



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
INSTITUTO DE CIENCIAS**

**“SÍNTESIS DE OXAZINANOS QUIRALES”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

**Q. FREDDY RODRÍGUEZ DÍAZ**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. JACQUELINE JIMÉNEZ HERNÁNDEZ**

CODIRECTOR DE TESIS

**DR. JORGE R. JUÁREZ POSADAS**

PUEBLA, PUEBLA

MARZO 2025



El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Química Orgánica Básica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección de la Dra. Jacqueline Jiménez Hernández y el Dr. Jorge R. Juárez Posadas.

Los insumos requeridos para esta investigación provienen del proyecto A1-S-38049 del fondo FOSEC SEP-Investigación Básica, BUAP-CA-157-Química Orgánica Básica. Así también, con el apoyo económico otorgado por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado proyectos 100148077-VIEP2024 y 100525136-VIEP2024.



**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la D.C. María Guadalupe Hernández Linares, D.C. Víctor Gómez Calvario, D.C. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra y la D.C. Gabriela Huelgas Saavedra, informan haber leído y aprobado, la tesis denominada “**Síntesis de Oxazinanos Quirales**”, que presenta el alumno **Freddy Rodríguez Díaz** (223470031), para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los treinta días del mes de mayo del año dos mil veinticinco.

**ATENTAMENTE**

D.C. María Guadalupe Hernández Linares

D.C. Víctor Gómez Calvario

D.C. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra

D.C. Gabriela Huelgas Saavedra

## Agradecimientos

Agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), a la facultad de Ciencias Químicas (FCQ) y al Instituto de Ciencias de la Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP). Muchas gracias a estas instituciones por su papel en mi formación profesional.

Al SECIHTI, por el apoyo económico otorgado y su pronta disposición a atender mis inconvenientes burocráticos.

A mi directora de tesis, la Dra. Jacqueline Jiménez Hernández, por su amable disposición y por sus conocimientos y experiencia compartidos.

A mi codirector, el Dr. Jorge R. Juárez Posadas por su apoyo incondicional y por su efusiva aceptación de mi integración a su grupo de investigación.

A la comisión revisora, por sus valiosas aportaciones a la corrección de esta Tesis:

La Dra. Gabriela Huelgas Saavedra.

La Dra. María Guadalupe Hernández Linares.

La Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra.

El Dr. Víctor Gómez Calvario.

Les agradezco a todos por su tiempo y su invaluable conocimiento.

Agradezco la valiosa ayuda de mis asistentes de Servicio Social, Prácticas Profesionales y colegas de Posgrado que, a lo largo de mi trabajo de laboratorio, aportaron tiempo, dedicación y entusiasmo a la síntesis orgánica. Mi sincero deseo es haberles podido enseñar, al menos, una o dos cosas útiles para su propio beneficio académico. De ellos también aprendí muchas cosas que atesoro.

También agradezco a quienes indirectamente me han permitido realizar este trabajo de investigación: a Leticia Díaz Vásquez (mi madre), Wendy y Nancy Rodríguez Díaz (mis hermanas), a Sandra Nolasco, Fer Pascasio, Daniel Antuna, Sonia Cerón, Nancy Zwittag, Luis Sosa, Lucero Pérez, Josué Figueredo, Aranzazu Zavala, Dulce Torres (mis amigos) y Enrique Morales (mi novio), a todos ellos agradezco su apoyo emocional, que tanto me ayudó durante las vicisitudes de la vida. Por impulsarme a perseguir mi vocación, para lograr el título de Maestro en Cs Químicas.

# ÍNDICE

Abreviaturas .....	2
Capítulo 1.....	4
INTRODUCCIÓN .....	4
ANTECEDENTES.....	7
Síntesis del heterociclo.....	7
Síntesis del precursor aminoalcohol / aminocarbonilo .....	11
Eliminación de PMP unido a aminas .....	16
OBJETIVOS.....	21
General .....	21
Específicos.....	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
PERSPECTIVAS.....	46
CONCLUSIONES.....	47
Capítulo 2.....	49
PARTE EXPERIMENTAL.....	49
Síntesis de la <i>N</i> -(4-metoxifenil)-bencilimina <b>1</b> .....	50
Síntesis de la 2(((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)-1-fenilbutan-1-ona <b>2</b> .....	51
Síntesis de 2-(amino(fenil)metil)-1-fenilbutan-1-ona <b>3</b> .....	52
Síntesis de 2-(amino(fenil)metil)-1-fenilbutan-1-ol <b>4</b> .....	53
Síntesis de 5-etil-4,6-difenil-1,3-oxazinano <b>5</b> .....	54
REFERENCIAS.....	56

## Abreviaturas

AcOEt.....	Acetato de etilo
APNB .....	Ácido p-nitrobenzoico
aprox.....	Aproximadamente
CCF .....	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub> .....	Cloroformo deuterado
DCM.....	Diclorometano
DIPEA.....	Diisopropiletilamina
d.e. ....	Exceso diastereomérico
e.e.....	Exceso enantiomérico
eq .....	Equivalentes
EtOH .....	Etanol
f.r. ....	Factor de retención
g .....	Gramos
GI50 .....	Inhibición de Crecimiento medio (Growth Inhibition 50)
HEX.....	Hexano
Hz .....	Hertz
IGF .....	Interconversión de Grupo Funcional
Ph .....	Fenilo
MeCN.....	Acetonitrilo
MeOH .....	Metanol
mL .....	Mililitros
mmol .....	Milimoles
mg .....	Miligramos
MHz .....	Megahertz
NCA .....	Nitrato de cerio IV y amonio
PIDA.....	Diacetoxiyodobenceno (Phenyliodine diacetate)
PMP .....	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm .....	Partes por millón

r.d ..... Relación diastereomérica  
RMN <sup>1</sup>H..... Resonancia magnética nuclear de protón  
RMN <sup>13</sup>C ..... Resonancia magnética nuclear de carbono  
ROS ..... Especies reactivas de oxígeno (Reactive Oxygen Species)  
SD..... Desviación estándar  
TBDMS ..... *tert*-Butildimetilsililo  
*t*-BOC..... *tert*-Butoxicarbonilo  
t.a. .... Temperatura ambiente  
TEA ..... Trietilamina  
TMS..... Tetrametilsilano  
TMSOTf ..... Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo  
VEFG.... Factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endotelial Factor Growth)

# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es el termino general que engloba a un amplio grupo de enfermedades caracterizadas por la aparición de células anómalas con capacidad de multiplicación descontrolada (neoplasia), lo que conlleva una alta capacidad invasiva y proliferativa, incluso más allá del sitio de origen (metástasis).<sup>1</sup> Esta enfermedad es el resultado de una acumulación progresiva de daños genéticos que inhabilitan uno o varios de los mecanismos de control del ciclo celular. La comprensión de estos procesos biomoleculares constituye la base de la terapia oncológica moderna.

En la terapia contra el cáncer se emplean estrategias indirectas basadas en fármacos, como los antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (*VEGF*, por sus siglas en inglés) que “asfixian” al tumor al interferir con la formación de vasos sanguíneos que lo nutren.<sup>2</sup> También se utilizan fármacos análogos de metabolitos, que afectan rutas metabólicas esenciales para la supervivencia celular. Sin embargo, gran parte de la quimioterapia se centra en el desarrollo de compuestos que interfieren en los procesos mitóticos mediante diversos mecanismos, conduciendo finalmente la apoptosis. Un ejemplo es el irinotecán, que bloquea a la topoisomerasa I, enzima encargada de liberar la tensión mecánica del ADN durante la replicación.<sup>3</sup> Otro caso es el de las combrestatinas, que se unen a la subunidad  $\beta$  de la tubulina, impidiendo su polimerización y, en consecuencia, bloqueando la formación de microtúbulos.<sup>4</sup> Finalmente, la piperlongumina actúa inhibiendo las proteínas supresoras de apoptosis (*IAP*, por sus siglas en inglés) activando la vía intrínseca de la cascada de muerte celular programada<sup>5</sup> (Figura 1).

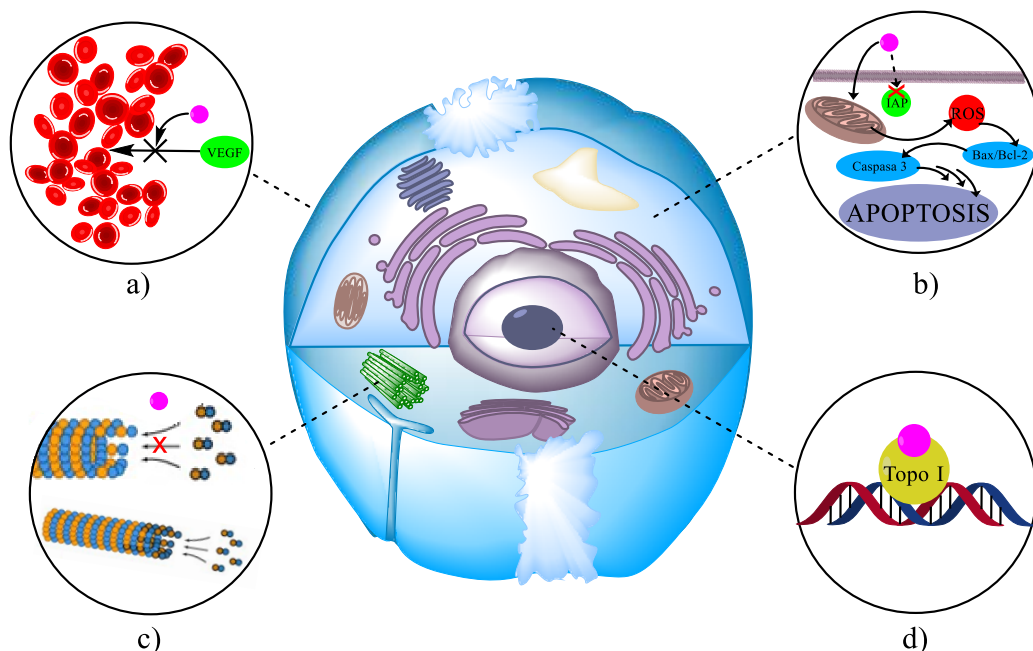


Figura 1. Resumen de los mecanismos de acción principales en la terapia antitumoral. a) inhibición del VEGF, b) inhibición de IAPs, c) bloqueo del metabolismo de los microtúbulos, d) inhibición de la topoisomerasa.

A pesar de la existencia de numerosos fármacos para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, la investigación y el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos continúa siendo una línea de investigación activa y prioritaria. Esto se debe, en gran medida, a distintos factores, destacando la citotoxicidad inespecífica de los tratamientos actuales, la cual provoca efectos secundarios no deseados.<sup>6</sup> Esta situación ha impulsado la búsqueda de moléculas con actividad antineoplásica más específica, ya sea mediante el diseño de nuevas estructuras o la revaloración de compuestos que anteriormente mostraron potencial terapéutico pero que no fueron ampliamente explorados.

En este contexto, los 1,3-oxazinas polisustituídos constituyen una familia de compuestos con actividad antineoplásica comprobada en modelos murinos, específicamente en el carcinoma ascítico de Ehrlich y el sarcoma ascítico inducido por amital<sup>7</sup> (figura 2). Esta actividad ya había sido observada en benzo-1,3-oxazinas estructuralmente similares,<sup>8</sup> sin embargo, su elevada toxicidad llevó a explorar

análogos con estructuras más estables y menor perfil tóxico, como los 1,3-oxazinanos. Ensayos *in vitro* de cinco derivados mostraron resultados positivos en la inhibición del crecimiento de las células tumorales, y se planteó la hipótesis de que el puente metileno entre los heteroátomos del anillo podría estar relacionado con dicha actividad biológica. No obstante, desde 1960 no se han realizado nuevos estudios sobre esta clase de heterociclos, ni se han desarrollado rutas sintéticas modernas para acceder a nuevas variantes estructurales con potencial quimioterapéutico.

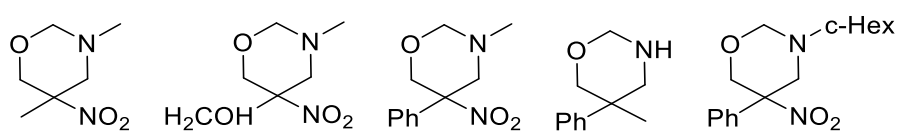


Figura 2. Compuestos tipo oxaziano ensayados en modelos de carcinoma y sarcoma ascíticos.

El presente trabajo se enfoca en desarrollar un acercamiento sintético hacia la obtención de 1,3-oxazinanos polisustituídos, con el objetivo de contribuir al rescate y revaloración de esta familia de compuestos como posibles candidatos en el tratamiento del cáncer.

## ANTECEDENTES

Los compuestos reportados con actividad antineoplásica comparten como característica estructural la presencia de un anillo heterocíclico saturado de seis miembros, correspondiente al sistema 1,3-oxazinano (Figura 3a). Además, es notable que la posición 2 del anillo, correspondiente al puente metileno entre los heteroátomos (Figura 3b) se encuentra libre de sustituyentes, lo que sugiere su importancia estructural en la actividad biológica observada.

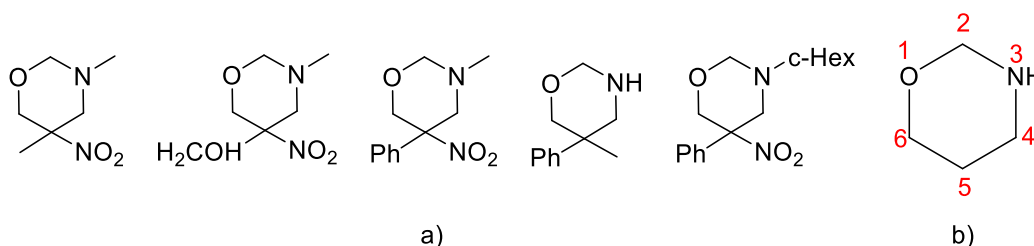


Figura 3. a) Compuestos 1,3-oxazinanos con actividad antineoplásica, b) anillo oxazinano con la numeración recomendada por la IUPAC, basada en la nomenclatura de Hantzsch-Widman.<sup>9</sup>

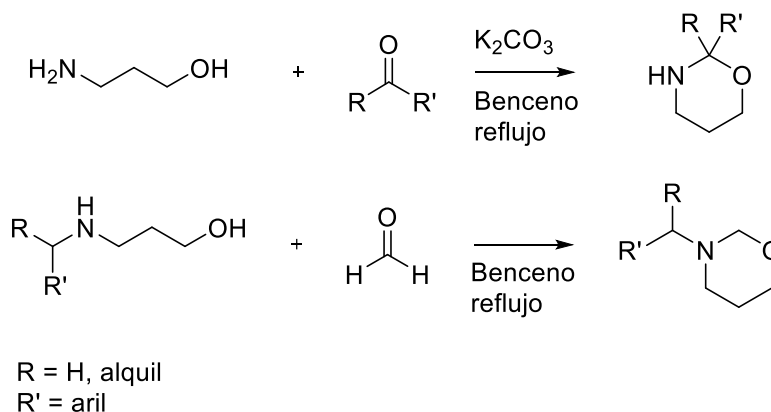
## Síntesis del heterociclo

Las estrategias sintéticas para la obtención de oxazinanos han incluido métodos basados en hidrogenación o adiciones sobre 1,3-oxazinas mono o poliinsaturadas, así como rutas más directas mediante reacciones de condensación.<sup>10,11</sup> A continuación, se describen algunas de las metodologías más representativas, enfocadas en estas últimas:

l) El cierre de anillo entre 3-aminoalcoholes y compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas), es una de las rutas más sencillas y ampliamente utilizado para la obtención de 1,3-oxazinanos. Este enfoque ha sido descrito en múltiples artículos científicos y patentes.<sup>12,13</sup>

Horii y colaboradores<sup>14</sup> sintetizaron diversas estructuras 2-arilalquil- y 3-arilalquil-1,3-oxazinanos a partir de 3-aminoalcoholes previamente obtenidos por su grupo de investigación. Algunos de estos compuestos demostraron actividad broncodilatadora superior a la de la aminofilina e, incluso, a la de la efedrina. Para los derivados 2-

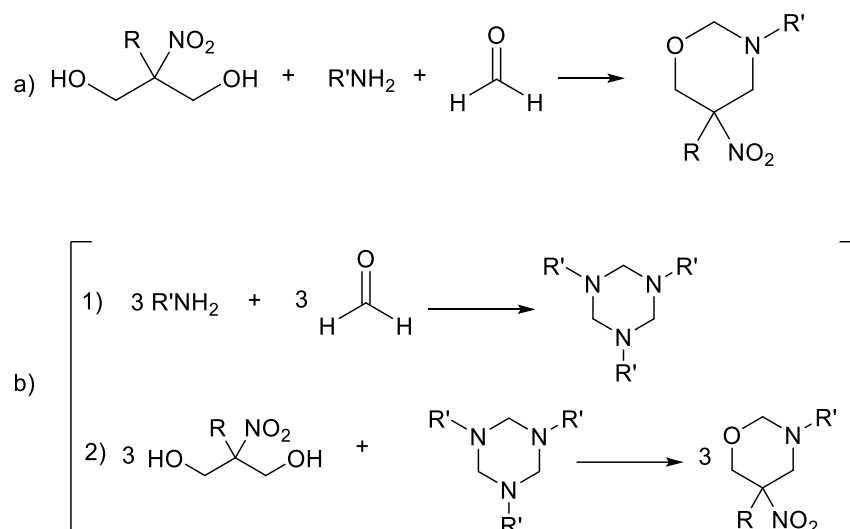
arilalquil-1,3-oxazinanos, utilizaron una mezcla de un compuesto carbonilo, de un 3-aminopropan-1-ol y carbonato de potasio anhidro en benceno. La reacción se lleva a cabo en un sistema de reflujo equipado con una trampa de Dean-Stark, con el fin de eliminar el agua generada durante la reacción. Por otro lado, la síntesis de los 3-arilalquil-1,3-oxazinanos se lleva a cabo en condiciones similares, utilizando formaldehído al 37% y omitiendo el uso de carbonato de potasio (Esquema 1).



*Esquema 1. Reacciones generales usadas en el trabajo de Horii y colaboradores para la síntesis de sus oxazinanos.*

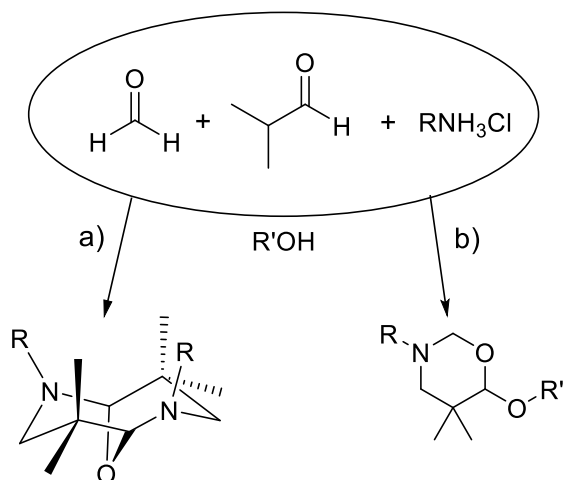
II) Urbanski desarrolló la síntesis de 5-nitro-1,3-oxazinanos con alta eficiencia mediante la reacción de 2-nitropropan-1,3-dioles con aminas primarias o amoníaco, en presencia de formaldehído (Esquema 2a).

El mecanismo de reacción más plausible involucra, como primera etapa una reacción rápida entre el formaldehído con la amina produciendo una hexametilentetramina y, en segundo lugar, este compuesto forma complejos de adición con el 2-nitro-1,3-propanodiol, por medio de interacciones por puentes de hidrógeno, siendo la etapa lenta de la reacción (Esquema 2b). <sup>[15,16]</sup>



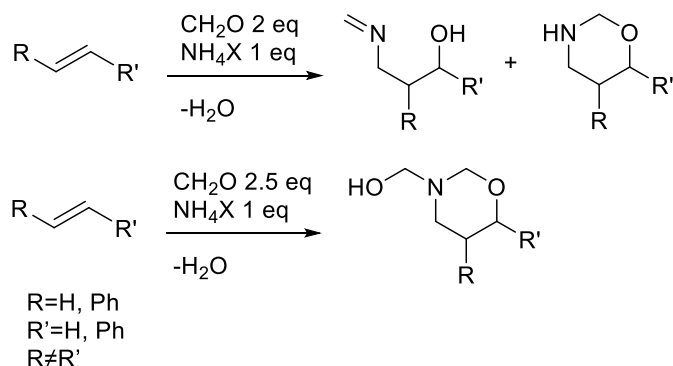
Esquema 2. a) Reacción general para la síntesis de 5-nitro-1,3-oxazinanos según Urbanski y colaboradores, b) etapas intermedias de la reacción demostradas por Eckstein

III) Mannich y Wieder lograron la síntesis de compuestos bicíclicos con dos anillos 1,3'-oxazina fusionados, mediante la condensación de isobutiraldehído, formaldehído y aminas primarias. Posteriormente, Johnson y colaboradores<sup>17</sup> optimizaron las condiciones de reacción, obteniendo altos rendimientos de 3,5,5-trialquil-6-alcoxioxazinanos al hacer reaccionar isobutiraldehído con dos moléculas de formaldehído y clorhidrato de alquilaminas en presencia de un alcohol (ROH) y un ácido (Esquema 3). Su trabajo demostró que el camino que siga la reacción depende parcialmente del impedimento estérico que provoque el sustituyente de la amina empleada.



Esquema 3. Condensación de isobutiraldehído y la dependencia del producto mayoritario de las condiciones iniciales. a) Si  $\text{R}=\text{CH}_3$  y/o hay un exceso de formaldehído, la reacción tiende a la dimerización, b) conforme  $\text{R}$  es más voluminoso y se evita el exceso de formaldehído, la reacción se favorece a la formación del alcoxiazinano.

IV) Finalmente, bajo ciertas condiciones ha sido posible obtener ariloxazinanos a partir de la condensación de estireno con formaldehído en presencia de cloruro de amonio, obteniéndose la mezcla de regioisómeros. (Esquema 4).<sup>18-19</sup>



Esquema 4. Síntesis de ariloxazinanos a partir de estireno.

En resumen, la ciclación puede llevarse a cabo en condiciones relativamente suaves. Para propósitos de este trabajo, el método más conveniente es el cierre de anillo disolviendo un aminoalcohol en etanol, adicionando formaldehído acuoso al 40% y una base débil como carbonato de potasio.<sup>20</sup>

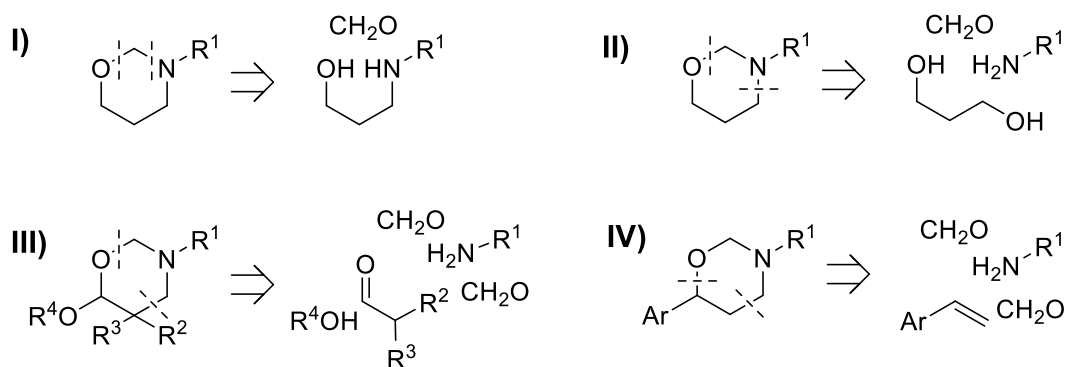
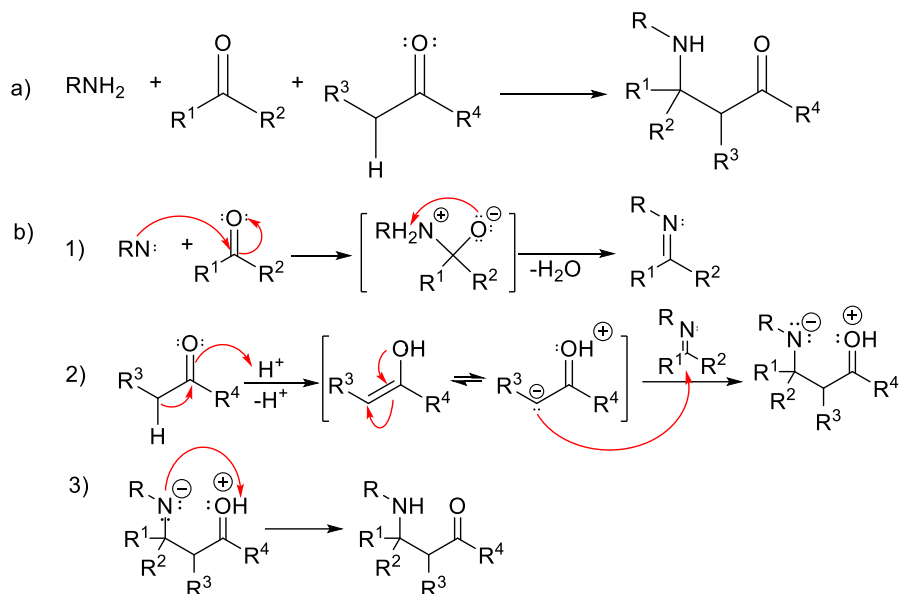


Figura 4. Resumen de las estrategias de síntesis de oxazinanos basadas en la fragmentación del anillo heterocíclico.

### Síntesis del precursor aminoalcohol / aminocarbonilo

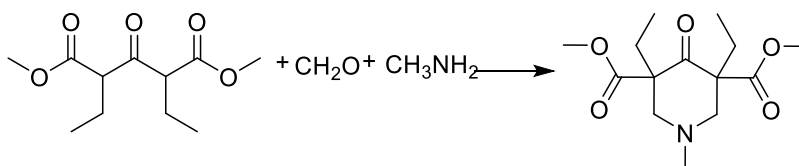
La síntesis de los 3-aminoalcoholes necesarios puede lograrse eficientemente mediante la reacción de Mannich, una de las reacciones de condensación más versátiles en síntesis orgánica. Desde su descubrimiento por Carl Mannich, quien condensó formaldehído, amoníaco y antipirina,<sup>21</sup> hasta su aplicación en organocatálisis enantioselectivas,<sup>22</sup> esta reacción ha permitido la construcción eficiente de compuestos  $\beta$ -aminocarbonílicos.

La reacción de Mannich se define clásicamente como la condensación de tres componentes: una amina, un carbonilo enolizable y otro no enolizable (Esquema 5a). La reacción normalmente se lleva a cabo en condiciones levemente ácidas, aunque no es un requisito en algunos casos. El mecanismo consta de tres etapas, la primera es la formación de un ion iminio a partir de la amina, que realiza un ataque nucleofílico sobre el carbonilo no enolizable, generando la correspondiente base de Schiff. En la siguiente etapa, el otro compuesto carbonílico enolizado ataca nucleofílicamente al carbono del grupo iminio. En la tercera etapa, se reajustan las cargas por traslocación de protones resultando en un compuesto  $\beta$ -aminocarbonilo (Esquema 5b).



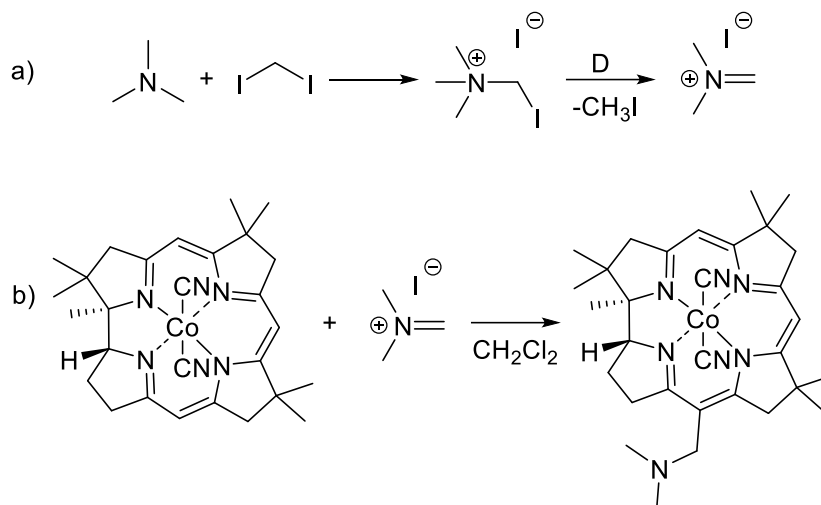
Esquema 5. a) reacción general de Mannich, b) mecanismo de la reacción de Mannich

Aunque las aminas primarias presentan una limitación por la posible dialquilación, esta característica puede resultar útil en ciertos cierres de anillo.<sup>23</sup>



Esquema 6. Ejemplo del uso de la reacción de Mannich para la obtención de una piperidona por ciclación

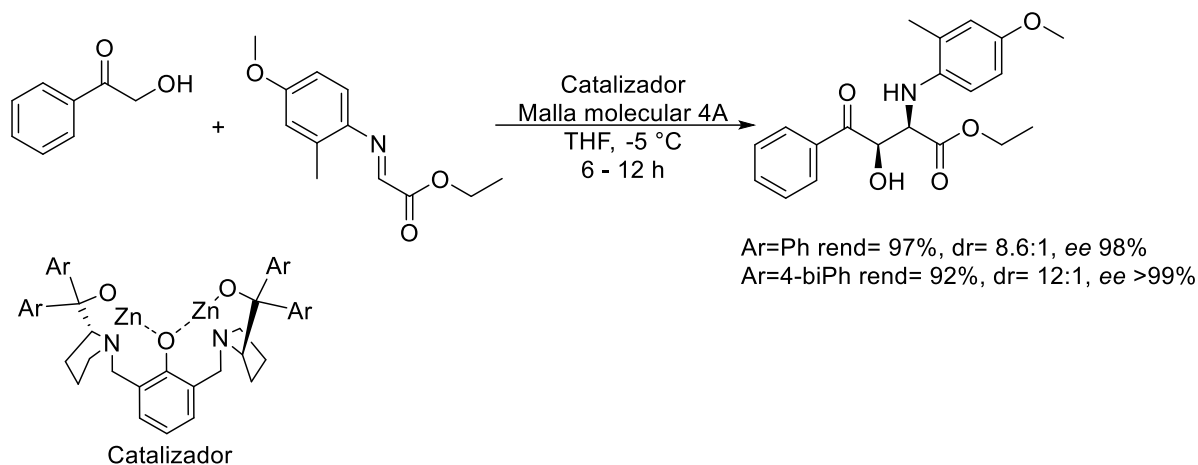
También existen enfoques que permiten la formación *in situ* del ion iminio mediante la descomposición térmica de una sal de amonio cuaternaria, como la sal de Eschenmoser (yoduro de dimetilmetilenimonio), la cual se comporta como un eficiente agente dimetilaminometilante (Esquema 7). Esta sal ha permitido la obtención de aductos de Mannich a partir de enolatos y su conversión en carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante eliminación de Hofmann.<sup>24</sup>



Esquema 7. a) Síntesis de la sal de Eschenmosher, b) ejemplo de uso de la sal de Eschenmosher como aceptor de Mannich en la aminometilación de un compuesto organometálico.

Para sistemas más complejos o estéricamente impedidos, se prefiere la preparación directa de la imina, la cual reacciona con enolatos o silil enol éteres. Las ariliminas, en particular, han mostrado una gran versatilidad y, combinadas con la adición de Mukaiyama, han permitido realizar reacciones de Mannich enantioselectivas con altos rendimientos y excelente control estereoquímico.

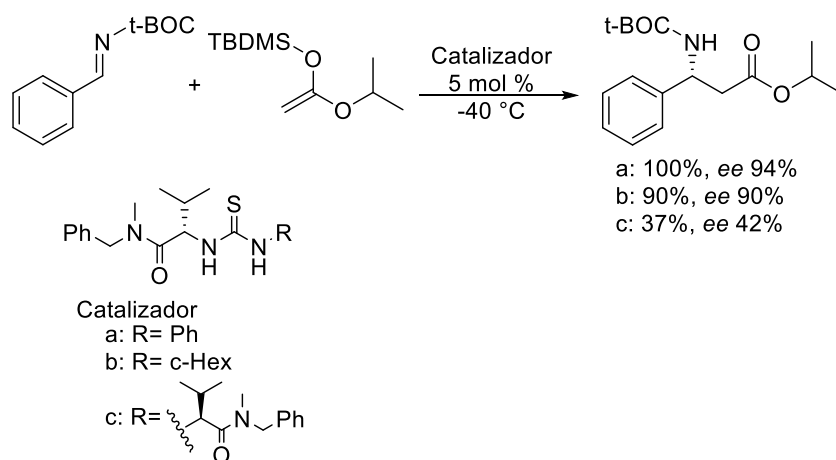
Trost y Terrell<sup>25</sup> utilizaron complejos quirales dinucleares de zinc como catalizadores en reacciones de Mannich entre glioxiliminas e hidroxiacetofenona. En sus experimentos con distintos sustituyentes obtuvieron rendimientos elevados y excesos enantioméricos (ee), en general, superiores al 94% (Esquema 8).



Esquema 8. Reacción de Mannich con catalizador organometálico asimétrico

En combinación con las reacciones de adición de Mukaiyama, las reacciones tipo Mannich catalizadas por organometálicos quirales han mostrado excelentes resultados.

Wenzel, Lalonde y Jacobsen<sup>26</sup> realizaron varios ensayos de acoplamientos entre un sililenoéter, una *t*-butoxicarbonilimina y una variedad de organocatalizadores asimétricos, obteniendo altos rendimientos (Esquema 9).



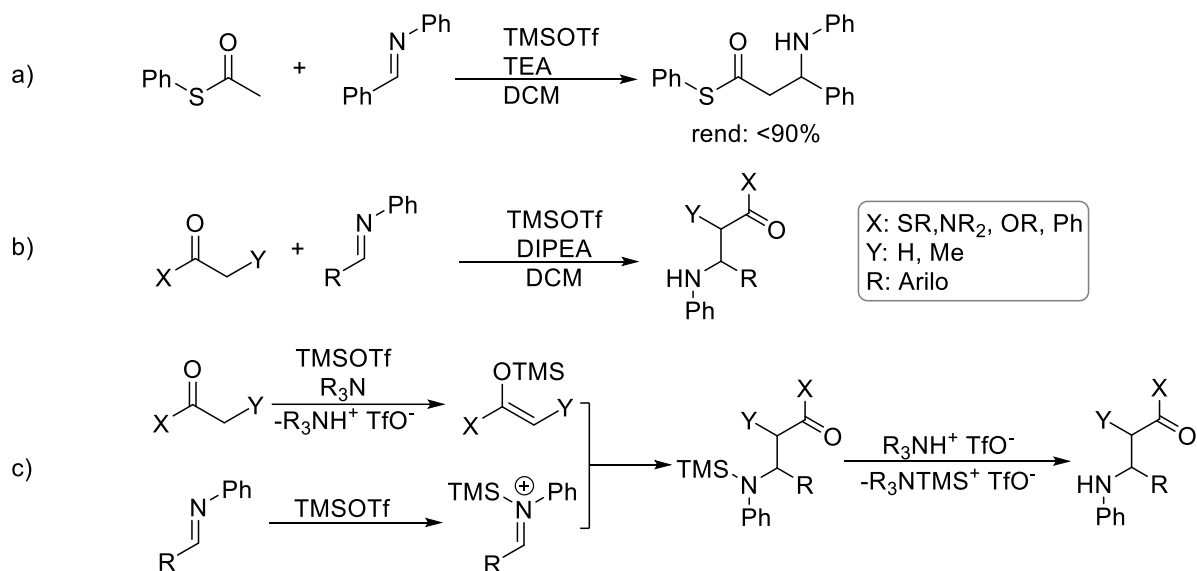
Esquema 9. Reacciones de Mannich con catalizadores orgánicos asimétricos

Las reacciones Mukaiyama-Mannich pueden llevarse a cabo mediante la generación *in situ* del sililenoéter, lo cual representa una ventaja experimental significativa, ya que permite ahorrar tiempo y recursos mediante un proceso *one pot*.

Downey y colaboradores<sup>27</sup> probaron la factibilidad de reacciones de condensación tipo Mukaiyama-Mannich, mediante la formación *in situ* de sililenoéteres, seguida de su acoplamiento inmediato con ariliminas. El trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) fue utilizado como el agente formador del sililenoato. Al tratar tioacetato de fenilo con TMSOTf, TEA y (*E*)-*N*-bencilidenanilina en diclorometano (DCM) a temperatura ambiente, observaron la formación del producto de Mannich con un rendimiento superior al 90% (Esquema 10a).

Aún más interesante fue la observación de que la desprotección del grupo sililo aparentemente procedía de manera espontánea, así como que el DCM es el disolvente que ofrecía los mejores resultados. También ensayaron las mismas condiciones de reacción sobre amidas, ésteres y arilcetonas con resultados similares (Esquema 10b).

Los autores proponen un mecanismo en el que el TMSOTf reacciona tanto con el carbonilo con la arilimina. El primero se convierte en un sililenoato, mientras que la segunda genera un ion sililimonio, cuya estructura explica el aumento de su carácter electrofílico bajo las condiciones suaves de reacción. Tras el acoplamiento, el grupo TMS es intercambiado por un protón proveniente del triflato de trialquilamonio que se formó en la primera etapa (Esquema 10c).

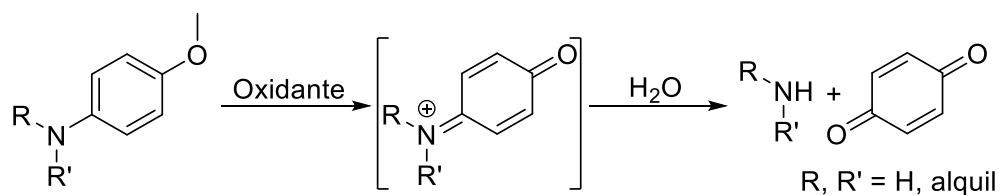


Esquema 10. a) Reacción de Mannich one pot entre un tioéster y una arilimina, b) Esquema general que muestra los grupos funcionales para los que se probaron exitosas las condiciones de reacción, c) mecanismo de reacción propuesto por Downey y col.

## Eliminación de PMP unido a aminas

La *p*-anisidina ha sido ampliamente empleada como material de partida en la construcción de moléculas complejas, actuando como donador de nitrógeno. En particular, se ha utilizado en reacciones tipo Mannich, donde se convierte en una imina que, tras la condensación con un nucleófilo, permite la eventual escisión del grupo *p*-metoxifenilo (PMP).

La escisión del enlace *N*-PMP se obtiene clásicamente por oxidación, que ocurre con la formación de quinona y la amina correspondiente (Esquema 11).

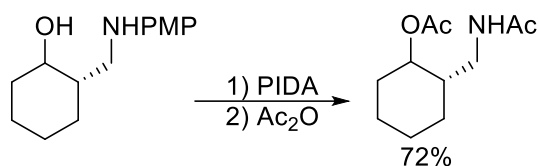


Esquema 11. Reacción general para la eliminación del grupo PMP unido a aminas

Mioskowski y colaboradores evaluaron un método de oxidación anódica sobre diversos sustratos, obteniendo rendimientos que oscilan entre el 68 al 94%. El procedimiento

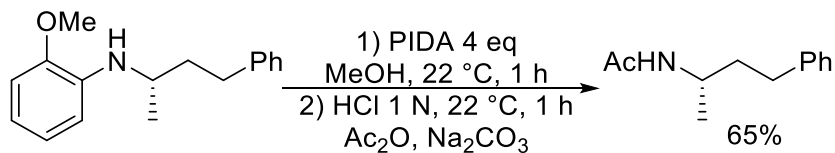
consistió en disolver 0.5 mmol de la amina protegida en una mezcla de MeCN:H<sub>2</sub>O 9:1, que contenía 5 mmol de NaClO<sub>4</sub> y 1 mmol de HClO<sub>4</sub>. La solución se sometió a electrólisis bajo un potencial constante de 0.85 V, a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno y en una celda dividida de vidrio equipada con dos electrodos de platino.<sup>28</sup>

El diacetoxiyodobenceno (PIDA, por sus siglas en inglés) es un oxidante que ha sido utilizado con éxito para la ruptura del enlace N-PMP en ciertos aductos de Mannich. Ibrahim y colaboradores utilizaron este reactivo para realizar el intercambio de un grupo PMP por un acetilo sobre un grupo amino con un rendimiento del 72% (Esquema 12).<sup>29</sup>



Esquema 12. Remoción de PMP con PIDA y acetilación en dos pasos del grupo amino sobre un aducto de Mannich

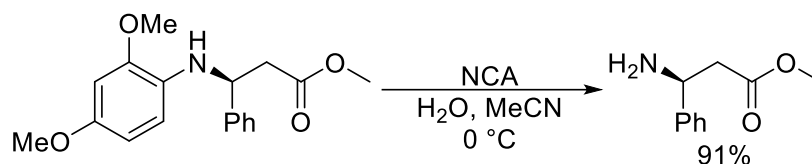
Hoveyda y colaboradores lograron remover un grupo *o*-metoxifenilo, unido a una amina, a partir de un sustrato alifático asimétrico. Posteriormente, mediante un segundo paso de acetilación en medio ácido, obtuvieron un rendimiento del 65% (Esquema 13).<sup>30</sup>



Esquema 13. Remoción de un grupo análogo a PMP con PIDA y acetilación en dos pasos sobre una amina alifática

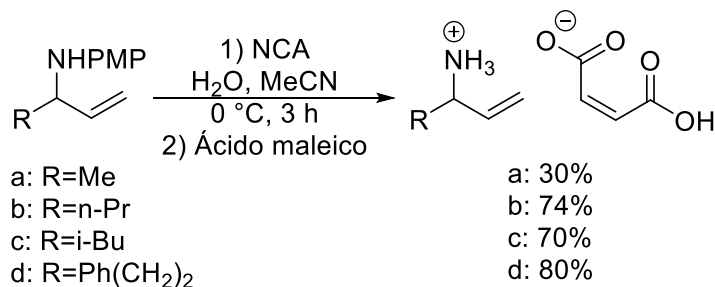
El nitrato de cerio IV y amonio (NCA), es otro oxidante usado como el estándar en este tipo de desprotecciones. Yamamoto y colaboradores utilizaron NCA en una mezcla de

MeCN y H<sub>2</sub>O a 0 °C para llevar a cabo la remoción de un grupo 2,4-dimetoxifenilo de un aminoéster (Esquema 14).<sup>31</sup>



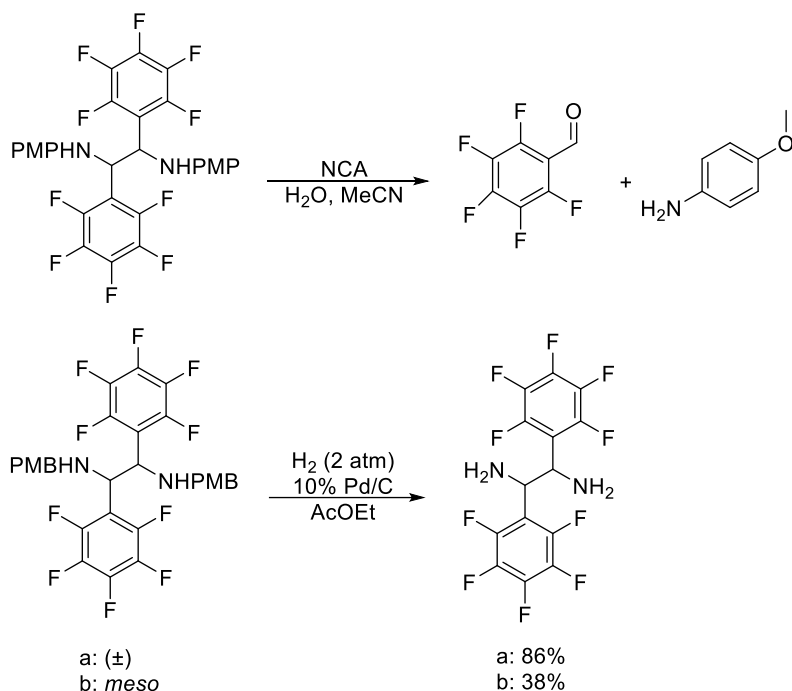
Esquema 14. Remoción de 1,4-dimetoxifenilo con NCA sobre un aminoéster

Overman y colaboradores realizaron la desprotección de diversas aminas utilizando NCA, seguida de su conversión en sales mediante tratamiento con ácido maleico, obteniendo rendimientos moderadamente buenos (Esquema 15).<sup>32</sup>



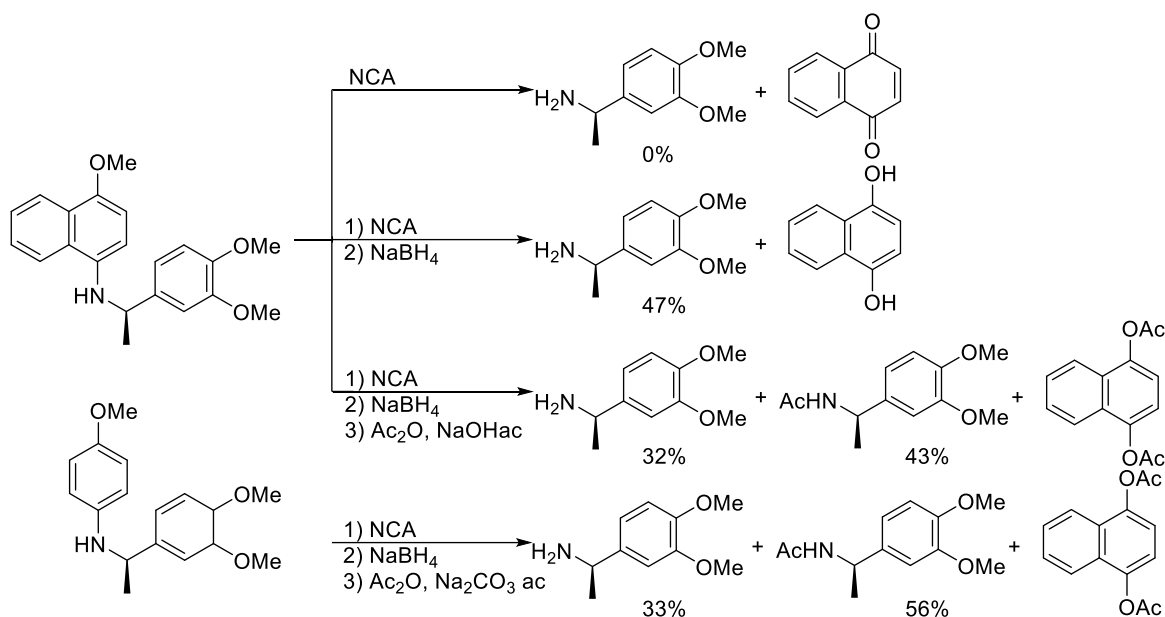
Esquema 15. Remoción de PMP con NCA y conversión en malato de diferentes alilaminas

No obstante, el NCA es un reactivo costoso, altamente tóxico y, en ciertos casos, la desprotección no ocurre con descomposición del sustrato. Durante la síntesis de 1,2-bis(perfluorofenil)-etil-1,2-diamina, Sakai y colaboradores observaron la degradación de la diamina protegida en sus componentes de partida, y obtuvieron mejores resultados mediante una ruta alternativa basada en hidrogenación catalítica a partir de un precursor distinto (Esquema 16).<sup>33</sup>



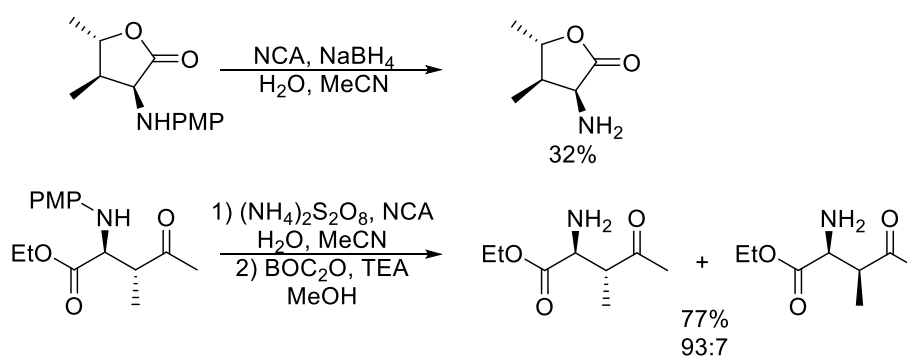
Esquema 16. Desprotección de amina. Con PMP se observó la descomposición de la diamina en sus precursores al tratarla con NCA. Con PMB (*p*-metoxibencil), la reducción catalítica dio como resultado la diamina libre.

Durante una etapa en la síntesis de la (+)-salsolidina, Tomioka y colaboradores enfrentaron el mismo problema, por lo que evaluaron diversas modificaciones en las condiciones de reacción, obteniendo resultados moderados con dos sustratos homólogos (Esquema 17).<sup>34</sup>



Esquema 17. Desprotección de amina con NCA. Se prueban varias condiciones para mejorar el rendimiento.

Chein y colaboradores utilizaron esta modificación en una etapa de la síntesis de un modulador de la señalización hormonal. Además, en otro paso de la misma ruta sintética, probaron una alternativa en la que utilizaron persulfato de amonio con una cantidad catalítica de NCA, con la que obtuvieron buenos resultados (Esquema 18).<sup>35</sup>



Esquema 18. Desprotecciones de amina. Se observa un buen resultado al usar una combinación de persulfato de amonio con NCA como catalizador.

## OBJETIVOS

### General

Diseñar y desarrollar una estrategia sintética basada en reacciones de condensación para la obtención de compuestos tipo 1,3-oxazinanos polisustituídos, con el fin de contribuir a la exploración de nuevas estructuras con potencial actividad antineoplásica.

### Específicos

Diseñar una ruta sintética eficiente para la obtención del 5-etil-4,6-difenil-1,3-oxazinano, basada en metodologías de condensación empleadas en construcción de anillos heterocíclicos.

Sintetizar y caracterizar los estereoisómeros del 5-etil-4,6-difenil-1,3-oxazinano utilizando análisis de resonancia magnética nuclear de protón y carbono.

Determinar el rendimiento total y la relación diastereomérica de los productos obtenidos en la ruta sintética propuesta.

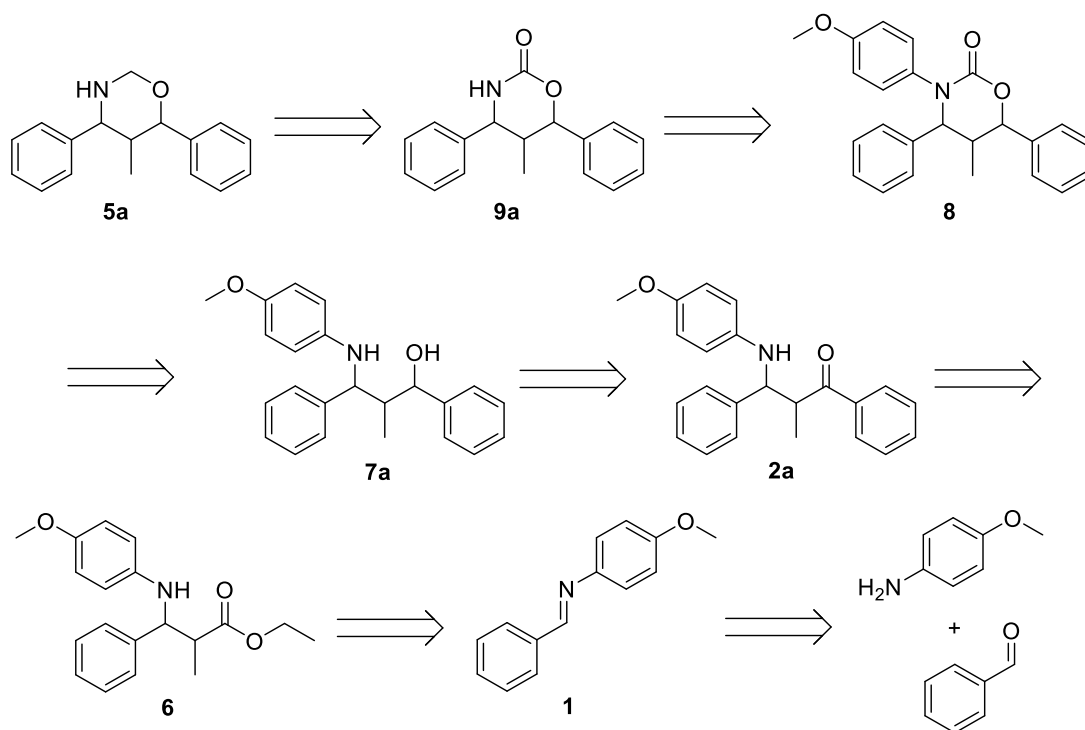
Evaluar la versatilidad y el alcance de las reacciones involucradas, mediante la modificación de condiciones experimentales y la incorporación de diferentes sustratos o reactivos.

Establecer la viabilidad de la metodología desarrollada para su posible aplicación en la síntesis de compuestos análogos con potencial actividad antineoplásica.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

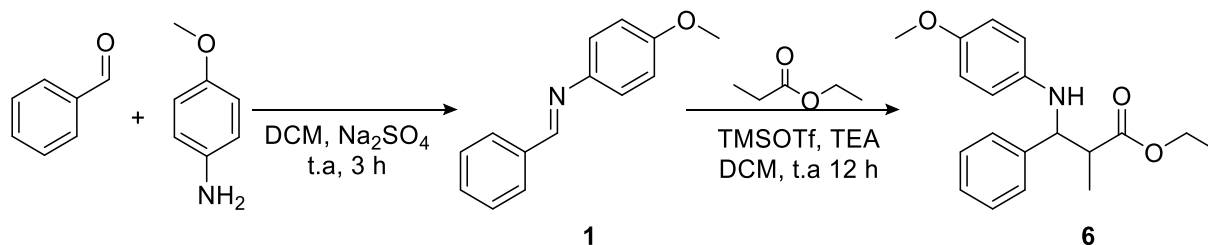
Con base en los antecedentes presentados, el análisis retrosintético para la obtención del heterociclo oxazinano se orientó hacia la **estrategia a**, por dos razones principales. En primer lugar, las estrategias alternativas fragmentaban aún más el anillo, lo que complicaría la síntesis. Además, se ha reportado que un ligero exceso de formaldehído puede inducir la dimerización del oxazinano, lo que representaría un desafío práctico al intentar mitigar esta reacción secundaria. En segundo lugar, el aminoalcohol requerido como precursor para la síntesis mediante la **estrategia a** puede obtenerse a través de una reacción de Mannich partiendo de una imina aromática, lo cual representa una alternativa más viable tanto desde el punto de vista práctico como económico. En particular, se tenía interés en trabajar con la *N*-(4-metoxifenil)-bencilimina, una materia prima cuya síntesis se tiene bien establecida y cuya versatilidad se ha explorado ya en trabajos anteriores.<sup>36</sup>

Se evaluaron diversas estrategias retrosintéticas para conectar dicha materia prima con la obtención de un oxazinano específico. Como ruta preliminar, se propuso la que se muestra en el Esquema 19, estableciendo inicialmente el compuesto **5a** como la molécula objetivo.



Esquema 19. Retrosíntesis preliminar de trabajo.

Como se muestra en el Esquema 20, los compuestos *p*-anisidina y benzaldehído, ambos comercialmente disponibles, se utilizaron como materiales de partida para la síntesis de la imina **1**. Para ello, se disolvió la arilamina en DCM anhidro en presencia de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  como desecante, seguido de la adición del aldehído. Tras una purificación por cromatografía *flash* y posterior filtración de los cristales, se obtuvo el compuesto **1** con un rendimiento del 51%.



Esquema 20. Síntesis de 3-((4-metoxifenil)amino)-3-fenil-2-metilpropanoato de etilo **6**.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **1** (figura 5), muestra una señal simple a 8.26 ppm, correspondiente al protón unido al carbono  $sp^2$  directamente unido al nitrógeno

de la imina. Las señales en el intervalo de 7.73 a 7.26 ppm se asignan a los protones aromáticos pertenecientes al benzaldehído, mientras que las señales dobles en 7.08 y 6.74 ppm corresponden a los protones aromáticos de la anisidina. Finalmente, la señal del grupo metoxi se detecta a 3.57 ppm.

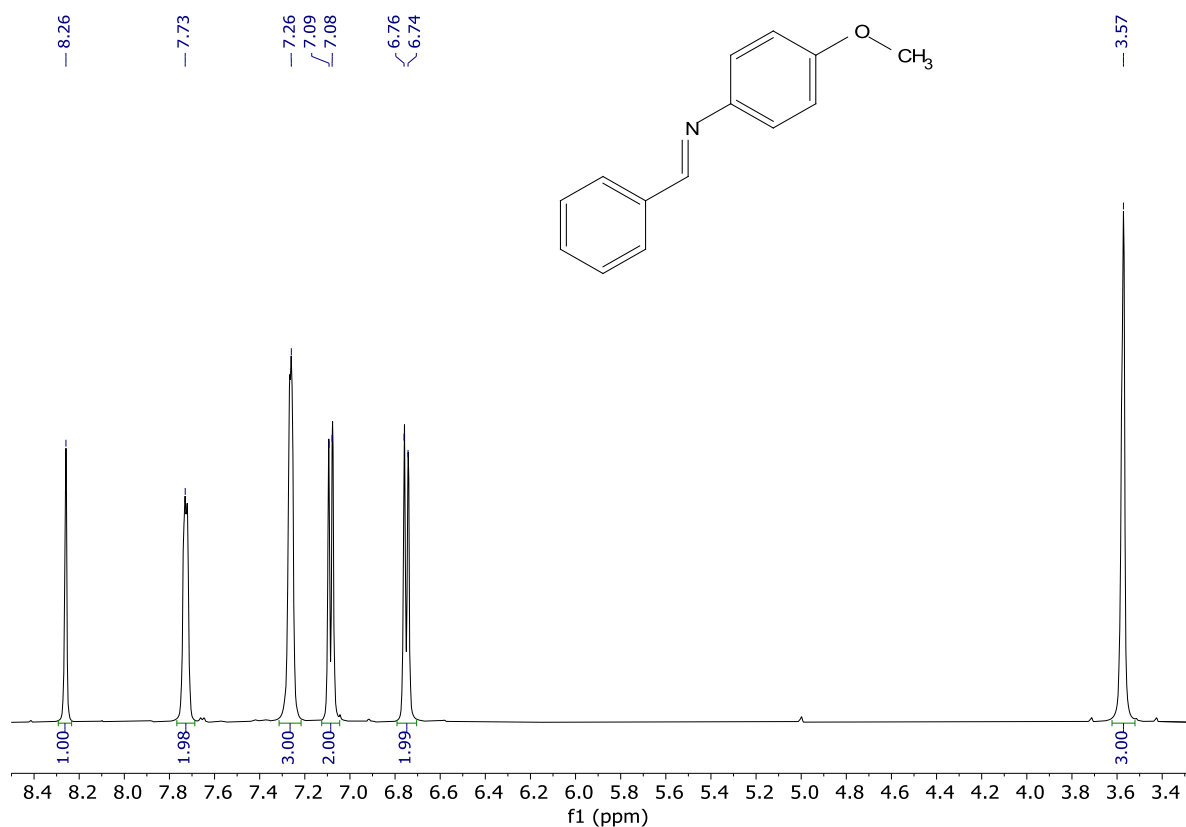


Figura 5. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz del compuesto 1.

La imina **1** resultaba de interés para explorar acoplamiento con ésteres alifáticos. Por ello, se sometió a una reacción de Mannich con una modificación tipo Mukaiyama, lo que permitió su acoplamiento con propanoato de etilo, obteniéndose una mezcla diastereomérica del compuesto **6** con un rendimiento del 56.5%. Los diastereoisómeros resultaron inseparables por cromatografía en columna. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **6** (figura 6) muestra las señales esperadas para la mezcla de los diastereoisómeros. En la región de 7.33 a 7.20 ppm, se observan las señales

correspondientes a los protones aromáticos del fenilo. Las señales dobles del *p*-metoxifenilo provenientes de cada par de estereoisómeros aparecen en 6.68, 6.66, 6.50 y 6.48 ppm. Las señales dobles a 4.64 y 4.43 ppm se asignan a los protones asimétricos N-CH, mientras que los protones Me-CH se observan como señales quintuples a 2.92 y 2.81 ppm. Las señales simples de los grupos metoxi se detectan en 3.68 y 3.67 ppm, mientras que los grupos etilo generan un conjunto de señales complejas en la región de 1.18 a 1.12 ppm, donde también se encuentran las señales correspondientes al grupo metilo alfa al carbonilo, con una integración total de 12 protones. Finalmente, los protones metileno aparecen superpuestos en una señal compleja a 4.10 ppm.

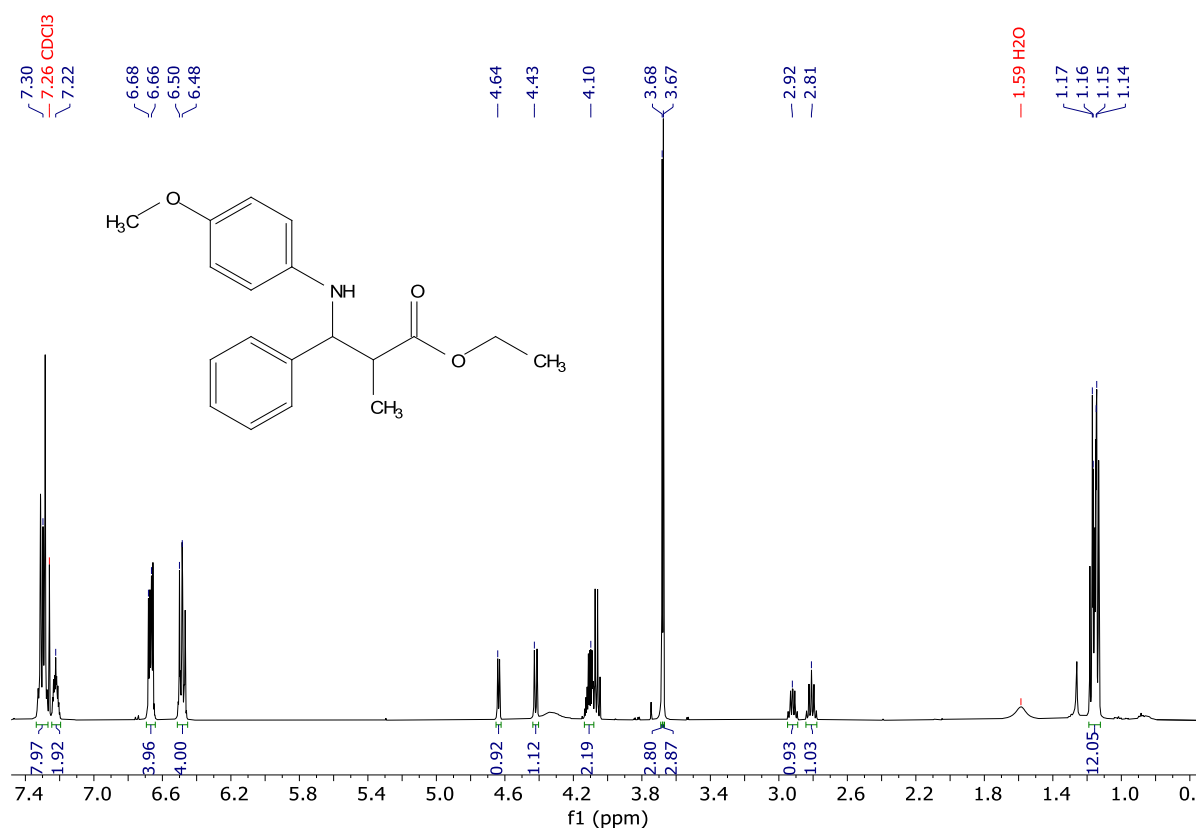


Figura 6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz del compuesto **6**.

El producto obtenido se reservó para efectuar pruebas de actividad biológica. Se entregó una muestra del compuesto **6** al Instituto Universitario de Bio-Orgánica

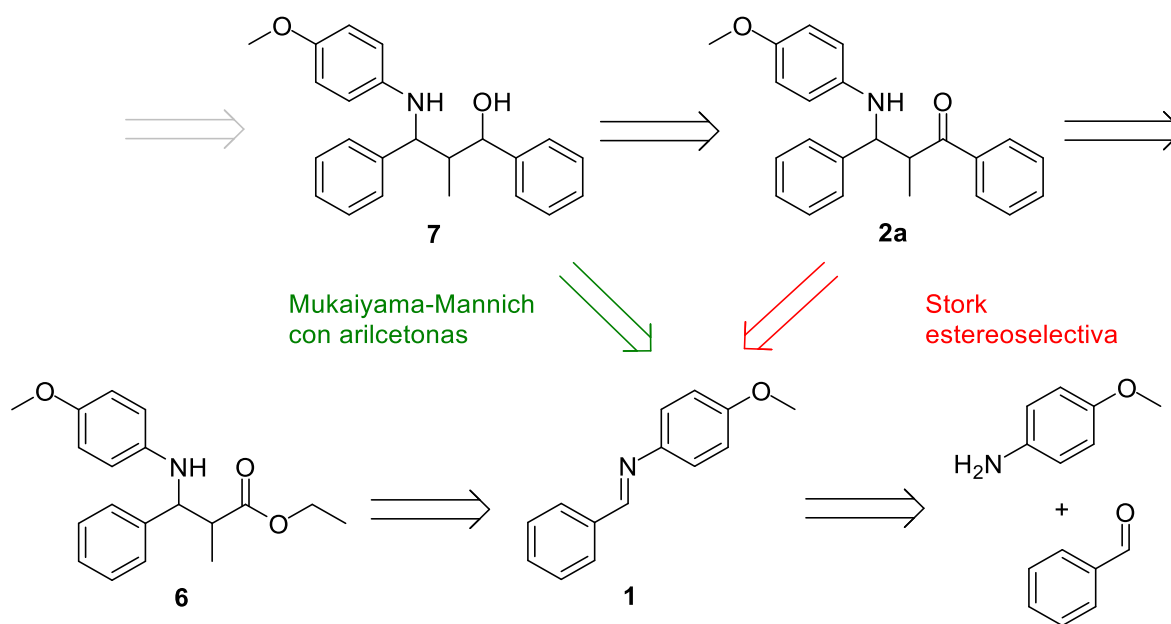
Antonio González en Canarias, España, el cual realizó ensayos de inhibición de crecimiento celular sobre seis cepas de células tumorales. Las GI50 y las SD se resumen en la tabla 1.

<i>Línea celular</i>	<i>GI50 (M)</i>	<i>SD</i>	<i>#Exp</i>
A549	$4.7 \times 10^{-5}$	$6.0 \times 10^{-6}$	2
HeLa	$3.7 \times 10^{-5}$	$4.1 \times 10^{-6}$	3
MIA PaCa-2	$4.5 \times 10^{-5}$	$6.0 \times 10^{-6}$	3
SW1537	$6.9 \times 10^{-5}$	$7.9 \times 10^{-6}$	3
T-47D	$4.4 \times 10^{-5}$	$6.6 \times 10^{-6}$	3
WiDr	$4.6 \times 10^{-5}$	$5.6 \times 10^{-6}$	3

*Tabla 1. Resultados de ensayos in vitro de la inhibición de crecimiento celular del compuesto 6 sobre diferentes cepas celulares.*

Los datos mostraron una actividad antiproliferativa moderada, siendo HeLa la línea celular más sensible al compuesto **6**, seguida de T-47D y MIA PaCa-2.

Durante la búsqueda de condiciones óptimas para el intercambio de grupo funcional (IGF) de **6** con el fin de obtener **2a**, se replanteó la retrosíntesis y se exploraron dos rutas alternativas (Esquema 21).

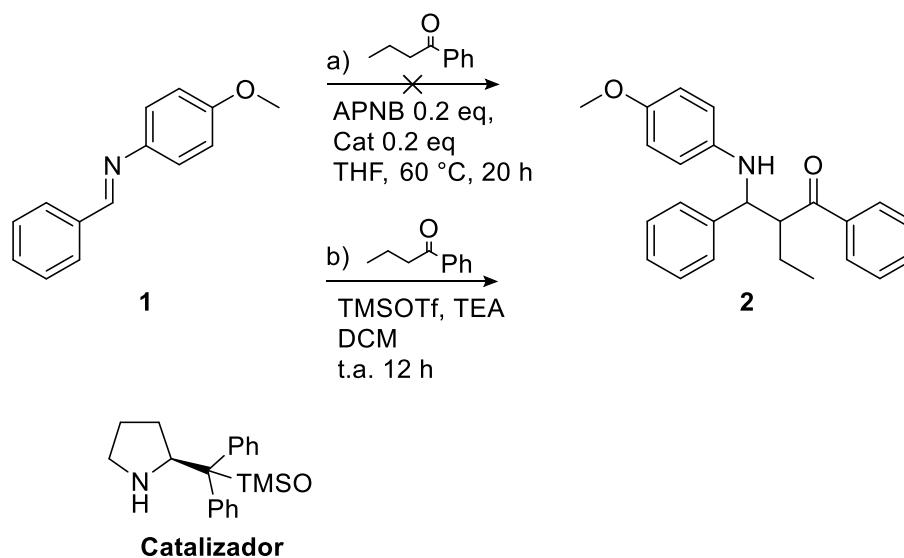


Esquema 21. Replanteamiento de la retrosíntesis.

La primera propuesta consistió en aplicar condiciones de tipo Stork sobre la imina **1**, lo que permitiría la inclusión de un inductor quiral, abriendo la posibilidad de lograr una síntesis enantioselectiva. La segunda ruta mantuvo el enfoque de la reacción de Mannich modificada, pero sustituyendo el éster por la arilcetona homóloga. Esta vía resultaba prometedora, ya que se han reportado altos rendimientos para diversas aminocetonas estructuralmente similares a **2a**, y su posterior reducción podría realizarse sin necesidad de aislar el intermediario.

Para validar esta segunda estrategia, se llevó a cabo un ensayo preliminar en el que la imina **1** fue tratada con acetofenona bajo condiciones tipo Mukaiyama-Mannich. Posteriormente, se extrajo el crudo de reacción con diclorometano (DCM), se eliminó el disolvente al vacío y se procedió a una reducción con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) en metanol. Como se discutirá más adelante, aunque esta ruta era viable desde el punto de vista sintético, su ventaja relativa se vio disminuida por ciertos desafíos experimentales.

Ambas rutas requerían el uso de propiofenona, un reactivo no disponible comercialmente. Para evitar retrasos, se optó por sustituirlo con butirofenona, un análogo estructural de mayor disponibilidad. Los ensayos realizados demostraron que la vía de síntesis mediante la reacción de Stork no fue efectiva bajo las condiciones exploradas. En contraste, la reacción tipo Mukaiyama-Mannich permitió la obtención del compuesto **2** con un rendimiento del 56% y un exceso diastereomérico del 45.16% (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis del compuesto **2**, a) ensayo vía reacción de Stork con un catalizador quiral, b) ensayo vía reacción de Mukaiyama-Mannich.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **2** (figura 7) mostró un conjunto complejo de señales en la región de 7.96 a 6.42 ppm, correspondientes a los protones aromáticos de los diastereoisómeros. Los protones asimétricos N-CH aparecen como señales dobles en 4.70 y 4.60 ppm, mientras que los protones asimétricos del Et-CH se superponen en una señal ubicada en 3.84 ppm. Las señales de los grupos metoxilo se detectaron a 3.68 y 3.66 ppm, mientras que los grupos etilo en la posición 2 se observan como cuatro señales múltiples en 2.11, 1.96, 1.76 y 1.63 ppm, que corresponden a los protones diastereotópicos del metileno, y dos señales triples en 0.92 y 0.80 ppm, que corresponden a los protones metilo.

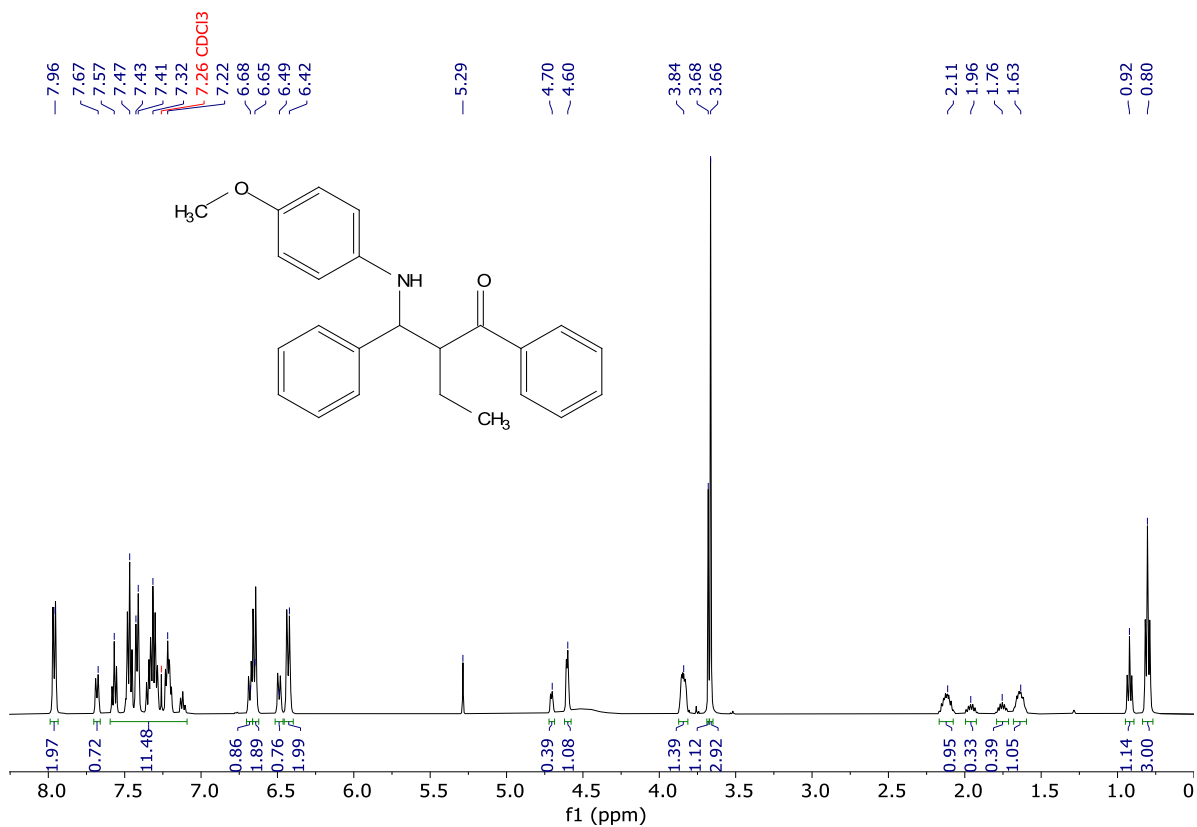


Figura 7. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz del compuesto **2**.

Una vez obtenido el compuesto **2**, se procedió a su reducción. Para ello, se disolvió en etanol con una pequeña cantidad de acetato de etilo para mejorar su solubilidad y se redujo con NaBH<sub>4</sub>. El producto resultante, el aminoalcohol **7**, se obtuvo como una mezcla de los diastereoisómeros esperados. En la figura 8 se muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H del producto crudo después de la eliminación de disolventes.

Para facilitar la asignación estructural del compuesto **7**, las señales correspondientes a posiciones homólogas se integraron de forma conjunta. En la región de 7.35 a 6.97 ppm, se observan las señales correspondientes a los anillos aromáticos, mientras que los protones del grupo *p*-metoxifenilo (PMP) aparecen entre 6.63 y 6.34 ppm. Los protones quirales N-CH se encuentran en el intervalo de 4.86 a 4.72 ppm, los protones asimétricos de la posición 1 se detectan entre 4.57 a 4.40 ppm. Por otro lado, los

protones asimétricos de la posición 3 se ubican en la región de 2.15 a 1.84 ppm, mientras que los grupos metoxilo se presentan como señales simples entre 3.56 a 3.50 ppm. Los metilenos diastereotópicos se encuentran en el intervalo de 1.69 a 1.23 ppm y finalmente, los grupos metilo se muestran como señales triples en la región de 0.83 a 0.40 ppm.

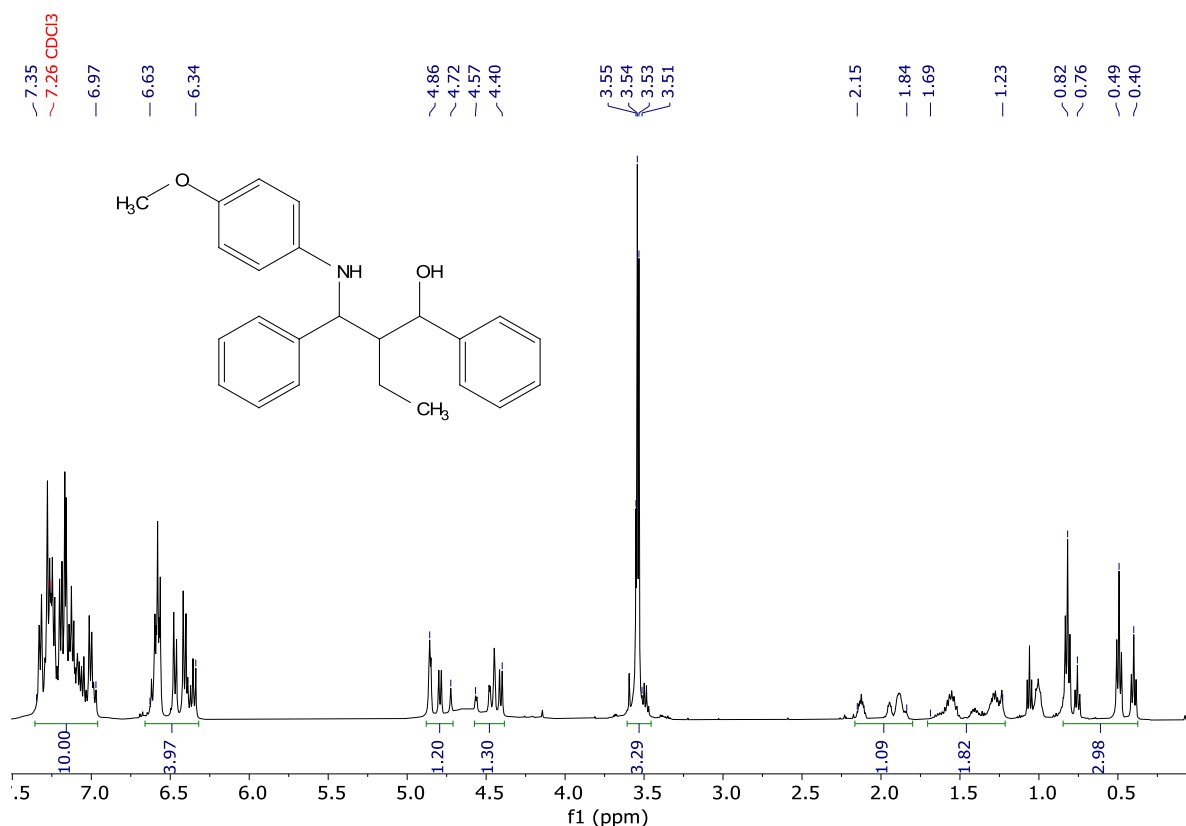
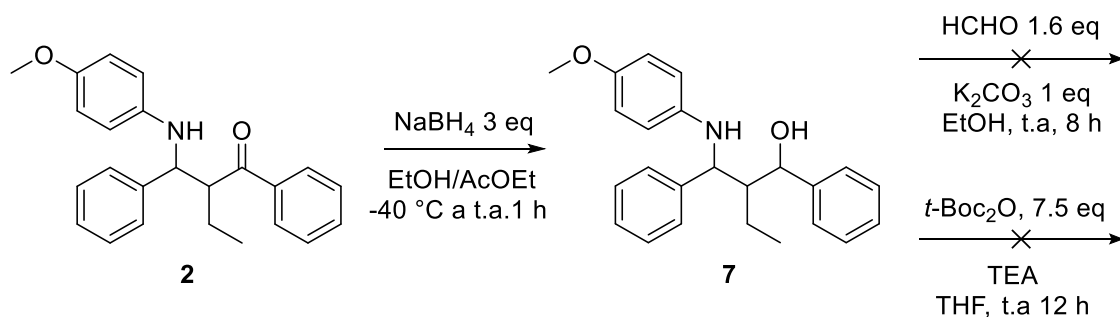


Figura 8. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz del compuesto 7.

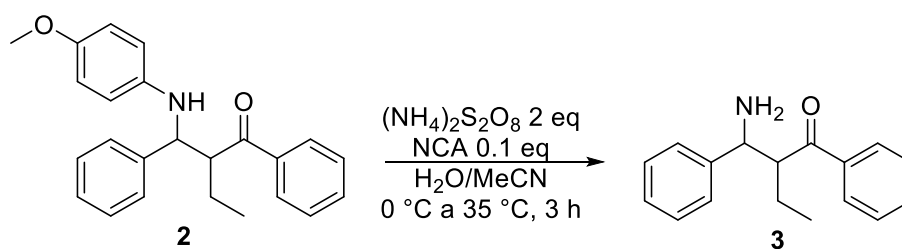
Para evaluar su reactividad, el compuesto **7** se sometió a condiciones de ciclación intramolecular con el objetivo de formar la oxazina **3**, siguiendo un procedimiento basado en el uso de formaldehído como agente de condensación. El protocolo consistió en disolver el aminoalcohol en etanol y añadir una solución de carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y formaldehído al 40%. Adicionalmente, se intentó proteger el grupo amino mediante la adición del grupo *t*-Boc. Sin embargo, ninguno de los ensayos condujo a resultados positivos (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis de **7** y ensayos de ciclación y protección con *t*-Boc.

El comportamiento inerte del compuesto **7** bajo las condiciones de reacción probadas se atribuye al impedimento estérico considerable generado por el grupo *p*-metoxifenilo (PMP) unido al grupo amino. Además, la deslocalización del par de electrones del nitrógeno mediante resonancia con el sistema  $\pi$  del anillo aromático disminuye significativamente su carácter nucleofílico.

Ante esta limitante, el siguiente paso lógico fue eliminar el grupo *p*-metoxifenilo (PMP) enlazado al grupo amino. Para lo cual, se empleó un método de oxidación con persulfato de amonio catalizado con NCA (Esquema 24).



Esquema 24. Oxidación de **2** a condiciones estándar.

Sin embargo, los primeros intentos produjeron rendimientos prácticamente indetectables, recuperándose en cada experimento menos de la mitad del aducto inicial. El resto de la materia prima se degradaba, se perdía durante la extracción o en la purificación por columna cromatográfica. Dado que estos resultados eran poco favorables, se realizó una serie de modificaciones con el objetivo de incrementar el rendimiento de la reacción (tabla 2).

El procedimiento, de acuerdo con el de referencia, involucra realizar una disolución de **2** en acetonitrilo, enfriar la solución a 0 °C y adicionar por goteo una disolución acuosa de persulfato de amonio y NCA. Al término de la reacción se realiza una serie de lavados con DCM, la fase acuosa se basifica con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M y se le realiza una extracción con DCM para obtener el producto. Se planteó la hipótesis de que el bajo rendimiento inicial podría deberse a la limitada solubilidad del compuesto **2** en acetonitrilo. Por ello, se exploraron otros disolventes con mayor afinidad con el aducto, miscibles en agua, y fácilmente eliminables. Entre los evaluados, se seleccionó el 1,4-dioxano, con el cual se repitieron los ensayos.

<b>Aducto 2</b> <b>(eq)</b>	<b>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub></b> <b>(eq)</b>	<b>CAN</b> <b>(eq)</b>	<b>Disolvente</b>	<b>t (h)</b>	<b>Resultado</b>
<b>1</b>	2	0.1	MeCN	3	●
	2	0.1	MeCN	1	●
	1	0.1	MeCN	3	●
	1	0.1	MeCN	1	●
	2	---	MeCN	3	●
	---	0.1	MeCN	3	●
	1	0.1	1,4-Dioxano	1	●
	1	0.1	1,4-Dioxano	3	●
	1.5	0.1	1,4-Dioxano	1	●
	1.5	0.1	1,4-Dioxano	3	●

Tabla 2. Condiciones de reacción probadas para optimizar la remoción de PMP sobre 0.2 g del compuesto **2** por ensayo. ●: se observa remoción de PMP, ●: no hay reacción, ●: el sustrato se descompone.

Si bien algunas condiciones demostraron una mejora en cuanto a la disminución de pérdidas de la materia prima por descomposición, los rendimientos solo fueron ligeramente mejores, con un promedio del 2.2%. Uno de los principales inconvenientes experimentales fue la solidificación del 1,4-dioxano a 0 °C, lo que impidió realizar la adición de la disolución oxidante a baja temperatura. Como consecuencia, en los ensayos donde se utilizó este disolvente, la adición tuvo que llevarse a cabo a temperatura ambiente.

En la figura 9 se representa el espectro de una de las muestras obtenidas, compuesta por los dos pares de enantiómeros del compuesto **3**. En la región de 8.02 a 7.10 ppm, se observa un complejo de señales correspondientes a los protones aromáticos, destacando la separación de las señales dobles en 8.01 y 7.80, atribuidos a los protones aromáticos orto con respecto al carbonilo. Los protones asimétricos del N-CH aparecen como señales dobles en 4.33 y 4.30, mientras que los protones asimétricos Et-CH se observan como una señal múltiple a 3.73 ppm. Por otro lado, los protones diastereotópicos de los metilenos se identifican en forma de señales múltiples en 1.99, 1.76, 1.59 y 1.38 ppm y los metilos aparecen como señales triples en 0.82 y 0.69 ppm.

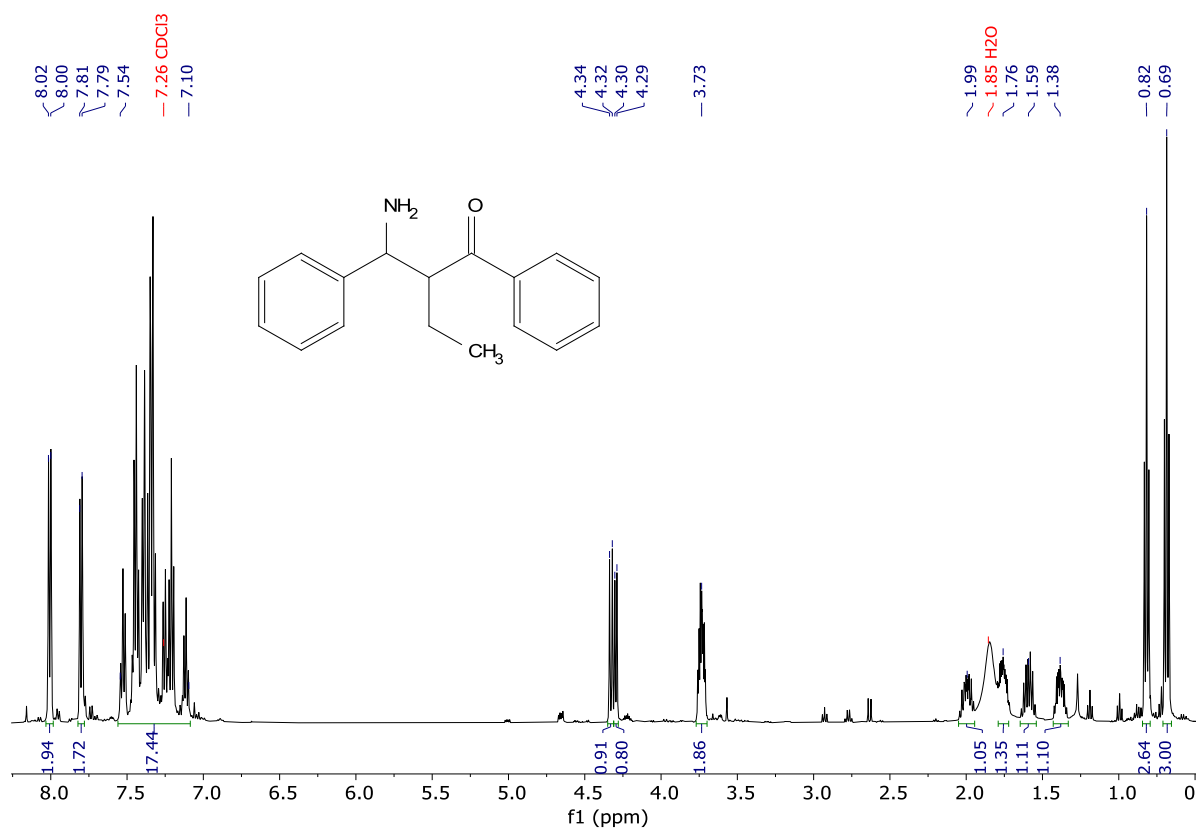


Figura 9. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz de una muestra del compuesto **3**.

Para optimizar el proceso, se realizaron una serie de reacciones con 2 g del compuesto **2**, utilizando una mayor cantidad de acetonitrilo hasta lograr la disolución completa

del sustrato y aumentando la cantidad del oxidante a 2 equivalentes. A diferencia del procedimiento de referencia, en esta serie de ensayos se omitieron los lavados con diclorometano (DCM) y no se basificó la fase acuosa con carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), lo que permitió obtener un rendimiento del 10.02% y un exceso diastereomérico del 5.82% tras la purificación por cromatografía. A diferencia de los compuestos asimétricos obtenidos en ensayos previos, los diastereoisómeros del compuesto **3** presentaron una diferencia en el factor de retención (f.r.) en cromatografía en capa fina (CCF) lo suficientemente amplia como para intentar su separación por columna. En la figura 10, se presentan las fracciones obtenidas en este proceso.

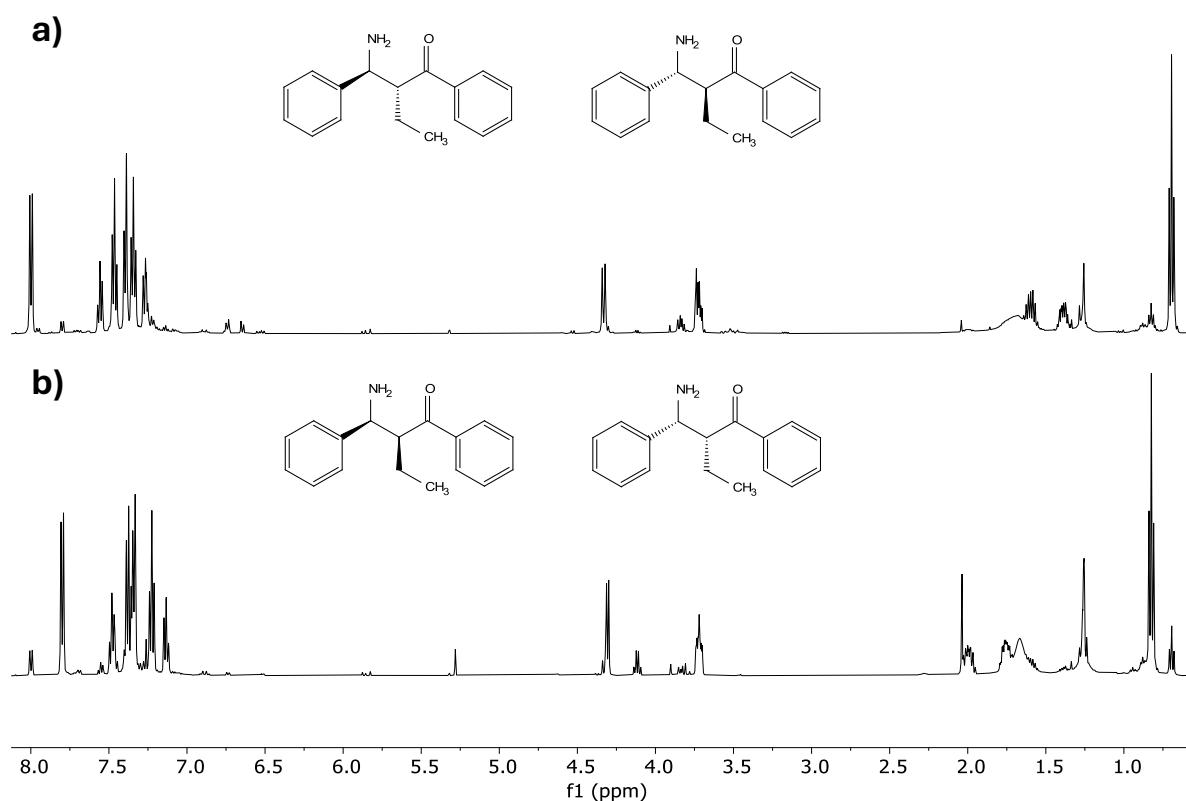


Figura 10. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz de las fracciones del compuesto **3**. **a)** fracción mayoritaria, compuesta por los enantiómeros *anti*, **b)** fracción minoritaria, que contiene al par de enantiómeros *sin*.

El análisis de las constantes de acoplamiento mostró, para el caso de la fracción mayoritaria **3a**, un valor de  $J = 9$  Hz para la interacción entre los protones asimétricos  $\text{N-CH-CH-CO}$ , consistente con una configuración relativa *anti* entre sí. Por otro lado,

en la fracción minoritaria **3b** se encontró un valor de  $J = 6.9$  Hz para el mismo tipo de interacción, lo cual implica una configuración relativa *sin* entre este par de protones (figura 11).

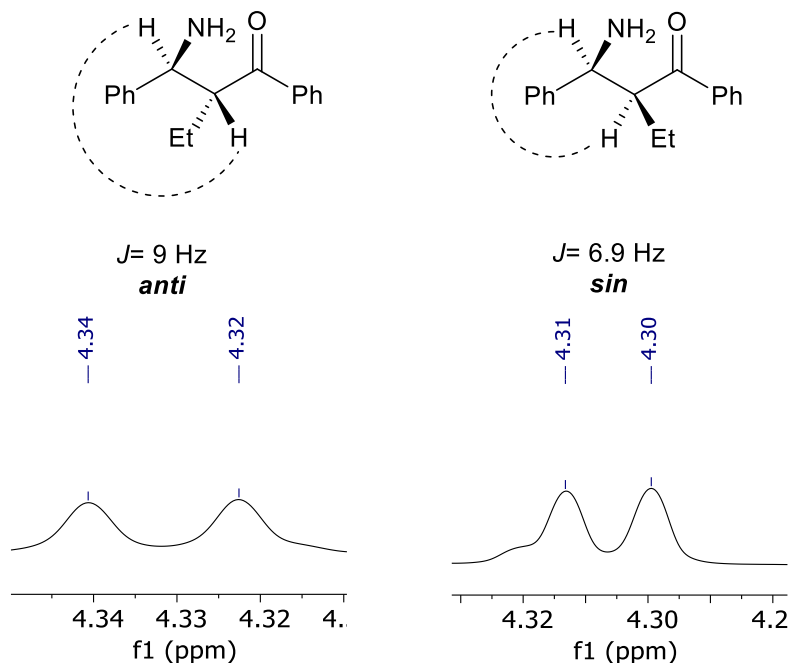


Figura 11. Configuración relativa entre los protones asimétricos de las fracciones del compuesto **3**. Se muestran los valores de  $J$  junto con las expansiones de las correspondientes señales del protón N-CH

Aunque la resolución de los diastereoisómeros fue adecuada, la cantidad disponible del compuesto **3** era limitada y, aunado al hecho de que se perdía parte de este por retención durante la separación, impulsó a la decisión de utilizar directamente en la siguiente etapa el producto crudo sin purificar, al igual que se hace en el procedimiento de referencia.

Se efectuó una última serie de intentos usando acetonitrilo hasta completa disolución del compuesto **2** (aprox. 150 mL), se usaron 2 equivalentes de oxidante y se realizaron los lavados con DCM, la basificación y la extracción obteniendo el mismo rendimiento, pero con la ventaja de no necesitar purificarlo por cromatografía, dado que los espectros del residuo se mostraron bastante limpios (figura 12). La relación diastereomérica fue de 56:44.

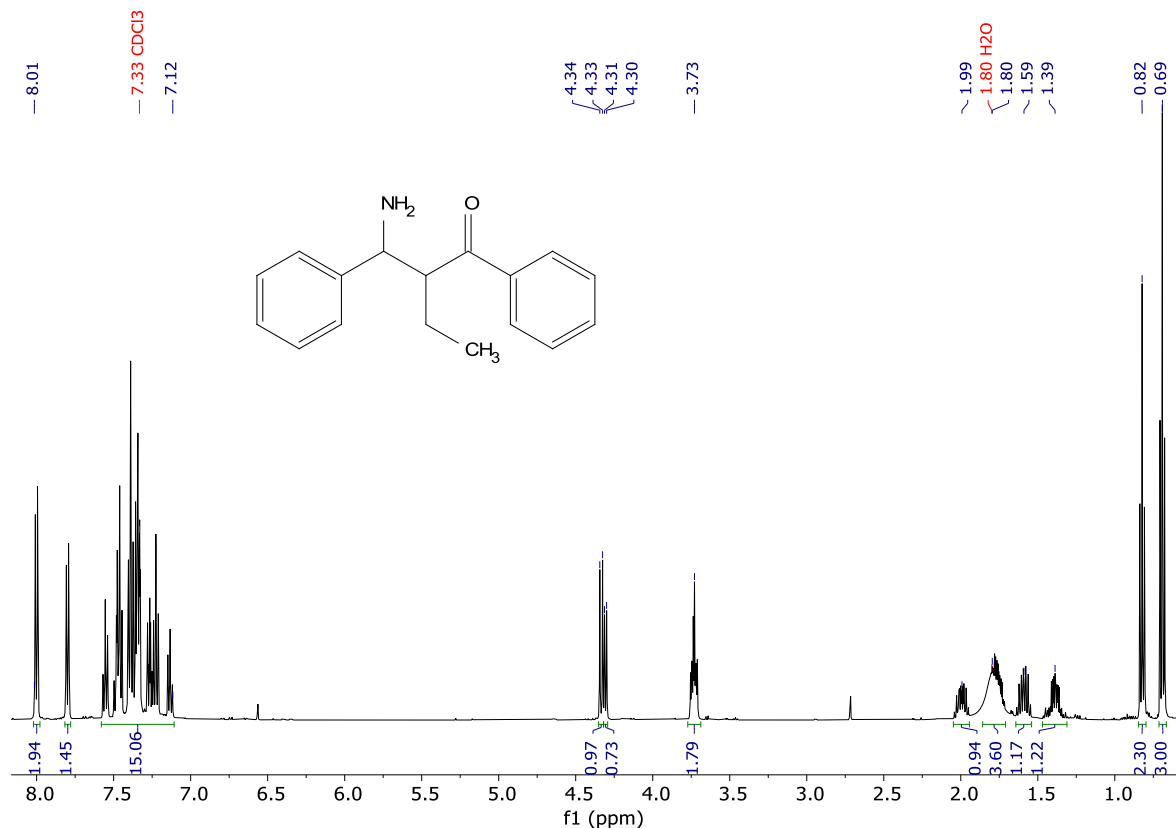
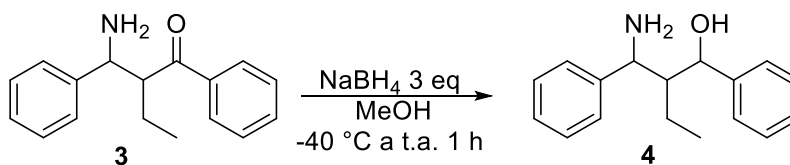


Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz del crudo del compuesto **3** obtenido con el último método

La reducción se realizó disolviendo el crudo en metanol, adicionando  $\text{NaBH}_4$  a  $0^\circ\text{C}$ , y permitiendo que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente bajo agitación durante una hora (Esquema 25). El crudo tenía la apariencia de un líquido pardo muy viscoso.



Esquema 25. Reducción de la aminocetona **3**.

Se tomó una alícuota de esta reacción para analizar su composición y se demostró por RMN  $^1\text{H}$  la presencia del aminoalcohol **4** como una mezcla de los diastereoisómeros,

en la figura 13 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto crudo después de la eliminación de disolventes. Para facilitar la asignación estructural del compuesto **4**, las señales correspondientes a posiciones homólogas se integraron de forma conjunta. En la región de 7.34 a 6.93 ppm se observan las señales correspondientes a los anillos aromáticos. Las señales del protón quiral O-CH se encuentran en el intervalo de 5.16 a 4.74 ppm, los protones asimétricos N-CH se detectan entre 4.31 a 3.99 ppm. Por otro lado, los protones asimétricos Et-CH se ubican en la región de 1.94 a 1.57 ppm. Los metilenos diastereotópicos del etilo se encuentran en el intervalo de 1.44 a 0.94 ppm y finalmente, los grupos metilo se muestran como señales triples en la región de 0.83 a 0.00 ppm.

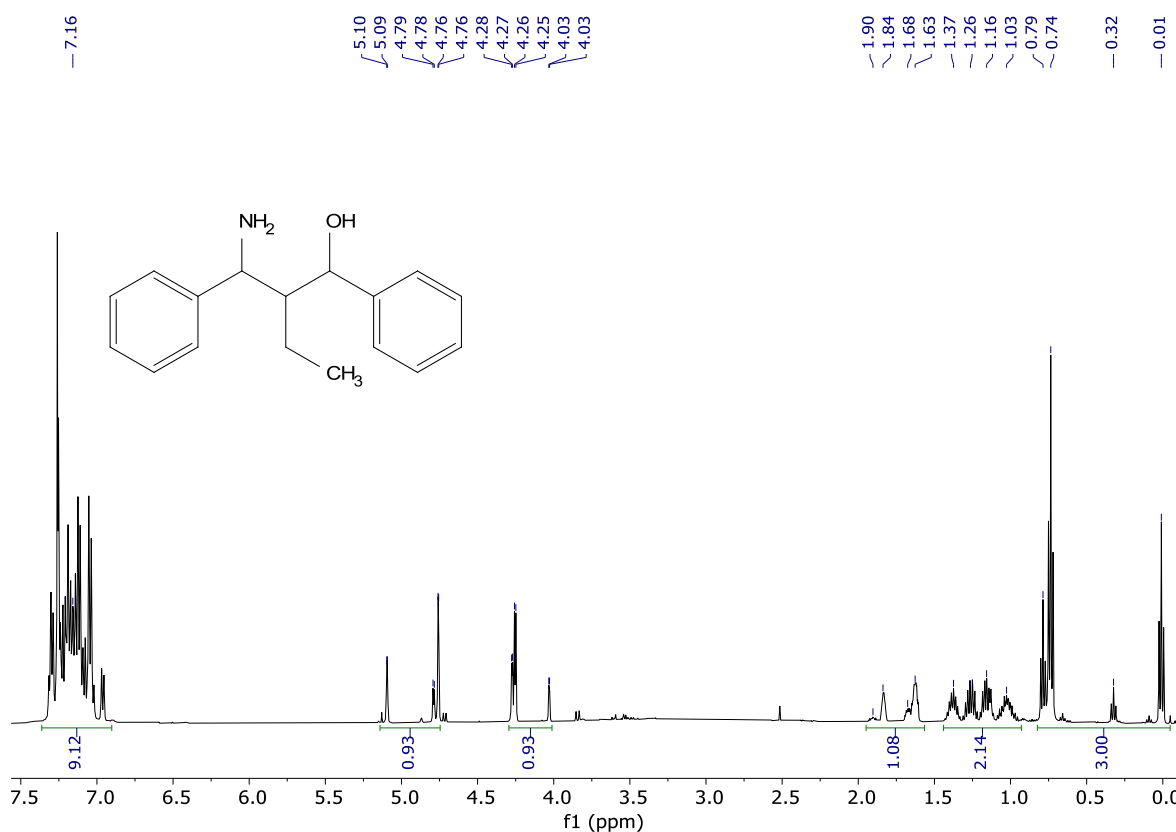


Figura 13 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz del compuesto **4**.

El análisis de las integrales mostró que la composición de los diastereoisómeros fue de 52:24:19:5, lo que evidencia que la reducción de la aminocetona se lleva a cabo con cierta estereoselectividad.

Estos resultados se pueden explicar a partir de un análisis conformacional de los estereoisómeros durante la etapa de reducción. En la figura 14 se representan los estereoisómeros del compuesto **3**, por simplicidad, se muestra únicamente un enantiómero de cada par de diastereoisómeros. Las respectivas proyecciones de Newman ubican los sustituyentes más voluminosos de cada carbono asimétrico en posición *anti*. Al convertir las proyecciones a conformaciones en silla de ciclohexano, donde una de las aristas corresponde a un puente de hidrógeno entre el oxígeno y uno de los protones del grupo amino, se observa con claridad la proquiralidad del carbonilo.

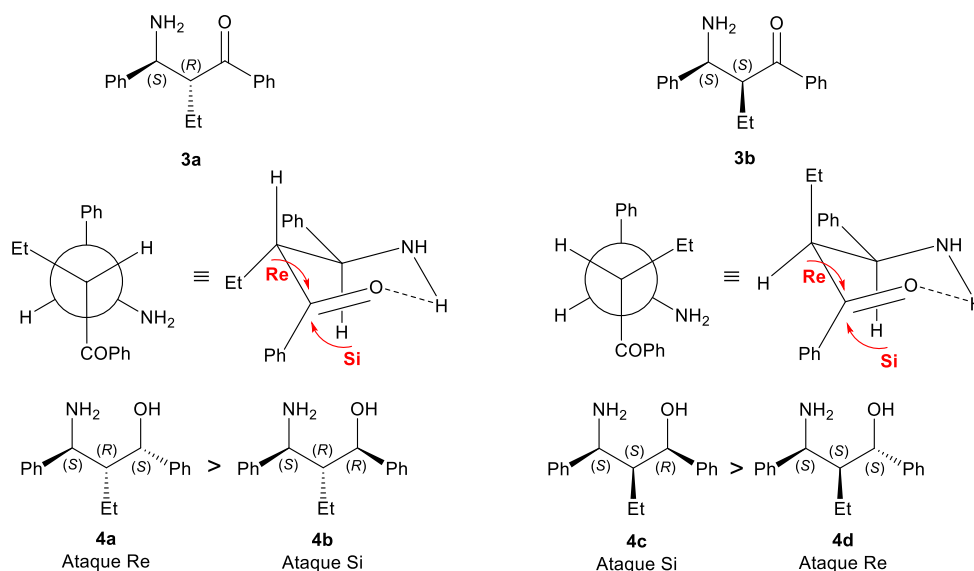


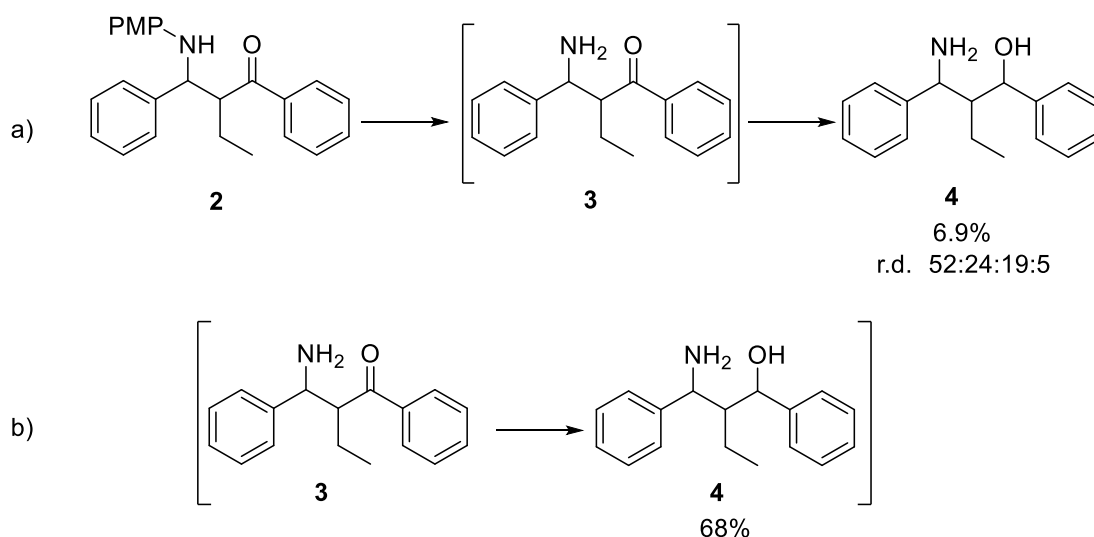
Figura 14. Análisis conformacional de los diastereómeros del compuesto **3** y los aminoalcoholes que se hipotetiza que se obtienen de sus reducciones respectivas. Se muestra solo uno de los enantiómeros de cada par para simplificar

Para el caso de **3a**, la conformación de silla es estable al mantener tanto al fenilo como al etilo en posición ecuatorial. Dado que el etilo se orienta hacia abajo, supone un

impedimento estérico sobre la cara *Si* del carbonilo, con la consecuencia de favorecer la formación del compuesto **4a** al someterlo a reducción. Para el compuesto **3b**, el etilo se ubica en posición axial impidiendo estéricamente la cara *Re* del carbonilo, lo que favorece la formación del compuesto **4c** durante su reducción.

Con base en el análisis realizado, tomando en cuenta la mayor estabilidad del conformero de **3a**, y la relación diastereomérica de la aminocetona, se hipotetiza que la composición de la mezcla de alcoholes es **4a**=52%, **4c**=24%, **4d**=19% y **4b**=5%.

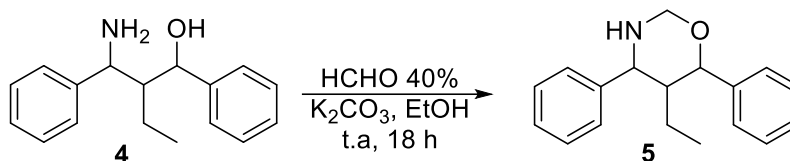
Dado que, al final, esta etapa se realizó sin aislar el compuesto **3**, el rendimiento de esta etapa fue del 6.9% a partir del número de moles del compuesto **2** empleado, por tanto, el rendimiento estimado de la reducción fue del 68%, (Esquema 26). No se le dio ningún tratamiento posterior al crudo y se usó inmediatamente para la siguiente reacción.



Esquema 26. a) Rendimiento de la obtención del compuesto **4** a partir de **2** en dos etapas, b) rendimiento de la reducción del compuesto **3** inferido a partir del real

Una vez obtenido el compuesto **4**, se disolvió en etanol absoluto y, bajo agitación a temperatura ambiente, se adicionó por goteo una mezcla compuesta de carbonato de

potasio disuelto en formaldehído al 40%. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. por 18 h (Esquema 27). Tras ese tiempo el crudo se diluyó en salmuera, se extrajo con DCM por triplicado, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó por placa preparativa obteniéndose dos fracciones (mayoritaria **5a**, minoritaria **5b**) en relación 3:1.



Esquema 27. Ciclación del aminoalcohol **4**

En la figura 15 se muestra el espectro de la fracción mayoritaria (**5a**). En la región de 7.24 a 7.70 ppm, se observa el conjunto de señales que corresponden a los protones aromáticos. Los protones diastereotópicos del metileno puente entre los heteroátomos se identifican en forma de dos señales dobles en 4.70 y 4.61 ppm. El protón O-CH aparece como una señal doble en 4.79 ppm con una constante de acoplamiento  $J = 3.0$  Hz, mientras que el protón asimétrico N-CH se observa como una señal doble a 4.29 ppm. El protón asimétrico Et-CH se identifica en el espectro como un multiplete en 2.18 ppm. Por otro lado, los protones diastereotópicos del etilo se identifican en forma de señales múltiples en 1.65 y 1.42 ppm y el metilo aparece como una señal triple en 0.87 ppm.

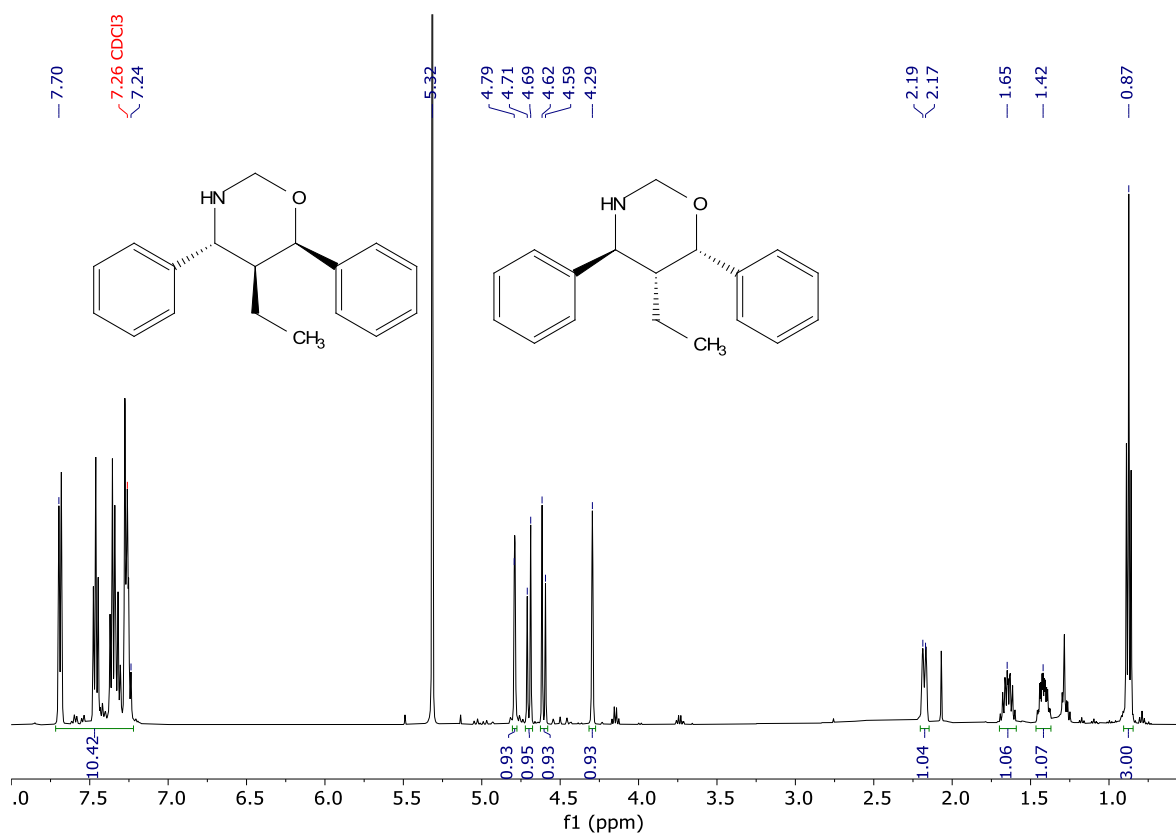
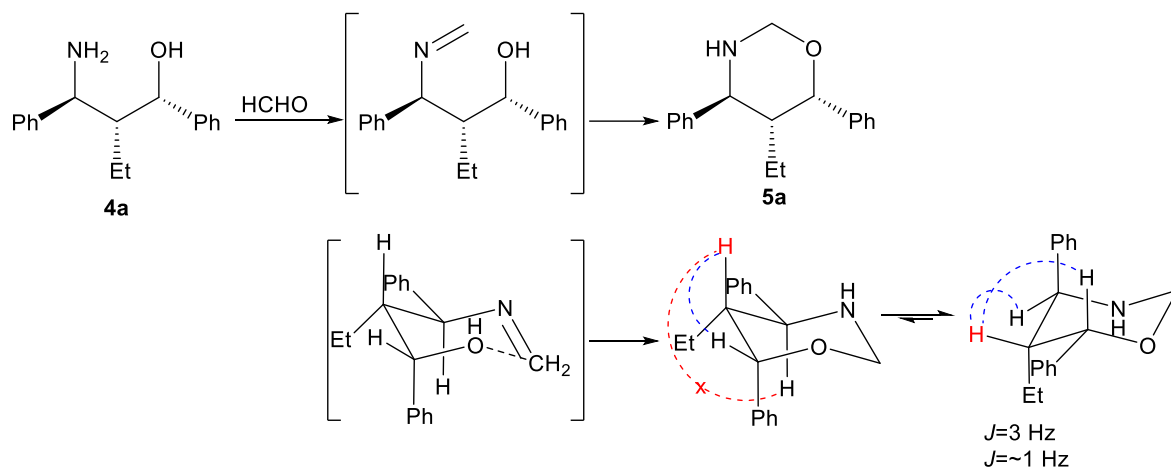


Figura 15. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 500 MHz del compuesto **5a**

De acuerdo con la hipótesis de la composición diastereomérica del aminoalcohol **4**, y analizando las constantes de acoplamiento de los protones asimétricos de la estructura del oxazinano **5a**, se infiere que se trata de la mezcla de enantiómeros *4S,5R,6S* y *4R,5S,6R*. Bajo las condiciones de reacción, el compuesto **4a** se convierte en la formilimina intermediaria, esta sufre un ataque nucleofílico intramolecular por el oxígeno del alcohol adyacente y se completa la ciclación. En el Esquema 28 se muestra el estado de transición de la ciclación de uno de los enantiómeros y la conformación en silla del producto.



Esquema 28. Análisis conformacional de la ciclación de **4a**. Se observa la conformación de silla del producto esperado, el protón asimétrico de la posición 5 se resalta en rojo, y los acoplamientos de este con los protones de las posiciones 4 y 6 se señalan con líneas punteadas

Los valores de las constantes de acoplamiento de los protones en las posiciones 4 y 6 con el protón de la posición 5, indican que sus posiciones relativas son *sin*. La conformación del compuesto **5a** más estable, teóricamente, debería tener el grupo etilo y uno de los fenilos en posición ecuatorial, no obstante, en esta configuración, el protón de la posición 4 se ubica en *anti* con respecto al de la posición 5. Para ubicar en *sin* a los protones involucrados, la estructura conformacional requiere posicionar al etilo en posición axial. Este conformero presenta varias repulsiones estéricas, tanto del etilo como del fenilo en axial. Una alternativa propuesta, es una conformación torcida (figura 16) en la que los sustituyentes se distribuyen en el espacio disminuyendo las repulsiones antes mencionadas.

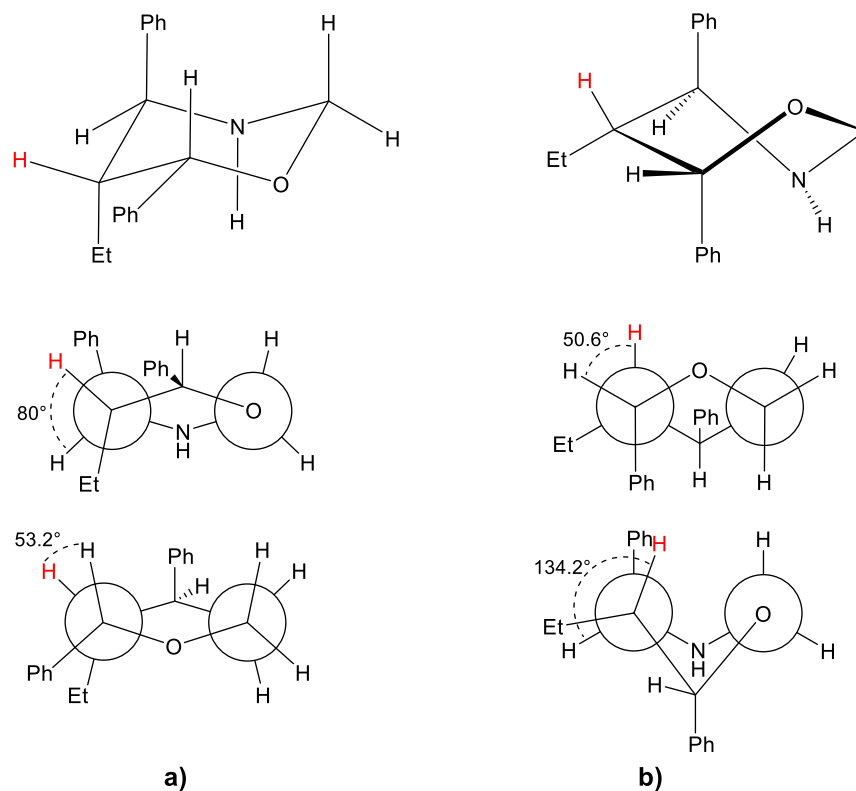


Figura 16. Conforméros del compuesto **5a**. a) conformación en silla, b) conformación torcida. Los ángulos diedrales se representan en su conformación de Newman. El protón de la posición 5 se distingue en rojo

En la figura 17 se muestra el espectro de la fracción menor (**5b**). En la región de 7.13 a 7.27 ppm, se observa el conjunto de señales que corresponden a los protones aromáticos. Los protones diastereotópicos del metileno puente entre los heteroátomos se identifican en forma de dos señales dobles en 4.90 y 4.52 ppm. El protón asimétrico de O-CH aparece como una señal doble en 4.85 ppm con una constante de acoplamiento de  $J = 2.3$  Hz, mientras que el protón asimétrico de N-CH se observa como una señal doble a 4.30 ppm con una constante de acoplamiento de  $J = 3.0$  Hz. El protón asimétrico de Et-CH se identifica en el espectro como un multiplete en 1.93 ppm. Por otro lado, los protones diastereotópicos del etilo se identifican en forma de señales múltiples en 1.23 y 0.78 ppm y el metilo aparece como una señal triple en 0.07 ppm.

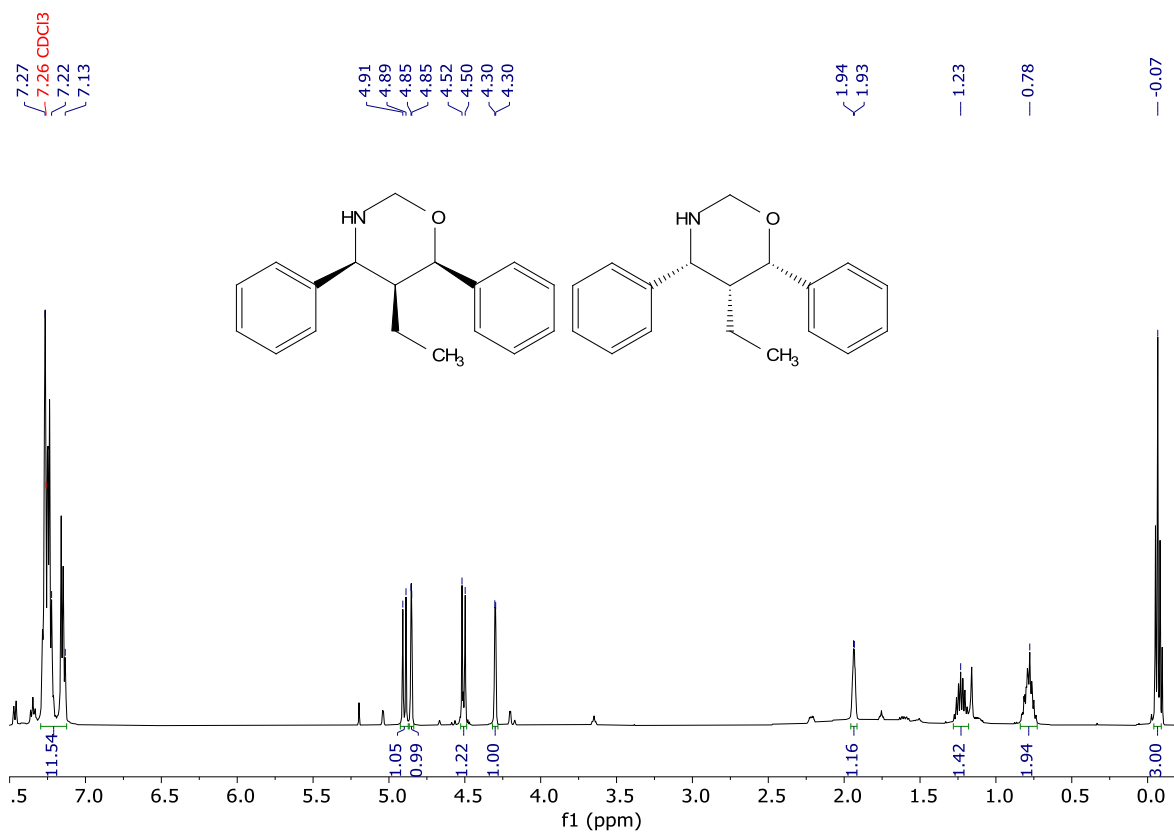
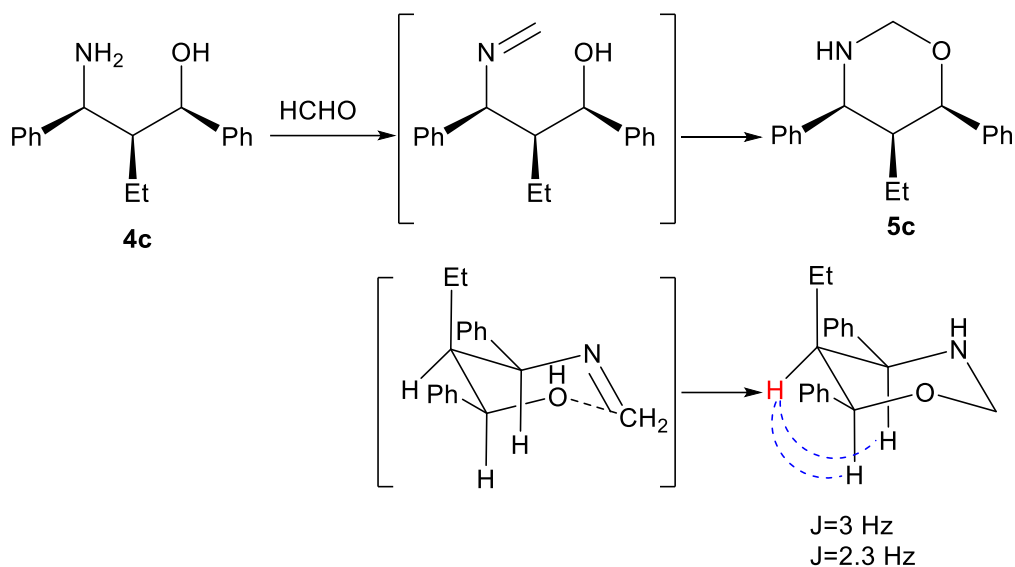


Figura 17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz del compuesto **5b**

Siguiendo el razonamiento que se usó para la fracción anterior, se plantea la hipótesis de que **5b** corresponde a la mezcla de enantiómeros  $4S,5S,6R$  y  $4R,5R,6S$ . La representación en conformación de silla muestra a los fenilos en posición ecuatorial minimizando las fuerzas de repulsión estérica entre ellos (Esquema 29). Aunque el grupo etilo se ubica en posición axial, en este conformero no hay hidrógenos axiales que interactúen estéricamente con él.



Esquema 29. Análisis conformacional de la ciclación de **4c**. Se observa la conformación de silla del producto esperado, el protón asimétrico de la posición 5 se resalta en rojo, y los acoplamientos de este con los protones de las posiciones 4 y 6 se señalan con líneas punteadas

A diferencia del caso de **5a**, las constantes de acoplamiento observadas concuerdan con las posiciones relativas de los protones asimétricos directamente en este conformero. En la figura 18 se muestran los ángulos diedrales entre los protones asimétricos. Los productos de ciclación de los compuestos **4b** y **4d** no fueron aislados.

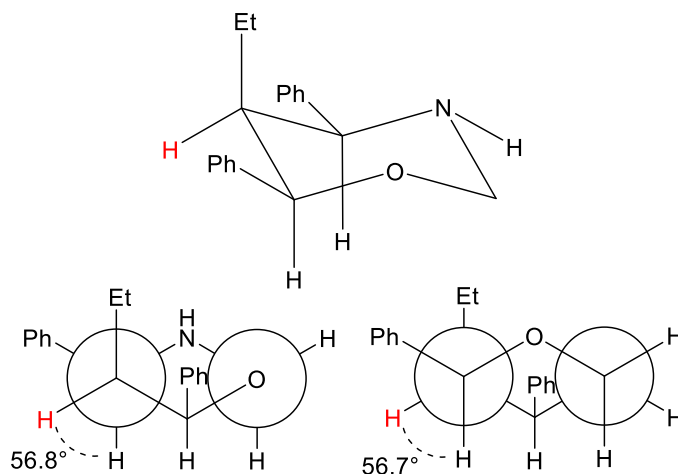


Figura 18. Conformación en silla del compuesto **5a**. Los ángulos diedrales se representan en su conformación de Newman. El protón de la posición 5 se distingue en rojo

## PERSPECTIVAS

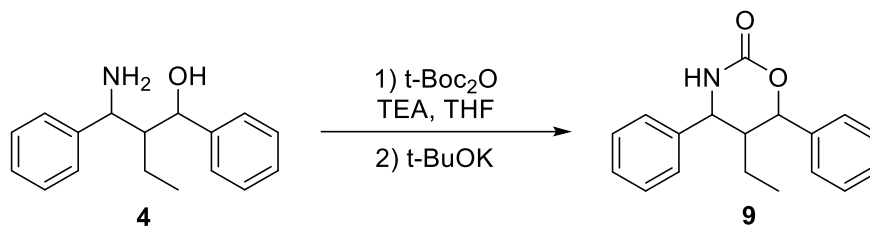
La investigación en materia farmacéutica es una actividad lejos de terminar, dada la incesante necesidad de nuevos fármacos para combatir las enfermedades más desoladoras que azotan a la humanidad.

Las enfermedades neoplásicas son una causa por la que es imprescindible innovar y actualizar las farmacoterapias disponibles.

La propuesta de síntesis aún necesita optimización en los rendimientos de algunas etapas, concretamente, mejorar la reacción de la oxidación aumentará considerablemente el rendimiento global de la ruta.

Con la ruta de síntesis establecida se espera obtener derivados con variaciones en los sustituyentes de las posiciones 4, 5 y 6 y realizar una biblioteca de compuestos listos para pruebas *in vitro* sobre varias líneas celulares tumorales.

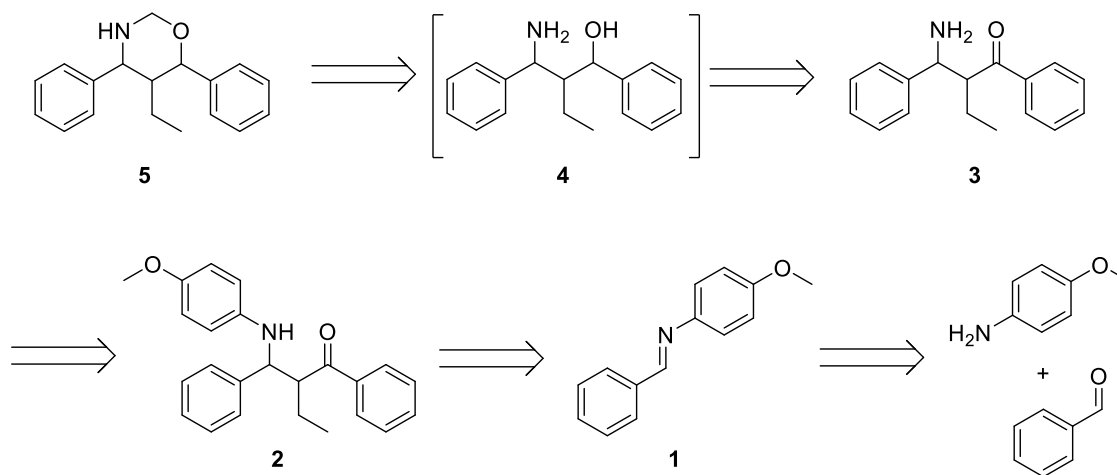
Aunque la presente tesis se enfocó en la obtención de un oxazinano polisustituído, entre las últimas etapas se vislumbró la posibilidad de obtener también la respectiva oxazinona **9** (Esquema 30). Dicha estructura podría tener interés farmacológico y sintético potencial en consonancia con los objetivos planteados, por lo que la exploración de su viabilidad, su actividad biológica y su reactividad se plantean como continuación tentativa a este trabajo.



Esquema 30. Posibles condiciones de ciclación del compuesto **4** para la obtención de oxazinonas

## CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de 2 pares de enantiómeros del 5-etil-4,6-difenil-1,3-oxazinano a partir de la *p*-anisidina y benzaldehído. Aunque el rendimiento fue bajo (0.5%), la ruta se acortó en tres pasos con respecto a la planteada al inicio, además se consiguió ahorrar etapas de purificación en varios de ellos.



Esquema 31. Ruta sintética final

Se realizó la caracterización de los productos por RMN. Se planteó una hipótesis para explicar los resultados obtenidos con base en la evidencia espectroscópica y el análisis conformacional de los compuestos. Aunque se demostró la obtención de los oxazinanos objetivos, y se propone una hipótesis basada en la evidencia recolectada, no se cuenta con los datos suficientes para determinar su configuración absoluta.

Se determinó la relación diastereomérica de los compuestos asimétricos a partir de la evidencia espectroscópica recabada. Se observó que la reducción del compuesto **3** se lleva a cabo de manera estereoselectiva.

Se confirmó que la metodología de la condensación Mukaiyama-Mannich se comporta de manera similar con ésteres y cetonas alifáticas de cadena corta. Se observó que, en el caso de la condensación de *p*-anisidina con propanoato de etilo, el rendimiento

disminuye con respecto al de la reacción con acetato de etilo que se usó como referencia en la bibliografía (con propanoato el rendimiento fue del 56.5%, mientras que el reportado con acetato fue del 80%). Con esta observación se prevé que la reacción con cetonas de cadena más larga seguirá esta tendencia. El uso de sustituyentes aromáticos muestra que sustituyentes voluminosos en las posiciones 4 y 6, si bien no propiciaron rendimientos altos, tampoco muestran impedimentos significativos de tipo estérico durante las etapas de la síntesis. Esto permite suponer que no habrá mayor problema si se prueban las condiciones de reacción de la ruta con materias primas de diferentes sustituyentes.

Se sintetizó un aminoéster con actividad antineoplásica moderada *in vitro*. Los datos muestran una ligera predilección sobre epitelomas, siendo HeLa la línea celular más sensible. Aunque la actividad anti proliferativa es austera, el compuesto es interesante como posible modelo para una línea de investigación de análogos con actividad antitumoral.

## Capítulo 2

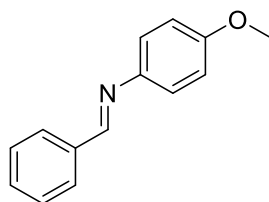
### PARTE EXPERIMENTAL

**Métodos experimentales generales:** Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno, empleando solventes secados químicamente y destilados a condiciones anhidras. Se utilizaron las técnicas estándar de introducción de reactivos mediante inyección por jeringa.

Los reactivos se adquirieron y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se monitorearon mediante CCF utilizando placas comerciales de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de la marca Merck. Para su revelado, se empleó una lámpara ultravioleta y una solución de ácido fosfomolibdico al 10% p/p en etanol absoluto. La purificación de productos por cromatografía en columna se llevó a cabo bajo presión, utilizando gel de sílice Macherey-Nagel 60 como fase estacionaria y mezclas de acetato de etilo y hexano en proporciones adecuadas como eluyentes.

Los espectros de Resonancia Magnética Nucleas (RMN) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se obtuvieron en un espectrómetro Bruker 500 MHz, empleando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente y TMS como referencia interna. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) con respecto al TMS, y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz. Para describir la multiplicidad de las señales en los espectros de <sup>1</sup>H se utilizaron las siguientes abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (dq) doble de cuádruple, (ddq) doble de doble de cuádruple, (t) triple, (q) cuádruple, (m) múltiple, (sa) señal ancha.

## Síntesis de la *N*-(4-metoxifenil)-bencilimina **1**

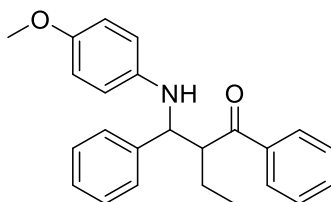


Se introdujeron 5.5 g (44.66 mmol, 1 eq) de *p*-anisidina (recién purificada por cristalización en HEX) en un matraz de balón seco con agitador magnético. Se purgó el sistema con N<sub>2</sub>, y posteriormente, se disolvió la *p*-anisidina inyectando 15 mL de diclorometano anhidro (DCM). A la solución resultante se le añadieron por goteo 5 mL (49.00 mmol, 1.1 eq) de benzaldehído y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. El crudo se purificó por cromatografía en columna (sílica 8 cm x 5 cm Ø, HEX), obteniéndose un líquido amarillo oleoso y viscoso que finalmente cristalizó en un sólido blanco brillante y ligeramente nacarado con un rendimiento del 51% (4.79 g, 22.67 mmol). p.f. = 74 °C.

RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.26 (1H, s, NH), 7.73 (2H, m, Ph), 7.26 (3H, m, Ph), 7.08 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ph), 6.75 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, Ph), 3.57 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 158.43 (C-O), 158.3 (C=N), 144.9 (Ph), 136.6 (Ph), 131.1 (Ph), 128.9 (Ph), 128.7 (Ph), 122.4 (Ph), 114.5 (CH<sub>2</sub>-N), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

## Síntesis de la 2(((4-metoxifenil)amino)(fenil)metil)-1-fenilbutan-1-ona **2**



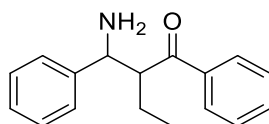
Se introdujeron 4 g (18.93 mmol, 1.2 eq) del compuesto **1** en un matraz de balón seco con agitador magnético. El sistema se purgó con N<sub>2</sub>, y posteriormente, el compuesto se disolvió inyectando 15 mL de diclorometano (DCM) anhidro mediante cánula. A la disolución resultante se le añadieron por goteo 2.4 mL (15.77 mmol, 1 eq) de butirofenona, seguido de la inyección de 2.64 mL (18.93 mmol, 1.2 eq) de trietilamina anhidra (TEA). Finalmente, se adicionaron 4.8 mL (26.81 mmol, 1.7 eq) de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. por 12 horas. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílica 8 cm x 5 cm Ø, 1:1 HEX:DCM), tras la eliminación del disolvente por vacío, se obtuvo un líquido amarillo oleoso y viscoso que precipitó en un sólido blanco, terroso y opaco, que corresponde a la mezcla de diastereoisómeros. Se obtuvo un rendimiento del 56% (3.32 g, 9.24 mmol) y un exceso diastereomérico (d.e.) del 45.16%, calculado a partir del espectro de RMN<sup>1</sup>H del crudo de reacción. p.f.=110 °C.

Mayoritarios RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): [0.80 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.63 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2.11 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3.66 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (1H, m, O=CCH), 4.60 (1H, d, NCH), 6.42 (2H, d, PMP), 6.65 (2H, d, PMP), 7.18-7.96 (10H, m, Ar). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 12.6 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (CHCO), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 60.0 (NCH), 114.5 (PMP), 114.8 (PMP), 127.1 (Ar), 127.3 (Ar), 128.3 (Ar), 128.7 (Ar), 128.8 (Ar), 133.4 (Ar), 137.5 (Ar), 141.6 (Ar), 141.9 (Ar), 152.1 (Ar), 203.0 (CO)].

Minoritarios RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): [0.92 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.76 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.96 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3.68 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (1H, m, O=CCH), 4.70 (1H, d, NCH), 6.49 (2H, d, PMP), 6.68 (2H, d, PMP), 7.18-7.96 (10H, m, Ar). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ

(ppm): 12.4 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 53.8 (CHCO), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 60.6 (NCH), 114.6 (PMP), 115.0 (PMP), 126.8 (Ar), 127.2 (Ar), 128.1 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 133.1 (Ar), 138.5 (Ar), 141.4 (Ar), 142.3 (Ar), 151.8 (Ar), 205.0 (CO)].

### Síntesis de 2-(amino(fenil)metil)-1-fenilbutan-1-ona **3**

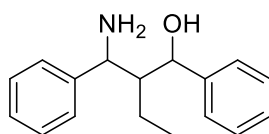


Se disolvieron 1.5 g (4.17 mmol, 1 eq) del compuesto **2** en 111 mL de MeCN en un matraz de balón con agitador magnético. A la disolución resultante, enfriada en baño de hielo, se le adicionó por goteo una disolución de 1.9019 g (8.33 mmol, 2 eq) de persulfato de amonio y 0.2284 g (0.41 mmol, 0.1 eq) de nitrato cérico amónico en 150 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a baño María hasta 35 °C manteniéndose en agitación por 3 horas. Posteriormente, el crudo se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con DCM (3 x 15 mL). La fase acuosa se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M hasta un pH de 8, se extrajo con DCM (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se obtuvo como un residuo aceitoso de color carmesí, correspondiente a la mezcla de diastereoisómeros, con un rendimiento del 10.02% (0.1059 g, 0.42 mmol) y una relación diastereomérica de 56:44 calculado a partir del espectro de RMN<sup>1</sup>H del crudo de reacción.

**3a**: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): [0.83 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.76 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2.10 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 3.73 (1H, m, O=CCH), 4.31 (1H, d, NCH), 7.14-7.81 (10H, m, Ar). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 12.0 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>), 55.6 (CHCO), 57.1 (NCH), 126.8 (Ar), 127.1 (Ar), 128.0 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 132.8 (Ar), 138.1 (Ar), 144.1 (Ar), 203.1 (CO)].

**3b**: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): [0.70 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (1H, m,  $\text{O}=\text{CCH}$ ), 4.33 (1H, d, NCH), 7.27-8.01 (10H, m, Ar). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 11.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CHCO}$ ), 58.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 127.2 (Ar), 127.5 (Ar), 128.3 (Ar), 128.6 (Ar), 128.6 (Ar), 133.0 (Ar), 138.7 (Ar), 144.2 (Ar), 205.1 (CO)].

### Síntesis de 2-(amino(fenil)metil)-1-fenilbutan-1-ol **4**



Se disolvieron 106 mg (0.418 mmol, 1 eq) del compuesto **3** en 5 mL de MeOH en un matraz de balón con agitador magnético. A la disolución resultante, enfriada en un baño de hielo, se le adicionaron 47.4 mg (1.25 mmol, 3 eq) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 horas. La reacción se extinguió con salmuera (10 mL), se extrajo con DCM (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se obtuvo como un residuo aceitoso pardo, correspondiente a la mezcla de diastereoisómeros, con un rendimiento del 68% (0.0733 g, 0.287 mmol) y una composición diastereomérica de 52:24:19:5 determinada a partir de las señales de los metilos en el espectro de RMN $^1\text{H}$  del crudo de reacción.

**4a**: RMN $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): [0.75 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.00-1.45 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.64. (1H, m, Et-CH), 4.26 (1H, d, NCH), 4.77 (1H, d, OCH) 6.96-7.33 (10H, m, Ar). RMN $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 (Et-CH), 56.2 (NCH), 72.9 (OCH) 125.9 (Ar), 126.3 (Ar), 126.4 (Ar), 127.3 (Ar), 127.9 (Ar), 128.8 (Ar), 143.5 (Ar), 144.2 (Ar)]

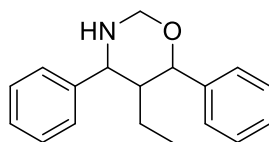
**4b**: RMN $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): [0.33 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.00-1.45 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.92 (1H, m, Et-CH), 3.85 (1H, d, NCH), 4.73 (1H, d, OCH) 6.96-7.33 (10H, m, Ar). RMN $^{13}\text{C}$

(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.2 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 49.5 (Et-CH), 60.8 (NCH), 79.0 (OCH) 125.4 (Ar), 126.2 (Ar), 127.4 (Ar), 127.4 (Ar), 128.3 (Ar), 129.0 (Ar), 144.1 (Ar), 146.0 (Ar)]

**4c:** RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): [0.02 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.00-1.45 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.85 (1H, m, Et-CH), 4.28 (1H, d, NCH), 5.10 (1H, d, OCH) 6.96-7.33 (10H, m, Ar). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 13.9 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (Et-CH), 60.1 (NCH), 77.9 (OCH) 125.7 (Ar), 125.7 (Ar), 126.6 (Ar), 126.9 (Ar), 128.1 (Ar), 128.5 (Ar), 143.9 (Ar), 145.2 (Ar)]

**4d:** RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): [0.80 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.00-1.45 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.68 (1H, m, Et-CH), 4.04 (1H, d, NCH), 4.79 (1H, d, OCH) 6.96-7.33 (10H, m, Ar). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 12.5 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>2</sub>), 52.1 (Et-CH), 54.7 (NCH), 74.7 (OCH) 126.1 (Ar), 126.1 (Ar), 126.7 (Ar), 126.9 (Ar), 128.3 (Ar), 128.3 (Ar), 143.8 (Ar), 145.5 (Ar)]

## Síntesis de 5-etil-4,6-difenil-1,3-oxazinano **5**



Se disolvieron 73.3 mg (0.287 mmol, 1 eq) de **4** en etanol absoluto (5 mL). A la disolución anterior en agitación se le adicionó una disolución de 40.1 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.29 mmol, 1.011 eq) en formaldehído al 40% (0.7 mL). La reacción se mantuvo en agitación por 18 h a temperatura ambiente. Tras ese tiempo, se adicionaron 5 mL de salmuera y la mezcla se extrajo con DCM (3x15 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa (sistema DCM), se colectaron dos fracciones, la primera de 7.2 mg (0.027 mmol) y la segunda de 22.6 mg (0.084 mmol). El rendimiento total fue del 25.2 % con una relación diastereomérica 1:3.

**5a:** RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): [0.87 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.42 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.65 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2.18 (1H, m, Et-CH), 4.29 (1H, d, N-CH), 4.61 (1H, d, N-CH<sub>2</sub>-O), 4.70 (1H, d, N-

CH<sub>2</sub>-O), 4.79 (1H, d, O-CH), 7.24-7.70 (10H, m, Ar). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 12.6 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (Et-CH), 54.4 (N-CH), 76.2 (N-CH<sub>2</sub>-O), 76.3 (O-CH), 125.4 (Ar), 126.6 (Ar), 126.8 (Ar), 127.4 (Ar), 128.2 (Ar), 128.7 (Ar), 141.5 (Ar), 141.8 (Ar)],

**5b:** RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): [0.07 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 0.78 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.23 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.94 (1H, m, Et-CH), 4.30 (1H, d, N-CH), 4.51 (1H, d, N-CH<sub>2</sub>-O), 4.85 (1H, d, O-CH), 4.90 (1H, d, N-CH<sub>2</sub>-O), 7.13-7.27 (10H, m, Ar). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14.8 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>2</sub>), 47.0 (Et-CH), 62.0 (N-CH), 80.3 (N-CH<sub>2</sub>-O), 81.5 (O-CH), 125.2 (Ar), 125.5 (Ar), 126.7 (Ar), 126.9 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 140.5 (Ar), 141.4 (Ar)]

## REFERENCIAS

- [1] Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147.
- [2] Jayson, G. C., & Hasan, J. (2001). VEGF antagonists. *Expert opinion on biological therapy*, 1(4), 703-718.
- [3] Pommier, Y., Leo, E., Zhang, H., & Marchand, C. (2010). DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chemistry & biology*, 17(5), 421-433.
- [4] Negi, A. S., Gautam, Y., Alam, S., Chanda, D., Luqman, S., Sarkar, J., Khan, F., & Konwar, R. (2015). Natural antitubulin agents: Importance of 3, 4, 5-trimethoxyphenyl fragment. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(3), 373-389.
- [5] Fulda, S. (2012). Inhibitor of Apoptosis (IAP) proteins as therapeutic targets for radiosensitization of human cancers. *Cancer treatment reviews*, 38(6), 760-766.
- [6] *About side effects of chemotherapy.* (n.d.). Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/chemotherapy/side-effects/about>
- [7] Urbański, T., Gürne, D., Šlopek, S., Mordarska, H., & Mordarski, M. (1960). Anti-neoplastic activity of tetrahydro-1, 3-oxazine derivatives. *Nature*, 187(4735), 426-427.
- [8] Urbański, T., Radzikowski, C., Ledochowski, Z., & Czarnocki, W. (1956). Biological activity of benzoxazine-1, 3 derivatives, particularly against experimental sarcoma. *Nature*, 178(4546), 1351-1352.
- [9] Hantzsch-Widman RB-1.2 to RB-1.5. (s. f.). *IUPAC Nomenclature of Heterocyclic Systems*. IUPAC. <https://iupac.qmul.ac.uk/hetero/HW2t5.html#RB13>
- [10] Scriven, E. F., & Ramsden, C. A. (2019). *Advances in heterocyclic chemistry*. Academic Press, Volumen 23 (1979), páginas 3-6.
- [11] Eckstein, Z., & Urbański, T. (1963). 1, 3-Oxazine Derivatives. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 2, 311-342.

- [12] Horii, Z. I., Inoi, T., Kim, S. W., Tamura, Y., Suzuki, A., & Matsumoto, H. (1965). Syntheses and Pharmacological Properties of 2-and 3-Aralkyltetrahydro-1, 3-oxazines. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 13(10), 1151-1159.
- [13] Murray, S. (1948). *U.S. Patent No. 2,447,822*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [14] Eicken, K., Rohr, W., Pander, H. J., & Wuerzer, B. (1981). *U.S. Patent No. 4,295,875*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [15] Z. Eckstein, P. Gluziński, D. Gúrne, J. Plenkiewicz, and T. Urbański, *Chem. & Ind. (London)*, p. 1503 (1962).
- [16] Z. Eckstein, P. Gluziński, J. Plenkiewicz, and T. Urbański, *Bull. acad. polon. sci., sér. chim.* **10**, 487 (1962).
- [17] Johnson, P. Y., Silver, R. B., & Davis, M. M. (1973). Mannich reaction. 6-Alkoxytetrahydro-5, 5-dimethyl-1, 3-oxazines. *The Journal of Organic Chemistry*, 38(21), 3753-3757.
- [18] Hartough, H. D., Dickert, J. J. J., & Meisel, S. L. (1953). *U.S. Patent No. 2,647,118*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [19] Schmidle, C. J. (1957). *U.S. Patent No. 2,778,826*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [20] Morrison, A. L., & Rinderknecht, H. (1950). 312. Synthetic analgesics. Part X. Tertiary carbinols and derivatives from mannich bases. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1510-1513.
- [21] Mannich, C., & Lammering, D. (1922). Über die Synthese von  $\beta$ -Keto-basen aus fett-aromatischen Ketonen, Formaldehyd und sekundären Aminen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 55(10), 3510-3526.
- [22] Noble, A., & Anderson, J. C. (2013). Nitro-mannich reaction. *Chemical Reviews*, 113(5), 2887-2939.

- [23] Mannich, C., & Schumann, P. (1936). Über 3.5-alkylierte 4-Oxo-piperidine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 69(10), 2299-2305.
- [24] Schreiber, J., Maag, H., Hashimoto, N., & Eschenmoser, A. (1971). Dimethyl (methylene) ammonium iodide. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 10(5), 330-331.
- [25] Trost, B. M., & Terrell, L. R. (2003). A direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction to syn-amino alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 125(2), 338-339.
- [26] Wenzel, A. G., Lalonde, M. P., & Jacobsen, E. N. (2003). Divergent stereoinduction mechanisms in urea-catalyzed additions to imines. *Synlett*, 2003(12), 1919-1922.
- [27] Wade Downey, C., Ingersoll, J. A., Glist, H. M., Dombrowski, C. M., & Barnett, A. T. (2015). One-pot silyl ketene acetal-formation Mukaiyama–Mannich additions to imines mediated by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(33), 7287-7291.
- [28] De Lamo Marin, S., Martens, T., Mioskowski, C., & Royer, J. (2005). Efficient Np-methoxyphenyl amine deprotection through anodic oxidation. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(25), 10592-10595.
- [29] Ibrahim, I., Casas, J., & Córdova, A. (2004). Direct Catalytic Enantioselective  $\alpha$ -aminomethylation of ketones. *Angewandte Chemie International Edition*, 43, 6528.
- [30] Porter, J. R., Traverse, J. F., Hoveyda, A. H., & Snapper, M. L. (2001). Three-component catalytic asymmetric synthesis of aliphatic amines. *Journal of the American Chemical Society*, 123(42), 10409-10410.
- [31] Saito, S., Hatanaka, K., & Yamamoto, H. (2000). Asymmetric Mannich-type reactions of aldimines with a chiral acetate. *Organic Letters*, 2(13), 1891-1894.
- [32] Overman, L. E., Owen, C. E., Pavan, M. M., & Richards, C. J. (2003). Catalytic asymmetric rearrangement of allylic N-aryl trifluoroacetimidates. A useful method for transforming prochiral allylic alcohols to chiral allylic amines. *Organic letters*, 5(11), 1809-1812.

- [33] Sakai, T., Korenaga, T., Washio, N., Nishio, Y., Minami, S., & Ema, T. (2004). Synthesis of Enantiomerically Pure (R, R)-and (S, S)-1, 2-Bis (pentafluorophenyl) ethane-1, 2-diamine and Evaluation of the p K a Value by Ab Initio Calculations. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 77(5), 1001-1008.
- [34] Taniyama, D., Hasegawa, M., & Tomioka, K. (2000). A facile and efficient asymmetric synthesis of (+)-salsolidine. *Tetrahedron Letters*, 41(29), 5533-5536.
- [35] Lin, N. P., & Chein, R. J. (2020). Total synthesis and absolute structure of N55, a positive modulator of GLP-1 signaling. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(43), 8899-8907.
- [36] Nieto Ramírez, S. J. (2021). Reacción anti-Mannich catalítica asimétrica de aldehídos con bases de Schiff.