



## ÍNDICE

ÍNDICE .....	1
ABREVIATURAS .....	2
RESUMEN.....	4
I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. MARCO TEÓRICO .....	7
A. Dienos exo-heterocíclicos derivados de oxazolin 2-onas.....	7
B. Chalconas derivadas de Benzaldehído.....	9
B.1 Condensación aldólica.....	10
C. Cicloadición de Diels-Alder.....	12
C.1 Métodos empleados para las reacciones de cicloadición.....	14
C.1a Microondas.....	14
C.1b Ácidos de Lewis.....	18
C.1c Tubo de presión.....	19
III. OBJETIVOS.....	20
IV. JUSTIFICACIÓN .....	21
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	22
VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	35
VII. CONCLUSIONES.....	47
VIII. REFERENCIAS .....	48
IX. ANEXOS .....	50

**ABREVIATURAS**

<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo.
<b>COSY</b>	Correlación espectroscópica $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ .
<b>ccf</b>	Cromatografía en capa fina.
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
$\delta$	Desplazamiento químico.
$\delta_{\text{H}}$	Desplazamiento químico de hidrógeno.
$\delta_{\text{C}}$	Desplazamiento químico de carbono.
<b>Eq.</b>	Equivalente.
<b>NOE</b>	Efecto Nuclear de Overhauser
<b>NOESY</b>	Espectroscopia de efecto nuclear de Overhauser.
<b>EM</b>	Espectrometría de masas.
<b>DEPT</b>	Experimento de transferencia de polarización desacoplada.
<b>HSQC</b>	Experimento bidimensional de correlación heteronuclear.
<b>g</b>	Gramos.
<b>Hz</b>	Hertz.
<b>h</b>	Horas.
<b>LUMO</b>	Orbital molecular desocupado de menor energía.
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de mayor energía.
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>M<sup>+</sup></b>	Ion molecular
<b>MHz</b>	MegaHertz.
<b>MW</b>	Microondas (Microwaves)
<b>mg</b>	miligramo.
<b>mL</b>	mililitro.
<b>mmol</b>	milimol.
<b>Pf</b>	Punto de fusión.
<b>ppm</b>	Partes por millón.

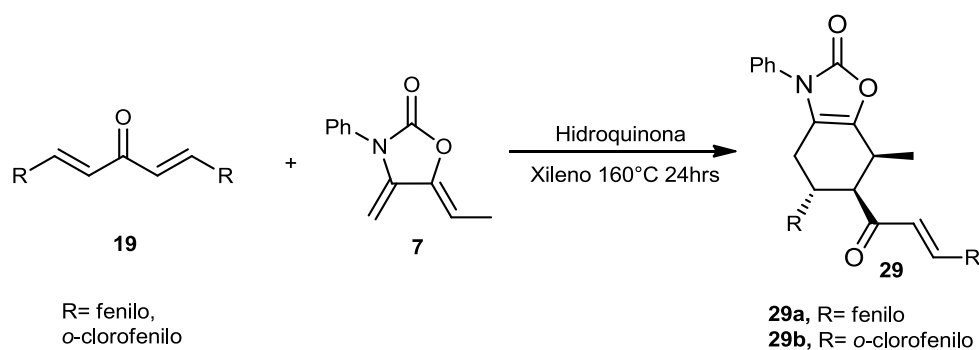


<b>m/z</b>	Relación masa/carga.
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13.
<b>s</b>	Señal simple.
<b>d</b>	Señal doble.
<b>dd</b>	Señal doble de doble.
<b>ddd</b>	Señal doble de doble de doble.
<b>t</b>	Señal triple.
<b>m</b>	Señal múltiple.
<b>q</b>	Señal cuádruple.

## RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se describe la realización de reacciones de Diels-Alder de 4,5-dimetilidénexo-oxazolidin-2-onas *N*-sustituídas **7** con *bis*-chalconas derivadas de la 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona **19** empleando diferentes metodologías como son microondas, ácidos de Lewis y tubo sellado; con el objetivo de encontrar el método óptimo para obtener los cicloaductos de Diels-Alder que proporcione los mejores resultados de estereoselectividad.

Los resultados obtenidos fueron la síntesis de los compuestos **29a-b**, tal como se muestra en el esquema 1, identificándolos por técnicas espectroscópicas (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ), técnicas espectrométricas (EM) y experimentos especiales como son: DEPT, COSY, NOESY, HSQC y HMBC.



**Esquema 1. Síntesis de los cicloaductos de Diels-Alder.**

## I. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de los dienos 2-oxazolidinonas con *bis*-chalconas son frecuentemente estudiadas debido a que la gran mayoría de sus derivados presentan posible actividad biológica. Las *bis*-chalconas **1** (Figura 1) son estructuras compuestas de dos anillos aromáticos unidos por un sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado y a su vez a un grupo carbonilo.

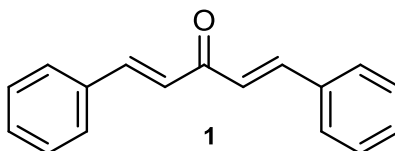


Figura 1. Estructura general de las *bis*-chalconas.

Son de utilidad para la síntesis de una gran variedad de compuestos heterocíclicos y se utilizan como intermediarios para la síntesis de compuestos con actividad biológica<sup>2</sup> además son precursores de los flavonoides en plantas superiores.<sup>1</sup>

Por otro lado los dienos exocíclicos (Figura 2) son compuestos que en su estructura presentan un par de dobles enlaces conjugados externos a un ciclo. Este tipo de compuestos son de gran interés debido a su alta reactividad en las reacciones de cicloadición y por su elevado potencial sintético.<sup>2</sup>

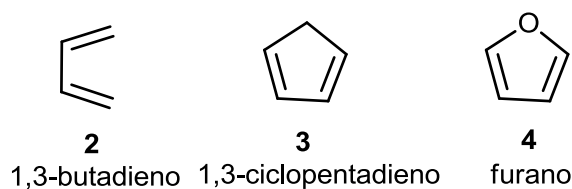


Figura 2. Dienos.

La reacción de Diels-Alder es la metodología más utilizada para obtener anillos de seis miembros. La reactividad de los dienos 2-oxazolidinonas en reacciones de Diels-Alder depende de diversos factores, comúnmente asociados con la demanda de electrones de sus sustituyentes. Sin embargo, otros factores tales como los efectos conformacionales y



geométrico, y el impedimento estérico pueden acelerar o reducir la velocidad de reacción, por lo cual se modifica la regioselectividad y la estereoselectividad del proceso.

Las características estructurales de los cicloaductos parecen estar involucradas en el control de la reactividad y de la selectividad; pero variables externas tales como ácidos de Lewis, solventes altamente polares y fuentes de energía no convencionales, por mencionar algunos, pueden mejorar tanto la reactividad como la selectividad.

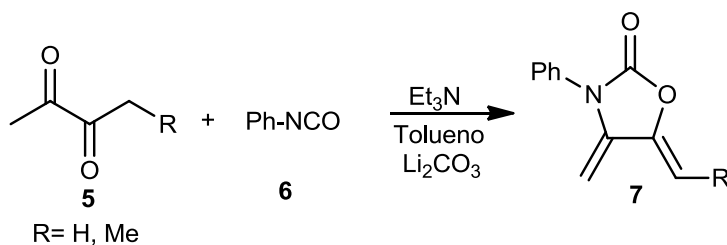
En este trabajo de tesis se presenta la realización de reacciones de Diels-Alder de dienos 2-oxazolidinonas con *bis*-chalconas empleando diferentes metodologías como son la radiación de microondas, el uso de ácidos de Lewis y tubo sellado para formar los correspondientes cicloaductos.

## II. MARCO TEÓRICO

### A. Dienes *exo*-heterocíclicos derivados de oxazolin-2-onas.

Los dienos *exo*-heterocíclicos son compuestos que presentan un sistema de dobles enlaces conjugados externos a un ciclo. Este tipo de compuestos son de gran interés debido a su alta reactividad en las reacciones de cicloadición y por su elevado potencial sintético.<sup>2</sup>

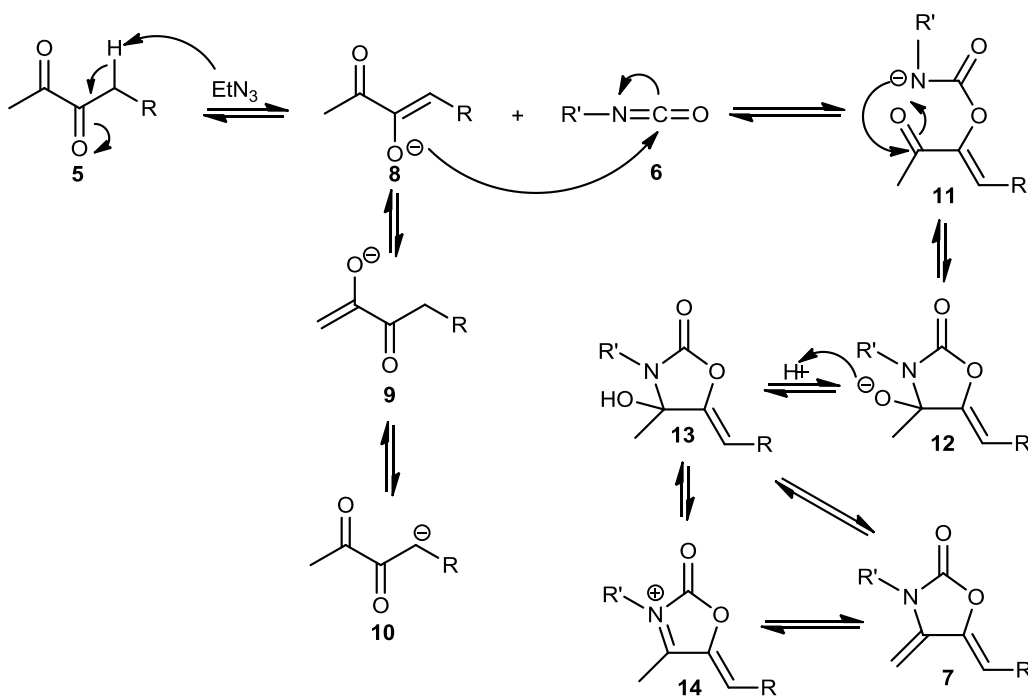
Existen diversas metodologías para la síntesis de dienos, en este trabajo de investigación la metodología a seguir será la propuesta por Tamariz y col. para la síntesis de 4,5-dimetilidénexo-oxazolidin-2-onas *N*-sustituídas **7**, la cual consiste en hacer reaccionar  $\alpha$ -dicetona **5** con un arilisocianato **6** en presencia de un agente desecante utilizando como disolventes tolueno y/o dioxano anhidro (Esquema 2).<sup>2</sup>



#### Esquema 2. Síntesis de 4,5-dimetilidén *exo*-2-oxazolidinonas *N*-sustituídas.

El mecanismo de reacción para la obtención de las 4,5-dimetilidénexo-oxazolidin-2-onas *N*-sustituídas se inicia a través de un proceso de tautomería ceto-enol actividad catalizada por una base. El enolato formado **8**, el cual es termodinámicamente favorecido en comparación con el carbanión **10**, se adiciona al respectivo isocianato **6**, para dar el intermediario **11** el cual sufre un cierre intramolecular por el ataque del carbamato al grupo carbonilo para formar la oxazolidin-2-ona **12**. Después el oxígeno del compuesto **12** se protona para formar el alcohol **13**, el cual sufre una deshidratación favorecida por la

presencia de agentes desecantes, como por ejemplo el  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  o  $\text{MgSO}_4$ , obteniéndose el dieno deseado **7**.

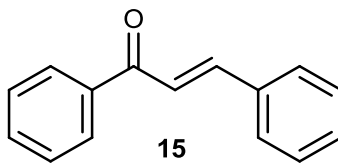


**Esquema 3. Mecanismo de reacción para la obtención de 4,5-dimetiliden *exo*-2-oxazolidinonas *N*-sustituídas.**



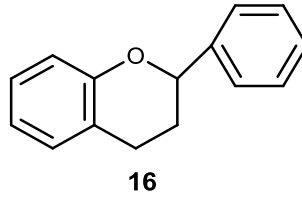
## B. Chalconas derivadas de Benzaldehído.

Las chalconas **15** son productos de la condensación de compuestos aromáticos simples o sustituidos con acetofenonas simples o sustituidas en presencia de un álcali.<sup>3</sup> Muchas de ellas poseen actividad biológica y son utilizadas como antimicrobianos,<sup>4, 5, 6</sup> antibacteriales,<sup>7, 8</sup> antituberculosos,<sup>9</sup> antiplasmódico,<sup>5</sup> anticancerígenos,<sup>10</sup> antioxidantes<sup>5, 11</sup> antiinflamatorios,<sup>12</sup> antimaláricos,<sup>13</sup> etcétera.



**Figura 3. Estructura general de las chalconas.**

Estos compuestos son precursores en la síntesis de flavonoides **16** los cuales se encuentran en una gran variedad de frutas y vegetales. Desde su descubrimiento hasta la actualidad, estos compuestos han llamado la atención de los investigadores, debido a sus propiedades biológicas. Desempeñan un papel importante en la biología vegetal; responden a la luz y controlan los niveles de las auxinas reguladoras del crecimiento y diferenciación de las plantas, son antifúngicos y bactericidas, confieren coloración, lo que puede contribuir a la polinización y tiene una importante capacidad para fijar metales como el hierro y el cobre.<sup>14</sup> Tienen un núcleo fenilpropanoide de 15 átomos de carbono el cual consiste en dos anillos de benceno que unidos a través del heterociclo pirano forman el flavonoide o fenilbenzopirano (Figura 4).<sup>15</sup>



**Figura 4. Estructura general de flavonoides.**

Este tipo de moléculas son de interés en la industria farmacéutica por sus potenciales aplicaciones terapéuticas y su gran importancia farmacológica por exhibir actividad antioxidante, anti-alérgica, anti-tumoral, anti-microbiana, y hormonal.<sup>15</sup>

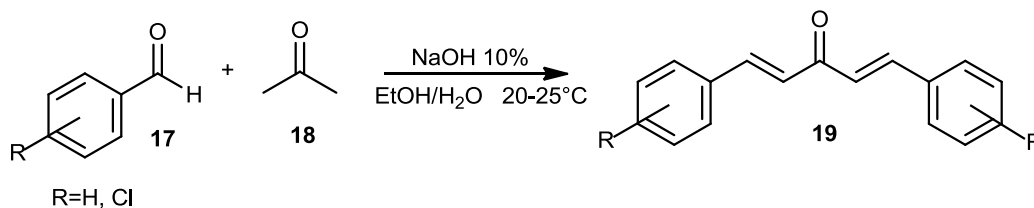
Al ser modificado enzimáticamente por glicosilación, acilación o metilación el núcleo fenilpropanoide genera un escaso número de estructuras básicas del esqueleto fenilpropanoide a partir de las cuales se deriva la amplia gama de flavonoides entre los que se incluyen: flavanonas, flavanoles, flavonas, isoflavonas y antocianinas.<sup>15</sup>

Las *bis*-chalconas son chalconas del tipo 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona, están formadas de dos anillos aromáticos y dos sistemas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados unidos a un grupo carbonilo. La estructura básica de las *bis*-chalconas toma como referencia la dibenzalacetona. Se ha reportado que este tipo de compuestos poseen actividad anticancerígena,<sup>16, 17</sup> antibacteriana,<sup>18</sup> antiinflamatoria.<sup>19</sup>

### **B.1 Condensación aldólica.**

Una reacción de condensación es aquella donde se combinan dos moléculas para formar un nuevo enlace carbono-carbono y al mismo tiempo se elimina una molécula pequeña (en general de agua o de un alcohol).<sup>20</sup> El producto originado de la condensación aldólica se denomina enona (“eno” por el enlace doble y “ona” por el grupo carbonilo).<sup>21</sup>

Las *bis*-chalconas son fácilmente sintetizadas mediante una condensación aldólica catalizada por una base (Esquema 4) entre un compuesto derivado de benzaldehído (**17**) y acetona (**18**).

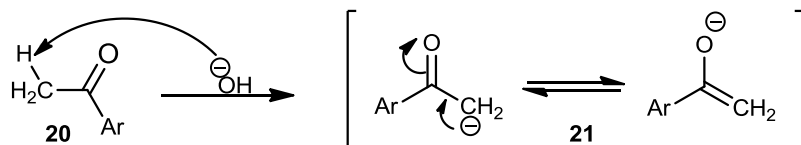


**Esquema 4. Reacción general para la obtención de *bis*-chalconas del tipo 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona (**19**).**

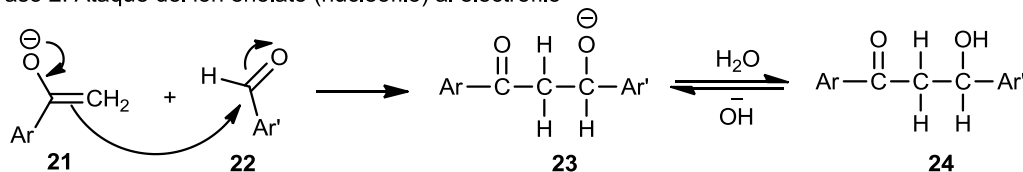
En condiciones básicas, la condensación aldólica se produce mediante la adición nucleofílica del ion enolato (nucleófilo fuerte) a un grupo carbonilo. La protonación da lugar al aldol. Se puede observar que el grupo carbonilo actúa como el electrófilo que es atacado por el ion enolato nucleofílico. Desde el punto de vista del electrófilo, la reacción es una adición nucleofílica al doble enlace del grupo carbonilo.<sup>22</sup>

El mecanismo generalmente aceptado para la condensación catalizada por bases (Esquema 6) comprende la formación del ion enolato **21**, el cual se forma cuando el ion hidróxido extrae un hidrógeno del carbono alfa de la acetona para generar el carbanión que se estabiliza por resonancia. Después se adiciona el ion enolato al grupo carbonilo del aldehído **22** esto es posible por el carácter electrofílico del mismo carbonilo, dado que la carga negativa recaé en el oxígeno **23**, éste se protona fácilmente debido a la presencia de agua y del medio básico formando el alcohol **24**. El alcohol sufre como último paso una deshidratación favorecida por la extracción del hidrógeno ácido presente en el carbono  $\alpha$  de la hidroxiketona **25** para dar origen al sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado **20**. Este proceso se repite; debido a que la acetona (**18**) posee dos carbonos  $\alpha$ ; dando como resultado la formación de la *bis*-chalcona (Esquema 5).

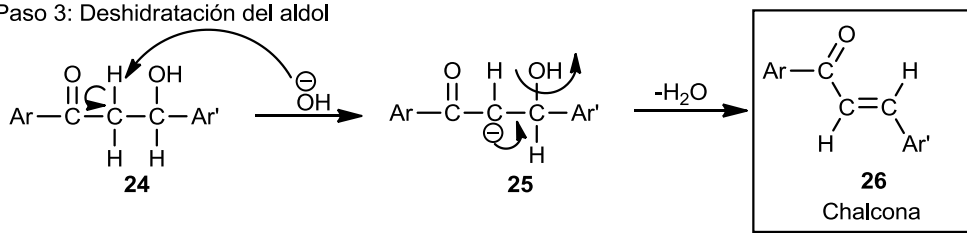
Paso 1: Formación del ión enolato



Paso 2: Ataque del ión enolato (nucleófilo) al electrófilo



Paso 3: Deshidratación del aldol



**Esquema 5. Mecanismo de la condensación aldólica catalizada por una base.**

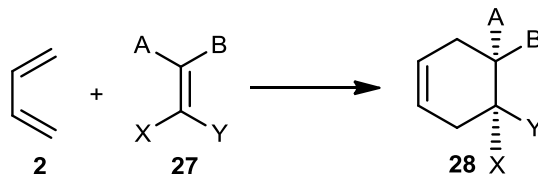
### C. Cicloadición de Diels-Alder.

Las reacciones pericíclicas ocurren mediante un proceso concertado a través de un estado de transición cíclico. La palabra concertado quiere decir que todos los cambios en los enlaces se efectúan al mismo tiempo en una sola etapa por lo que no participan compuestos intermediarios.<sup>21</sup>

Las reacciones pericíclicas se dividen en tres tipos principales: reacciones electrocíclicas, cicloadiciones, y transposiciones sigmatrópicas.<sup>21</sup> Este trabajo de tesis se enfocó en las reacciones de cicloadición.

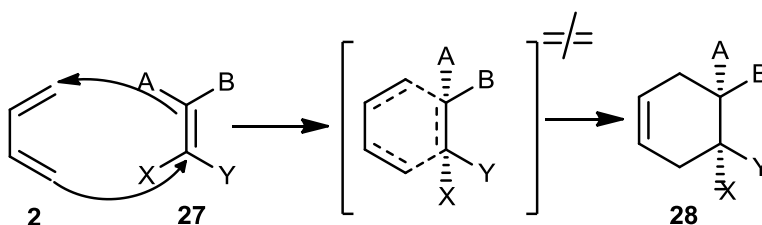
Una cicloadición es una reacción en la que se combinan dos moléculas no saturadas para generar un compuesto cíclico, y en la que se emplean electrones  $\pi$  para establecer dos nuevos enlaces  $\sigma$ .<sup>23</sup> Las reacciones de cicloadición se clasifican de acuerdo con el número de electrones  $\pi$  que interactúan para formar el producto. Uno de los ejemplos mejor conocidos de este tipo de reacciones es la reacción de Diels-Alder.

La reacción de Diels-Alder (Esquema 6) es la adición conjugada de un alqueno a un dieno,<sup>24</sup> también se denomina como cicloadición [4 + 2] porque el dieno tiene cuatro electrones  $\pi$  que interactúan con dos electrones  $\pi$  del dienófilo. Es una buena herramienta sintética que proporciona una de las mejores formas de obtener anillos de seis miembros con diversa funcionalidad y estereoquímica controlada.<sup>22</sup>



**Esquema 6. Cicloadición de Diels-Alder.**

El mecanismo de la reacción de Diels Alder es concertado (Esquema 7) y de un solo paso. La formación de enlaces se da en ambos extremos del sistema dieno, y el estado de transición Diels-Alder implica un ciclo de seis carbonos y seis electrones  $\pi$ .



**Esquema 7. Mecanismo de reacción para la cicloadición de Diels-Alder.**

Para que estos tres pares de electrones se muevan simultáneamente, el estado de transición ha de tener una geometría cíclica que permita el solapamiento de los orbitales  $p$  extremos del dieno con los del dienófilo.

Una de las características de mayor utilidad de la reacción de Diels-Alder es que es estereoespecífica esto es que la estereoquímica del dienófilo del que se parte se mantiene durante la reacción y resulta un solo producto estereoisomérico. Otra

característica de la reacción de Diels-Alder es que los participantes dieno y dienófilo se alinean de modo que se forma el producto *endo* en vez del producto *exo*.

La reactividad de la reacción de Diels-Alder depende de la energía de separación de los orbitales frontera HOMO-LUMO de sus componentes: entre más baja es la diferencia de energía, más baja es la energía del estado de transición de la reacción; por lo tanto, los sustituyentes electro-atractores bajan la energía entre el HOMO y el LUMO, mientras que los sustituyentes electro donadores incrementan la energía. Cuando el HOMO del dieno controla la reacción esta es acelerada por sustituyentes electro-donadores en el dieno y sustituyentes electro-atractores en el dienófilo, lo que se conoce como *Demanda normal de electrones de la reacción de Diels-Alder* (Figura 5). Cuando el LUMO del dieno controla la reacción esta se ve influenciada por los efectos electrónicos de los sustituyentes en el sentido opuesto, lo que se conoce como *Demanda inversa de electrones en la reacción del Diels-Alder* (Figura 5).<sup>25</sup>

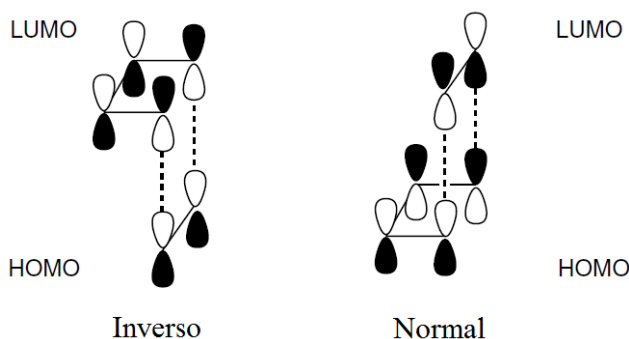


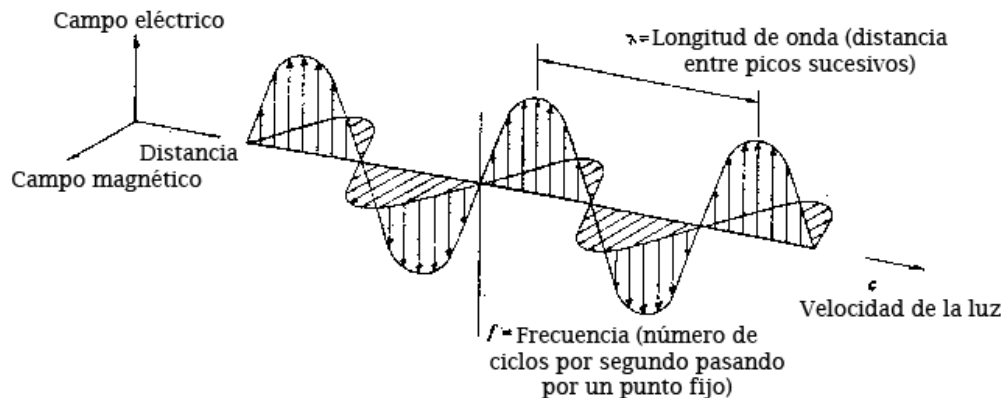
Figura 5. Interacción HOMO/LUMO en la reacción de Diels-Alder.

### C.1 Métodos empleados para las reacciones de cicloadición.

#### C.1a Microondas.

La radiación de microondas (Figura 6), está constituida por un campo eléctrico y un campo magnético que se propagan de forma perpendicular, aunque sólo el campo

eléctrico transfiere la energía que conduce al calentamiento de las sustancias. Para evitar interferencias con las frecuencias de telecomunicaciones, las aplicaciones en el calentamiento deben usar las bandas ISM (frecuencias médicas, industriales y científicas) que son 27.12 y 915 MHz y 2.45 GHz (longitudes de onda 11.05m y 37.24 y 12.24 cm respectivamente).



**Figura 6. Onda electromagnética.**

### ***Calentamiento por microondas:***

Los métodos de calentamiento convencionales (Figura 7) suelen ser métodos de transferencia de energía lentos e ineficaces, ya que dependen de las corrientes de convección y de la conductividad térmica de los materiales que deben penetrar, lo que provoca que la temperatura del tubo de reacción (Figura 8) sea mayor que la de la mezcla de la reacción. Además, el gradiente de temperaturas puede llevar a una descomposición de reactivos o productos. En cambio, el calentamiento con microondas (Figura 7) se produce por acoplamiento de las microondas con las moléculas del disolvente, reactivos o catalizadores presentes en la mezcla de reacción. Los recipientes empleados son transparentes a las microondas, por lo que la radiación pasa a través de las paredes directamente a todo el volumen de la reacción lo que provoca un gradiente de

temperaturas inverso con respecto al calentamiento convencional como se puede observar en la Figura 8.<sup>26</sup>

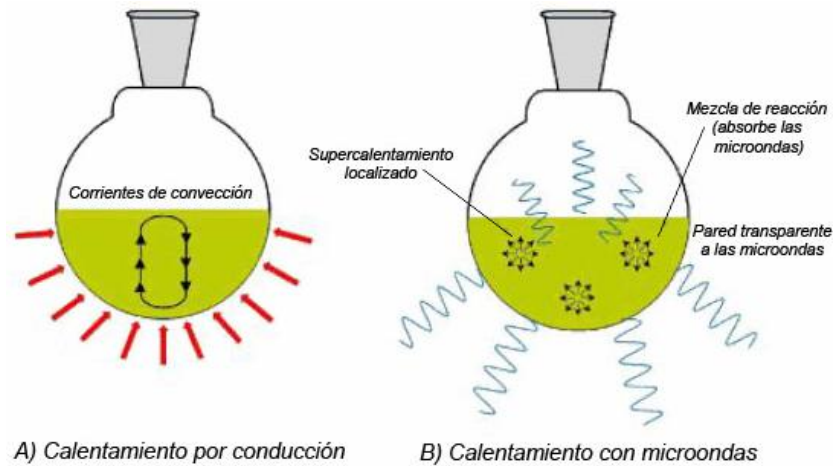


Figura 7. Procesos de calentamiento empleando un sistema convencional (a) e irradiación microonda (b).

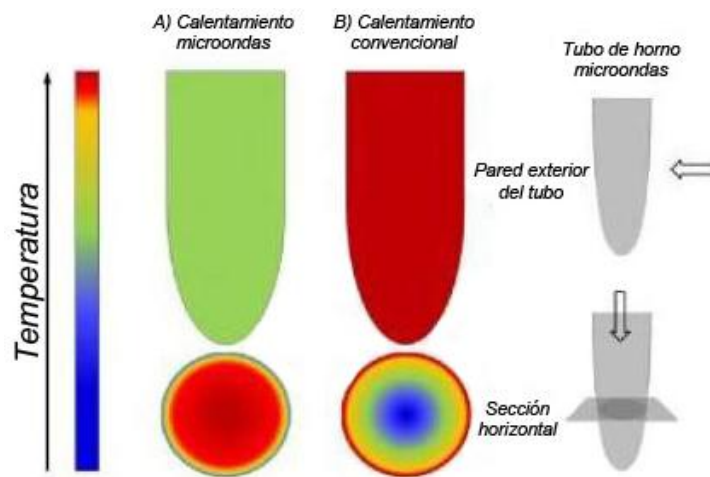


Figura 8. Perfil de temperaturas en un proceso de calentamiento microondas (a) y convencional (b).

El calentamiento por microondas también se denomina calentamiento dieléctrico. Éste fenómeno depende de la capacidad de un material específico (disolvente o reactivo) para absorber energía microonda y convertirla en calor.





La componente eléctrica del campo electromagnético provoca el calentamiento por dos mecanismos principales:

- *Interacción de dipolos:* La irradiación de la muestra con microondas resulta en el alineamiento de los dipolos en el campo eléctrico aplicado. Como el campo aplicado oscila, el campo de los dipolos tiende a realinearse con el campo eléctrico oscilante y, en el proceso, a través de la fricción y de la pérdida dieléctrica, se produce el calor.<sup>26</sup>
- *Conducción iónica:* El calor se genera a través de pérdidas por fricción, que tiene lugar a través de la migración de los iones disueltos cuando se someten a la acción de un campo electromagnético. Estas pérdidas dependen del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos y de la interacción de éstos últimos con el disolvente.<sup>26</sup>

### **Ventajas<sup>26</sup>**

- Reducción del tiempo de reacción: El calentamiento convencional muchas veces es ineficaz y consume mucho tiempo y energía. El calentamiento por microondas puede reducir el tiempo de las reacciones químicas en horas a minutos o segundos.
- Incremento del rendimiento de reacción: Debido a que las reacciones con microondas se llevan a cabo a temperaturas cuidadosamente optimizadas para la ruta sintética, en muchos casos se observan transformaciones más limpias, que conducen a la formación de menos subproductos si se compara con los procesos de calentamiento convencionales. La minimización de los efectos de pared debido al calentamiento “interno” directo y la combinación del calentamiento-enfriamiento pueden ejercer efectos beneficiosos bastante sustanciales, y los ejemplos en los que los rendimientos se incrementan de forma drástica no son inusuales.

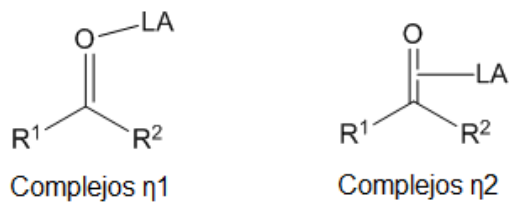


- Selectividad: Ya que las reacciones por microondas se llevan a cabo en un régimen de temperaturas comparativamente más alto, se pueden obtener distribuciones de productos y selectividades distintas, comparado con los métodos convencionales de calentamiento.

### C.1b Ácidos de Lewis.

Los ácidos de Lewis son especies que pueden coordinarse con pares de electrones no conjugados. En 1960, Yates y Eaton reportaron una notable aceleración en la reacción de Diels-Alder del antraceno y el anhídrido maléico en presencia de cloruro de aluminio. Esta contribución positiva de la catálisis con ácidos de Lewis ha sido explicada en base a la teoría de los orbitales moleculares frontera de Houk y Strozier quienes demostraron que la coordinación de un ácido a un típico dienófilo disminuye substancialmente la energía del LUMO lo que en consecuencia aumenta la interacción con el HOMO del dieno y se disminuye la energía de activación del proceso.<sup>27</sup>

Los análisis de estructuras en estado sólido y en solución de los complejos metal-carbonilo revelaron dos modos distintos de interacción. El grupo carbonilo tal vez se asocie con el ácido de Lewis mediante pares de electrones no enlazados, o tal vez mediante un complejo en mediante un enlace  $\pi$  C-O. La interacción entre un ácido de Lewis deficiente de electrones y un carbonilo probablemente resultará en un complejo de tipo  $\eta^1$  (Figura 9) mientras que complejos metálicos con mayor densidad electrónica tiene una gran propensión a formar complejo de tipo  $\eta^2$  (Figura 9) con grupos carbonilo que son los suficientemente  $\pi$  ácidos.<sup>27</sup>



**Figura 9. Tipos de complejos formados por los ácidos de Lewis.**

### **C.1c Tubo de presión.**

A pesar que la reacción de Diels-Alder provee un método rápido y convergente para sintetizar moléculas policíclicas complejas, esta aplicación a veces fracasa debido a la baja reactividad de los reactivos, dieno y dienófilo, y/o la inestabilidad de los reactivos y cicloadductos. En este tipo de casos se han realizado considerables mejoras mediante el uso de presión. El uso de esta técnica es común tanto en los laboratorios como en la industria ya que incluso presiones modestas pueden tener un efecto considerable en las reacciones en solución.<sup>25</sup>



### III. OBJETIVOS

Preparar las *bis*-chalconas mediante reacciones de condensación aldólica usando como materias primas la acetona y derivados de benzaldehído.

Sintetizar los dienos 2-oxazolidinonas mediante la reacción de  $\alpha$ -dicetonas y derivados de arilisocianato.

Realizar la cicloadición de Diels-Alder entre los dienos 2-oxazolidinonas y las *bis*-chalconas.

Encontrar el método óptimo para obtener los cicloaductos de Diels-Alder de dienos 2-oxazolidinonas con *bis*-chalconas, que proporcione una mejor estereoselectividad.



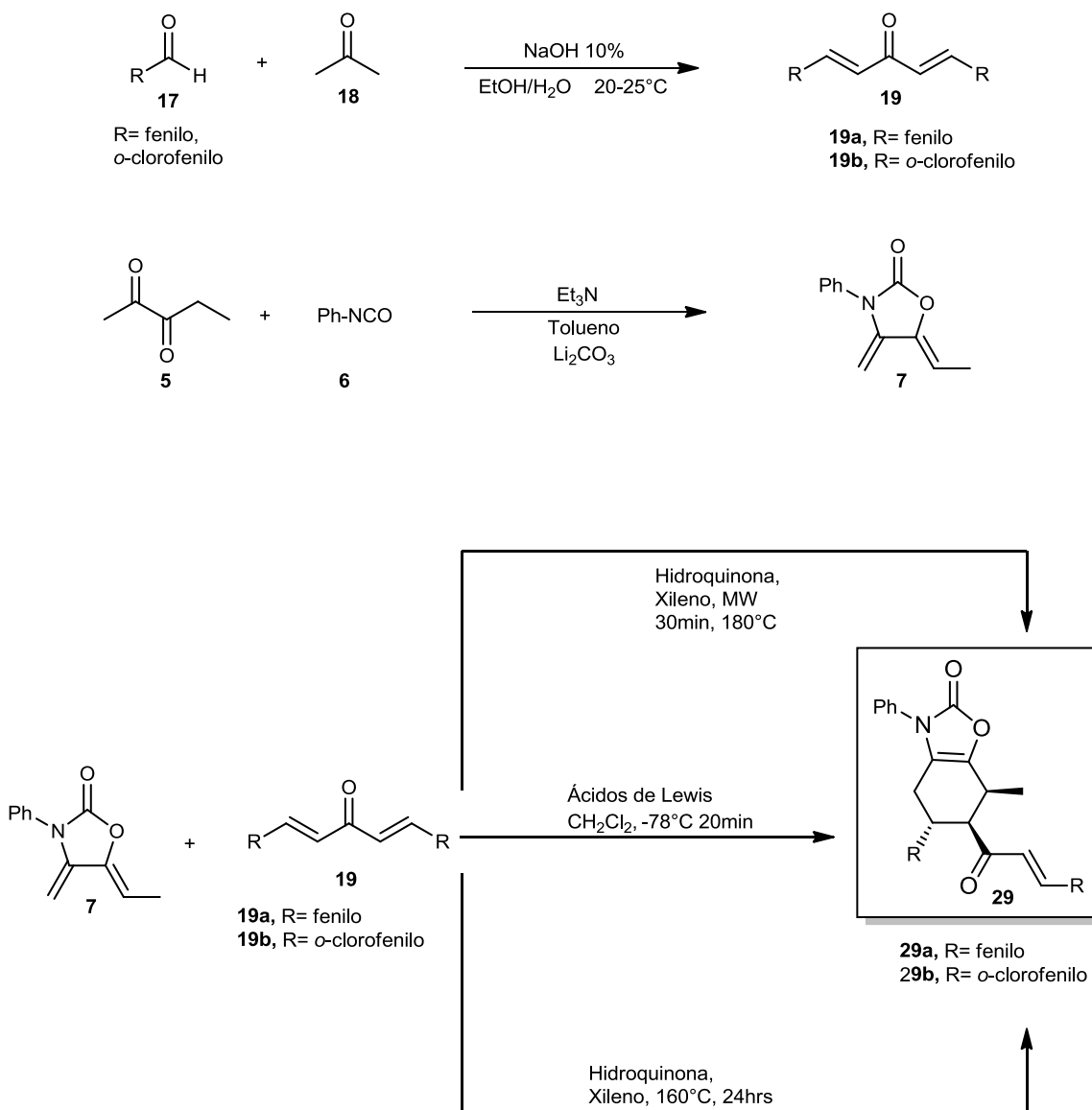
#### IV. JUSTIFICACIÓN

Un objetivo de la química orgánica es el diseño de estrategias para poder sintetizar nuevos compuestos o moléculas análogas a las ya conocidas que pueden ser evaluadas como posibles fármacos. De ahí radica la importancia de los dienos 2-oxazolidinonas y las *bis*-chalconas ya que son compuestos orgánicos de gran interés, debido a diversas razones, entre las que destacan: su elevada actividad biológica, la cual puede ser usada en áreas como la farmacología y la medicina.

Por lo tanto, la búsqueda de una metodología para llevar a cabo reacciones de Diels-Alder entre dienos 2-oxazolidinonas y las *bis*-chalconas que ofrezcan una alta estereoselectividad es de gran importancia para obtener aductos con una estereoquímica definida.

## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el esquema 8 se describe la metodología utilizada para la obtención de los cicloaductos, así mismo se describen condiciones de reacción que llevan a la obtención de los productos deseados en una síntesis convergente.



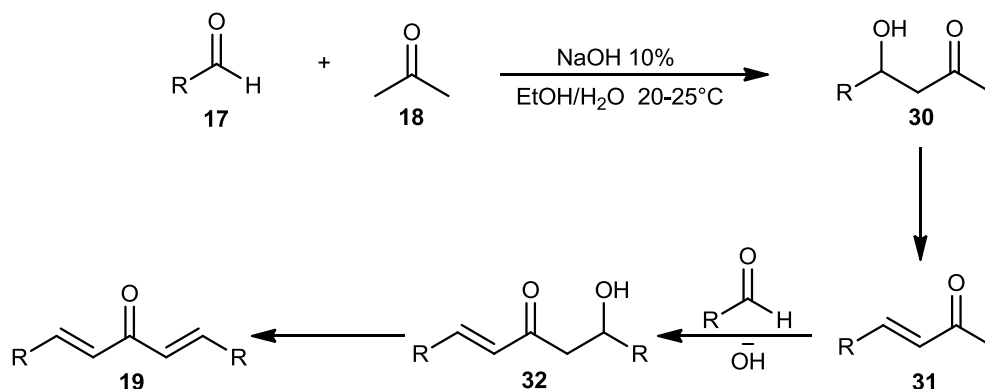
Esquema 8. Síntesis de los cicloaductos de Diels-Alder.

El trabajo de investigación se inició con la síntesis de los derivados de las bis-chalconas, lo cual se hizo a través de una condensación aldólica entre derivados de benzaldehído y



acetona usando como catalizador una base, en etanol y agua. El producto **19a** se obtuvo en rendimientos moderados (51%) después de una recrystalización en etanol. No obstante con el producto **19b** se observó la formación de 2 subproductos, los cuales no pudieron ser eliminados con el proceso de recrystalización por lo que se tuvo que purificar mediante cromatografía en columna, obteniéndose en bajos rendimientos el compuesto **19b** (20%).

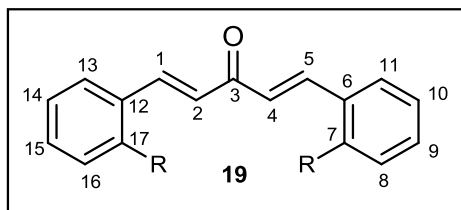
El esquema 9 muestra el proceso de formación de las *bis*-chalconas **19 a-b** el cual consiste en dos reacciones de condensación aldólica sucesivas en ambos extremos de la acetona (**18**). La transformación pasa por dos intermediarios aldólicos **30**, **32** y un producto de monocondensación **31** los cuales no fueron aislados; al formarse el producto **19** precipita en el medio de reacción facilitando determinar el término de la reacción.



**Esquema 9. Intermediarios en la obtención de las *bis*-chalconas.**

La concentración de la base (10 %) así como de los equivalentes usados en la reacción (2:1 aldehído\acetona) tiene una gran importancia para asegurar que se obtenga el producto deseado y no los intermediarios de reacción.

Los rendimientos de las reacciones para obtener las bis-chalconas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Rendimientos de las *bis*-chalconas obtenidas.

R	H	Cl
<b>Rendimiento</b>	47%	20%
<b>p.f.</b>	109-110°C	122-123°C

En los espectros de **IR** (Espectros 3 y 6) de los dos compuestos se pueden ver las bandas características de los grupos carbonilo  $1650\text{ cm}^{-1}$  para **19a**, y  $1614\text{ cm}^{-1}$  para **19b**.

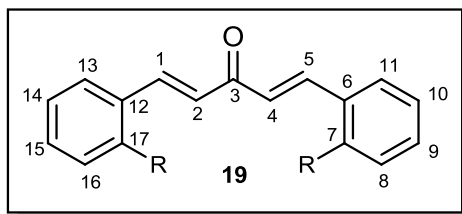
En los espectros de **RMN  $^1\text{H}$**  (Espectros 1 y 4) para el producto **19a** los hidrógenos  $\text{H}_{\beta-1,5}$  aparecen como una señal doble en 7.74 ppm con  $J= 16$  lo que indica un acoplamiento H-H *trans*. En 7.08 ppm se observa una señal doble con una  $J= 16$  Hz que corresponde a los hidrógenos  $\text{H}_{\alpha-2,4}$ . De 7.63-7.40 se observa un multiplete correspondiente a los hidrógenos de los anillos aromáticos. Para el producto **19b** los hidrógenos H-8,16 se observan como un multiplete que abarca desde 7.74-7.71 ppm. De 7.46-7.43 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos H-17,13, así mismo de 7.36-7.31 ppm se observa otro multiplete el cual corresponde a los hidrógenos H-9,10,14,15.

En los espectros de **RMN  $^{13}\text{C}$**  (Espectros 2 y 5) se pueden observar señales en la región de 161.5 ppm a 114.3 ppm los cuales corresponden a los carbonos aromáticos. El carbono vinílico C- 1, C-5 aparece en 143.3 ppm para **19a** y 139.4 ppm para **19b**. El otro



carbono vinílico C-2, C-4 aparece en 125.4 ppm para **19a** y 127.14 ppm para **19b**. La señal del grupo carbonilo aparece en campos bajo observándose en 188.9 ppm para **19a** y 188.7 ppm para **19b**.

**Tabla 2. Desplazamiento químico de las bis chalconas 19a y 19b, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en ppm (multiplicidad y J en Hz).**

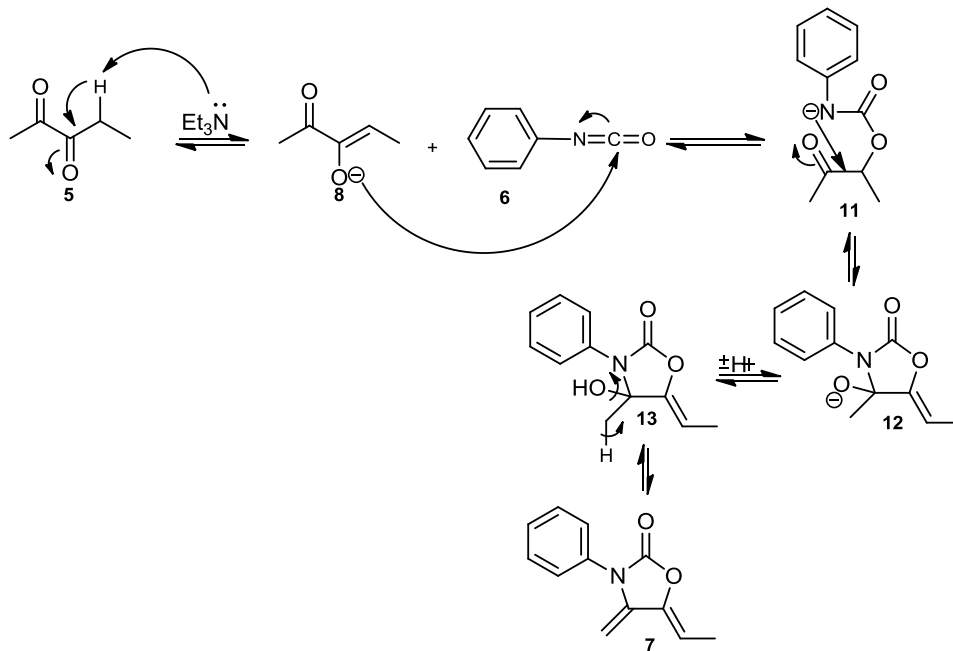


R	H	Cl
<b>H-1, 5</b>	7.74(d, J=16)	8.13 (d, J=16)
<b>H-2, 4</b>	7.08(d, J=16)	7.07 (d, J=16)
<b>H<sub>arom</sub></b>	7.63-7.40(m)	7.74-7.31(m)
<b>C-1, 5</b>	143.3	139.4
<b>C-2, 4</b>	125.4	127.1
<b>C<sub>aromáticos</sub></b>	134.8-125.4	135.4-127.5
<b>C-3</b>	188.9	188.7

Después de obtener las *bis*-chalconas, se procedió a sintetizar el dieno utilizado en este trabajo, el cual se hizo a partir del fenilisocianato con 2,3-pentanodiona, en una solución

de tolueno bajo condiciones anhidras, usando como base trietilamina y carbonato de litio como agente secuestrante de agua.

El desarrollo de la reacción ocurre en una sola etapa la cual implica en primera instancia la tautomerización de la 2,3-pentanodiona dando como resultado la formación del enol (**8**), el cual al reaccionar con el fenilisocianato (**6**) produce la formación del carbamato (**11**). Éste último se cicla para formar la 4-hidroxi-oxazolidin-2-ona (**12**) que se deshidrata para finalmente obtener el dieno deseado (**7**).

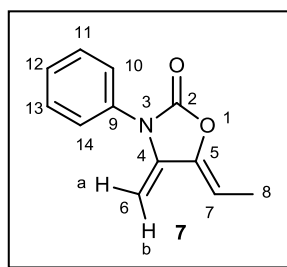


**Esquema 10. Mecanismo de reacción para la obtención de (Z)-5-etiliden-3-fenil-4-metilen-2 oxazolidinona.**

En el espectro de **RMN**  $^1\text{H}$  (Espectro 7) se observa que la señal del hidrógeno H-6a aparece en 4.18 ppm como una señal doble con una  $J = 3$  Hz, mientras que la señal doble que aparece en 4.57 ppm con una  $J = 3$  Hz se le atribuye al hidrógeno H-6b. La señal cuádruple que se observa en 5.41 ppm con una  $J = 7.2$  Hz corresponde al hidrógeno H-7.

En el espectro de **RMN  $^{13}\text{C}$**  (Espectro 8) se observa una señal a campo bajos en 10.4 ppm correspondiente al grupo metilo C-8, las señales a campo medio corresponden a los carbonos vinílicos C-6 y C-7 (81.6 ppm y 99.0 ppm respectivamente) y las señales a campo bajo (127.1-133.0 ppm) correspondientes a los carbonos aromáticos. La señal del grupo carbonilo C-2 se observó a 152.6 ppm, en la tabla 3 se resumen los desplazamientos químicos del dieno (**7**)

**Tabla 3. Desplazamiento químico del dieno 7, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en ppm (multiplicidad y  $J$  en Hz).**



Dieno			
<b>H-6a</b>	4.18(d, J=3)	<b>C-2</b>	152.6
<b>H-6b</b>	5.57(d, J=3)	<b>C-6</b>	81.6
<b>H-7</b>	5.41(q, J=7.2)	<b>C-7</b>	99.0
<b>H-8</b>	1.86(d, J=7.5)	<b>C-8</b>	10.4
<b>H<sub>arom</sub></b>	7.49-7.32	<b>C<sub>arom</sub></b>	127.1-133.0

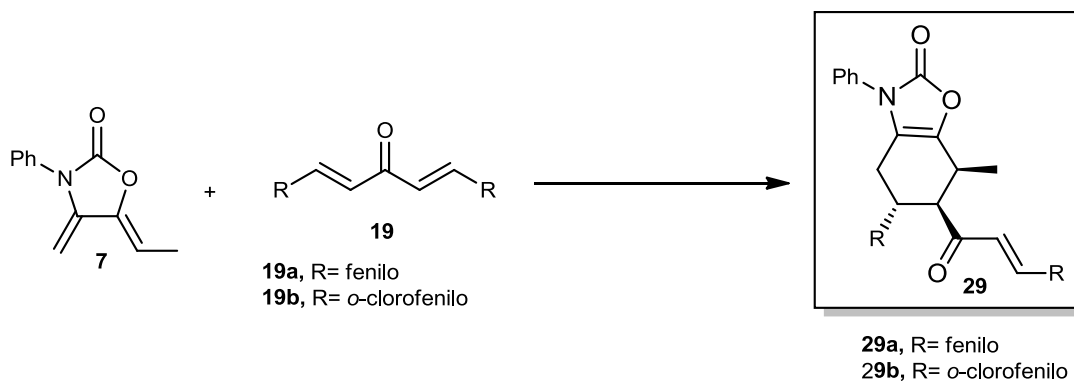
Una vez que se obtuvieron las *bis*-chalconas y el dieno, se procedió a sintetizar los cicloadductos, esto mediante una reacción de Diels-Alder.

Los cicloaductos de seis miembros se obtuvieron haciendo reaccionar el dieno con las diferentes chalconas sintetizadas, utilizándose los siguientes métodos para determinar cuál de ellos proporciona una mejor estereoselectividad:

1. Método A: Calentamiento en tubo sellado (160°C).
2. Método B: Bajo irradiación de Microondas.
3. Método C: Usando ácidos de Lewis como catalizador.

En tabla se muestra un resumen general de las reacciones realizadas, destacándose que en la mayoría de ellas se forman dos diastereoisómeros.

**Tabla 4. Cicloadiciones Diels-Alder del dieno 7 con las *bis*-chalconas 19a y 19b.**



Cicloaducto	Fuente de energía	Catalizador	Solvente	T/°C	t/h	Proporción	Rendimiento %
<b>29a</b>	Calor	-	Xileno	160	24	49:51	74
<b>29a</b>	MW	-	Xileno	180	0.5	54:46	50



## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

<b>29a</b>	-	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78	0.33	79:21	18
<b>29b</b>	Calor	-	Xileno	160	24	67:33	95
<b>29b</b>	MW	-	Xileno	180	0.5	66:34	47
<b>29b</b>	-	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78	0.33	1:0	62

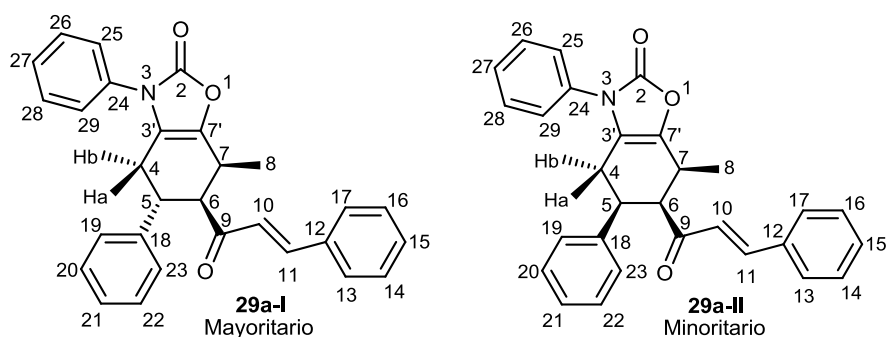
En el método A se empleó de un tubo de presión y calentamiento, en donde para **29a** se observó la formación de los dos diastereoisómeros en proporciones casi similares, en tanto que en el compuesto **29b** en donde se destaca la prevalencia de uno de estos isómeros. Sin embargo el tiempo de reacción es elevado siendo este de aproximadamente 24 horas, pero esto se ve compensado con los altos rendimientos de reacción obtenidos.

Otro método que se utilizó fue el de MW (Método B) en donde el tiempo de reacción fue mucho menor en comparación con el método anterior, siendo de 30 minutos. En cuanto a la estereoselectividad para el compuesto **29a** la proporción de isómeros fue casi igual, en cambio para el compuesto **29b** hubo una notable prevalencia de un isómero. Los rendimientos de reacción fueron aceptables pero menores en comparación con el primer método.

El método C empleó ácidos de Lewis como el eterato de trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ). En éste método se registraron los tiempos de reacción más bajos; también se observó un aumento considerable de la estereoselectividad, siendo el método más estereoselectivo de todos. Sin embargo los rendimientos no fueron muy elevados, sólo en el compuesto **29b** se obtuvo un rendimiento de 61%.

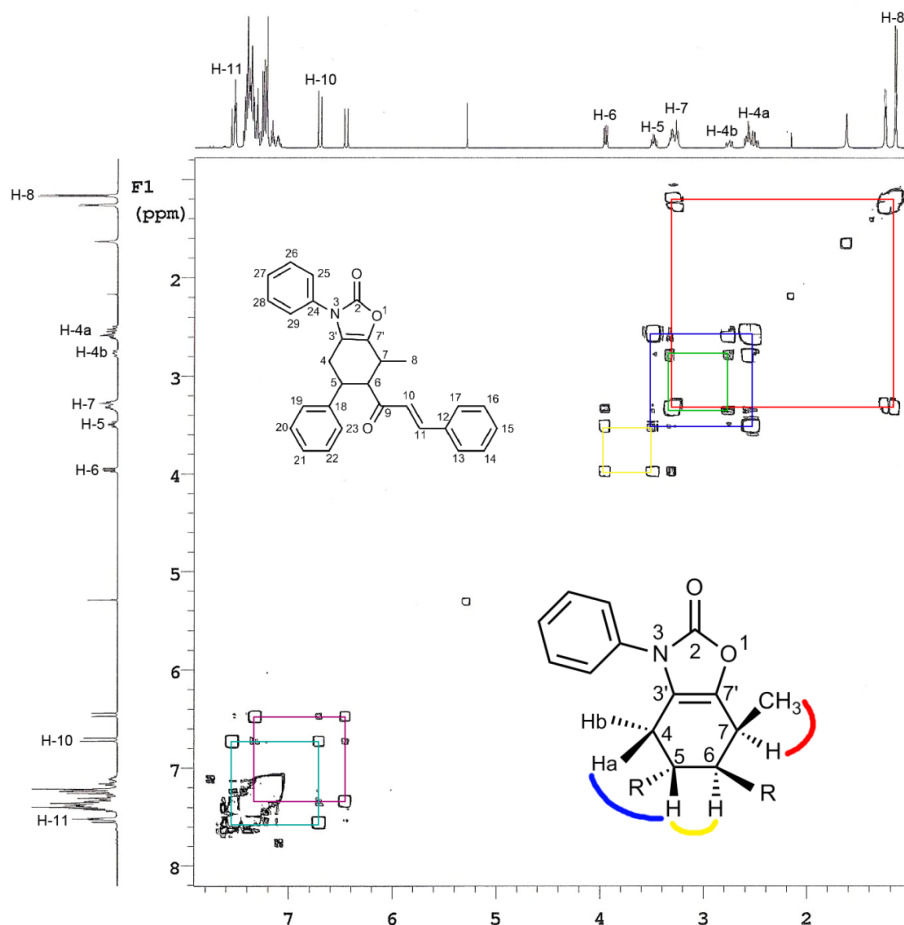
Para la elucidación correcta de la estructura de los productos finales se utilizó la espectroscopía IR, RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  así como experimentos bidimensionales. Se tomó como modelo para la discusión de resultados el compuesto **29a** ya que el otro derivado presenta desplazamientos similares en los espectros.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 9) se pueden apreciar los dos diastereoisómeros para el compuesto **29a**, el isómero más abundante (**29a-I**) presenta una señal doble para el metilo en 1.16 ppm con una  $J= 6.5$  Hz; en 6.70 ppm, en 7.53 ppm observamos los hidrógenos vinílicos H-10 y H-11 respectivamente, ambos con una  $J= 16$  Hz.

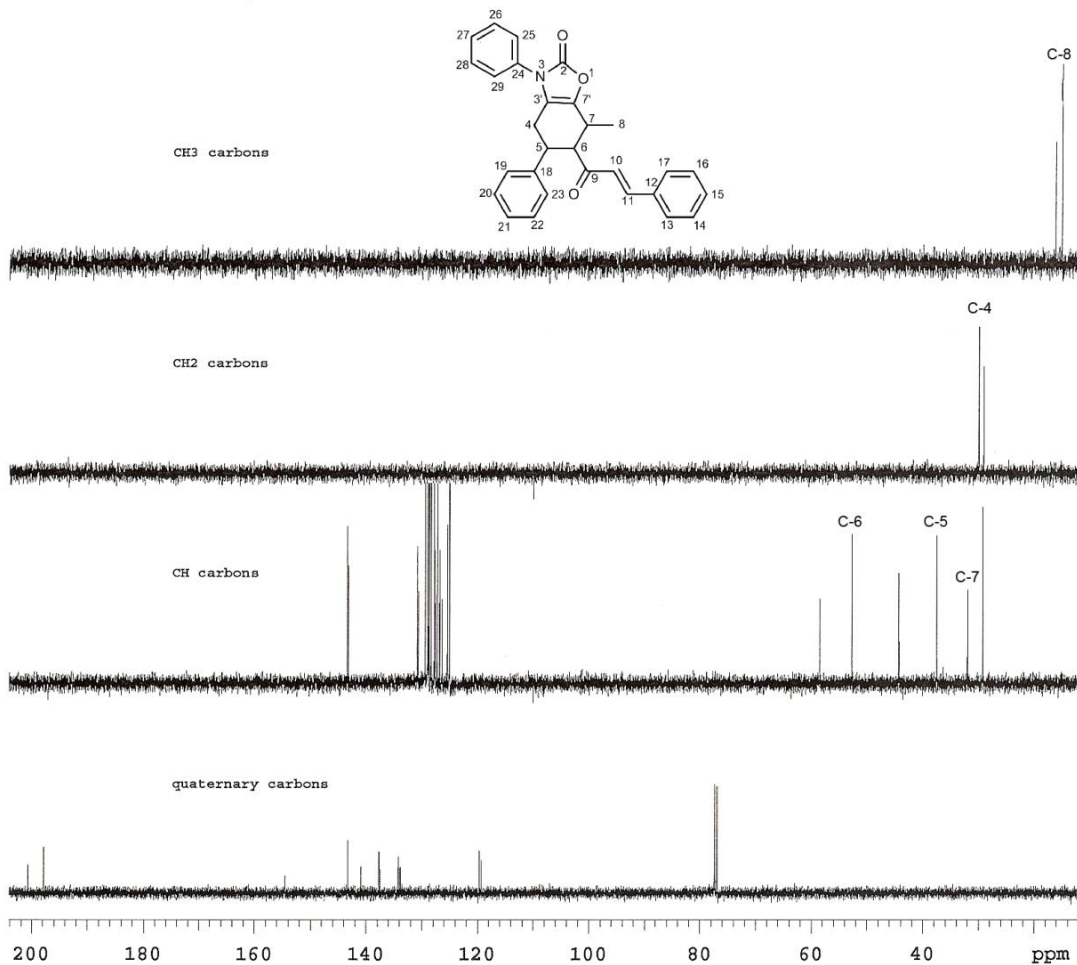


**Figura 10. Estructuras 29a-I y 29a-II.**

En el experimento COSY (Espectro 12) se puede observar la interacción de H-8 con H-7, el cual a su vez tiene interacción con H-4a y H-4b. También se puede apreciar la interacción de H-5 con H-4a, así como la interacción de H-6 con H-5, y la de H-10 con H-11.



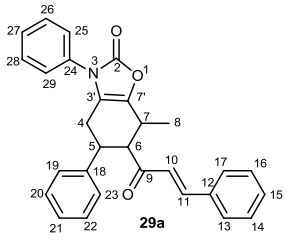
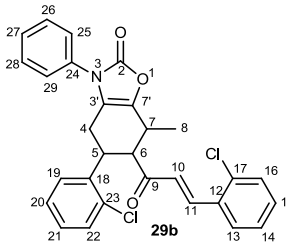
El experimento **DEPT** (Espectro 11) mostró dos metilenos en 29.23 ppm y 29.11 ppm lo cual es corroborado con el experimento **HSQC** (espectro 13) determinándose que el H-4 se observa como dos multipletes que aparecen en 2.43-2.61 ppm y 2.73-2.79 ppm, esto debido a que están junto a un centro estereogénico como lo es el H-5, por lo consiguiente se les denomina hidrógenos diasterotópicos.



El análisis de espectrometría de masas muestra un ion de  $m/z$  de 436 correspondiente al peso molecular del compuesto **29a** para el compuesto **29b** se muestra un ion de  $m/z$  de 503



**Tabla 5. Desplazamiento químico de los cicloaductos 29a y 29b, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en ppm (multiplicidad y  $J$  en Hz).**

Compuesto		
H-4a	2.43-2.61 (m)	4.52-4.39 (m)
H-4b	2.73-2.79 (m)	2.70-2.61 (m)
H-5	3.49 (ddd, $J= 5.5$ , $J= 10.5$ , $J= 11.5$ )	4.08-4.00 (m)
H-6	3.95 (dd, $J= 5$ , $J= 11$ )	4.08-4.00 (m)
H-7	3.24-3.35 (m)	3.37-3.29 (m)
H-8	1.16 (d, $J= 16$ )	1.20 (d, $J=6.5$ )
H-10	6.70 (d, $J= 16$ )	6.70 (d, $J=16$ )
H-11	7.53 (d, $J= 16$ )	7.98 (d, $J= 16$ )
H <sub>arom</sub>	7.10-7.43 (m)	7.10-7.44 (m)
C-2	154.48	154.44
C-4	29.23	29.37
C-5	37.48	-
C-6	52.70	52.25
C-7	31.98	31.55
C-8	15.13	14.95
C-9	197.82	197.62



## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

---

C-10	125.41	125.06
C-11	127.19	127.29
C <sub>arom</sub>	124.97-143.36	127.14-140.32



## VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL

La determinación de los puntos de fusión se realizó en un aparato Melt-Temp y se informan sin corrección.

Los reactivos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. Se utilizó etanol al 96%. El tolueno anhidro se obtuvo después de 4hrs de reflujo con sodio usando benzofenona como indicador. El cloruro de metileno se secó con hidruro de calcio y posterior destilación.

El carbonato de litio se secó en la mufla a 300°C durante 48 hrs.

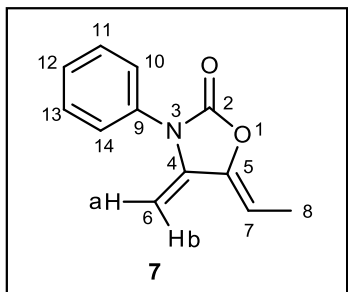
Los espectros de infrarrojo (**IR**) se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR-ESP, utilizando pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de masas (**EM**) de baja resolución se obtuvieron en un espectrofotómetro JEOL GCmate por el método de ionización

La cromatografía en capa fina se realizó en cromatofolios de sílica gel ALUGRAM® SIL G/UV 254 y se revelaron con luz ultravioleta proveniente de una lámpara de luz UV Mineralight. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice malla 230-400, en el caso del dieno la sílice fue tratada previamente con 10% de trietilamina.

Para el experimento con microondas se utilizó el equipo Monowave 300 de Anton-Par, en recipientes de 10 mL de vidrio borosilicatado y se programó a una temperatura de 180°C.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de Hidrógeno (**RMN <sup>1</sup>H**) a 500 MHz y de carbono 13 (**RMN <sup>13</sup>C**) a 127.5 MHz se determinaron en un espectrómetro Wormhole-vnmrs 500 MHz. Los desplazamientos químicos están descritos en partes por millón (ppm) y se utilizó como disolvente cloroformo deuterado y TMS como referencia interna.

**A. Obtención de los dienos *N*-aril-5-etiliden-4-metiliden-1,3-oxazolidin-2-onas****(*Z*)-5-etiliden-3-fenil-4-metiliden-2-oxazolidinona.**

En un matraz redondo provisto de dos bocas, de 50 mL, acondicionado con embudo de adición, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 9.0 g (176.5 mmol) de carbonato de litio seco, con una jeringa se adicionaron 5 mL de Tolueno anhidro, 1.0 g (10 mmol, 1 mL) de 2,3-pentanodiona y 2.0 g (20 mmol, 2.8 mL) de trietilamina anhidra; la reacción se protegió de la luz. Se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Al cabo de ese tiempo se gotearon lentamente a través del embudo de adición 1.7 g (15 mmol, 1.5 eq.) del isocianato correspondiente disuelto en 2 mL de Tolueno anhidro a razón de 1mL/10 min manteniéndose en agitación durante 24 hrs. Pasado ese tiempo la reacción se filtró sobre celita y se extrajo con cloruro de metileno (3x15 mL), el disolvente se evaporó en un rotava por y después en bomba de alto vacío utilizando calentamiento. Se obtuvo un líquido viscoso color ámbar. El crudo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice tratada con trietilamina al 10% usando como eluyente hexano. Se obtuvieron 1.20 g (60%) del dieno como un sólido blanquecino.

**R<sub>f</sub>**= 0.64

**PF**= 82-83 °C; [lit. 83-84<sup>2</sup>]



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.86 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H, H-8), 4.18 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H, H-6a), 4.57 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H, H-6b), 5.41 (q,  $J=7.2$ , 1H, H-7), 7.49-7.32 (m, 5H, PhH).

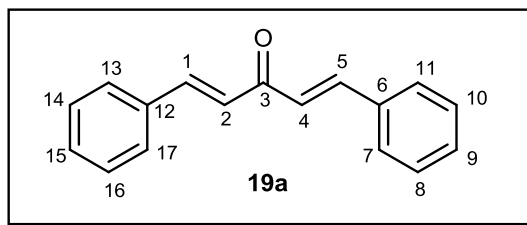
**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 10.4 (C-8), 81.6 (C-6), 99.0 (C-7), 127.1 (C-10), 128.5 (C-12), 129.5 (C-11), 133.0 (C-9), 139.0 (C-4), 143.0 (C-5).



### **B. Obtención de 1,5-diarilpenta-1,4-dien-3-onas.**

#### **Método general.**

En un vaso de precipitados de 100 mL provisto de agitación magnética se disolvieron 1 g (25 mmol) de hidróxido de sodio en 10 mL de agua (solución A). En otro vaso de precipitados de 100 mL se disolvieron 1.2 mL (17.24 mmol) de acetona y 34.48 mmol (2 eq.) del correspondiente benzaldehído en 20 mL de etanol (solución B). Se agregaron 10 mL de la solución B a la solución A, se dejó en agitación durante 15 min observando la formación de un precipitado, al cabo de ese tiempo se adicionaron los 10 mL restantes. Se dejó en agitación por 45 minutos más. Se monitoreó la reacción por cromatografía en capa fina. Terminada la reacción el precipitado se filtró y se lavó con agua fría (3 x10 mL). El producto resultante se recristalizó en etanol. Se filtraron los cristales obtenidos y se lavaron con etanol frío (3 x10 mL).

**(1E, 4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona. (19a).**

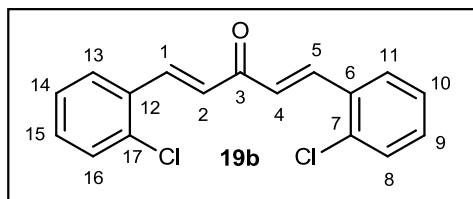
Usando el método general se disolvieron 1 g (17.24 mmol, 1.2 mL) de acetona y 3.6 g (34.48 mmol, 3.5 mL) de benzaldehído en 20 mL de etanol obteniéndose 1.907 g (47 %) de cristales amarillos.

**Rf**= 0.6

**PF**= 109-110°C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 7.08 (d,  $J=16$ Hz, 2H, H-2, 4), 7.63-7.40 (m, 10H, PhH), 7.74 (d,  $J=16$ Hz, 2H, H-1, 5).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 125.4 (C-2, 4), 128.3 (C-7, 11, 13, 17), 128.9 (C-8, 10, 14, 16), 130.4 (C-9, 15), 143.3 (C-1, 5), 188.9 (C-3).

**(1E, 4E)-1,5-bis(2-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona. (19b).**

Usando el método general se disolvieron 1 g (17.24 mmol, 1.2 mL) de acetona y 4.84 g (34.48 mmol, 3.88 mL) de 2-clorobenzaldehído en 20 mL de etanol, al revisar la cromatografía en placa fina se detectaron tres productos por lo que se procedió a purificar el producto utilizando cromatografía en columna para obtener 0.52 g (20%) de cristales color amarillo.

**R<sub>f</sub>**= 0.3

**PF**= 122-123°C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 7.06 (d,  $J=16$ Hz, 2H, H-2, 4), 7.36-7.31 (m, 4H, H-9, 10, 19, 15), 7.46-7.43 (m, 2H, H-17, 13), 7.74-7.71 (m, 2H, H-8, 16), 8.13 (d,  $J=16$ Hz, 2H, H-1,5)

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 127.1 (C-2, 4), 127.5 (C-10, 14), 127.7 (C-11, 13), 130.3 (C-9, 15), 131.2 (C-8, 16), 133.0 (C-6, 12), 133.4 (C-7, 17), 139.4 (C-1, 5), 188.7 (C-3).





### C. Obtención de los aductos de Cicloadición.

#### Método A.

En un tubo de presión provisto de atmósfera inerte, se colocaron 1 equivalente de la *N*-aril-5-etiliden-4-metiliden-1,3-oxazolidin-2-ona correspondiente, 1 equivalente de la 1,5-diarilpenta-1,4-dien-3-ona correspondiente y 3 mg (0.027 mmol) de hidroquinona en 2 mL de xileno anhidro. El tubo se colocó en un baño de sal y se calentó a 150-160°C por 24 horas, el fin de la reacción se determinó por cromatografía en capa fina. Terminada la reacción se observó una solución de color café oscuro, la cual se diluyó con 10 mL de diclorometano, se traspasó a un matraz redondo y se evaporó el disolvente utilizando un rotavapor y para eliminar el xileno se utilizó la bomba de alto vacío y calentamiento. El crudo se purificó por cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato distinta para cada producto y sílica gel como fase estacionaria.

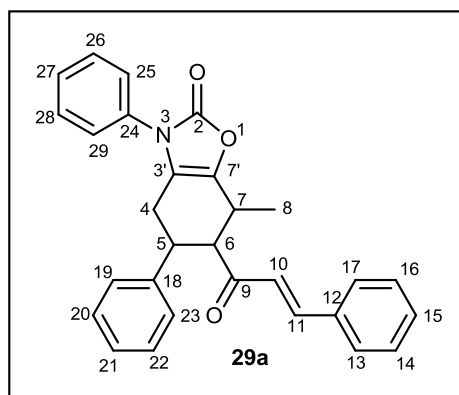
#### Método B.

En un tubo para microondas se colocaron 1 equivalente de la *N*-aril-5-etiliden-4-metiliden-1,3-oxazolidin-2-ona correspondiente y 1 equivalente de la 1,5-diarilpenta-1,4-dien-3-ona correspondiente y 3 mg (0.027 mmol) de hidroquinona en 2 mL de xileno. Se introdujo el tubo en el equipo de microondas y se agitó por 30 minutos a 180°C. Terminada la reacción se observó una solución de color café oscuro, se agregaron 10 mL de diclorometano para disolver todo el contenido, el cual se vertió a un matraz redondo, se evaporó el disolvente utilizando un rotavapor y para eliminar el xileno se utilizó la bomba de alto vacío y calentamiento. El crudo se purificó en cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato distinta para cada producto y sílica gel como fase estacionaria.



### **Método C.**

En un matraz de 50 mL de dos bocas equipado con agitación magenética y septum, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 1 equivalente de la *N*-aril-5-etiliden-4-metiliden-1,3-oxazolidin-2-ona correspondiente y 1 equivalente de la 1,5-diarilpenta-1,4-dien-3-ona correspondiente en 20 mL de diclorometano anhidro. El matraz se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se adicionaron 0.1 mL de eterato de trifluoruro de boro. Después de 20 minutos se retiró el matraz del baño frío y se adicionaron 15 mL de diclorometano, la mezcla se vertió en 10 mL de agua. Se hicieron lavados con una solución de bicarbonato de sodio al 5% (2x5 mL) y con cloruro de amonio acuoso al 5% (2x5 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato distinta para cada producto y sílica gel como fase estacionaria.

**3,5-difenil-6-(3-fenilacrililoil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzol[b]oxazol-2(3H)-ona.****(29a).**

Siguiendo el método A se hicieron reaccionar 200 mg (0.854 mmol) de la chalcona (**19a**) y 0.171 mg (0.854 mmol) del dieno (**7**), y 3 mg de hidroquinona en un tubo sellado, se adicionaron 2 mL de xileno anhidro. Se obtuvieron 292.3 mg (73%) de un sólido blanquecino.

Siguiendo el método B se hicieron reaccionar 200 mg (0.854 mmol) de la chalcona (**19a**) y 0.171 mg (0.854 mmol) del dieno (**7**), y 3 mg de hidroquinona en un tubo de microondas, se adicionaron 2mL de xileno anhidro para obtener 193.9 mg (50%) de un sólido blanquecino.

Siguiendo el método C se hicieron reaccionar 200 mg (0.854 mmol) de la chalcona (**19a**) y 0.171 mg (0.854 mmol) del dieno (**7**), y 0.1 mL de eterato de trifluoruro de boro, se adicionaron 20 mL de diclorometano anhidro para obtener 67.3mg (18%) de un sólido blanquecino.

**R<sub>f</sub>**= 0.45 (Hexano/AcOEt 7:3)

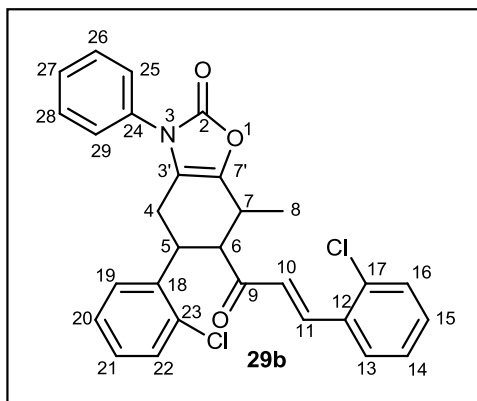
**PF**= 195-197°C



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.16 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H, H-8), 2.43-2.61 (m, 1H, H-4a), 2.73-2.79 (m, 1H, H-4b), 3.24-3.35 (m, 1H, H-7), 3.49 (ddd,  $J = 5.5\text{Hz}$ ,  $J = 10.5\text{Hz}$ ,  $J = 11.5\text{Hz}$ , 1H, H-5), 3.95 (dd,  $J = 5\text{Hz}$ ,  $J = 11\text{Hz}$ , 1H, H-6), 6.70 (d,  $J = 16\text{Hz}$ , 1H, H-10), 7.10-7.43 (m, 15H,  $\text{H}_{ar}$ ), 7.53 (d,  $J = 16\text{Hz}$ , 1H, H-11).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 15.13 (C8), 29.23 (C4), 31.98 (C7), 37.48 (C5), 52.70 (C6), 125.41 (C10), 127.19 (C11), 154.48 (C-2), 197.82 (C9).

**3-(2-diclorofenil)-5-fenil-6-(3-fenilacrililoil)-7-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzol[b]oxazol-2(3H)-ona. (29b).**



Siguiendo el método A se hicieron reaccionar 100 mg (0.660 mmol) de la chalcona (**19b**) y 0.066 mg (0.660 mmol) del dieno (**7**), y 3 mg de hidroquinona en un tubo sellado, se adicionaron 2 mL de xileno anhidro. Se obtuvieron 325 mg (95%) de un sólido amarillento.

Siguiendo el método C se hicieron reaccionar 100 mg (0.660 mmol) de la chalcona (**19b**) y 0.066 mg (0.660 mmol) del dieno (**7**), y 3 mg de hidroquinona en un tubo de microondas, se adicionaron 2 mL de xileno anhidro para obtener 159 mg (47%) de un sólido amarillento.

Siguiendo el método D se hicieron reaccionar 100 mg (0.660 mmol) de la chalcona (**19b**) y 0.066 mg (0.660 mmol) del dieno (**7**), y 0.1 mL de eterato de trifluoruro de boro, se adicionaron 20 mL de diclorometano anhidro para obtener 205 mg (62%) de un sólido amarillento.

**R<sub>f</sub>**= 0.37 (Hexano/AcOEt 7:3)

**PF**= 189-191°C



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.20 (d,  $J= 16\text{Hz}$ , 1H, H-8), 2.52-2.39 (m, 1H, H-4a), 2.61-2.70 (m, 1H, H-4b), 3.29-3.37 (m, 1H, H-7), 4.00-4.08 (m, 2H, H-6,5), 6.70 (d,  $J= 16\text{Hz}$ , 1H, H-10), 7.10-7.44 (m, 13H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.98 (d,  $J= 16\text{Hz}$ , 1H, H-11).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 14.95 (C-8), 29.37 (C-4), 31.55 (C-7), 52.25 (C-6), 125.06 (C-10), 127.29 (C-11), 127.14-140.32 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 154.44 (C-2), 197.62 (C-9).



## VII. CONCLUSIONES

1.- Se sintetizaron las *bis*-chalconas derivadas de la 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona **19 a**, **b** y la 4,5 dimetiliden *exo*-oxazolidin-2-ona *N*-sustituída **7**, materias primas para la síntesis de los cicloaductos **29a** y **29b**.

2.- En cuanto a la optimización de la metodología para la obtención de los aductos **29a** y **29b** se encontró que el uso de diclorometano como disolvente proporcionó la mejor estereoselectividad, pero en detrimento del rendimiento. Por otro lado con el método de tubo sellado se obtienen buenos rendimientos de los aductos **29a** y **29b** pero la estereoselectividad no es buena. Finalmente, el método empleando microondas empleó tiempos cortos de reacción pero no se observó mejoría en los rendimientos ni en la estereoselectividad.

3.- Se caracterizaron todos los productos mediante el uso de técnicas espectroscópicas unidimensionales y bidimensionales tales como **RMN<sup>1</sup>H**, **RMN<sup>13</sup>C**, **DEPT**, **COSY**, **NOESY**, **HSQC**, **HMBC**. Así como técnicas espectrométricas tal como la espectrometría de masas.



## VIII. REFERENCIAS

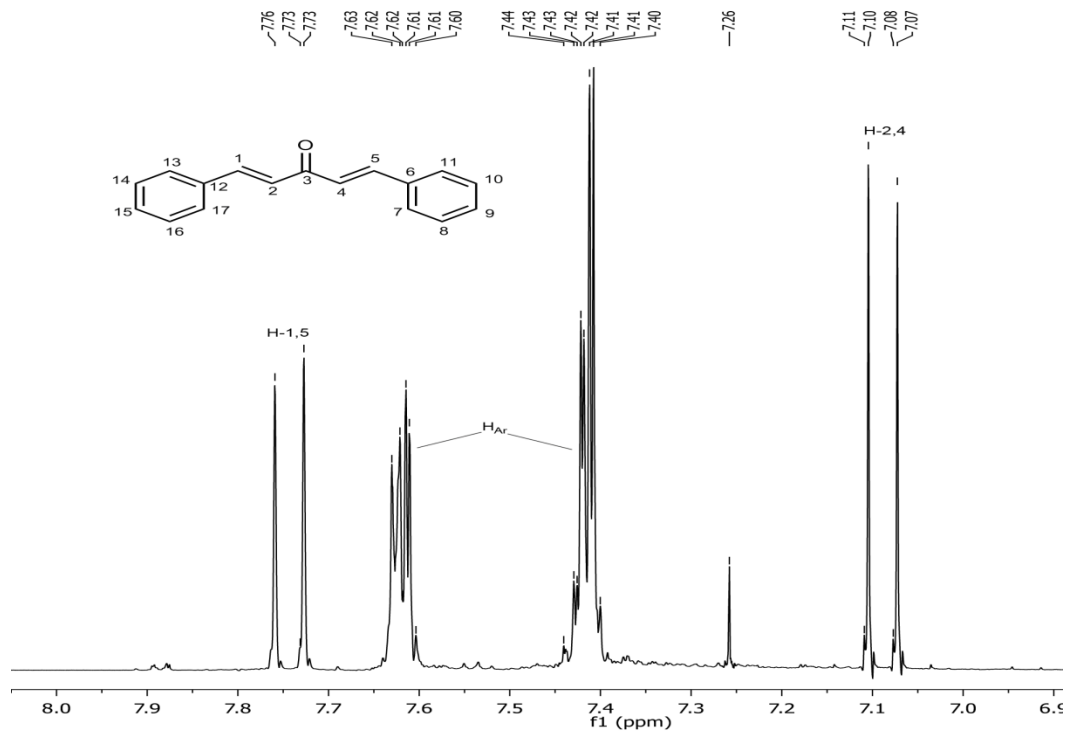
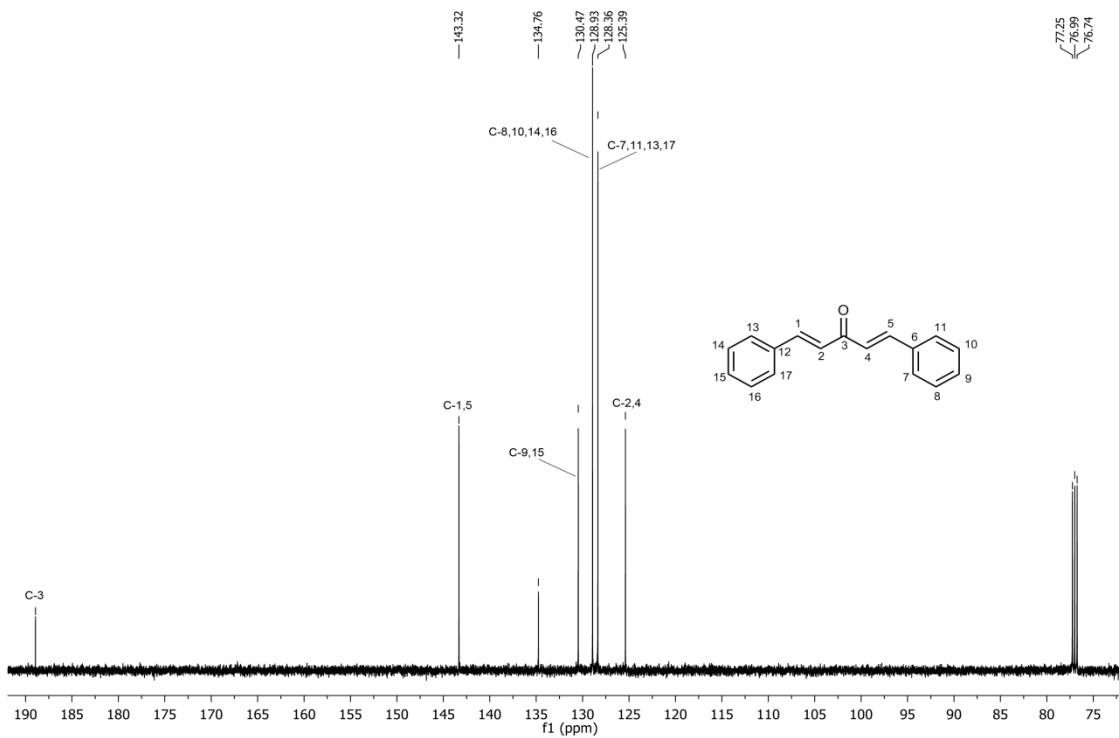
1. Álvarez Castro, E.; Orallo Cambeiro, F., Actividad biológica de los flavonoides (I). Acción frente al cáncer. *Ámbito farmacéutico* **2003**, 22 (10).
2. Mandal, A. B.; Gómez, A.; Trujillo, G.; Méndez, F.; Jiménez, H. A.; de Jesús Rosales, M.; Martínez, R.; Delgado, F.; Tamariz, J., One-Step Synthesis and Highly Regio- and Stereoselective Diels-Alder Cycloadditions of Novel exo-2-Oxazolidinone Dienes. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62 (12).
3. Prasad, Y. R.; Kumar, P. R.; Deepti, C.; Ramana, M. V., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Chalcones of 2-Hydroxy-1-Acetonaphthone and 3-Acetyl Coumarin. *Journal of Chemistry* **2006**, 3 (4).
4. Solankee, A.; Kapadia, K.; Ćirić, A.; Soković, M.; Doytchinova, I.; Geronikaki, A., Synthesis of some new S-triazine based chalcones and their derivatives as potent antimicrobial agents. *European journal of medicinal chemistry* **2010**, 45 (2).
5. Doan, T. N.; Tran, D. T., Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of a novel series of chalcones, pyrazolic chalcones, and allylic chalcones. *Pharmacol. Pharm* **2011**, 2.
6. Singhal, M.; Paul, A., Synthesis and antimicrobial evaluation of chalcone semicarbazone derivatives. *International journal of pharmaceutical research and development* **2011**, 3 (5), 87-90.
7. Nielsen, S. F.; Boesen, T.; Larsen, M.; Schønning, K.; Kromann, H., Antibacterial chalcones—bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2004**, 12 (11).
8. Florez, C. J.; Mora, C.; Vélez, L. E.; Quijano, J., Síntesis, estudio teórico de aril-lactonas y evaluación de su actividad inhibidora de la formación de beta-hematina y de la enzima beta-lactamasa. *Revista CENIC Ciencias Químicas* **2009**, 40.
9. Chiaradia, L. D.; Mascarello, A.; Purificação, M.; Vernal, J.; Cordeiro, M. N. S.; Zenteno, M. E.; Villarino, A.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Terenzi, H., Synthetic chalcones as efficient inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpA. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2008**, 18 (23).
10. Sharma, A.; Chakravarti, B.; Prasad Gupt, M.; Siddiqui, J.; Konwar, R.; Tripathi, R., Synthesis and anti breast cancer activity of biphenyl bases chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2010**, 18.
11. Detsi, A.; Majdalani, M.; Kontogiorgis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D.; Kefalas, P., Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2009**, 17 (23).
12. Nassar, E.; Abdel-Aziz, H. A.; Ibrahim, H. S.; Mansour, A. M., Synthesis of diarylpyrazoles containing a phenylsulphone or carbonitrile moiety and their chalcones as possible anti-inflammatory agents. *Scientia pharmaceutica* **2011**, 79 (3).
13. Sharma, N.; Mohanakrishnan, D.; Shard, A.; Sharma, A.; Sinha, A. K.; Sahal, D., Stilbene-Chalcone Hybrids: Design, Synthesis, and Evaluation as a New Class of Antimalarial Scaffolds That Trigger Cell Death through Stage Specific Apoptosis. *Journal of medicinal chemistry* **2011**, 55 (1).
14. Martínez-Flórez, S.; González-Gallego, J.; Culebras, J. M.; Tuñón, M. J., Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* **2002**, 17 (6).
15. Drago Serrano, M., Flavonoides recombinantes de relevancia farmacéutica. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* **2007**, 38 (4).
16. Modzelewska, A.; Pettit, C.; Achanta, G.; Davidson, N.; Huang, P.; Khan, S., Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2006**, 14.



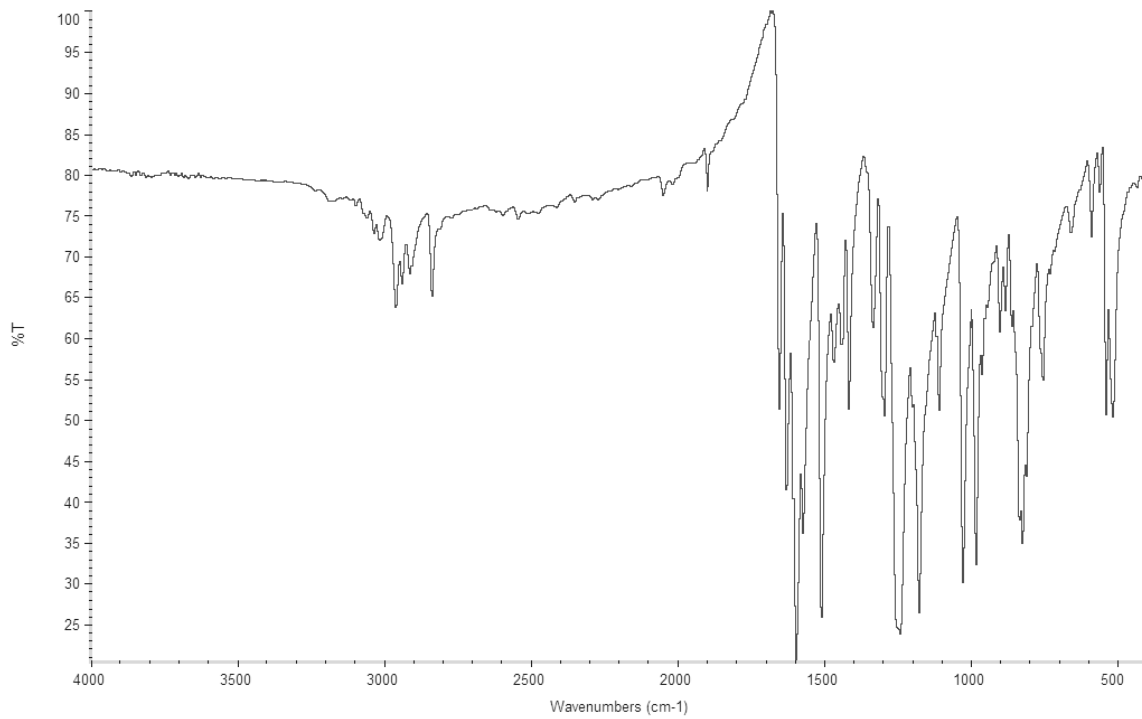


17. Bhaskar Reddy M. V., Yuh-Chiang Shen, Ohkoshi E., F. Bastow K., Qian K., Kou-Hsiung Lee, Tian-Shung Wu, Bis-chalcone Analogues as Potent NO Production Inhibitors and as Cytotoxic Agents. **2012**.
18. Asiri, A. M.; Khan, S. A., Synthesis and Anti-Bacterial Activities of a Bis-Chalcone Derived from Thiophene and Its Bis-Cyclized Products. *Molecules* **2011**, *16* (1).
19. Abdel-Aziz, H. A.; Al-Rashood, K. A.; ElTahir, K. E. H.; Ibrahim, H. S., Microwave-assisted Synthesis of Novel 3, 4-Bis-chalcone-N-arylpyrazoles and Their Anti-inflammatory Activity. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2011**, *58* (7).
20. Yurkanis Bruice, P., *Química Orgánica*. Prentice Hall. Quinta edición: México, 2007.
21. McMurry, J., *Química Orgánica*. Thompson. Quinta edición: 2005.
22. Wade, L. C., *Química Orgánica*. Pearso. Quinta edición: España, 2004.
23. Thornton Morrison, R.; Neilson Boyd, R., *Morrison y Boyd. Química Orgánica*. Pearson. 7 Quinta edición: México, 1998.
24. Carey, F., *Química Orgánica*. McGraw-Hill. Tercera Edición: España, 1999.
25. Fringuelli, F.; Taticchi, A.; John, W.; Sons, *The Diels Alder reaction selected practical methods*. Wiley . Chichester; New York, 2002.
26. Crecente, O., *Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y núcleos de dendrímeros. Aplicaciones*. Universidad de Santiago de Compostela.
27. Evans, D. A.; Johnson, J. S., Diels-Alder Reactions. *Comprehensive asymmetric catalysis* **1999**, *3*.

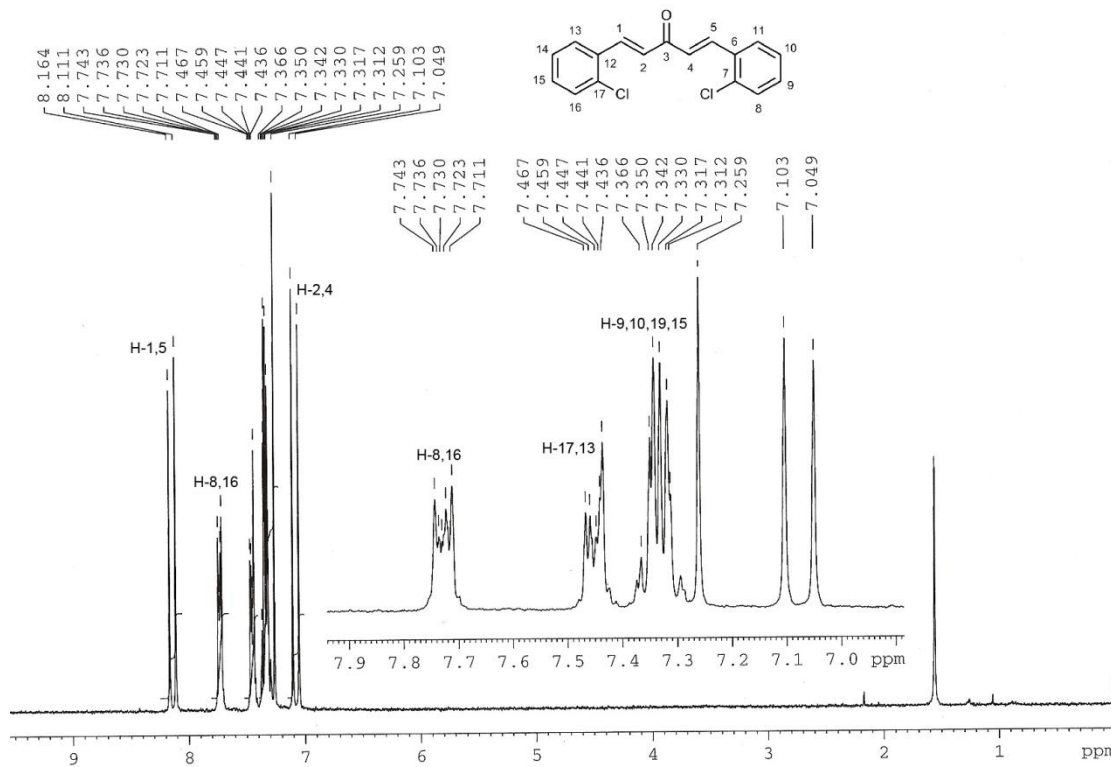
## IX. ANEXOS

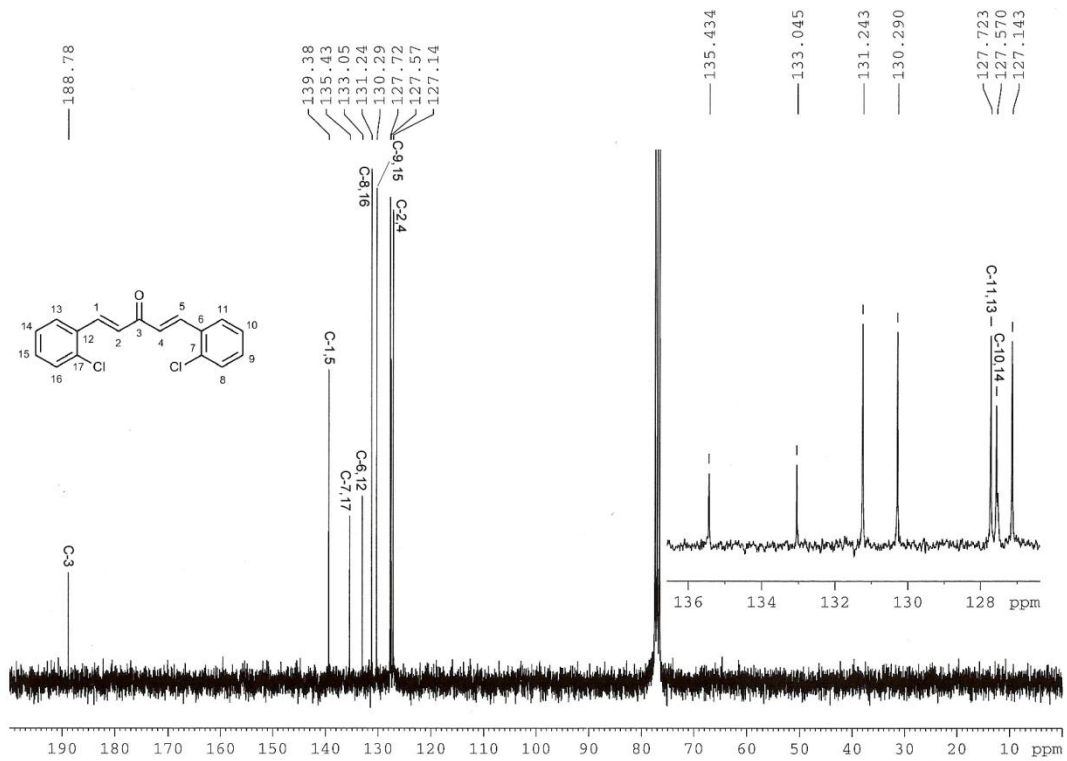
Espectro 1. RMN  $^1\text{H}$  de 19aEspectro 2. RMN  $^{13}\text{C}$  de 19a

**Espectro 3. IR de 19a**

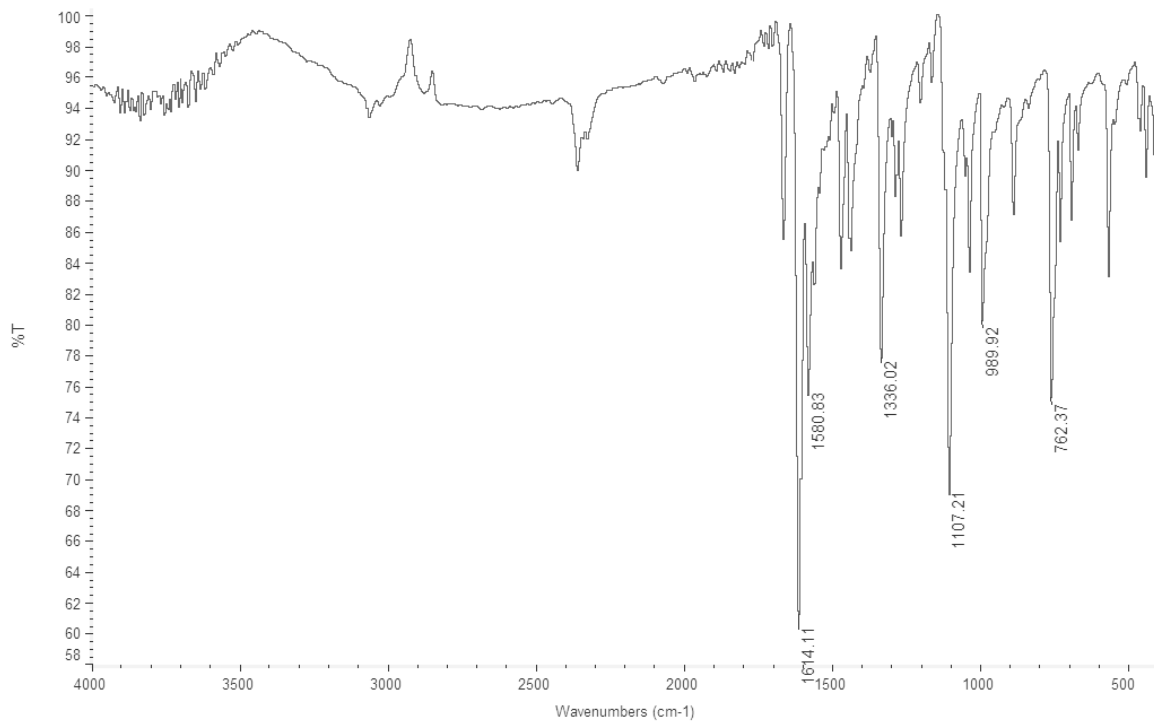


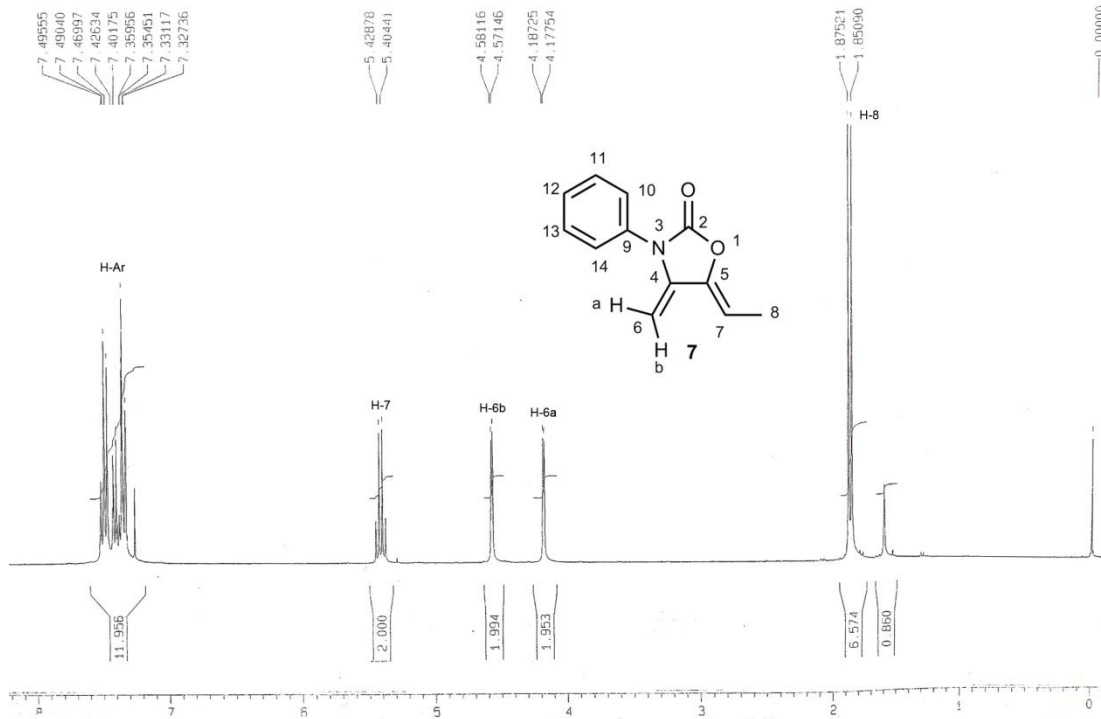
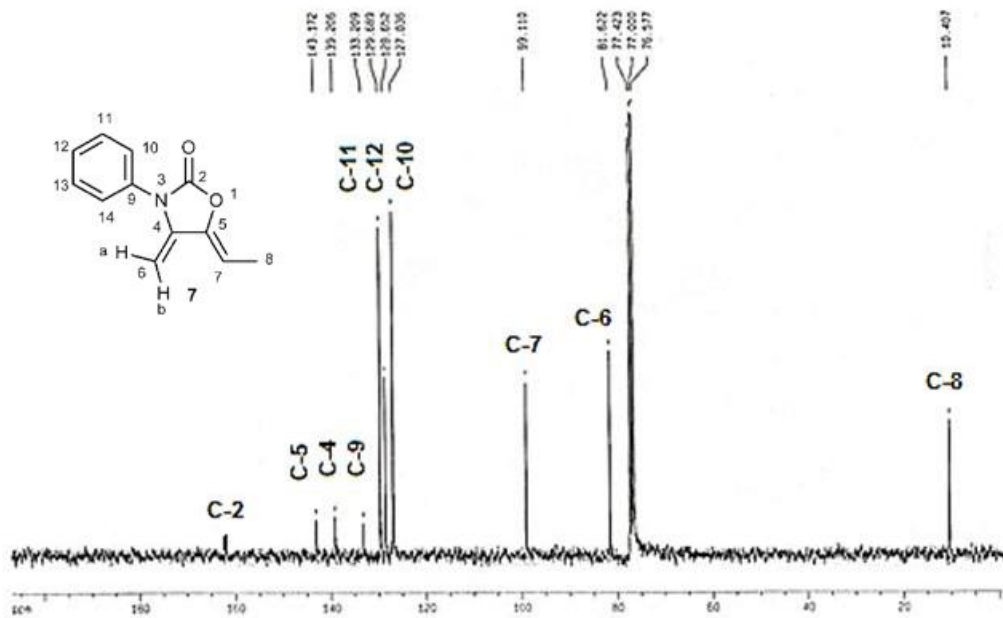
**Espectro 4. Espectro RMN <sup>1</sup>H de 19b**

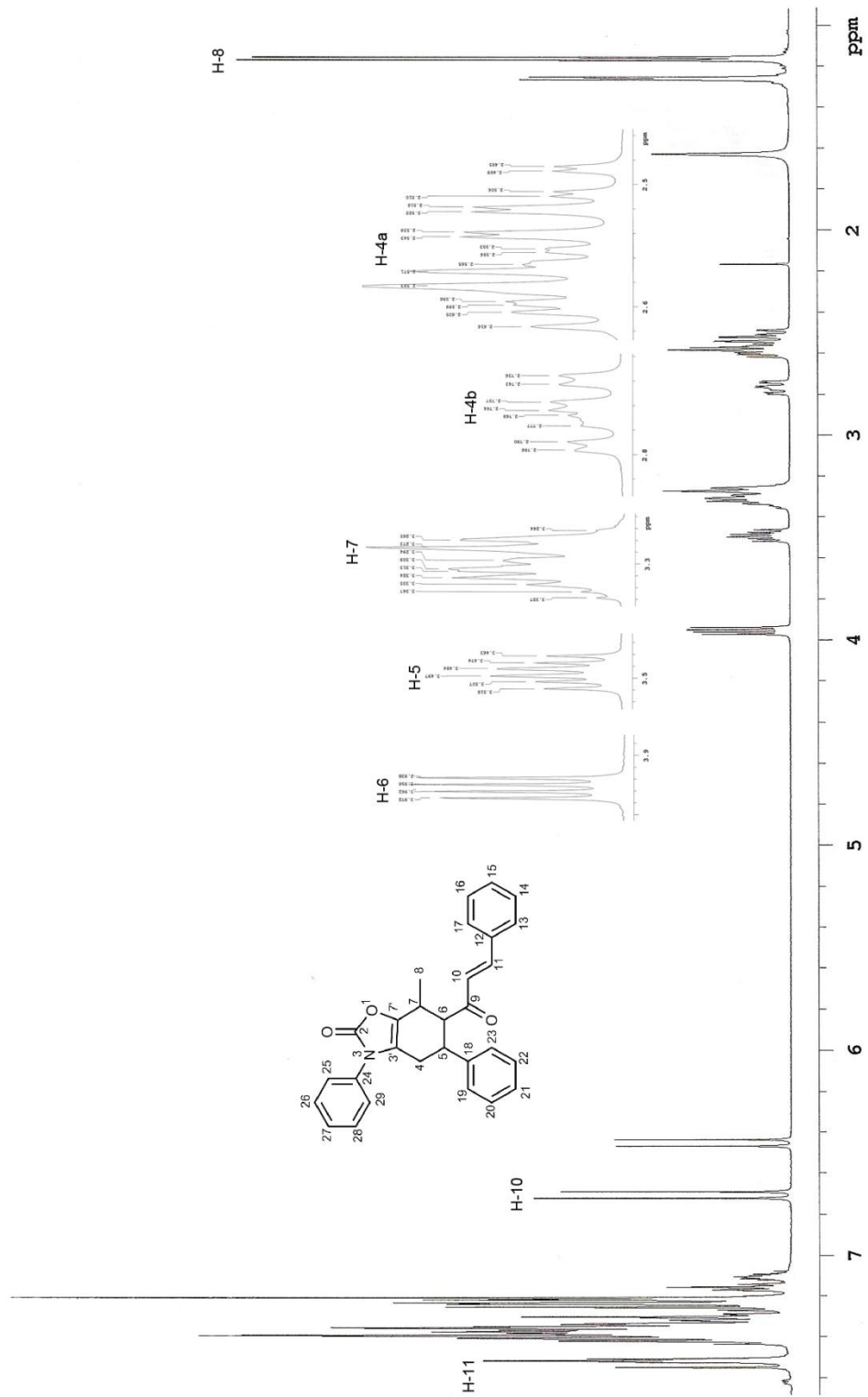


Espectro 5. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 19b

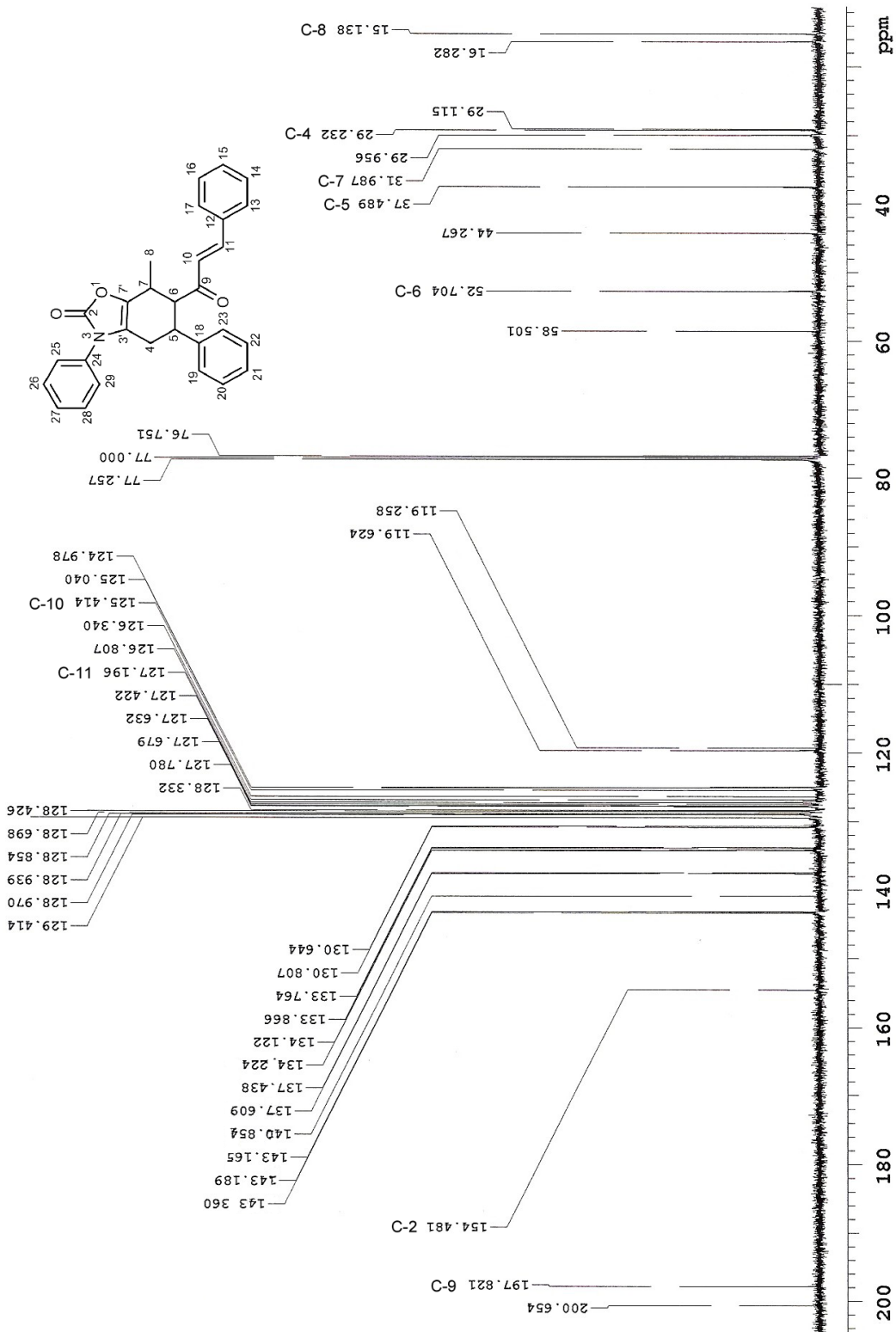
## Espectro 6. IR de 19c



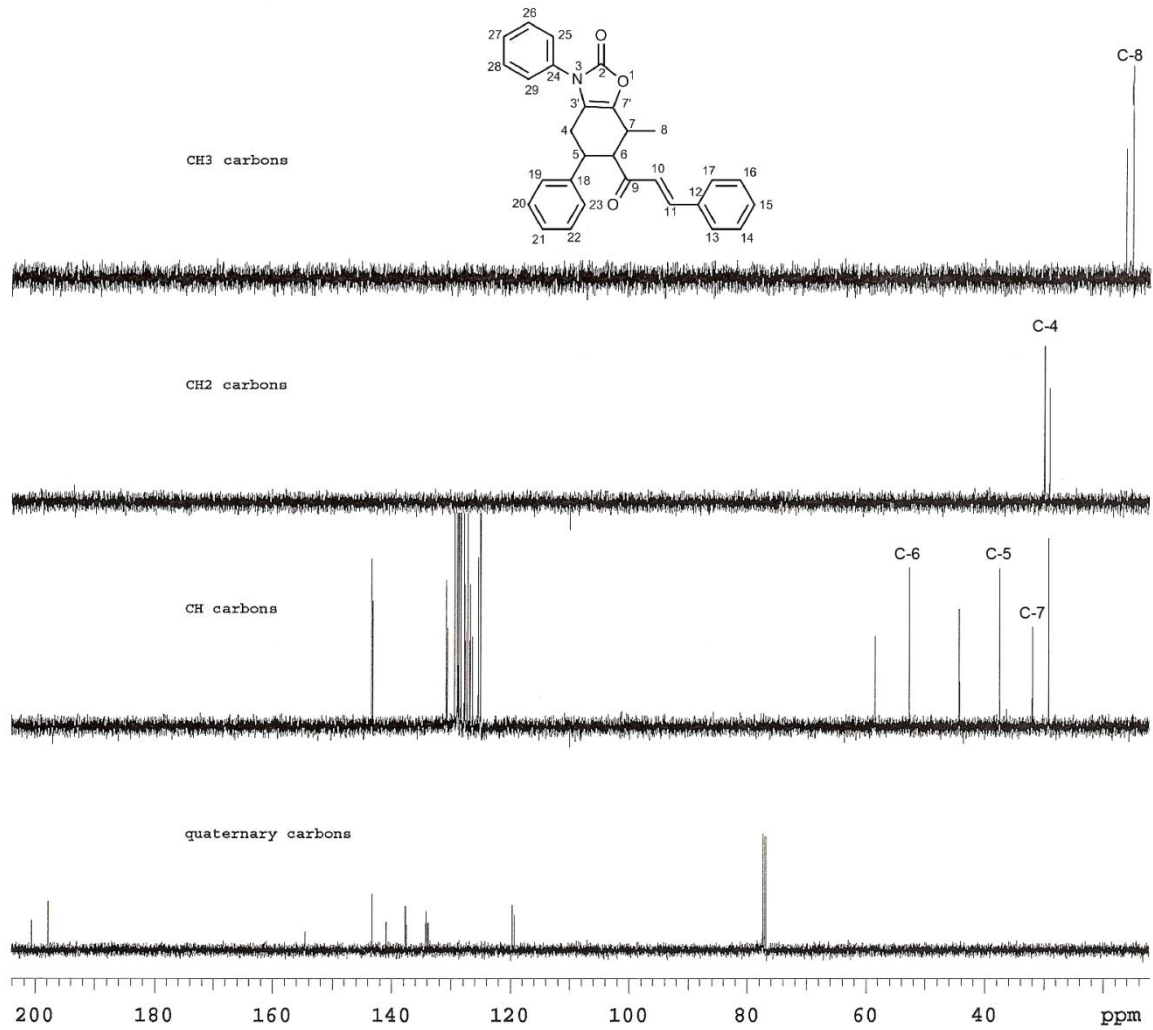
Espectro 7. RMN  $^1\text{H}$  de 7Espectro 8. RMN  $^{13}\text{C}$  de 7

Espectro 9. RMN  $^1\text{H}$  de 29a

Espectro 10. RMN <sup>13</sup>C de 29a

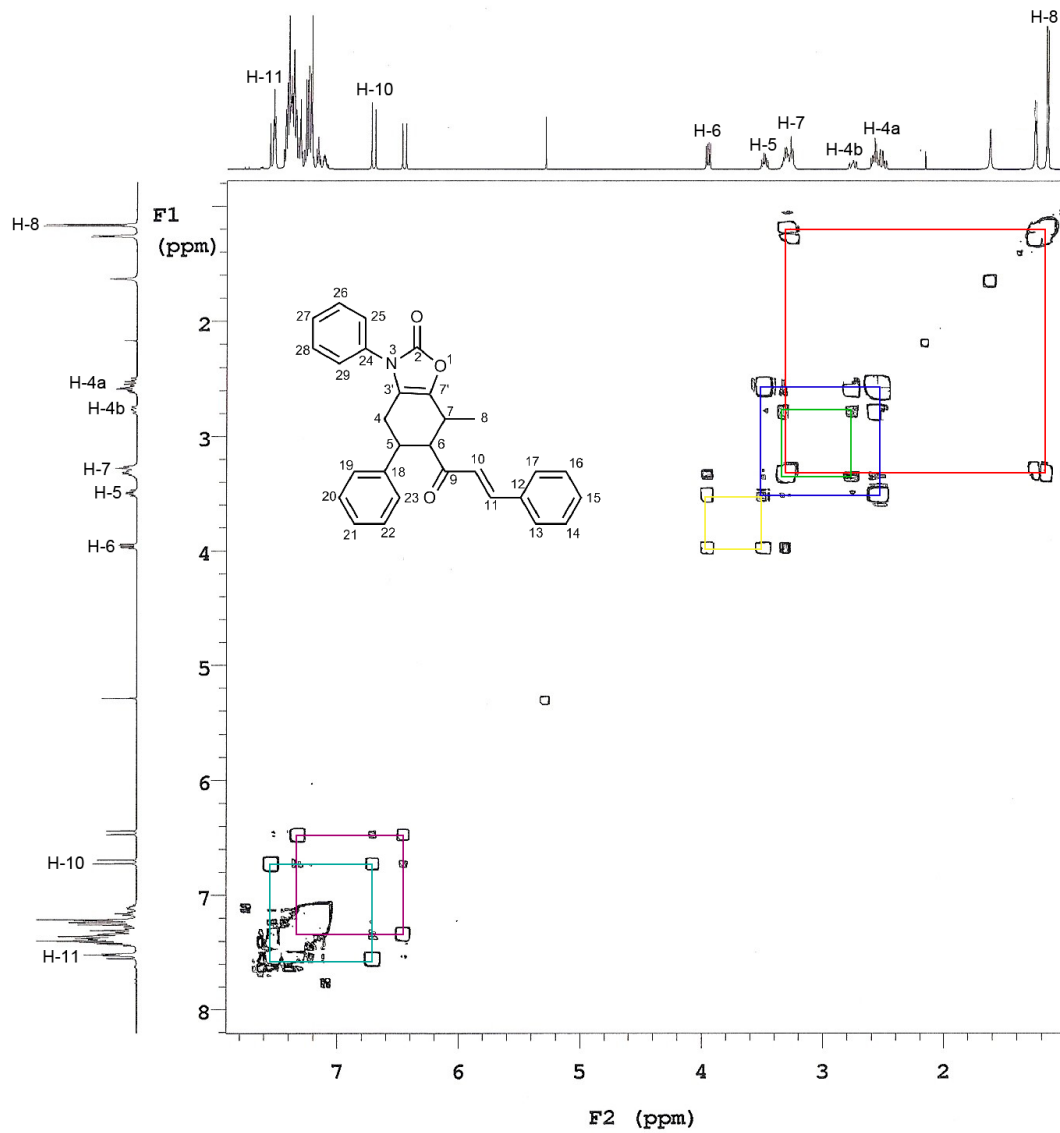


## Espectro 11. DEPT de 29a

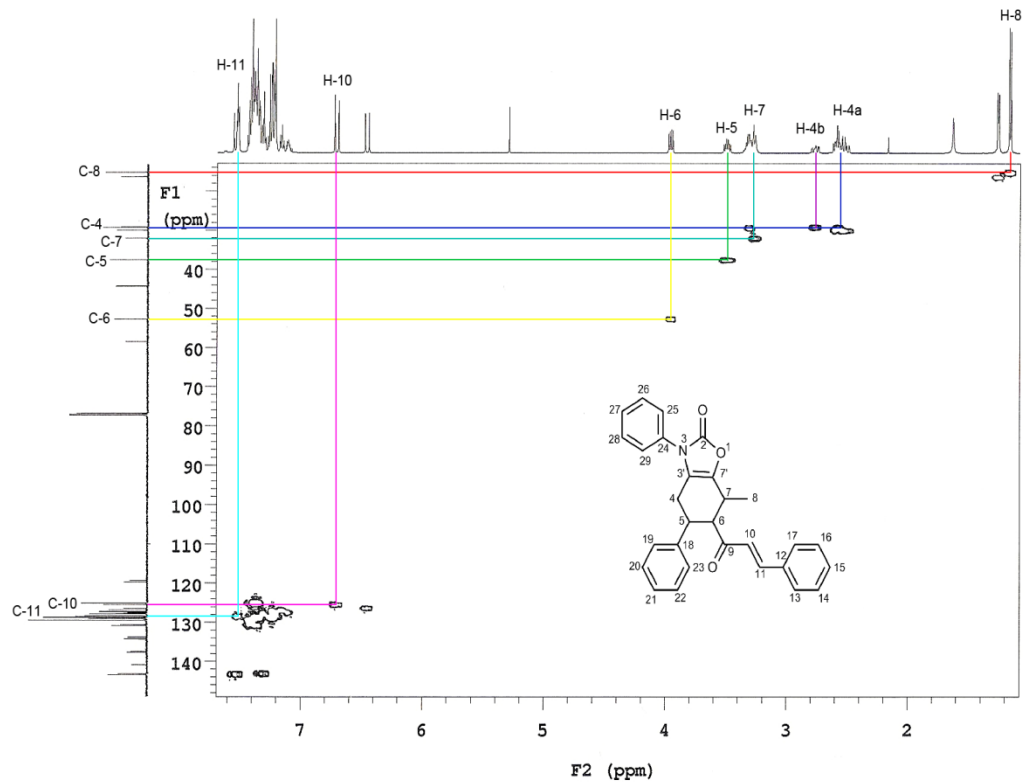




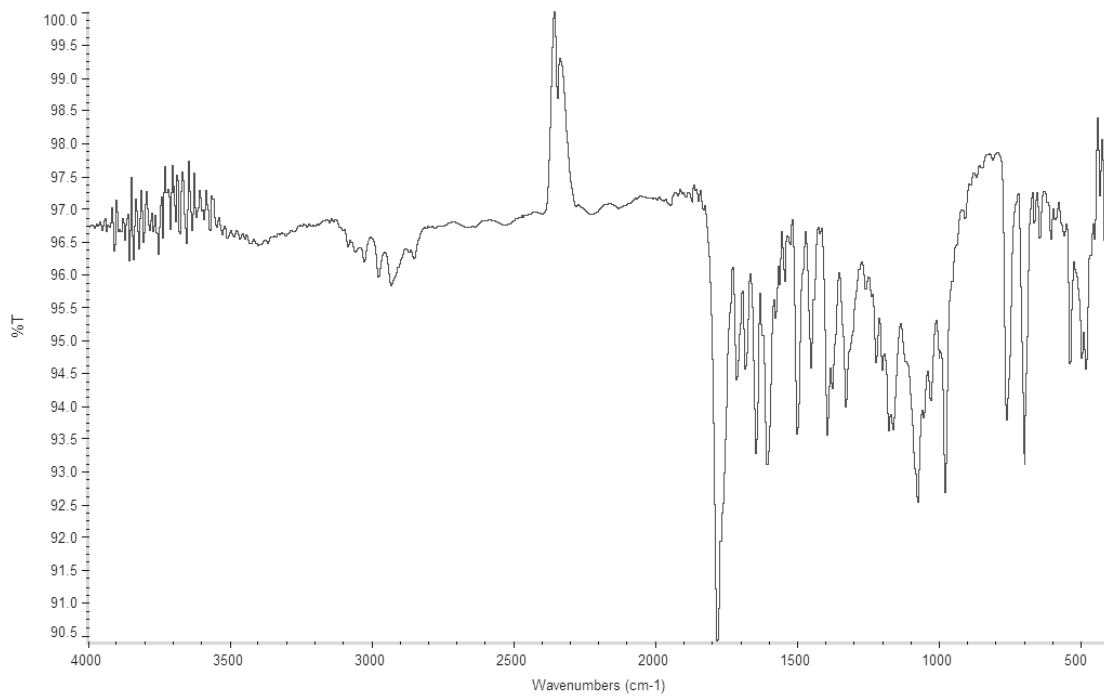
## Espectro 12. COSY de 29a

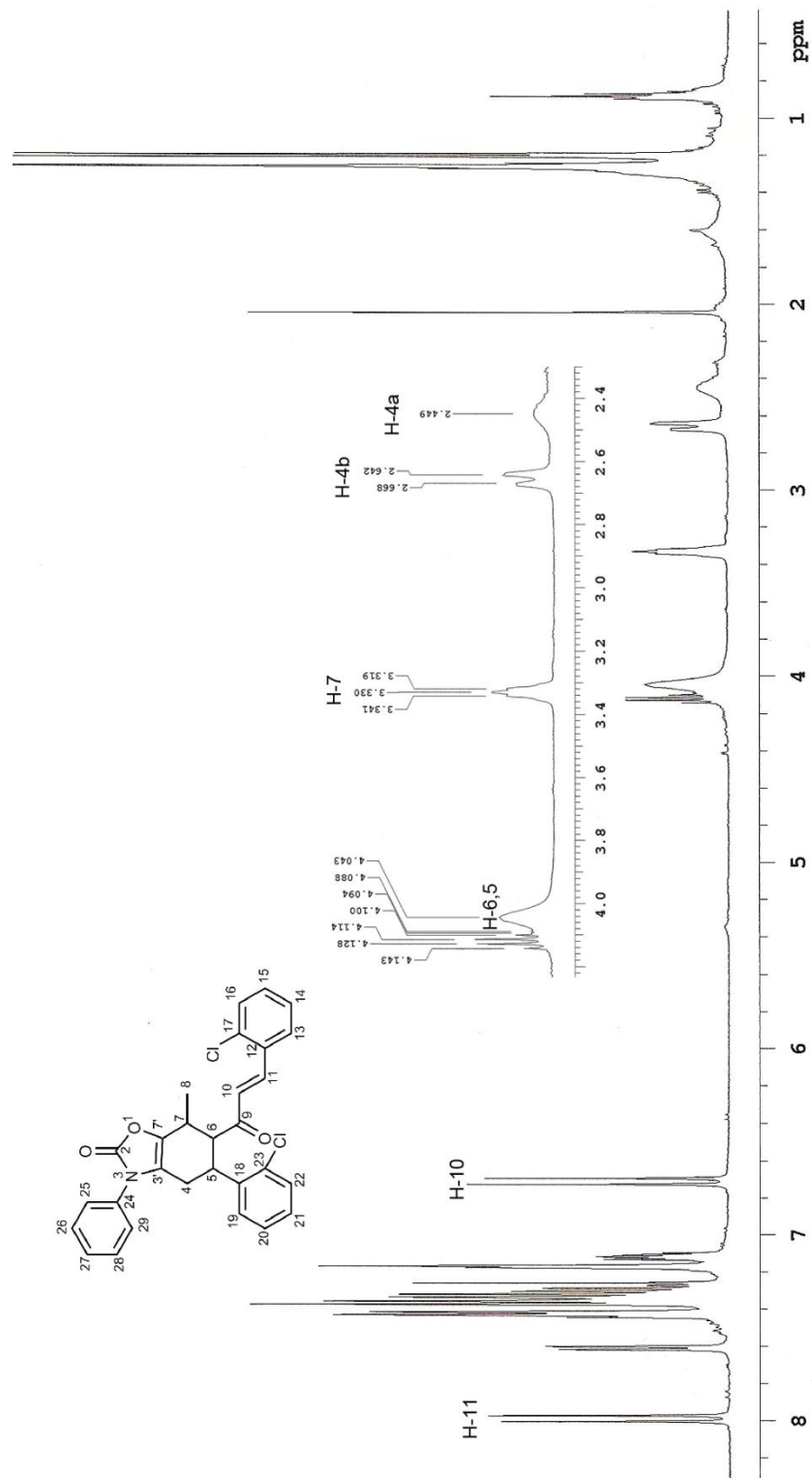


Espectro 13. HSQC de 29a



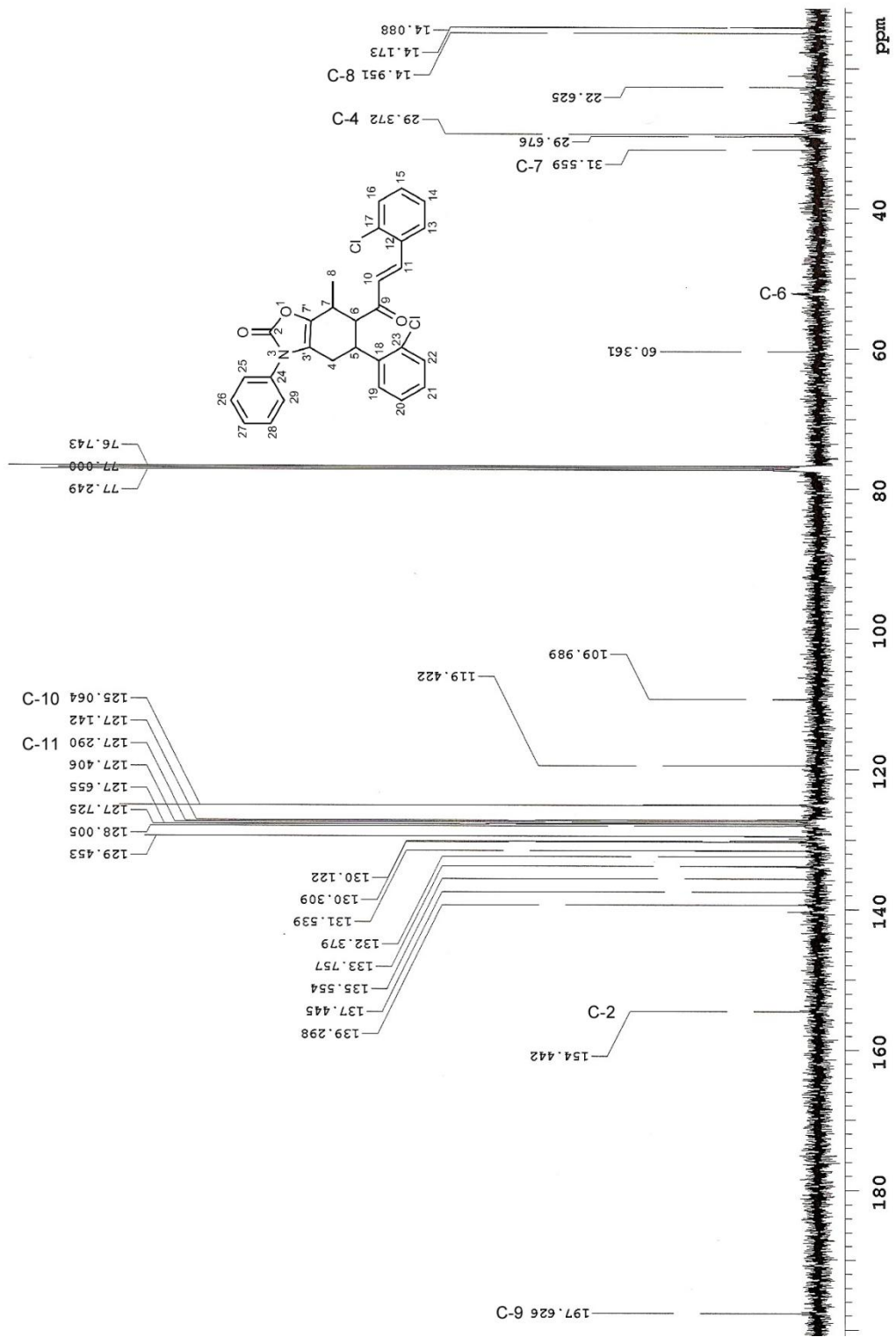
Espectro 14. IR de 29a



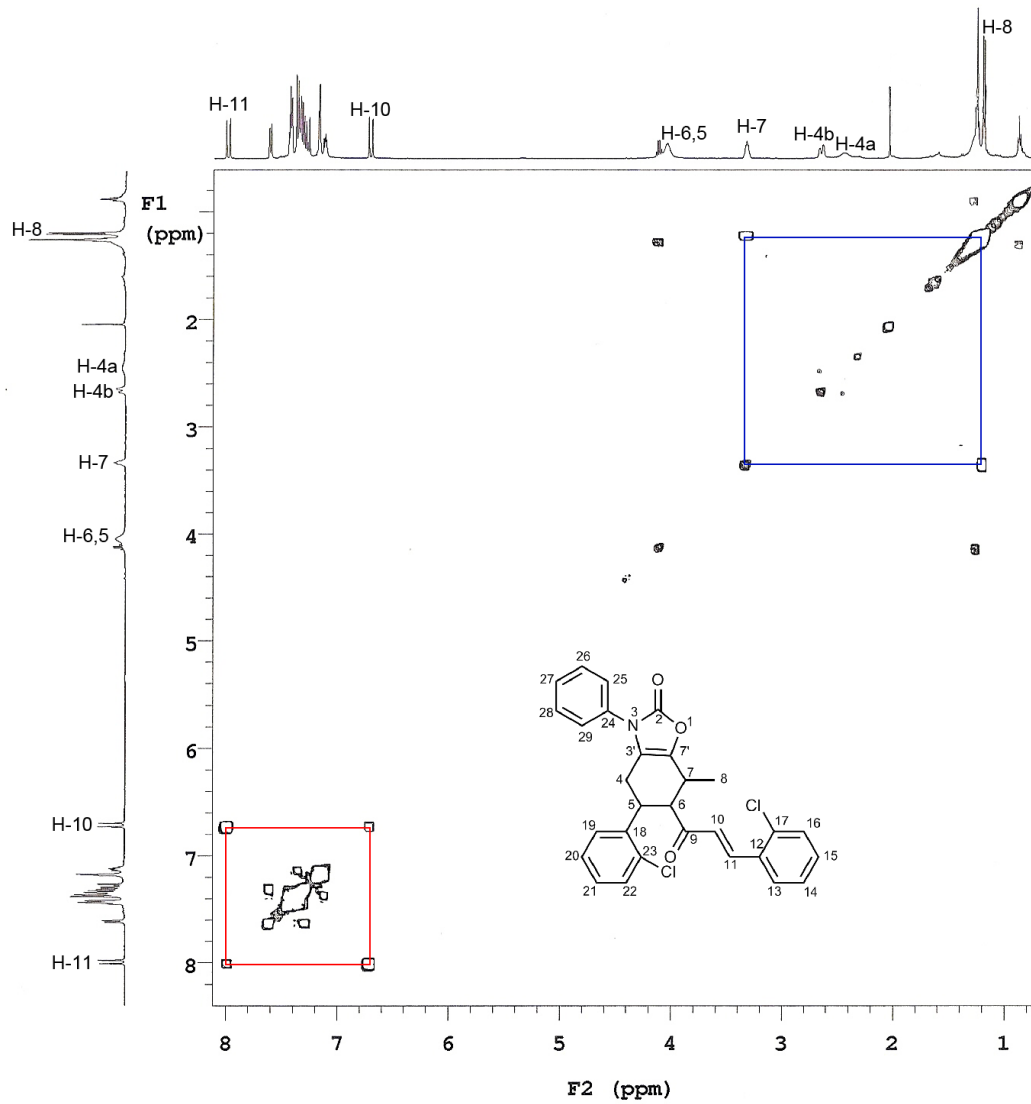
Espectro 15. RMN  $^1\text{H}$  de 29b



Espectro 16. RMN <sup>13</sup>C de 29b



## Espectro 17. COSY de 29b





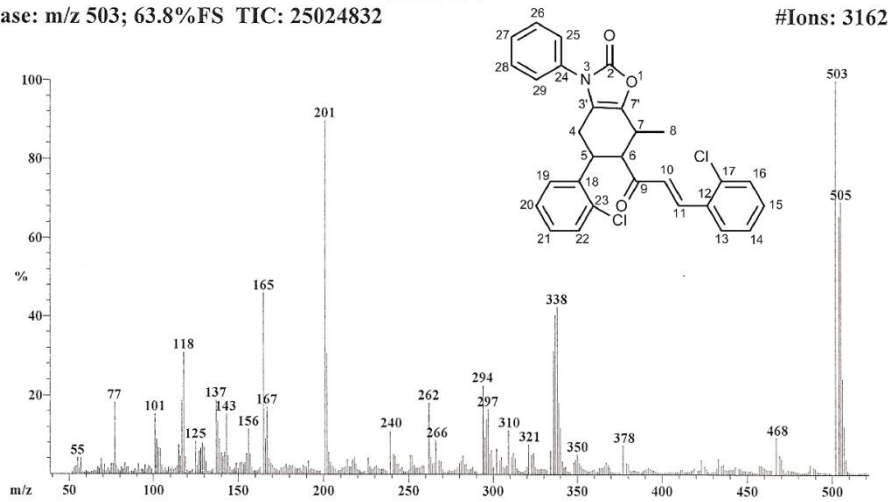
### Espectro 18. EM de 29b

File: JT-ATB-24-MB  
Sample: ATB-24  
Instrument: JEOL GCmate  
Inlet: Direct Probe

Date Run: 05-13-2012 (Time Run: 10:55:42)

Ionization mode: EI+

Scan: 424 R.T.: 4.97  
Base: m/z 503; 63.8%FS TIC: 25024832



Threshold: 10% of Base

Displayed TIC: 25024832

Mass %Base	Mass %Base	Mass %Base	Mass %Base	Mass %Base	Mass %Base
77 18.3	138 13.6	201 89.8	296 14.1	338 42.4	505 69.3
101 15.4	143 15.3	202 30.6	297 16.6	339 18.2	506 24.3
117 18.8	156 11.6	239 11.1	309 11.3	340 11.8	507 12.3
118 30.9	165 46.0	262 18.2	336 31.4	502 100.0	
137 18.8	167 17.1	294 22.6	337 40.4	504 65.7	

### Espectro 19. IR de 29b

