



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTUDIO DE UNA REACCIÓN DE ESPIROCICLACIÓN VÍA RADICALES  
LIBRES SOBRE SISTEMAS BIARILO**

*TESIS*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA**

**PRESENTA**

**NAVID PILAR COLÍN SANJUÁN**

**MÉXICO, D.F.**

**2014**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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: Ricardo Jorge Cárdenas Pérez

**VOCAL:** Profesor: José Federico Del Río Portilla

**SECRETARIO:** Profesor: Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

**1er. SUPLENTE:** Profesor: María del Consuelo Socorro Sandoval García

**2° SUPLENTE:** Profesor: Elena Guadalupe Ramírez López

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 1-2 DE SÍNTESIS ORGÁNICA, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.**

## **ASESOR DEL TEMA:**

**DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ**

## **SUSTENTANTE:**

**NAVID PILAR COLÍN SANJUÁN**

## ÍNDICE

---

ABREVIATURAS .....	1	
CAPÍTULO I	INTRODUCCIÓN .....	3
I. 1	PANORAMA ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	3
CAPÍTULO II	MARCO TEÓRICO.....	6
II. 1	ESPIRODIHIDROQUINOLINONAS .....	6
II. 1. 1	DEFINICIÓN.....	6
II. 1. 2	SÍNTESIS DE ESPIRODIHIDROQUINOLINONAS .....	7
II. 1. 2. 1	APROXIMACIONES NO RADICALARIAS .....	8
II. 1. 2. 2.	APROXIMACIONES VÍA RADICALES LIBRES .....	11
II. 1. 2. 2. 1.	ESPIROCICLACIÓN MEDIADA POR XANTATOS .....	14
II. 2	QUÍMICA DE LOS RADICALES LIBRES.....	18
II. 2. 1	¿QUÉ ES UN RADICAL LIBRE? .....	18
II. 2. 2	¿CÓMO SON?.....	18
II. 2. 2. 1	CLASIFICACIÓN .....	19
II. 2. 2. 2	MECANISMO DE REACCIÓN .....	20
CAPÍTULO III	IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	23
III. 1	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN.....	23
CAPÍTULO IV	OBJETIVOS .....	26
IV. 2	ESPECÍFICOS .....	26
CAPÍTULO V	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	27
V. 1	PREPARACIÓN DE LAS BIARILANILINAS (55).....	28
V. 2	PREPARACIÓN DE LAS ANILINAS SECUNDARIAS (56).....	30
V. 3	PREPARACIÓN DE LAS AMIDAS .....	32
V. 4	PREPARACIÓN DE LOS XANTATOS (46).....	34
V. 5	PREPARACIÓN DE ESPIROS (47).....	36
CAPÍTULO VI	CONCLUSIONES .....	48
CAPÍTULO VII	DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL .....	49
VII. 1	BIARILOS 55.....	49
VII. 2	ANILINAS SECUNDARIAS 56.....	62
VII. 3	XANTATOS 46 .....	71
VII. 4	ESPIROS 47 .....	84
BIBLIOGRAFÍA .....	91	

## ABREVIATURAS

---

c	señal cuádruple
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
d	señal doble
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
dd	doble de doble
ddd	doble de doble de doble
Dis.	disolución
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
eq	equivalentes
AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
Exp.	experimento
h	hora
IE	impacto electrónico
kcal/mol	kilocaloría por mol
MeOH	metanol
mg	miligramo
MHz	megahertz
mL	mililitro
mmol	milimol
m/z	proporción masa-carga
PMP	1,2,2,6,6-pentametilpiperidina
PMHS	polimetilhidrosiloxano
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
ppm	partes por millón

Et	etilo
OMe	metoxilo
RMN	resonancia magnética nuclear
s	señal simple
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
t	señal triple
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
td	tripleto de doble
THF	tetrahidrofurano
UV	luz ultravioleta
μL	microlitro

## I. 1 Panorama actual de la enfermedad de Alzheimer

*“Durante 20 años, después del inicio del proceso de Alzheimer, la mente puede no mostrar signos de pérdida cognitiva [1].”*

Hasta la fecha no existe en el mundo cura para la enfermedad de Alzheimer [2]. La medicina actual aún no puede ofrecer un tratamiento efectivo y los científicos no han sido capaces de descubrir, definitivamente, el mecanismo subyacente de la enfermedad [3].

La enfermedad de Alzheimer es la causa principal de demencia<sup>1</sup> en los adultos mayores. Aproximadamente 30 millones de personas, en todo el mundo, viven con este desorden neurodegenerativo; 1 de cada 3 individuos será afectado a la edad de 80 años. Se pronostica que la cifra actual se cuadruplica para el año 2050. “Vemos un incremento lineal de la prevalencia en países desarrollados, pero uno exponencial en países de bajos ingresos” dice Anders Wimo, epidemiólogo del Instituto Karolinska en Estocolmo, y añade: “la necesidad de soluciones es urgente” [4]. México no está clasificado dentro de los países desarrollados, tampoco pertenece a los de bajos ingresos [5], [6].

La enfermedad es el resultado de una larga cadena de eventos, algunos de los vínculos en la misma son aún un misterio y nadie está seguro cuál disolver para detener su progreso [7].

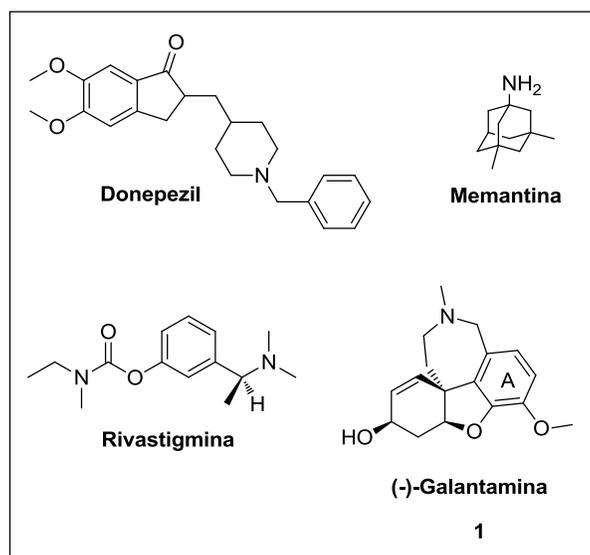
La proteína precursora del  $\beta$ -amiloide (APP, en inglés) tiene un papel desconocido en el cerebro y por mucho tiempo se ha supuesto que sea el corazón de la enfermedad de Alzheimer. En el cerebro, esta proteína se fragmenta en pequeños

---

<sup>1</sup>Demencia: síndrome que puede ser provocado por un número de desórdenes progresivos que afectan la memoria, el pensamiento y comportamiento, así como la habilidad de realizar las actividades cotidianas.

péptidos plegados inadecuadamente, conocidos como  $\beta$ -amiloides. Placas visibles integradas por estos pequeños fragmentos, encontradas en los cerebros de los pacientes, son uno de los sellos particulares del Alzheimer. Se ha discutido ampliamente si estas placas son una causa de la condición neurodegenerativa o una consecuencia de otros cambios bioquímicos asociados con la enfermedad [6], [2].

El donepezil, la memantina, la rivastigmina y la (-)-galantamina (Figura 1) son los cuatro fármacos disponibles comercialmente, cuya administración retarda el deterioro mental y físico de los pacientes que presentan la enfermedad. Estas moléculas impulsan la actividad de las neuronas saludables, enmascarando la evolución de la demencia por un tiempo limitado; aunque ninguna puede detenerla [6].

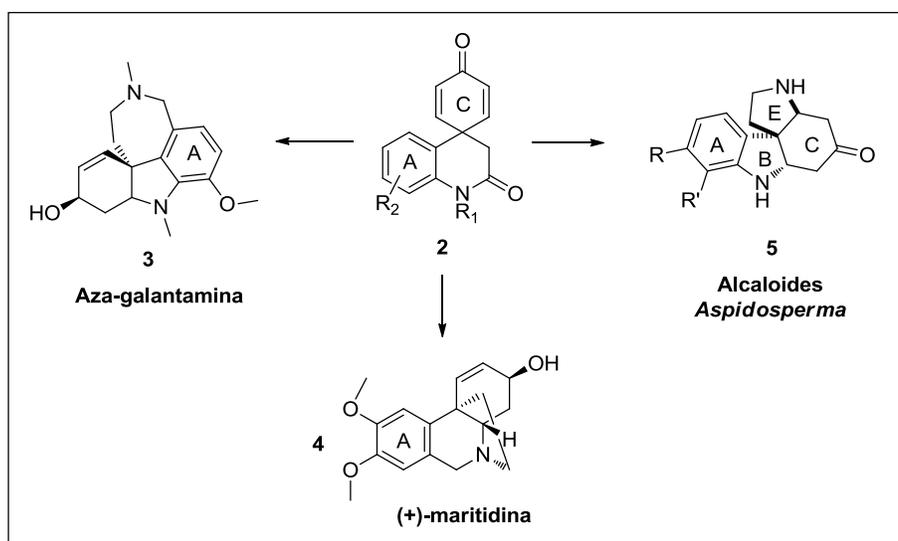


**Figura 1.** Compuestos autorizados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El sistema espirocíclico en la estructura de la (-)-galantamina **1**, la distingue dentro del conjunto de moléculas representadas en la Figura 1.

En el presente trabajo se estudia la construcción de compuestos espirocíclicos del tipo **2** (Figura 2). La estrategia está basada en una reacción de espirociclación vía radicales libres para el establecimiento del átomo de carbono espirocuaternario.

Las moléculas que podrían obtenerse mediante esta metodología son precursores valiosos para la síntesis de productos análogos de los alcaloides *Amaryllidaceae* tipo aza-galantamina **3**, tipo maritidina **4** y *Aspidosperma* **5** (Figura 2) [8].

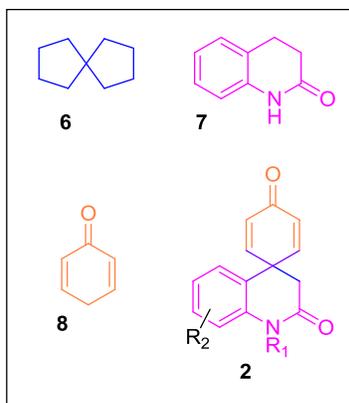


**Figura 2.** Utilidad del compuesto tipo **2** como intermediario sintético.

## II. 1 Espirodihidroquinolinonas

## II. 1. 1 Definición

La molécula **2** (Figura 3), denominada espirodihidroquinolinona, deriva su nombre de los componentes del sistema de anillos. De acuerdo con la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC, por sus siglas en inglés) un compuesto espiro (**6**) es aquel que tiene un átomo (usualmente un carbono cuaternario) como el único miembro en común de dos anillos [9]. Adicionalmente, una 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona es una amida cíclica (**7**). Por último, una ciclohexadienona (**8**) es un compuesto carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\alpha'$ ,  $\beta'$ -insaturado.

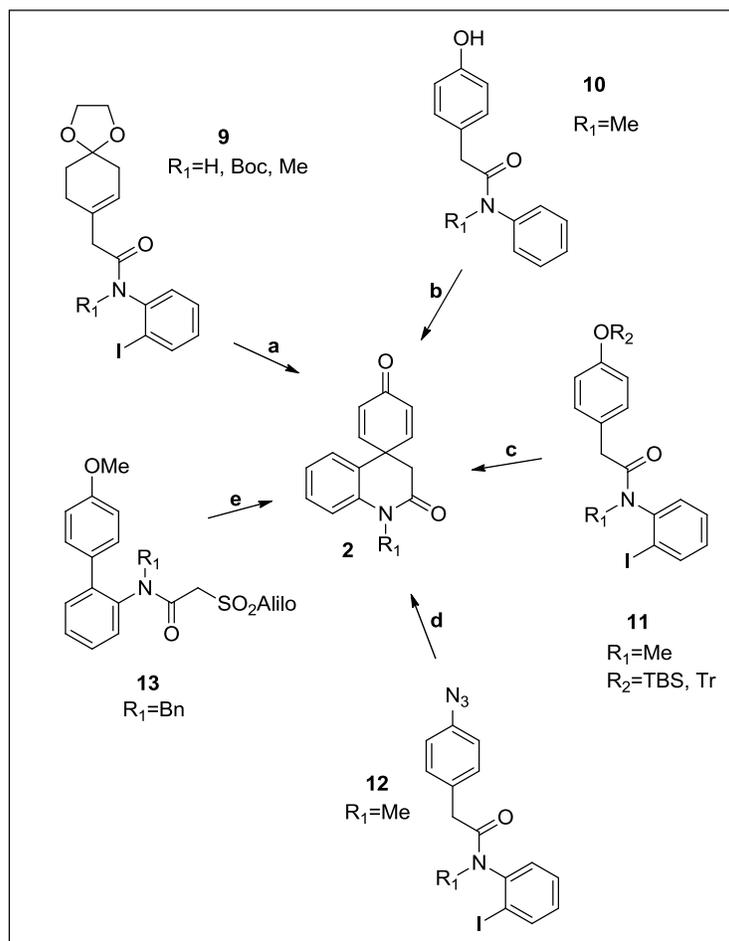


**Figura 3.** Elementos principales que integran a las espirodihidroquinolinonas.

## II. 1. 2 Síntesis de espirodihidroquinolinonas

Las metodologías para la síntesis de las espirodihidroquinolinonas tipo **2** se clasificarán en dos rubros para su discusión: aquellas no conducidas vía radicales libres y las que aprovechan tal tipo de reacciones.

En el esquema **1** se ilustran cinco alternativas de formación de los derivados del tipo **2**, descritas en la bibliografía. En cuatro de estas aproximaciones (rutas **a-d**, Esquema **1**) se consigue construir el sistema espirocíclico mediante la creación del enlace biarílico, como resultado de una reacción de desaromatización.



**Esquema 1.** Diversidad de aproximaciones hacia las espirodihidroquinolinonas tipo **2**.

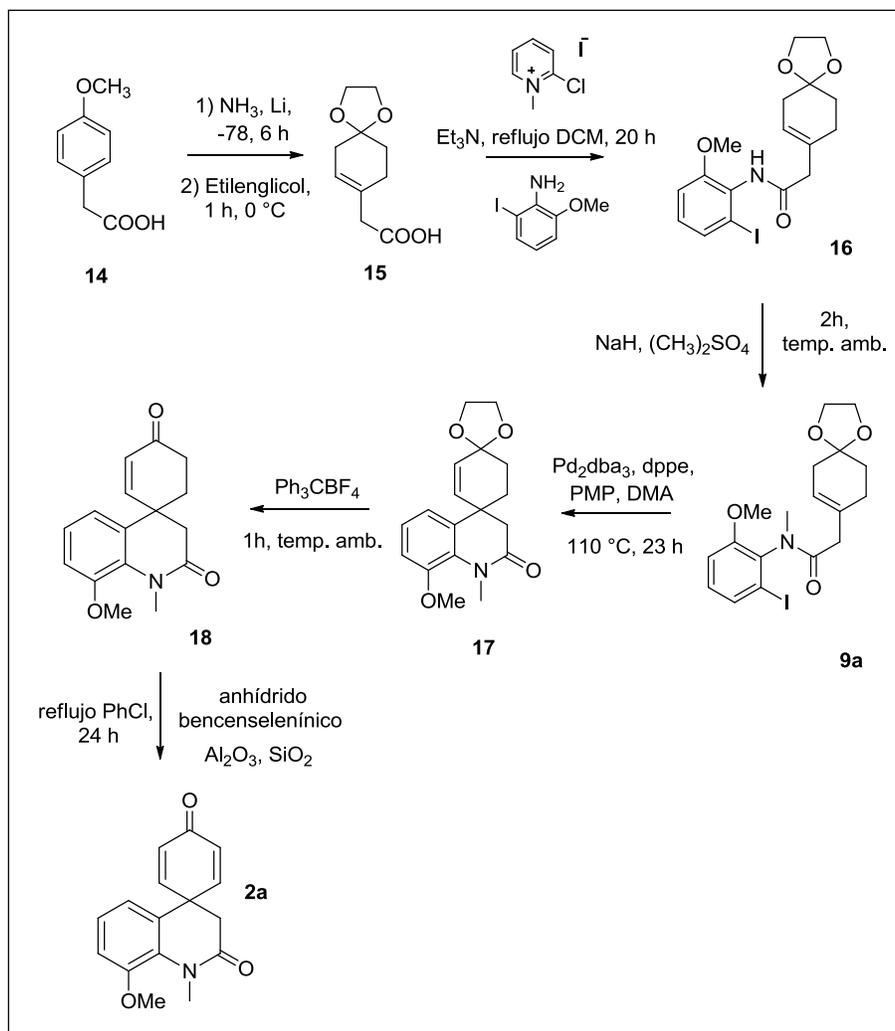
## II. 1. 2. 1 Aproximaciones no radicalarias

El uso de la ruta **a** (Esquema 1) facilitó el acceso a un grupo de alcaloides de la familia *Amaryllidaceae* del tipo galantamina **3** y maritidina **4**. El alcance de tal metodología se demostró con la construcción del sistema anular [6.5.6.5] ABCE de los alcaloides tipo **5** (Figura 2), donde una dienona de tipo **2a** fue el intermediario clave (Esquema 2) [10].

Generalmente, para la síntesis del intermediario **2a** (Esquema 2) destacan tres etapas de reacción: la constitución del centro espiro (**17**) a través de una reacción de Heck intramolecular en **9a**, la desprotección de **17** y subsecuente oxidación de **18** para introducir la función dienona. Al final, **2a** fue preparada en siete etapas de reacción a partir de **14** [11].

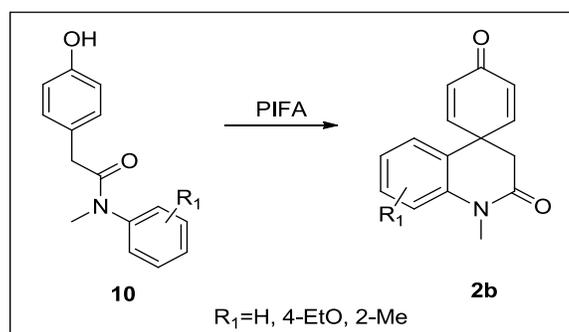
Una variante de la ruta anterior difiere sutilmente, en algunas condiciones de reacción, así como en la reiterada protección de la función amida [10].

La desventaja fundamental de este protocolo está centrada en la difícil preparación del ácido carboxílico **15**, empleado como materia de partida. Un inconveniente adicional es el uso de varias etapas de protección y desprotección [8].



**Esquema 2.** Preparación de análogos de **2** mediante la secuencia acoplamiento de Heck-desprotección-oxidación.

Una técnica, complementaria a la anterior, emplea el bis(trifluoroacetato) de fenilyodo (III) (PIFA) para producir el acoplamiento oxidativo intramolecular de 4-hidroxifenil-*N*-fenilbenzamidias (Esquema 3) [12], [13].



**Esquema 3.** Preparación de análogos de **2** mediante reactivos hipervalentes de yodo.

## II. 1. 2. 2. Aproximaciones vía radicales libres

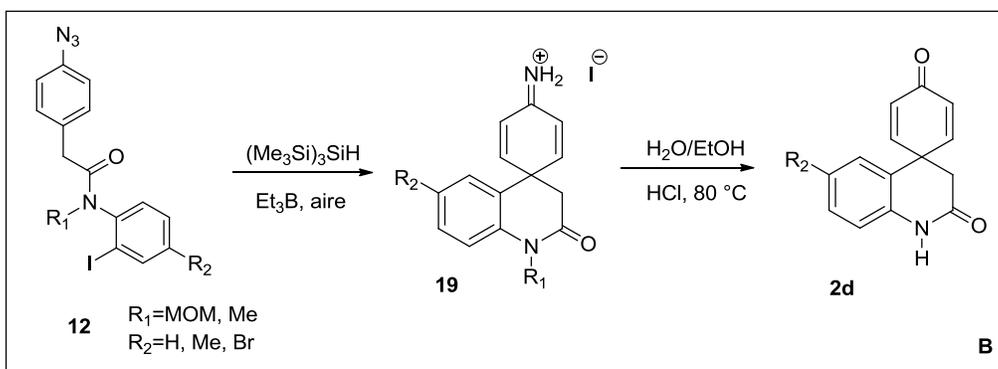
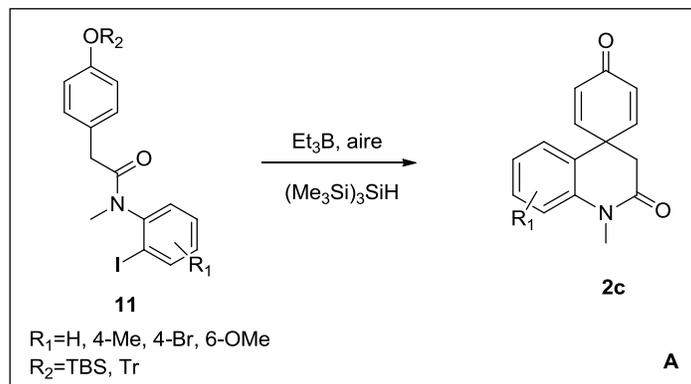
Aunque los estudios iniciales de ciclaciones radicalarias en disolución fueron llevados a cabo por Julia (1960) y Lamb (1963) [14], fue Hey quien empleó estos procesos para la preparación de espirociclohexadienonas mediante la reducción de sales de diazonio y la ruptura fotolítica de yoduros [15].

Como se observa en el Esquema 1 (rutas **c**, **d** y **e**), con este tipo de protocolos se puede manipular una variedad más amplia de sustratos.

En los ejemplos representados en el Esquema 4, la construcción del centro cuaternario procede a través de la espirociclación de un radical fenilo (proveniente de **11** y **12**) sobre un anillo aromático. Dichas técnicas exigen que la posición *orto*, con respecto al átomo de nitrógeno de la amida precursora, se encuentre sustituida por un átomo de yodo.

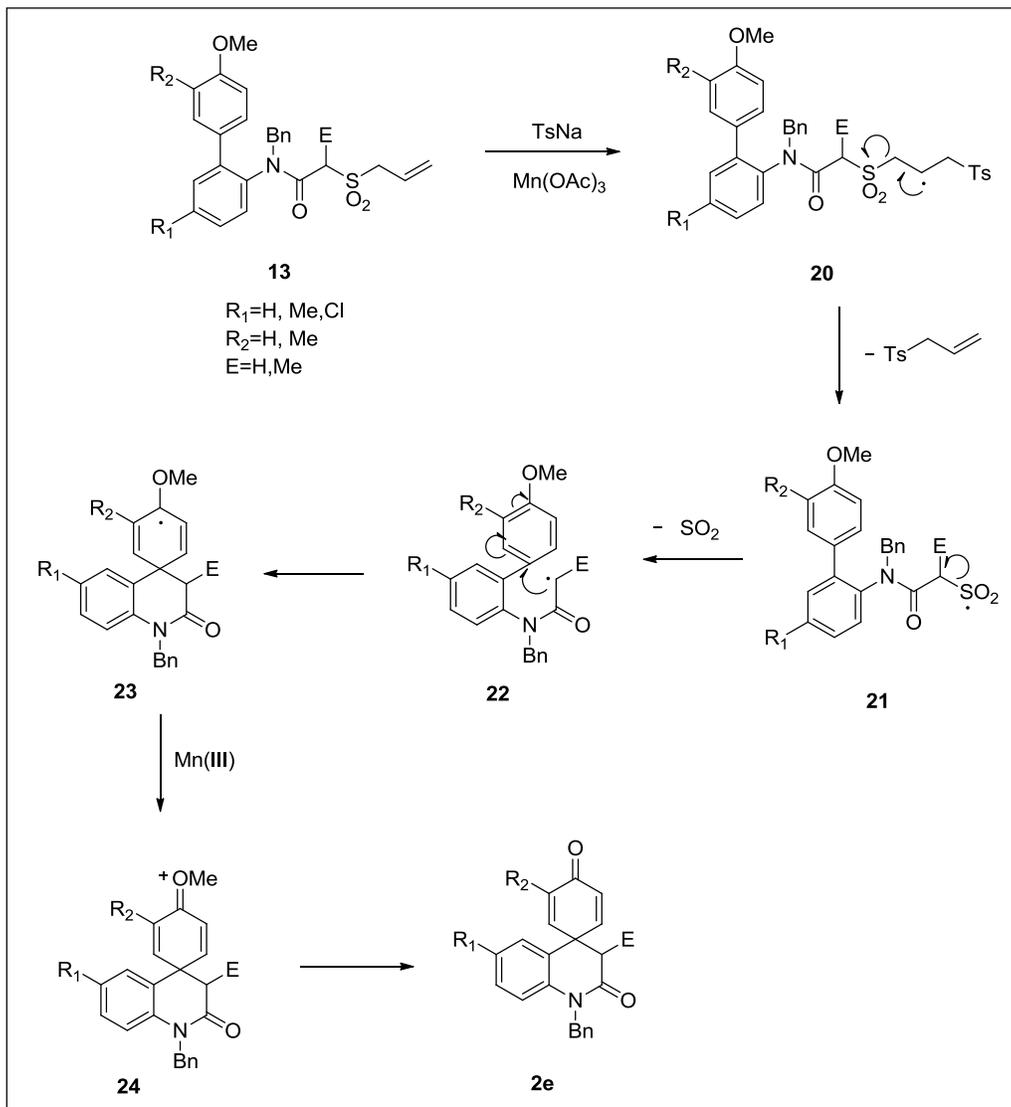
La mayoría de las ciclaciones mediadas por compuestos organometálicos o por radicales libres, involucran la reacción entre dos átomos de carbono no saturados cuya hibridación es  $sp^2$ .

Por otra parte, mientras Curran y colaboradores construyeron el núcleo azaspirociclohexadienona en sólo una etapa de reacción (reacción **A**, Esquema 4) [16], Lanza lo llevó a cabo con un paso de hidrólisis adicional. Ambos procesos suceden vía radicales libres, pero el empleo de la azida **12** conlleva a la formación de un ión iminio **19** que debe ser hidrolizado (reacción **B**, Esquema 4) [17], [18].



**Esquema 4.** Empleo del hidruro de tris(trimetilsilil)silano en la preparación de análogos de **2**.

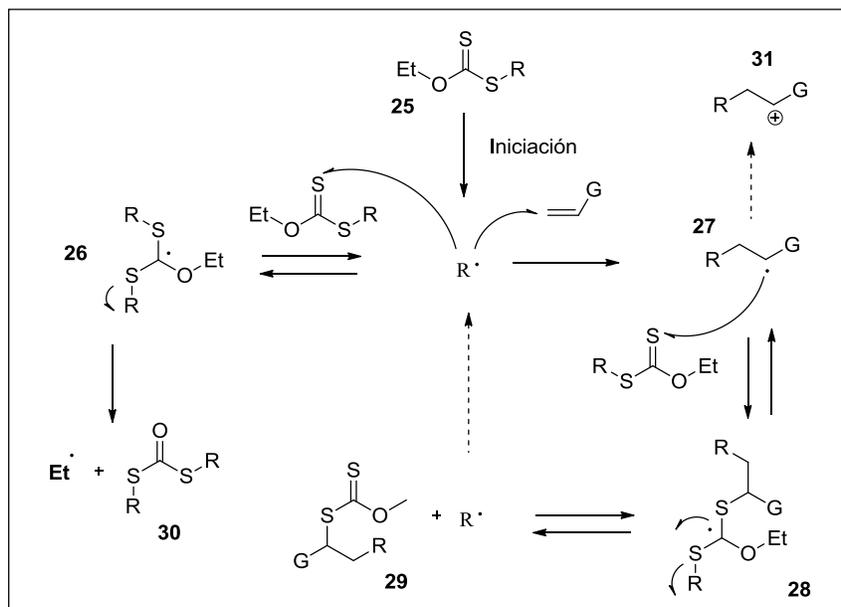
Recientemente, se ha propuesto que la espirociclación radical de  $\alpha$ -(alilsulfonil)-*N*-(4'-metoxibifen-2-il)-etanamidas **13** pueda ser promovida por el sistema *p*-toluensulfonato de sodio (TsNa)/acetato de manganeso (III) (Esquema 5). [19] Cuando el Mn (III) oxida al TsNa se genera el radical *p*-toluensulfonilo (Ts $\cdot$ ), que se adiciona sobre la doble ligadura del grupo alilo; el nuevo radical **20** origina al radical alquilsulfonilo **21** mediante una  $\beta$ -fragmentación. A través de la ruptura alfa del radical **21** se producen los radicales alquilo **22** con la subsecuente eliminación de dióxido de azufre. Los procesos de espirociclación y oxidación generan el producto **24**. Los espirociclos **2e** se obtienen después de la hidrólisis del ión oxonio durante el trabajo de reacción.



**Esquema 5.** Ciclación radicalaria de *N*-arilamidas alilsulfonilsustituidas.

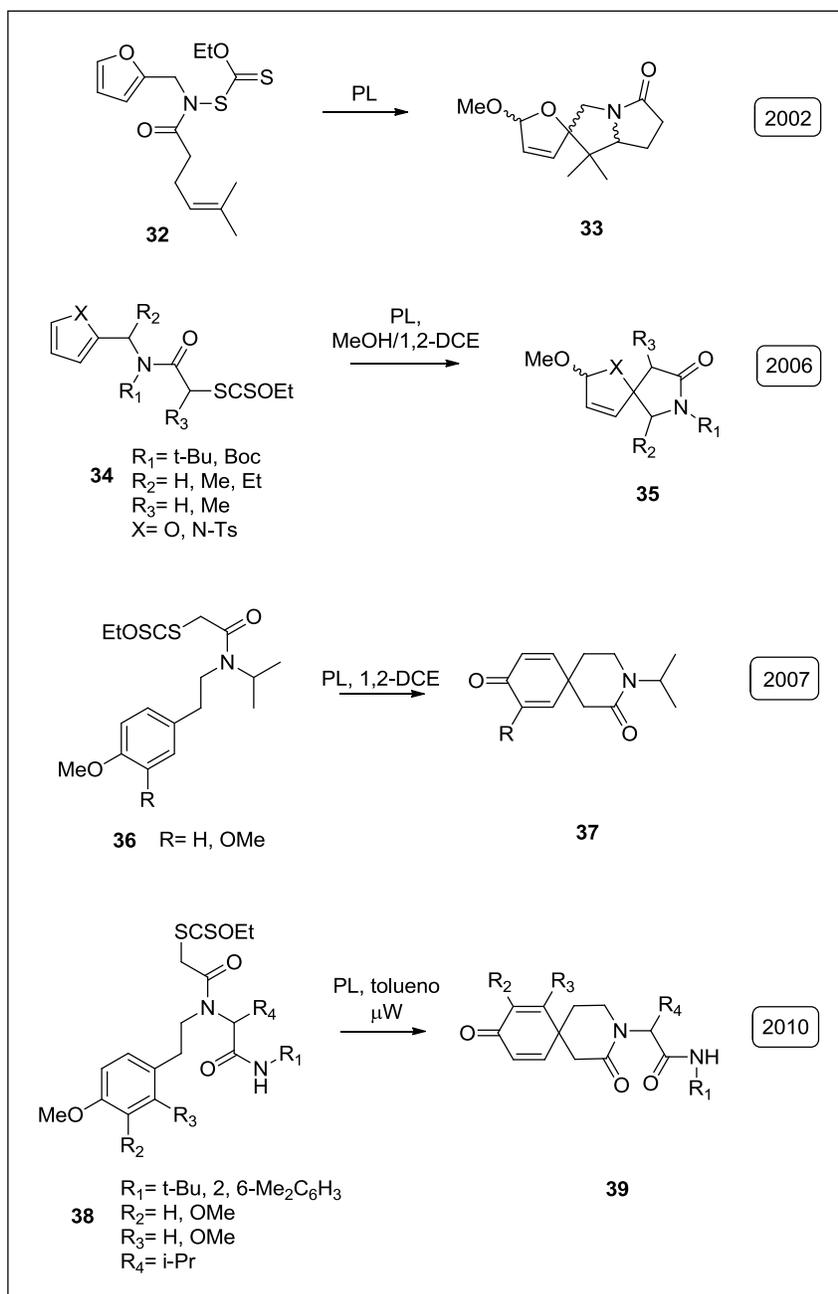
### II. 1. 2. 2. 1. Espirociclación mediada por xantatos

En los últimos años la química que utiliza al grupo xantato (tipo **25**) como precursor vía radicales libres, ha ganado reputación como una herramienta útil para la construcción de un amplio conjunto de moléculas de diferente complejidad. La técnica no sólo prescinde de reactivos reductores como los estanoanos, además permite que los radicales intermediarios se adicionen sobre aceptores aparentemente poco eficaces, por ejemplo dobles ligaduras no activadas o sistemas aromáticos (la pérdida de la aromaticidad reduce la velocidad de adición de un radical sobre dichos sistemas). Este tipo de reacciones son posibles fundamentalmente debido a dos efectos: la ausencia de un agente reductor ( $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ ), con lo cual se evita la reducción prematura del radical  $\text{R}^\cdot$  previa a su adición sobre un aceptor, y por otra parte, el fenómeno de persistencia del radical que se forma a partir del grupo funcional xantato. Después de ser generado, el radical  $\text{R}^\cdot$  puede adicionarse al xantato de partida (**25**) y originar una especie estabilizada por tres heteroátomos (**26**). Ésta tiene la posibilidad de llevar a cabo tres tipos de  $\beta$ -fragmentación: aquella que proviene de la ruptura del enlace C-O da lugar a un radical primario  $\text{Et}^\cdot$  inestable; en cambio, la fragmentación de cualquiera de los dos enlaces C-S, regenerará al radical  $\text{R}^\cdot$ , lo cual prolonga la existencia de éste en el medio de reacción con mayor probabilidad de encontrar a un enlace doble (aceptor).



**Esquema 6.** Generación y captura de radicales libres mediante xantatos. Tomada de Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002.

La construcción de espirolactamas auxiliada por xantatos como precursores radicalarios fue descrita, en el año 2002, por Zard y colaboradores (Esquema 7). Los investigadores prepararon la espirolactama **33**, producto de una reacción en cascada acoplada a un proceso de oxidación, a partir del furano **32**. La ciclación procede con la pérdida de la aromaticidad del anillo de furano [20]. Años después el mismo grupo de investigación informó que una conversión similar de espirociclación-oxidación ocurría al exponer a los xantatos de tipo **34** a las condiciones típicas de formación de radicales libres: peróxido de lauroilo (PL) a reflujo. En ese caso fueron sintetizados una serie de espirociclos **35** en buenos rendimientos [21]. Recientemente, se observó que aún sistemas de benceno *para*-sustituidos por un grupo metoxilo eran capaces de experimentar eficientemente una transformación comparable. Esta reacción permitió la preparación de las espirodienonas **37** y **39** a partir de los xantatos **36** y **38**. Mediante este tipo de espirociclación se logró construir anillos de cinco y seis átomos [22], [23].



### Esquema 7. Estrategias basadas en xantatos.

En general, el protocolo representa la pérdida de la aromaticidad del sistema sobre el cual procede la ciclación radical tipo *ipso* (Esquema 7).

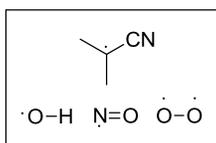
Un conjunto de beneficios puede ser aprovechado con el uso de la química de los xantatos: las materias primas generalmente son accesibles (la sal de potasio del xantato es comercial), el PL utilizado como iniciador, es estable y de fácil manipulación; su tiempo de vida media es aproximadamente de 1 hora a 80 °C. Incluso, se evita usar metales pesados o tóxicos y el procedimiento experimental es sencillo.

Puesto que estas reacciones son la base sobre la que se plantea el trabajo presente, el mecanismo a través del cual proceden, se discutirá más adelante.

## II. 2 Química de los radicales libres

### II. 2. 1 ¿Qué es un radical libre?

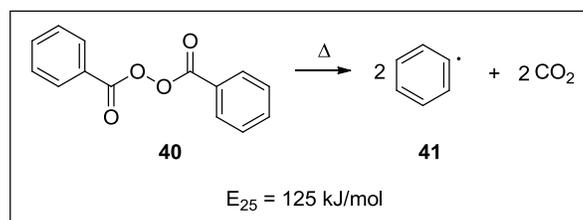
Un radical libre es una especie atómica o molecular que contiene un electrón no apareado (Figura 4). Los radicales libres son especies eléctricamente neutras, es decir, poseen el mismo número de electrones que de protones. Comúnmente, son especies con tiempos de vida media muy cortos ( $t_{1/2} < 1\mu s$ ). Se conocen como “intermediarios reactivos” porque, generalmente, surgen de manera momentánea durante la transformación de un sustrato en un nuevo producto.



**Figura 4.** Algunos radicales libres.

### II. 2. 2 ¿Cómo son?

La ruptura homolítica distribuye de manera equitativa cada uno de los dos electrones de un enlace químico, por lo que origina un par de especies con electrones desapareados. La energía de disociación del enlace está definida, fundamentalmente, por las características electrónicas y estéricas de la molécula precursora **40** y de los radicales libres generados **41** (Figura 5). Fenómenos de traslape de orbitales como la conjugación e hiperconjugación, efectos inductivos e hibridación, repercuten en la magnitud de la energía de disociación de un enlace.

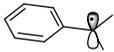
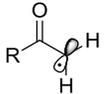


**Figura 5.** Generación de radicales libres.

Dado que un centro radical es neutro, la estabilización de éste no depende en forma apreciable de los efectos polares y electronegativos de sus átomos vecinos, su estabilidad está determinada por los efectos de conjugación o hiperconjugación; es decir, de la posibilidad de traslape entre el orbital ocupado por el electrón no apareado y algún sistema vecino  $\pi$  o  $\sigma$ . Por ejemplo, mientras un radical terciario es más estable que uno primario como resultado de un mayor grado de hiperconjugación, un radical alílico o bencílico estará estabilizado por el efecto de conjugación con el sistema  $\pi$  adyacente.

### II. 2. 2. 1 Clasificación

Los radicales libres se clasifican de acuerdo con el tipo de orbital en el cual se encuentra el electrón desapareado. En un radical  $\pi$  el electrón ocupa un orbital atómico p; un radical  $\sigma$  posee un electrón desapareado en un orbital híbrido (Figura 6). La disposición geométrica que adopta un centro radical depende del ambiente químico establecido por los sustituyentes directamente enlazados. Constantemente, los radicales alquilo poseen una hibridación  $sp^2$ , donde el electrón se encuentra en un orbital p; sin embargo, si el centro radical está rodeado de grupos fuertemente electroattractores (ej. radical trifluorometilo) éste adquiere una geometría tetraédrica y el electrón se aloja en un orbital híbrido (tipo  $sp^3$ ).

Tipo $\pi$	 <b>bencilo</b>	 <b><math>\alpha</math>-acilo</b>
Tipo $\sigma$	 <b>fenilo</b>	 <b>acilo</b>

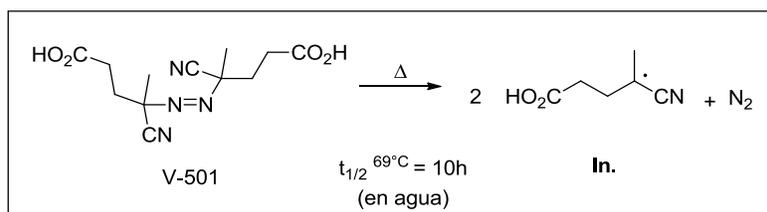
**Figura 6.** Ejemplos de radicales libres.

### II. 2. 2. 2 Mecanismo de reacción

La mayoría de las reacciones vía radicales libres proceden a través de un mecanismo en cadena caracterizado por un solo evento de iniciación, el cual forma más de una molécula del producto.

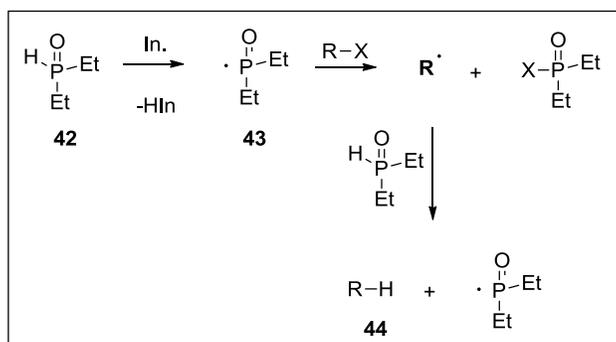
Frecuentemente, estos procesos constan de tres reacciones elementales: iniciación, propagación y terminación.

En la “etapa de iniciación” se generan los primeros radicales libres a partir de moléculas estables. Un iniciador es la molécula que dará origen a las especies radicalarias a través de la homólisis selectiva de uno de sus enlaces. La ruptura térmica es una de las alternativas para promover la fase de iniciación (Figura 7).



**Figura 7.** Fragmentación del iniciador V-501.

La “etapa de propagación” implica la formación de un nuevo radical **R**· a partir de otro radical precursor (**43**). La reducción de halogenuros de alquilo (Figura 8) ilustra esta etapa. Mientras el radical **43** se consume en la reacción con el halogenuro de alquilo, la reducción de **R**· lo regenera. Así, la reacción se propaga hasta consumir a los sustratos.



**Figura 8.** Propagación. Tomada de Khan, T. A.; Tripoli, R.; Crawford, J. J.; Martin, C. G.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2003**, 5 (16), 2971.

Durante la “etapa de terminación”, se producen especies estables (**R-R**) a partir de radicales (**R**·); por consiguiente, la cadena finaliza. Estos procesos ocurren, con mayor probabilidad, cuando las moléculas de materia prima son más escasas hacia el final de la reacción.



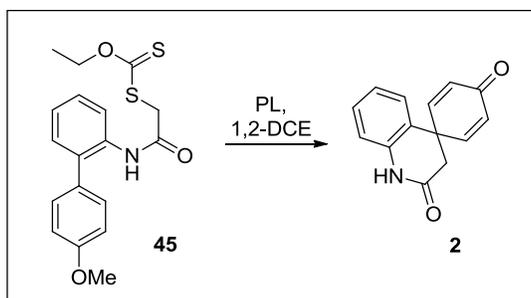
**Figura 9.** Etapa de terminación en una reacción en cadena.

Es importante señalar que algunas reacciones vía radicales libres no proceden por medio de un mecanismo en cadena. Este tipo de transformaciones difieren en la manera de concluir el proceso radicalario. Una reacción en cadena, necesariamente involucra las tres etapas elementales; la formación del producto principal no radical (véase **44** en Figura **8**) comprende la regeneración del intermediario radical **43** que mantiene el ciclo. Por otro lado si la especie radical final se transforma (mediante oxidación o reducción, por ejemplo) sin crear un nuevo radical, la propagación se interrumpe; por lo tanto, la reacción no es en cadena.

En una reacción radicalaria el disolvente suele ser seleccionado al tomar en cuenta la solubilidad de los reactivos, punto de ebullición (criterio que depende de la fragmentación térmica del iniciador) y por la velocidad de las reacciones disolvente-radical.

## III. 1 Planteamiento y justificación

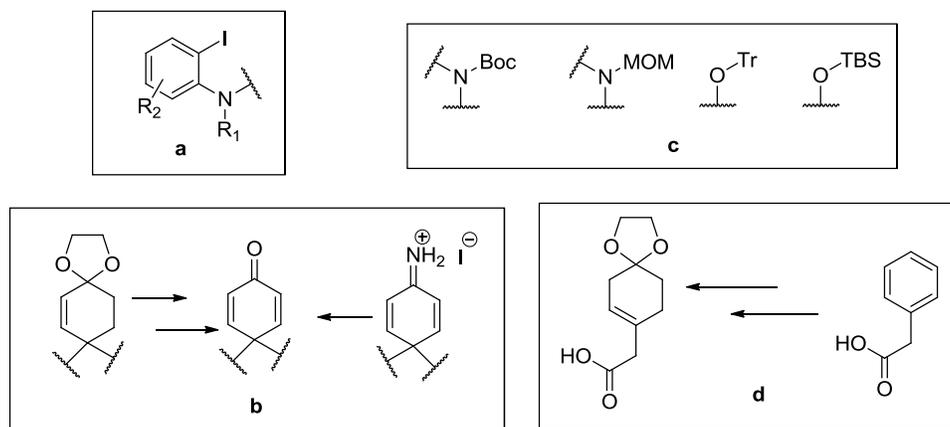
Al tomar como base la obtención de las espirodienonas tipo **37** y **39** (Esquema 7) mediante una reacción de espirociclación radicalaria, a partir de los xantatos *p*-MeO-sustituídos **36** y **38**; se planteó la posibilidad de recurrir a un proceso similar con el propósito de construir el centro espiro cuaternario en el compuesto **2** partiendo del xantato **45** (Figura 10).



**Figura 10.** Planteamiento del problema.

El interés en la producción de espirodienonas de tipo **2** surge de su utilidad como intermediarios en la síntesis de alcaloides con actividad farmacológica (Figura 2).

Las estrategias actualmente usadas para la síntesis de espirodienonas tipo **2** (véase Esquema 1) son escasas; además, poseen limitaciones específicas que restringen su generalidad. Algunas de estas restricciones son (Figura 11): la disponibilidad de yoduros (*orto*) en la amida precursora (**a**), el uso de varias etapas de reacción en la ruta (**b**): desprotección-oxidación o hidrólisis; protección forzosa de los grupos funcionales (**c**) con Boc, Tr, TBS o MOM; al igual que la complicada obtención de materias primas como el ácido 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)acético) (**d**).



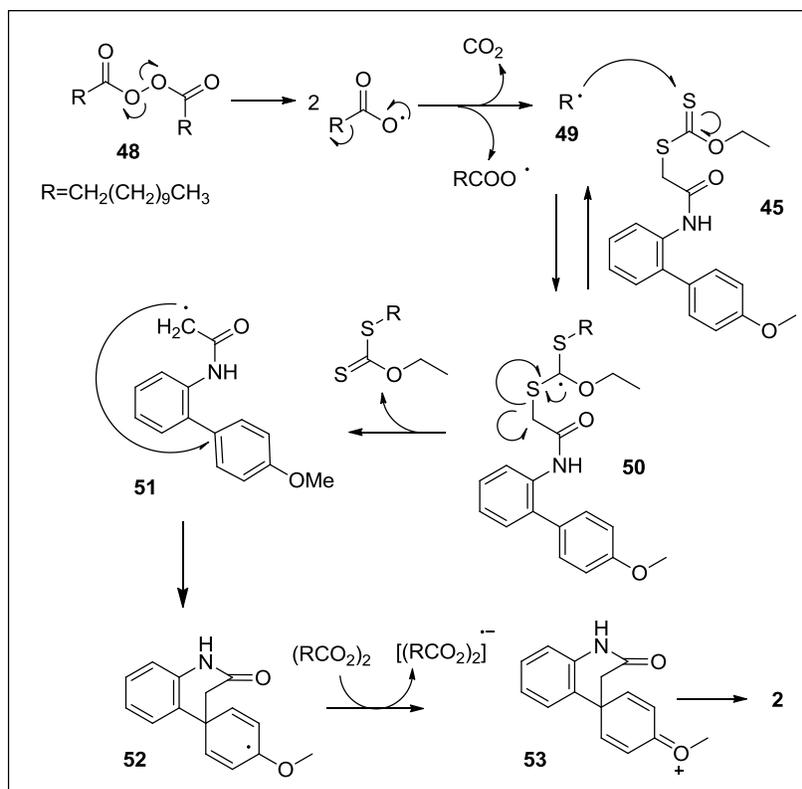
**Figura 11.** Restricciones particulares de las metodologías sintéticas para la creación de **2**.

Este trabajo propone una metodología que podría aprovecharse para construir anillos de seis o más miembros. Incluso, durante la preparación de las materias primas adecuadas, es posible introducir sustituyentes en los tres anillos de benceno y sobre el átomo de nitrógeno de la amida, lo cual conduciría al desarrollo de familias de moléculas polisustituidas. Simultáneamente, se pretende explorar la preparación de espirolactonas al utilizar los respectivos derivados oxigenados.

La hipótesis mecanística sugerida para la reacción de espirociclación se detalla en el Esquema **8** y consta, fundamentalmente, de las siguientes etapas:

- La fragmentación térmica del iniciador **48** origina a la especie **49**.
- El radical inicial **49** se adiciona sobre el enlace tiocarbonilo de la materia prima **45**.
- La  $\beta$ -fragmentación de **50** produce al radical **51**.
- La espirociclación radical de **51** sobre el carbono *ipso* genera al radical estabilizado **52**.
- Mediante transferencia electrónica, el peróxido orgánico **48** forma al ión oxonio **53**.

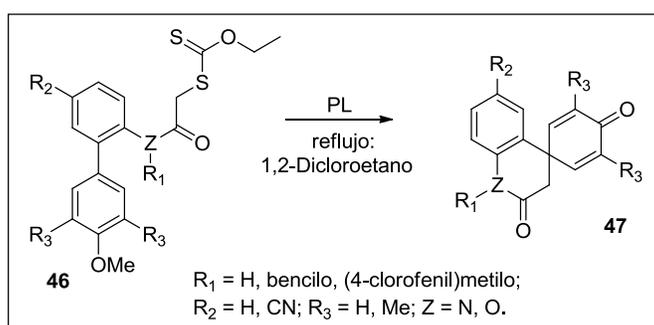
- f) La hidrólisis del ión oxonio, que se promueve por la acidez del medio o durante el trabajo de la reacción, ofrece al producto **2**.



**Esquema 8.** Mecanismo involucrado en la formación de **2**.

## IV. 1 General

Desarrollar una estrategia sintética radical-oxidativa para la preparación de espirodihidroquinolinonas **47** a partir de bifeníl-xantatos **46** (Figura 12).



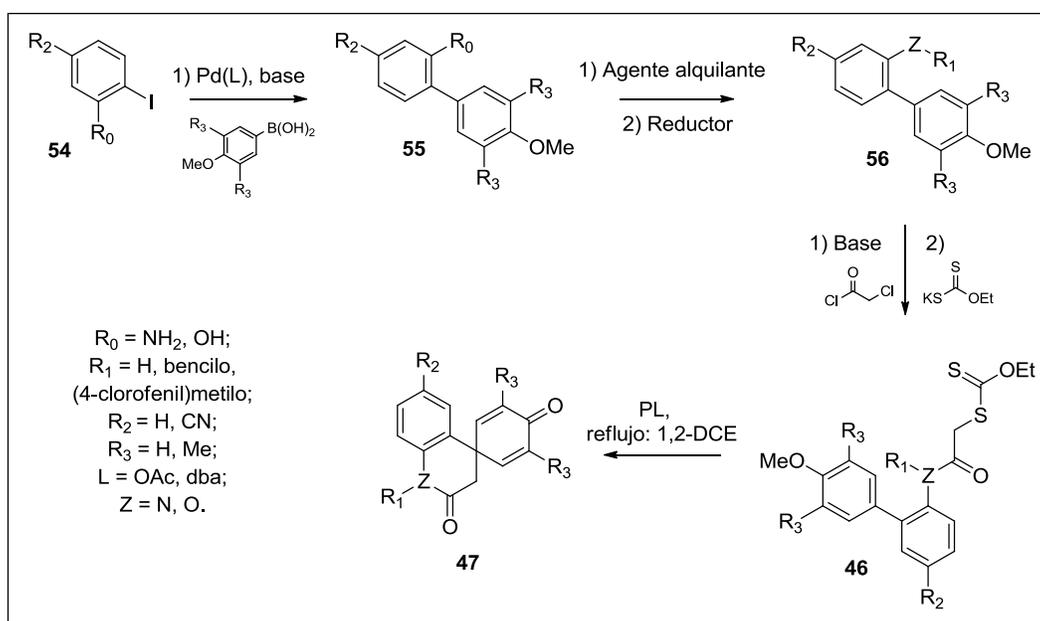
**Figura 12.** Objetivo general.

## IV. 2 Específicos

1. Obtener los xantatos (**46**) conforme a la secuencia ilustrada en el Esquema 9:
  - a) Reacción de Suzuki-Miyaura para la síntesis de los bifenilos (**55**).
  - b) *N*-alquilación de anilinas (**55** y **56**).
  - c) Acilación con cloruro de cloroacetilo o cloruro de 2-cloropropionilo.
  - d) Sustitución nucleofílica con *O*-etilcarbonoditioato de potasio.
2. Optimización de la reacción de espirociclación radicalaria.
3. Estudiar el alcance de la propuesta en la síntesis de espirolactonas.

El Esquema 9 indica la secuencia de reacciones para la preparación de los xantatos **46**.

En la etapa inicial se propuso un acoplamiento catalizado por paladio entre una *o*-yodoanilina sustituida y un ácido *p*-metoxifenilborónico. La *N*-monoalquilación de las aminas primarias **55** ( $R_0 = \text{NH}_2$ ) es la segunda etapa. La acilación (que emplea cloruro de cloroacetilo o cloruro de 2-cloropropionilo) y la sustitución nucleofílica con la sal del xantato son consecutivas: no se aísla la amida o el éster respectivo.

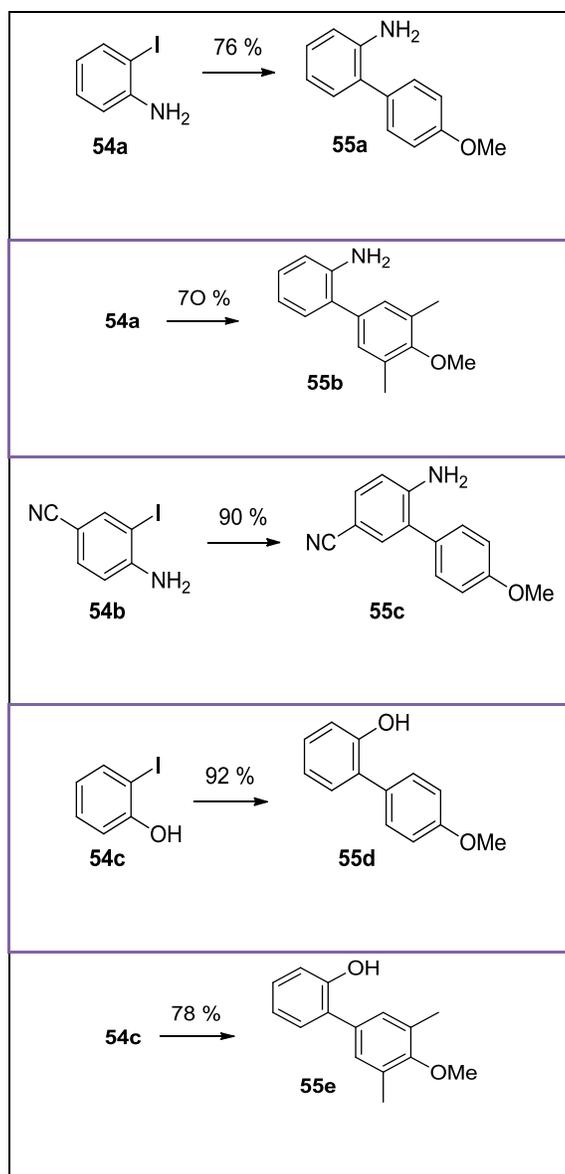


**Esquema 9.** Plan de trabajo.

## V. 1 Preparación de las biarilanilinas (55)

La reacción de Suzuki-Miyaura se utilizó para formar el enlace biarilo C-C entre el halogenuro de arilo **54a-b** y cada uno de los dos derivados del ácido fenilborónico (ácido 4-metoxifenilborónico y 4-metoxi-3,5-dimetilfenilborónico). De acuerdo con los objetivos, inicialmente se prepararon las bifenilanilinas **55a-c**, mas con la idea de extender la metodología, también fueron preparados los bifenilfenoles **55d-e** (tabla 1).

**Tabla 1.** Síntesis de bifenilanilinas y bifenilfenoles (**55**) con Pd(OAc)<sub>2</sub>.



La reacción de acoplamiento cruzado asistida por microondas, que fue catalizada por 0.4% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, procedió entre 10 y 15 minutos a una temperatura de 150 °C; no precisa de un ligante adicional y usa cantidades estequiométricas del haluro de arilo y el ácido fenilborónico. Una variación en la temperatura de 10 grados (140 °C), prolonga el tiempo de consumo de la materia prima e induce la generación de una mayor cantidad de productos colaterales. Para formar cualquiera de los biarilos es indispensable utilizar un catalizador y la mezcla THF:H<sub>2</sub>O como disolvente, de lo contrario la materia prima no se consume (el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción de **54c** con el ácido 4-metoxifenilborónico, en ausencia de catalizador y THF, no muestra las señales propias de **55d**).

Esta técnica no requiere destilar disolventes, agua desionizada o un sistema desoxigenado (no obstante, el segundo producto mayoritario en la reacción de **54a** y el ácido 4-metoxi-3,5-dimetilfenilborónico es el de homoacoplamiento, 25%) [24], [25], [26], [27].

Las condiciones utilizadas ofrecen ciertas ventajas, sobre las descritas en la bibliografía [28], como: reducción del tiempo de reacción de 16 h a 1 h y el empleo de una mezcla de dos disolventes en lugar de tres.

Los tres sustratos **54a-c** contienen un grupo electrodonador: amino o hidroxilo, el cual a través de la conjugación de sus pares electrónicos libres (de nitrógeno u oxígeno) con los electrones  $\pi$  aumentan la densidad electrónica sobre los carbonos sp<sup>2</sup> del anillo aromático.

La introducción de un grupo electroatractor en el halogenuro de arilo como **54b** beneficia la reacción de acoplamiento cruzado.

La obtención de **55b** depende de las condiciones de trabajo del aparato de microondas.

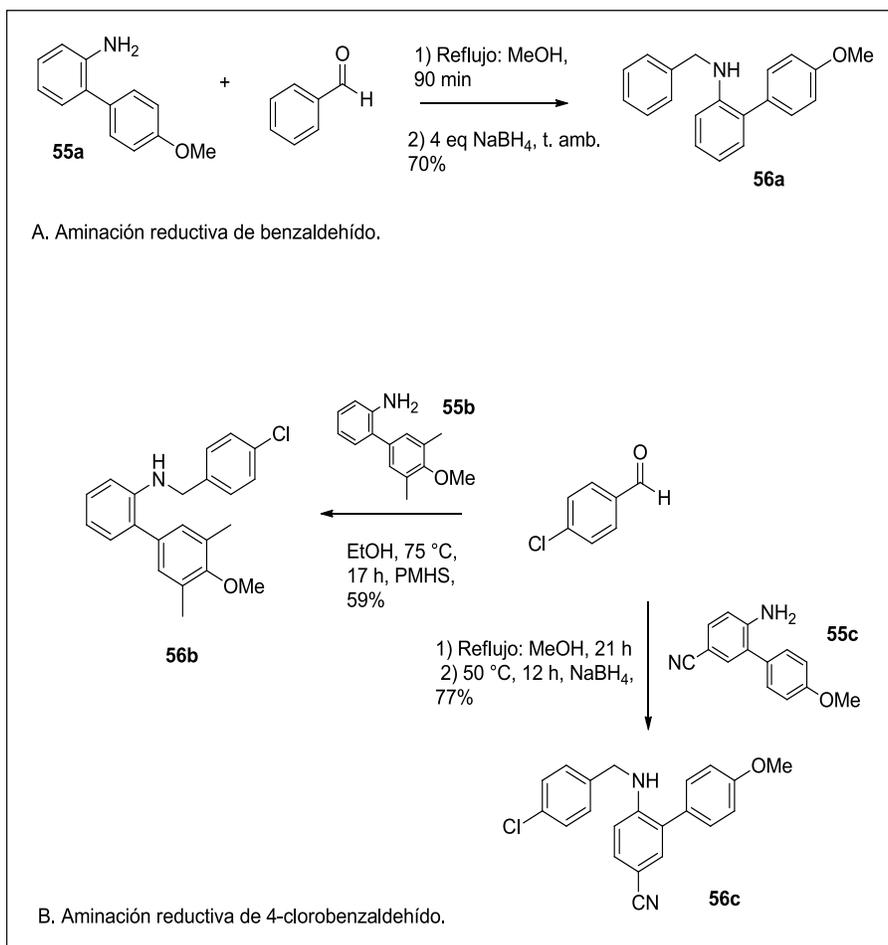
## V. 2 Preparación de las anilinas secundarias (56)

La siguiente etapa fue la alquilación del átomo de nitrógeno en las bifenilaminas. Para la transformación se utiliza una reacción de aminación reductiva entre la bifenilamina y diferentes benzaldehídos. Las condiciones de reacción, los sustratos, las anilinas secundarias y sus rendimientos, se resumen en el Esquema **10**.

La adición nucleofílica de las aminas aromáticas está limitada por la reducida disponibilidad del par electrónico libre en el átomo de nitrógeno, al presentarse el fenómeno de conjugación con los orbitales  $\pi$  del anillo aromático.

Es probable que este efecto, aunado al impedimento estérico ejercido por el anillo aromático *orto*, sean la causa por la cual las tres reacciones proceden sólo al aumentar la temperatura. A temperatura ambiente, la condensación entre la anilina **55a** y benzaldehído, después de un lapso de 12 h, no ocurre.

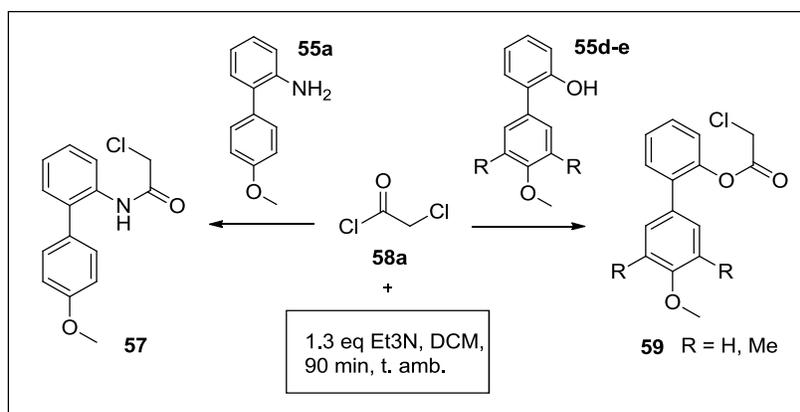
El grupo ciano en la imina de **55c** incrementa la deslocalización electrónica, su energía de estabilización por resonancia es superior que la de sus análogas y por tanto, demanda condiciones más drásticas de reducción.



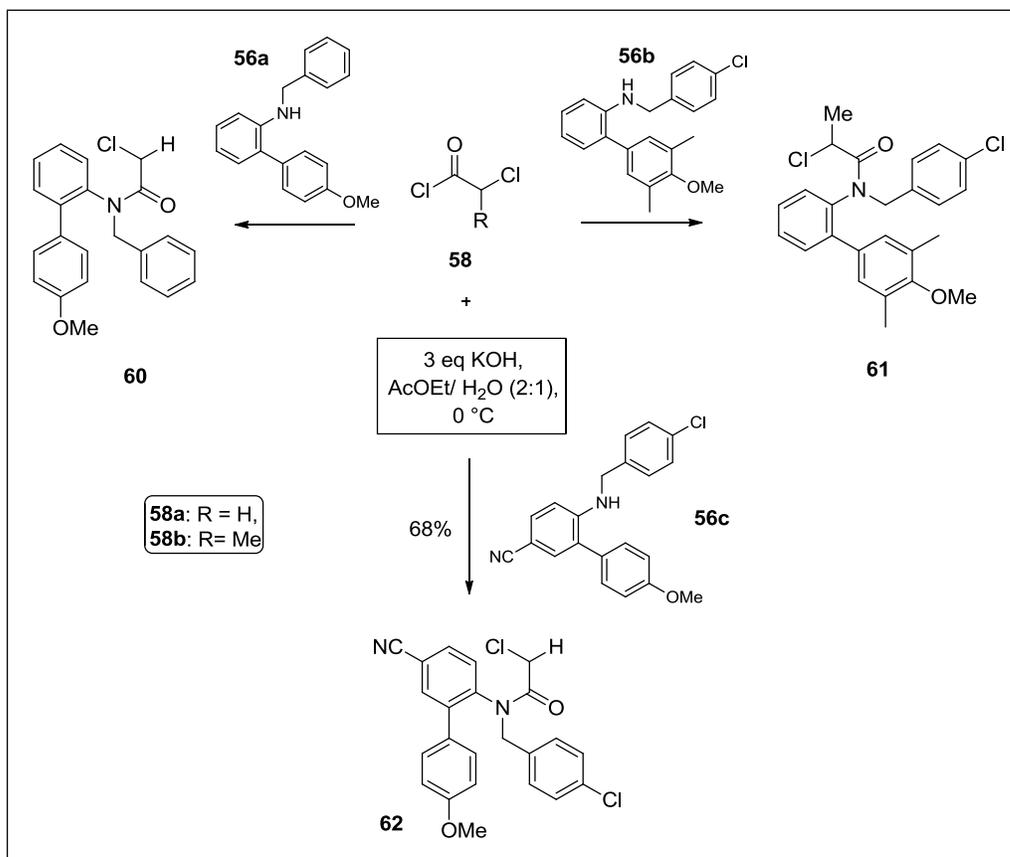
Esquema 10. Obtención de bifenilaminas.

### V. 3 Preparación de las amidas

La tercera etapa en el plan de trabajo fue la acilación de las anilinas y fenoles sintetizados con cloruro de cloroacetilo (**58a**) o cloruro de 2-cloropropionilo (**58b**). En la reacción de la anilina primaria **55a** y los fenoles **55d-e** se utilizó Et<sub>3</sub>N y DCM como disolvente. La acilación de las anilinas secundarias procedió cuando se utiliza KOH en H<sub>2</sub>O/AcOEt conforme a lo descrito en la bibliografía [29]. Las amidas se extraen con EtOAc para emplearse en la etapa contigua, en su mayoría, sin purificar. Los esquemas **11** y **12** indican las condiciones experimentales utilizadas.



**Esquema 11.** Acilación de anilina primaria y fenoles



**Esquema 12.** Acilación de anilinas secundarias.

La reacción de acilación procede tanto en la anilina libre (**55a**) como en las *N*-sustituidas por un radical bencilo (**56a-c**). De igual manera, la presencia de un metilo más en el cloruro de ácido (**58b**, R=Me) no afecta apreciablemente la reacción pues la bifenilánilina **61** fue sintetizada.

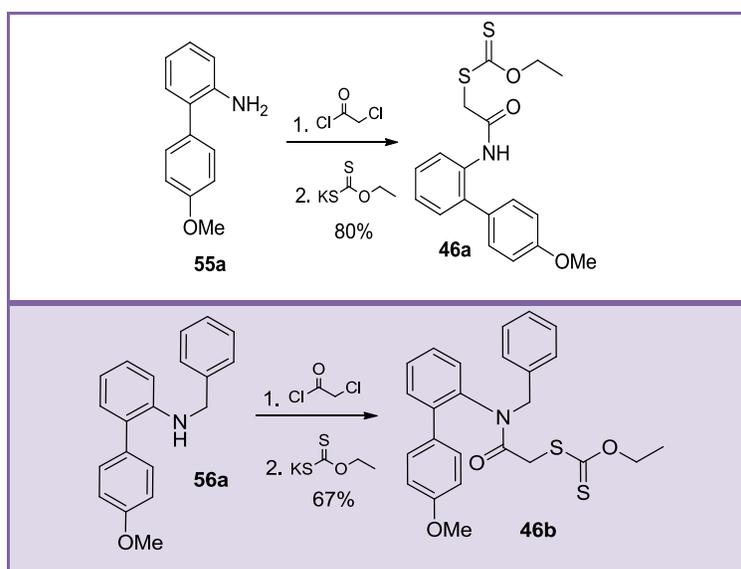
La adición nucleofílica de **56a** sobre el cloruro de ácido no sucedió con Et<sub>3</sub>N en DCM. Los productos **60-62** fueron obtenidos cuando las aminas secundarias **56a-c** reaccionaron con hidróxido de potasio en la mezcla bifásica EtOAc/H<sub>2</sub>O (**esquema 12**).

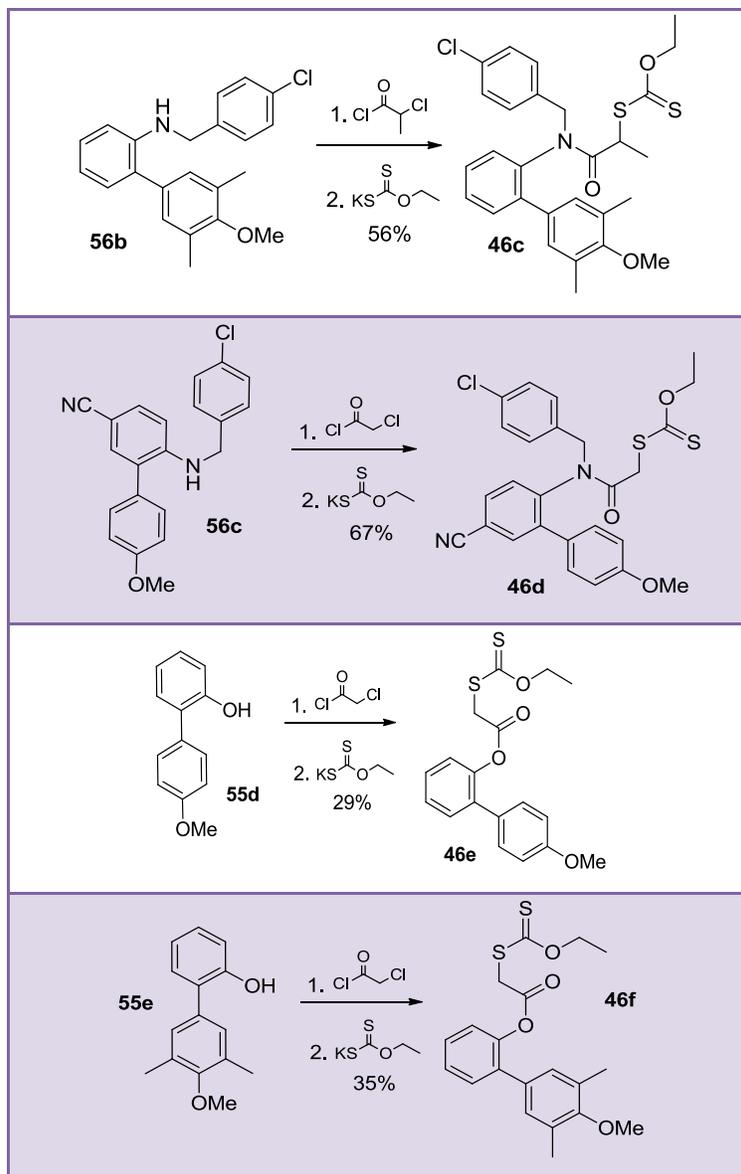
Cabe destacar que la formación de la amida **62** no concluye después de un periodo de 7 h. Con la adición de otro equivalente de **58a** la acilación continuaba; no obstante, se observó materia prima remanente. La formación de las amidas **60** y **61** terminó en una hora.

#### V. 4 Preparación de los xantatos (46)

La síntesis de los derivados xantato, indispensables para la reacción de radicales libres, transcurre mediante una reacción de sustitución nucleofílica  $S_N2$  con *O*-etilcarbonoditioato de potasio (comercial) en MeCN o MeOH como disolvente. Los cloruros **57** y **59-62**, productos de la acilación, no se purifican, sólo se extraen y concentran para ser utilizados en esta etapa. La tabla **2** registra el rendimiento global de las dos reacciones (acilación-sustitución): la anilina de partida al xantato final. En general, los rendimientos obtenidos fueron de buenos a moderados. Se sabe que el rendimiento de este tipo de sustitución es bueno, así que el bajo rendimiento podría estar asociado a la etapa de acilación.

**Tabla 2.** Síntesis de xantatos (**46**) con *O*-etilcarbonoditioato de potasio.





El derivado nitrilo **46d** se disolvió sólo en una mezcla de CHCl<sub>3</sub>/MeOH o CH<sub>3</sub>CN.

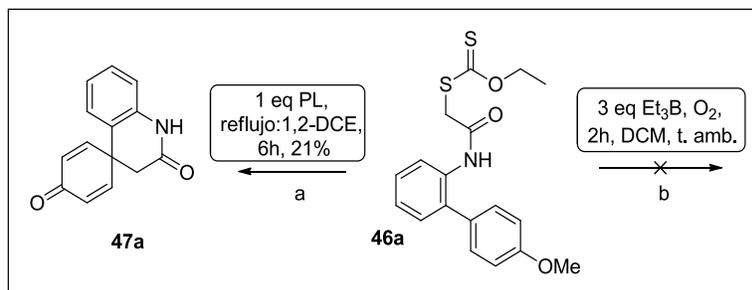
Mientras la sustitución finaliza en un lapso de 2 horas para los compuestos derivados de la anilina primaria o los fenoles, la transformación de los cloruros procedentes de las anilinas secundarias termina después de 24 horas, a temperatura ambiente.

## V. 5 Preparación de espiros (47)

Para efectuar la etapa de espirociclación vía radicales libres fueron utilizadas las condiciones de reacción descritas con anterioridad para sustratos derivados de p-MeO-bencilaminas [23]. Por consiguiente, el peróxido de lauroilo (PL) fue adicionado, en porciones de 0.2 equivalentes (típicamente 1.1-1.8 equivalentes), a una disolución que permanecía a reflujo del xantato (46) en 1,2-dicloroetano como disolvente. El PL funciona como iniciador de la reacción de radicales libres y agente oxidante. En el transcurso de la etapa de oxidación del radical 52 (Esquema 8), el peróxido 48 se reduce y fragmenta, simultáneamente, se produce un radical alquilo 49 que puede reaccionar con una nueva molécula de xantato 45. Dicha característica mecanística implica que la reacción sólo requiere de un equivalente de PL; sin embargo, se sabe que los radicales pueden perderse en reacciones paralelas e impedir el progreso de la reacción. Desde esta perspectiva, siempre se observa la necesidad de adicionar cantidades mayores a las estequiométricas del PL.

Un estudio de la reacción con el xantato 46a permitió explorar y determinar las condiciones más apropiadas para la obtención de los espirociclos objetivo (47).

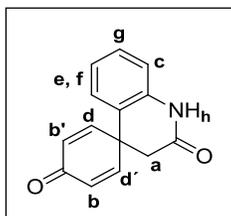
El esquema 13 describe las condiciones de reacción ensayadas.



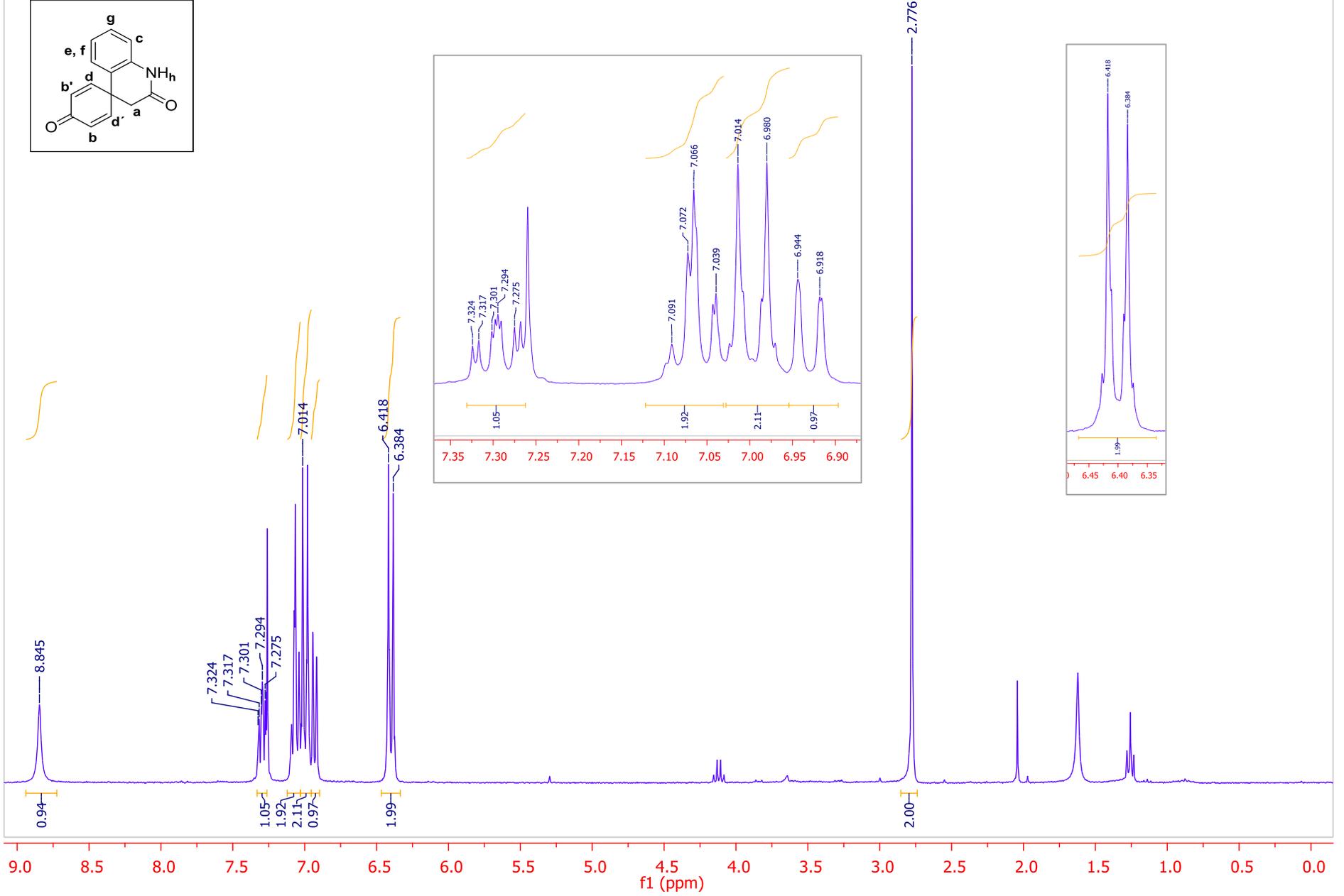
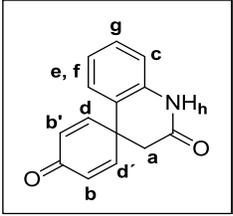
Esquema 13. Reacción modelo.

Aplicando el método descrito (a, Esquema 13), la reacción permaneció a reflujo de 1,2-DCE durante 6h en una atmósfera libre de oxígeno y 0.2 equivalentes de PL adicionados cada hora. Satisfactoriamente, bajo estas condiciones se formó el espirociclo deseado **47a** en 21% de rendimiento.

Como se sabe que el trietilboro también puede inducir reacciones de adición radical oxidativas sobre sistemas aromáticos [30] y con el propósito de aumentar el rendimiento de la reacción (a, Esquema 13) además de reducir la exposición térmica del producto (en caso de ser inestable), se dispuso un segundo experimento. De este modo al xantato **46a** disuelto en DCM, a temperatura ambiente, con atmósfera de O<sub>2</sub>, se adicionaron 0.5 eq de Et<sub>3</sub>B, cada 20 minutos. No obstante, bajo estas condiciones sólo se observó la formación del producto a nivel de trazas, resultado determinado por la técnica de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz).

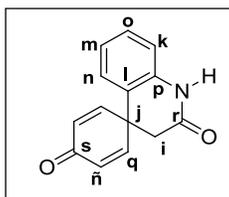


El espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) de **47a** muestra lo siguiente:



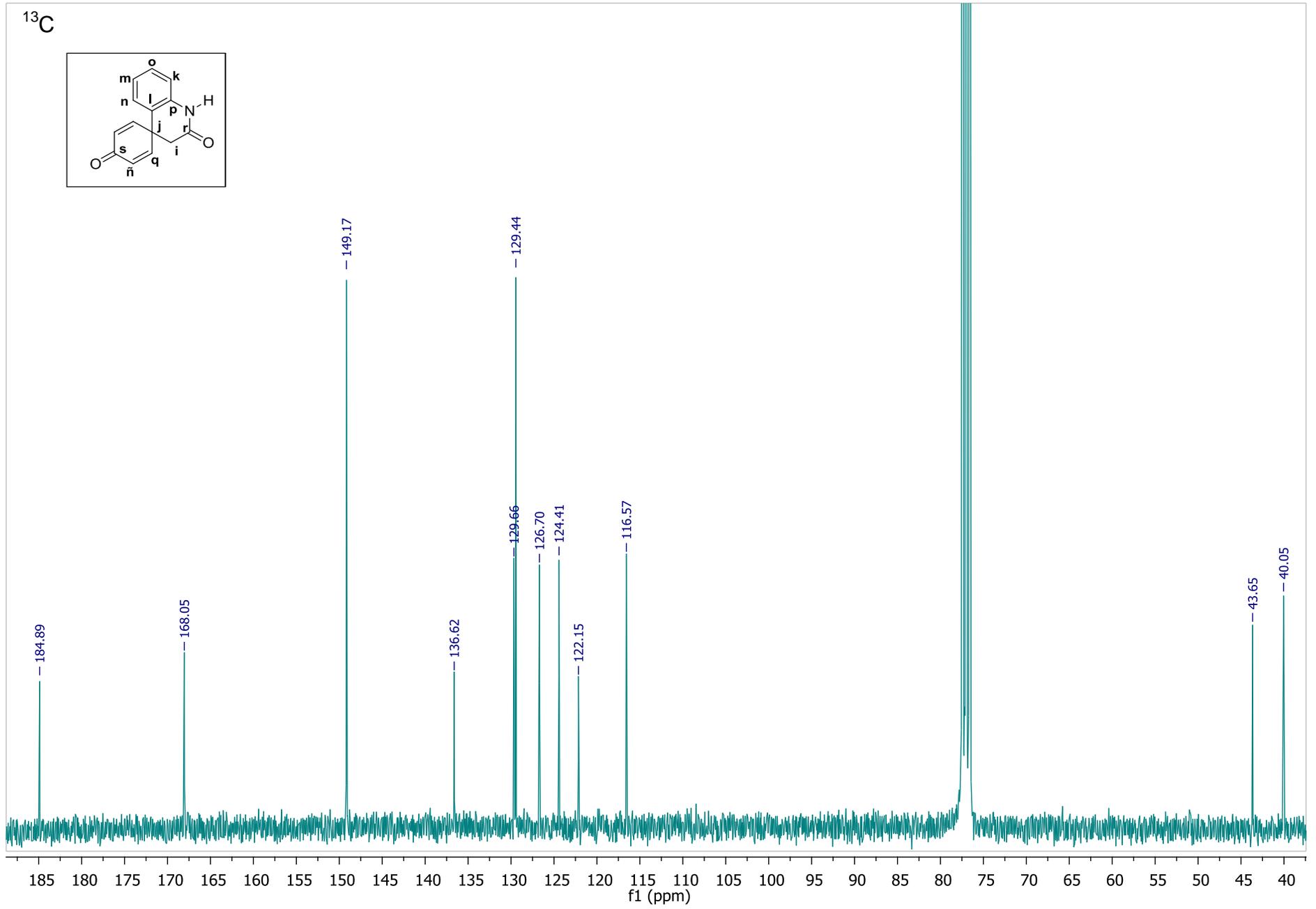
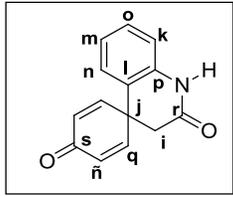
La señal para los hidrógenos enantiotópicos **a** del único metileno aparece a un desplazamiento químico de 2.78 ppm, desprotegidos a causa de su posición  $\alpha$  a un grupo carbonilo. Se observa un sistema AA'BB', que integra para cuatro protones en 6.40 y 7.00 ppm, con una constante de acoplamiento de 10.2 Hz; la señal a campo alto se asigna a los protones en la posición  $\alpha$  de la enona, la señal a campo bajo corresponde a los protones en la posición  $\beta$ . La señal doble en 6.93 ppm se asignó al hidrógeno aromático **c** (protegido por el par electrónico del átomo de nitrógeno) con una  $J=7.8$  Hz característica del acoplamiento entre hidrógenos en posiciones *orto*. Entre 7.04 y 7.1 ppm se halla una señal múltiple que integra para los dos hidrógenos aromáticos **e** y **f**. En 7.29 ppm se observa una señal ddd ( $J=2.1, 6.9, 7.8$  Hz) a la cual fue asignado el hidrógeno **g**. El hidrógeno de amida provoca una señal ligeramente ancha en 8.85 ppm.

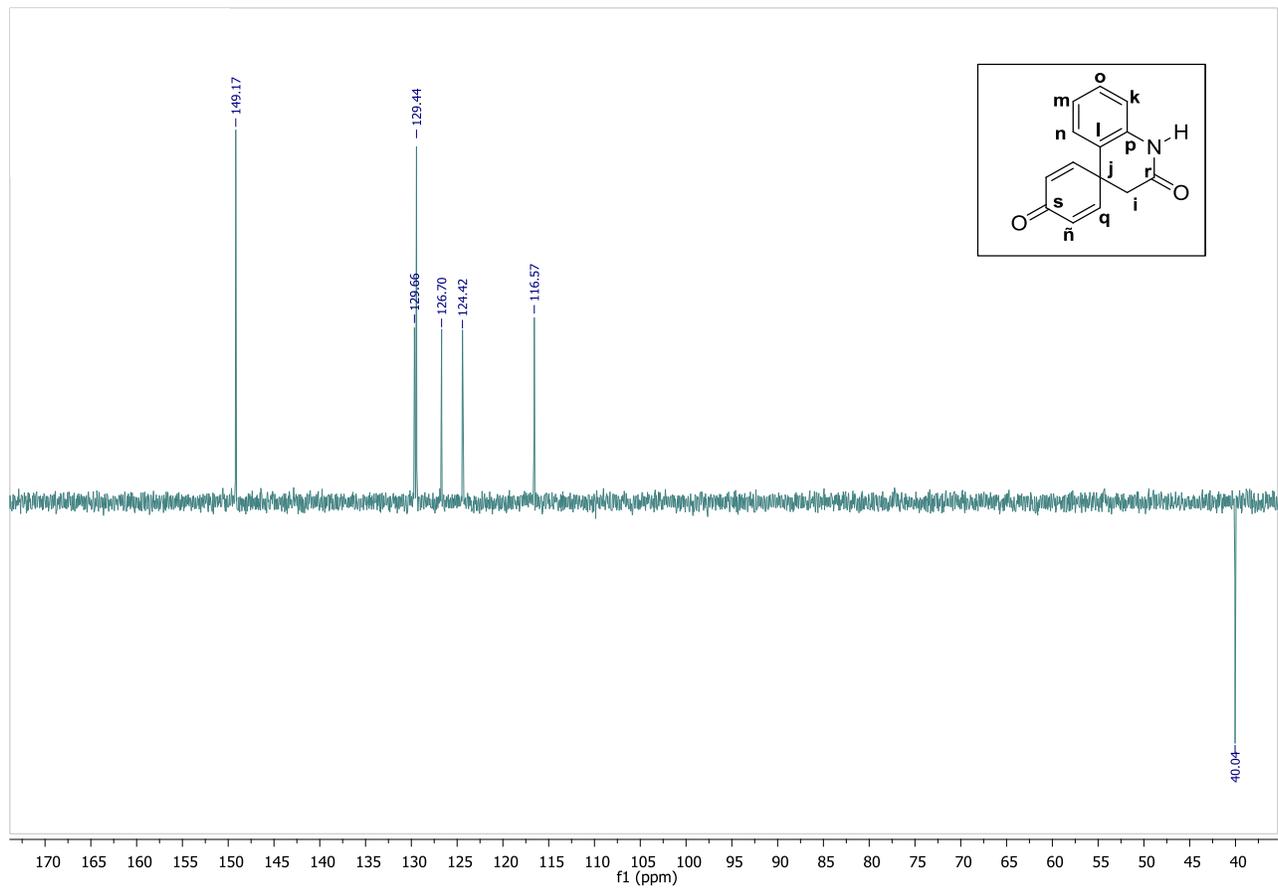
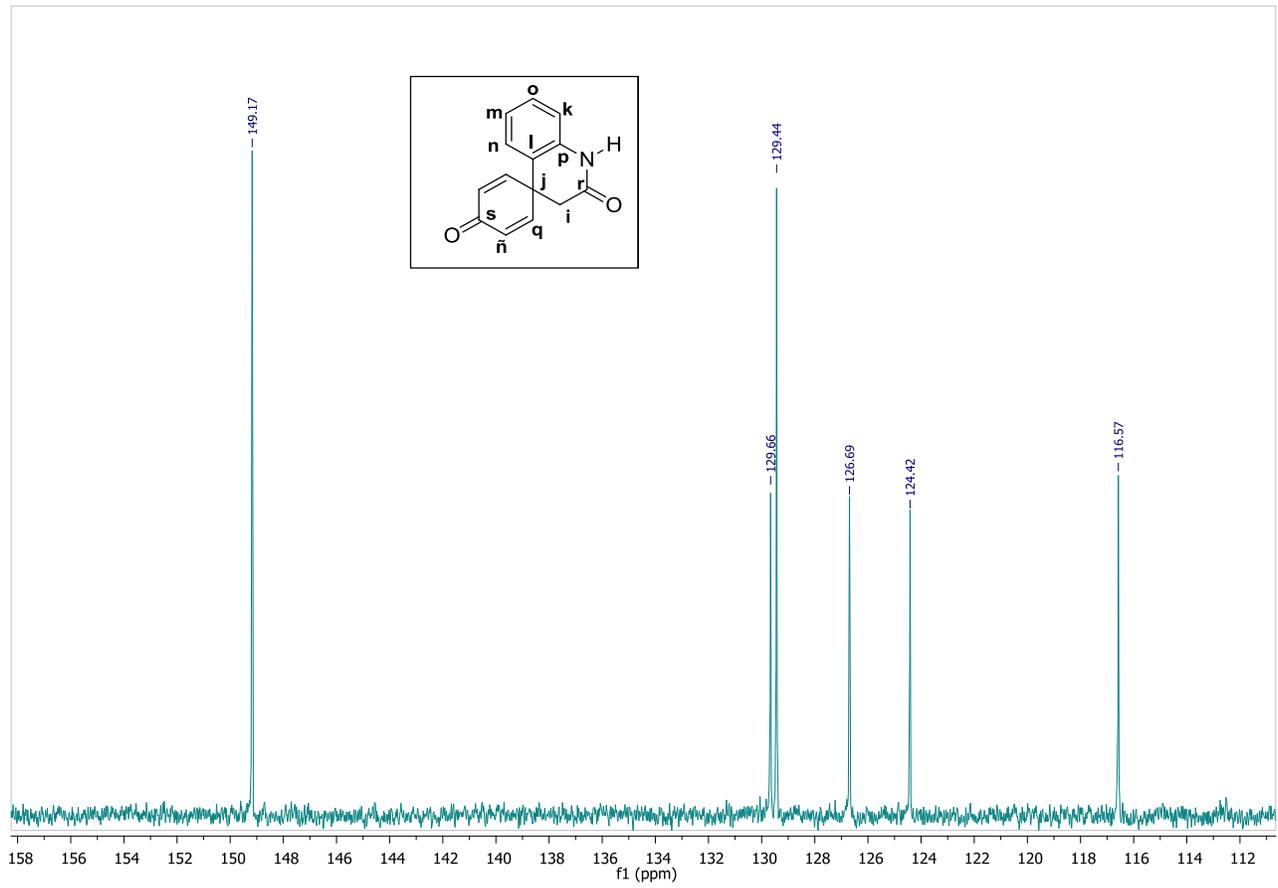
En RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):



La señal de 40.0 ppm fue asignada al  $\text{CH}_2$  alifático (**i**)  $\alpha$  al carbonilo; la señal para el carbono espiro (**j**) se observa en 43.6 ppm; en 116.6 ppm se ubica la señal que fue relacionada al CH aromático **k**; el carbono cuaternario **l** se advierte en 122.1 ppm; las señales en 124.4, 126.7 y 129.7 ppm fueron adjudicadas a los tres CH aromáticos restantes **m**, **n** y **o**; la señal de mayor intensidad en 129.4 ppm representa a los CH **ñ**, protegidos; la señal de 136.6 ppm es del carbono cuaternario **p** con hibridación  $\text{sp}^2$ ; en 149.2 ppm se observa una señal causada por los núcleos **q** desprotegidos por la presencia del carbonilo. Mientras que la señal en 168.0 ppm corresponde al carbono **r** (carbonilo de amida), la señal situada en 184.9 ppm se asigna al carbonilo **s** de la dienona.

<sup>13</sup>C



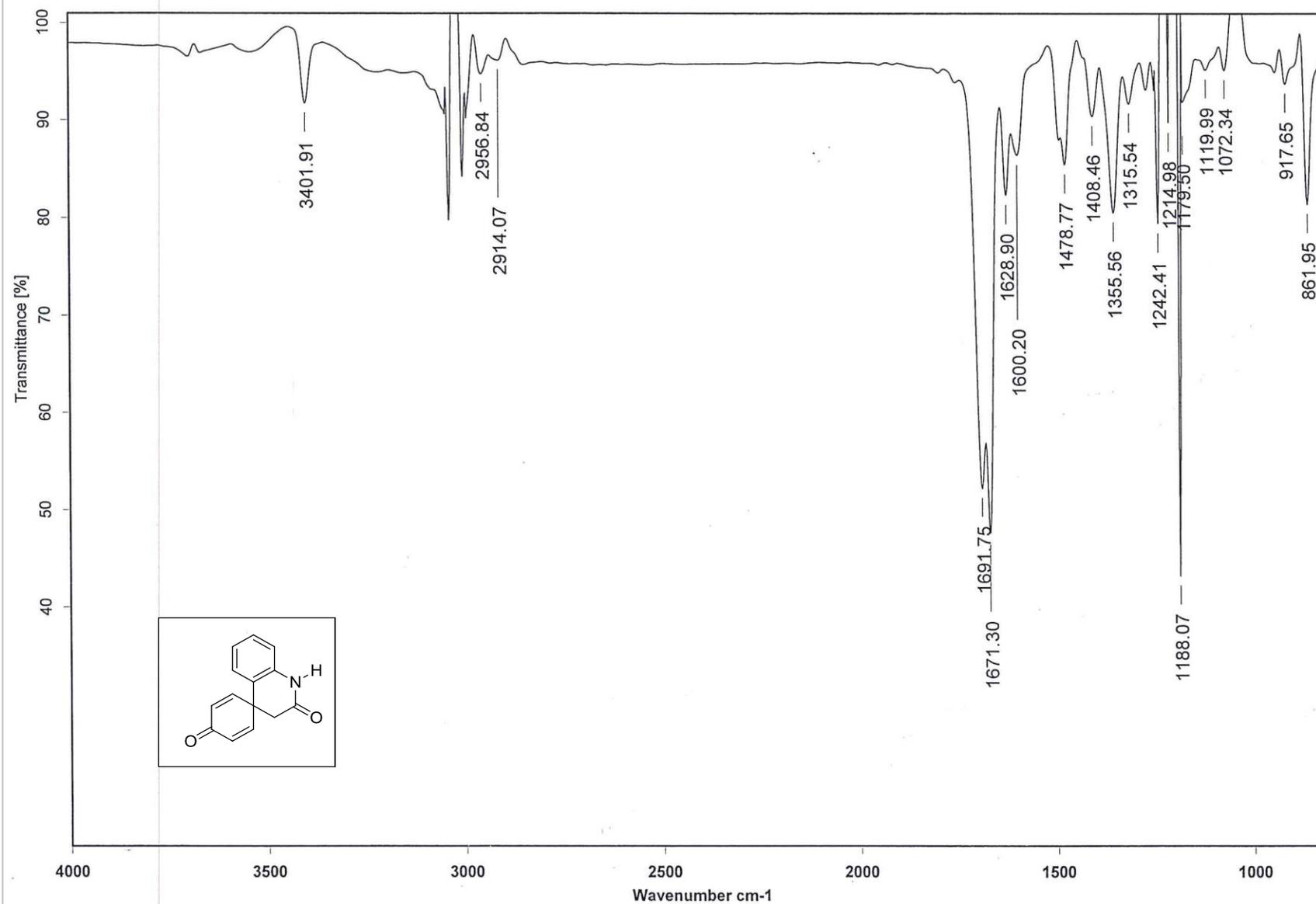


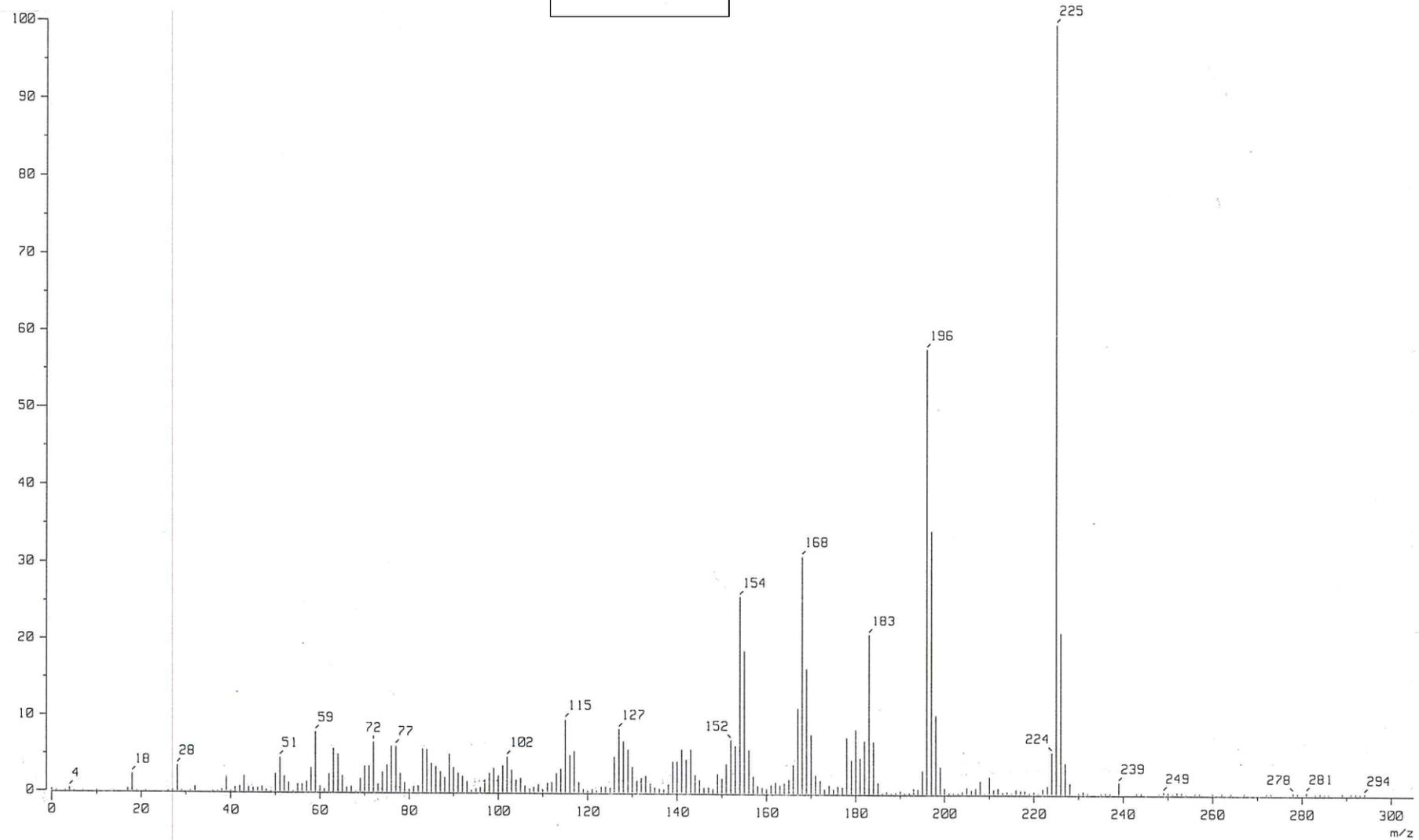
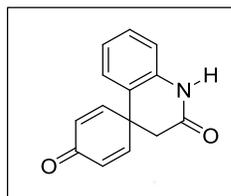
En el espectro de infrarrojo (disol. CHCl<sub>3</sub>) son distinguibles las bandas:

Grupo funcional	$\bar{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ]
<b><i>N-H<sub>st</sub></i></b>	3402
<b><i>C=O<sub>st</sub></i> <b>(dienona)</b></b>	1692
<b><i>C=O<sub>st</sub></i> <b>(lactama de seis átomos)</b></b>	1671
<b><i>N-H<sub>δ</sub></i></b>	1479
<b><i>C-N<sub>st</sub></i></b>	1355

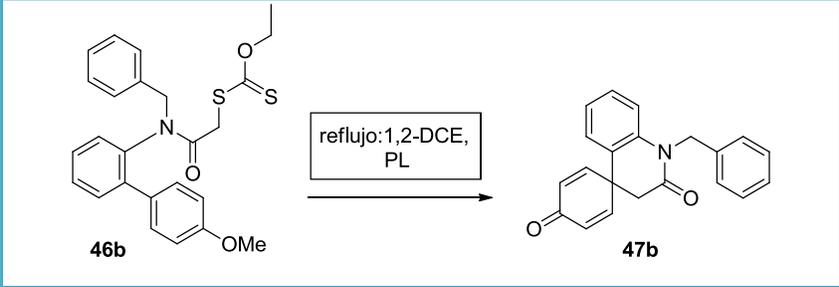
La banda debida al estiramiento del enlace N-H se desplaza hacia números de onda mayores, lo cual indica la ausencia de puentes de hidrógeno intermoleculares. La banda del carbonilo de la lactama se ubica en 1671 cm<sup>-1</sup> pues tal lactama se encuentra fusionada a un anillo aromático.

En el espectro de masas obtenido por impacto electrónico, el ión molecular aparece en  $m/z = 225$  y es el pico base.





**Tabla 3.** Optimización de la síntesis de **47b**.

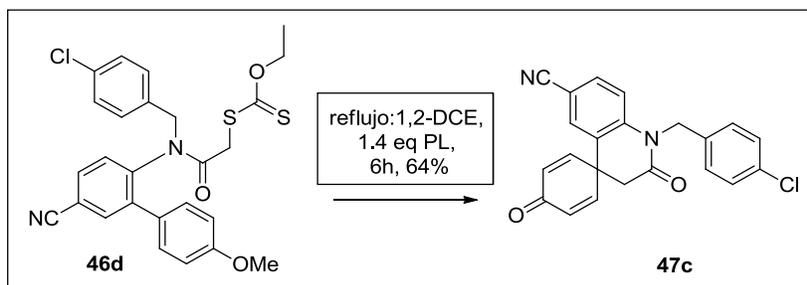


Exp.	PL	Calentamiento	Tiempo	Rendimiento (%)
1	1 eq	convencional	5h	43
2	1.6 eq	con microondas: 90°C, 250 W	45min	35

Con el cambio de sustituyente de hidrógeno a bencilo, sobre el átomo de nitrógeno, el rendimiento del producto espiro aumenta al doble (**47a**: 21% y **47b**: 43%).

Se ha propuesto, para reacciones similares, que la fragmentación del iniciador, las rutas de propagación radicalaria o ambos procesos sean más eficientes utilizando microondas [23].

La síntesis asistida por microondas, en las condiciones descritas en la tabla 3, (experimento 2: 0.2 eq PL cada 5 minutos) no es completa; incluso, se obtiene el producto con un rendimiento menor.



#### Esquema 14. Síntesis de **47c**.

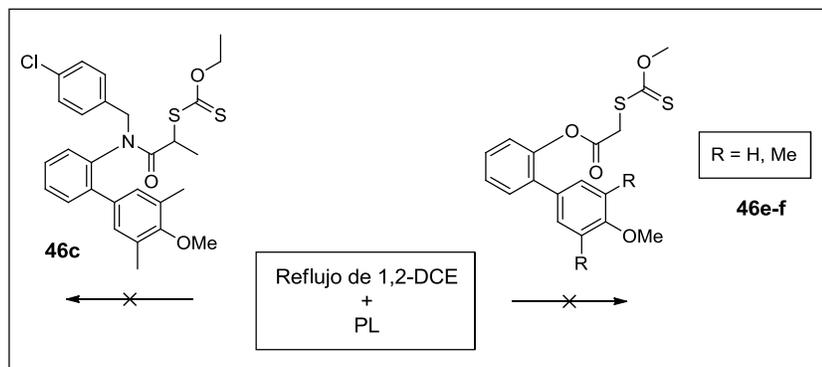
Satisfactoriamente, el sustrato **46d** con un grupo ciano enlazado al anillo de la anilina produjo al espirociclo de interés **47c**. En este experimento se recupera una cantidad notable de materia prima (25% de rendimiento global).

En todos los casos la materia prima no se consume, incluso cuando un número mayor de equivalentes de PL es adicionado.

Como se mencionó, en la mayoría de las rutas descritas en la bibliografía (Esquema 1) el centro espiro se construye a través de la adición intramolecular de un carbono  $sp^2$  de un fenilo sobre un segundo anillo aromático. De las aproximaciones radicalarias, únicamente el radical intermediario generado a partir de **13** es un radical primario. En esta propuesta la reacción ocurre por la adición de un radical primario electrofílico estabilizado sobre un sistema  $\pi$  con carácter nucleofílico (sustituido por un grupo electrodonador, -OMe).

Desafortunadamente, el xantato secundario **46c** de la bifenilánilina **56b** con dos grupos metilo adicionales en el anillo de anisol (Esquema 15), no proporcionó el espirociclo esperado a pesar de variar las condiciones de reacción; únicamente se observan productos de descomposición.

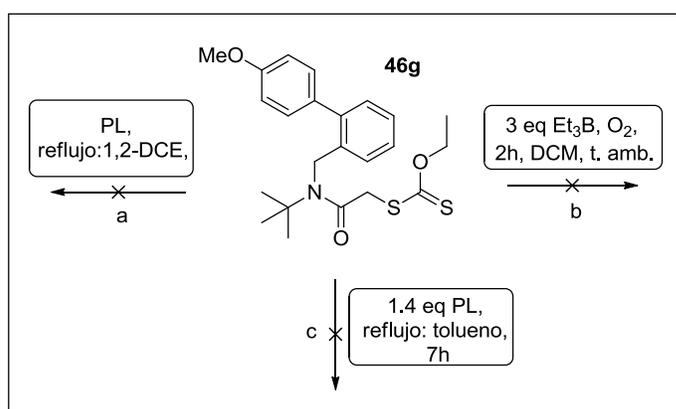
La reacción de espirociclación sobre los derivados del fenol bifenílico **46e-f** tampoco procede.



Esquema 15. Condiciones de reacción inadecuadas para la formación de compuestos espiro.

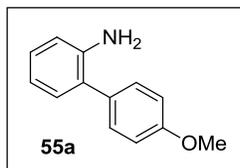
El fenol **55d**, de acuerdo con el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 200 MHz, es el único producto que logra aislarse al reaccionar el xantato **46e** con PL en reflujo de 1,2-DCE.

La ciclación radical para formar la espirolactama de siete átomos (Esquema 16) no sucedió al variar la concentración de la materia prima **46g** (0.04 - 0.1 M) o del iniciador (1.4 - 2.3eq).

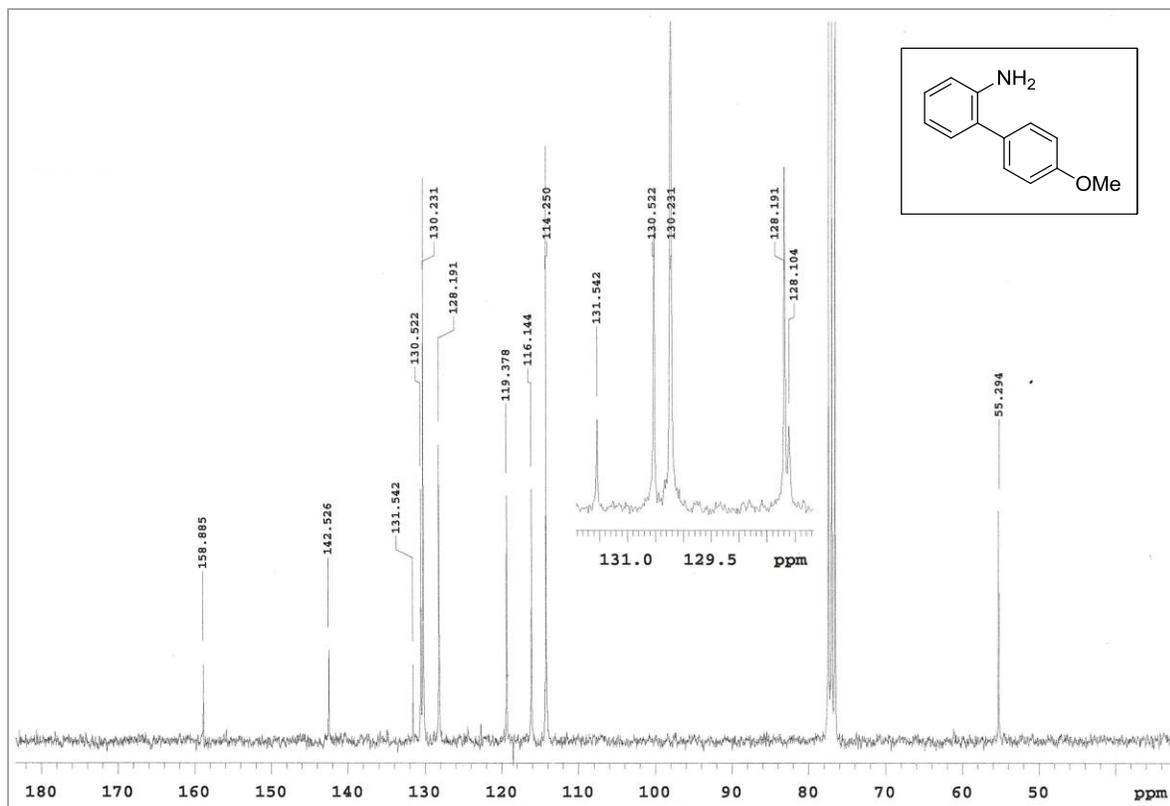
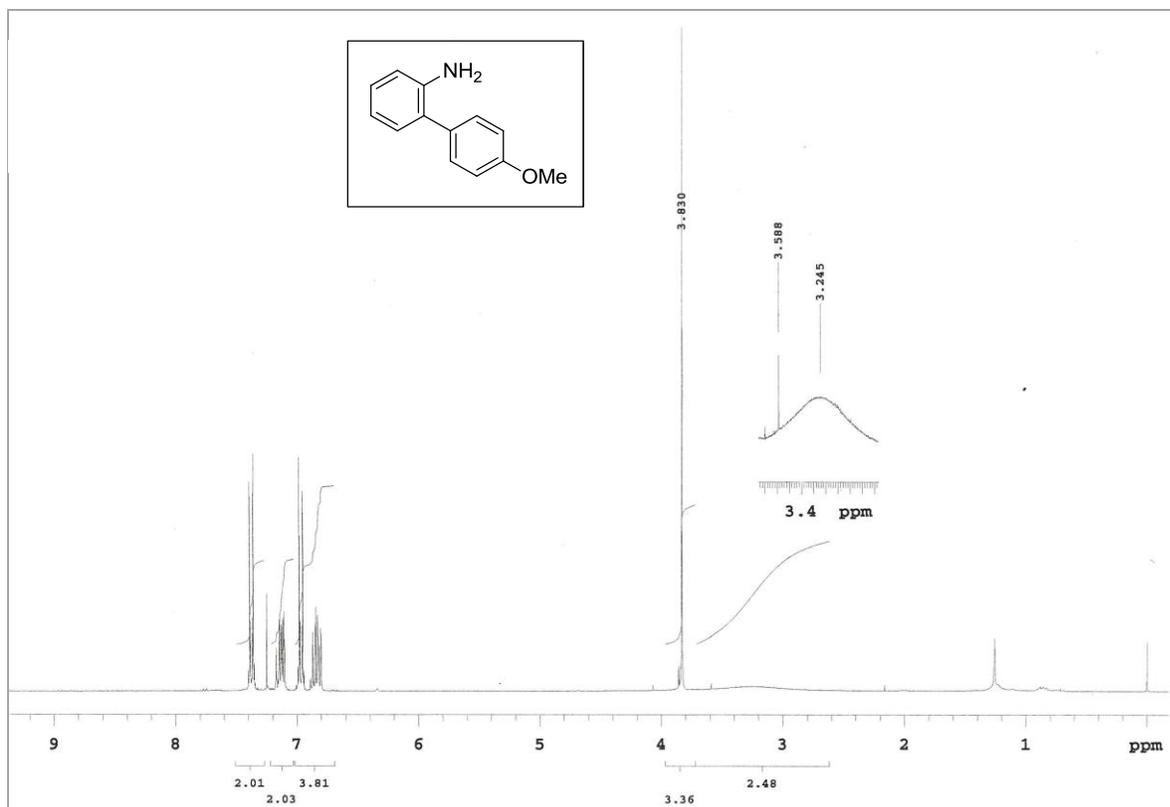


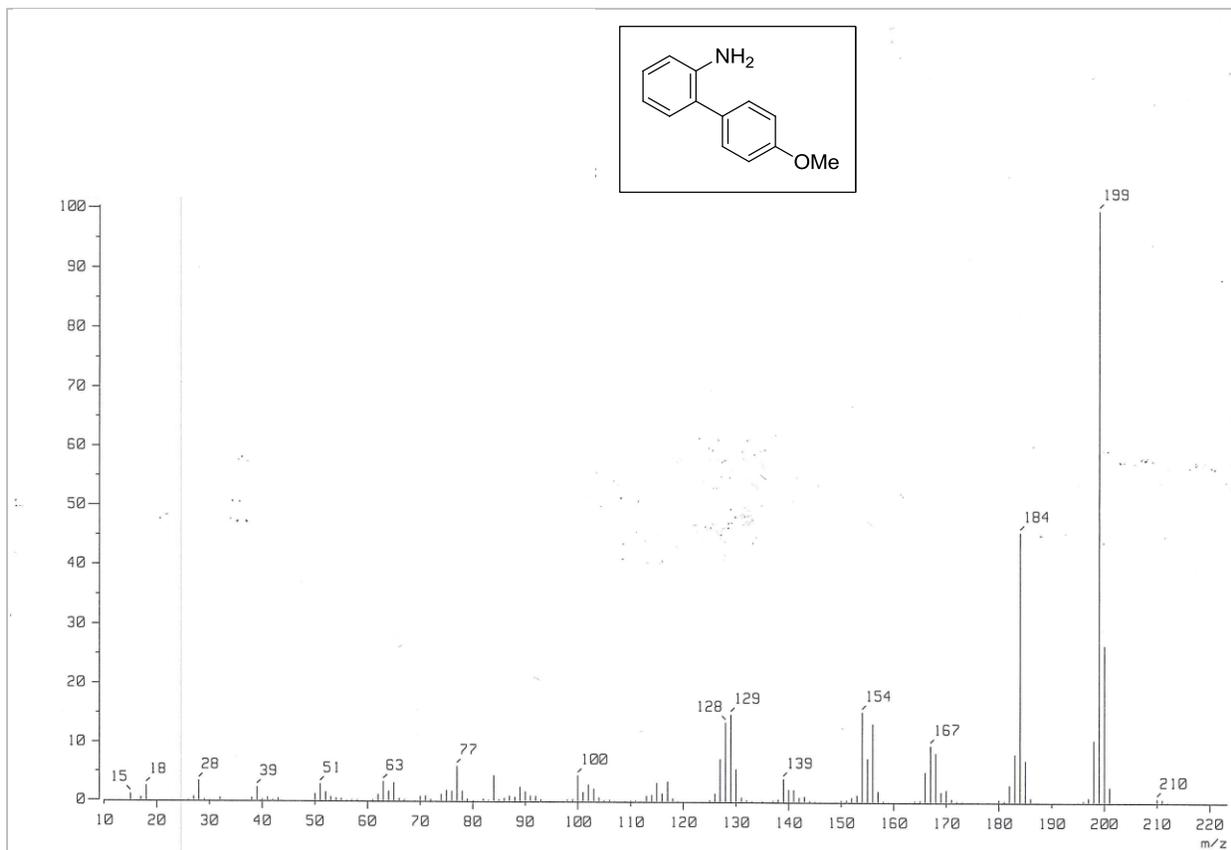
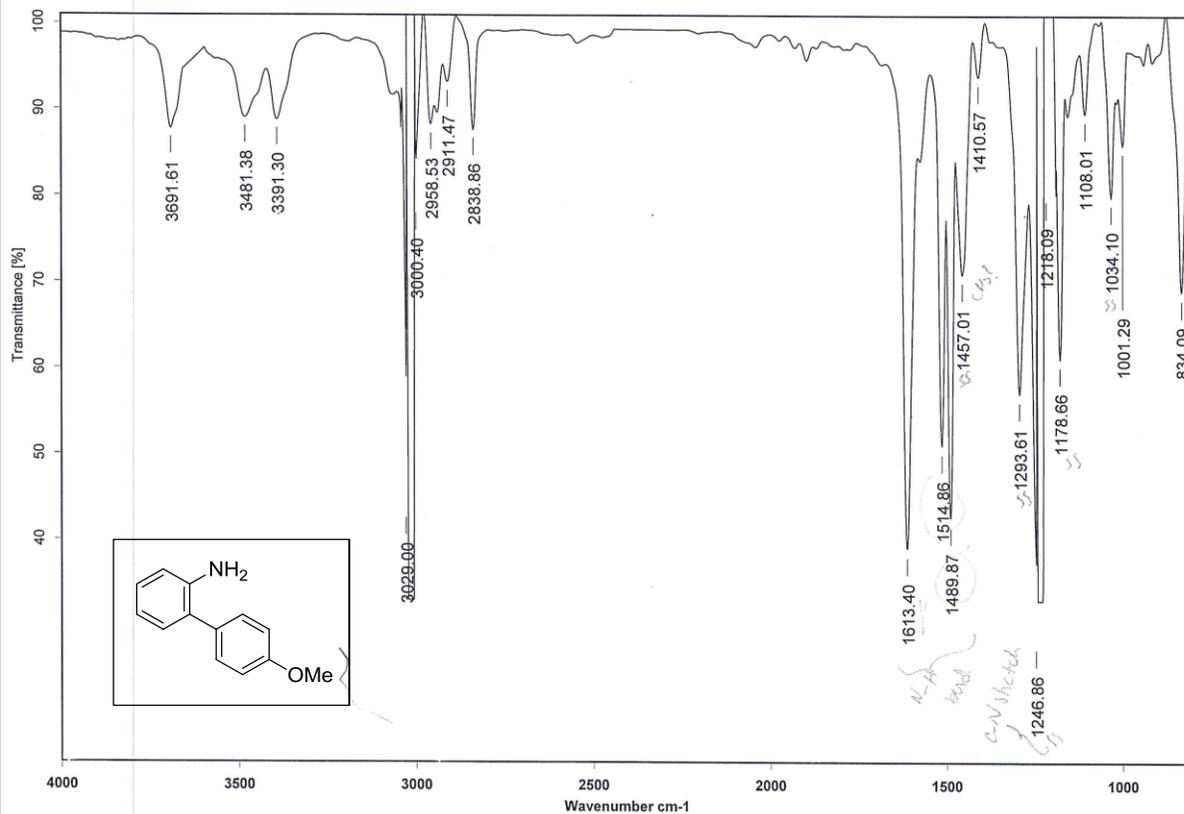
Esquema 16. Condiciones exploradas para la síntesis de espirolactama de siete átomos.

- 
- ش Se estudió una estrategia sintética, radical-oxidativa, para la preparación de espirociclohexadienonas bicíclicas a partir de bifenil-xantatos.
  - ش El proceso radical-oxidativo mediado por xantatos para la construcción de lactamas espirobicíclicas funcionó moderadamente para las bifenilanilinas sustituidas en el átomo de nitrógeno con un hidrógeno, un grupo bencilo o (4-clorofenil)metilo (**47a-c**).
  - ش La presencia de un grupo funcional ciano, parece no afectar el progreso de la reacción (sustrato **47c**).
  - ش La espirociclación sucede mediante la adición *ipso* de un radical alquilo primario sobre el sistema  $\pi$  biarilo sustituido por un grupo electrodonador, -OMe en posición *para* al carbono bifenílico. La formación de los productos provoca la pérdida de aromaticidad del anillo sobre el cual procede la adición radicalaria.
  - ش En la metodología propuesta se construyen simultáneamente el centro cuaternario espiro y la ciclohexadienona.
  - ش En bicíclcos con mayor sustitución, como el sustrato **46c** que contiene dos metilos adicionales, la reacción no procede.
  - ش La creación de espirolactonas y espirolactamas de siete miembros no es viable por medio de esta metodología.

VII. 1 Biarilos **55**

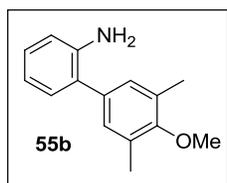
En un reactor para microondas de 10 mL con agitador magnético, se adicionaron 55 mg de *o*-yodoanilina (**54a**) (0.25 mmol, 1 eq), 81 mg de ácido 4-metoxifenilborónico (0.60 mmol, 2.4 eq), 175 mg de  $K_2CO_3$  (1.08 mmol), 8 mg de SPhos (4 mol %), 16 mg de TBAB (20 mol %), 9 mg de  $Pd_2(dba)_3$  (4 mol %), 3.3 mL de THF recién destilado y 1.1 mL de  $H_2O$  (disolventes desoxigenados). La mezcla resultante fue irradiada con microondas a 75 °C durante 1 hora. La disolución bifásica fue diluida con AcOEt y una disolución saturada de NaCl. La fase acuosa fue lavada con AcOEt (2 x 10 mL); la fase orgánica fue secada sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada y concentrada al vacío. La purificación por cromatografía (en columna) flash (91.5:8.5-hexano:AcOEt) proporcionó el producto **55a** como un aceite naranja (39 mg, 76%). Los datos espectroscópicos corresponden con los descritos en la bibliografía: RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz): sistema AA'BB' en  $\delta$  7.37 y 6.97, 7.18-7.10 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (s ancho, 2H); RMN- $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  158.9 (C), 142.5(C), 131.5 (C), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (C), 119.4 (CH), 116.1 (CH), 114.2 (CH), 55.3 ( $CH_3$ ); IR ( $CHCl_3$ ): 3481, 3391, 1613, 1514, 1489, 1457, 1293, 1246, 1178, 1034  $cm^{-1}$ ; EMAR (IE) 199.1083 m/z, calculada para  $[C_{13}H_{13}ON]$ : 199.1075.



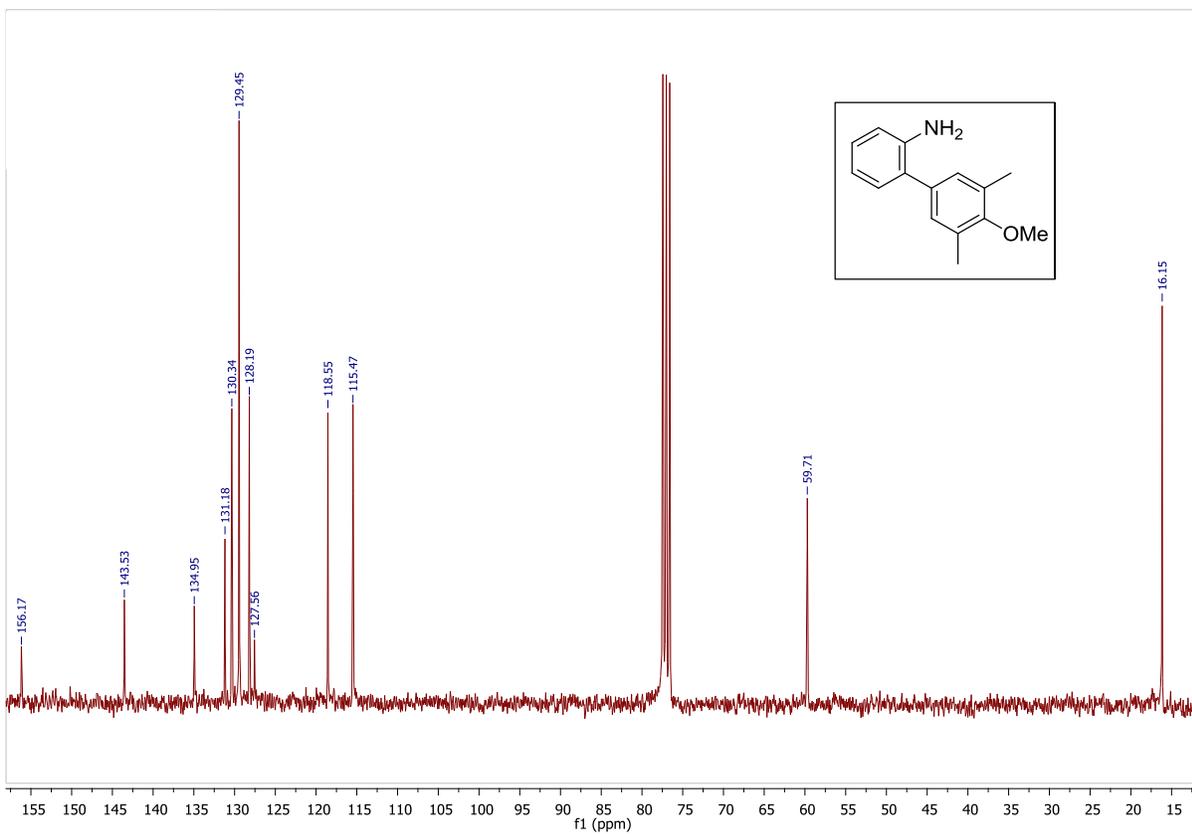
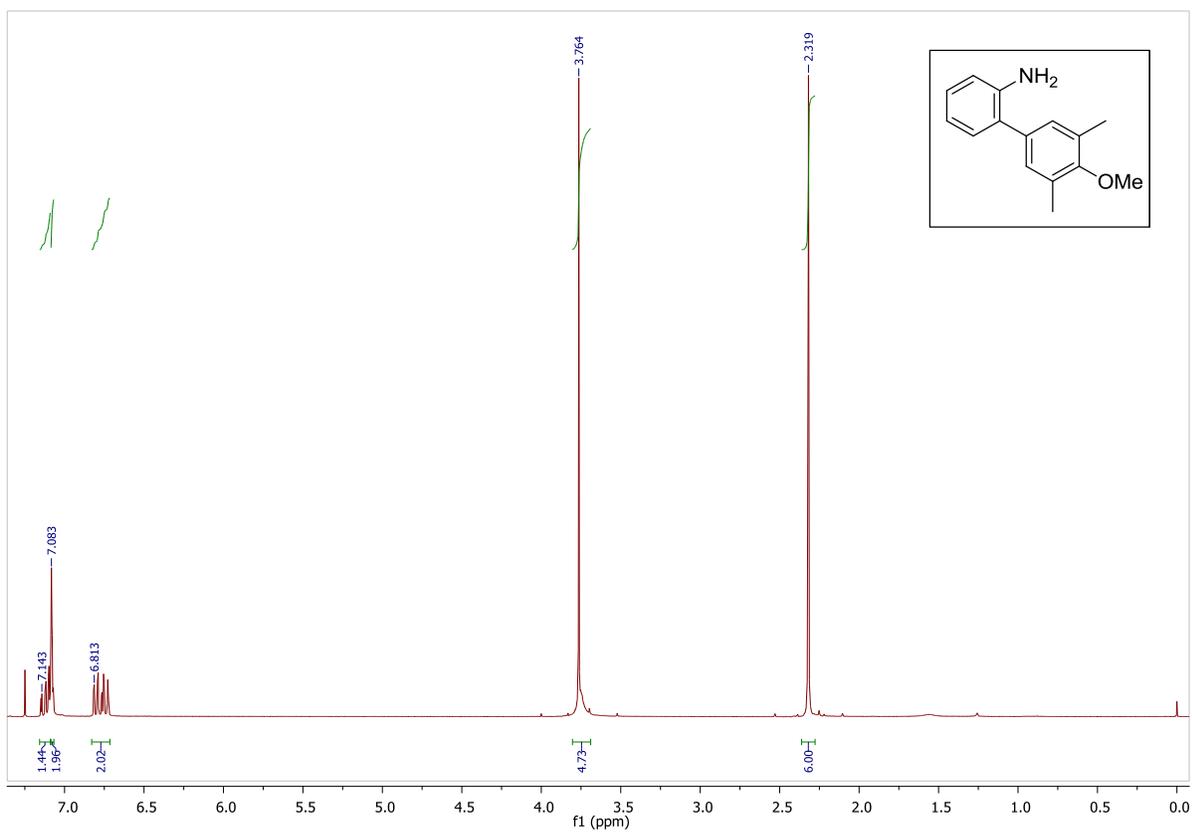


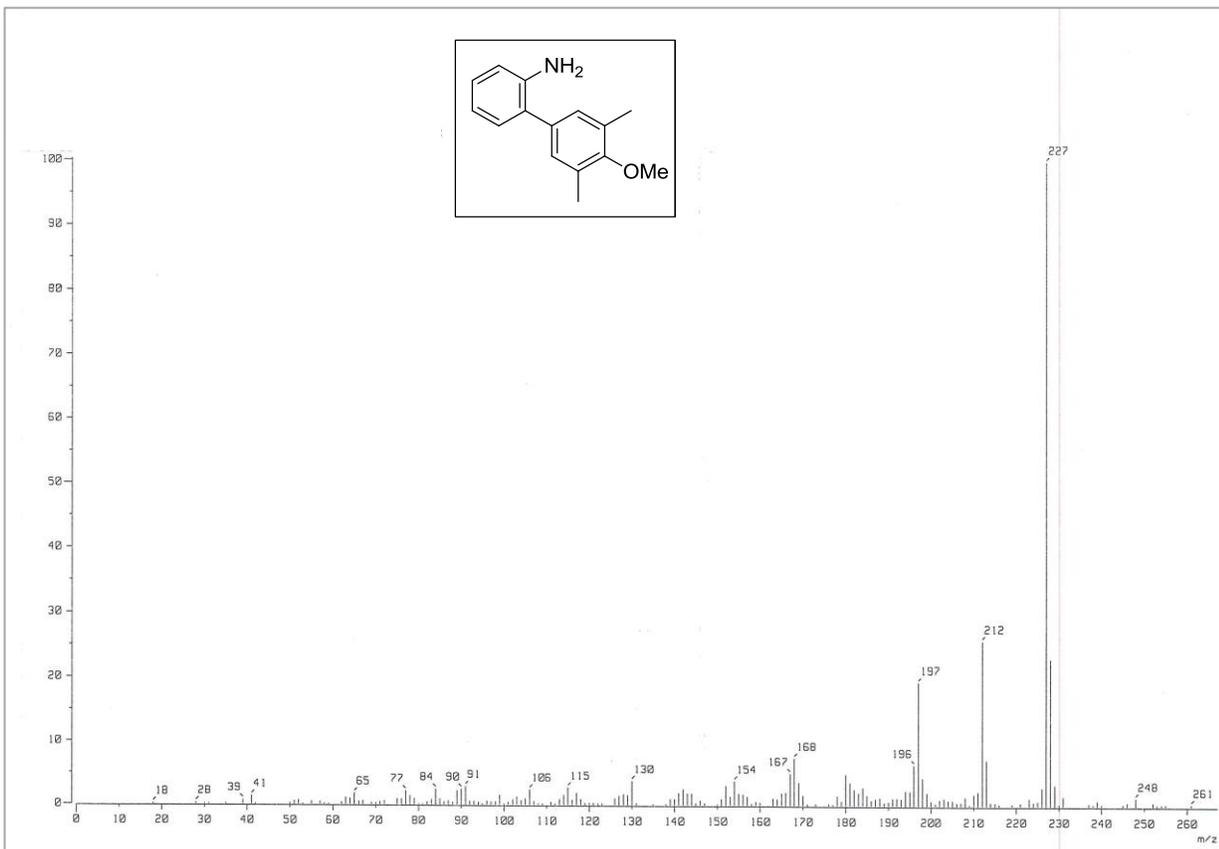
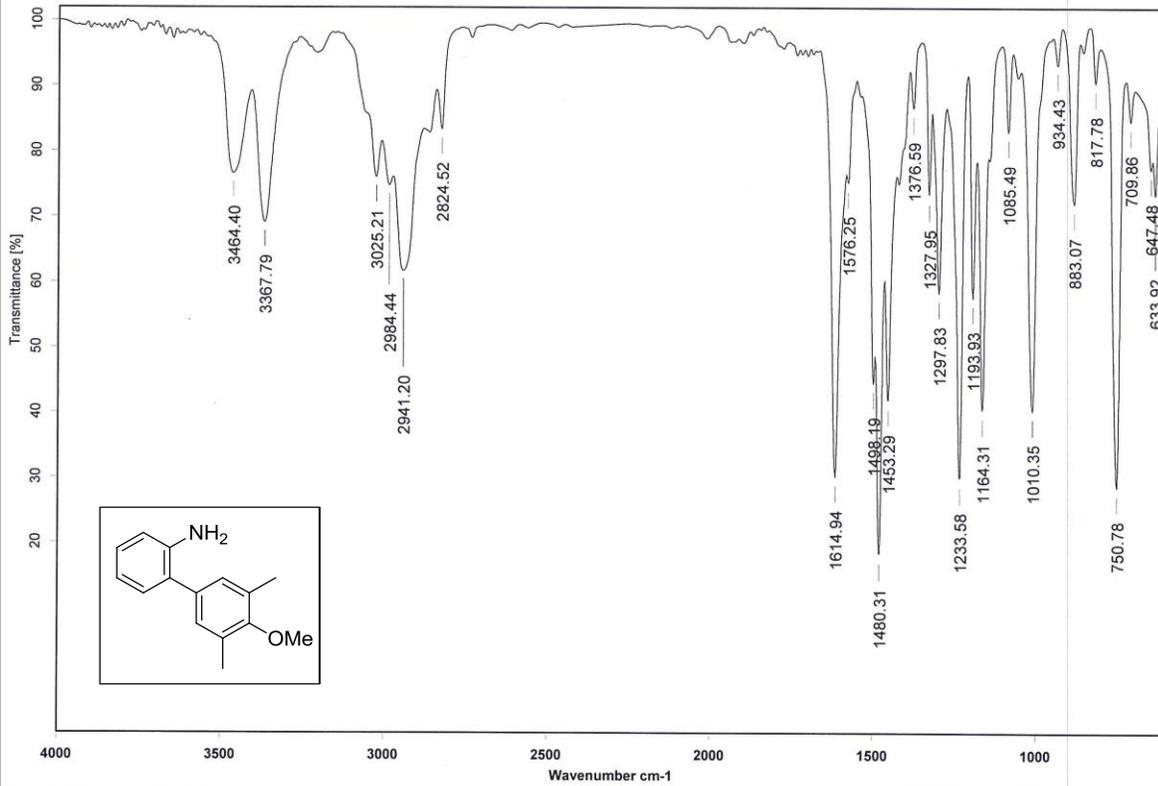
### Procedimiento general para la síntesis de los biarilos **55b-55e**

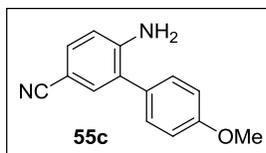
En un tubo para microondas de 10 mL con agitador magnético fueron colocados 1 mmol del haluro de arilo **54**, 1 mmol de ácido fenilborónico, 3 mmol de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1 mmol de TBAB, 0.004 mmol de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 4 mL THF:H<sub>2</sub>O. El tubo fue sellado con un séptum y colocado dentro de la cavidad del microondas. La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de 150 °C por 10 min. Al concluir, los contenidos son vertidos dentro de un embudo de separación. Se adicionaron agua y AcOEt (30 mL de cada uno). La fase orgánica se extrajo, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el AcOEt fue removido al vacío. La purificación del producto de interés se llevó a cabo por cromatografía (en columna) flash.



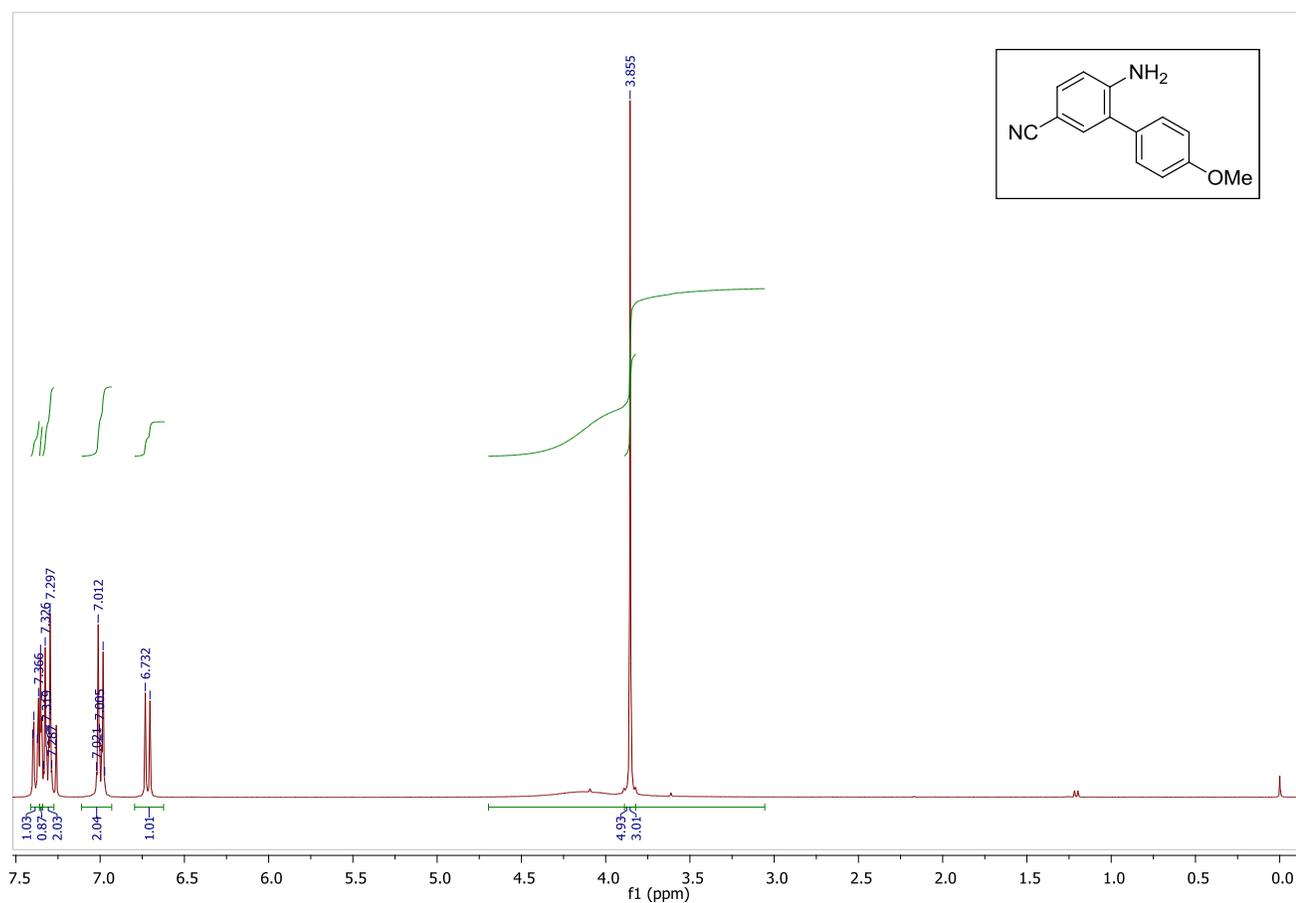
El procedimiento general fue seguido con 250 mg de *o*-yodoanilina (1.14 mmol), 205 mg de ácido 4-metoxi-3,5-dimetilfenilborónico (1.14 mmol), 364 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.42 mmol), 367 mg de TBAB (1.14 mmol), 1 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 2.3 mL de THF y 2.3 mL de H<sub>2</sub>O. La purificación por cromatografía (en columna) flash (88.5:11:0.5-hexano:acetona:Et<sub>3</sub>N) proporcionó el producto **55b** como un sólido naranja (181 mg, 70.2%). RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.15-7.07 (m, 4H), 6.79 (td,  $J=1.2, 7.5$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J=0.8, 7.9$  Hz, 1H), 3.76 (s ancho, 5H), 2.32 (s, 6H); RMN-<sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  156.2 (C), 143.5 (C), 134.9 (C), 131.2 (C), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (C), 118.6 (CH), 115.5 (CH), 59.7 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>); IR (película): 3464, 3368, 2941, 1615, 1498, 1480, 1453, 1298, 1233, 1193, 1164, 1010, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (IE,  $m/z$ ): 227 ( $\text{M}^+$ ).

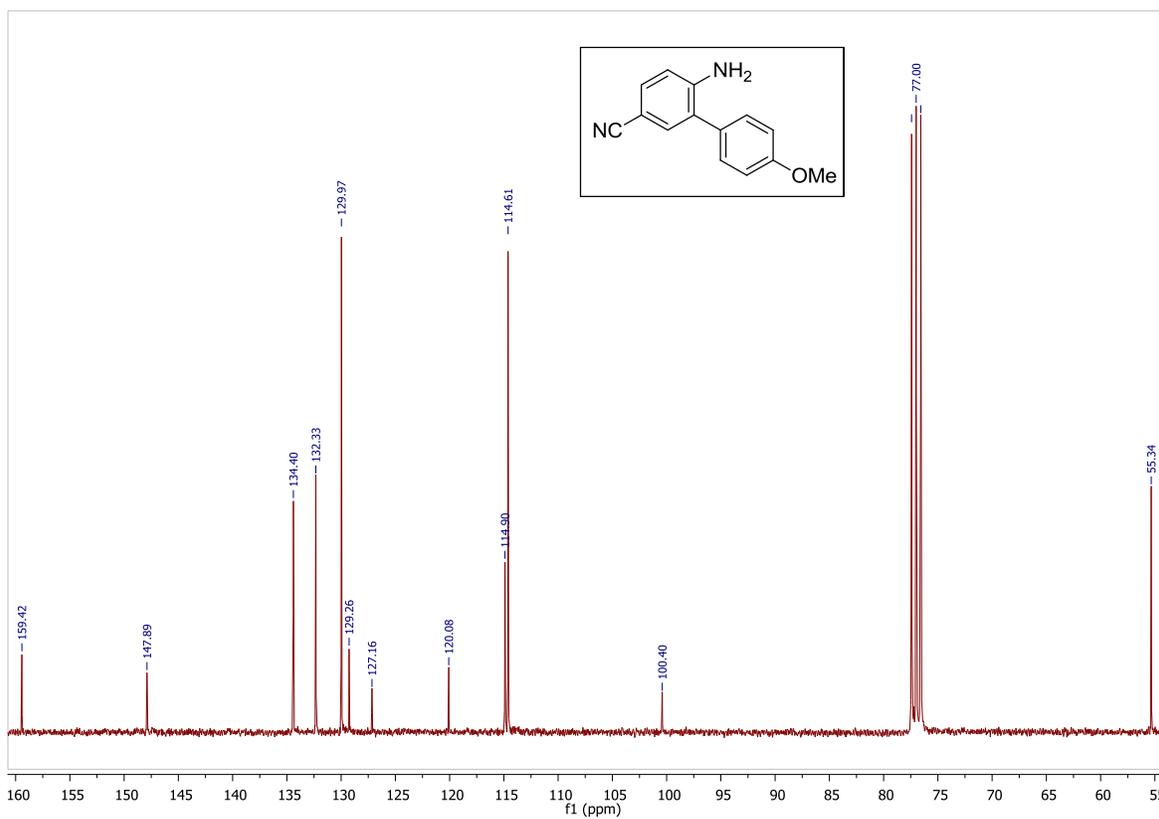






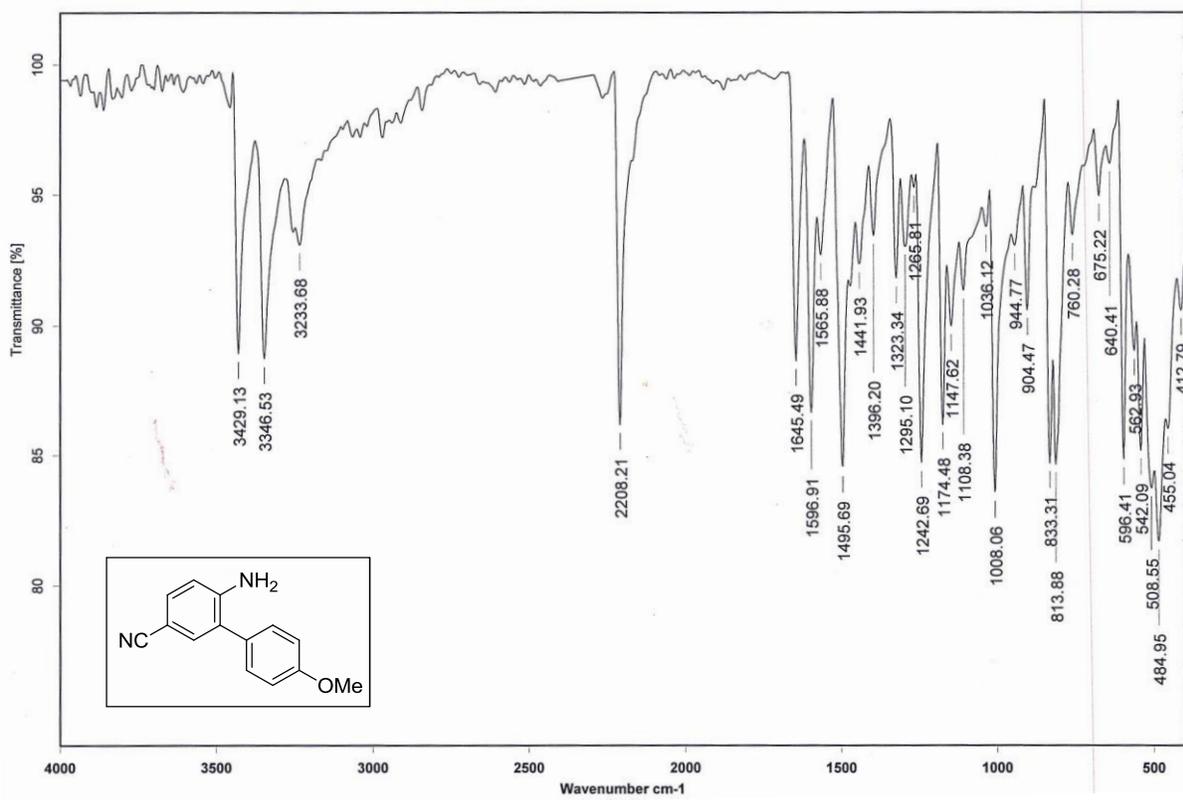
El procedimiento general fue seguido con 48 mg de **54b** (0.2 mmol), 31 mg de ácido 4-metoxifenilborónico (0.2 mmol), 65 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.6 mmol), 64 mg de TBAB (0.2 mmol) y 0.2 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.4 mol %). La purificación por cromatografía (en columna) flash proporcionó el producto **55c** (40 mg, 90 %). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.39 (dd,  $J=1.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.72 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 4.14 (s ancho, 2H), 3.86 (s, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  159.4 (C), 147.9 (C), 134.4 (CH), 132.3 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (C), 127.2 (C), 120.1 (C), 114.9 (CH), 114.6 (CH), 100.4 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ); IR (KBr): 3429, 3347, 2208, 1645, 1597, 1496, 1243, 1174, 1008, 833, 814  $\text{cm}^{-1}$ .

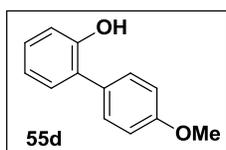
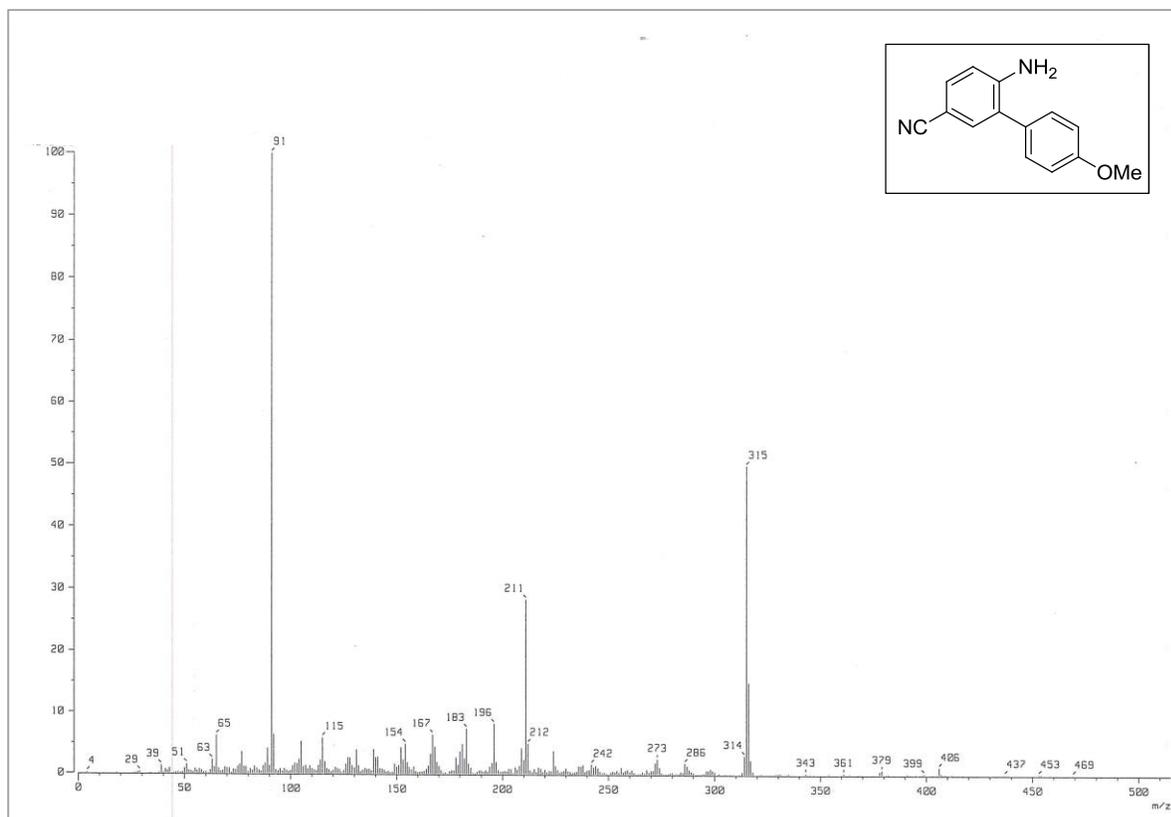




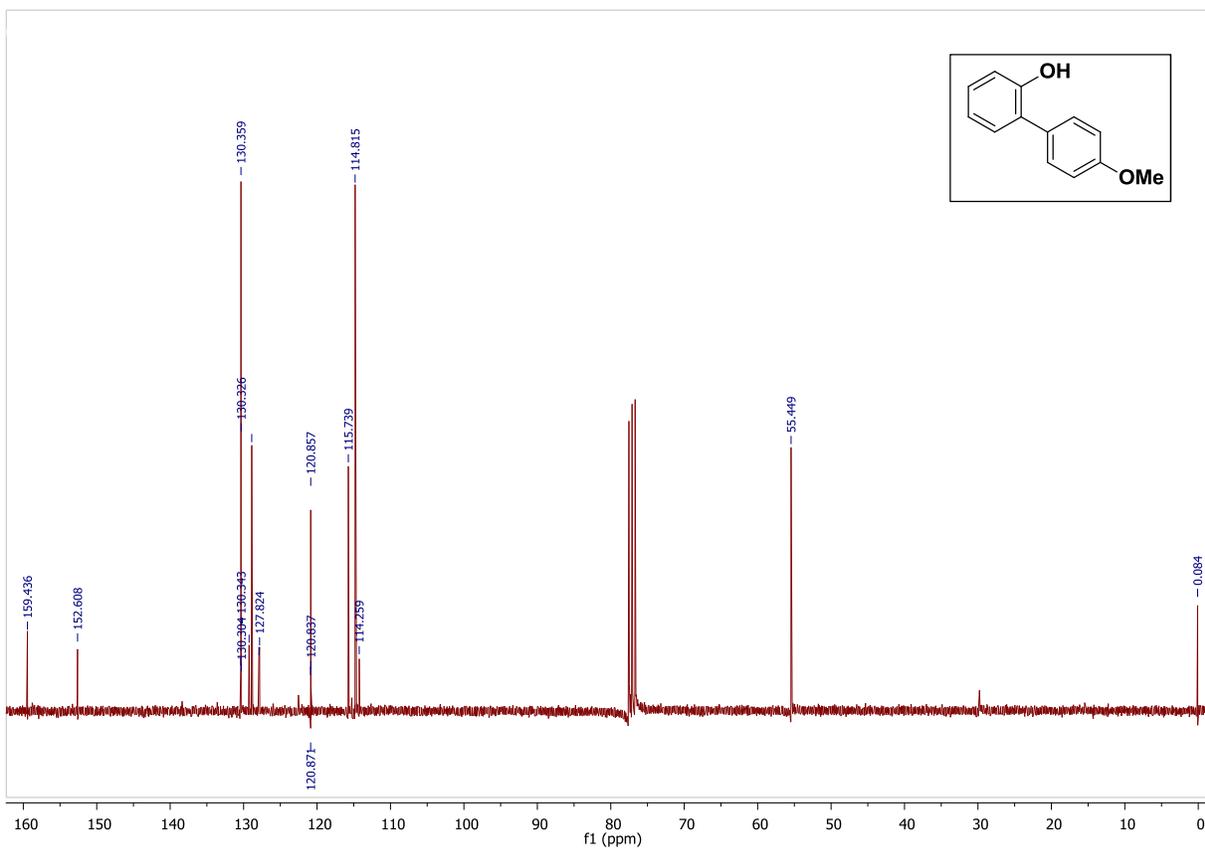
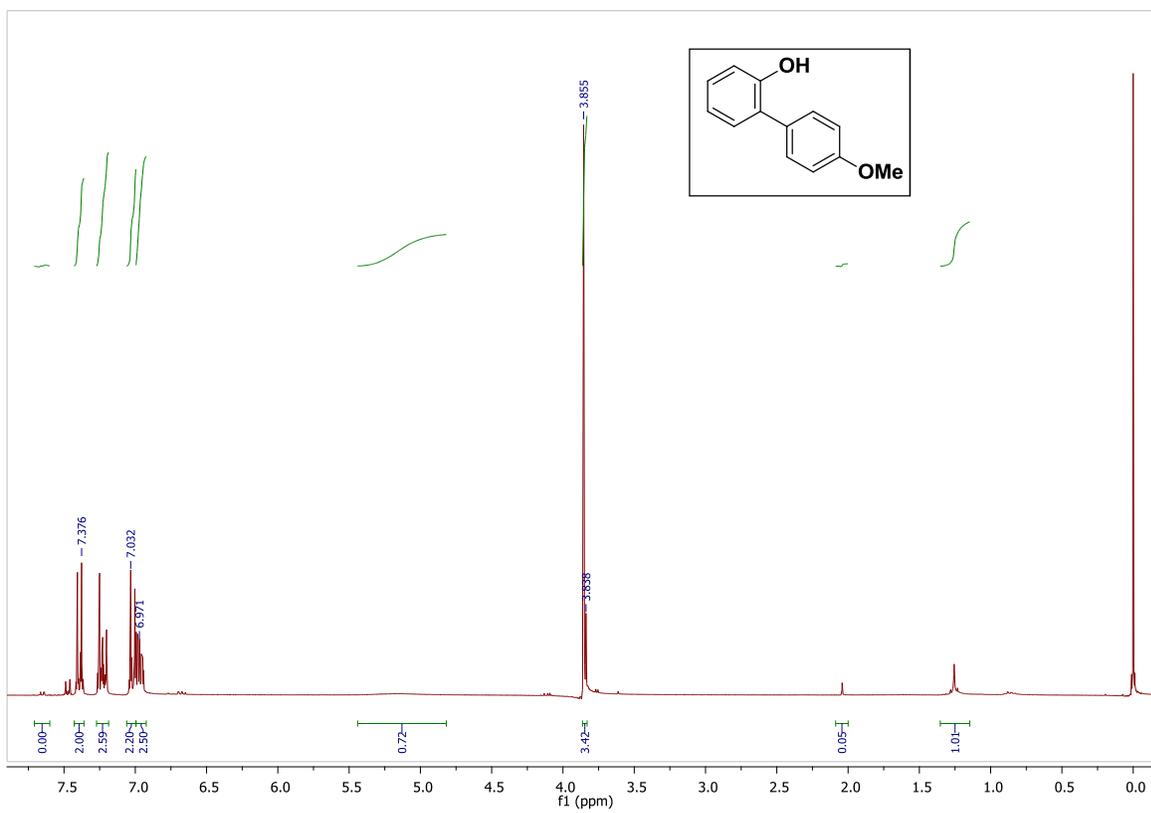
Instituto de Química, UNAM

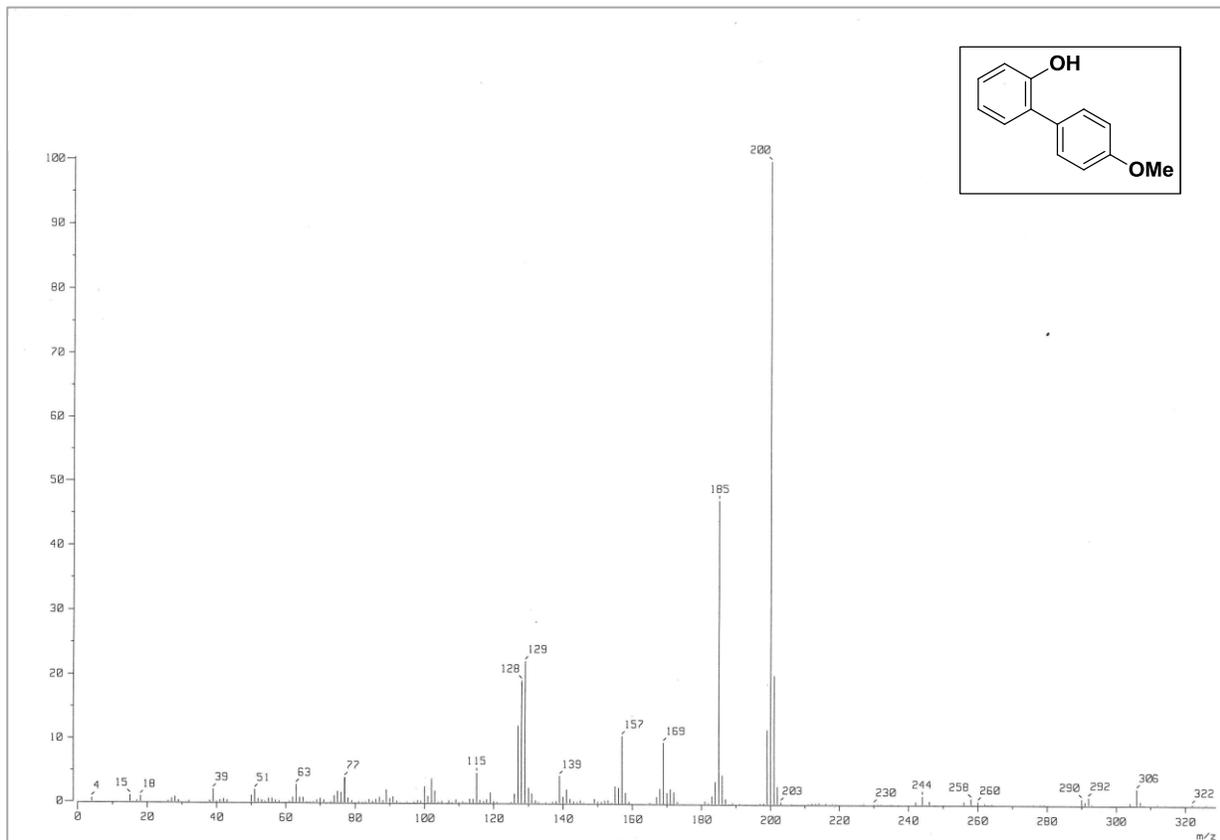
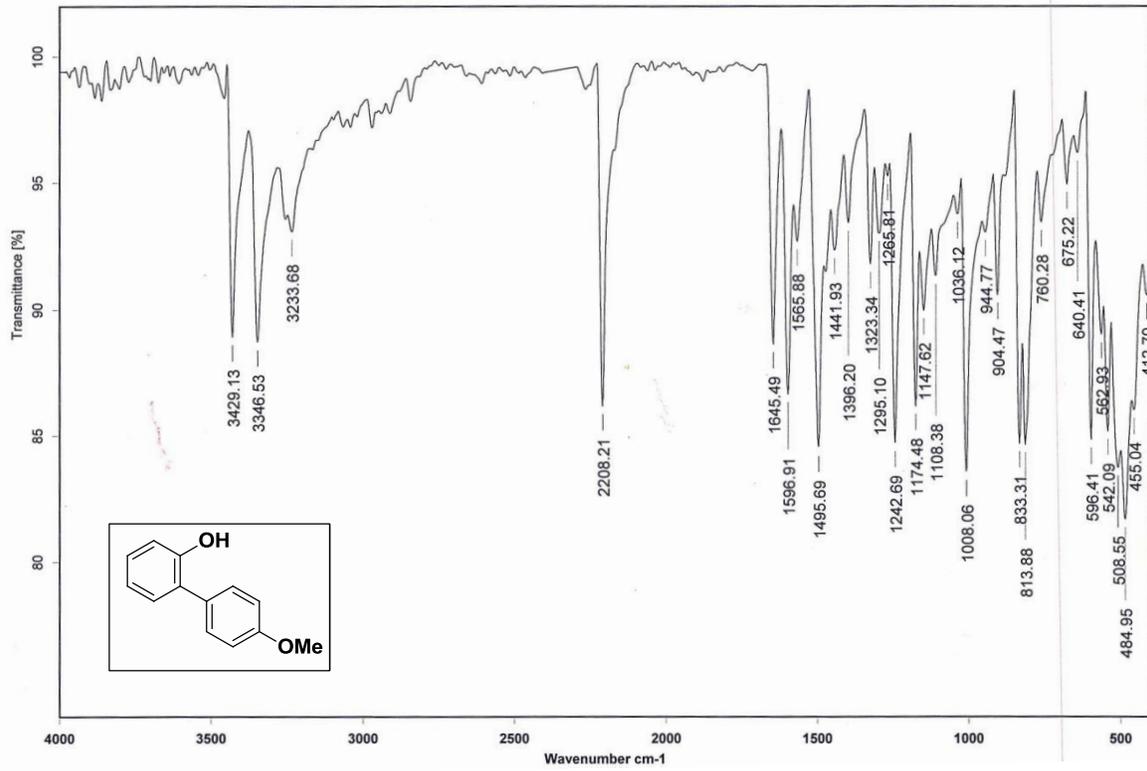
Laboratorio de Espectroscopía

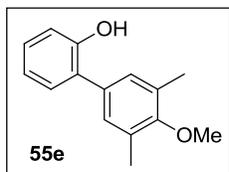




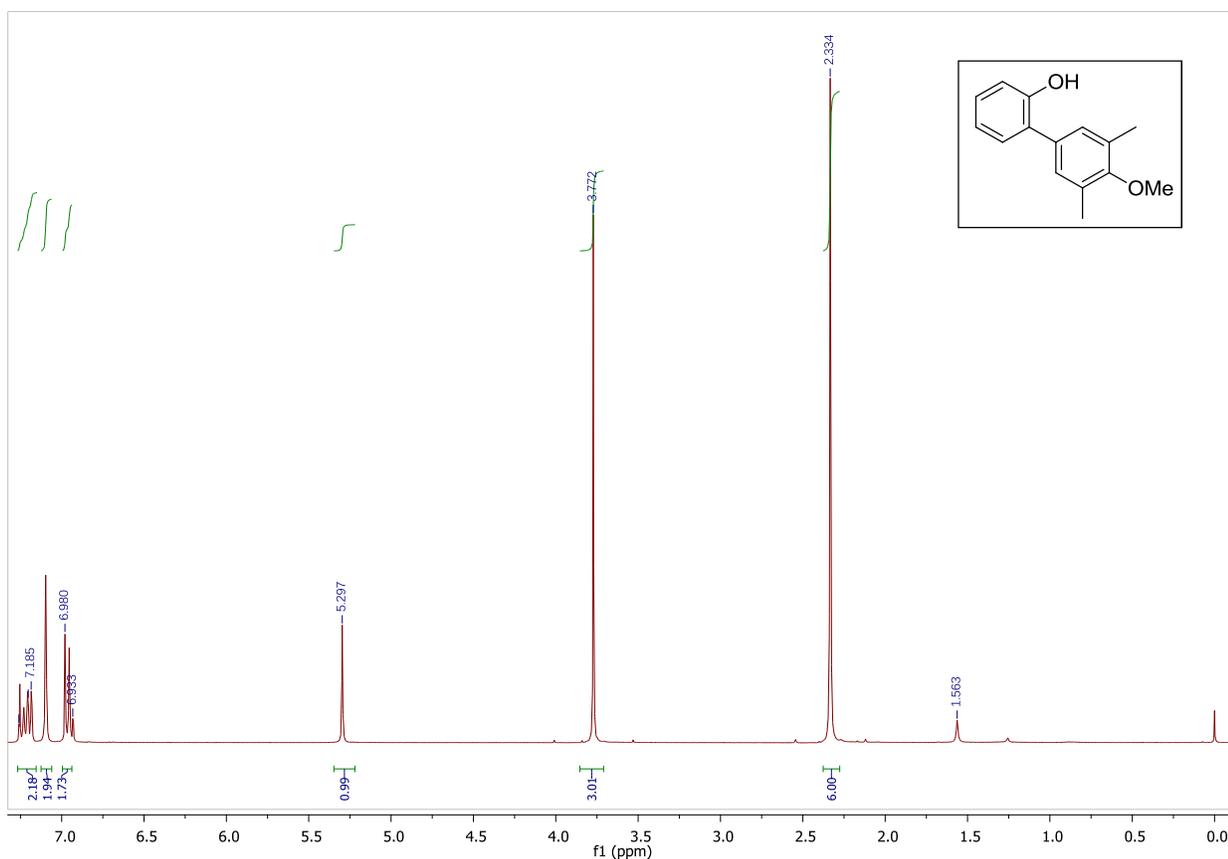
El procedimiento general fue seguido con 304 mg de **54c** (1.4 mmol), 213 mg de ácido 4-metoxifenilborónico (1.4 mmol), 445 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4.2 mmol), 451 mg de TBAB (1.4 mmol) y 2 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.4 mol %). La purificación por cromatografía (en columna) flash proporcionó el producto **55d** (259 mg, 92%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): un sistema AA'BB' en  $\delta$  7.40 y 7.02, 7.26-7.20 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.86 (s, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  159.4 (C), 152.6 (C), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 129.3 (C), 128.9 (CH), 127.9 (C), 120.9 (CH), 115.7 (CH), 114.8 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ); IR (película): 3529, 3429, 1607, 1516, 1274, 1246, 1105, 1034  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (IE, m/z): 200 ( $\text{M}^+$ ).

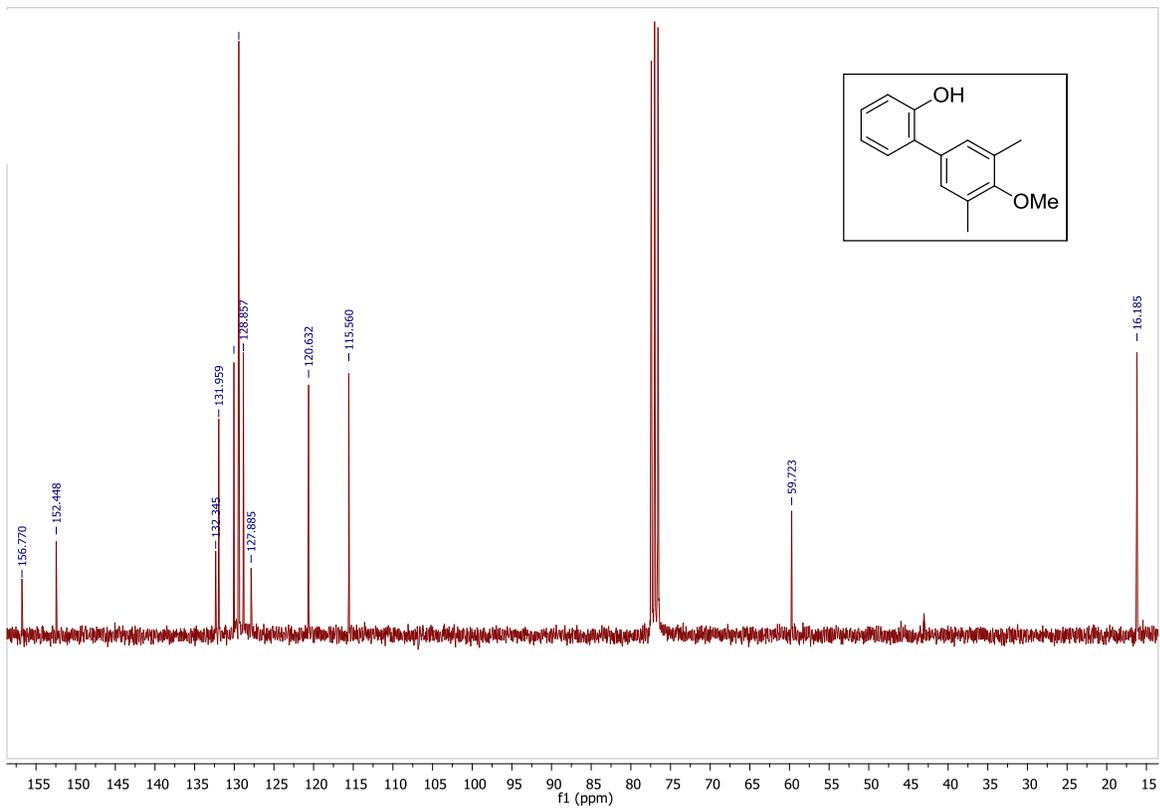






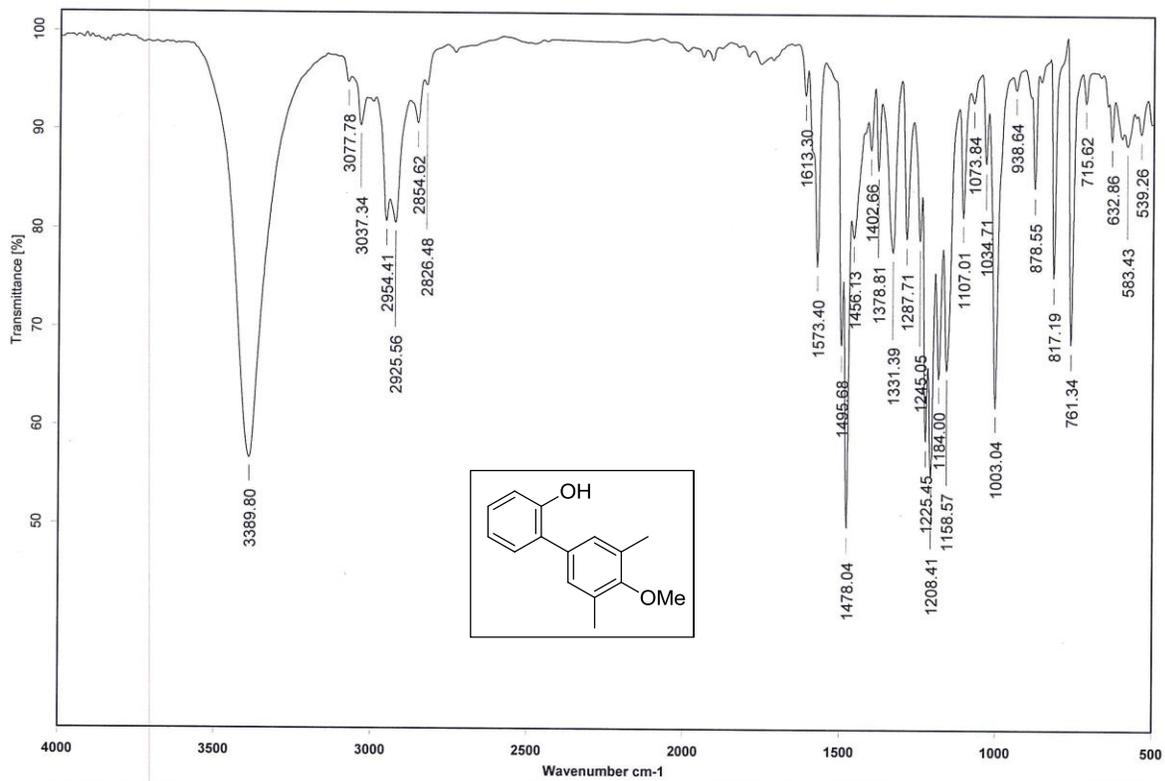
El procedimiento general fue seguido con 211 mg de **54c** (0.96 mmol), 173 mg de ácido 4-metoxi-3,5-dimetilfenilborónico (0.96 mmol), 307 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.88 mmol), 311 mg de TBAB (0.96 mmol) y 1 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mmol %). La purificación por cromatografía (en columna) flash proporcionó el producto **55e** (172 mg, 78.1%). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.26-7.18 (m, 2H), 7.1 (s, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 156.8 (C), 152.5 (C), 132.3 (C), 132.0 (C), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (C), 120.6 (CH), 115.6 (CH), 59.7 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>); IR (película): 3390, 2925, 1573, 1495, 1478, 1225, 1208, 1184, 1158, 1107, 1003, 878, 817, 761 cm<sup>-1</sup>; EM (IE, m/z): 228 (M<sup>+</sup>).

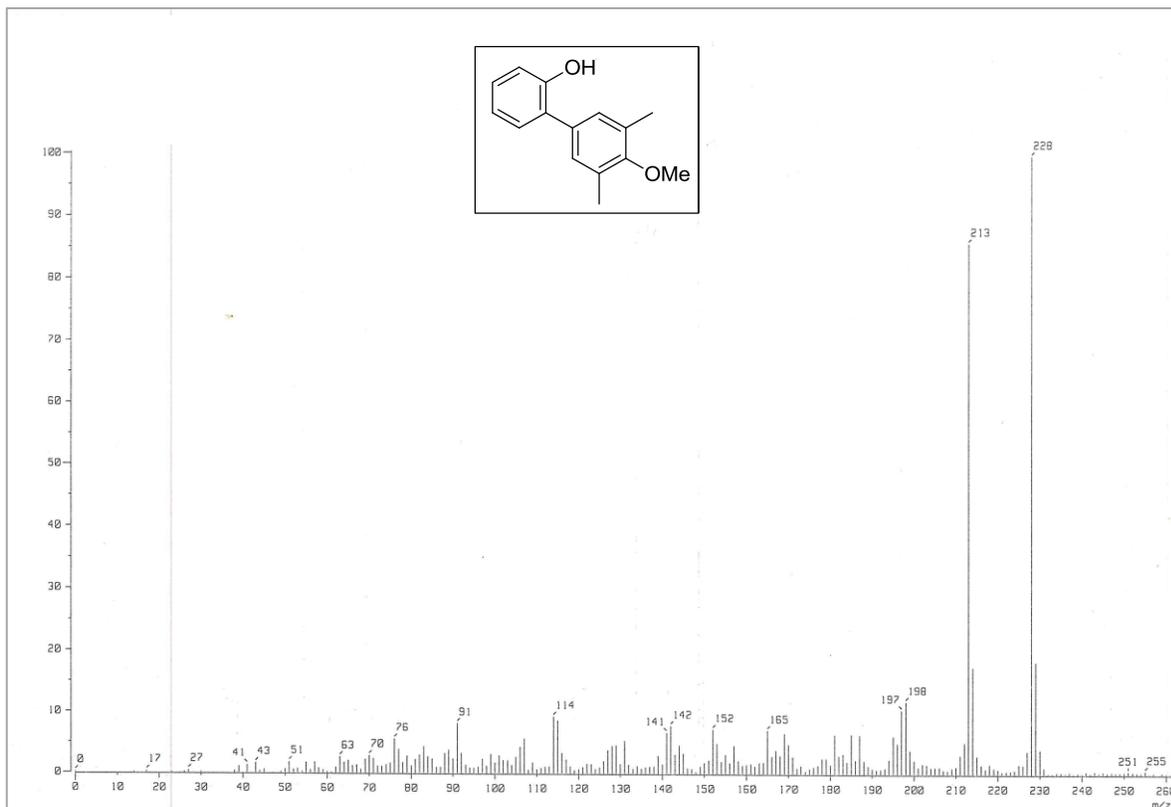




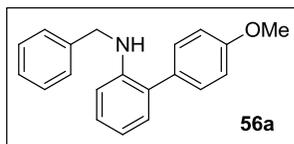
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía





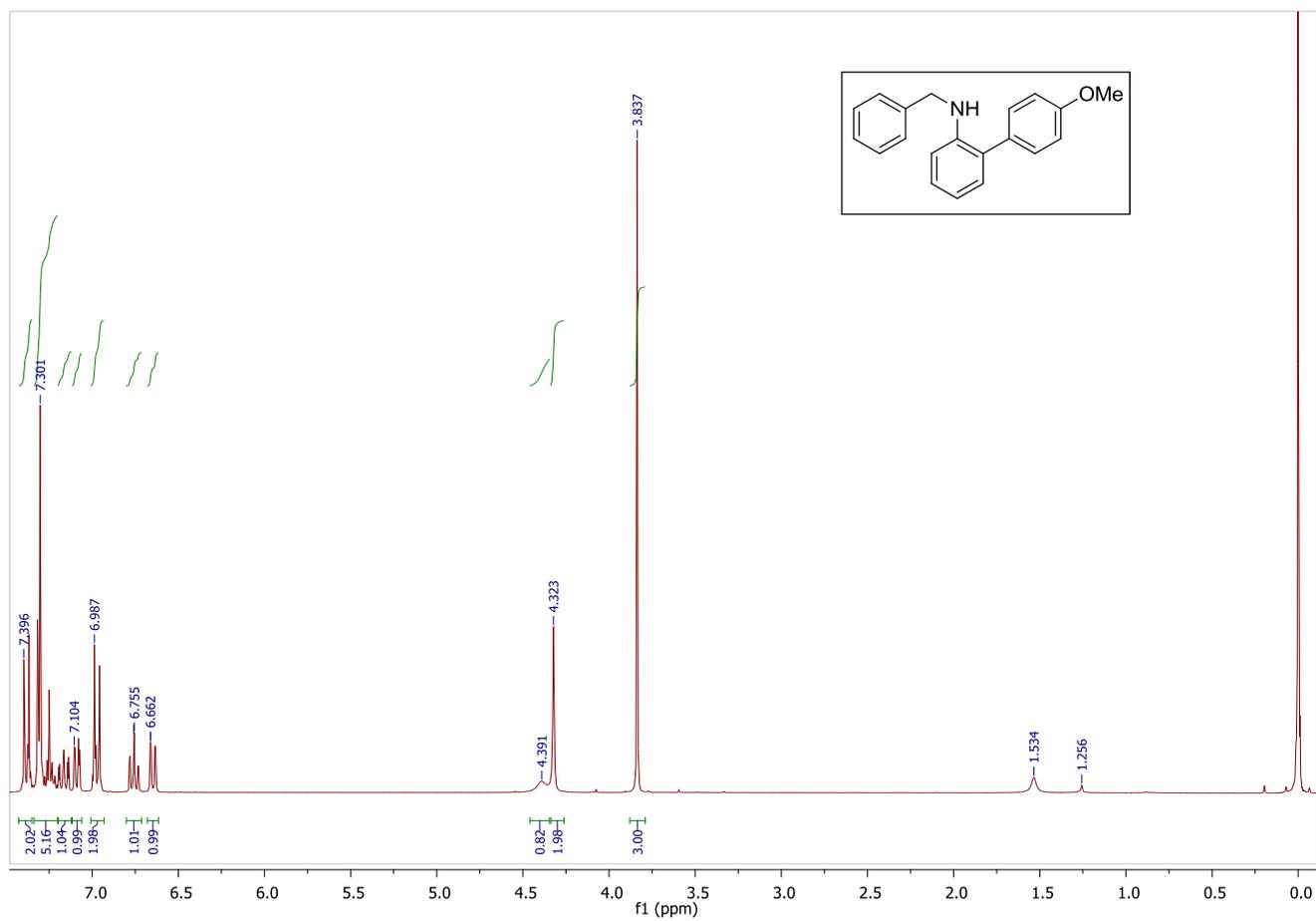
## VII. 2 Anilinas secundarias **56**

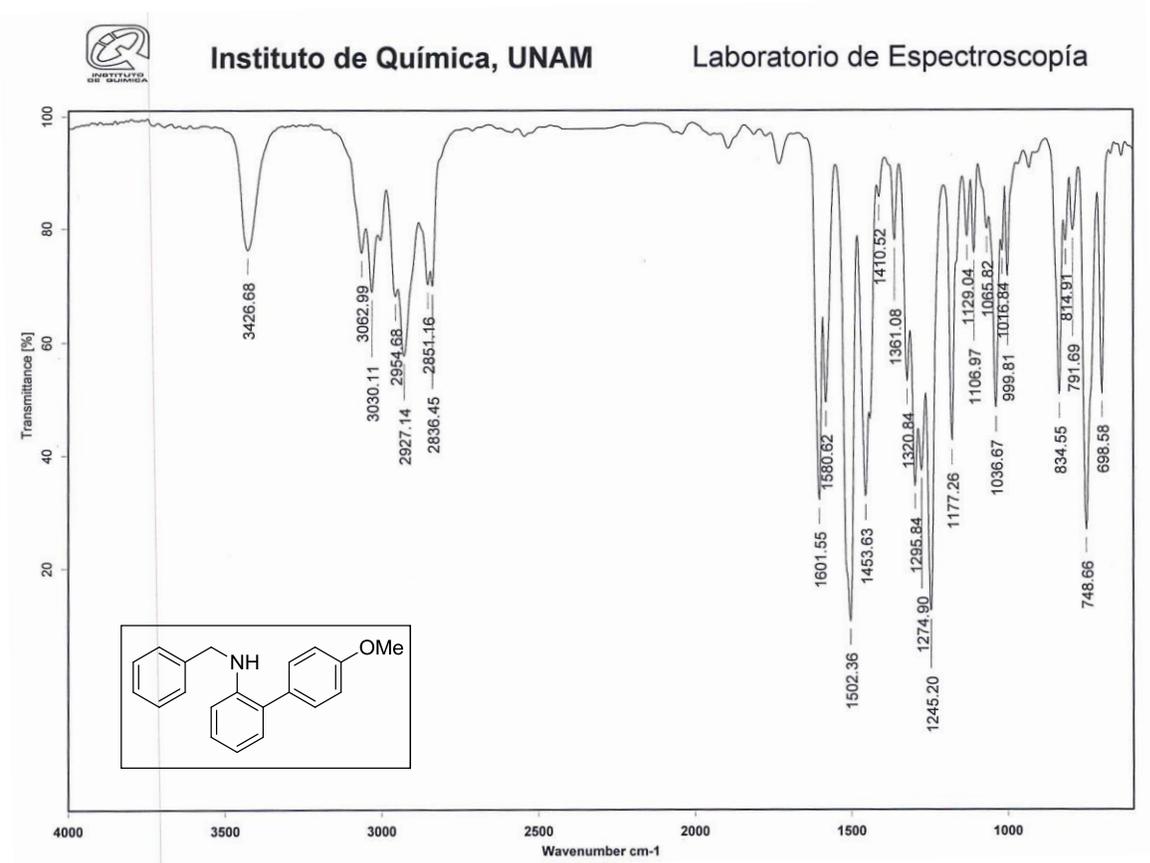
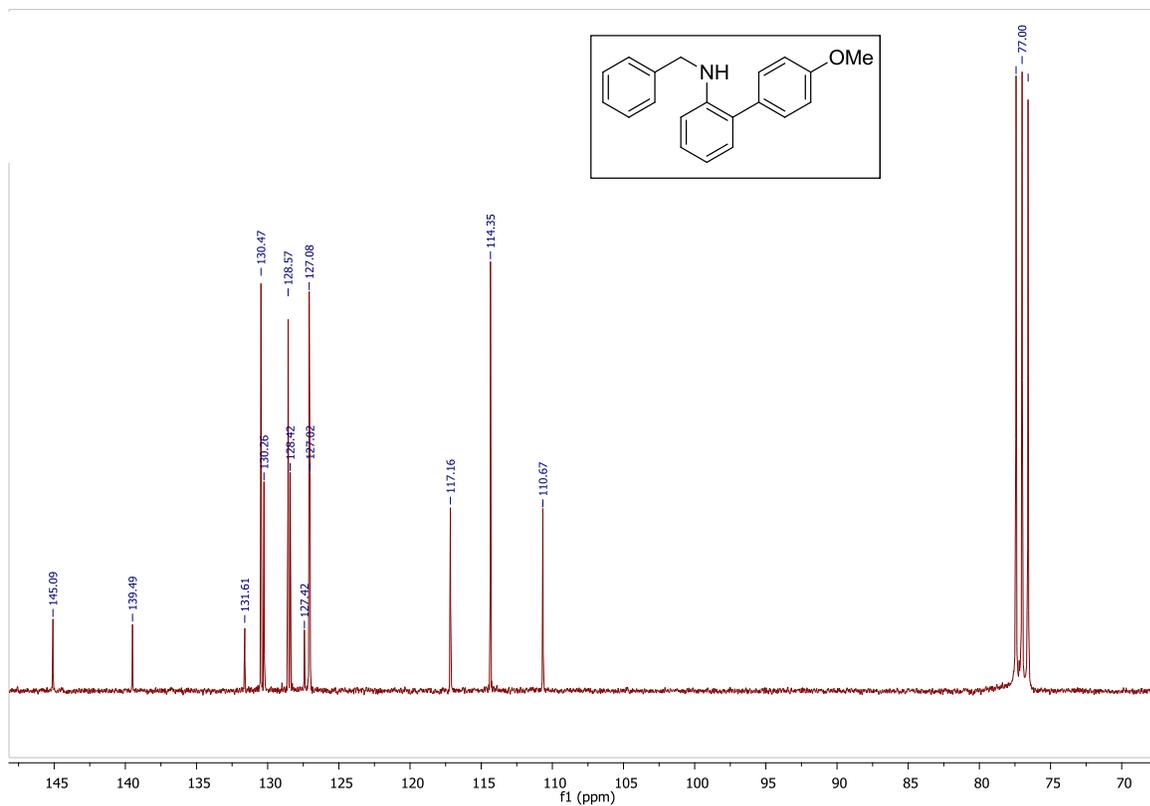


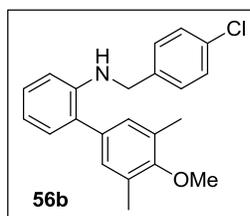
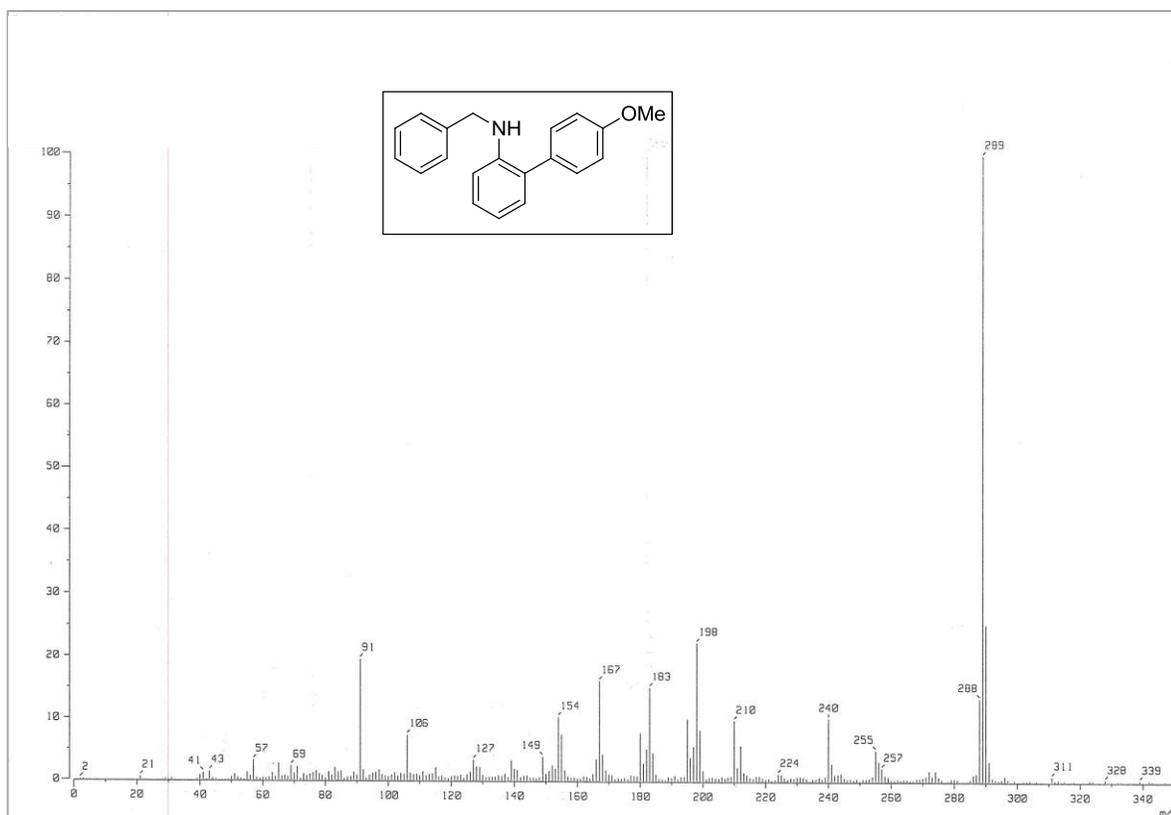
A un matraz que contenía una barra magnética y 50 mg de **55a** (0.3 mmol) se adaptó un refrigerante. El sistema fue sellado con un séptum y purgado con Ar. Fueron agregados 600  $\mu\text{L}$  de

MeOH y 60  $\mu\text{L}$  de benzaldehído; la mezcla permaneció en reflujo durante 2.5 h. Una vez alcanzada la temperatura ambiente se adicionaron 45.4 mg de  $\text{NaBH}_4$  (1.2 mmol) en cinco porciones. La mezcla de reacción se llevó a pH básico y se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL). La purificación por cromatografía (en columna) flash (4.5% acetona en hexano y 0.5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) proporcionó el producto **56a** como un aceite ligeramente amarillo (71.4 mg, 70%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.41-7.36 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 5H), 7.17 (ddd,  $J=8.1, 7.5, 0.6$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J=8.1, 0.6$  Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.76 (td,  $J=7.5, 1.4$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J=7.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.39 (s ancho, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  158.8 (C), 145.1 (C), 139.5 (C), 131.6 (C), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (C), 127.1 (CH), 127.0 (CH),

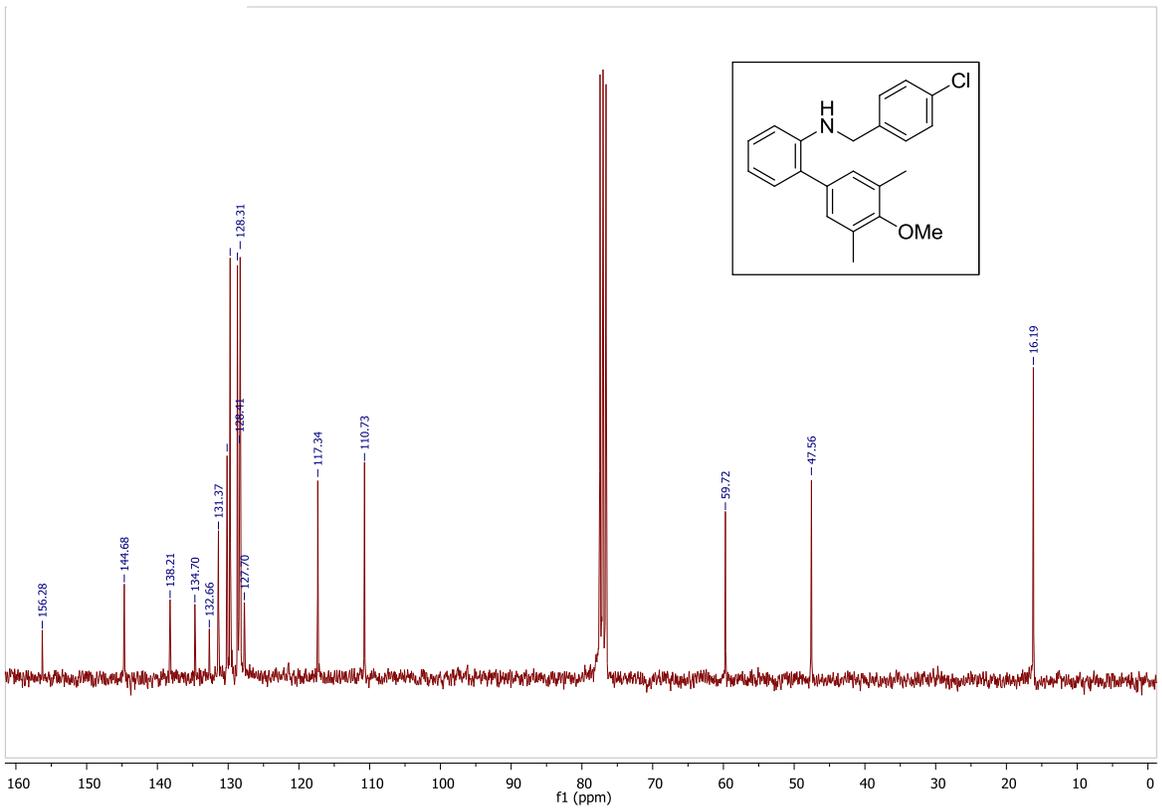
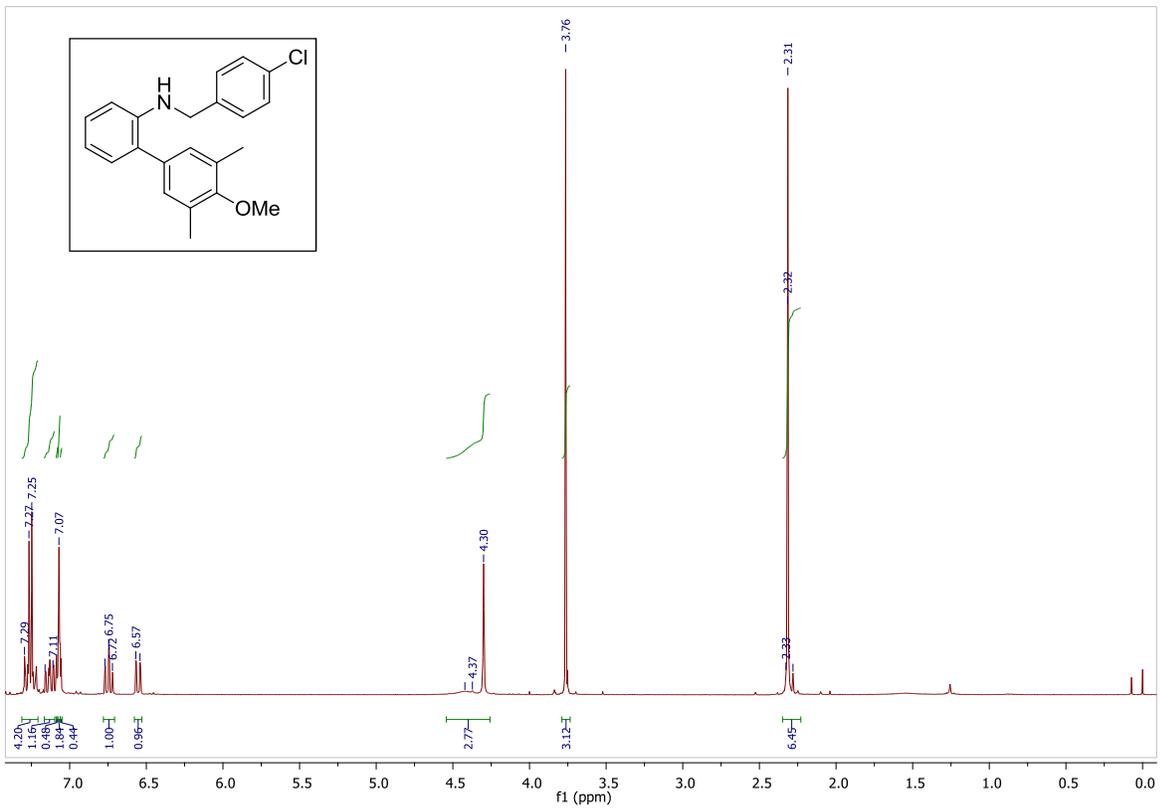
117.2 (CH), 114.3 (CH), 110.7 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>); IR (película): 3426, 1601, 1580, 1502, 1296, 1275, 1245, 1037, 834, 749, 698 cm<sup>-1</sup>; EM (IE, m/z): 289 (M<sup>+</sup>).

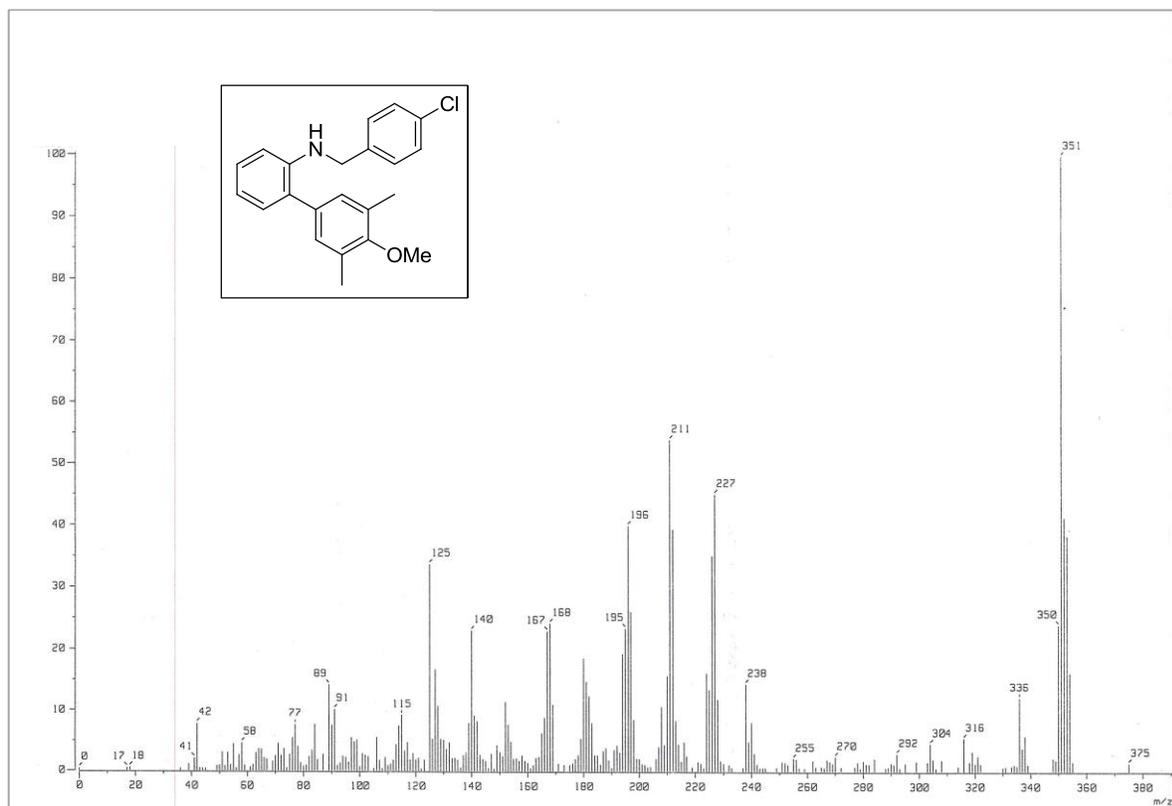
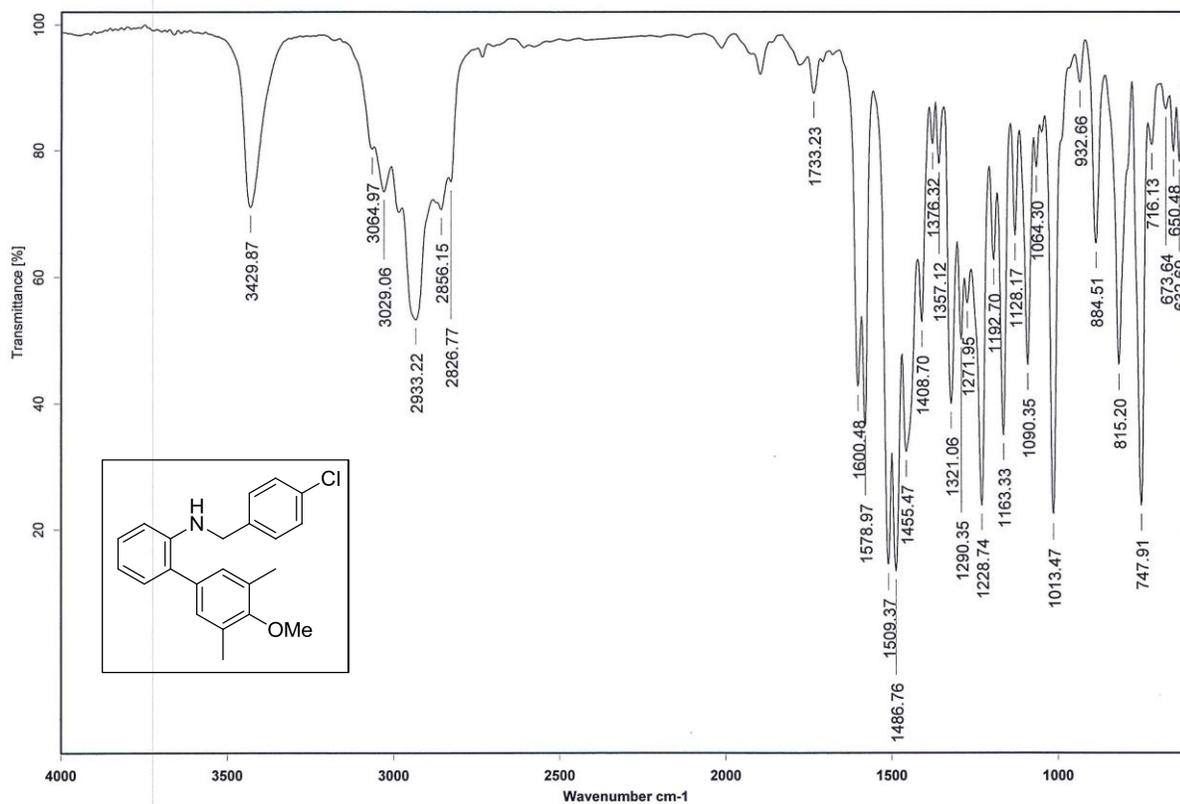


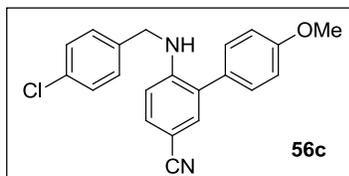




A una suspensión de 0.6 mg de  $\text{AlCl}_3$  (0.02 mmol) en EtOH (5 mL) fueron adicionados 31 mg de 4-clorobenzaldehído (0.22 mmol), 51 mg de **55b** (0.22 mmol) y 30  $\mu\text{L}$  de PMHS (2.0 eq. H), a temperatura ambiente. La temperatura se incrementó a 75 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto **56b** fue purificado por cromatografía (en columna) flash (2.5% acetona en hexano y 0.5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). El producto se aisló como un aceite amarillo claro (46.4 mg, 59%).  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.29-7.22 (m, 4H), 7.13 (ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.74 (td,  $J = 7.5, 1$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 8.1, 1$  Hz, 1H), 4.43 (s ancho, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.32 (s, 6H);  $\text{RMN}^{-13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  156.3 (C), 144.7 (C), 138.2 (C), 134.7 (C), 132.7 (C), 131.4 (C), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (C), 117.3 (CH), 110.7 (CH), 59.7 ( $\text{CH}_3$ ), 47.6 ( $\text{CH}_2$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ); IR (película): 3430, 1600, 1579, 1509, 1487, 1321, 1229, 1013  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (IE, m/z): 351 ( $\text{M}^+$ ).

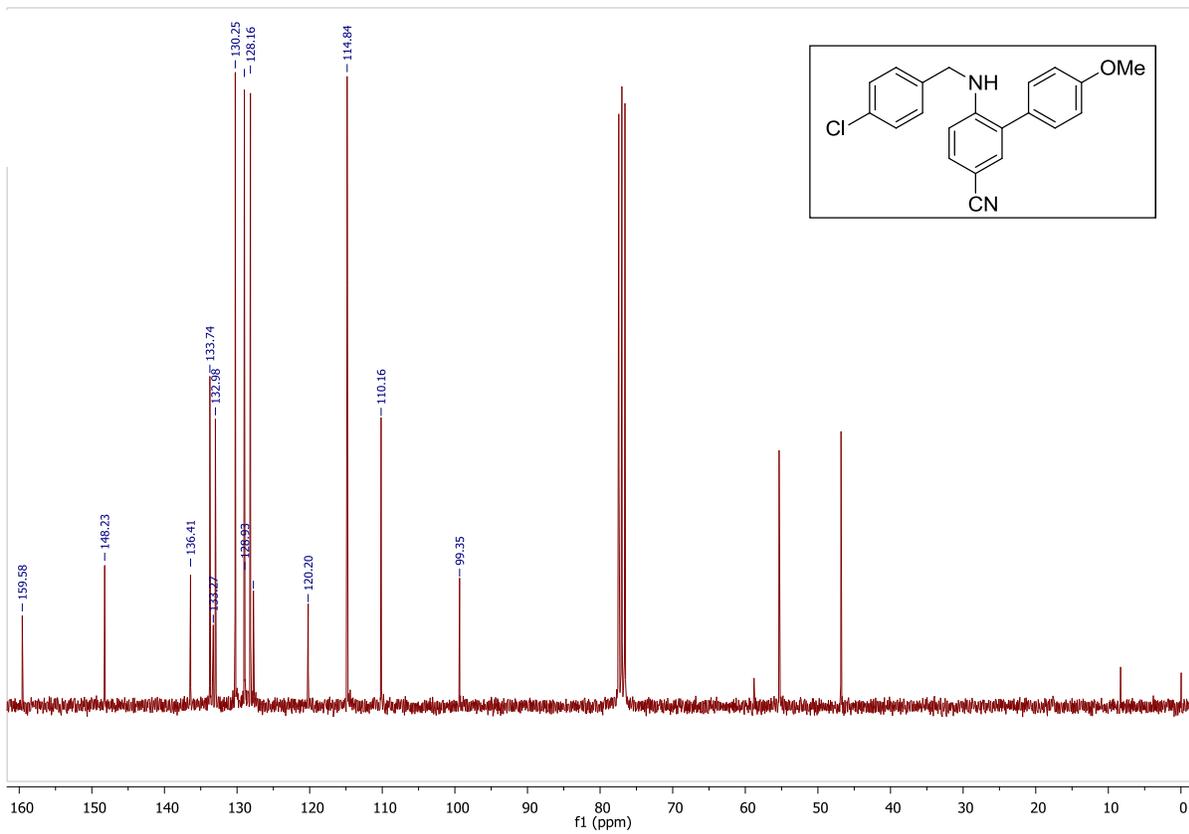
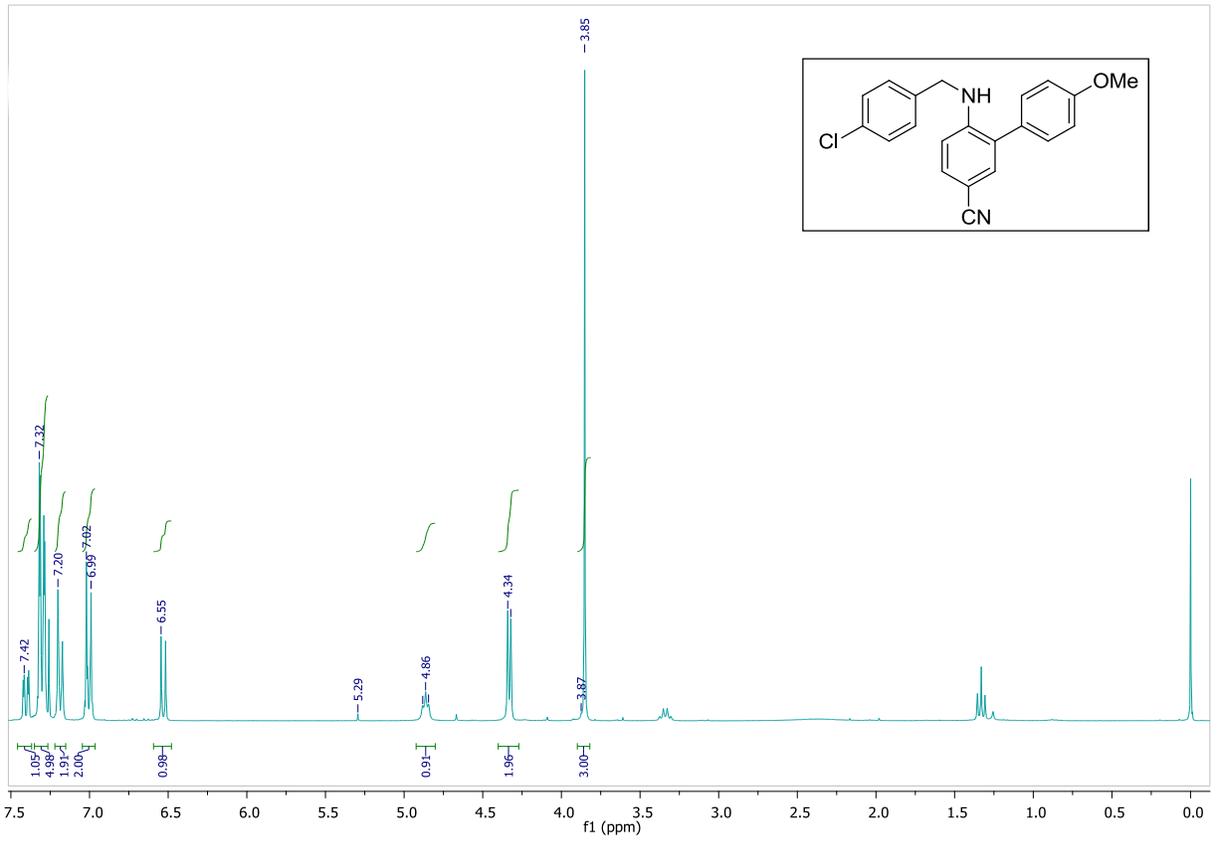


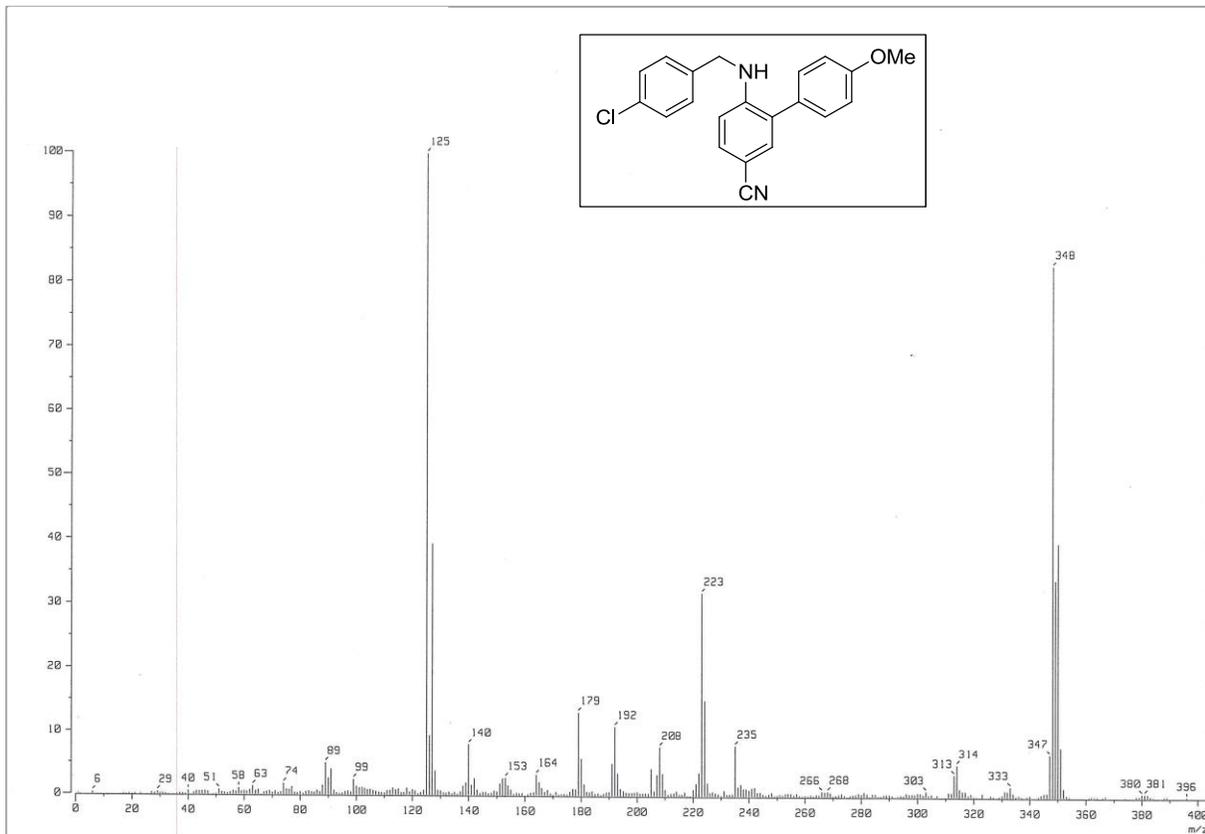
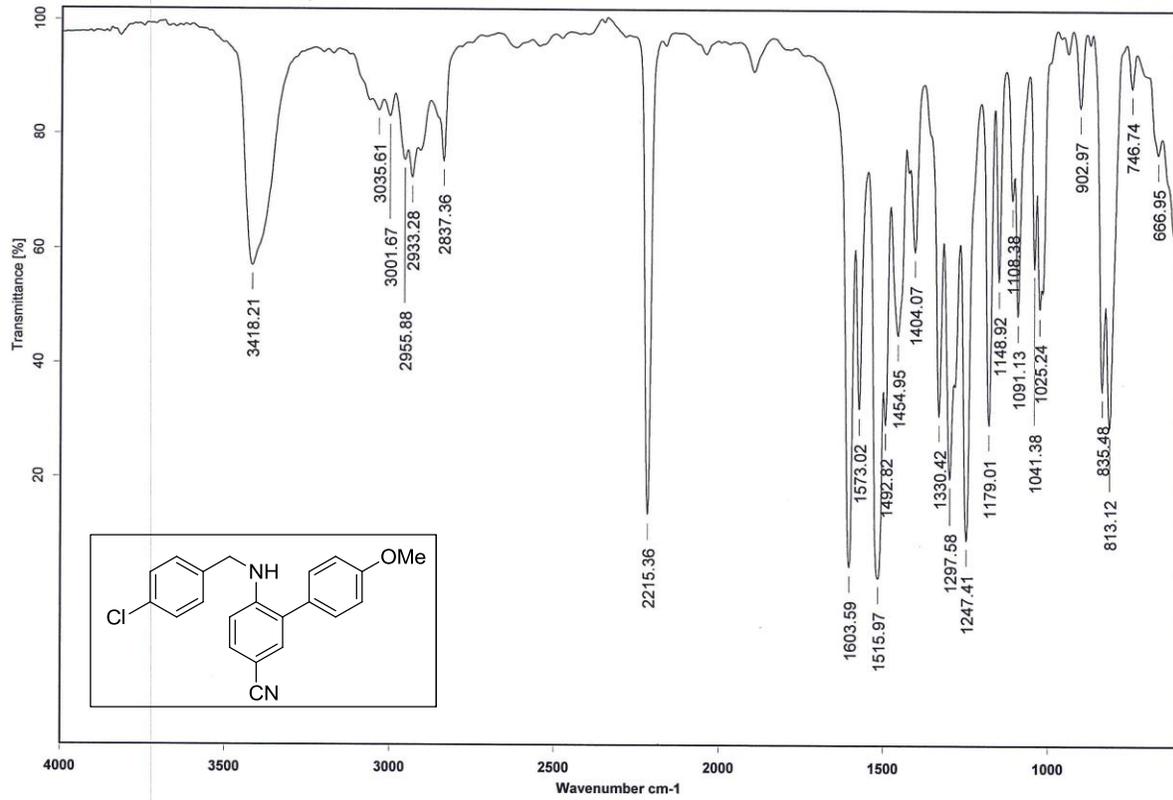




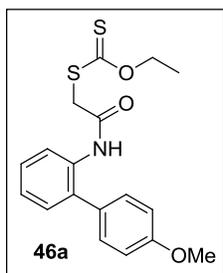
A un matraz que contenía una barra magnética y 97.6 mg de **55c** (0.44 mmol) se adaptó un refrigerante. El sistema fue sellado con un séptum y purgado con Ar. Fueron agregados 880  $\mu$ L de MeOH recién destilado y 74.2 mg de 4-

clorobenzaldehído (0.53 mmol). La mezcla permaneció a reflujo durante 21 h. La adición de 33 mg de  $\text{NaBH}_4$  (0.88 mmol) fue paulatina (5 adiciones); la reducción procedió a 50  $^{\circ}\text{C}$  durante 12h. La mezcla de reacción se llevó a pH básico y se extrajo con AcOEt (2 x 15 mL). La purificación por cromatografía (en columna) flash proporcionó el producto **56c** como un sólido café claro (71.4 mg, 77%, p.f. 135-138  $^{\circ}\text{C}$ ).  
 RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.40 (dd,  $J=8.4$ , 2.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.03-7.6.98 (m, 2H), 6.53 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.86 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  159.6 (C), 148.2 (C), 136.4 (C), 133.7 (CH), 133.3 (C), 133.0 (CH), 130.2 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (C), 128.2 (CH), 127.7 (C), 120.2 (C), 114.8 (CH), 110.2 (CH), 99.3 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 46.8 ( $\text{CH}_2$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3418, 2215, 1603, 1516, 1297, 1247, 1179  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (IE, m/z): 348 ( $\text{M}^+$ ).



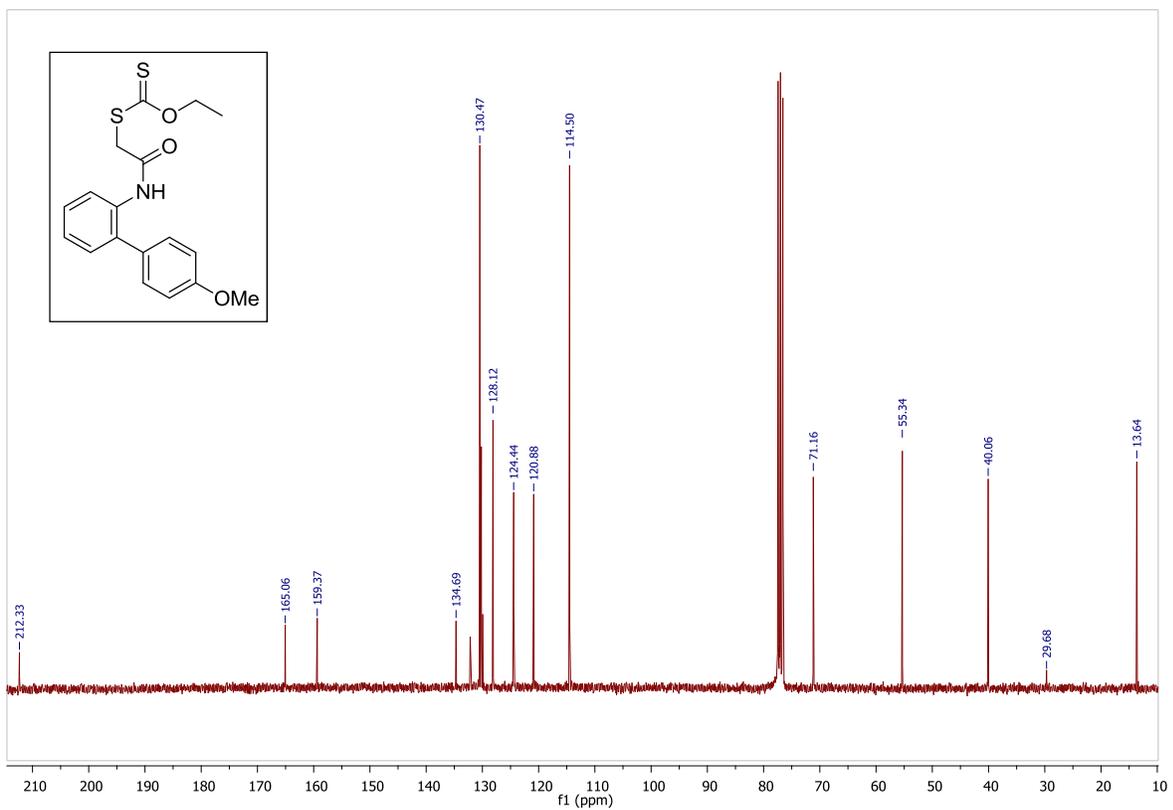
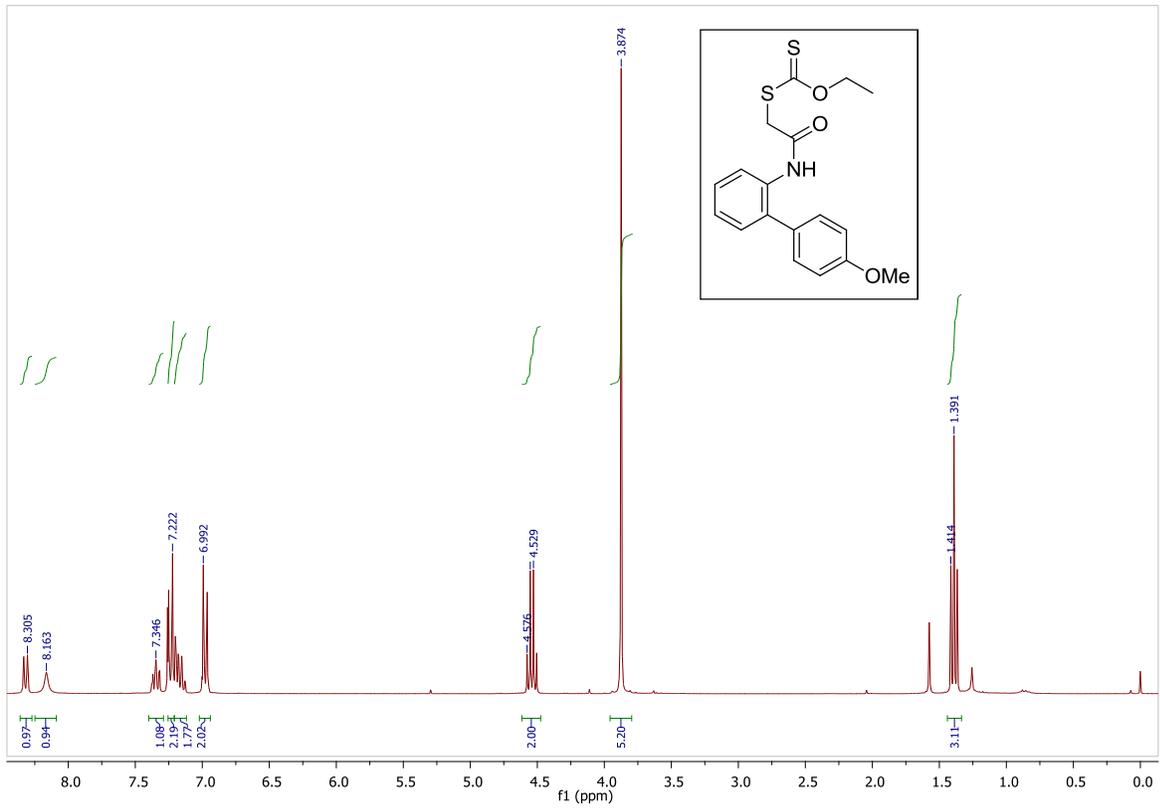


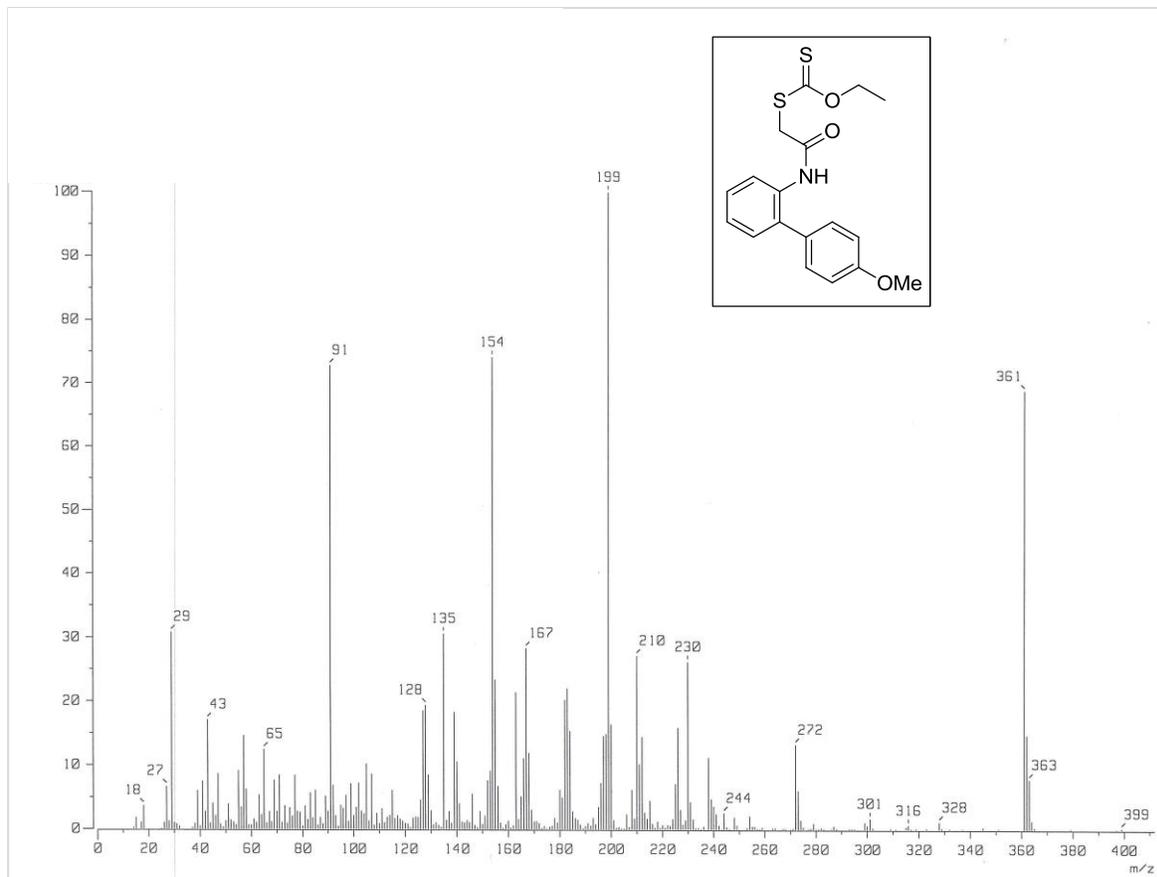
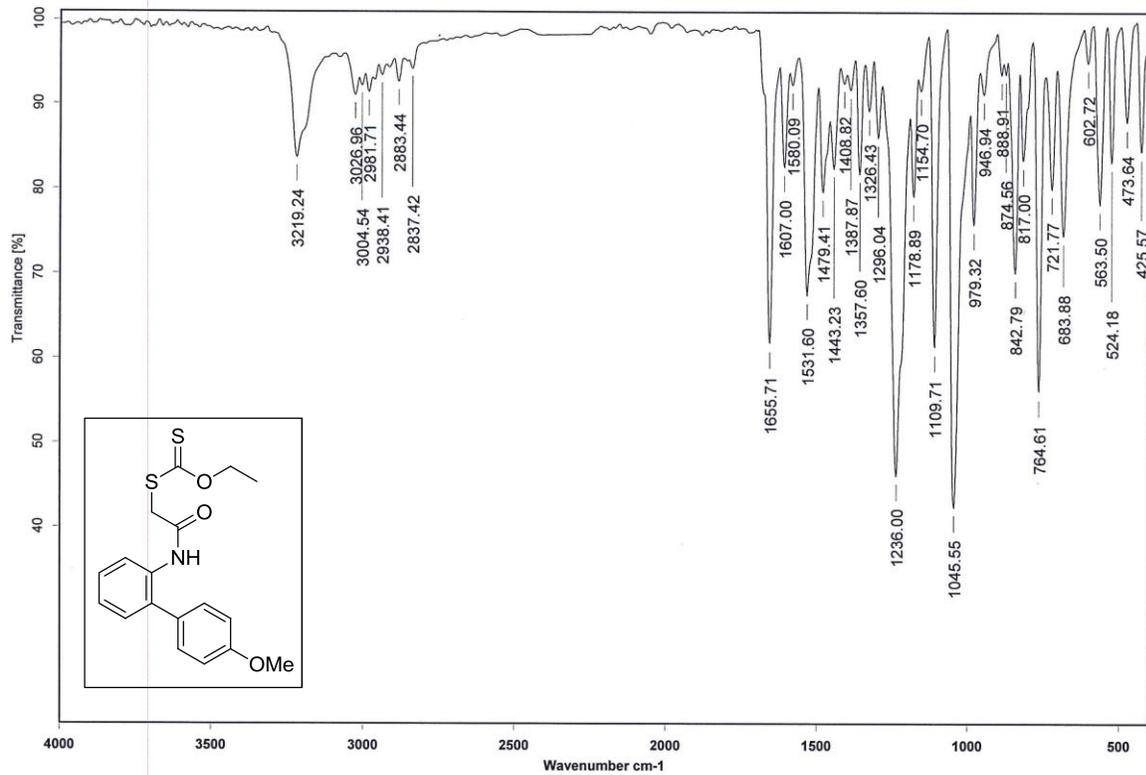
### VII. 3 Xantatos 46

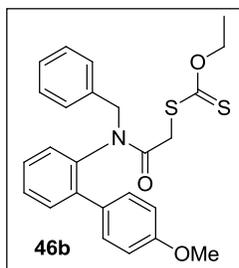


A un matraz bola con agitador magnético que contenía 173 mg de **55a** (0.6 mmol) fue colocado un septum. El sistema se purgó con Ar. Después de adicionar 21.5 mL de DCM y 110  $\mu$ L de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.79 mmol), la disolución se mantuvo en un baño de hielo durante 20 minutos. Se introdujeron entonces, lentamente, 75  $\mu$ L de cloruro de cloroacetilo (0.94 mmol). La mezcla permaneció en agitación y sumergida en un baño de hielo por 30 minutos más. A temperatura ambiente la reacción continuó con agitación por 90 minutos. La mezcla fue tratada con 20 mL de una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , los lavados se realizaron con 20 mL de  $\text{NaHCO}_3$  20% y salmuera. La extracción fue realizada con DCM (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para ser concentrada al vacío.

A un matraz bola con agitador magnético que contenía el producto crudo fueron añadidos 198 mg de *O*-etilxantogenato de potasio (1.24 mmol). El sistema fue sellado y purgado previamente a la adición de MeCN. Después de 2 horas de agitación la disolución se vertió a un embudo de separación. Los lavados se hicieron con agua y la extracción fue realizada con AcOEt (2 x 20 mL). El material crudo fue purificado a través de cromatografía (en columna) flash (80:20-hexano: AcOEt) para proporcionar el producto **46a** como un sólido beige (253 mg, 80.5%, p. f. 132 °C). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.32 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (s ancho, 1H), 7.35 (td,  $J = 8.1, 2\text{ Hz}$ , 1H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.00-6.95 (m, 2H), 4.54 (c,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (s, 5H), 1.39 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  212.3 (C), 165.1 (C), 159.4 (C), 134.7 (C), 132.2 (C), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.9 (C), 128.1 (CH), 124.4 (CH), 120.9 (CH), 114.5 (CH), 71.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3219, 1656, 1531, 1236, 1110, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (IE) 361.0812 m/z, calculada para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NS}_2]^+$ : 361.0806.

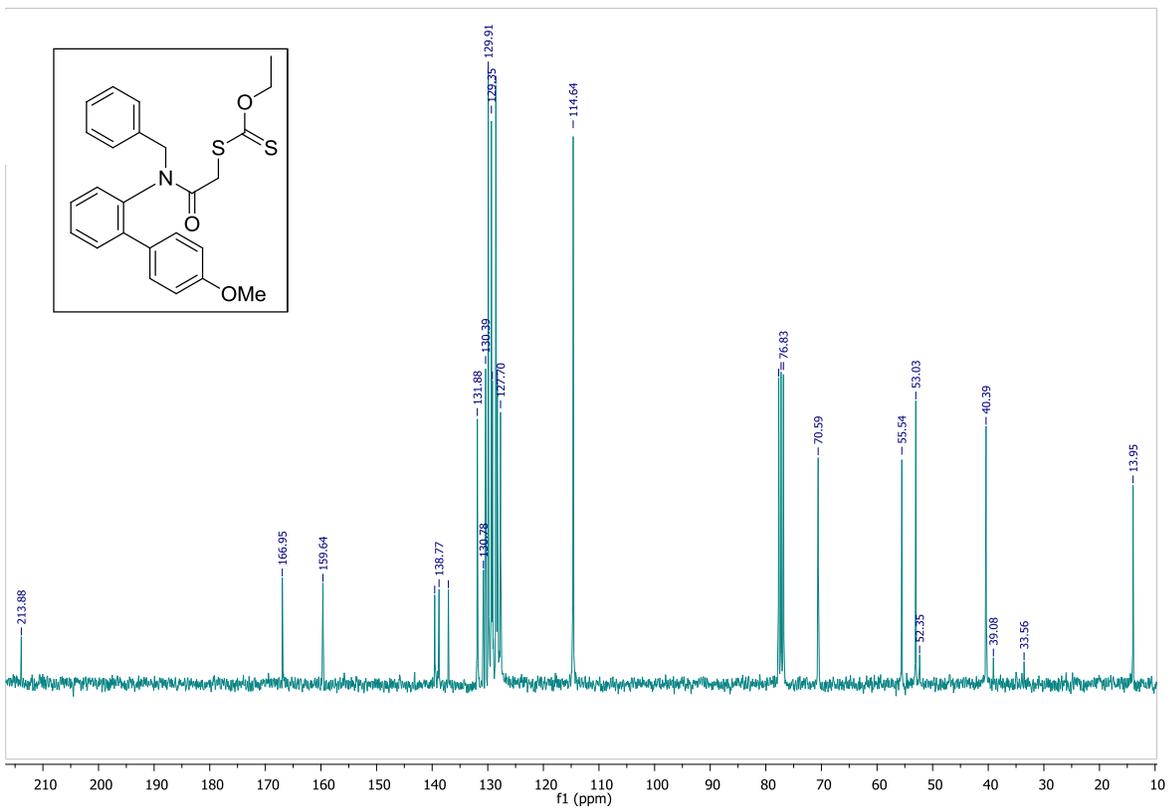
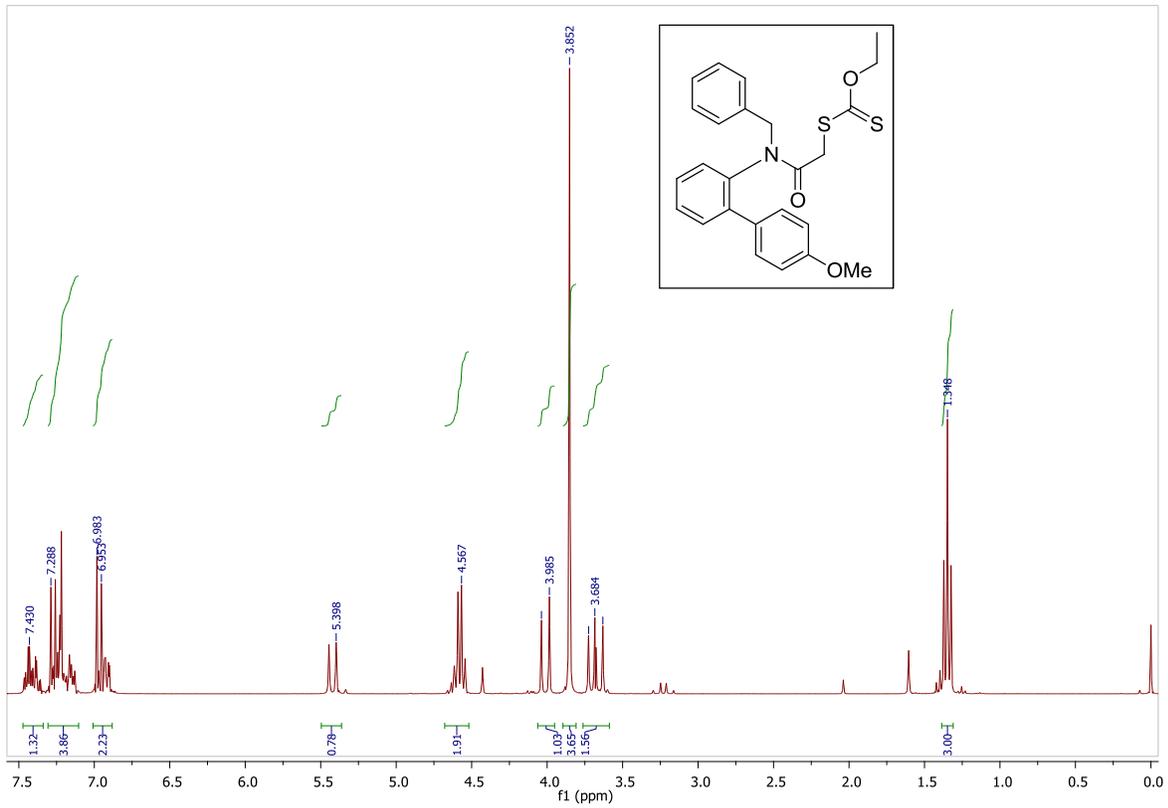


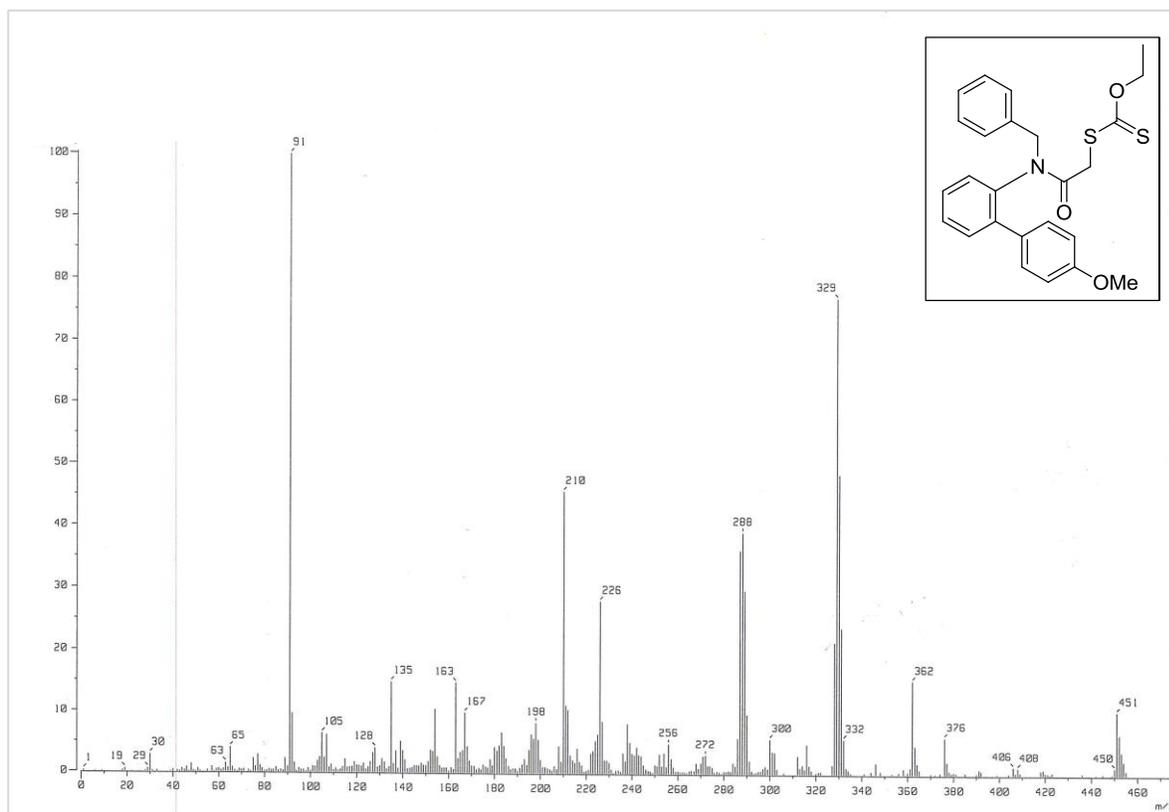
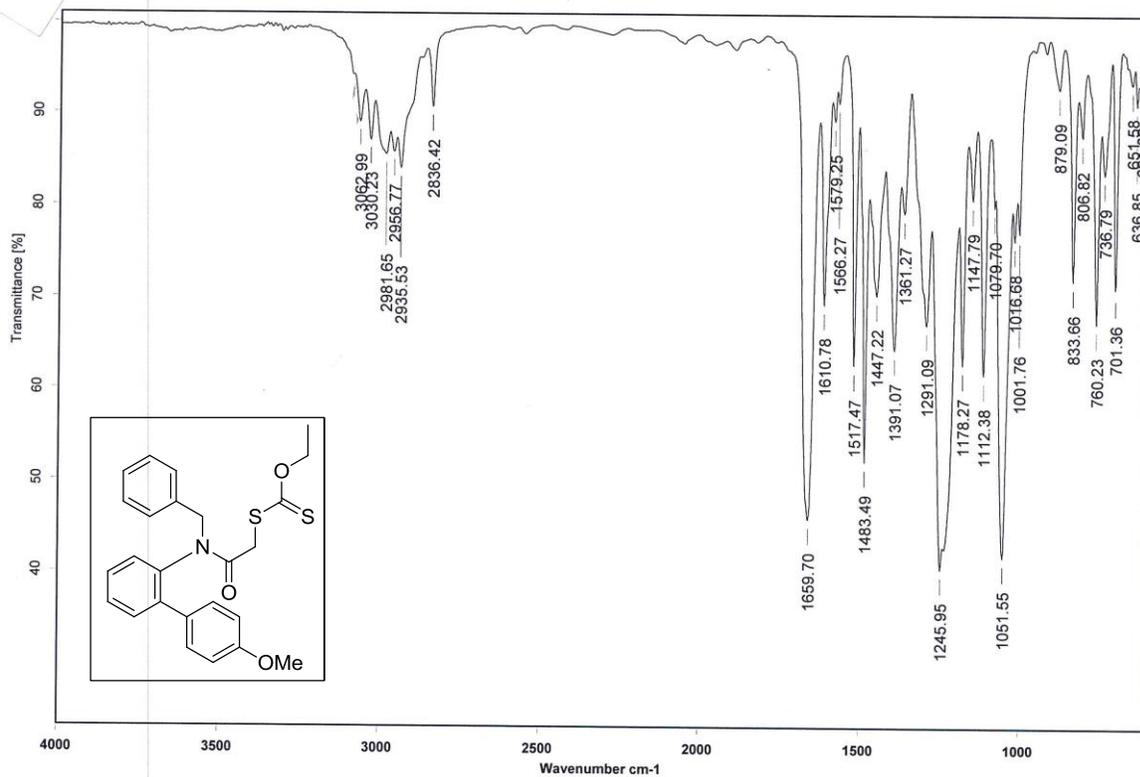


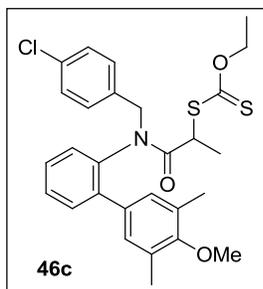


Una mezcla bifásica de la anilina **56a** (62 mg, 0.21 mmol) con KOH (36 mg, 0.63 mmol) en 420  $\mu\text{L}$  de AcOEt y 210  $\mu\text{L}$  de agua fue enfriada a 0 °C con un baño hielo-agua. A la mezcla agitada vigorosamente, el cloruro de cloroacetilo (25  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol) fue adicionado lentamente durante 5 min. La agitación prosiguió a 0 °C por 30 min, punto en el cual la reacción fue transferida a un embudo de separación con 10 mL de AcOEt. La fase orgánica fue lavada con 10 mL de salmuera, secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada y concentrada con la ayuda de un rotavapor.

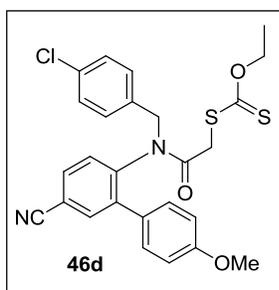
En la segunda etapa fueron empleados 67 mg de *O*-etilxantogenato de potasio (0.42 mmol). El material crudo fue purificado a través de cromatografía (en columna) flash con el sistema de elución hexano-acetona (9:1) para proporcionar el producto **46b** (30 mg, 33%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.46-7.36 (m, 5H), 7.28-7.13 (m, 5H), 7.00-6.90 (m, 3H), 5.42 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.58 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.01 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.66 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  213.9 (C), 166.9 (C), 159.6 (C), 139.5 (C), 138.8 (C), 137.1 (C), 131.9 (CH), 130.8 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 114.6 (CH), 70.6 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 53.0 ( $\text{CH}_2$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ); IR (película): 1660, 1483, 1246, 1052  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (IE,  $m/z$ ): 451 ( $\text{M}^+$ ).



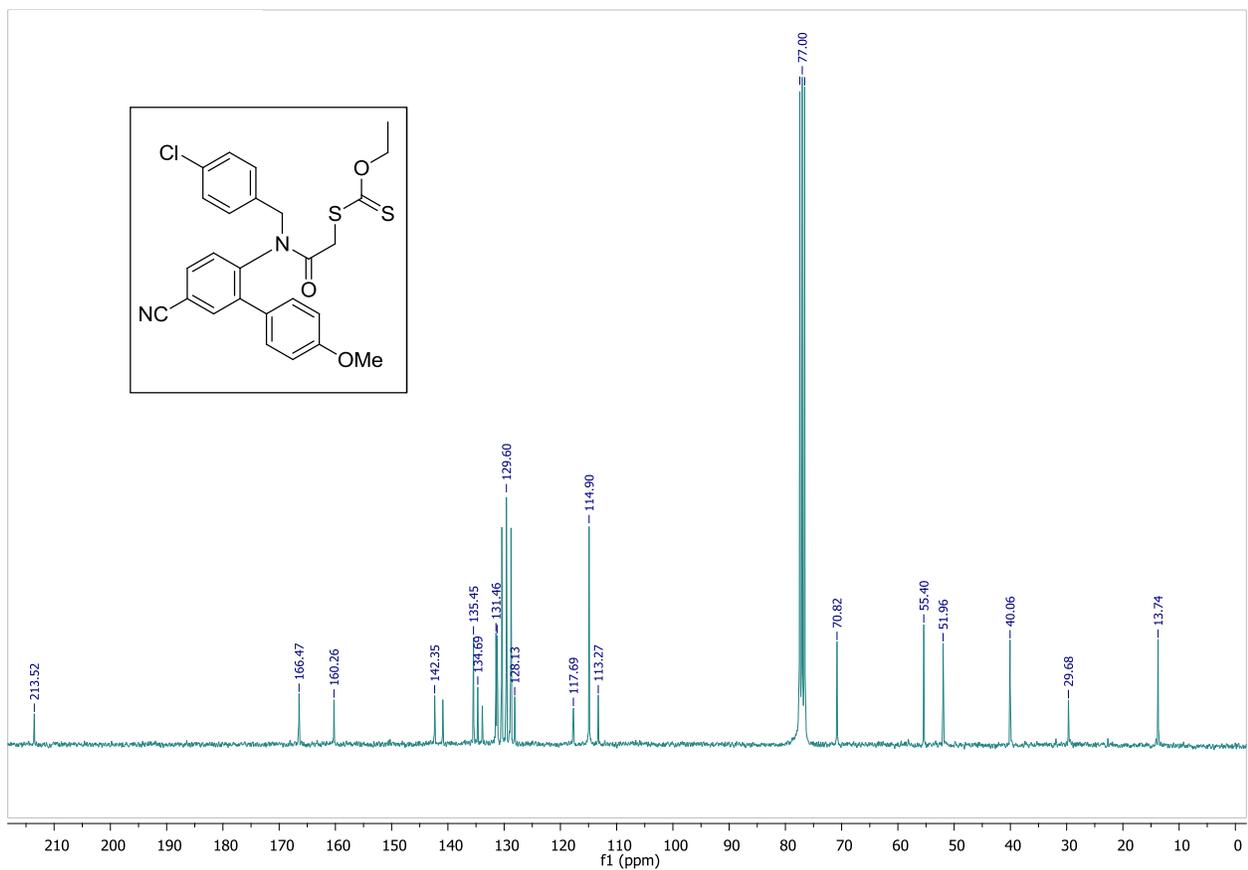
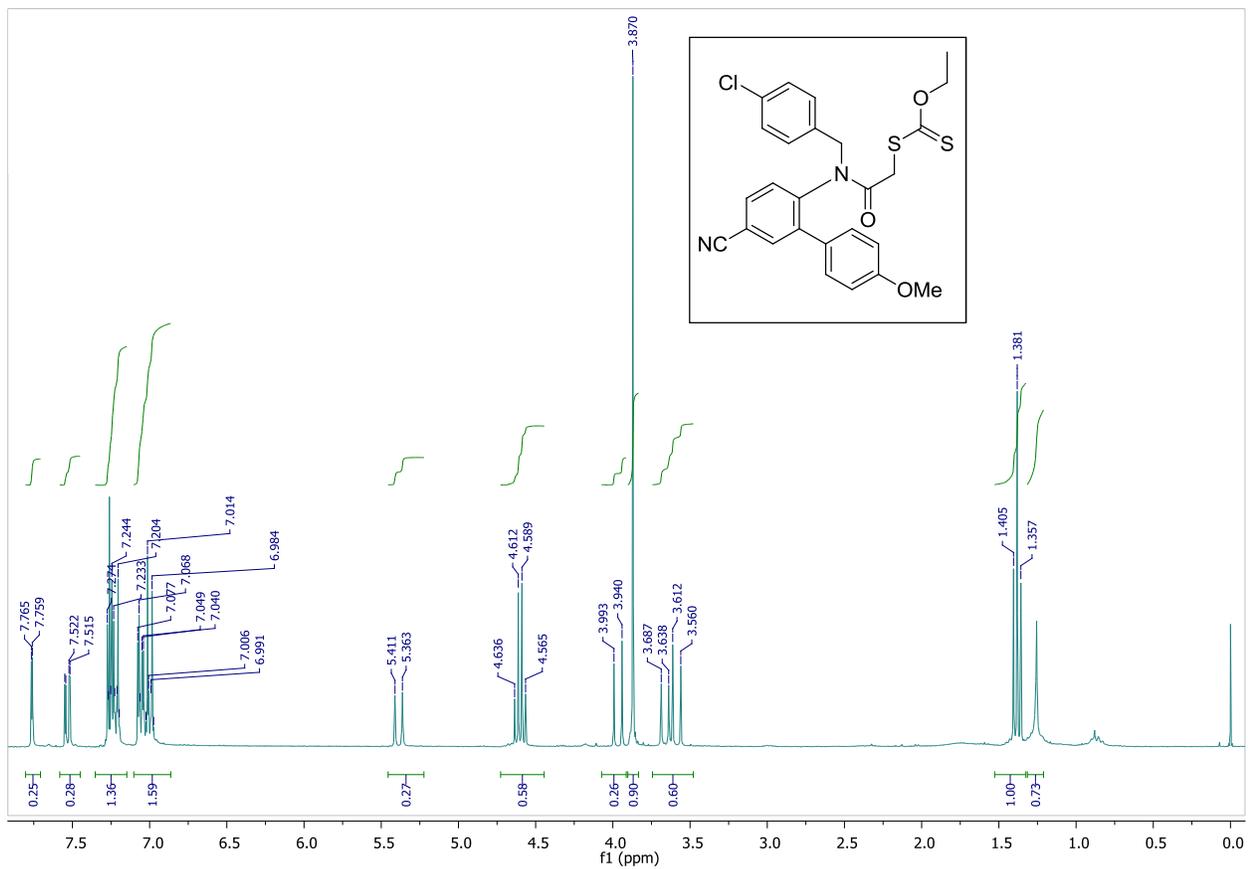


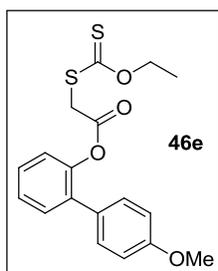
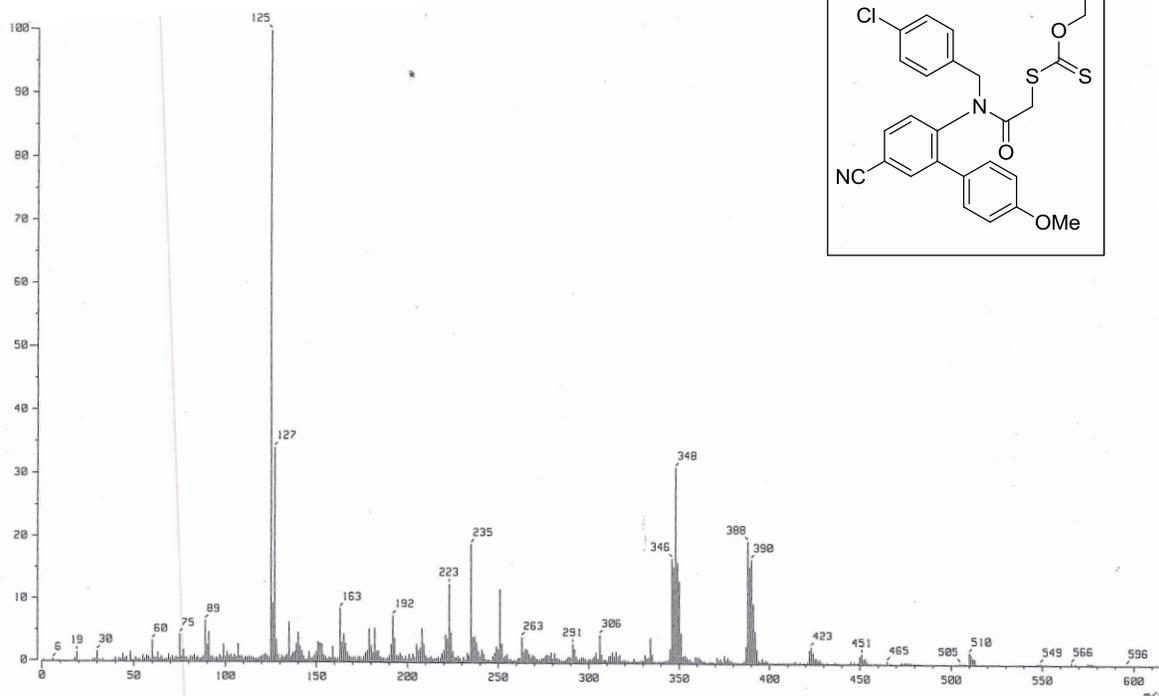


El procedimiento anterior fue seguido con 33.5 mg de **56b** (0.09 mmol), 180  $\mu$ L de AcOEt, 90  $\mu$ L de agua, 15  $\mu$ L de cloruro de 2-cloropropionilo (0.14 mmol) y 15 mg de KOH (0.27 mmol). En la segunda etapa fueron empleados 29 mg de O-etilxantogenato de sodio (0.18 mmol). El material crudo fue purificado a través de cromatografía (en columna) flash (hexano: acetona) para obtener el producto como un aceite ligeramente blanco (27 mg, 56 %).

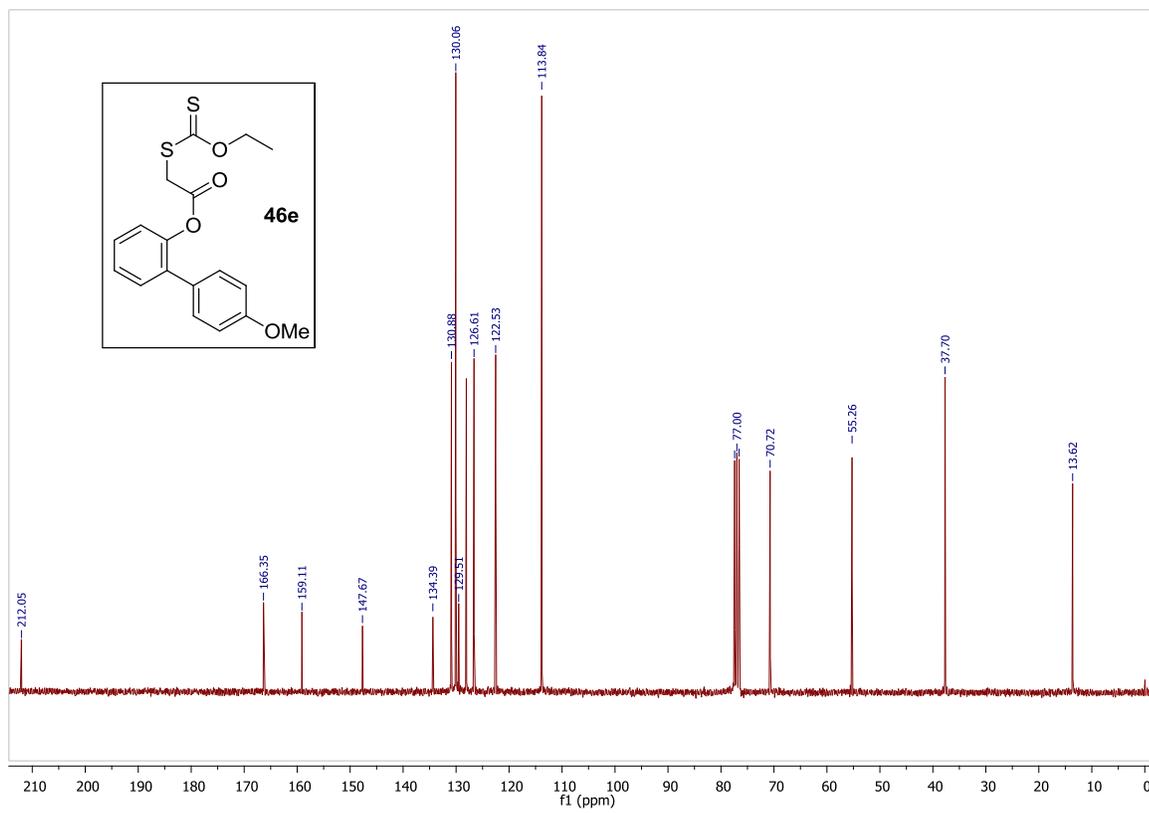
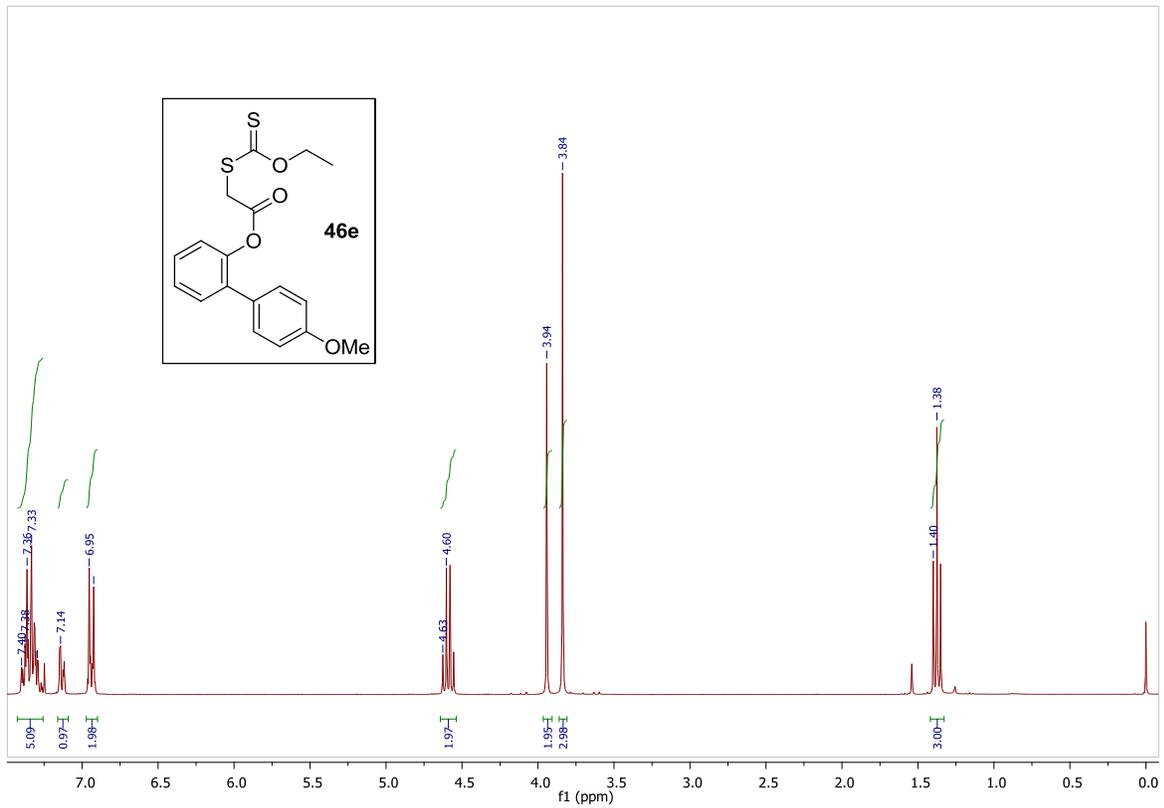


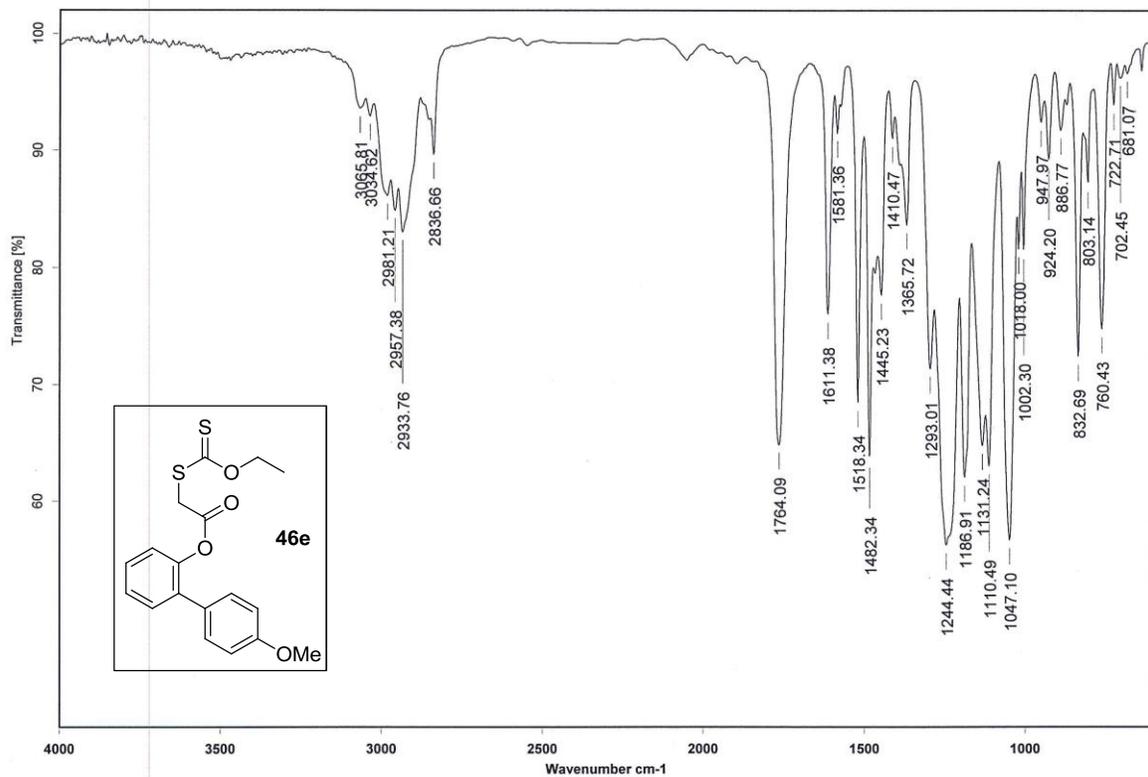
El procedimiento anterior fue seguido con 87.6 mg de **56c** (0.25 mmol), 0.5 mL de AcOEt, 0.25 mL de agua, 30  $\mu$ L de cloruro de cloroacetilo (0.38 mmol) y 42 mg de KOH (0.75 mmol). En la segunda etapa fueron empleados 70.4 mg de O-etilxantogenato de sodio (0.44 mmol). El material crudo fue purificado a través de cromatografía (en columna) flash (80:20-hexano: acetona) para generar el producto **46d** como un aceite ligeramente blanco (44.3 mg, 56 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):  $\delta$  7.76 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.08-6.97 (m, 5H), 5.39 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.60 (c, J=7.2Hz, 2H), 3.97 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (d, J= 14.4Hz, 1H), 3.58 (d, J= 15.9Hz, 1H) 1.38 (t, J= 7.2Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz):  $\delta$  213.5 (C), 166.4 (C), 160.2 (C), 142.3 (C), 140.8 (C), 135.4 (CH), 131.4 (CH), 131.2 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH), 130.4 (CH), 70.8 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>); EM (IE, m/z): 451 (M<sup>+</sup>).





El procedimiento para **46a** fue seguido con 292 mg de **55d** (1.5 mmol), 280  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 mmol), 180  $\mu\text{L}$  de cloruro de cloroacetilo (2.3 mmol) y 480 mg de *O*-etilxantogenato de sodio (3 mmol). El material crudo fue purificado a través de cromatografía (en columna) flash para proporcionar el producto **46e** (160.8 mg, 29.3%). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.40-7.26 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 4.59 (c,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  212.0 (C), 166.3 (C), 159.1 (C), 147.7 (C), 134.4 (C), 130.9 (CH), 130.1 (CH) 129.5 (C), 128.1 (CH), 126.6 (CH), 122.5 (CH), 113.8 (CH), 70.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 37.7 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ); IR (película): 1764, 1482, 1244, 1187, 1047  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR (IE)  $m/z$  para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}_2]^+$ : 362.0644.





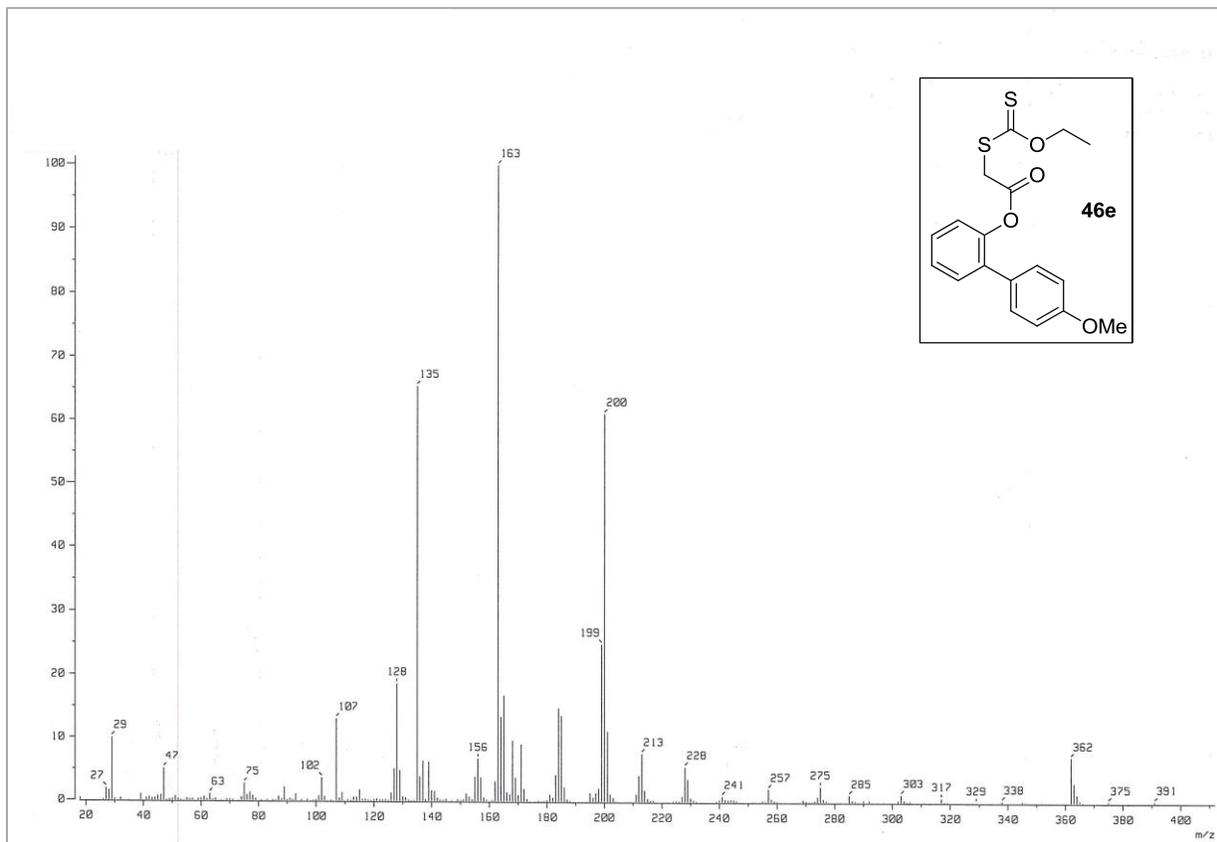
C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-003\_13\821.0

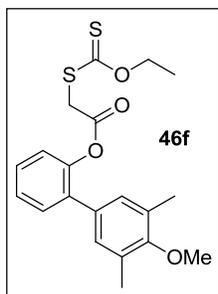
Dr.L.Miranda EPG61-54

Película

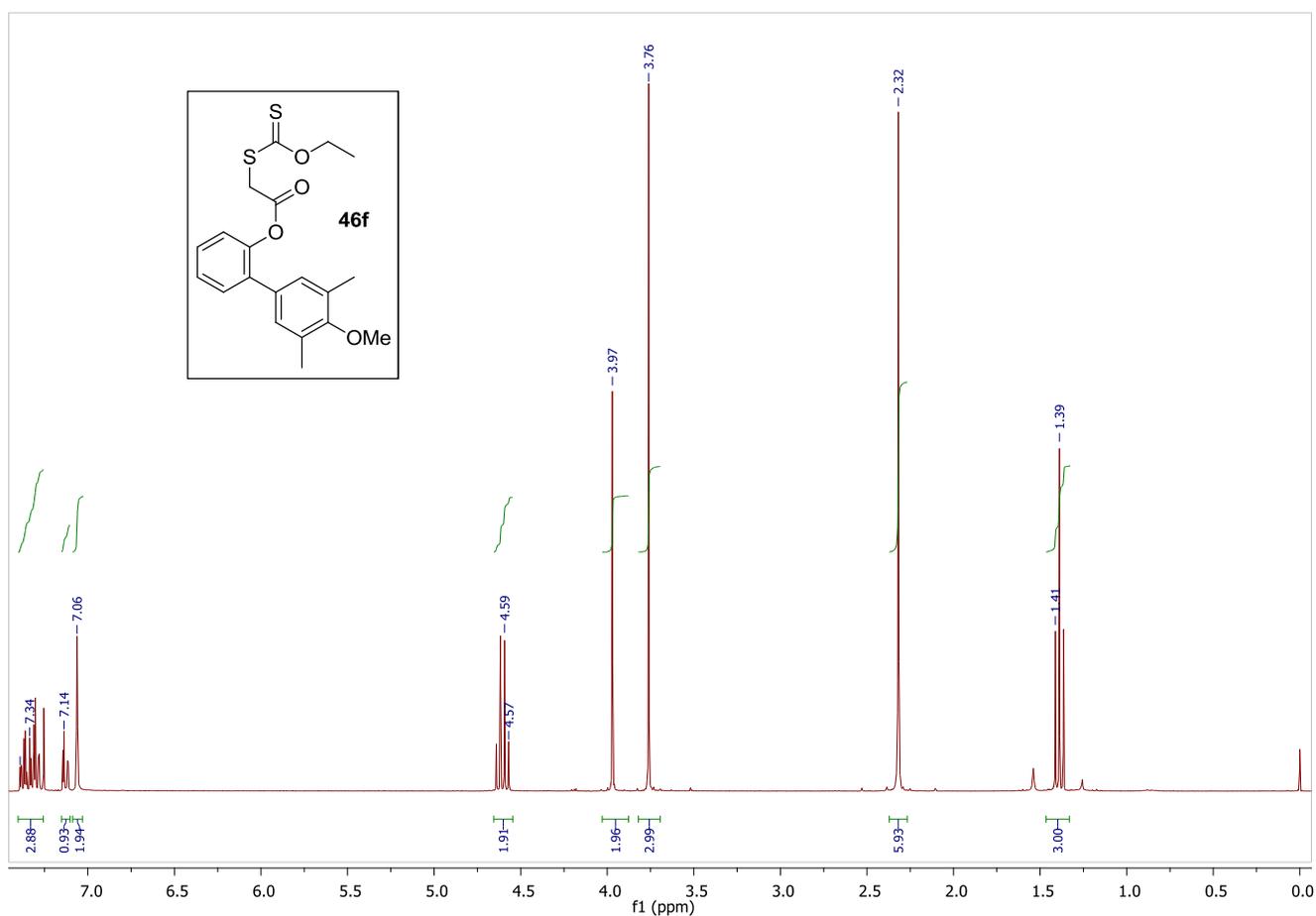
RPM

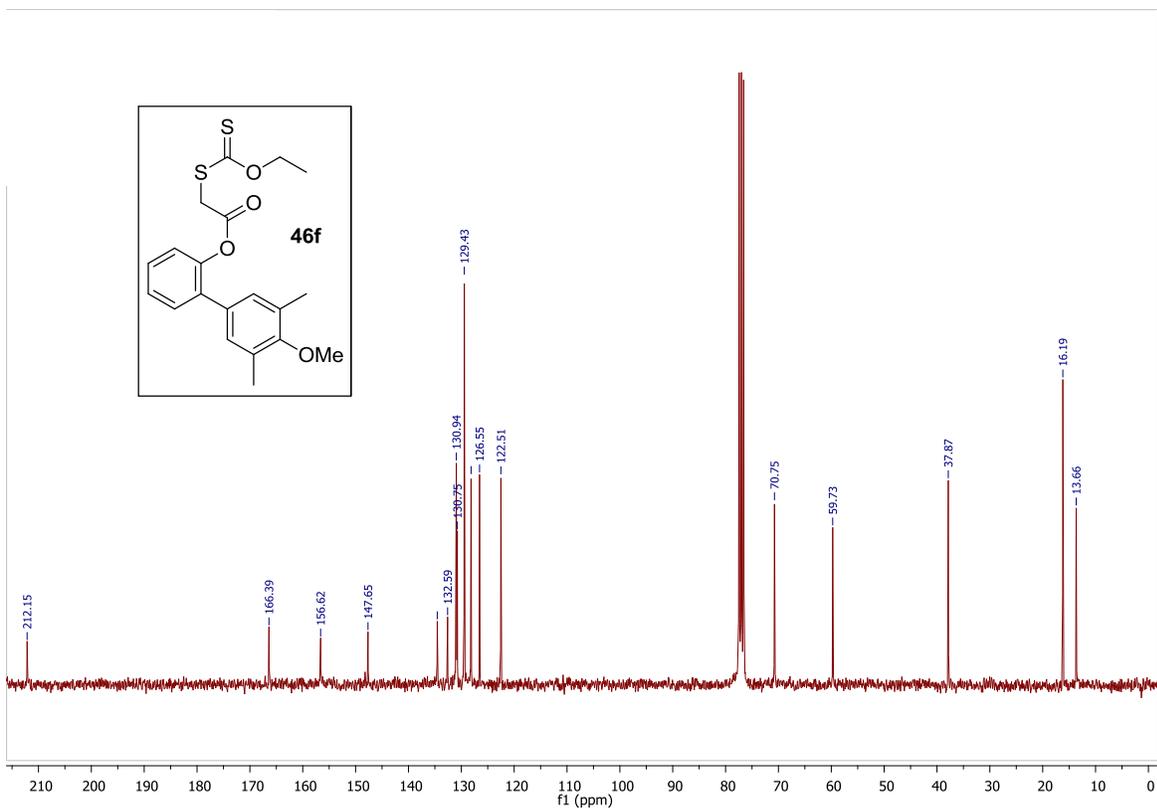
18/04/2013





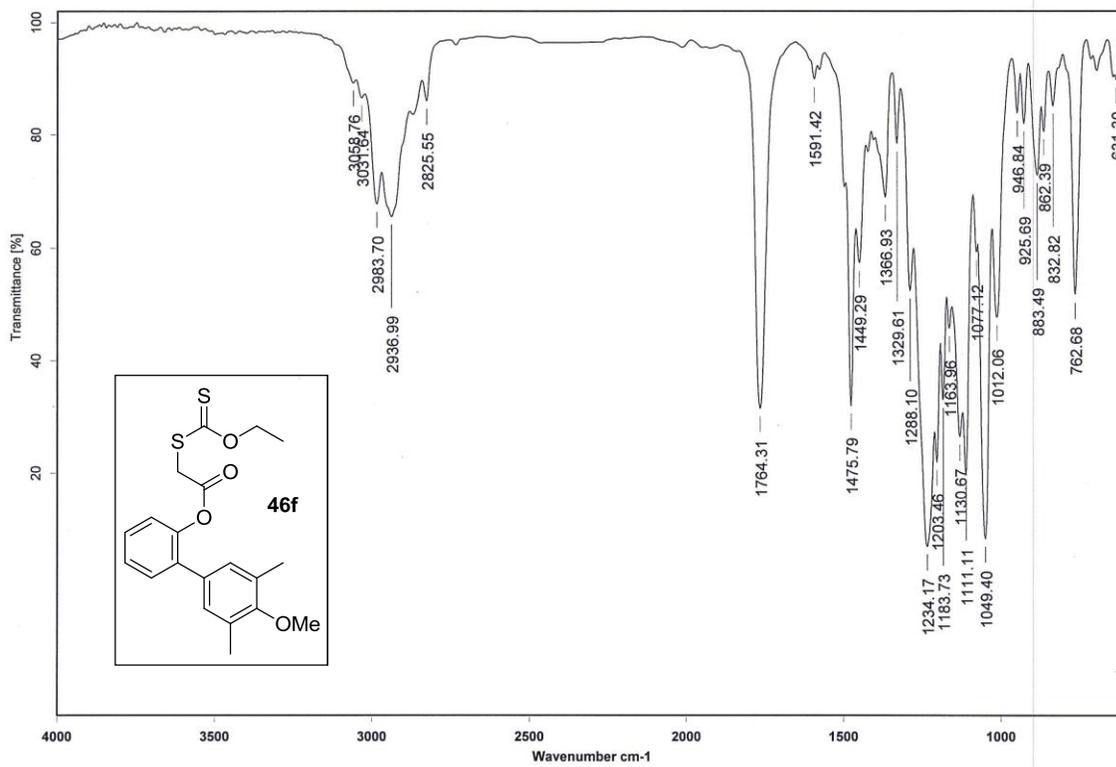
El procedimiento anterior fue seguido con 172 mg de **55e** (0.75 mmol), 140  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.9 mmol), 90  $\mu\text{L}$  de cloruro de cloroacetilo (1.1 mmol) y 240 mg de O-etilxantogenato de sodio (1.5 mmol). El material crudo fue purificado a través de cromatografía (en columna) flash para proporcionar el producto **46f** (102.4 mg, 34.7 %). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.39-7.26 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 0.6 Hz, 2H), 4.61 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (t, J= 0.6 Hz, 6H) 1.39 (t, J = 7.2Hz, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  212.1 (C), 166.4 (C), 156.6 (C), 147.6 (C), 134.5 (C), 132.6 (C), 130.9 (CH), 130.7 (C), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 122.5 (CH), 70.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59.7 ( $\text{CH}_3$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ); IR (película): 1764, 1476, 1234, 1111, 1049  $\text{cm}^{-1}$ ; EM (IE, m/z): 390 ( $\text{M}^+$ ), 163 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2$ ).





Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\INFRARROJOAIR-LEP-IQUI-003\_13\822.0

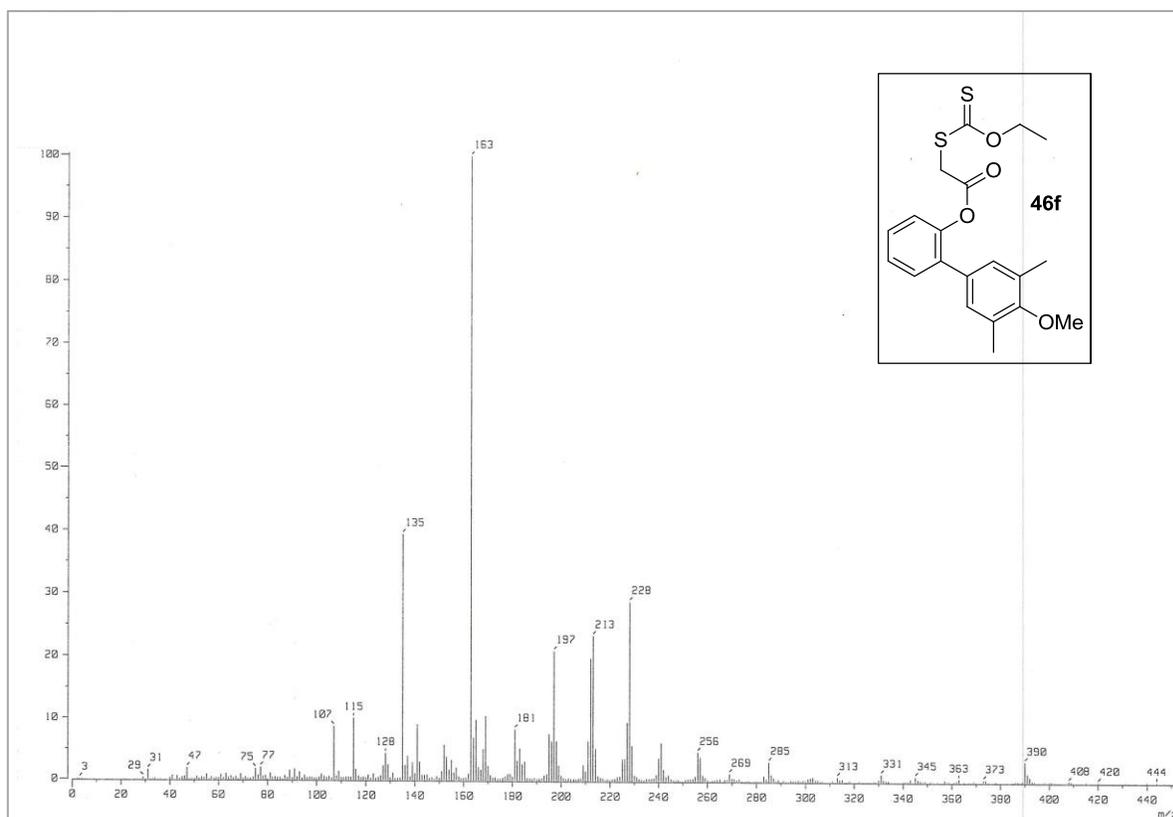
Dr.L.Miranda

EPG61-12

Película

RPM

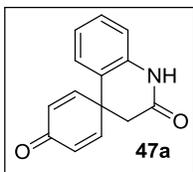
18/04/2013



#### VII. 4 Espiros **47**

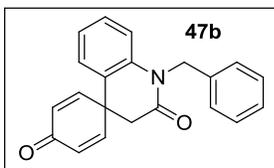
*Procedimiento general para la formación de los espiros **47a-c**.*

A un matraz bola de 25mL con 1 eq del xantato **46** y una barra magnética, se adaptó un refrigerante. El sistema fue sellado y purgado con Ar. Después de adicionar 1,2-DCE anhidro y desoxigenado, el matraz se sumergió en un baño de aceite a una temperatura de 80-85 °C. Una vez que el reflujo inició fueron incorporados 0.2 eq de PL; durante cada hora una nueva porción se agregó a la mezcla hasta un total de 5 adiciones. Después de 6 h de reflujo, la mezcla se retiró del baño y se concentró con el rotavapor. El material crudo fue purificado para proporcionar el producto mediante placa preparativa o cromatografía (en columna) flash.



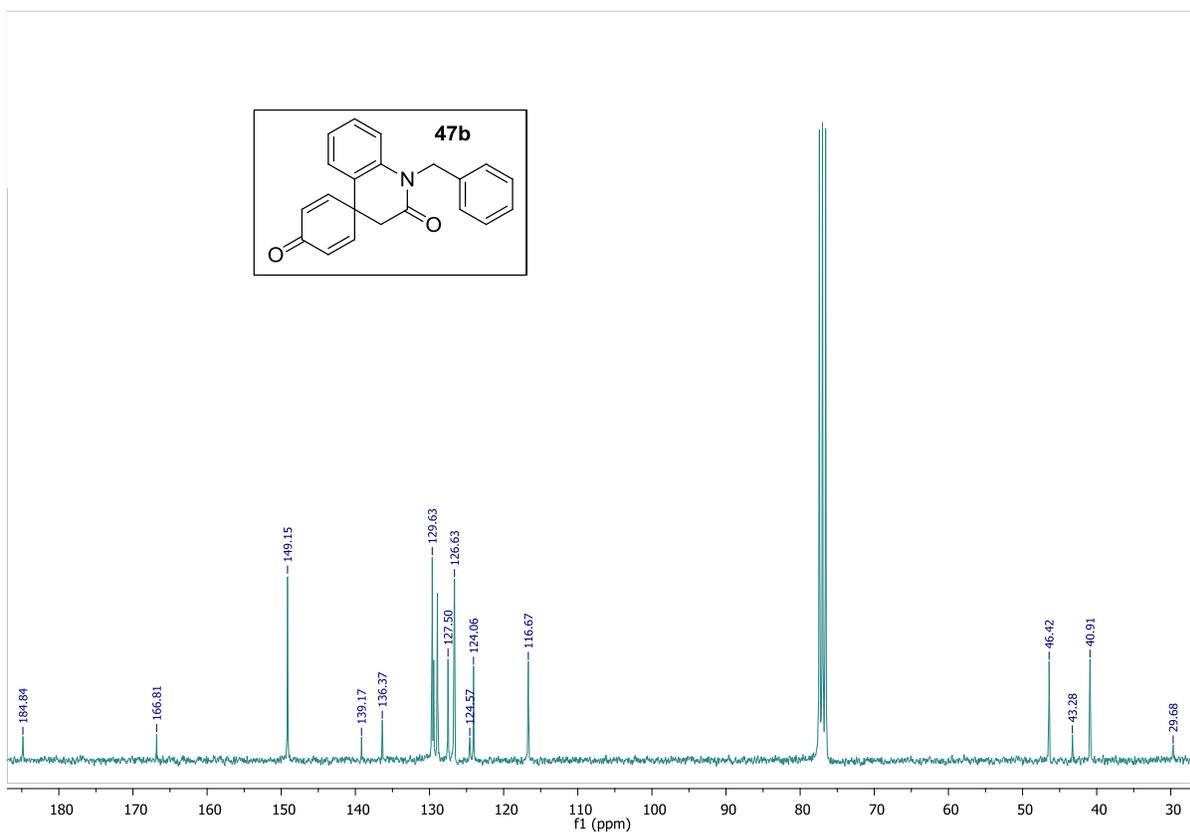
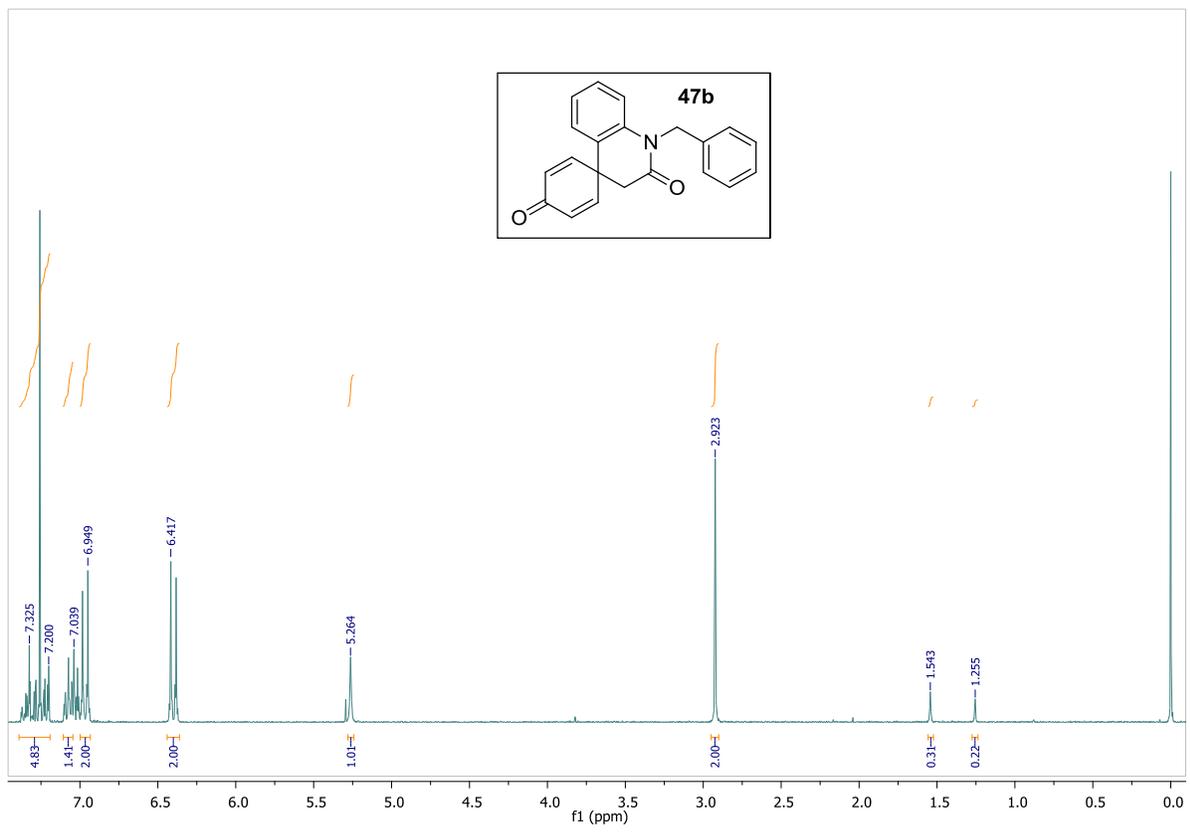
El procedimiento general fue seguido con 50.3 mg de **46a** (0.14 mmol) y 60 mg de PL (0.15 mmol). El material crudo fue purificado a través de una placa preparativa (15% de acetona en hexano con Et<sub>3</sub>N) para proporcionar el producto **47a** (6.7 mg, 21%). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):

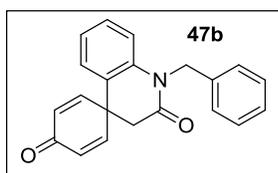
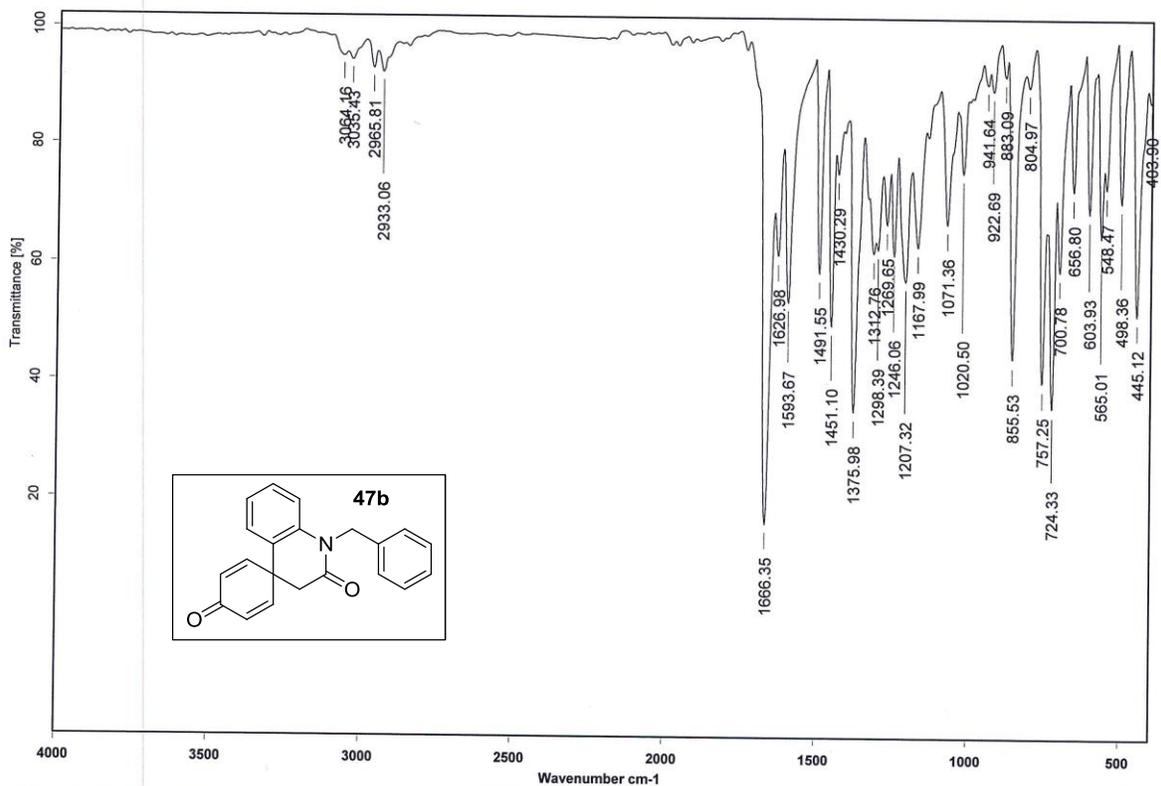
δ 8.85 (s, 1H), 7.29 (ddd, J = 2.1, 6.9, 7.8Hz, 1H), 7.1-6.97 (m, 4H), 6.93 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.43-6.37 (m, 2H), 2.78 (s, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 184.9 (C), 168.0 (C), 149.2 (CH), 136.6 (C), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 126.7 (CH), 124.4 (CH), 122.1 (C), 116.6 (CH), 43.6 (C), 40.0 (CH<sub>2</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3402, 1692, 1671, 1479, 1355, 1188 cm<sup>-1</sup>; EM (IE, m/z): 225 (M<sup>+</sup>).



El procedimiento general fue seguido con 30 mg de **46b** (0.07 mmol) disueltos en 1.2 mL de 1,2-DCE anhidro y desoxigenado. Se llevan a cabo cinco adiciones de 6 mg de PL. El material crudo fue purificado a través de cromatografía (en columna) flash para proporcionar el producto **47b** (10.5 mg, 42.8%). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz):

δ 7.38-7.20 (m, 4H), 7.10-7.01 (m, 5H), un sistema AA'BB' en 6.97 y 6.40 (con una J=10.2 Hz), 5.26 (s, 2H), 2.92 (s, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 184.8 (C), 166.8 (C), 149.2 (CH), 139.2 (C), 136.4 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 124.6 (C), 124.1 (CH), 116.7 (CH), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (C), 40.9 (CH<sub>2</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1666, 1627, 1593, 1451, 1376 cm<sup>-1</sup>; EM (IE, m/z): 224 (M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

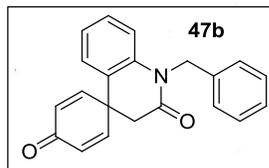
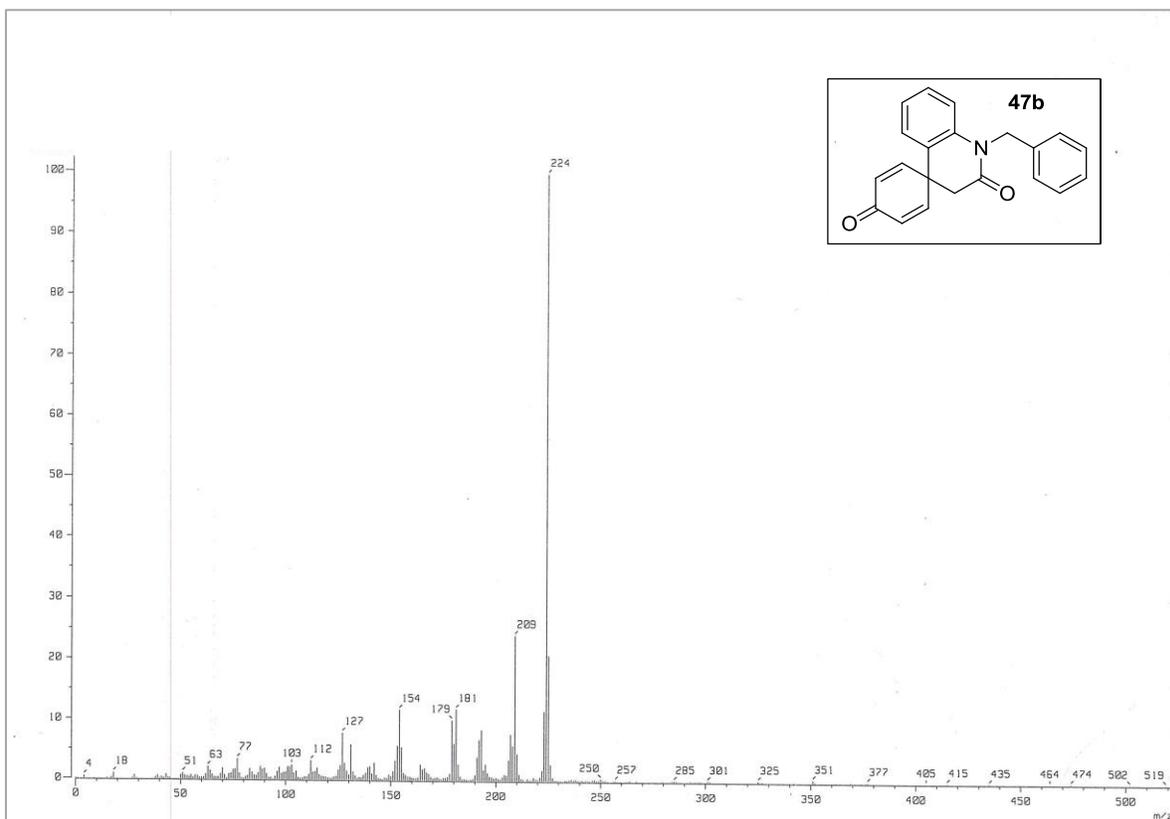


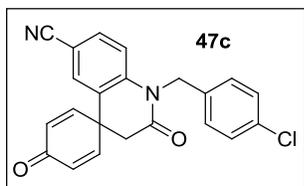


C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-003\_12\1087.0

Dr.L.Miranda EPG-61-92 KBr/Pastilla RPM

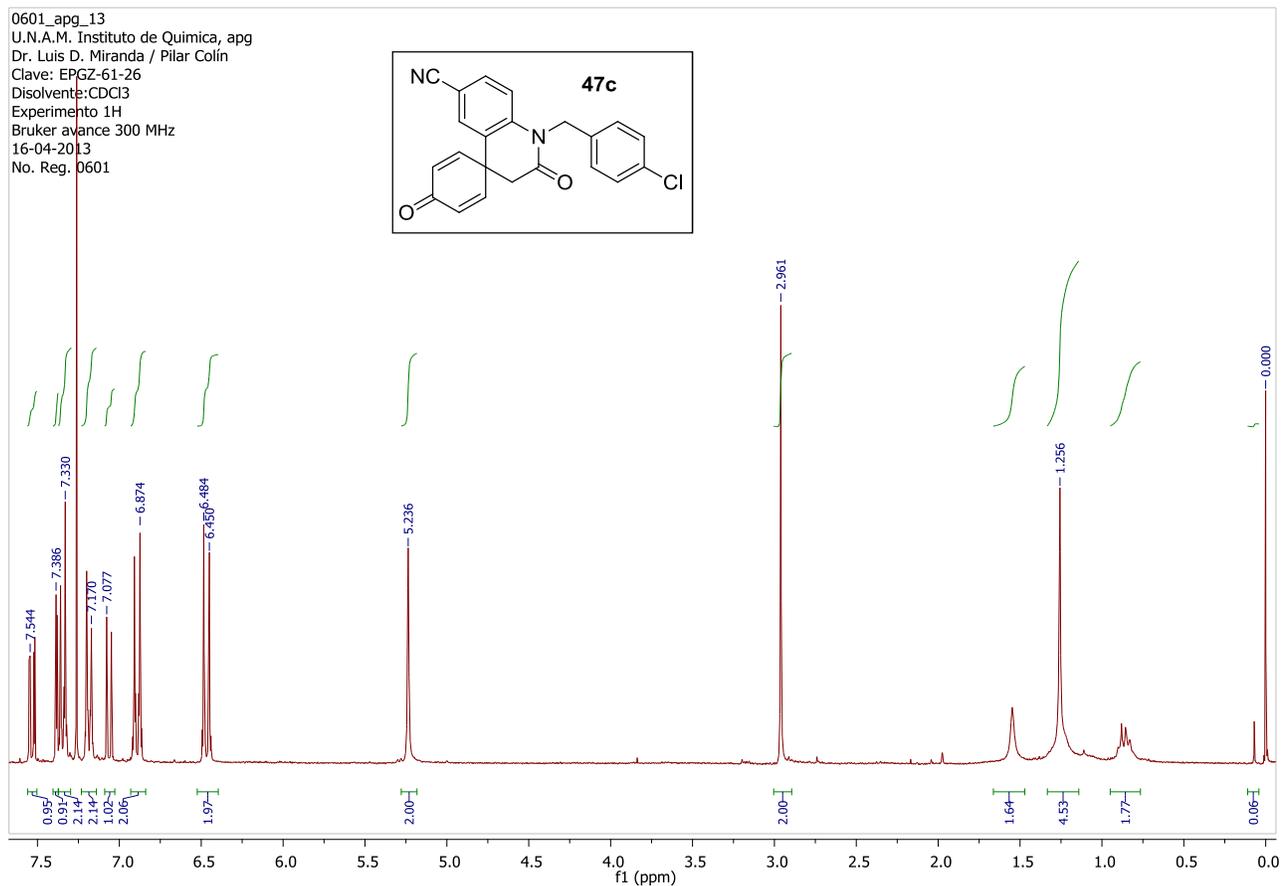
30/05/2012

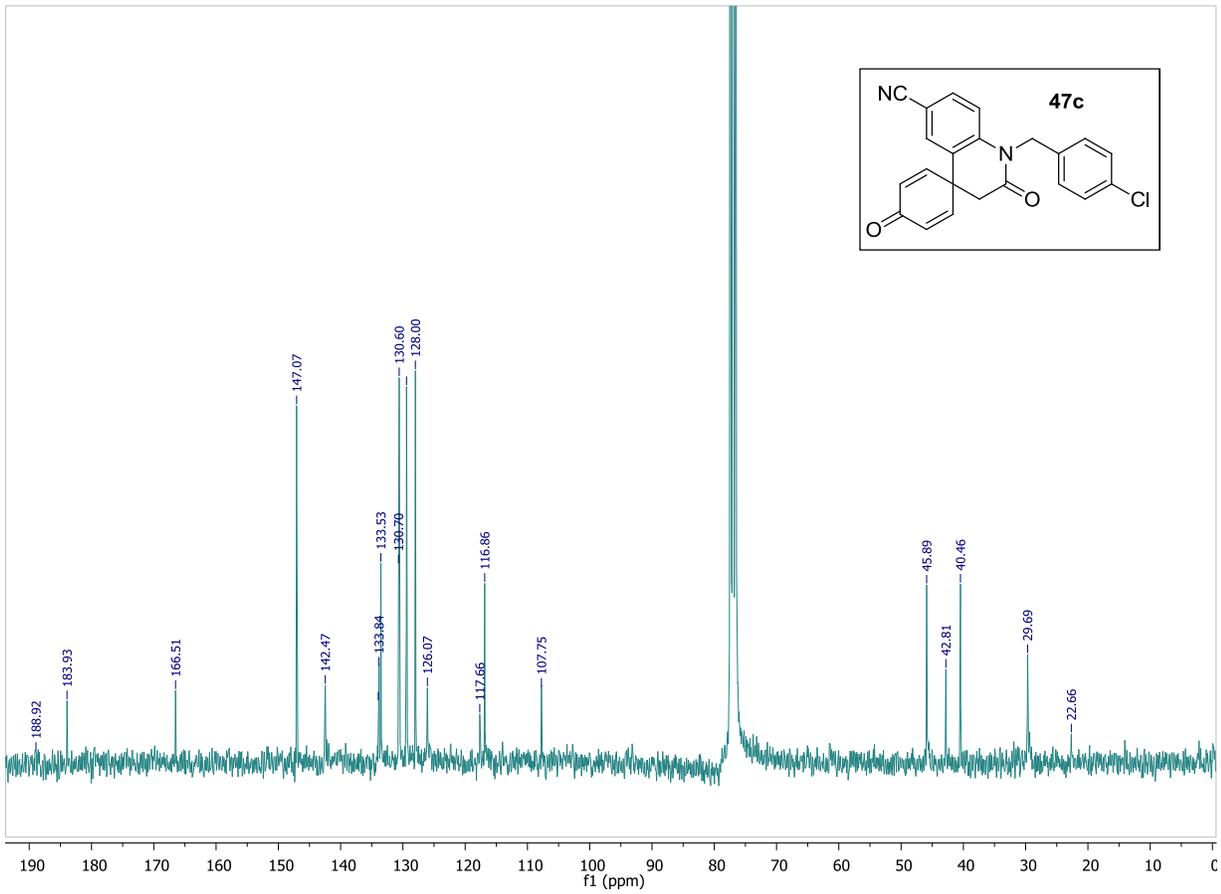




El procedimiento general fue seguido con 56.5 mg de **46d** (0.1 mmol) disueltos en 2.3 mL de 1,2-DCE anhidro y desoxigenado. Se llevaron a cabo siete adiciones de 8 mg de PL. El material crudo fue purificado a través de cromatografía (en columna)

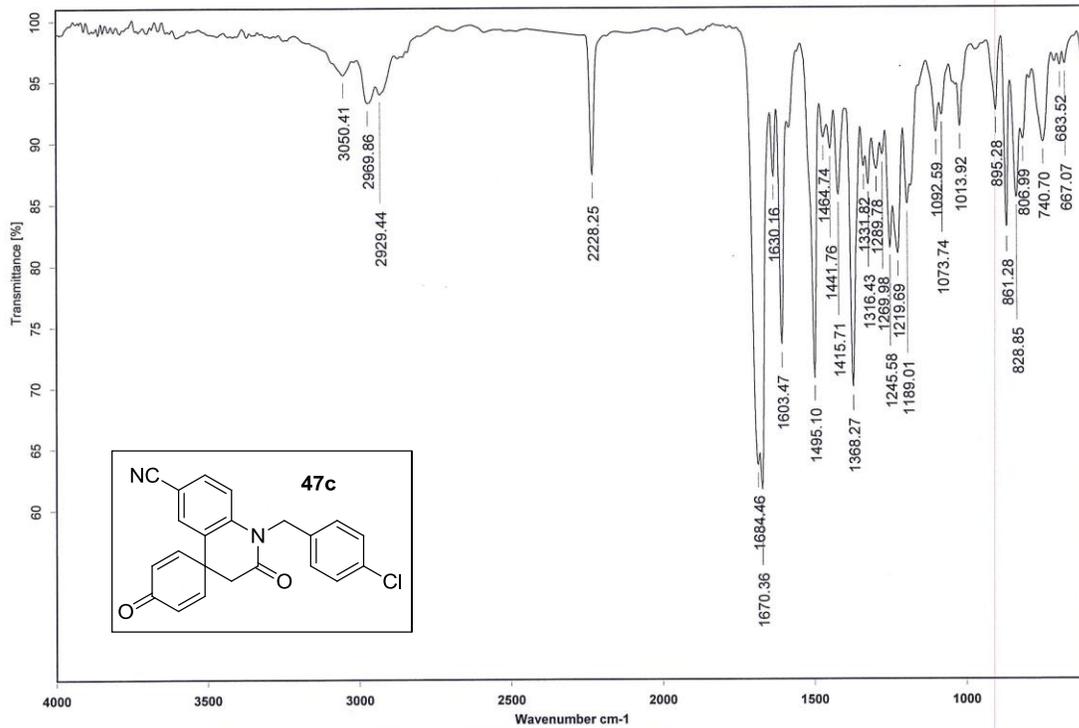
flash para proporcionar el producto **47c** (24 mg, 64%). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ (ppm): 7.53 (dd, J= 1.5, 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.7 Hz, 1H), un sistema AA'BB' en 6.89 y 6.47 (con una J=10.2 Hz), 5.24 (s, 2H), 2.96 (s, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 183.9 (C), 166.5 (C), 147.1 (CH), 142.5 (C), 133.9 (C), 133.8 (C), 133.5 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 129.4 (CH), 128 (CH), 126.1 (C), 117.7 (C), 116.9 (CH), 107.7 (C), 45.9 (CH<sub>2</sub>), 42.8 (C), 40.5 (CH<sub>2</sub>); IR (película)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 2228 (C≡N), 1684 (C=O), 1670 (C=O), 1603 (C=C), 1495 (C=C), 1368 (C-N); EM (IE, m/z): 374 (M<sup>+</sup>).





Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

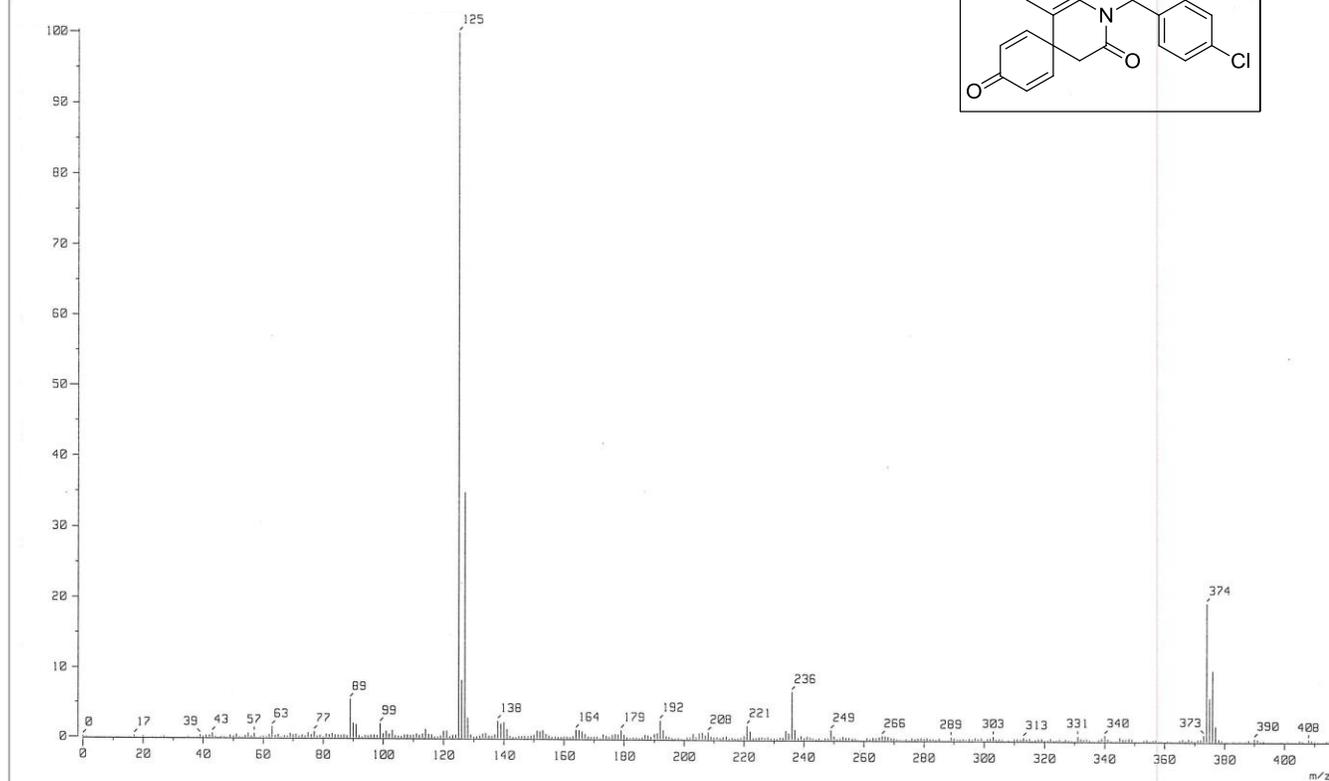
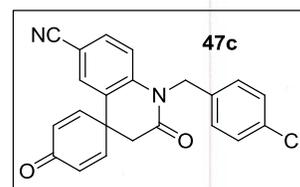


C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-003\_13\890.0

Dr.L.Miranda EPG-61-26

Película RPM

25/04/2013



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Gandy, S. *Nature* **2011**, 475, S15.
2. Mangialasche, F.; Salomon, A.; Winblad, B.; Mecocci, P.; Kivipelto, M. *Lancet. Neurol.* **2010**, 9, 702.
3. Callaway, E. *Nature* **2012**, 487, 153.
4. «Alzheimer's drug discovery foundation» [En línea]. Disponible: <http://www.alzdiscovery.org/index.php/alzheimers-disease/learn-more/the-discovery-of-alzheimers-disease/>. [Último acceso: 24 Julio 2012].
5. «The world bank» [En línea]. Disponible: <http://data.worldbank.org/country/mexico>. [Último acceso: 31 Julio 2012].
6. Abbott, A. *Nature* **2011**, 475, S4.
7. Gravitz, L. *Nature* **2011**, 475, S9.
8. Varin, M.; Barré, E.; Iorga, B.; Guillou, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6606.
9. M. Nic, J. Jirat y B. Kosata, « IUPAC Gold Book», 2006. [En línea]. Disponible: <http://goldbook.iupac.org>.
10. Pereira, J.; Barlier, M.; Guillou, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3101.
11. Thal, C.; Guillou, C.; Beunard, J.; Gras, E.; Portier, P. Total synthesis of galanthamine, analogues and derivatives thereof. U. S. Pat. Appl. 0065338-A1, March 24, 2005.
12. Yu, Z.; Ju, X.; Wang, J.; Yu, W. *Synthesis* **2011**, (6), 860.
13. Moisan, L.; Wagner, M.; Comesse, S.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9093.
14. Albert, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. En *Radicals in synthesis II*; Gansäuer, A., Ed.; *Topics in current chemistry*; Springer-Verlag: Berlín, 2006; Vol. 264, p. 4.
15. Hey, D. H.; Rees, C. W.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1518.
16. González-López de Turiso, F.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 151.
17. Lanza, T.; Minozzi, M.; Monesi, A.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2275.

18. Lanza, T.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9439.
19. Chuang, C.; Tsai, A.; Tsai, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3293.
20. Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, 2707.
21. Guindeuil, S.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 665.
22. Ibarra, T. R.; Gámez, R.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2007**, 3485.
23. Gámez, R.; Ibarra, T. R.; El Kaïm, L.; Miranda, L. D. *Synthesis* **2010**, 1285.
24. Leadbeater, N. E.; Marco, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660.
25. Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407.
26. Phan, N. T.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609.
27. Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161.
28. Stokes, B. J.; Jovanović, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D.; Criver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3225.
29. Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084.
30. Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2517.
31. Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3817.
32. Beckwith, A. L. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 143-151.
33. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*; Plenum Press: London, 1990, p 512.
34. Curran, D. P.; En *Radical Addition Reaction*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon, 1991; Vol. 4.
35. Kumar, V.; Sharma, S.; Sharma, U.; Singh, B.; Kumar, N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3410.
36. Parsons, A. F. *An introduction to free radical chemistry*; Blackwell Science: Cambridge, U. K., 2000.
37. Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1 y 2.

38. Reyes, P. E. Síntesis por ciclación vía radicales libres del sistema pirrolo[2,1-a]dihidroisoquinolina. Tesis de maestría en ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, 2006.
39. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*; 7a. ed.; Wiley: Estados Unidos, 2005.
40. Zard, S. Z. *Radical reactions in organic synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 2003.