



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**SÍNTESIS DE AZIRIDINAS COMO PRECURSORES DE 1,3-DIPOLOS EN
CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN CATALIZADAS POR ÁCIDOS**

Autor: Alfonso Cuesta Ortega

Tutor: Rubén Manzano San José

2023

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
1.INTRODUCCIÓN	6
1.1 Síntesis de aziridinas.....	8
1.2 Reactividad: apertura del anillo y cicloadiciones.	10
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	15
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
3.1 Preparación de materiales de partida	17
3.2 Cicloadiciones:.....	21
4. CONCLUSIONES	24
5. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y CARACTERIZACION	25
Procedimiento general para la preparación de iminas	25
Procedimiento general para la bromación de compuestos 1,3-dicarbonílicos	27
Procedimiento general para la preparación de aziridinas.....	28
Procedimiento para la preparación de azaheptafulveno	32
Procedimiento para la cicloadición de alto orden.....	33
7.BIBLIOGRAFÍA	34
6. ANEXO	35
8. LISTA DE FIGURAS/ESQUEMAS	49

RESUMEN:

Las aziridinas son heterociclos nitrogenados tensionados de gran interés que se encuentran presentes en las estructuras de diversos compuestos con actividad biológica. Además, resultan de gran relevancia en química orgánica por su reactividad particular y versatilidad. Destaca su empleo en numerosas reacciones de cicloadición con diferentes dipolarófilos, ya que mediante la ruptura del enlace C-C sirven como precursores de 1,3-dipolos.

En la primera parte de este trabajo se ha sintetizado una familia de aziridinas con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica, tanto dadores como aceptores. La segunda parte se centra en el estudio de su reactividad en cicloadiciones de alto orden catalizadas por ácidos de Brønsted y de Lewis, a través de un intermedio de tipo iluro de azometina.

Palabras clave: heterociclo nitrogenado, aziridina, cicloadición, catálisis ácida.

ABSTRACT

Aziridines are nitrogen-containing strained heterocycles of great interest found in the structures of various compounds with biological activity. Additionally, they are highly relevant in organic chemistry due to their unique reactivity and versatility. Their use in numerous cycloaddition reactions with different dipolarophiles is noteworthy, as they serve as precursors of 1,3-dipoles through the cleavage of the C-C bond.

In the first part of this work, a family of aziridines with substituents of different electronic nature, both electron-donating and electron-withdrawing, was synthesized. The second part focuses on the study of their reactivity in high-order cycloadditions catalyzed by Brønsted and Lewis acids, through an azomethine ylide intermediate.

Keywords: nitrogen-containing heterocycle, aziridine, cycloaddition, acid catalysis.

LISTA DE ABREVIATURAS:

ATR: Attenuated Total Reflection /Reflexión Total Atenuada

An: adición nucleófila

Az: Aziridina.

D-A: Dador-aceptor.

DCE: Dicloroetano

DCM: Diclorometano

EA: Electroatractor.

equiv: equivalentes

EWG: Electron-Withdrawing Group/ grupo extractor de carga

IR: Infrarrojo

NBS: N-bromosuccinimida

Ph: fenilo

Phth: ftalimida

RMN: resonancia magnética nuclear

SES: trimetilsililetanosulfonilo

Sn: sustitución nucleófila

t.a: Temperatura ambiente

1.INTRODUCCIÓN

Las aziridinas son compuestos orgánicos cíclicos de tres eslabones, que contienen un átomo de nitrógeno y dos átomos de carbono en su estructura. Las aziridinas, al igual que todas las moléculas cíclicas de 3 eslabones, presentan una elevada tensión angular. Los dos átomos de carbono y el átomo de nitrógeno, forman una molécula cíclica con ángulos de enlace aproximadamente de 60° . En estos ciclos tensionados los enlaces σ formados por solapamiento frontal de orbitales atómicos (híbridos sp^3) se encuentran fuera del eje internuclear (Figura 1), lo que impide obtener el máximo solapamiento posible. Este tipo de enlace covalente debido a la geometría inusual de los ciclos tensionados se conoce como enlace banana, y les confiere a las aziridinas una serie de propiedades interesantes y una reactividad química única. En particular, presentan una mayor facilidad para dar reacciones de apertura de anillo que ciclos mayores y una disminución considerable de la distancia C-C en comparación con una molécula acíclica del mismo número de átomos. (C-C aziridina: 147 pm (1.47 Å); C-C sp^3-sp^3 típicos sin tensión (glucosa) C-C: 154 pm) ^[1]

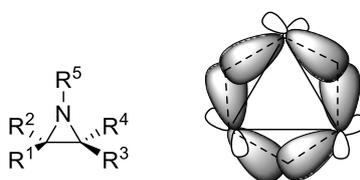


Figura 1. Estructura de las aziridinas

Las aziridinas aparecen en las estructuras de productos farmacéuticos y en productos naturales; como se muestra en la Figura 2.

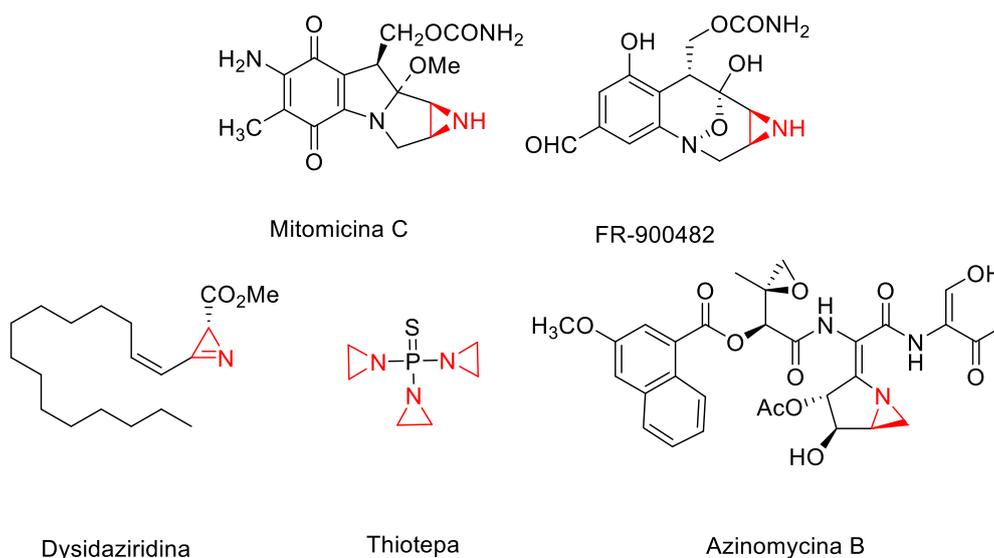


Figura 2. Aziridinas en productos naturales y fármacos

Así la mitomicina C que es un compuesto producido por varias especies de bacterias del género *Streptomyces*, contiene un anillo aziridina en su estructura. Este compuesto presenta propiedades antitumorales al dañar el ADN de las células cancerosas, y se utiliza en el tratamiento de varios tipos de cáncer. ^[1]

El producto natural antibiótico antitumoral FR-900482 aislado de *Streptomyces sandaensis* está estructuralmente relacionado con la mitomicina C y posee actividades biológicas similares, aunque es menos tóxico que las mitomicinas en la quimioterapia clínica contra el cáncer. ^[1]

La dysidaziridina es un compuesto orgánico descubierto en las esponjas, mata las levaduras *Cándida albicans* y *Sacharamyces cerevisiae* in vitro, es importante debido a que detiene el crecimiento de las células de cáncer de colon en humanos. ^[1]

El thiotepa es otro fármaco quimioterapéutico con tres anillos de aziridina en su estructura. Se utiliza en el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el cáncer de mama y el cáncer de ovarios, y su mecanismo de acción se relaciona con la formación de aductos de ADN que inhiben la replicación celular. ^[1]

La azinomycin B es un agente antitumoral aislado de *Streptomyces griseofuscus*, presenta una potente actividad citotóxica y antitumoral in vivo contra la leucemia, aunque presenta gran inestabilidad química y poca disponibilidad de fuentes naturales.

[1]

Debido a la reactividad particular de las aziridinas, se emplean muy habitualmente como intermedios importantes en síntesis orgánica.^[2] Un ejemplo de ello es la síntesis total del Oseltamivir (Tamiflu), medicamento para combatir la gripe. (antiviral)

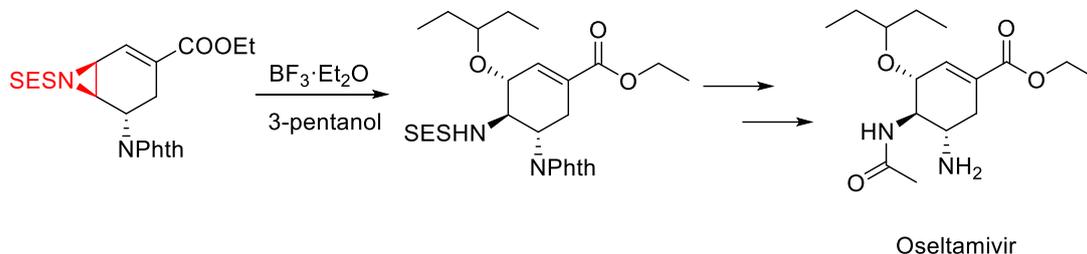


Figura 3. Síntesis total de oseltamivir

La reacción de aziridinación selectiva de un dieno convenientemente funcionalizado mediante catálisis de rodio y un oxidante ($\text{PhI}(\text{OPiv})_2$) permitió la obtención de un intermedio de tipo aziridina protegida con un grupo trimetilsiletanosulfonilo (SES), de fácil eliminación con reactivos fluorados. La posterior apertura de la aziridina mediante 3-pentanol catalizada con BF_3 condujo de manera regio y diastereoselectiva al éter necesario para llegar al oseltamivir.^[3,4]

1.1 Síntesis de aziridinas

Existen numerosos métodos de síntesis de aziridinas, y algunos de los más relevantes se muestran en la Figura 4.^[5]

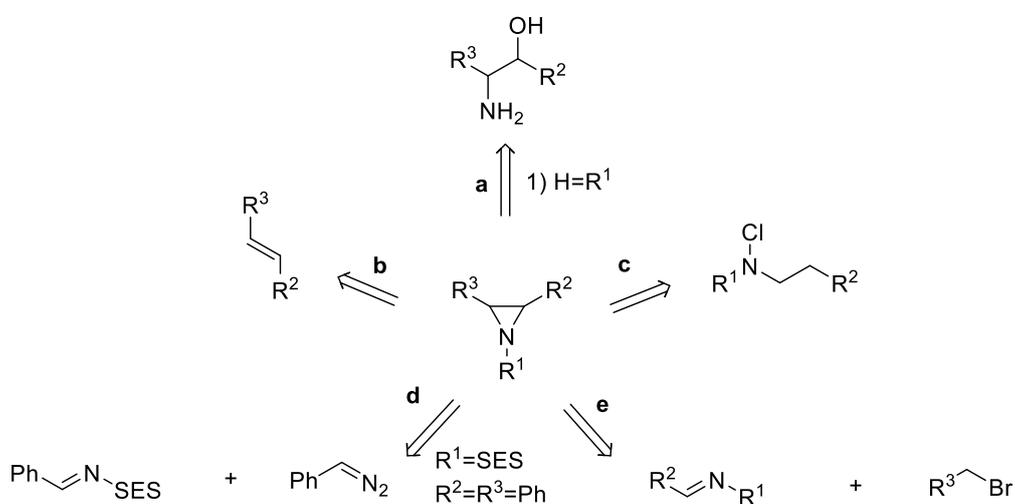
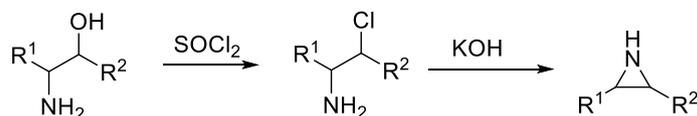


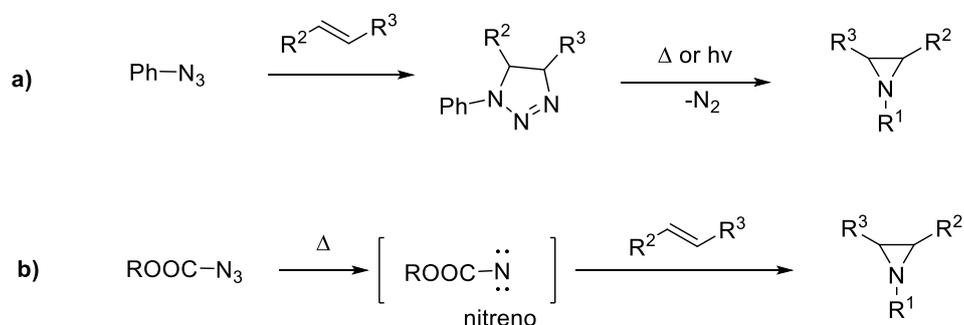
Figura 4. Aproximaciones sintéticas para la síntesis de aziridinas

- a) A partir de aminas β -sustituidas: Las aminas con un buen grupo saliente en la posición β pueden sufrir una reacción intramolecular de tipo S_N2 en presencia de una base, donde el par de electrones no enlazante del átomo de nitrógeno actúa como nucleófilo. Por ejemplo, los β -aminoalcoholes, reaccionan con cloruro de tionilo para dar cloraminas, que pueden ciclarse mediante hidróxido de sodio (Esquema 1).



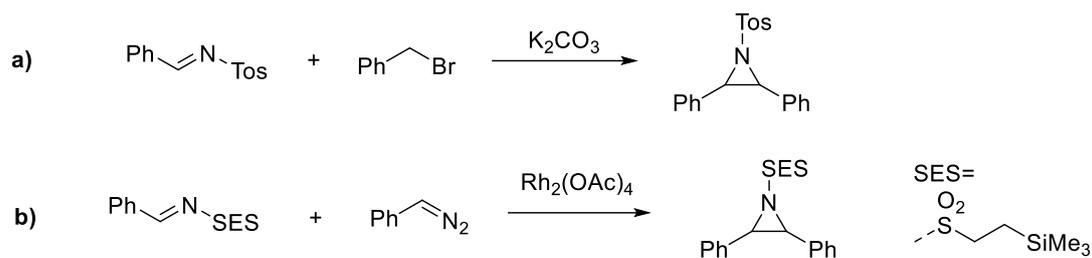
Esquema 1. Formación de aziridinas a partir de aminoalcoholes

- b) A partir de alquenos: La aziridinación de los dobles enlaces $C=C$ se logra fácilmente mediante azidas como reactivos dadores de nitrógeno. No obstante, el mecanismo de transferencia del átomo de nitrógeno está marcado por el tipo de azida, así, la fenilazida reacciona con alquenos en una cicloadición 1,3-dipolar para dar 4,5-dihidro-1,2,3-triazoles, que pueden convertirse térmica o fotoquímicamente en aziridinas mediante la eliminación de nitrógeno (N_2) (Esquema 2a). Por otro lado, los azidoformiatos forman en condiciones térmicas alcoxycarbonil nitrenos, que reaccionan con alquenos en cicloadiciones [1+2] generando las aziridinas (Esquema 2 b).



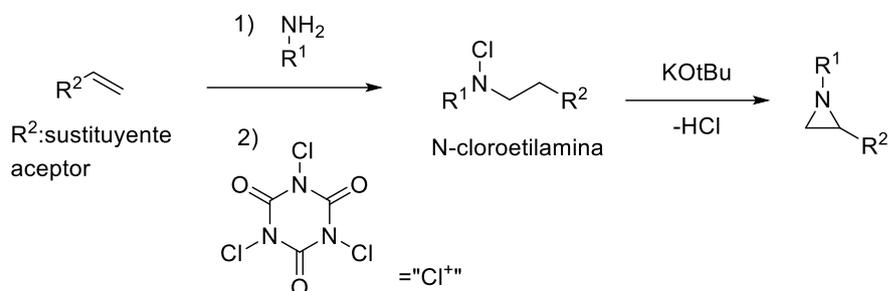
Esquema 2. Formación de aziridinas a partir de alquenos

- c) A partir de iminas: Las iminas se pueden transformar en aziridinas, por reacción con reactivos que aporten un átomo de carbono al ciclo, mediante la reacción imino-Corey con bromuro de bencilo, en presencia de una base, o mediante fenildiazometano en presencia de un catalizador de rodio (Esquema 3).



Esquema 3. Formación de aziridinas a partir de iminas

d) A partir de β -(N-cloroetilamino) carbaniones: Las N-cloroetilaminas, con un grupo aceptor en posición β , se ciclan fácilmente por eliminación 1,1 de HCl con una base fuerte para dar aziridinas (Esquema 4). Los sustratos necesarios se preparan por adición de aminas a olefinas con un sustituyente aceptor, seguida de N-cloración con ácido tricloroisocianúrico.



Esquema 4. Formación de aziridinas a partir de N-cloroetilaminas

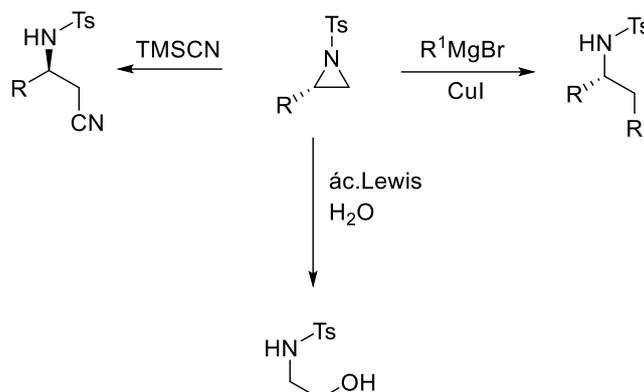
1.2 Reactividad: apertura del anillo y cicloadiciones.

Debido a su estructura cíclica y su tensión de anillo inherente, las aziridinas presentan una reactividad característica. Las reacciones más comunes que se pueden llevar a cabo con las aziridinas son las reacciones de apertura de anillo con nucleófilos y las cicloadiciones.

1.2.1 Apertura del anillo con nucleófilos

Los nucleófilos pueden producir la apertura del anillo de aziridina mediante la ruptura de un enlace C-N o del enlace C-C, aunque es más habitual la primera. El proceso de apertura con nucleófilos se ve afectado por la naturaleza del sustituyente del nitrógeno, siendo más rápida con sustituyentes que ejercen efecto inductivo -I o en medio ácido (catión aziridinio). En general las aziridinas asimétricamente sustituidas conducen al producto de apertura a través del ataque al carbono menos sustituido, es decir, con menor impedimento estérico. Algunos ejemplos de apertura de aziridinas con

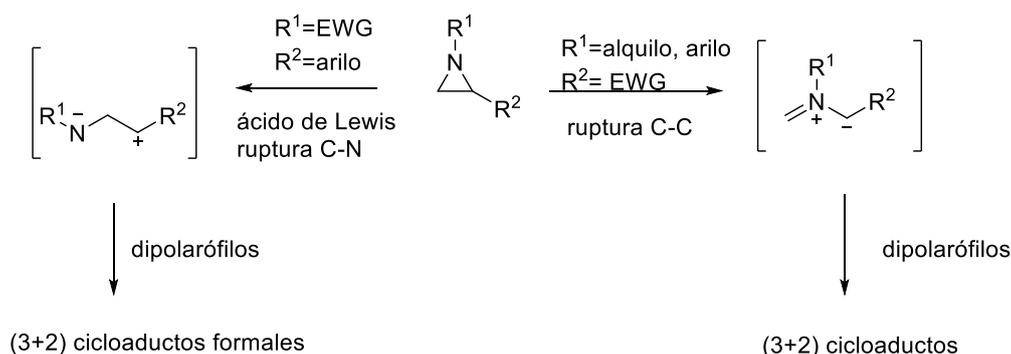
nucleófilos incluyen el empleo de reactivos de Grignard en presencia de CuI, de cianuro de trimetilsililo o incluso de agua junto con ácidos de Lewis (Esquema 5). [6]



Esquema 5. Apertura de aziridinas con nucleófilos

1.2.2. Reacciones de cicloadición:

Las aziridinas pueden participar en cicloadiciones mediante procesos de ruptura de enlace C-N o de enlace C-C que generan intermedios zwitteriónicos capaces de reaccionar con dipolarófilos para generar cicloaductos (intramoleculares o intermoleculares). Estas reacciones permiten la formación de nuevos anillos en la molécula, lo que lleva a la síntesis de compuestos más complejos. Las cicloadiciones de aziridinas suelen ser catalizadas por metales, ácidos o bases.

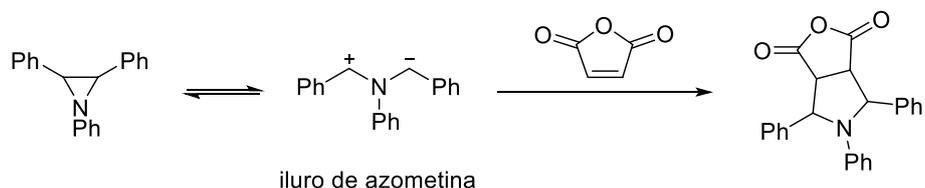


Esquema 6. Cicloadiciones a partir de aziridinas con ruptura de enlace C-N y C-C

Son especialmente importantes las cicloadiciones (3+2), ya que algunas aziridinas N-sustituidas sufren la ruptura del enlace C-C para generar un intermediario zwitteriónico de tipo 1,3-dipolar (iluro de azometina), que puede ser atrapado por dipolarófilos, como alquenos, nitrilos, cetonas y alquinos para obtener los heterociclos correspondientes. Un ejemplo de cicloadición (3+2) es la reacción entre 1,2,3-trifenilaziridina con anhídrido

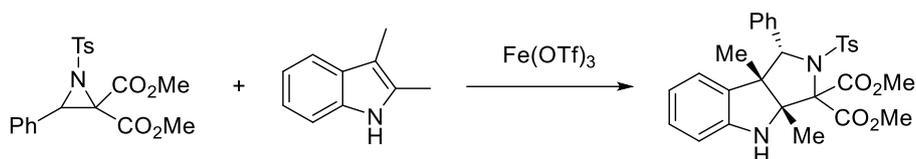
maleico para dar un compuesto bicíclico a través de un iluro de azometina (Esquema 7).

[6]



Esquema 7. Cicloadición (3+2) con aziridinas

Un caso particular en el que el enlace C-C de la aziridina es especialmente lábil es cuando la aziridina presenta al menos un sustituyente dador y otro aceptor en los carbonos contiguos. Así, la reacción de aziridinas con indoles y un ácido de Lewis como catalizador produce la formación selectiva de la cicloadición (3+2) mediante la ruptura selectiva del enlace C-C. (Esquema 8) [7]



Esquema 8. Cicloadición de una aziridina con un indol

El mecanismo propuesto para esta transformación implica la activación inicial de los grupos éster de la aziridina mediante el catalizador de hierro, para generar un iluro de azometina que reacciona con el indol para dar el producto de cicloadición y liberar el catalizador (Figura 5).

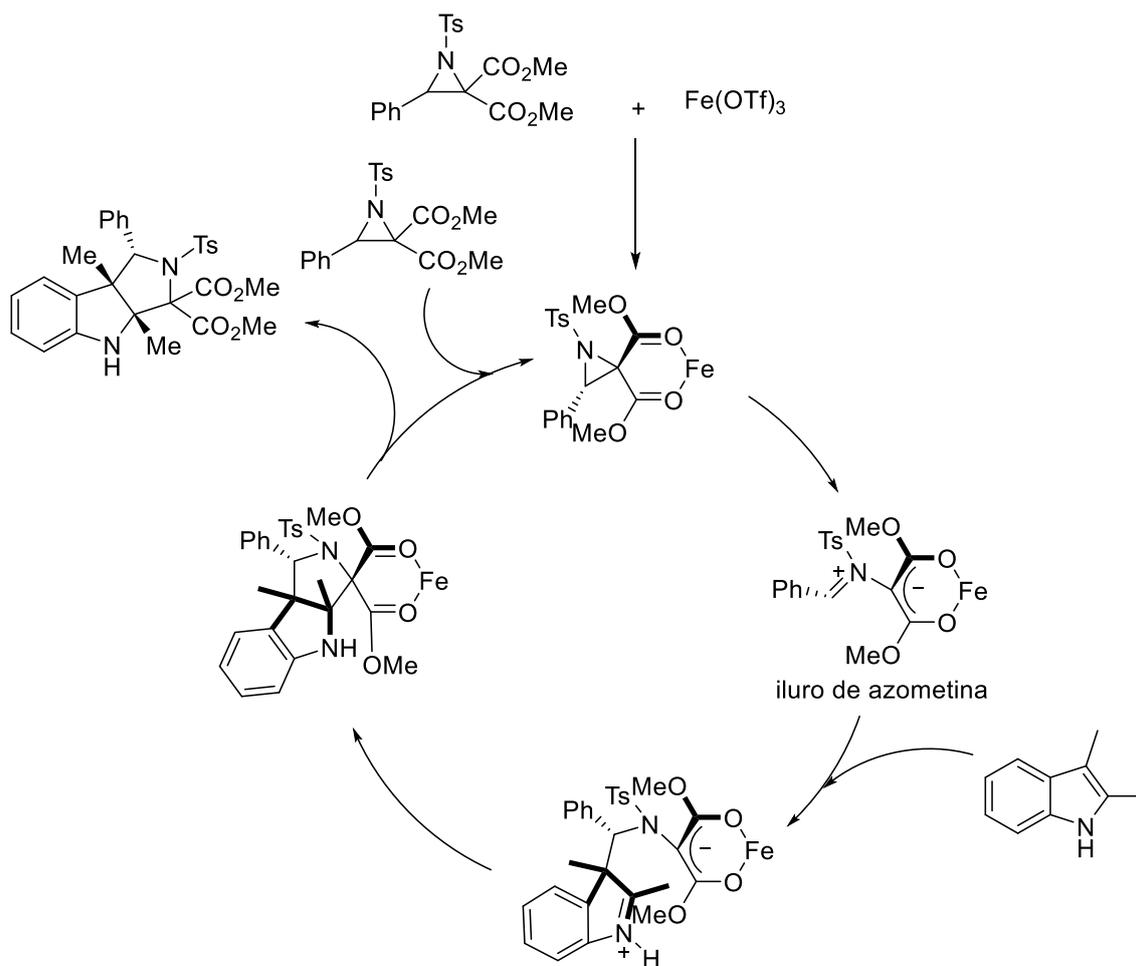
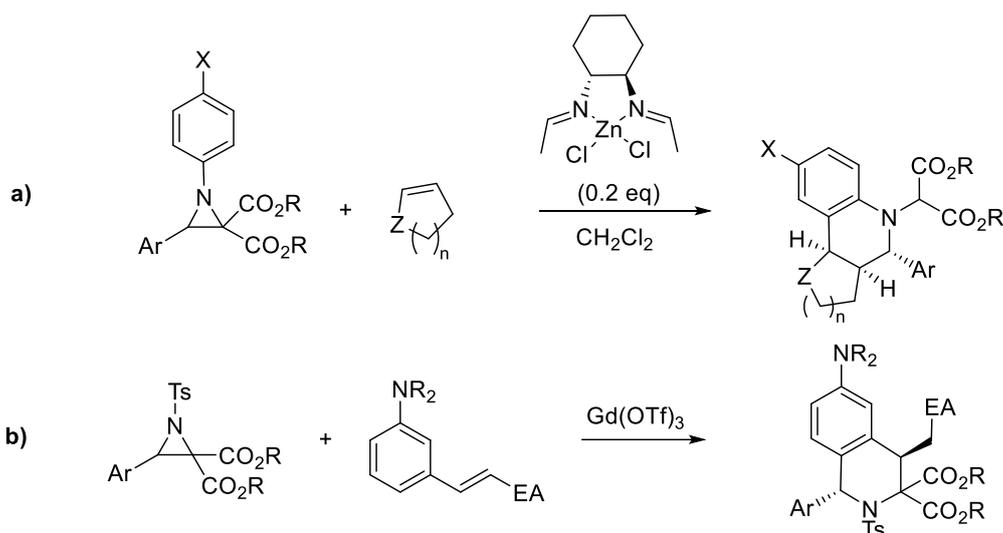


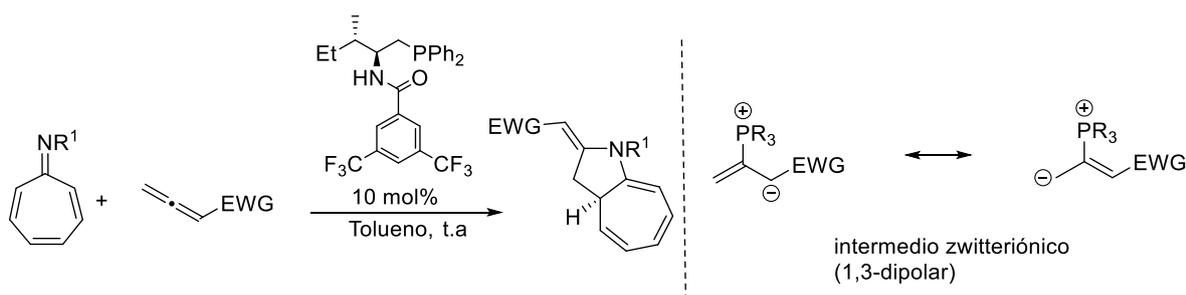
Figura 5. Mecanismo propuesto para la cicloadición (3+2) entre aziridinas e indoles catalizada por Fe(OTf)₃. (se omiten los ligandos del átomo de hierro por claridad)

Además de cicloadiciones (3+2), también se han descrito cicloadiciones (4+2); como la reacción de aziridinas con alquenos cíclicos, en presencia de un complejo de zinc como ácido de Lewis (Esquema 9a) ^[8], y cicloadiciones (3+3): como la reacción de aziridinas con 3-vinilanilinas para formar heterociclos nitrogenados de 6 miembros con interés biológico (Esquema 9b). ^[9,10]



Esquema 9. Cicloadiciones (4+2) y (3+3) con aziridinas

Un tipo de cicloadiciones muy interesantes son las conocidas como cicloadiciones de alto orden; han resurgido como herramienta sintética para la generación de estructuras bicíclicas. A diferencia de las cicloadiciones convencionales, en las que participan 6 electrones π , en las cicloadiciones de alto orden intervienen más de 6 electrones π . Un ejemplo reciente de cicloadición de alto orden es la mostrada en el Esquema 10; que permite la obtención de estructuras bicíclicas nitrogenadas a partir de azaheptafulvenos y alenos. El catalizador de tipo fosfina genera un intermedio 1,3-dipolar que desencadena la reacción de cicloadición.^[11]



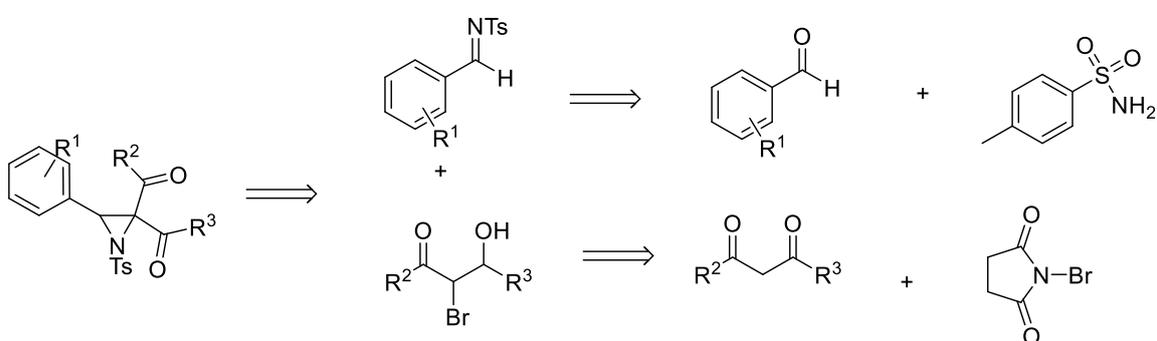
Esquema 10. Cicloadiciones de alto orden

A pesar del potencial de las cicloadiciones de alto orden para generar estructuras policíclicas con heteroátomos, no se han descrito hasta la fecha ningún ejemplo que utilice aziridinas como precursores de 1,3-dipolos.

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

A partir de los antecedentes descritos en la Introducción de esta memoria, se proponen los siguientes objetivos:

- 1- Preparación de una familia de aziridinas con sustituyentes dadores y aceptores en carbonos contiguos. Se plantea la síntesis de estas aziridinas a partir de iminas, compuestos 2-bromo-1,3-dicarbonílicos, y una base adecuada (Esquema 11). Por un lado, las iminas necesarias se pueden preparar fácilmente a partir de aldehídos comerciales y p-toluensulfonamida. Por otro lado, los compuestos bromocarbonílicos se preparan por bromación de los correspondientes compuestos 1,3-dicarbonílicos.



Esquema 11. Retrosíntesis de aziridinas

En particular, se prepararán aziridinas con 2 grupos aceptores de tipo éster y/o cetona en un átomo de carbono, partiendo de 1,3-diésteres, 1,3-dicetonas o beta-cetoésteres. Igualmente se prepararán aziridinas con sustituyentes aromáticos de distinta naturaleza electrónica unidos al otro átomo de carbono.

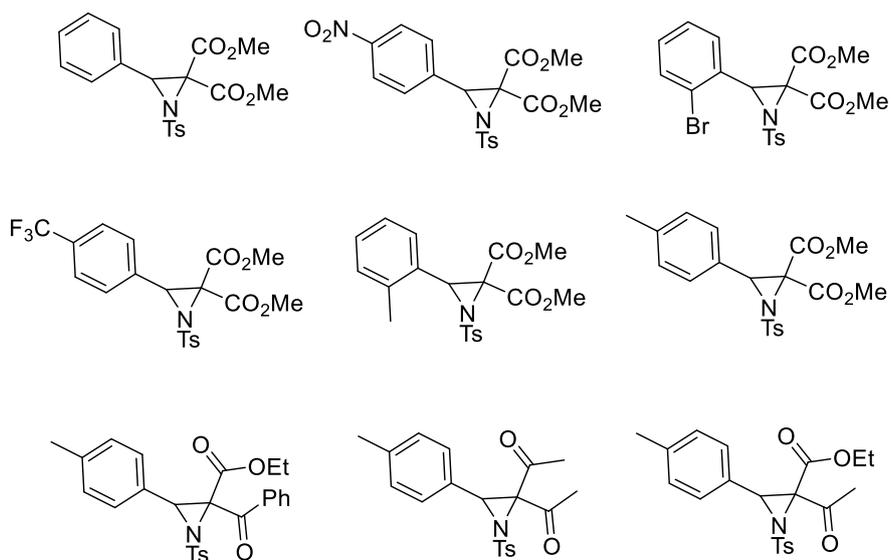
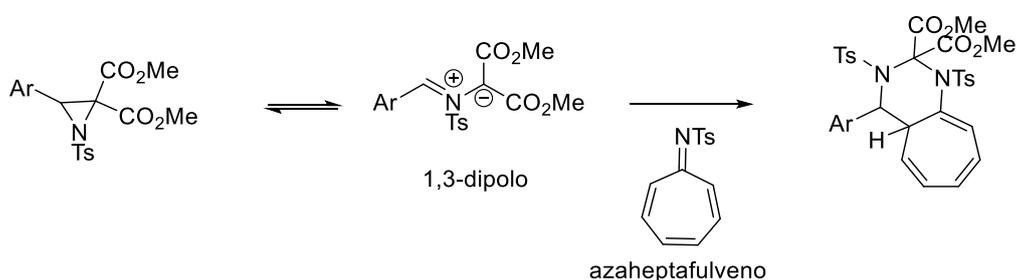


Figura 6. Aziridinas

2- Estudio de la reactividad de aziridinas como precursores de dipolos para reacciones de cicloadición de alto orden. Se ensayará alguna de las aziridinas sintetizadas en cicloadiciones de alto orden mediante catálisis ácida. A partir de los antecedentes descritos,^[11] se plantea que un catalizador ácido facilitará la ruptura del enlace C-C de las aziridinas, generando así un 1,3-dipolo, que puede ser atrapado por un sustrato poliénico en una cicloadición de alto orden (Esquema 12). En ausencia de referentes bibliográficos para esta transformación, se elegirá como sustrato poliénico un azaheptafulveno. Como catalizadores se emplearán distintos ácidos de Brønsted y de Lewis comerciales.

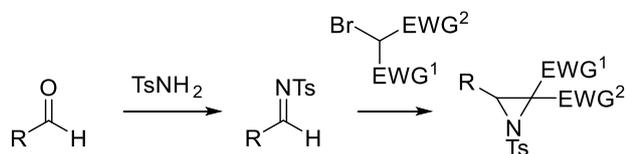


Esquema 12. Formación de 1,3-dipolos a partir de aziridinas y cicloadición de alto orden

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Preparación de materiales de partida

Las aziridinas necesarias como materiales de partida se sintetizaron de acuerdo con el esquema siguiente:

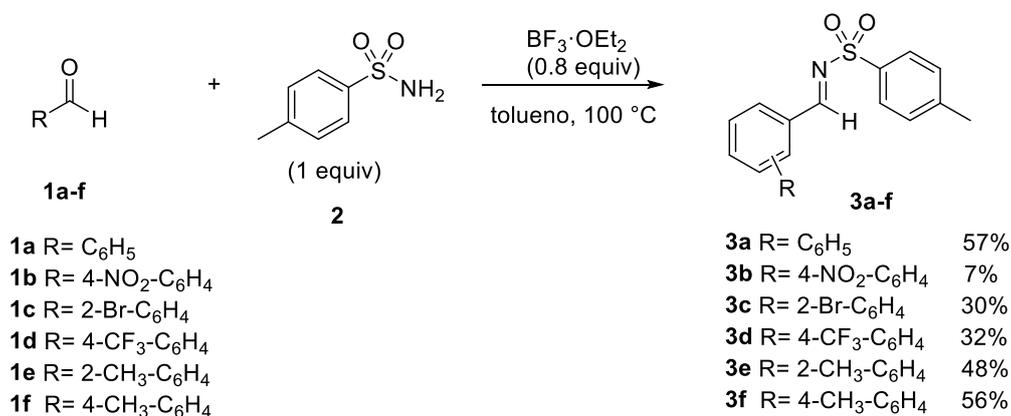


Esquema 13. Preparación de aziridinas

3.1.1 Síntesis de iminas

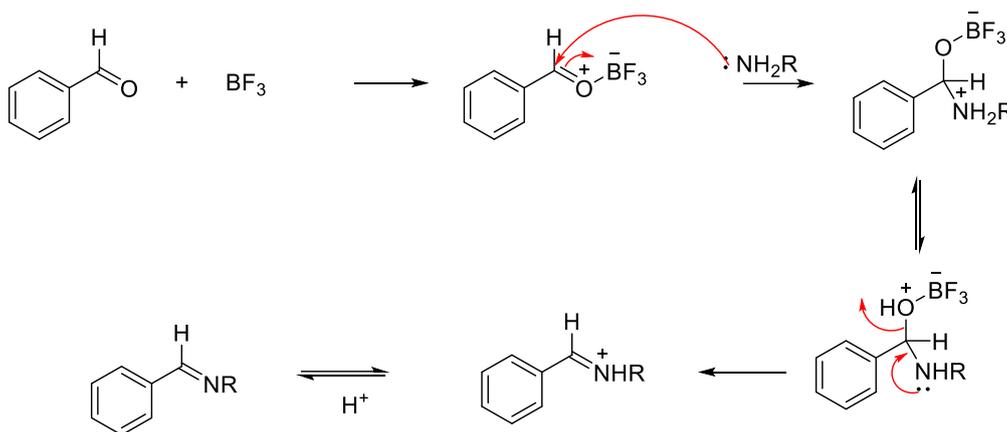
Las iminas **3a-f** se sintetizaron por reacción de condensación entre los aldehídos correspondientes y 4-metilfenilsulfonamida en presencia de $BF_3 \cdot OEt_2$ como catalizador ácido de Lewis en tolueno a reflujo, según el Esquema 14.^[12] Mediante este procedimiento se obtuvieron diferentes iminas aromáticas con grupos aceptores y donadores en posiciones orto y para los rendimientos fueron moderados en todos los casos, excepto la aldimina **3c** con un grupo NO_2 , fuertemente aceptor, que se obtuvo con bajo rendimiento. No obstante, hay que destacar que la purificación de estos compuestos se llevó a cabo mediante recristalización, lo que permitió su obtención con una pureza elevada.

Experimentalmente se comprobó la formación de las iminas por la aparición de una señal característica singlete en 1H -RMN a un desplazamiento químico de 9.0-9.4 ppm.



Esquema 14. Preparación de iminas

En esta reacción el ácido de Lewis se une inicialmente al oxígeno carbonílico del aldehído, aumentando la polaridad del enlace C=O, facilitando el ataque nucleófilo al carbono. El par electrónico solitario de la N-tosilamina ataca al carbono carbonílico se forma una sal de amonio. Mediante un equilibrio ácido base se forma un intermedio que elimina un fragmento oxigenado (grupo saliente). De esta forma se obtiene el catión iminio, que pierde un protón fácilmente y se forma la imina final.

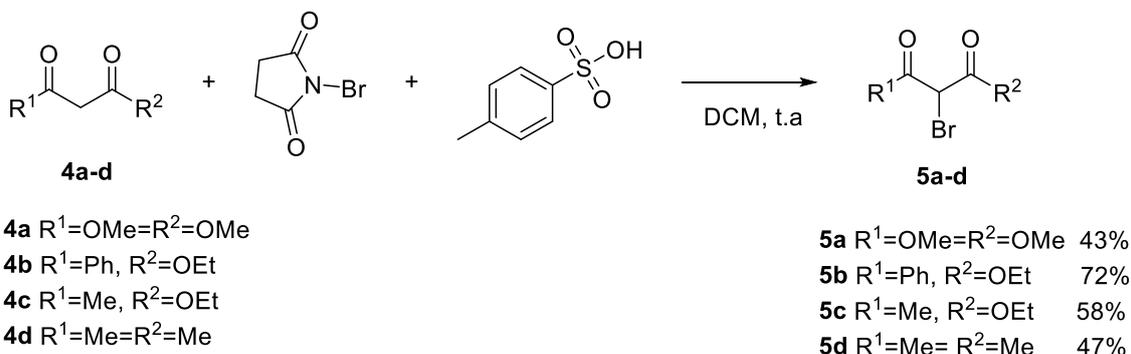


Esquema 15. Mecanismo de formación de iminas

3.1.2 Síntesis de compuestos 2-bromo-1,3-dicarbonílicos:

Los compuestos bromo-1,3-dicarbonílicos necesarios para la preparación de aziridinas, se sintetizaron por reacción de bromación en la posición alfa de 1,3-diésteres, β -cetoésteres y 1,3-dicetonas con NBS (N-bromosuccinimida), con cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico, a temperatura ambiente y DCM como disolvente.^[13]

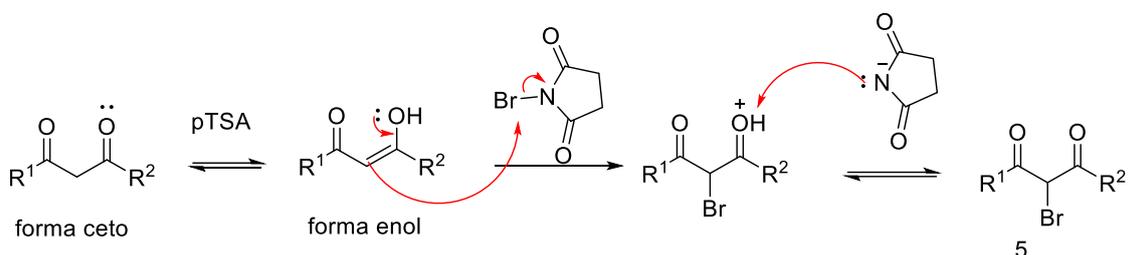
Después de purificación cromatográfica se obtuvieron los productos bromados 5a-d con rendimientos moderados o buenos, listos para la posterior preparación de aziridinas



Esquema 16. Bromación de compuestos 1,3-dicarbonílicos

La formación de los compuestos bromocarbonílicos fueron detectados por $^1\text{H-RMN}$: En concreto se observó una señal singlete sobre 4.7-5.7 ppm, que se asignó al protón de la posición β .

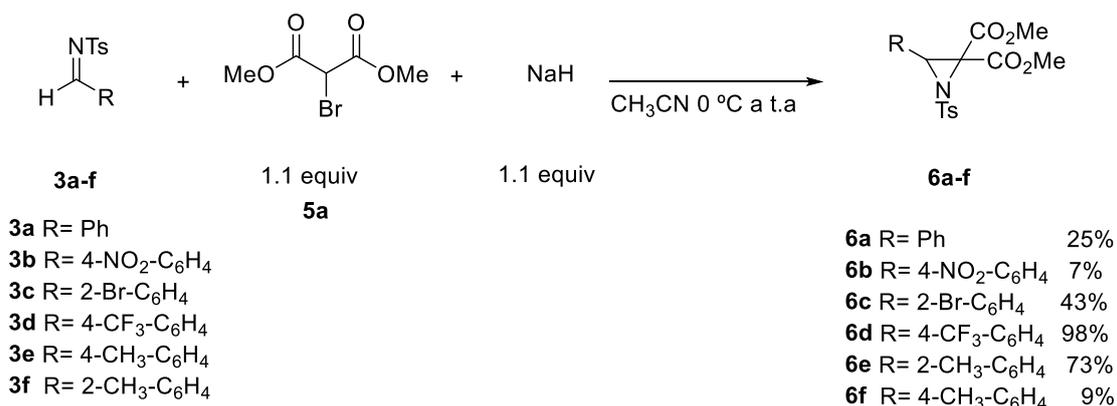
El mecanismo de esta reacción de bromación (Esquema 17) transcurre a través de la forma enólica de los compuestos 1,3-dicarbonílicos, cuya formación se encuentra facilitada por el ácido p-toluensulfónico. El enol reacciona con una molécula de NBS, formando el enlace C-Br. Finalmente, la desprotonación del oxígeno carbonílico proporciona el producto bromado y succinimida como subproducto.



Esquema 17. Mecanismo de bromación de compuestos 1,3-dicarbonílicos

3.1.3 Síntesis de aziridinas

Una vez preparadas las iminas y los compuestos 2-bromo-1,3-dicarbonílicos, se sintetizaron las aziridinas **6** según el procedimiento experimental descrito para aziridinas análogas ^[14], por tratamiento con una base fuerte (NaH) en acetonitrilo seco como disolvente a 0 °C y dejando alcanzar temperatura ambiente. Así, se hicieron reaccionar las 6 iminas sintetizadas (**3a-f**) con 2-bromomalonato de dimetilo (**5a**) y se obtuvieron las aziridinas correspondientes (**6a-f**) con 2 grupos éster en su estructura y un anillo aromático con sustituyentes aceptores o donadores en distintas posiciones (Esquema 18).

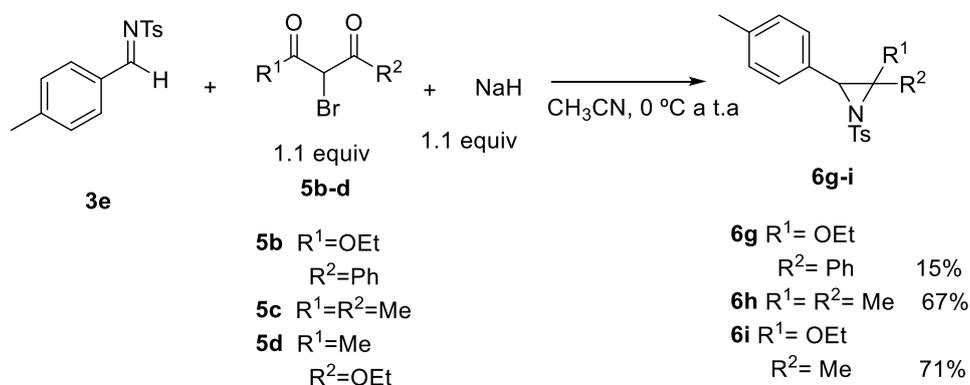


Esquema 18. Preparación de aziridinas a partir de diferentes iminas

Los rendimientos obtenidos fueron muy variables y no se pudo determinar una tendencia en función de la naturaleza electrónica/estérica de la imina de partida. Destaca el rendimiento excelente con el que se aisló la aziridina **6d**. Los bajos rendimientos obtenidos en algunos casos se atribuyen a las dificultades en la separación cromatográfica, debido posiblemente a la baja estabilidad de algunas aziridinas en sílica gel, y a la formación de numerosos subproductos sin identificar.

Experimentalmente se comprobó la formación de las aziridinas por la aparición de una señal singlete característica en ¹H-RMN a un desplazamiento químico de 4.9-5.0 ppm

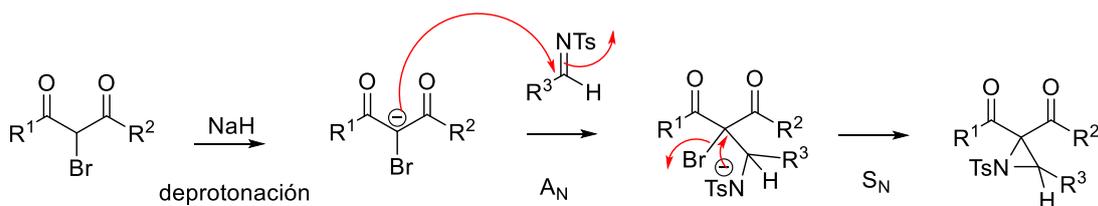
De manera análoga, se hizo reaccionar la imina **3e** con el resto de compuestos bromo carbonílicos preparados (**5b-d**) en presencia de NaH, y se obtuvieron las aziridinas **6g-i**, derivadas de β-cetoésteres o de β-dicetona, después de purificación cromatográfica con rendimientos moderados (Esquema 19).



Esquema 19. Preparación de aziridinas a partir de diferentes compuestos bromocarbonílicos

Experimentalmente se comprobó la formación de las aziridinas por la aparición de una señal singlete característica en $^1\text{H-RMN}$ a un desplazamiento químico de 6.7-6.9 ppm

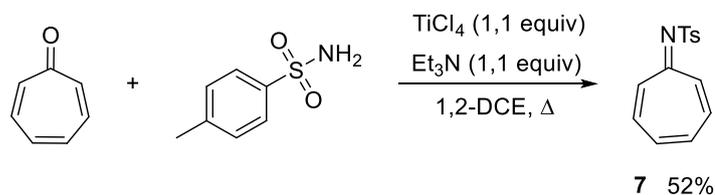
Mecánicamente, el primer paso es la deprotonación con una base fuerte del bromocarbonilo, seguido de la adición nucleófila de la imina y un último paso de sustitución nucleófila donde el bromo actúa como grupo saliente y se forma el anillo de aziridina. (Esquema 20)



Esquema 20. Mecanismo de formación de aziridinas

3.1.4 Síntesis de azaheptafulveno:

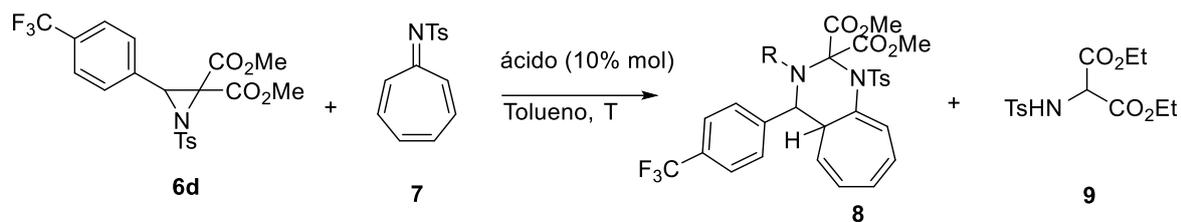
El azaheptafulveno **7**, necesario para el estudio de las cicloadiciones de alto orden con las aziridinas sintetizadas, se preparó, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía^[11]. Se hizo reaccionar tropona con p-toluensulfonamida mediante de TiCl_4 y Et_3N en 1,2-dicloroetano a reflujo. Se obtiene así el producto de condensación entre la tropona y sulfonamida, con pérdida de una molécula de agua.



Esquema 21. Preparación de azaheptafulveno

3.2 Cicloadiciones:

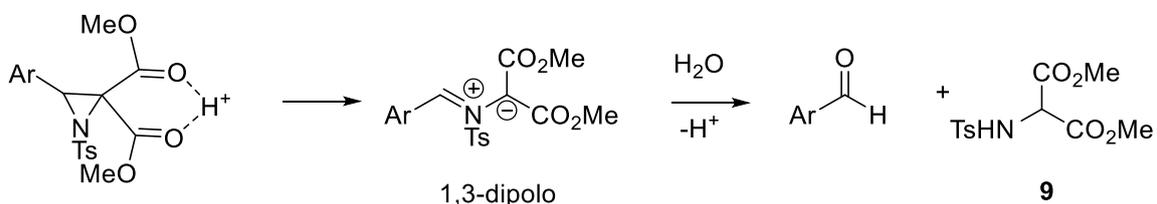
Una vez preparados las aziridinas y el azaheptafulveno, se decidió estudiar las correspondientes cicloadiciones de alto orden en presencia de ácidos de Brønsted y de Lewis como catalizadores.



Esquema 22. Cicloadiciones de alto orden con aziridinas

Para ello se eligió la aziridina **6d**, y se hizo reaccionar con el azaheptafulveno en presencia de 10 mol % de ácido difenilfosfórico [(PhO)₂P(O)(OH)] como catalizador ácido en tolueno a temperatura ambiente. Al comprobar que al cabo de 4 horas no se había transformado la aziridina ni se había formado ningún producto nuevo, se calentó la mezcla a 60 °C, durante 24 h. En este caso, aunque no hubo conversión completa de la aziridina, se observó la aparición de un producto nuevo, que resultó ser el subproducto **9** (Esquema 22).

Aunque no se detectó la formación del cicloaducto objetivo **8**, la formación del subproducto **9** indica que la aziridina sintetizada puede abrirse en medio ácido y generar un dipolo 1,3. Se propone en el (Esquema 23) una ruta para explicar la formación de **9**, que requiere una molécula de agua presente en el medio de reacción.



Esquema 23. Formación de subproducto 9

Posteriormente, se empleó ácido trifluoroacético como catalizador a 60 °C que presenta mayor acidez que el ácido difenilfosfórico. En esta reacción tampoco se produjo la conversión completa de la aziridina ni se observó la formación de cicloaductos, aunque se volvió a identificar la formación del producto **9**

Dado que los ácidos de Brønsted empleados no produjeron ninguna cicloadición de interés, se decidió estudiar diferentes ácidos de Lewis como catalizadores a temperatura ambiente, como Sc(OTf)₃, Zn(OTf)₃ y In(OTf)₃.

El catalizador de zinc provocó la conversión completa de la aziridina de partida. Sin embargo, solo se identificaron en la mezcla de reacción el subproducto **9** junto con el

correspondiente aldehído, y el azaheptafulveno sin reaccionar. En cambio, cuando la reacción de cicloadición se llevó a cabo en presencia de el catalizador de escandio o de indio, no se observó la conversión completa de la aziridina inicial, pero se detectó la formación de varios productos, entre los que pudo identificarse el subproducto **9** y un nuevo producto. Las dificultades en la separación cromatográfica sumado a la baja cantidad de producto que se formó impidieron su caracterización estructural. No obstante, los experimentos ^1H -RMN realizados apuntan a una estructura de cicloaducto **8**.

4. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos definidos al principio del trabajo, se pueden extraer las siguientes conclusiones de este Trabajo Fin de Grado:

1. Se han conseguido preparar y purificar una colección de 6 iminas derivadas de aldehídos aromáticos y 4 compuestos 2-bromo-1,3-dicarbonílicos como precursores para la preparación de aziridinas.
2. Se ha logrado sintetizar y purificar una familia de aziridinas con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica en los carbonos contiguos, es decir, con grupos aceptores y donadores de densidad electrónica.
3. Durante la preparación y el estudio de la reactividad de las aziridinas se ha aislado un subproducto (**9**) que procede de la apertura del anillo tensionado y que demuestra la viabilidad del empleo de estas aziridinas como precursores de 1,3-dipolos en cicloadiciones.
4. Se ha estudiado la reactividad de la aziridina 6d como precursora de 1,3-dipolos en cicloadiciones de alto orden catalizadas por ácidos de Bronsted y de Lewis. Con los ácidos de Bronsted ensayados no se detectó la formación de ningún cicloaducto. En cambio, con ácidos de Lewis derivados de indio y de escandio sí se detectó un nuevo producto con estructura de cicloaducto de alto orden, pero no se pudo confirmar su estructura por las dificultades asociadas a su purificación.

5. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y CARACTERIZACION

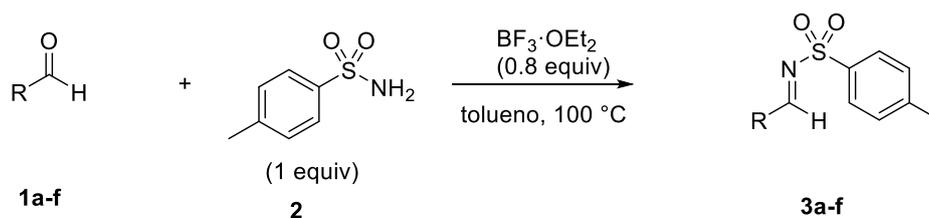
Información general

Los espectros ^1H -RMN (500 MHz) y ^{13}C -RMN (126 MHz) se registraron en CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos para protón se indican en ppm desde TMS tomando la resonancia de CHCl_3 residual como referencia. Los desplazamientos químicos para carbono se indican en ppm desde TMS y se referencian con la resonancia de carbono del disolvente. Los datos se presentan como se indica: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete), constantes de acoplamiento en hercios, e integración. Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer One FT-IR y se indican en frecuencias de absorción. Solo se indican los picos estructuralmente más importantes.

La cromatografía flash se llevó a cabo usando gel de sílice (230-400 mesh). Los rendimientos químicos se refieren a las sustancias aisladas puras.

El análisis por TLC se llevó a cabo mediante placas de aluminio recubiertas de gel de sílice 60 y un indicador F_{254} , y se visualizaron por irradiación UV o mediante revelado con yodo, disolución de ácido fosfomolibdico o disolución de permanganato de potasio.

Procedimiento general para la preparación de iminas



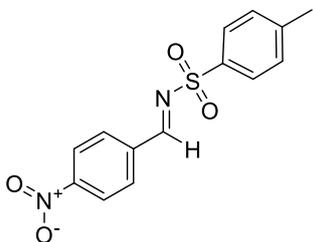
Esquema 24. Preparación de iminas

Sobre una disolución de p-toluensulfonamida (8.55 g, 50 mmol, 1 equivalente) y el aldehído correspondiente (50 mmol, 1 equivalentes) en tolueno seco (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.50 ml, 4.0 mmol, 0.08 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante durante 1 día.

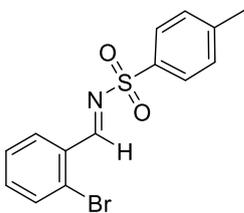
Una vez fría la mezcla de reacción se añade una disolución acuosa de NaOH 1 M (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), la

combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

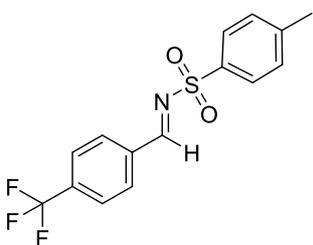
El sólido resultante se purificó por recristalización en hexano/acetato de etilo, obteniendo así las iminas correspondientes como sólidos blancos.



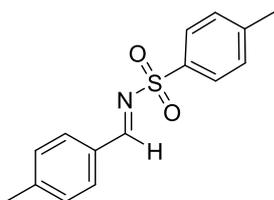
(E)-4-methyl-N-(4-nitrobenzylidene)benzenesulfonamide (3b). 7% Rto. Sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H, CHN), 8.36 – 8.32 (m, 2H), 8.14 – 8.11 (m, 2H), 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 2.47 (s, 3H, CH₃).



(Z)-N-(2-bromobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (3c). 30 % Rto. Sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H, CHN), 8.19 – 8.13 (m, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 2.46 (s, 3H, CH₃).

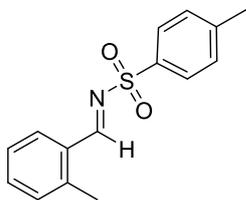


(E)-4-methyl-N-(4-trifluoromethyl)benzenesulfonamide (3d). 32 % Rto. Sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H, CHN), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H, CH₃).



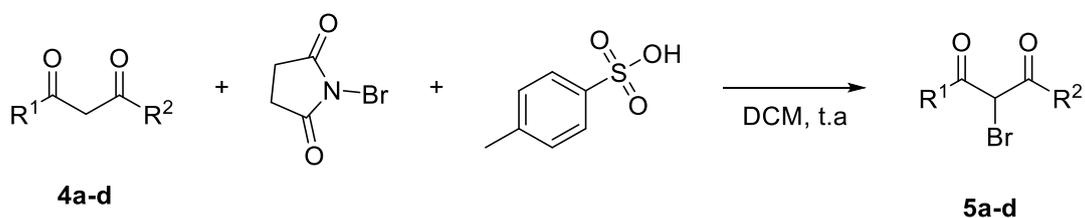
(E)-4-methyl-N-(4-methylbenzylidene)benzenesulfonamide (3e). 56 % Rto. Sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H, CHN), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* =

8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 146.4 (2CH), 144.4(2CH), 135.4 (C), 131.4 (2CH), 129.9 (2CH), 129.8 (2CH), 129.7 (2CH), 128.0 (2CH), 22.0 (CH₃), 21.6 (CH₃)



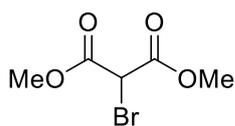
(E)-4-methyl-N-(2-methylbenzylidene)benzenesulfonamide (3f). 48 % Rto. Sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{N}$), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 2.61 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.7 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 144.5 (2CH), 142.3 (2CH), 135.4 (C), 134.6 (2CH), 131.6 (2CH), 130.7 (2CH), 130.4 (2CH), 129.8, 129.7, 128.0, 126.6, 126.5.

Procedimiento general para la bromación de compuestos 1,3-dicarbonílicos

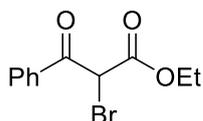


Esquema 25. Preparación de bromocarbonilos

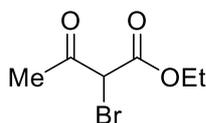
A una disolución del compuesto 1,3-dicarbonílico (20 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico (0.76 g, 4 mmol) y NBS (3.56 g, 20 mmol). La mezcla se dejó con agitación constante a temperatura ambiente toda la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y la masa de reacción se disolvió en Et₂O (40 ml). (formación de un sólido) y una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se separaron las 2 fases y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml), y con agua (10 ml), se secó con MgSO₄, y se filtró. Se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo así los bromocarbonilos, líquidos de color anaranjado-marrón, y se emplearon sin purificación posterior en la siguiente reacción.



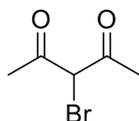
Dimethyl 2-bromomalonate (5a). 43 % Rto. Líquido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.86 (s, 1H), 3.84 (s, 6H).



Ethyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoate (5b) 48 % Rto. Líquido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

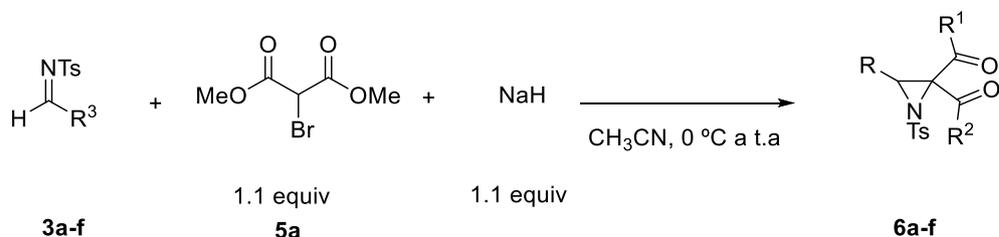


Ethyl 2-bromo-3-oxobutanoate (5c). 58 % Rto. Líquido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.45 (s, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H).



3-bromopentane-2,4-dione (5d). 47 % Rto, Líquido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.74 (s, 1H), 2.43 (s, 6H).

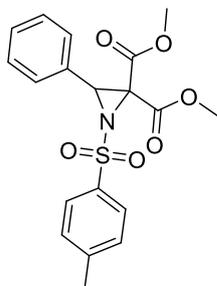
Procedimiento general para la preparación de aziridinas



Esquema 26. Preparación de aziridinas

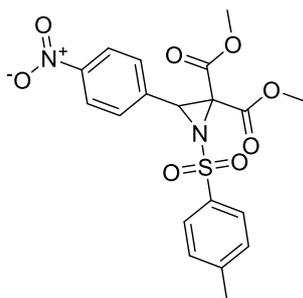
A una disolución de la imina (3 mmol) en 30 ml de acetonitrilo seco a 0 ° C, bajo atmósfera inerte se añadió el compuesto bromocarbonílico (1.1 equiv, 3.3 mmol) seguido del

hidruro de sodio (1.1 equiv, 3.3 mmol) (con precaución). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se dejó un día con agitación constante. Los sólidos restantes se filtraron a través de celita, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo y hexano/diclorometano, obteniendo así las aziridinas 6.



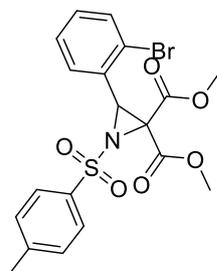
Dimethyl 3-phenyl-1-tosylaziridine-2,2-dicarboxylate (6a). 25 % Rto. Sólido blanco

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 5H), 4.89 (s, 1H, CHN), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3).



Dimethyl 3-(4-nitrophenyl)-1-tosylaziridine-2,2-dicarboxylate (6b). 7 % Rto. Sólido

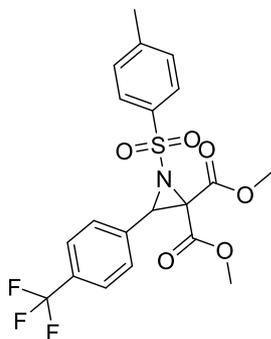
blanco $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.92 (s, 1H, CHN), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 162.4, 148.3, 145.4, 137.9, 135.6, 129.9, 128.2, 127.8, 123.7, 57.3, 54.3, 53.3, 48.3, 21.8. **IR** (ATR) (cm^{-1}): 1728, 2919.



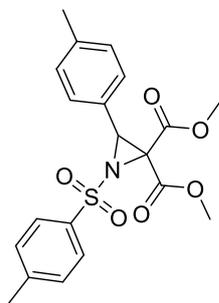
Dimethyl 3-(2-bromophenyl)-1-tosylaziridine-2,2-dicarboxylate (6c). 43 % Rto. Sólido

blanco. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.39 (d,

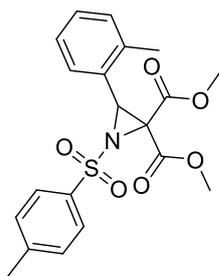
$J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 – 7.09 (m, 3H), 5.02 (s, 1H, CH_N), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.2, 162.7, 145.1, 135.9, 132.4, 130.9, 130.3, 129.8, 128.8, 127.9, 127.2, 123.2, 77.3, 77.0, 76.8, 56.4, 54.0, 53.0, 50.1, 21.7. IR (ATR) (cm^{-1}): 2988, 1735, 1085, 767.



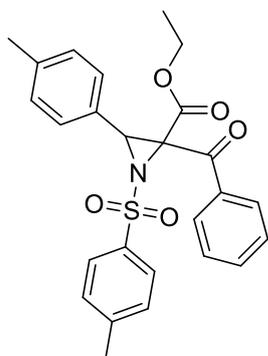
Dimethyl 1-tosyl-3-(4-trifluoromethyl)phenyl)aziridine-2,2-dicarboxylate (6d). 98 % Rto. Sólido blanco ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 4.91 (s, 1H, CH_N), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 162.6, 145.2, 135.9, 134.9, 131.3, 131.0, 129.9, 127.8, 127.5, 125.5, 125.4, 125.4, 57.2, 54.2, 53.2, 48.8, 21.7. ^{19}F NMR (470 MHz, cdcl_3) δ -62.8 (s). IR (ATR) (cm^{-1}): 2962, 1748, 1320, 1268, 1164, 915, 841.



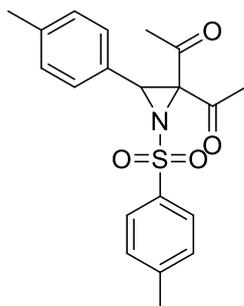
Dimethyl 3-(o-tolyl)-1-tosylaziridine-2,2-dicarboxylate (6e). 73 % Rto. Sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 4.87 (s, 1H, CH_N), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 163.1, 144.9, 136.9, 135.9, 129.8, 129.8, 129.0, 128.7, 127.9, 126.4, 125.7, 56.4, 54.0, 52.9, 48.7, 21.7, 18.8. IR (ATR) (cm^{-1}): 2988, 1734, 1086, 768.



Dimethyl 3-(p-tolyl)-1-tosylaziridine-2,2-dicarboxylate (6f). 9 % Rto. Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 4H), 4.86 (s, 1H, CHN), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 192.1, 165.9, 144.1, 136.3, 130.2, 129.9, 129.7, 129.4, 129.2, 128.8, 128.8, 127.3, 126.6, 59.3, 58.5, 57.1, 53.5, 53.1, 52.7, 21.9, 21.6, 21.5. **IR** (ATR) (cm^{-1}): 2967, 1748, 1435, 1334, 1159, 878.

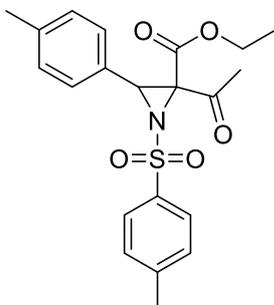


Ethyl 2-benzoyl-3-(p-tolyl)-1-tosylaziridine-2-carboxylate (6g). 15 % Rto. Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.75 (dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H, CHN), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 2.38 (s, 3H, OCH_3), 2.37 (s, 3H, OCH_3), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 161.77, 157.89, 144.84, 139.40, 133.44, 132.33, 131.56, 130.00, 129.92, 129.76, 129.59, 129.27, 128.33, 128.02, 127.79, 126.49, 125.79, 110.15, 93.30, 61.22, 21.65, 21.25, 14.10. **IR** (ATR) (cm^{-1}): 1088, 661.



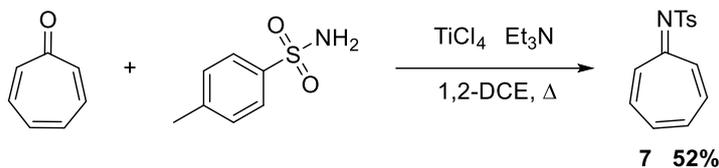
1,1'-(3-(p-tolyl)-1-tosylaziridine-2,2-(diyl)bis(ethan-1-one) (6h). 67 % Rto. Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz,

4H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H, $\underline{\text{CHN}}$), 2.48 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 193.2, 161.0, 145.2, 139.5, 133.1, 130.9, 129.6, 129.2, 128.5, 125.2, 118.7, 94.4, 28.5, 21.7, 21.2, 12.9 **IR** (ATR) (cm^{-1}):1681, 1361, 1244, 898.



Ethyl 2-acetyl-3-(p-tolyl)-1-tosylaziridine-2-carboxylate (6i). 71 % Rto. Sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 (dt, $J = 19.9, 9.8$ Hz, 4H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H, $\underline{\text{CHN}}$), 4.36 – 4.20 (m, 2H, CH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, OCH_3), 2.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 161.1, 144.7, 139.3, 133.3, 132.6, 129.5, 129.1, 128.3, 125.6, 110.9, 94.2, 60.7, 21.7, 21.2, 14.2, 12.8. **IR** (ATR) (cm^{-1}):1698, 1325, 1081.

Procedimiento para la preparación de azaheptafulveno



Esquema 27. Preparación de azaheptafulveno

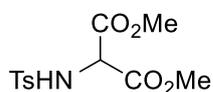
A una disolución de p-toluensulfonamida (1.027 g, 6 mmol), en 1,2-dicloroetano seco (24 ml) bajo atmósfera inerte y se añadió la tropona (0.58ml, 6 mmol) y se enfrió la mezcla a 0°C . A continuación, se añadió TiCl_4 (0.72 ml, 6.6 mmol) gota a gota, seguido de la adición de trietilamina (1.84 ml, 13.2 mmol)(gota a gota). La mezcla de reacción de color marrón se calentó a reflujo durante toda la noche. Una vez fría la mezcla, se diluyó con DCM (40 ml) y H_2O (20 ml) y se filtró a través de celita. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x10ml). Las fases orgánicas se secaron con MgSO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó en columna, obteniéndose el azaheptafulveno **7** como un sólido amarillo oscuro. 52 % Rto.

Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía [11]

Procedimiento para la cicloadición de alto orden

A una disolución de la aziridina **6d** (0.2 mmol, 91.4 mg) y el azaheptafulveno **7** (0.2 mmol, 51 mg) en tolueno seco (1 ml) bajo atmósfera inerte, se añadió el catalizador ácido correspondiente (0.02 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura necesaria.

La reacción se siguió por TLC y cuando se dio por concluida, se purificó la mezcla directamente mediante cromatografía en columna, empleando como eluyentes mezclas de hexano/acetato de etilo.



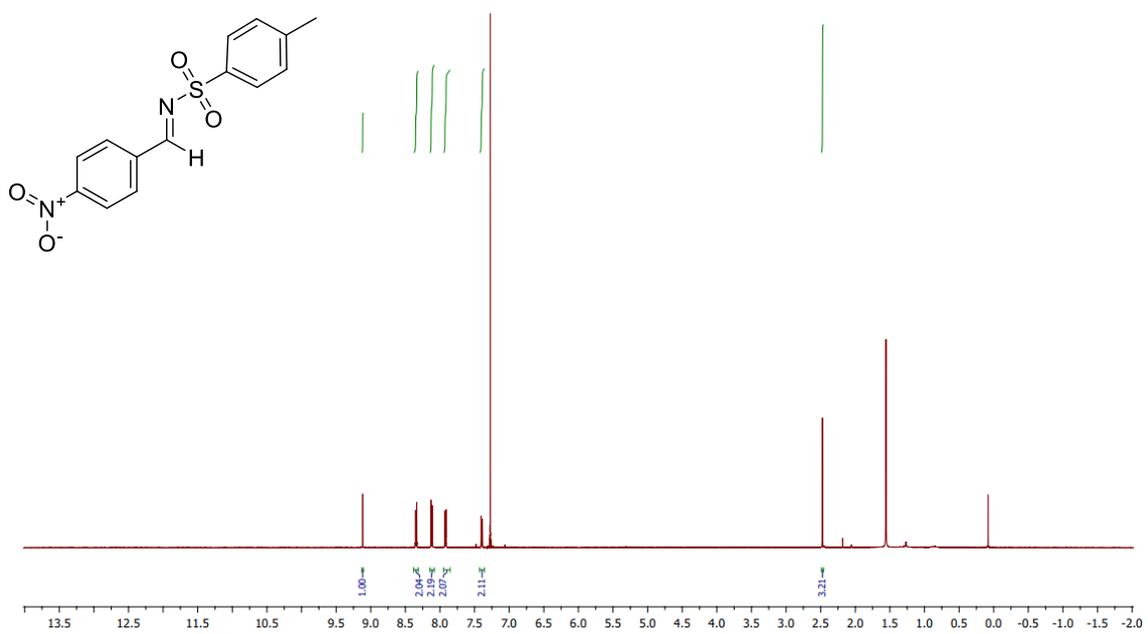
Dimethyl 2-((4-methylphenyl)sulfonamido)malonate (9). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 4.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH), 3.68 (s, 6H, OCH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3).

6. BIBLIOGRAFÍA

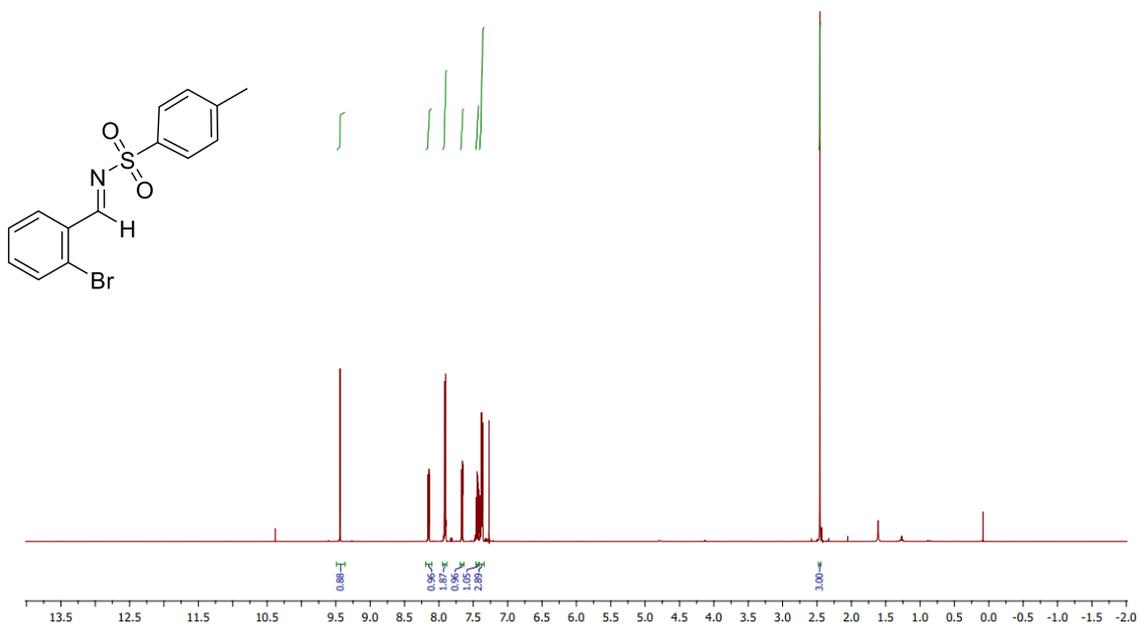
- [1] C. Barthlemy González, M. P. Cornago Ramirez, S. Esteban Santos, *Química heterocíclica: UNED-Universidad Nacional de Educación a Distancia: Madrid, 2015*
- [2] C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A. Pérez-Luna, in *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH, **2011**, pp. 1–39.
- [3] N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3239–3245.
- [4] A. L. Cardoso, T. M. V. D. Pinho E Melo, *European J Org Chem* **2012**, 6479–6501.
- [5] Eicher, T., Hauptmann, S., & Speicher, A. **2013**. *The chemistry of heterocycles: structures, reactions, synthesis, and applications*. John Wiley & Sons.
- [6] X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743.
- [7] H. Liu, C. Zheng, S.-L. You, *Chin J Chem* **2014**, *32*, 709–714.
- [8] P. D. Pohlhaus, R. K. Bowman, J. S. Johnson, *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 2294–2295.
- [9] S. G. Lee, S. G. Kim, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3671–3678.
- [10] S. Kim, S. G. Kim, *Asian J Org Chem* **2019**, *8*, 1621–1625.
- [11] R. Manzano, A. Romaniega, L. Prieto, E. Díaz, E. Reyes, U. Uria, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Org Lett* **2020**, *22*, 4721–4725.
- [12] K. Yoshida, N. Akashi, A. Yanagisawa, *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 1225–1230.
- [13] Li-Zhen Fang, Jiu-Ming Shen, Qing-Hua and Fu-Ling Yan *AsianJOC* **2011**, *alpha-Br-ketoesters and diketones*. 3426-3427
- [14] X. Wu, L. Li, J. Zhang, *Adv Synth Catal* 2012, *354*, 3485–3489.

7. ANEXO

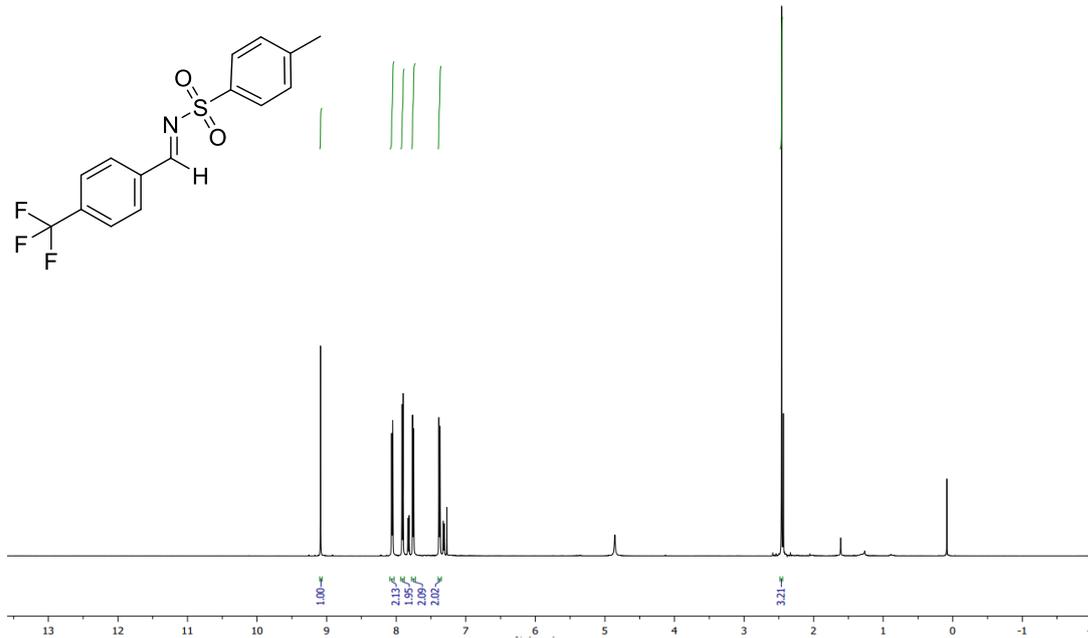
3b



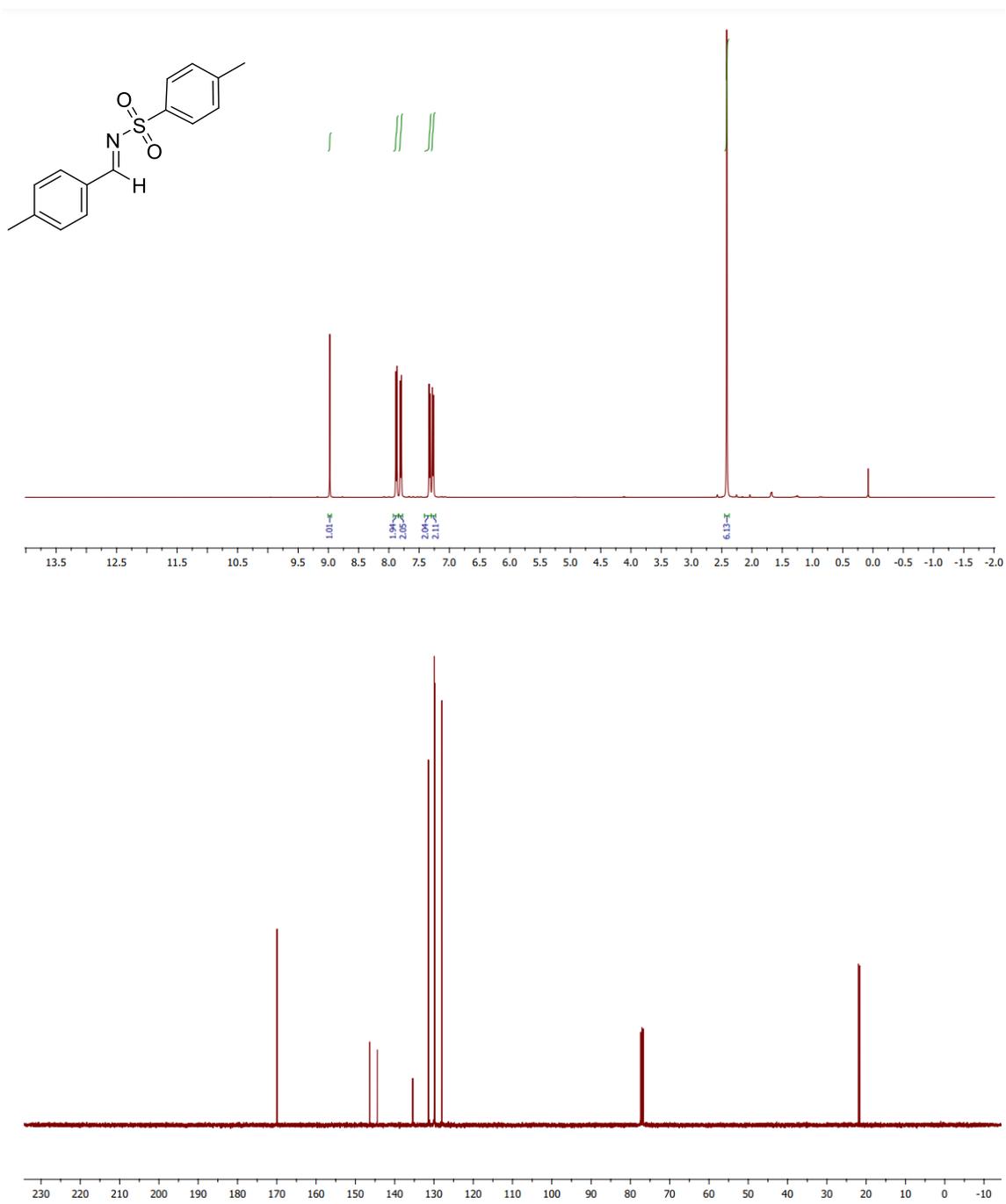
3c



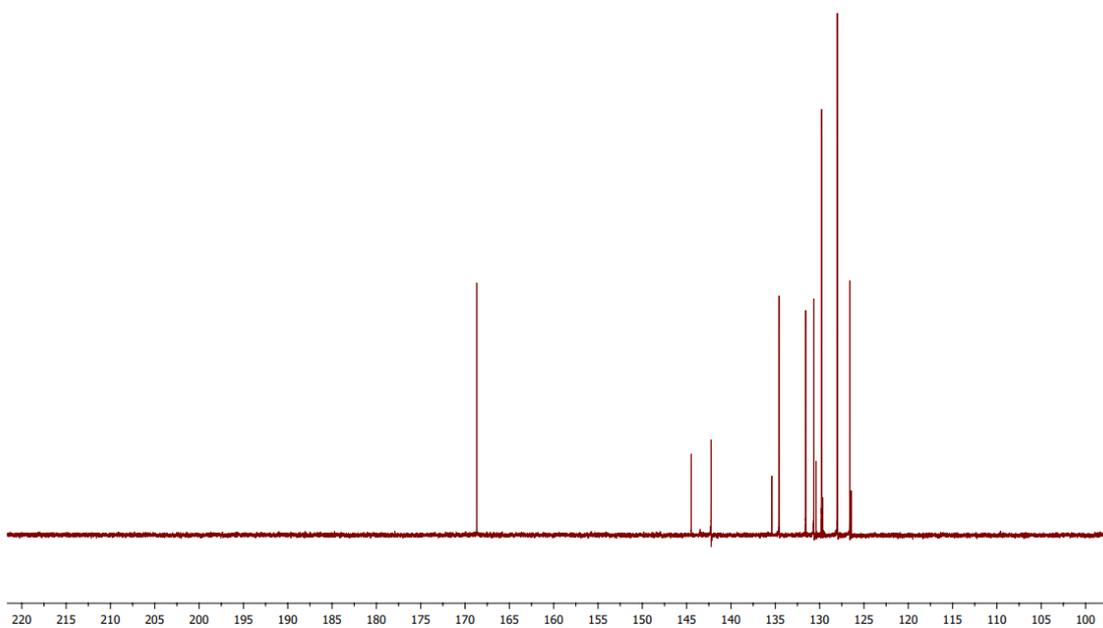
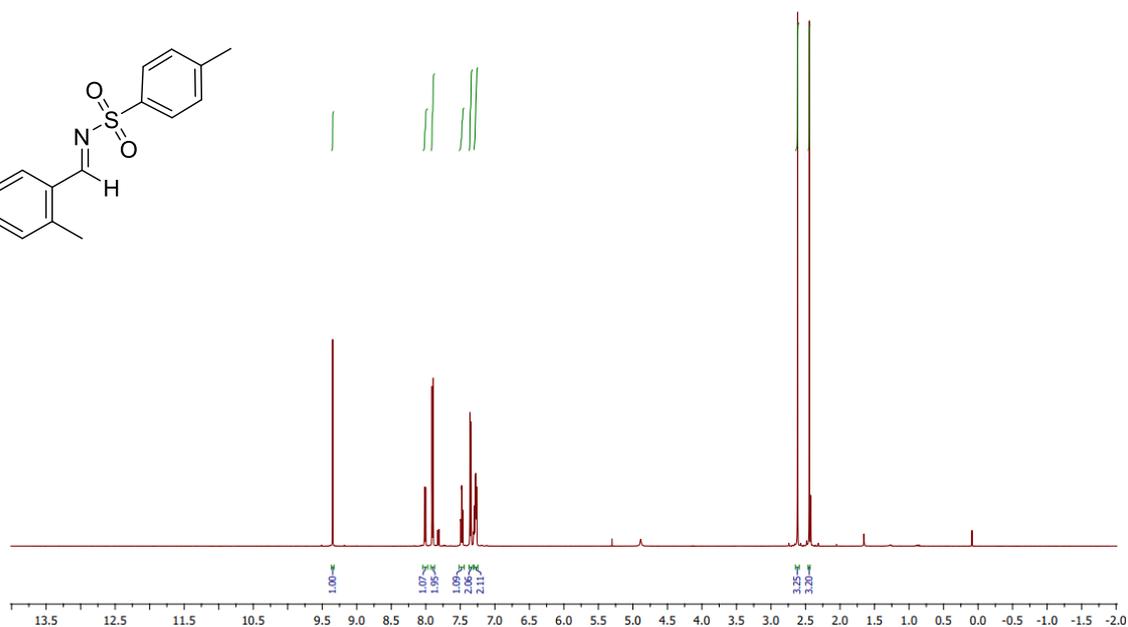
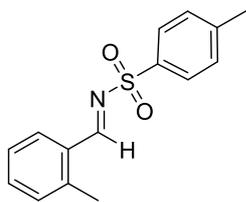
3d



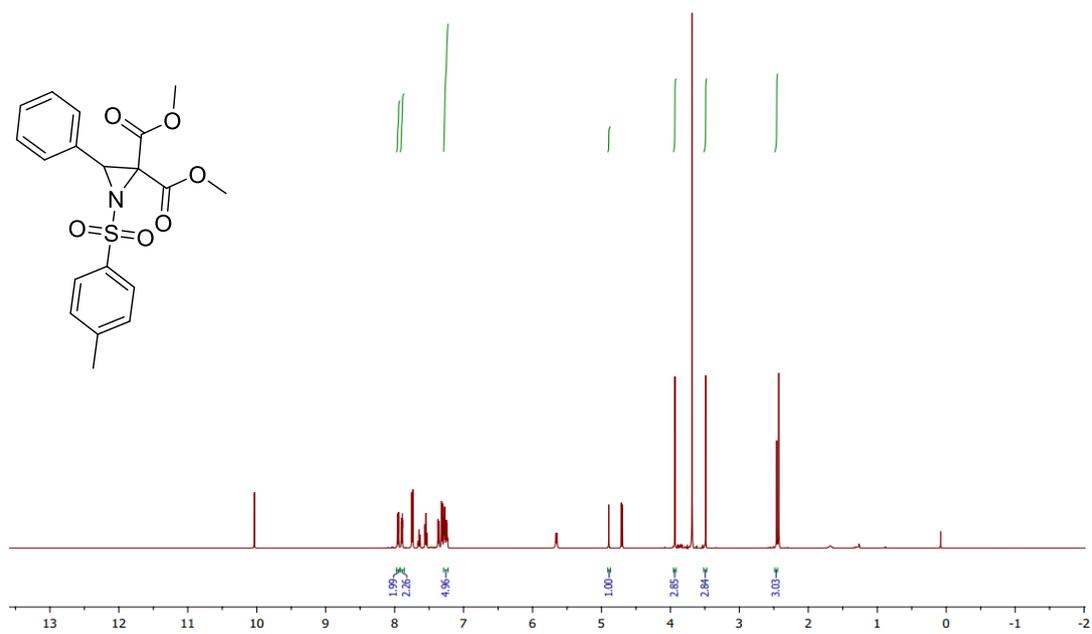
3e



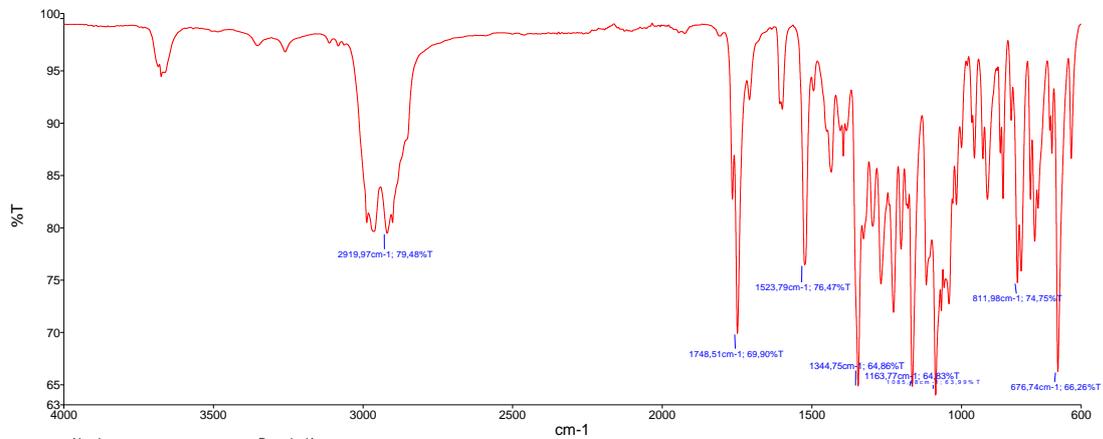
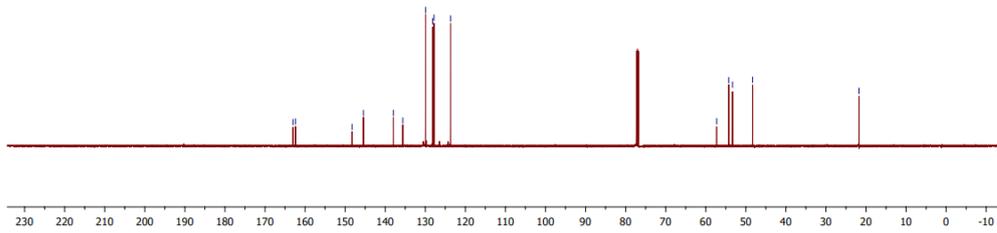
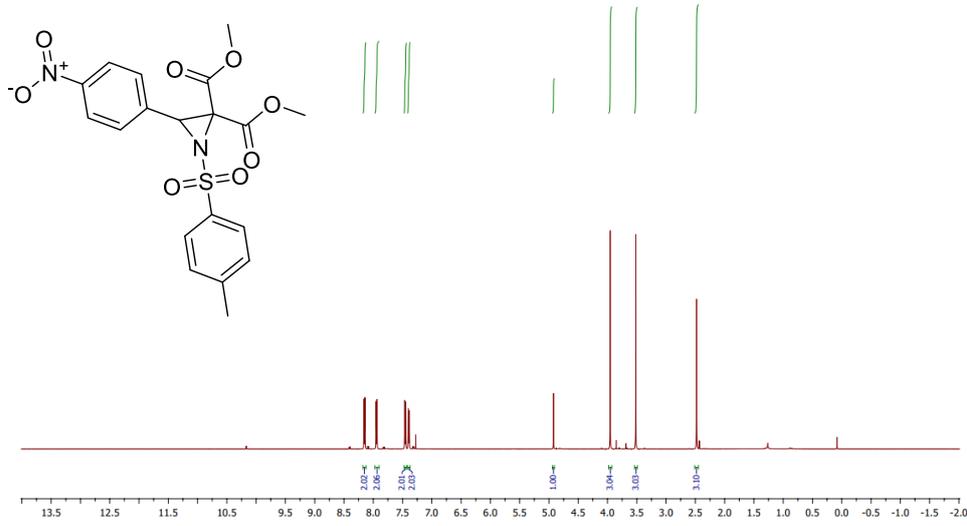
3f



6a

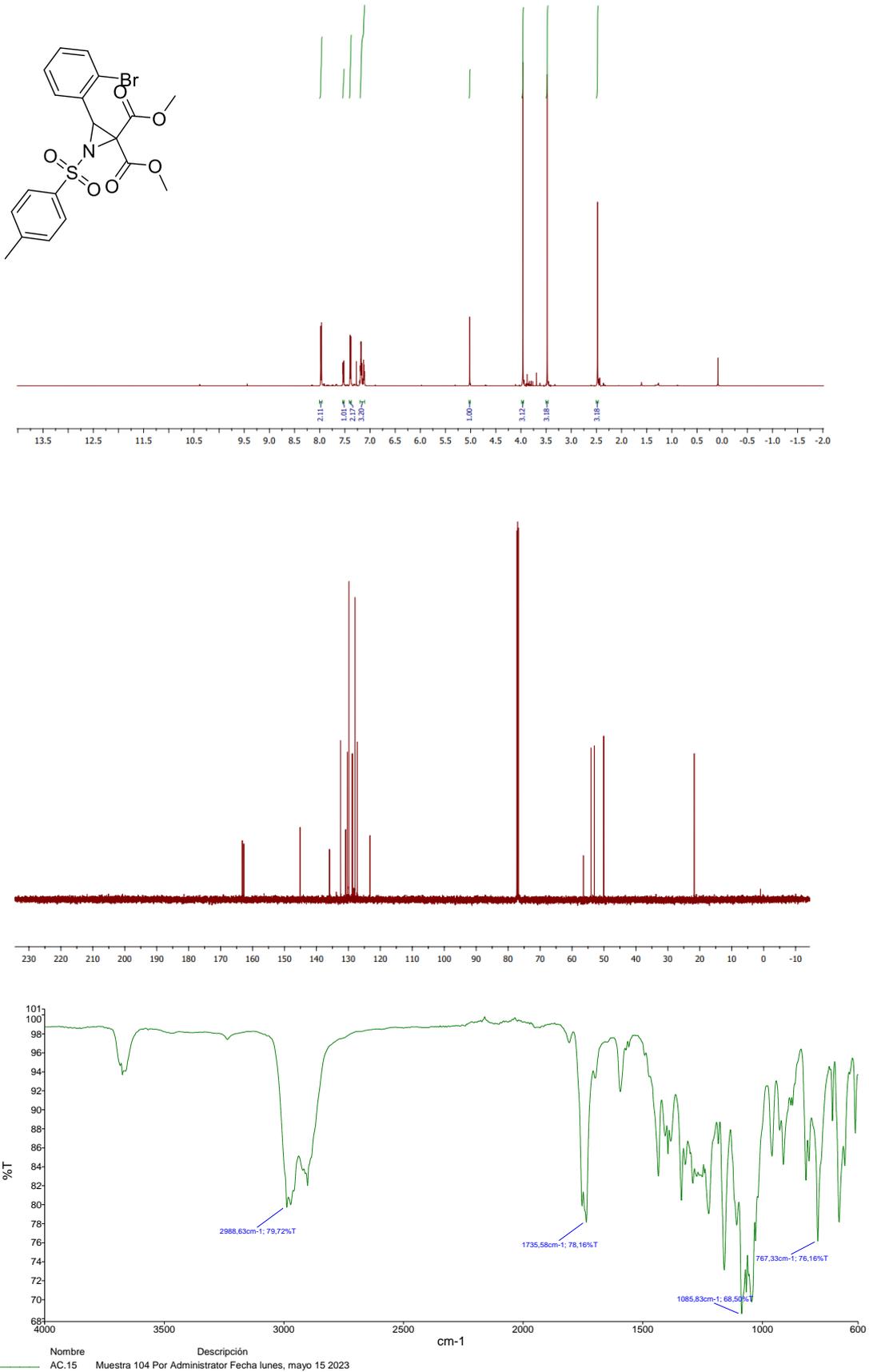


6b

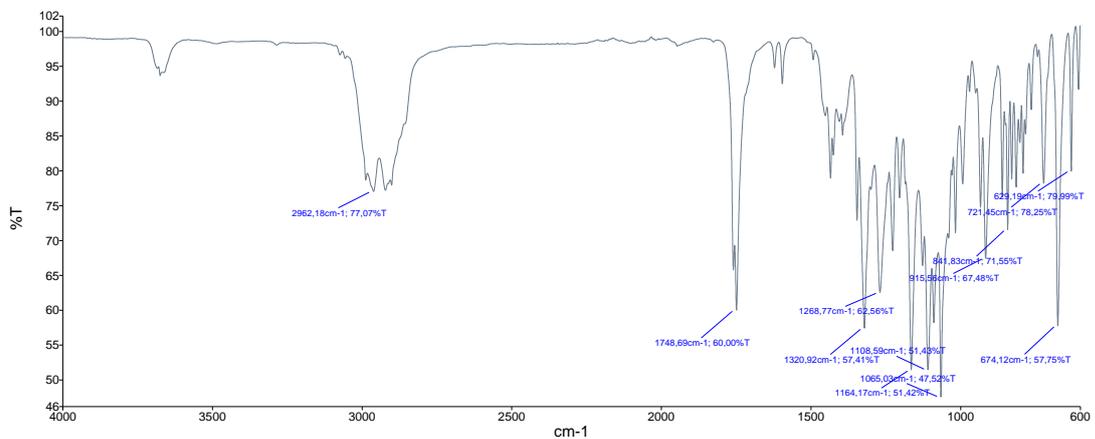
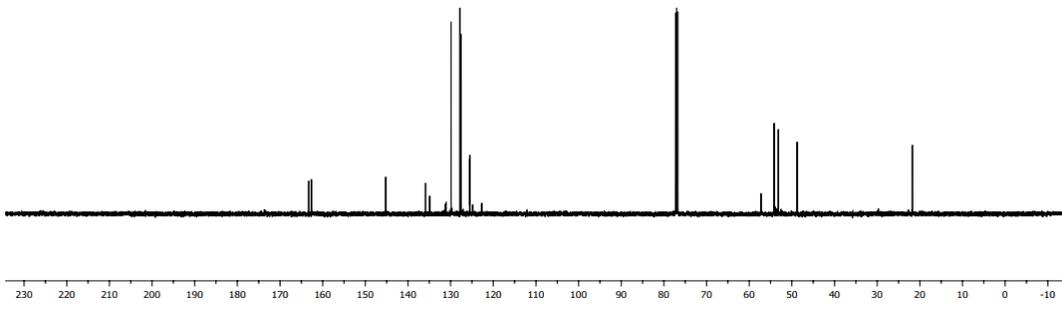
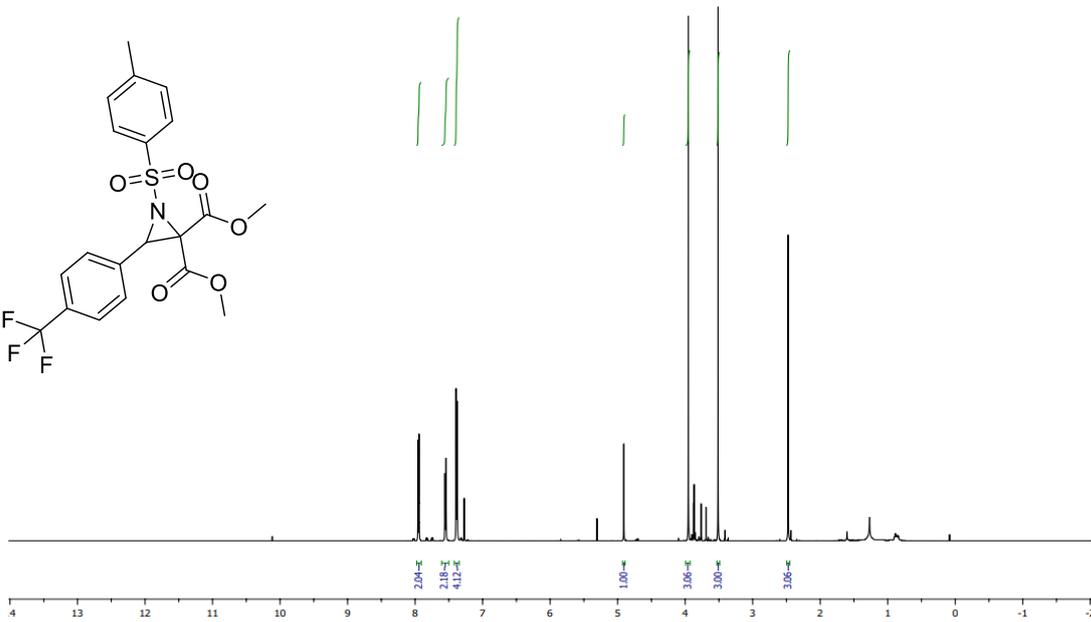
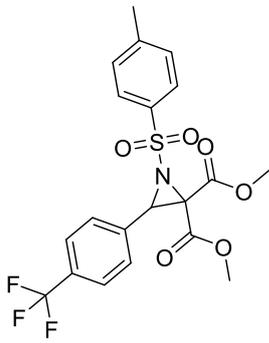


Nombre AC.11_1 Descripción Muestra 105 Por Administrator Fecha lunes, mayo 15 2023

6c

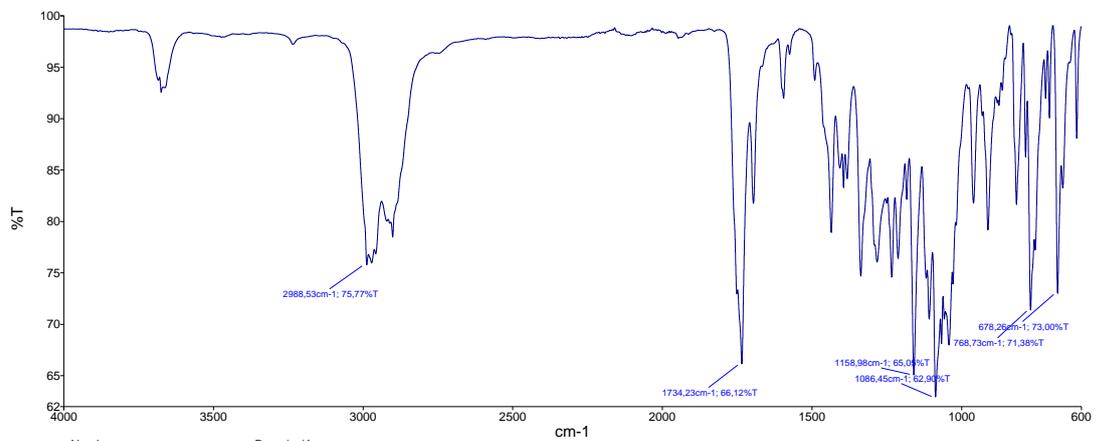
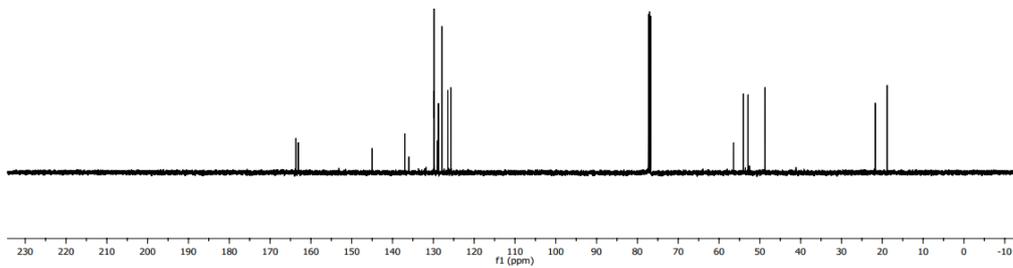
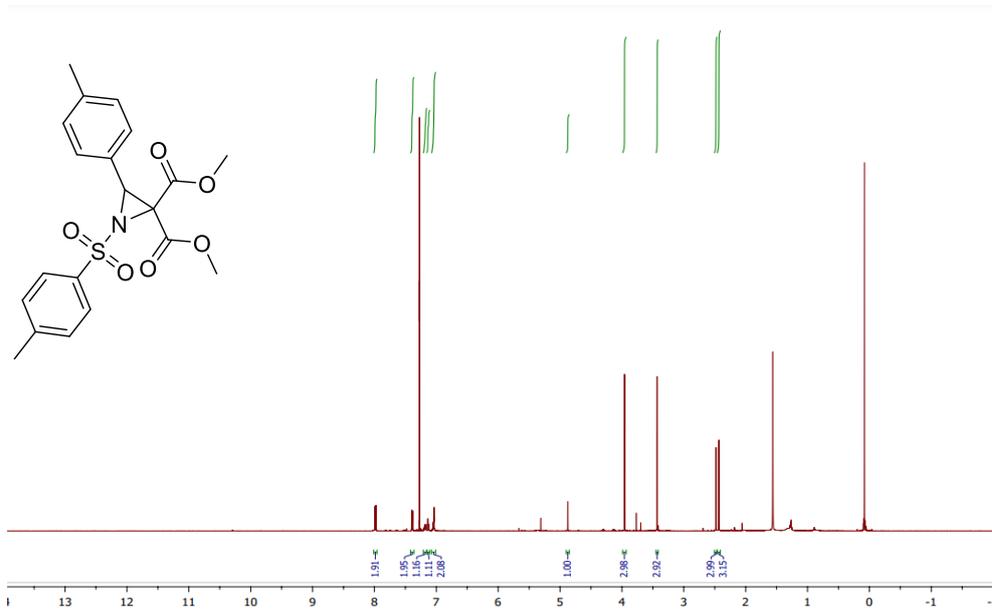


6d



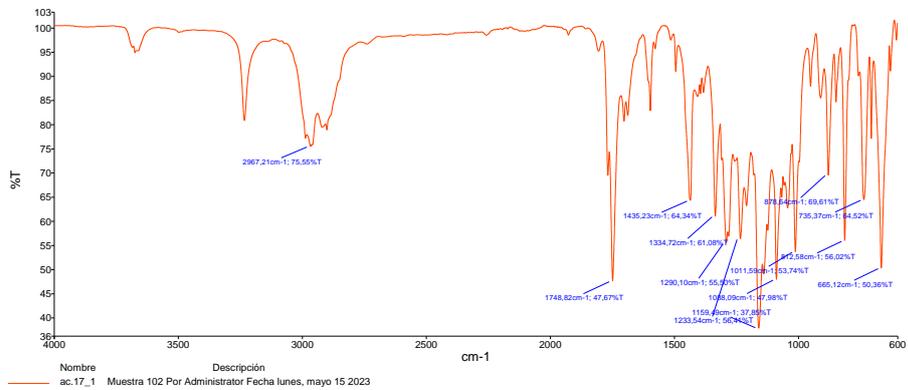
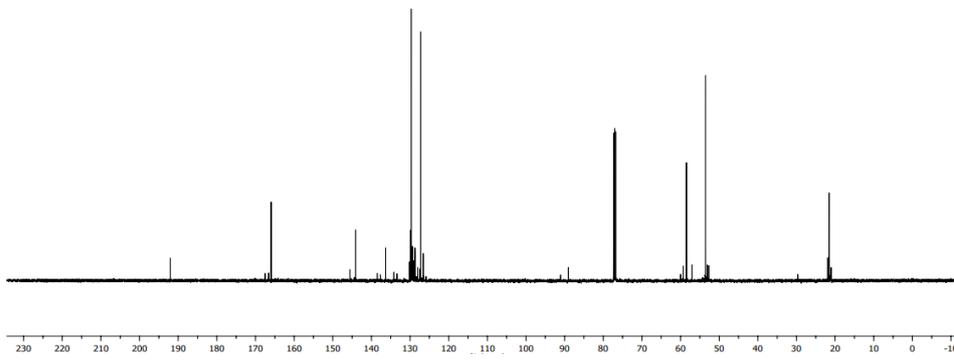
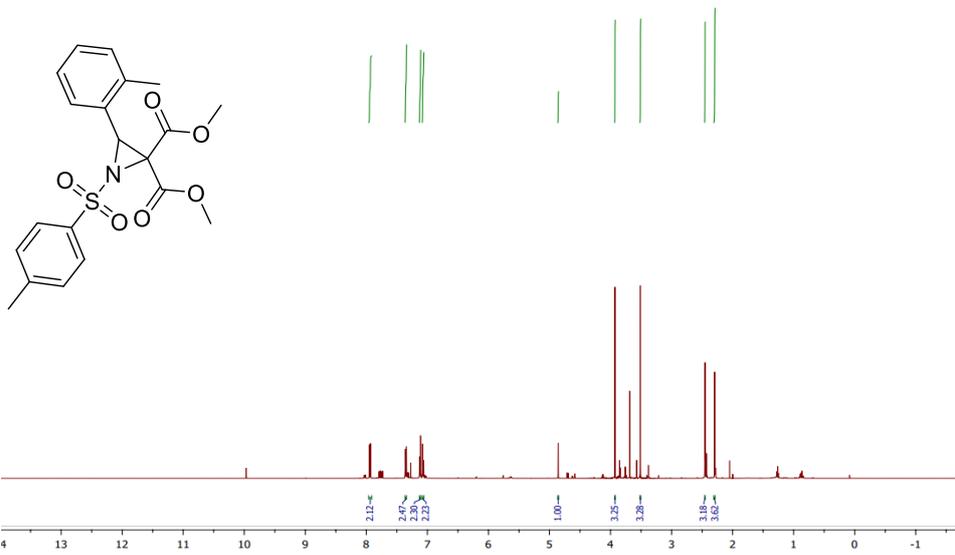
Nombre: ac_16_1
 Descripción: Muestra 103 Por Administrador
 Fecha: lunes, mayo 15 2023

6e



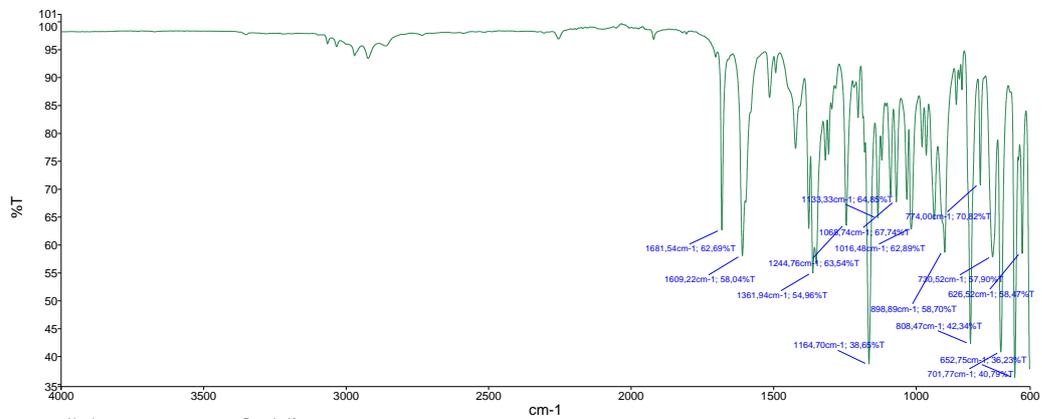
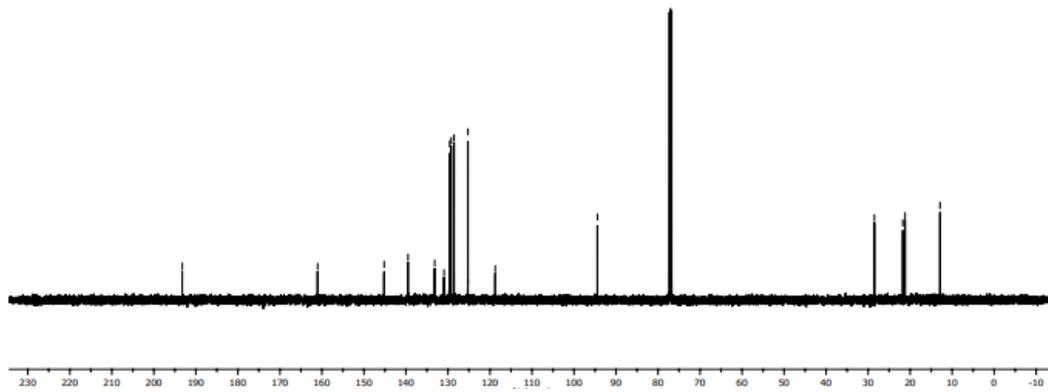
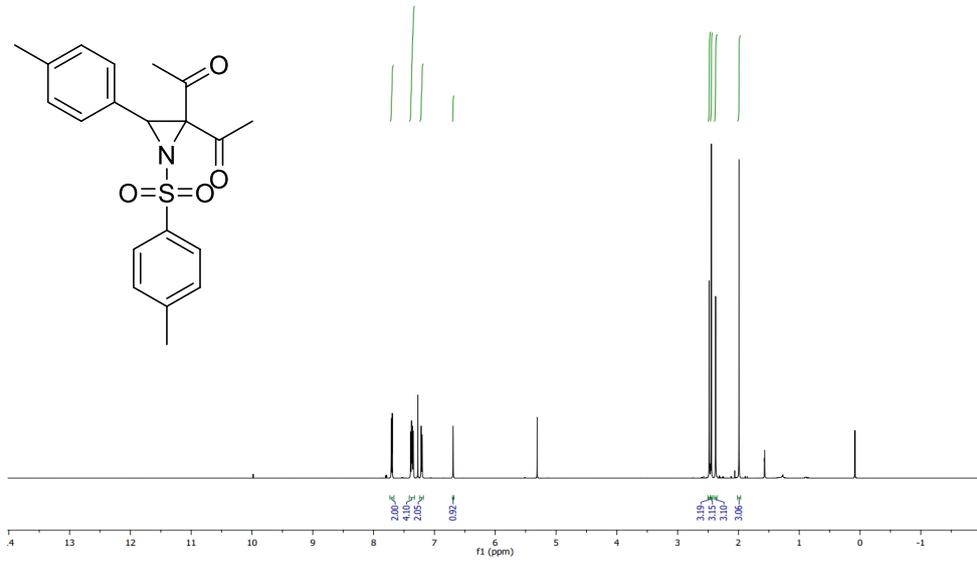
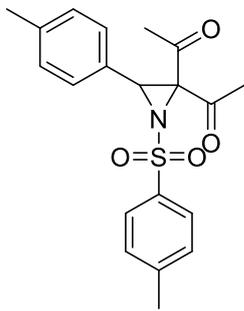
Nombre Descripción
ac.20_1 Muestra 101 Por Administrador Fecha lunes, mayo 15 2023

6f



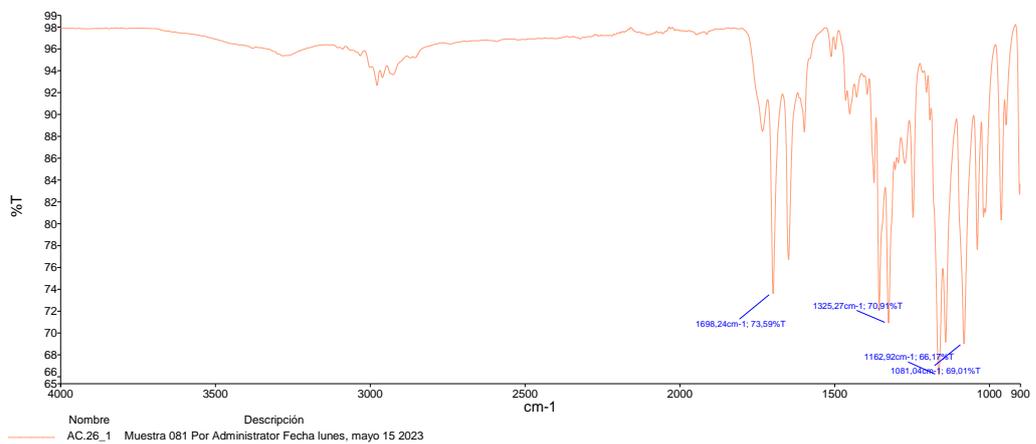
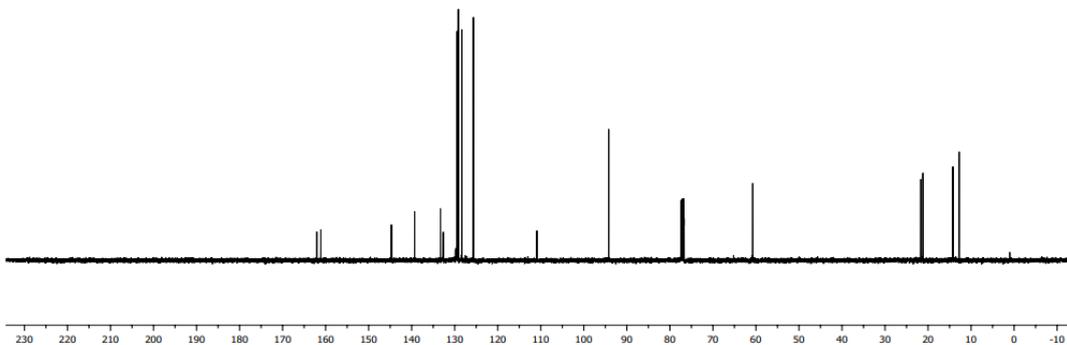
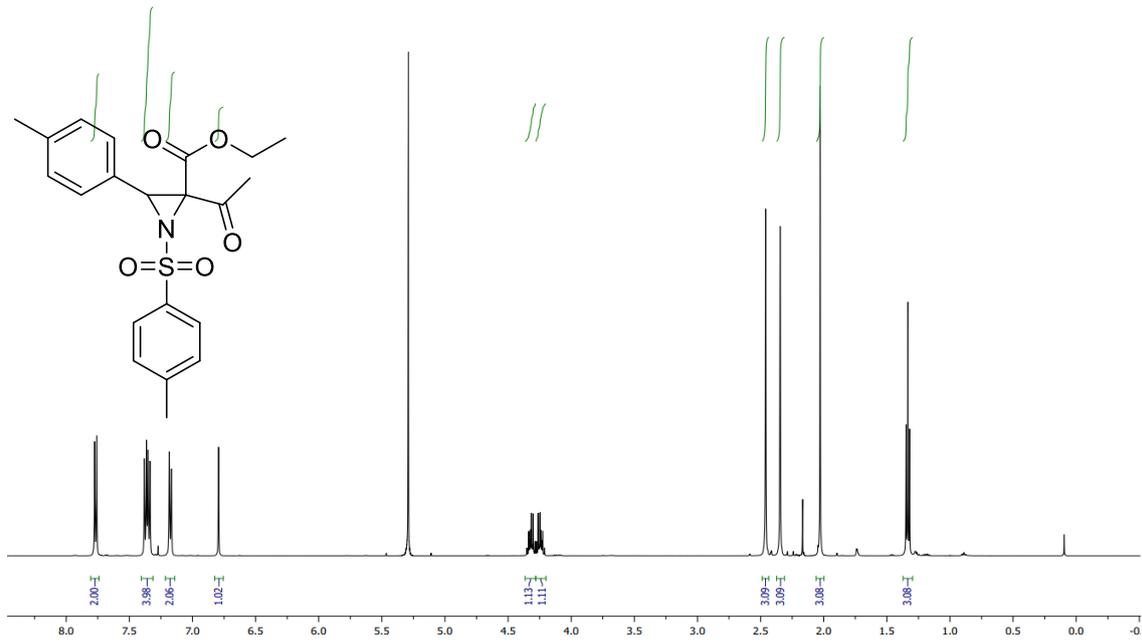
Nombre: ac.17_1
Descripción: Muestra 102 Por Administrador Fecha: lunes, mayo 15 2023

6h

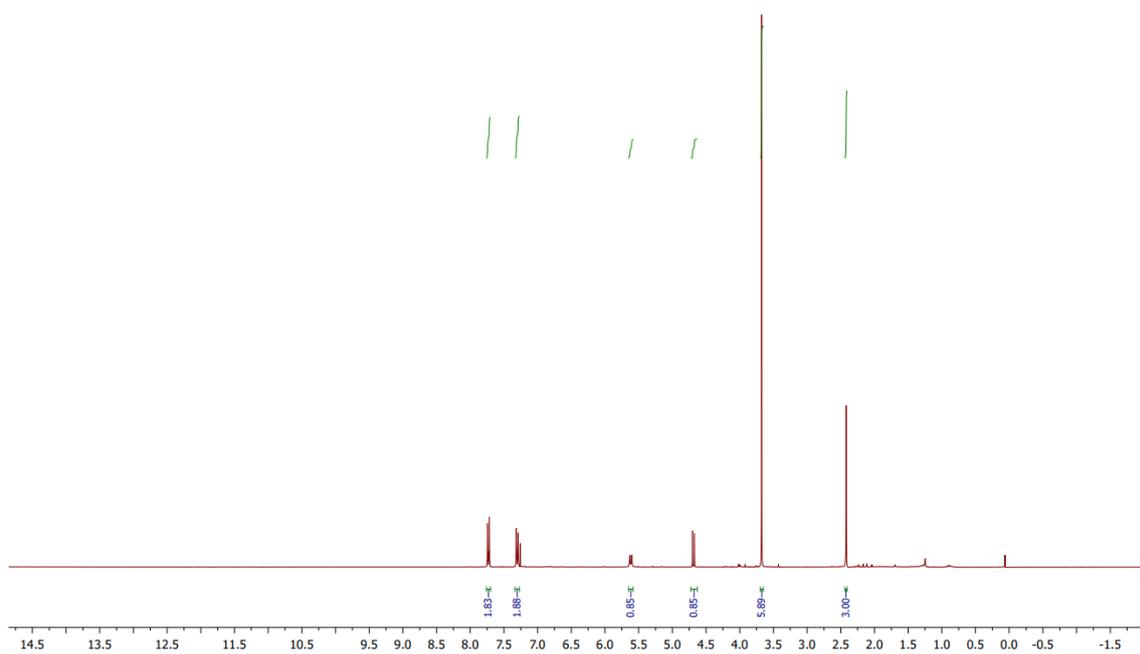


Nombre AC.25 Descripción Muestra 099 Por Administrador Fecha lunes, mayo 15 2023

6i



9



8. LISTA DE FIGURAS/ESQUEMAS

Figura 1. Estructura de las aziridinas

Figura 2. Aziridinas en productos naturales y fármacos

Figura 3. Síntesis total de oseltamivir

Figura 4. Aproximaciones sintéticas para la síntesis de aziridinas

Figura 5. Mecanismo propuesto para la cicloadición (3+2) entre aziridinas e indoles

Figura 6. Aziridinas

Esquema 1. Formación de aziridinas a partir de aminoalcoholes.

Esquema 2. Formación de aziridinas a partir de alquenos

Esquema 3. Formación de aziridinas a partir de iminas

Esquema 4. Formación de aziridinas a partir de N-cloroetilaminas

Esquema 5. Apertura de aziridinas con nucleófilos

Esquema 6. Cicloadiciones a partir de aziridinas con ruptura de enlace C-N y C-C

Esquema 7. Cicloadición (3+2) con aziridinas

Esquema 8. Cicloadición de una aziridina con un indol

Esquema 9. Cicloadiciones (4+2) y (3+3) con aziridinas

Esquema 10. Cicloadiciones de alto orden

Esquema 11. Retrosíntesis de aziridinas

Esquema 12. Formación de 1,3-dipolos a partir de aziridinas y cicloadición de alto orden

Esquema 13. Preparación de aziridinas

Esquema 14. Preparación de imina

Esquema 15. Mecanismo de formación de iminas

Esquema 16. Bromación de compuestos 1,3-dicarbonílicos

Esquema 17. Mecanismo de bromación de compuestos 1,3-dicarbonílicos

Esquema 18. Preparación de aziridinas a partir de diferentes iminas

Esquema 19. Preparación de aziridinas a partir de diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos

Esquema 20. Mecanismo de formación de aziridinas

Esquema 21. Preparación de azaheptafulveno

Esquema 23. Formación de subproducto 9

Esquema 24. Preparación de iminas

Esquema 25. Preparación de bromocarbonilos

Esquema 26. Preparación de aziridinas

Esquema 27. Preparación de azaheptafulveno