



Humanidades, Ciencia, Tecnología e Innovación en Puebla

ISSN 2644-0903 online

Vol. 3. No. 1, 2021

www.academiajournals.com

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN AUSPICIAO POR EL
CONVENIO CONCYTEP-ACADEMIA JOURNALS



Gobierno de Puebla

Hacer historia. Hacer futuro.



Secretaría
de Educación
Gobierno de Puebla

CONCYTEP
Consejo de Ciencia
y Tecnología del Estado
de Puebla

GUADALUPE ARISBETH MUÑOZ NEGRETE

SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS QUINOLÍNICOS

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ

ASESOR: M.C. OLGA HISAMI RODRÍGUEZ MATSUI

INTEGRANTES DEL HONORABLE JURADO:

PRESIDENTE: DR. DAVID MIGUEL APARICIO SOLANO

SECRETARIO: DR. VICTOR GOMEX CALVARIO

VOCAL: DR. JOSE LUIS VEGA BAEZ

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CENTRO DE QUÍMICA – INSTITUTO DE CIENCIAS



TÍTULO:

**“SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS
QUINOLÍNICOS”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

p. GUADALUPE ARISBETH MUÑOZ NEGRETE

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ

ASESOR:

M.C. OLGA HISAMI RODRÍGUEZ MATSUI

INTEGRANTES DEL HONORABLE JURADO:

PRESIDENTE: DR. DAVID MIGUEL APARICIO SOLANO
SECRETARIO: DR. VICTOR GOMEX CALVARIO
VOCAL: DR. JOSE LUIS VEGA BAEZ

PUEBLA, PUE. 15 DICIEMBRE DE 2020.

RESUMEN

“SÍNTESIS DE COMPUESTOS ZWITTERIÓNICOS QUINOLÍNICOS”

p. GUADALUPE ARISBETH MUÑOZ NEGRETE

Los heterociclos nitrogenados son estructuras fundamentales en química y biología, y son extremadamente importantes en la industria farmacéutica y agroquímica por la versatilidad para la síntesis de moléculas orgánicas. En este sentido, las quinolin-2,4-dionas, son un tipo de compuestos nitrogenados que pertenecen a estos heterociclos, han sido aislados a partir de una gran cantidad de organismos vivos en diversas especies de plantas herbáceas, siendo ampliamente estudiadas por las diversas propiedades biológicas que presentan. Por ejemplo, la *Buchapina* ha sido aislada de diferentes especies de plantas de la familia de la *Rutaceae*,^{1,2} su actividad terapéutica se basa en actuar como protector de las células de efectos citopáticos por VIH-1 in vitro,³ además, inhibe la replicación de VIH.⁴ Otras estructuras quinolónicas han sido aisladas partir de la corteza del árbol de las especies *Esenbeckia flava*⁵ y *E. almawillia*.⁶ Algunos otros 3,3-dialquilquinolin-2,4-dionas han mostrado efectividad al inhibir la replicación del VIH. Específicamente, una serie de 12 compuestos de estructura similar a la buchapina han sido preparados para investigar su capacidad como protectores contra infecciones de VIH, así como evaluar su citotoxicidad.⁸

Estos compuestos han sido identificados como prometedores inhibidores de la replicación del VIH, sin embargo, su obtención mediante la extracción, de este grupo de compuestos de las plantas herbáceas es una limitante en su estudio y aplicación, por ello, surge el reto de desarrollar nuevas rutas sintéticas donde sea posible la obtención de moléculas orgánicas análogas. La propuesta de acceder a los compuestos quinolin-2,4 - dionas mediante compuestos zwitteriónicos quinolónicos es una alternativa innovadora, de acuerdo con los anteriores estudios se han probado distintas rutas de síntesis con zwitteriones , sin embargo, hasta entonces la síntesis de los productos quinolinicos se ha reportado en bajos rendimientos y obtención de subproductos.

En el presente trabajo se desarrolló una estrategia sintética para la obtención de compuestos zwitteriónicos del tipo quinolin-2,4-diona a partir de antranilato de metilo y derivados de este, evaluado así el efecto de los sustituyentes en la obtención de los compuestos zwitteriónicos. Se demostró, que es posible acceder a la unidad estructural quinolin-2,4-diona a través de una reacción de tipo Dieckmann mediante sales de sulfonio; los zwitteriones quinolónicos fueron sintetizados en buenos rendimientos e incluso en la obtención de compuestos cristalinos de alta estabilidad, demostrando así que es está una estrategia de síntesis orgánica muy prometedora para poder acceder a compuestos del tipo quinolin-2,4-diona diversamente sustituidos.

ÍNDICE

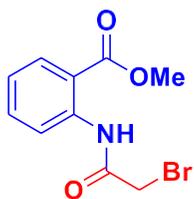
Índice de Compuestos

Lista de Abreviaturas

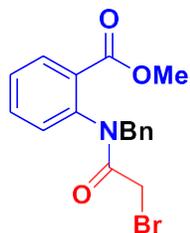
1. Introducción.....	5
2. Antecedentes de Síntesis de Quinolin-2,4-dionas	8
2.1 Compuestos zwitteriónicos.....	11
2.2 Síntesis de compuestos cíclicos zwitteriónicos.....	13
3. Objetivos	17
3.1 Objetivo General	17
3.2 Objetivos Particulares	17
4. Discusión de Resultados	18
4.1 Análisis Retrosintético para la obtención de Quinolin-2,4-Diona.....	18
4.3 Síntesis de Compuestos Zwitteriónicos	27
4.4 Preparación del compuesto zwitteriónico <i>N</i> -Bencilado 7b derivado del antranilato de metilo.....	35
4.5 Desulfuración de compuestos zwitteriónicos.	39
5. Conclusiones.....	41
6. Parte experimental.....	42

ÍNDICE DE COMPUESTOS

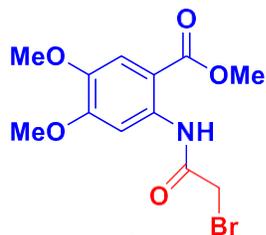
Preparación de amidas



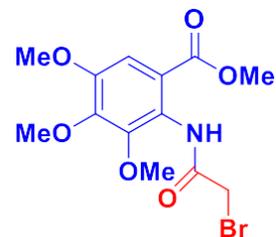
2a



3b

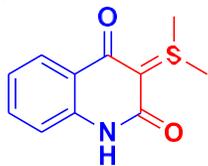


4a

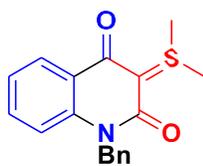


6a

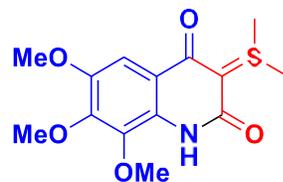
Preparación de zwitteriones



7a



7b



9a

N – bencilación



2b

Lista de abreviaturas

°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico en RMN
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Bn	Bencilo
Cat.	Catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₃CN	Acetonitrilo
DCM	Diclorometano
Equiv.	Equivalentes
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
K₂CO₃	Carbonato de potasio
MeOH	Metanol
mL	Mililitros
mmol	Milimol
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
nm	Nanómetros
ppm	Partes por millón
R	Sustituyente
RMN-¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN-¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
SiO₂	Gel de sílice
t.a	Temperatura ambiente

1. INTRODUCCIÓN

Los heterociclos nitrogenados, juegan un rol importante en química y biología, y son extremadamente importantes en la industria farmacéutica y agroquímica. En este sentido, las quinolin-2,4-dionas, son un tipo de compuestos nitrogenados que han sido aislados a partir de una gran cantidad de organismos vivos, y presentan diversas propiedades biológicas. Por ejemplo, la Buchapina ha sido aislada de diversas especies de plantas de la familia de la Rutaceae,^{1,2} que son plantas herbáceas, arbustos o árboles, con hojas alternas u opuestas, simples o compuestas, con glándulas translúcidas, sin estípulas, y que en ocasiones pueden aparecer reducidas a espinas.

La buchapina, protege de efectos citopáticos por VIH-1 *in vitro*,³ inhibe la replicación de VIH y muestra poca citotoxicidad.⁴ Un derivado similar **1** fue aislado a partir de la corteza del árbol de las especies *Esenbeckia flava*⁵ y *E. almawillia*.⁶ Otra quinolidiona de estructura similar es la severibuxina, que fue aislada de la planta *Severinia buxifolia*. Este compuesto muestra gran actividad citotóxica.⁷ Algunos otros 3,3-dialquilquinolin-2,4-dionas han mostrado inhibir la replicación del VIH. Específicamente, una serie de 12 compuestos de estructura similar a la buchapina han sido preparados para investigar su capacidad como protectores contra infecciones de VIH, así como su citotoxicidad.⁸ Estos compuestos han sido identificados como prometedores inhibidores de la replicación del VIH (**Figura 1**).

¹ Nesmelova, E.F.; Bessonova, I.A.; Yunusov, S.Y. *Chem.Nat. Compd.*, **1982**, *18*, 508-509.

² Sheriha, G.M.; Abouamer, K.; Elshtaiwi, B.Z.; Ashour, A.S.; Abed, F.A.; Alhallaq, H.H. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 3339-3341.

³ McCormick, J.L.; McKee, T.C.; Cardellina, J.H.; Boyd, M.R. *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 469-471.

⁴ Ahmed, N.; Brahmhatt, K.G.; Sabde, S.; Mitra, D.; Singh, I.P.; Bhutani, K.K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 2872-2879. Vishnu, K.; Sharma, U.; Mahatma, R. *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.*, **2011**, *2*, 1709-1713. Hadaruga, D.I. *J. Agroaliment. Processes Technol.*, **2011**, *17*, 360-370.

⁵ Dreyer, David L. *Phytochemistry*, **1980**, *19*, 941-944.

⁶ Barros-Filho, B.A.; Nunes, F.M.; de Oliveira, M.C.F.; Mafezoli, J.; Andrade-Neto, M.; Silveira, E.R.; Pirani, J.R. *Biochem. Syst. Ecol.*, **2004**, *32*, 817-821. Nunes, F.M.; Barros-Filho, B.A.; de Oliveira, M.C.F.; Mafezoli, J.; Andrade-Neto, M.; de Mattos, M.C.; Silveira, E.R.; Pirani, J.R. *Magn. Reson. Chem.*, **2005**, *43*, 180-183

⁷ Wu, T.S.; Leu, Y.L.; Chan, Y.Y.; Lin, F.W.; Li, C.Y.; Shi, L.S.; Kuo, S.C.; Chen, C.F.; Wu, Y.C. *Phytochemistry*, **1998**, *49*, 1467-1470

⁸ KA

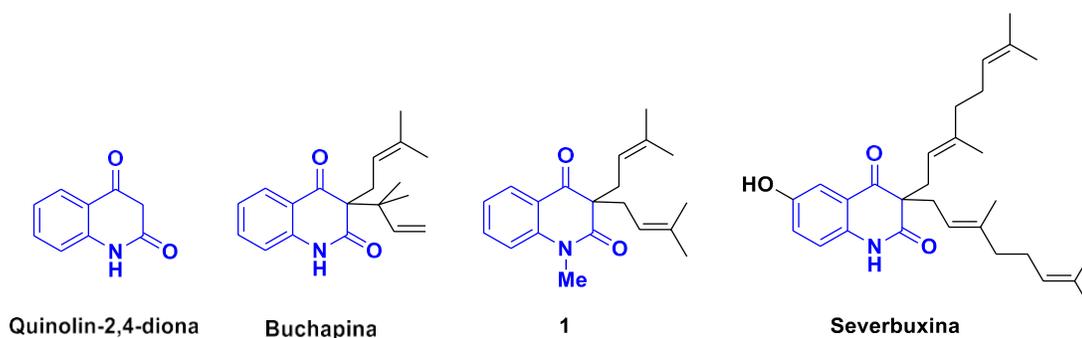


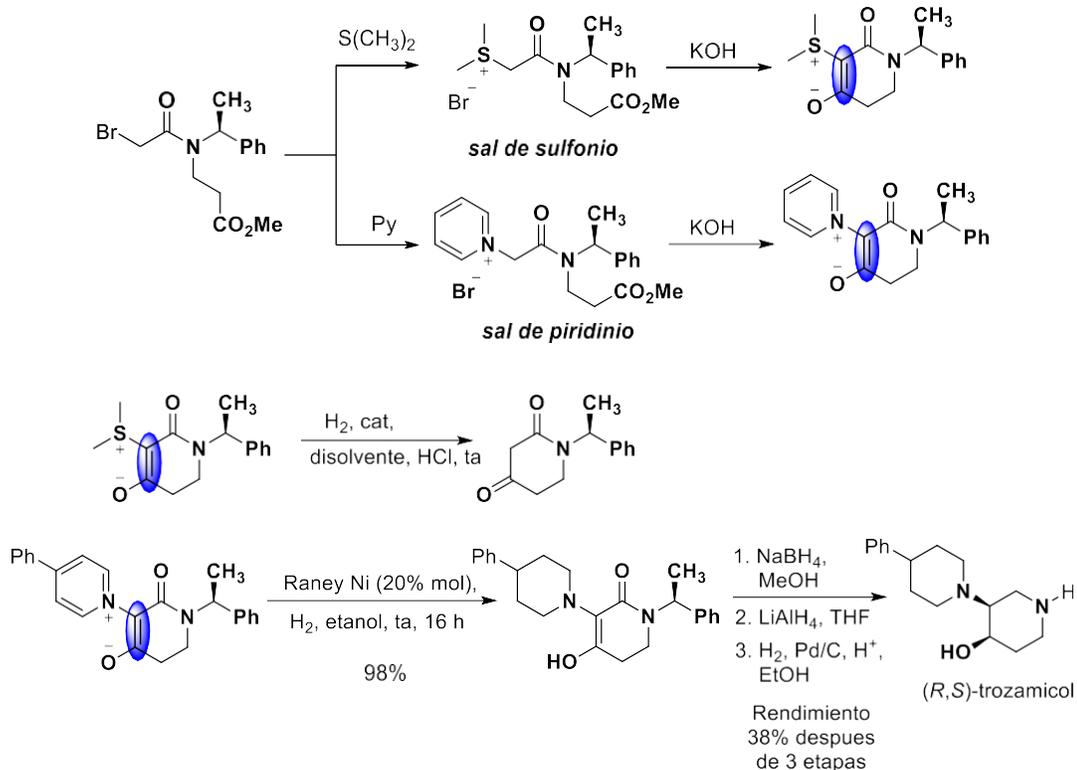
Figura 1. Algunas Quinolin-2,4-dionas que han mostrado actividad farmacológica.

Es por ello que, no nos sorprende el interés que han mostrado muchos grupos de investigación a nivel mundial en este tipo de moléculas como agentes potencialmente terapéuticos. La necesidad de obtener nuevos derivados estimula a los químicos orgánicos a diseñar nuevas estrategias.

Por otro lado, nuestro grupo de investigación ha reportado la síntesis de piperidin-2,4-dionas a través de una condensación tipo Dieckmann, empleando sales de sulfonio y piridinio amídicas. Las sales han sido preparadas por la alquilación de sulfuro de dimetilo o piridinas sustituidas con la correspondiente bromoacetamida. Una reacción de ciclación intramolecular genera los compuestos zwitteriónicos. A partir de estos intermediarios es posible acceder a las piperidin-2,4-dionas a través de una hidrogenación catalítica. En el caso de los derivados de sulfonio, la reducción lleva a una completa desulfurización y la formación de la correspondiente diona.⁹ Mientras que la reducción de la sal de piridinio genera un derivado de la piperidina que fue empleado como precursor para la síntesis de los estereoisómeros del receptor- σ^1 agonista trozamicol (agente terapéutico empleado para problemas de depresión, ansiedad, esquizofrenia y Alzheimer)¹⁰ (**Esquema 1**).

⁹ Palillero, A.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Castro, A. *Tet. Lett.*, **2009**, *50*, 4208-4211.

¹⁰ López-González, R.; Zárate, A.; Aparicio, D. M.; Mendoza, A.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Romero-Ceronio, N.; Orea, L.; Terán J. L. *Tet. Lett.*, **2016**, *57*, 1683-1686.



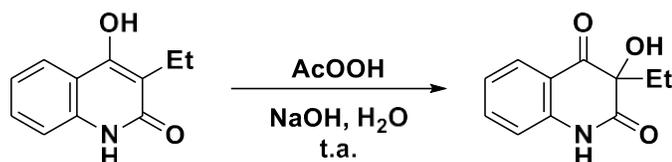
Esquema 1. Síntesis y aplicación de sales de sulfonio y piridinio en la obtención de piperidin-2,4-dionas.

Tomando en cuenta la importancia, a nivel terapéutico que, han mostrado las quinolin-2,4-dionas y aprovechando la experiencia con que cuenta nuestro grupo de investigación en la síntesis de piperidin-2,4-dionas a partir de compuestos cíclicos zwitteriónicos, es que en este trabajo presentamos una nueva alternativa para la síntesis de zwitteriones quinolinicos, que pueden ser empleados en la obtención de quinolin-2,4-dionas sustituidas.

Es por ello por lo que, en el siguiente capítulo se describen algunos de los métodos más sobresalientes para la síntesis de quinolin-2,4-dionas.

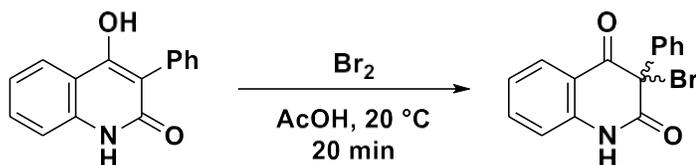
2. ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE QUINOLIN-2,4-DIONAS

En 1990 Stadlbauer y colaboradores reportaron la síntesis de 3-etil-3-hidroxiquinolin-2,4-diona a través de la oxidación de 3-etil-4-hidroxiquinolin-2-ona empleando diversos agentes oxidantes, obteniendo el producto hidroxilado en bajo rendimiento químico.¹¹ Los mejores rendimientos fueron obtenidos con ácido *meta*-cloroperoxisbenzoico (*m*CPBA)¹² o ácido peroxiácetico.^{13,14} (**Esquema 2**).



Esquema 2. Preparación del 3-etil-3-hidroxiquinolin-2,4-diona derivado de la oxidación de 3-etil-4-hidroxiquinolin-2-ona.

En 1992 Kappe y sus colaboradores,¹⁵ reportaron la bromación de 4-hidroxi-3-fenilquinolin-2-ona utilizando bromo en solución con ácido acético, por tiempos cortos de reacción para evitar la bromación adicional, accediendo al producto 3-bromoquinolin-2,4-diona (**Esquema 3**).



Esquema 3. Bromación de 4-hidroxi-3-fenilquinolin-2-ona.

¹¹ Laschober, R.; Stadlbauer, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1083-1086.

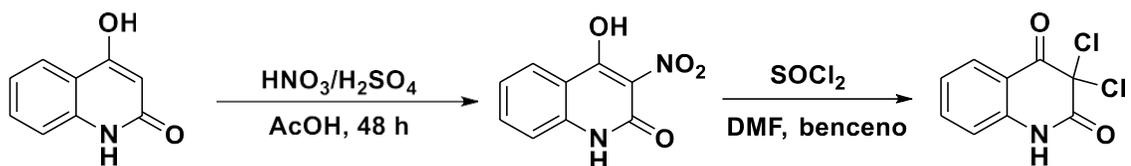
¹² Stadlbauer, W.; Schmut, O.; Kappe, T. *Monatsh. Chem.* **1980**, *111*, 1005-1014.

¹³ Klásek, A.; Kořistek, K.; Polis, J.; Košmrlj. *J. Heterocycles.* **1998**, *48*, 2309-2326.

¹⁴ Kafka, S.; Kovář, M.; Klásek, A.; Kappe, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1977-1982.

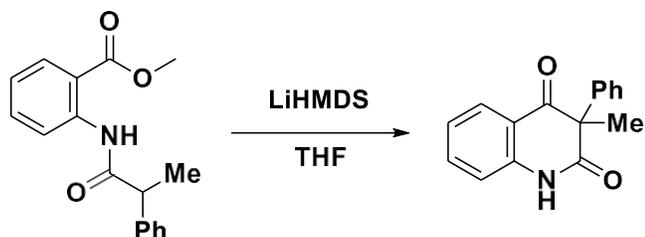
¹⁵ Stadlbauer, W.; Laschober, R.; Lutschounig, H.; Schindler, G.; Kappe, T. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 617-636.

Savel'ev y colaboradores, en 1993 reportaron la nitración de la 4-hidroxiquinolin-2-ona al derivado 3-nitro sustituido y su subsecuente tratamiento con cloruro de tionilo para generar el derivado 3,3-dicloro sustituido (**Esquema 4**).¹⁶



Esquema 4. Preparación, en dos etapas de reacción, de 3,3-dicloroquinolin-2,4-diona a través del intermediario 3-nitro sustituido.

En 2008 Park y colaboradores reportaron la preparación de 3-metil-3-fenilquinolin-2,4-diona, a través de una condensación tipo Dieckmann a partir de los antranilatos sustituidos apropiados, que cuando fueron tratados con bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) como base, indujeron la ciclación intramolecular obteniendo en buen rendimiento la 3-metil-3-fenilquinolin-2,4-diona (**Esquema 5**).¹⁷

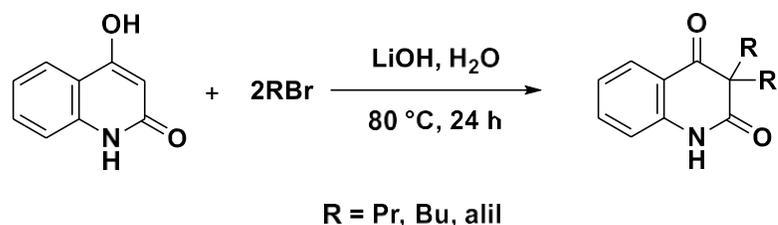


Esquema 5. Síntesis de 3-metil-3-fenilquinolin-2,4-diona mediante la condensación tipo Dieckmann del antranilato de metilo.

¹⁶ Drozd, V.N.; Knyazev, V.N.; Nam, N.L.; Lezina, V.P.; Mozhaeva, T.Y.; Savel'ev, V.L. *Org. Khim.* **1993**, *29*, 782-788; Drozd, V.N.; Knyazev, V.N.; Nam, N.L.; Lezina, V.P.; Mozhaeva, T.Y.; Savel'ev, V.L. *Russ. J. Org. Chem.* **1993**, *29*, 653-658.

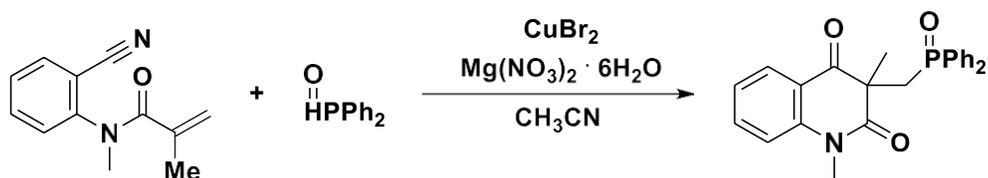
¹⁷ Seong, C.M.; Park, W.K.; Park, C.M.; Kong, J.Y.; Park, N.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 738-743.

El grupo de Bhutani, demostró que es posible alquilar la 4-hidroxiquinolin-2-ona al ser tratada con un exceso de halogenuro de alquilo, en presencia de una base fuerte, para acceder a 3,3-dialquilquinolin-2,4-dionas. Realizaron experimentos empleando distintas bases como LiOH, NaOH o KOH, y demostraron que se obtiene un mayor rendimiento cuando se utiliza LiOH como base y agua como disolvente, a una temperatura de reacción de 80 °C (**Esquema 6**).¹⁸



Esquema 6. Preparación del 3,3-dialquilquinolin-2,4-diona.

El grupo de Chang y colaboradores reportaron en 2015, la síntesis de quinolin-2,4-dionas a través de una reacción radicalaria en cascada de adición/ciclación. La formación de este compuesto se llevó a cabo al hacer reaccionar la *N*-(2-cianofenil)-*N*-metilmetacrilamida con el óxido de difenilfosfina, en presencia de una cantidad estequiométrica de CuBr₂, Mg(NO₃)₂·6H₂O y CH₃CN como disolvente a 100 °C, formando la correspondiente quinolin-2,4-diona en un rendimiento del 72% (**Esquema 7**).¹⁹

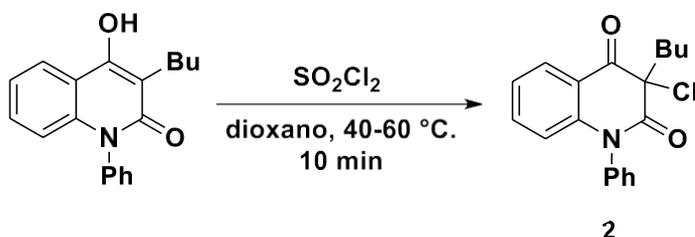


Esquema 7. Preparación de quinolin-2,4-dionas por reacción radicalaria en cascada de adición/ciclación.

¹⁸ Ahmed, N.; Brahmabhatt, K.G.; Singh, I.P.; Bhutani, K.K. *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, *48*, 237-240.

¹⁹ Li, Y.M.; Wang, S.S.; Yu, F.; Shen, Y.; Chang, K.J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5376-5380.

El grupo de Rouchal, reportó la síntesis de una serie de quinolin-2,4-dionas conteniendo el átomo de cloro o bromo en la posición 3, que prepararon fácilmente por cloración o bromación de la correspondiente 4-hidroxiquinolin-2-ona. La cloración de 4-hidroxiquinolin-2-ona sustituida en la posición 3 con un grupo alquil, cicloalquil o aril la llevaron a cabo con cloruro de sulfurilo en dioxano a elevada temperatura. Un ejemplo es la preparación del cloro derivado **2** (Esquema 8).²⁰



Esquema 8. Preparación de 3-cloroquinolin-2,4-diona a partir de la correspondiente 4-hidroxiquinolin-2-ona.

Por otra parte, debido a que en esta tesis pretendemos obtener compuestos quinolin-2,4-diona a partir de compuestos zwitteriónicos es que a continuación presento algunos de los antecedentes más significativos sobre la síntesis y uso de compuestos zwitteriónicos cíclicos tipo piperidin-2-ona.

2.1 Compuestos zwitteriónicos

Un zwitterión es un compuesto eléctricamente neutro ya que posee una carga eléctrica formal positiva y una carga negativa sobre átomos no adyacentes dentro de la misma molécula.²¹ A veces se hace referencia a ellos como sales internas o iones dipolares.

El ejemplo más común de un zwitterion son los aminoácidos. Estos compuestos contienen un grupo amino (básico) y un ácido carboxílico (ácido), presentan

²⁰ Klásek, A.; Lyčka, A.; Křemen, F.; Rouchal, M. *Tetrahedron*. **2016**, 72, 4490-4497.

²¹ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2a ed. "Gold Book" pág 1375.

propiedades de compuestos iónicos, llamados también *anfolitos*. El grupo amino es una base suficientemente fuerte como para extraer el hidrógeno del grupo ácido en una reacción del tipo ácido-base dando lugar al correspondiente zwitterión (**Figura 2**).

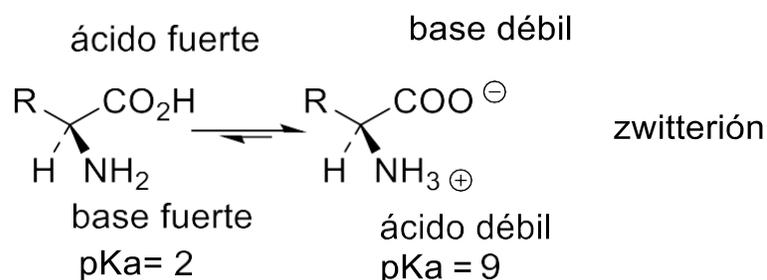


Figura 2. *Propiedades ácido-base de los aminoácidos.*

Como se mencionó, debido a que estos compuestos poseen una carga positiva y una negativa, pueden actuar como bases o como ácidos, por ello han sido utilizados como organocatalizadores en diversos tipos de reacciones y pueden servir de intermediarios para la síntesis de moléculas más complejas. Además, como los sistemas biológicos normalmente interactúan con compuestos polares, a través de puentes de hidrógeno, etc., también han sido sujeto de estudios en cuanto a su actividad biológica (**Figura 3**).

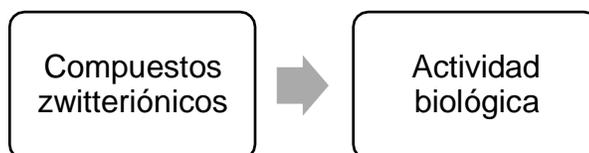
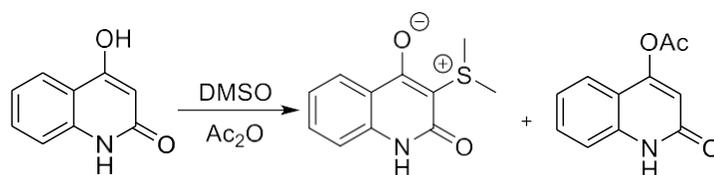


Figura 3. *Utilidad de los compuestos zwitteriónicos.*

2.2 Síntesis de compuestos cíclicos zwitteriónicos.

Kappe y colaboradores en 1983 reportaron la síntesis de un compuesto zwitteriónico derivado de la quinolin-2-ona, cuando trataron la 4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona con DMSO y Ac₂O como disolvente, obteniendo una mezcla del correspondiente compuesto zwitteriónico más el compuesto O-acetilado en un rendimiento del 40% (**Esquema 9**).²²

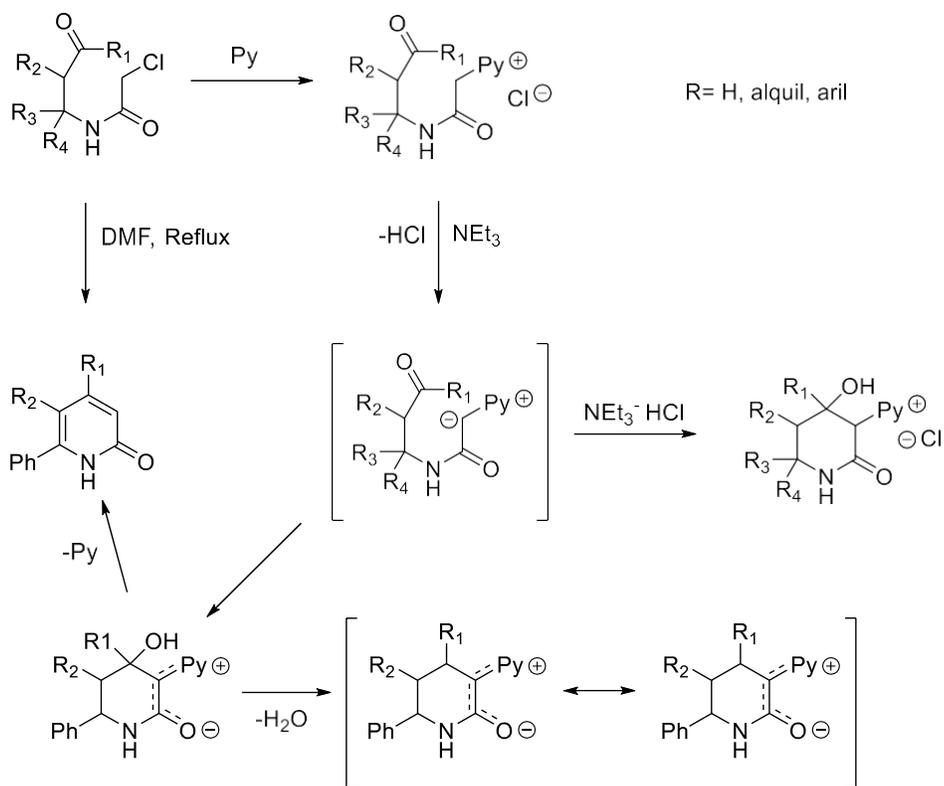


Esquema 9. Síntesis del zwitterion derivado de la 4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona.

En 2003, Fisyuk y colaboradores reportaron la síntesis de sales de piridonio, dependiendo de la naturaleza del sustituyente en el fragmento 3-oxoalquil, ocurre la ciclación en medio básico para generar cloruros de 1-(4-hidroxi-2-oxo-3-piperidil) piridonio o bajo una extensa conversión con la formación de 2-piridonas (**Esquema 10**).²³

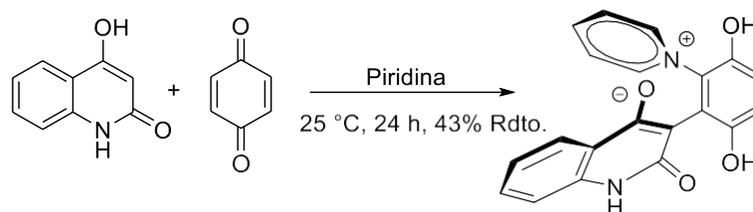
²² Kappe, T.; Korduly, G.; Pongratz, E. *Monatshefte für Chemie*. **1983**, *114*, 303.

²³ A. S.Fisyuk, N. V. Poendaev, and Yu G. Bundel', *Khim . Geterotsikl. Soedin*, **1998**, 1682.



Esquema 10. Síntesis de sales de piridonio.

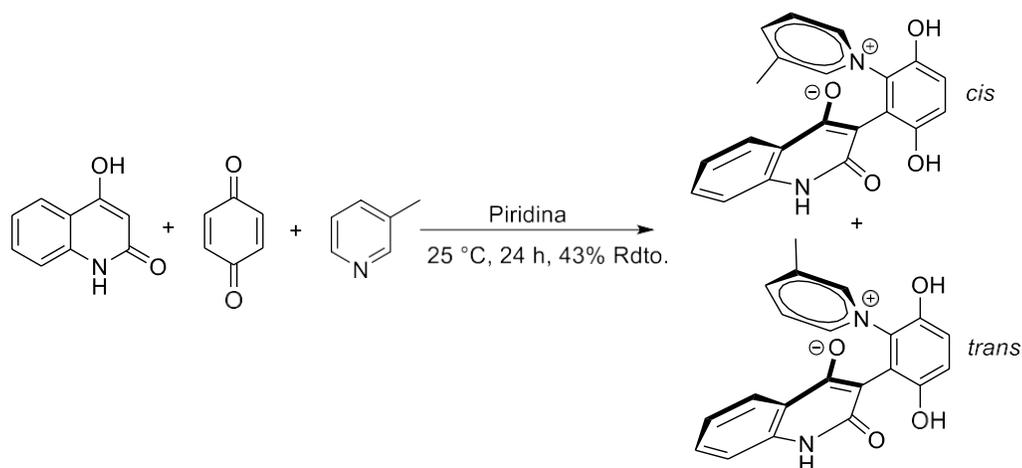
Zhang y colaboradores, a principio del año 2008, reportaron la formación de derivados zwitteriónicos a partir de la 4-hidroxi-2(1*H*)-quinolinona, *p*-benzoquinona y piridina las cuales fueron disueltas en una mezcla de acetona:agua 1:1, generando el correspondiente compuesto zwitteriónico en un rendimiento del 43% (**Esquema 11**).²⁴



Esquema 11. Síntesis de compuestos zwitteriónicos derivados de la *p*-benzoquinona.

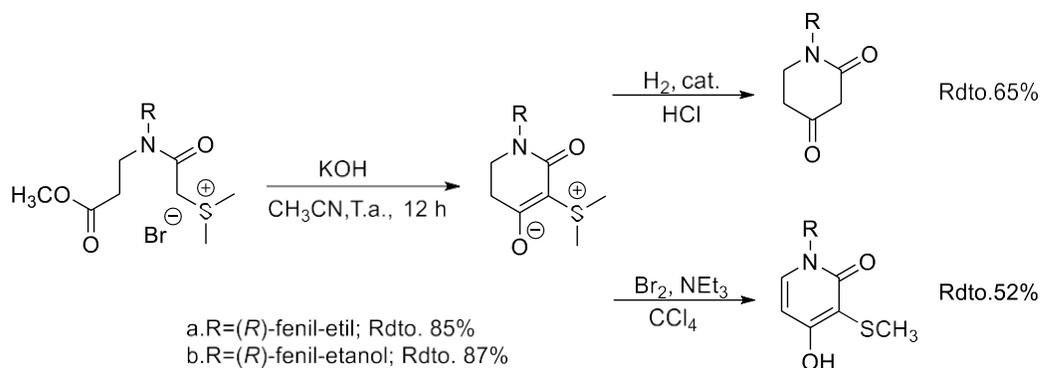
²⁴ Zhang, S. L.; Huang, Z. H.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C.; Gu, L. Q.; *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 4403-4407.

En 2009 Zhang y colaboradores reportaron, como una extensión de su trabajo, la síntesis de nuevos compuestos zwitteriónicos cuando hicieron reaccionar la 4-hidroxicoumarina, *p*-benzoquinona y 3-metilpiridina. Obtuvieron la mezcla zwitteriónica con una relación *cis:trans* 1.3:1 (**Esquema 12**).²⁵



Esquema 12. Síntesis de compuestos zwitteriónicos derivados de la *p*-benzoquinona.

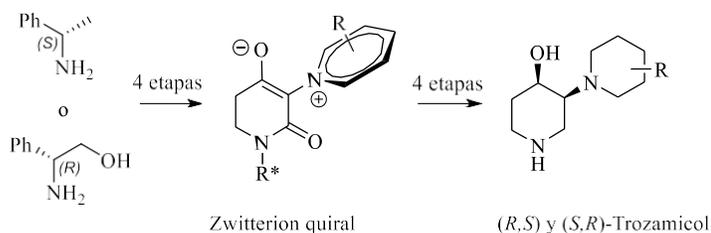
En 2009, Terán y colaboradores reportaron por primera vez la síntesis de compuestos zwitteriónicos cíclicos del tipo piperidin-2-ona quirales vía una reacción de ciclación intramolecular de un iluro de azufre estabilizado. También mostraron que a partir de estos compuestos era posible acceder a piperidin-2,4-dionas y piperidin-2-onas dependiendo de las condiciones de reacción (**Esquema 13**).⁹



²⁵ Zhang, S. L.; Huang, Z. S.; Gu, L. Q. *Molecules*. **2009**, *14*, 1546.

Esquema 13. Síntesis de zwitteriones cíclicos del tipo piperidin-2-ona.

En 2016 nuestro grupo de investigación reportó la obtención de compuestos zwitteriónicos piperidínicos vía una reacción de ciclación intramolecular de iluros de nitrógeno estabilizados. También se demostró que dichos compuestos zwitteriónicos exhibían atropoisomería, además se emplearon en la síntesis de los enantiómeros del trozamicol en buenos rendimientos químicos (**Esquema 14**).¹⁰



Esquema 14. Síntesis de los enantiómeros del trozamicol a partir de compuestos zwitteriónicos.

De acuerdo con lo antes mencionado, dada la importancia de los compuestos zwitteriónicos y además de los compuestos quinolínicos, en este trabajo de tesis se planteó la posibilidad de obtener nuevos compuestos zwitteriónicos del tipo quinolínicos, tomando en cuenta la experiencia que tiene nuestro grupo de investigación en la síntesis de esta clase de compuestos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Sintetizar una serie de compuestos nitrogenados zwitteriónicos quinolínicos, a partir de antranilato de metilo y derivados de este.

3.2 Objetivos Particulares

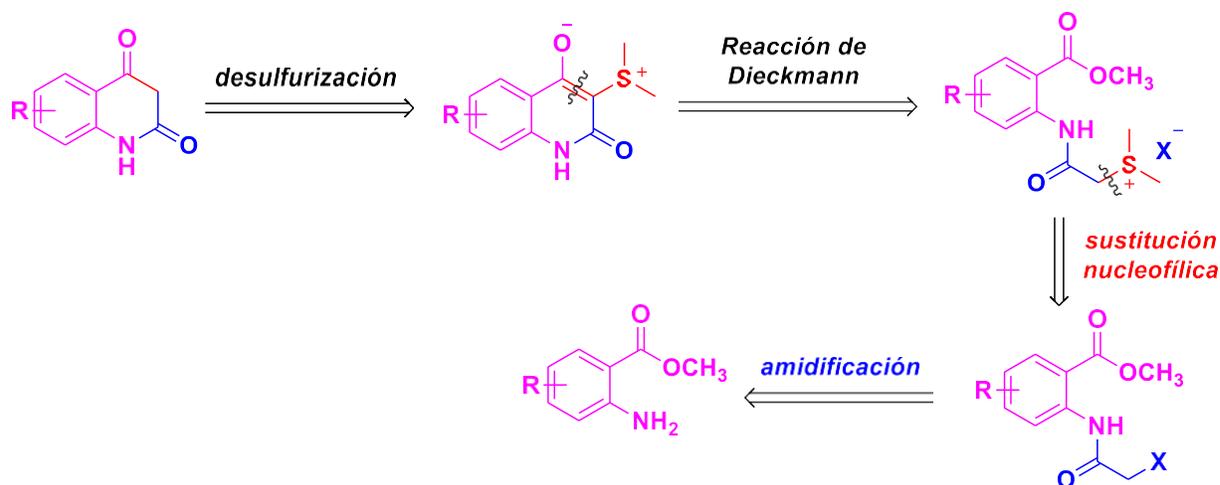
- Llevar acabo la condensación de antranilato de metilo, 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo, 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo con bromuro de bromoacetilo.
- Llevar acabo la *N*-bencilación de antranilato de metilo, 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo, 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo con bromuro de bencilo.
- Determinar las condiciones de reacción que permitan la obtención de las sales de sulfonio y su subsecuente ciclación para acceder a los compuestos zwitteriónicos quinolínicos a partir de antranilato de metilo y derivados de este.
- Elucidar la estructura de cada uno de los compuestos zwitteriónicos por diferentes métodos espectroscópicos como RMN de ^1H , ^{13}C y de dos dimensiones o difracción de Rayos X.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se describen y discuten los resultados obtenidos en cada una de las etapas de la síntesis de los compuestos zwitteriónicos a partir de antranilato de metilo y derivados.

4.1 Análisis retrosintético para la obtención de quinolin-2,4-diona.

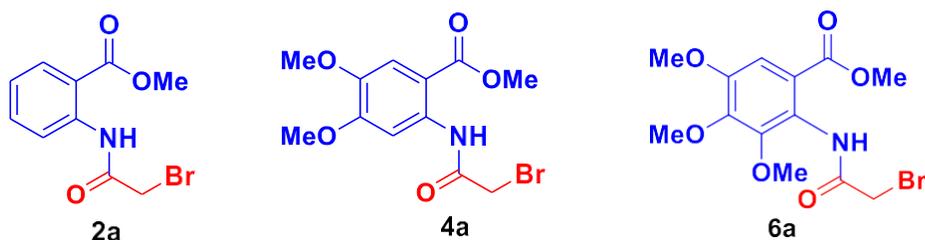
Para obtener los compuestos quinolin-2,4-diona, se planteó el siguiente análisis retrosintético. La desulfurización de una serie de zwitteriones quinolinícos podría permitirnos acceder a la unidad estructural quinolin-2,4-diona. Mientras, los compuestos zwitteriónicos pueden ser obtenidos mediante una reacción tipo Dieckmann a partir de la correspondiente sal de sulfonio, que se puede obtener por reacción de sustitución nucleofílica entre sulfuro de dimetilo y las correspondientes bromoacilamidas. Las amidas pueden ser preparadas por la condensación de bromuro de bromoacetilo con las aminas primarias: antranilato de metilo, 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo, y la amina 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo (**Esquema 15**).



Esquema 15. Análisis retrosintético para la obtención de quinolin-2,4-dionas

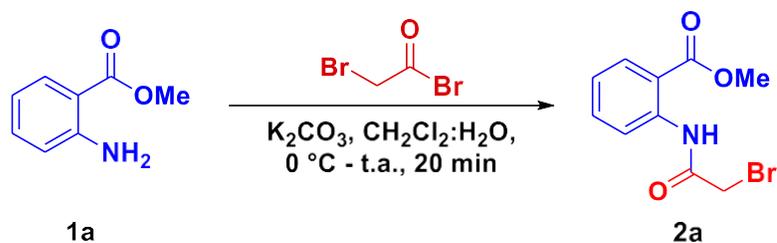
4.2 Obtención de las amidas

Como mencionamos en el análisis retrosintético, con el fin de obtener una serie de compuestos zwitteriónicos quinolinícos, se preparó una serie de haloamidas derivadas de antranilato de metilo **2a**, 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo **4a**, y 2-amino 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo **6a** (**Esquema 16**).



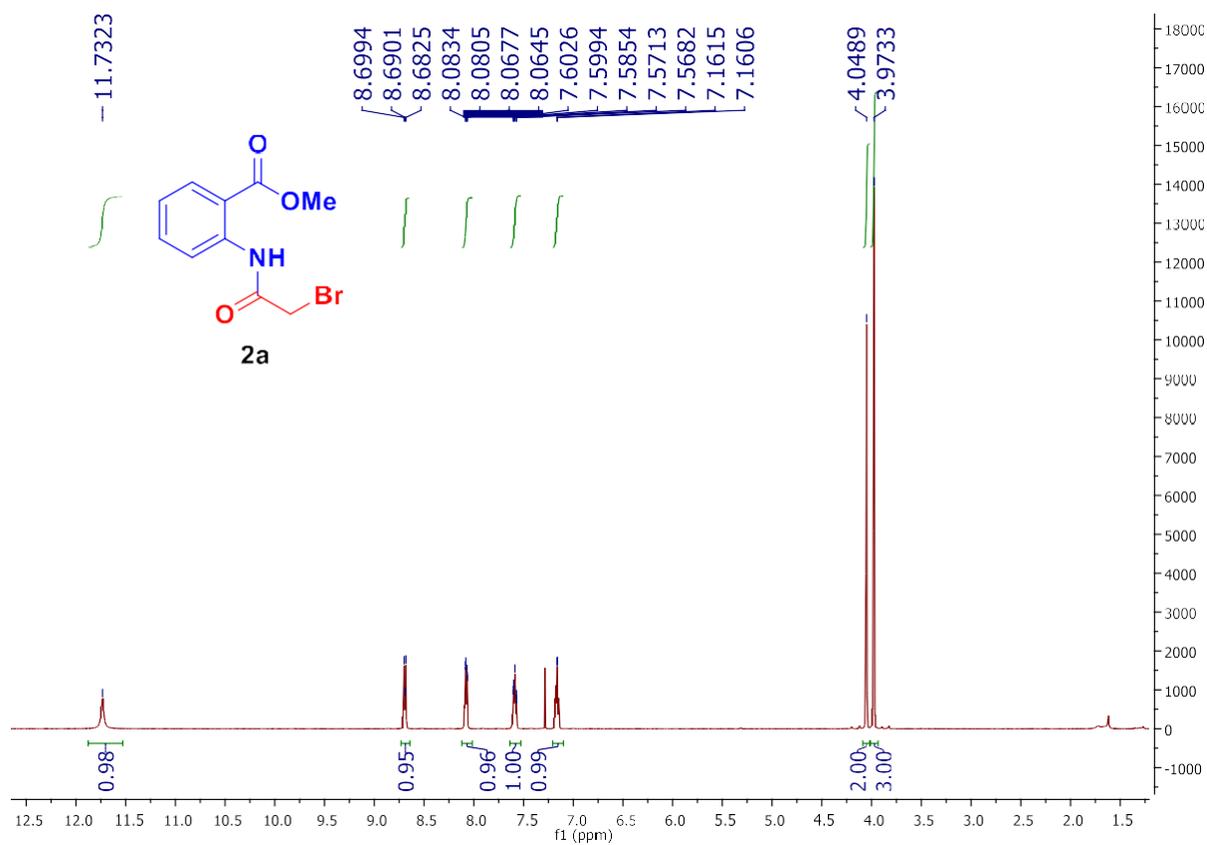
Esquema 16. Serie de haloamidas sintetizadas.

A continuación, describo las condiciones de reacción para la obtención de la amida **2a**, como método general. Se disolvió un equivalente de antranilato de metilo en un sistema bifásico DCM:H₂O, a una temperatura de 0 °C, se adicionaron 2 equivalentes de K₂CO₃, y 1.2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación hasta la comprobación por CCF del consumo total de la materia prima (aproximadamente 20 min). Se accedió a la amida **2a** con un rendimiento del 96%, luego de ser purificada por cromatografía en columna (**Esquema 17**).



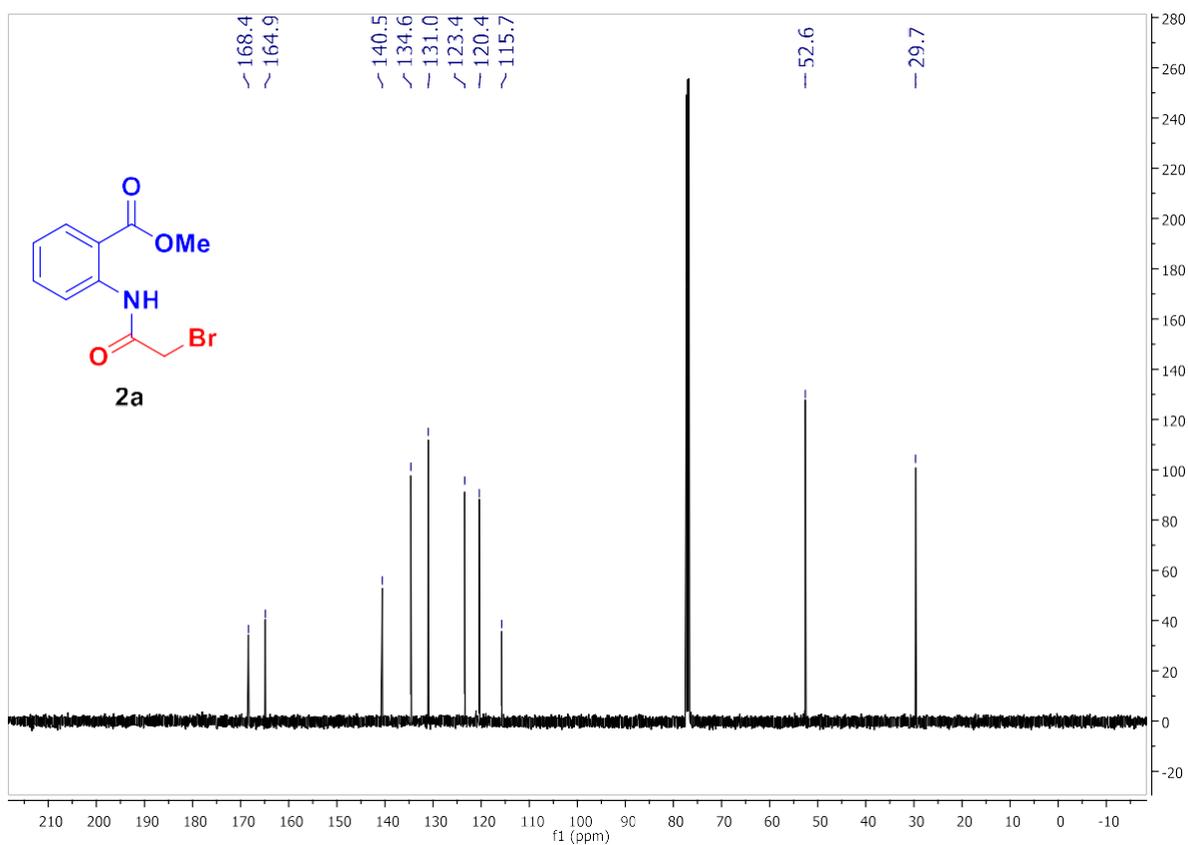
Esquema 17. Preparación de la amida **2a**.

En el espectro de RMN-¹H, las señales que confirman la obtención del compuesto **2a** son las siguientes. En 4.04 ppm una señal simple que integra para 2 hidrógenos asignada al metileno del carbono unido al bromo. En 3.97 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignada al metilo del éster. En 11.73 ppm una señal ancha que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno del NH. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 1**).



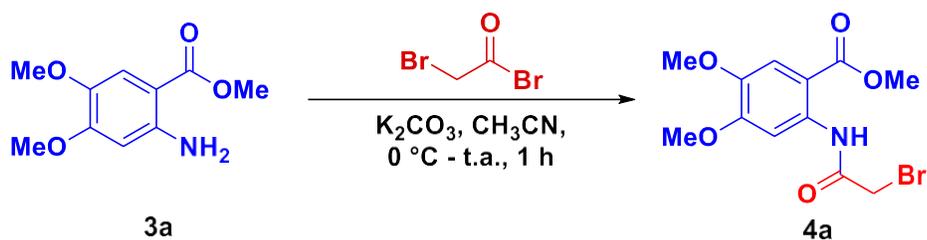
Espectro 1. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **2a**.

En el espectro de RMN-¹³C, las señales que confirman la obtención del compuesto **2a** son las siguientes. En 29.7 ppm una señal asignada al carbono unido al bromo. En 52.6 ppm una señal asignada al carbono del metilo del éster. En 164.9 ppm una señal asignada al carbono del carbonilo de amida y en 168.4 ppm la señal asignada al carbono de carbonilo de éster. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 2**).



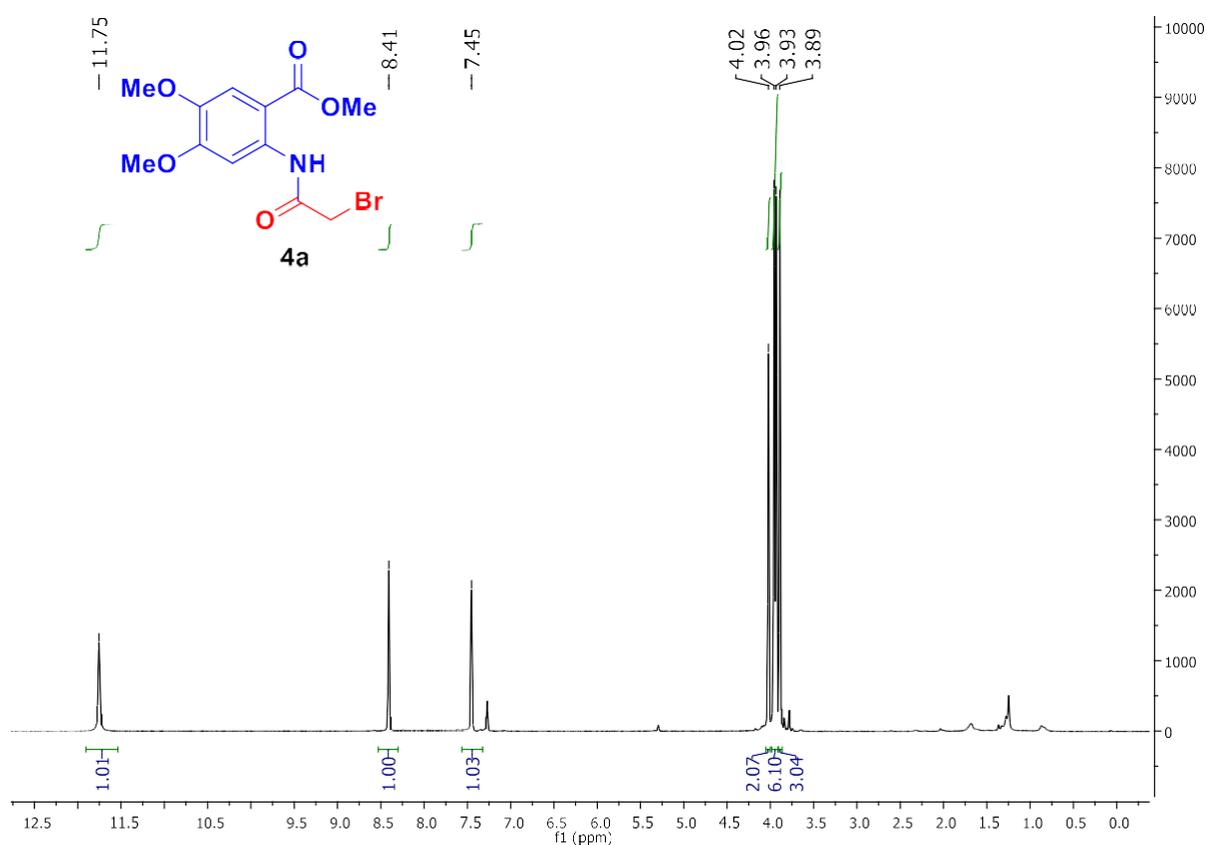
Espectro 2. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **2a**.

Para la formación de la amida **4a** las condiciones de reacción fueron modificadas debido a que la amina primaria **3a** es insoluble en DCM. Un equivalente de 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo se solubilizó en acetonitrilo, y la solución se llevó a una temperatura de 0°C. Posteriormente, se adicionaron 2.0 equivalentes de K₂CO₃, y 1.2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación constante por espacio de 1 h tiempo en el que se comprobó el consumo de la materia prima por CCF. El compuesto **4a** fue obtenido en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 18**).



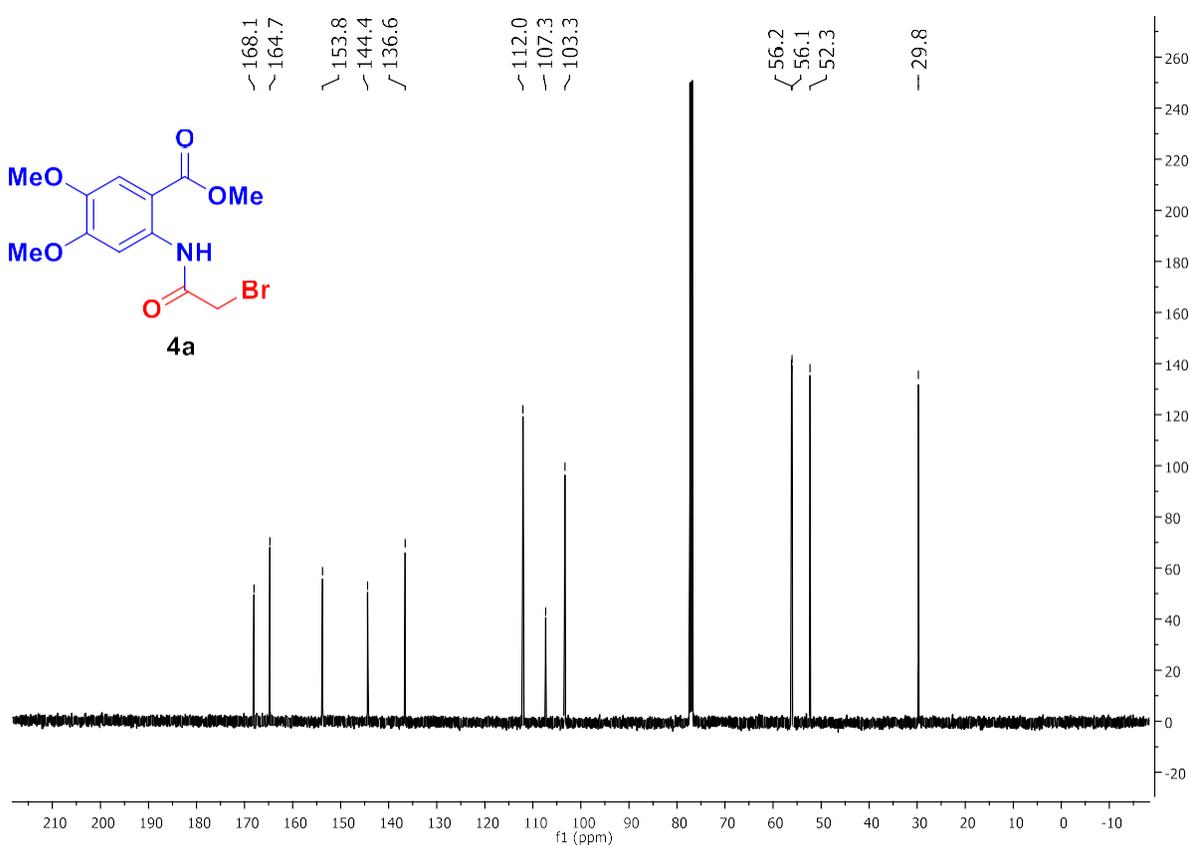
Esquema 18. Obtención de la bromoamida **4a**.

En el espectro de RMN-¹H, las señales que confirman la obtención del compuesto **4a** son las siguientes. En 4.02 ppm una señal simple que integra para 2 hidrógenos asignada al metileno del carbono unido al bromo. En 3.96 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignada al metilo del éster. En 3.97 y 3.89 ppm, dos señales simples que integran cada una para tres hidrógenos, asignadas a los hidrógenos de los grupos metoxi. En 11.75 ppm una señal ancha que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno del NH. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 3**).



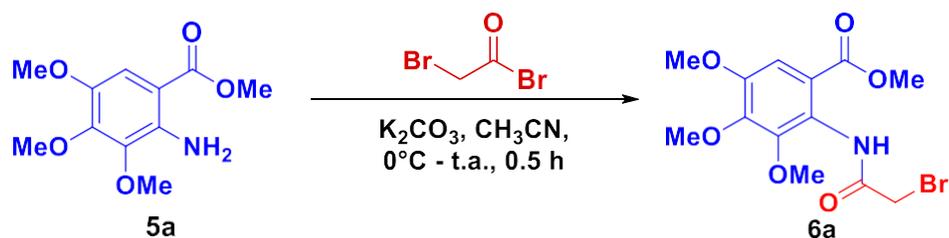
Espectro 3. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **4a**.

En el espectro de RMN-¹³C, las señales que confirman la obtención del compuesto **4a** son las siguientes. En 29.8 ppm una señal asignada al carbono unido al bromo. En 52.3 ppm una señal asignada al carbono del metilo del éster. En 56.2 y 56.1 ppm dos señales asignadas a los carbonos de los dos grupos metoxi. En 164.7 ppm una señal asignada al carbono del carbonilo de amida y en 168.1 ppm la señal asignada al carbono de carbonilo de éster. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 4**).



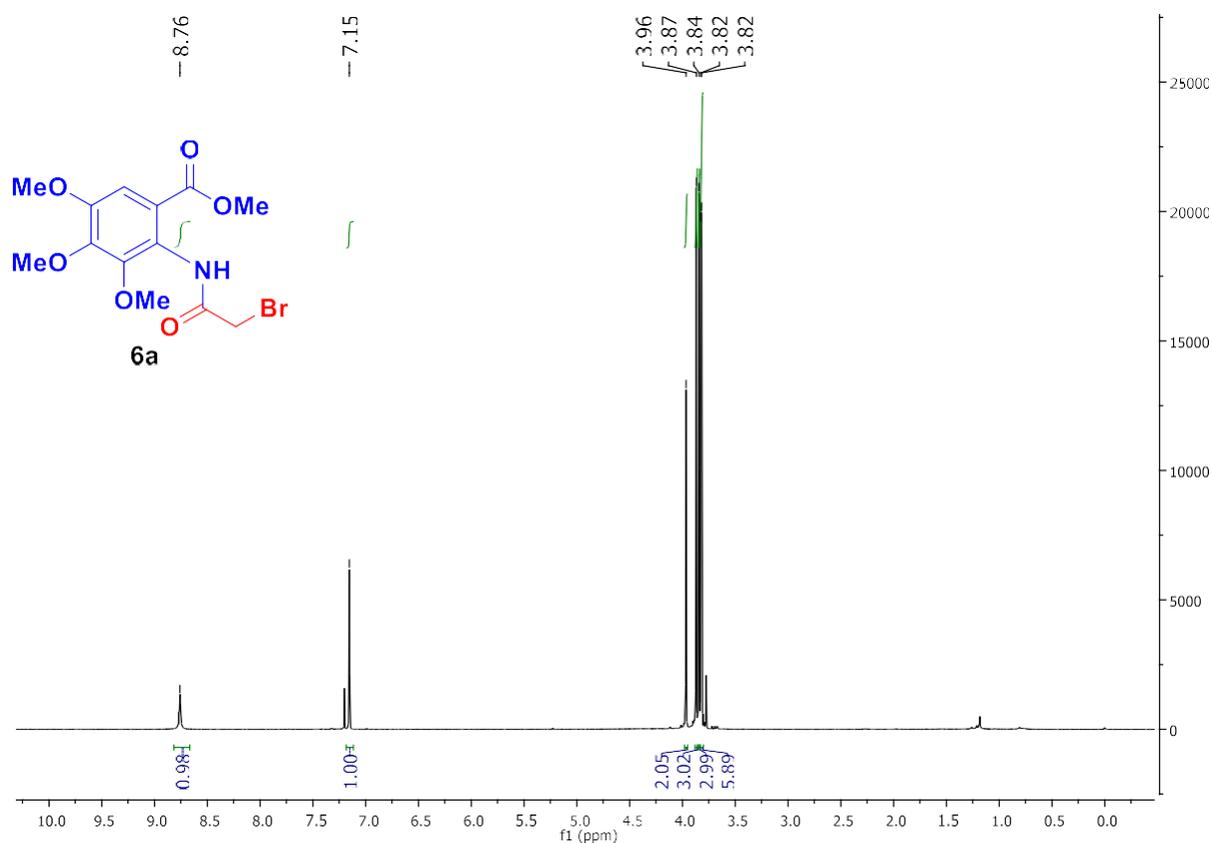
Espectro 4. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **4a**.

A continuación, se preparó la haloamida derivada del 2-amino 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo **6a**. Para la obtención de la amida **6a**, se emplearon las mismas condiciones de reacción descritas para el producto **4a**. El consumo de la materia prima fue confirmado por CCF, después de 0.5 h de reacción. El compuesto **6a** fue obtenido en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 19**).



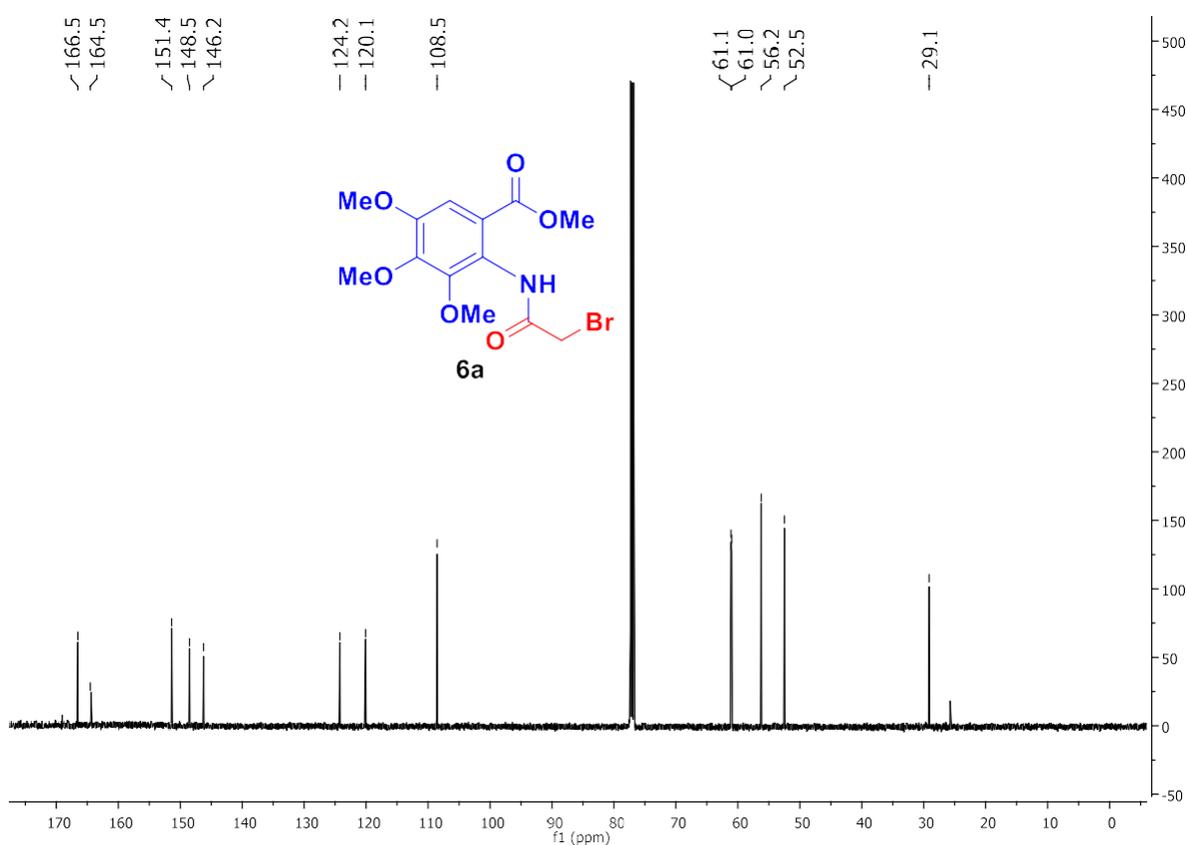
Esquema 19. Obtención de la amida **6a**.

En el espectro de RMN-¹H, las señales que confirman la obtención del compuesto **6a** son las siguientes. En 3.96 ppm una señal simple que integra para 2 hidrógenos asignada al metileno del carbono unido al bromo. En 3.87 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignada al metilo del éster. En 3.84, 3.823 y 3.820 ppm, tres señales simples que integran cada una para tres hidrógenos, asignadas a los hidrógenos de los grupos metoxi. En 8.76 ppm una señal ancha que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno del NH. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 5**).



Espectro 5. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **6a**.

En el espectro de RMN-¹³C, las señales que confirman la obtención del compuesto **6a** son las siguientes. En 29.1 ppm una señal asignada al carbono unido al bromo. En 52.5 ppm una señal asignada al carbono del metilo del éster. En 56.2, 61.0 y 61.1 ppm tres señales asignadas a los carbonos de los dos grupos metoxi. En 164.5 y 166.5 ppm una señal asignada al carbono del carbonilo de amida y en 166.5 ppm la señal asignada al carbono de carbonilo de éster. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 6**).



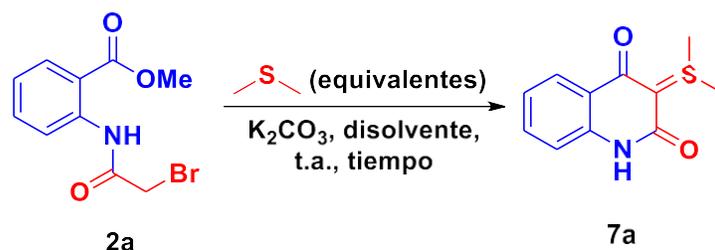
Espectro 6. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **6a**.

4.3 Síntesis de compuestos zwitteriónicos

La siguiente etapa consistió en obtener los compuestos zwitteriónicos, a través de una reacción tipo Dieckmann a partir de la correspondiente sal de sulfonio.

De acuerdo con el análisis retrosintético, las sales de sulfonio debían ser obtenidas a partir de las haloamidas **2a**, **4a**, y **6a** respectivamente, al ser tratadas con sulfuro de dimetilo, sin embargo, en ningún caso fue posible aislar la sal de sulfonio deseada.

Es por ello que cada haloamida fue tratada con sulfuro de dimetilo en medio básico (K_2CO_3), a temperatura ambiente, esperando que conforme se fuera formando la sal de sulfonio, también se promoviera la reacción tipo Dieckmann y así acceder a los compuestos zwitteriónicos isoquinolínicos (**Esquema 20**).



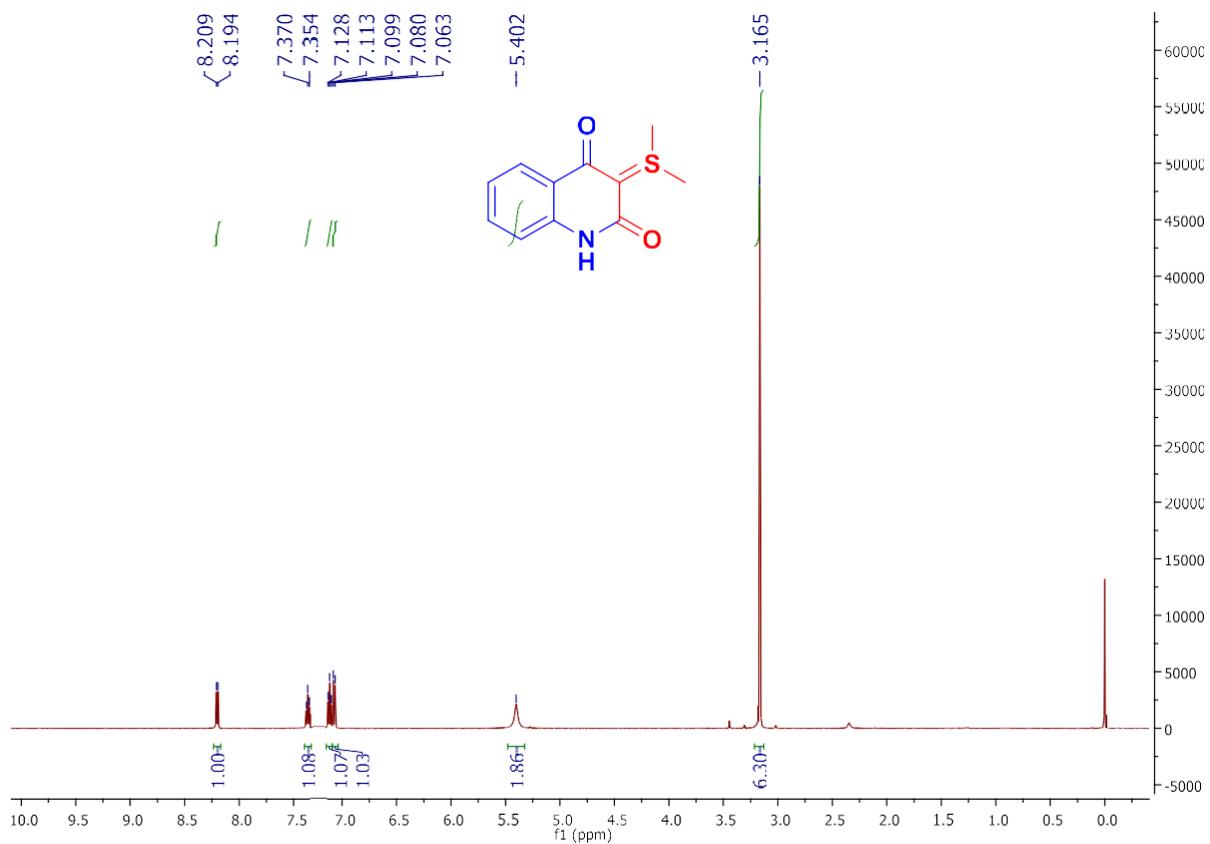
Esquema 20. Síntesis del compuesto zwitteriónico **7a**.

En la primera prueba realizada la amida **2a** fue disuelta en DCM, se adicionaron 4 equivalentes de K_2CO_3 , y posteriormente 4 equivalentes de sulfuro de dimetilo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente, durante 24 h, sin embargo, no se observó ningún cambio. De los resultados reportados en la tabla 1 se puede destacar que el aumento en la polaridad del disolvente favorece la formación de la sal de sulfonio y su ciclación intramolecular. Esto se comprobó ya que el uso de MeOH nos arrojó los mejores rendimientos químicos, cuando la haloamida fue tratada con 6 equivalentes de sulfuro de dimetilo en MeOH. (**Tabla 1**).

Exp.	$S(CH_3)_2$ Equiv.	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
1	4	DCM	24 h	-
2	8	DCM	24 h	-
3	4	CH_3CN	24 h	20%
4	4	MeOH	12 h	85%
5	6	MeOH	8 h	90%

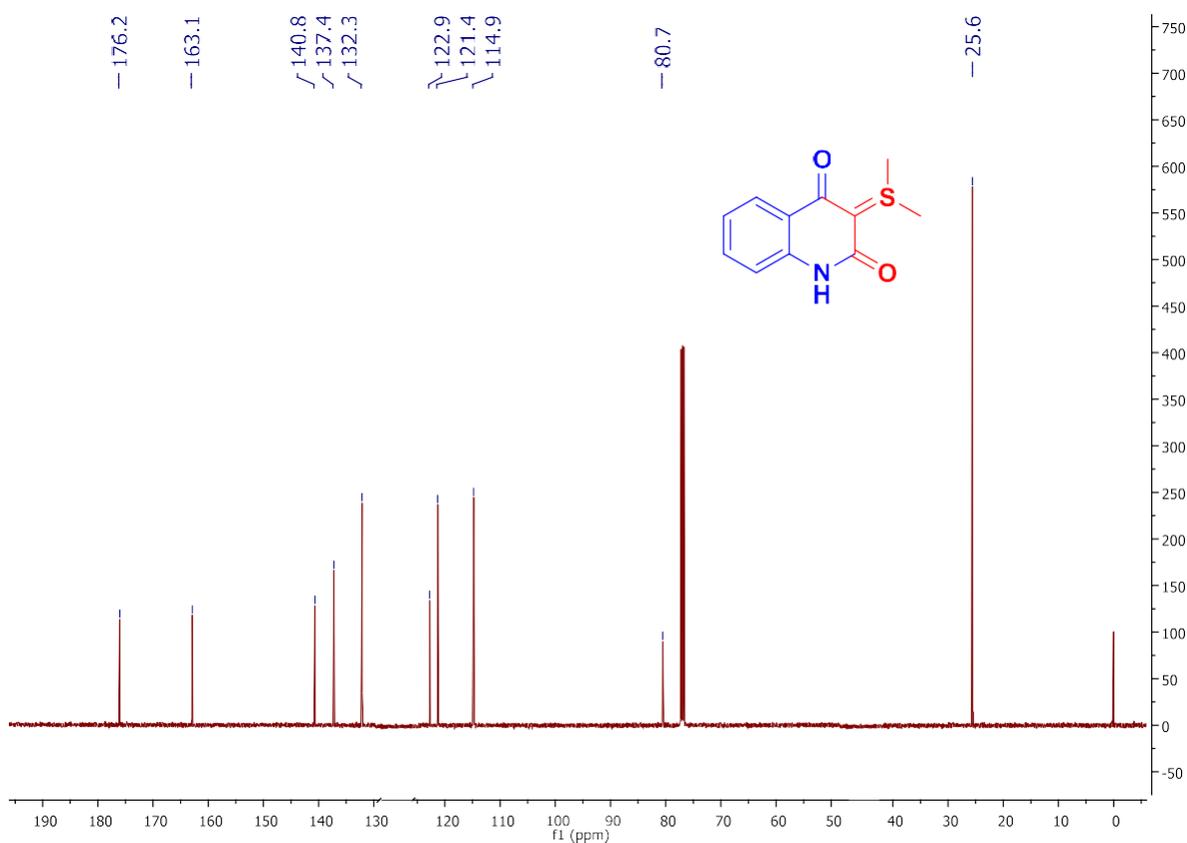
Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción, para favorecer la formación de sal de sulfonio y ciclación intramolecular del compuesto **7a**.

En el espectro de RMN-¹H, las señales que confirman la obtención del compuesto zwitteriónico **7a** son las siguientes. En 3.16 ppm una señal simple que integra para 6 hidrógenos asignada a los hidrógenos de los metilos unidos al azufre, centradas en 7.08, 7.11, 7.36 y 8.20 ppm las señales, que integran cada una para un hidrógeno, asignadas a los hidrógenos aromáticos (**Espectro 7**).



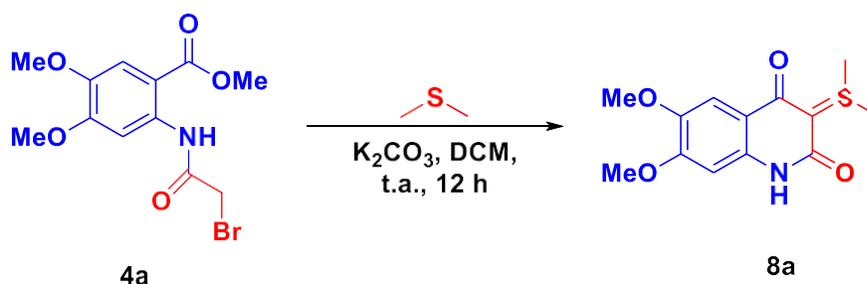
Espectro 7. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **7a**.

En el espectro de RMN-¹³C, las señales que confirman la obtención del compuesto **7a** son las siguientes. En 25.6 ppm una señal asignada a dos átomos de carbono de metilo unidos al azufre. En 80.7 ppm una señal asignada al carbono del fragmento del iluro de azufre. En 163.1 ppm una señal asignada al carbono del carbonilo de amida y en 176.2 ppm la señal asignada al carbono de carbonilo de cetona. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 8**).



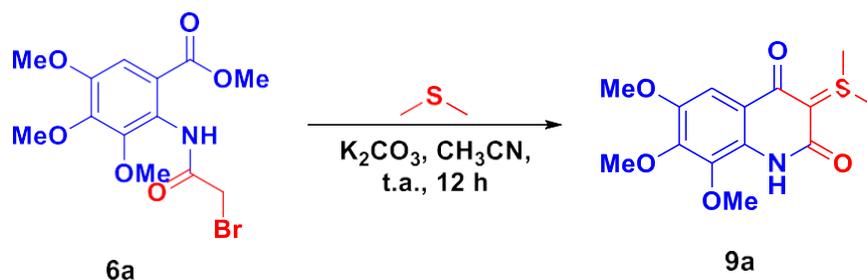
Espectro 8. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **7a**.

Para la amida **4a** se realizaron diversos intentos para la formación del zwitterión **8a**. El mejor resultado se obtuvo cuando el compuesto **4a** se solubilizó en DCM y se adicionaron 3 equivalentes de K_2CO_3 y 4 equivalentes de sulfuro de dimetilo. La mezcla resultante se dejó en agitación vigorosa a temperatura ambiente por espacio de 12 horas, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima y precipitó un sólido color verde, que fue lavado tres veces con DCM. A pesar de que en CCF se observó la presencia de un solo producto muy polar, todos los intentos por obtener un espectro de RMN de este crudo de reacción no fueron fructíferos (**Esquema 21**).



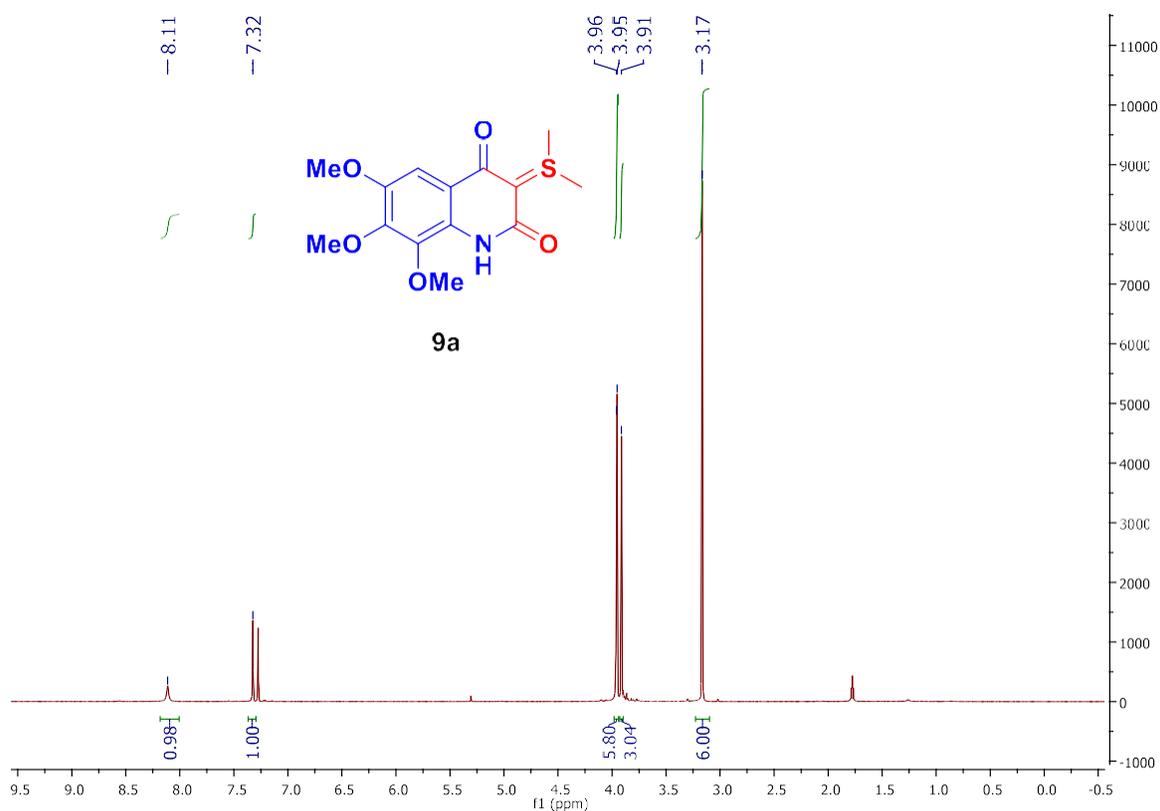
Esquema 21. Síntesis del compuesto zwitteriónico **8a**.

Mientras, el tratamiento de la haloamida **6a** bajo las mismas condiciones de reacción, permitió acceder al compuesto zwitteriónico deseado **9a** en un rendimiento del 77% luego de ser purificado por CCF (**Esquema 22**).



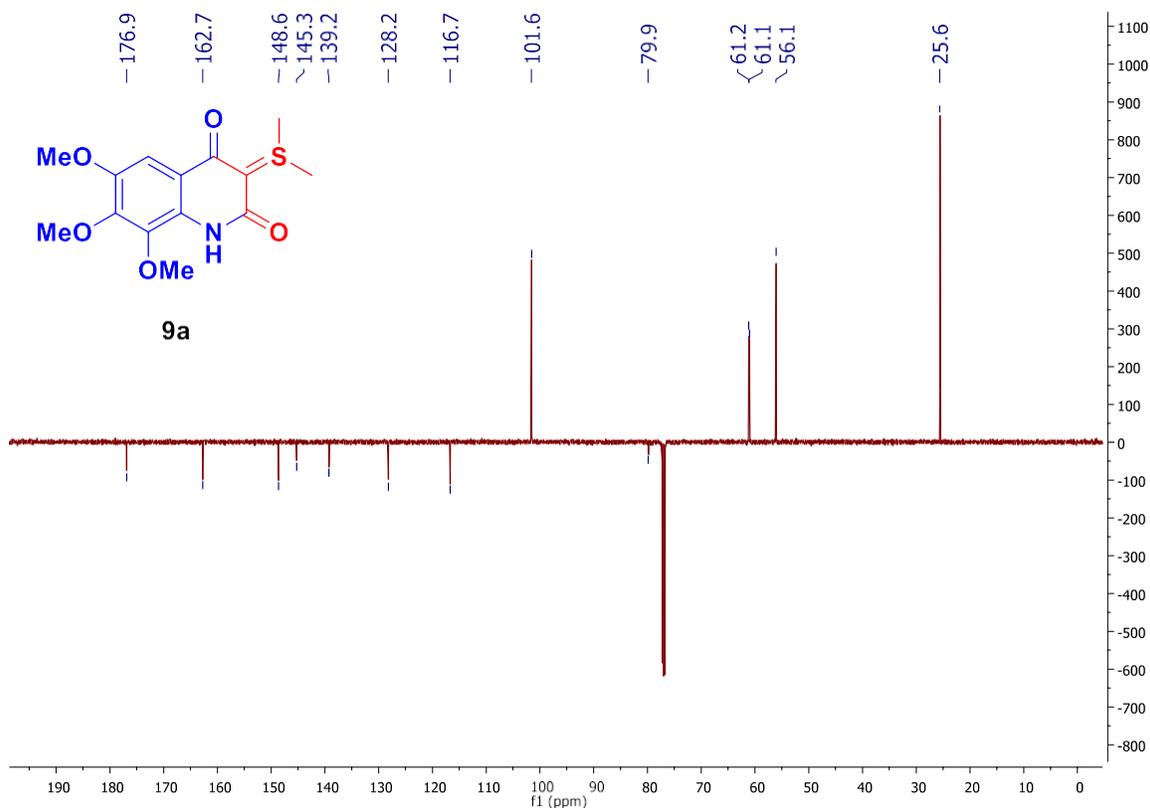
Esquema 22. Síntesis del compuesto zwitteriónico **9a**.

En el espectro de RMN-¹H, las señales que confirman la obtención del compuesto zwitteriónico **9a** son las siguientes. En 3.17 ppm una señal simple que integra para 6 hidrógenos asignada a los hidrógenos de los metilos unidos al azufre. En 3.91, 3.95 y 3.96 ppm, tres señales simples que integra cada una para tres hidrógenos, asignadas a los hidrógenos de los grupos metoxi. Las demás señales confirman la estructura propuesta (**Espectro 9**).



Espectro 9. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **9a**.

En el espectro de RMN-APT, las señales que confirman la obtención del compuesto **9a** son las siguientes. En 25.6 ppm una señal asignada a dos átomos de carbono de metilo unidos al azufre. En 56.1, 61.1 y 61.2 ppm tres señales asignadas a los carbonos de los grupos metoxi. En 79.9 ppm una señal asignada al carbono del fragmento del iluro de azufre. En 161.7 ppm una señal asignada al carbono del carbonilo de amida y en 176.9 ppm la señal asignada al carbono de carbonilo de cetona. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 10**).



Espectro 10. RMN-APT (125 MHz, $CDCl_3$) del compuesto **9a**.

Afortunadamente el compuesto zwitteriónico **9a** cristalizó, y fue posible, a través de un análisis por difracción de rayos X, determinar la estructura inequívoca de este heterociclo. Este monocristal, presenta además tres moléculas de agua en su celda unitaria (**Figura 4**).

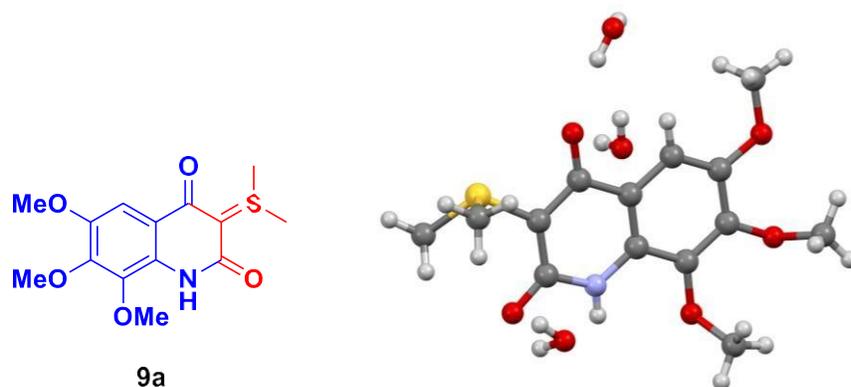
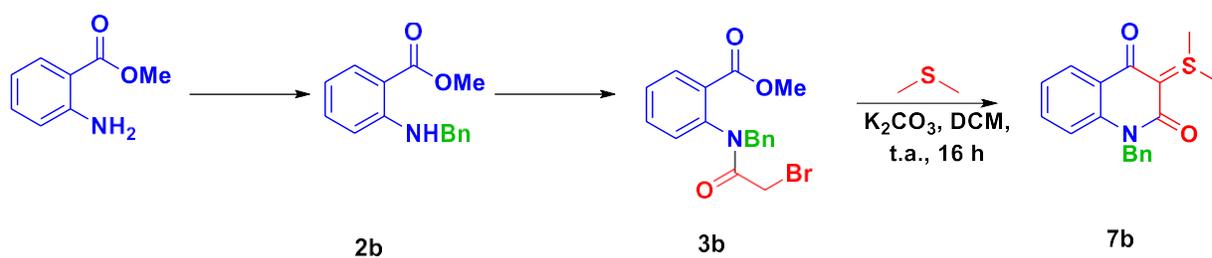


Figura 4. ORTEP del compuesto zwitteriónico quinolin-2,4-diona **9a**.

Una vez obtenidos estos resultados, nos preguntamos si la presencia del grupo NH, podría afectar el rendimiento químico de la reacción de ciclación intramolecular, es por ello que decidimos primeramente bencilar el grupo amino y la amina resultante condensarla con bromuro de bromo acetilo para acceder a una amida terciaria. Una vez obtenida la amida su tratamiento con sulfuro de dimetilo en medio básico podría permitirnos obtener los compuestos zwitterionicos deseados. A continuación, se describen los resultados obtenidos (**Esquema 23**).

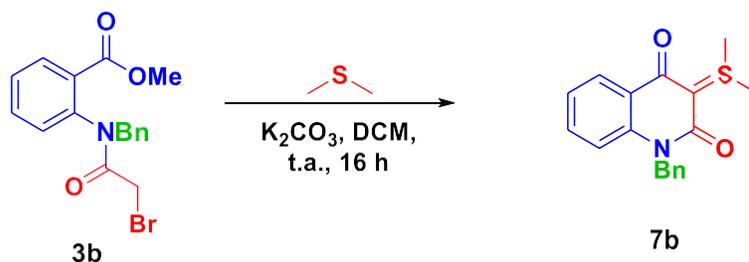


Esquema 23. Síntesis de compuestos zwitteriónico N-bencilado.

4.4 Preparación del compuesto zwitteriónico *N*-bencilado **7b** derivado del antranilato de metilo.

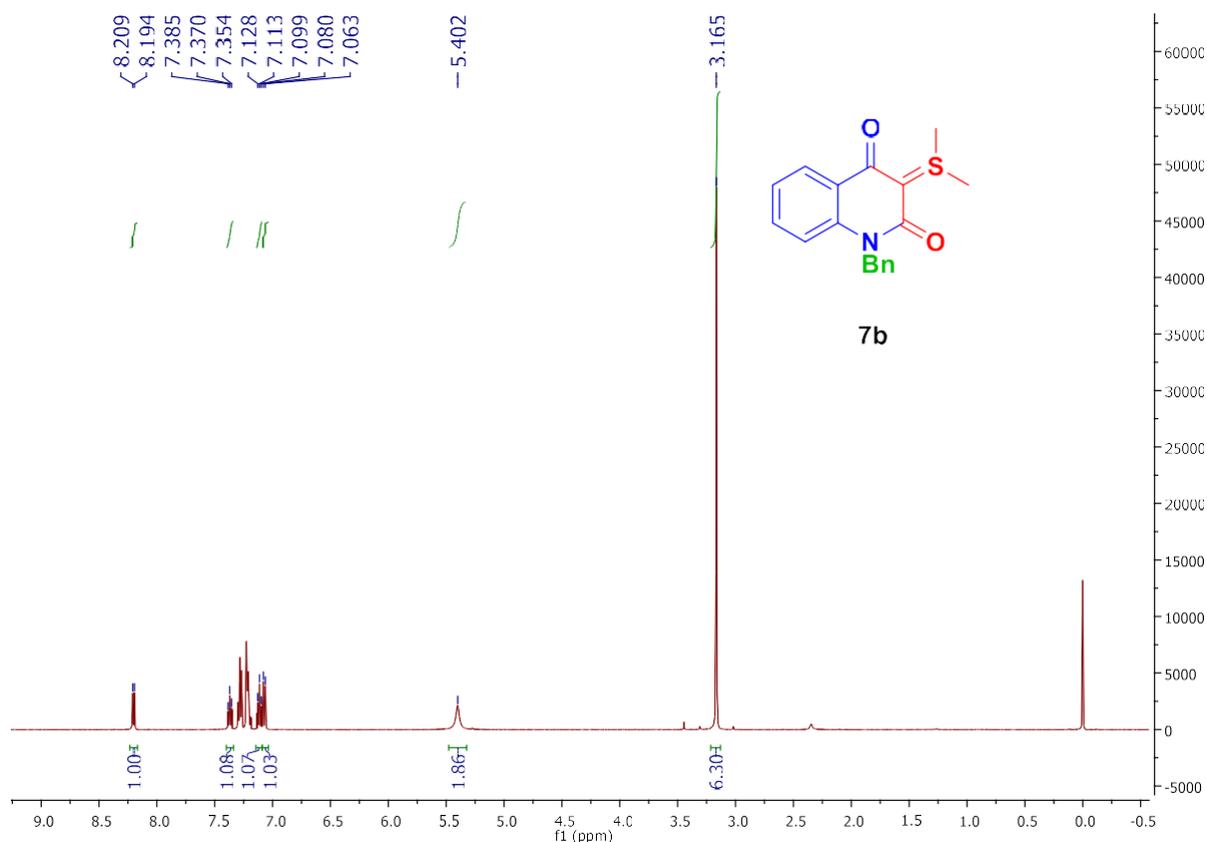
Se preparó el compuesto zwitteriónico *N*-bencilado derivado del antranilato de metilo siguiendo la misma secuencia de reacciones antes mencionada (los detalles de las condiciones de reacción se describen en la sección experimental y en esta sección solo se describe la última etapa de reacción).

El compuesto **3b** se solubilizó en la mínima cantidad de DCM, se adicionaron 4 equivalentes de sulfuro de dimetilo y 4 equivalentes de K_2CO_3 , la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente y se pudo comprobar al cabo de 16 horas de reacción el consumo de materia prima. El compuesto zwitteriónico *N*-bencilado **7b** se obtuvo en un rendimiento del 85% (**Esquema 24**).



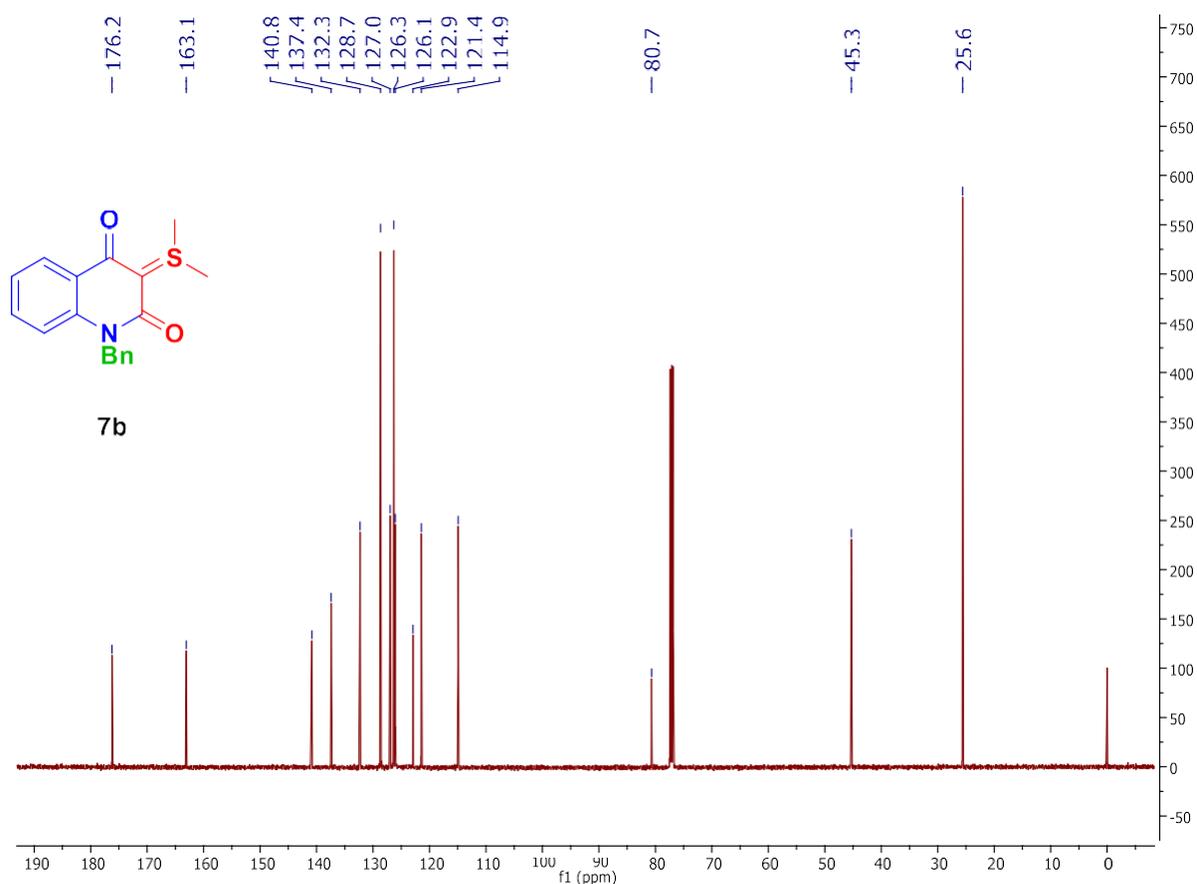
Esquema 24. Síntesis del compuesto zwitteriónico **7b**.

En el espectro de RMN-¹H, las señales que confirman la obtención del compuesto zwitteriónico **7b** son las siguientes. En 3.16 ppm una señal simple que integra para 6 hidrógenos asignada a los hidrógenos de los metilos unidos al azufre. En 5.4 ppm una señal ancha que fue asignada a los hidrógenos bencílicos. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (**Espectro 11**).



Espectro 11. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **7b**.

En el espectro de RMN-¹³C, las señales que confirman la obtención del compuesto **7b** son las siguientes. En 25.6 ppm una señal asignada a dos átomos carbono de metilo unidos al azufre. En 45.3 ppm una señal asignada al carbono bencilico. En 80.7 ppm una señal asignada al carbono correspondiente al fragmento del iluro de azufre. En 163.1 ppm una señal asignada al carbono del carbonilo de amida y en 176.2 ppm la señal asignada al carbono de carbonilo de cetona. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta (**Espectro 12**).



Espectro 12. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **7b**.

Afortunadamente el compuesto zwitteriónico **7b** cristalizó, y fue posible, a través de un análisis por difracción de rayos X, determinar la estructura inequívoca de este heterociclo como compuesto zwitteriónico cíclico del tipo quinolin-2,4-diona (**Figura 5**).

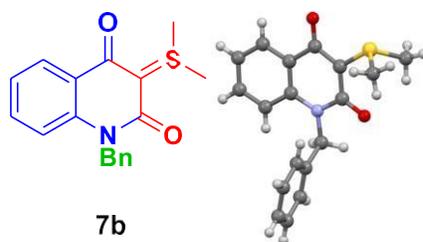
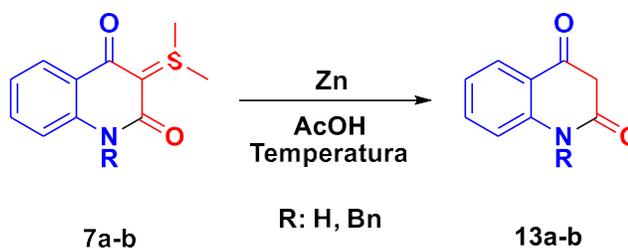


Figura 5. ORTEP del compuesto zwitteriónico quinolin-2,4-diona **7b**.

4.5 Desulfuración de compuestos zwitteriónicos.

Una vez obtenidos los compuestos zwitteriónicos y siguiendo con la estrategia sintética planteada, la siguiente etapa consistió en realizar pruebas para la desulfuración de los compuestos **7a**, **7b**. De acuerdo con las metodologías reportadas en el laboratorio de investigación, la primera prueba consistió en disolver 1 equivalente de los compuestos **7a** o **7b**, en 0.5 de AcOH, se adicionaron 15 equivalentes de Zinc. No obstante, solo se observó materia prima aun cuando la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante por 5 días (**Esquema 25**).



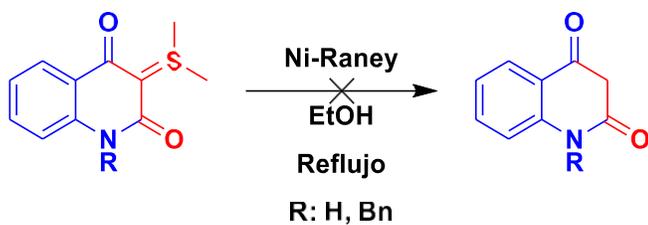
Esquema 25. Desulfuración de compuestos zwitteriónicos.

Se realizaron otras pruebas, las variantes fueron el número de equivalentes de zinc, la energía de activación, los resultados se resumen a continuación (**Tabla 2**).

Exp.	Disolvente mL	Temperatura	Tiempo	Rendimiento	
				7a	7b
1	0.5	25 °C	5 días	-	-
2	0.5	Reflujo	2 días	-	-
3	2.0	25 ° C	7 días	-	-
4	2.0	Reflujo	4 días	-	-

Tabla 2. Experimentos realizados para la desulfuración de compuestos zwitteriónicos **7a** y **7b**.

Con los datos obtenidos de los experimentos resumidos en la tabla 4, al observar únicamente materia prima se dispuso a realizar otras metodologías, se planteó la posibilidad de realizar la desulfuración utilizando Ni-Raney. Para ello se utilizó una disolución de un equivalente de los compuestos zwitteriónicos **7a** o **7b** en etanol, se adicionó Ni-Raney en cantidad catalítica, se mantuvo a temperatura de reflujo durante 2 días observando materia prima en ambos casos (**Esquema 26**).



Esquema 26. Desulfuración de zwitterión utilizando el catalizador Ni-Raney.

Es importante mencionar que, como resultado del confinamiento social derivado de la pandemia que afecta al mundo, no fue posible continuar con los estudios de desulfuración de los compuestos zwitteriónicos, es por esto que esta tesis se dio por concluida, aunque los resultados son muy alentadores para continuar con esta línea de investigación.

5. CONCLUSIONES

Se desarrolló una estrategia sintética para la obtención de compuestos zwitteriónicos del tipo quinolin-2,4-diona a partir de antranilato de metilo y derivados de este.

Se demostró, que es posible acceder a la unidad estructural quinolin-2,4-diona a través de una reacción de tipo Dieckmann a partir de sales de sulfonio.

No fue posible llevar a cabo la reacción de desulfuración de los compuestos zwitteriónicos debido al confinamiento social que estamos viviendo, sin embargo, esta estrategia es muy prometedora para poder acceder a compuestos del tipo quinolin-2,4-diona diversamente sustituidos, que como mencionamos en la sección de antecedentes, son importantes por su actividad farmacológica.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

A continuación, se describe la metodología empleada en cada una de las etapas de reacción que siguió esta ruta sintética, así como los equipos empleados en la determinación de las propiedades espectroscópicas físicas de los productos obtenidos.

Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca NICOLET modelo Magna FT-IR 750.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , APT, se obtuvieron en el espectrómetro Bruker avance III (500 MHz), usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se confirmaron por técnicas de correlación de ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se utilizaron son las siguientes (**Tabla 3**):

Abreviatura	Tipo de señal
s	Simple
sa	Señal ancha
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
m	Señal múltiple

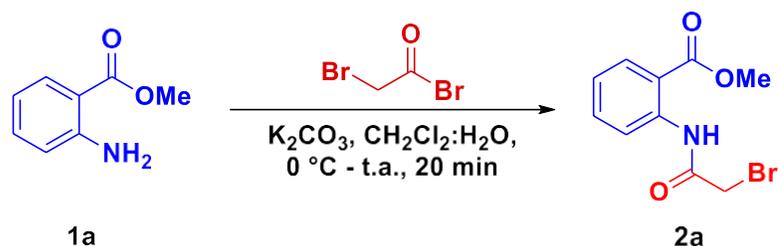
Tabla 3. Abreviaturas de multiplicidades utilizadas en espectros de RMN.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en cromatofolios Merck de gel de sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm, fueron revelaron en una cámara de yodo o una solución de permanganato de potasio, una solución de ninhidrina o una solución de Dragendorff. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna se utilizó gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) Merck.

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Todos los disolventes empleados se purificaron y se secaron de acuerdo con los métodos reportados en la literatura.

Los estudios de difracción de rayos-X se llevaron a cabo en un difractómetro marca STOE Stadivari empleando $\text{Ag-K}\alpha$ ($\lambda = 0.56083$) y equipado con un detector Pilatus-100 K.

Obtención de benzoato 2-(2-bromoacetamida) de metilo



A una solución de 2-aminobenzoato de metilo (0.25 g, 1.65 mmol) en 12 mL de DCM a 0 °C, se adicionó una solución acuosa de K₂CO₃ (2 equivalentes en 20 mL). Posteriormente, se agregaron 1.2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente por espacio de 20 minutos, tiempo en el que se observó el consumo de materia prima mediante CCF. La reacción se terminó adicionando una solución salina, se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se filtró y el disolvente se evaporó.

El compuesto se obtuvo como un sólido de color blanco, en un rendimiento del 96%.

P.f= 82 – 84 °C

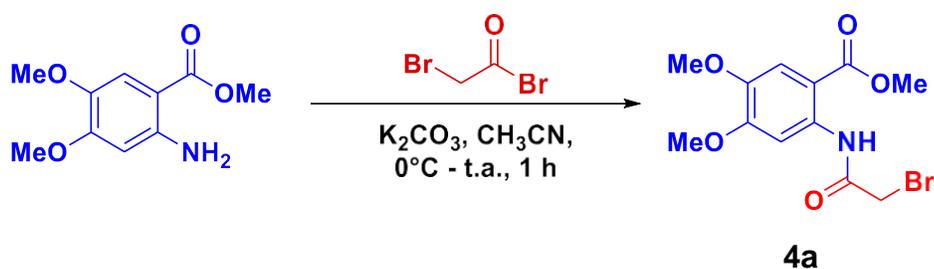
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11.73 (sa, 1H), 8.69 (dt, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 164.9, 140.6, 134.7, 131.0, 123.5, 120.5, 120.4, 115.8, 52.6, 29.7.

Obtención de metil 2-(2-bromoacetamida)-4,5-dimetoxibenzoato

A una solución de 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (0.20 g, 0.94 mmol) en acetonitrilo a una temperatura de 0 °C, se adicionaron 2.0 equivalentes de K₂CO₃, y 1.2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación constante por espacio de 1 h tiempo en el que se comprobó el consumo de la materia prima por CCF. La reacción se terminó adicionando una solución salina, se extrajo con Acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se filtró y el disolvente se evaporó.

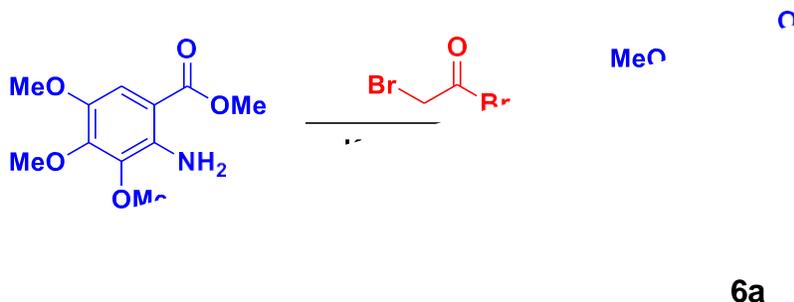
El compuesto **4a** fue obtenido como un sólido de color amarillo, con un rendimiento cuantitativo.



RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11.75 (sa, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 164.7, 153.7, 144.4, 136.5, 112.0, 107.3, 56.1, 56.0, 52.3, 29.7.

Obtención de metil 2-(2-bromoacetamida)-3,4,5-trimetoxibenzoato.



En un matraz se disolvió metil 2-amino-3,4,5-trimetoxibenzoato (0.25 g, 1.03 mmol) en 15 mL de CH₃CN y se llevó a una temperatura de 0 °C. Posteriormente, se adicionó K₂CO₃ (2 equivalentes) y 2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla

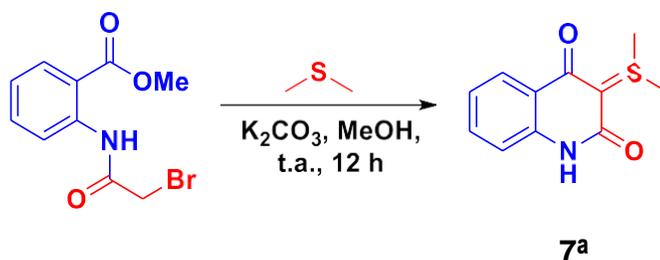
resultante se llevó a temperatura ambiente por espacio de 30 minutos, tiempo en el que se observó el consumo de materia prima mediante CCF. La reacción se terminó adicionando una solución salina, se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se filtró y el disolvente se evaporó.

El compuesto se obtuvo como un líquido viscoso, de color naranja con un rendimiento cuantitativo.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.760 (s, 1H), 7.156 (s, 1H), 3.967 (s, 2H), 3.870 (s, 3H), 3.844 (s, 3H), 3.825 (s, 3H), 3.819 (s, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 164.5, 151.3, 148.5, 146.2, 124.2, 120.0, 108.5, 61.1, 60.9, 56.2, 52.4, 29.1.

Obtención de zwitterion 3-(dimetil-*I*4-sulfaniliden)quinolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



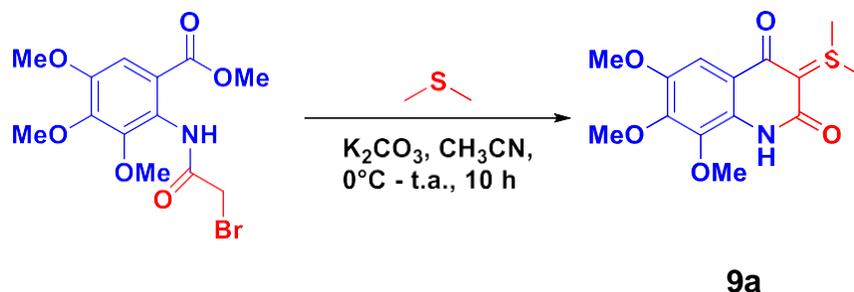
A una solución del benzoato 2-(2-bromoacetamida) de metilo (0.4 g, 1.47 mmol) en 1.5 mL de MeOH a temperatura ambiente, se adicionaron 4 equivalentes de sulfuro de dimetilo, y 4 equivalentes de K₂CO₃. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 12 h, tiempo en el que se comprobó por CCF el consumo de la materia prima. Finalmente, el exceso de sulfuro de dimetilo y disolvente se eliminó mediante destilación, utilizando vacío. Se realizaron lavados con éter etílico para eliminar las impurezas. El zwitterion se obtuvo como un sólido blanco cristalino, con un rendimiento del 85%.

IR: 3182 (*NH*), 1622 (*CO* cetona), 1537 (*CO* amida) cm⁻¹

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 6H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.16 (s, 6H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 163.1, 140.8, 137.4, 132.3, 122.9, 121.4, 114.9, 80.7, 25.6.

Obtención del zwitterión 3-(dimetil-l4-sulfanilidina)-6,7,8-trimetoxiquinolin-2,4(1H,3H)-diona.



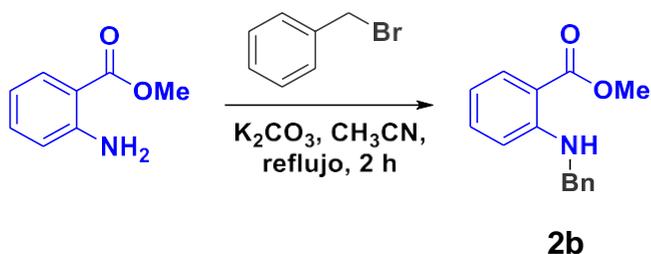
El compuesto metil 2-(2-bromoacetamido)-3,4,5-trimetoxibenzoato (0.375 g, 1.03 mmol) se disolvió en 0.5 mL de CH₃CN, posteriormente se adicionaron 2 equivalentes de K₂CO₃ y 4 equivalentes de sulfuro de dimetilo. La mezcla resultante se mantuvo en agitación constante por aproximadamente 10 h hasta el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se filtró sobre celita, haciendo lavados con AcOEt. Finalmente, el exceso de sulfuro de dimetilo y disolvente se eliminó mediante destilación, utilizando vacío. El crudo de reacción fue purificado por columna cromatografica (SiO₂, DCM: MeOH).

Se obtuvo el correspondiente zwitterion como un sólido amarillo con un rendimiento del 77%.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (s, 6H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 162.7, 148.6, 145.3, 139.2, 128.2, 116.7, 101.6, 79.9, 61.2, 61.1, 56.1, 25.6.

Obtención de 2-(2-bencilamino) benzoato de metilo



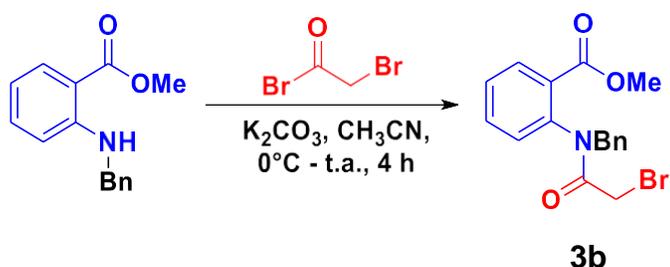
A una solución de 2-aminobenzoato de metilo (0.25 g, 1.65 mmol) en 20 mL de CH₃CN a temperatura ambiente y con agitación vigorosa, se adicionaron sucesivamente, 2 equivalentes de K₂CO₃, y 1.6 equivalentes de bromuro de bencilo. La mezcla resultante se llevó a temperatura de reflujo, durante 8 horas, tiempo en el que se comprobó el consumo total de la materia prima. La reacción se terminó adicionando una solución salina, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía en columna, en un sistema Éter de petróleo/AcOEt (97:3).

El producto deseado se obtuvo como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento de 65%.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 – 7.83 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 6.66 – 6.54 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 150.9, 138.8, 134.6, 131.6, 128.7, 127.1, 127.0, 114.8, 111.6, 110.1, 51.5, 46.9.

Obtención de benzoato 2-(2-*N*-bencil-bromoacetamida) de metilo



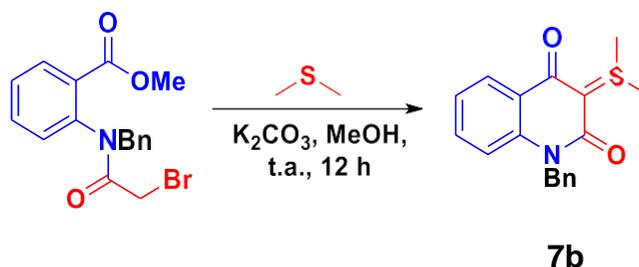
A una solución de benzoato 2-(2-bencilamino) de metilo (0.4 g, 1.65 mmol) en 20 mL de CH₃CN a 0 °C, se adicionó K₂CO₃ (2 equivalentes) y 1.5 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por espacio de 16 h, tiempo en el que se observó el consumo de materia prima por CCF. La reacción se terminó adicionando una solución salina, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó.

El compuesto se obtuvo como un líquido viscoso incoloro, con un rendimiento cuantitativo.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 3.5, 3.1 Hz, 3H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

RMN-¹³C δ 166.62, 165.70, 140.34, 136.07, 133.41, 131.72, 130.92, 129.52, 129.48, 129.30, 129.07, 128.43, 128.39, 127.72, 53.80, 52.63, 27.96.

Obtención del zwitterion 1-bencil-3-(dimetil-14-sulfaniliden)quinolin-2,4(1H,3H)diona



A una solución de benzoato 2-(2-*N*-bencil-bromoacetamida) de metilo (0.25 g, 0.69 mmol) en 0.8 mL de DCM, se adicionaron 4 equivalentes de sulfuro de dimetilo, y 4 equivalentes de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, tiempo en que se comprobó el consumo de materia prima por CCF. Finalmente, el crudo de reacción se filtró sobre celita. El exceso de sulfuro de dimetilo y disolvente se eliminó mediante destilación, utilizando vacío.

Se obtuvo el correspondiente zwitterion como un sólido amarillo con un rendimiento del 85%.

P.f= 128 – 130 °C

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.16 (s, 6H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 163.1, 140.8, 137.4, 132.3, 128.7, 127.0, 126.3, 126.1, 122.9, 121.4, 114.9, 80.7, 45.3, 25.6.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Joel Luis Terán Vázquez por haberme brindado la oportunidad para la realización de esta tesis, a la M.C Olga Hisami Rodríguez Matsui por su guía y paciencia.

A mi comisión revisora: Dr. David Miguel Aparicio Solano, Dr. Víctor Gómez Calvario y al Dr. José Luis Vega Baéz por su participación y comentarios al trabajo desarrollado.

A CONACYT por el proyecto A1-S-13820 y al proyecto VIEP 2020 que constituyeron los recursos económicos para la realización de esta tesis.

Una mención especial para mis amigos del laboratorio de Síntesis Orgánica por las enseñanzas, por compartir su conocimiento y tiempo conmigo.

Eterno agradecimiento a mi familia por educarme con valores y su apoyo incondicional para realizar este proyecto.