, encontrando que existen decenas de nuevos factores que inducen esta enfermedad y a los que nos enfrentamos a diario.

Tal vez, retomando un agente descrito por nuestros antepasados y que fue ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer, se pueden aplicar los conocimientos científicos alcanzados hasta hoy, para que de esta manera se pueda avanzar en ese sueño de encontrar una cura a esta terrible enfermedad. Este es caso de la cantaridina, principal componente del extracto obtenido de los insectos de la familia *Meloidae*, y que durante siglos se empleo como agente anticancerígeno y que prometía ser una molécula líder en este campo. Este sueño se derrumbó cuando al evaluar la toxicidad de este compuesto se encontró que su

dosis letal se encontraba se encontraba en los límites de su dosis efectiva, lo que generó intoxicaciones severas, muertes y problemas secundarios a mediano y largo.

Aunque se desarrollaron nuevas estrategias sintéticas para la síntesis de cantaridinas, en el año 2000 se introduce en el mundo científico una molécula natural, igualmente aislada de los escarabajos de la familia *Meloidae*, cuyas propiedades biológicas resultaron ser similares a las de la cantaridina pero cuya leve toxicidad no representaba un riesgo para la salud humana, dicho compuesto análogo de la cantaridina fue nombrado cantarimida. Desde su descubrimiento, la síntesis de cantarimidinas se basó en la misma metodología que fue descrita tras su caracterización, esta involucraba el uso de sustancias tóxicas y peligrosas, largos tiempos de reacción, temperaturas elevadas y rendimientos moderados.

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular motivado en su visión y objetivos, se propuso ampliar sus líneas de investigación hacia la síntesis de cantarimidinas a través del diseño y ejecución de un nuevo protocolo sintético que permitiera el fácil acceso a estos derivados, atacando los principales problemas y desventajas de las tácticas vigentes: escasa versatilidad de los productos finales, tiempos de reacción largos, altas temperaturas y bajos rendimientos.

Al finalizar este trabajo, se enfrentó una de las características y maravillas de una ciencia como la química, lo inesperado. La metodología propuesta y desarrollada no derivó en la síntesis de los productos de interés, por el contrario se generó una nueva librería de compuestos inesperados que fueron obtenidos en condiciones suaves de reacción y con excelentes rendimientos. Al revisar la información literaria que brindara información relacionada con la naturaleza de dichos productos, se encontró que los escasos procedimientos para la preparación de este sistema no se comparaban con nuestra ruta desarrollada, debido a su dificultad y complejidad. De esta forma nuestro laboratorio, aun comprometido con los problemas actuales de la química orgánica y la química medicinal, muestra los resultados obtenidos durante este trabajo de investigación, introduciendo un nuevo protocolo para la síntesis de 7-oxo-1-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos, además de recolectar la información necesaria que podría ser la base de una nueva línea de investigación para los próximos años.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. Historia, origen e importancia de las cantaridinas y cantarimidias

Existe un insecto en cuyo cuerpo se encuentra una sustancia que ha influido en el desarrollo y tratamiento de muchas patologías que han afectado la salud del hombre desde hace varios siglos. El primero en describir e intuir las propiedades biológicas del extracto obtenido de dicho insecto fue, el hoy considerado padre de la medicina, Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.). Sin embargo, la cultura china resultó ser aquella que desde el año 1264 empezó a utilizar estos extractos en el tratamiento contra el cáncer, enfocando su uso en otra aplicación distinta a la que se consideró por varios siglos, su poder afrodisíaco, que derivó en la muerte del rey Fernando de España en 1516 a causa de una sobredosis mientras buscaba potencializar su actividad sexual.




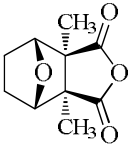
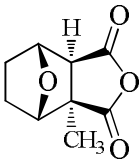
De la mano de una de las ramas de la biología, la taxonomía estableció que aquellos especímenes que poseían las propiedades biológicas descritas pertenecían a la familia *Meloidae*, escarabajos (coleópteros) que habitan algunos territorios de Europa y ciertas en regiones orientales como Vietnam, Taiwán, Tailandia, Corea y China. Reconocido su origen natural se dio inicio a una investigación que buscaba caracterizar los principios activos del extracto obtenido al triturar y secar estos insectos, dicha investigación finalizó en 1810 cuando el químico francés Pierre Jean Robiquet logró aislar y determinar la estructura de este principio, conocido hoy como cantaridita **1**.

No es un secreto que desde el uso terapéutico de la cantaridina, varias muertes han estado relacionadas con el consumo y abuso de este compuesto, es así como su aislamiento permitió descifrar y dar explicación a las intoxicaciones que presentaban las comunidades que convivían con este artrópodo o aquellos síntomas que padecían individuos que consumían cantaridina. De esta forma se descubre que la dosis letal de cantaridina para humanos es de 10-60 mg/Kg y en ratones es de 1 mg/Kg, obligando a muchos países a restringir el uso de cantaridina en todo tratamiento médico, aunque debido a su alto poder vesicante muchos dermatólogos aun incluyen fármacos, donde el principio activo es algún derivado de esta molécula.

Aunque solo se ha logrado extraer cantaridina y sus análogos del reino animal, exclusivamente de los escarabajos de la familia *Meloidae*; la planta *Butea frondosa* (Leguminosea) de origen oriental se postula como la única fuente del reino vegetal en la que se encuentra un análogo de la cantaridina, este es el caso del enantiómero (-)-palasonina, que además de encontrarse en algunos insectos que habitan en Sudáfrica como

el *Hycleus oculatus*, se encuentra en esta planta con un porcentaje cercano al 0.09%.¹ Mientras que la mosca española o cantárida (*Lytta vesicatoria*) es el escarabajo con el mayor contenido de cantaridina en la naturaleza (alrededor del 5%)² (Tabla 1).

Tabla 1. Cantaridina y sus análogos con su respectiva fuente natural.

<i>Lytta vesicatoria</i>	<i>Butea frondosa</i>	<i>Hycleus oculatus</i>
		
		
1 Cantaridina		(-)-Palasonina

2.1.1. Cantaridina

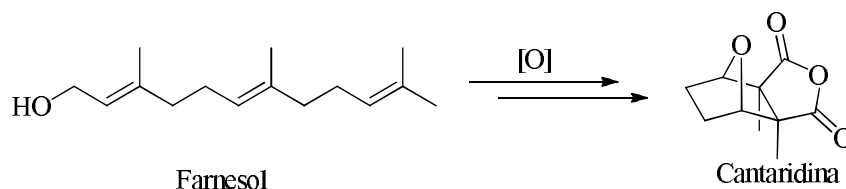
La cantaridina o anhídrido 2,3-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxílico, es un monoterpeno biosintetizado exclusivamente por los escarabajos machos de la familia *Meloidae*. Aunque en la actualidad se desconoce el mecanismo completo de su síntesis, investigaciones especializadas en el tema sugieren que la producción de cantaridina en el insecto involucra varios procesos de oxidación a partir del farnesol³ (Esquema 1). La defensa es el principal rol de la cantaridina en el ciclo de vida de los escarabajos. Esta arma química de olor desagradable y mal sabor es liberada en pequeñas dosis cuando los especímenes adultos se encuentran en peligro y son agitados por sus atacantes. Sin embargo, la mayor parte de la cantaridina producida por el insecto se destina a recubrir sus huevos y a preservar la vida de las larvas.

¹Mebis, D.; Pogoda, W.; Schneider, M. and Kauert, G. Cantharidin and Demethylcantharidin (Palasonin) Content of Blister Beetles (Coleoptera: Meloidae) from Southern Africa. *Toxicon*. **2009**, 53, 466-468.

²Karras, D. J.; Farrell, S. E.; Harrigan, R. A.; Henretig, F. M. and Gealt, L. Poisoning from "Spanish fly" (Cantharidin). *Am. J. Emerg. Med.* **1996**, 14, 478-183.

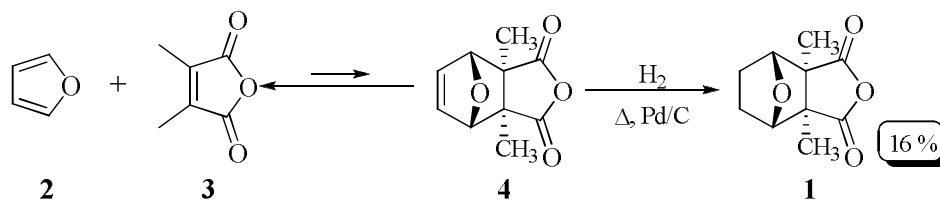
³McCormick, J. P.; Carrel, J. E. and Doom, J. P. Origin of Oxygen Atoms in Cantharidin Biosynthesized by Beetles. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8071-8074.

Esquema 1. Múltiples procesos de oxidación para la biosíntesis de cantaridina.



Uno de los avances que motivó el estudio de la cantaridina y sus análogos fue su síntesis en el laboratorio. La preparación de estos derivados fue descrita por primera vez por el químico alemán F. von Bruchhausen, quien utilizó la reacción de Diels-Alder (DA) entre el furano **2** y el anhídrido 2,3-dimetilmaleico **3** como estrategia para la preparación del sistema 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **4**. El estudio de Bruchhausen reveló que existía un equilibrio en esta reacción que no favorecía la formación del producto de interés, aspectos que contribuyeron al desarrollo de la reacción DA. Sin embargo, si pudo establecer el protocolo mediante el cual hoy en día se siguen sintetizando cantaridinas,⁴ la reacción descrita por Otto Diels y Kurt Alder (Esquema 2).

Esquema 2. Primera síntesis de cantaridina.



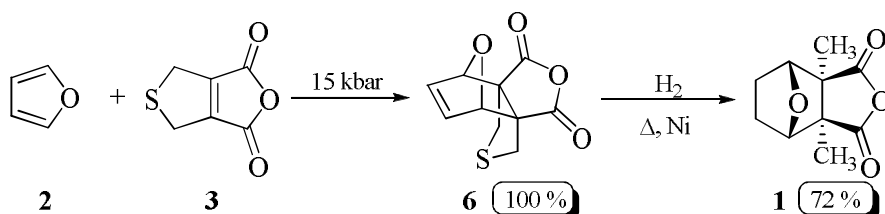
El desarrollo de la síntesis de cantaridinas con base en la reacción DAr continuó con el Prof. Stork quien en los años cincuenta ideó una ruta de 11 pasos y que introdujo los primeros principios de estereoselectividad en la síntesis de cantarimidinas,⁵ a pesar de estos avances, la idea de que la cantaridina podría llegar a ser utilizada como un medicamento de referencia generó una responsabilidad muy grande para la química orgánica: preparar este derivado a escala industrial. Fue Dauben quien puso dar solución a esta preocupación al establecer un método más eficiente, económico, rápido y selectivo que permitía obtener cantaridina a gran escala. Sin embargo, la idea de que la cantaridina revolucionara la

⁴McCormick, J. P. and Shinmyozu, T. Direct Stereoselective Diels-Alder Synthesis of Benzocantharidin. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4011-4012.

⁵Stork, G.; Van Tamelen, E. E.; Friedman, L. J. and Burgstahler, A. W. A Stereospecific Synthesis of Cantharidin. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 384-392.

industria farmacéutica se desvaneció rápidamente debido a su elevada toxicidad⁶ (Esquema 3).

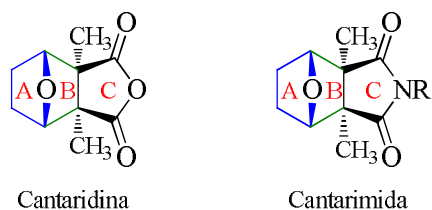
Esquema 3. Síntesis de cantaridina en la industria.



2.1.2. Cantarimidias

Los reportes relacionados con la búsqueda de un compuesto, cuyas propiedades biológicas fueran similares a las de la cantaridina, pero que resultara ser menos tóxico, inician en el año 2000 cuando se logra aislar un derivado, con estas características, de otro espécimen de la familia *Meloidae*. Este nuevo compuesto, cuya diferencia estructural en comparación con la cantaridina radica en que el átomo de oxígeno en el anillo C, es reemplazado por un átomo de nitrógeno que puede estar, o no, sustituido, genera lo que hoy se conoce como cantarimidias (Figura 1).

Figura 1. Diferencia estructural entre la cantaridina y cantarimida.

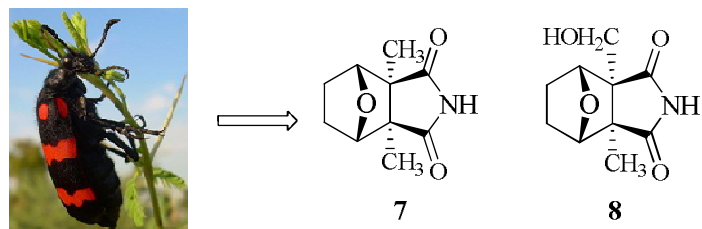


Curiosamente, el escarabajo chino (*Mylabris phalerate* PALLAS), un coleóptero de la familia *Meloidae* que habita principalmente en Corea y China, es la única especie de esta familia de artrópodos que además de producir cantaridina, en su cuerpo también se encuentran estos componentes conocidos como cantarimidias, aunque se encuentran en concentraciones muy bajas que no superan el 0.002%⁷ (Figura 2).

⁶Dauben, W. G.; Gerdes, J. M. and Smith, D. B. Organic Reactions at High Pressure. The Preparative Scale Synthesis of Cantharidin. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2576-2578.

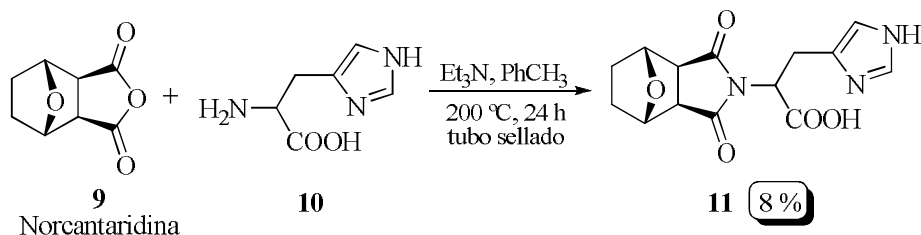
⁷Nakatani, T.; Konichi, T.; Miyahara, K. and Noda, N. Three Novel Cantharidin-Related Compounds from the Chinese Blister Beetle, *Mylabris phalerata* PALL. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 57, 807-809.

Figura 2. Cantarimidias **7** y **8** y su fuente natural: el escarabajo chino *Mylabris phalerate* PALLAS.



Aun se desconoce cual es el rol de las cantarimidias en el ciclo de vida del escarabajo chino (*Mylabris phalerate*), también se ignora el proceso por el cual son biosintetizadas en el insecto, aunque se presume que la cantaridina sufre una transformación química en la que el oxígeno es reemplazado por el nitrógeno. De esta manera la síntesis de norcantarimidias **11** se ha basado en este principio los últimos 10 años,⁸ pero las condiciones de reacción alcanzan temperaturas cercanas a 200 °C e involucran el uso de sustancias tóxicas como trietilamina y tolueno⁹ (Esquema 4).

Esquema 4. Estrategia sintética para la obtención de cantarimidias.



El estudio de las propiedades biológicas y de las estrategias sintéticas para la síntesis de cantarimidias son relativamente nuevas para la química farmacológica y la química orgánica. Su baja toxicidad en ensayos *in vivo* y el que sus propiedades biológicas, en comparación de sus análogos de cantaridina, sean similares debido a su mayor solubilidad; ubica a las cantarimidias como posibles agentes anticancerígenos de excelencia. Sin embargo, se requieren más investigaciones que permitan descifrar la biosíntesis de estos análogos y su función en el ciclo de vida del escarabajo chino.

⁸McCluskey, A.; Walkom, C.; Bowyer, M. C.; Ackland, S. P.; Gardiner, E. and Sakoff, J. A. Cantharimides: A New Class of Modified Cantharidin Analogues Inhibiting Protein Phosphatases 1 and 2A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2941-2946.

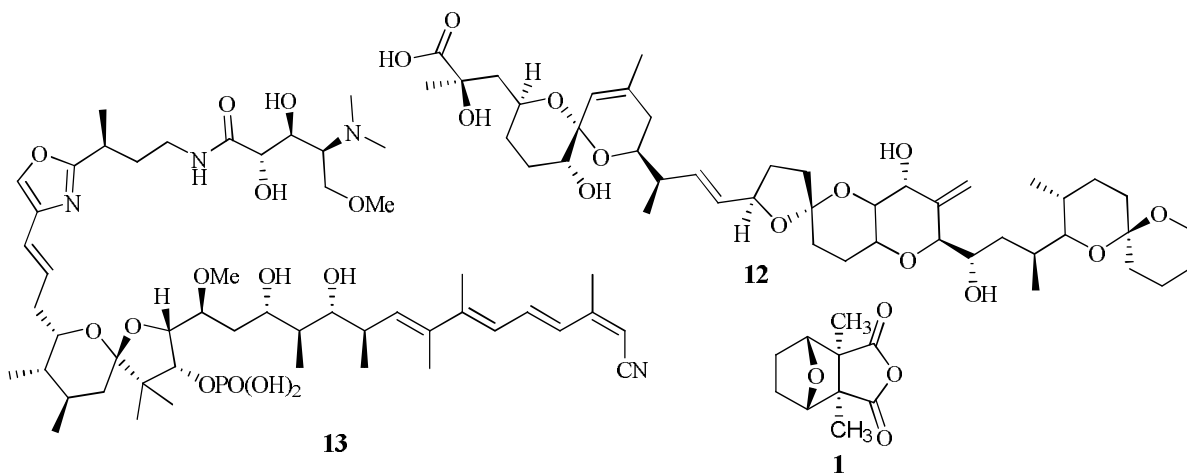
⁹Thaqi, A.; Scott, J. L.; Gilbert, J.; Sakoff, J. A. and McCluskey, A. Synthesis and Biological Activity of Δ -5,6-Norcantharimides: Importance of the 5,6-Bridge. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1717-1723.

2.2. Importancia biológica de la cantaridina y sus análogos

La bioactividad de cantaridinas y cantarimidias fue estudiada profundamente durante los últimos 80 años y aunque el propósito principal de cada uno de estos trabajos es el de ampliar el espectro de propiedades biológicas sobre las que se pueden destacar estos derivados, es la oncología, la ciencia que más se ha beneficiado de estos resultados y la que continua atrayendo la atención de la química orgánica y medicinal.

Todos los estudios de actividad anticancerígena y antitumoral de las cantaridinas y sus análogos se basan en la inhibición de las enzimas fosfatasa (PP). Estas enzimas encargadas del proceso de desfosforilación en proteínas se clasifican dependiendo del pH óptimo en el que llevan a cabo su función y por el residuo que desfosforilan.¹⁰ Dentro del segundo grupo se encuentran dos enzimas, la PP1 y la PP2A, que son altamente específicas y catalizan la desfosforilación de aminoácidos como la serina y treonina exclusivamente. Estas enzimas categorizadas como metaloenzimas, es decir que en su sitio activo contienen algún ion metálico que pueden ser: Mn^{2+} y Fe^{2+}/Fe^{3+} en el caso de la enzima PP1 y Zn^{2+} y Fe^{2+}/Fe^{3+} en el caso de la enzima PP2A. Los agentes con mayor poder de inhibición de estas enzimas son el ácido okadaico **12**, la microsistina LR **13** y la cantaridina **1**, destacando su alto potencial inhibitorio y baja complejidad estructural¹¹ (Figura 3).

Figura 3. Potentes inhibidores de las enzimas PP1 y PP2A.



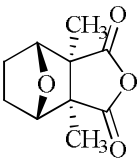
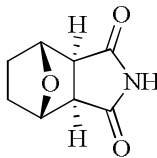
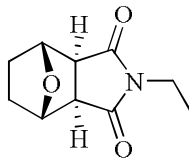
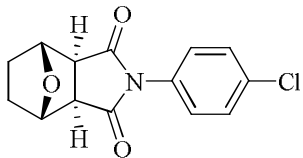
La inhibición de las enzimas PP1 y PP2A afecta procesos celulares y metabólicos relacionados con la generación de hormonas, con el crecimiento celular y el fenómeno de

¹⁰Luan, S. Protein Phosphatases in Plants. *Annu. Rev. Plant. Biol.* **2003**, 54, 63-92.

¹¹Gehringer, M. M. Microcystin-LR and Okadaic Acid-induced Cellular Effects: A Dualistic Response. *FEBS Lett.* **2004**, 557, 1-8.

muerte celular programada, conocido como apoptosis. Es gracias al control de estos factores que la cantaridina y sus análogos se postulan como potentes inhibidores de las enzimas PP1 y PP2A, conduciendo a la búsqueda de nuevos agentes anticancerígenos, a pesar que su modo de acción aun no está claro.¹² Sin importar estos hechos concretos, la comunidad médica aun está inconforme con el uso farmacológico de la cantaridina **1**, debido a su alta toxicidad. Por esta razón hoy en día todos los esfuerzos se centran en explorar aun más la química de las cantarimidinas **15-17**, cuyos niveles de toxicidad en ratones, son menores¹³ y presentan los mismos niveles de actividad anticancerígena gracias a su mayor solubilidad⁹ (Tabla 2).

Tabla 2: Datos de toxicidad y de inhibición de crecimiento de células cancerosas (GI₅₀).

Análogo				
	1	15	16	17
DL ₅₀ * mg/Kg	1 ± 0.4	> 400	> 400	100 ± 27
GI ₅₀ ** μM (Células mamarias)	7.5 ± 0.4	ND***	<10	ND***

* DL₅₀, dosis de cantaridina que resulta mortal para la mitad de una población en estudio.

** GI₅₀, dosis de cantaridina que inhibe el crecimiento de la mitad de las células cancerosas en estudio.

***ND, no determinada.

2.3. El norbornano: la molécula y sus análogos

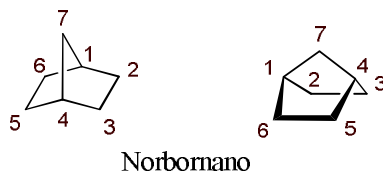
El norbornano, conocido como biciclo[2.2.1]hepteno, es una molécula de origen sintético que posee siete carbonos con hibridación *sp*³, seis de ellos forman el anillo del ciclohexeno y el átomo restante se enlaza a los carbonos 1 y 4, formando el esqueleto bicíclico. La estructura rígida de este derivado se debe a que los carbonos 1-6 forman un anillo de seis miembros con conformación bote que se mantiene y se acentúa por la presencia del carbono metilénico C-7¹⁴ (Figura 4).

¹²Rauh, R.; Kahl, S.; Boechzelt, H.; Bauer, R.; Kaina, B. and Efferth, T. Molecular Biology of Cantharidin in Cancer Cells. *Chin. Med.* **2007**, 2, 8-17.

¹³Matsuzawa, M.; Graziano, M. J. and Casida, J. E. Endothal and Cantharidin Analogues: Relation of Structure to Herbicidal Activity and Mammalian Toxicity. *J. Agric. Food Chem.* **1987**, 35, 823-829.

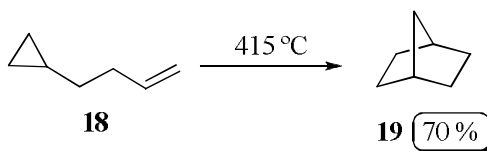
¹⁴Brown, H. C.; Rothberg, I.; Schleyer, P.R.; Donaldson, M. M. and Harper, J. J. The Slow Rates of Solvolysis of endo-5-6-trimethylene-endo-(2 and 8)-Norbornyl Tosylates: Steric Hindrance to Ionization and the Foote-Schleyer Correlation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1966**, 56, 1653-1660.

Figura 4. Estructura del norbornano.



En retrosíntesis se podría acceder al norbornano a través de la reacción de Diels-Alder entre el etileno y el ciclopentadieno, pero para que esta cicloadición se lleve a cabo se requieren presiones muy altas y temperaturas elevadas para acceder al esqueleto bicíclico con un 47 % de rendimiento. Uno de los protocolos más eficientes para la síntesis del norbornano involucra la isomerización térmica del (3-buten)-ciclopropano **18** a temperaturas elevadas para generar el producto de interés **19** con rendimiento moderado¹⁵ (Esquema 5).

Esquema 5. Síntesis del norbornano a partir del (3-buten)-ciclopropano **18**.



Farmacológicamente, el norbornano no presenta ninguna bioactividad que pueda llegar a ser explotada, aunque su coeficiente de partición etanol/agua se encuentra dentro de los límites establecidos por los parámetros de Lipinsky.¹⁶ Sin embargo, cuando se incluyen sustituyentes en el esqueleto del norbornano se puede potencializar la bioactividad de este compuesto, permitiéndole desde interaccionar con péptidos,¹⁷ hasta inhibir los transportadores de glutamato 1 (GLT-1).¹⁸

¹⁵Baldwin, J. E.; Burrell, R. C. and Shukla, R. Thermal Isomerization of (3-Butenyl)cyclopropane to Norbornane. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3305-3307.

¹⁶Lodge, K. B. Octanol–Water Partition Coefficients of Cyclic C-7 Hydrocarbons and Selected Derivatives. *J. Chem. Eng. Data*, **1999**, 44, 1321-1324.

¹⁷Hackenberger, C. P. R.; Schiffers, I.; Runsink, J. and Bolm, C. General Synthesis of Unsymmetrical Norbornane Scaffolds as Inducers for Hydrogen Bond Interactions in Peptides. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 739-743.

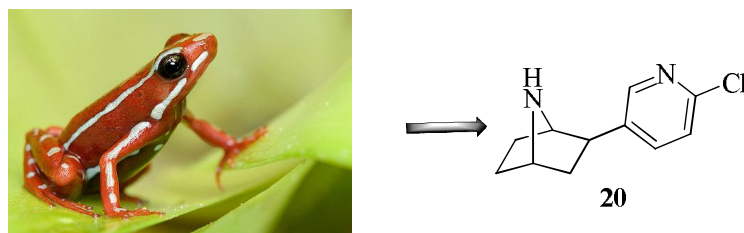
¹⁸Luethi, E.; Nguyen, K. T.; Bürzle, M.; Blum, L. C.; Suzuki, Y.; Hediger, M. and Reymond, J. L. Identification of Selective Norbornane-Type Aspartate Analogue Inhibitors of the Glutamate Transporter 1 (GLT-1) from the Chemical Universe Generated Database (GDB). *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7236-7250.

Las cantaridinas y cantarimidias son derivados oxigenados del norbornano que se encuentran sustituidos en los carbonos 2 y 3 con un anillo de cinco miembros donde la inserción de un átomo de oxígeno en la posición siete del sistema bicíclico puede llegar a ser el centro activo de estas moléculas. A diferencia del norbornano, los derivados oxigenados son más abundantes en la naturaleza, no solo se encuentran las cantaridinas, sino derivados con un amplio espectro de propiedades biológicas y sintéticas.¹⁹

2.3.1. Análogos nitrogenados del norbornano

El más representativo de los derivados nitrogenados del norbornano es el enantiómero (-)-epibatidina **20**, este alcaloide tipo piridínico posee un átomo de nitrógeno en la posición siete del norbornano, el cual puede o no estar sustituido. La (-)-epibatidina es biosintetizada como arma química por ciertas familias de ranas que habitan en Ecuador, como la *Epipedobates anthonyi* (Figura 5). Aunque los efectos biológicos de la epibatidina fueron descritos en la década del setenta, fue solo hasta 1992 que John Daly y su equipo de trabajo lograron aislar caracterizar y sintetizar este compuesto heterocíclico.²⁰

Figura 5. Estructura de la (-)-epibatidina **20** y su fuente natural, la rana *Epipedobates anthonyi*.



La ruta propuesta por Daly para la síntesis de (-)-epibatidina fue rediseñada en el 2002 por Evans y colaboradores, que a través de una reacción hetero-Diels-Alder asimétrica obtuvieron el compuesto **20** con un rendimiento del 91 %.²¹ Debido al interés por explotar las propiedades farmacológicas de la (-)-epibatidina, recientemente se ideó un nuevo protocolo para la síntesis de este derivado a escala industrial que se destaca por ser

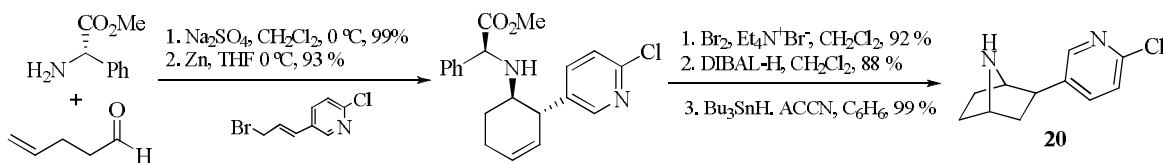
¹⁹Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J. and Arjona, O. Derivatives of 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane in nature and as useful synthetic intermediates. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13521-13642.

²⁰Fitch, R. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Yeh, H. J. C. and Daly, J. W. Phantasmidine: An Epibatidine Congener from the Ecuadorian Poison Frog *Epipedobates anthonyi*. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 331-337.

²¹Evans, D. A.; Scheidt, K. A. and Downey, C. W. Synthesis of (-)-Epibatidine. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3009-3012.

económico, eficiente, desarrollado bajo condiciones de reacción suaves y a partir de sustratos de fácil acceso²² (Esquema 6).

Esquema 6. Síntesis de (-)-epibatidina a escala industrial.



Biológicamente, la (-)-epibatidina se destaca por su potente actividad analgésica, se ha reportado que es 250 veces más potente que la morfina, y aunque esto ha motivado a utilizarla en la práctica medicinal, su elevada toxicidad ($\text{DL}_{50} = 0.2 \text{ mg/Kg}$, en humanos) ha impedido que este compuesto sea empleado en el tratamiento contra el dolor. Sin embargo, el mundo aún está interesado en este derivado y centra su atención en la búsqueda de un derivado que conserve las propiedades biológicas de la (-)-epibatidina pero cuya toxicidad sea reducida ya que se ha encontrado que esta molécula interactúa fuertemente con los receptores acetilcolínicos nicotínicos, modulando la inflamación neurogénica.²³

2.3.2. El esqueleto 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano

Discutidas algunas características de los representantes más importantes de los análogos del norbornano que contienen dentro de su estructura oxígeno (cantaridinas y cantarimidias) y nitrógeno ((-)-epibatidina). Se encuentra que en la literatura científica son pocos los reportes que describen la síntesis y propiedades biológicas de moléculas en las que estos dos heteroátomos forman parte del mismo sistema bicyclico.

La razón por la que son escasas las investigaciones en este tipo de sistemas es la dificultad sintética que existe para generar estos derivados. Según la revisión bibliográfica realizada, hasta el momento se han desarrollado tan solo tres protocolos que permiten obtener distintos isómeros del sistema norbornano con dos heteroátomos (oxígeno y nitrógeno) dentro de su esqueleto, pero cuyas metodologías se encuentran restringidas al uso de ciertos sustratos, condiciones de reacción extremas y en general rendimientos moderados.

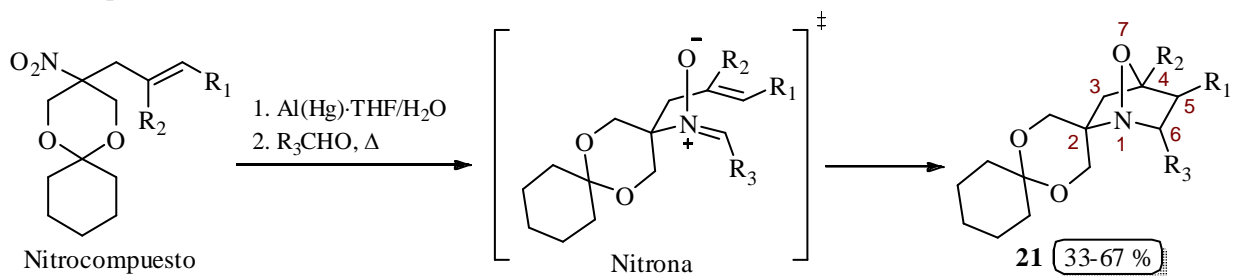
La primera de estas estrategias sintéticas es a través de una cicloadición intramolecular 1,3 dipolar utilizando nitronas como precursores. A partir de esta metodología se han logrado obtener 7-oxo-1-azabicyclo[2.2.1]heptanos **21** con rendimientos aceptables. Sin embargo,

²²Ken Lee, C. L. and Loh, T. P. Gram-Scale Synthesis of (-)-Epibatidine. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2965-2967.

²³Carroll, F. I.; Ma, W.; Deng, L.; Navarro, H. A.; Damaj, M. I.; and Martin, B. R. Synthesis, Nicotinic Acetylcholine Receptor Binding, and Antinociceptive Properties of 3'-(Substituted Phenyl) epibatidine Analogues. Nicotinic Partial Agonists. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 306-312.

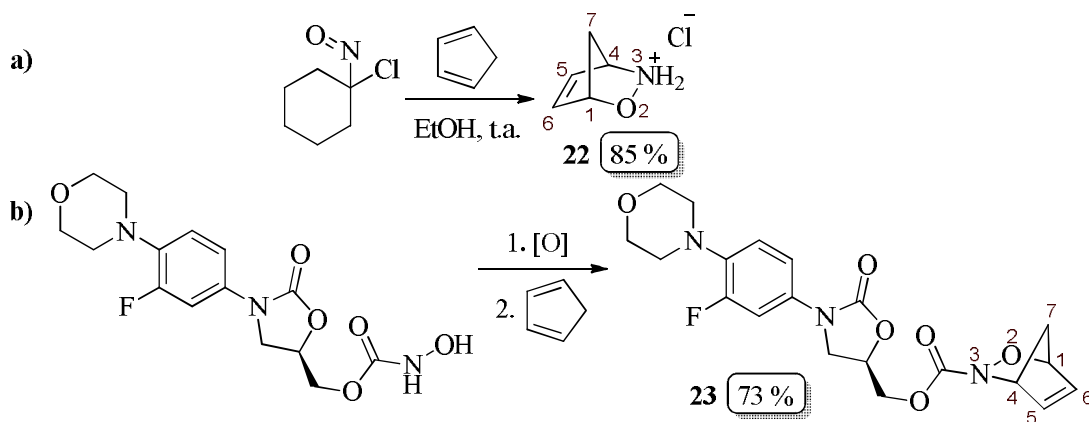
una de las desventajas que retrasado el desarrollo de estas reacciones es la dificultad para la generación de las respectivas nitronas a partir de nitrocompuestos, las cuales resultan ser intermediarios poco estables y que requieren de mas de una etapa para su preparación.²⁴

Esquema 7. Síntesis de 7-oxo-1-azabicyclo[2.2.1]heptanos **21** a partir de nitronas derivadas de nitrocompuestos.



La preparación de otro isómero, el 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]heptano, se ha reportado con éxito al emplear como sustratos nitroso derivados, compuestos mas estables y de fácil acceso en el laboratorio. A través de la reacción de Diels-Alder entre los nitroso derivados con cualquier sistema dienico ciclico se ha podido formar el esqueleto bicyclico con estos dos heteroátomos bajo condiciones de reacción suaves, con buenos rendimientos y generando desde sistemas moleculares simples, como el hidrocloreuro **22**,²⁵ hasta moléculas mas complejas como **23** que posee una considerable actividad antibacterial²⁶ (Esquema 8).

Esquema 8. Diversas estrategias de síntesis para la obtención del sistema 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]heptano a partir de nitroso derivados.



²⁴Budzińska, A. and Sas, W. Preparation of highly substituted 7-oxa-1-azabicyclo[2.2.1]heptanes from 4-nitro-1-butene derivatives. Route to polysubstituted piperidines. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2021-2030.

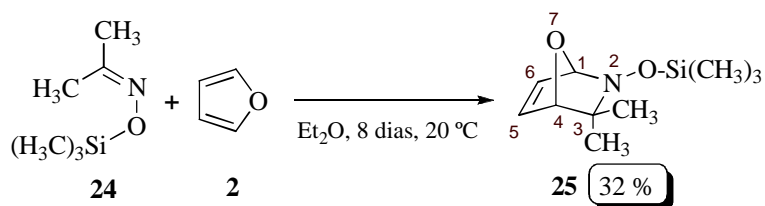
²⁵Ranganathan, S.; Cheruku, P.; Madhusudanan, K. P. and George, K. S. One-step transformation of 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene and methyl 2,3-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate to ion uptake systems. *ARKIVOC* **2004**, 8, 28-36.

²⁶Yan, S.; Miller, M. J.; Wenciewicz, T. A. and Möllmann, U. Syntheses and antibacterial activity studies of oxazolidinones from nitroso Diels-Alder chemistry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1302-1305.

Por último, en la robustez de la reacción de Diels-Alder no se ha encontrado la forma de acceder de manera sencilla al sistema 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano, ya que los sustratos adecuados para preparar este esqueleto deben ser previamente protegidos, en el caso de los dienófilos, y aquellos compuestos como el oxazol se consideran mas como excelentes dienófilos que como dienos adecuados para la reacción DA.²⁷

El primer intento por construir el esqueleto 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **25** se reportó en 1988 a través de la reacción DA entre el furano **2** y oximas sustituidas **24**. Sin embargo, esta estrategia presenta una desventaja enorme al tener que proteger el grupo OH de las oximas con compuestos de silicio, además de producir el compuesto de interés con bajos rendimientos²⁸ (Esquema 9).

Esquema 9. Síntesis del núcleo 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno partir de oximas protegidas.



Aunque se conoce la formación de un sistema análogo al 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-eno **25**, su síntesis y estudio no se ha desarrollado mas allá del uso de estos compuestos como intermediarios en la preparación de derivados de la vitamina B₆.²⁹ Uno de los trabajos más representativos acerca de la síntesis de otro derivado del **25**, el esqueleto 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano **26**, utiliza como precursor un derivado de la furfurilamina totalmente saturado **27**, e involucra una transferencia intramolecular de hidrógeno (IHA) promovida por N-radicales, los cuales se generan al irradiar con una lámpara de tungsteno el sistema formado por el iodosilbenceno (PhIO) y yodo molecular. Sin embargo, a pesar de obtener el producto de interés con buenos rendimientos, el nitrógeno del sustrato **27** debe ser previamente protegido con grupos de fosforo, lo que generaría dificultades para reproducir y explotar esta ruta sintética³⁰ (Esquema 10).

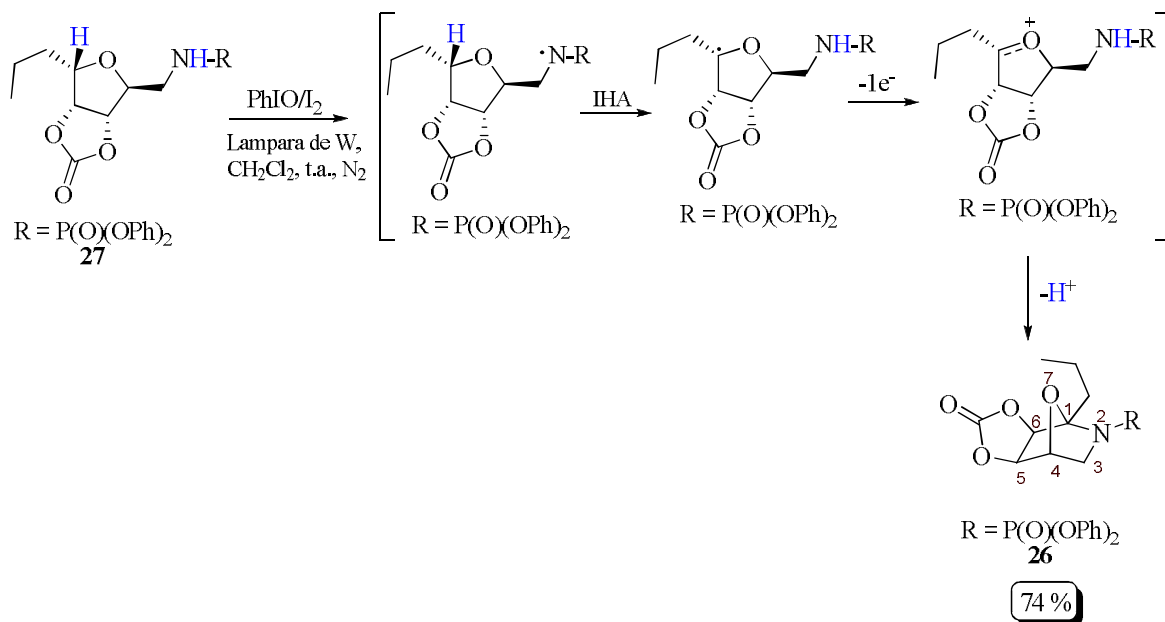
²⁷Dondoni, A.; Fogagnolo, M.; Mastellari, A. and Pedrini, P. Oxazoles as Dienophiles in Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3915-3918.

²⁸Krolevets, A.A.; Adamov, A. V.; Popov, A. G. and Martynov, I. V. O-silylatedoximes in the Diels-Alder reaction. *Russ. Bull. Chem.* **1988**, 37, 1737.

²⁹Dumond, Y. R. and Gum, A. G. Silane Reduction of 5-Hydroxy-6-methyl-pyridine-3,4-dicarboxylic Acid Diethyl Ester: Synthesis of Vitamin B₆. *Molecules* **2003**, 8, 873-881.

³⁰Francisco, C. G.; Herrera, A. J. and Suárez, E. Intramolecular Hydrogen Abstraction Reaction Promoted by N-Radicals in Carbohydrates. Synthesis of Chiral 7-Oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptane and 8-Oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octane Ring Systems. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1012-1017.

Esquema 10. Síntesis de derivados del 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano **26** a través de una transferencia intramolecular de hidrógeno inducida por radicales.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Distintas culturas europeas y orientales secaron y trituraron durante los últimos 2000 años los escarabajos de la familia *Meloidae* con el fin de obtener su extracto (cuyo componente mayoritario es la cantaridina) y de esta forma tratar infecciones virales (virus *Molluscum contagiosum*-MCV),³¹ verrugas,³² emplearlo como diurético,³³ como afrodisiaco y en el tratamiento contra el cáncer. No obstante, recientemente fue que se logró esbozar el principal modo de acción de la cantaridina como agente antitumoral y anticancerígeno, que al igual que muchas toxinas, se basa en la inhibición de la enzima fosfoproteína fosfatasa 1 (PP1) y fosfoproteína fosfatasa 2A (PP2A). Sin embargo, debido a su alta toxicidad, DL₅₀ 1.0 mg/Kg en ratones,³⁴ la industria farmacéutica ha rechazado el uso de la cantaridina y sus análogos en diversos tratamientos médicos.

Son varios los autores que incluyen a la cantaridina y a sus análogos estructurales en ensayos biológicos con el fin de determinar su grado de toxicidad. Algunos estudios han concluido de manera contundente que estos derivados constituyen un riesgo potencial para los seres humanos que conviven con el insecto o que consumen fármacos donde el principio activo sea un derivado de cantaridina, causando desde leves intoxicaciones hasta la muerte. Los principales síntomas de la población que resulta envenenada por estos escarabajos son: cólicos, dolor abdominal, disfagia y hematemesis. Hasta la fecha se desconoce algún tipo de antídoto contra esta toxina que ha causado la muerte de niños y adultos, dependiendo del grado de intoxicación y de las manifestaciones antes mencionadas.³⁵ En contra de estos antecedentes, diversos ensayos clínicos han indicado que la cantaridina posee una actividad significativa sobre el cáncer de hígado, aunque causa severas congestiones y edemas.³⁶ Igualmente, la cantaridina puede incrementar la fuerza de contracción de los músculos

³¹Mathes, E. F.D. and Frieden, I. J. Treatment of *Molluscum Contagiosum* with Cantharidin: A Practical Approach. *Pediatr. Ann.* **2010**, 39, 124-131.

³²Nakatani, T.; Jinpo, K. and Noda, N. Cantharimide Dimers from the Chinese Blister Beetle, *Mylabris Phalerate* PALLAS. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 92-94.

³³ Nikbakhtzadeh, M. R. and Ebrahimi, B. Detection of Cantharidin-related Compounds in *Mylabris Impressa* (Coleoptera: Meloidae). *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.* **2007**, 13, 687-695.

³⁴Nikbakhtzadeh, M. R.; Dettner, K.; Boland, W.; Gäde, G. and Dötterl, S. Intraspecific Transfer of Cantharidin Within Selected Members of the Family Meloidae (Insecta: Coleoptera). *J. Insect Physiol.* **2007**, 53, 890-899.

³⁵Helman, R. G. and W. C. Edwards. Clinical Features of Blister Beetle Poisoning in Equids. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **1997**, 211, 1018-1021.

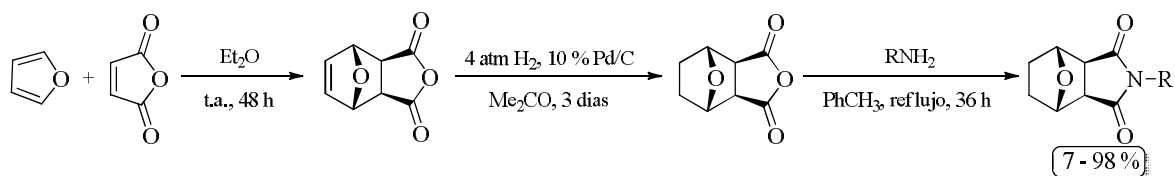
³⁶Carrel, J. E.; McCairel, M. H.; Slagle, A. J.; Doom, J. P.; Brill, J. and McCormick, J. P. Cantharidin Production in a Blister Beetle. *Experientia* **1993**, 49, 171-175.

papilares, pero la concentración ideal en este tratamiento es cercana a la dosis letal y esto ha generado problemas cardíacos en los pacientes tratados.³⁷

Es así como el mundo reconoció hace 10 años que la naturaleza una vez más se adelantaba a sus esfuerzos y deseos por encontrar un análogo de la cantaridina que conservara sus beneficios terapéuticos, pero que no representara un riesgo para la salud humana a corto o largo plazo. Se descubre entonces un único escarabajo capaz de biosintetizar cantarimidias, compuestos que han demostrado tener las mismas propiedades biológicas *in vitro* de la cantaridina, pero que en ensayos *in vivo* resultan ser menos tóxicos.

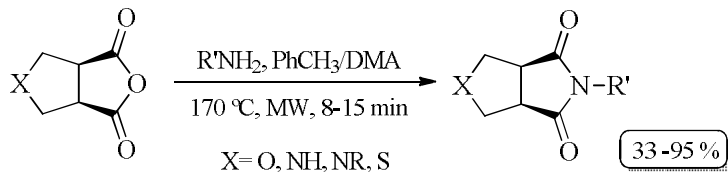
Desde su aislamiento y caracterización, las rutas para sintetizar análogos de las cantarimidias se ha basado en la misma metodología: múltiples etapas, extensos tiempos de reacción, temperaturas cercanas a los 200 °C y el uso de solventes inflamables y tóxicos³⁸ (Esquema 11).

Esquema 11. Síntesis de norcantarimidias a partir del furano y el anhídrido maléico.



Con el deseo de disminuir los tiempos de reacción en la última etapa, un reciente reporte establece el uso de radiación de microondas para disminuir dichos tiempos y mejorar los rendimientos.⁹ Si bien esta estrategia es más acorde a los lineamientos de la química verde, aun el uso de distintos solventes como la dimetilacetamida (DMA) y las altas temperaturas de reacción constituyen la principal desventaja de las rutas sintéticas para la obtención de análogos de las cantarimidias (Esquema 12).

Esquema 12. Síntesis de norcantarimidias utilizando radiación de microondas.



³⁷Neumann, J.; Herzig, S.; Boknik, P.; Apel, M.; Kaspereit, G.; Schmitz, W.; Scholz, H.; Tepel, M. and Zimmermann, N. On the Cardiac Contractile, Biochemical and Electrophysiological Effects of Cantharidin, a Phosphatase Inhibitor. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1995**, 274, 530-539.

³⁸Hill, T. A.; Stewart, S. G.; Ackland, S. P.; Gilbert, J.; Sauer, B.; Sakoff, J. A. and McCluskey, A. Norcantharimides, Synthesis and Anticancer Activity: Synthesis of New Norcantharidin Analogues and their Anticancer Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6126-6134.

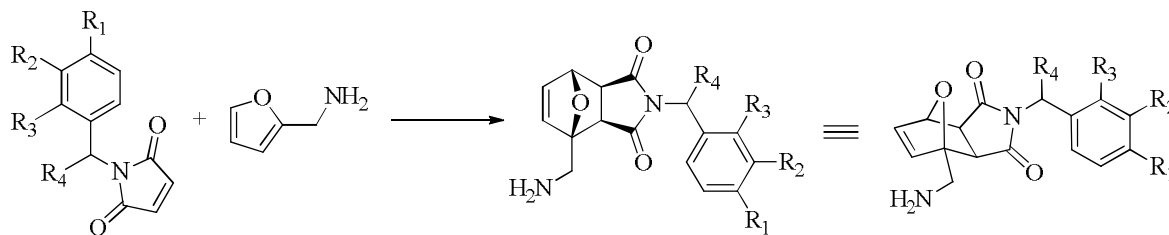
Si bien el problema de la alta toxicidad de la cantaridina y sus derivados han limitado la búsqueda de nuevos fármacos con base en esta estructura, más de 100 años investigando los efectos farmacológicos y fisiológicos de la cantaridina sostienen que la solución no se encuentra en rechazar o abolir el consumo de medicamentos donde el complejo activo sea algún derivado de la cantaridina. Por el contrario, la química medicinal requiere nuevos compuestos que conserven y potencialicen las propiedades biológicas de la cantaridina y sus análogos, pero que disminuyan su toxicidad y daños colaterales tras su consumo. Es así como los protocolos anteriormente mencionados se ubican como las únicas herramientas que la química orgánica ha utilizado los últimos años para la síntesis de cantarimidias.

Por esta razón se justifica el diseño de nuevas estrategias sintéticas, sencillas y que implementen distintos principios de química verde, que permitan generar una nueva serie de compuestos análogos a las cantarimidias con una alta diversidad estructural. De esta manera, atacando las principales desventajas e inconvenientes que presentan los procedimientos actuales, en esta investigación se busca poder acceder a pequeñas librerías de compuestos que lleguen a potencializar la bioactividad de las cantarimidias de origen natural y sintético.

4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Al evaluar la información de trabajos científicos reportados acerca de la preparación de análogos de cantarimidias, se cree posible preparar estos derivados utilizando como herramienta sintética la reacción de Diels-Alder, en su versión intermolecular, entre diversas N-bencilmaleimidias y furfurilamina (Esquema 13).

Esquema 13. Estrategia propuesta para la obtención de las N-bencilcantarimidias de interés.



Conociendo la robustez de la reacción Diels-Alder entre derivados del furano y el anhídrido maléico, se prevé, que es posible adecuar los mismos fundamentos sintéticos para la preparación de nuevas N-bencilcantarimidias y establecer una nueva metodología donde se emplee el polietilenglicol 400 (PEG-400) como disolvente y se explore la actividad catalítica del ácido bórico sobre esta reacción. Bajo estas condiciones, se quiere disminuir las exigencias térmicas y largos tiempos de reacción, dirigir la síntesis a la obtención de un único producto, evitar reacciones indeseadas o en el peor de los casos la degradación estructural de sustratos y productos. Con todo esto, se espera obtener los productos de interés con buenos rendimientos y evaluar su respectiva bioactividad como agentes anticancerígenos y antitumorales.

5. OBJETIVOS

Una vez establecida la anterior hipótesis se planeo verificarla en este proyecto de investigación, para lo cual se formularon y desarrollaron los siguientes objetivos.

5.1. Objetivo general

Diseñar y desarrollar una nueva ruta sintética para la obtención de nuevos análogos de cantarimida bajo condiciones y protocolos de química verde.

5.2. Objetivos específicos

- ✿ Preparar diversas aldoximas utilizando radiación de microondas y estudiar su reducción a las correspondientes bencilaminas.
- ✿ Sintetizar las N-bencilmaleimidas utilizando como precursores las bencilaminas previamente preparadas y anhídrido maléico, producto comercial y económico.
- ✿ Establecer los parámetros adecuados, que involucren las variables: solvente, temperatura, catalizador y tiempos de reacción, que promuevan la ciclación intermolecular a través de la reacción de Diels-Alder entre las N-bencilmaleimidas preparadas y la furfurilamina, producto comercial y económico.
- ✿ Caracterizar los compuestos obtenidos (intermediarios y finales) por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos.
- ✿ Preparar una cantidad representativa de todos los compuestos sintetizados para su posterior evaluación de su actividad anticancerígena.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Materiales y reactivos

Los reactivos y catalizadores fueron obtenidos comercialmente a través de compañías como Aldrich y Merck; dichas sustancias fueron usadas directamente sin purificación previa. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los productos fueron destilados y secados previamente a su uso.

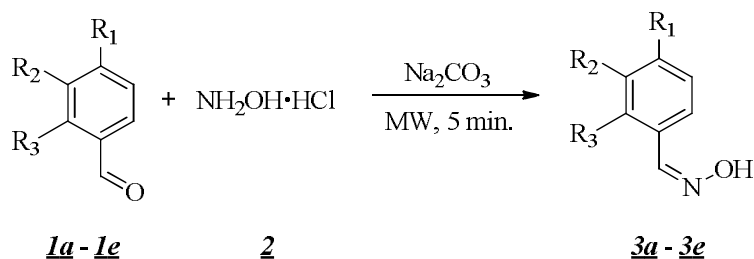
La composición y monitoreo de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Silufol UV₂₄₅ de 0.25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos se efectuó mediante cromatografía en columna (CC) utilizando como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y como eluyentes se emplearon mezclas de hexano/acetato de etilo en proporciones adecuadas.

Equipos

Los puntos de fusión se midieron en un fusiómetro Fisher-Johns. Los espectros infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo Alumex Infracum FT-02 sobre discos de KBr. Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (EI) de 70 eV. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, ¹³C y 2D) fueron registrados en un espectrómetro Bruker Avance-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente. Las reacciones asistidas por radiación de microondas se realizaron en un horno microondas doméstico marca Panasonic, modelo: NN-6952.

6.1. Preparación de las aldoximas (3a-3e) a partir de los respectivos benzaldehídos sustituidos

Esquema 14. Preparación de las aldoximas (3a-3e).



Comp.	<u>3a</u>	<u>3b</u>	<u>3c</u>	<u>3d</u>	<u>3e</u>
R₁	H	Cl	OCH ₃	-OCH ₂ O-	H
R₂	H	H	H		-C ₄ H ₄ -
R₃	H	H	H	H	

6.1.1. Metodología general

Una mezcla del derivado del benzaldehído 1a-1e (14.13 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (17 mmol) y carbonato de sodio (17 mmol) fue homogeneizada en un mortero y adicionada a un Erlenmeyer de 25 mL. El reactor fue irradiado en un horno microondas doméstico ajustado en potencia media-baja por un periodo de 5 min. y un monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) señaló el fin de la reacción. Se adicionaron 15 mL de agua destilada al reactor y la oxima precipitada fue filtrada, lavada con agua (2 x 10 mL) y secada al vacío. En los casos en los que el producto no precipitó, se realizó una extracción con acetato de etilo (3 x 10 mL) y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida obteniendo la oxima de interés 3a-3e.

Benzaldehído oxima (3a)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del benzaldehído 1a (1.50 g, 14.13 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1.17 g, 17 mmol) y carbonato de sodio (1.80 g, 17 mmol). Después de la extracción líquido-líquido se obtuvieron 1.71 g (14.13 mmol) de la oxima 3a como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo; $R_f = 0.77$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 34-36 °C; IR (disco de KBr): 3455 $\nu_{(\text{OH})}$, 2969 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1511 $\nu_{(\text{O-H})}$, 1419 $\nu_{(\text{C-N})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 6.02$ min.; EM (IE), m/z (%): 121 (M^+ , 100), 94 (38), 78 (61), 77 (60), 51 (46). Fórmula molecular: C₇H₇NO (P.M.: 121.14 g/mol).

*4-Clorobenzaldehído oxima (**3b**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-clorobenzaldehído **1b** (1.50 g, 10.67 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.89 g, 13 mmol) y carbonato de sodio (1.38 g, 13 mmol). Después de la extracción liquido-liquido se obtuvieron 1.66 g (10.67 mmol) de la oxima **3b** como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo; $R_f = 0.52$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 92-94 °C; IR (disco de KBr): 3301 $\nu_{(\text{OH})}$, 1589 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1496 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 971 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 694 $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 11.08$ min.; EM (IE), m/z (%): 155 (M^+ , 99), 139 (100), 136 (82), 111 (73), 75 (70). Fórmula molecular: $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}$ (P.M.: 155.58 g/mol).

*4-Metoxibenzaldehído oxima (**3c**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-metoxibenzaldehído **1c** (1.50 g, 11.01 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.91 g, 13.22 mmol) y carbonato de sodio (1.40 g, 13.22 mmol). Después de la extracción liquido-liquido se obtuvieron 1.66 g (11.01 mmol) de la oxima **3c** como un sólido beige con rendimiento cuantitativo; $R_f = 0.54$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 102-104 °C; IR (disco de KBr): 3178 $\nu_{(\text{OH})}$, 3008 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 1604 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1249 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 9.71$ min.; EM (IE), m/z (%): 151 (M^+ , 53), 119 (99), 91 (100), 77 (34), 63 (20). Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ (P.M.: 151.16 g/mol).

*3,4-Metilendioxi-benzaldehído oxima (**3d**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-metilendioxi-benzaldehído **1d** (1.50 g, 9.99 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.82 g, 11.98 mmol) y carbonato de sodio (1.27 g, 11.98 mmol). Después del proceso de filtración se obtuvieron 1.65 g (9.99 mmol) de la oxima **3d** como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo; $R_f = 0.65$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 110-112 °C; IR (disco de KBr): 3224 $\nu_{(\text{OH})}$, 2915 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1604 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1249 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 11.83$ min.; EM (IE), m/z (%): 165 (M^+ , 100), 122 (60), 121 (53), 65 (37), 63 (42). Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3$ (P.M.: 165.15 g/mol).

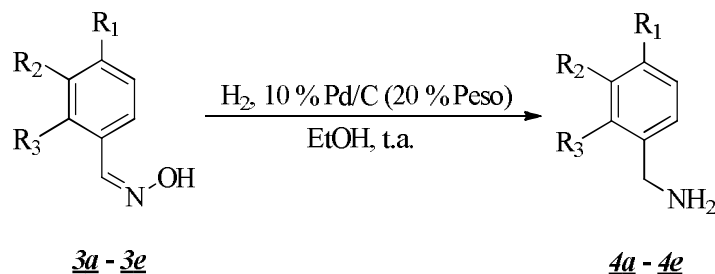
*1-Naftilaldehído oxima (**3e**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1-naftilaldehído **1e** (1.50 g, 9.61 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0.79 g, 11.53 mmol) y carbonato de sodio (1.22 g, 11.53 mmol). Después del proceso de filtración se obtuvieron 1.64 g (9.61 mmol) de la oxima **3e** como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo; $R_f = 0.74$ (2:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 99-100 °C; IR (disco de KBr): 3394 $\nu_{(\text{OH})}$, 3070 $\nu_{(\text{C}=\text{H}_{\text{Ar}})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$, 1511 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$, 1450 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 14.30$ min.; EM (IE), m/z (%): 171 (M^+ ,

50), 154 (100), 153 (87), 127 (93), 125 (50). Fórmula molecular: C₁₁H₉NO (P.M.:171.20 g/mol).

6.2. Reducción catalítica de las aldoximas. Obtención de las bencilaminas (4a-4e)

Esquema 15. Preparación de las bencilaminas (4a-4e).



Comp.	<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>4c</u>	<u>4d</u>	<u>4e</u>
R₁	H	Cl	OCH ₃	-OCH ₂ O-	H
R₂	H	H	H		
R₃	H	H	H	H	-C ₄ H ₄ -

6.2.1. Metodología general

En un balón Schlenk y bajo atmósfera de hidrógeno se adicionó paladio sobre carbón activado (20 % en peso), 8.25 mmol de la respectiva oxima (3a-3e) y 20 mL de etanol anhidro. La mezcla se agito vigorosamente durante una noche y el fin de la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF). El catalizador fue removido por filtración a través de celita y se concentro el filtrado obtenido a presión reducida. Los productos deseados fueron secados al vacio y utilizados en la siguiente etapa sin purificación previa.

Bencilamina (4a)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.20 g de Pd/C, benzaldehído oxima 3a (1.00 g, 8.25 mmol) y 25 mL de etanol anhidro. Tras remover el catalizador y evaporar el disolvente se obtuvieron 0.78 g de un aceite amarillo que según cromatografía de gases estaba constituido por un 98 % del compuesto de 4b. CG: t_R = 9.37 min.; EM (IE), m/z (%): 140 (M⁺, 42), 106 (100), 79 (34), 77 (20), 51 (11). Fórmula molecular: C₇H₉N (P.M.: 107.15 g/mol).

*4-Clorobencilamina (**4b**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.20 g de Pd/C, 4-clorobenzaldehído oxima **3b** (1.00 g, 6.42 mmol) y 25 mL de etanol anhidro. Tras remover el catalizador y evaporar el disolvente se obtuvieron 0.87 g de un aceite amarillo que según cromatografía de gases estaba constituido por un 96 % del compuesto de **4b**. CG: $t_R = 5.80$ min.; EM (IE), m/z (%): 107 (M^+ , 53), 106 (100), 79 (71), 77 (18), 51 (15). Fórmula molecular: C_7H_8ClN (P.M.: 141.60 g/mol).

*4-Metoxibencilamina (**4c**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.20 g de Pd/C, 4-metoxibenzaldehído oxima **3c** (1.00 g, 6.61 mmol) y 25 mL de etanol anhidro. Tras remover el catalizador y evaporar el disolvente se obtuvo 0.90 g de un aceite amarillo que según cromatografía de gases estaba constituido por un 97% del compuesto de **4c**. CG: $t_R = 7.30$ min.; EM (IE), m/z (%): 137 (M^+ , 50), 136 (100), 121 (39), 106 (40), 77 (27). Fórmula molecular: $C_8H_{11}NO$ (P.M.: 137.18 g/mol).

*3,4-Metilendioxibencilamina (**4d**)*

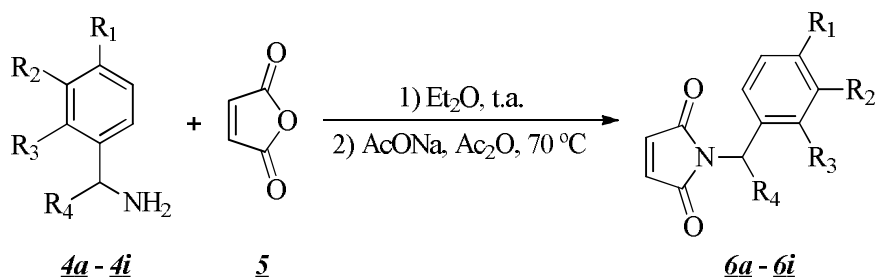
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.20 g de Pd/C, 3,4-metilendioxibenzaldehído oxima **3d** (1.00 g, 6.05 mmol) y 25 mL de etanol anhidro. Tras remover el catalizador y evaporar el disolvente se obtuvo 0.91 g de un aceite amarillo que según cromatografía de gases estaba constituido por un 96 % del compuesto **4d**. CG: $t_R = 8.70$ min.; EM (IE), m/z (%): 151 (M^+ , 97), 150 (100), 135 (37), 121 (59), 93 (43). Fórmula molecular: $C_8H_9NO_2$ (P.M.: 151.16 g/mol).

*1-(Aminometil)naftaleno (**4e**)*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 0.20 g de Pd/C, 1-naftilaldehído oxima **3e** (1.00 g, 5.84 mmol) y 25 mL de etanol anhidro. Tras remover el catalizador y evaporar el disolvente se obtuvo 0.90 g de un aceite amarillo que según cromatografía de gases estaba constituido por un 97 % del compuesto **4e**. CG: $t_R = 11.61$ min.; EM (IE), m/z (%): 157 (M^+ , 80), 156 (100), 129 (48), 128 (39), 127 (25). Fórmula molecular: $C_{11}H_{11}N$ (P.M.: 157.21 g/mol).

6.3. Síntesis de las N-bencilmaleimidias sustituidas (**6a-6i**)

Esquema 16. Preparación de las N-bencilmaleimidias (**6a-6i**).



Comp.	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h	6i
R₁	H	Cl	F	CH ₃	OCH ₃		H	H	H
R₂	H	H	H	H	H	-OCH ₂ O-		H	H
R₃	H	H	H	H	H	H	-C ₄ H ₄ -	H	H
R₄	H	H	H	H	H	H	H	(S)-CH ₃	(R)-CH ₃

6.3.1. Metodología general

A una solución de anhídrido maléico **5** (7.99 mmol) en 15 mL de éter etílico anhidro se le adicionó gota a gota la respectiva bencilamina **4a-4i** (1.00 g, 7.99 mmol) disuelta en 10 mL de éter etílico anhidro. La mezcla se agitó por 1 hora y el sólido resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 mL) y secado al vacío. El ácido maléico obtenido se recolectó en un balón junto con acetato de sodio anhidro (8.53 mmol) y 1.6 mL de anhídrido acético; el sistema se calentó a 70 °C entre 6 a 9 horas monitoreando el transcurso de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF). Tras enfriar el sistema a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con una solución de NaHCO₃ 2 M hasta alcanzar un pH igual a 8 y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación de la maleimida de interés (**6a-6i**) se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluyente.

N-Bencilmaleimida (**6a**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de bencilamina **4a** (0.78 g, 7.27 mmol), anhídrido maléico (0.71 g, 7.27 mmol), acetato de sodio (0.75 g, 7.79 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.94 g (5.02 mmol) de la maleimida **6a** como un sólido blanco con rendimiento de 69 %; R_f = 0.6 (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 71-73 °C; IR (disco de KBr): 3101 ν_(=CH_{Ar}), 1697 ν_(C=O), 1403 ν_(CH₂), 694 ν_(HC=CH) cm⁻¹; CG: t_R = 11.29 min.; EM

(IE), m/z (%): 187 (M^+ , 100), 130 (41), 106 (59), 105 (53), 78 (23). Fórmula molecular: $C_{11}H_9NO_2$ (P.M.: 187.19 g/mol).

N-(4-Clorobencil)maleimida (**6b**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-clorobencilamina **4b** (0.87 g, 6.19 mmol), anhídrido maléico (0.60 g, 6.19 mmol), acetato de sodio (0.54 g, 6.64 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.09 g (4.93 mmol) de la maleimida **6b** como un sólido blanco con rendimiento de 80 %; $R_f = 0.58$ (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 68-70 °C; IR (disco de KBr): 3101 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 1712 $\nu_{(C=O)}$, 1403 $\nu_{(CH_2)}$, 833 $\nu_{(C-Cl)}$, 694 $\nu_{(HC=CH)}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 14.29$ min.; EM (IE), m/z (%): 221 (M^+ , 95), 186 (41), 140 (100), 137 (64), 89 (42). Fórmula molecular: $C_{11}H_8ClNO_2$ (P.M.: 221.64 g/mol).

N-(4-Fluorobencil)maleimida (**6c**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-fluorobencilamina **4c**, producto comercial, (1.00g, 7.99 mmol), anhídrido maléico (0.78 g, 7.99 mmol), acetato de sodio (0.70 g, 8.53 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.41 g (6.87 mmol) de la maleimida **6c** como un sólido blanco con rendimiento de 86 %; $R_f = 0.66$ (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 88-90 °C; IR (disco de KBr): 3101 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 1697 $\nu_{(C=O)}$, 1403 $\nu_{(CH_2)}$, 848 $\nu_{(C-F)}$, 694 $\nu_{(HC=CH)}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 11.49$ min.; EM (IE), m/z (%): 205 (M^+ , 100), 148 (55), 124 (71), 122 (97), 109 (51). Fórmula molecular: $C_{11}H_8FNO_2$ (P.M.: 205.19 g/mol).

N-(4-Metilbencil)maleimida (**6d**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-metilbencilamina **4d**, producto comercial, (1.00 g, 8.25 mmol), anhídrido maléico (0.81 g, 8.25 mmol), acetato de sodio (0.72 g, 8.80 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.26 g (6.27 mmol) de la maleimida **6d** como un sólido blanco con rendimiento de 76 %; $R_f = 0.78$ (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 94-96 °C; IR (disco de KBr): 3101 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 2946 $\nu_{(CH_3)}$, 1712 $\nu_{(C=O)}$, 1403 $\nu_{(CH_2)}$, 694 $\nu_{(HC=CH)}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 12.76$ min.; EM (IE), m/z (%): 201 (M^+ , 100), 120 (59), 118 (47), 92 (24), 91 (25). Fórmula molecular: $C_{12}H_{11}NO_2$ (P.M.: 201.22 g/mol).

N-(4-Metoxibencil)maleimida (**6e**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-metoxibencilamina **4e** (0.88 g, 6.41 mmol), anhídrido maléico (0.63 g, 6.41 mmol), acetato de sodio (0.56 g, 6.83 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía

en columna se obtuvieron 0.73 g (3.39 mmol) de la maleimida **6e** como un sólido blanco con rendimiento de 53 %; $R_f = 0.66$ (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 101-103 °C; IR (disco de KBr): 3101 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2946 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 1712 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1403 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1249 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 694 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 15.51$ min.; EM (IE), m/z (%): 217 (M^+ , 100), 174 (62), 136 (51), 134 (45), 77 (43). Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (P.M.: 217.22 g/mol).

N-(3,4-Metilendioxi**benzil**)maleimida (**6f**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-metilendioxi**benzil**amina **4f** (0.87 g, 5.79 mmol), anhídrido maléico (0.56 g, 5.79 mmol), acetato de sodio (0.50 g, 6.16 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.90 g (3.91 mmol) de la maleimida **6f** como un sólido blanco con rendimiento de 68 %; $R_f = 0.66$ (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 101-103 °C; IR (disco de KBr): 3001 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2915 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1712 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1403 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1249 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 694 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 17.918$ min.; EM (IE), m/z (%): 231 (M^+ , 100), 150 (28), 148 (32), 135 (23), 77 (24). Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4$ (P.M.: 231.20 g/mol).

N-(1-(Aminometil)naftalen)maleimida (**6g**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1-(aminometil)naftaleno **4g** (0.87 g, 5.57 mmol), anhídrido maléico (0.54 g, 5.57 mmol), acetato de sodio (0.42 g, 5.23 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.82 g (3.43 mmol) de la maleimida **6g** como un sólido blanco con rendimiento de 62 %; $R_f = 0.73$ (1:1 hexano/acetato de etilo); p.f. = 73-75 °C; IR (disco de KBr): 3070 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1403 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1373 $\nu_{(\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 694 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 24.22$ min.; EM (IE), m/z (%): 237 (M^+ , 100), 127 (71), 115 (67), 55 (92), 54 (68). Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (P.M.: 237.25 g/mol).

*S**-(*-*)-*N*-(1-Feniletil)maleimida(**6h**)

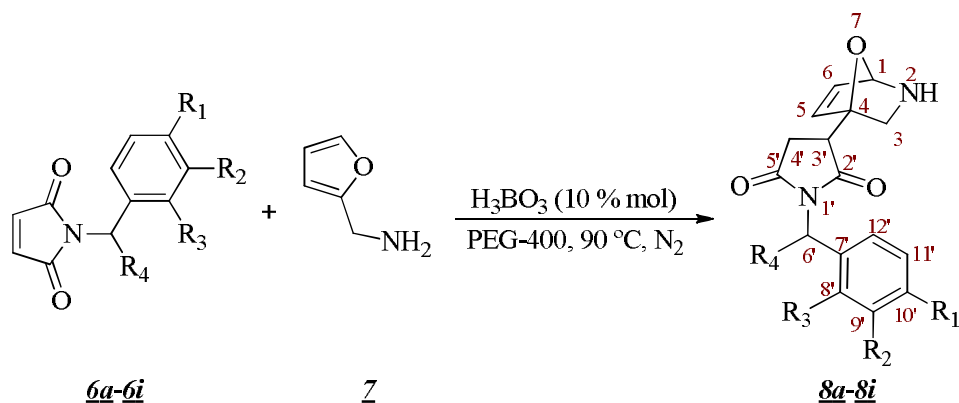
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de α -(*S*)-metil**benzil**amina **4h**, producto comercial, (1.00 g, 8.25 mmol), anhídrido maléico (0.81 g, 8.25 mmol), acetato de sodio (0.72 g, 8.80 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.99 g (4.95 mmol) de la maleimida **6h** como un líquido transparente con rendimiento de 60 %; $R_f = 0.66$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película delgada): 3101 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2977 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1712 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1388 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 694 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 11.99$ min.; EM (IE), m/z (%): 201 (M^+ , 100), 186 (64), 158 (67), 104 (50), 77 (59). Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (P.M.: 201.22 g/mol).

*R**-(+)-*N*-(1-Feniletíl)maleimida(**6i**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de α -(*R*)-metilbencilamina **4i**, producto comercial, (1,00 g, 8.25 mmol), anhídrido maléico (0.81 g, 8.25 mmol), acetato de sodio (0.72 g, 8.80 mmol) y anhídrido acético (1.60 g, 0.92 mL, 15.68 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.02 g (5.12 mmol) de la maleimida **6i** como un líquido transparente con rendimiento de 62 %; $R_f = 0.65$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película delgada): 3101 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2977 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1712 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1388 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 694 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$ cm^{-1} ; CG: $t_R = 12.02$ min.; EM (IE), m/z (%): 201 (M^+ , 100), 186 (65), 158 (39), 104 (57), 77 (72). Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (P.M.: 201.22 g/mol).

6.4. Síntesis de los 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos (**8a-8i**) utilizando PEG-400 como solvente y ácido bórico como catalizador

Esquema 17. Reacción de Diels-Alder. Síntesis de 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos (**8a-8i**) bajo condiciones de química verde.



Comp.	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g	8h	8i
R ₁	H	Cl	F	CH ₃	OCH ₃	-OCH ₂ O-	H	H	H
R ₂	H	H	H	H	H	-OCH ₂ O-	-C ₄ H ₄ -	H	H
R ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	H
R ₄	H	H	H	H	H	H	H	(<i>S</i>)-CH ₃	(<i>R</i>)-CH ₃

6.4.1. Metodología general

En un balón Schlenk y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó la respectiva maleimida (**6a-6i**) (2.13 mmol), ácido bórico (10 % mol), polietilenglicol 400 (PEG-400) (1.50 g) y furfurilamina **7**, producto comercial, (2.55 mmol). La mezcla se agitó de 30 a 60 min. a una temperatura de 90 °C y un monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) indicó el final de la reacción, ésta se neutralizó con solución acuosa de carbonato de sodio 2 M y la

extracción del producto se realizó con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación del producto de interés (**8a-8i**) se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluyente.

4-(N-Bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (**8a**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de N-bencilmaleimida **6a** (0.40 g, 2.13 mmol), ácido bórico (13.22 mg, 10 % mol), furfurilamina (0.24 g, 2.55 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.49 g (1.72 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8a** como un aceite rojo con rendimiento de 82 %; $R_f = 0.43$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): $3317\nu_{(\text{NH})}$, $3039\nu_{(\text{=CH}_{\text{Ar}})}$, $1712\nu_{(\text{C=O})}$, $1403\nu_{(\text{CH}_2)}$, $1342\nu_{(\text{HC=CH})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.35 (3H, dd, $J = 6.2, 1.1$ Hz, $\text{H}_{\text{Ph}}\text{-9}'$, 11' y H-1), 7.32 – 7.26 (3H, m, $\text{H}_{\text{Ph}}\text{-8}'$, 10', 12'), 6.30 (1H, dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, H-6), 6.19 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-5), 4.63 (2H, s, H- CH_2Ph), 3.91 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 3.83 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3.72 (1H, dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$), 2.86 (1H, dd, $J = 17.9, 8.3$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$), 2.46 (1H, dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$), 2.11 (2H, br.s, NH). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 177.4, 174.8, 152.2, 142.5 (+), 135.5, 128.9 (2C) (+), 128.7 (2C) (+), 128.1 (+), 110.4 (+), 108.1 (+), 55.1 (+), 44.1 (-), 42.5 (-), 36.3 (-). Correlación COSY [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.32 – 7.26 [$\text{H}_{\text{Ph}}\text{-9}'$, 11'/ $\text{H}_{\text{Ph}}\text{-8}'$, 10', 12'], 7.35/6.30[H-1/H-6], 7.35/6.19 [H-1/H-5], 7.35/4.63 [$\text{H}_{\text{Ph}}\text{-9}'$, 11'/H- CH_2Ph], 7.32 – 7.26 /4.63 [$\text{H}_{\text{Ph}}\text{-8}'$, 10', 12'/H- CH_2Ph], 6.30/6.19 [H-6/H-5], 6.30/3.91 [H-6/ $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$], 6.30/3.83 [H-6/ $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$], 6.19/3.91 [H-5/ $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$], 6.19/3.83 [H-5/ $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$], 4.63/2.46 [H- CH_2Ph / $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$], 4.63/2.86 [H- CH_2Ph / $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$], 3.72/2.46 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$ / $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$], 3.72/2.86 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$ / $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$], 2.86/2.46 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$ / $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$]. Correlación HSQC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.35-7.26/128.1-128.9 [$\text{H}_{\text{Ph}}/\text{C}_{\text{Ph}}$], 7.35/142.5 [H-1/C-1], 6.30/110.4 [H-6/C-6], 6.19/108.1 [H-5/C-5], 4.63/42.5 [H- CH_2Ph /C-6'], 3.91/44.1 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$ /C-3], 3.83/44.1 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ /C-3], 3.72/55.1 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$ /C-3'], 2.86/36.3 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$ /C-4'], 2.46/36.3 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$ /C-4']. Correlación HMBC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.35/42.5/128.1/128.9/135.5 [$\text{H}_{\text{Ph}}\text{-9}'$, 11'/C-6'/C-10'/C-8', 12'/C-7'], 7.35/108.1/110.4/152.2 [H-1/C-5/C-6/C-4], 7.32-7.26/42.5/128.1-128.9/135.5 [$\text{H}_{\text{Ph}}\text{-8}'$, 10', 12'/C-6'/C-8', 9', 10', 11', 12'/C-7'], 6.30/108.1/142.5/152.2 [H-6/C-5/C-1/C-4], 6.19/44.1/110.4/142.5/152.2 [H-5/C-3/C-6/C-1/C-4], 4.63/128.1-128.9/135.5/174.8/177.4 [H- CH_2Ph /C-8', 9', 10', 11', 12'/C-7'/C-5'/C-2'], 3.91/55.1/108.1/110.4/142.5/152.2 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$ /C-3'/C-5/C-6/C-1, C-4], 3.83/55.1/108.1/110.4/142.5/152.2 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ /C-3'/C-5/C-6/C-1, C-4], 3.72/36.3/44.1/174.8/177.4 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$ /C-4'/C-3/C-5'/C-2'], 2.86/55.1/174.8/177.4 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$ /C-3'/C-5'/C-2'], 2.46/55.1/174.8/177.4 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$ /C-3'/C-5'/C-2']. CG: $t_R = 22.87$ min.; EM (IE), m/z (%): 283 (M^+ , 1), 267 (1), 96 (100), 91 (25), 81 (36) 53 (12). Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (P.M.: 284.12 g/mol).

4-(N-(4-Clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (8b)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de N-(4-clorobencil)maleimida **6b** (0.40 g, 1.80 mmol), ácido bórico (11.18 mg, 10 % mol), furfurilamina (0.21 g, 2.17 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.48 g (1.52 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b** como un aceite amarillo con rendimiento de 84 %; $R_f = 0.45$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): 3317 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2931 $\nu_{\text{(=CH}_{\text{Ar}})}$, 1712 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1403 $\nu_{\text{(CH}_2)}$, 1342 $\nu_{\text{(HC=CH)}}$, 740 $\nu_{\text{(C-Cl)}}$ cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.36 (1H, dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, H-1), 7.31 – 7.24 (4H, m, H_{Ar} -8', 9', 11', 12'), 6.30 (1H, dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, H-6), 6.20 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-5), 4.59 (2H, s, H- CH_2Ar), 3.91 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_{eq} -3), 3.82 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_{ax} -3), 3.72 (1H, dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, H_{eq} -3'), 2.86 (1H, dd, $J = 18.0, 8.3$ Hz, H_{eq} -4'), 2.46 (1H, dd, $J = 18.0, 5.0$ Hz, H_{ax} -4'), 2.10 (1H, br.s., NH). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 177.4, 174.7, 152.2, 142.5 (+), 134.1, 133.9, 130.4 (2C) (+), 128.9 (2C) (+), 110.4 (+), 108.1 (+), 55.0 (+), 44.1 (-), 41.8 (-), 36.3 (-). Correlación COSY [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.36/6.20 [H-1/H-5], 7.36/6.30 [H-1/H-6], 7.31 – 7.24/4.59 [H_{Ar} -8', 9', 11', 12'/H- CH_2Ar], 6.30/6.20 [H-6/H-5], 6.20/3.82 [H-5/ H_{ax} -3], 3.72/2.46 [H_{eq} -3'/ H_{ax} -4'], 3.72/2.86 [H_{eq} -3'/ H_{eq} -4'], 2.86/2.46 [H_{eq} -4'/ H_{ax} -4']. Correlación HSQC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.36/142.5 [H-1/C-1], 7.31 – 7.24 /128.9-130.4 [H_{Ar} /C $_{\text{Ar}}$], 6.30/110.4 [H-6/C-6], 6.20/108.1 [H-5/C-5], 4.59/41.8 [H- CH_2Ar /C-6'], 3.91/44.1 [H_{eq} -3/C-3], 3.82/44.1 [H_{ax} -3/C-3], 3.72/55.0 [H_{eq} -3'/C-3'], 2.86/36.3 [H_{eq} -4'/C-4'], 2.46/36.3 [H_{ax} -4'/C-4']. Correlación HMBC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.36/108.1/110.4/152.2 [H-1/C-5/C-6/C-4], 7.31-7.24/41.8/128.9-130.4/133.9/134.1 [H_{Ar} -8',9',11',12'/C-8',9',11',12'/C-10'/C-7'], 6.30/108.1/142.5/152.2 [H-6/C-5/C-1/C-4], 6.20/110.4/142.5/152.2 [H-5/C-6/C-1/C-4], 4.59/128.9-134.1/174.7/177.4 [H- CH_2Ar /C-7',8',9',10',11',12'/C-5'/C-2'], 3.91/55.0/108.1/152.2 [H_{eq} -3/C-3'/C-5/C-4], 3.82/55.1/108.1/152.2 [H_{ax} -3/C-3'/C-5/C-4], 3.72/36.3/44.1/174.7/177.4 [H_{eq} -3'/C-4'/C-3/C-5'/C-2'], 2.86/55.0/174.7/177.4 [H_{eq} -4'/C-3'/C-5'/C-2'], 2.46/55.0/174.7/177.4 [H_{ax} -4'/C-3'/C-5'/C-2']. CG: $t_{\text{R}} = 25.28$ min.; EM (IE), m/z (%): 317 (M^+ , 1), 301 (1), 127 (7), 125 (22), 96 (100), 81 (36), 53 (9). Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (P.M.: 318.08 g/mol).

4-(N-(4-Fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (8c)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de N-(4-fluorobencil)maleimida **6c** (0.40 g, 1.94 mmol), ácido bórico (12.05 mg, 10 % mol), furfurilamina (0.22 g, 2.33 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.51 g (1.71 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c** como un aceite amarillo con rendimiento de 88 %; $R_f = 0.56$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): 3317 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2931 $\nu_{\text{(=CH}_{\text{Ar}})}$, 1712 $\nu_{\text{(C=O)}}$,

1403 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1342 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$, 632 $\nu_{(\text{C-F})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.36 (1H, dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, H-1), 7.35 – 7.31 (2H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8}'$, 12'), 7.00 – 6.92 (2H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-9}'$, 11'), 6.30 (1H, dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, H-6), 6.19 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-5), 4.59 (2H, s, $\text{H-CH}_2\text{Ar}$), 3.91 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 3.82 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3.72 (1H, dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$), 2.85 (1H, dd, $J = 17.9, 8.2$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$), 2.45 (1H, dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$), 2.07 (1H, br.s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 177.4, 174.8, 162.5, 152.2, 142.5 (+), 131.4, 130.9 (2C) (+), 115.6 (2C) (+), 110.4 (+), 108.1 (+), 55.0 (+), 44.1 (-), 41.7 (-), 36.3 (-). Correlación COSY [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.36/6.19 [H-1/H-5], 7.36/6.30 [H-1/H-6], 7.35-7.31/4.59 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8}'$, 12'/H- CH_2Ar], 7.35-7.31/7.00-6.92 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8}'$, 12'/ $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-9}'$, 11'], 6.30/6.19 [H-6/H-5], 6.19/3.91 [H-5/ $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$], 6.19/3.82 [H-5/ $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$], 3.72/2.45 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$ / $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$], 3.72/2.85 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$ / $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$], 2.85/2.45 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$ / $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$]. Correlación HSQC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.36/142.5 [H-1/C-1], 7.35-7.31/130.9 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8}'$, 12'/C-8', 12'], 7.00-6.92/115.6 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-9}'$, 11'/C-9', 11'], 6.30/110.4 [H-6/C-6], 6.19/108.1 [H-5/C-5], 4.59/41.7 [H- CH_2Ar /C-6'], 3.91/44.1 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$ /C-3], 3.82/44.1 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ /C-3], 3.72/55.0 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$ /C-3'], 2.85/36.3 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$ /C-4'], 2.45/36.3 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$ /C-4']. Correlación HMBC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.36/108.1/110.4/152.2 [H-1/C-5/C-6/C-4], 7.35-7.31/41.7/115.6/131.4/162.5 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8}'$, 12'/C-6'/C-9', 11'/C-7'/C-10'], 7.00-6.92/130.9/131.4/162.5 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-9}'$, 11'/C-8', 12'/C-7'/C-10'], 6.30/108.1/142.5/152.2 [H-6/C-5/C-1/C-4], 6.19/110.4/142.5/152.2 [H-5/C-6/C-1/C-4], 4.59/130.9/131.4/174.8/177.4 [H- CH_2Ar /C-8', 12'/C-7'/C-5'/C-2'], 3.91/55.0/108.1/152.2 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$ /C-3'/C-5/C-4], 3.82/55.0/108.1/152.2 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ /C-3'/C-5/C-4], 3.72/36.3/44.1/174.8/177.4 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$ /C-4'/C-3/C-5'/C-2'], 2.85/55.0/174.8/177.4 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$ /C-3'/C-5'/C-2'], 2.45/55.0/174.8/177.4 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$ /C-3'/C-5'/C-2']. CG: $t_{\text{R}} = 23.17$ min.; EM (IE), m/z (%): 301 (M^+ , 1), 285 (1), 109 (33), 97 (6), 96 (100), 81 (42). Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$ (P.M.: 302.30 g/mol).

4-(N-(4-Metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (**8d**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de N-(4-metilbencil)maleimida **6d** (0.40 g, 1.98 mmol), ácido bórico (12.29 mg, 10 % mol), furfurilamina (0.23 g, 2.38 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.55 g (1.84 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8d** como un aceite amarillo con rendimiento de 93 %; $R_f = 0.42$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): 3317 $\nu_{(\text{NH})}$, 3023 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 2931 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1712 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1403 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1342 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.38 (1H, dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, H-1), 7.28 – 7.26 (2H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8}'$, 12'), 7.12 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-9}'$, 11'), 6.32 (1H, dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, H-6), 6.21 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-5), 4.61 (2H, s, $\text{H-CH}_2\text{Ar}$), 3.93 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 3.84 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3.72 (1H, dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$), 2.87 (1H, dd, $J = 17.9, 8.3$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$), 2.47 (1H, dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$), 2.32 (3H, s, CH_3), 2.10 (1H, br.s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 177.5, 174.9, 152.2, 142.5 (+), 137.9, 132.5, 129.4 (2C) (+), 128.9 (2C) (+), 110.4 (+),

108.1 (+), 55.0 (+), 44.1 (-), 42.2 (-), 36.3 (-), 21.2 (+). CG: $t_R = 23.99$ min.; EM (IE), m/z (%): 297 (M^+ , 1), 281 (1), 97 (6), 96 (100), 81 (39), 53 (12). Fórmula molecular: $C_{17}H_{18}N_2O_3$ (P.M.: 298.34 g/mol).

4-(N-(4-Metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (8e)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de N-(4-metoxibencil)maleimida **6e** (0.40 g, 1.84 mmol), ácido bórico (11.37 mg, 10 % mol), furfurilamina (0.21 g, 2.20 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.52 g (1.67 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8e** como un aceite amarillo con rendimiento de 91 %; $R_f = 0.49$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): 3317 $\nu_{(NH)}$, 2931 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 2838 $\nu_{(OCH_3)}$, 1697 $\nu_{(C=O)}$, 1403 $\nu_{(CH_2)}$, 1342 $\nu_{(HC=CH)}$, 1249 $\nu_{(C-O-C)}$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.36 (1H, dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, H-1), 7.33 – 7.27 (2H, m, H_{Ar} -8', 12'), 6.83 – 6.79 (2H, m, H_{Ar} -9', 11'), 6.30 (1H, dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, H-6), 6.19 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-5), 4.57 (2H, s, H- CH_2Ar), 3.91 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_{eq} -3), 3.82 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_{ax} -3), 3.76 (3H, s, OCH_3) 3.70 (1H, dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, H_{eq} -3'), 2.84 (1H, dd, $J = 17.9, 8.3$ Hz, H_{eq} -4'), 2.44 (1H, dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, H_{ax} -4'), 2.09 (1H, br.s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 177.5, 174.9, 159.4, 152.3, 142.5 (+), 130.4 (2C) (+), 127.8, 114.0 (2C) (+), 110.3 (+), 108.1 (+), 55.3 (+), 55.1 (+), 44.1 (-), 41.9 (-), 36.3 (-). Correlación COSY [δ_H/δ_H]: 7.36/6.19 [H-1/H-5], 7.36/6.30 [H-1/H-6], 7.33-7.27/4.57 [H_{Ar} -8',12'/H- CH_2Ar], 7.33-7.27/6.83-6.79 [H_{Ar} -8',12'/ H_{Ar} -9',11'], 6.30/6.19 [H-6/H-5], 6.19/3.91 [H-5/ H_{eq} -3], 6.19/3.82 [H-5/ H_{ax} -3], 3.70/2.44 [H_{eq} -3'/ H_{ax} -4'], 3.70/2.84 [H_{eq} -3'/ H_{eq} -4'], 2.84/2.44 [H_{eq} -4'/ H_{ax} -4']. Correlación HSQC [δ_H/δ_C]: 7.36/142.5 [H-1/C-1], 7.33-7.27/130.4 [H_{Ar} -8', 12'/C-8',12'], 6.83-6.79/114.0 [H_{Ar} -9',11'/C-9'-11'], 6.30/110.3 [H-6/C-6], 6.19/108.1 [H-5/C-5], 4.57/41.9 [H- CH_2Ar /C-6'], 3.91/44.1 [H_{eq} -3/C-3], 3.82/44.1 [H_{ax} -3/C-3], 3.76/55.3 [H- OCH_3 /C- OCH_3], 3.70/55.1 [H_{eq} -3'/C-3], 2.84/36.3 [H_{eq} -4'/C-4'], 2.44/36.3 [H_{ax} -4'/C-4']. Correlación HMBC [δ_H/δ_C]: 7.36/108.1/110.3/152.3 [H-1/C-5/C-6/C-4], 7.33-7.27/41.9/114.0/159.4 [H_{Ar} -8',12'/H- CH_2Ar /C-9',11'/C-10'], 6.83-6.79/127.8/130.4/159.4 [H_{Ar} -9',11'/C-7'/C-8',12'/C-10'], 6.30/108.1/142.5/152.3 [H-6/C-5/C-1/C-4], 6.19/110.3/142.5/152.3 [H-5/C-6/C-1/C-4], 4.57/127.8/130.4/174.9/177.5 [H- CH_2Ar /C-7/C-8',12'/C-5'/C-2'], 3.91/55.1/108.1/152.3 [H_{eq} -3/C-3'/C-5/C-4], 3.82/55.1/108.1/152.3 [H_{ax} -3/C-3'/C-5/C-4], 3.79/159.4 [H- OCH_3 /C-10'], 3.70/36.3/44.1/174.9/177.5 [H_{eq} -3'/C-4'/C-3/C-5'/C-2'], 2.84/55.1/174.9/177.5 [H_{eq} -4'/C-3'/C-5'/C-2'], 2.44/55.1/174.9/177.5 [H_{ax} -4'/C-3'/C-5'/C-2']. CG: $t_R = 25.98$ min.; EM (IE), m/z (%): 314 (M^+ , 1), 297 (1), 162 (6), 121 (49), 96 (100), 81 (38), 53 (8). Fórmula molecular: $C_{17}H_{18}N_2O_4$ (P.M.: 314.13 g/mol).

4-(N-(3,4-Metilendioxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (**8f**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de N-(3,4-metilendioxibencil)maleimida **6f** (0.40 g, 1.73 mmol), ácido bórico (10.70 mg, 10 % mol), furfurilamina (0.20 g, 2.07 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.46 g (1.40 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f** como un aceite amarillo con rendimiento de 89 %; $R_f = 0.43$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): 3317 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2900 $\nu_{\text{(CH}_2\text{)}}$, 1697 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1403 $\nu_{\text{(CH}_2\text{)}}$, 1326 $\nu_{\text{(HC=CH)}}$, 1249 $\nu_{\text{(C-O-C)}}$ cm^{-1} . $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.36 (1H, dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, H-1), 6.86 – 6.82 (2H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8'}$, 12'), 6.70 (1H, dd, $J = 7.7, 0.6$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-11'}$), 6.30 (1H, dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, H-6), 6.19 (1H, dd, $J = 3.2, 0.6$ Hz, H-5), 5.91 (2H, s, $\text{-OCH}_2\text{O-}$), 4.52 (2H, s, $\text{H-CH}_2\text{Ar}$), 3.91 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 3.82 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3.70 (1H, dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3'}$), 2.84 (1H, dd, $J = 17.9, 8.3$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4'}$), 2.44 (1H, dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4'}$), 2.22 (1H, br.s., NH). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 177.3, 174.7, 152.1, 147.7, 147.3, 142.4 (+), 129.2, 122.5 (+), 110.3 (+), 109.4 (+), 108.2 (+), 108.0 (+), 101.1 (-), 55.0 (+), 44.1 (-), 42.2 (-), 36.2 (-). Correlación COSY [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.36/6.19 [H-1/H-5], 7.36/6.30 [H-1/H-6], 6.86-6.82/4.59 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8'}$, 12'/ $\text{H-CH}_2\text{Ar}$], 6.86-6.82/6.70 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8'}$, 12'/ $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-11'}$], 6.30/6.19 [H-6/H-5], 6.19/3.91 [H-5/ $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$], 6.19/3.82 [H-5/ $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$], 3.70/2.44 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3'}$ / $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4'}$], 3.70/2.84 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3'}$ / $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4'}$], 2.84/2.44 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4'}$ / $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4'}$]. Correlación HSQC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.36/142.4 [H-1/C-1], 6.86-6.82/109.4/122.59 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8'}$, 12'/C-8', 12'], 6.70/108.2 [H-11'/C-11'], 6.30/110.3 [H-6/C-6], 6.19/108.0 [H-5/C-5], 5.91/101.1 [H-OCH₂O/C-OCH₂O], 4.52/42.2 [H-CH₂Ar/C-6'], 3.91/44.1 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$ /C-3], 3.82/44.1 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ /C-3], 3.70/55.0 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3'}$ /C-3'], 2.84/36.2 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4'}$ /C-4'], 2.44/36.2 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-4'}$ /C-4']. Correlación HMBC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.36/108.0/110.3/152.1 [H-1/C-5/C-6/C-4], 6.86-6.82/42.2/108.0/109.4/147.37/147.75 [$\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8'}$, 12'/C-6'/C-12'/C-8'/C-10'/C-9'], 6.70/109.4/129.2/147.3/147.75 [H-11'/C-12'/C-7'/C-10'/C-9'], 6.30/108.0/142.4/152.1 [H-6/C-5/C-1/C-4], 6.19/110.3/142.4/152.1 [H-5/C-6/C-1/C-4], 5.91/147.3/147.7 [H-OCH₂O/C-10'/C-9], 4.52/109.4/122.5/129.2/174.7/177.3 [H-CH₂Ar/C-12'/C-8'/C-7'/C-5'/C-2'], 3.91/55.0/108.0/152.1 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$ /C-3'/C-5/C-4], 3.82/55.0/108.0/152.1 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$ /C-3'/C-5/C-4], 3.70/36.2/44.1/174.7/177.3 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-3'}$ /C-4'/C-3/C-5'/C-2'], 2.84/55.0/174.7/177.3 [$\text{H}_{\text{eq}}\text{-4'}$ /C-3'/C-5'/C-2'], 2.44/55.0/174.7/177.3 [$\text{H}_{\text{ax}}\text{-4'}$ /C-3'/C-5'/C-2']. CG: $t_R = 27.55$ min.; EM (IE), m/z (%): 328 (M^+ , 1), 311 (1), 135 (45), 96 (100), 81 (39), 77 (9), 53 (9). Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (P.M.: 328.11 g/mol).

4-(N-(1-Naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (**8g**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de N-(1-(aminometil)naftalen)maleimida **6g** (0.40 g, 1.68 mmol), ácido bórico (10.43 mg, 10 %

mol), furfurilamina (0.19 g, 2.02 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.53 g (1.60 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g** como un aceite amarillo con rendimiento de 95 %; $R_f = 0.56$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): 3317 $\nu_{(\text{NH})}$, 3054 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}\text{H})}$, 1712 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1511 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}})}$, 1403 $_{(\text{CH}_2)}$, 1342 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 8.27 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-14'), 7.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-11'), 7.80 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-10'), 7.56 (2H, ddd, $J = 7.1, 4.9, 1.4$ Hz, H-8' y 13'), 7.49 (1H, ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz, H-12'), 7.41 (1H, dd, $J = 8.1, 7.2$ Hz, H-9'), 7.36 (1H, dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, H-1), 6.29 (1H, dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, H-6), 6.18 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-5), 5.12 (2H, d, $J = 3.9$ Hz, H-CH₂), 3.91 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_{eq}-3), 3.82 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_{ax}-3), 3.71 (1H, dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, H_{eq}-3'), 2.87 (1H, dd, $J = 17.9, 8.3$ Hz, H_{eq}-4'), 2.49 (1H, dd, $J = 17.9, 5.0$ Hz, H_{ax}-4'), 2.09 (1H, br.s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 177.7, 175.0, 152.2, 142.5 (+), 133.8, 131.3, 130.5, 128.9 (+), 128.8 (+), 127.8 (+), 126.6 (+), 125.9 (+), 125.3 (+), 123.5 (+), 110.3 (+), 108.1 (+), 55.0 (+), 44.1 (-), 40.3 (-), 36.3 (-). Correlación COSY [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 8.27/7.56 [H-14'/H-13'], 7.85/7.49 [H-11'/H-12'], 7.80/7.41 [H-10'/H-9'], 7.56/5.12 [H-8'/H-CH₂], 7.56/7.41 [H-8'/H-9'], 7.56/7.49 [H-13'/H-12'], 7.36/6.18 [H-1/H-5], 7.36/6.29 [H-1/H-6], 6.29/6.18 [H-6/H-5], 3.91/3.82 [H_{eq}-3/H_{ax}-3], 3.71/2.49 [H_{eq}-3'/H_{ax}-4'], 3.71/2.87 [H_{eq}-3'/H_{eq}-4'], 2.87/2.49 [H_{eq}-4'/H_{ax}-4']. Correlación HSQC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 8.27/123.5 [H-14'/C-14'], 7.85/128.8 [H-11'/C-11'], 7.80/128.9 [H-10'/C-10'], 7.56/126.6 [H-13'/C-13'], 7.56/127.8 [H-8'/C-8'], 7.49/125.9 [H-12'/C-12'], 7.41/125.3 [H-9'/C-9'], 7.36/142.5 [H-1/C-1], 6.29/110.3 [H-6/C-6], 6.18/108.1 [H-5/C-5], 5.12/40.3 [H-CH₂/C-6'], 3.91/44.1 [H_{eq}-3/C-3], 3.82/44.1 [H_{ax}-3/C-3], 3.71/55.0 [H_{eq}-3'/C-3'], 2.87/36.3 [H_{eq}-4'/C-4'], 2.49/36.3 [H_{ax}-4'/C-4']. Correlación HMBC [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 8.27/125.9/130.5/133.8 [H-14'/C-12'/C-7'/C-14^a], 7.85/126.6/131.3/133.8 [H-11'/C-13'/C-10^a/C-14^a], 7.80/127.8/131.3/133.8 [H-10'/C-8'/C-10^a/C-14^a], 7.56/131.3 [H-8'/C-10^a], 7.56/128.8/128.9/131.3 [H-13'/C-11'/C-10'/C-10^a], 7.49/123.5/133.8 [H-12'/C-11'/C-14'/C-14^a], 7.41/130.5/133.8 [H-9'/C-7'/C-14^a], 6.29/108.1/142.5/152.2 [H-6/C-5/C-1/C-4], 6.18/110.3/142.5/152.2 [H-5/C-6/C-1/C-4], 5.12/127.8/130.5/175.0/177.7 [H-CH₂Ar/C-8'/C-7'/C-5'/C-2'], 3.91/55.0/108.1/152.2 [H_{eq}-3/C-3'/C-5/C-4], 3.82/55.0/108.1/152.2 [H_{ax}-3/C-3'/C-5/C-4], 3.71/36.3/44.1/175.0/177.7 [H_{eq}-3'/C-4'/C-3/C-5'/C-2'], 2.87/55.0/175.0/177.7 [H_{eq}-4'/C-3'/C-5'/C-2'], 2.49/55.0/175.0/177.7 [H_{ax}-4'/C-3'/C-5'/C-2']. CG: $t_R = 31.01$ min.; EM (IE), m/z (%): 334 (M^+ , 1), 317 (1), 141 (37), 115 (11), 96 (100), 81 (37), 53 (10). Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (P.M.: 334.37 g/mol).

4-(S(-)-N-(1-Feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno*
(**8h**)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de S*(-)-N-(1-feniletíl) maleimida **6h** (0.40 g, 1.98 mmol), ácido bórico (12.29 mg, 10 % mol), furfurilamina (0.23

g, 2.38 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.51 g (1.71 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8h** como un aceite amarillo con rendimiento de 86 %; $R_f = 0.56$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): 3317 $\nu_{(\text{NH})}$, 2977 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1388 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$, 1187 $\nu_{(\text{CH}_3)}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.42 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8}'$, 12'), 7.36 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-1), 7.33-7.23 (3H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-9}'$, 10', 11'), 6.30 (1H, dd, $J = 3.1, 1.5$ Hz, H-6), 6.19 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-5), 5.43-5.35 (1H, m, H-6'), 3.90 (1H, dd, $J = 14.8, 3.3$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 3.80 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3.64 (1H, ddd, $J = 16.3, 8.3, 5.3$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$), 2.80 (1H, dt, $J = 17.7, 7.6$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$), 2.47-2.37 (1H, m, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$), 2.02 (1H, br.s., NH), 1.81-1.78 (3H, m, H- CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 177.5, 174.9, 152.3, 142.5 (+), 139.5, 128.5 (2C) (+), 127.9 (+), 127.6 (2C) (+), 110.4 (+), 108.1 (+), 54.8 (+), 50.4(+), 44.2 (-), 36.3 (-), 16.6 (+). CG: $t_R = 23.39$ min.; EM (IE), m/z (%): 298 (M^+ , 1), 281 (1), 106 (25), 96 (100), 81 (46), 77 (9), 53 (12). Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (P.M.: 298.34 g/mol).

4-(R-(+)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno*
(8i)

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de R*-(+)-N-(1-feniletíl) maleimida **6i** (0.40 g, 1.98 mmol), ácido bórico (12.29 mg, 10 % mol), furfurilamina (0.23 g, 2.38 mmol) y PEG-400 (1.50 g). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.48 g (1.63 mmol) del correspondiente 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8i** como un aceite amarillo con rendimiento de 82 %; $R_f = 0.50$ (1:1 hexano/acetato de etilo); IR (película líquida): 3317 $\nu_{(\text{NH})}$, 2977 $\nu_{(\text{CH}_3)}$, 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1388 $\nu_{(\text{HC}=\text{CH})}$, 1187 $\nu_{(\text{CH}_3)}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.43-7.40 (2H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8}'$, 12'), 7.36 (1H, td, $J = 2.2, 0.8$ Hz, H-1), 7.33-7.23 (3H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-9}'$, 10', 11'), 6.30 (1H, dt, $J = 3.4, 1.7$ Hz, H-6), 6.19 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-5), 5.39 (1H, qd, $J = 7.4, 3.0$ Hz, H-6'), 3.89 (1H, dd, $J = 14.6, 3.2$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}$), 3.80 (1H, dd, $J = 14.6, 1.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-3}$), 3.63 (1H, ddd, $J = 17.7, 8.3, 5.3$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-3}'$), 2.80 (1H, ddd, $J = 17.8, 8.2, 7.4$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-4}'$), 2.42 (1H, ddd, $J = 17.9, 8.3, 5.2$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-4}'$), 2.11 (1H, br.s., NH), 1.79 (3H, dd, $J = 7.3, 2.7$ Hz, H- CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 177.5, 174.8, 152.1, 142.4 (+), 139.3, 128.4 (2C) (+), 127.9 (+), 127.5 (2C) (+), 110.3 (+), 108.0 (+), 54.7 (+), 50.4 (+), 44.1 (-), 36.2 (-), 16.5 (+). CG: $t_R = 23.12$ min.; EM (IE), m/z (%): 298 (M^+ , 1), 281 (1), 106 (24), 98 (7), 96 (100), 81 (38), 53 (8). Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (P.M.: 298.34 g/mol).

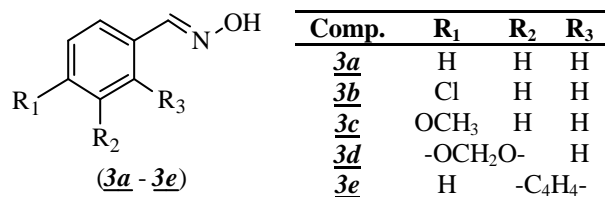
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La ruta sintética diseñada y ejecutada por el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), en la que se obtuvo el sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno, fue lineal y se compuso de cuatro etapas sintéticas: en primer lugar se prepararon las respectivas oximas que fueron reducidas para generar las bencilaminas de interés. En la tercera etapa se realizó la síntesis de las N-bencilmaleimidias las cuales fueron empleadas en el último proceso de este trabajo al estudiar su reacción con furfurilamina bajo distintas condiciones características de la reacción de Diels-Alder.

7.1. Preparación de las aldoximas (3a-3e) sustituidas

Para lograr sintetizar las N-bencilmaleimidias con las que se estudiaría la etapa final de nuestro plan sintético, inicialmente se preparó una serie de benzaldehído oximas (3a-3e) a través de la condensación de diversos derivados del benzaldehído con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de carbonato de sodio. La reacción fue asistida por radiación de microondas con el fin de promover la conversión, en fase sólida, al producto de interés (Figura 6).

Figura 6. Diversas aldoximas preparadas.

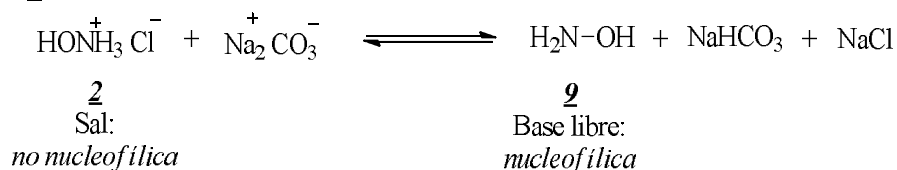


El proceso de condensación mencionado generó las oximas de interés 3a-3e con rendimientos cuantitativos en cada uno de los experimentos realizados. Al parecer y comparando la naturaleza de todos los derivados del benzaldehído empleados como precursores, la reacción no se ve afectada por la presencia de grupos electroatrayentes o electrodonadores que se encuentren sustituyendo el anillo aromático. De igual manera dichos grupos tampoco representan ningún tipo de impedimento estérico para que la reacción ocurra de forma rápida y efectiva.

La obtención de las benzaldehído oximas (3a-3e) ocurre a través de un proceso de dos etapas que inicia con el ataque nucleofílico sobre la función aldehído seguido de una eliminación de una molécula de agua. El ataque al carbono carbonílico es realizado por la hidroxilamina 2, cuyo centro nucleofílico es el nitrógeno. Debido a la inestabilidad y a la tendencia de ser oxidada por el aire, esta especie se encuentra disponible comercialmente en forma de sal como clorhidrato de hidroxilamina 2 con el fin de que pueda ser

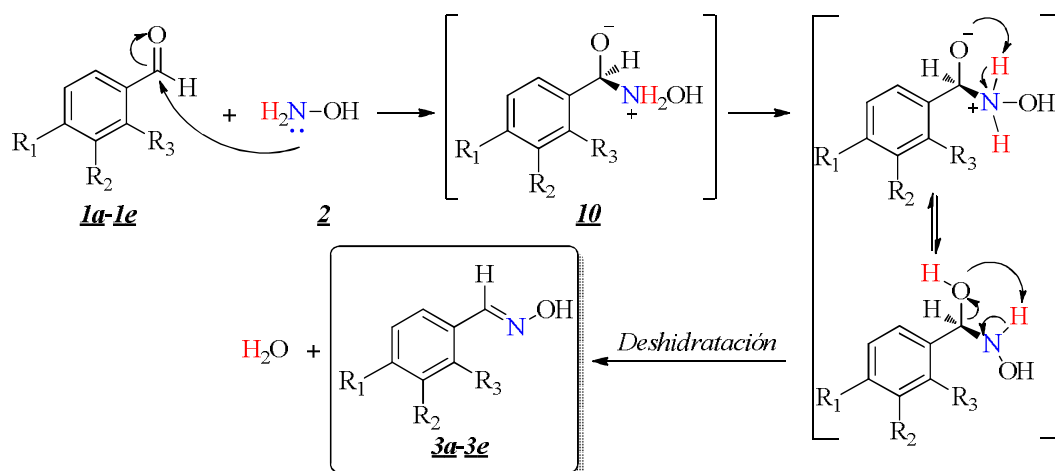
manipulada y almacenada por largos periodos de tiempo. Por esta razón, es necesario el uso de cantidades estequiométricas de carbonato de sodio, una base que permite liberar el nucleófilo de su respectiva sal (*in situ*) y promover el inicio a la adición nucleofílica (Esquema 18).

Esquema 18. Liberación del nucleófilo hidroxilamina **9** de su respectiva sal, clorhidrato de hidroxilamina **2**.



Instantes después de ser liberado, el nucleófilo realiza el ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico del derivado **1a-1e** generando un intermediario en donde este carbono adquiere una configuración tetraédrica **10**. Sucesivamente, esta especie sufre una deshidratación en la que posiblemente los protones unidos originalmente al nitrógeno se enlazan al oxígeno carbonílico formando y liberando una molécula de agua, de esta manera se genera el doble enlace C=N y el carbono proveniente de la función carbonilica recupera su hibridación (sp^2)³⁹ (Esquema 19).

Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de las benzaldehído oximas (**3a-3e**).



Algunas oximas fueron preparadas por métodos convencionales determinando que los tiempos de reacción oscilaban entre 20 – 30 min., que era necesario el uso de metanol anhidro como solvente y que los rendimientos superaban el 95 %. El realizar los mismos experimentos bajo la radiación de microondas se encontró que la reacción se completaba en

³⁹ Morrison, R. T. y Boyd, R. N. Química Orgánica. 5ª Ed. México, Pearson Educación, 1998, 767-768.

tan solo 5 min., que no era necesario el uso de ningún tipo de disolvente, evitando cualquier procedimiento para secarlo y destilarlo, y que el proceso de purificación se simplificaba y permitía obtener los productos de interés con un rendimiento cuantitativo. Con base en estos aspectos la metodología en fase solida asistida por radiación de microondas se extendió para la preparación de todas las aldoximas.

La síntesis de las oximas es acelerada por la radiación de microondas debido a la transferencia de energía que dirige la reacción hacia la formación directa de los productos, este calentamiento localizado genera temperaturas instantáneas muy altas que activan a un gran porcentaje de las moléculas reactantes por encima de su energía de activación necesaria para que puedan reaccionar. Matemáticamente esto se puede describir mediante la ecuación de la velocidad de una reacción (7.1):



La velocidad de reacción está directamente relacionada con la constante de velocidad k , la cual depende de la temperatura como lo establece la ecuación de Arrhenius (7.2):

$$k = A e^{-E_a/RT} \quad (7.2)$$

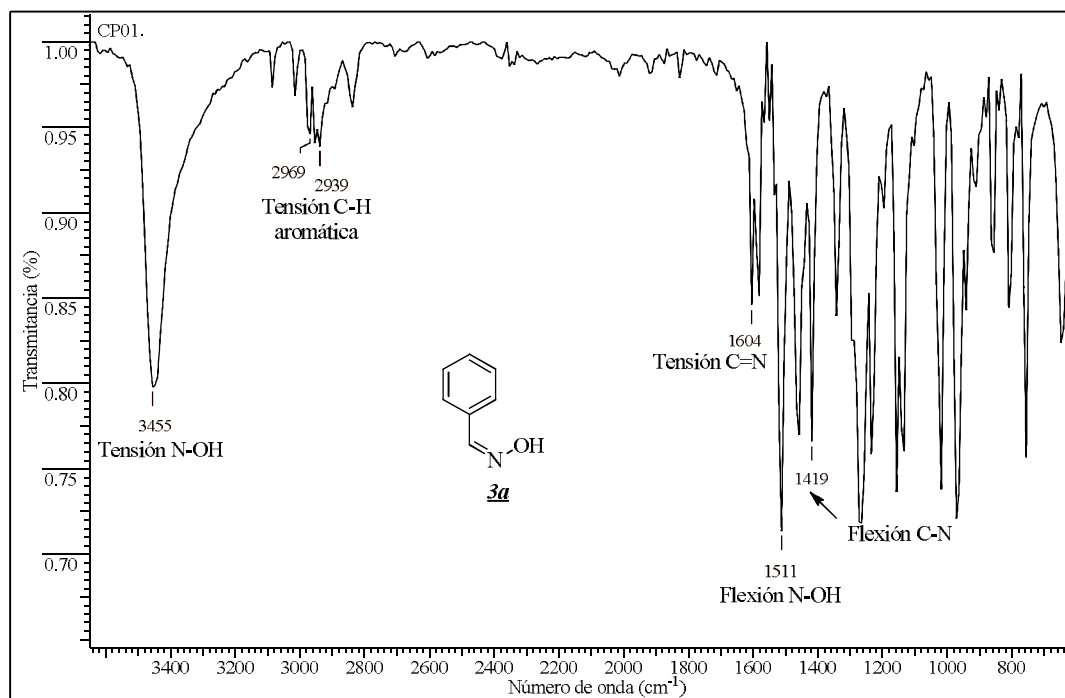
Siendo E_a la energía de activación de la reacción, R - la constante de los gases, A - el factor de frecuencia que representa las colisiones moleculares, T - la temperatura y el signo negativo asociado al exponente de la función e indica que un incremento en la temperatura aumentaría la constante de la velocidad, acelerando la reacción. De esta manera la radiación de microondas, al calentar homogéneamente el reactor, hace que los reactantes absorban toda la energía y alcancen temperaturas tan altas que superan las temperaturas generadas por calentamiento convencional, aumentando así la velocidad de la reacción en varios ordenes de magnitud.

Todas las aldoximas (**3a-3e**) preparadas se obtuvieron como sólidos estables lo que permitió caracterizarlas a través de la medición de su punto de fusión y el análisis de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas.

El análisis por espectroscopia infrarroja indicó la coherencia entre las bandas de absorción resultantes en el espectro y los grupos funcionales presentes en cada una de las moléculas obtenidas. La presencia de bandas de tensión y flexión características del grupo N-OH alrededor de 3300-3100 cm^{-1} junto con la banda característica de tensión C=N ubicada alrededor de 1604-1580 cm^{-1} confirman el éxito del proceso de condensación. Otras bandas importantes que se destacan corresponden a las vibraciones de tensión C-H aromática en la

región de 3020-2980 cm^{-1} y la banda de flexión C-N a 1496 cm^{-1} (Figura 7). La correcta asignación y seguimiento de estas bandas resultó ser fundamental para confirmar las restantes transformaciones químicas.

Figura 7. Espectro infrarrojo de la benzaldehído oxima **3a**.



Analizando la corriente iónica total reconstruida (cromatograma), obtenida a través del estudio por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, se logró verificar la pureza del compuesto y asignar el pico correspondiente al ion molecular el cual permitió confirmar el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de cada compuesto **3a-3e** obtenido. En general, estos derivados describieron un patrón de fragmentación característico donde se destaca que el pico base corresponde al pico del ion molecular y que la pérdida de un fragmento de relación masa/carga (m/z) de 18 unidades corresponde a una molécula de agua proveniente del grupo oxima N-OH.

La información espectral y espectrométrica, así como las propiedades físicas, de los compuestos **3a-3e** sintetizados se encuentra compilada en la tabla 3. Los espectros relacionados con cada uno de estos compuestos se encuentran en los ANEXOS I-V.

Tabla 3. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de las oximas sintetizadas.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	R_f^{**}	P.f. ($^{\circ}C$)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})			
							T. -OH	T. C=N	F. -OH	F. C-N
<u>3a</u>	C ₇ H ₇ NO	121.14	121	6.02	0.77	34-36	3455	1604	1511	1419
<u>3b</u>	C ₇ H ₆ ClNO	155.58	155	11.08	0.52	92-94	3301	1589	1496	1403
<u>3c</u>	C ₈ H ₉ NO ₂	151.16	151	9.71	0.54	102-104	3178	1604	1496	1465
<u>3d</u>	C ₈ H ₇ NO ₃	165.15	165	11.83	0.65	110-112	3224	1604	1496	1450
<u>3e</u>	C ₁₁ H ₉ NO	171.20	171	14.29	0.74	99-100	3394	1619	1511	1450

* Placas Silufol UV254. Hexano:Acetato de Etilo (2:1)

En resumen, se logró sintetizar diferentes oximas derivadas de análogos del benzaldehído asistiendo la reacción por radiación de microondas, comprobando y estableciendo que este método alternativo, además de ser selectivo rápido y económico, cumple con algunos principios de la química verde generando los productos de interés con excelentes rendimientos. El procedimiento descrito busca así reemplazar las estrategias ya existentes para la síntesis de oximas, las cuales involucran el uso de solventes, calentamiento convencional, tiempos de reacción largos y rendimientos moderadamente buenos.

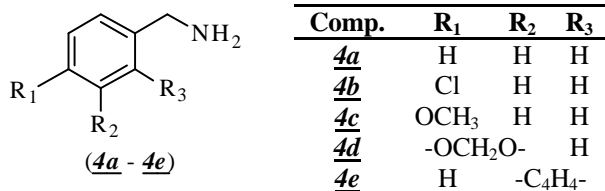
La existencia de un protocolo sintético que permita obtener fácilmente aldoximas es de gran importancia para el desarrollo de la química orgánica y la química medicinal. En estudios farmacológicos estos compuestos son modelos líderes como potentes reactivadores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) luego de ser inhibida por compuestos organofosforados.⁴⁰ Mientras que pueden llegar a ser precursores de sistemas moleculares más complejos como: lactamas, nitrilos, nitronas y aminas, utilidad que fue explotada en este trabajo y que a continuación será discutida.

7.2. Reducción catalítica de las aldoximas preparadas. Síntesis de las bencilaminas (4a-4e)

La segunda etapa de nuestro plan sintético se basó en la reducción catalítica de las oximas previamente preparadas. Se planteó como objetivo el fácil acceso en el laboratorio a diversas aminas primarias, compuestos de alto valor sintético pero de un muy alto valor económico y poca estabilidad. De esta manera, las bencilaminas de interés 4a-4e se obtuvieron por hidrogenación catalítica heterogénea utilizando paladio sobre carbón activado y etanol como solvente (Figura 8).

⁴⁰Puntel, G.; Rodrigues de Carvalho, N.; Gubert, P. Butane-2,3-dionethiosemicarbazone: An oxime with antioxidant properties. *Chem. Biol. Interact.* **2009**, 177, 153-160.

Figura 8. Diversas bencilaminas preparadas.



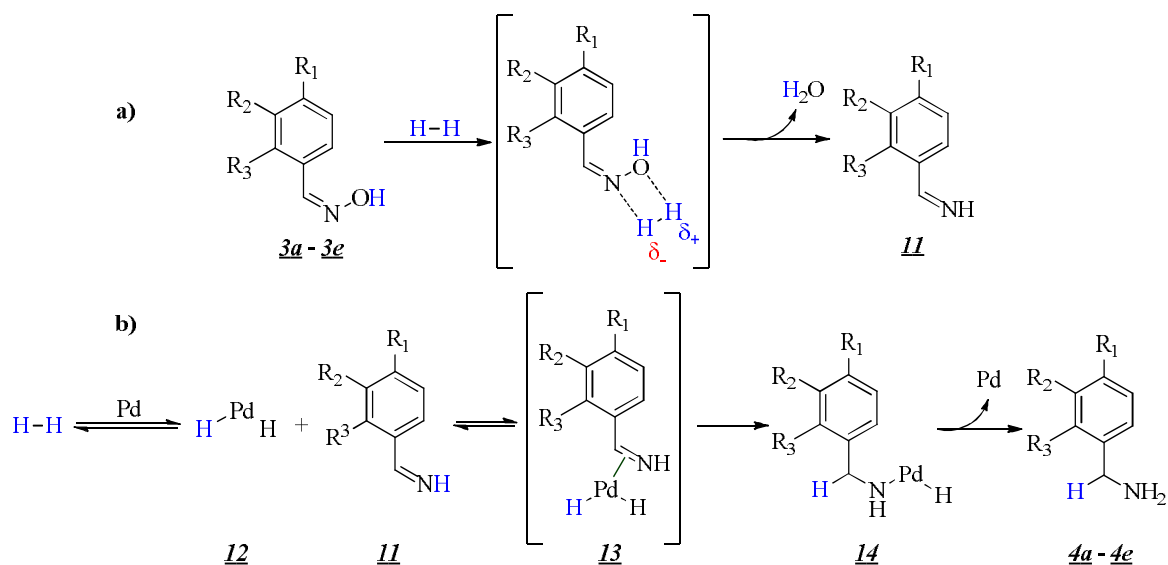
Un monitoreo de cada reacción por medio de cromatografía en capa fina reveló que la conversión de la oxima a la respectiva bencilamina era completa al aislar el sistema durante una noche bajo los parámetros establecidos en la parte experimental sin generar productos colaterales. Se presume así que el protocolo implementado no se ve afectado por ningún tipo de sustituyente sobre el anillo aromático (electroatractor o electrodonador) ni por su volumen, perjudicando la reacción por factores estéricos.

Basándose en el trabajo de Rosen y Green,⁴¹ se propone que la reducción de las oximas 3a-3e ocurre a través de un proceso de dos etapas. En primer lugar, la función oxima (N-OH) interacciona con una molécula de hidrógeno, que gracias al dipolo parcial que ésta posee ocurre la protonación del grupo -OH y se libera una molécula de agua formando así la correspondiente bencilimina 11 (Esquema 20a). Aunque se desconoce por completo si el paladio tiene algún rol en la primera etapa, si se cree que en la segunda etapa este metal se inserta en el enlace H-H, generando un complejo en el que cada hidrógeno se enlaza por separado al metal de transición 12 (Esquema 20b). A continuación, la bencilimina 11 reacciona con el complejo 12 a través de la nube π del enlace C=N que solapa algún orbital vacío del paladio y une así los dos átomos al centro metálico 13. Un rearrreglo de este intermediario permite la transferencia de un hidrógeno al átomo de carbono 14, mientras que el segundo hidrógeno migra al átomo de nitrógeno completando así el proceso de hidrogenación. Finalmente, el producto saturado, las bencilaminas 4a-4e, abandonan la esfera de coordinación y el catalizador se regenera para iniciar un nuevo ciclo catalítico.

Debido a su alta inestabilidad y dificultad para ser purificadas, se decidió utilizar las bencilaminas 4a-4e preparadas en la siguiente etapa sin purificación previa. La caracterización de estos derivados se realizó por métodos espectrométricos, confirmando su peso molecular, y a través de cromatografía de gases para determinar la composición porcentual del crudo obtenido. El análisis cromatográfico indicó que cada crudo estaba compuesto por más de un 96 % del compuesto de interés (Figura 9b) y que las impurezas que lo acompañaban no correspondían, ni estaban presentes, en el producto de partida

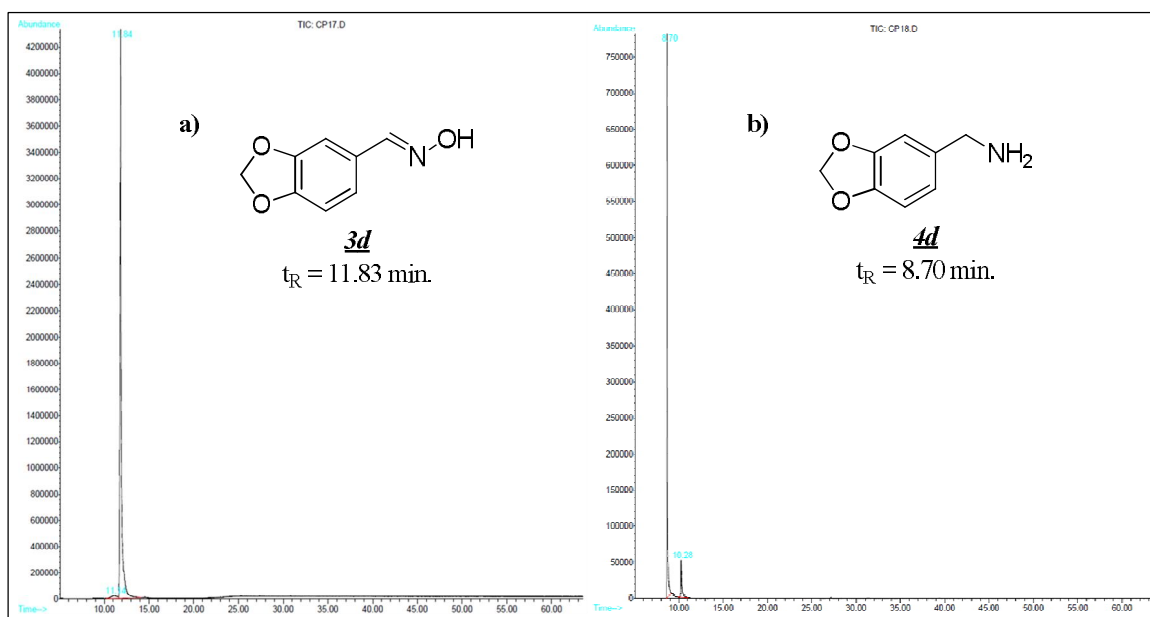
⁴¹Rosen, W. E. and Green, M. J. The Reduction of 2-Indanone Oxime to 2-Aminoindane. Methods and Mechanisms. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2797-2804.

Esquema 20. Mecanismo para la obtención de las bencilaminas **4a-4e**. **a)** deshidratación. **b)** reducción.



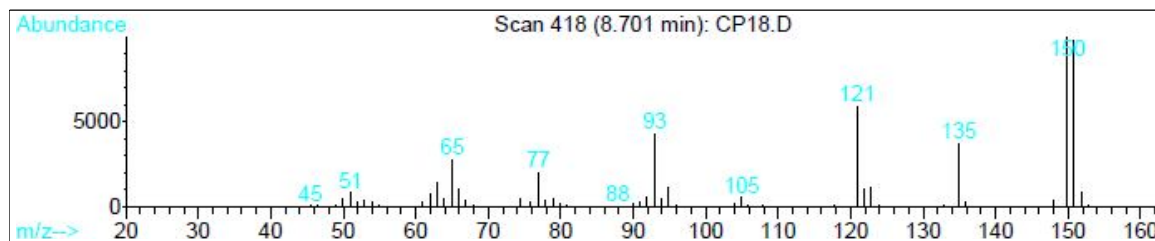
(Figura 9b). Dichas sustancias interferentes no pudieron ser caracterizadas al analizar su patrón de fragmentación, ni al comparar su respectivo tiempo de retención e ion molecular con las bases de datos disponibles, por lo que se presume que estas provienen de agentes externos ajenos a la metodología o a los precursores utilizados.

Figura 9. **a)** Cromatograma de la oxima **3d**. **b)** Cromatograma de la bencilamina **4d**.



En general los productos **4a-4e** describieron un patrón de fragmentación característico para una amina alifática primaria de cadena corta unida al respectivo sistema aromático. La pérdida de una unidad (M^+-1), debido a la ruptura del enlace N-H, generó el pico base para toda la serie de compuestos y la pérdida del fragmento neutro $\cdot\text{NH}_2$ (M^+-16) confirmó la presencia del grupo amino (Figura 10).

Figura 10. Fragmentograma de la 3,4-metilendioxi**4d**.



Las propiedades cromatográficas y espectrométricas de las bencilaminas preparadas, que en todos los casos se obtuvieron como aceites, se resumen en la tabla 4. Los espectros adquiridos se encuentran en los ANEXOS VI-X.

Tabla 4. Propiedades cromatográficas y espectrométricas de las bencilaminas sintetizadas.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM			t_R (min)	Rend.* (%)
			(M^+ , m/z)	$\Phi_1(M^+ - H)$	$\Phi_2(M^+ - 16)$		
4a	C_7H_2N	107.15	107	106	90	9.27	98.2
4b	C_7H_8ClN	141.60	141	140	125	5.80	96.3
4c	$C_8H_{11}NO$	137.18	137	136	121	7.30	97.7
4d	$C_8H_9NO_2$	151.16	151	150	135	8.70	96.2
4e	$C_{11}H_{11}N$	157.21	157	156	141	11.61	97.1

*Porcentaje del producto mayoritario en el crudo analizado por CG-EM.

Se comprueba entonces que la metodología implementada en esta etapa permite obtener los derivados **4a-4e** manera rápida, sencilla, segura y con buenos rendimientos. El uso inmediato de estos compuestos en la siguiente etapa se justifica debido a la baja estabilidad que presentan las bencilaminas, que aun siendo almacenadas en atmosfera inerte y a temperaturas bajas, tienden a absorber agua y dióxido de carbono para formar sales inorgánicas más estables. Conociendo la moderada pureza de los compuestos **4a-4e** a través de su análisis por CG-EM, se decidió también no purificar estos compuestos por métodos convencionales: debido a su alta polaridad, los métodos cromatográficos resultaron tediosos provocando la retención del analito, al utilizar como fase estacionaria alúmina básica (Al_2O_3) o gel de sílice (SiO_2). Mientras que la purificación por métodos físicos: destilación a presión reducida, produjo la descomposición total de la bencilamina, ya que su temperatura de ebullición a presión reducida sobrepasa su temperatura de descomposición.

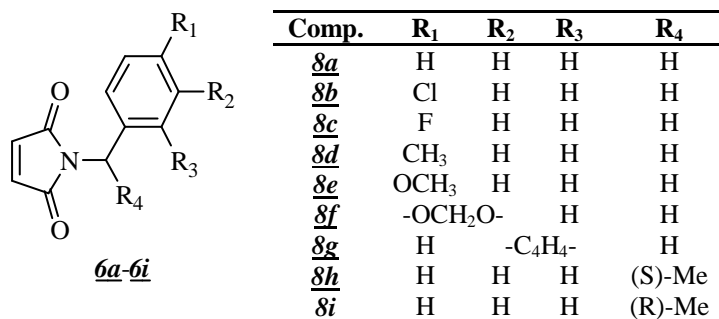
Debido a que se pueden preparar de compuestos de alta diversidad estructural, incluso a partir de productos naturales, las bencilaminas son de gran importancia en la síntesis de sistemas más complejos como amidas, isoquinolinas y lactamas, las cuales pueden llegar a ser moléculas líderes en distintos estudios farmacológicos. Dicho valor biomédico requiere el diseño de una estrategia sintética que permita obtener estos compuestos en el laboratorio de manera confiable, a un costo relativamente bajo que no supere el valor al que se pueden llegar a adquirir comercialmente. Ese fue el objetivo planteado en esta sección, en la que a partir de aldehídos de bajo costo y fácilmente accesibles se logró preparar una pequeña serie de bencilaminas sustituidas, cuyo éxito se refleja con los datos expuestos en la tabla 4 y en la ejecución de las etapas subsecuentes del presente estudio.

7.3. Síntesis de las respectivas N-bencilmaleimidassustituidas (6a-6i)

La tercera etapa de nuestro estudio, la preparación de las respectivas N-bencilmaleimidassustituidas 6a-6i, se planeó y ejecutó utilizando las bencilaminas preparadas y empleando cuatro bencilaminas de origen comercial, con el fin de aumentar la diversidad estructural de los productos finales y comparar el comportamiento de estos reactivos con el de los sustratos preparados en ésta y la última metodología propuesta.

La serie de maleimidassustituidas se preparó en un proceso de dos etapas iniciando con la condensación de la respectiva bencilamina con anhídrido maléico y la posterior ciclación intramolecular del intermediario obtenido bajo la acción del acetato de sodio para formar los compuestos de interés (Figura 11)

Figura 11. Diversas N-bencilmaleimidassustituidas preparadas 6a-6i.

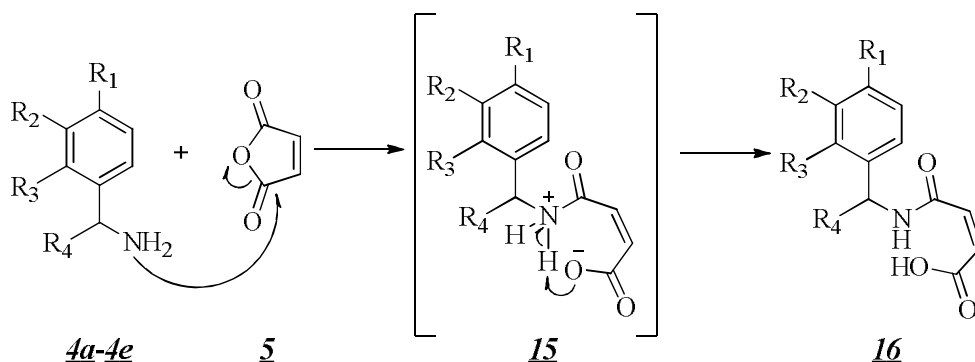


El proceso de condensación y subsecuente ciclación generó las diversas N-bencilmaleimidassustituidas 6 con rendimientos que oscilaron entre el 53% y el 86%. Contrario a lo que se esperaba, las maleimidassustituidas obtenidas con mayor rendimiento fueron las N-(4-clorobencil)maleimida 6b y la N-(4-fluorobencil)maleimida 6c, cuyos sustituyentes eran los únicos grupos electroattractores dentro de la serie de bencilaminas utilizadas. Examinando los rendimientos alcanzados para el resto de la serie se puede llegar a deducir que la

presencia de grupos activantes fuertes, como el grupo metoxi, tiene un efecto negativo sobre el posible mecanismo de reacción generando las maleimidias con los rendimientos más bajos, mientras que aquellos grupos moderadamente activantes, como el grupo metilo, producen los compuestos de interés con rendimientos aceptables. Esta hipótesis se refuerza al comparar los rendimientos inferiores conseguidos para las dos α -metil-bencilaminas empleadas, donde la ligera activación del grupo metilo a través del efecto inductivo sobre el átomo de nitrógeno aumenta su basicidad pero disminuye su nucleofilia a causa de factores estéricos.

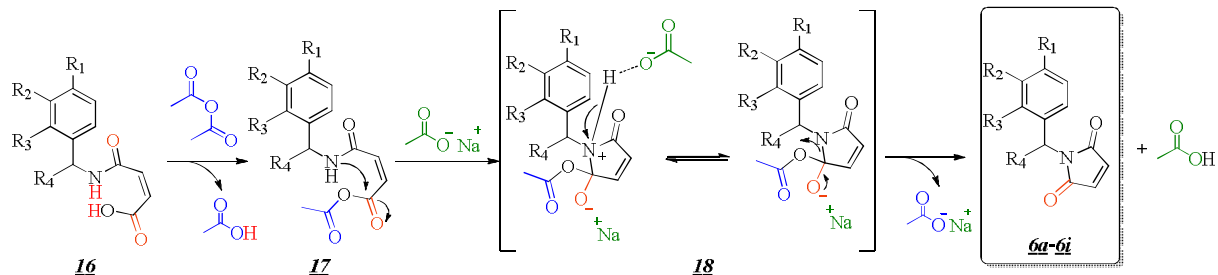
La obtención de las N-bencilmaleimidias **6a-6i** ocurre a través de un proceso de dos etapas en el que primero se hace reaccionar la correspondiente bencilamina con anhídrido maléico. Esta fase inicial comienza con el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de las bencilaminas **4a-4i** a uno de los carbonos carbonílicos del anhídrido **5**, ataque que promueve la apertura de este anillo y que se ve favorecido por la remoción de un protón enlazado al nitrógeno por parte del ion carboxilato **15**. Esta reacción deriva en la formación, de manera rápida y exotérmica, del respectivo ácido maleámico **16** con rendimiento cuantitativo (Esquema 21).

Esquema 21. Mecanismo para la obtención de las N-bencilmaleimidias **6a-6i**. Primera etapa.



El ácido decantado **16** se hace reaccionar en una segunda etapa con anhídrido acético y acetato de sodio. Se propone que en un primer paso el ácido **16** se esterifica tras provocar la ruptura del anhídrido acético **17**. Dicha esterificación intensifica la deficiencia electrónica del grupo carbonílico adyacente, procedente del anhídrido **5**, haciéndolo más susceptible al ataque nucleofílico por parte del nitrógeno. Sin embargo, se propone que este ataque es impulsado por la acción del acetato de sodio que estabiliza el intermediario **18** y favorece la deshidratación del ácido **16**, generando así la N-bencilmaleimida de interés (Esquema 22).

Esquema 22. Mecanismo para la obtención de las N-bencilmaleimidias **6a-6i**. Segunda etapa.



Todas las N-bencilmaleimidias **6a-6g** preparadas se obtuvieron como sólidos estables y de color blanco, mientras que las maléimidias derivadas de las respectivas α -metil-bencilaminas se obtuvieron como líquidos transparentes. Los compuestos **6a-6i** se analizaron mediante espectroscopia infrarroja (IR), identificando las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes, y por espectrometría de masas (EM), donde se confirmó el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de cada derivado (Tabla 5), los espectros recolectados en cada uno de estos análisis para cada uno compuestos preparados se ubican en los ANEXOS XI-IX.

Tabla 5. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de las maléimidias sintetizadas.

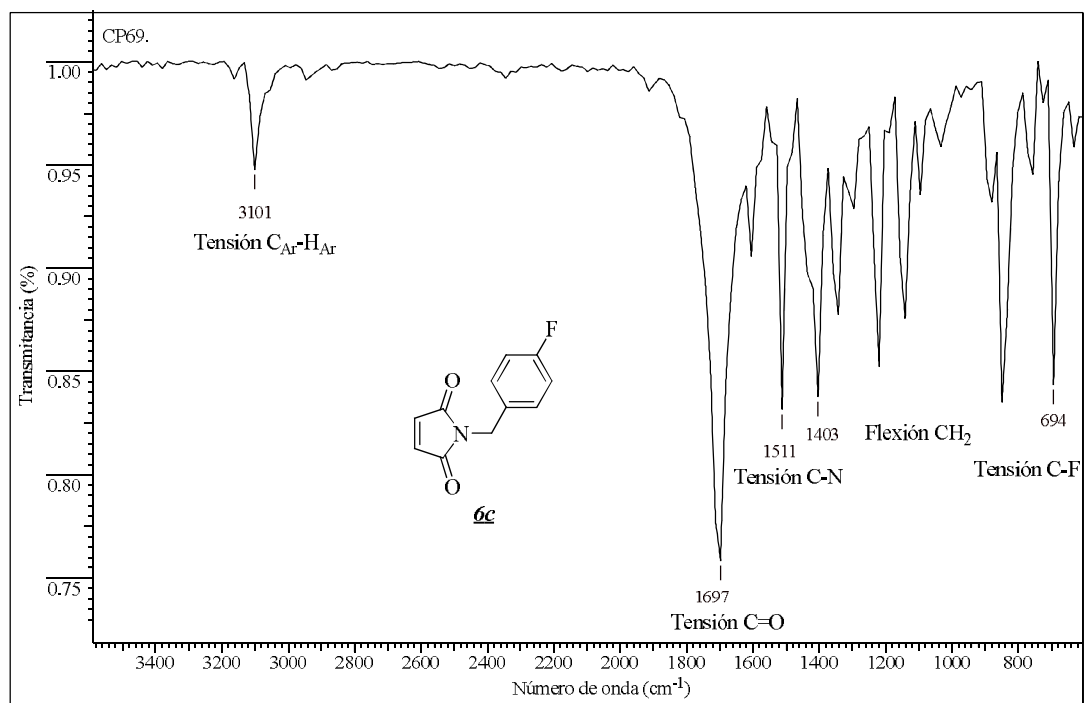
Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	R_f^*	P.f. ($^{\circ}C$)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})		
								Tensión. $C_{Ar}-H_{Ar}$	Tensión. C=O	Tensión. CH_2
6a	$C_{11}H_9NO_2$	187.06	187	11.29	0.60	71-73	69	3101	1697	1403
6b	$C_{11}H_8ClNO_2$	221.02	221	14.28	0.58	68-70	80	3101	1712	1403
6c	$C_{11}H_8FNO_2$	205.05	205	11.48	0.66	88-90	86	3101	1697	1403
6d	$C_{12}H_{11}NO_2$	201.22	201	12.75	0.78	94-96	76	3101	1712	1403
6e	$C_{12}H_{11}NO_3$	217.22	217	15.51	0.73	101-103	53	3101	1712	1403
6f	$C_{12}H_9NO_4$	231.05	231	17.91	0.66	101-103	58	3001	1712	1403
6g	$C_{15}H_{11}NO_2$	237.08	237	24.22	0.73	73-75	62	3070	1697	1403
6h	$C_{12}H_{11}NO_2$	201.22	201	11.99	0.66	---	60	3101	1712	---
6i	$C_{12}H_{11}NO_2$	201.22	201	12.02	0.65	---	62	3101	1712	---

* Placas Silufol UV254. Hexano:Acetato de Etilo (2:1)

El análisis por espectroscopia infrarroja señaló la coherencia entre las bandas de absorción observadas y las bandas características de las N-bencilmaleimidias sintetizadas. La ausencia de alguna banda en la región de $3600-3150\text{ cm}^{-1}$ para toda la serie de maleimidias revelo la inexistencia de algún grupo amino ($-NH_2$) o hidroxilo ($-OH$), lo que aporta información indirecta pero contundente, del éxito de la reducción de las oximas y del uso de las bencilaminas en la preparación de los compuestos **6a-6i**. En la región de $3100-2900\text{ cm}^{-1}$ se pueden apreciar las bandas de tensión característica de los protones aromáticos, que junto con la banda de flexión ubicada alrededor de 1403 cm^{-1} (exceptuando **6h-6i**), corroboran la presencia del grupo bencilo sustituido en los productos obtenidos. Por último, la banda

intensa situada alrededor de 1700 cm^{-1} perteneciente a las funciones carbonílicas, ratifican el éxito de la condensación y subsecuente ciclación para formar las N-bencilmaleimidias (Figura 12).

Figura 12. Espectro infrarrojo de la N-(4-fluorobencil)maleimida **6c**.

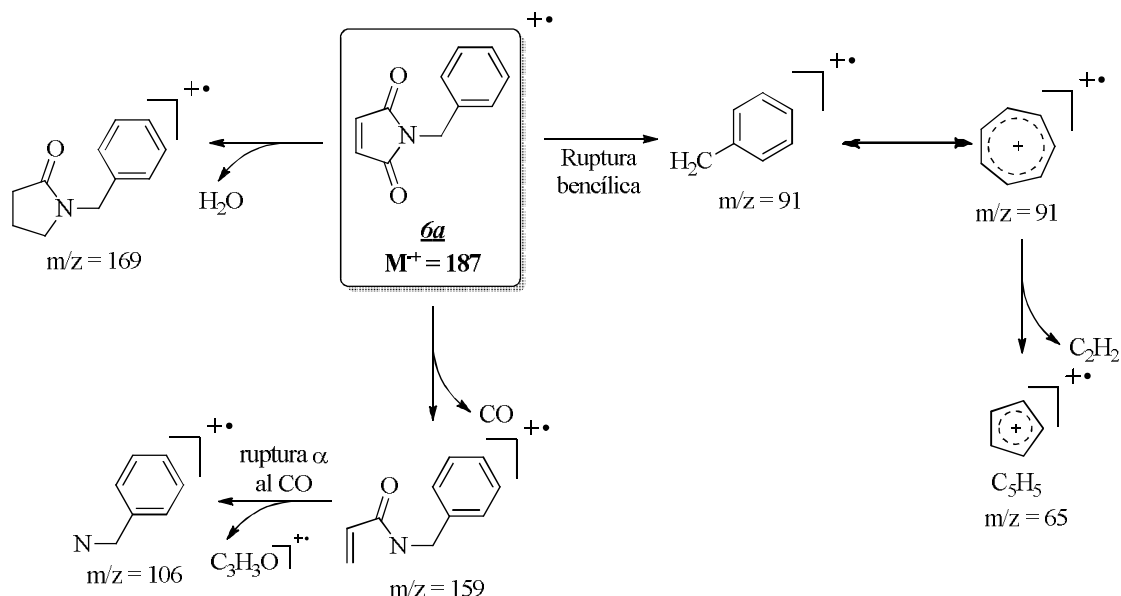


En general, los fragmentogramas de las N-bencilmaleimidias obtenidas describieron un patrón de fragmentación característico que se mantuvo en toda la serie de los compuestos **6a-6i**. A manera de ejemplo se ilustra las tres posibles fragmentaciones comunes dentro de la serie tomando como referencia el fragmentograma de la maleimida de estructura más sencilla, la N-bencilmaleimida **6a** (Esquema 23).

Con la caracterización estructural de los compuestos **6a-6i** se da por finalizada la tercera etapa del presente trabajo de investigación, cuyo fin era la preparación de N-bencilmaleimidias que no pueden llegar a ser adquiridas comercialmente y que son de alto valor para la última parte de nuestro plan sintético. Actualmente, el estudio de la síntesis de maleimidias ha alcanzado su máximo desarrollo al asistir esta reacción con radiación de microondas, utilizando incluso hornos domésticos.⁴² Sin embargo, y a pesar de la experiencia adquirida con la síntesis de oximas (primera etapa) asistida con microondas, al implementar estos protocolos en fase sólida no se obtuvieron buenos resultados en cuanto a

⁴²Upadhyay, S. K.; Pingali, S. R. K.; Jursic, B. S. Comparison of Microwave-Assisted and Conventional Preparations of Cyclic Imides. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2215-2217.

Esquema 23. Posible ruta de fragmentación de la N-bencilmaleimida **6a**.



rendimientos y tiempos de reacción. La descomposición de los precursores y productos y la posible polimerización de los mismos dificultaron la implementación de esta metodología, inconvenientes ya reportados y discutidos en la literatura, y que pudieron llegar a ocurrir bajo las condiciones empleadas en este estudio: altas temperaturas y tiempos de reacción prolongados.⁴³ Con base en esta hipótesis se puede llegar a justificar los bajos rendimientos obtenidos en ciertos experimentos realizados en esta etapa, es posible que el uso aquellos grupos electrodonadores (activantes) promuevan la polimerización y degradación de los precursores y productos finales, mientras que los grupos electroattractores no inducen estos fenómenos al desactivar las sustancias frente a estos procesos.

Por último, el interés de las maleimidias para la química medicinal aun se encuentra en auge gracias a las propiedades biológicas que estos compuestos han exhibido. Estos derivados se caracterizan por su potente actividad antifúngica⁴⁴ y como inhibidores enzimáticos a pesar de su baja complejidad estructural,¹³ razón por la cual representan blancos importantes en el estudio y diseños de nuevos fármacos.

⁴³Borah, H. N.; Boruah, R. C. and Sandhu, J. S. Microwave-induced One-pot Synthesis of N-carboxyalkyl Maleimides and Phthalimides. *J. Chem. Res.* **1998**, 272-273.

⁴⁴Sortino, M.; Filho, V. C.; Corrêa, R. and Zacchino S. N-Phenyl and N-phenylalkyl-maleimides acting against *Candida* spp.: Time-to-kill, stability, interaction with maleamic acids. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 560-568.

7.4. Síntesis de 4-(N-(bencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos sustituidos (*8a-8i*)

Terminada la síntesis de las N-bencilmaleimidias, la última etapa de nuestro plan sintético constaba de dos fases. En la primera se estudiarían las condiciones de reacción que permitieran obtener los productos de interés y en la segunda, se extendería la metodología estudiada a la preparación de los productos de interés.

7.4.1. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos. Influencia del solvente y del catalizador

Analizando la información literaria acerca de la construcción de nuevos análogos de la cantaridina, a partir de los sustratos preparados, se encontró que en las tendencias actuales no se hace uso de las maléimidias como elementos de partida para la síntesis de cantarimidias, y que tampoco se ha empleado la furfurilamina para formar el sistema bicyclico oxigenado característico de las cantaridinas.⁴⁵

Es así como teniendo en cuenta la importancia farmacológica de las cantarimidias y contando con la experiencia propia de las reacciones de Diels-Alder (DA) con derivados de furano bajo la catálisis ácida,⁴⁶ se anticipó la formación del respectivo cicloadducto a través de una cicloadición [4+2] entre la furfurilamina y las N-bencilmaleimidias que resultara en la construcción de las nuevas 1-aminometil-N-bencilcantarimidias sustituidas.

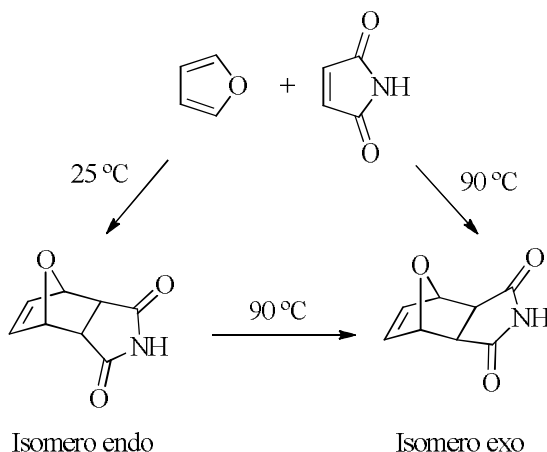
El estudio para encontrar las condiciones óptimas que condujeran a ensamblar el sistema 7-oxobicyclo[2.2.1]hept-5-eno, característico de las cantarimidias, se inició seleccionando el solvente adecuado para efectuar esta reacción. Se seleccionó el acetonitrilo como el disolvente que cumplía ciertas características indispensables para el transcurso de la reacción: además de disolver y propiciar la interacción entre los sustratos utilizados, su punto de ebullición de 80 °C permitiría efectuar las reacciones a una temperatura que favoreciera la formación de un solo isómero, el cual correspondería al isómero mayoritario

^{45a)} Hill, T. A.; Stewart, S. G.; Ackland, S. P.; Gilbert, J.; Sauer, B.; Sakoff, J. A. and McCluskey, A. Norcantharimides, Synthesis and Anticancer Activity: Synthesis of New Norcantharidin Analogues and their Anticancer Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6126-6134. ^{b)} Thaqi, A.; Scott, J. L.; Gilbert, J.; Sakoff, J. A. and McCluskey, A. Synthesis and Biological Activity of Δ -5,6-Norcantharimides: Importance of the 5,6-Bridge. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1717-1723.

^{46a)} Kouznetsov V. V., Mora Cruz U., Zubkov F. I. and Nikitina E. V. An Efficient Synthesis of Isoindolo[2,1-a]quinoline Derivatives via Imino Diels-Alder and Intramolecular Diels-Alder with Furan Methodologies. *Synthesis* **2007**, 375-384. ^{b)} Kouznetsov V.V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2721-2750.

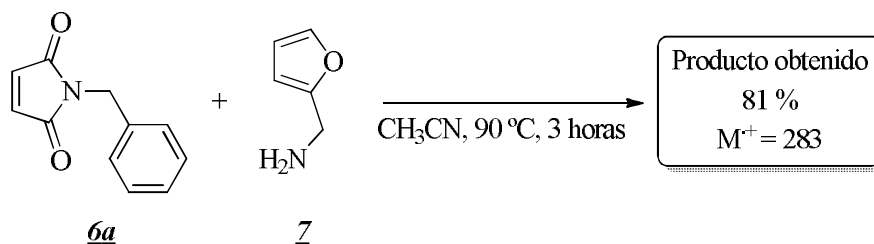
encontrado en la naturaleza y del que se conocen y estudian sus propiedades biológicas⁴⁷ (Esquema 24).

Esquema 24. Isomerismo de los cicloaductos de la reacción Diels-Alder entre furano y maléimida en función de la temperatura.



Con base a lo expuesto anteriormente se procedió a realizar la reacción entre la N-bencilmaleimida **6a** y la furfurilamina **Z** utilizando acetonitrilo como disolvente a una temperatura de reacción de 90 °C. El monitoreo de la reacción a través de cromatografía en capa fina reveló la ausencia del reactivo límite (la maleimida **6a**) a las 3 horas de haber iniciado la reacción bajo las condiciones establecidas. Se observó la conversión completa de la maleimida **6a** a una sustancia que fue aislada y purificada (81 % de rendimiento). La identificación por cromatografía de gases señaló su pureza y mediante espectrometría de masas se encontró la coherencia entre el peso molecular esperado y la masa del ion molecular observado (Esquema 25).

Esquema 25. Primer experimento para seleccionar las condiciones adecuadas de síntesis de cantarimidias usando acetonitrilo como disolvente.



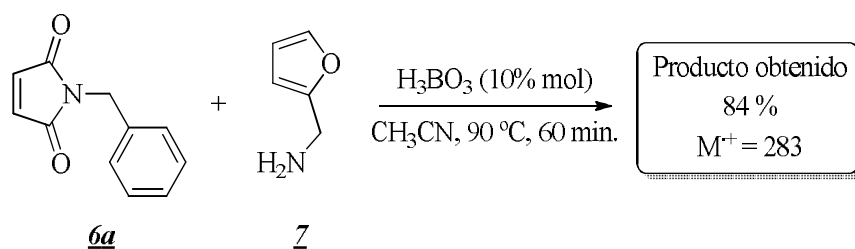
El desarrollo de la reacción DA ha estado acompañado del uso de catalizadores ácidos, tanto de Lewis como de Brønsted, razón por la cual se decidió utilizar un catalizador de esta

⁴⁷Kwart, H. and Burchuk, I. Isomerism and adduct stability in the Diels-Alder Reaction. I. The adducts of furan and maleimide. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3094-3097.

naturaleza. Se eligió a las maléimidias como blanco para la selección de un compuesto cuya actividad catalítica se centrara en interactuar con la estructura de los derivados **6a-6i** y de esta manera promover y acelerar la reacción deseada. Con base a los principios que describen los mecanismos de la reacción DA de demanda normal, se pensó en escoger un catalizador que disminuyera la densidad electrónica en el doble enlace C=C de las maléimidias para facilitar la interacción de estos compuestos con el sistema de cuatro electrones π de la furfurilamina. El catalizador seleccionado para cumplir dicha función fue el ácido bórico, compuesto del que nuestro grupo de investigación ya conoce su actividad catalítica y excelente afinidad por las funciones carbonílicas derivando en un aumento de la electrodeficiencia de los grupos adyacentes al enlace C=O.⁴⁸ Además, el ácido bórico se destaca por ser un catalizador de bajo costo, de toxicidad reducida y que no presenta ningún efecto negativo para el medio ambiente, ubicando nuestro plan sintético en los lineamientos de la química sostenible.

Utilizando los mismos parámetros que en el primer experimento se procedió a realizar la reacción entre la N-bencilmaleimida y la furfurilamina empleando ácido bórico como catalizador (10% mol de H₃BO₃/mol de maléimida empleada). El monitoreo a través de CCF reveló la ausencia del reactivo límite a los 60 min. de iniciada la reacción, observando la conversión completa en una sustancia, que según CG-EM, correspondía al producto obtenido anteriormente y que se aisló con un rendimiento del 84 % (Esquema 26).

Esquema 26. Segundo experimento para seleccionar las condiciones adecuadas de síntesis de cantarimidias usando acetonitrilo como disolvente y ácido bórico como catalizador.



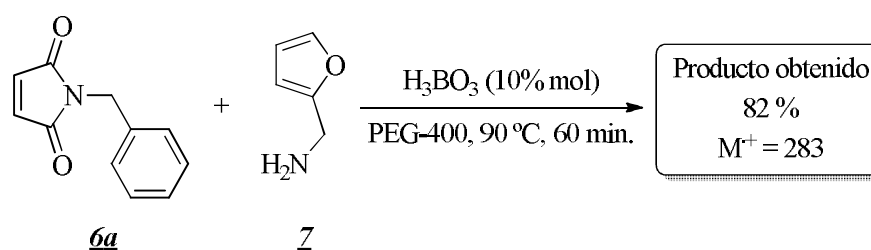
Confirmado el efecto positivo del ácido bórico sobre la velocidad de reacción y la efectividad del acetonitrilo para permitir la interacción entre los sustratos y el catalizador. En la etapa final del estudio que determinaría las condiciones adecuadas de reacción para la formación de los productos de interés, se planeó la sustitución del solvente utilizado inicialmente por otro que ofreciera las mismas ventajas pero que disminuyera los riesgos, tanto a la salud como ambientales y que adecuara la síntesis de los productos de deseados a los parámetros de la química verde. De esta manera se optó por utilizar polietilenglicol 400

⁴⁸Hernandez Barajas J. G.; Vargas Mendez L. Y., Kouznetsov V. V.; Stashenko E.E.; *Synthesis* **2008**, 377-382.

(PEG-400) como medio de reacción alternativo para la síntesis de los productos deseados. El PEG-400 por ser térmicamente estable, de baja presión de vapor y alto punto de ebullición, de fácil acceso y por solubilizar por completo los precursores; es un medio utilizado para llevar a cabo varias reacciones orgánicas de distinta naturaleza.⁴⁹ Además, se destaca el hecho de que no existen reportes literarios en donde se emplee PEG-400 como disolvente en la síntesis de los compuestos esperados.

Una vez mas y utilizando los mismos parámetros de los experimentos anteriores se realizó la reacción entre la N-bencilmaleimida y la furfurilamina usando ácido bórico como catalizador (10% mol) y polietilenglicol 400 como solvente. Nuevamente el monitoreo a través de CCF indico la ausencia del reactivo limite a los 60 min. de iniciada la reacción, determinando por medio de CG-EM que se trataba de la misma sustancia obtenida en los experimentos anteriores. Tras la extracción y purificación dicho compuesto se obtuvo con un 82% de rendimiento (Esquema 27).

Esquema 27. Tercer experimento para seleccionar las condiciones adecuadas de síntesis de cantarimidias usando PEG-400 como disolvente y ácido bórico como catalizador.



Se finalizó así el estudio que determinó las condiciones adecuadas para la síntesis de los productos de interés. En la tabla 6 se resumen para cada experimento realizado los criterios bajo los cuales se selecciono el tercer método como el mejor, teniendo en cuenta: características del analito (tiempos de retención y masa del ion molecular), catalizador, tiempo de reacción, disolvente utilizado y rendimiento.

Tabla 6. Criterios de reacción para la selección del mejor método de síntesis.

Experimento	t_R (min)	EM (M^+ , m/z)	Catalizador (10 % mol)	Tiempo de reacción (min)	Disolvente	Rendimiento (%)
1	22.91	283	---	180	CH ₃ CN	81
2	22.85	283	H ₃ BO ₃	60	CH ₃ CN	84
3	22.87	283	H ₃ BO ₃	60	PEG-400	82

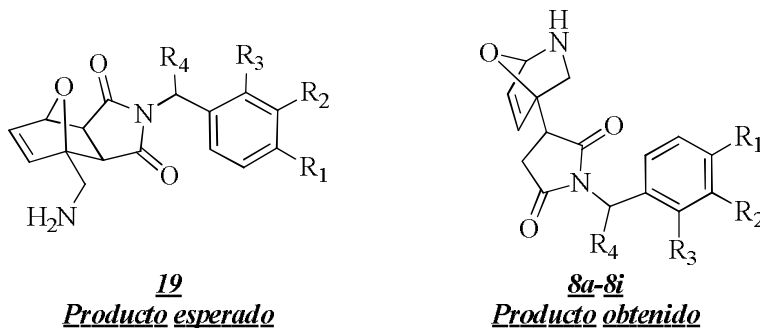
⁴⁹ a) Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R.; Romero Bohórquez, A. R. PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3097-3100. b) Li, J-H.; Hu, Z-C.; Liang, Y. and Xie, Y-X. PEG-400 promoted Pd(OAc)₂/DABCO-catalyzed cross-coupling reactions in aqueous media. *Tetrahedron* **2006**, 62, 31-38.

Diseñado el protocolo sintético, acorde a lo establecido en la hipótesis de investigación, se procedió a extender la metodología para las N-bencilmaleimidias restantes **6b-6i**. Obteniendo como resultado la síntesis, bajo condiciones de química verde y con excelentes rendimientos, de la serie de compuestos **8a-8i**.

7.4.2. Caracterización estructural de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos obtenidos.

A continuación se describe con detalle como el análisis por espectroscopia IR, cromatografía de gases, espectrometría de masas y espectroscopia de RMN (^1H , ^{13}C y algunos experimentos bidimensionales) revelaron que el proceso de condensación realizado entre las maleimidias **6a-6i** y la furfurilamina bajo los parámetros del experimento **3** (Tabla 6) no generó los productos esperados, las 1-aminometil-N-bencilcantarimidias **19**. Por el contrario, se observó que en cada experimento se aislaba una sustancia inesperada con rendimientos altos y que durante la reacción no se presentaba la formación de productos secundarios o de pequeñas trazas del producto de interés, según lo demostró el análisis del crudo de reacción por cromatografía de gases. Finalmente, se pudo proponer la estructura de estos productos impensados como derivados 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos, serie **8a-8i** (Figura 13)

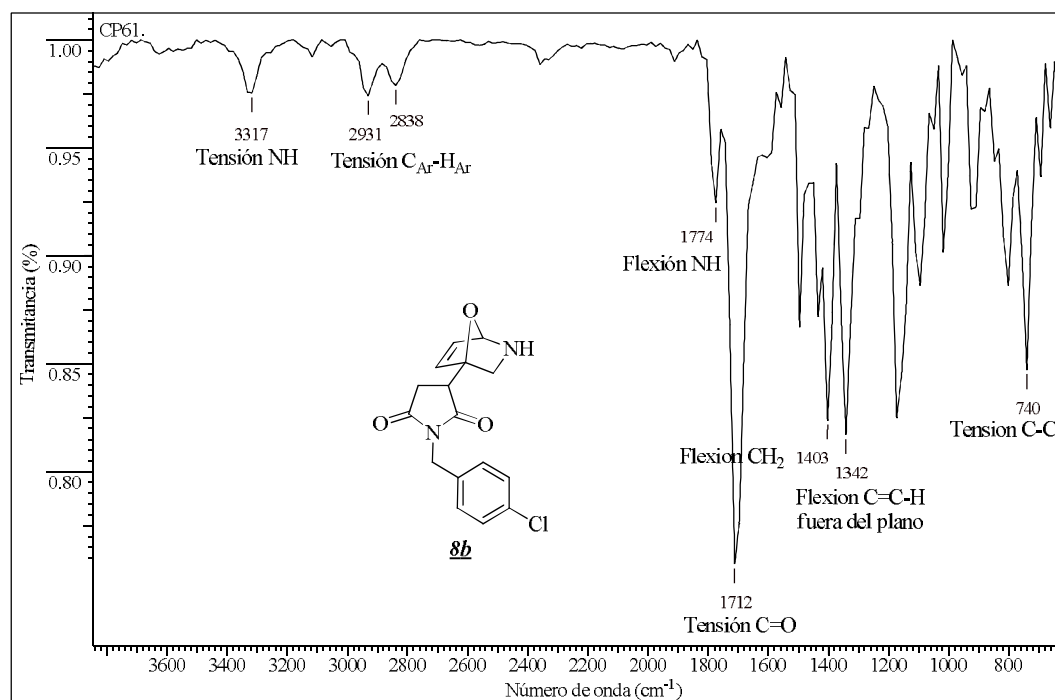
Figura 13. Producto esperado y producto obtenido del proceso de condensación entre la furfurilamina y las maleimidias **6a-6i**.



El análisis por espectroscopia infrarroja reveló la primera evidencia de la formación de estos productos inesperados durante la reacción. En la región de 3500-3200 cm^{-1} se esperaban dos bandas de baja intensidad correspondiente a la vibración de tensión de una amina primaria (-NH₂). Sin embargo, en dicha región tan solo se localizaba una banda estrecha y de intensidad media que descartaba la presencia de un grupo hidroxilo (-OH), de esta manera se asignó tentativamente esta banda a un grupo amino secundario (-NH). Mediante la banda intensa ubicada alrededor de 1712 cm^{-1} , perteneciente a los grupos carbonílicos de la maleimida se encontraban presentes en el producto obtenido. Adicionalmente, se encontró que los derivados **6a-6i** sufrieron una modificación estructural

sobre el enlace C=C debido a la desaparición de esta banda al comparar el espectro infrarrojo del sustrato de partida; mientras que se reveló la presencia del grupo bencilo mediante la asignación de la banda a 1403 cm^{-1} (flexión $-\text{CH}_2$) y de las vibraciones de tensión $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}_{\text{Ar}}$ en 2931 cm^{-1} para las moléculas obtenidas. Por último, se observó la presencia de una nueva banda alrededor de 1342 cm^{-1} designada como una banda de flexión C=C-H fuera del plano correspondiente al doble enlace C=C presente en el sistema bicíclico (Figura 14).

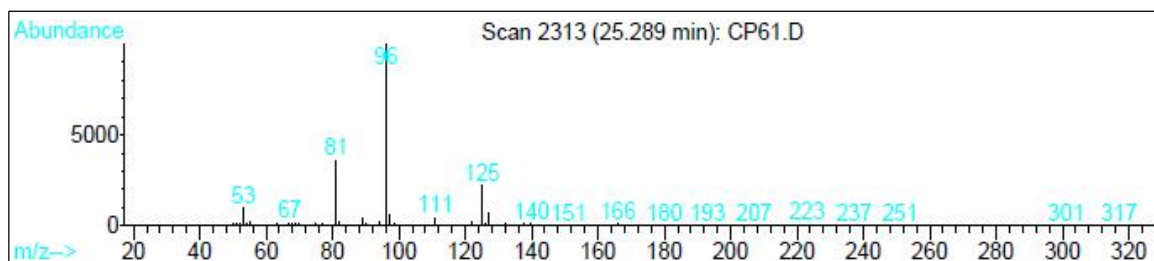
Figura 14. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



El análisis por espectrometría no brindó información relevante salvo confirmar el peso molecular de los derivados **8a-8i**, el cual correspondía al mismo peso molecular de los productos esperados. Esta concordancia descartó que las condiciones de reacción implementadas favorecieran reacciones de sustitución, adición, eliminación o de polimerización entre los precursores o de los productos finales. Examinando el fragmento de mayor m/z se observa que es de masa impar (M^+-1) y que de acuerdo a la regla del nitrógeno se establece que dicho fragmento no corresponde al pico del ion molecular, el cual debería tener masa par. La ausencia del ion molecular indica que este posee un tiempo de vida muy corto, o bien que su inestabilidad es muy alta, impidiéndole llegar al detector y que solo sus fragmentos más estables alcanzan a ser detectados por el equipo. Sin embargo,

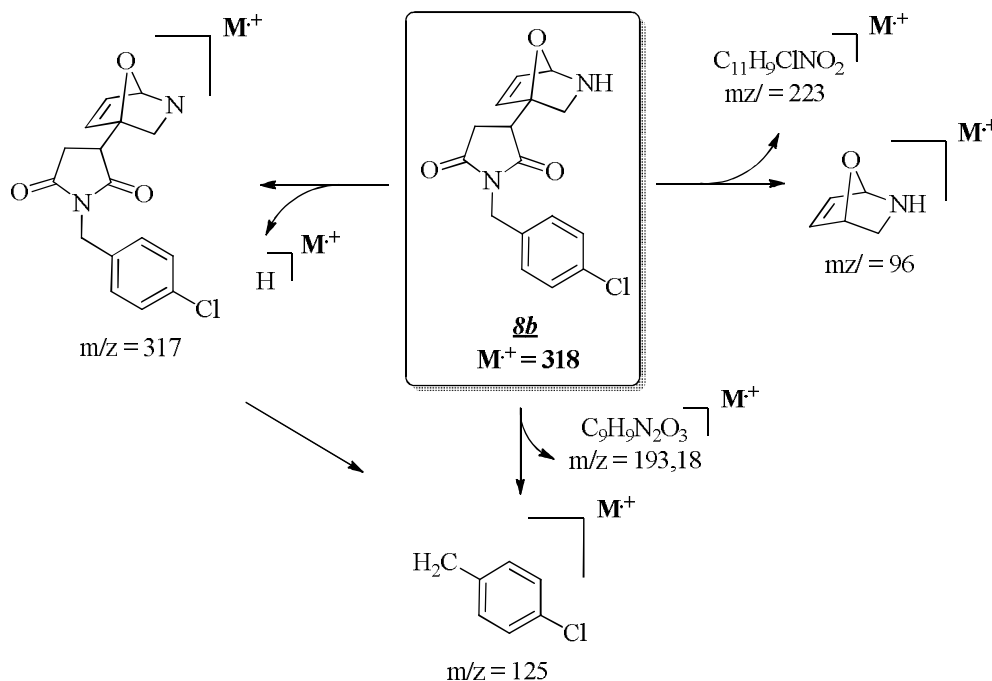
estos los fragmentos derivados del pico ($M^{+}-1$) también son relativamente inestables y tan solo alcanzan a ser detectados en pequeñas concentraciones (Figura 15).

Figura 15. Fragmentograma del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



En general, los fragmentogramas obtenidos para todos los compuestos **8a-8i** describieron el mismo patrón de fragmentación. A continuación se esboza como ejemplo la posible ruta de fragmentación para el compuesto **8b** ilustrando como ocurriría la formación del ion ($M^{+}-1$) debido a la pérdida del átomo de hidrogeno por parte del grupo $-NH$, la generación del pico base $m/z = 96$ generado por la ruptura del enlace que une los dos heterociclos y por último, uno de los picos relativamente intensos $m/z = 125$ correspondiente a la ruptura alfa al nitrógeno del anillo de cinco miembros proveniente de la maleimida (Esquema 28).

Esquema 28. Posible ruta de fragmentación del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



Todas los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos **8a-8i** sintetizados se obtuvieron como aceites estables y en su mayoría de color amarillo. En la tabla 7 se resumen las principales características espectroscópicas (IR) y espectrométricas (EM) de los compuestos obtenidos en esta etapa final **8a-8i**.

Tabla 7. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos sintetizados.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	R_f^*	Aceite (Color)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})		
								Tensión. NH	Tensión. C=O	Tensión. CH ₂
8a	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃	284.12	283	22.87	0.43	Rojo	82	3317	1712	1403
8b	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	318.08	317	25.28	0.45	Amarillo	84	3317	1712	1403
8c	C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ O ₃	302.30	301	23.17	0.56	Amarillo	88	3317	1712	1403
8d	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	298.34	297	23.99	0.42	Amarillo	93	3319	1705	1403
8e	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	314.13	314	25.98	0.49	Amarillo	91	3317	1697	1403
8f	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅	328.11	328	27.55	0.43	Amarillo	89	3317	1697	1403
8g	C ₂₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	334.37	334	31.01	0.73	Amarillo	95	3317	1712	1403
8h	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	298.34	298	23.39	0.56	Amarillo	86	3317	1697	---
8i	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	298.34	298	23.12	0.50	Amarillo	82	3332	1697	---

* Placas Silufol UV254. Hexano:Acetato de Etilo (1:1)

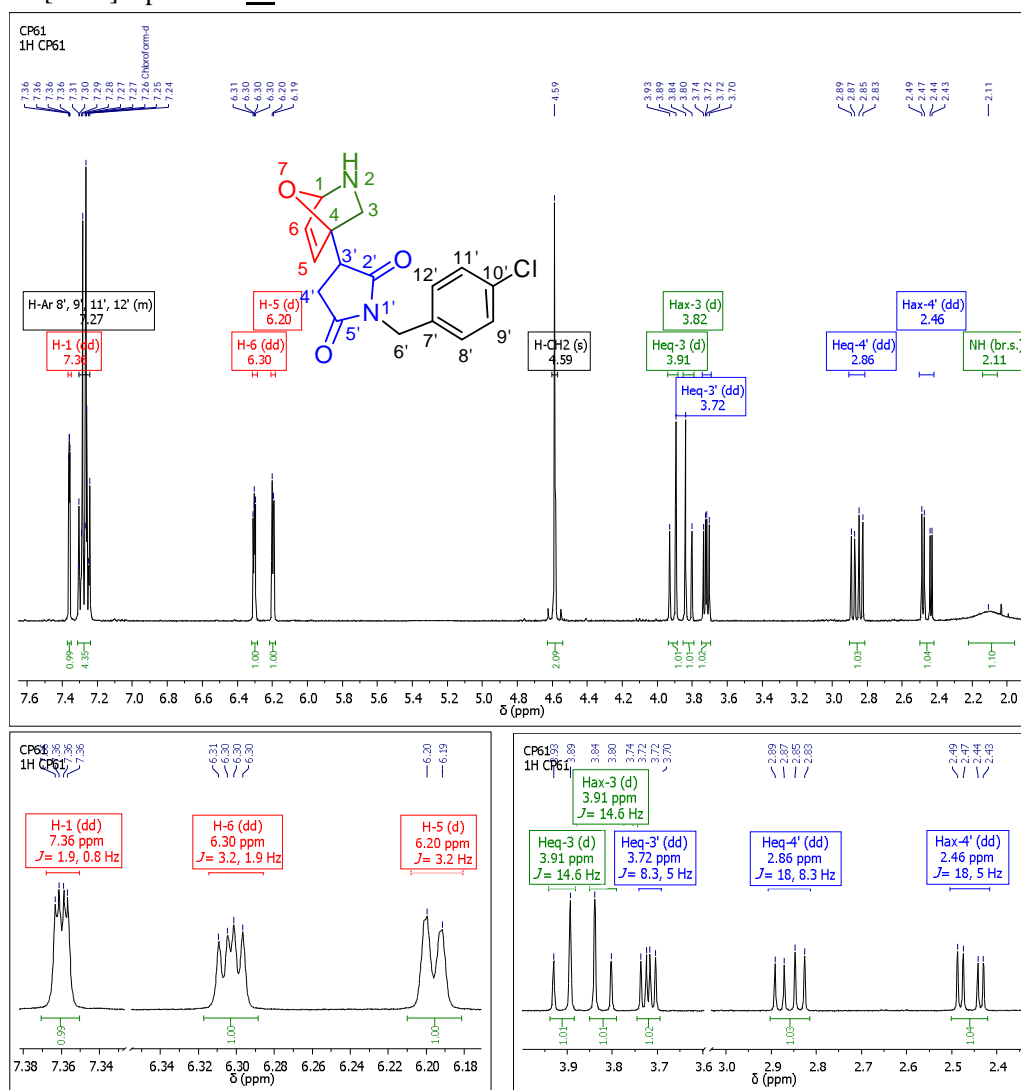
Finalmente, para confirmar la estructura de todos los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos **8a-8i** sintetizados se realizaron análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN, ¹³C-RMN y DEPT-135), y en la mayoría de los casos se recolectaron experimentos bidimensionales (COSY, HSCQ y HMBC).

En el espectro de ¹H-RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b** (Figura 16) se aprecian las señales correspondientes a los diversos grupos de protones presentes en la molécula. Comenzando desde campos altos a campos bajos, se ubica una señal ancha correspondiente al grupo NH a 2.10 ppm (señal que de haber obtenido el producto esperado **19** debería integrar para dos protones y no a uno como reveló el proceso de integración y la información adquirida por espectroscopia infrarroja). Las dos siguientes señales, dos doblete doblete, a 2.46 y 2.86 ppm respectivamente, fueron asignadas a los protones geminales ($J = 18.0$ Hz) que se encuentran unidos al carbono 4' y cuyo ambiente químico no es equivalente. La interacción de cada uno de ellos con el protón H_{eq}-3' ubicado a 3.72 ppm genera las constantes de acoplamiento características para dos protones vecinales en configuración *cis* (H_{eq}-3'-H_{eq}-4') $J = 8.3$ Hz y para dos protones vecinales en configuración *trans* (H_{eq}-3'-H_{ax}-4') $J = 5.0$ Hz. Junto a la señal del protón H_{eq}-3' se encuentran dos dobletes, a 3.82 ppm y 3.91 ppm respectivamente, asignados a los protones geminales H_{eq}-3 y H_{ax}-3, vecinales al grupo NH, con constante de acoplamiento de $J = 14.6$ Hz.

Avanzado a campos más bajos se ubica el sistema de protones metilénicos a 4.59 ppm como un singulete, mientras que el doblete con $J = 3.2$ Hz situado a 6.20 ppm corresponde

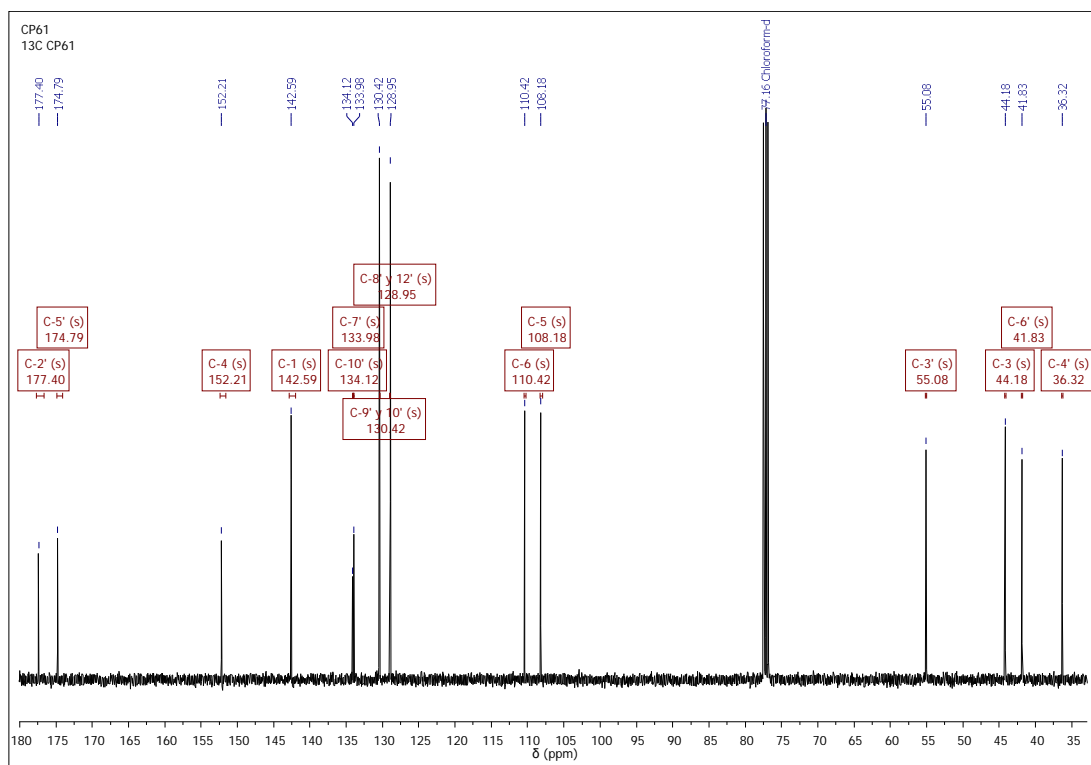
al protón H-5. Este núcleo acopla con el protón H-6 que se presenta como un doblete doblete con $J = 3.2, 1.6$ Hz a 6.30 ppm acoplado también con la señal que se encuentra a campos mas bajos en el espectro, un doblete doblete a 7.36 ppm, correspondiente al protón H-1 con $J = 1.9, 0.8$ Hz. A pesar de que este protón se encuentra unido a un carbonos sp^3 , dicho átomo está enlazado directamente a un nitrógeno y a un oxígeno, por lo que se ve más desapantallado y se ubica a campos más bajos, fenómeno que se mantuvo en toda la serie **8a-8i**. Sin embargo, este hecho genera complicaciones en el análisis espectral cuando la señal del protón H-1 se ve solapada por las señales de los protones aromáticos que puedan encontrarse en esta región, como es el caso del compuesto **8a**. Para finalizar, en la región aromática 7.31-7.24 ppm se ubican los cuatro protones heredados de la 4-clorobencilamina (H-8', 9', 11', 12') apareciendo como un multiplete.

Figura 16. Espectro de ^1H -RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



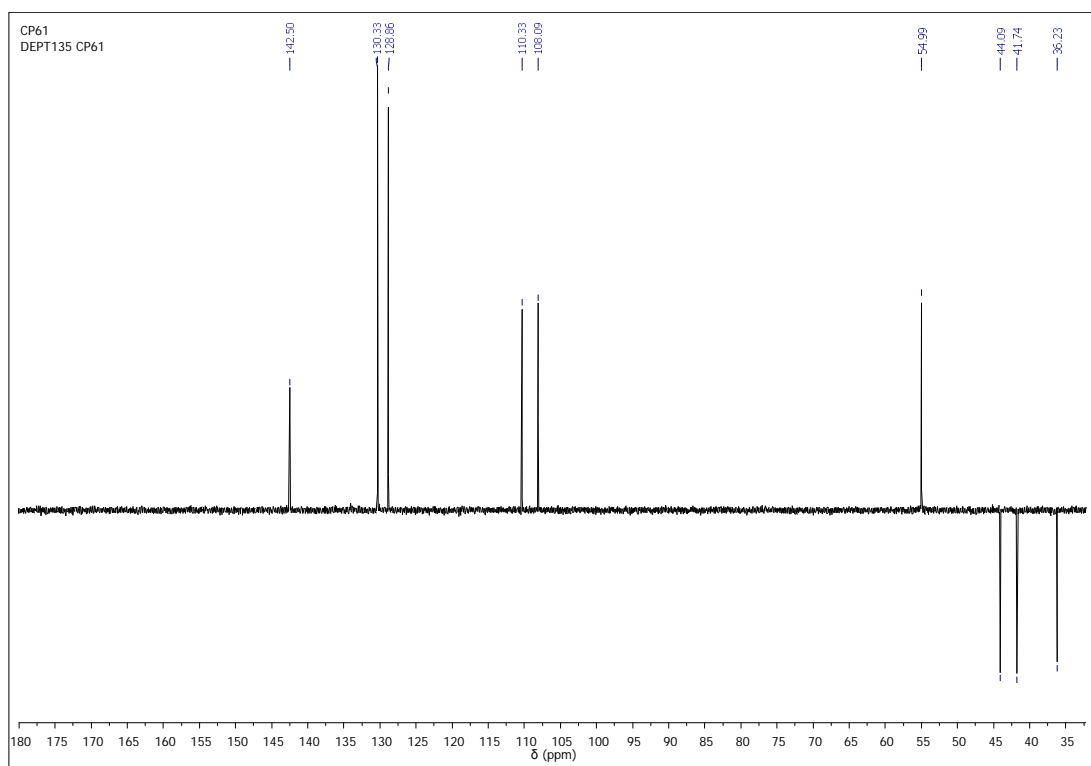
El análisis del espectro de ^{13}C -RMN del 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b** indicó el número carbonos presentes en la molécula, cuya ubicación en las distintas regiones del espectro indicaban la naturaleza de dichos núcleos, y su coherencia con la estructura de la molécula propuesta. Se destacan así los carbonos carbonílicos C-2' y C-5' a 177.4 y 174.7 ppm respectivamente, por su parte los carbonos aromáticos se sitúan en la región de 134.1-128.9 ppm, incluidos los carbonos cuaternarios. Aquellas señales correspondientes a los carbonos sp^2 del doble enlace presente en el biciclo, C-6 y C-5, se encuentran en 110.4 y 108.1 ppm. Para finalizar a campos mas altos se destacan las señales de todos los grupos metilénicos desde 41.1 ppm hasta 36.3 ppm (Figura 17).

Figura 17. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



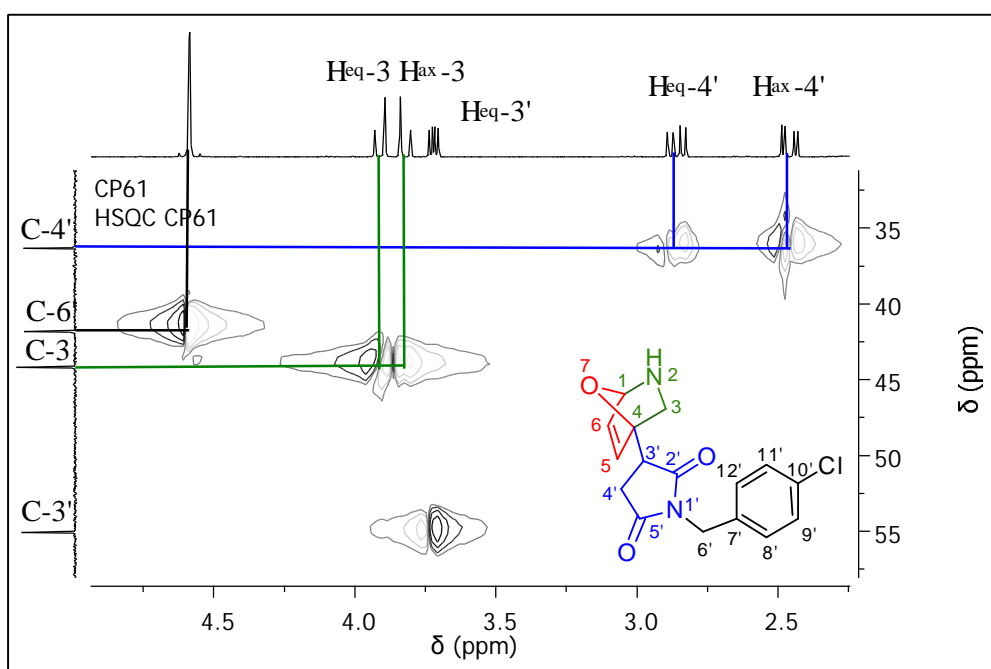
Complementando la información expuesta anteriormente, el espectro DEPT-135 reveló contundentemente que la estructura de la molécula obtenida no correspondía al sistema esperado **19**, ya que ésta debería poseer tan solo dos grupos metilénicos: el inherente a la furfurilamina y el del grupo bencilo característico de las N-bencilmaleimidias utilizadas. El análisis detallado de este espectro indicó que la presencia de tres señales con fase negativa, concluyendo que el producto obtenido poseía 3 grupos metilénicos en lugar de los dos esperados (Figura 18).

Figura 18. Espectro DEPT-135 del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



Además de corroborar la información acerca de un tercer grupo metilénico, el experimento bidimensional de acoplamiento heteronuclear HSQC señaló que protones se encontraban unidos a este nuevo grupo CH_2 . En la figura 19 se aprecian los protones geminales de cada grupo metilénicos encontrados en la molécula obtenida: en color negro se resalta la unión de los protones del grupo bencílico (2H , s, $\text{H}-\text{CH}_2$) con el carbono $\text{C}-6'$ encontrado a 41.83 ppm. En color verde sobresalen los protones geminales provenientes de la furfurilamina, que se encuentran unidos a un carbono que hace parte del sistema bicyclico ($\text{C}-3$, 44.1 ppm), por lo que uno de estos protones tendrá una orientación ecuatorial a 3.91 ppm (1H , d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}-3$), mientras el otro una orientación axial a 3.82 ppm (1H , d, $J = 14.6$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}-3$). Finalmente, en color azul se destacan los protones del nuevo grupo metilénico que se enlazan al carbono $\text{C}-4'$ (36.3 ppm) encontrando que igualmente uno de ellos se encuentra en posición ecuatorial a 2.86 ppm (1H , dd, $J = 18.0, 8.3$ Hz, $\text{H}_{\text{eq}}-4'$) y el otro en posición axial a 2.46 ppm (1H , dd, $J = 18.0, 5.0$ Hz, $\text{H}_{\text{ax}}-4'$), lo que indica que dichos protones tienen un ambiente magnético distinto.

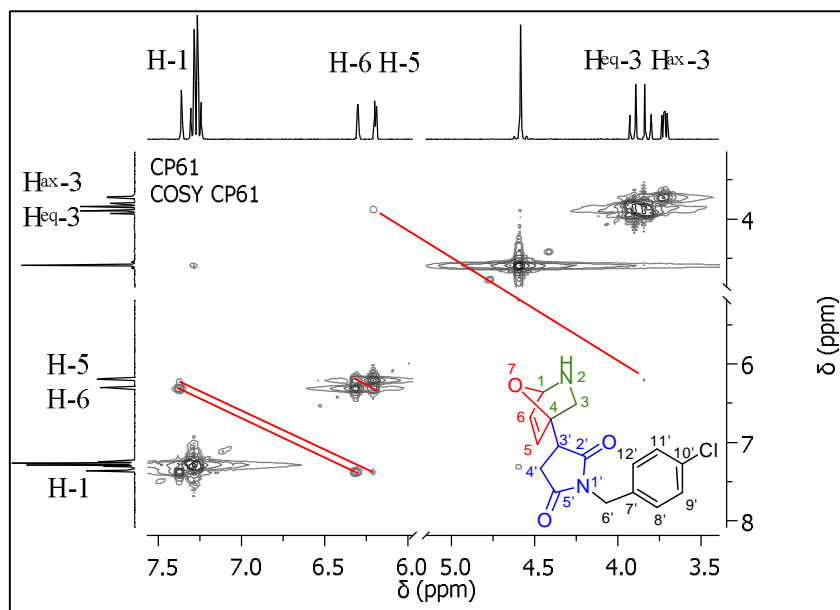
Figura 19. Interacción de los protones geminales $H_{eq-4'}$ y $H_{ax-4'}$ con el carbono $C-4'$ observada a través del espectro HSQC del compuesto **8b**.



El espectro COSY complementa la información revelada por el espectro HSQC. Dentro de los aportes más destacados del experimento COSY se distinguen la correlación que existe entre los protones del sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno y entre los protones del anillo de cinco miembros de la pirrolidin-2,5-diona. De esta manera se confirma que el protón ubicado a 7.64 ppm $H-1$ acopla con los protones que forman el doble enlace dentro del sistema bicyclico, $H-6$ encontrado a 6.30 ppm y $H-5$ situado a 6.20 ppm, y como era de esperarse, también se observa el acoplamiento entre estos dos protones olefinicos $H-5$ con $H-6$ (Figura 20). Finalizando el análisis de esta región se encuentra el acople entre el protón $H-5$ con los protones metilénicos presentes también en el bicyclo, especialmente con el protón H_{ax-3} . Sin embargo, esta interacción es muy débil por el efecto electronegativo y el desapantallamiento generado tanto por el átomo de oxígeno como por el átomo de nitrógeno, resultando que estos acoplamientos son muy débiles para ser percibidos con claridad en el experimento COSY.

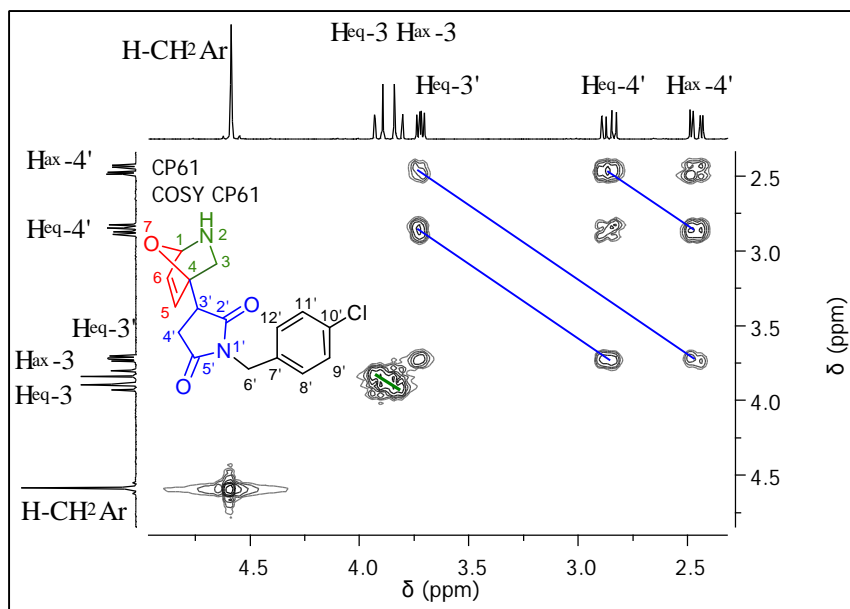
Otra región del espectro COSY cuyo análisis también permitió establecer la coherencia de las señales observadas con la estructura propuesta se encuentra en la figura 21 donde se pueden observar los acoplamientos de los protones que forman el anillo de cinco átomos. Se aprecia claramente como los protones geminales $H-3$ (3.91 y 3.82 ppm) acoplan entre ellos, mientras que el protón $H_{eq-3'}$ (3.72 ppm) acopla con los carbonos geminales $H_{eq-4'}$

Figura 20. Análisis del espectro COSY del compuesto **8b** a campos bajos.



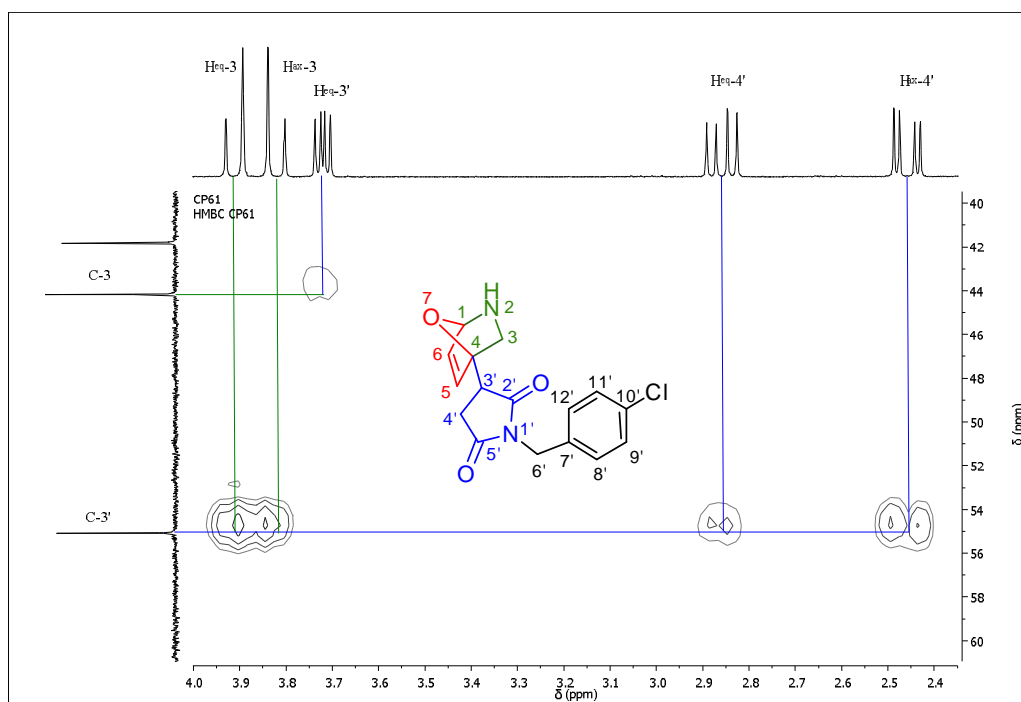
(2.86 ppm) y $H_{ax-4'}$ (2.46 ppm), respectivamente. Es así como las interacciones establecidas por el experimento COSY proporcionan información contundente de la presencia del sistema bicyclico 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno y de la reducción del doble enlace proveniente de la maleimida, en donde se forma el nuevo grupo metilénico en uno de sus carbonos (C-4') mientras que en el otro se encuentra unido el respectivo bicyclo (C-3').

Figura 21. Análisis del espectro COSY del compuesto **8b** a campos altos.



El espectro bidimensional HMBC corroboró la unión que existía entre el sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno a través de su carbono C-4 con el carbono C-3' del sistema pirrolidínico. En la figura 22 se ilustra como los protones metilénicos H-3 acoplan en el espacio con el carbono C-4 y recíprocamente el protón H-3' del anillo de cinco miembros acopla con el carbono C-3 perteneciente al biciclo, indicando la cercanía de estos átomos y por ende la cercanía de estos grupos.

Figura 22. Unión entre el sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno con el esqueleto pirrolidínico observada a través del espectro HMBC del compuesto **8b**.



Toda la información de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HSQC y HMBC) obtenida y utilizada para la caracterización de los productos **8a-8i** se encuentra dispuesta en la parte experimental de este trabajo, mientras que los espectros recolectados en cada experimento están ubicados en la sección de anexos XX-XXVIII.

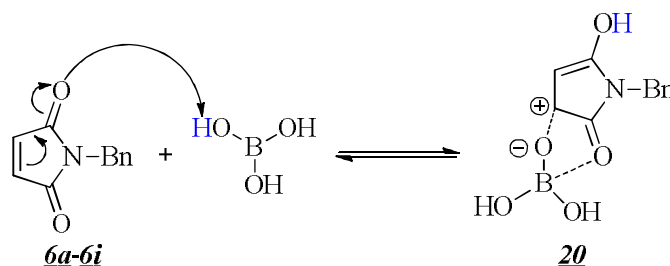
7.4.3. Posible mecanismo de reacción para la formación de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8a-8i**.

Teniendo en cuenta toda la información espectral que caracterizó los compuestos **8a-8i** como una serie de productos inesperados obtenidos durante la reacción de las N-bencilmaleimidias con furfurilamina. Es necesario establecer un mecanismo de reacción lógico, que describa paso a paso como ocurre este proceso y que de explicación al por que nunca se formó ni aisló el producto de interés.

Conociendo que los estudios que involucran al furano y a las maleimidias como sustratos de la reacción de Diels-Alder han generado con éxito los cicloadductos de interés. Se cree que aquellos factores que determinan la formación de los productos obtenidos en este trabajo de investigación son: la actividad catalítica del ácido bórico y el uso de un derivado del furano que contiene una función química altamente reactiva, la furfurilamina.

El primero de estos factores se puede discutir en base a los trabajos recientes del profesor Elias James Corey (premio Nobel de química en 1990), quien ha establecido que los complejos de boro interaccionan únicamente con una función carbonílica de las maleimidias en lugar de coordinarse con las dos y de forma equivalente, como se era de esperarse.⁵⁰ Teniendo en cuenta esta hipótesis y conociendo el carácter ácido del catalizador utilizado, se propone que el ácido bórico interacciona con las N-bencilmaleimidias formando un complejo que pierde totalmente su carácter de dienófilo, impidiendo que se lleve a cabo la reacción de Diels-Alder deseada. Esta especie **20** se forma cuando una de las funciones carbonílicas es protonada por el hidrógeno ácido del catalizador, lo que genera un movimiento de electrones que forma una carga positiva en uno de los carbonos olefinicos y que es estabilizada por el contraión H_2BO_3^- , conocido como ion borato diácido (Esquema 29). Se presume que este complejo **20** es muy estable y que su formación es rápida ya que experimentalmente el tiempo de interacción entre la maléimida y el catalizador no sobrepasa los 15 min., previos a la adición de la furfurilamina.

Esquema 29. Posible interacción entre la maléimida y el ácido bórico. Formación de la especie **20**.

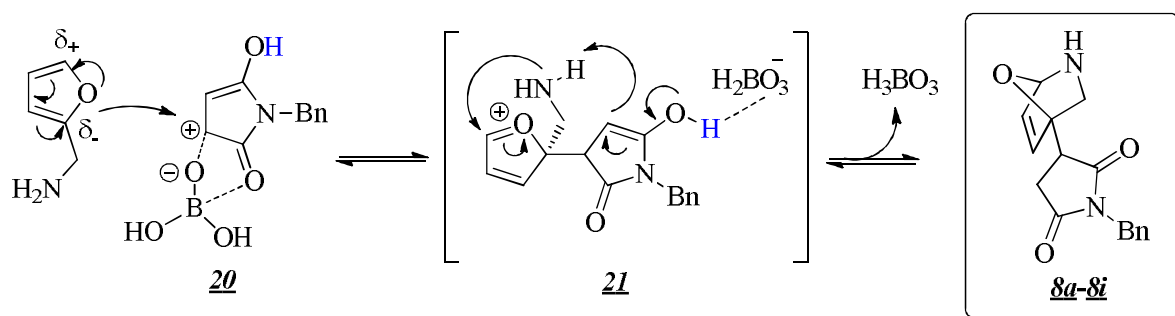


Examinando con detalle la estructura de la furfurilamina se puede deducir que el grupo amino a través de un efecto inductivo desplaza hacia la densidad electrónica del sistema dienico del furano, de esta manera se forma un centro con cierto carácter nucleofílico en el carbono que tiene enlazado el grupo metilamino y un centro electrodeficiente en el otro carbono adyacente al oxígeno del furano. Se propone que ocurre un ataque del centro nucleofílico hacia el carbono electropositivo de la especie **20**, formando el estado de transición **21** que se encuentra estabilizado por el movimiento de electrones por parte del oxígeno, que quedando con su octeto completo compensa la carga positiva de su otro

⁵⁰Mukherjee, S. and Corey, E. J. Highly Enantioselective Diels-Alder Reactions of Maleimides Catalyzed By Activated Chiral Oxazaborolidines. *Org. Lett.* **2010**, 12, 632-635.

carbono adyacente (Esquema 30). Finalmente, el intermediario **21** sufre un rearrreglo que puede llegar a ocurrir en una etapa concertada o en dos etapas. Al no tener evidencia certera del transcurso de dicho rearrreglo, por simplicidad se plantea que en un proceso simultaneo el par de electrones donados para la estabilización del núcleo del furano retorna al átomo de oxígeno, promoviendo el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno y formando el sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno. De la misma forma, el retorno del par electrónico donado por la función carbonílica para restablecer el enlace C=O permite que el carbono adyacente al grupo carbonílico remueva un protón de furfurilamina, generando el nuevo grupo metilénico. Al mismo tiempo, la desprotonación del grupo carbonílico estaría a cargo del ion borato diácido que regeneraría el ácido bórico y de esta forma dar inicio a un nuevo ciclo catalítico.

Esquema 30. Posible mecanismo de reacción para la formación de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos obtenidos.



Como se mencionó, lo descrito anteriormente solo pretende ser una leve aproximación a lo que sería el verdadero mecanismo de reacción. Esta propuesta mecanística se basa en la caracterización estructural realizada a través de métodos instrumentales de los compuestos obtenidos **8a-8i**, la cual se comparó con la naturaleza del esqueleto de los precursores utilizados y a través de la posible interacción de ellos con el catalizador empleado, teniendo en cuenta las investigaciones publicadas relacionadas con el tema. Sin embargo, es necesario resaltar que no se cuenta con ninguna evidencia certera de la secuencia de pasos que se esboza, y por medio de la cual se cree que ocurre la formación de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos obtenidos en este trabajo de investigación.

Para finalizar, es posible que una serie de pruebas químicas adicionales y el uso de otras técnicas instrumentales, revelen más detalles del mecanismo de reacción y de la verdadera distribución espacial en la estructura de los productos finales, comprobando o refutando lo establecido en este trabajo; teniendo siempre presente el estudio que permita obtener los cicloadductos deseados a través de la reacción de Diels-Alder, las 1-aminometil-N-bencilcantarimidias, compuestos que motivaron la planeación y desarrollo de esta investigación.

8. CONCLUSIONES

Se implementó con éxito una metodología novedosa, basada en el uso de radiación de microondas, para la síntesis de oximas derivadas de sustratos muy estables, de gran diversidad estructural y de fácil acceso como lo son los análogos del benzaldehído. Comparando el procedimiento desarrollado con los protocolos convencionales, se establece que esta estrategia de adición-eliminación cumple con todos los requisitos para ser considerada como un método acorde a los lineamientos de la química sostenible al abolir el uso de cualquier tipo de solvente, disminuir hasta en un 70 % los tiempos de reacción e incrementar los rendimientos de reacción hasta en un 100 %, permitiendo obtener estos derivados para su posterior uso con fines farmacológicos y sintéticos.

La reducción catalítica de las aldoximas logró alcanzar el segundo objetivo del presente estudio y resolver uno de los grandes problemas de la química orgánica: acceder de manera sencilla y eficiente a las bencilaminas. Debido a sus propiedades físicas y químicas, estos derivados no pudieron ser purificados una vez finalizada su preparación ya que los procedimientos implementados resultaron perjudiciales para la integridad de cada amina. Es así, como la optimización de esta ruta sintética permitió obtener las bencilaminas sustituidas con rendimientos cuantitativos y con un grado de pureza moderadamente alto, según CG-EM, lo que indicó que su purificación por métodos convencionales y físicos no era necesaria.

La versatilidad de las bencilaminas preparadas, y su comportamiento frente a otras aminas de origen comercial, en la síntesis de N-bencilmaleimidias dedujo indirectamente el éxito de las etapas anteriores y permitió obtener la serie de compuestos **6a-6i**. Si bien los rendimientos con los que se obtuvieron estos derivados no fueron los esperados, el estudio de esta reacción utilizando radiación de microondas en nuestro laboratorio, indicó que esta metodología afectaba negativamente la formación de los productos deseados. Sin embargo, analizando los rendimientos obtenidos se encontró una relación directa entre los tipos de sustituyentes (electroatrayentes) que promueven la formación de las N-bencilmaleimidias.

La ejecución de cada etapa tal como fue planeada condujo a la formación de unos productos inesperados cuya estructura se confirmó inequívocamente con los resultados obtenidos por espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Si bien el estudio de las condiciones de reacción no resultó en la síntesis de las 1-aminometil-N-bencilcantarimidias. Las condiciones suaves de reacción, los tiempos cortos y los excelentes rendimientos con los que fueron obtenidos los productos **8a-8i**, abre la puerta a la idea de introducir en la química orgánica una nueva ruta para la síntesis del sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno, que según la revisión realizada en la literatura especializada solo puede llegar a ser

preparado a partir unos pocos procedimientos tediosos, que emplean condiciones fuertes y que no llegan a alcanzar rendimientos aceptables.

Finalmente, se cree que el mecanismo de reacción propuesto describe de forma lógica y coherente la formación de los productos inesperados, concluyendo que este no se ve influenciado por ningún requerimiento estructural por parte de las bencilaminas empleadas, y en el que solo la estructura de la furfurilamina y el efecto del catalizador influyen en el transcurso de este proceso. De esta manera el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular profundiza en el estudio de las bondades catalíticas del ácido bórico y se ubica a la vanguardia en el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis de diversos sistemas heterocíclicos.

9. RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada se propone ampliar la serie de compuestos intermedios estudiados y someterlo a distintos ensayos biológicos con el fin de determinar su posible bioactividad: en el caso de las oximas se conoce su actividad reactivadora de la enzima acetilcolinesterasa y se podría indagar en sus posibles propiedades como agentes antioxidantes. Por otro lado, se conoce la potente actividad antifúngica del sistema pirrolidínico y comprendiendo que a los compuestos preparados no se les ha evaluado esta propiedad, pueden llegar a ser modelos interesantes en estos estudios.

Para corroborar la hipótesis acerca del mecanismo de reacción se recomienda proteger la función amina de la furfurilamina con el fin de evitar la formación del sistema 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno y dirigir la síntesis hacia la formación de las 1-aminometil-N-bencilcantarimidias de interés, estableciendo el papel de dicha función en el transcurso de los estos dos procesos. Además, se conoce ampliamente las propiedades biológicas de las cantaridinas como posibles agentes anticancerígenos y su síntesis, bajo condiciones de química verde, constituiría un gran reto y un gran avance para la química orgánica.

Por último, se debe estudiar más a fondo la reacción que derivo en la formación de los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno: se debe comprobar su versatilidad al evaluarla utilizando otros sustratos distintos a las maleimidias y se deben obtener compuestos sólidos que puedan ser recristalizados y permitan realizar un análisis por difracción de rayos X. finalmente, es necesario recolectar información y destinar estos compuestos a diversos ensayos biológicos con el fin de determinar su potencial farmacológico.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Mebs, D.; Pogoda, W.; Schneider, M. and Kauert, G. Cantharidin and Demethylcantharidin (Palasonin) Content of Blister Beetles (Coleoptera: Meloidae) from Southern Africa. *Toxicon*. **2009**, 53, 466-468.
2. Karras, D. J.; Farrell, S. E.; Harrigan, R. A.; Henretig, F. M. and Gealt, L. Poisoning from “Spanish fly” (Cantharidin). *Am. J. Emerg. Med.* **1996**, 14, 478-183.
3. McCormick, J. P.; Carrel, J. E. and Doom, J. P. Origin of Oxygen Atoms in Cantharidin Biosynthesized by Beetles. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8071-8074.
4. McCormick, J. P. and Shinmyozu, T. Direct Stereoselective Diels-Alder Synthesis of Benzocantharidin. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4011-4012.
5. Stork, G.; Van Tamelen, E. E.; Friedman, L. J. and Burgstahler, A. W. A Stereospecific Synthesis of Cantharidin. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 384-392.
6. Dauben, W. G.; Gerdes, J. M. and Smith, D. B. Organic Reactions at High Pressure. The Preparative Scale Synthesis of Cantharidin. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2576-2578.
7. Nakatani, T.; Konichi, T.; Miyahara, K. and Noda, N. Three Novel Cantharidin-Related Compounds from the Chinese Blister Beetle, *Mylabris phalerata* PALL. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 57, 807-809.
8. McCluskey, A.; Walkom, C.; Bowyer, M. C.; Ackland, S. P.; Gardiner, E. and Sakoff, J. A. Cantharimides: A New Class of Modified Cantharidin Analogues Inhibiting Protein Phosphatases 1 and 2A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2941-2946.
9. Thaqi, A.; Scott, J. L.; Gilbert, J.; Sakoff, J. A. and McCluskey, A. Synthesis and Biological Activity of Δ -5,6-Norcantharimides: Importance of the 5,6-Bridge. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1717-1723.
10. Luan, S. Protein Phosphatases in Plants. *Annu. Rev. Plant. Biol.* **2003**, 54, 63-92.
11. Gehringer, M. M. Microcystin-LR and Okadaic Acid-induced Cellular Effects: A Dualistic Response. *FEBS Lett.* **2004**, 557, 1-8.
12. Rauh, R.; Kahl, S.; Boechzelt, H.; Bauer, R.; Kaina, B. and Efferth, T. Molecular Biology of Cantharidin in Cancer Cells. *Chin. Med.* **2007**, 2, 8-17.
13. Matsuzawa, M.; Graziano, M. J. and Casida, J. E. Endothal and Cantharidin Analogues: Relation of Structure to Herbicidal Activity and Mammalian Toxicity. *J. Agric. Food Chem.* **1987**, 35, 823-829.

14. Brown, H. C.; Rothberg, I.; Schleyer, P.R.; Donaldson, M. M. and Harper, J. J. The Slow Rates of Solvolysis of endo-5-6-trimethylene-endo-(2 and 8)-Norbornyl Tosylates: Steric Hindrance to Ionization and the Foote-Scheleyer Correlation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1966**, 56, 1653-1660.
15. Baldwin, J. E.; Burrell, R. C. and Shukla, R. Thermal Isomerization of (3-Butenyl)cyclopropane to Norbornane. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3305-3307.
16. Lodge, K. B. Octanol–Water Partition Coefficients of Cyclic C-7 Hydrocarbons and Selected Derivatives. *J. Chem. Eng. Data*, **1999**, 44, 1321-1324.
17. Hackenberger, C. P. R.; Schiffers, I.; Runsink, J. and Bolm, C. General Synthesis of Unsymmetrical Norbornane Scaffolds as Inducers for Hydrogen Bond Interactions in Peptides. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 739-743.
18. Luethi, E.; Nguyen, K. T.; Bürzle, M.; Blum, L. C.; Suzuki, Y.; Hediger, M. and Reymond, J. L. Identification of Selective Norbornane-Type Aspartate Analogue Inhibitors of the Glutamate Transporter 1 (GLT-1) from the Chemical Universe Generated Database (GDB). *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7236-7250.
19. Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J. and Arjona, O. Derivatives of 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane in nature and as useful synthetic intermediates. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13521-13642.
20. Fitch, R. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Yeh, H. J. C. and Daly, J. W. Phantasmidine: An Epibatidine Congener from the Ecuadorian Poison Frog *Epipedobates anthonyi*. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 331-337.
21. Evans, D. A.; Scheidt, K. A. and Downey, C. W. Synthesis of (–)-Epibatidine. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3009-3012.
22. Ken Lee, C. L. and Loh, T. P. Gram-Scale Synthesis of (–)-Epibatidine. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2965-2967.
23. Carroll, F. I.; Ma, W.; Deng, L.; Navarro, H. A.; Damaj, M. I.; and Martin, B. R. Synthesis, Nicotinic Acetylcholine Receptor Binding, and Antinociceptive Properties of 3'-(Substituted Phenyl) epibatidine Analogues. Nicotinic Partial Agonists. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 306-312.
24. Budzińska, A. and Sas, W. Preparation of highly substituted 7-oxa-1-azabicyclo[2.2.1]heptanes from 4-nitro-1-butene derivatives. Route to polysubstituted piperidines. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2021-2030.
25. Ranganathan, S.; Cheruku, P.; Madhusudanan, K. P. and George, K. S. One-step transformation of 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene and methyl 2,3-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate to ion uptake systems. *ARKIVOC* **2004**, 8, 28-36.
26. Yan, S.; Miller, M. J.; Wencewicz, T. A. and Möllmann, U. Syntheses and antibacterial activity studies of new oxazolidinones from nitroso Diels-Alder chemistry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1302-1305.

27. Dondoni, A.; Fogagnolo, M.; Mastellari, A. and Pedrini, P. Oxazoles as Dienophiles in Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3915-3918.
28. Krolevets, A.A.; Adamov, A. V.; Popov, A. G. and Martynov, I. V. O-silylatedoximes in the Diels-Alder reaction. *Russ. Bull. Chem.* 1988, 37, 1737.
29. Dumond, Y. R. and Gum, A. G. Silane Reduction of 5-Hydroxy-6-methyl-pyridine-3,4-dicarboxylic Acid Diethyl Ester: Synthesis of Vitamin B₆. *Molecules* **2003**, 8, 873-881.
30. Francisco, C. G.; Herrera, A. J. and Suárez, E. Intramolecular Hydrogen Abstraction Reaction Promoted by *N*-Radicals in Carbohydrates. Synthesis of Chiral 7-Oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptane and 8-Oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octane Ring Systems. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1012-1017.
31. Mathes, E. F.D. and Frieden, I. J. Treatment of Molluscum Contagiosum with Cantharidin: A Practical Approach. *Pediatr. Ann.* **2010**, 39, 124-131.
32. Nakatani, T.; Jinpo, K. and Noda, N. Cantharimide Dimers from the Chinese Blister Beetle, Mylabris Phalerate PALLAS. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 92-94.
33. Nikbakhtzadeh, M. R. and Ebrahimi, B. Detection of Cantharidin-related Compounds in Mylabris Impressa (Coleoptera: Meloidae). *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.* **2007**, 13, 687-695.
34. Nikbakhtzadeh, M. R.; Dettner, K.; Boland, W.; Gäde, G. and Dötterl, S. Intraspecific Transfer of Cantharidin Within Selected Members of the Family Meloidae (Insecta: Coleoptera). *J. Insect Physiol.* **2007**, 53, 890-899.
35. Helman, R. G. and W. C. Edwards. Clinical Features of Blister Beetle Poisoning in Equids. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **1997**, 211, 1018-1021.
36. Carrel, J. E.; McCairel, M. H; Slagle, A. J.; Doom, J. P.; Brill, J. and McCormick, J. P. Cantharidin Production in a Blister Beetle. *Experientia* **1993**, 49, 171-175.
37. Neumann, J.; Herzig, S.; Boknik, P.; Apel, M.; Kaspereit, G.; Schmitz, W.; Scholz, H.; Tepel, M. and Zimmermann, N. On the Cardiac Contractile, Biochemical and Electrophysiological Effects of Cantharidin, a Phosphatase Inhibitor. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1995**, 274, 530-539.
38. Hill, T. A.; Stewart, S. G.; Ackland, S. P.; Gilbert, J.; Sauer, B.; Sakoff, J. A. and McCluskey, A. Norcantharimides, Synthesis and Anticancer Activity: Synthesis of New Norcantharidin Analogues and their Anticancer Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6126-6134.
39. Morrison, R. T. y Boyd, R. N. *Química Organica*. 5ª Ed. México, Pearson Educación, 1998, 767-768.
40. Puntel, G.; Rodrigues de Carvalho, N.; Gubert, P. Butane-2,3-dionethiosemicarbazone: An oxime with antioxidant properties. *Chem. Biol. Interact.* **2009**, 177, 153-160.
41. Rosen, W. E. and Green, M. J. The Reduction of 2-Indanone Oxime to 2-Aminoindane. Methods and Mechanisms. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2797-2804.

42. Upadhyay, S. K.; Pingali, S. R. K.; Jursic, B. S. Comparison of Microwave-Assisted and Conventional Preparations of Cyclic Imides. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2215-2217.
43. Borah, H. N.; Boruah, R. C. and Sandhu, J. S. Microwave-induced One-pot Synthesis of N-carboxyalkyl Maleimides and Phthalimides. *J. Chem. Res.* **1998**, 272-273.
44. Sortino, M.; Filho, V. C.; Corrêa, R. and Zacchino S. N-Phenyl and N-phenylalkyl-maleimides acting against *Candida* spp.: Time-to-kill, stability, interaction with maleamic acids. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 560-568.
45. ^{a)} Hill, T. A.; Stewart, S. G.; Ackland, S. P.; Gilbert, J.; Sauer, B.; Sakoff, J. A. and McCluskey, A. Norcantharimides, Synthesis and Anticancer Activity: Synthesis of New Norcantharidin Analogues and their Anticancer Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6126-6134. ^{b)} Thaqi, A.; Scott, J. L.; Gilbert, J.; Sakoff, J. A. and McCluskey, A. Synthesis and Biological Activity of Δ -5,6-Norcantharimides: Importance of the 5,6-Bridge. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1717-1723.
46. ^{a)} Kouznetsov V. V., Mora Cruz U., Zubkov F. I. and Nikitina E. V. An Efficient Synthesis of Isoindolo[2,1-a]quinoline Derivatives via Imino Diels-Alder and Intramolecular Diels-Alder with Furan Methodologies. *Synthesis* **2007**, 375-384. ^{b)} Kouznetsov V.V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2721-2750.
47. Kwart, H. and Burchuk, I. Isomerism and adduct stability in the Diels-Alder Reaction. I. The adducts of furan and maleimide. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3094-3097.
48. Hernandez Barajas J. G.; Vargas Mendez L. Y., Kouznetsov V. V.; Stashenko E.E.; *Synthesis* **2008**, 377-382.
49. ^{a)} Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R.; Romero Bohórquez, A. R. PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3097-3100. ^{b)} Li, J-H.; Hu, Z-C.; Liang, Y. and Xie, Y-X. PEG-400 promoted Pd(OAc)₂/DABCO-catalyzed cross-coupling reactions in aqueous media. *Tetrahedron* **2006**, 62, 31-38.
50. Mukherjee, S. and Corey, E. J. Highly Enantioselective Diels-Alder Reactions of Maleimides Catalyzed By Activated Chiral Oxazaborolidines. *Org. Lett.* **2010**, 12, 632-635.

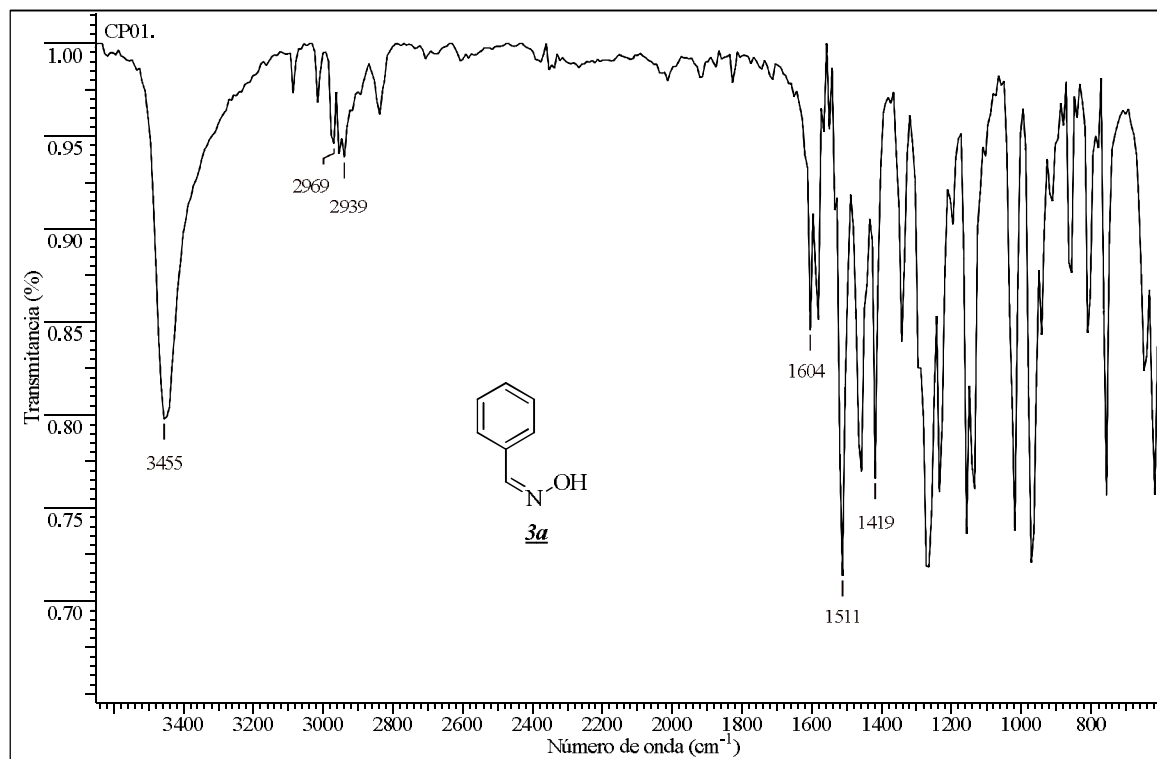
ANEXOS

ANEXOS I-V

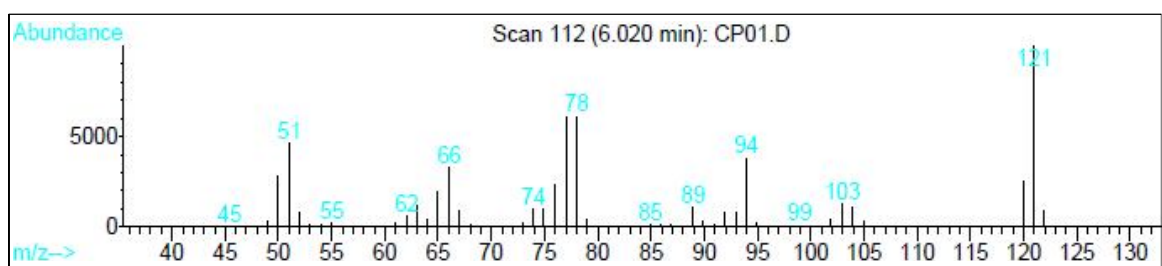
Información espectral relacionada con aldoximas preparadas 3a-3e

Anexo I. Espectros relacionados con el compuesto 3a.

Anexo I-A. Espectro infrarrojo de la benzaldehído oxima 3a.

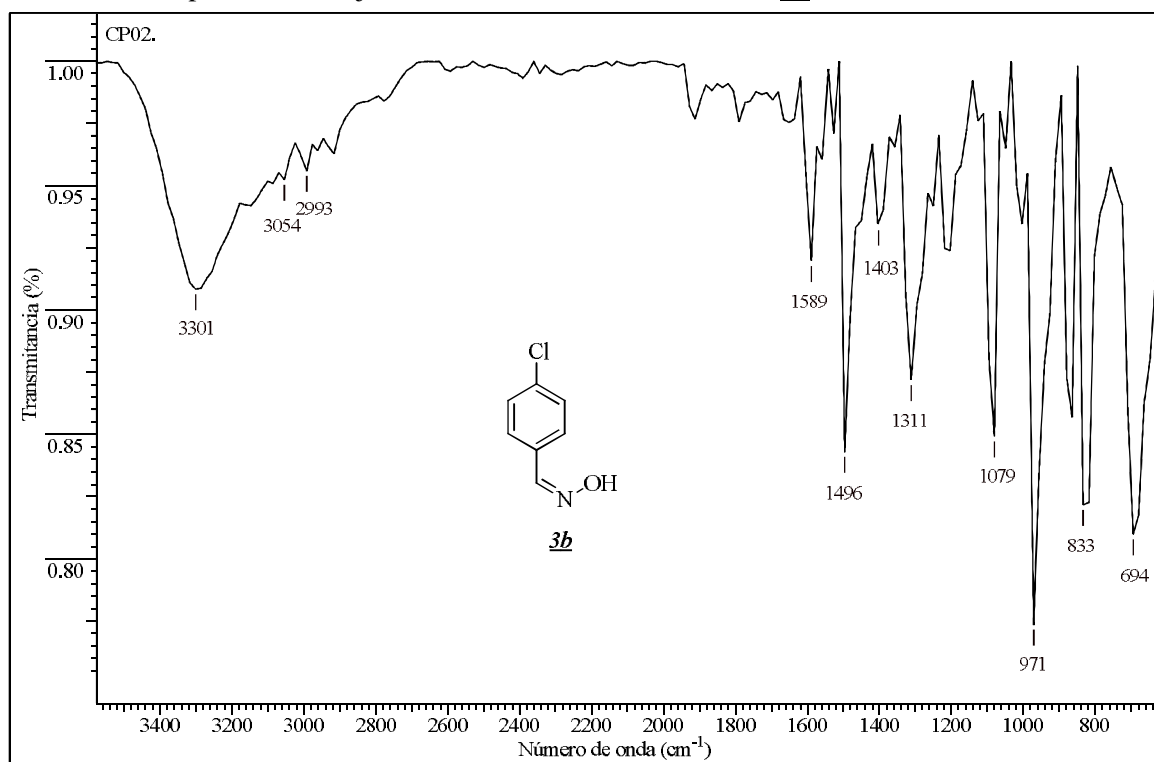


Anexo I-B. Fragmentograma de la benzaldehído oxima 3a.

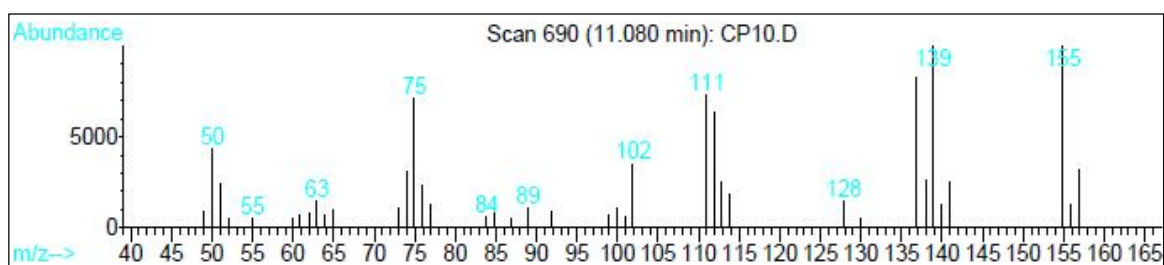


Anexo II. Espectros relacionados con el compuesto **3b**.

Anexo II-A. Espectro infrarrojo de la 4-clorobenzaldehído oxima **3b**.

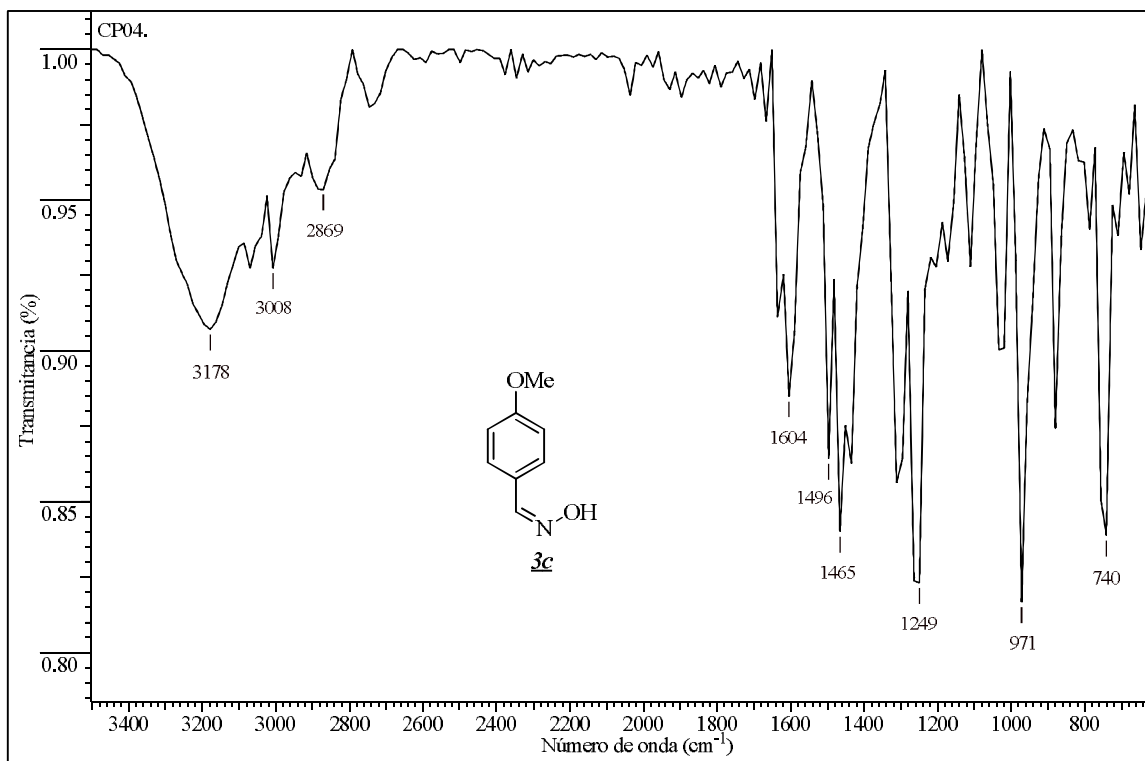


Anexo II-B. Fragmentograma de la 4-clorobenzaldehído oxima **3b**.

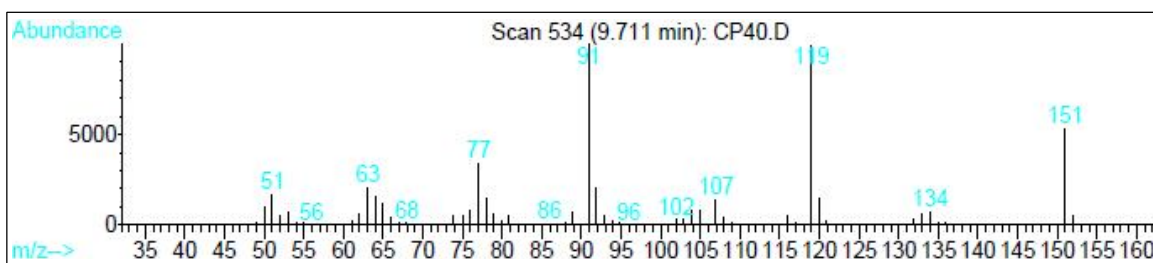


Anexo III. Espectros relacionados con el compuesto **3c**.

Anexo III-A. Espectro infrarrojo de la 4-metoxibenzaldehído oxima **3c**.

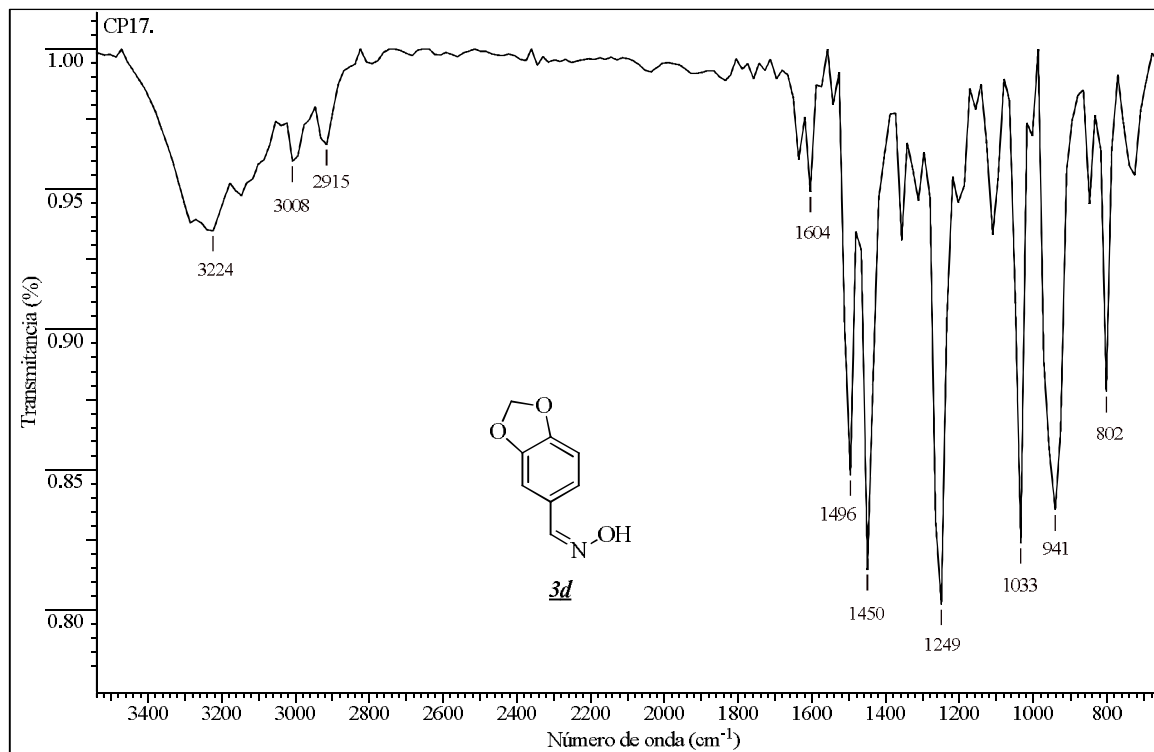


Anexo III-B. Fragmentograma de la 4-metoxibenzaldehído oxima **3c**.

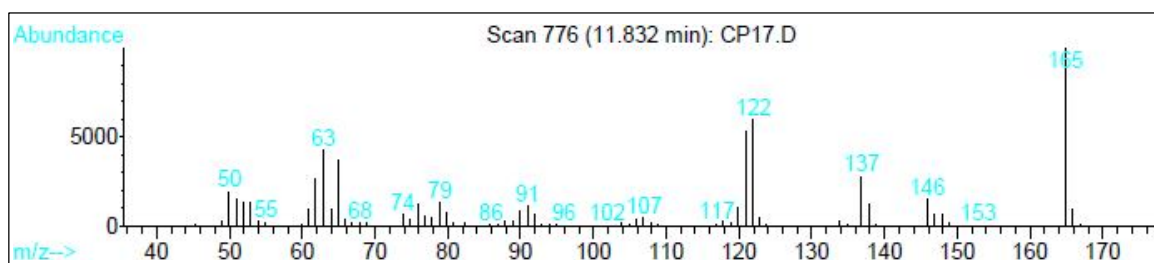


Anexo IV. Espectros relacionados con el compuesto **3d**.

Anexo IV-A. Espectro infrarrojo de la 3,4-metilendioxi benzaldehído oxima **3d**.

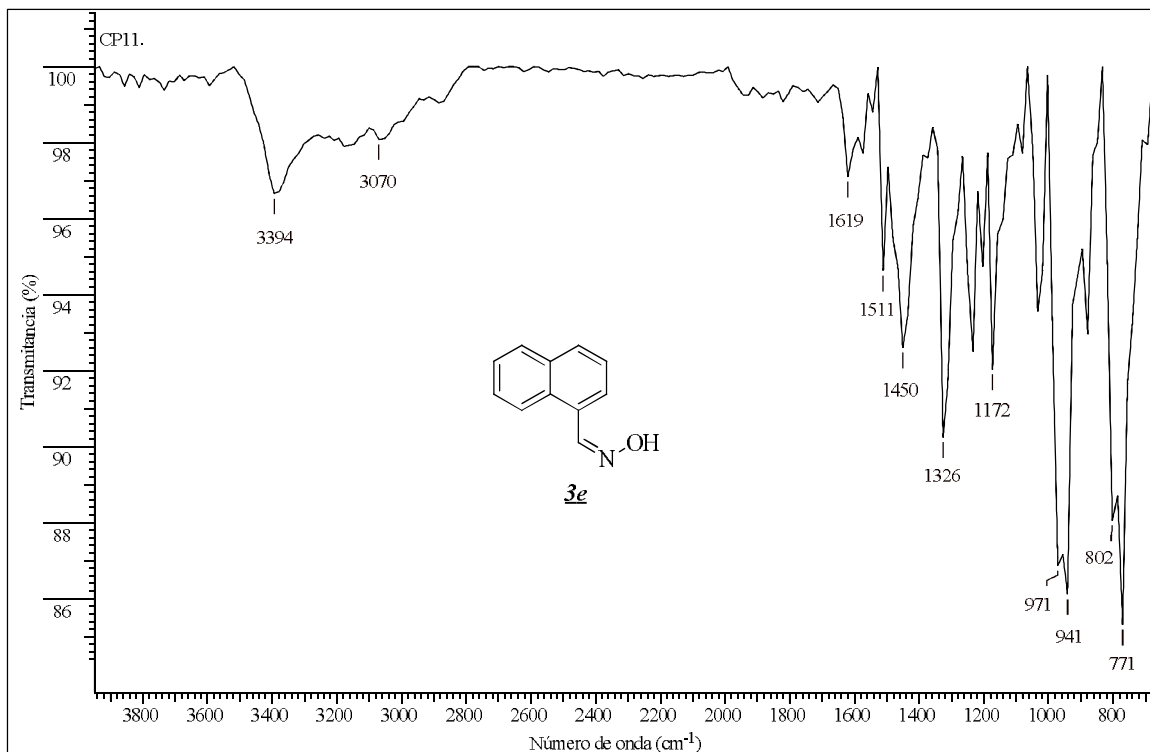


Anexo IV-B. Fragmentograma de la 3,4-metilendioxi benzaldehído oxima **3d**.

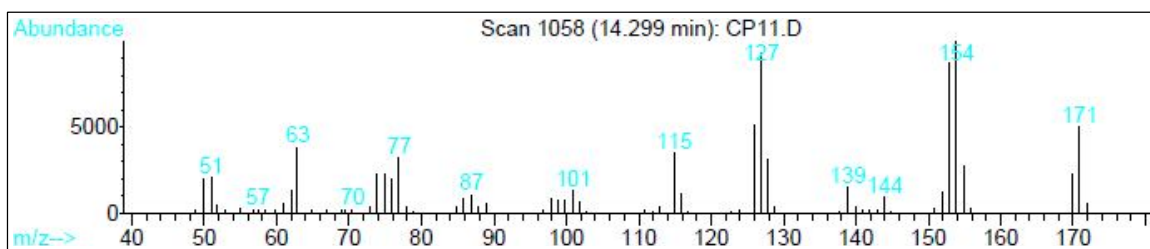


Anexo V. Espectros relacionados con el compuesto **3e**.

Anexo V-A. Espectro infrarrojo de la 1-naftilaldehído oxima **3e**.



Anexo V-B. Fragmentograma de la 1-naftilaldehído oxima **3e**.

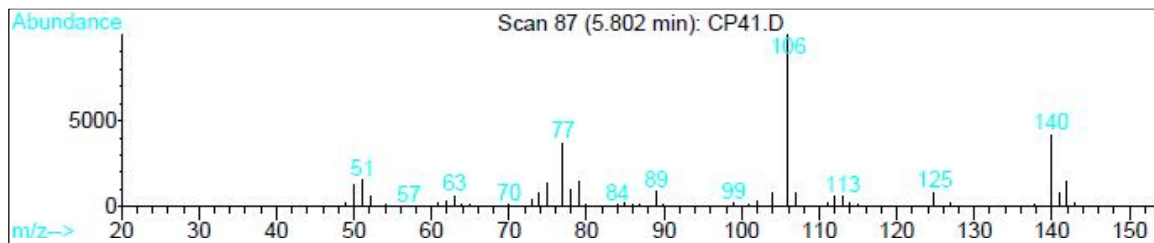


ANEXOS VI-X

Información espectral relacionada con las bencilaminas preparadas 4a-4e

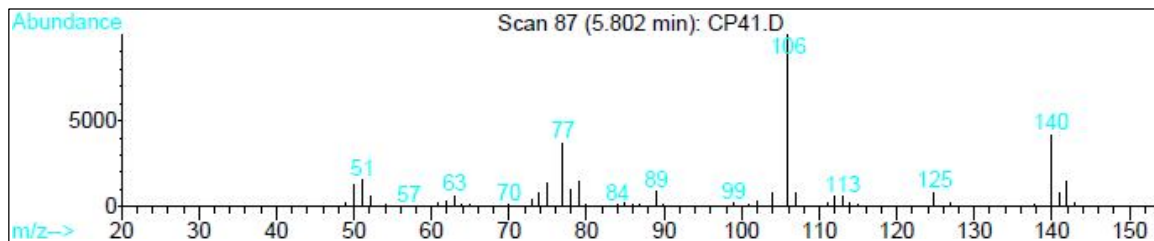
Anexo VI. Espectros relacionados con el compuesto **4a**.

Anexo VI-A. Fragmentograma de la bencilamina **4a**.



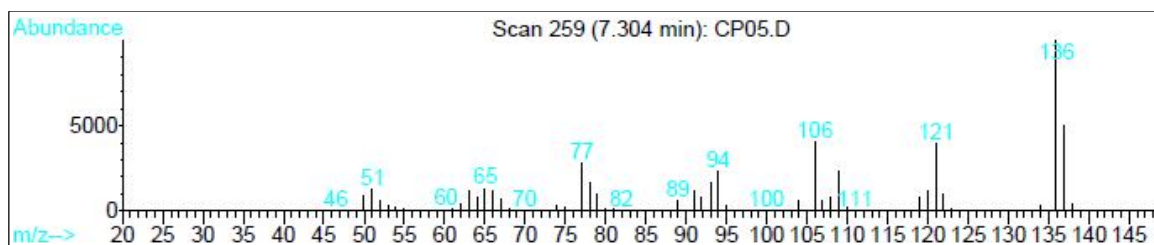
Anexo VII. Espectros relacionados con el compuesto **4b**.

Anexo VII-A. Fragmentograma de la 4-clorobencilamina **4b**.



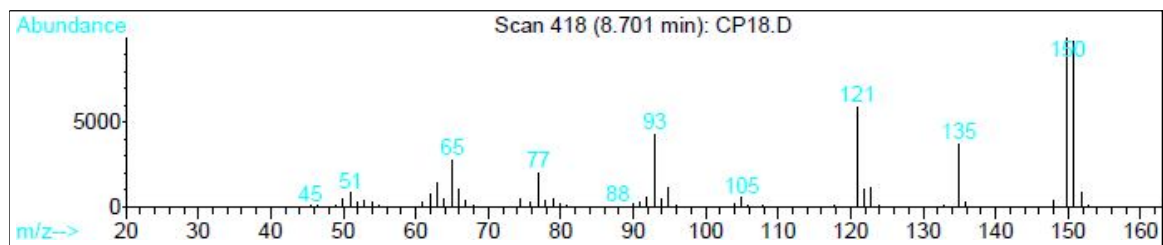
Anexo VIII. Espectros relacionados con el compuesto **4c**.

Anexo VIII-A. Fragmentograma de la 4-metoxibencilamina **4c**.



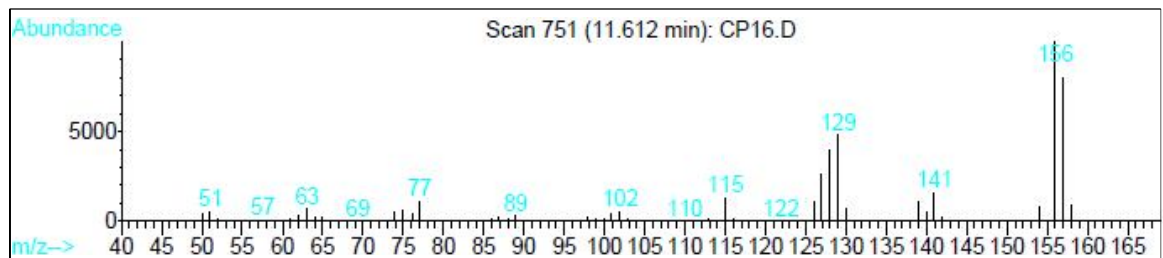
Anexo IX. Espectros relacionados con el compuesto **4d**.

Anexo IX-A. Fragmentograma de la 3,4-metilendioxi-bencilamina **4d**.



Anexo X. Espectros relacionados con el compuesto **4e**.

Anexo X-A. Fragmentograma de la 1-(aminometil)naftaleno **4e**.

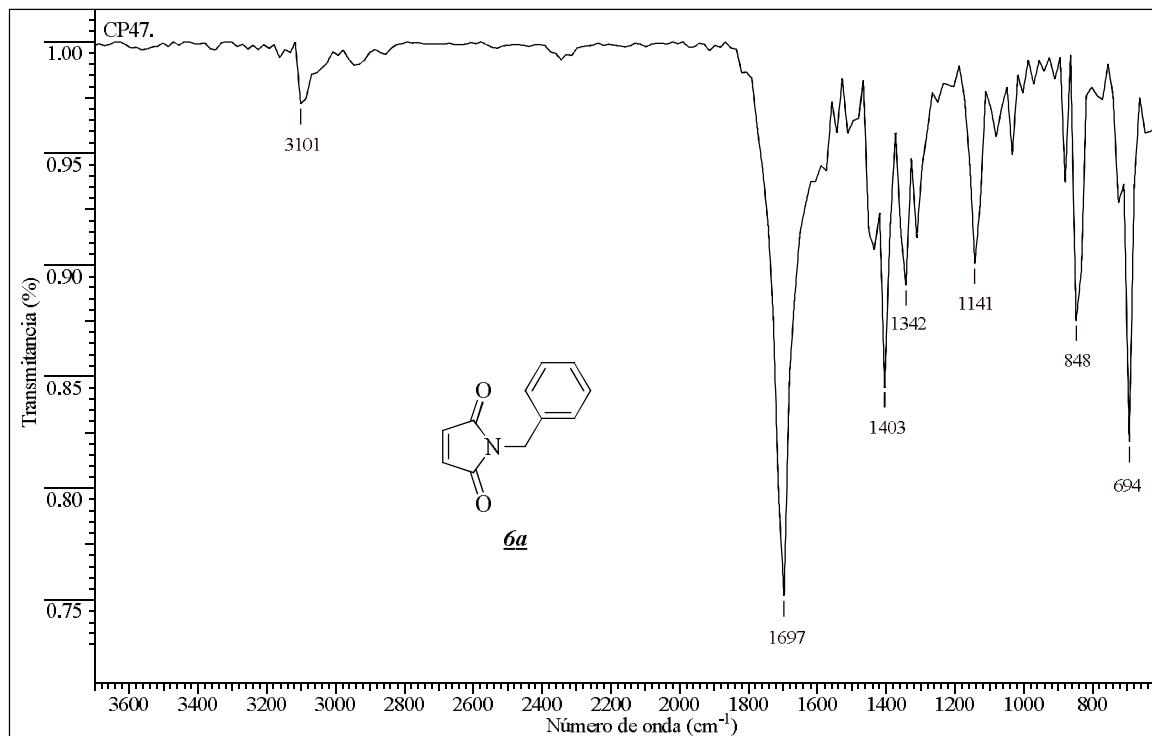


ANEXOS XI-IXX

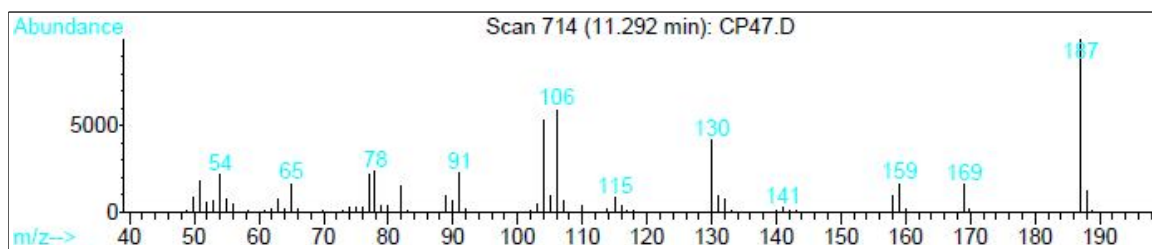
Información espectral relacionada con las N-bencilmaleimidassintetizadas 6a-6i

Anexo XI. Espectros relacionados con el compuesto **6a**.

Anexo XI-A. Espectro infrarrojo de la N-bencilmaleimida **6a**.

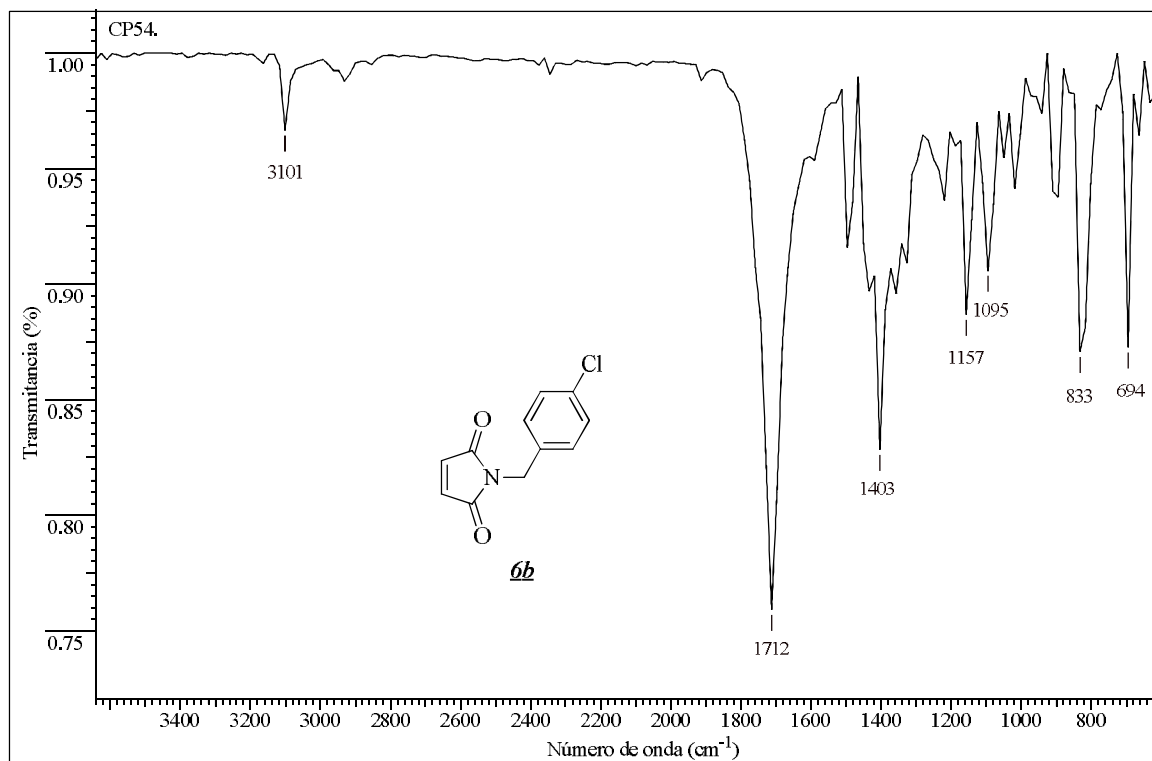


Anexo XI-B. Fragmentograma de la N-bencilmaleimida **6a**.

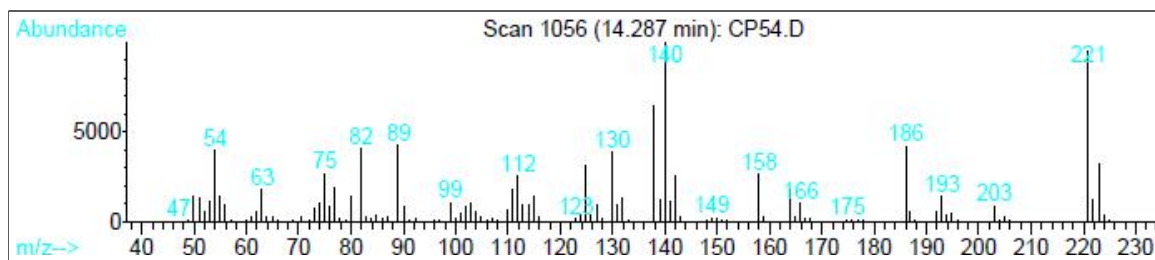


Anexo XII. Espectros relacionados con el compuesto **6b**.

Anexo XII-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-clorobencil)maleimida **6b**.

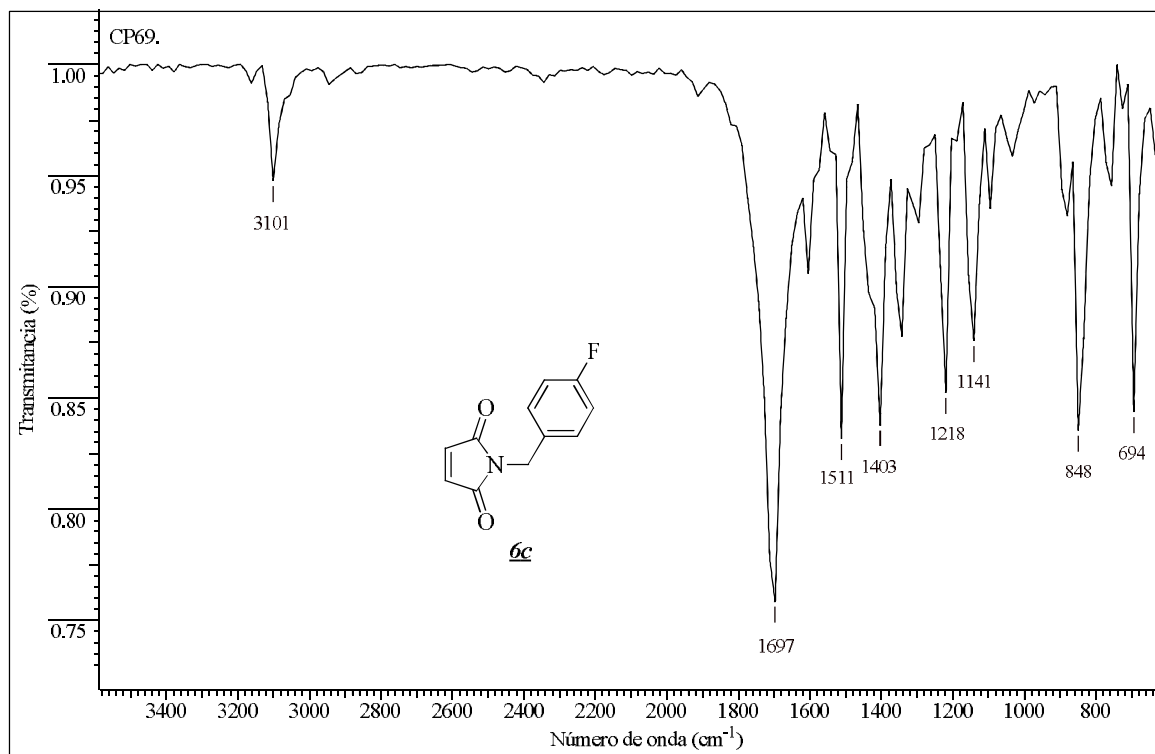


Anexo XII-B. Fragmentograma de la N-(4-clorobencil)maleimida **6b**.

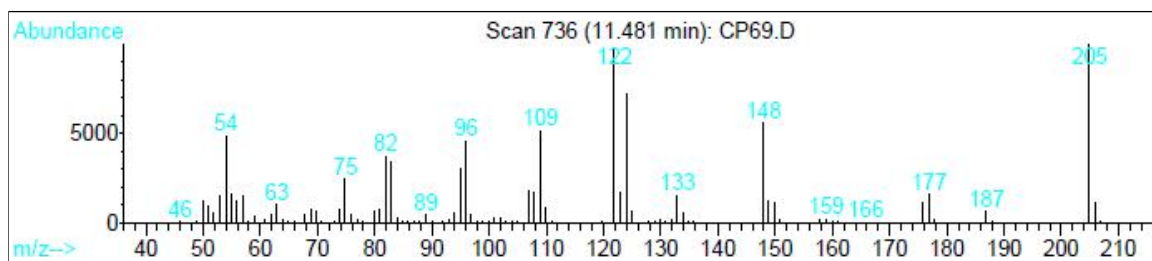


Anexo XIII. Espectros relacionados con el compuesto **6c**.

Anexo XIII-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-fluorobencil)maleimida **6c**.

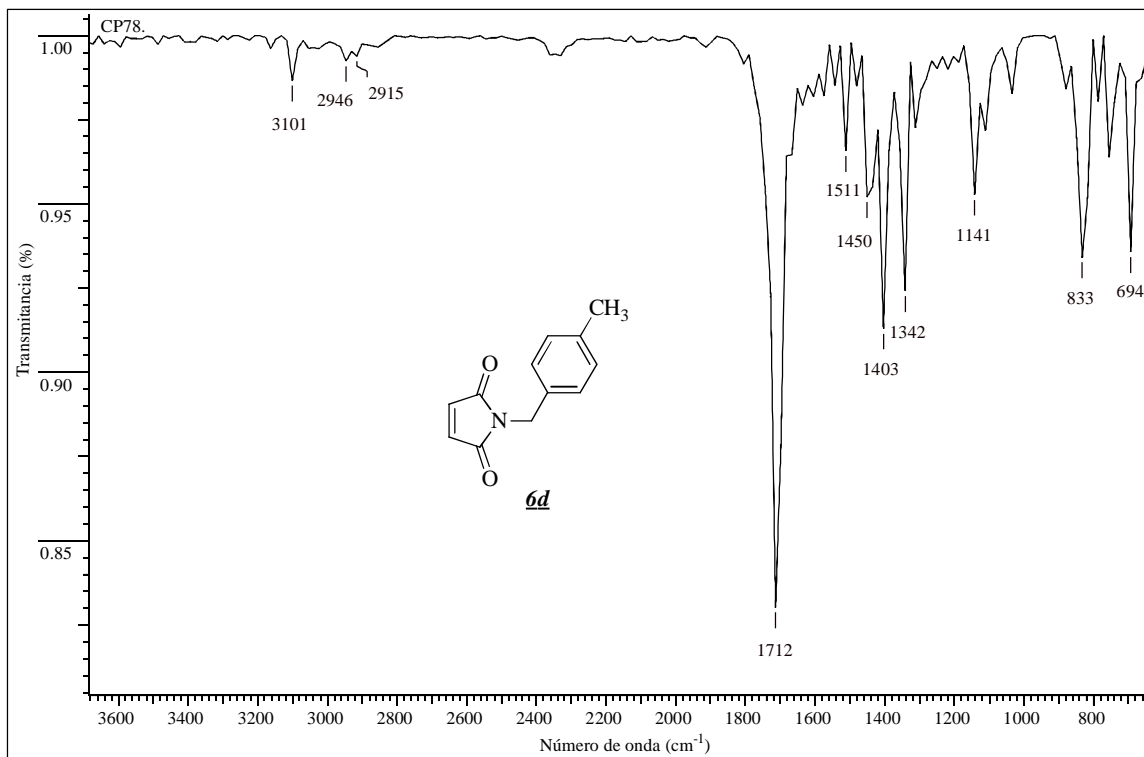


Anexo XIII-B. Fragmentograma de la N-(4-fluorobencil)maleimida **6c**.

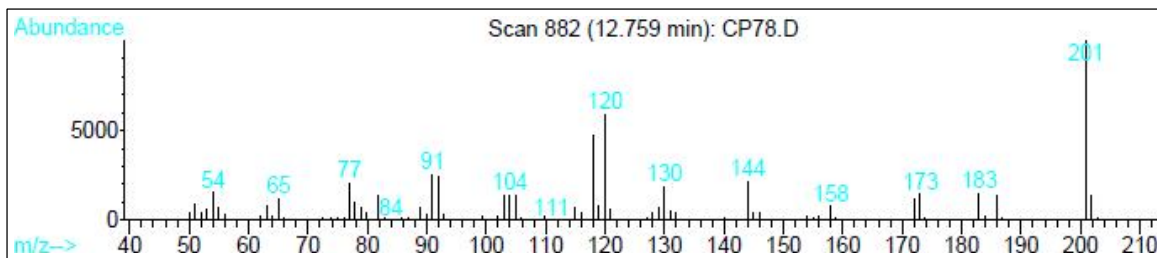


Anexo XIV. Espectros relacionados con el compuesto **6d**.

Anexo XIV-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-metilbencil)maleimida **6d**.

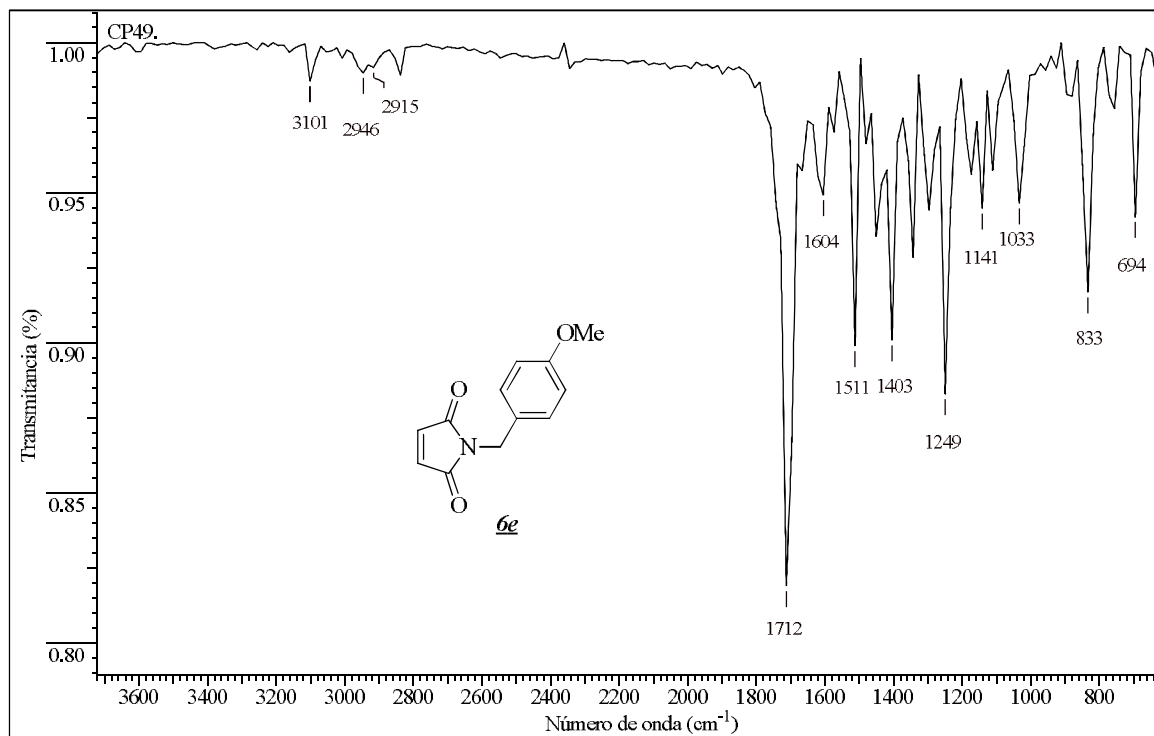


Anexo XIV-B. Fragmentograma de la N-(4-metilbencil)maleimida **6d**.

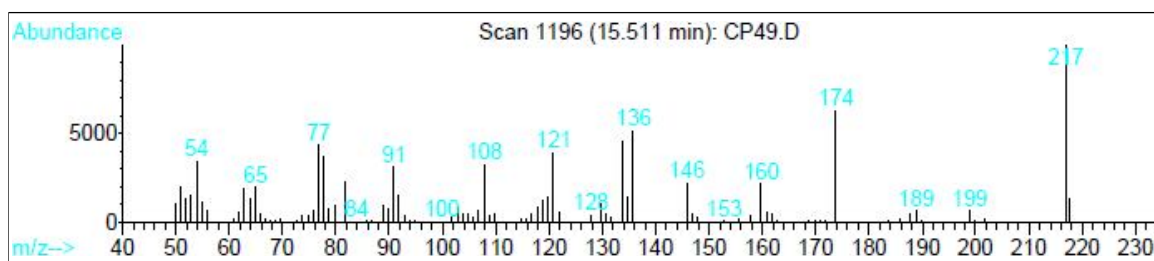


Anexo XV. Espectros relacionados con el compuesto **6e**.

Anexo XV-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-metoxibencil)maleimida **6e**.

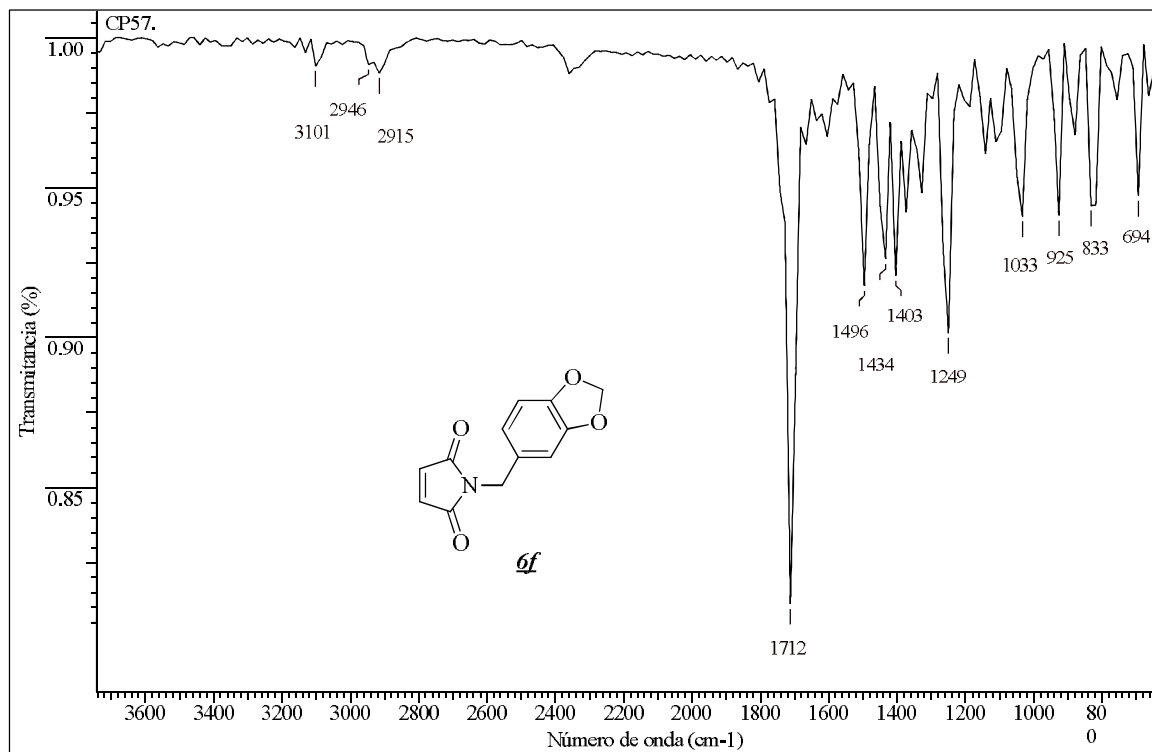


Anexo XV-B. Fragmentograma de la N-(4-metoxibencil)maleimida **6e**.

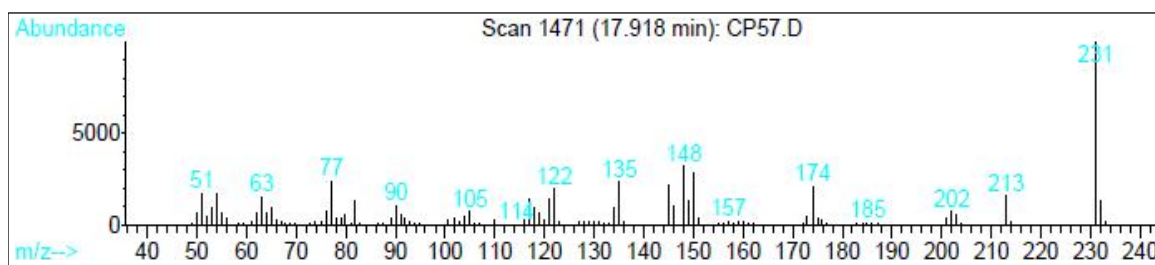


Anexo XVI. Espectros relacionados con el compuesto **6f**.

Anexo XVI-A. Espectro infrarrojo de la N-(3,4-metilendioxibencil)maleimida **6f**.

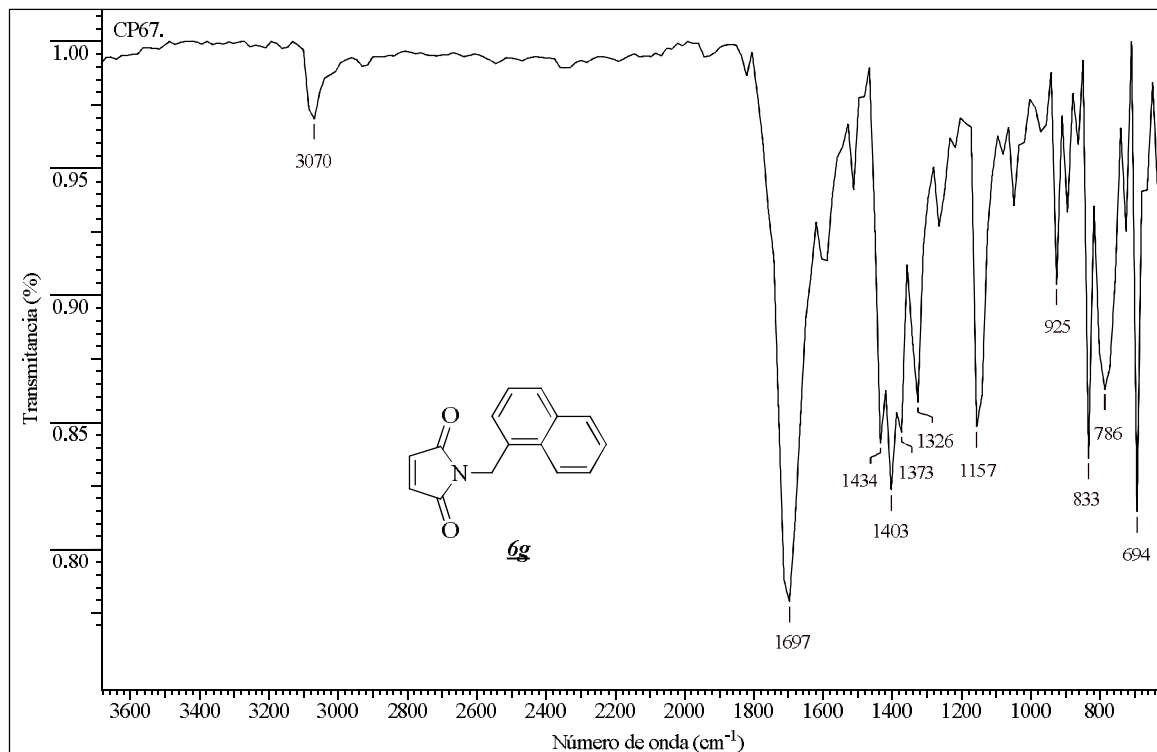


Anexo XVI-B. Fragmentograma de la N-(3,4-metilendioxibencil)maleimida **6f**.

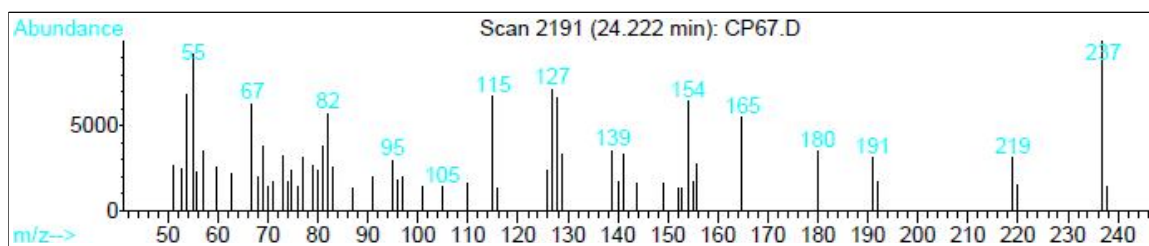


Anexo XVII. Espectros relacionados con el compuesto **6g**.

Anexo XVII-A. Espectro infrarrojo de la N-(4-(aminometil)naftalen)maleimida **6g**.

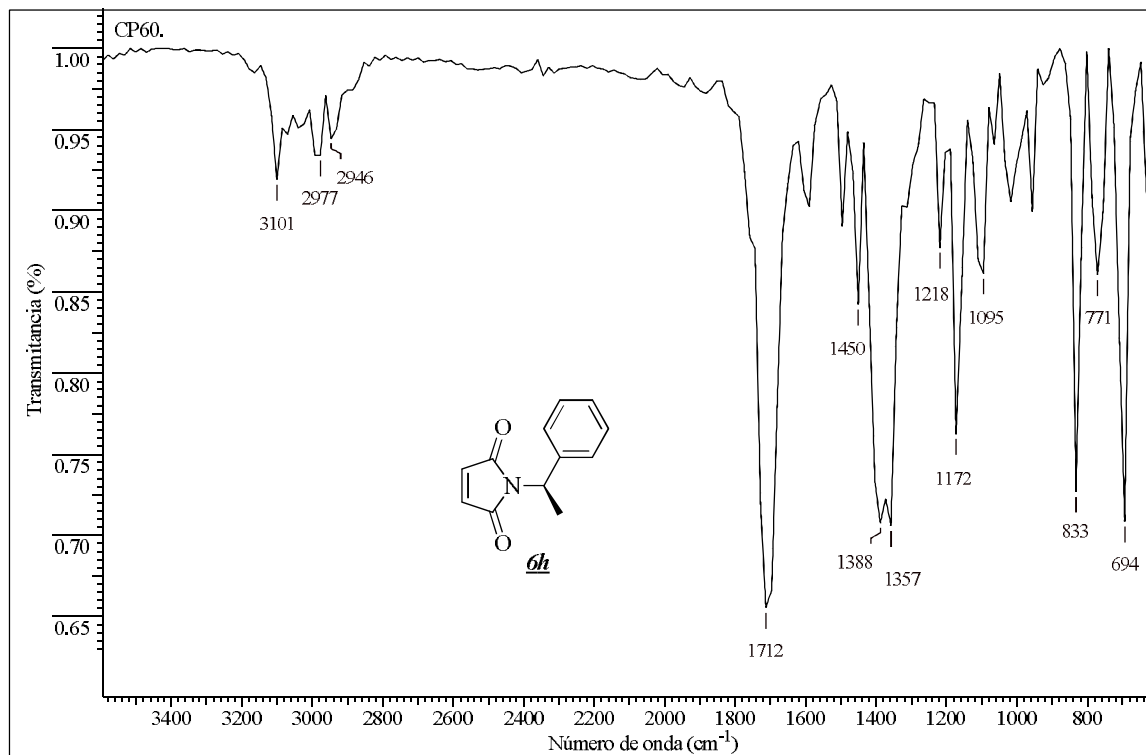


Anexo XVII-B. Fragmentograma de la N-(4-(aminometil)naftalen)maleimida **6g**.

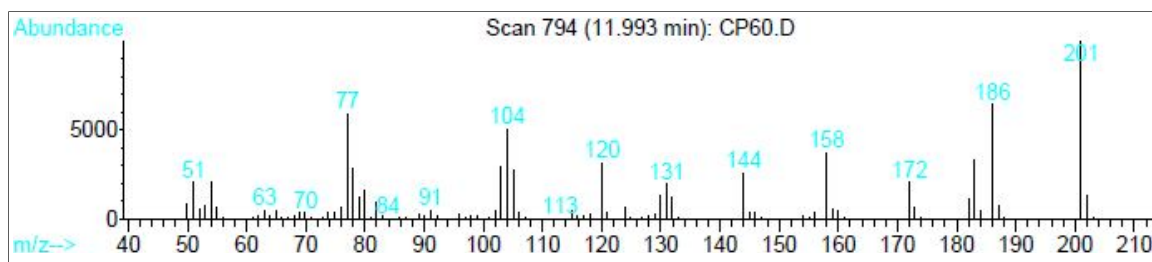


Anexo XVIII. Espectros relacionados con el compuesto **6h**.

Anexo XVIII-A. Espectro infrarrojo de la S*(-)-N-(1-feniletil)maleimida **6h**.

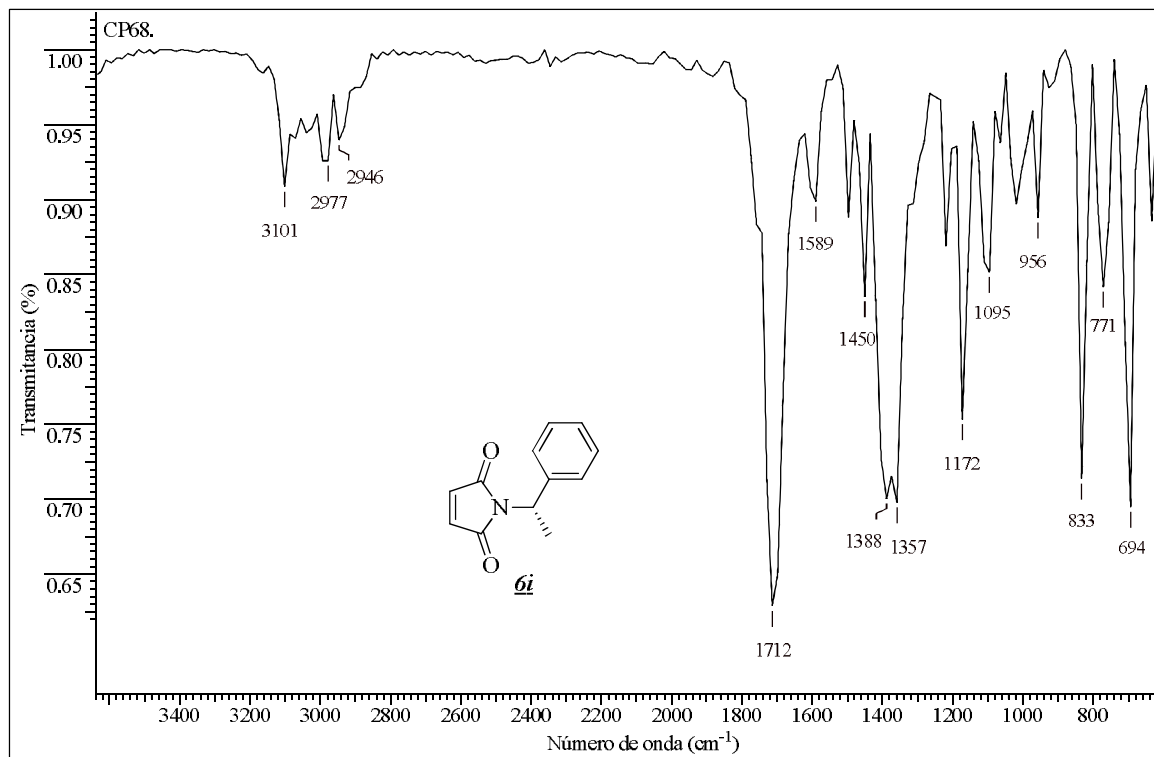


Anexo XVIII-B. Fragmentograma de la S*(-)-N-(1-feniletil)maleimida **6h**.

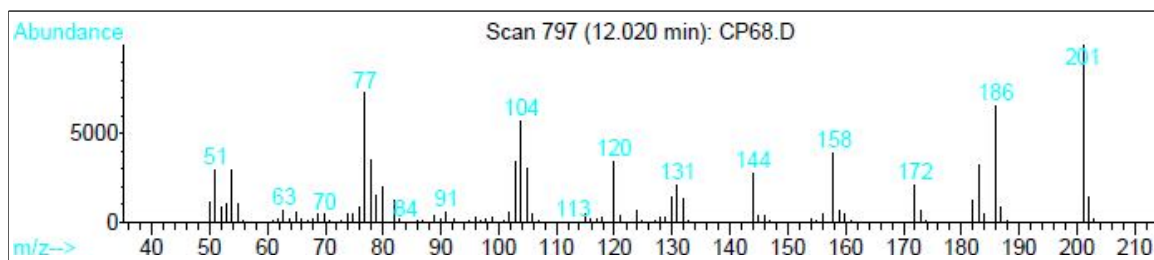


Anexo XIX. Espectros relacionados con el compuesto **6i**.

Anexo XIX-A. Espectro infrarrojo de la R*-(+)-N-(1-feniletil)maleimida **6i**.



Anexo XIX-B. Fragmentograma de la R*-(+)-N-(1-feniletil)maleimida **6i**.

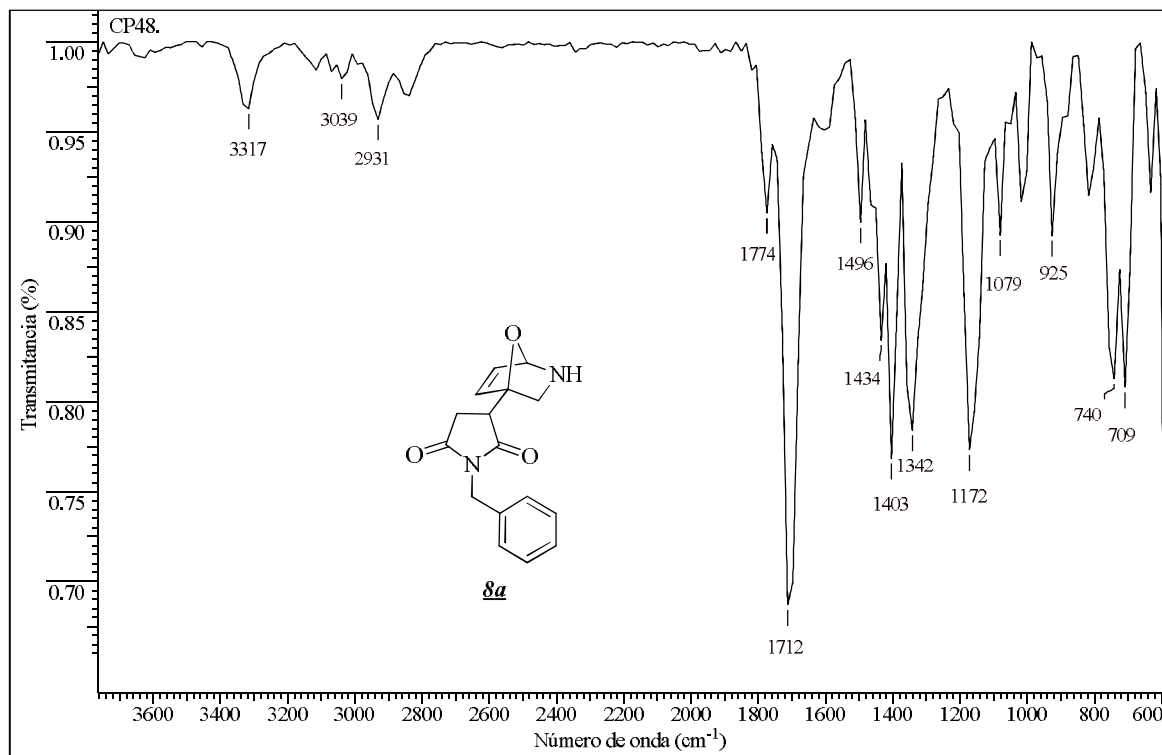


ANEXOS XXI-XXVIII

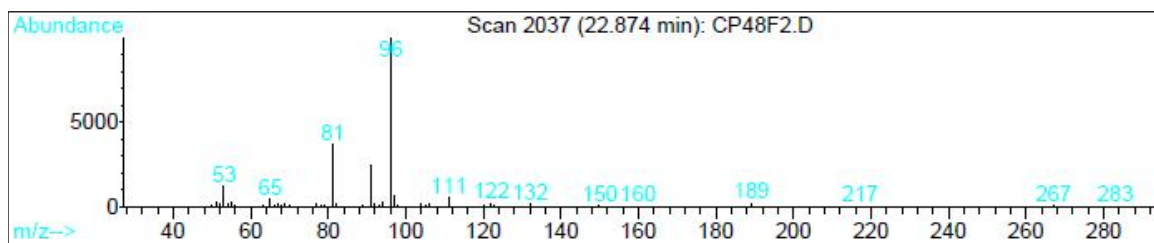
**Información espectral relacionada con los 7-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-
enossintetizados $\delta\alpha$ - δi**

Anexo XX. Espectros relacionados con el compuesto 8a.

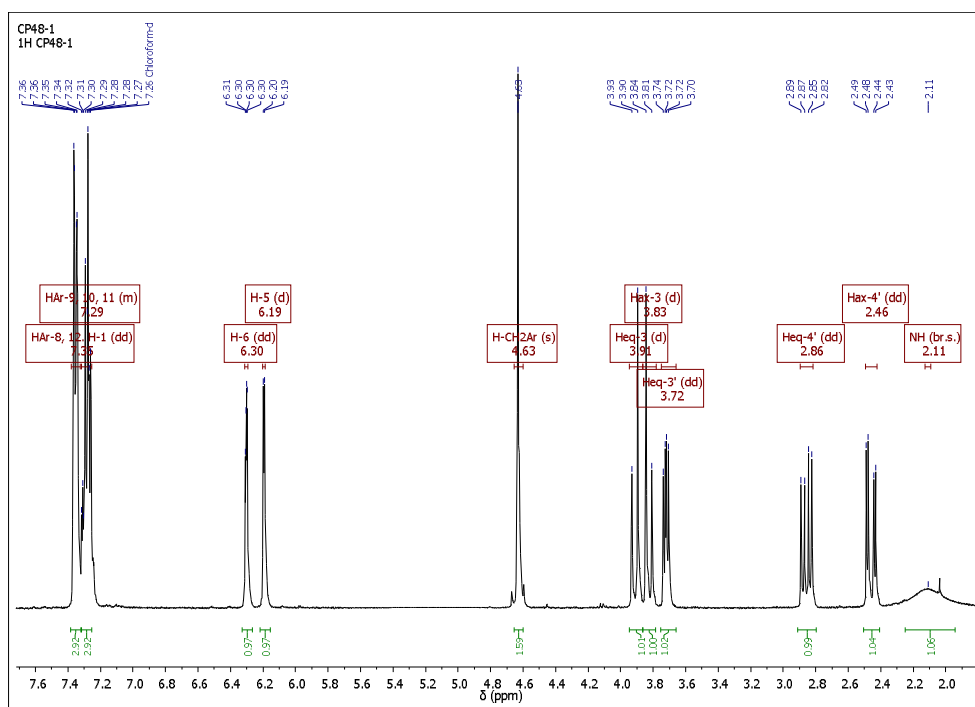
Anexo XX-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8a.



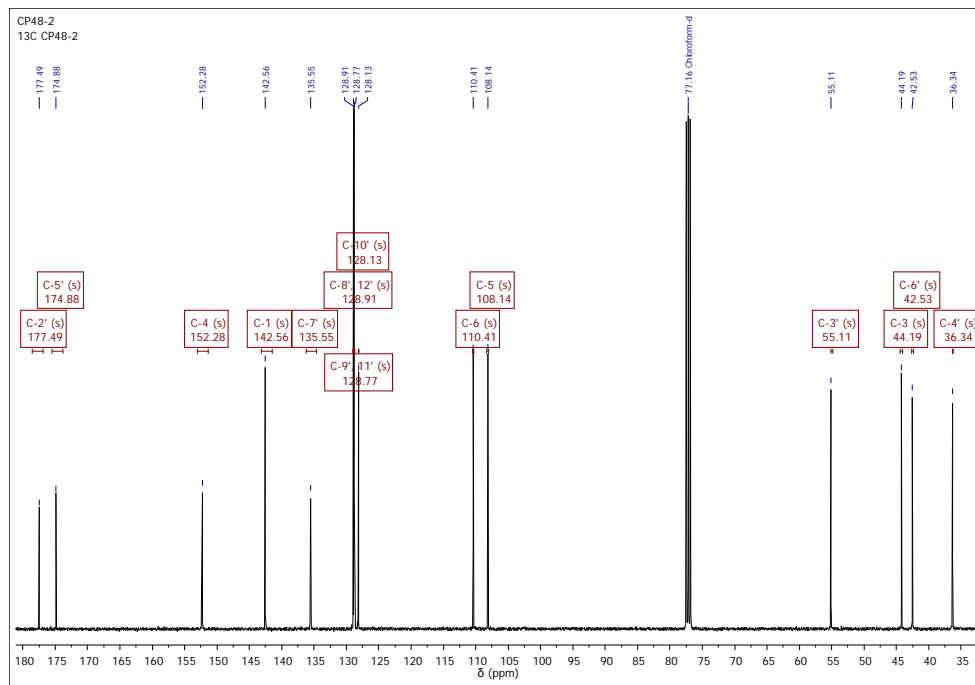
Anexo XX-B. Fragmentograma del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8a.



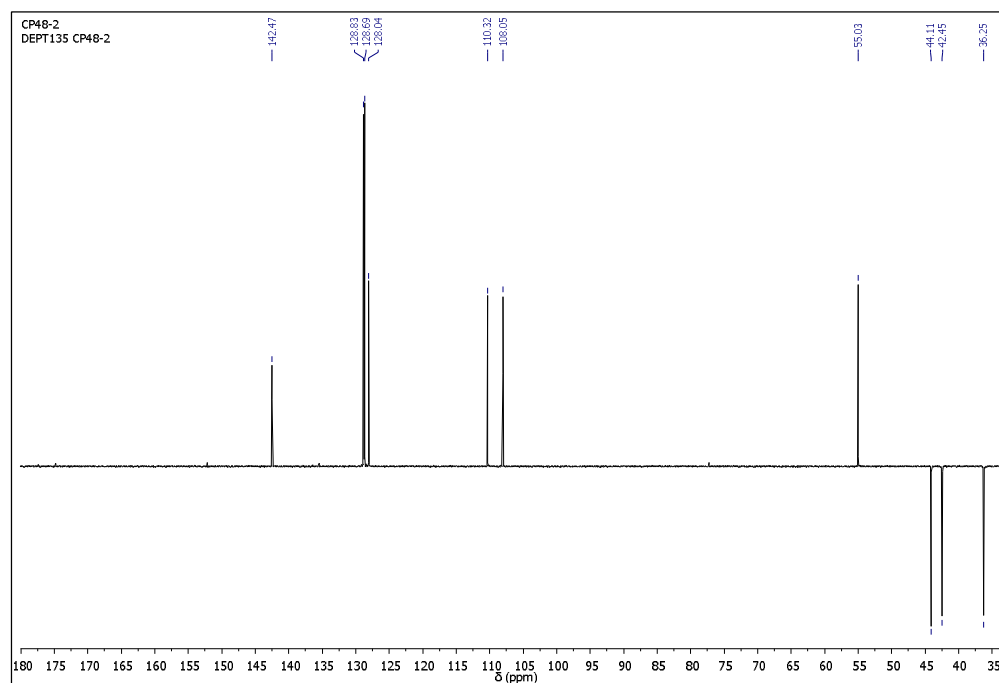
Anexo XX-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8a**.



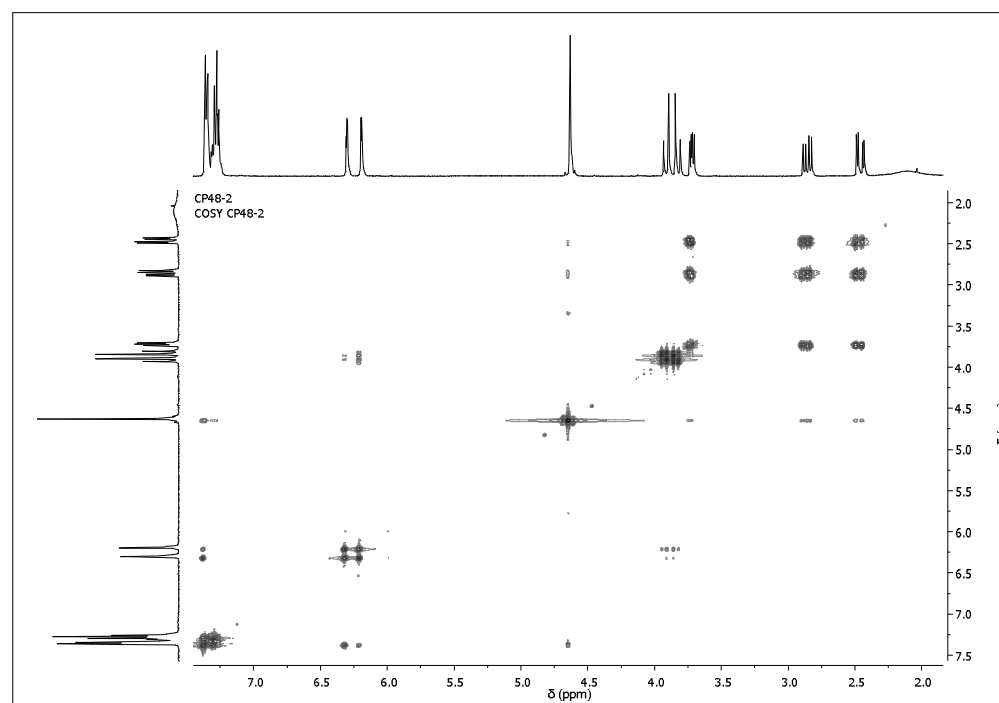
Anexo XX-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8a**.



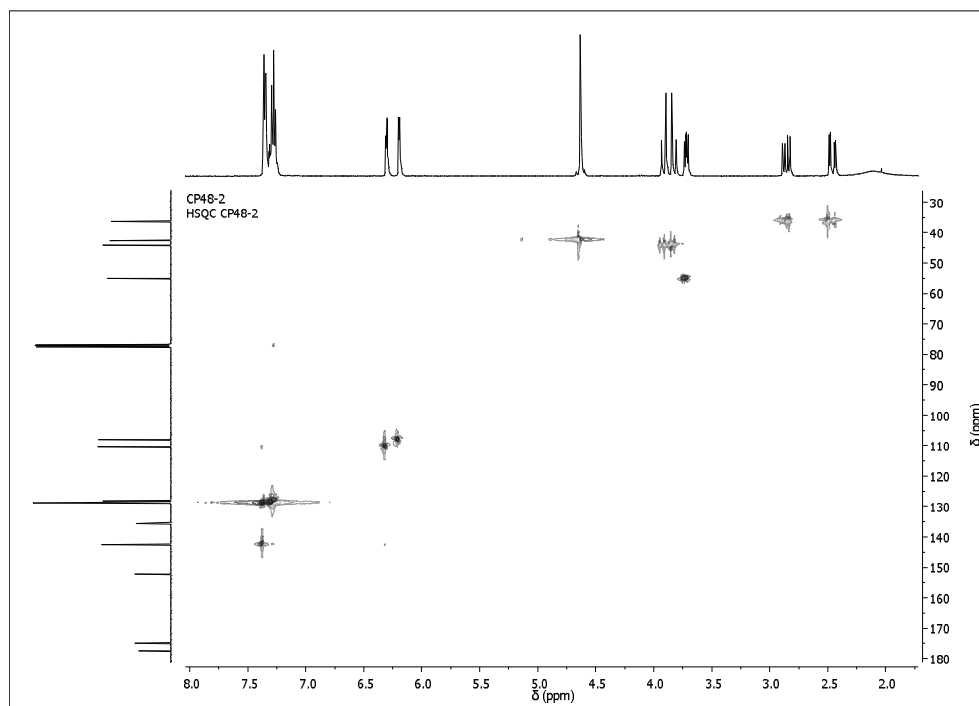
Anexo XX-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno ***8a***.



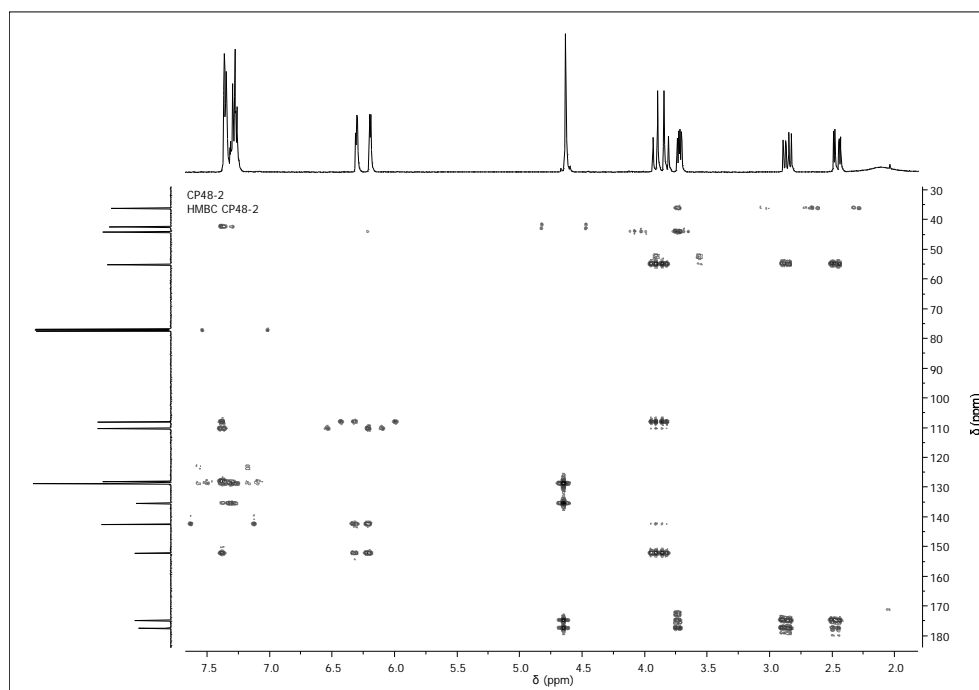
Anexo XX-F. Espectro de COSY del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno ***8a***.



Anexo XX-G. Espectro de HSQC del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8a.

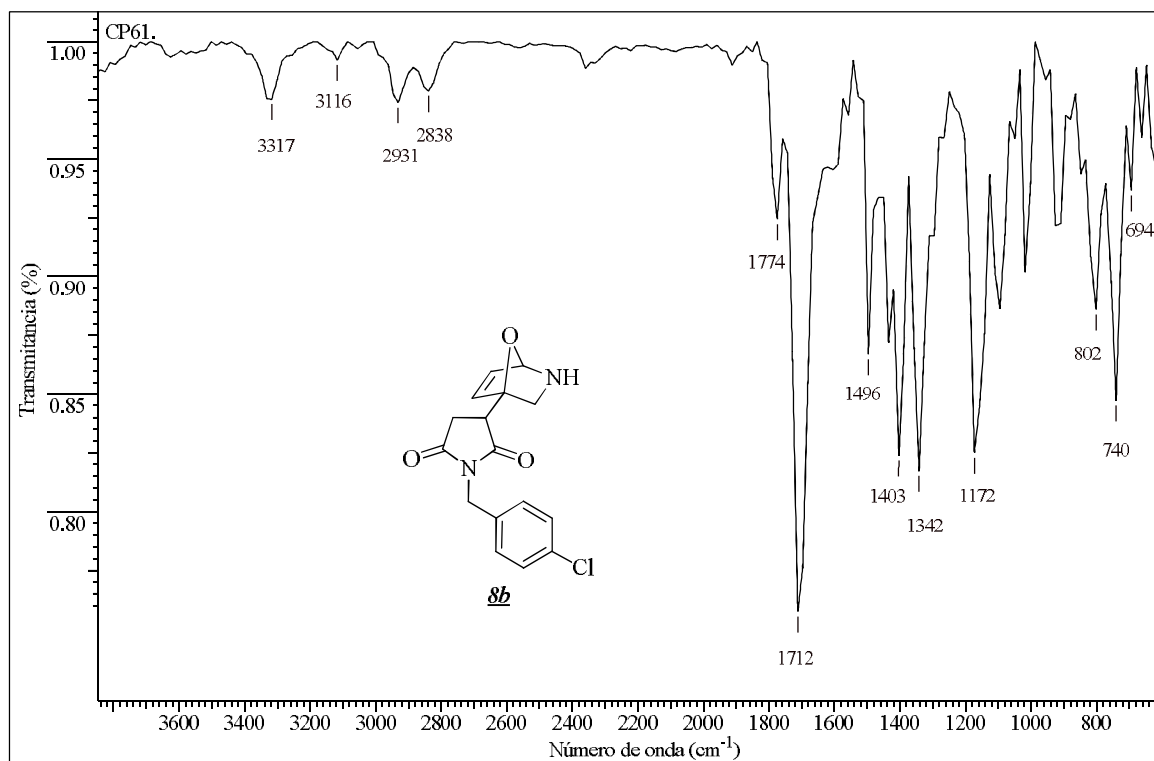


Anexo XX-H. Espectro de HMBC del 4-(N-bencil-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8a.

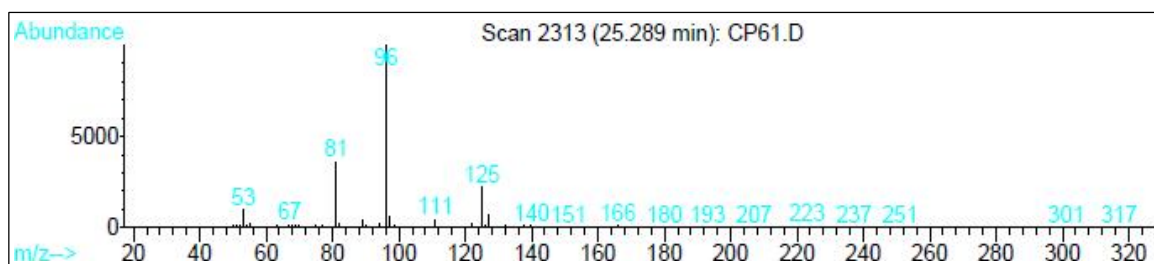


Anexo XXI. Espectros relacionados con el compuesto **8b**.

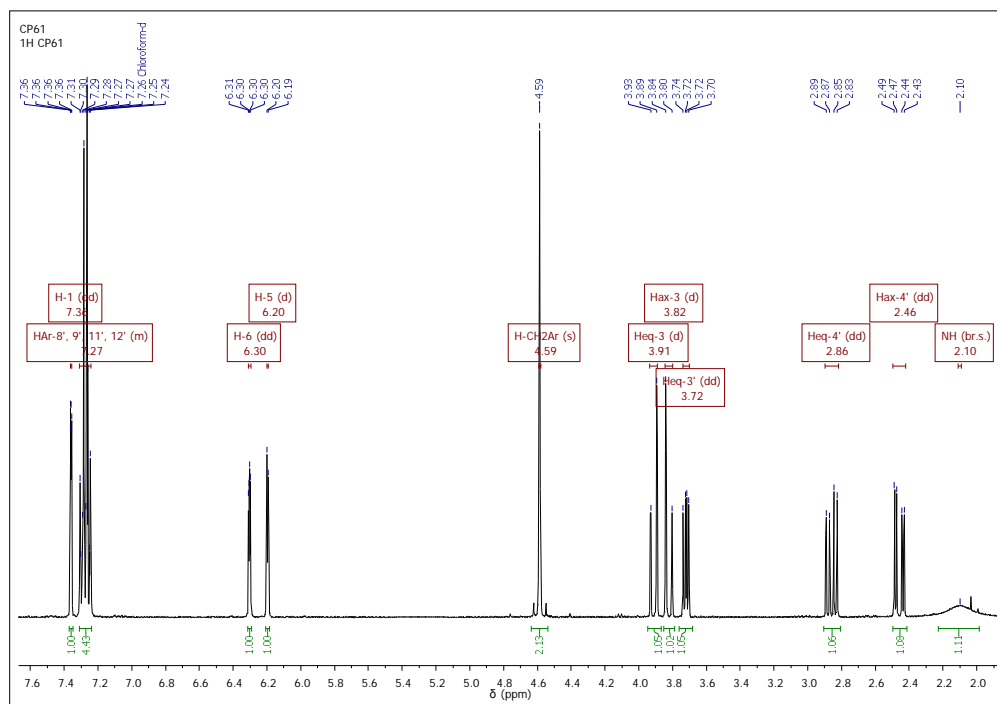
Anexo XXI-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



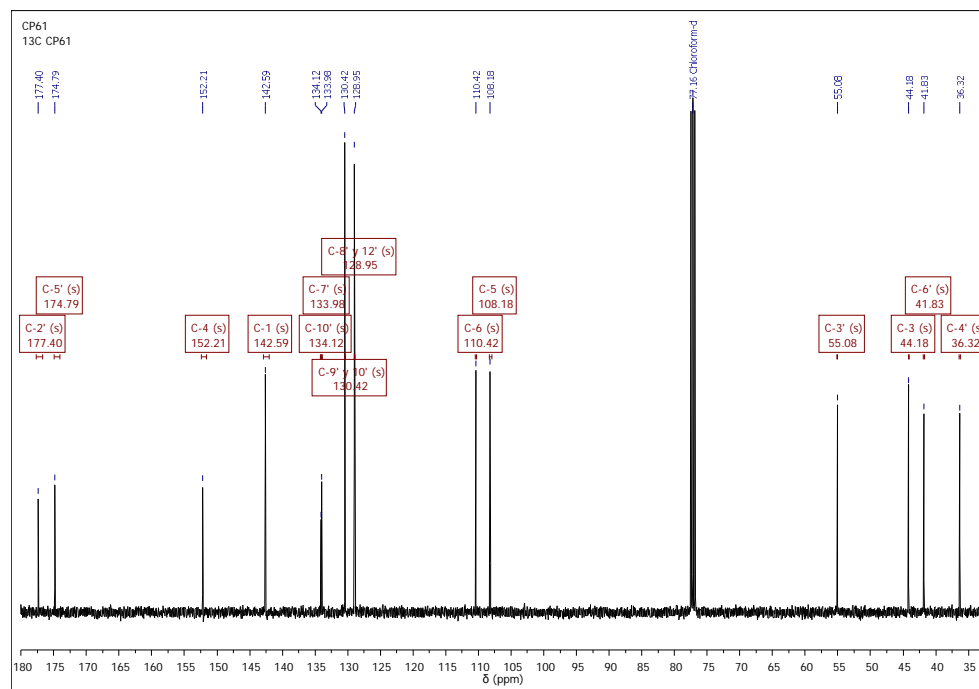
Anexo XXI-B. Fragmentograma del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



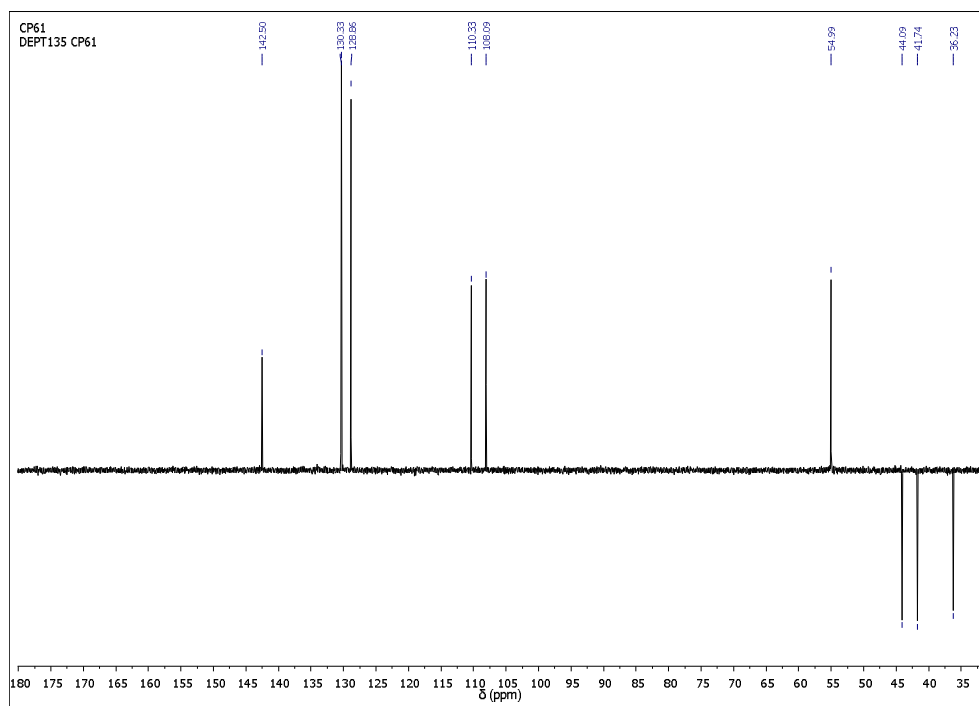
Anexo XXI-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



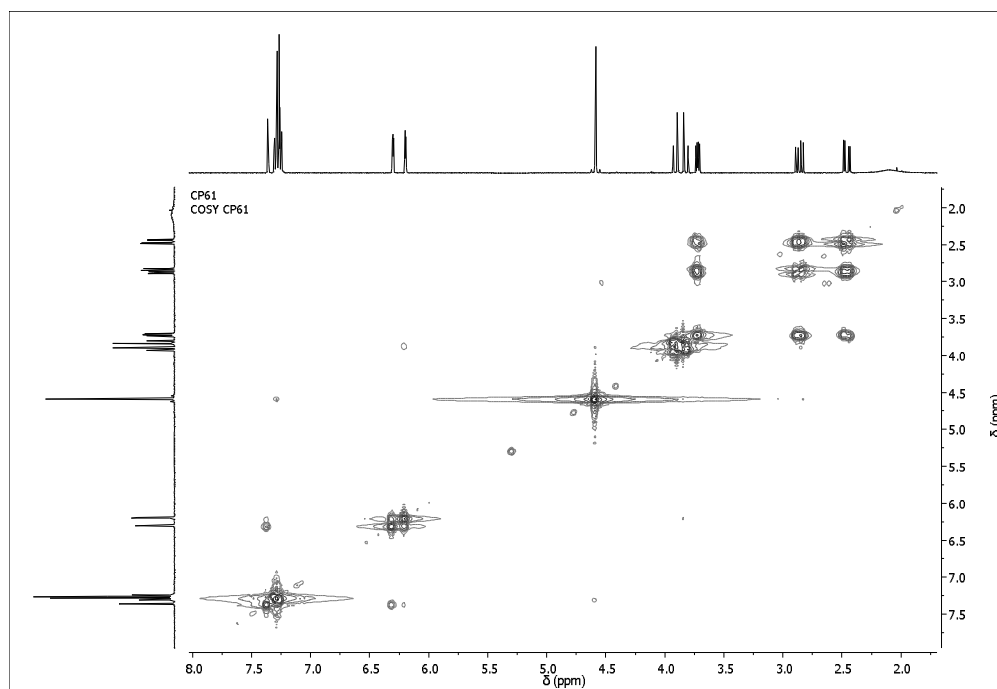
Anexo XXI-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



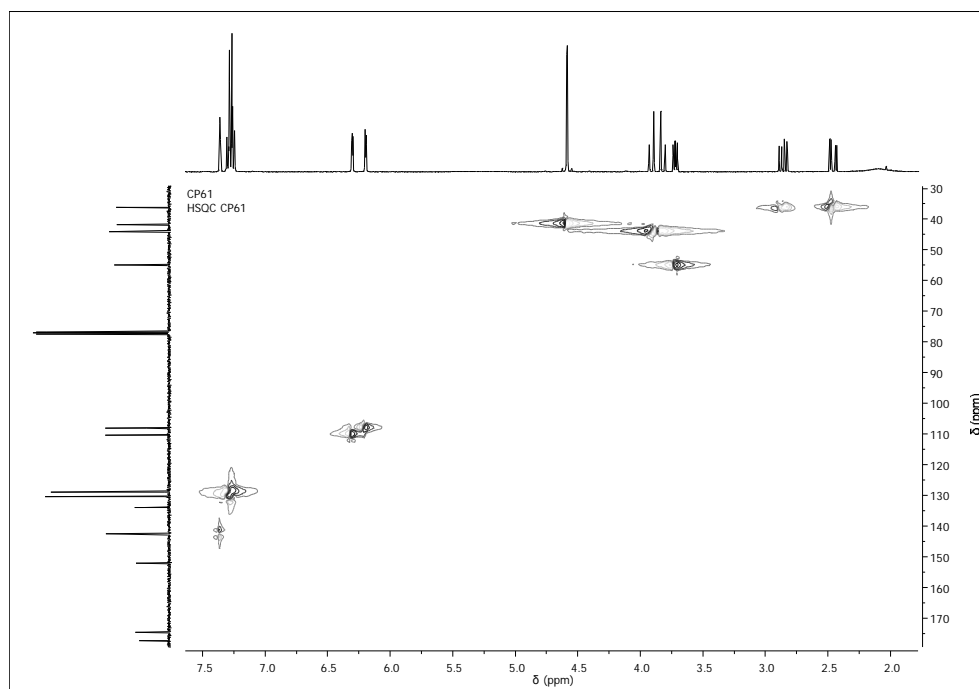
Anexo XXI-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



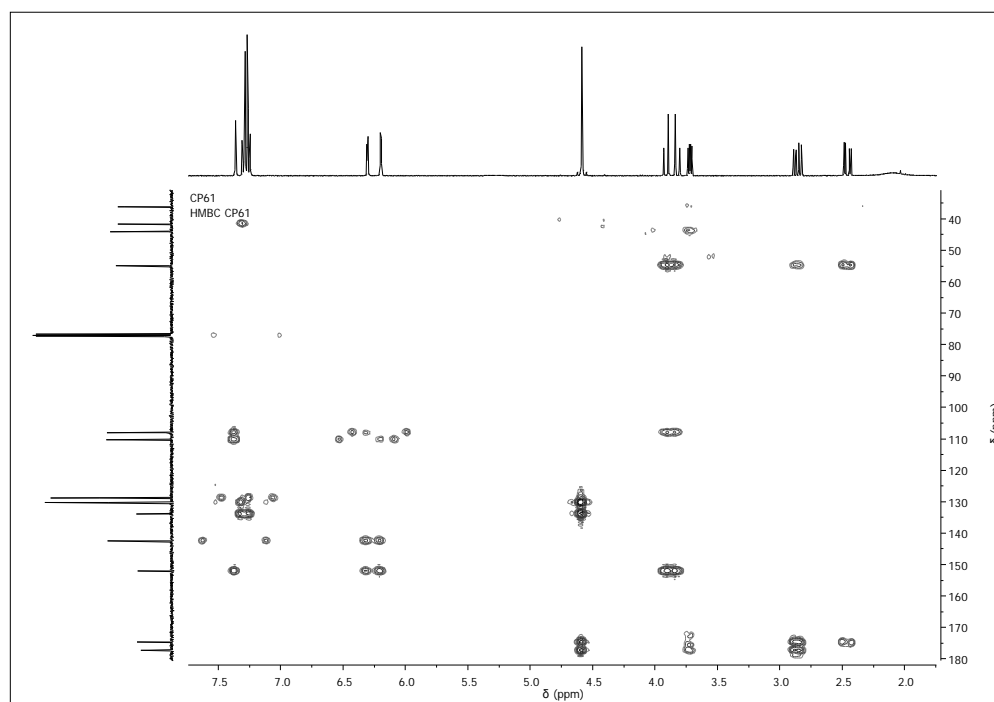
Anexo XXI-F. Espectro de COSY del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.



Anexo XXI-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.

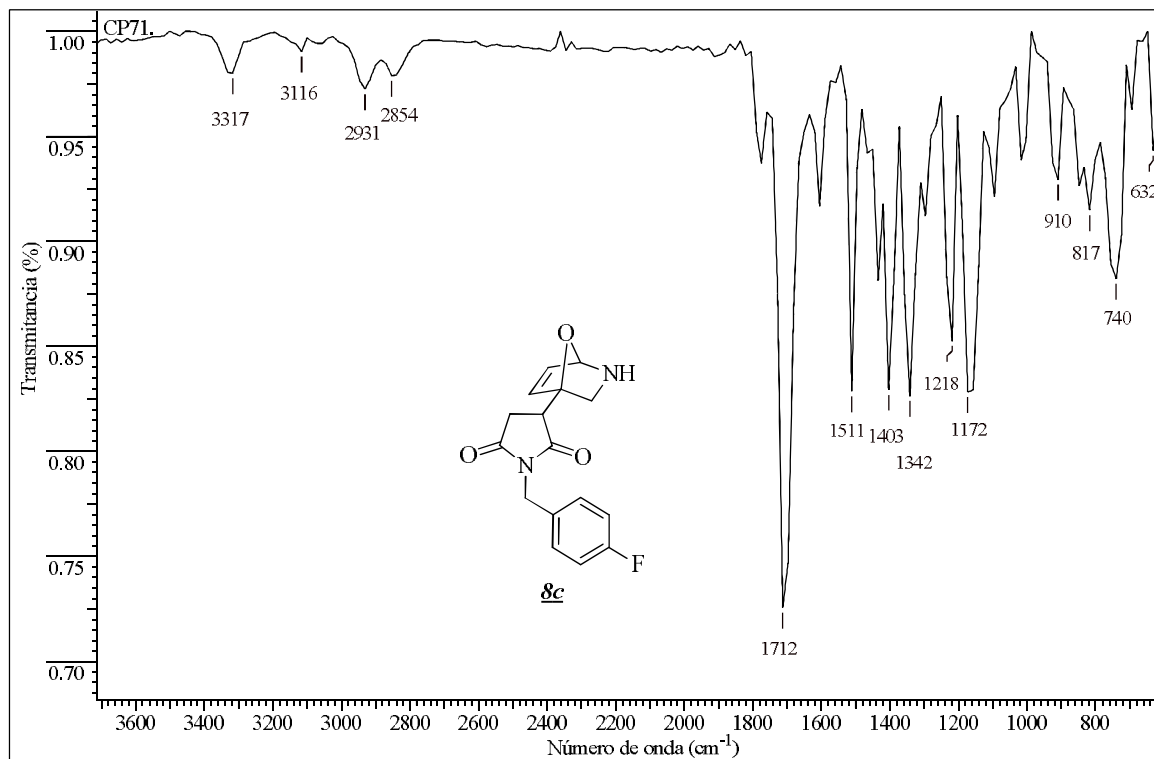


Anexo XXI-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(4-clorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8b**.

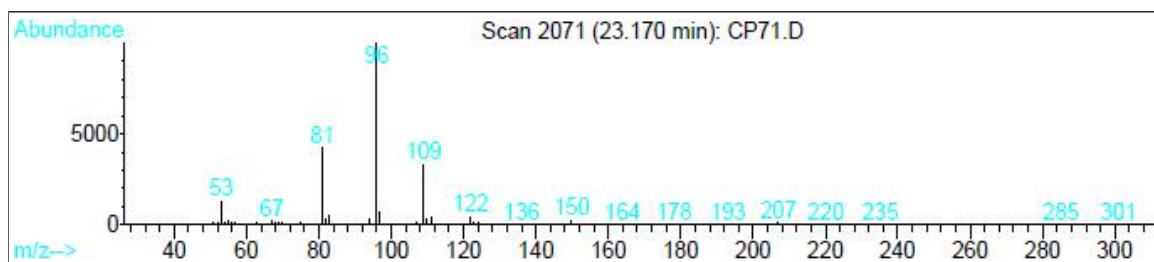


Anexo XXII. Espectros relacionados con el compuesto **8c**.

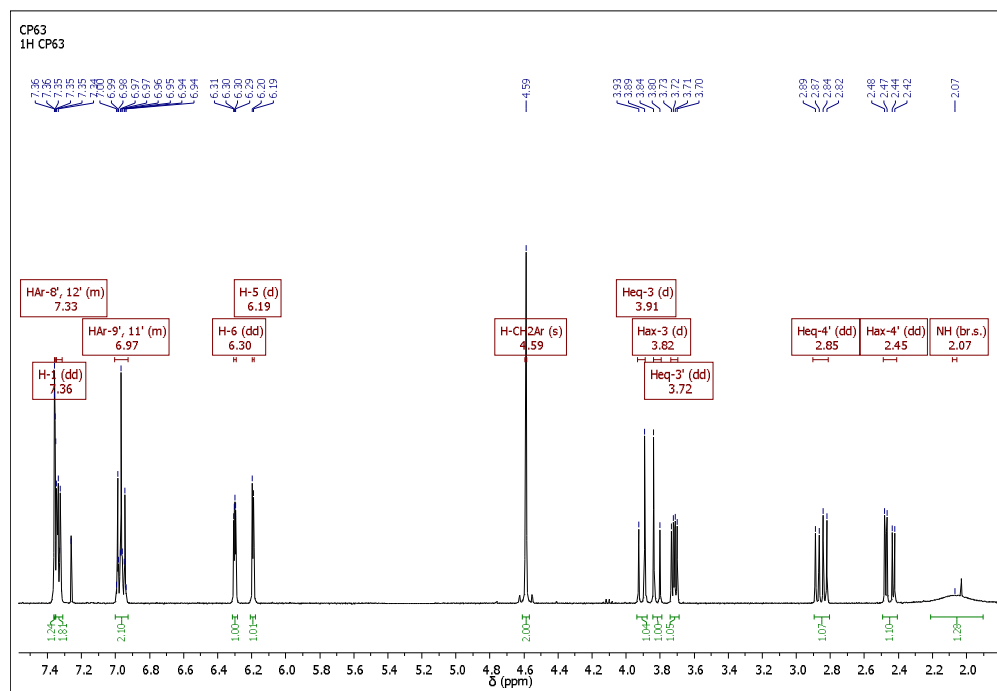
Anexo XXII-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c**.



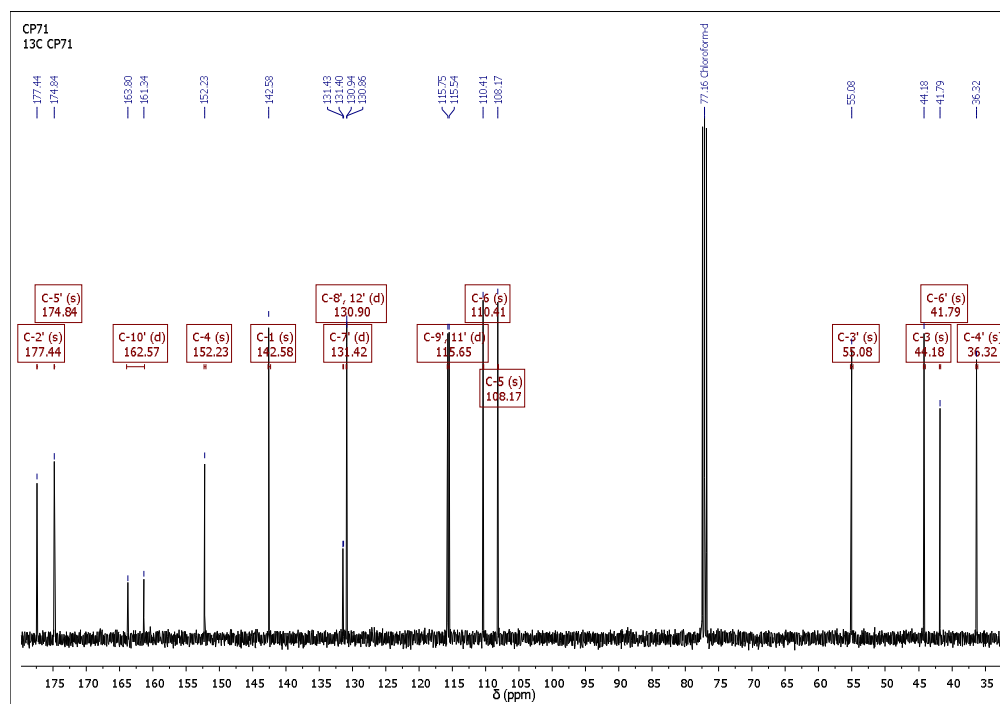
Anexo XXII-B. Fragmentograma del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c**.



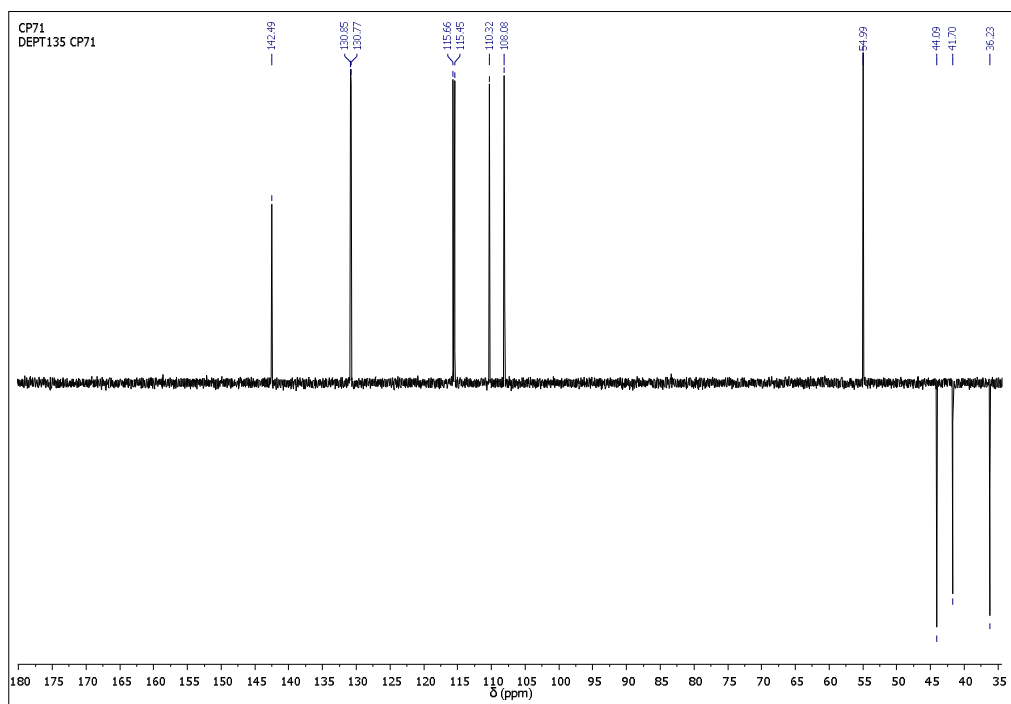
Anexo XXII-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c**.



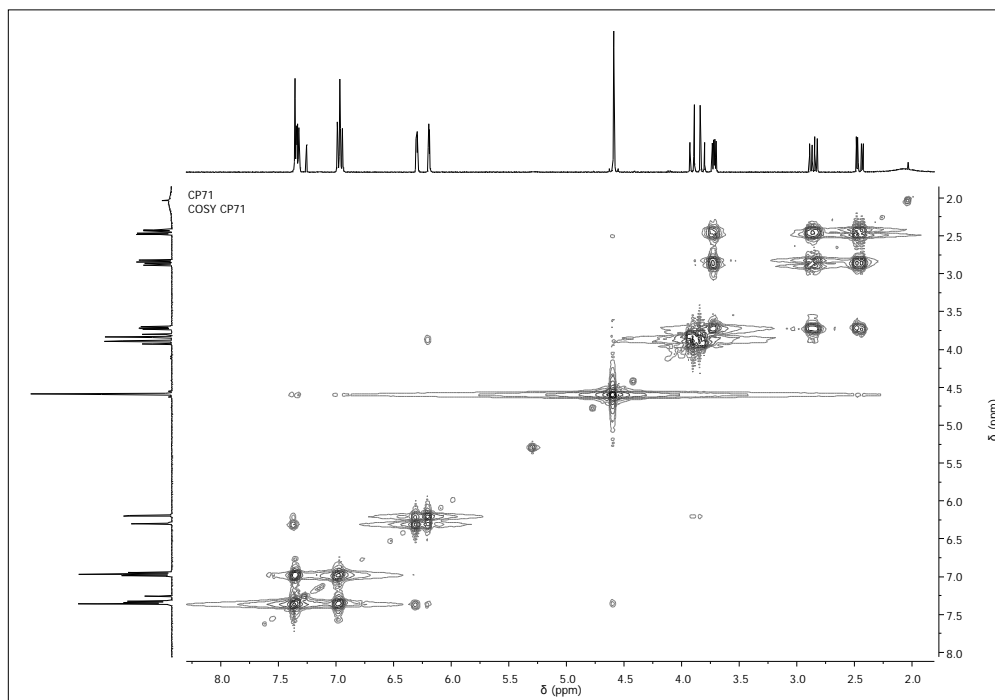
Anexo XXII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c**.



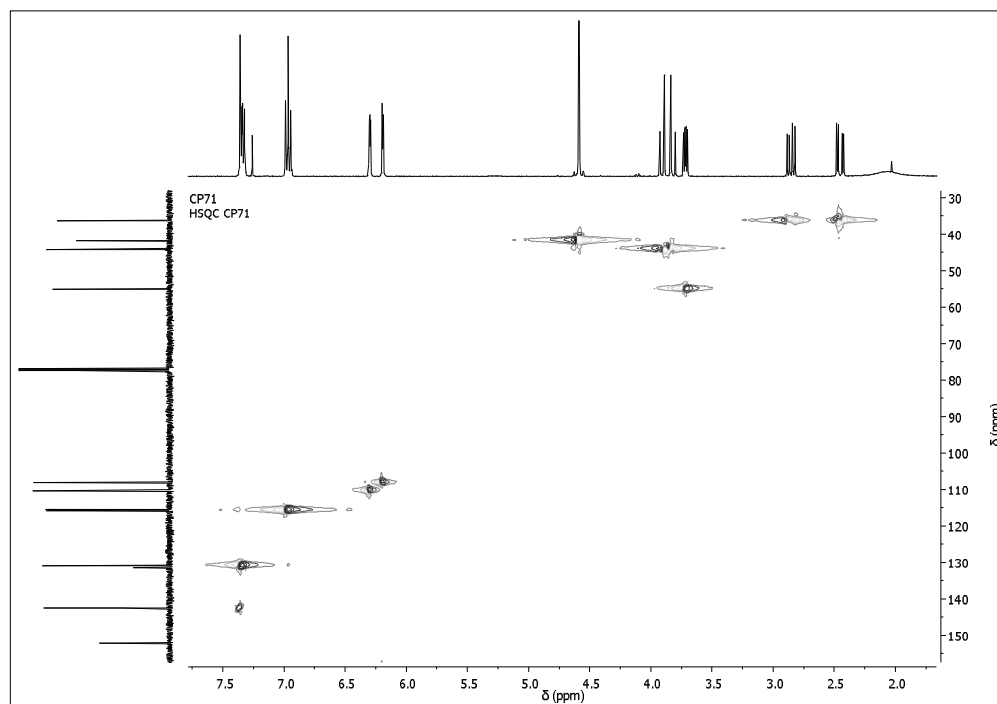
Anexo XXII-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c**.



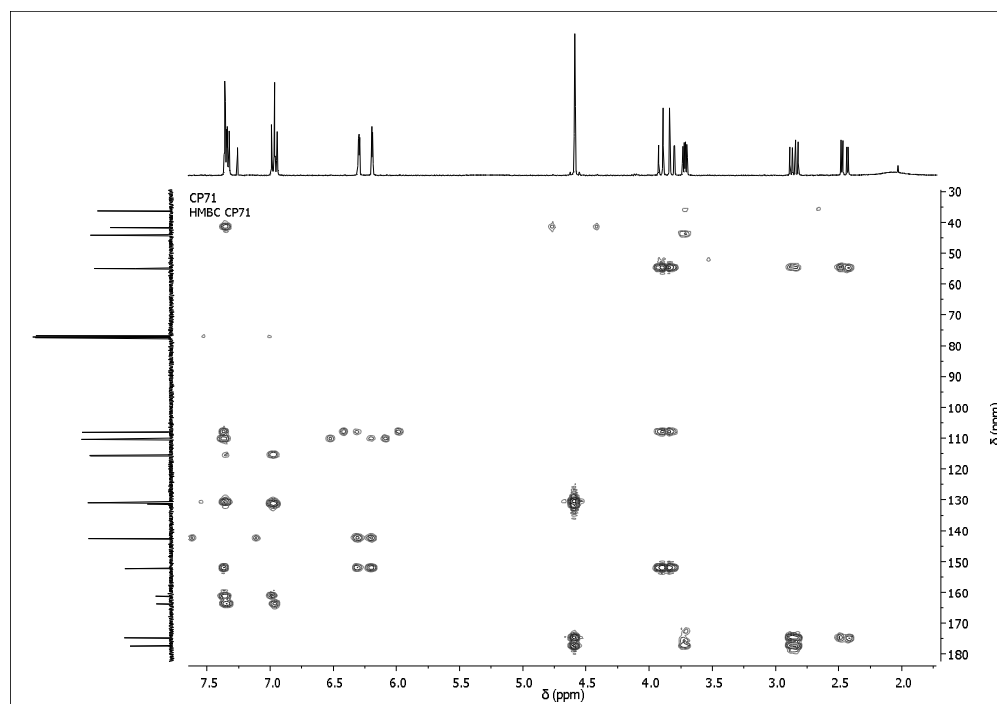
Anexo XXII-F. Espectro de COSY del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c**.



Anexo XXII-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c**.

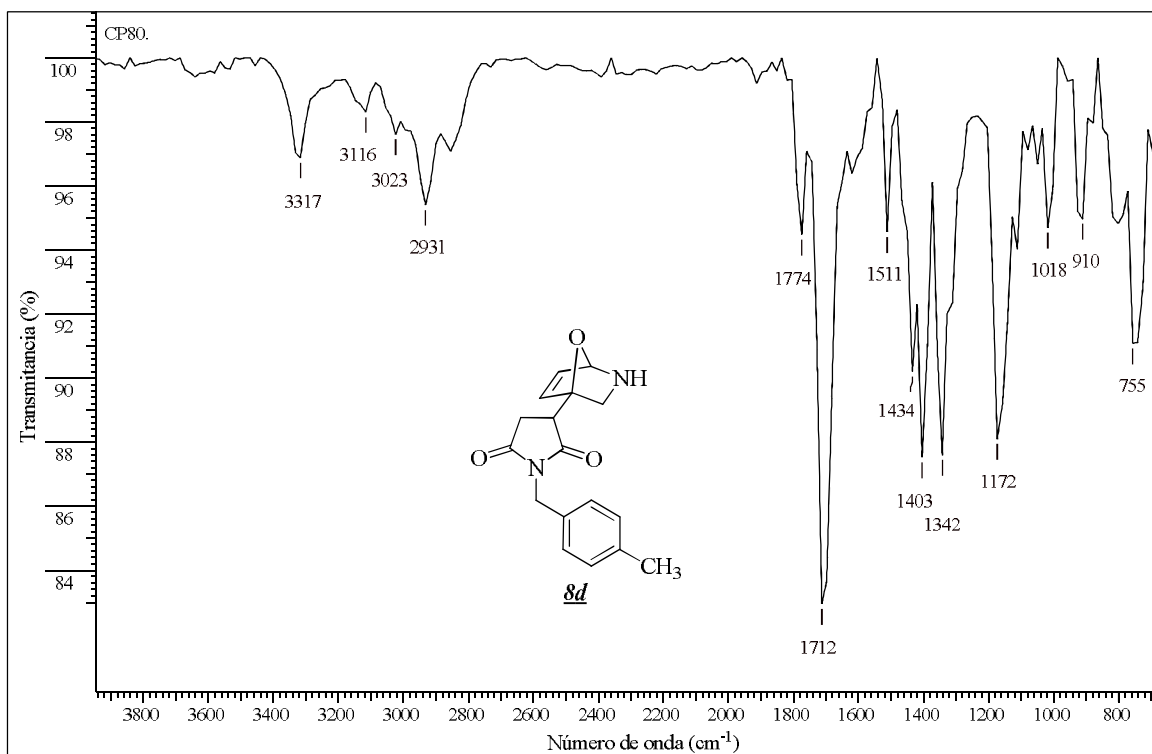


Anexo XXII-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(4-fluorobencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8c**.

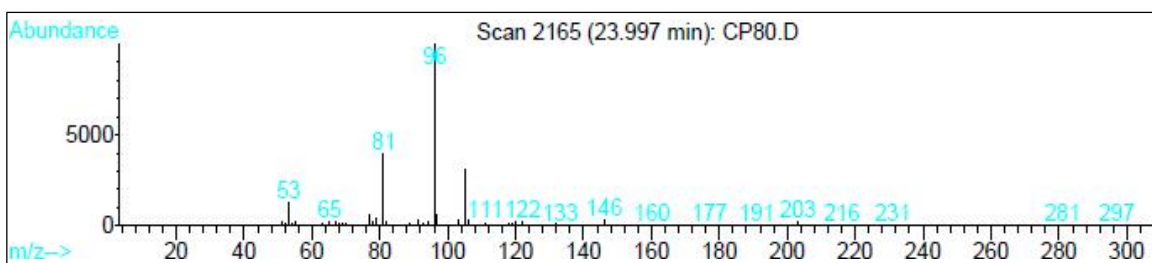


Anexo XXIII. Espectros relacionados con el compuesto **8d**.

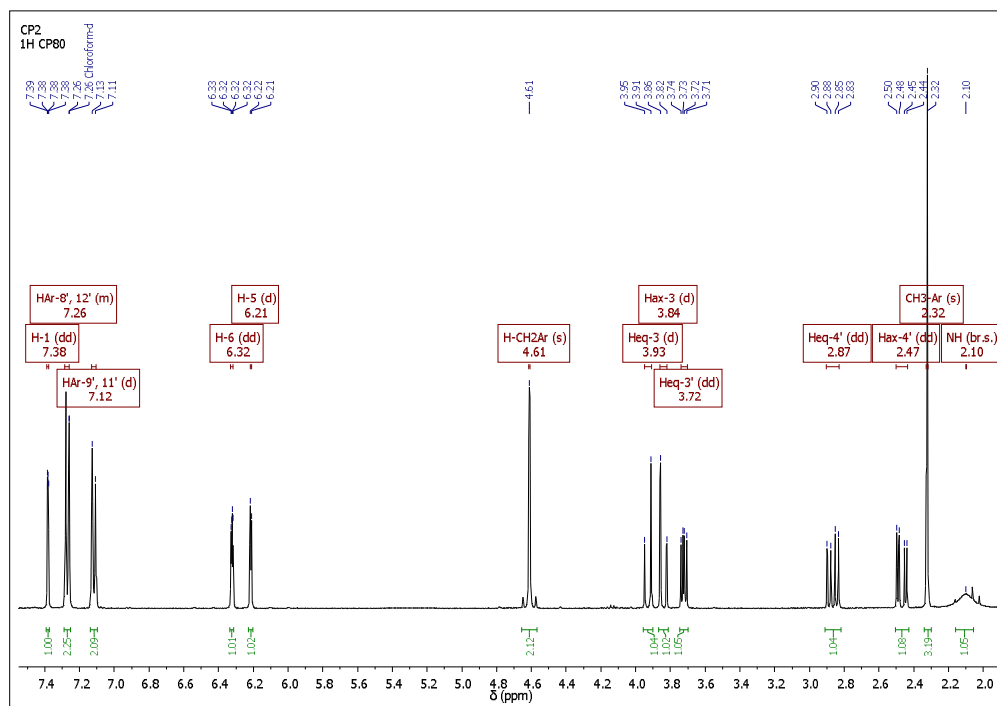
Anexo XXIII-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8d**.



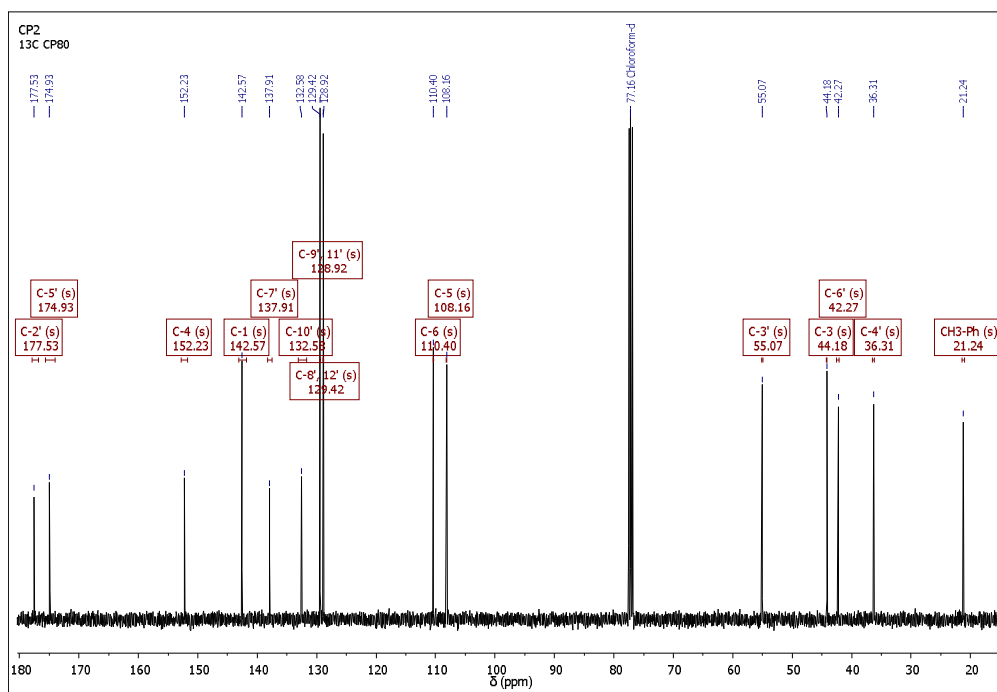
Anexo XXIII-B. Fragmentograma del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8d**.



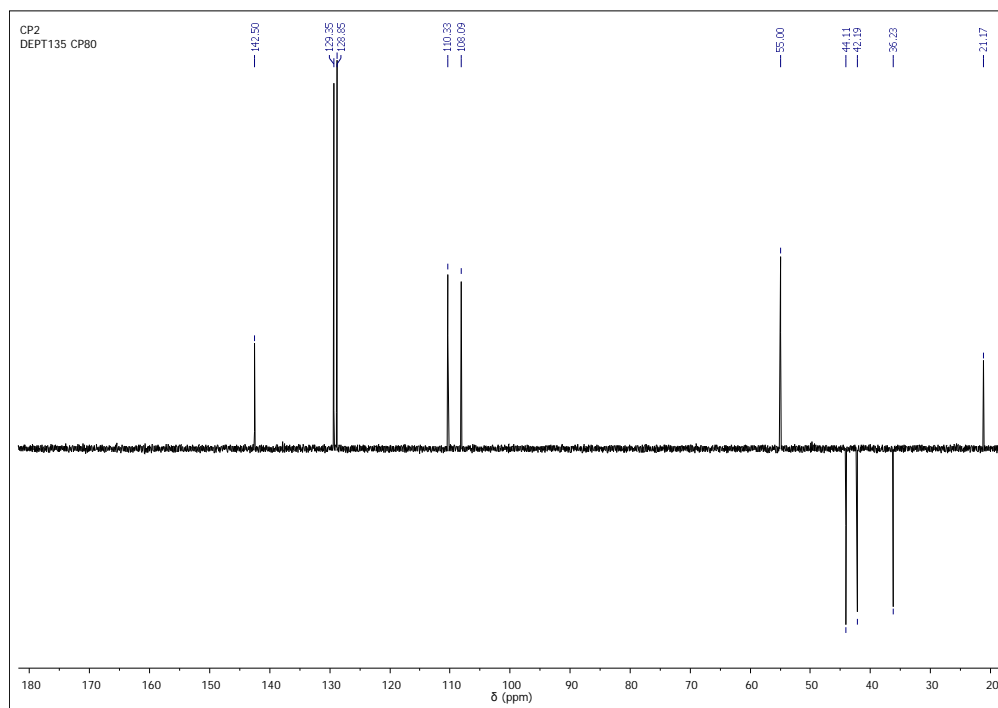
Anexo XXIII-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8d**.



Anexo XXIII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8d**.

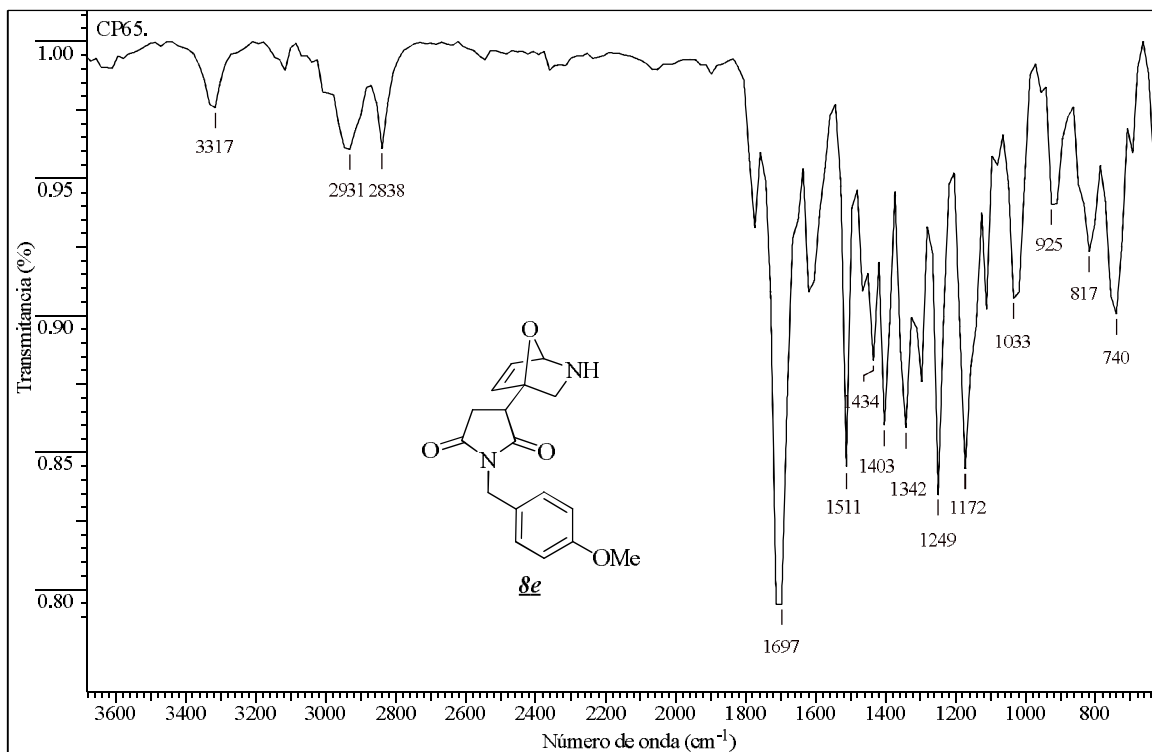


Anexo XXIII-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(4-metilbencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8d**.

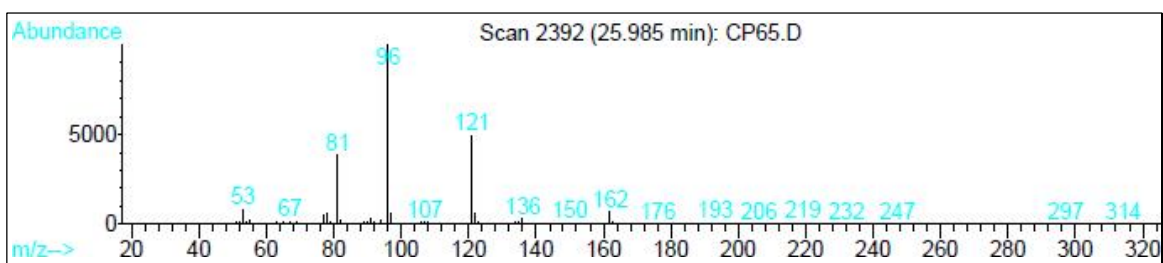


Anexo XXIV. Espectros relacionados con el compuesto ***8e***.

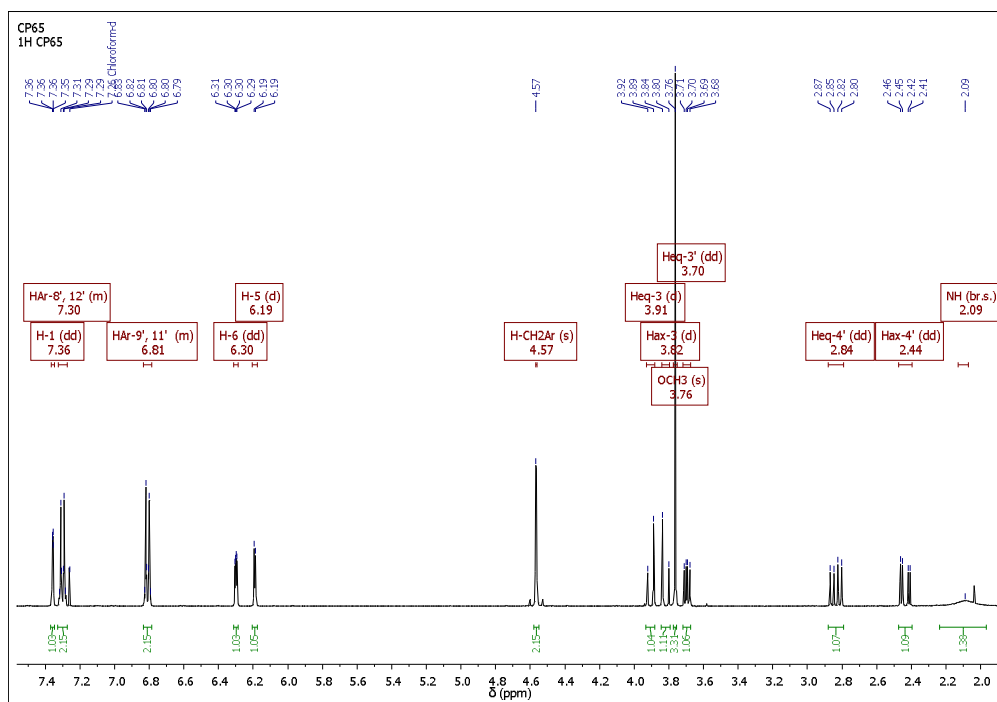
Anexo XXIV-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno ***8e***.



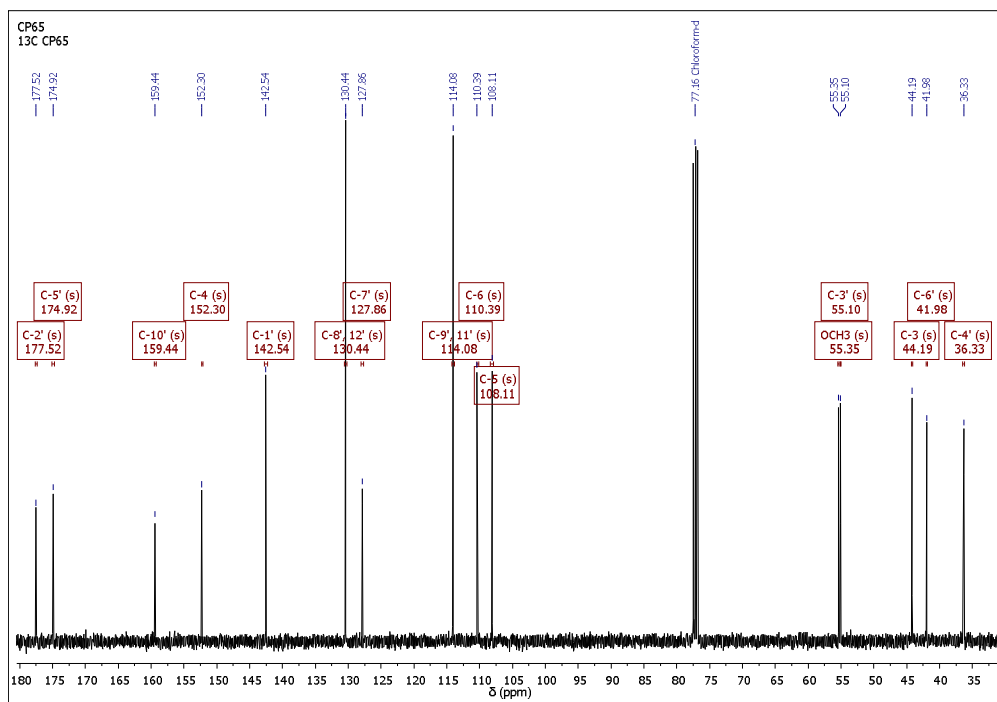
Anexo XXIV-B. Fragmentograma del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno ***8e***.



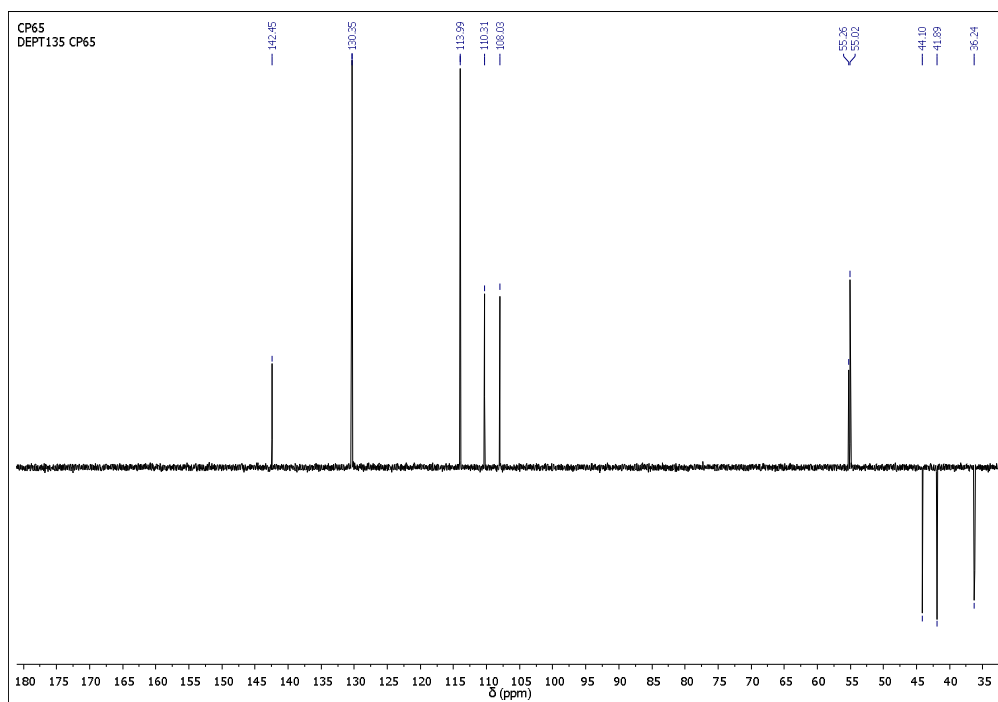
Anexo XXIV-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8e**.



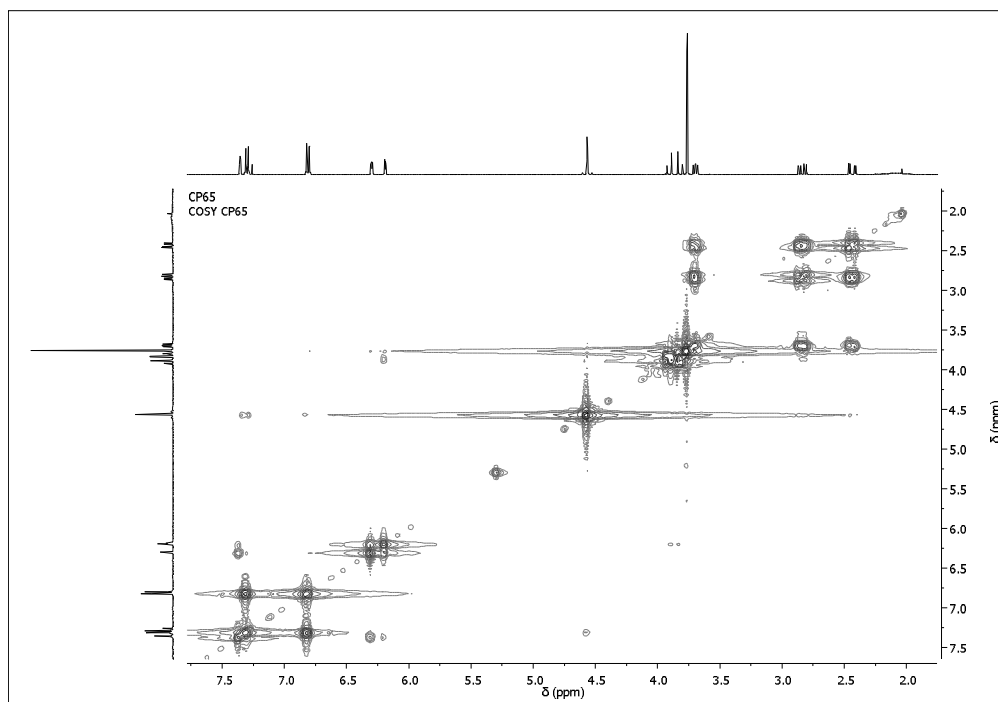
Anexo XXIV-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8e**.



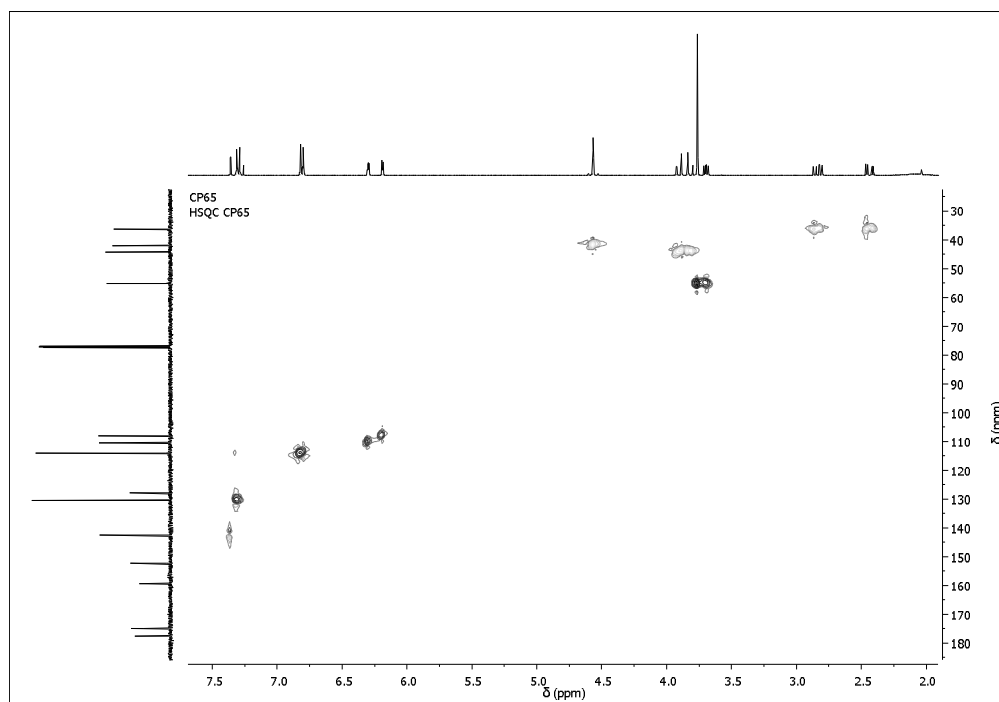
Anexo XXIV-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e.



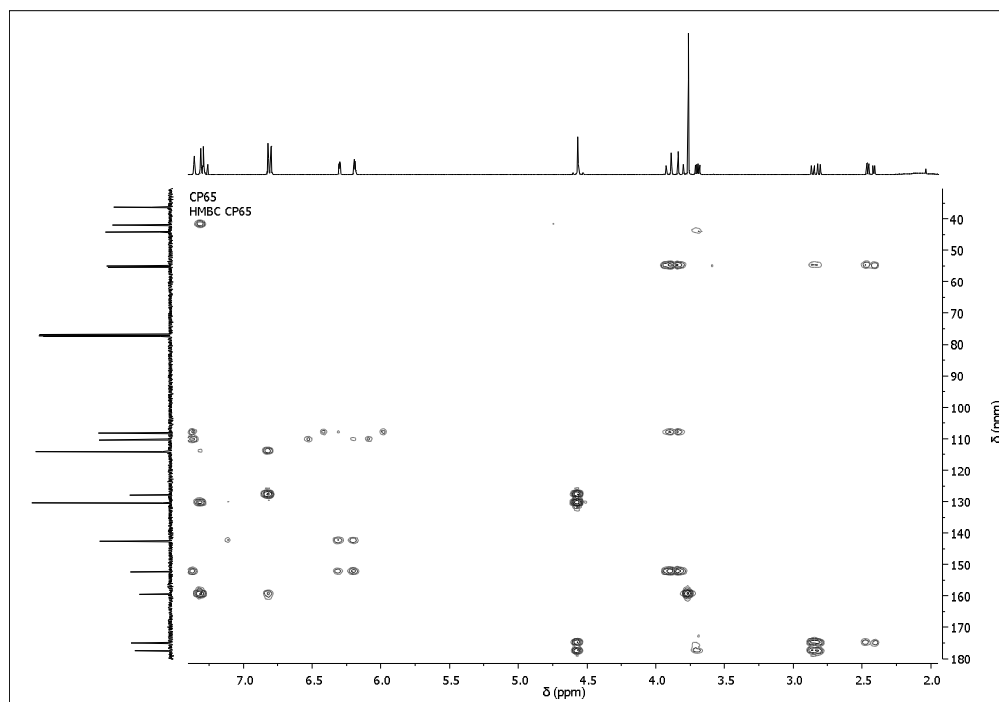
Anexo XXIV-F. Espectro de COSY del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e.



Anexo XXIV-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e.

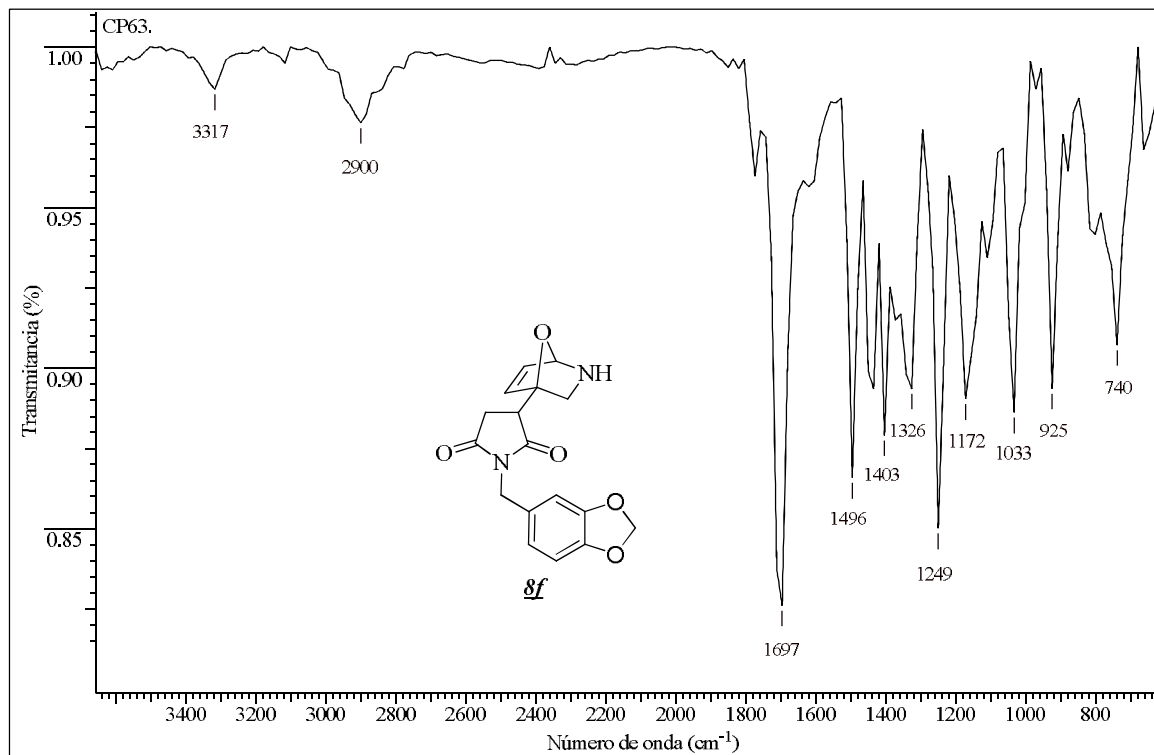


Anexo XXIV-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(4-metoxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno 8e.

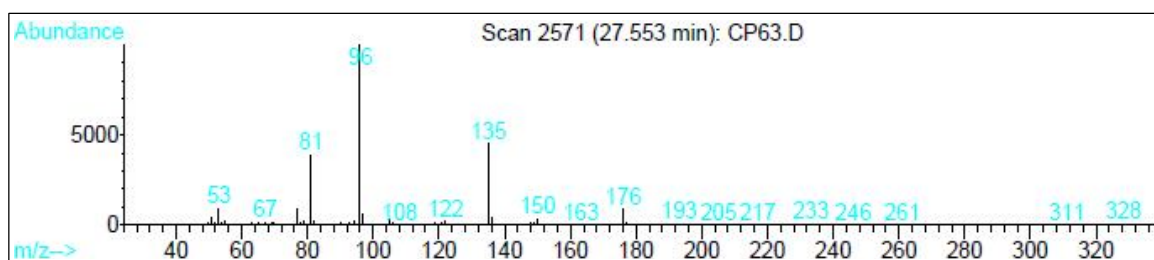


Anexo XXV. Espectros relacionados con el compuesto **8f**.

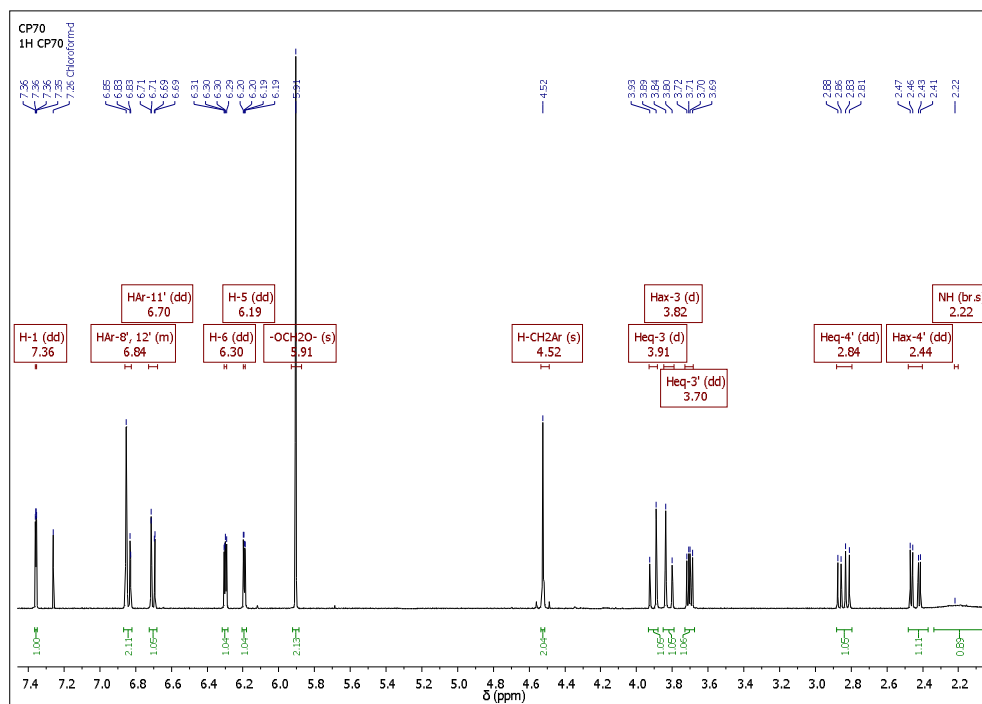
Anexo XXV-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(3,4-metilendioxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f**.



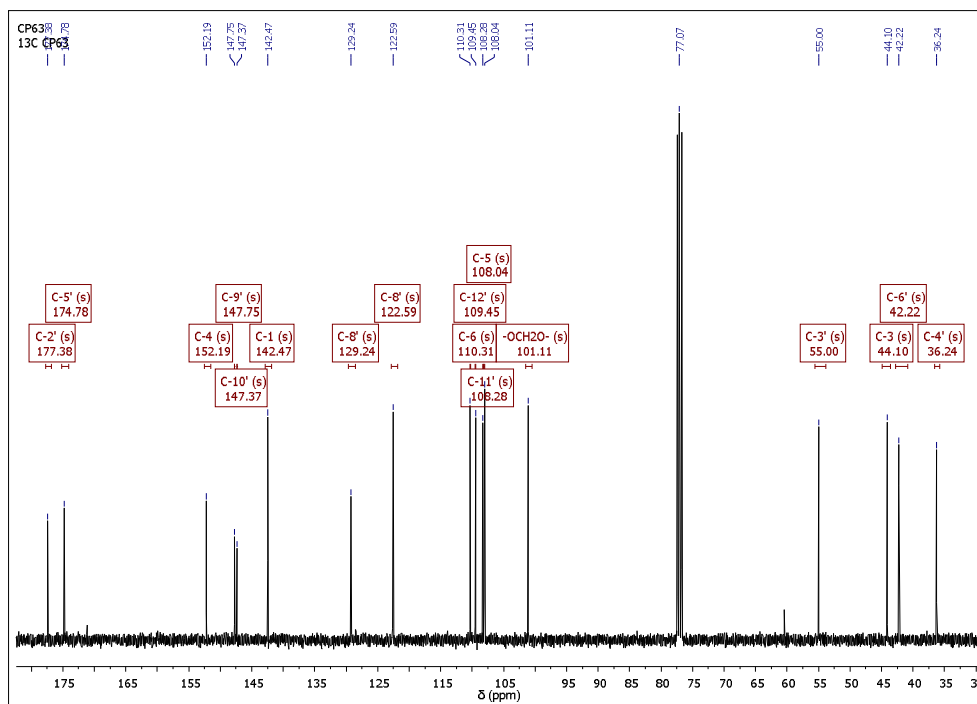
Anexo XXV-B. Fragmentograma del 4-(N-(3,4-metilendioxibencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f**.



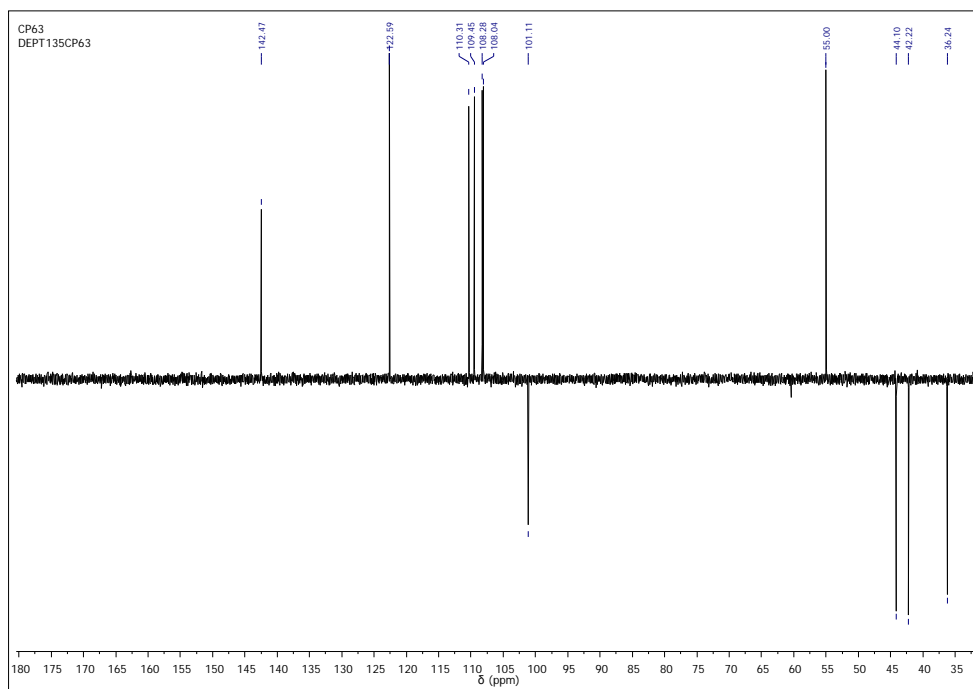
Anexo XXV-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(N-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f**.



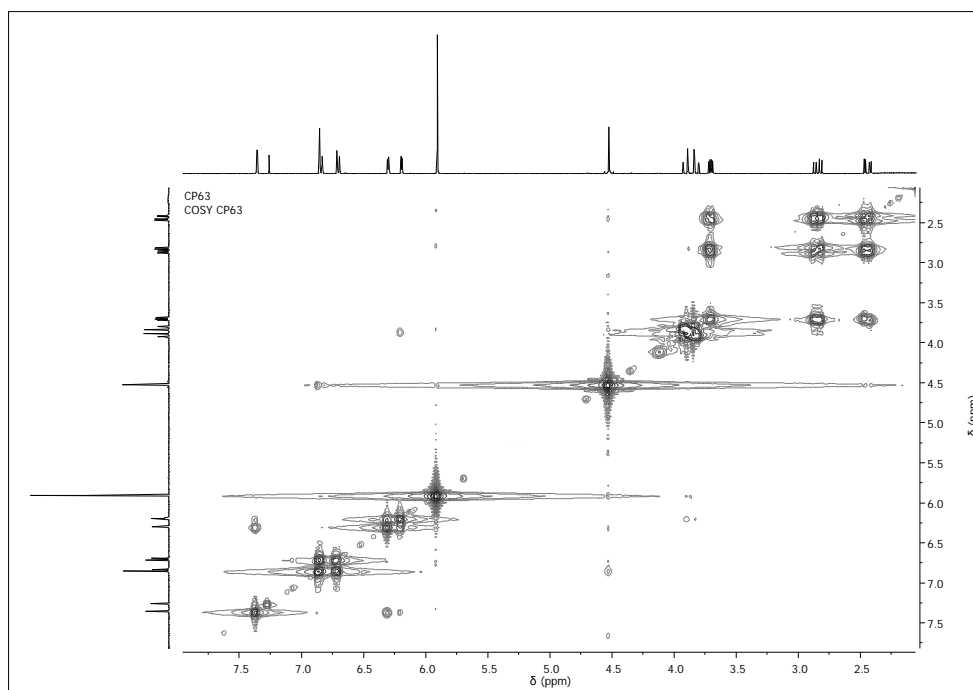
Anexo XXV-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(N-(3,4-metilendioxi-bencil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f**.



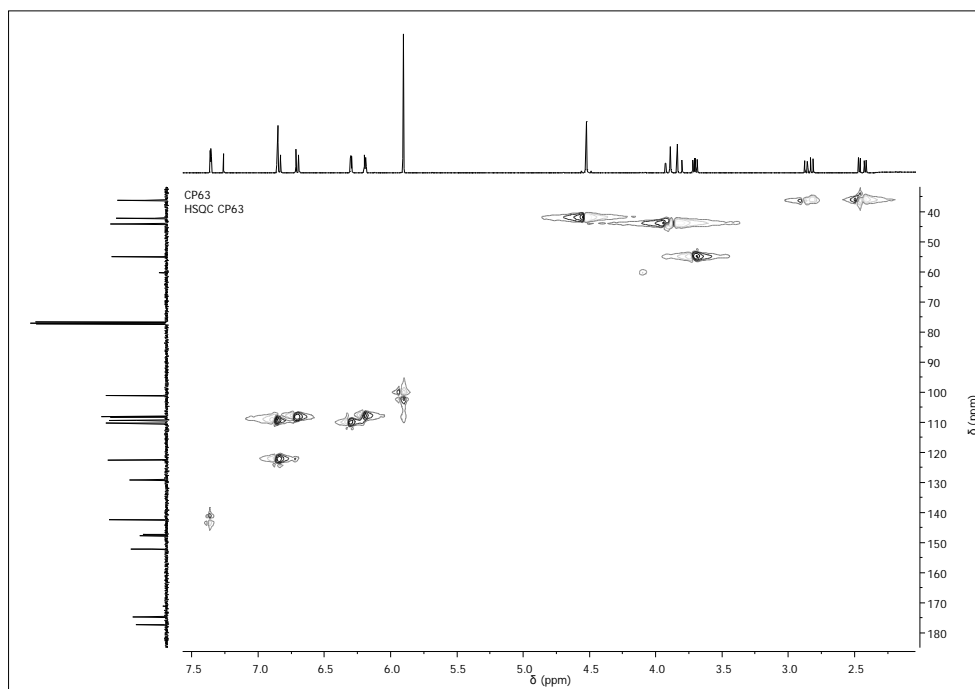
Anexo XXV-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(3,4-metilendioxi**ben**cil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f**.



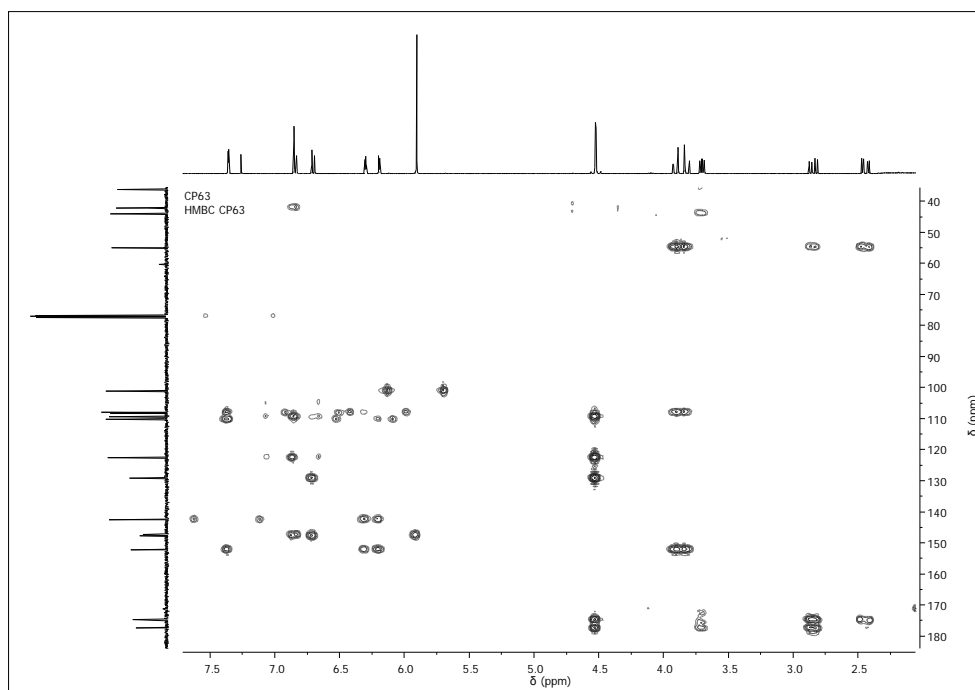
Anexo XXV-F. Espectro de COSY del 4-(N-(3,4-metilendioxi**ben**cil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f**.



Anexo XXV-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(3,4-metilendioxi**ben**cil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f**.

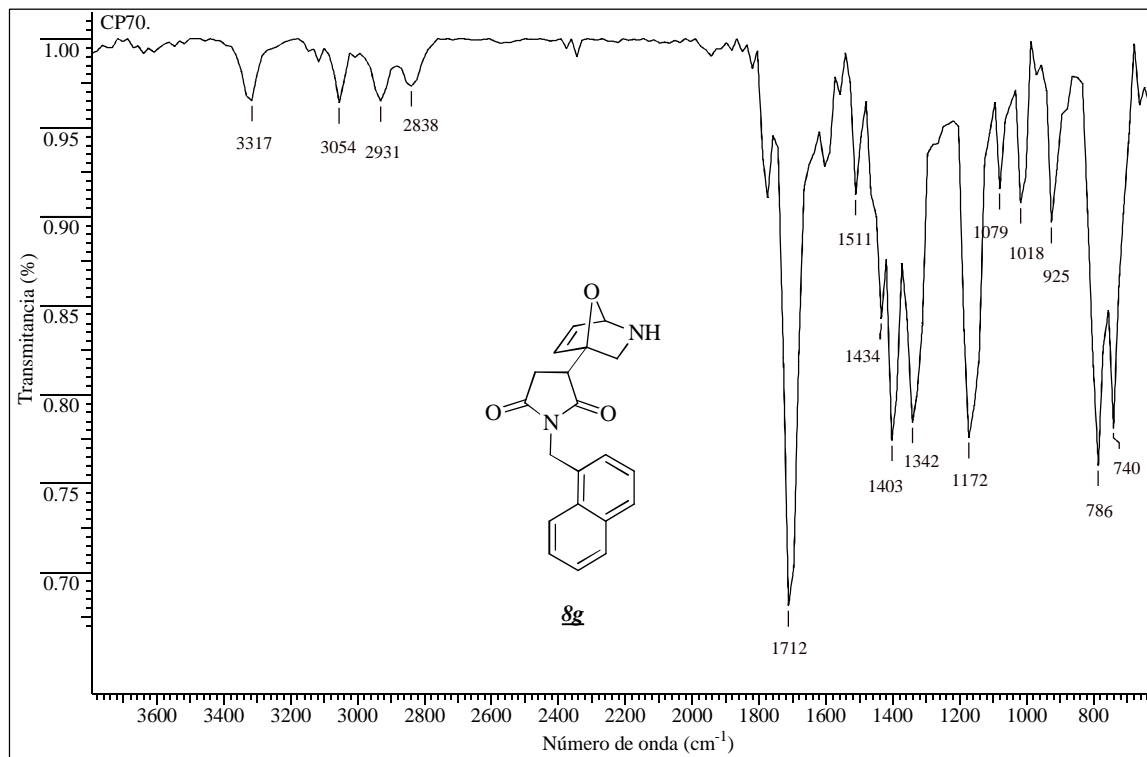


Anexo XXV-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(3,4-metilendioxi**ben**cil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8f**.

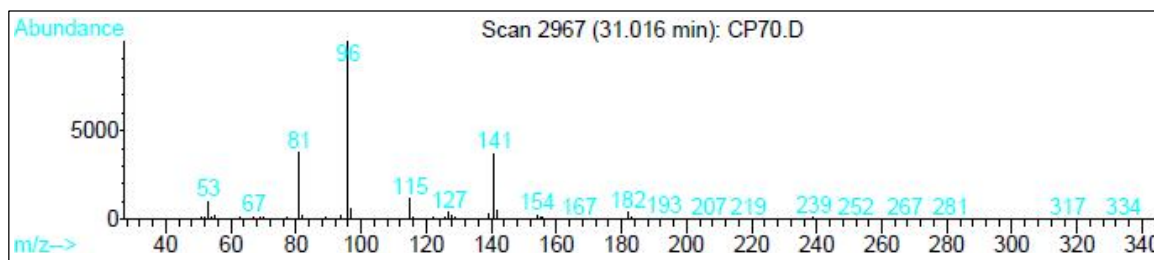


Anexo XXVI. Espectros relacionados con el compuesto **8g**.

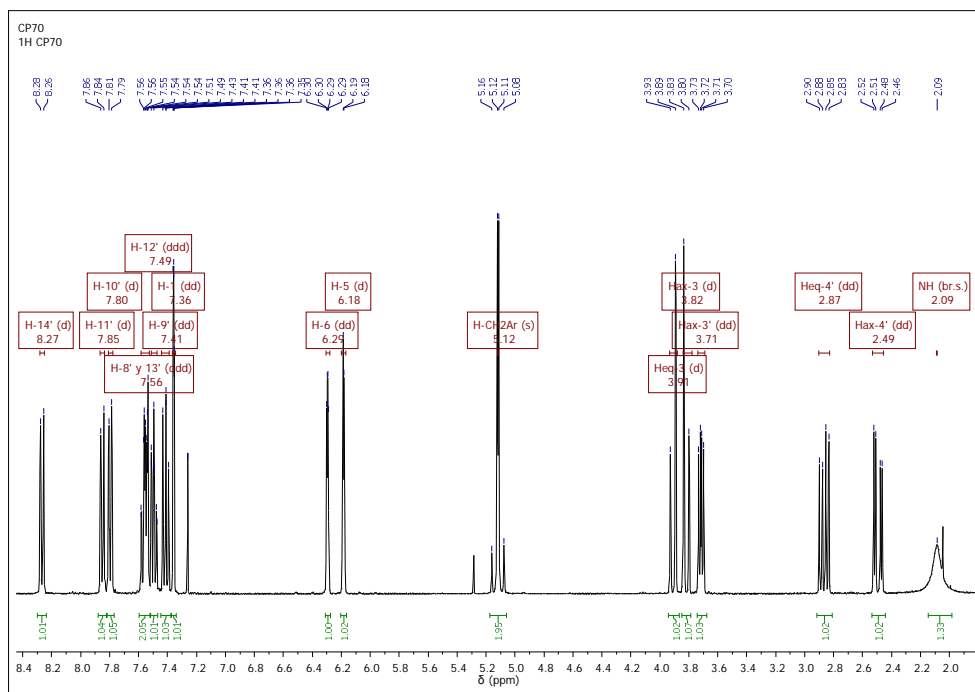
Anexo XXVI-A. Espectro infrarrojo del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g**.



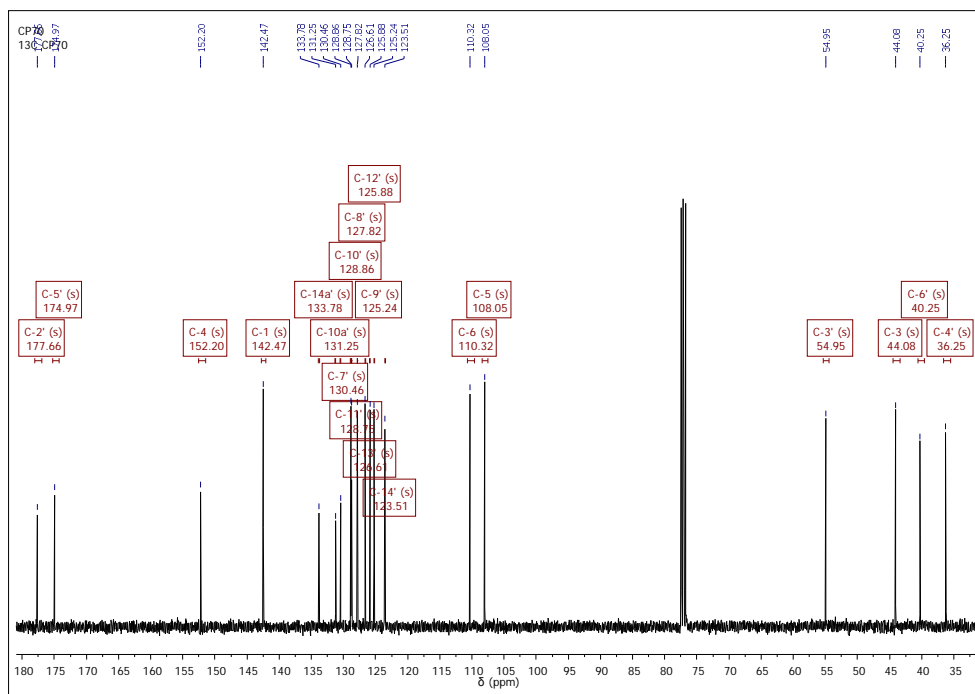
Anexo XXVI-B. Fragmentograma del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g**.



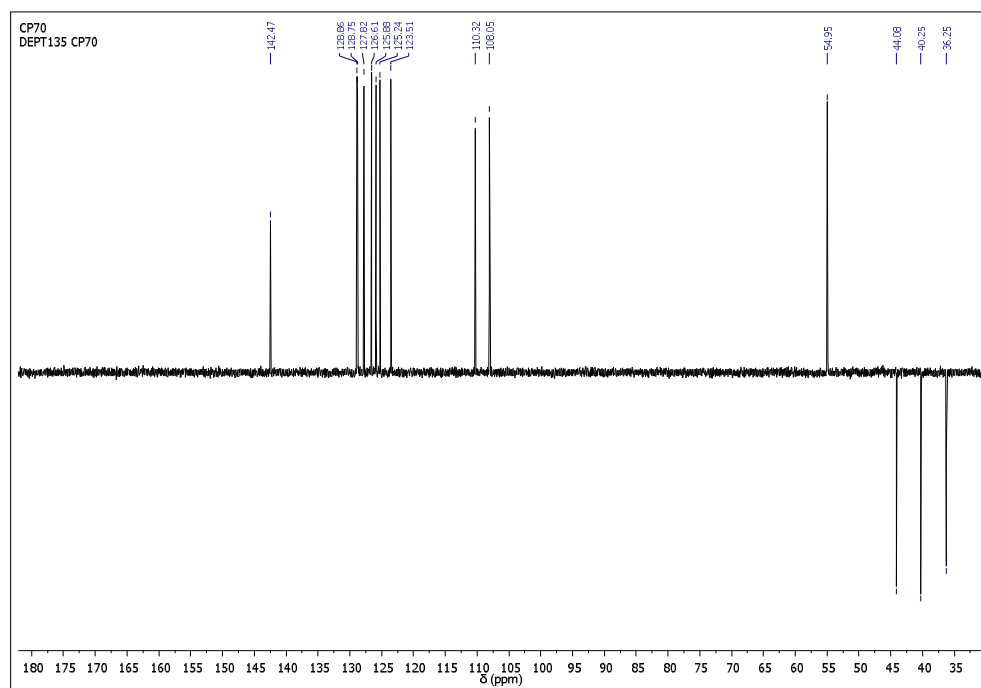
Anexo XXVI-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g**.



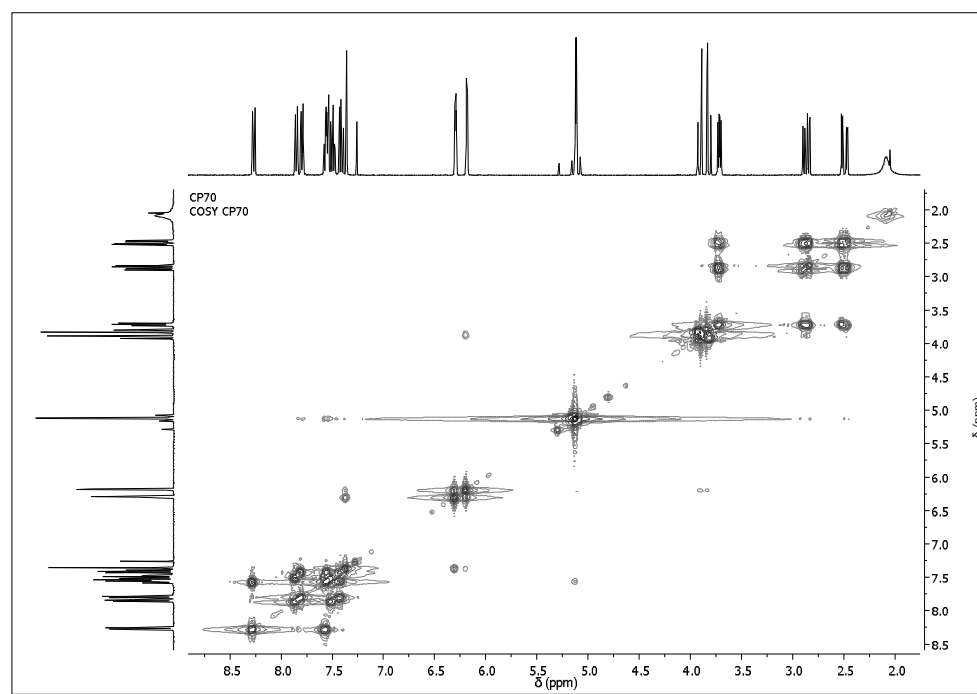
Anexo XXVI-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g**.



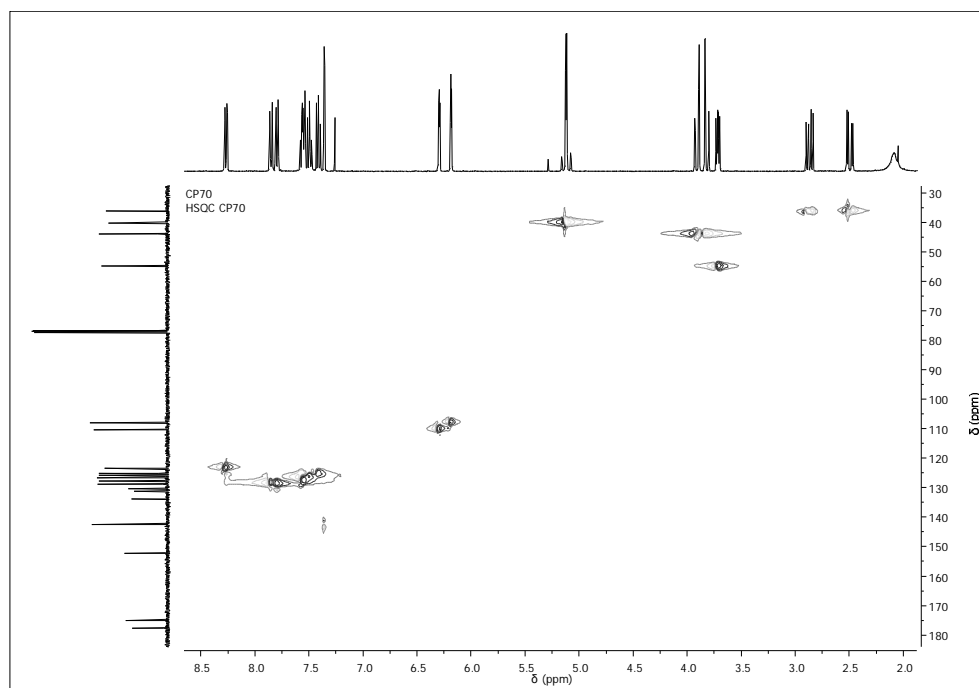
Anexo XXVI-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g**.



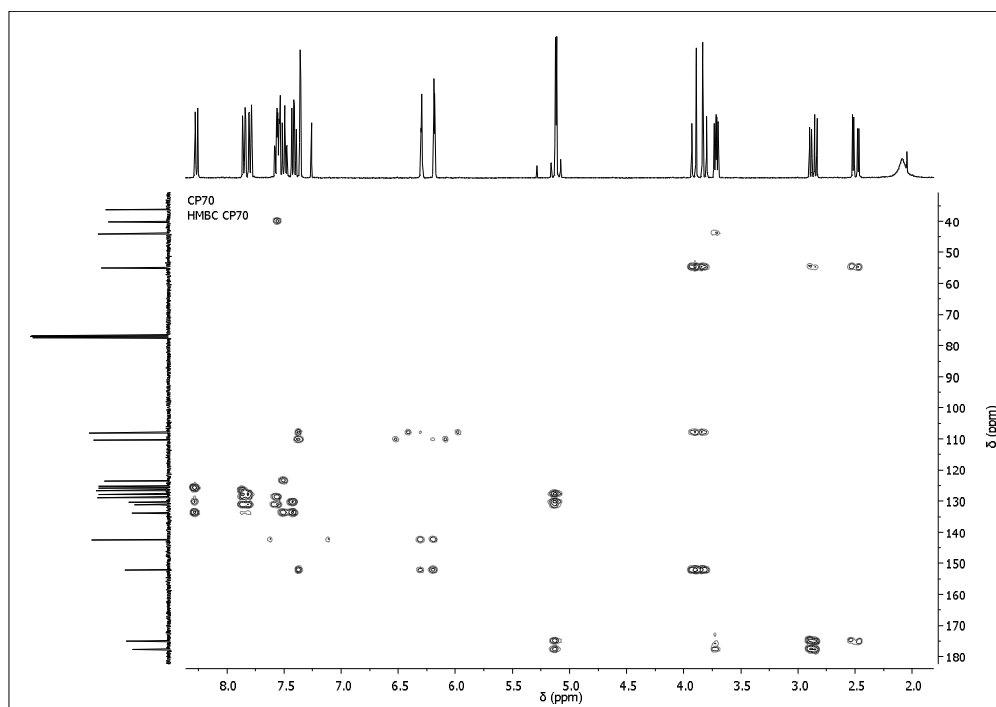
Anexo XXVI-F. Espectro de COSY del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g**.



Anexo XXVI-G. Espectro de HSQC del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g**.

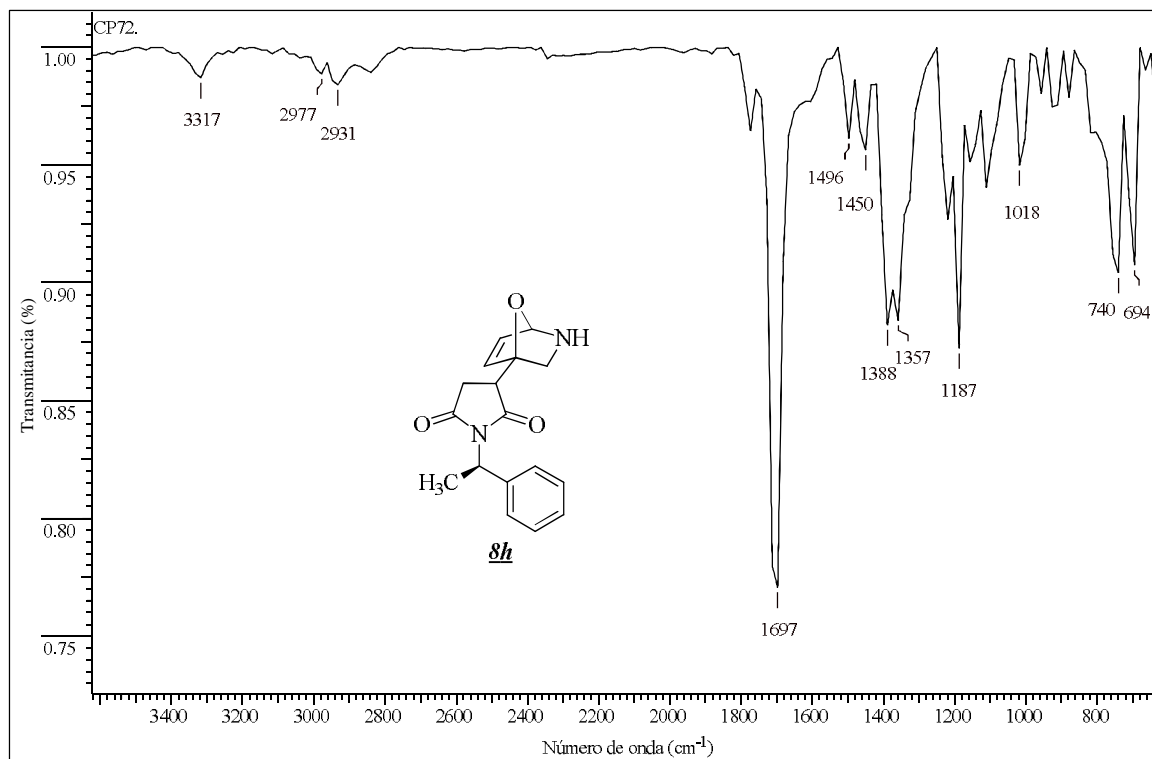


Anexo XXVI-H. Espectro de HMBC del 4-(N-(1-naftil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8g**.

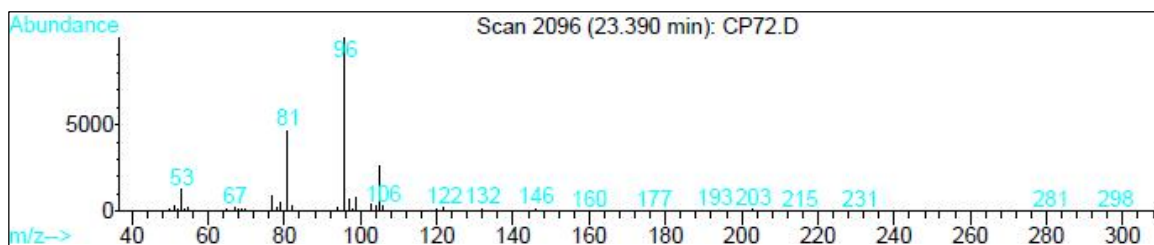


Anexo XXVII. Espectros relacionados con el compuesto **8h**.

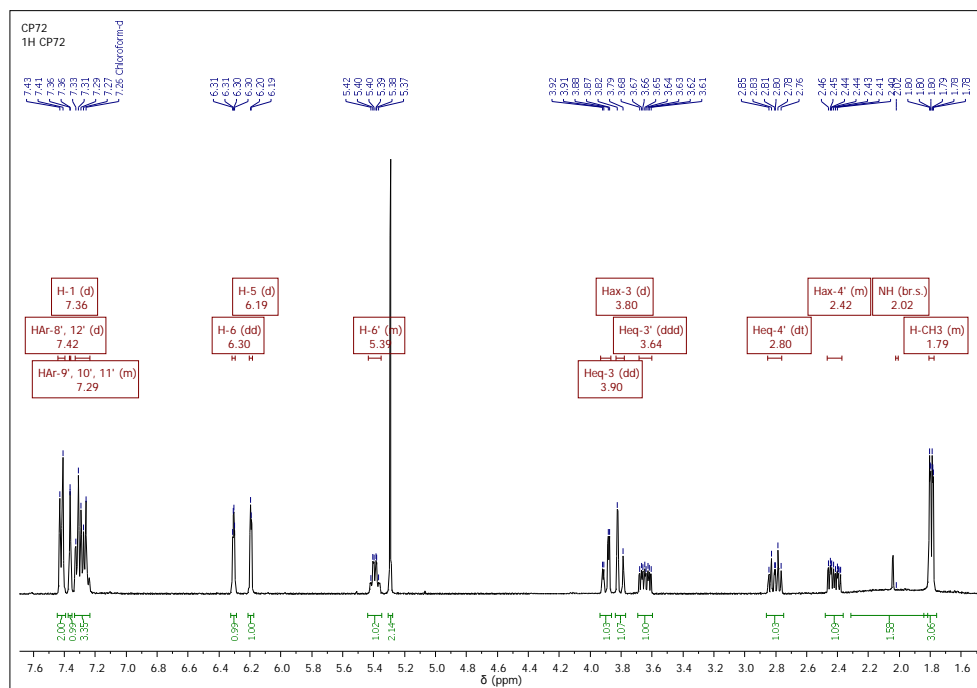
Anexo XXVII-A. Espectro infrarrojo del 4-(S*(-)-N-(1-feniletil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8h**.



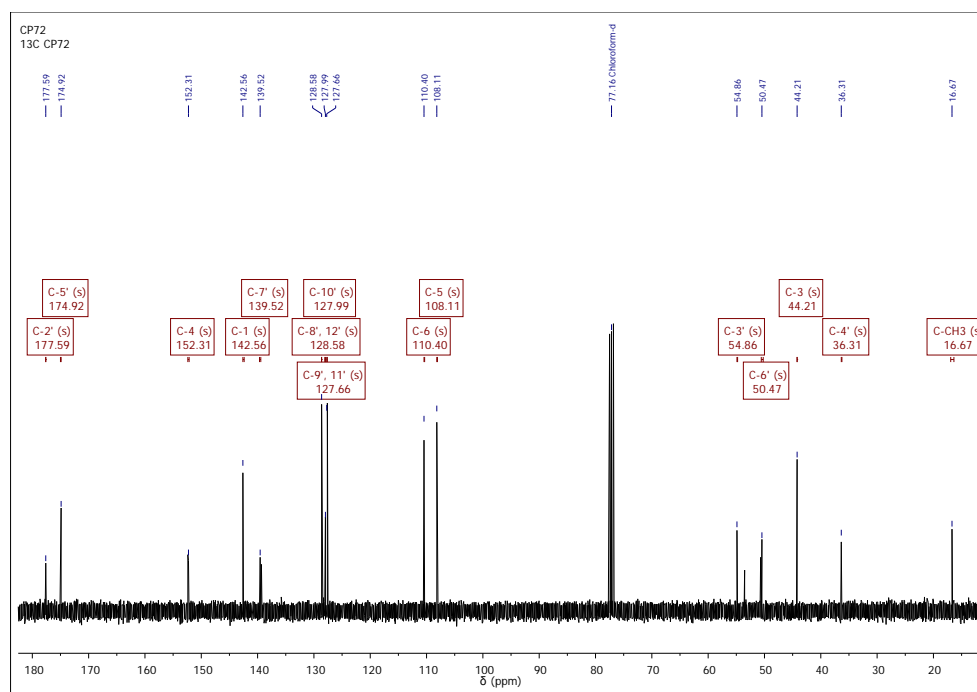
Anexo XXVII-B. Fragmentograma del 4-(S*(-)-N-(1-feniletil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8h**.



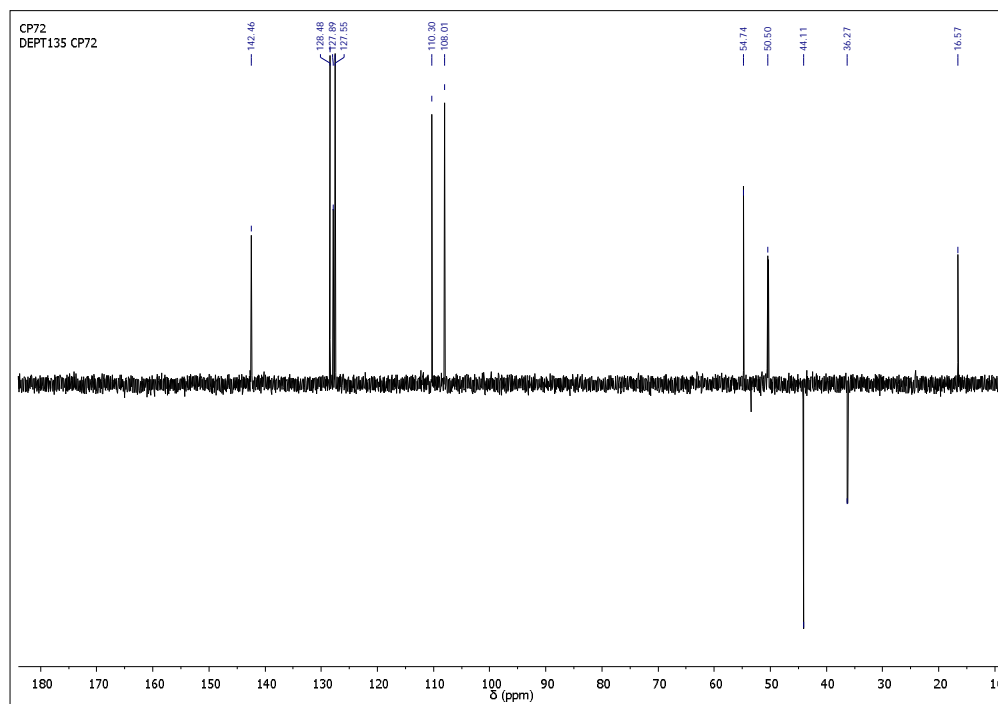
Anexo XXVII-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(S*(-)-N-(1-feniletil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8h**.



Anexo XXVII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(S*(-)-N-(1-feniletil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8h**.

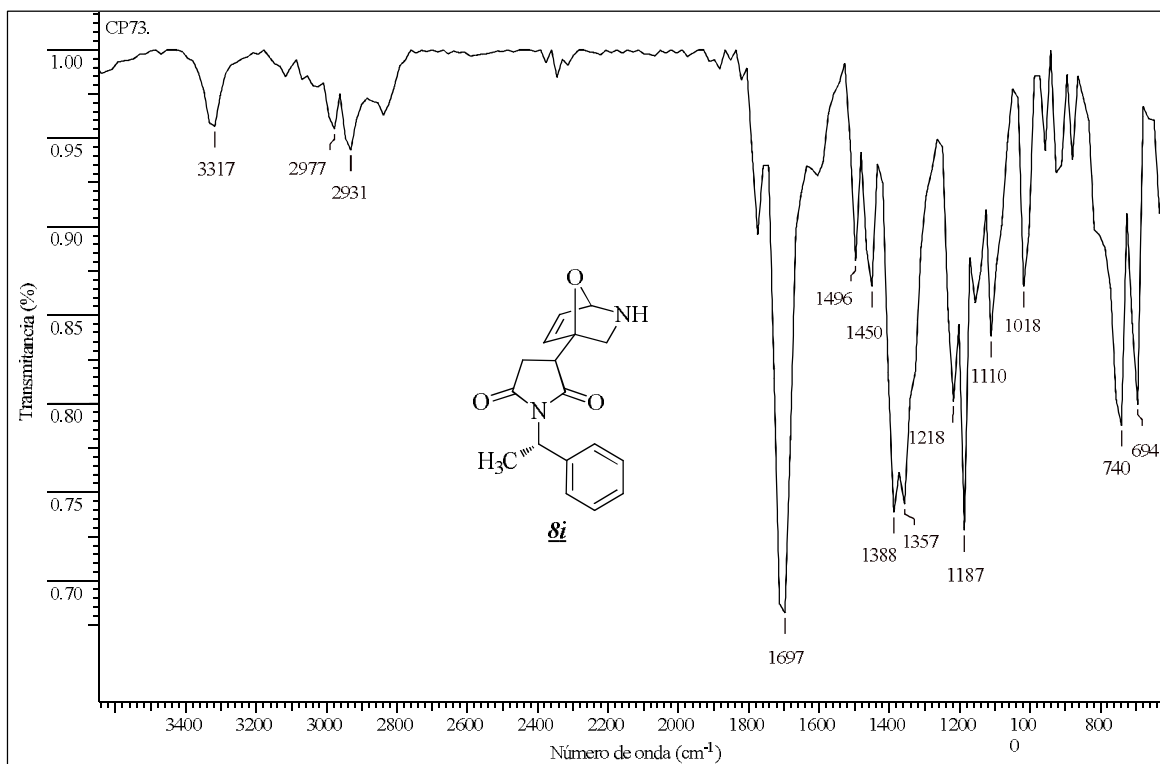


Anexo XXVII-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(S*(-)-N-(1-feniletil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8h**.

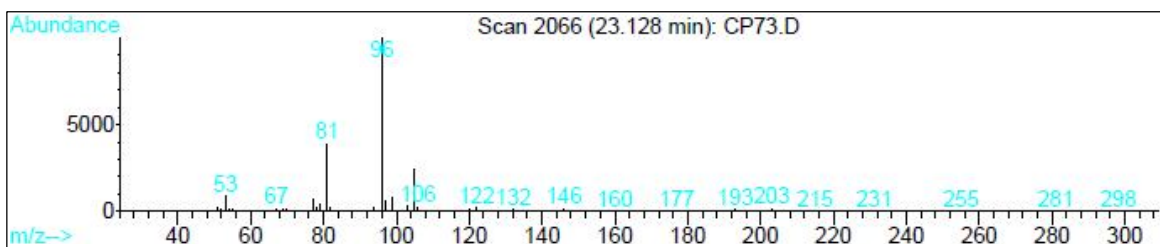


Anexo XXVIII. Espectros relacionados con el compuesto ***8i***.

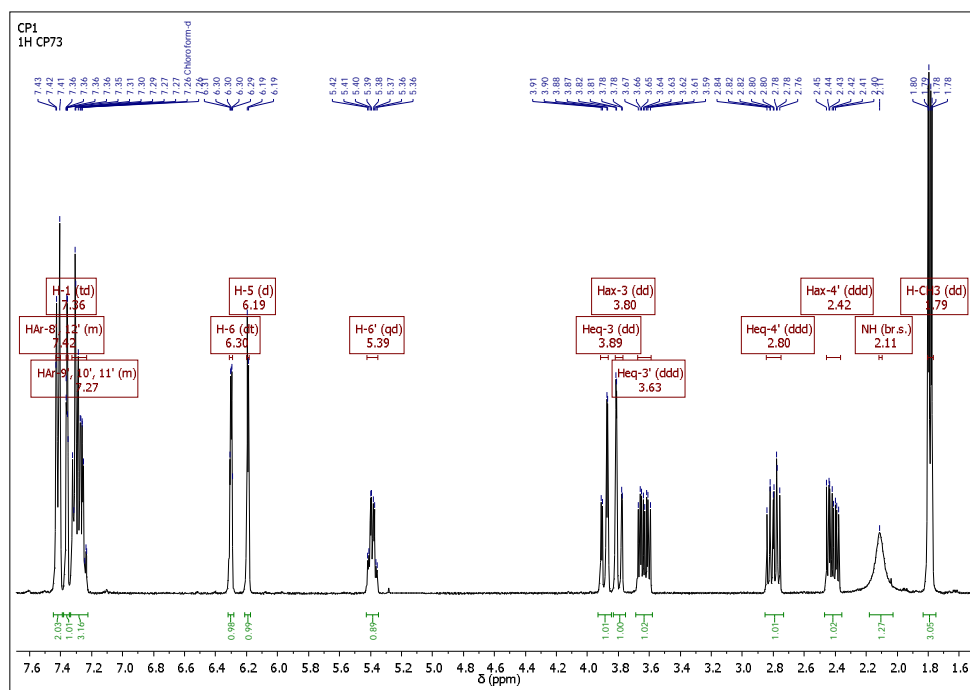
Anexo XXVIII-A. Espectro infrarrojo del 4-(R*-(+)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno ***8i***.



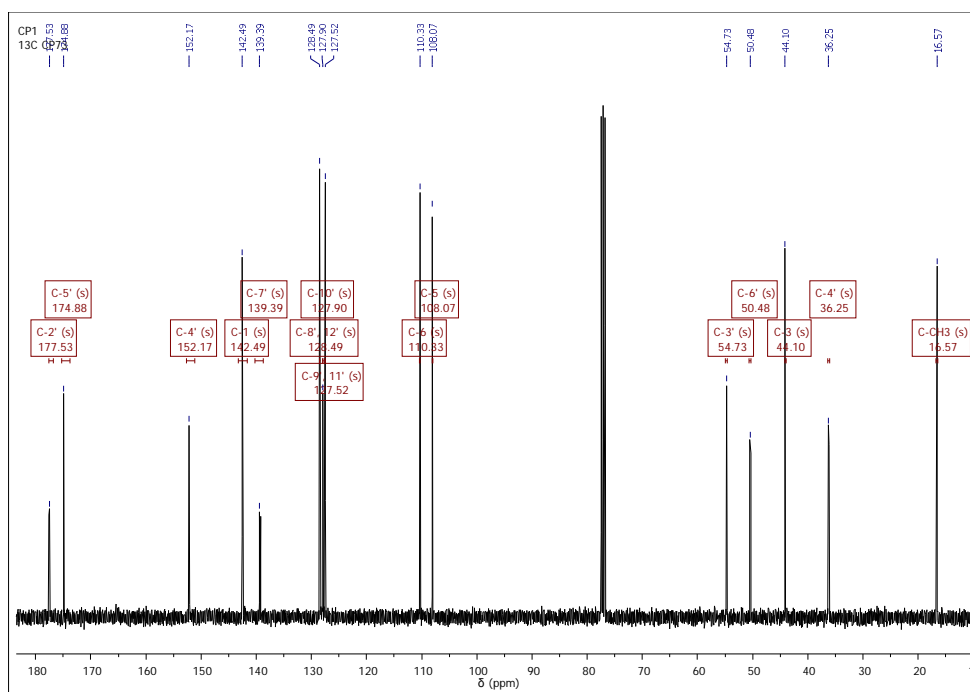
Anexo XXVIII-B. Fragmentograma del 4-(R*-(+)-N-(1-feniletíl)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno ***8i***.



Anexo XXVIII-C. Espectro de ^1H -RMN del 4-(R*-(+)-N-(1-feniletil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8i**.



Anexo XXVIII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 4-(R*-(+)-N-(1-feniletil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8i**.



Anexo XXVIII-E. Espectro de DEPT-135 del 4-(R*-(+)-N-(1-feniletil)-pirrolidin-3-il-2,5-diona)-7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno **8i**.

