



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE NITRÓXIDOS INDOLÍNICOS
TETRASUSTITUIDOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

PRESENTA

Karen Cecilia Vizcaíno Escobedo



MÉXICO, D.F.

AÑO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Martha Eugenia Albores Velasco

VOCAL: Profesor: Ricardo Jorge Cárdenas Pérez

SECRETARIO: Profesor: Blas Flores Pérez

1er. SUPLENTE: Profesor: Noé Zúñiga Villareal

2° SUPLENTE: Profesor: Carlos Damián Zea

Este trabajo se realizó en el laboratorio 202 del Departamento de Química Orgánica en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM.

DRA. MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO

ASESOR

KAREN CECILIA VIZCAÍNO ESCOBEDO

SUSTENTANTE

A mi mama, mi papá Beto,

mi papá Arturo, Jorge

y Aarón

Agradecimientos:

A mi asesora la Doctora Martha Eugenia Albores Velasco por su apoyo, paciencia y guía en la realización de este trabajo.

A la USAI por su apoyo en la caracterización de los productos. A la Q. Maricela Gutiérrez por sus consejos y apoyo en espectroscopía de infrarrojo; a la Q. Alejandrina Acosta y la Q. Irene Aruelo por su apoyo en Resonancia Magnética Nuclear; a la Q. Georgina Duarte y la QFB. Margarita Guzmán por su apoyo en espectrometría de masas; y al Q. Alejandro Solano por su apoyo en Resonancia Paramagnética Electrónica

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por la valiosa oportunidad de ser parte de esta maravillosa institución.

A los profesores Ricardo Jorge Cárdenas Pérez y Blas Flores Pérez, por la revisión y consejos para la mejora de este trabajo.

A mi mamá Norma; porque gracias a su apoyo, esfuerzo, trabajo y entrega, me convertí en la mujer que soy. Mami, te amo.

A mi papa Arturo por creer en mí y apoyarme, por ser mi papá y estar a mi lado cuando lo necesito. Te quiero mucho Pa.

A mi papa Beto por todo el apoyo y cariño. Te quiero.

A Jorge por crecer conmigo, por ser mi hermano y amigo, por apoyarme, cuidarme y creer en mí. Te quiero Yoyo.

A Martha y Jorge por su apoyo y cariño. Los quiero mucho.

A Angélica, Érica, Lorena y Paco por su apoyo. Los quiero mucho.

A Frida, Eve y Dany por crecer conmigo y creer en mí, por el cariño y apoyo. Los quiero mucho.

A mi mama Laura y mi tía Lupe que son parte de mí, porque nada hubiera sido posible sin ellas, sé que estarían orgullosas de mí.

A Gilberto, Marco, Carlos y amigos que fueron parte de esta carrera, gracias por compartir conmigo este maravilloso camino.

A mis compañeros del laboratorio 202 Aarón, Armando, Alejandro, Enrique y Joel por el apoyo y trabajo compartido.

A Aarón por soportar mi histeria, sacrificar nuestro tiempo, apoyarme, cuidarme, consentirme y caminar a mi lado. Te amo Coloritos.

CONTENIDO

1 INTRODUCCIÓN	7
2 ANTECEDENTES	8
2.1 Polimerización "viviente"	8
2.2 Polimerización controlada por radicales libres	9
2.2.1 Polimerización "viviente" radicalica por transferencia de átomo (ATRP)	11
2.2.2 Polimerización "viviente" por radicales libres tipo RAFT	12
2.2.3 Polimerización "viviente" por radicales libres controlada por Nitróxidos	13
2.3 Nitróxidos	15
2.3.1 Nitróxidos como controladores de la polimerización	16
2.3.2 Síntesis de nitróxidos	19
2.3.3 Nitronas	22
2.4 Indoleninas	25
2.4.1 Síntesis de Indoleninas 2,3,3-trisustituidas	25
2.4.2 Reacciones de indoleninas	28
3 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	31
3.1 Justificación	31
3.2 Hipótesis y objetivos	32
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
4.1 Síntesis de indoleninas 2,3,3-trisustituidas	34
4.2 Adición de reactivos de Grignard a indoleninas trisustituidas	39

4.3 Síntesis de la nitrona de 2,3,3-trimetilindolenina	43
4.4 Síntesis de nitróxidos	48
5 PARTE EXPERIMENTAL	55
5.1 Síntesis de indoleninas	55
5.1.1 Síntesis de 2,3,3-trimetilindolenina	55
5.1.2 Síntesis de 2-fenil-3,3-dimetilindolenina	56
5.1.2.1 Síntesis de Cloruro de isobutirilo	57
5.1.2.2 Síntesis de 2-metil-1-fenil-1-propanona	57
5.2 Síntesis de indolinas. Procedimiento general para la adición de reactivos de Grignard a la 2-fenil-3,3-dimetilindolenina	58
5.3 Síntesis del N-óxido 2,3,3-trimetilindolina	59
5.4 Síntesis de nitróxidos indolínicos	60
5.4.1 Síntesis del nitróxido de 2-etil-2, 3,3-trimetilindolina	60
5.4.2 Síntesis del nitróxido de 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina	60
6 CONCLUSIONES	62
Bibliografía	64
Apéndice	69

1. INTRODUCCIÓN

Los nitróxidos controladores de polimerización son “radicales persistentes” con una vasta variedad estructural y resistencia a condiciones drásticas de presión y temperatura, sin embargo, su disponibilidad es limitada y sus costos son elevados, por lo que un área de investigación de gran importancia para la síntesis de polímeros y copolímeros es la búsqueda de nitróxidos con mejores propiedades; este trabajo contribuye a la búsqueda de nitróxidos estables que puedan controlar polimerizaciones radicáticas.

Se sabe que el tiempo de vida media de los nitróxidos y la capacidad de controlar la polimerización radicática está determinada por factores estéricos, por lo que se estableció como objetivo de trabajo sintetizar nitróxidos indolínicos 2,2,3,3-tetrasustituidos, que puedan tener un tiempo de vida lo suficientemente largo para que puedan mejorar el control de polimerizaciones vía radicales libres.

Ya que la síntesis de indoleninas trisustituidas está ampliamente descrita, se sintetizaron la 2,2,3-trimetilindolenina y la 2-fenil-3,3-dimetilindolenina, y a partir de éstas fue posible obtener dos nitróxidos estables, que se probarán como controladores de polimerización radicática viviente.

2. ANTECEDENTES

2.1 Polimerización viviente

La polimerización viviente, es un instrumento muy útil para sintetizar una gran variedad de moléculas con distintos arreglos estructurales. Es un proceso en el cual las cadenas poliméricas permanecen en todo momento "vivas"; es decir, los sitios de reacción permanecen activos, lo que permite la adición secuencial de un monómero o de monómeros diferentes [1]. Szwarc [2] definió la polimerización viviente como un proceso en donde el crecimiento del polímero se da sin reacciones de rompimiento de cadena, como las reacciones de transferencia y terminación.

En la actualidad las técnicas más usadas para obtener polímeros con estructura definida son la polimerización viviente catiónica o aniónica (figura 1); estos métodos coinciden en la adición de un iniciador que produce un anión o catión en un enlace doble de un monómero vinílico, que produce una nueva especie activa. Debido a la naturaleza de la especie activa, se evitan por completo las reacciones de terminación o transferencia; sin embargo, se requieren monómeros de alta pureza y condiciones totalmente libres de humedad; además pocos monómeros son aptos para esta técnica, lo que limita la variedad estructural de los polímeros y copolímeros obtenidos [3].

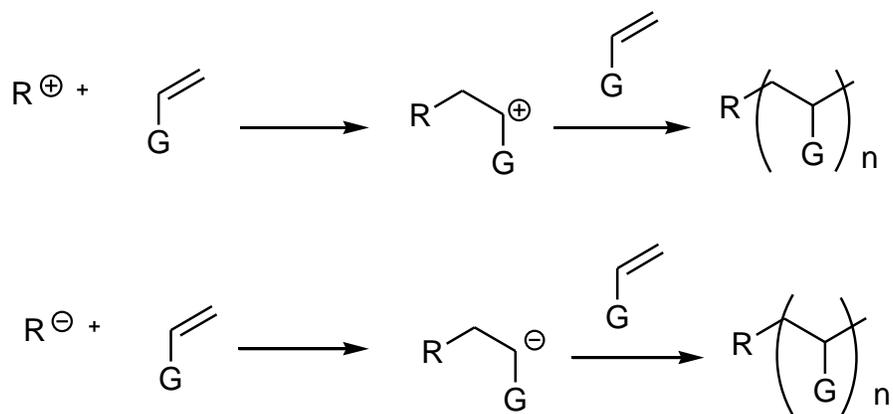


Figura 1: Polimerización viviente iónica

2.2 Polimerización “viviente” por radicales libres

La polimerización por radicales libres se usa para obtener polímeros comerciales, ya que se pueden preparar polímeros con altos pesos moleculares bajo condiciones relativamente suaves; sin embargo, no se tiene control sobre el crecimiento y la estructura de la cadena polimérica.

Estas polimerizaciones constan de reacciones simultáneas de iniciación, propagación, terminación y transferencia, que impiden un arreglo estructural definido e incrementan la dispersidad de pesos moleculares, ya que constantemente se inician, crecen y terminan cadenas de polímero en tiempos muy cortos, generando polímero “muerto”.

Por otro lado, la polimerización “viviente” por radicales libres, se basa en la transformación de especies “durmientes” a especies activas que se encargan de la propagación de la cadena (figura 2); el control del peso molecular se obtiene mediante la desactivación rápida y reversible de los radicales en propagación, lo que resulta en una concentración muy baja de radicales y una concentración alta de cadenas en propagación, evitando las reacciones de terminación y transferencia casi por

completo, por lo que la cadena puede crecer de manera indefinida, lo que permite una ingeniería macromolecular precisa [4].

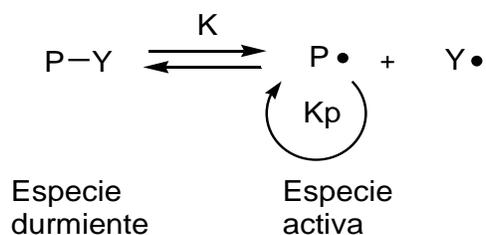


Figura 2: Equilibrio de polimerización controlada por radicales libres

Para que haya control sobre la polimerización se requiere que el equilibrio esté desplazado hacia las especies durmientes, para disminuir al máximo las reacciones de terminación y de transferencia, por lo tanto es necesario que la rapidez de propagación k_p sea más lenta que la k de equilibrio.

Debido a que las reacciones de terminación y transferencia no se pueden evitar por completo, este tipo de polimerización es llamada controlada o pseudoviviente.

En un proceso de polimerización radicalica controlada, el peso molecular se incrementa linealmente respecto a la conversión, lo que disminuye la dispersidad y los materiales obtenidos muestran mejores propiedades físicas y mecánicas; además se pueden obtener polímeros con estructura controlada como copolímeros de bloque, estrella, dendrímeros y polímeros funcionalizados.

Actualmente los métodos más eficientes de polimerización radicalica controlada, que pueden aplicarse con éxito a un gran número de monómeros y que pueden dar lugar a aplicaciones comerciales son: "Polimerización por transferencia de átomos" (ATRP), "Polimerización

por adición-fragmentación reversible" (RAFT) y "Polimerización mediada por Nitróxidos" (NMP) [5].

2.2.1 Polimerización "viviente" radicalica por transferencia de átomo (ATRP)

Los primeros trabajos sobre ATRP fueron los de Mitsuru Kato y Mitsuo Sawamoto [6] y los de Jin-Shan Wang y Matyjaszewski [7]. La polimerización por transferencia de átomo establece un equilibrio entre los radicales activos e inactivos mediante una reacción de óxido-reducción reversible entre un metal de bajo estado de oxidación y un haluro orgánico.

El átomo de halógeno se transfiere homolíticamente desde el haluro de alquilo al metal, produciendo un radical centrado en el carbono y un metal cuyo estado de oxidación se incrementa en uno, este radical inicia la propagación del monómero; el catalizador se regenera para volver a formar el metal de transición con bajo estado de oxidación y un oligómero con un grupo terminal de halógeno que es la especie durmiente; este proceso se repite, dando como resultado la formación de un polímero de estructura definida (figura 3) [8].

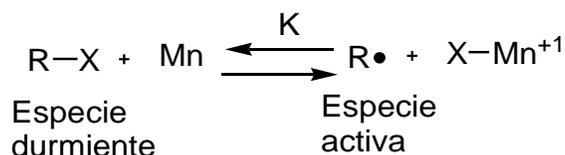


Figura 3: Polimerización "viviente" ATRP

Mediante ATRP se ha polimerizado con éxito estirenos, acrilatos, metacrilatos y acrilonitrilo con estrechas distribuciones de pesos moleculares; además, se han preparado los polímeros con arquitecturas y composiciones novedosas [9].

2.2.2 Polimerización "viviente" por radicales libres tipo RAFT

Rizzardo y Moad [10a] informaron la polimerización RAFT, este proceso involucra la presencia de un ditioésteres, bajo condiciones sencillas y sin ninguna limitación sobre la temperatura o disolvente; este proceso se puede utilizar para obtener una amplia gama de polímeros con estrecha distribución de pesos moleculares.

La polimerización tipo RAFT implica la transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible, esto se consigue realizando una polimerización radicalica con un ditioéster, que actúa como un agente de transferencia de cadena y confiere al proceso las características de polimerización viviente. La eficacia de los ditioésteres atribuye a sus constantes de transferencia muy altas, que aseguran un rápido intercambio entre cadenas; R_1 y R son cruciales para el éxito del proceso, R_1 debe activar el enlace doble $C=S$ hacia la adición de radicales y R debe ser un buen grupo saliente como radical libre y debe ser eficaz para reiniciar la polimerización.

La polimerización RAFT tradicional consiste en la adición de un radical de propagación $Pn\cdot$ a un ditioéster; para dar un aducto radical, que puede fragmentarse para formar un compuesto polimérico $[Pn-S-C(R_1)=S]$ y un nuevo radical $R\cdot$, la reacción del radical $R\cdot$ con un monómero (m) resulta en un nuevo radical de propagación $Pm\cdot$, este radical en crecimiento se adiciona nuevamente al ditioéster para generar la especie durmiente, llevando a cabo un proceso cíclico reversible (figura 4). Los pasos subsiguientes de adición-fragmentación permiten un equilibrio dinámico entre los radicales activos y los compuestos poliméricos tiocarbonílicos tal, que el crecimiento simultáneo de todas las cadenas resulta en un peso molecular elevado y estrecha dispersidad [10].

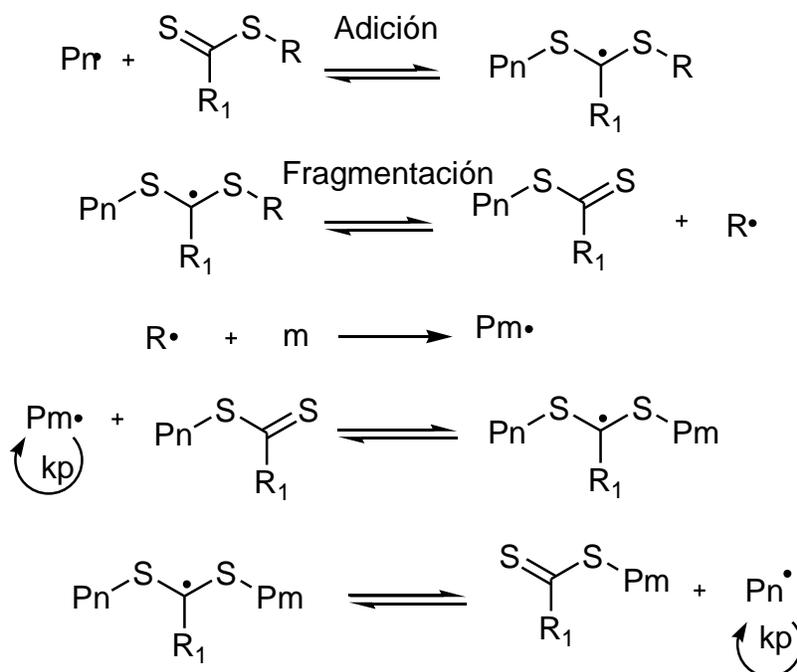


Figura 4: Polimerización "viviente" tipo RAFT, Pm, Pn= radical propagante, R= radical, m= monómero, R₁= grupo activante, grupos alquilo o arilo.

Además de los ditioésteres, se han usado ditiocarbamatos y xantatos con estructura general R-CS₂-Z en el que Z, puede ser una amina, un alcóxido o fenóxido.

Una ventaja importante del proceso RAFT, es su compatibilidad con una amplia gama de monómeros funcionales; sin embargo los ditioésteres usados tienen olores desagradables y se obtienen materiales de difícil purificación.

2.2.3 Polimerización "viviente" por radicales libres controlada por nitróxidos (NMP)

La polimerización "viviente" por radicales libres controlada por nitróxidos, logra control y estabilidad en la propagación de radicales por

la adición de un radical nitróxido estable en el sistema de polimerización; éste forma una alcoxiamina con el radical en propagación, que se disocia de manera reversible en un radical nitróxido y el radical propagante que reacciona con el monómero para dar lugar a la cadena polimérica. Cuando la constante de equilibrio (K) es menor a la constante de propagación (K_p), se tiene control de la polimerización [11].

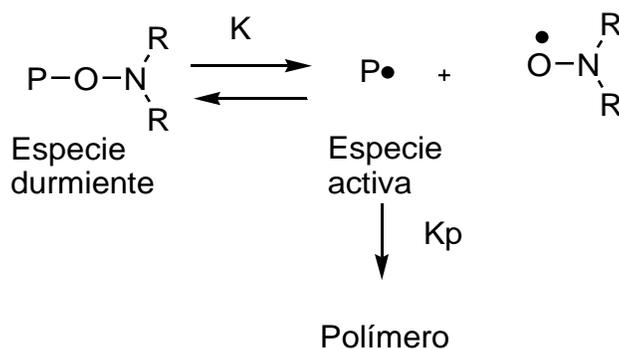


Figura 5: Polimerización NMP

El carácter viviente o controlado está estrechamente relacionado con el “Efecto Radical Persistente”, en la que los radicales propagantes y persistentes se forman simultáneamente, a medida que el monómero se consume, la concentración de radical persistente aumenta, por lo que se reducen las reacciones de terminación [12].

La polimerización mediada por TEMPO (el 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo) es un sistema muy ventajoso y efectivo en la polimerización de una amplia gama de monómeros derivados de estireno con diversas funcionalidades; proporciona polímeros sin necesidad de purificación [13].

Rizzardo y Solomon [11] fueron los primeros en trabajar con TEMPO como controlador, después Georges [14] utilizó peróxido de benzoilo y

TEMPO para obtener polímeros con alto peso molecular; sin embargo, la aplicación del TEMPO es limitada, por lo que se ha trabajado en el diseño de nuevos nitroxidos que controlen la polimerización de diferentes monómeros bajo condiciones suaves de reacción.

2.3 Nitroxidos

Los nitroxidos son radicales estables y cinéticamente persistentes, en muchos casos aislables, que contienen el grupo N-O•. La deslocalización del electrón desapareado sobre el nitrógeno y el oxígeno proporciona estabilidad termodinámica para el radical, y el impedimento estérico de sustituyentes voluminosos unidos al átomo de nitrógeno inhibe las reacciones de descomposición del nitroxido [15].

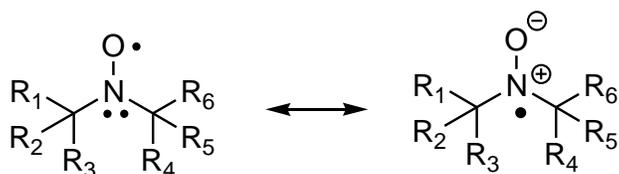


Figura 6: Deslocalización de electrón radical de nitroxidos.

Cuando uno o más átomos de hidrógeno están enlazados al carbono α al nitrógeno, los radicales sufren reacciones de desproporción (figura 7), produciendo la nitrona y la N-hidroxilamina correspondientes [16].

No obstante, se ha informado sobre nitroxidos estables con un hidrógeno α (figura 8); en estos nitroxidos el hidrógeno se encuentra del lado opuesto del plano nodal del enlace N-O•, debido a la imposibilidad de rotación de los sustituyentes, lo que evita la reacción de desproporción [17].

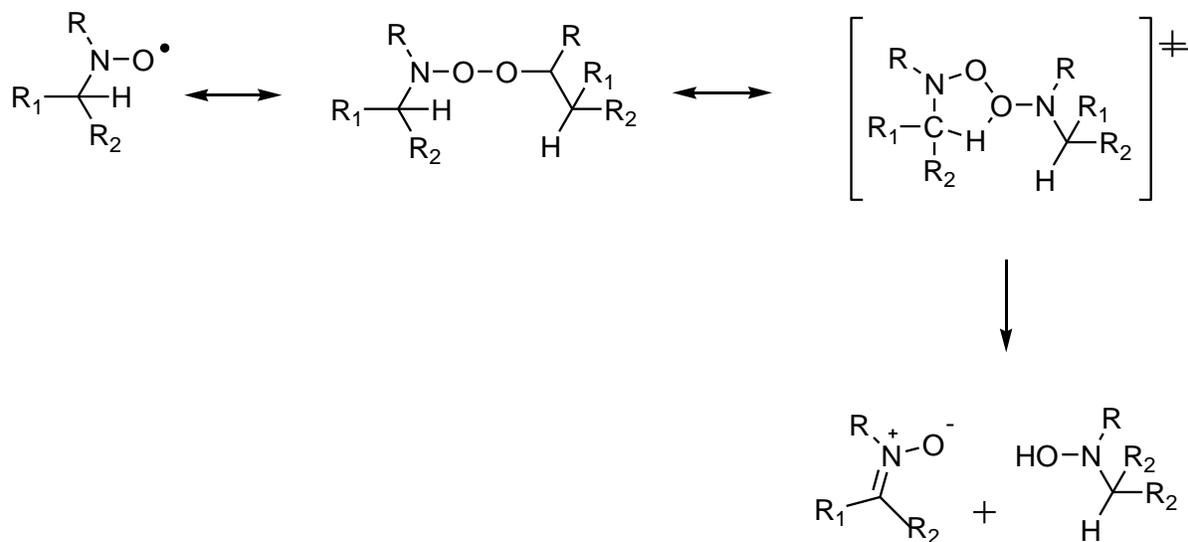


Figura 7: Reacción de desproporción de nitróxidos con átomos de hidrógeno en el $C\alpha$ al N.

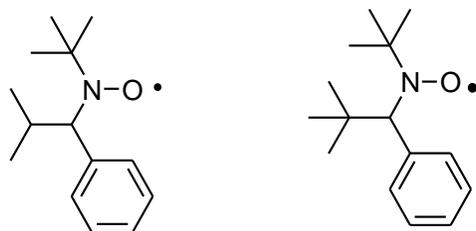


Figura 8: Radicales estables con protón en el carbono α

Los radicales nitróxido tienen una amplia gama de aplicaciones en síntesis orgánica [18], química de materiales [19], en sistemas biológicos y síntesis de fármacos [20], estas aplicaciones se basan en la estabilidad, propiedades paramagnéticas y propiedades de óxido-reducción de los radicales en condiciones ambientales.

2.3.1 Nitróxidos como controladores de la polimerización

Los nitróxidos que se usan como controladores de polimerización, deben ser "radicales persistentes", con una vida media mínima de 10^{-3}

segundos; algunos, como el TEMPO, pueden almacenarse por meses sin descomposición.

No todos los nitróxidos funcionan de manera óptima como controladores; esto depende de la energía de disociación del enlace NO-C de la alcoxiamina que se forma con el monómero vinílico [21]. La NMP se basa en la captura reversible del polímero en crecimiento por un radical nitróxido estable, para formar la correspondiente N-alcoxiamina; para que exista un adecuado control, todas las cadenas deben empezar casi simultáneamente; para esto, se necesita que la energía de disociación del enlace NO-C sea baja, para que el enlace se rompa fácilmente [22].

Kazmaier [23], Rizzardo [21], Fisher [24] y colaboradores determinaron que la energía de disociación homolítica del enlace depende de la estructura del nitróxido y del radical propagante; al incrementar el impedimento estérico disminuye la energía de disociación de enlace NO-C [25].

Al mismo tiempo la energía de disociación del enlace NO-C es inversamente proporcional a la constante de disociación k_d , por lo que el control y la velocidad de polimerización también depende del valor de k ($k = k_a / k_d$) [26].

Existen pocos nitróxidos controladores disponibles comercialmente, el TEMPO se ha utilizado ampliamente; Moad y Solomon [11] lo introdujeron como agente de polimerización; sin embargo, su uso tiene dos limitaciones principales; los tiempos de reacción son extremadamente largos, por lo que la tasa de polimerización se ve disminuida dramáticamente, y su uso está limitado a monómeros de estireno [27].

Keoshkerian [28], Matyjaszewski [29], Chong [30], entre otros investigadores [34], han reportado el uso de derivados del TEMPO, tales como el 4-oxo-TEMPO, di-terbutil nitróxidos, etc., que son significativamente mejores que el TEMPO, pero estas mejoras no son suficientes para competir con otras técnicas vivientes.

Con el fin de superar las limitaciones del TEMPO y sus derivados, la investigación se ha centrado en la búsqueda de aditivos que podrían cambiar la constante de equilibrio k y en el diseño de nuevos nitróxidos estables efectivos para la polimerización. Actualmente se han sintetizado una gran variedad de nitróxidos con diferentes estructuras, que se han usado como controladores de polimerización y se ha estudiado la relación entre estructura y función de las diferentes familias de nitróxidos.

Los primeros avances significativos en el diseño de controladores, fue con los nitróxidos derivados de fosfonato, introducidos por Benoit y Grimaldi [31] y la familia de arenos, introducidos por Hawker [32], que han demostrado ser superiores a los derivados de TEMPO; el uso de estos nitróxidos permite la polimerización de diversas familias de monómeros, como acrilatos, acrilamidas, 1,3-dienos y acrilonitrilo [33].

Muchos investigadores han desarrollado nitróxidos que aumentan significativamente la velocidad de polimerización en comparación con el TEMPO [34]. Además la síntesis de nitróxidos de derivados de pirrol, de azahexanos, isoindoles e indolinas se sigue estudiando debido a que permiten tener buen control del peso molecular.

Los nitróxidos más estudiados como controladores de polimerización son los siguientes:

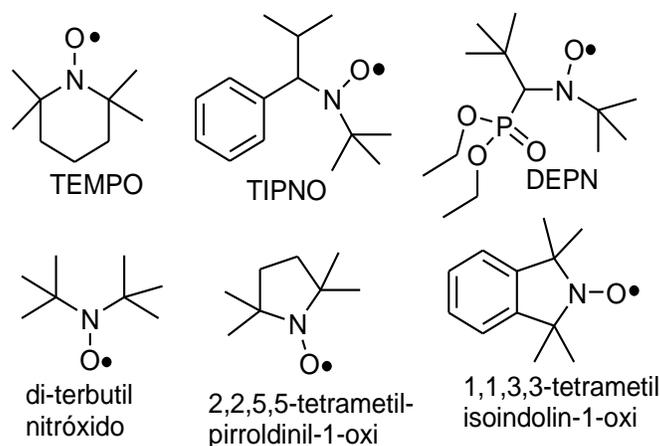


Figura 9: Nitróxidos más usados en polimerización NMP

2.3.2 Síntesis de nitróxidos

Sciannamea [35] realizó una revisión del trabajo de varios investigadores que proponen estrategias para la obtención de nitróxidos a partir de una gran variedad de precursores; como nitronas, compuestos nitrosos, hidroxilaminas, aminas, nitrito de sodio y óxido nitroso (figura 10).

Sin embargo, la mayor parte de los nitróxidos en uso, el DEPN (N-tertbutil-N-[1-dietilfosfono (2,2-dimetilpropil)] nitróxido) y el TIPNO (2,2,5-trimetil-4-fenil-3-azahexano-3-nitróxido), se sintetizan a partir de la oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico de una amina secundaria [36], o por la oxidación con oxígeno de la hidroxilamina de una amina secundaria en presencia de Cu (II) [32, 36], o PbO₂ [37].

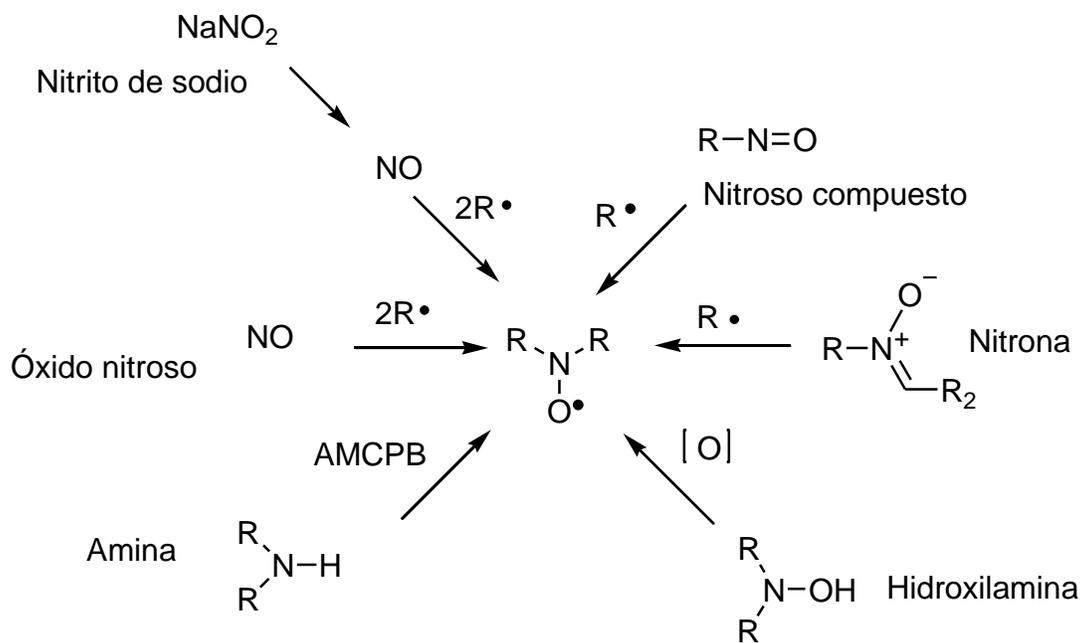


Figura 10: Síntesis de nitróxidos

Grimaldi y Finet [38] sintetizaron nitróxidos por la oxidación de aminas secundarias con ácido *meta*-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente; obtuvieron una familia de nitróxidos como el DEPN.

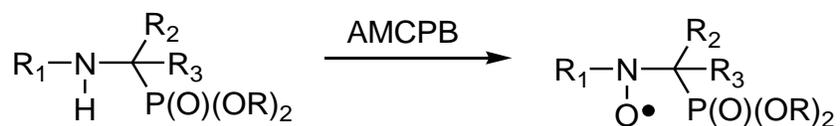


Figura 11: Síntesis del DEPN

Benoit y Chaplinski [32] obtuvieron el TIPNO a través de burbujeo de oxígeno a la hidroxilamina, en presencia de acetato de cobre e hidróxido de amonio, donde la hidroxilamina se obtuvo a través de la reacción de reactivo de Grignard con la nitrona correspondiente.

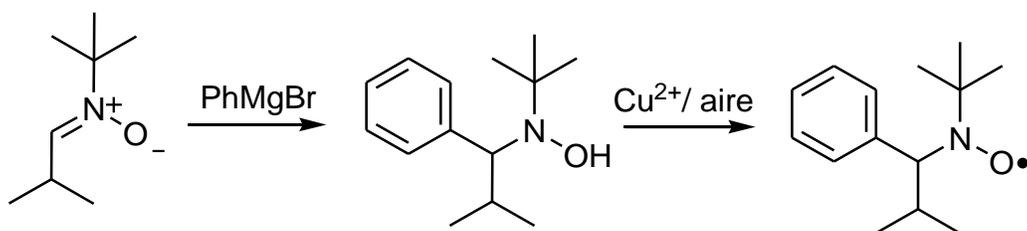


Figura 12: Síntesis del TIPNO

Döpp [37] obtuvo nitróxidos indolínicos mediante la adición nucleofílica de organomagnesianos y la agitación con PbO_2 de la hidroxilamina.

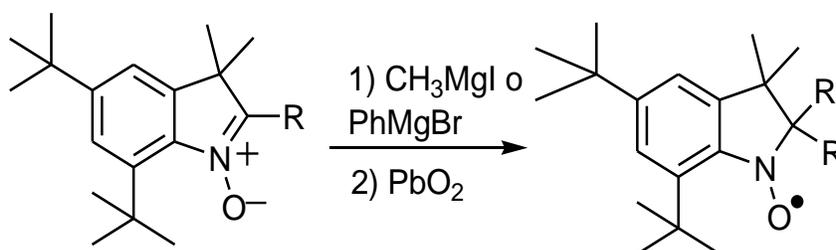


Figura 13: Síntesis de nitróxidos indolínicos. R=Ph o CH_3

Keana [16] reunió el trabajo de varios investigadores sobre la síntesis y propiedades de una gran variedad de nitróxidos de cinco y seis miembros; como los doxil, proxil y azetoxil nitróxidos, nitróxidos derivados de imidazolidina e imidazolina, y los derivados del TEMPO.

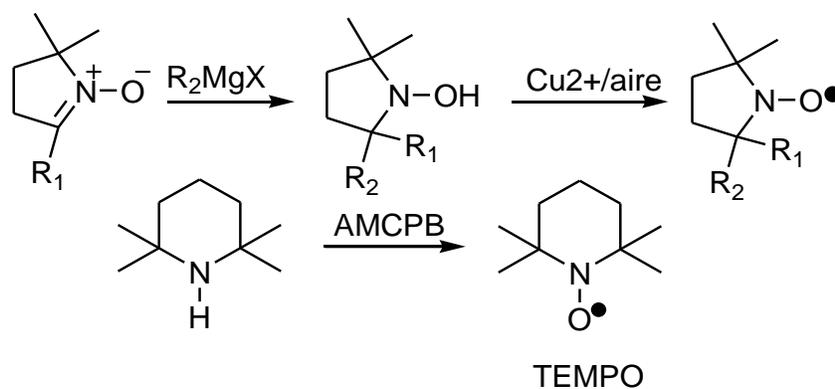
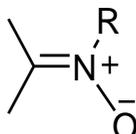


Figura 14: Síntesis de nitróxidos de 5 y 6 miembros

2.3.3 Nitronas

Las N-óxidos comúnmente llamados nitronas son intermediarios de gran valor sintético debido a su reactividad; se usan en la síntesis de muchos compuestos nitrogenados. Las nitronas son compuestos que contienen el grupo:



Son compuestos orgánicos versátiles, que se usan para atrapar e identificar radicales libres reactivos, particularmente en el área biomédica; también son herramientas muy útiles en la construcción de moléculas estructuralmente complejas, ya que por lo general permiten un alto grado de diastereocontrol.

La reactividad de las nitronas depende de sus estructuras resonantes:

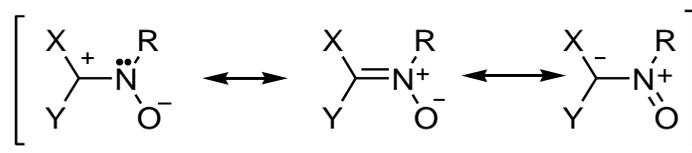


Figura 15: Estructuras resonantes de nitronas

Las nitronas se comportan de manera similar al grupo carbonilo; tienen un hidrógeno ácido en el carbono α , que se puede eliminar en condiciones básicas, pueden sufrir reacciones de dimerización, adición nucleofílica, condensación, reducción por hidruros metálicos, oxidación, hidrólisis, reordenamientos, etc. [39].

Una de las reacciones más útiles para producir heterociclos altamente sustituidos, es la adición nucleofílica de reactivos de Grignard a la nitrona, en donde se forma una hidroxilamina [40].

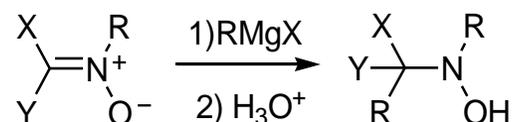


Figura 16: Reacción de nitronas con reactivo de Grignard

Hamer y Macaluso [39] realizaron una revisión sobre el trabajo de varios investigadores sobre la química y síntesis de las nitronas, muestran que generalmente las nitronas se sintetizan por la condensación de compuestos carbonílicos con hidroxilaminas N-sustituídas o la oxidación de hidroxilaminas N,N-disustituídas; sin embargo estos métodos presentan desventajas, ya que las hidroxilaminas se oxidan fácilmente y los tiempos de reacción son muy largos.

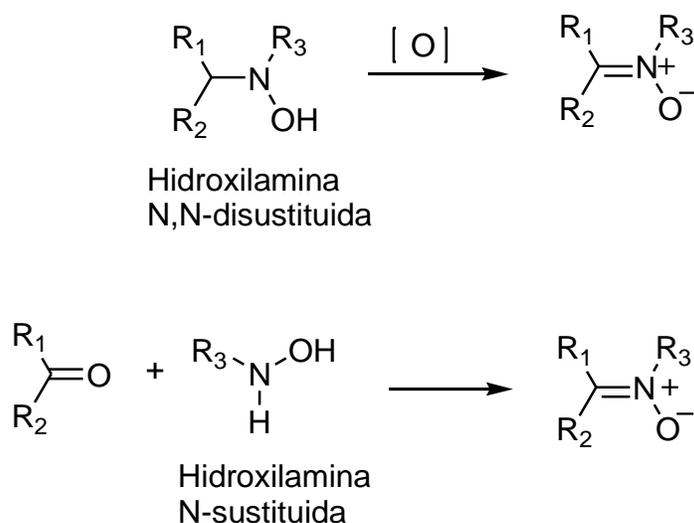


Figura 17: Síntesis de nitronas a partir de hidroxilaminas

También se pueden obtener nitronas por los métodos descritos por Murahashi y Letcher.

Murahashi [41] sintetizó nitronas alifáticas a partir de la oxidación con peróxido de hidrógeno de aminas secundarias en presencia de Na_2WO_4 .

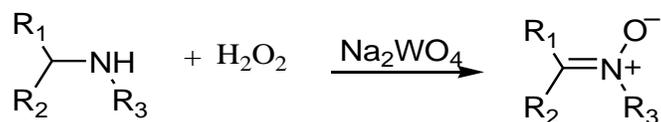


Figura 18: Método de Murahashi para obtener nitronas

Letcher [42] obtuvo nitronas indolínicas, por la oxidación de la amina correspondiente con ácido *meta*-cloroperbenzoico.

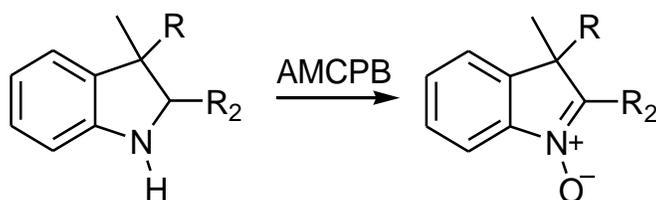


Figura 19: Método de Letcher para obtener nitronas

Otro método común para la obtención de nitronas, es la isomerización con sílica gel o por isomerización térmica de oxaziridinas. Las oxaziridinas se obtienen de la reacción de iminas con ácido *meta*-cloroperbenzoico [36a, 43].

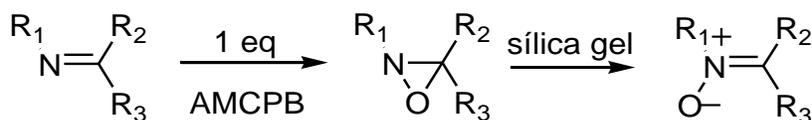
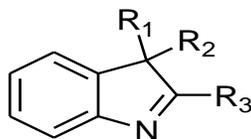


Figura 20: Isomerización de Oxaziridinas

Las nitronas también se sintetizan a través de la oxidación de hidroxilaminas con sales de mercurio u otros oxidantes orgánicos como las quinonas, por oxidación de iminas con KMnO_4 acuoso, a través de la alquilación de oximas y a partir de compuestos nitrosos [42].

2.4 Indoleninas

Las indoleninas, tienen la siguiente estructura general:



Las indoleninas tienen una importante actividad biológica, por lo que se usan comúnmente como marcadores biológicos [44], precursores de agentes antioxidantes [45] y precursores de fármacos [46].

También los alcaloides indolínicos desempeñan un papel importante en la farmacología, debido al amplio espectro de su actividad biológica, por lo que se han hecho muchos estudios sobre la síntesis de indoleninas, como precursores de estos alcaloides [47, 48].

2.4.1 Síntesis de Indoleninas 2,3,3-trisustituidas

Aunque hay una gran variedad de métodos para sintetizar derivados de indoles, las metodologías para la síntesis de indoleninas son limitadas; la conversión catalizada por ácido de fenilhidrazonas a indoleninas se ha investigado desde la descripción de la síntesis de Fisher [49].

Nakazaki [50] fue uno de los primeros en describir la síntesis de indoleninas, a través de una alquilación de alquilindoles en amoniaco líquido, con rendimientos mayores al 50%.

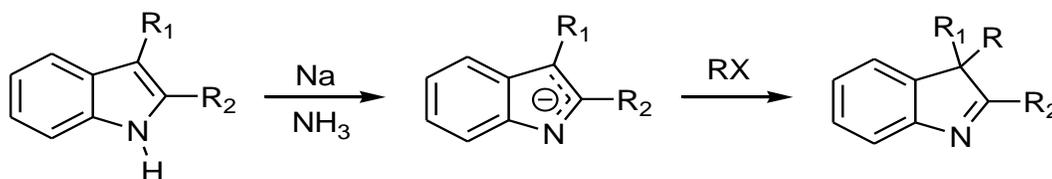


Figura 21: Método de Nakazaki para obtener Indoleninas

Evans [51] fue de los primeros en describir la síntesis de indoleninas a partir del aislamiento de la hidrazona para después formar la indolenina por medio de catálisis ácida.

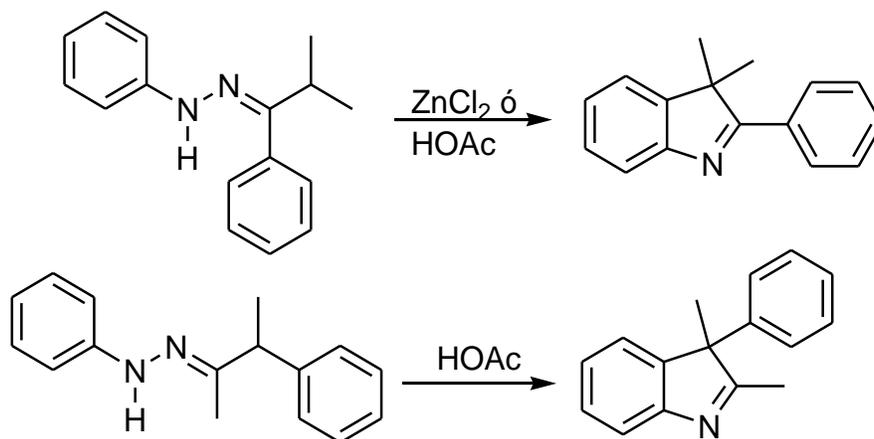


Figura 22: Formación de Indoleninas por catálisis ácida

El estudio de la obtención de indoleninas a partir de hidrazonas de cetonas con cloruro de zinc en distintos disolventes fue realizado por Boido [52], sin tener buenos rendimientos.

Roxburgh [53], obtuvo indoleninas con rendimientos mayores al 50%, aislando la hidrazona formada en etanol, para después ciclarla calentando en ácido acético y cloruro de zinc.

Prostota [54] y Rodríguez [46a] también obtuvieron las indoleninas en dos pasos; formaron las hidrazonas de cetonas α,α -disustituidas en benceno y después de aislarlas formaron la indolenina correspondiente en presencia de acetato de sodio o trifloruro de boro y ácido acético; obteniendo rendimientos mayores al 80%.

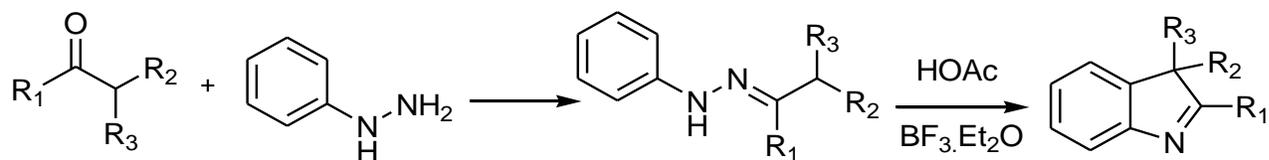


Figura 23: Síntesis de indoleninas en dos pasos, descrito por Prostota

La obtención de trialquilindoleninas sin aislar las hidrazonas fue estudiado por Kappe , Terpetschni, y Zimmermann.

Kappe [55], obtuvo la 5-cloro-2,3,3-trimetilindolenina y la 2,3,3-trimetilindolenina, directamente con el calentamiento de la fenilhidracina con la cetona en ácido acético, con rendimientos del 60%.

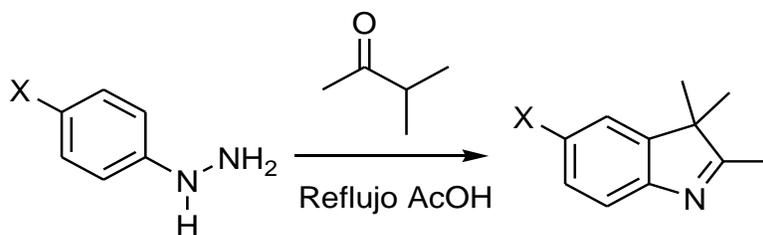


Figura 24: Síntesis de indoleninas. X= Cl o H

Al agregar acetato de sodio como buffer, Terpetschnig [56], obtuvo rendimientos del 98%, al sintetizar 5-carboxyl-2,3,3-trimetilindolenina.

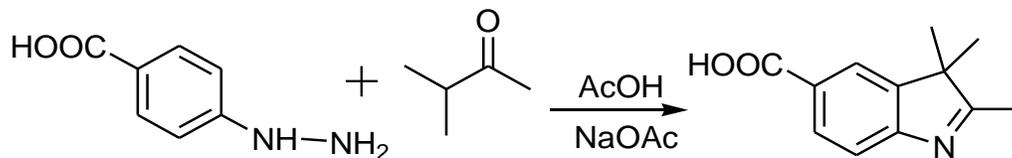


Figura 25: Síntesis de indoleninas en un paso

Zimmermann [57], obtuvo sales de indoleninas sin aislar la hidrazona, en metanol y ácido perclórico, con rendimientos variables.

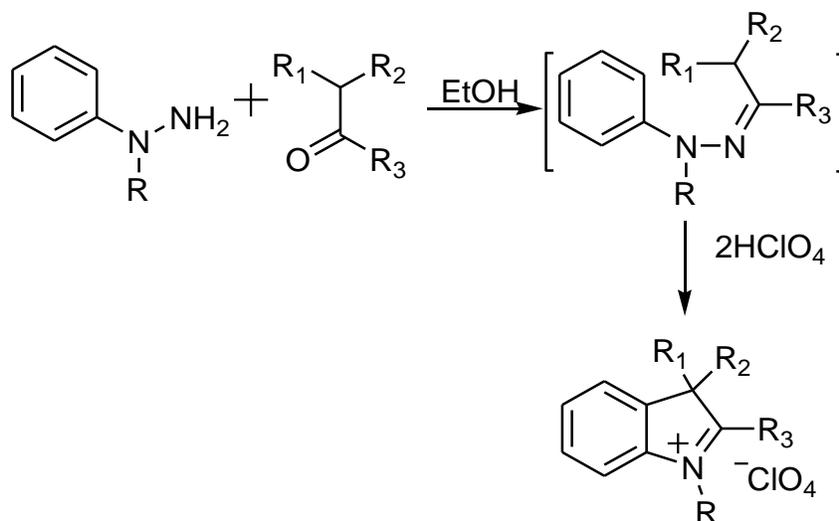


Figura 26: Síntesis de sales de indoleninas

Existen otras alternativas para la síntesis de indoleninas, como la descrita por Zimmermann [58], que obtuvo sales de indoleninas mediante la nitrosación de alquilanilinas y su reducción en presencia de las cetonas correspondientes, y la reportada por Zhiheng He [47] que cicló N-fenilenaminas con yodo elemental.

2.4.2 Reacciones de Indoleninas

Las indoleninas pueden reaccionar con oxidantes y reductores, sufrir transposiciones, etc.; sin embargo, la reacción de más utilidad en este tipo de estructuras es la adición nucleofílica de reactivos de Grignard y organolitados [46].

Rodríguez y Urrutia [46] hicieron una extensa descripción sobre las indoleninas y su reactividad, estudiaron ampliamente la reacción de indoleninas con alquilitios y haluros de alquilmagnesio para obtener indoleninas tetrasustituídas.

La síntesis de carbazoles como el 4a,9a-dimetil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazol, que se obtienen a partir de la adición nucleofílica de compuestos organolitiados a indoleninas fue estudiada por estos autores.

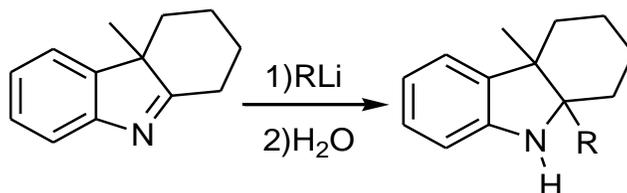


Figura 27: Adición de organolitiados a carbazoles. (R=H, Me, n-Bu)

Estos autores también realizaron la adición nucleofílica de organolitiados en hexahidrocarbazoles, manteniendo la temperatura a -10°C en tolueno, obteniendo rendimientos mayores al 80% [46a].

También informaron de la síntesis de indolinás 2,3,3-trisustituídas y 2,2,3,3-tetrasustituídas por reacción del enlace C=N en indoleninas con organomagnesianos en el presencia de CuCl, a través de un mecanismo radicalico; obteniendo rendimientos variables, que dependen del impedimento estérico del radical orgánico; indicaron que se requiere un gran exceso de reactivo de Grignard para facilitar la adición nucleofílica [46].

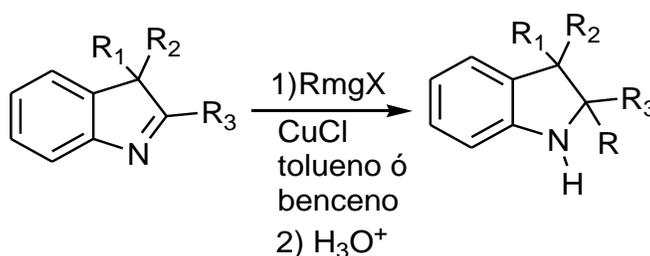


Figura 28: Adición de organomagnesianos a indoleninas

Brown realizó un amplio estudio sobre reacciones de organolitios y organomagnesianos en enlaces C=N en indoleninas, en el que muestra que se pueden obtener diferentes productos debido al mecanismo radicalico, la deslocalización del radical formado con el organolitio forma los siguientes productos, siendo A el producto mayoritario [61].

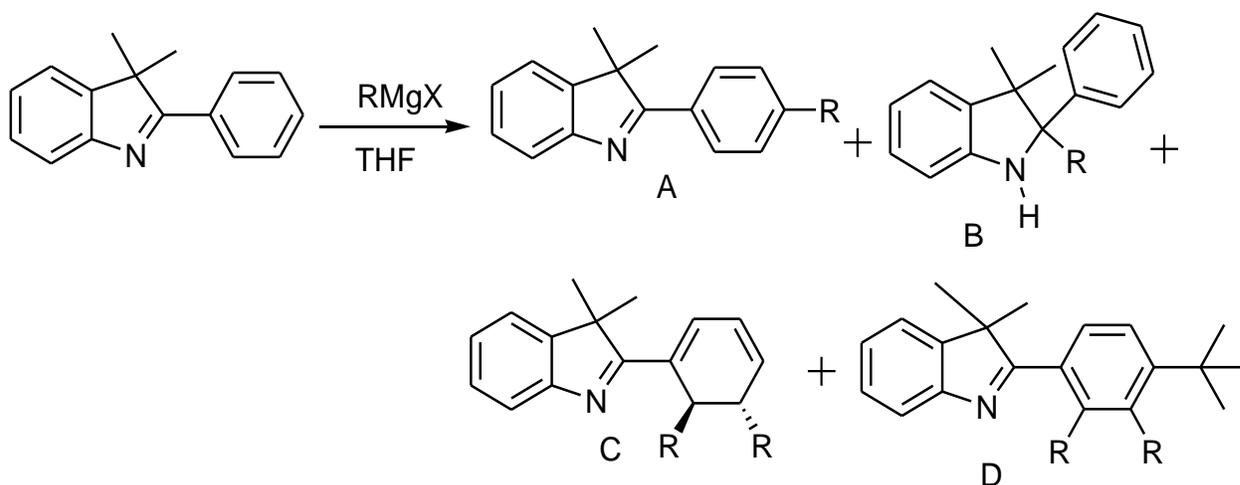


Figura 29: Productos de adición de organomagnesianos a indoleninas

3. Justificación e Hipótesis

3.1 Justificación

El enfoque de muchos laboratorios académicos e industriales es la preparación de materiales poliméricos avanzados con propiedades nuevas y mejoradas; estos materiales ofrecen grandes beneficios en diversas áreas como la nanotecnología, la tecnología de materiales y biomateriales; estos polímeros tienen una naturaleza definida por el número de grupos funcionales, peso molecular controlado, baja dispersidad y control de la presencia o ausencia de ramificaciones.

Este tipo de materiales sólo pueden prepararse por procedimientos "vivos", como la polimerización aniónica y catiónica, sin embargo estas técnicas son sintéticamente complicadas, no susceptibles a cambios y muy costosas, por lo que existe un interés en desarrollar métodos controlados a través de radicales libres sencillos y versátiles para la preparación de una amplia variedad de materiales poliméricos.

Hoy en día, existe un gran número de publicaciones, revistas, y patentes sobre la polimerización radicalica controlada; en respuesta a la necesidad cada vez mayor de nuevos materiales orgánicos y la mejora de los ya existentes.

La polimerización radicalica controlada mediada por nitróxidos (NMP), ha surgido como una de las vías de síntesis para obtener nuevos materiales poliméricos bien definidos, ya que permite la preparación de una amplia gama de materiales que son difíciles de preparar a través de otros procesos de polimerización.

La NMP es un sistema efectivo en la polimerización de una amplia gama de monómeros con diversas funcionalidades bajo condiciones

experimentales suaves, sin embargo los nitróxidos comerciales como el TEMPO, tienen limitaciones importantes; por lo que la disponibilidad, versatilidad, funcionalidad y costos de los nitróxidos siguen siendo una preocupación.

Con el fin de superar estas limitaciones, el diseño de nuevos nitróxidos estables efectivos para la polimerización, es un área de investigación de gran importancia para la síntesis de polímeros y copolímeros; por esto el interés en el desarrollo de nuevos nitróxidos que tengan las características necesarias para controlar la polimerización bajo condiciones suaves de reacción.

3.2 Hipótesis y objetivos

Hipótesis: Es posible sintetizar nitróxidos indolínicos 2,2,3,3-tetrasustituidos estéricamente impedidos, que tengan una larga vida media y que funcionen como controladores de polimerización.

Para comprobar esta hipótesis, el objetivo general de este trabajo es evaluar la posibilidad de sintetizar nitróxidos indolínicos 2,2,3,3-tetrasustituidos estéricamente impedidos, que tengan una larga vida media y que funcionen como agentes de control para polimerizaciones vivientes.

Para lograr el objetivo general, se tienen los siguientes objetivos particulares:

1. Síntesis de indoleninas trisustituidas.
2. Obtención de indolinas tetrasustituidas.
3. Obtención de nitróxidos indolínicos.

4. Caracterización espectroscópica de los intermediarios y productos por espectroscopía de IR, ^1H RMN y espectrometría de masas. En el caso de los nitróxidos se empleará también la espectroscopía de EPR.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este trabajo se inició con la intención de sintetizar nitróxidos que pudieran controlar de manera adecuada polimerizaciones radicáticas. Se sabe que los nitróxidos que se usan como controladores, deben ser “radicales persistentes” y tener una baja energía de disociación del enlace enlace NO-C de la alcoxiamina formada. La estabilidad de los radicales libres está determinada por factores electrónicos y estéricos, por lo que se decidió sintetizar nitróxidos indolínicos, que podrían estabilizarse por efectos de resonancia y por efectos estéricos.

4.1 Síntesis de indoleninas trisustituídas

Debido a que la síntesis de indoleninas trisustituídas está ampliamente descrita [44-58], el objetivo del trabajo fue sintetizar indoleninas trisustituídas y mediante reacciones de adición nucleofílica obtener las indolinas tetrasustituídas correspondientes, que al oxidarlas podrían producir los siguientes nitróxidos:

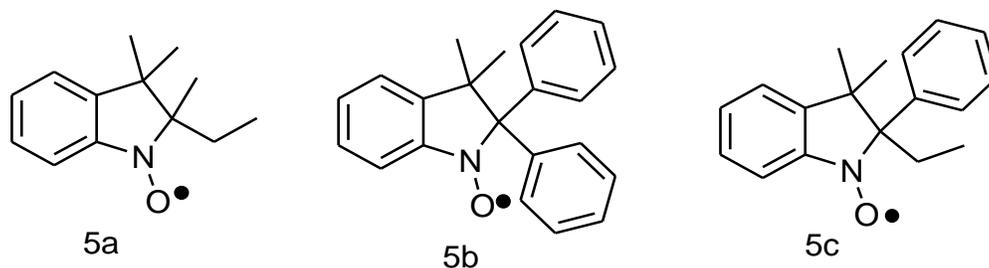


Figura 30: Nitróxidos indolínicos propuestos

Estos nitróxidos podrían obtenerse de dos indoleninas, la 2,3,3-trimetilindolenina y la 2-fenil-3,3-dimetilindolenina. La síntesis de indoleninas se llevó a cabo a partir de fenilhidracina, con una modificación de la síntesis de Fisher para indoles.

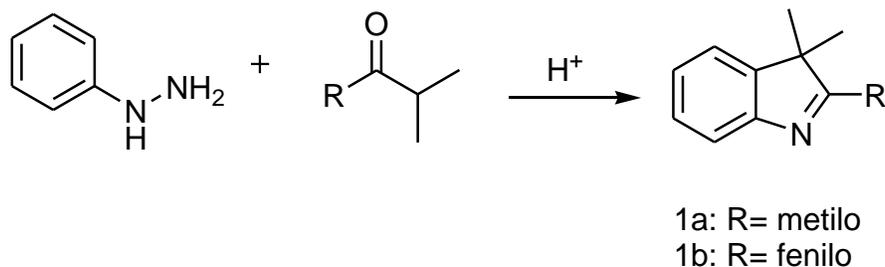


Figura 31: Síntesis de Indoleninas

La 2,3,3-trimetilindolenina **1a** se obtuvo mediante el método descrito por Terpetschnig [56], la fenilhidracina y la 3-metil-2-butanona se calentaron a reflujo en ácido acético con acetato de sodio como buffer por 20 h, se obtuvo un líquido viscoso rojo, mediante cromatografía en capa fina se observa un producto principal y varios subproductos, se purificó por destilación a 83° C a 5 mmHg de presión.

Se obtuvo **1a** como un aceite amarillo, se caracterizó mediante IR, ¹H RMN y espectrometría de masas. La banda principal de identificación en IR es la que corresponde a la vibración del enlace C=N en 1576 cm⁻¹ (espectro 1).

En ¹H RMN se observa una señal en 1.3 ppm que integra para 6H, que corresponde a los metilos de la posición 3 de la indolenina y una en 2.28 ppm que integra para los 3H del metilo en posición 2; en la región de los protones aromáticos se observan una señal triple de dobles en 7.19 ppm con J= 6.6 Hz y 0.9 Hz que integra para 1H, una señal múltiple en

7.30 ppm que integra para dos protones y una señal doble de dobles en 7.53 ppm con $J = 7.3$ Hz y 1.2 Hz que integra para 1H (espectro 2).

Finalmente en espectrometría de masas se observa un patrón de fragmentación que corresponde a la indolenina, en donde se ve el ion molecular de 159 m/z, que corresponde a la masa molecular de la indolenina y un pico base de 144 m/z que corresponde a la pérdida de un metilo; y fragmentos en 117, 103, 77 m/z, el patrón de fragmentación ha sido descrito y concuerda con el obtenido.

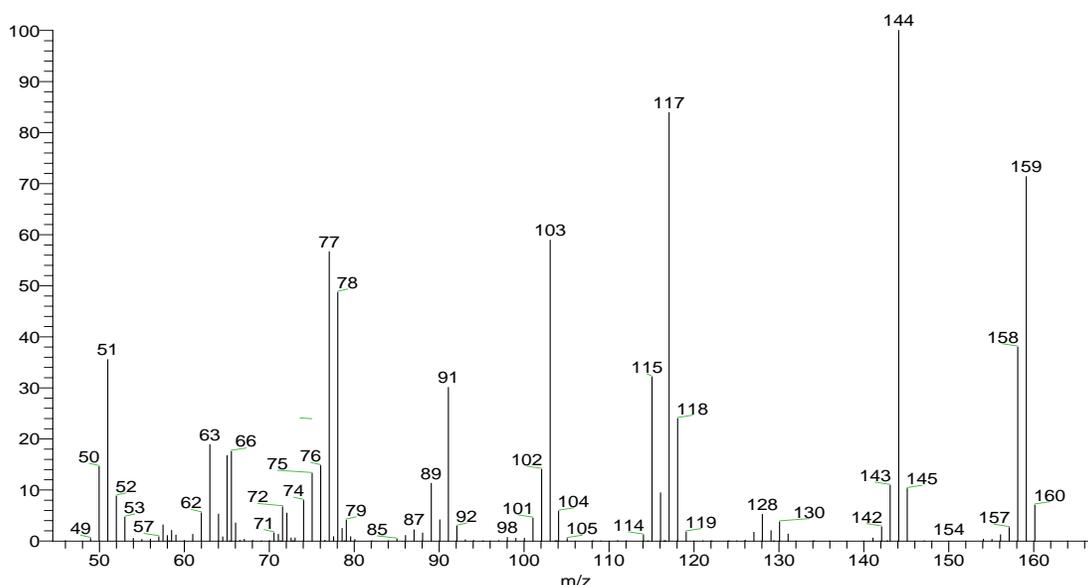


Figura 32: Espectrometría de masas de 2,3,3-trimetilindolenina

Para la síntesis de 2-fenil-3,3-dimetilindolenina **1b**, se requiere 2-metil-1-fenil-1-propanona, que no se disponía en el laboratorio, por lo que fue necesario sintetizarla. La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito por Vogel [62], se obtuvo un líquido incoloro de punto de ebullición de 70°C a 5mmHg de presión, con un rendimiento de 76%. En el espectro de IR se observa la banda de absorción del carbonilo en 1680 cm^{-1} (figura 33).

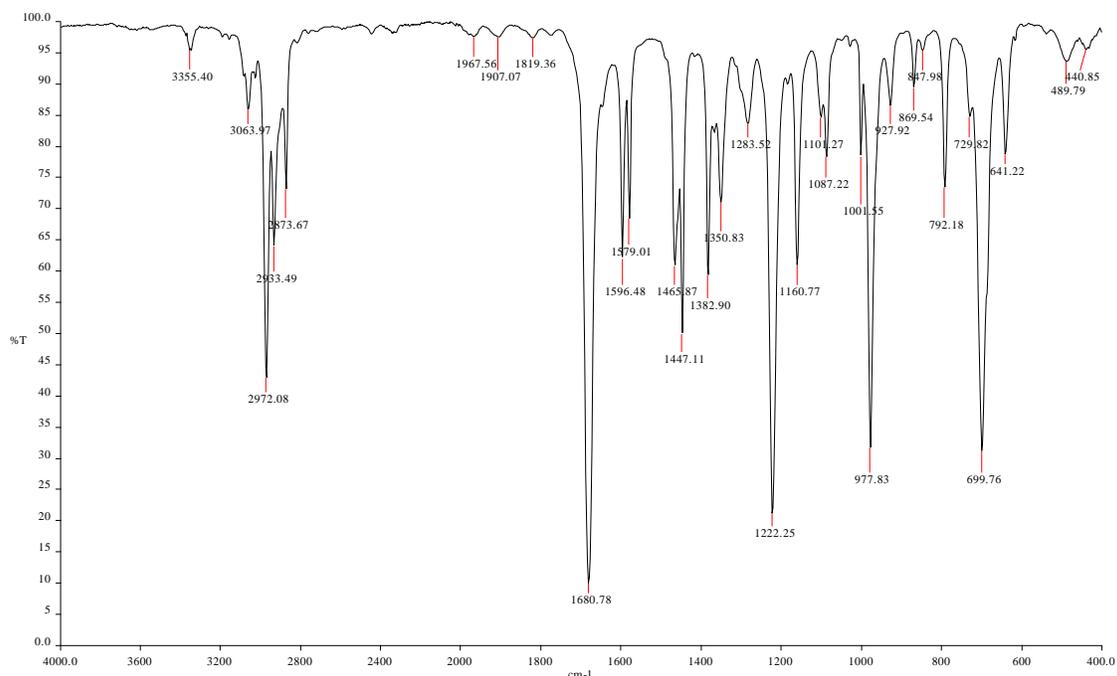


Figura 33: espectro de IR de 2-metil-1-fenil-1-propanona

Cuando se intentó sintetizar **1b** con el método de Trespetschnig, no se logró obtener la indolenina, por lo que se usó el método descrito por Prostota [54], se formó la fenilhidrazona con fenilhidracina e isobutirofenona, mediante el calentamiento a reflujo de tolueno con ácido *para*-toluensulfónico como catalizador, usando una trampa Dean Stark para retirar el agua. La hidrazona no se purificó, ya que la cromatografía de capa fina mostró predominantemente un producto; después de retirar el disolvente se calentó la hidrazona a reflujo de ácido acético para obtener la indolenina. La purificación de la 2-fenil-3,3-dimetilindolenina se llevó a cabo por cromatografía en columna.

Se obtuvo la 2-fenil-3,3-dimetilindolenina como un líquido naranja con punto de ebullición de 224-225° C a 586 mmHg, con un rendimiento del 63%. En la caracterización por IR se observa una banda en 1520 cm⁻¹ debido a la vibración del enlace C=N (espectro 4).

En ^1H RMN se observa una señal en 1.59 ppm que integra para los 6H de los metilos en posición 3, para el fenilo en posición 2 se observan dos señales múltiples una en 7.47 ppm que integra para 3H y en 8.14 ppm que integra para 2H. Un triple de dobles en 7.26 con $J=6$ Hz y 2.7 Hz que integra para 2H, un triple de dobles en 7.26 con $J=6$ Hz y 2.7 Hz que integra para 1H, una señal múltiple que integra para 2H y una doble en 7.7 ppm con $J=6$ Hz, se asignaron para los protones de la indolenina.

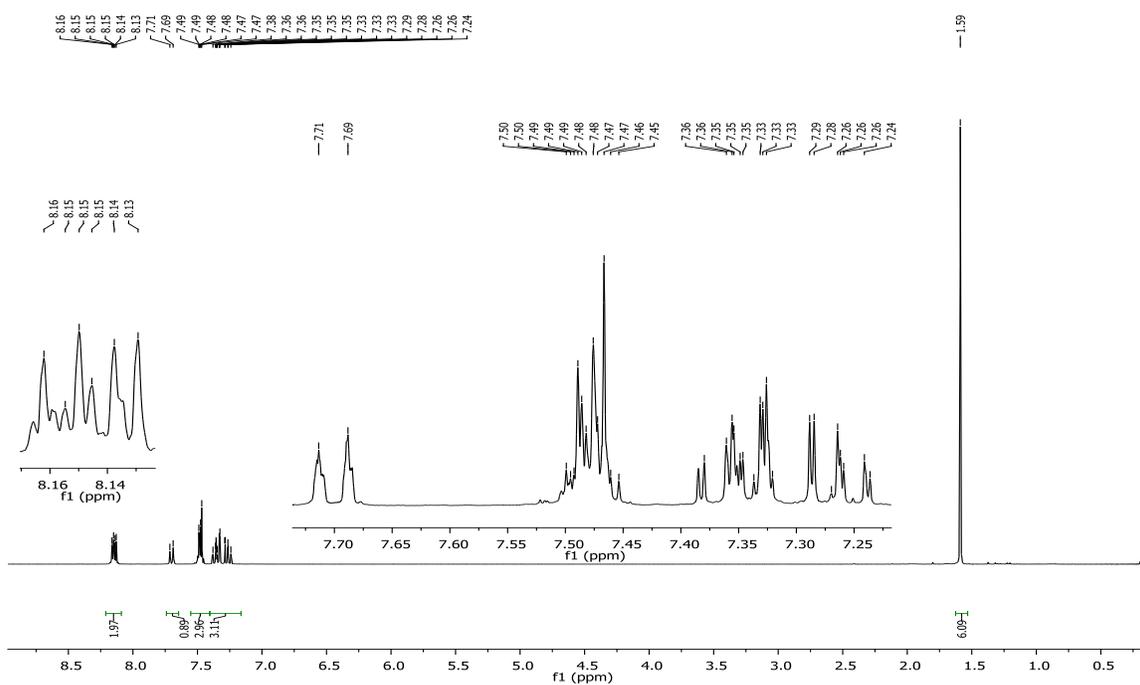


Figura 34: Espectro de ^1H RMN de 2-fenil-3,3-dimetilindolenina

En espectrometría de masas se observa el ion molecular de 221 m/z que corresponde al peso molecular del producto y un fragmento de 144 m/z por la pérdida del sustituyente fenilo, también se observan los fragmentos de 117, 103, 77 m/z que corresponden al patrón de fragmentación de la indolenina (espectro 6).

Los indoleninas son iminas que se descomponen rápidamente, por lo que fue necesario mantenerlas en refrigeración y cubiertas de la luz.

4.2 Adición de reactivos de Grignard a indoleninas trisustituidas

El siguiente paso de la síntesis propuesta fue la adición de un sustituyente en posición 2, mediante reacciones de adición nucleofílica de reactivos de Grignard. Se intentó reproducir el método descrito por Rodríguez [46], adicionando bromuro de etilmagnesio en presencia de cloruro cuproso en tolueno a la 2,3,3-trimetilindolenina, la materia prima se recuperó casi por completo; con la adición de etilitio tampoco se obtuvieron buenos resultados.

Esto se debe a que la 2,3,3-trimetilindolenina tiene un hidrógeno unido al carbono del sustituyente en posición 2; lo que da lugar a la tautomería imina-enamina que inhibe la adición de organolitios u organomagnesianos [63].

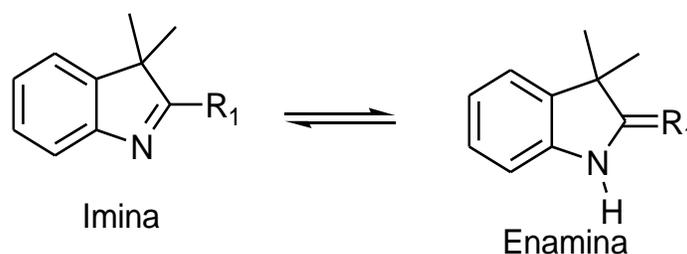


Figura 35: Tautomería imina-enamina

Se hicieron entonces las adiciones de bromuro de etilmagnesio y de bromuro de fenilmagnesio en THF a la 2-fenil-3,3-dimetilindolenina, como lo describe Brown [61]; se formó el reactivo de Grignard correspondiente en THF y se adicionó a la indolina disuelta en el mismo disolvente, la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. Después de 3 h ya no se observó formación de producto, aunque la materia prima no reaccionó por completo.

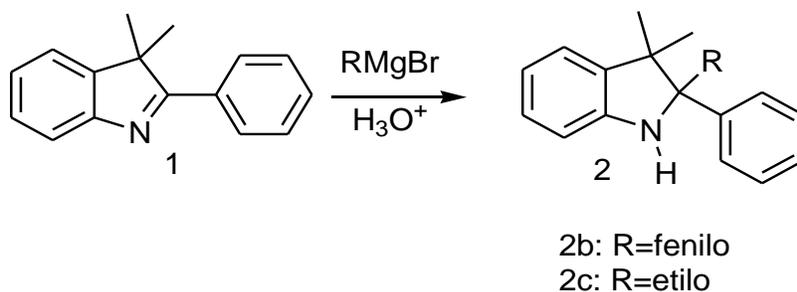


Figura 36: Adición nucleofílica de reactivos de Grignard

Los bajos rendimientos de la adición nucleofílica se deben, probablemente a que el enlace C=N está impedido por el fenilo en posición 2, además los disolventes etéreos solvatan los compuestos organomagnesianos, lo que dificulta el ataque [46f]; sin embargo, no se formaron subproductos y el producto cristalizó fácilmente, lo que facilitó la purificación.

La adición de bromuro de fenilmagnesio, produjo la 2,2-difenil-3,3-dimetilindolina con rendimiento del 43%, un sólido amarillo pálido con punto de fusión de 83-84° C, que se identificó mediante IR por la banda correspondiente a la vibración del enlace N-H en 3365 (espectro 7).

En ^1H RMN, se observó una señal en 1.52 ppm que integra para los 6H de los metilos en posición 3; los protones de los fenilos se observan como una señal múltiple en 7.43 ppm que integra para 6H y una señal múltiple en 7.55 ppm que integra para 4H. De los protones aromáticos de la indolina el espectro presenta una señal doble de dobles en 6.45 ppm con $J= 6$ y 1.5 Hz que integra para 1H, dos señales triples de dobles en 6.78 ppm y 7.20 ppm con $J= 6$ y 1.5 Hz que integran para 1H cada una, y una doble de dobles en 7.31 ppm con $J= 6$ y 3, que integra para 1H (figura 37).

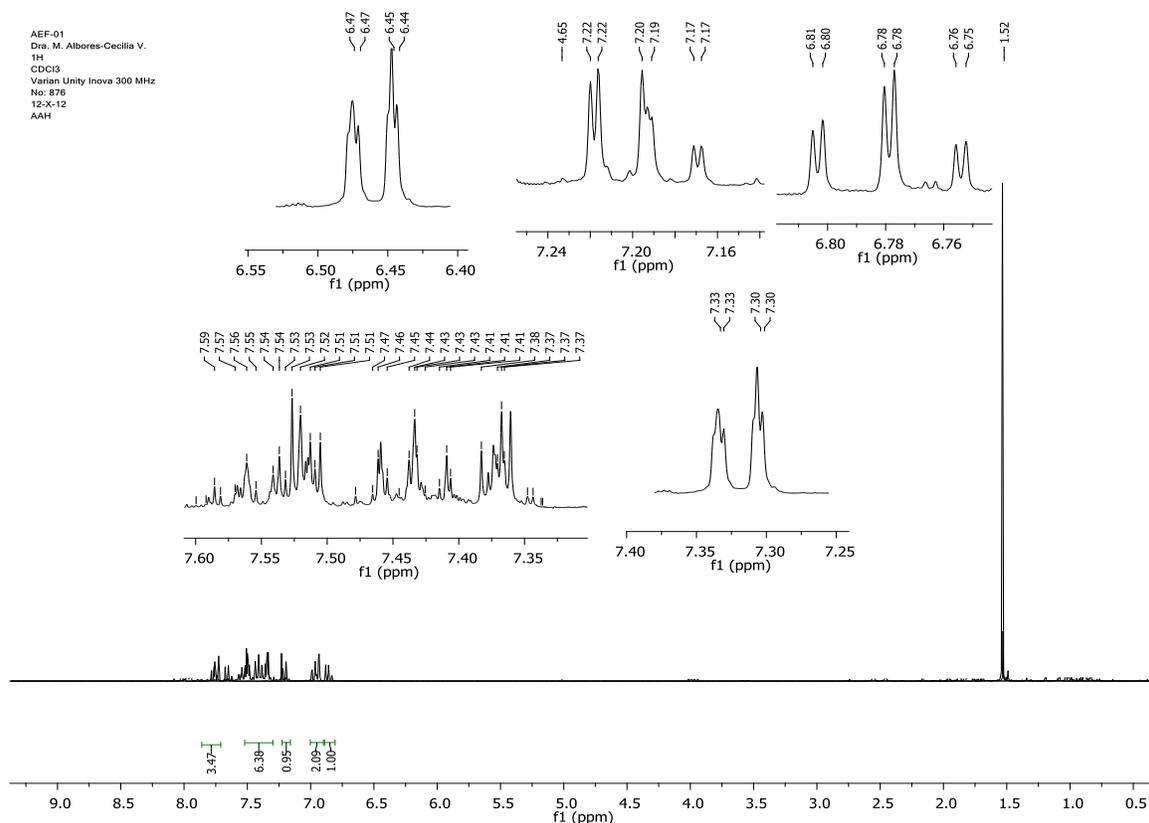


Figura 37: Espectro de ^1H RMN de 2,2-difenil-3,3-dimetilindolina

En el espectro de masas se observa el ion molecular de 299 m/z y el pico base de 222 m/z por la pérdida de uno de los fenilos, también se ven fragmentos en 144, 117, 103, 77 m/z semejantes a la fragmentación de la indolenina (espectro 9).

En la síntesis de la 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina, resultado de la adición de bromuro de etilmagnesio a la 2-fenil-3,3-trimetilindolenina, se aisló un sólido naranja, con punto de fusión de 70-71° C a 586 mmHg de presión, con un rendimiento de 47%. En el espectro de IR se observa la banda de vibración del enlace N-H en 3365 cm^{-1} (figura 38).

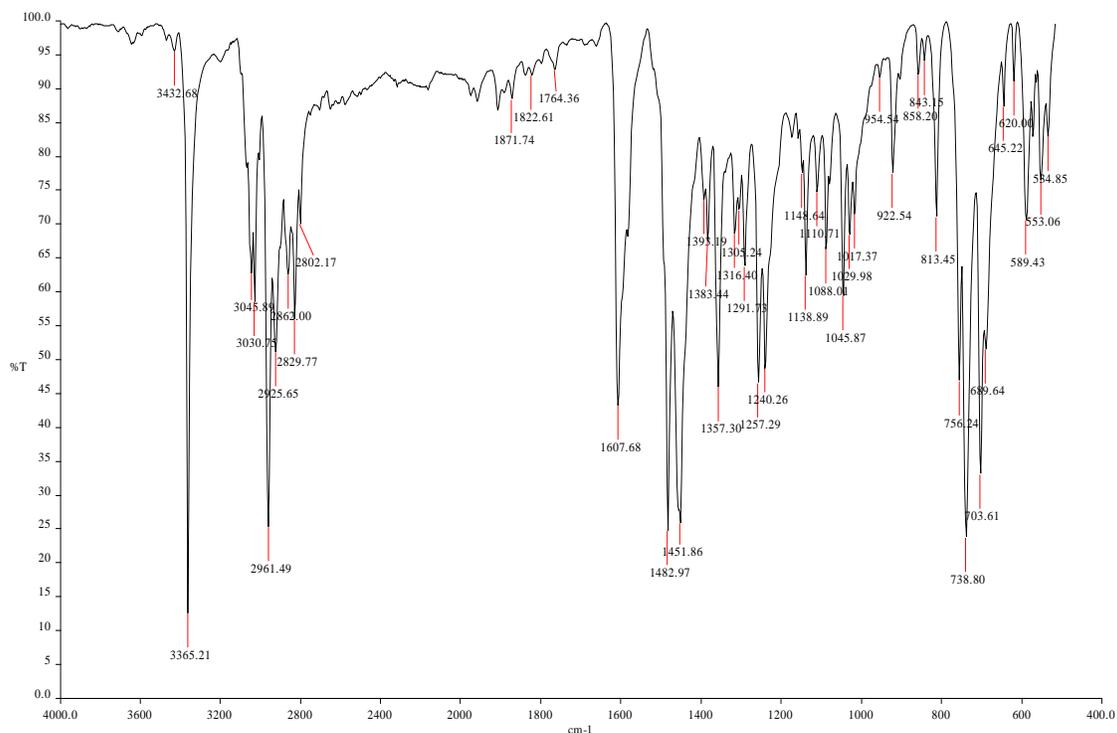


Figura 38: Espectro de IR de 2-etil-2-difenil-3,3-dimetilindolina

En ^1H RMN se observa una señal que integra para 6H en 1.32 ppm de los metilos en posición 3, del etilo en posición 2 se observa una señal triple en 0.90 con $J=6$ Hz que integra para 3H y una señal cuádruple en 1.75 con $J=6$ Hz que integra para 2H; de los protones del sustituyente fenilo en posición 2 se observan dos señales múltiples, una en 7.12 ppm que integra para 3H y otra en 7.29 ppm que integra para 2 protones. De los protones aromáticos de la indolenina se observa una señal doble de doble en 6.38 ppm con $J=6$ Hz y 1.5 Hz que integra para 1H, dos señales triples de dobles en 6.90 ppm y 7.06 ppm con $J=6$ Hz y 1.5 Hz, que integran para 1H cada una, y un doble de dobles en 7.06 ppm con $J=4.5$ Hz y 1.5 Hz, que integra para 1H (espectro 11).

En espectrometría de masas el ion molecular de 251 m/z, corresponde a la masa molar, y el pico base de 179 m/z por la pérdida del sustituyente fenilo, también se observan los fragmentos en 144, 117,

103 y 77m/z correspondiente a la fragmentación de la indolina (espectro 12).

4.3 Síntesis de la nitrona de 2,3,3-trimetilindolenina

Debido a que no se obtuvieron buenos resultados en la adición de reactivos de Grignard a la 2,3,3-trimetilindolenina, se modificó la ruta de síntesis, se decidió obtener el nitróxido **5a** (pag. 34) obteniendo primero la nitrona, para después formar la hidroxilamina a través de la adición nucleofílica del reactivo de Grignard, que se oxida con aire en presencia de Cu^{2+} para obtener el nitróxido.

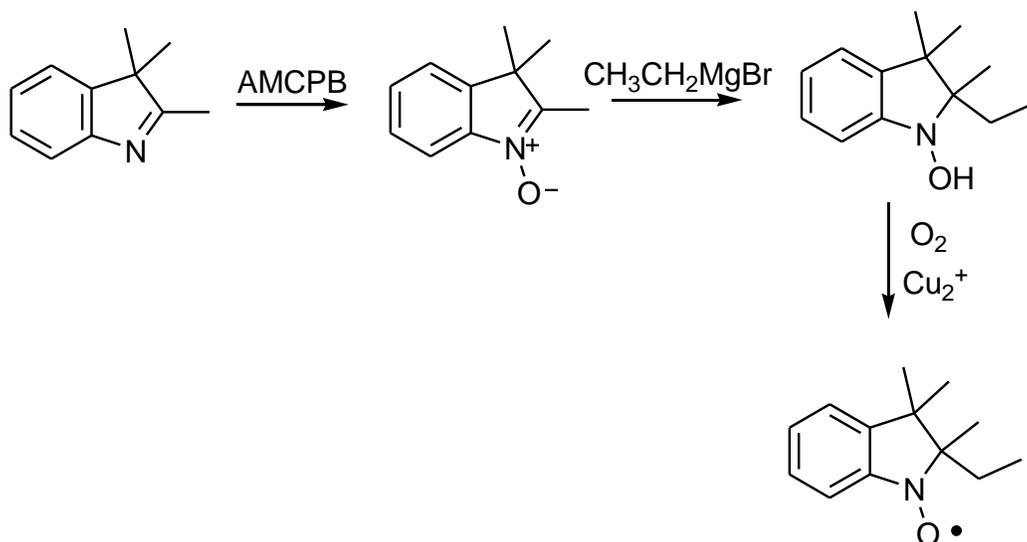


Figura 39: Propuesta de síntesis del nitróxido de la 2-etil-2,3,3-trimetilindolina.

En un primer intento, para obtener la nitrona, se siguió la técnica descrita por Keana [36a], la oxidación directa de la indolenina con un equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico en cloroformo, no se obtuvieron buenos resultados, ya que se obtuvo un sólido amarillo con punto de fusión de 235-236° C, con un IR en el que se observaron

bandas en 1688 cm^{-1} que indican la presencia de cetona, lo que sugiere que la indolenina se hidrolizó durante el experimento.

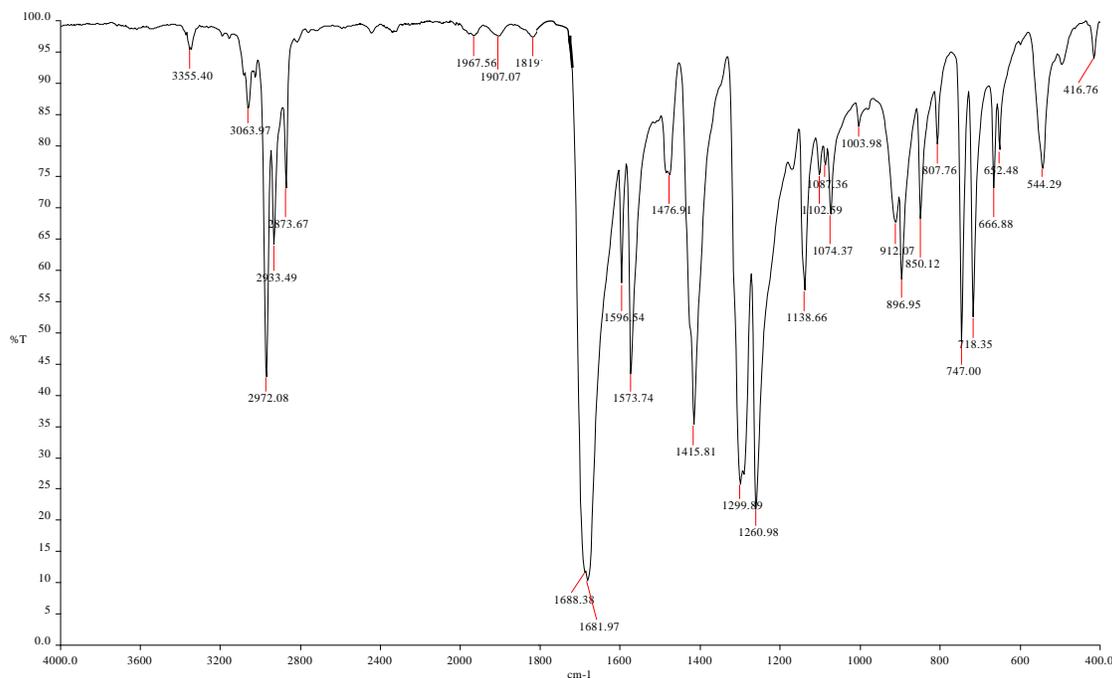


Figura 40: Espectro IR de la cetona obtenida en la oxidación directa de 2,3,3-trimetilindolenina

En un segundo intento, se procedió a la oxidación directa, con 3 equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzoico en diclorometano; se obtuvo un sólido amarillo intenso, que muestra en el IR una banda en 1736 cm^{-1} correspondiente a un éster (espectro 22), que pudo haberse obtenido de la reacción Baeyer-Villiger de la cetona con el exceso de reacción de AMCPB; este producto muestra el siguiente espectro de ^1H RMN, sin embargo no se tiene suficiente información para proponer una estructura (figura 41).

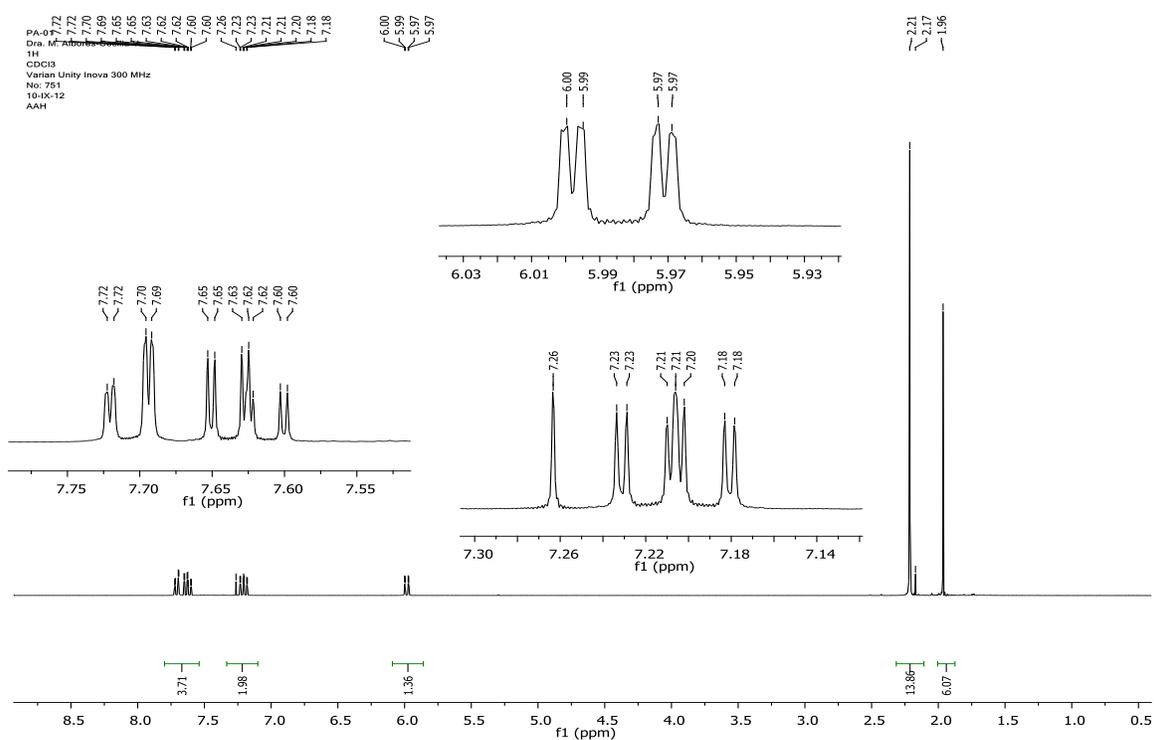


Figura 41: Espectro ^1H RMN de éster obtenido de la oxidación con exceso de AMCPB de 2,3,3,-trimetilindolenina

Se realizaron algunas modificaciones en la temperatura, disolventes y cantidad de AMCPB de la oxidación directa de la indolenina, pero se obtuvieron los mismos resultados.

Finalmente, se siguió la técnica reportada por Letcher [42] para la obtención de nitronas.

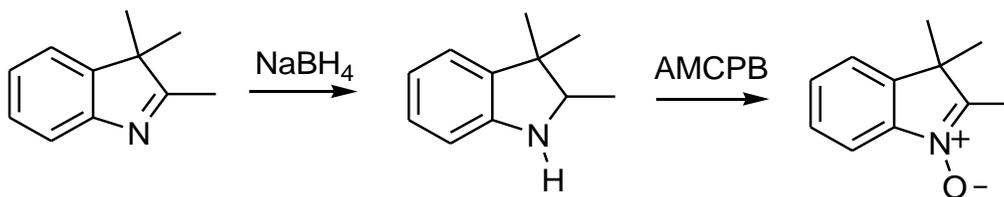


Figura 42: Síntesis de Nitronas

Se redujo la 2,3,3-trimetilindolenina con un equivalente de NaBH₄ en metanol, la reacción se siguió por cromatografía de capa fina, para asegurar la reacción total de la indolenina y evitar la formación de la cetona con el AMCPB, se retiraron las sales de boro formadas, y se evaporó el disolvente, la amina no se purificó ya que en la cromatografía de capa fina sólo se observaba un producto mayoritario. La amina obtenida se oxidó con 3 equivalentes de AMCPB en diclorometano a temperatura ambiente, se filtró el precipitado formado, cuyo punto de fusión fue 142° C, se determinó que se trataba del ácido *meta*-clorobenzoico.

La nitrona se purificó por cromatografía en columna usando hexano: acetato de etilo en iguales proporciones como eluyente[41], de esta manera se separaba mejor el producto y no se necesita una gran cantidad de eluyente. La evaporación del disolvente se realizó en el evaporador rotatorio, a temperatura ambiente y 5 mmHg de presión, ya que al calentar se formaban otros productos, también se cubrió inmediatamente de la luz.

Se obtuvo la nitrona de 2,3,3-trimetilindolina como un aceite rojizo, con un rendimiento del 68%, con punto de ebullición de 224-225° C. Se caracterizó por IR, ¹H RMN y espectrometría de masas.

En resonancia se pueden ver bandas semejantes al espectro de la 2,3,3-trimetilindolenina **1a**, pero ligeramente desplazadas por la presencia del oxígeno. En 1.40 ppm presenta una señal que integra para los 6H de los metilos en posición 3 y en 2.31 ppm una que integra para 3H del metilo en posición 2; de los protones aromáticos se observa una señal múltiple en 7.43 ppm que integra para 3H y un doble de dobles en 7.78 ppm con J=6 Hz y 3Hz que integra para 1H (espectro 14).

En IR se observa la banda correspondiente al enlace N→O en 1381 cm⁻¹. El patrón de fragmentación de la espectrometría de masas muestra el ion molecular en 176 m/z, el pico base en 160 m/z, por la pérdida del oxígeno y fragmentos en 145, 117, 91 y 77 m/z, como el patrón de fragmentación de la indolina.

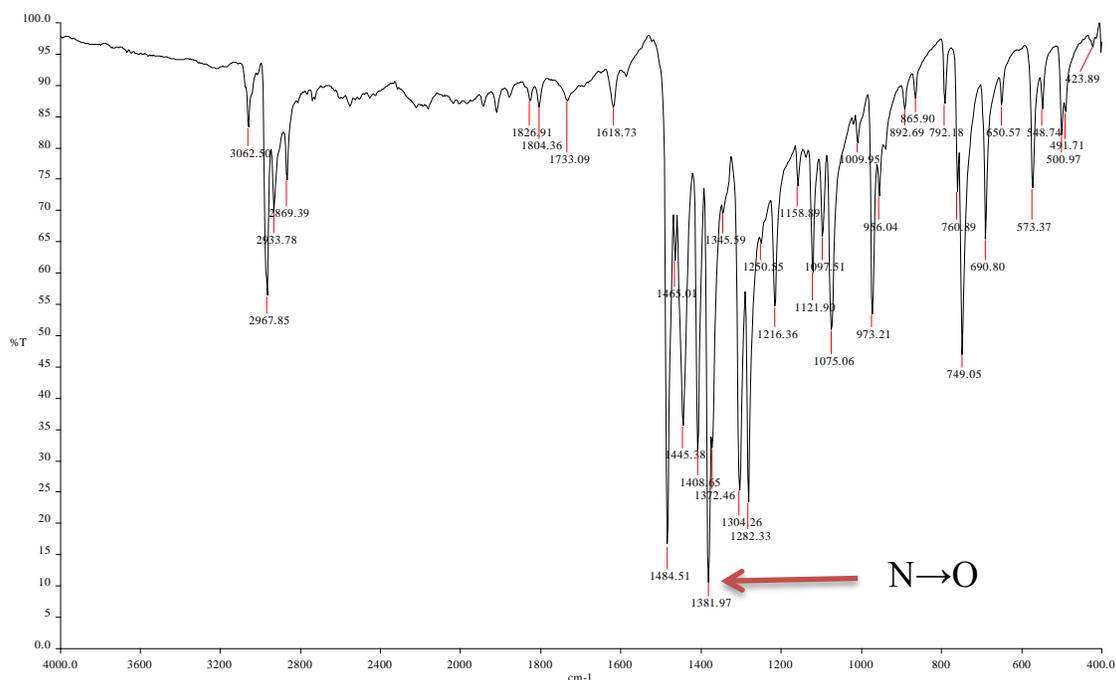


Figura 43: Espectro de IR de 2,3,3-trimetilindolenina N-óxido (nitrona)

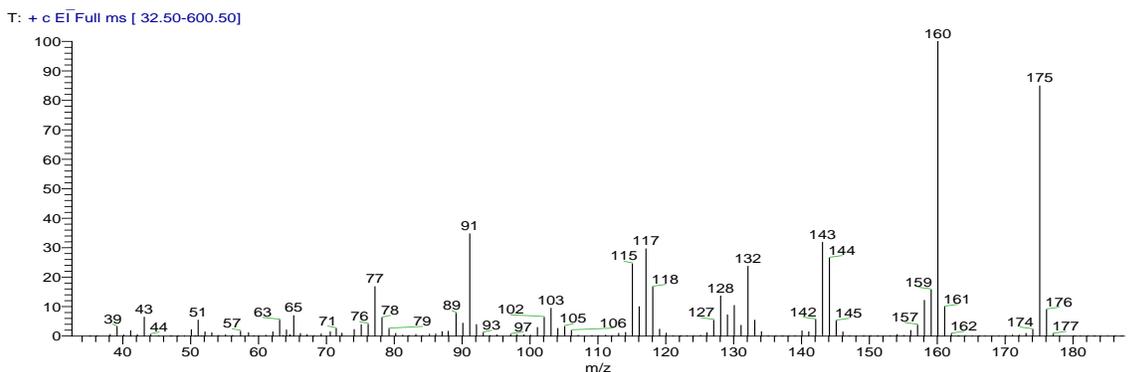


Figura 44: Espectro de masas de 2, 3,3-trimetilindolenina N-óxido

4.4 Síntesis de nitroxidos

Debido a la fácil descomposición de la nitrona, no es posible almacenarla por mucho tiempo, por lo que la adición nucleofílica se realizó casi de inmediato, cubriéndola de la luz.

La nitrona se hizo reaccionar con bromuro de etilmagnesio en tolueno, se obtuvo la hidroxilamina correspondiente, que sin aislar se oxidó directamente con aire en presencia de acetato de cobre y trietilamina en metanol seco.

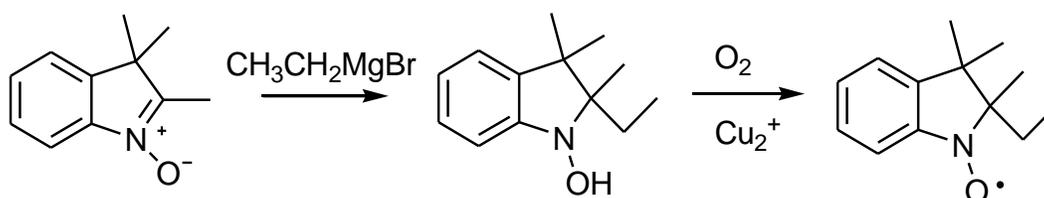


Figura 45: Síntesis de nitroxidos a partir de nitronas

Se modificó la técnica descrita por Benoit [32], cambiando el hidróxido de amonio por trietilamina como base para evitar la humedad, ya que la nitrona se hidroliza fácilmente.

Después de la purificación se obtuvo el nitroxido de 2-etil-2, 3,3-trimetilindolina **5a** como un aceite amarillo, con un rendimiento del 59%, presenta una señal en 1366 cm^{-1} por la vibración del enlace N-O (figura 46). Rassat [64] describió que en el infrarrojo los radicales nitroxidos muestran una absorción entre 1310 y 1370 cm^{-1} por la vibración del enlace N-O.

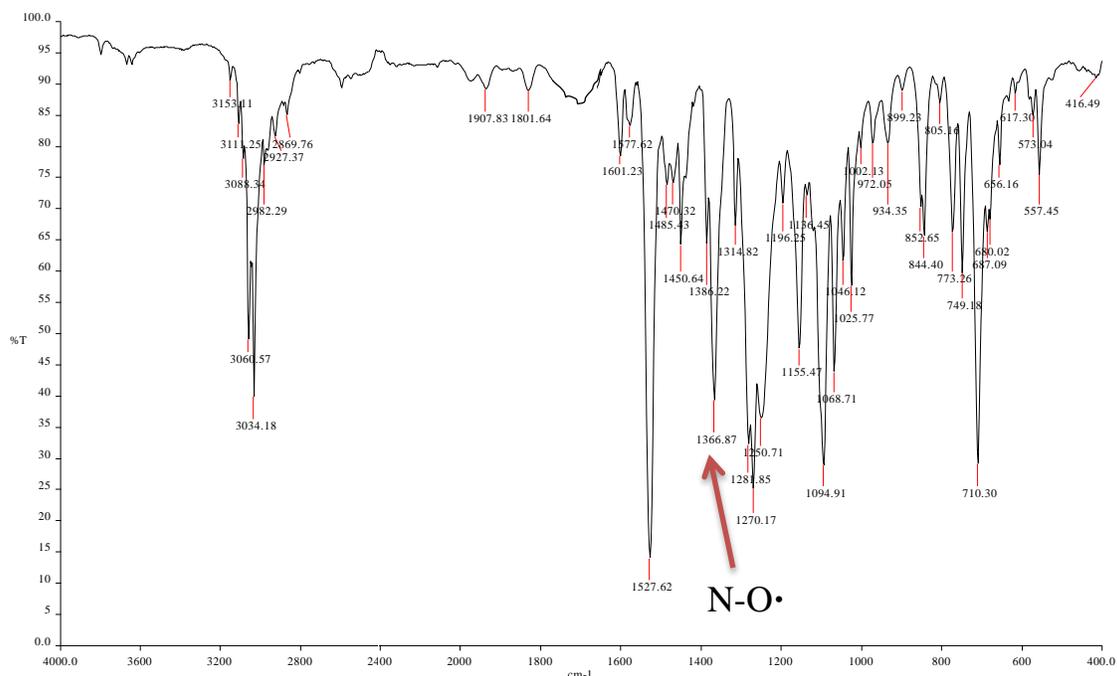
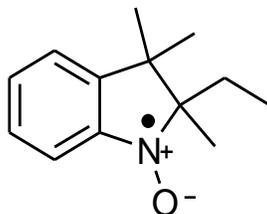


Figura 46: Espectro de IR del nitróxido de 2-etil-2,3,3-trimetilindolina

En espectrometría de masa presenta un ion molecular en 206 m/z y un pico base en 190 m/z por la pérdida del oxígeno, también se observan los fragmentos de 160, 145, 116, 104, y 77 m/z como el patrón de la indolenina (espectro 17).

El espectro de resonancia paramagnética electrónica presenta un triplete característico de los nitróxidos con constantes de acoplamiento de $A^N=14.39$ G, un parámetro $g= 2.0052$ y un distancia del primer máximo al último mínimo de 28.79 G (figura 47), lo que nos indica que se trata de un radical libre sobre nitrógeno.



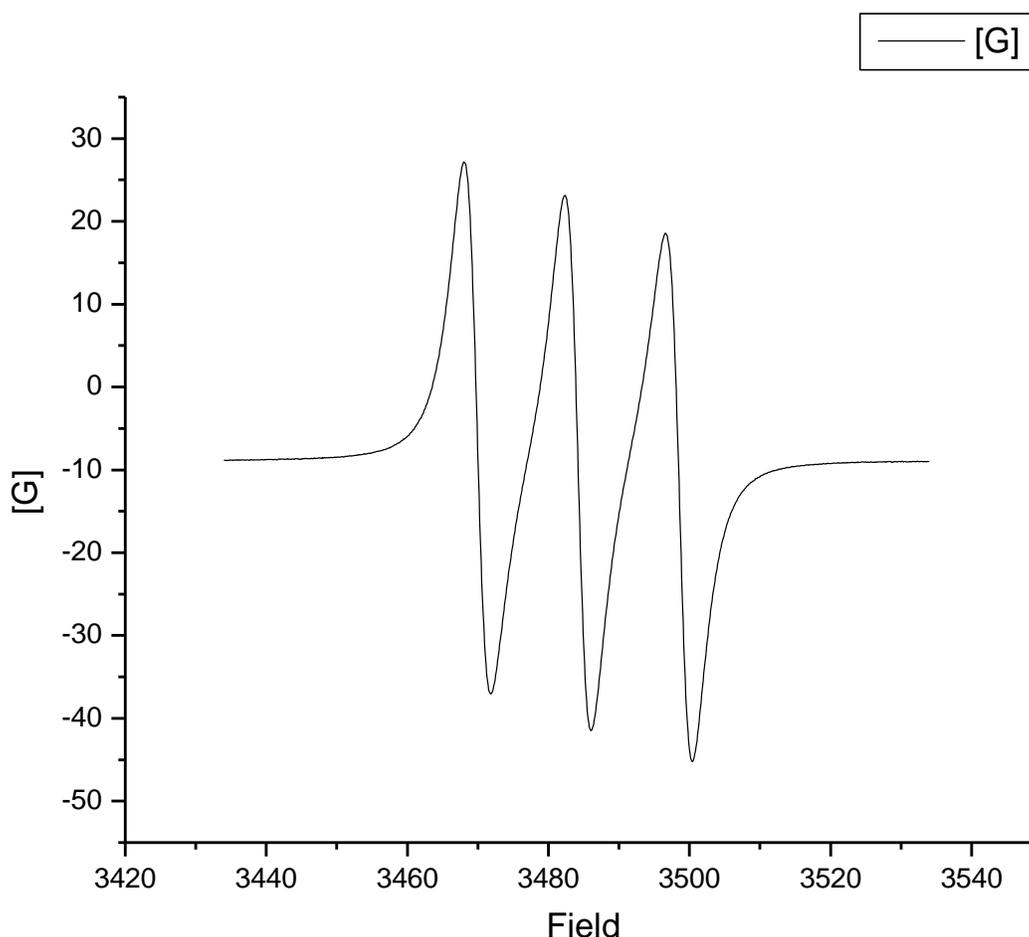


Figura 47: Espectro EPR del nitróxido de 2-etil-2,3,3-trimetilindolina

Una vez que se obtuvieron resultados positivos con la indolina **1a**, se realizó la oxidación de las indolinas con ácido *meta*-cloroperbenzoico en cloroformo, para obtener los nitróxidos correspondientes.

La 2,2-difenil-3,3-dimetilindolina y la 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina se oxidaron con 3 equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzoico por 3 h en cloroformo, no se obtuvieron los nitróxidos correspondientes, se obtuvo sólidos amarillos con espectros de masas con un ion molecular de 238 m/z y un pico base de 222 m/z. Berti [64] informó que los nitróxidos

indolínicos a temperatura ambiente en presencia de perácidos orgánicos forman nitronas; por lo que al formarse los nitróxidos **5b** y **5c** (página 39), posiblemente reaccionaron con el exceso de ácido *meta*-cloroperbenzoico perdiendo un sustituyente y formaron las nitronas correspondientes.

OT8949_1 #672 RT: 15.51 AV: 1 SB: 52 17.47-18.64 NL: 3.77E7
T: + c EI Full ms [32.50-600.50]

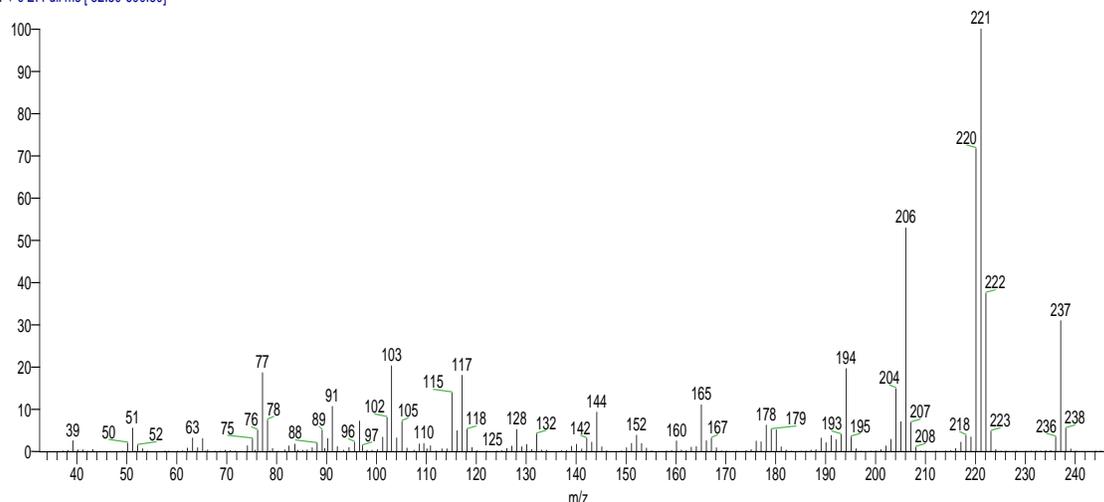


Figura 48: Espectro de masas de la oxidación de 2,2-difenil-3,3-dimetilindolina por 3 h.

Finalmente se oxidó la 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina con ácido *meta*-cloroperbenzoico en cloroformo, reduciendo el tiempo de reacción a 1 h. Se obtuvo el nitróxido de 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina, como un aceite naranja, con rendimiento del 48%.

El nitróxido de 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina presenta una señal en 1367 cm^{-1} , que corresponde al enlace N-O (figura 49), en espectrometría de masas se observa un ion molecular en 266 m/z correspondiente a la masa molecular y un pico base de 249 m/z por la pérdida del oxígeno (espectro 20).

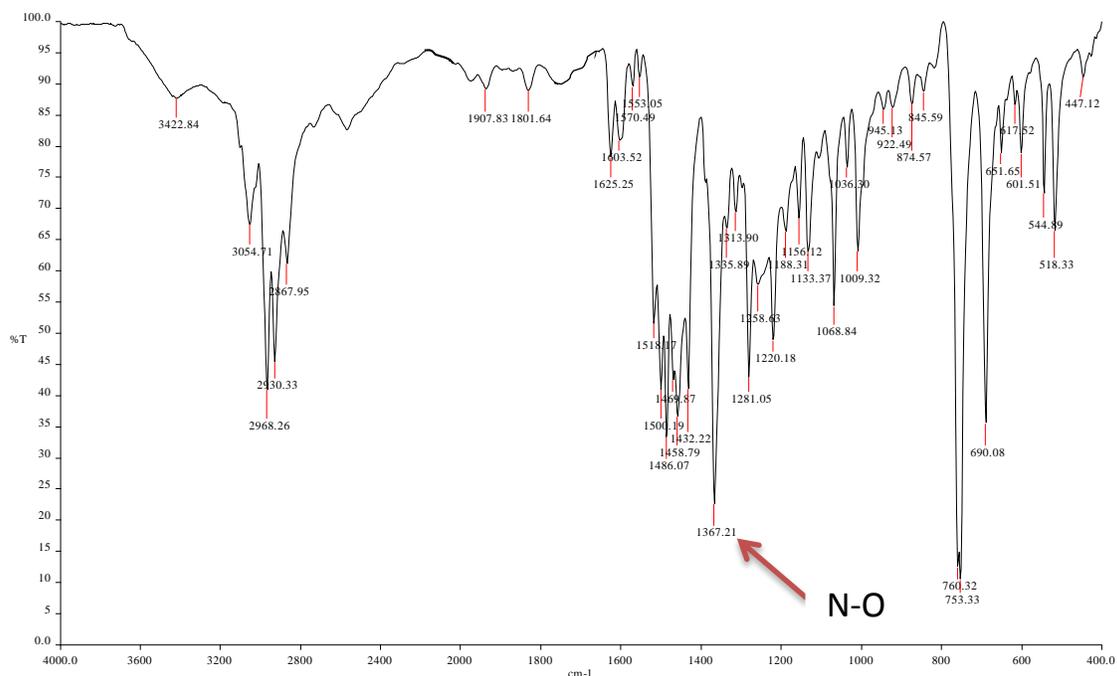
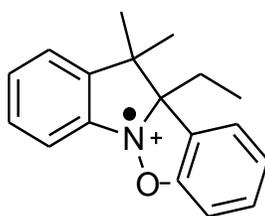


Figura 49: Espectro IR del nitróxido de 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina

El espectro de EPR presenta un triplete característico de los nitróxidos con constantes de acoplamiento de $A^N=14.74$ G, $g= 2.0051$ y un distancia del primer máximo al último mínimo de 30.7782 G (figura 50), lo que nos indica la presencia de un radical libre sobre nitrógeno.



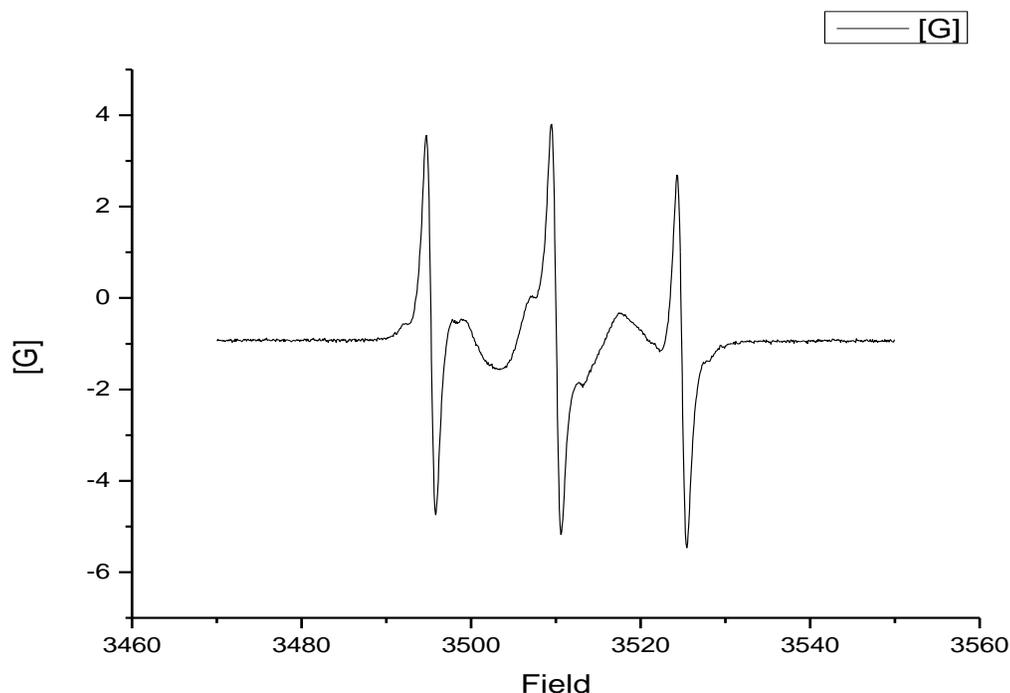


Figura 50: Espectro de EPR nitróxido de 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina

La 2,2-difenil-3,3-dimetilindolina, se oxidó nuevamente con ácido *meta*-cloroperbenzoico por 1.5 h; se obtuvo un sólido amarillo con un espectro de masas con un ion molecular de 238 m/z y un pico base de 222 m/z, que indica la formación de la nitrona derivada de la 2-fenil-3,3 dimetilindolina por la reacción del nitróxido formado con en exceso de AMCPB, por lo que no fue posible obtener **5b** (pag. 34).

Debido al carácter paramagnético de los nitróxidos no es posible observar bandas definidas en ^1H RMN, por lo que no se usó esta técnica para caracterizar los nitróxidos.

Ya que se tiene un centro quiral, se debió obtener los nitróxidos como mezcla de los enantiómeros.

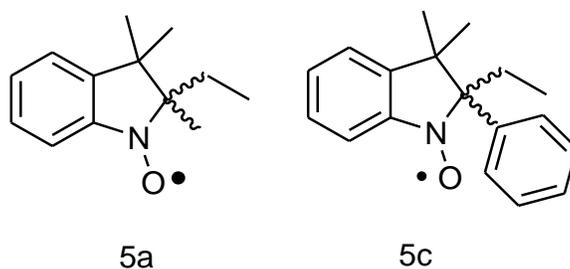


Figura 51: Nitróxidos indolínicos

Las pruebas de caracterización de los nitróxidos se realizaron un mes después de la síntesis, los productos no se descompusieron manteniéndolos en refrigeración, lo que indica que los nitróxidos **5a** y **5c** son estables; sin embargo cuando se mantienen a temperatura ambiente se descomponen a la nitrona; esto se puede ver en la espectrometría de masas acoplado a gases, ya que se observa un producto minoritario que presenta el patrón de fragmentación de la nitrona.

Los nitróxidos obtenidos se probarán como controladores de polimerización radicalica "viviente".

5. Parte Experimental

Todos los reactivos y sílica gel se obtuvieron de Sigma-Aldrich. El THF utilizado en la reacciones de Grignard se secó con sodio metálico usando benzofenona como indicador y se destiló antes de usarse. El tolueno se destiló y se secó con malla molecular. Los puntos de fusión se determinaron con un aparato de Fisher-Johns y no están corregidos. La cromatografía en capa fina se llevó a cabo con placas de sílica gel sobre aluminio. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en un espectrómetro Variant Unity Inova 300 MHz usando CDCl_3 como disolvente. La espectroscopia de infrarrojo se realizó en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum 400 FT-IR/ FT-FIR Spectrometer con accesorio Universal ATR Sampling Perkin Elmer precisely. La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro Thermo-Electron DFS, acoplado a cromatógrafo de gases Thermo-Electron Trace GC Ultra. La espectrometría EPR se realizó en un espectrómetro EPR Bruker Elexsys E-500.

5.1 Síntesis de indoleninas

5.1.1 Síntesis de 2,3,3-trimetilindolenina

En un matraz de 250 mL se colocó 7 mL (71.1 mmol) de fenilhidracina, 8mL (74 mmol) de 3-metil-2-butanona y 11.6558 g (133mmol) de acetato de sodio, se agregó 100 mL de ácido acético glacial; se agitó durante 1 h a temperatura ambiente; transcurrido el tiempo se calentó a reflujo por 20 h manteniendo la agitación. Se dejó enfriar y se eliminó el ácido acético en el evaporador rotatorio a presión reducida (5mmHg). Se agregaron 40 mL de agua y 4 mL del metanol; una vez disuelto el sólido, se vertió en 200 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente con el evaporador rotatorio. EL producto se destiló en un aparato Kugelrohr a presión de 5 mmHg a 82° C.

Aceite amarillo. Rendimiento: 93%. IR (cm^{-1}): 2963, 1576, 1454, 750 (espectro1). ^1H RMN (ppm): 1.30 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 7.19 (td, $J=6.6$ Hz y 0.9 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.53 (dd, $J= 7.3\text{Hz}$ y 1.2 Hz, 1H) (espectro 2). EM (m/z): 159 (M^+ , 79%), 144 (100%), 117 (85%), 103 (60%), 77 (58%) (espectro 3).

5.1.2 Síntesis de 2-fenil-3,3-dimetilindolenina

En un matraz de 100 mL se colocó 4.5 mL (29.92 mmol) de isobutirofenona y 0.2 g de ácido *para*-toluensulfónico en 40 mL de tolueno seco. Se agitó y se agregó gota a gota 3 mL (30.5 mmol) de fenilhidrazina; se colocó una trampa Dean Stark, se calentó a reflujo por 20 h. Transcurrido el tiempo, se evaporó el tolueno, se agregó 50 mL de ácido acético glacial, y se calentó a reflujo por 20 h. Al enfriarse se basificó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo con diclorometano; la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó por columna de sílica gel usando como eluyente hexano: acetato de etilo 90:10.

Aceite naranja. P. eb: 224-225 a 580 mmHg. Rendimiento 63%. IR (cm^{-1}): 3058, 2964, 1520, 1453, 1386, 749 (espectro 4). ^1H RMN (ppm): 1.59 (s, 6H), 7.26 (td, $J=6$ Hz y 2.7 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (m,3H), 7.70 (d, $J=6$ hz), 8.14 (m, 2H) (espectro 5). EM (m/z): 221 (M^+ , 100%), 144 (70%), 144 (30%), 117 (58%), 103 (65%), 77 (68%) (espectro 6).

5.1.2.1 Síntesis de cloruro de isobutirilo

Se obtuvo mediante la técnica descrita por Vogel [62]. En un matraz de dos bocas, equipado con un refrigerante conectado a una trampa de sosa; y un embudo de adición, se colocó 22.5 mL (308 mmol) de cloruro de tionilo, se calentó en baño de agua mientras se adicionó por el embudo de adición 23 mL (240 mmol) de ácido isobutírico por 45 minutos. Terminada la adición, se calentó por 40 minutos en baño de agua. Se montó el aparato de destilación, y se colectó la fracción entre 70°-110° C. Finalmente se purificó por destilación fraccionada. P. eb: 80°C. Rendimiento: 83%

Datos espectroscópicos de la literatura [66]: IR (cm^{-1}): 2984, 1770, 1707, 1460, 965, 944, 686. ^1H RMN (ppm): 1.31 (d, 6H), 2.97 (Hept, 1H). EM (m/z): 71 (M^+ , 35%), 43 (100%).

5.1.2.2 Síntesis de 2-metil-1-fenil-1-propanona

Se obtuvo mediante la técnica descrita por Vogel [62]. En un matraz de dos bocas, equipado con un refrigerante con una salida a un vaso con agua, para disolver el HCl desprendido; se colocó 10 g (7.4 mmol) de cloruro de aluminio en 18 mL de benceno anhidro. Se agitó y se agregó gota a gota 12 g de cloruro de isobutirilo. Terminada la adición se calentó la mezcla durante 30 minutos. Se dejó enfriar y la mezcla de reacción se vertió en 300 mL de agua mientras se agitaba vigorosamente. La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución de hidróxido de sodio al 10%. Se retiró el benceno en el evaporador rotatorio y la isobutirofenona se destiló en un aparato Kugelrohr a una presión 5 mmHg a 70° C. Aceite incoloro. Rendimiento: 76%. IR (cm^{-1}): 2972, 2873, 1710, 1222.

5.2 Síntesis de indolinas. Procedimiento general para la adición de reactivos de Grignard a la 2-fenil-3,3-dimetilindolenina

En un matraz seco provisto con un refrigerante y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.4 g (16 mmol) de virutas de magnesio con un cristal de yodo en 3 mL de THF seco. Se adicionó 16 mmol del bromuro de alquilo o arilo correspondiente en THF y se agitó hasta que el magnesio reaccionó por completo, obteniéndose el reactivo de Grignard correspondiente.

En otro matraz seco se colocó 1 g (4.52 mmol) de 2-fenil-3,3-dimetilindolenina en THF seco cubierto de la luz, se inyectó el reactivo de Grignard correspondiente, se agitó por 3 h, la reacción se siguió cada media hora por cromatografía de capa fina, usando como eluyente hexano: acetato de etilo 80:20. Se vertió la mezcla de reacción en 100 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente hexano: acetato de etilo 80:20.

2,2-difenil-3,3-dimetilindolina: Grignard con 2 mL (16 mmol) de bromobenceno. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 43%. P.f= 83-84° C. IR (cm^{-1}): 3336, 2961, 1451, 1383 (espectro 7). ^1H RMN (ppm): 1.43 (s, 6H), 6.77 (dd, $J=6$ Hz y 1.5 Hz, 1H), 7.27 (td, $J=6$ Hz y 1.5 Hz, 1H), 7.34 (td, $J=6$ y 1.5, 1H), 7.50 (dd, $J=6$ y 3 Hz, 1H), 7.61 (m, 6H), 7.78 (m, 4H) (espectro 8). EM (m/z): 299 (M^+ , 36%), 222 (100%), 144 (30%), 117 (60%), 103 (64%), 77 (65%) (espectro 9).

2-fenil-2-etil-3,3-dimetilindolina: Grignard con 1.2 mL (16 mmol) de bromoetano. Cristales naranja. Rendimiento: 47%. P.f= 70-71° C. IR (cm⁻¹): 3365, 2960,1607, 1482,1257 (espectro 10). ¹H RMN (ppm): 0.87 (t, J=9 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.70 (c, J= 6 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=6 Hz y 1.5 Hz, 1H), 6.78 (td, J=6 Hz y 1.5 Hz, 1H), 7.20 (td, J=6 Hz y 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=4.5 Hz y 1.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.55 (m, 2H) (espectro 11). EM (m/z): 251 (M+, 10%), 179 (100%), 144 (30%), 117 (60%), 103 (64%), 77(65%) (espectro 12).

5.3 Síntesis del N-óxido de 2, 3,3-trimetilindolina (nitrona)

En un matraz de 100 mL cubierto de la luz, se colocó 1 g (6.28 mmol) de indolenina en 20 mL de metanol, se adicionó 0.237 g de borohidruro de sodio y se agitó por 3 h. El metanol se evaporó a presión reducida de 5 mmHg sin calentar, se agregó diclorometano y se filtraron las sales de boro. La mezcla sin purificar, se colocó en un matraz en baño de hielo a 0° C y se agregó lentamente 3.5 g (18.84 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico Se dejó en agitación bajo atmosfera de nitrógeno por 3h al término de las cuales se filtró el ácido *meta*-clorobenzoico. Se basificó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente acetato de etilo: hexano 1:1.

Aceite rojizo. P. eb: 224-225° C a 580 mmHg. Rendimiento: 68 %. IR (cm⁻¹): 2967, 1484, 1381, 748 (espectro 13). ¹H RMN (ppm): 1.40 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 7.43 (m,3H), 7.78 (dd, J=6 Hz y 3 Hz, 1H) (espectro 14). EM (m/z): 175 (M+, 85%), 160 (100%), 144 (30%), 117 (35%), 91 (40%), 77(20%) (espectro 15).

5.4 Síntesis de nitróxidos

5.4.1 Síntesis del nitróxido de 2-etil-2,3,3-trimetilindolina

En un matraz seco equipado con un refrigerante y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.4 g (17 mmol) de virutas de magnesio con un cristal de yodo en 5 mL de THF seco. Se adicionó poco a poco 2.7 mL (17 mmol) de bromuro de etilo en 5 mL de THF, se agitó hasta que el magnesio reaccionó por completo.

En otro matraz seco y cubierto de la luz, se colocó 1 g (5.714 mmol) del N-óxido de 2,3,3-trimetilindolina (nitrona) en 15 mL de tolueno, se burbujeó nitrógeno y se selló con un septum, se adicionó gota a gota el reactivo de Grignard y se agitó por 3 h.

Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se vertió en 50 mL de solución saturada de NH_4Cl . Se extrajo con diclorometano y se evaporó el disolvente.

Para formar el radical, se modificó la técnica descrita por Benoit [20], la hidroxilamina sin purificar, se colocó en un matraz kitasato con 20 mL de metanol seco, 2 mL trietilamina y 0.2 mg de acetato de cobre, se burbujeó aire seco a través de una trampa de CaCl_2 anhidro, por 20 minutos. El disolvente se evaporó, se agregó 30 mL de solución saturada de bisulfito de sodio, se extrajo con éter etílico. La fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente hexano: acetato de etilo 95:5.

Aceite amarillo. Rendimiento 59%. IR (cm^{-1}): 3060, 2982, 1527, 1366, 710 (espectro 16). EM (m/z): 206 (M^+ , 10%), 160 (50%), 190 (100%), 145 (95%), 116 (30%), 77 (20%) (espectro 17).

5.4.2 Síntesis del nitróxido de 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina

En un matraz bola cubierto de la luz, se colocó 0.5 g (1.99 mmol) de 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolenina en 5 mL de cloroformo, se agregó lentamente 0.52 g (2.98 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico a 0° C. Terminada la adición, se agitó por 1 h a temperatura ambiente, la reacción se siguió cada 15 minutos por cromatografía de capa fina, usando como eluyente hexano: acetato de etilo 80:20. El disolvente se evaporó, la mezcla se disolvió en diclorometano y se enfrió en baño de hielo, se filtró el ácido *meta*-clorobenzoico. Se agregó bicarbonato de sodio para neutralizar el ácido que quedó en la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó y se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente hexano: acetato de etilo 80:20 como eluyente.

Aceite café. Rendimiento 48%. IR (cm⁻¹): 3422, 3054, 2962, 1486, 1367, 760 (espectro 19). EM (m/z): 266 (M+, 30%), 249 (100%), 173 (80%), 145 (60%), 104 (30%), 91 (30%), 77 (35%) (espectro 20).

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Con este trabajo se concluyó que es posible sintetizar el Nitróxido 2-etil-2-difenil-3,3-dimetilindolínico mediante la oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico de indolinas tetrasustituídas. Un tiempo corto de reacción entre la indolina tetrasustituída y ácido *meta*-cloroperbenzoico, evita la formación de nitronas, formando sólo el nitróxido indolínico correspondiente, aunque con bajos rendimientos.

Es posible sintetizar el Nitróxido de 2-etil-2,3,3-trimetilindolina por la adición nucleofílica de reactivos de Grignard en nitronas indolínicas trisustituídas, para la posterior oxidación con aire de la hidroxilamina formada.

La síntesis de indoleninas se lleva a cabo mediante una modificación de la síntesis de Fisher para indoles, sin embargo con sustituyentes voluminosos es necesario aislar la fenilhidrazona, para después ciclar; mientras que con sustituyentes pequeños como el metilo no es necesario aislar la hidrazona.

La adición de reactivos de Grignard a indoleninas es posible sólo cuando no poseen H en el C unido a la posición 2 de la indolenina; la presencia de H inhibe la adición nucleofílica debido a la tautomería imina-enamina.

La oxidación directa de indoleninas trisustituídas con ácido *meta*-cloroperbenzoico no forma las nitronas esperadas, sino que se obtienen cetonas, productos de la hidrólisis de las indoleninas; se logró obtener las nitronas mediante la oxidación de las aminas secundarias, obtenidas de la reducción de las indoleninas.

Los nitróxidos obtenidos se probaran como controladores de polimerización radicalica "viviente".

Es conveniente hacer un estudio de modelación molecular para establecer la constante de disociación de las alcoxiaminas derivadas de estos nitróxidos antes de emplearlos como controladores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuatepotzo, Rubén. Tesis: "Nitroxidos de tipo azobutano. Síntesis, relaciones estructura reactividad y efectos sobre el control de polimerización "viviente" por radicales libres." Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, 2005.
2. Szwarc, M. *Nature*. **1956**, 178, 1168-1169.
3. López, Bruno. Tesis: Síntesis de nuevos copolímeros "injetados" vía polimerización por radicalica "viviente"/controlada mediada por nitroxidos. Posgrado ciencias químicas. UNAM, 2006.
4. Becerril, Fabiola. Tesis: Síntesis de nuevas alcoxiaminas y alcoxiiiminas para el control de polimerización "viviente" por radicales libres. Facultad de Química. UNAM. 2004.
5. ACS Symposium Serie. Controlled/Living Radical Polymerization: Progress in ATRP, NMP, and RAFT. Chapter 1: Comparison and Classification of Controlled/Living Radical Polymerizations.
6. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, M. *Macromolecules*. **1996**, 28, 1721-1723.
7. Matyjaszewski, K. Wang, J. *J. Am. Chem. SOC.* **1995**, 117, 5614-5615.
8. Matyjaszewski, K. Coca, S. *Macromolecules*. **1997**, 30, 7348-7350.
9. a) Burdynska, J. Cho, H. Mueller, L. Matyjaszewski, K. *Macromolecules*. **2010**, 43, 9227-9229. b) Kwon Oh, J. Min, M. Matyjaszewski, K. *Macromolecules*. **2006**, 39, 3161-3167. c) Plichta, A. Wenwen Li. Matyjaszewski, K. *Macromolecules*. **2009**, 42, 2330-2332. d) Elsen, A. Nicola, R. Matyjaszewski, K.

- Macromolecules*. **2011**, 44, 1752–1754. e) Tsarevsky, N. Braunecker, W. Brooks, S. Matyjaszewski, K. *Macromolecules*. **2006**, 39, 6817–6824.
10. a) Chiefari, J. Moad, G. Rizzardo, E. *Macromolecules*. **1998**, 31, 5559–5562. b) Rizzardo, E. Hawthorne, D. *Macromolecules*. **1999**, 32, 5457–5459.
11. a) Rizzardo, E.; Solomon, D. U.S. Pat. 4,581,429, 1986. b) Rizzardo, E.; Solomon, D. *Aust. J. Chem.* **2012**, 65, 945–969.
12. Fischer, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3581–3610
13. a) Greszta, D. Matyjaszewski, K. *Macromolecules*. **1996**, 29, 7661–7670. b) Jieai Li. Zhengbiao, Z. Zhenping, C. *Polym, bull*, 2010, 64, 1–13.
14. George, M. Veregin, R. Kazmaier, P. Hamer, G. *Macromolecules*. **1993**, 26, 2987–2988.
15. Cuatepotzo, R. Albores, M. Saldivar, E. Becerril, F. *Polymer*. **2004**, 45, 815–824. b) Amorati, R. Lucarini, M. Mugnaini, V. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1747–1754.
16. Keana, J. *Chem Rev.* **1978**, 78, 37–64. 14.
17. Hodgson, J. Coote, M. *Macromolecules*. **2010**, 43, 3728–3743
18. Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem.* **2011**, 50, 5034–5068.
19. a) Ratera, I. Veciana. *J. Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 303–349. b) Lahti, P. M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2011**, 45, 93–169.
20. a) Reginsson, G. W.; Schiemann, O. *J. Biochem.* **2011**, 434, 353–363. (b) Burks, S. R.; Makowsky, M. A.; Yaffe, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4737–4741. c) Ohnishi, S. *J. Am. Soc.* **1965**, 87, 2293.
21. Moad, G. Rizzardo, E. *Macromolecules*. **1995**, 28, 8722–8728.

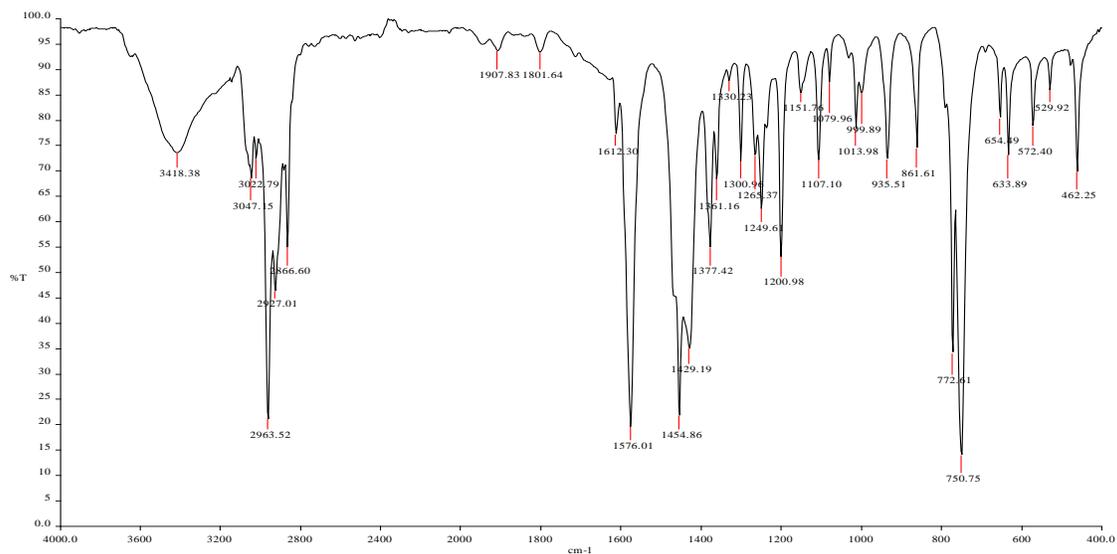
22. Mercier, C. Lutz, J. Marque, S. Le Moigne, F. Tordo, P. Fischer, H. ACS Symposium Serie. Controlled/Living Radical Polymerization: Progress in ATRP, NMP, and RAFT. Chapter 8: Use of Phosphonylated Nitroxides and Alkoxyamines in Controlled/"Living" Radical Polymerization. 108-122.
23. Kazmaier, P. Moffat, K. George, M. Veregin, R. Hamer, G. *Macromolecules*. **1995**, 28, 1841-1846.
24. Sobek, J. Martschke, R. Fisher, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2849-2857.
25. Marsal, P. Roche, M. Tordo, P. Saint Claire. *J. Phys. Chem.* **1999**, 103, 2899-2905.
26. Le Mercier, C. Acerbis, S. Bertin, D. Chauvin, F. Le Moigne, F. Fisher, H. Tordo, P. *Macromol. Sympo.* **2002**, 182, 225-247.
27. Moad, G. Solomon, D. Johns, S. Willing, R. *Macromolecules*. **1982**, 15, 1188-1191.
28. Keoshkerian, B.; Georges, M. K.; Quinlan, M. *Macromolecules*. **1998**, 31, 7559.
29. Matyjaszewski, K.; Gaynor, S.; Greszta, D. *Macromol. Symp.* **1995**, 95, 217.
30. Chong, Y. K.; Ercole, F.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules*. **1999**, 32, 6895.
31. Benoit, D.; Grimaldi, S.; Robin, S.; Finet, J. P.; Tordo, P.; Gnanou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5929-5939.
32. Benoit, D. Chaplinski, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3904-3920.
33. Hawker, C. Bosman, A. Harth, E. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3661-3688.
34. a) Kazmaier, P. Moffat, K. Georges, M. Veregin, R. Hamer, G. *Macromolecules*. **1995**, 28, 1841-1846. b) Rutger D. Puts and Dotsevi Y. Sogah, *Macromolecules*. **1996**, 29, 3323-3325.

- c) Trimble, A. Sherman, O. *Polym. Prepr.* (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem). **1997**, 38,731. d) Puts, R. Nicholas, P. Milam, J. *Polym. Prepr.* (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem). **1999**, 40, 323.
35. Sciannamea, V. Detrembleur, C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1104-1126.
36. a) Lee, T. Keana, J. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3237-3241. b) Joseph T. Paletta, P. Pink, M. Foley, B. *Organic letters.* **2012**, 14, 5322-5325. c) Rebecca Braslau and Vladimir Chaplinski. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9857-9864.
37. Döpp, D. Greci, L. *Chem Ber.* **1983**, 116, 2049-2057.
38. Grimaldi, S. Finet, J. *Macromolecules.* **2000**, 33, 1141-1147.
39. Hamer, J. Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 473-495.
40. a) Cicchi, S. Corsi, M. Goti, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7243-7245. b) Robert W. Murray, D. Megh, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2954-2957.
41. Murahashi, S. Mitsui, H. Shiota, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736-1744.
42. Letcher, R. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1.* **1993**, 939-9044.
43. Splitter, J. Calvin, M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3427-3436.
44. a) John F. Keana, Terry D. Lee, Edward M. Bernard. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3052-3053. b) Schellenberg, K. McLean, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1077-1079. c) Huffman, R. Bruice, T. *J. Am. Chem. Soc. 1.* **1967**, 6243-6251.
45. Kulawiak-Gałaska, D. Woźniak, M. Greci, L. *Acta Biochimica Polonica.* **2002**, 49, 43-49.
46. a) Rodríguez. J.G., Urrutía, A., *Tetrahedron.* **1998**, 54, 15613. b) Fernández, F., García-Mera, X., Rodríguez, G., Urrutía, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1006. c) Rodríguez. J.G., Urrutía, A., Lafuente., A. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38,

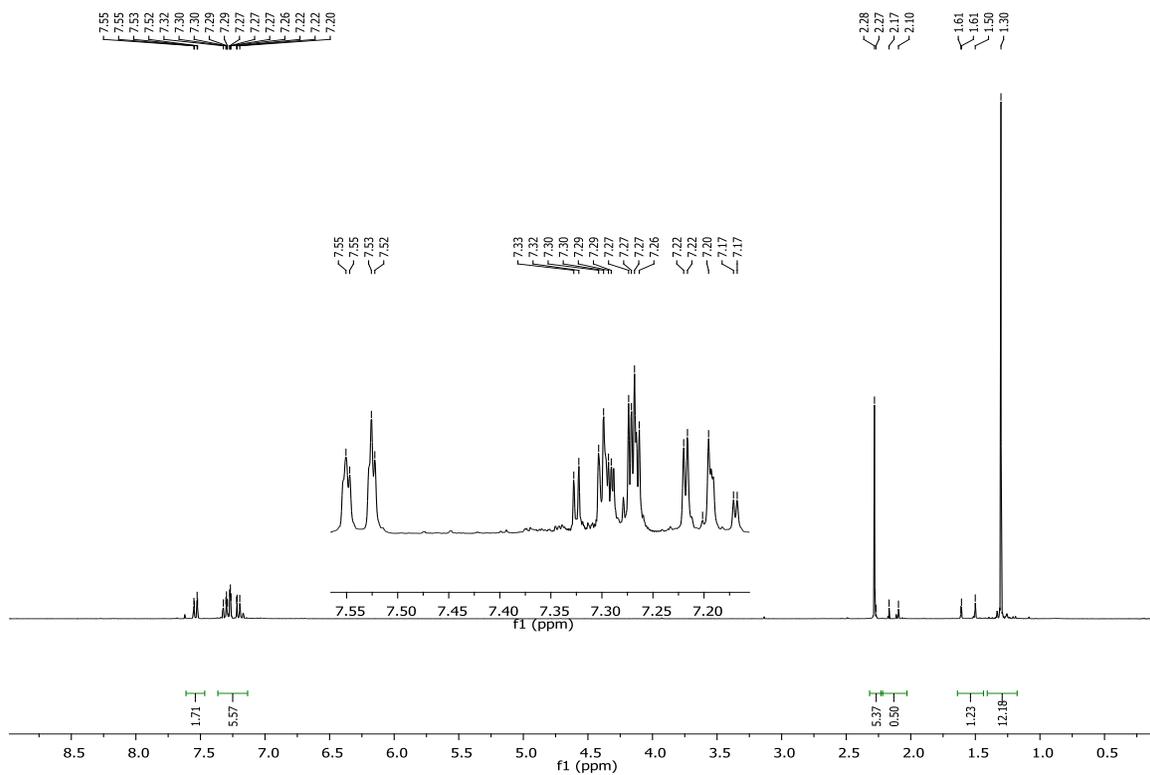
1191. d) Rodríguez, G., Benito, Y., Temprano, F. *Chemistry Letters*. **1985**, 427-428. e) Rodríguez, G.J., Urrutía, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1995**, 665.
47. Zhiheng He, Huanrong Li, and Zhiping Li. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4636-4639.
48. a) Dufour, M. Gramain, C. Husson, H. Troint, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5483-5490. b) Subramaniam, G. Kam, T. *Helvetica Chimica*. **2008**, 91, 930-937.
49. Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 373-401.
50. Nakazaki, M. *Bull. Chem. Soc. Japan*. **1959**, 32, 838-840.
51. Evans, F. Lyle, G., Watkins, J. Lyle, R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1553-1557.
52. Boido, C. Boido, V. Novelli, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, 35, 853-858.
53. Roxburgh, C. Sammes, P. Abdullah, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4951-4960.
54. Prostota, Y. Coelho, J. Pina, J. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. **2010**, 216, 59-65.
55. Kappe, T. Frühwirth, F. Roschger, P. Jocham, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 391-397.
56. Terpetschnig, E. Szmacinski, H. *Analytical Biochemistry*. **1994**, 217, 197-204.
57. Zimmermann, T. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1571-1574.
58. Zimmermann, T. Brede, O. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 103-108.
59. Hasanzadeha K. Jouleb J. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, 43, 1591-1595.
60. Kappe, T. Roschger, P. Schuiki, B. Stadlbauer, W. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 297-302.

61. Brown, D. Lindquist, M. Mahon, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1997**, 2337-2343.
62. Vogel, A. *Text-Book of Practical Organic Chemistry.* **1991**, Ed. Longmans, 548-549.
63. Tommasi, G. Bruni, P. Greci, L. *J. Chem. Perkin. Trans 2.* **1999**, 2123-2128.
64. Morat, C. Rassat, A. *Tetrahedron.* **1971**, 28, 735-740.
65. Berti, C. Colonna, M. *Tetrahedron.* **1977**, 33, 2321-2327.
66. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). *Spectral Database for Organic Compounds SDBS.* [en línea]. Japón. [fecha de consulta: 3 de febrero de 2013]. Disponible desde: http://sdb.sriodb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi

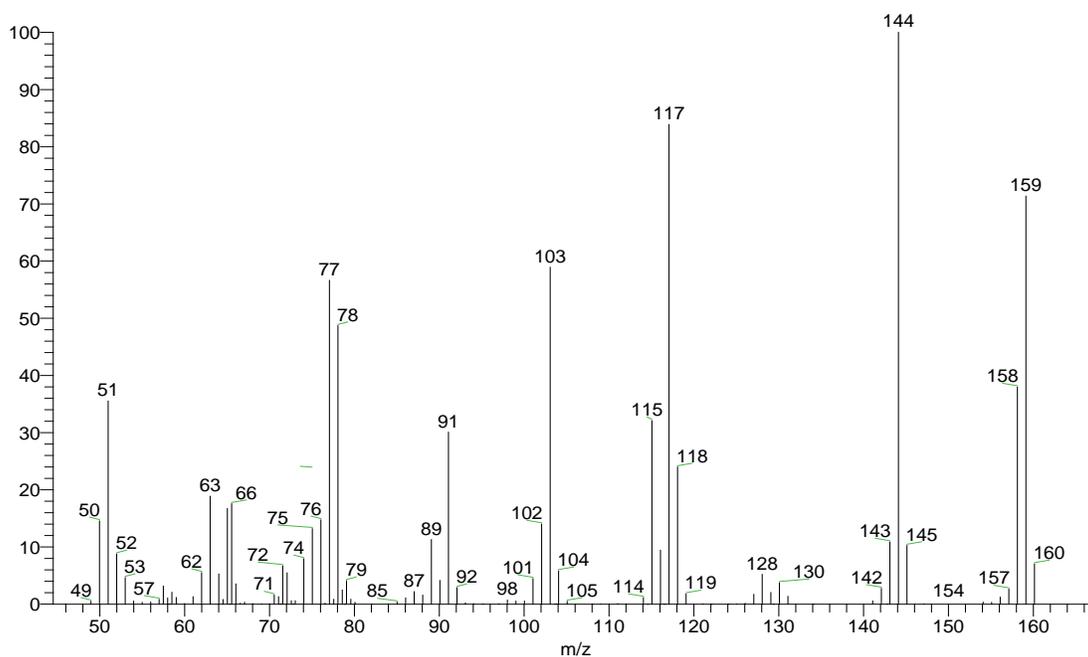
Apéndice: Espectros de IR, ¹H RMN y masas



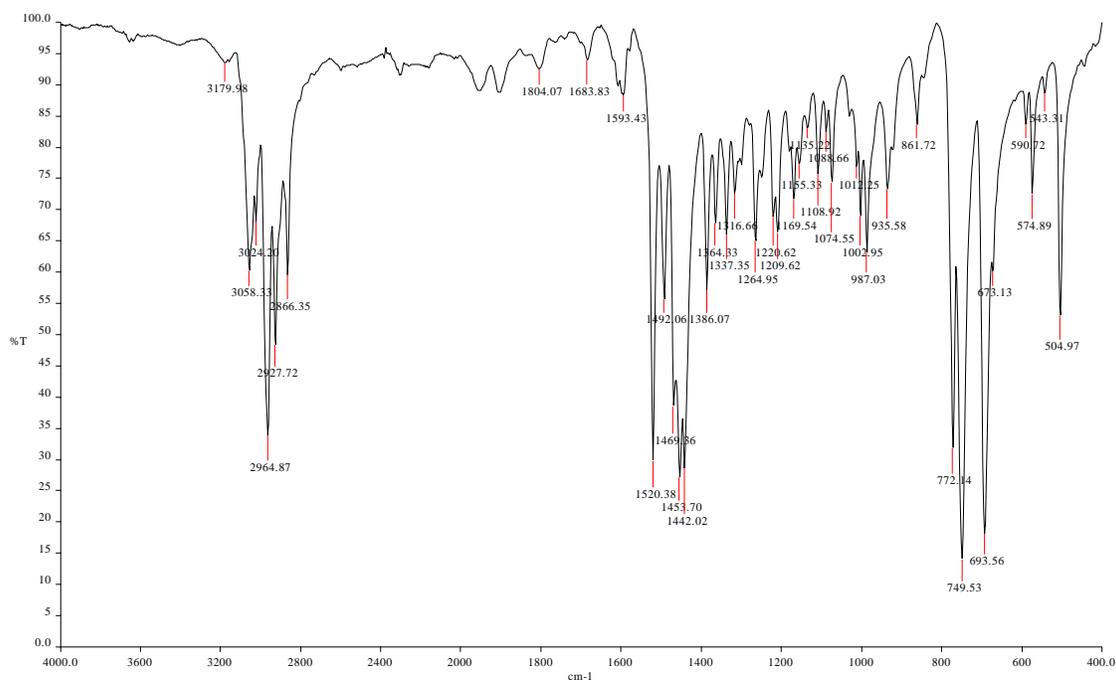
Espectro 1: Espectro de IR 2,3,3-trimetilindolenina



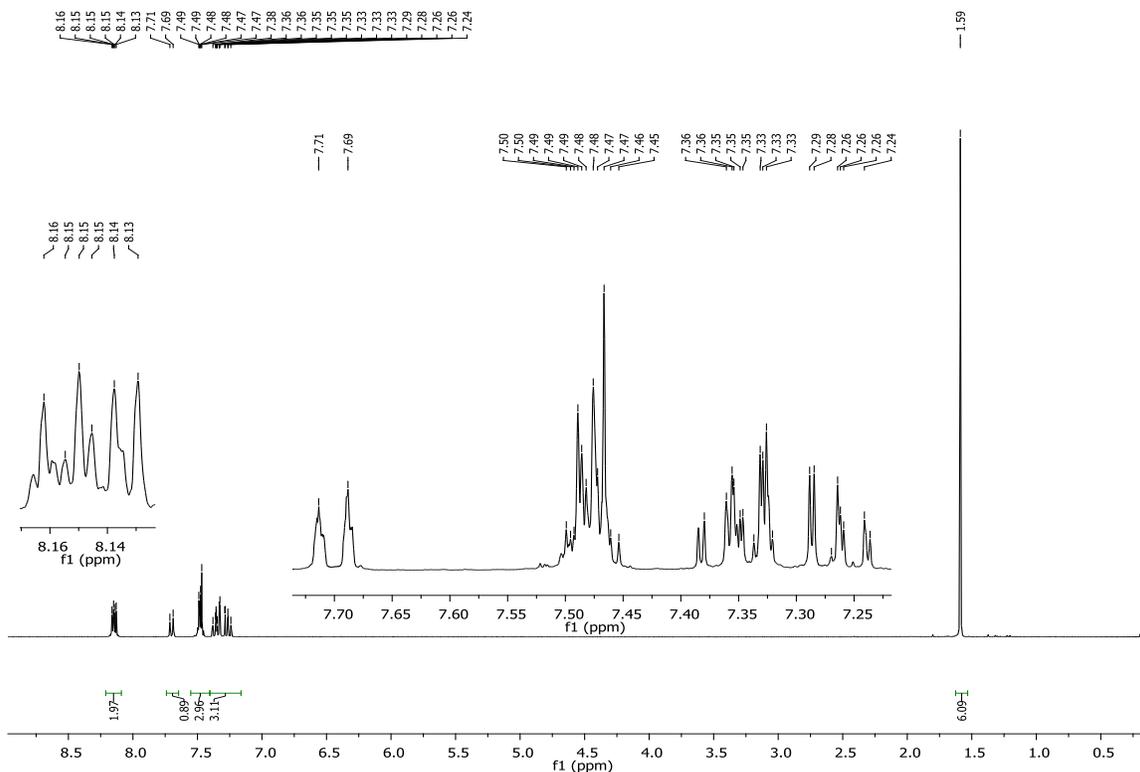
Espectro 2: Espectro de ¹H RMN 2,3,3-trimetilindolenina



Espectro 3: Espectro de masas de 2,3,3-trimetilindolenina

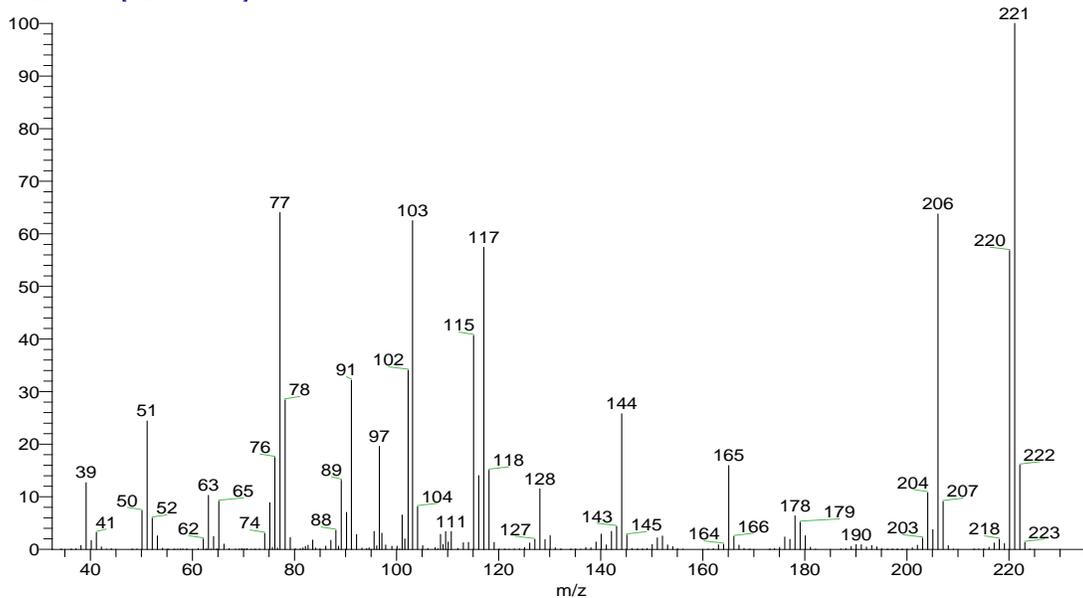


Espectro 4: Espectro de IR 2-fenil-3,3-dimetilindolenina

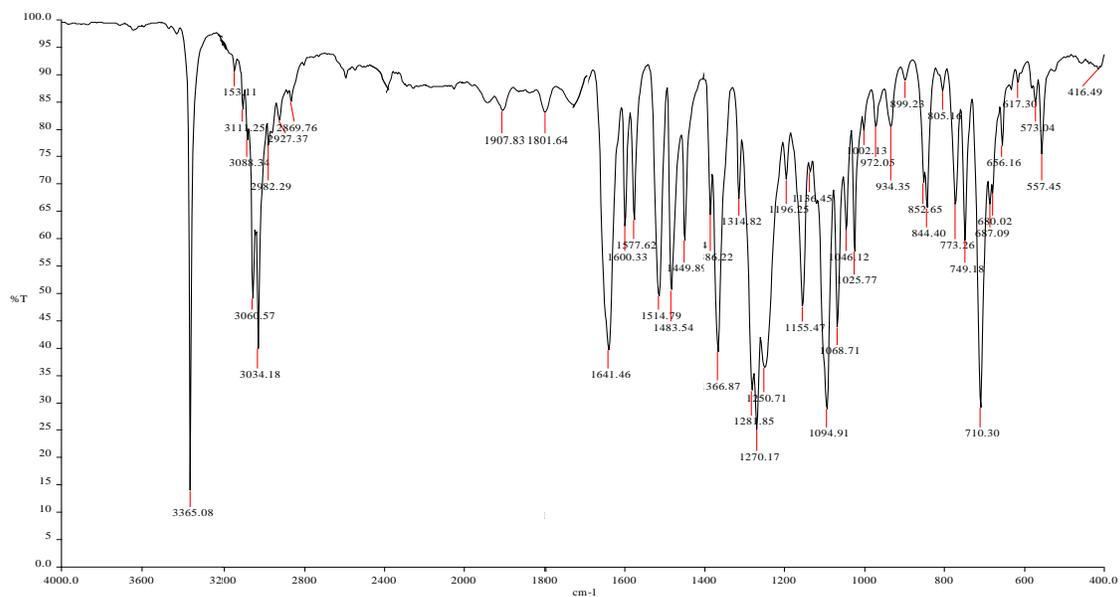


Espectro 5: Espectro de ^1H RMN 2-fenil-3,3-dimetilindolenina

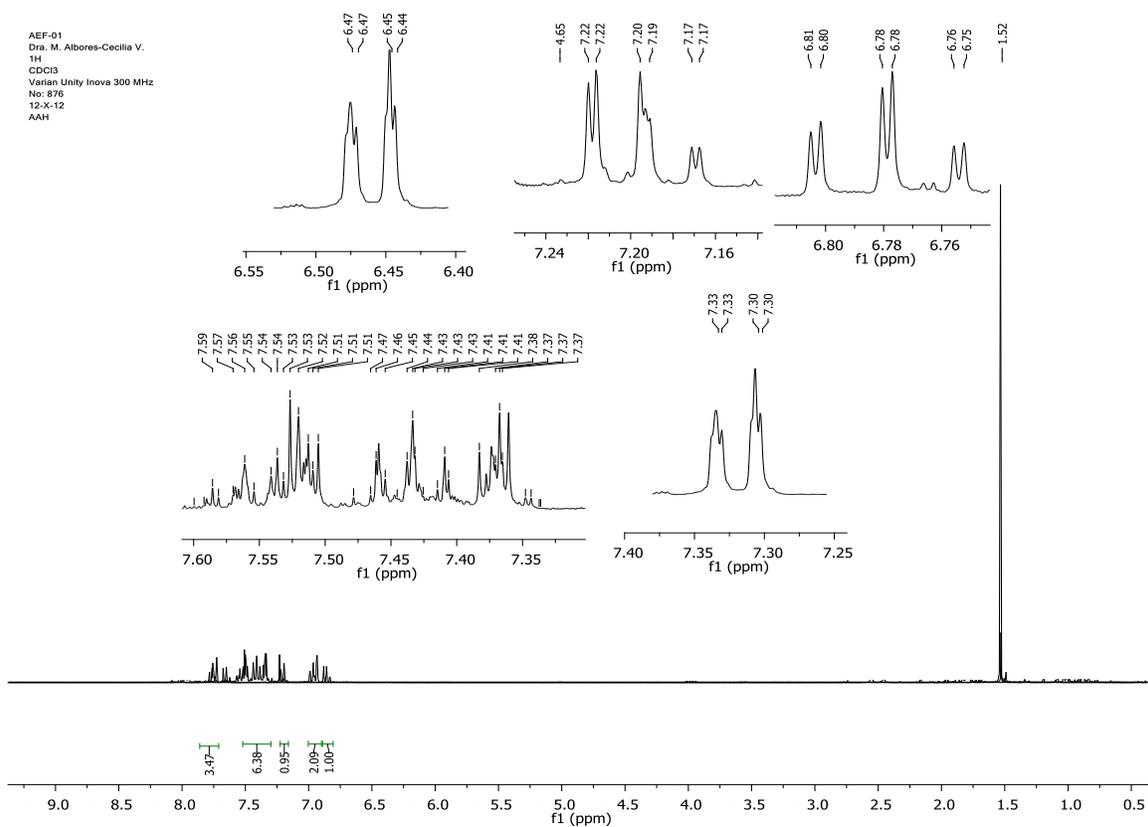
OT8688_1 #441 RT: 10.18 AV: 1 SB: 7 3.55-3.69 NL: 6.05E7
T: + c EI Full ms [32.50-600.50]



Espectro 6: Espectro de masas 2-fenil-3,3-dimetilindolenina

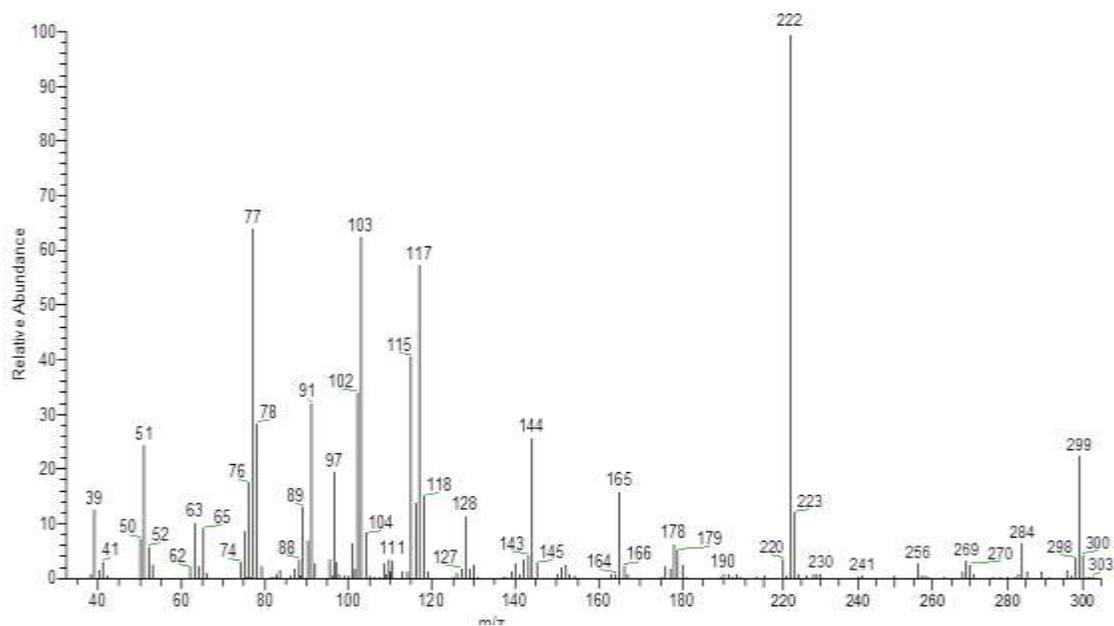


Espectro 7: Espectro de IR 2,2-difenil-3,3-dimetilindolina

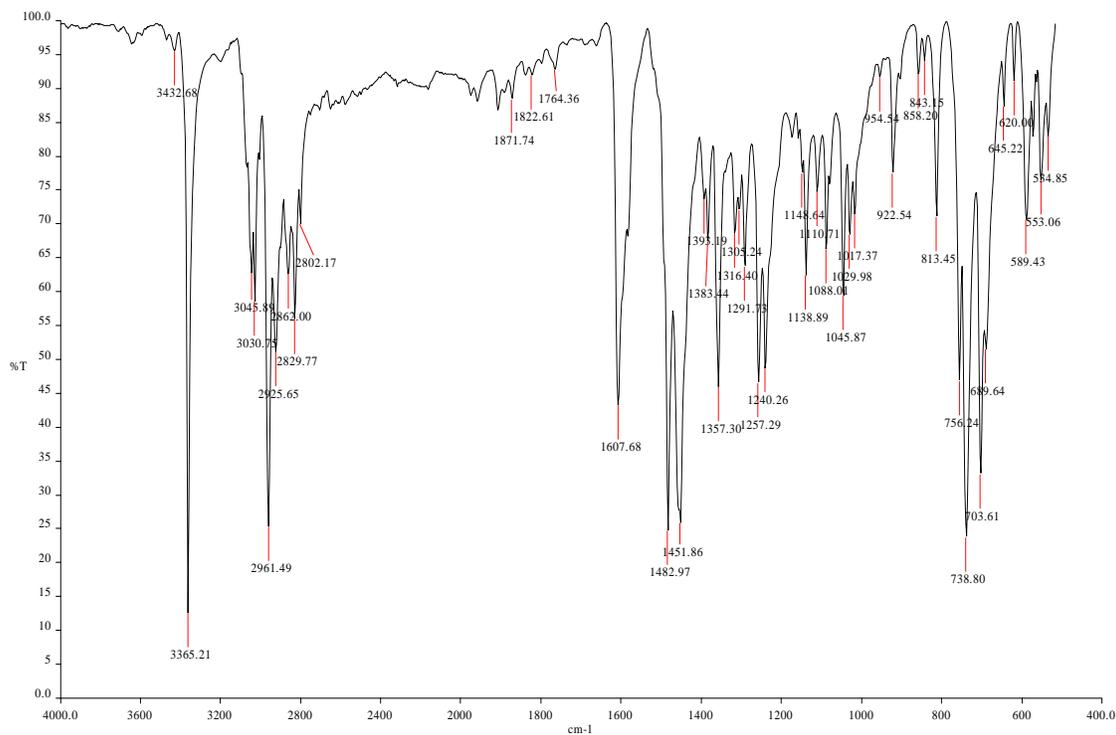


Espectro 8: Espectro de ¹HRMN 2,2-difenil-3,3-dimetilindolenina

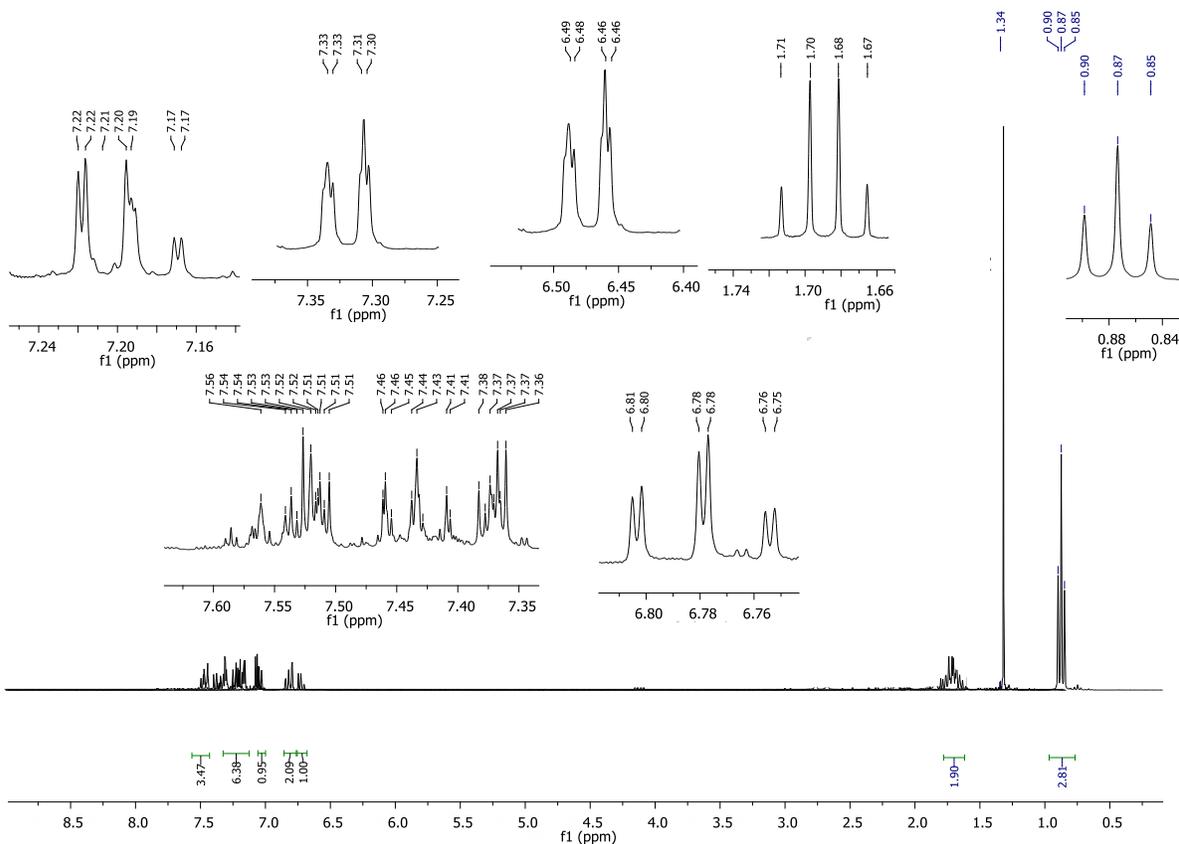
OT8693_1 #593 RT: 13.69 AV: 1 SB: 45 15.39-16.09 , 13.92-14.22 NL: 1.33E6
T: + c EI Full ms [32.50-600.50]



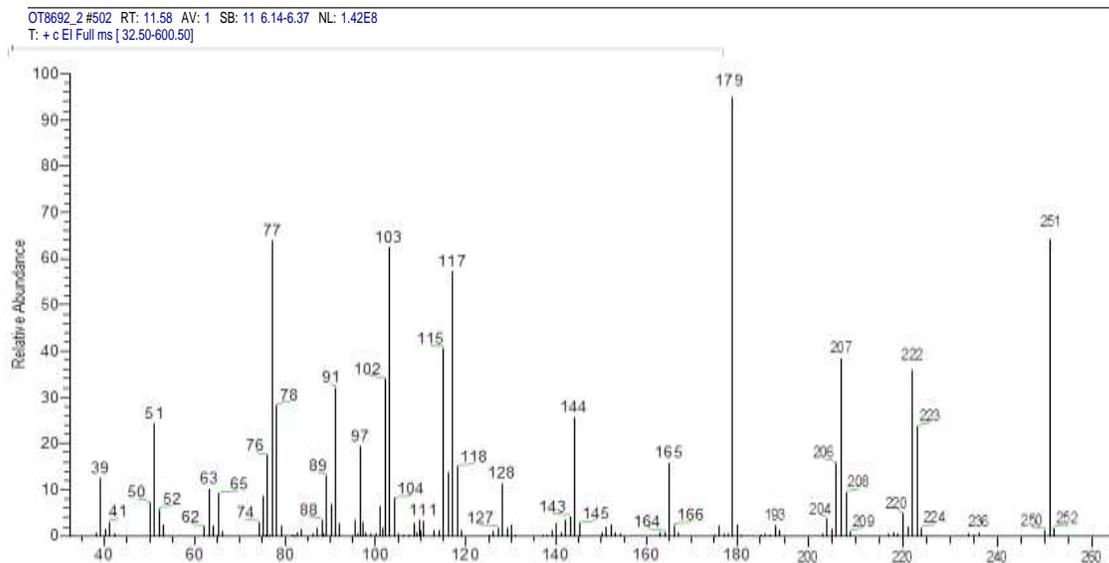
Espectro 9: Espectro de masas 2,2-difenil-3,3-dimetilindolina



Espectro 10: Espectro de IR 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina

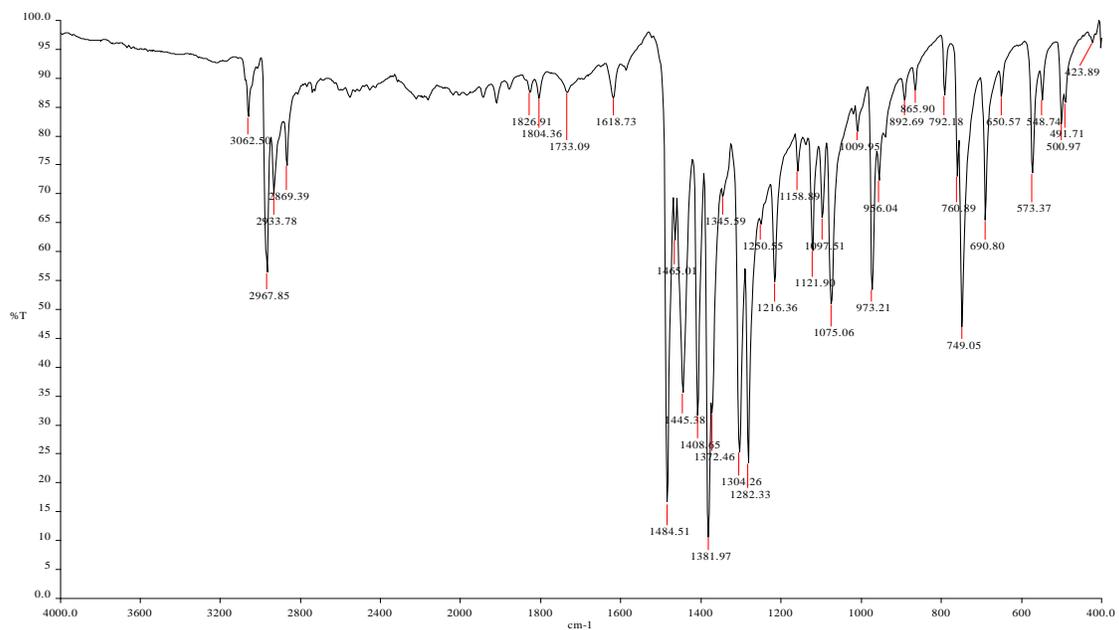


Espectro 11: Espectro de $^1\text{HRMN}$ 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina

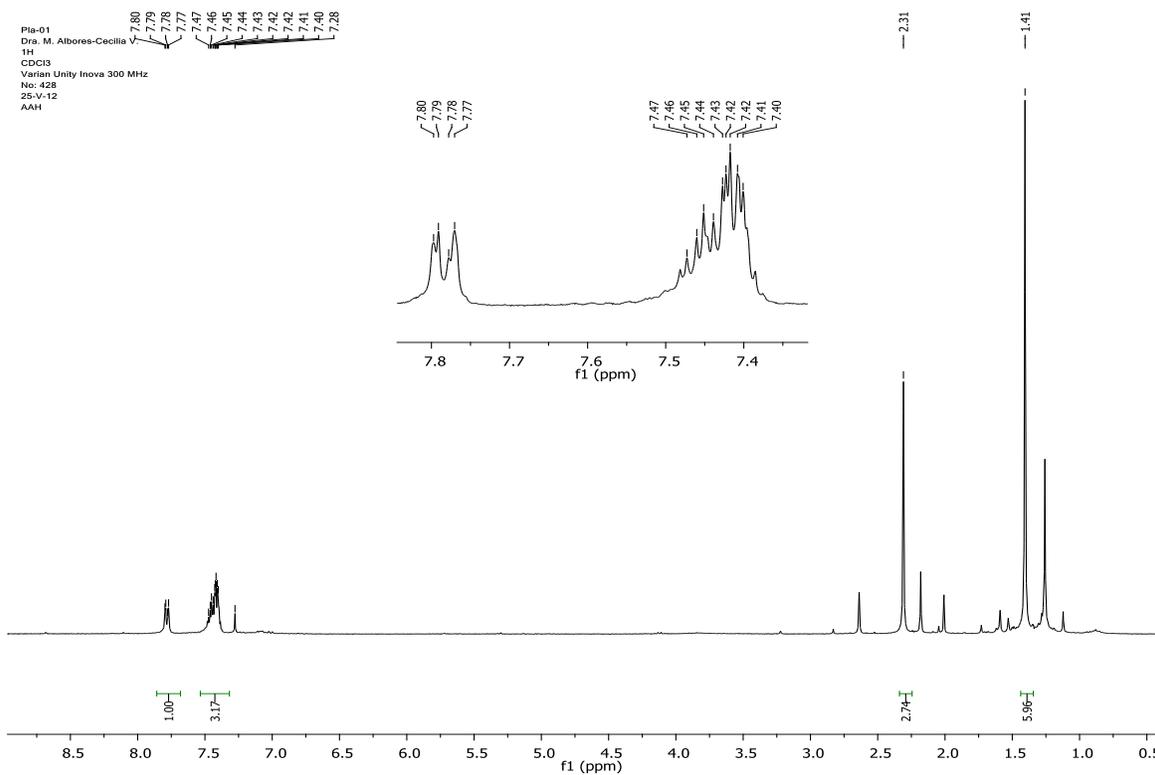


Espectro 12: Espectro de masas 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolina

Síntesis de nitroxidos indolínicos tetrasustituidos



Espectro 13: Espectro de IR 2,3,3-trimetilindolenina N-óxido



Espectro 14: Espectro de ¹HRMN 2,3,3-trimetilindolenina N-óxido

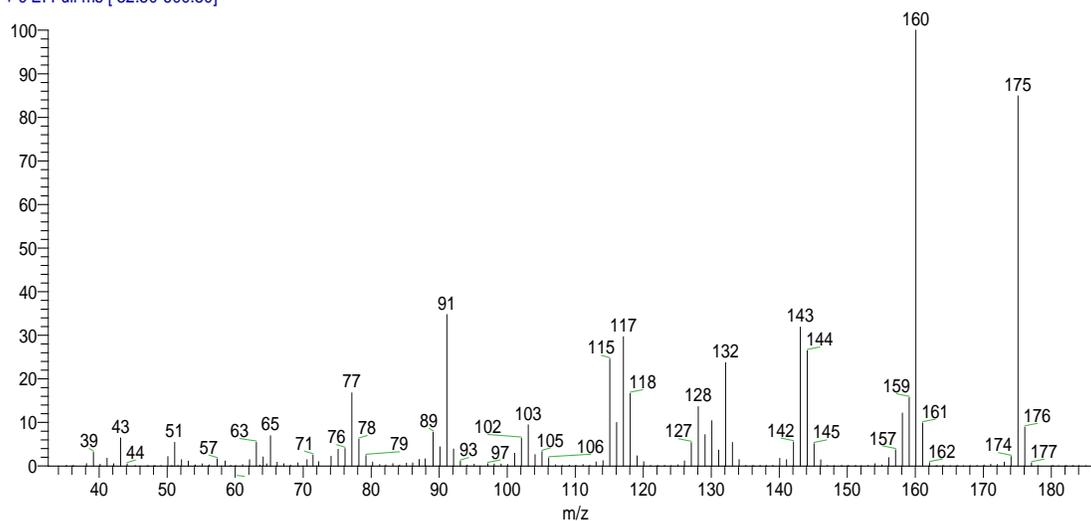
Síntesis de nitróxidos indolínicos tetrasustituidos

D:\Xcalibur\data\USA\ICG\OT8061_2

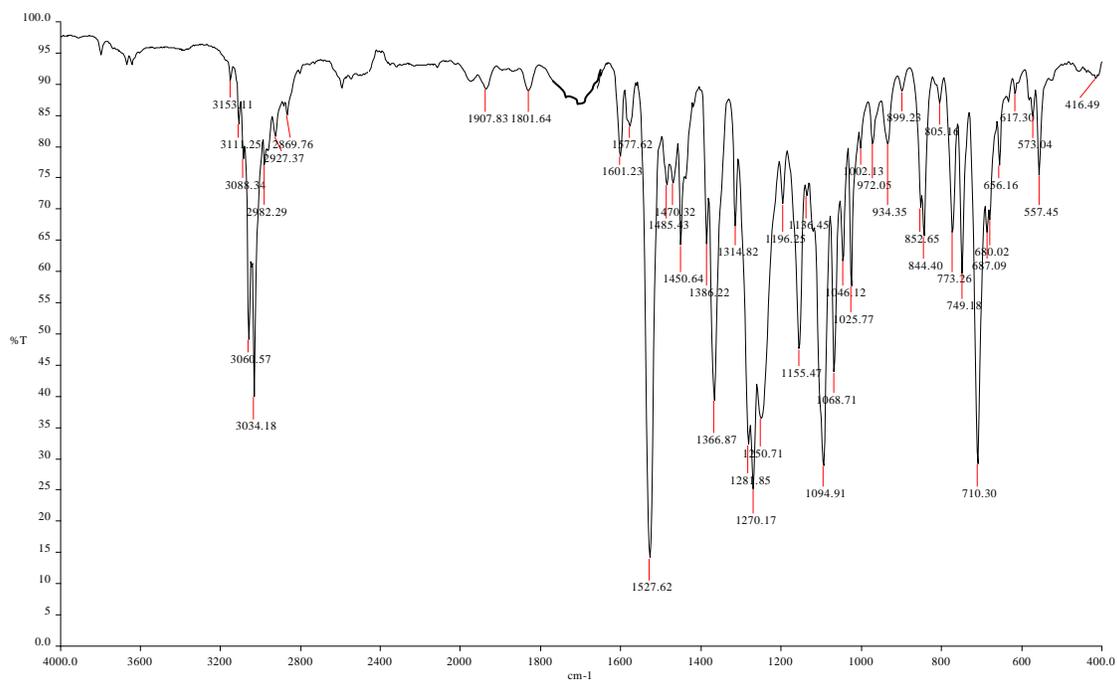
5/29/2012 7:19:43 PM

PLA-03

OT8061_2 #480 RT: 11.08 AV: 1 SB: 141 1
T: + c EI Full ms [32.50-600.50]

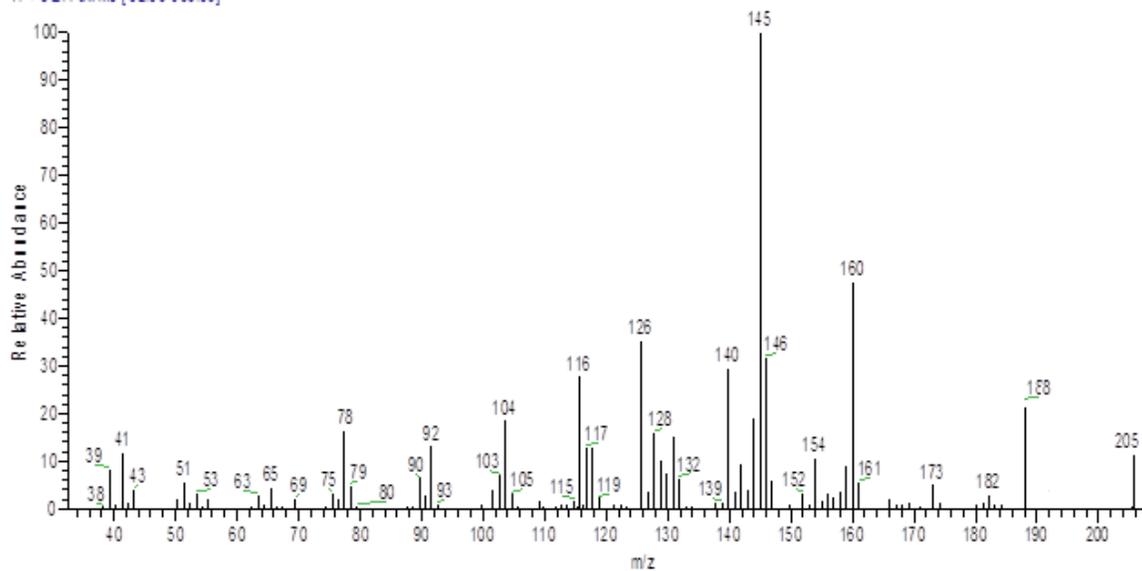


Espectro 15: Espectro de Masas 2, 3,3-trimetilindolenina N-óxido

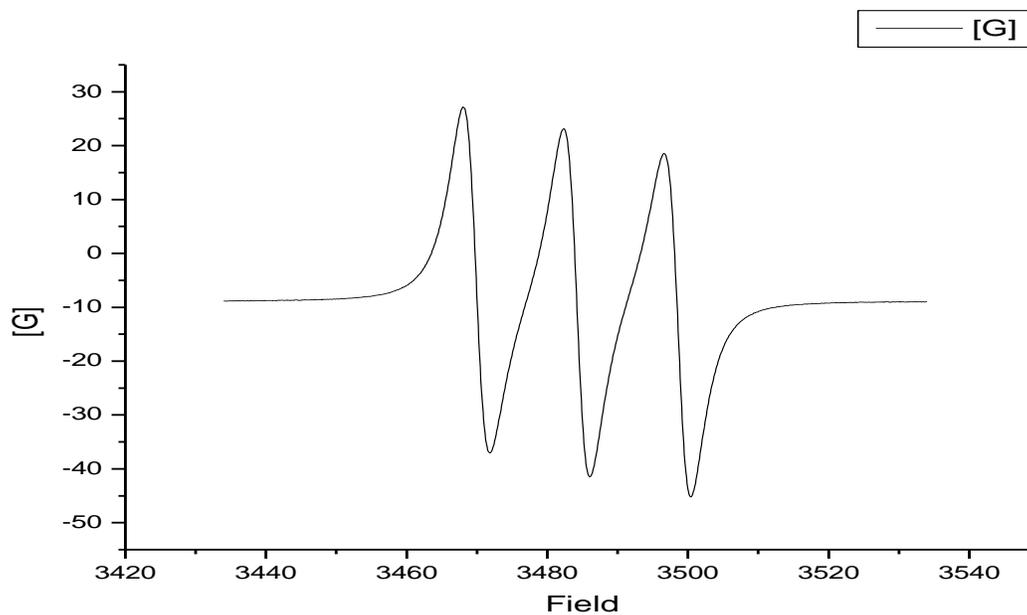


Espectro 16: Espectro de IR del nitróxido 2-etil-2,3,3-trimetilindolínico

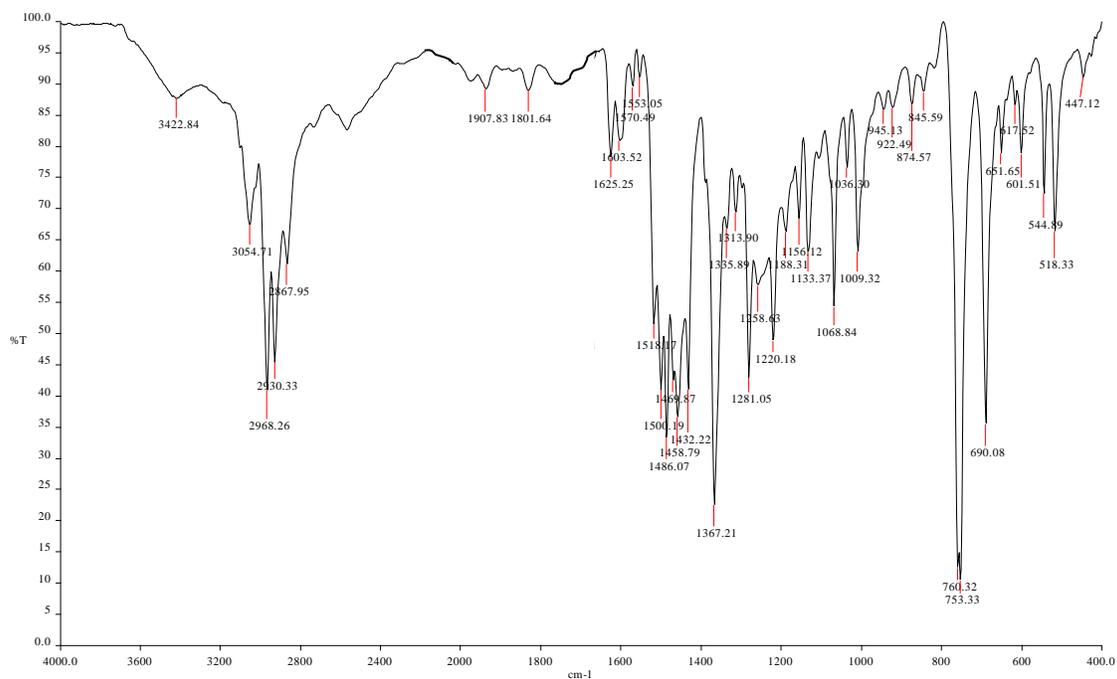
OT8924_2 #719 RT: 16.08 AV: 1 SB: 9 14.61-14.78 NL: 1.15E6
T: +eEIFullms [32.50-600.50]



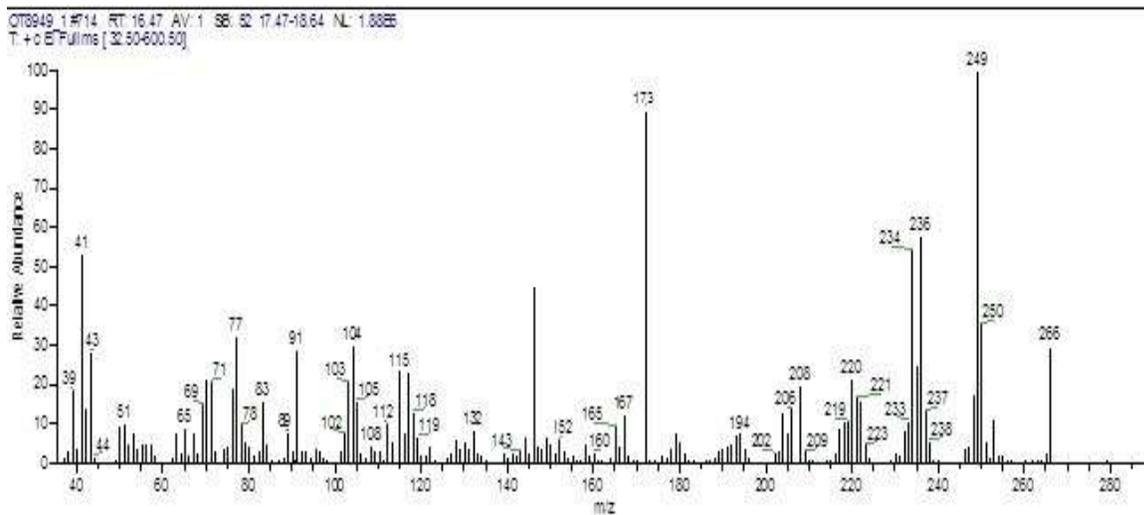
Espectro 17: Espectro de masas del nitróxido 2-etil-2,3,3-trimetilindolínico



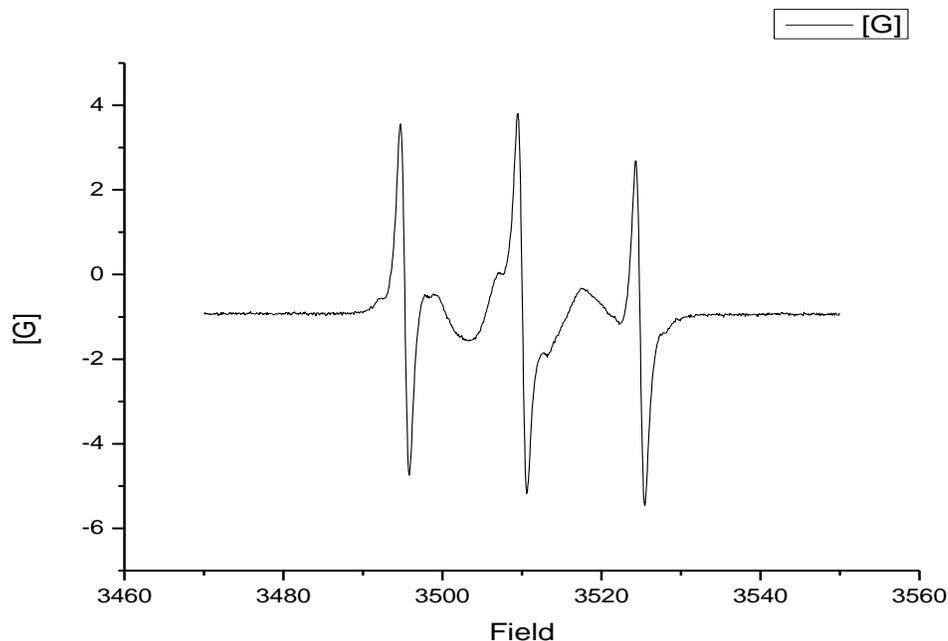
Espectro 18: Espectro de EPR del nitróxido 2-etil-2,3,3-trimetilindolínico



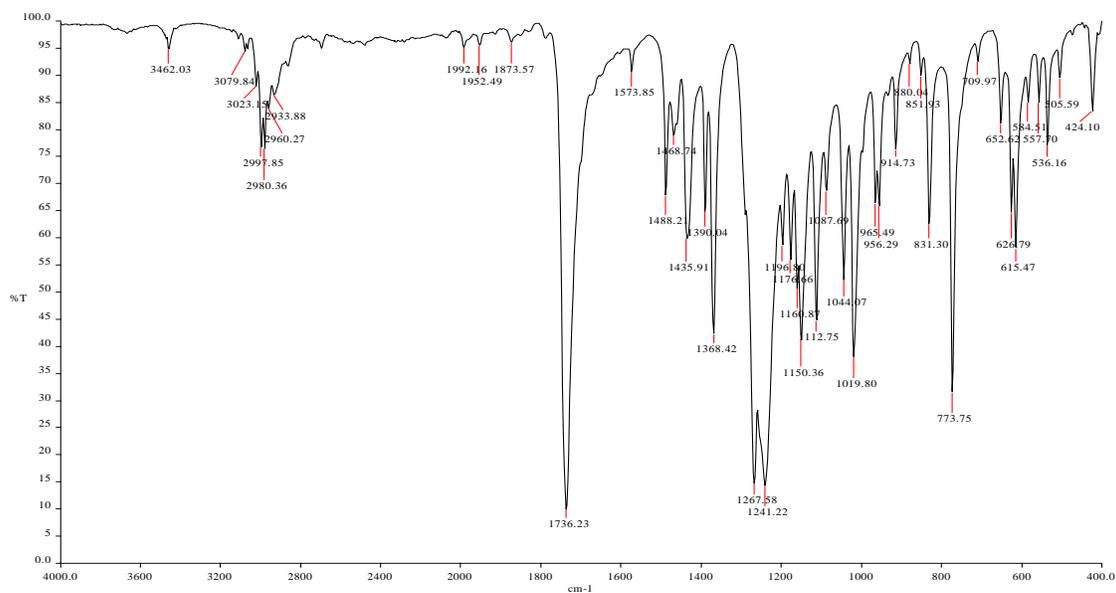
Espectro 19: Espectro de IR del nitróxido 2-etil-2-difenil-3,3-dimetilindolinico



Espectro 20: Espectro de masas del nitróxido 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolinico



Espectro 21: Espectro de EPR del nitróxido 2-etil-2-fenil-3,3-dimetilindolinico



Espectro 22: IR de subproducto de oxidación