



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DEL PRODUCTO NATURAL LEUCOMIDINA C MEDIANTE UNA REACCIÓN EN CASCADA ADICIÓN-CICLACIÓN VÍA RADICALES LIBRES

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. JAZMÍN GARCÍA RAMÍREZ

TUTOR: Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM

CIUDAD DE MEXICO DICIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DEL PRODUCTO NATURAL LEUCOMIDINA C
MEDIANTE UNA REACCIÓN EN CASCADA ADICIÓN-CICLACIÓN
VÍA RADICALES LIBRES**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. JAZMÍN GARCÍA RAMÍREZ

Este trabajo de investigación se realizó en los laboratorios 2-3 y 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez, con el apoyo de CONACyT número de proyecto 167097 y con número de becario 577203.

Parte de este trabajo se presentó en la XII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica realizada en conjunto con la Unidad Interdisciplinaria de Ingeniería, Campus Guanajuato del Instituto Politécnico Nacional, Silao, Gto. Marzo 2016.

A mis padres, gracias por el apoyo y amor que me brindan siempre.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de forma especial a mi asesor el Dr. Luis D. Miranda por la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, pero sobre todo por su guía académica y personal.

A mis evaluadores el Dr. José Alfredo Vázquez, el M. en C Blas Flores, el Dr. Adelfo Reyes, el Dr. Marcos Hernández y el Dr. Alejandro Cordero por sus oportunas correcciones.

A mis compañeros de laboratorio por sus consejos y trabajo en equipo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de química: a los técnicos académicos Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Carmen González y Ma. Del Rocío Patiño Maya.

Al posgrado en Ciencias químicas y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada: 577203.

Índice

Acrónimos	8
Introducción.....	10
Capítulo 1: Radicales libres.....	11
1.1 Antecedentes	11
1.1.1 Mecanismo en cadena.....	14
1.1.2 La reacción de Barton y McCombie	15
1.1.3 Un proceso radicalario selectivo por Zard.....	18
1.2 Características de los radicales libres.....	21
1.2.1 Generación de radicales	22
1.3 Reacciones de adición radicalaria.....	25
1.3.1 Efectos polares y adición de radicales a alquenos	25
1.3.2 Adición de radicales a sistemas aromáticos	26
1.3.3 Reacciones en cascada vía radicales libres	28
Capítulo 2: 4(3 <i>H</i>)-quinazolinona.....	31
2.1 Alcaloides derivados de 4(3 <i>H</i>)-quinazolinona	31
2.1.1 Síntesis de alcaloides derivados de 4(3 <i>H</i>)-quinazolinona.....	34
2.1.2 Alcaloides de <i>Leuconotis griffithii</i>	37
2.1.3 Leucomidina C.....	38
2.1.4 Desoxivasicinona y mackinazolinona.....	39
2.1.5 Síntesis previas.....	40
2.2 Planteamiento del problema	44
2.3 Objetivos	46
2.4 Resultados y discusión	47
2.4.1 Síntesis del producto natural Leucomidina C.....	47

2.4.2 Síntesis de los productos naturales desoxivasicinona y mackinazolinona	57
2.4.3 Adición oxidativa de radicales a 4(3 <i>H</i>)-quinazolinona.....	60
2. 5 Conclusiones.....	64
Capítulo 3: Parte experimental	66
3.1 Metodología general	66
3.2 Procedimientos experimentales y descripción espectroscópica	67
Anexos	80

Acrónimos

AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-Azo-bis(isobutironitrilo)
°C	Grados celsius
CDCl₃	Cloroformo deuterado
TLC	Thin layer chromatography (cromatografía en capa fina)
DART	Espectrometría de masas de análisis directo en tiempo real
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DME	1,2-Dimetoxietano
δ	Desplazamiento químico
DLP	Peróxido de dilauroilo
DCM	Diclorometano
DCP	Peróxido de dicumilo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EM	Espectrometría de masas
eq	Equivalente
Et	Etilo
FT-IR	Espectroscopia de Infrarrojo con Transformada de Fourier
g	Gramo
EW	Grupo atractor de electrones
ED	Grupo donador de electrones
hr	Hora
IE	Impacto electrónico

M	Molaridad
M⁺	Ion molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mmol	Milimol
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
ppm	Partes por millón
Ph	Fenilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
THF	Tetrahidrofurano
Ts	<i>p</i> -toluensulfonato (tosilato)
<i>mw</i>	Microondas

Introducción

El desarrollo de la síntesis orgánica ha revolucionado la industria química. Con el uso de esta disciplina, se preparan compuestos químicos que se usan en la industria alimenticia, como medicamentos, en forma de nuevos materiales (plásticos) o para el uso como cosméticos, etc. En este ámbito, el rol del químico sintético es planear y desarrollar secuencias sintéticas para preparar moléculas cada vez más complejas y con mayor eficiencia; con altos requerimientos en el área económica y ambiental.

A lo largo de la historia uno de los principales retos en la síntesis orgánica es la búsqueda de metodologías capaces de formar enlaces carbono-carbono con la mayor eficiencia. En este contexto, la química de radicales libres ofrece una alternativa efectiva y versátil para alcanzar este objetivo. Antiguamente, se sabía que la reactividad de los radicales no ofrecía ningún tipo de selectividad; no eran fáciles de controlar y las reacciones eran difíciles de escalar. Sin embargo, esto se ha eliminado gracias a los estudios realizados en los últimos años sobre las reacciones de este tipo. Estos estudios han dado como resultado una diversidad de reacciones que permiten obtener moléculas con selectividad y buenos rendimientos, además de usar condiciones suaves. La química de radicales libres permite planear secuencias sintéticas que ofrecen ventajas como: la polaridad del disolvente no tiene influencia importante y el radical puede tener un carácter nucleofílico o electrofílico dependiendo de los grupos a los que se encuentre unido, entre otros. Es por esto que la química de radicales ha expandido sus aplicaciones sintéticas a una gran diversidad de sustratos y condiciones de reacción, y se han encontrado aplicaciones en la construcción de moléculas complejas.

El uso de metodologías tándem o en cascada vía radicales libres, para la formación de moléculas, complejas genera estructuras que sirven como intermediarios para la obtención de productos naturales y sintéticos que pueden ser de interés biológico, industrial y farmacológico.

Capítulo 1: Radicales libres

1.1 Antecedentes

Aunque la palabra “radical” fue introducida por Lavoisier^{1,2} en su “Tratado de Química Elemental” en 1789, fue hasta 1900, el año en que se considera el comienzo de la química de los radicales libres, cuando Moses Gomberg anunció que había encontrado el radical trifenilmetilo.³ En sus experimentos para preparar hexafeniletano, Gomberg intentó un acoplamiento de Wurtz utilizando cloruro de trifenilmetilo con sodio. Estos experimentos no tuvieron éxito y Gomberg optó por utilizar plata. Sin embargo, el análisis elemental del sólido cristalino que aisló (**I-4**) no correspondía con la fórmula molecular predicha, en su lugar encontró la fórmula molecular $C_{38}H_{30}O_2$, en la que de alguna manera se había incorporado una molécula de oxígeno al producto (Esquema **I-1**). Después de probar diferentes metales, Gomberg llevó a cabo una reacción utilizando zinc en una atmósfera de dióxido de carbono, esto para eliminar el oxígeno y evitar su presencia en el producto final. En esta ocasión se generó un sólido incoloro que su análisis correspondió a la fórmula esperada ($C_{38}H_{30}$), por lo que determinó que era el hexafeniletano (**I-3**). Gomberg observó que al disolver este compuesto en benceno se generaba una disolución amarilla, que en presencia de oxígeno se decoloraba y originaba el primer compuesto obtenido, un peróxido (**I-4**).

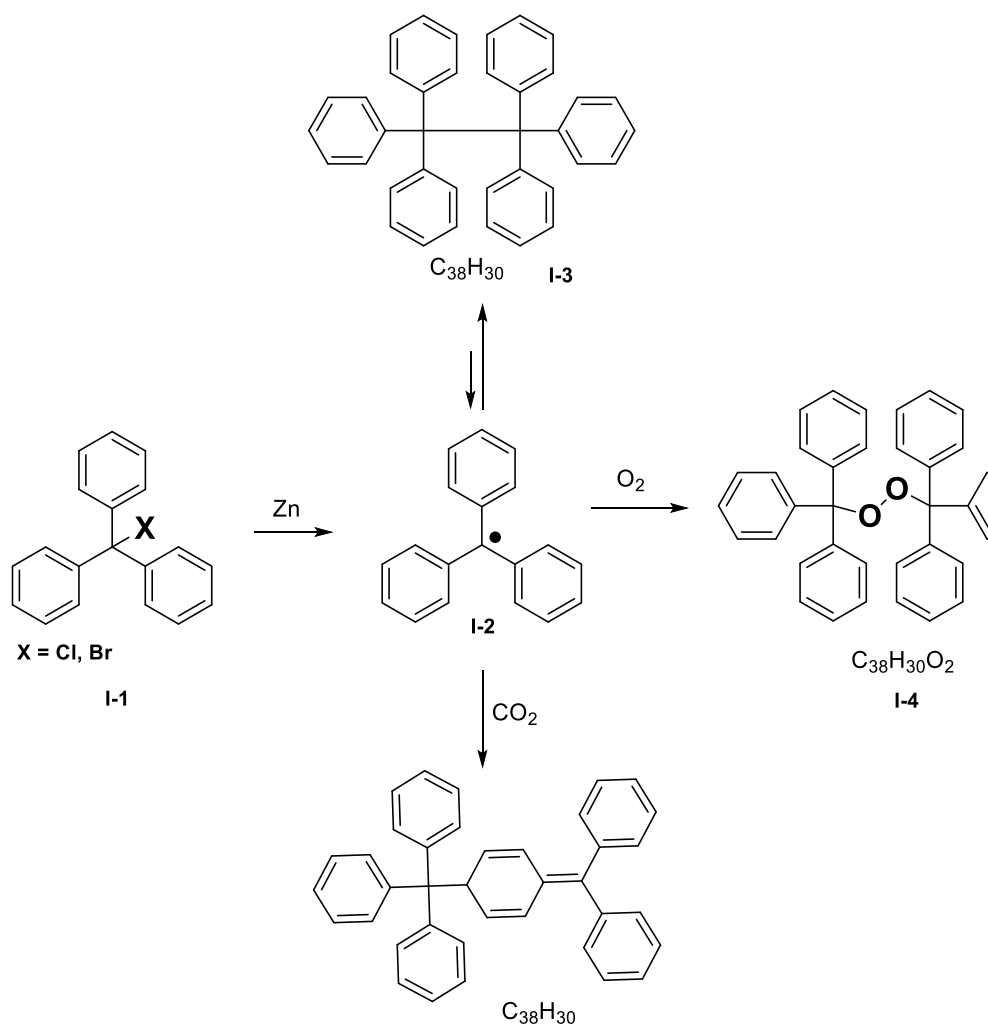
Con estas observaciones, Gomberg propuso que se generaba el radical trifenilmetilo (**I-2**) y que éste era el responsable de la coloración amarilla. También dedujo que este compuesto reaccionaba fácilmente con oxígeno molecular, para formar el peróxido correspondiente **I-4**. Sobre la base de su evidencia experimental, Gomberg llegó a la conclusión de que había descubierto el primer caso de un radical de carbono trivalente persistente.

¹ Lavoisier, A. L. *Traité élémentaire de chimie*, Cuchet, Paris **1789**, 1, 293.

² Kerr, R. *Elements of Chemistry*, Creech, Edinburgh **1790**, 66.

³ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.

Años más tarde, se determinó que el compuesto reportado como hexafeniletano (**I-3**) por Gomberg, en realidad era el dímero **I-5**. Sin embargo, la extensa obra de Gomberg, junto con los trabajos sobre radicales libres en fase gaseosa, iniciados por Paneth⁴, aportaron evidencias experimentales para soportar la poca estabilidad y la vida corta de los radicales libres. Con estas evidencias Morris Kharasch comenzó a involucrar la generación de radicales libres en sus mecanismos de reacción.⁵



Esquema I-1. Experimentos de Moses Gomberg.

⁴ Bansal, R. K. *Organic Reaction Mechanisms*, Tata McGraw-Hill Education, 3ra edición, 1998

⁵ Kharasch, M.; Kane, S.; Brown, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 526.

En 1930 Gomberg y Bachmann mostraron que el radical trifenilmetilo es un intermediario en la formación del reactivo de Grignard⁶. Al utilizar la mitad de equivalentes de magnesio en sus experimentos, detectaron que había radicales libres y bromuro de magnesio, pero no había reactivo de Grignard. En esta época, la reacción Wurtz y muchas otras, demostraron proceder a través de etapas vía radicales libres. En química inorgánica los radicales libres también comenzaron a tomar importancia.

Las reacciones de fotólisis realizadas por Pearson⁷ y Kharasch,⁸ fueron de las primeras en mostrar evidencia clara de la formación de radicales libres y de un mecanismo en cadena. Bunsen y Roscoe⁹ observaron que la radiación de alta energía (radioactividad) es también un factor para la formación de radicales libres y, por lo tanto, responsable de daño biológico. Con el creciente interés en la existencia de los radicales libres, se puso mayor cuidado en la aplicación de técnicas de análisis para la detección de tales especies.

La comunidad científica comenzó a reconocer la importancia de los radicales libres después de 1929, cuando Friedrich Paneth y Wilhelm Hofeditz¹⁰ produjeron el radical metilo ($\cdot\text{CH}_3$), en el experimento del espejo de plomo. Dicho experimento consistió en descomponer tetrametilplomo a temperatura elevada para generar radicales metilo y plomo elemental, en un tubo de cuarzo. Los radicales metilo gaseosos eran transportados a otra parte de la cámara, donde reaccionaban con plomo en una película especular que desaparecía lentamente. A diferencia del radical trifenilmetilo, el radical metilo era difícil de generar y no podría ser aislado. Estos trabajos demostraron que los radicales libres orgánicos pueden existir momentáneamente y sugirieron que muchas reacciones químicas implicaban radicales libres.

⁶ Gomberg, N.; Bachmann, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2455.

⁷ Pearson, T. G. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1718.

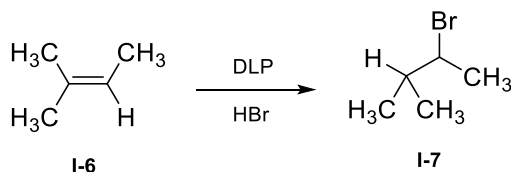
⁸ Kharasch, M. S.; Kane, S. S.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 526.

⁹ Kartuzhanskii, A. K. *Uspekhi fizicheskikh nauk* **1953**, *51*, 162.

¹⁰ Paneth, F. A.; Hofeditz, W. *Ber. dt. chem. Ges.* **1929**, *62*, 1335.

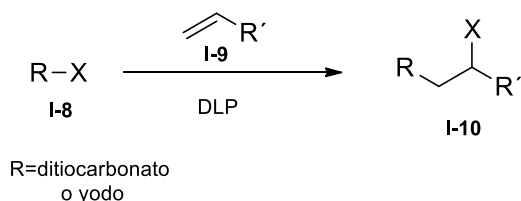
1.1.1 Mecanismo en cadena

En 1930, cuando Kharasch y Mayo estudiaban por primera vez la adición de hidrácidos a olefinas, descubrieron el “efecto peróxido”.¹¹ En sus experimentos hacían reaccionar ácido bromhídrico y alquenos bajo irradiación de luz ultravioleta. Esta misma reacción fue evaluada con trimetiletileno usando peróxidos de diacilo, entre otros peróxidos. Con estos experimentos se demostró el papel que juegan los radicales libres en la adición anti-Markovnikov (Esquema I-2). Esto fue la primera noción del uso peróxidos orgánicos como iniciadores de radicales libres. Los peróxidos orgánicos son moléculas que se encuentran como impurezas de muchas sustancias orgánicas y son formados por la acción del oxígeno.



Esquema I-2. Adición anti-Markovnikov.

El proceso Kharasch fue adaptado posteriormente a un mecanismo de transferencia de átomo o de un grupo, el cual permite la creación de un nuevo enlace carbono-carbono por la adición de una amplia variedad de radicales a un enlace olefínico (Esquema I-3). Cuando la reacción es calentada, la presencia de peróxido de dilaurilo genera radicales lauroxilo ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COO}^\bullet$), que rápidamente se descarboxilan y generan radicales undecilo primarios ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}^\bullet$).¹²

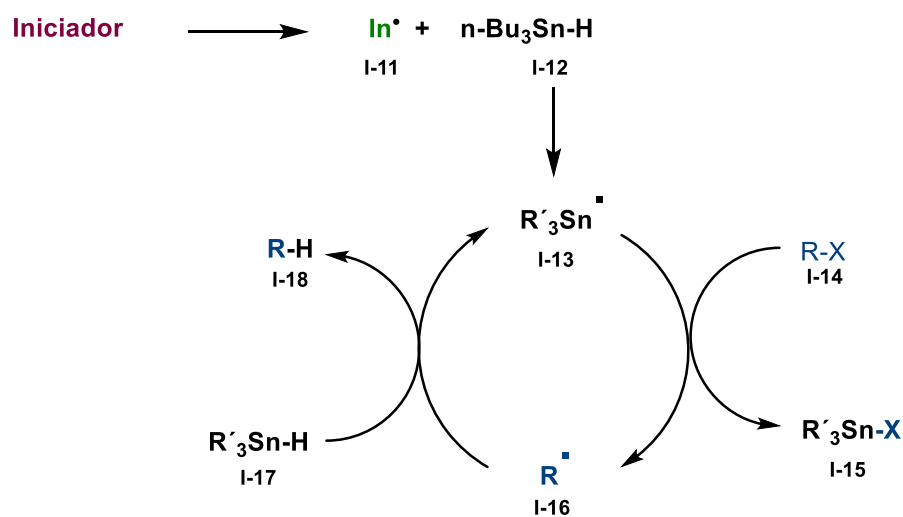


Esquema I-3. Reacción de transferencia de grupo.

¹¹ Beyer, M. L.; Walter, W. *Manual de química orgánica* 1987, Ed. Reverté, 77-78.

¹² Mayo, F. J. *Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 2468-96.

Con base en estas observaciones, Kharasch y Mayo propusieron un mecanismo en cadena vía radicales libres para la formación del producto anti-Markovnikov. Así, se estableció que, en la adición de hidrácidos a olefinas, la ausencia de peróxidos o la presencia de inhibidores de radicales en el sistema de reacción, conduce a la adición tipo Markovnikov y, al contrario, la adición de peróxidos genera productos con la orientación anti-Markovnikov. Estos avances condujeron a la aceptación de mecanismos radicalarios para un número creciente de reacciones en solución, como el de la polimerización por Flory.¹³ Más adelante, con el descubrimiento de Van der Kerk sobre la habilidad de los compuestos de trialquil y triaril estaño para reducir haluros de alquilo (Esquema I-4), se esclarecieron los mecanismos de reacción para varios procesos sintéticos, entre ellos el de la reacción Wohl-Ziegler.¹⁴



Esquema I-4. Mecanismo de reacción de $\text{n-Bu}_3\text{SnH}$ para reducir haluros de alquilo.

1.1.2 La reacción de Barton y McCombie

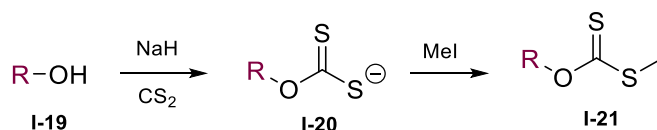
La química de radicales libres fue avanzando rápidamente desde aquellos días. Pero el antecedente que consolidó su desarrollo sucedió en 1975, cuando Derek

¹³ Crich, D. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis* 2009, Universidad de California.

¹⁴ Wohl, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1919, 52, 51.

H. Barton y Stuart McCombie describieron una metodología que utilizaba la química del estaño para llevar a cabo un proceso de desoxigenación de alcoholes, a través de un xantato. En esta reacción, se sustituye el grupo hidroxilo de un alcohol por un hidrógeno, de tal manera que se obtiene un alcano,¹⁵ un proceso muy difícil por reacciones iónicas.

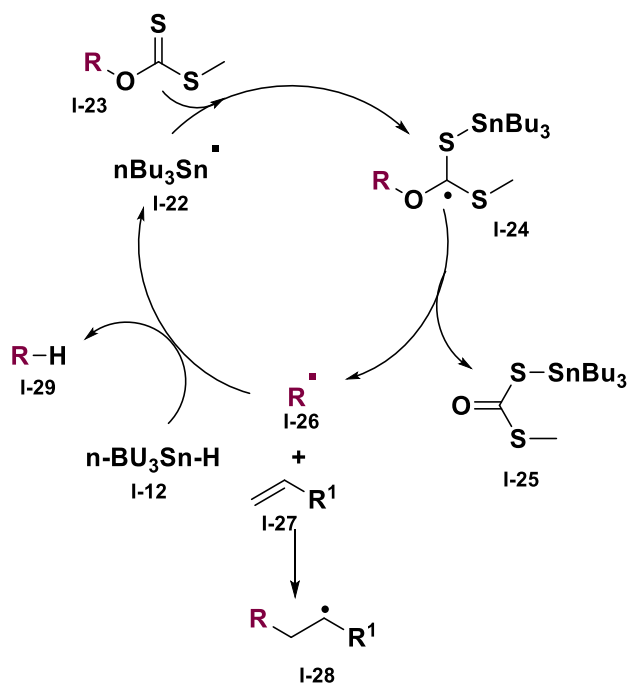
Los xantatos se sintetizan a partir de los alcoholes correspondientes utilizando disulfuro de carbono en medio básico y la posterior adición de yoduro de metilo (Esquema I-5). Todo este proceso se lleva a cabo en un solo paso y las condiciones son suaves.



Esquema I-5. Síntesis de xantatos a partir de alcoholes.

En el Esquema 1-6 se muestra el mecanismo de reacción. Al principio el alcohol es transformado a un derivado tiocarbonílico, es decir a un xantato. En una reacción posterior, bajo condiciones de radicales libres, dado que el átomo de azufre es un buen aceptor de radicales, éste reacciona con el radical de tributilestanilo para generar el radical I-24, flanqueado por tres heteroátomos. En seguida, una ruptura homolítica β en el enlace C-O, que pertenecía al alcohol, genera un nuevo radical alquilo I-26. El enlace estaño-azufre del producto I-25 es más fuerte y proporciona la fuerza motriz de esta reacción. En el proceso también se genera un enlace C=O, 10 kcal/mol más fuerte que el C=S inicial. Finalmente, el radical alquilo I-26 formado, puede ser reducido con hidruro de tributilestaño para generar el producto desoxigenado I-29 o puede reaccionar con una olefina y generar un nuevo radical.

¹⁵ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1975**, 1, 1574-1585.



Esquema I-5. Mecanismo de reacción de desoxigenación de alcoholes.

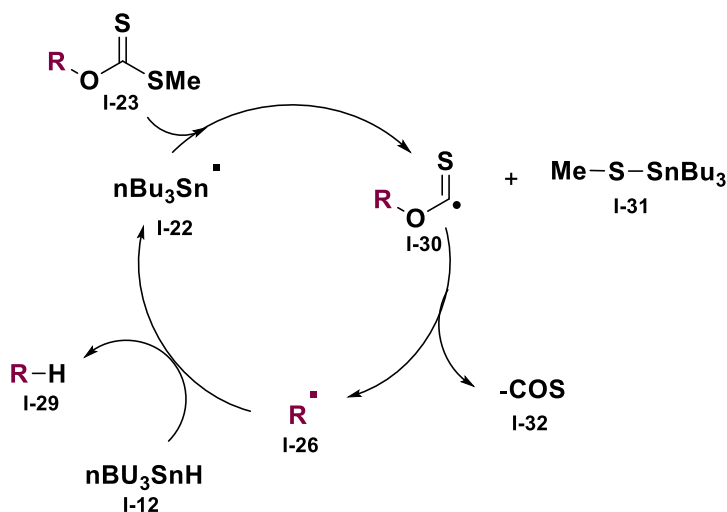
Para que la reacción proceda de manera eficiente, el sustituyente R debe ser un alcano secundario, ya que un radical secundario es más estable que un primario por lo que se favorece la fragmentación en R-O. Por otra parte, los derivados primarios necesitan altas temperaturas de reacción, generando bajos rendimientos y los xantatos provenientes de alcoholes terciarios están expuestos a una eliminación de Chugaev.¹⁶

La reacción de Barton-McCombie se ha utilizado en la síntesis de productos naturales y moléculas complejas. Sobre todo, abrió una ventana de posibilidades respecto a los procesos de radicales libres, ya que demostró que no eran especies reactivas incontrolables y que las reacciones podían llevarse a cabo con alta selectividad.

¹⁶ Chugaev, L. *Chem. Ver.* **1899**, 32, 3332.

1.1.3 Un proceso radicalario selectivo por Zard

Años más tarde, Beckwith y Barker observaron la formación de un radical alcoxitiocarbonílico mediante experimentos de resonancia de espín electrónico (EPR, por sus iniciales en inglés). Estos experimentos sugirieron la posibilidad de un mecanismo alternativo en la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie, el cual sugiere una ruptura homolítica del enlace C-S por la adición del radical estanilo al azufre del sulfuro en el xantato (Esquema I-7).¹⁷ Sin embargo, tiempo después se determinó que la adición del radical estanilo en realidad es sobre el azufre del tiocarbonilo y ésta ocurre rápida y reversiblemente, tal y como lo había predicho Barton (Esquema I-6). El paso determinante en la velocidad de reacción es la β fragmentación, ya sea del enlace C-O o C-S. En principio, la ruptura del enlace C-S es termodinámica y cinéticamente más favorecida cuando el radical precursor es de estabilidad similar a los dos posibles fragmentos.



Esquema I-7. Mecanismo alternativo en la reacción de desoxigenación.

Con base en estos experimentos y los trabajos previos de Barton-McCombie, Samir Zard y colaboradores diseñaron un proceso radicalario selectivo y relativamente fácil de controlar. Es decir, un sistema en el que se promoviera la

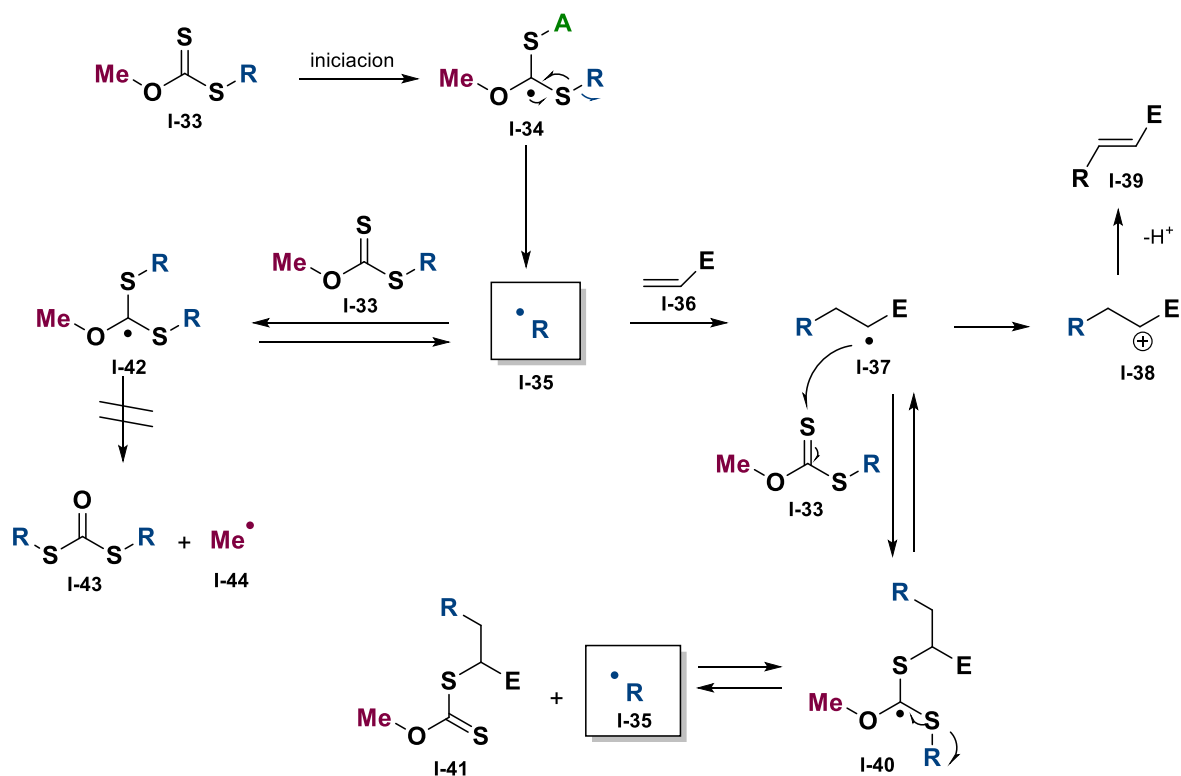
¹⁷ Beckwith, A. L.; Barker, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 11, 683-684.

ruptura del enlace C-S más débil, en lugar del enlace C-O del xantato.¹⁸ El mecanismo propuesto para este proceso se muestra en el Esquema **I-8**.

Una iniciación química o fotoquímica genera un radical R^\bullet (**I-35**), el cual puede reaccionar con el xantato de partida **I-33** o con una olefina **I-36** (aceptor de radicales). La primera posibilidad conduce al aducto **I-42**, para la cual una β -fragmentación de C-O es desfavorable ya que produciría un radical metilo, que en principio sería termodinámicamente menos estable que R^\bullet (**I-35**). De manera muy conveniente, la ruptura de cualquiera de los enlaces C-S en **I-42** lleva de nuevo a **I-35** y al xantato de partida **I-33**. Lo mismo se aplica si el grupo metilo en el oxígeno es reemplazado por otro grupo siempre que la estabilidad del radical correspondiente sea comparable, pero preferiblemente inferior a la de R^\bullet .

Por otro lado, la adición de R^\bullet a la olefina (**I-36**) conduce a un nuevo radical secundario **I-37**, éste puede reaccionar con el xantato de partida, para proporcionar un nuevo xantato **I-44**, vía transferencia de grupo. En el proceso se forma un nuevo enlace carbono-carbono y un nuevo enlace carbono-azufre.

¹⁸ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672-685.



Esquema I-8. Mecanismo de reacción propuesto por S. Zard.

Es de esperarse que dado que el radical R^\bullet **I-35** se adiciona reversiblemente al xantato de partida, su tiempo de vida efectivo en el medio se hace más largo por lo que no se consume tan rápidamente. Este efecto permite que sea capturado por aceptores menos reactivos, que en principio, no se pueden emplear en otros sistemas de generación de radicales (por ejemplo mediante el uso de estanoanos o hidruros de mercurio). Como se puede apreciar, este proceso se basa también en las reacciones de transferencia de átomo tipo Kharasch.¹⁹ En algunos casos el radical secundario **I-37** puede ser oxidado al carbocatión **I-42**, donde el peróxido actúa como oxidante²⁰ y mediante la eliminación de un protón se obtiene la olefina correspondiente (**I-39**).

¹⁹ Curran, D. P. *Syn-thesis* **1988**, 417-513.

²⁰ Kim, Y.H.; Lee, D. H.; Yang, S.G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5027.

1.2 Características de los radicales libres

Un radical libre es una especie que contiene un electrón desapareado y por lo tanto es paramagnética. Análogos a los carbocationes, los radicales alquílicos son especies muy reactivas, con tiempos de vida cortos ($<1 \mu\text{s}$). En algunos casos, su tiempo de vida no solo depende de su estabilidad, sino de las condiciones en que se ha generado. Por ejemplo, un radical persistente tiene un tiempo de vida largo en determinadas condiciones, pero no significa que sea estable.

El radical metilo por ejemplo, es una especie extremadamente inestable y reactiva. Su átomo de carbono adopta una estructura intermedia entre el catión y el anión metilo y su inversión piramidal se produce rápidamente, incluso a muy baja temperatura (Figura I-1).

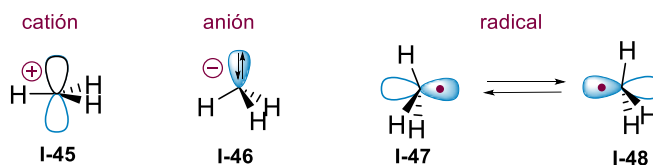
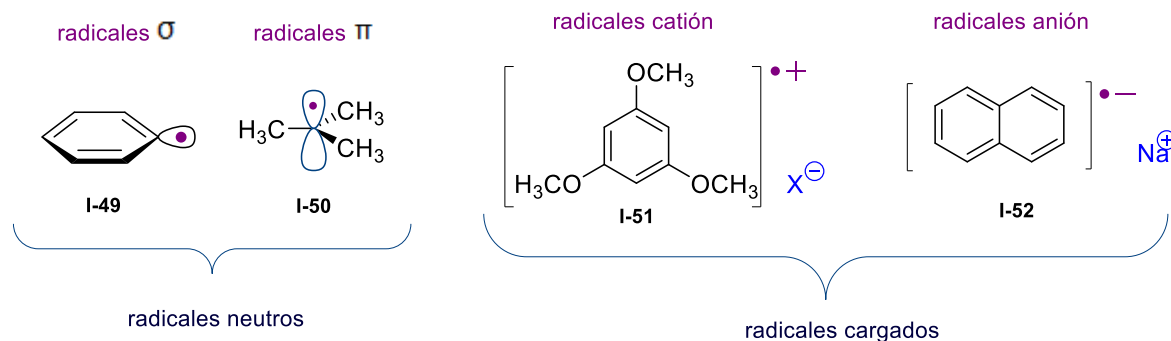


Figura I-1. Especies reactivas del metilo.

Genéricamente, existen dos tipos de radicales: radicales neutros y radicales cargados. Un ión radical es un radical libre que lleva una carga. Los iones radicales se encuentran como intermedios reactivos y en espectrometría de masas en forma de iones en fase gaseosa. Un ión radical positivo se llama radical catión mientras que un ión radical negativo se llama radical anión. Muchos compuestos aromáticos pueden someterse a reducción de un electrón por metales, por ejemplo, la reacción de naftaleno con sodio produce radical anión del naftaleno (I-52). Los radicales cationes son especies que se forman a partir de moléculas neutras por la ionización de un solo electrón (I-51).²¹

²¹ Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*, Elsevier, **2004**.

Los radicales neutros se dividen en radicales σ y π . El electrón desapareado en un radical σ está en un orbital híbrido y el de un radical π está en un orbital p . Los radicales π se estabilizan por efectos de conjugación o hiperconjugación. En contraste, los radicales σ son muy reactivos porque no permiten este efecto estabilizador. En el Esquema I-9 se presentan radicales σ , π y radicales cargados aniónicos y catiónicos.



Esquema I-9. Ejemplos de radicales neutros y radicales cargados.

1.2.1 Generación de radicales

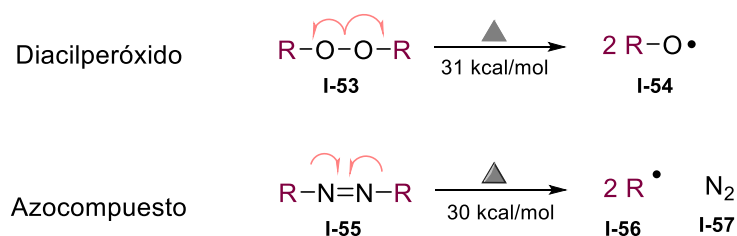
Los radicales libres se producen principalmente por la ruptura homolítica de un enlace. En relación con el tipo de energía utilizada para romper dichos enlaces, existe la siguiente clasificación:

Generación térmica

Los compuestos que tiene un enlace débil del orden menor a 40 kcal/mol, se rompen fácilmente calentando el compuesto a menos de 200 °C, generando dos radicales libres. Existen algunos enlaces covalentes muy específicos que tienen este rango de energías, a saber: los compuestos azo, los peróxidos, los ésteres de nitrito, los ésteres de *N*-hidroxi-2-tiopiridona, entre otros.

Los peróxidos se fragmentan por la ruptura del enlace O-O (Esquema I-10). En los azocompuestos la descomposición térmica depende de la naturaleza de los

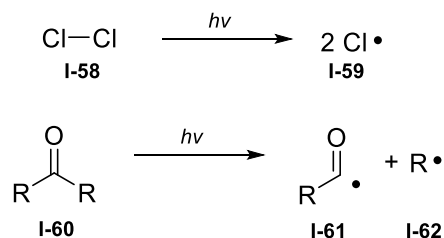
sustituyentes, la temperatura es menor cuanto mayor sea la estabilidad de los radicales generados.



Esquema I-10. Descomposición térmica de peróxidos.

Generación fotoquímica

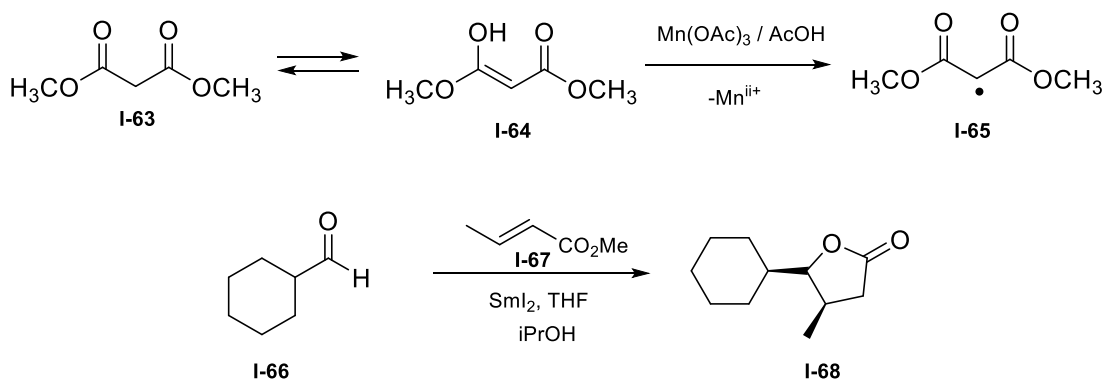
Le energía de la luz de λ 600 a 300 nm corresponde a un rango de energías de 48 a 96 Kcal/mol, la cual es del orden en magnitud de las energías de disociación de los enlaces covalentes. Por otro lado, la luz ultravioleta se puede utilizar para fragmentar homolíticamente ciertos enlaces (Esquema I-11). La irradiación de cetonas o aldehídos con una lámpara UV induce la transición de electrones desde el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) hasta el orbital molecular más bajo (LUMO). Las moléculas que absorben energía uv la pueden dispersar mediante uno de varios procesos: por la emisión de radiación, por pérdida de energía por colisión con el disolvente o bien el estado excitado puede sufrir cruzamiento intersistema a un estado excitado triplete. En cualquiera de los dos estados singulete o triplete, puede ocurrir la homólisis, esto sólo si el enlace es lo suficientemente débil.



Esquema I-11. Generación fotoquímica de radicales.

Generación redox

Los procesos de oxidación o reducción generan directamente radicales (cargados o neutros) mediante una transferencia simple de electrones. Los metales electrón-oxidantes como Mn^{3+} , Cu^{2+} y Fe^{3+} abstraen un electrón del sustrato generando un centro radical anión y los metales como Fe^{2+} , Cu^+ , Ti^{3+} y Sm^{2+} donan un electrón, generando también un radical. Por ejemplo, el intermediario **I-65** se forma a través de la oxidación monoelectrónica de malonato de dimetilo con $Mn(III)$ ¹⁷ (Esquema **I-12**). Por otro lado, la generación de radicales por reducción es la reacción de acoplamiento intermolecular de aldehídos y cetonas con ésteres α,β -insaturados mediado por SmI_2 , para formar γ -butirolactonas sustituidas (**I-68**).²²



Esquema I-12. Ejemplo de reacciones redox.

Ya que los radicales formados son neutros, el efecto del disolvente es menor que en las reacciones polares. La fuerza motriz de estas reacciones es la diferencia de energía de disociación de enlace, entre los materiales de partida y los productos. Cabe señalar, que con base en esto los grupos que tienen energías de disociación de enlaces fuertes, como los ésteres, aminas, alcoholes y los derivados carbonílicos, no se ven afectados por la presencia de radicales libres, por lo que no es necesaria la protección de estos grupos funcionales.

²² Vogel, J.C.; Butler, R.; Procter, D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11876-11883.

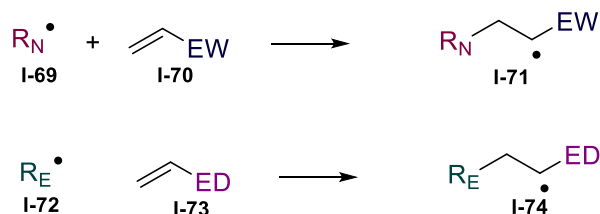
1.3 Reacciones de adición radicalaria

Los radicales centrados en un átomo de carbono, pueden adicionarse a una amplia gama de compuestos insaturados para formar un nuevo enlace carbono-carbono. Estas reacciones pueden ser de tipo inter o intramolecular. Las velocidades de adición de cada reacción dependen principalmente de la naturaleza del radical y del sistema π involucrado.²³

Generalmente, los radicales son especies muy reactivas. De hecho, las reacciones de acoplamiento (dimerización), de reducción y las reacciones con el oxígeno molecular, ocurren rápidamente.

1.3.1 Efectos polares y adición de radicales a alquenos

Existen dos tipos de radicales: los radicales con carácter nucleofílico como el radical terbutilo; y los radicales con carácter electrofílico, como los radicales α a un carbonilo. La reactividad de estos radicales en la adición a olefinas, depende del carácter electrónico de esta última. De acuerdo a esto, un radical electrofílico reaccionará más rápido con una olefina rica en electrones y un radical nucleofílico se adicionará mejor a un alqueno deficiente de electrones (Esquema I-13).

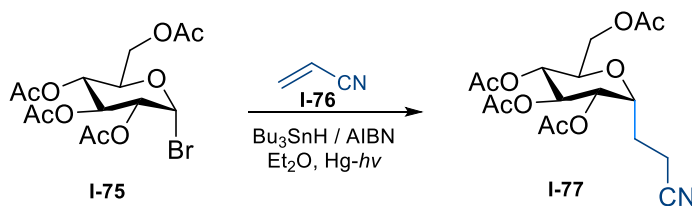


Esquema I-13. Efectos polares de los radicales libres.

Las reacciones de adición de radicales nucleofílicos a olefinas deficientes en electrones son las más comunes cuando se utilizan condiciones reductoras. Un

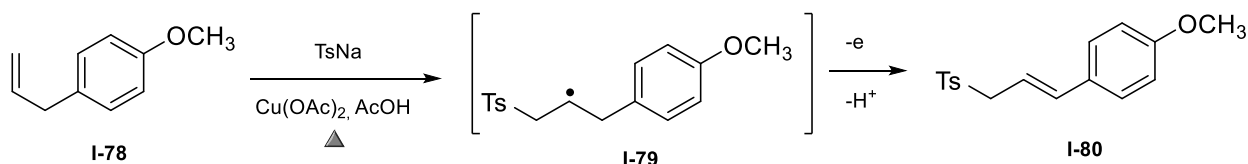
²³ Parsons, A. F. *An introduction to Free Radical chemistry* 2000, 1a ed., Blackwell science.

ejemplo es la adición del haluro de alquilo **I-75** a acrilonitrilo, utilizando hidruro de tributil estaño en presencia de AIBN (Esquema **I-14**).²⁴



Esquema I-14. Acoplamiento C-C utilizando hidruro de tributilestaño.

El tratamiento de las sales de arilsulfonato con Cu^{2+} , Mn^{3+} o Ce^{4+} genera radicales arenosulfonilo, mediante una oxidación monoelectrónica. Un ejemplo, es la reacción del alqueno **I-78** con $p\text{-TsNa}$, que en presencia de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ genera el radical **I-79**. La oxidación del radical **I-79** con Cu^{2+} y pérdida de un protón genera la p -tolil-alilsulfona **I-80** (Esquema **I-15**).²⁵



Esquema I-15. Sulfonación de alquenos.

1.3.2 Adición de radicales a sistemas aromáticos

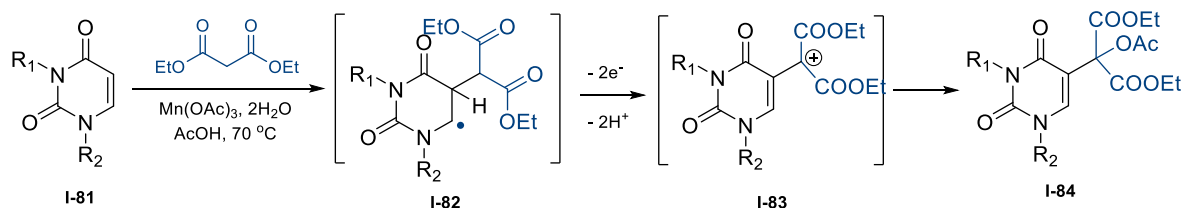
Los compuestos aromáticos, al igual que los alquenos, pueden ser ricos o deficientes en electrones, dependiendo de los sustituyentes. Por ejemplo, el anisol es más rico en electrones que el benceno. La piridina por el contrario es deficiente en electrones (comparada con el benceno) y no es tan reactiva. Los radicales

²⁴ Giese, B.; Gomez, J. A.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 69.

²⁵ Nair, V.; Augustine, A.; Suja, T. D. *Synth.* **2002**, 2259.

alquilo y los radicales acilo tienen un carácter nucleófilo, por lo que éstos no reaccionan con anisol, pero pueden reaccionar con piridina.²⁶

En general, la alquilación o acilación vía radicales libres de compuestos aromáticos, es una reacción de sustitución de un átomo de hidrógeno. Por lo tanto, el radical intermediario después de la adición debe ser oxidado y por pérdida de un átomo de hidrógeno se regenera el sistema (Esquema I-16). Como consecuencia, este tipo de reacciones procede eficazmente en condiciones oxidantes como se observa en el catión I-83. Por ejemplo, la introducción de un grupo malonilo a un derivado de uracilo utilizando Mn(OAc)₃ en ácido acético y calentamiento, procede de manera eficaz, para generar el derivado de uracilo I-84 (Esquema I-16).¹⁷ En este caso específico, se oxidó también el carbono del malonato.

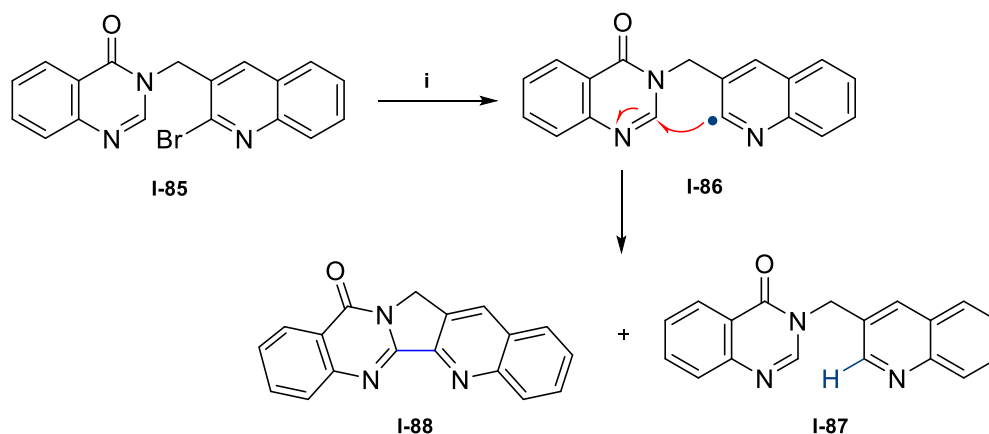


Esquema I-16. Alquilación de uracilo vía radicales libres.

Este tipo de sustituciones oxidativas representan una alternativa, frente a las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, como la reacción de Heck o la Suzuki-Miyaura. Cabe resaltar que en este caso, no se requiere que el anillo este prefuncionalizado. Un ejemplo es lo reportado por Bowman y colaboradores en la síntesis de luotonin A (I-88).²⁷ En esta aproximación, la quinolina 2-sustituida (I-85) forma un radical arilo I-86 por la acción del estaño. Posteriormente, este radical se adiciona en la posición 3 de la quinazolinona para generar el compuesto pentacíclico I-88 (Esquema I-17).

²⁶ Caronna, T.; Fronza, G.; Minisci, F.; Porta, O.; Gardini, G. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1972**, 2, 1477.

²⁷ Bowman, W. R.; Elsegood, M.; Stein, T.; Weaver, G. W. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 103-113.



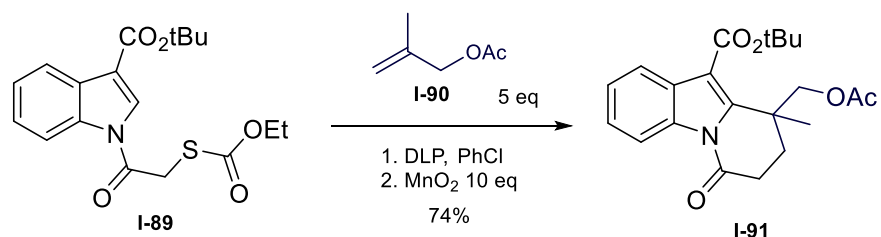
i= a) $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, *t*-BuPh, reflujo, *h\nu*: 51% de I-88 y 15% de I-87. b) Et_3B (20 eq), PhMe, r.t., aire, adición rápida de Bu_3SnH : 0 % de I-88 y 53 % de I-87. c) Et_3B (20 eq), PhMe, r.t., aire, adición lenta de Bu_3SnH : 14 % de I-88 y 32 % de I-87. d) Et_3B (20 eq), PhMe, r.t., aire, adición rápida de Bu_3GeH : 18 % de I-88 y 11 % de I-87.

Esquema I-17. Síntesis de luotonin A reportado por Bowman.

1.3.3 Reacciones en cascada vía radicales libres

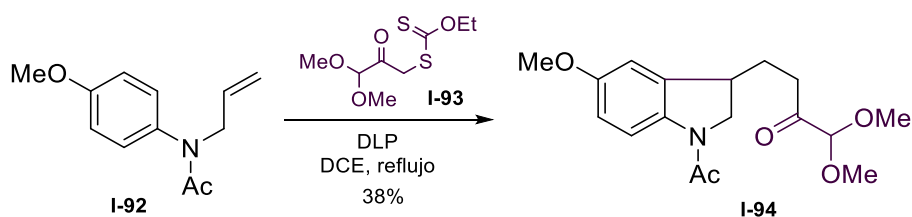
El grupo de investigación de Zard ha utilizado reacciones de radicales basadas en el uso de xantatos como fuente de radicales y peróxido de dilaurilo como iniciador y agente oxidante. Bajo estas condiciones, se pueden construir sistemas de anillos fusionados mediante adiciones intermoleculares sobre sistemas aromáticos. Ésta es una gran ventaja ya que se evita el uso de estaño y se pueden construir anillos de 5, 6 y 7 miembros, en sistemas aromáticos y heteroaromáticos. Por ejemplo, Zard y colaboradores²⁸ describieron una reacción en cascada vía radicales, para la preparación de indoles fusionados **I-91** (Esquema **I-18**). En este caso, una vez generado el radical derivado del xantato **I-89**, primero se da una adición intermolecular en el doble enlace de la olefina **I-36**, seguido de una ciclación en la posición 2 del anillo de indol. Posteriormente, el radical formado es oxidado por el peróxido, para finalmente regenerar el sistema aromático por pérdida de un protón.

²⁸ Biechy, A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, 13, 2800-2803.



Esquema I-18. Síntesis de policiclos mediante una reacción en cascada vía radicales.

La capacidad de los xantatos para mediar adiciones intermoleculares a diversas olefinas, permite la construcción de estructuras heteroaromáticas de manera convergente y muy flexible. Un ejemplo es la adición-ciclación de xantatos a *N*-alil-*p*-metoxianilinas, para obtener indolinas 3-sustituidas (Esquema I-19).²⁹ La etapa de adición intermolecular representa una excelente vía para introducir una diversidad de sustituyentes, ya que se puede variar el grupo funcional sobre el xantato y sobre el alqueno.



Esquema I-19. Síntesis de indolinas 3-sustituidas

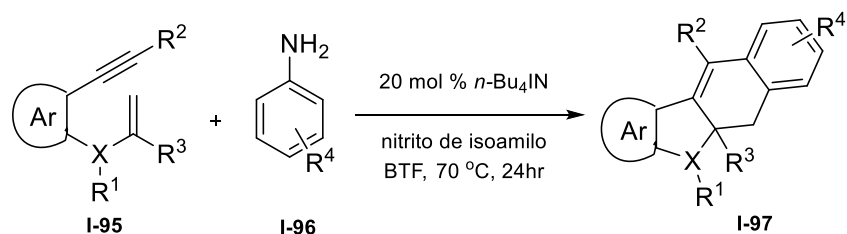
Las reacciones en cascada son muy valiosas para la construcción directa de estructuras complejas con alta eficiencia. En este contexto, los eninos que contienen insaturaciones C=C y C≡C son materiales de partida interesantes para este tipo de reacciones. Sin embargo, las ciclaciones fotoinducidas vía radicales para estos compuestos, requieren del uso de catalizadores de rutenio o complejos de iridio que son costosos. Incluso, algunas reacciones utilizan irradiación de luz ultravioleta de alta energía, lo que limita el alcance de los sustratos eninos.

Xuan y colaboradores³⁰ reportaron la ciclación en cascada vía radicales de 1,6-eninos I-95 con radicales arilo, en condiciones de reacción libre de metales

²⁹ Qacemi, M.; Petit, L.; Sire, B. Q.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5707.

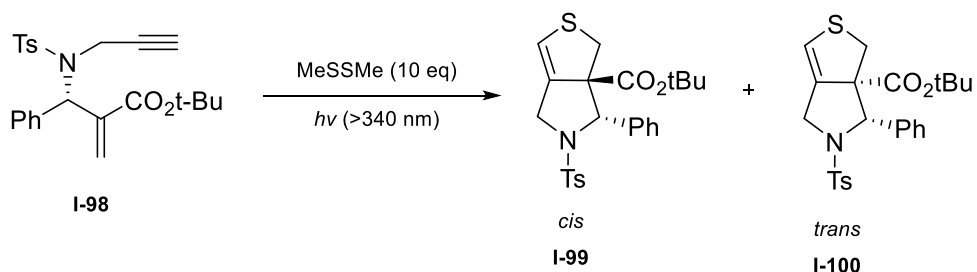
³⁰ Xuan, J.; González, D.; Strassert, C. A.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4961-4964.

(Esquema **I-20**). En estos experimentos se utilizaron anilinas como precursores de radicales. Los radicales arilos se generaron mediante la formación *in situ* de las sales de diazonio con nitrito de isoamilo y su reducción posterior. La reacción en cascada comprende la formación de tres enlaces C-C, que proporcionan estructuras policíclicas **I-97** con rendimientos de moderados a buenos.



Esquema I-20. Reacción de 1,6-Enynes con radicales arilo por catálisis de electrones.

Un ejemplo más, es la síntesis de dihidrotiofenos bicíclicos **I-99/100** mediante una reacción en cascada de ciclación vía radicales (Esquema **I-21**).³¹ La ciclación inicia por la adición de un radical tiilo generado bajo condiciones térmicas o de fotoirradiación. La estereoselectividad se consigue cuando se utiliza un exceso de disulfuro. En ausencia de disolventes la reacción proporciona sulfuros de vinilo en lugar de dihidrotiofenos, por lo que, el átomo de azufre en el radical tiilo funciona como birradical. Esta metodología proporciona la preparación estereoselectiva de dihidrotiofenos bicíclicos, que son de interés como pre-estructuras de nuevos fármacos (Esquema **I-21**).



Esquema I-21. Síntesis de dihidrotiofenos bicíclicos.

³¹ Kamimura, A.; Miyazaki, K.; Yamane, Y.; Yo, R.; Ishikawa, S.; Uno, H.; Sumimoto, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7816-7822.

Capítulo 2: 4(3H)-quinazolinona

2.1 Alcaloides derivados de 4(3H)-quinazolinona

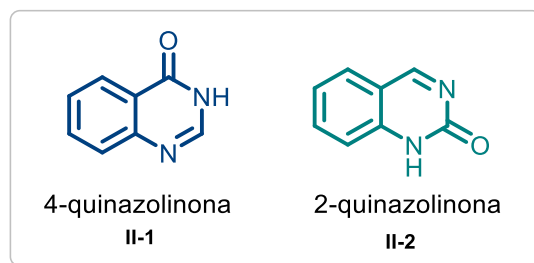


Figura II-1. Isómeros de quinazolinona

Las 4(3H)-quinazolinonas son compuestos heterocíclicos con nitrógeno. Existen dos isómeros estructurales: 2-quinazolinona **II-2** y 4-quinazolinona **II-1**; siendo este último el más común en compuestos aislados de la naturaleza (Figura **II-1**). Jafari³² describió esta estructura dentro del grupo de heterociclos más importantes en la química medicinal. Esta molécula es capaz de unirse a múltiples sitios receptores con alta afinidad, por lo que facilita el descubrimiento de compuestos activos medicinalmente útiles.

La estructura de la quinazolinona está presente en una clase importante de alcaloides con heterociclos fusionados. Este sistema de anillo es un componente importante en la actividad biológica de algunos alcaloides de origen natural. Debido a su importante gama y variedad de actividades biológicas, ha atraído gran atención en química orgánica.

Hasta el año 2005, había aproximadamente 150 alcaloides conocidos con este núcleo base.³³ Algunos ejemplos son la vasicinona **II-3**, mackinazolinona **II-14**, el triptantrín **II-13**, el luotonin A, B y E **II-5** y la rutaecarpina **II-6**, entre otros. Todos estos productos naturales presentan alguna actividad biológica interesante, por lo que han sido ampliamente investigados en su actividad farmacéutica (Figura **II-2**).

³² Jafari, E. *Res. Pharm. Sci.* **2016**, *1*, 1-14.

³³ Kshirsagar U. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9336-9352.

Por ejemplo, se ha estudiado la febrifugina e isofebrifugina por su potencial actividad contra la malaria.³⁴

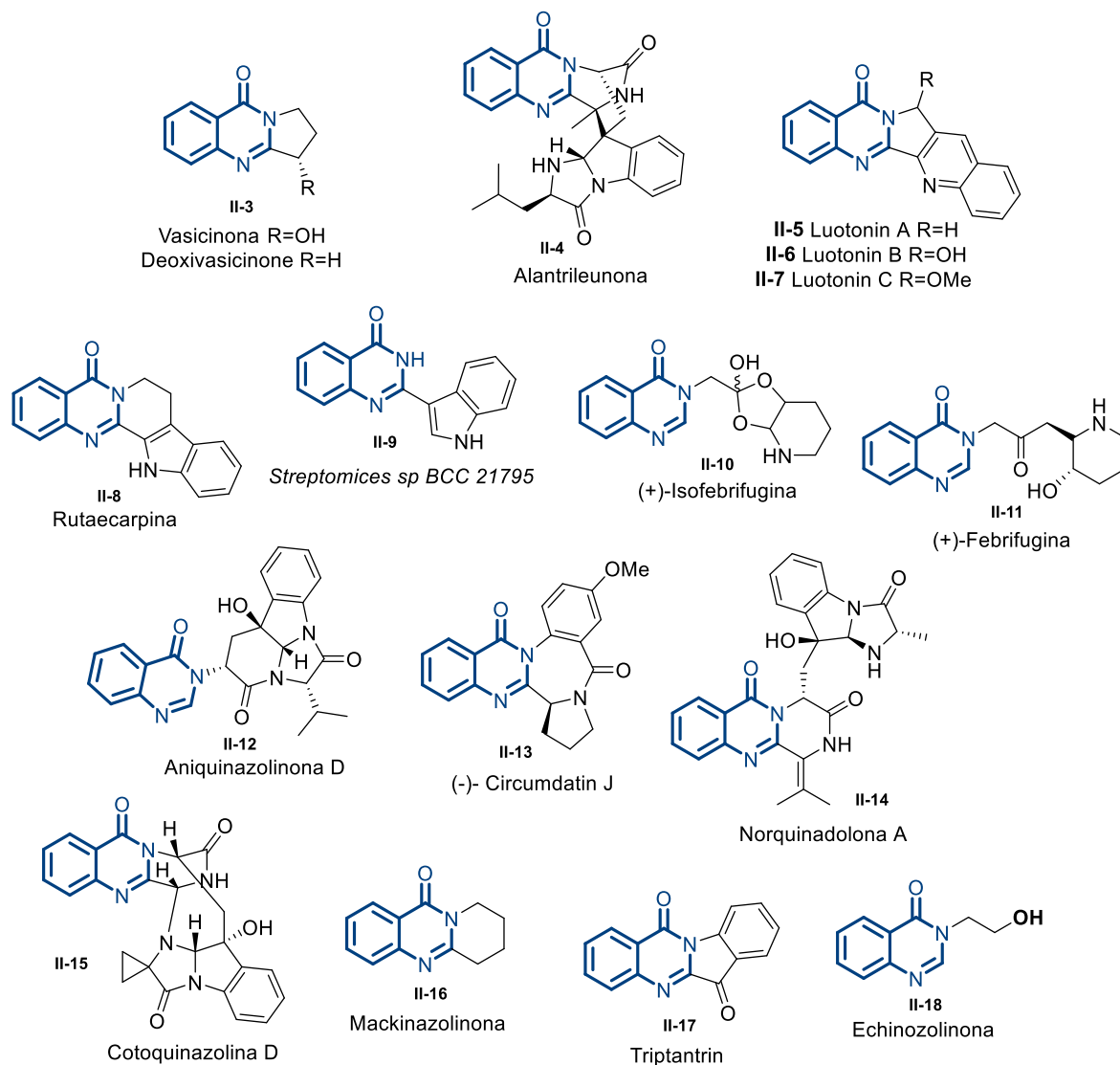


Figura II-2. Productos naturales derivados de quinazolinona.

Hasta ahora, se ha reportado un amplio espectro de propiedades biológicas para estos heterociclos: como antibacterianas,³⁵ antifúngicas,³⁶ anticonvulsivas,³⁷

³⁴ Acharyulu, P. V. R.; Dubey, k.; Reddy, P.; Sureshc, T. *ARKIVOC*, **2008**, *11*, 104-111.

³⁵ Hess, H. J.; Cronin, T. H.; Scriabine, A. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 140.

³⁶ Ghorab, M. M. *IL Farmaco* **2000**, *55*, 249.

³⁷ Helby, A. G.; Wahab, M. H. *Acta Pharm.* **2003**, *53*, 127-38.

antiinflamatorias,³⁸ anti-VIH,^{39,40} anticancerígenas,^{41,42} analgésicas⁴³ y antihipertensivas.⁴⁴ También se ha propuesto que tienen actividad como hipnótico/sedante (Figura II-3).⁴⁵

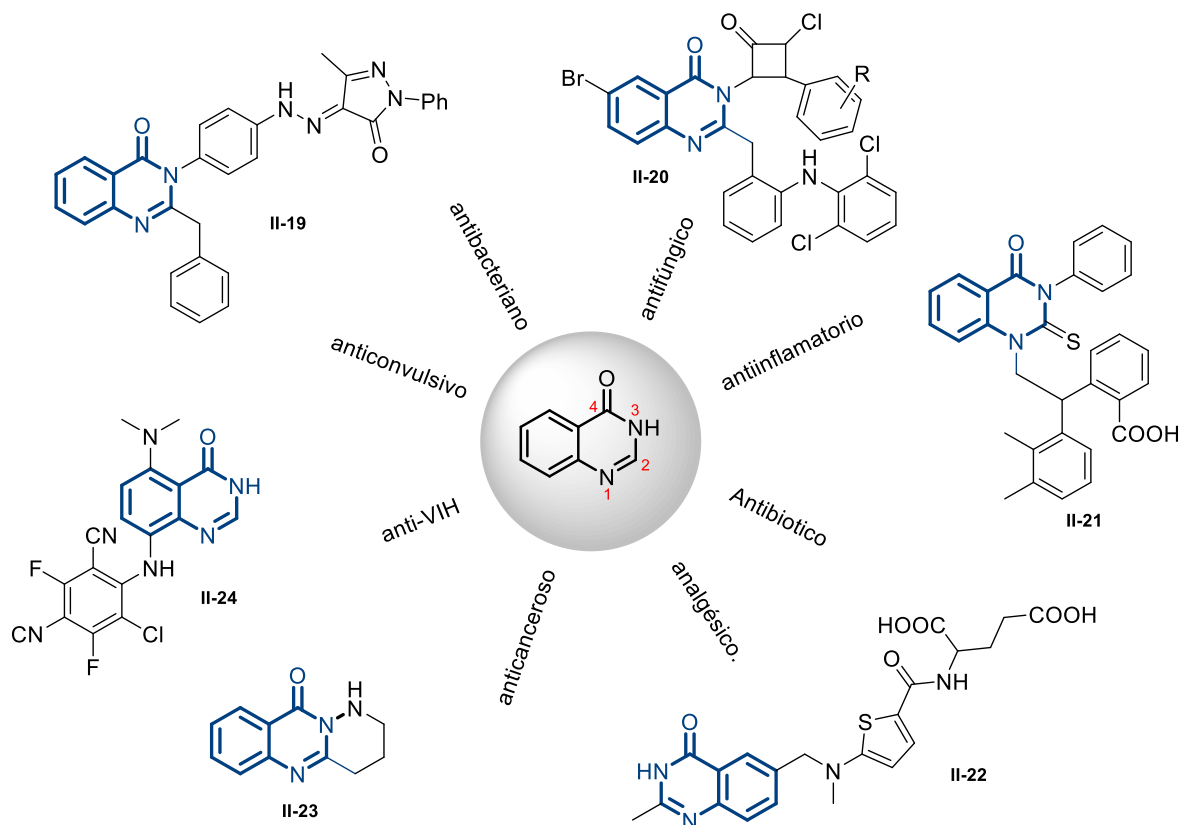


Figura II-3. Actividades biológicas de estructuras derivadas de quinazolinona.

Las quinazolinonas naturales con características estructurales complejas y sorprendentes actividades biológicas, han incitado a la comunidad sintética hacia el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis para estos alcaloides.

³⁸ Shivaram, H. B.; Padmaja, M. T.; Shivnanda, M. K.; Akbarali, P. M. *Indian. J. Chem.* **1998**, *37B*, 715.

³⁹ Khili, M. A.; Soliman, R.; Furghuli, A. M.; Bekhit, A. A. *Arch. Pharm.* **1994**, *327*, 27.

⁴⁰ Magnus, N. A.; Confalone, P. N.; Storace, L.; Patel, M.; Wood, C.C.; Davis W. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 754-61.

⁴¹ Brollosy, N. R.; Abdel-Megeed, M. F.; Genady, A. R. *Alexandria J. Pharm. Sci.* **2003**, *1*, 17.

⁴² Shab, B. R.; Bhatt, J. J.; Patel, H. H.; Undavia, N. K.; Trivedi, P. B.; Desai, N. C. *Indian. J. Chem.* **1995**, *34B*, 201.

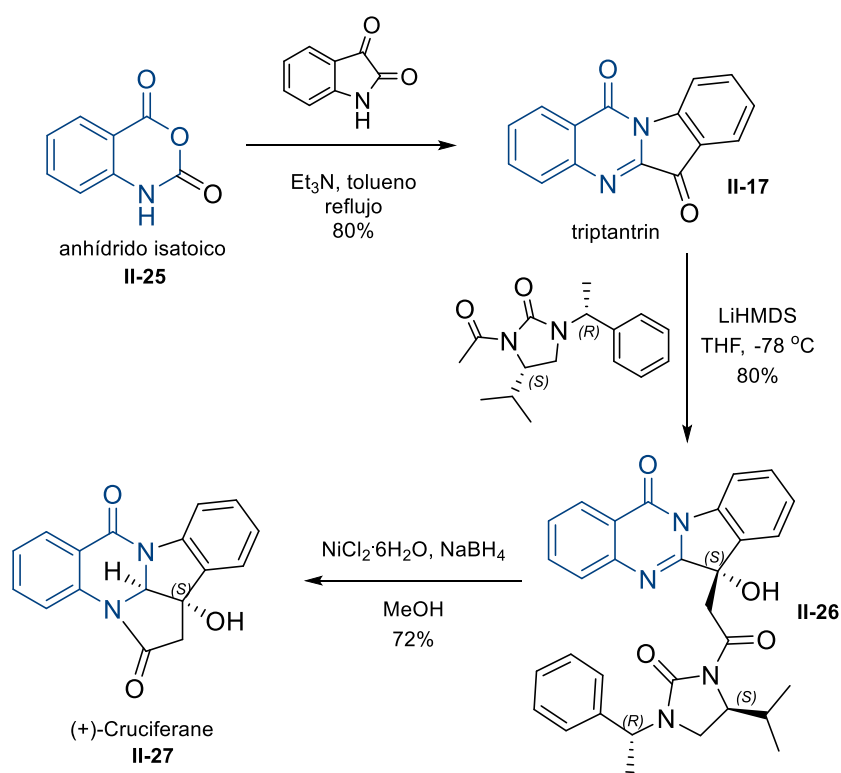
⁴³ Santagati, A.; Modica, M.; Santagati, M.; Cutuli, V.M.; Mangano, N.G.; Caruso, A.; *Pharmazie* **2000**, *55*, 737-739.

⁴⁴ Chern, J.; Tao, P.; Wang, K.; Gutcait, A.; Liu, S.; Yen, M.; Chien, S.; Rong, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3128-3141.

⁴⁵ Bouley, R. *J. Med. Chem.* **2016**, *10*, 5011-5021.

2.1.1 Síntesis de alcaloides derivados de 4(3H)-quinazolinona

En 2013 Nair y colaboradores⁴⁶ desarrollaron una síntesis muy concisa de la cruciferana (**II-27**, Esquema II-1). La síntesis inicia con la preparación de triptantrín (**II-17**) a partir de un acoplamiento entre la isatina y anhídrido isatoico. Posteriormente, utilizaron un auxiliar quiral para obtener **II-26** con 80% de rendimiento. Por último, una transamidación reductora estereoselectiva y quimioselectiva de **II-26** dio la (+)-cruciferana en 50% de rendimiento global.

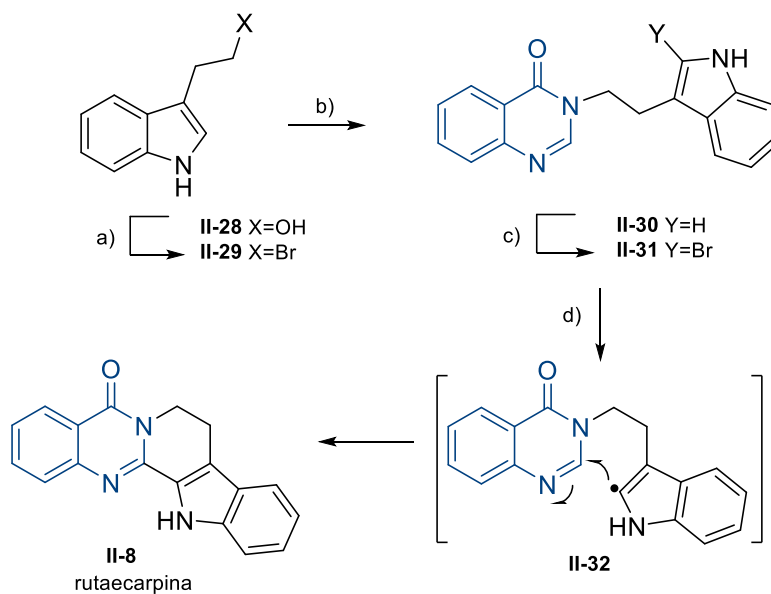


Esquema II-1. Síntesis de (+)-cruciferana reportada por Nair.

Se han desarrollado metodologías que implican una ciclación vía radicales, para la síntesis de sistemas policíclicos derivados de quinazolinonas. La rutaecarpina ha sido sintetizada por una amplia variedad de protocolos, pero ninguno implica reacciones radicalarias. Sin embargo, en el 2007 se reportó una síntesis de ésta

⁴⁶ Gahtory, D.; Chouhan, M.; Sharma, R.; Nair, V. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3942.

molécula por Bowman y colaboradores,¹⁸ utilizando una ciclación vía radicales sobre el núcleo de quinazolinona **II-32** (Esquema II-2). La ciclación es oxidativa, a pesar de la presencia del estano.



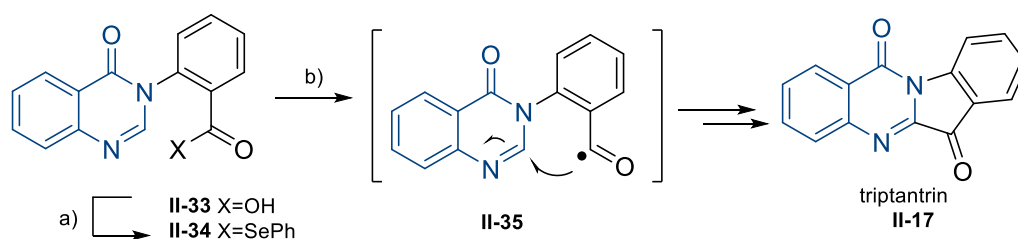
a) PBr_3 , DCM, 56%; b) $t\text{-BuOK}$, DMF, 4(3*H*)-quinazolinona, 39%;
c) NBS, DCM, 0 °C, 38%; d) Et_3B , PhMe, r.t. Bu_3SnH , 15%.

Esquema II-2. Síntesis de rutaecarpina reportada por Bowman.

Bajo estas condiciones de radicales libres y debido a la conjugación del anillo de pirimidin-4-ona de las quinazolinonas, se podría predecir la adición reductora, en la que el intermediario radical es interceptado por reactivos como el Bu_3SnH . El radical anilino formado por adición a la posición 2 estaría fuertemente estabilizado; por lo tanto, la velocidad de reducción por Bu_3SnH es probablemente demasiado baja, para ser competitiva con la pérdida de hidrógeno en la formación del producto oxidado.

Esta misma metodología, fue aplicada por Bowman¹⁸ a otros alcaloides derivados de quinazolinona, donde los sustituyentes laterales unidos al átomo de nitrógeno en la posición 3, contenían los precursores de radicales. Esta ciclación también es por sustitución homolítica, en donde se regenera el sistema conjugado del anillo

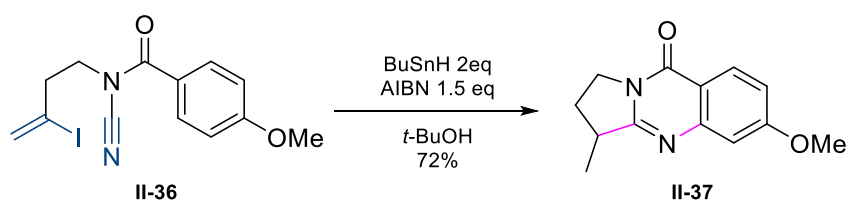
de quinazolinona. Un ejemplo es la ciclación de un radical acilo aromático en la síntesis de triptantrín (Esquema II-3). Esto es posible ya que si se lleva a cabo la descarbonilación del enlace aril-C=O se formaría un radical aromático muy inestable. La reacción procede vía fotólisis a temperatura ambiente utilizando $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, y obteniendo 15% de rendimiento (Esquema II-3). A pesar del bajo rendimiento, es un ejemplo de una ciclación 5-exo-trig de un radical acilo en un heterociclo.



a) Bu_3P , PhSeSePh , DCM 73%; b) PhH , *r.t.* *hv*, 12h, 15%.

Esquema II-3. Síntesis de triptantrín vía ciclación de un radical acilo.

Por otra parte, Larraufie y colaboradores⁴⁷ diseñaron un proceso en cascada novedoso vía radicales libres que implica el uso de *N*-acilcianamidas II-36, para generar estructuras heteroaromáticas (quinazolinonas II-37). La característica central de la reacción, es la migración 1,5 de hidrógeno del anillo aromático a la posición vinílica, promovido por la adición en cascada vía radicales al anillo aromático (Esquema II-4).



Esquema II-4. Síntesis de quinazolinonas reportada por Larraufie.

⁴⁷ Larraufie, M.; Courillon, C.; Ollivier, C.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Fensterbank, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4381-4387.

En estos antecedentes, se puede apreciar de manera clara la reactividad favorable del núcleo de quinazolinona en reacciones de sustitución vía radicales libres sobre el doble enlace C=N.

2.1.2 Alcaloides de *Leuconotis griffithii*

Leuconotis es un género de plantas con flores por lo general escaladoras leñosas. El género fue descrito por William Jack y publicado en 1983.⁴⁸ *Leuconotis* crece principalmente en Malasia e Indonesia, al sur de Asia. Pertenece a la familia Apocynaceae y existen diez especies diferentes: *L. crassifolia*, *L. cuspidatus*, *L. elástica*, *L. eugenifolius*, *L. gigantea*, *L. griffithii*, *L. maingayi*, *L. subavenis*, y *L. tenuifolia*.

En particular, la especie *Leuconotis griffithii* es reconocida por su producción de alcaloides monoterpénicos, con actividad biológica importante. La leucoridina A N-óxido (**II-43**) aislada de las hojas de *L. griffithii*, posee actividad antiplasmódica.⁴⁹ Los alcaloides rhazinicina, dehidroleuconolam y leuconodina A fueron aislados del extracto de la corteza del tallo de *L. griffithii* y poseen moderada citotoxicidad a las células KB (IC50 12-18 mg / ml) (Esquema **II-4**).⁵⁰

En 2012, Motegi y colaboradores,⁵¹ reportaron el aislamiento y elucidación de las estructuras de leucomidinas A–C, obtenidas de la corteza de *L. griffithii* (Figura **II-4**). Estos alcaloides se ensayaron para determinar actividad citotóxica contra la línea celular HL-60.

⁴⁸ Jack, W. *Trans. Linn. Soc. London* **1823**, 14, 121.

⁴⁹ Nugroho, A. E.; Hirasawa, Y.; Piow, W. C.; Kaneda, T.; Hadi, A. H. A.; Shirota, O.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Morita, H. *J. Nat. Med.* **2012**, 66, 350-353.

⁵⁰ Gan, C. Y.; Low, Y. Y.; Thomas, N. F.; Kam, T. S. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 957-964.

⁵¹ Motegi, M.; Nugroho, A.; Hirasawa, Y.; Arai, T.; Hadi, A. H.; Morita, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1227-1230.

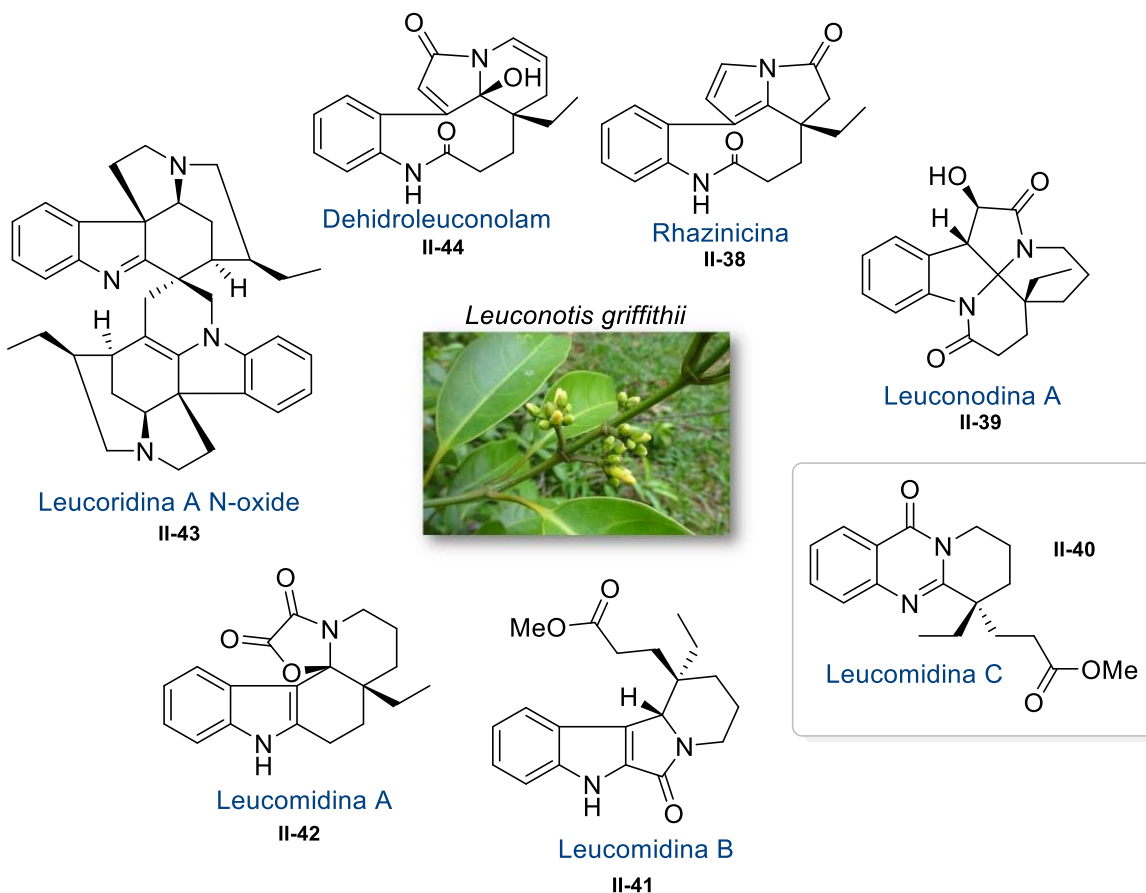
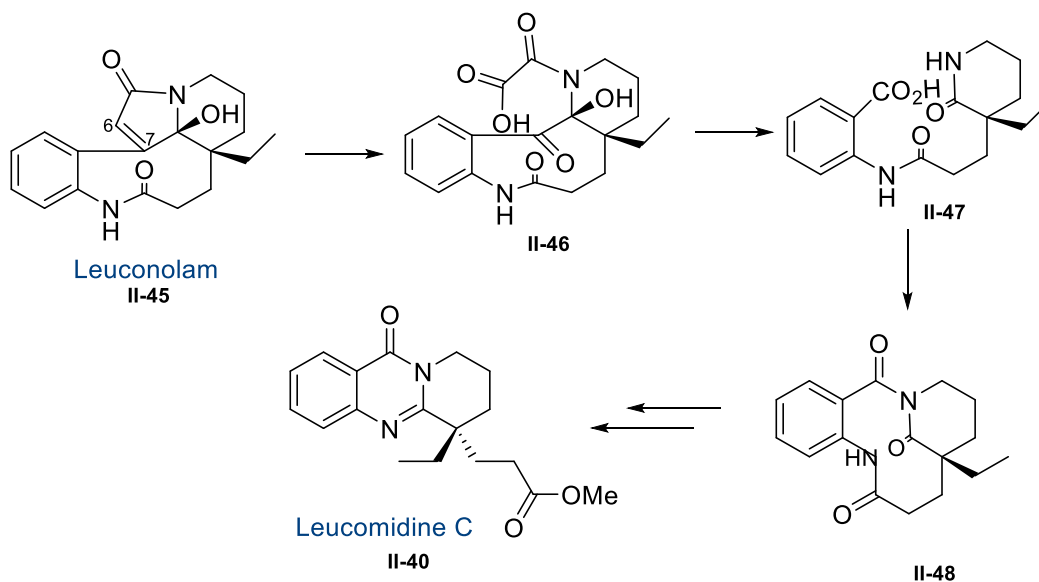


Figura II-4. Alcaloides de *Leuconotis griffithii*

2.1.3 Leucomidina C

La leucomidina C es un sólido amorfo de color amarillento, de fórmula molecular $C_{18}H_{22}N_2O_3$ m/z $[M+1]$ 315.1685 y su estructura fue determinada por IR, RMN de H^+ , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC.⁴¹ Biogénicamente, Motegi propone que se deriva de leuconolam (**II-45**, Esquema II-5). Este alcaloide también se encuentra en las especies de *Leuconotis*, principalmente aislado de hojas y tallos de *L. eugenifolius*. En la biosíntesis se propone como primer paso una oxidación del C-6 y C-7 del leuconolam para obtener el precursor **II-46**. La oxidación adicional de **II-46**, seguida de una hidrólisis daría **II-48** y la leucomidina C se puede obtener del intermedio **II-48** después de varios pasos.



Esquema II-5. Ruta biosintetica de Leucomidina C.

Cabe mencionar que hasta la fecha no se ha reportado una síntesis para la obtención de este producto natural, Leucomidina C.

2.1.4 Desoxivasicinona y mackinazolinona

La desoxivasicinona y mackinazolinona son quinazolinonas fusionadas con pirrolidina y piperidina, respectivamente. Ambos productos presentan actividades biológicas anti-microbianas, anti-inflamatorias y anti-depresivas (Figura II-5).

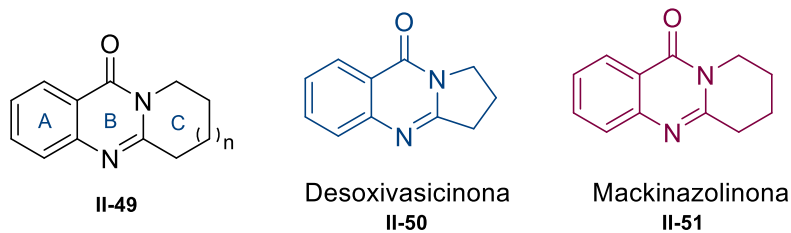


Figura II-5. Desoxivasicinona y mackinazolinona.

La desoxivasicinona fue aislada de *Peganum harmala* L., *P. nigellastrum*, *Mackinlaya macrosciada* y algunas especies de *Linaria* sp.⁵² La distribución de desoxivasicinona en *Peganum harmala* también ha sido descrita.⁵³ La desoxivasicinona muestra actividad colinérgica, débil actividad citotóxica contra leucemia murina de células P-388⁵⁴ y citotoxicidad contra las células de leucemia de ratón P 388.⁵⁵

La mackinazolinona fue aislada de las especies *Mackinlaya macrosciadia* y *Mackinlaya subulata* de la familia Araliaceae, encontradas en Queensland y Nueva Guinea.^{56,57} Este alcaloide presenta actividad como broncodilatador;⁵⁸ también presenta inhibición del deterioro cognitivo inducido y como inhibidor de la colinesterasa.⁵⁹

2.1.5 Síntesis previas

En 2001, Kamal y colaboradores⁶⁰ describieron un proceso de ciclación azido-reductiva para obtener los sistemas pirrolo[2,1-*b*]quinazolinona, empleando TMSI-Nal. Los precursores lactámicos **II-53** fueron preparados por el acoplamiento del ácido 2-azidobenzoico con la respectiva lactama. Este procedimiento genera TMSI (10-15 min) y la reacción tiene lugar a temperatura ambiente. Con esta metodología, tuvieron acceso a los dos productos naturales desoxivasicinona y mackinazolinona (Esquema **II-6**).

⁵² Yang, Y.; Cheng, X.; Liu, W.; Chou, G.; Wang, Z.; Wang, C. *J. Ethnopharmacol.* **2015**, *168*, 279-286.

⁵³ Long Wang, L.; Wang, Y.; Chen, M.; Wu Dinga, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1098-1104.

⁵⁴ Wang, H.; Ganesan, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9097-9098.

⁵⁵ Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. *Heterocycles* **1997**, *46*, 541-546.

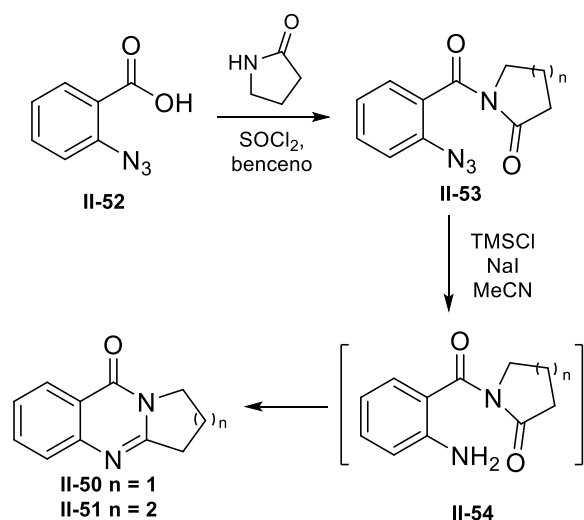
⁵⁶ Fitzgerald, J.S.; Johns, S.R.; Lambertson, J. A.; Redcliffe, A. H. *J. Chem. Aust.* **1966**, *19*, 151-158.

⁵⁷ Hart, N. K.; Johks, S. R.; Lambertox, J. A. *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 223-224.

⁵⁸ Mahindroo, N.; Ahmed, Z.; Bhagat, A.; Bedi, K.; Khajuria, R.; Kapoor, V.; Dhar, K. *Med. Chem. Res.* **2005**, *14*, 347-368.

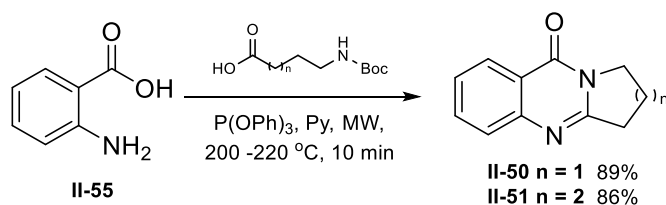
⁵⁹ Decker, M.; Krauth, F.; Lehmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1966-1977.

⁶⁰ Kamal, A.; Ramana, K. V.; Rao, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *3*, 997-1001.



Esquema II-6. Síntesis de pirrolo [2,1- b] quinazolinones.

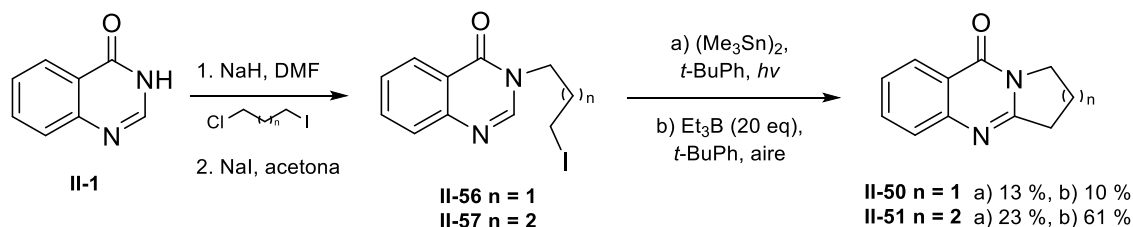
En 2004, Ji-Feng Liu y colaboradores⁶¹ describieron la reacción del ácido antranílico con 4-(*Boc*-amino)butírico en presencia de trifenil fosfito ($\text{P}(\text{OPh})_3$). La reacción se llevó a cabo bajo irradiación de microondas a 200 °C durante 10 min. Este proceso dominó incluye: la desprotección, una ciclación y una deshidratación. Con este protocolo se obtuvieron los productos **II-50** y **II-51** o con un rendimiento del 89% y 86%, respectivamente (Esquema **II-7**).



Esquema II-7. Síntesis one-pot de desoxivasicinona y mackinazolinona promovido por irradiación de microondas

⁶¹ Liu, J.; Ye, P.; Sprague, K.; Sargent, K.; Yohannes, D.; Baldino, C.; Wilson, C.; Ng, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3363-3366.

Por otra parte, Bowman, *et. al.*⁶² exploró una metodología que utiliza una ciclación de un radical alquilo sobre el anillo de 4(3*H*)-quinazolinona para la síntesis de los dos productos naturales. En esta aproximación, una *N*-alquilación de la 4(3*H*)-quinazolinona dio lugar a los precursores **II-56** y **II-57** (Esquema **II-8**). Para la ciclación radicalaria, se utilizó (Me₃Sn)₂ como iniciador. Bajo estas condiciones, la desoxivasicinona y mackinazolinona se obtuvieron en bajos rendimientos (13% y 23%, respectivamente). Cuando se cambió el iniciador por Et₃B, el rendimiento para **II-51** subió a 61%, pero **II-50** se obtuvo en sólo 10% (Esquema **II-8**). Bajo estas condiciones, el radical etilo generado a partir de la reacción entre Et₃B y oxígeno, es capaz de abstraer el yodo de los precursores, generando el radical alquilo que se cicla y oxida.

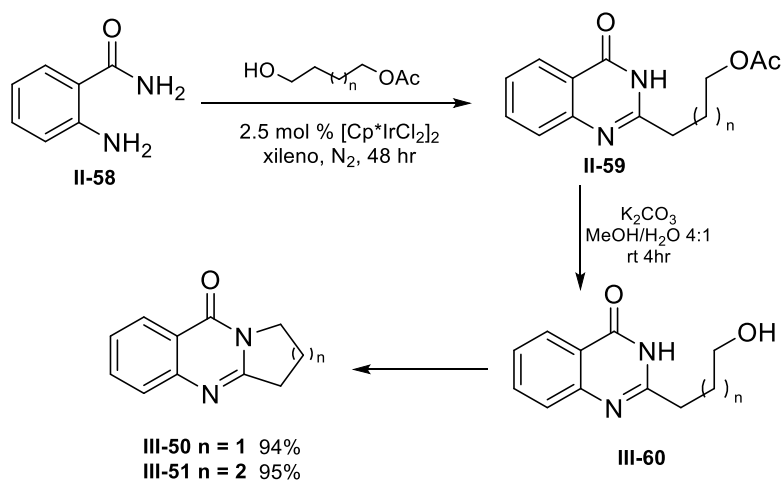


Esquema II-8. Síntesis de desoxivasicinona y mackinazolinona vía una ciclación radicalaria intermolecular.

Se ha descrito también la síntesis de quinazolinonas 2,3-disustituidas a través de ciclaciones oxidativas catalizadas por Ir entre alcoholes primarios y aminobenzamidas *N*-sustituidas. Esta reacción utiliza un catalizador de Ir estable al aire y agua. La reacción se realizó en condiciones libres de base y oxidantes externos.⁶³ En un primer paso de la metodología, se realizó la ciclación de la 2-aminobenzamida y los dioles monoprottegidos con acetilo, para generar la quinazolinona **II-59**. Después de la desprotección del grupo acetilo con K₂CO₃ en una mezcla de metanol-agua a temperatura ambiente, se realizó una reacción de Mitsunobu intramolecular, proporcionando los productos naturales con excelentes rendimientos (Esquema **II-9**).

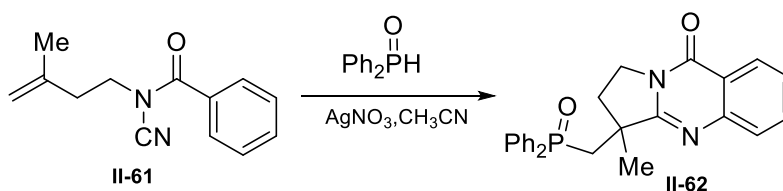
⁶² Bowman, R.; Elsegood, M.; Stein, T.; Weaver, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 103-113.

⁶³ Fang, J.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2389-2391.



Esquema II-9. Síntesis de desoxivasicinona y mackinazolinona a través de una catálisis de iridio.

En 2016⁶⁴ se desarrolló una metodología de fosforilación/ciclación en cascada vía radicales libres de *N*-alquenos de cianamida (**II-61**) mediada por plata (I), para la síntesis de las 4-quinazolinonas **III-62**. La adición del radical fósforo (generado *in situ*) a los alquenos *N*-cianamida, inicia una reacción en cascada que resulta en la formación de las 4-quinazolinonas (**II-62**) (Esquema II-10).

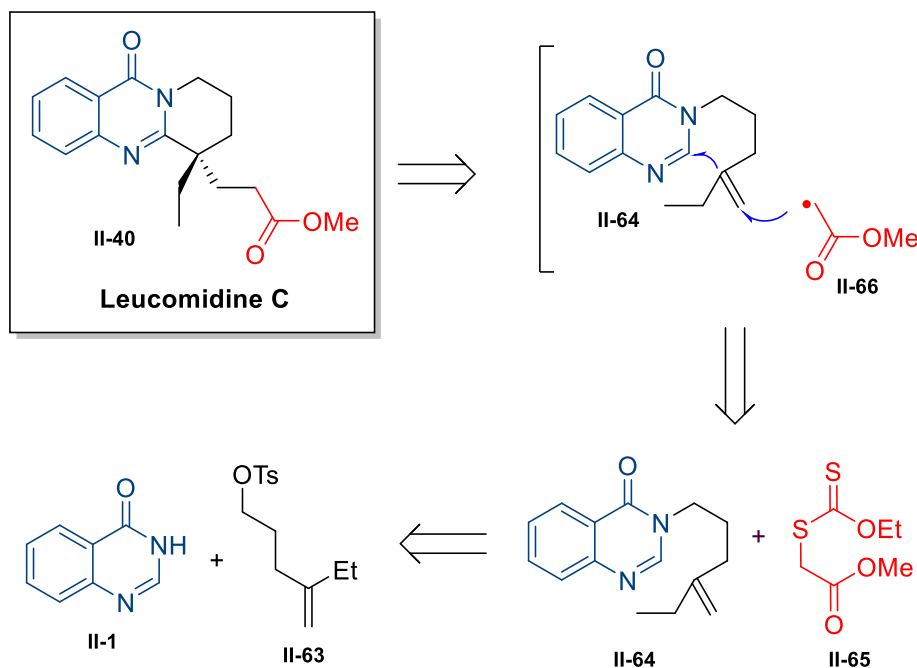


Esquema II-10. Síntesis de quinazolinonas mediante una ciclación en cascada vía radicales catalizadas por plata (I).

⁶⁴ Zheng, J., Zhang, Y., Wang, D., Cui, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1768-1771.

2.2 Planteamiento del problema

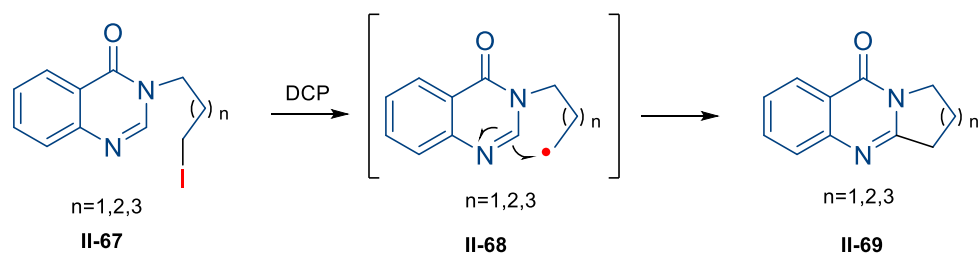
Tomando en cuenta la actividad biológica de los alcaloides de *Leuconotis griffiti*, en el presente trabajo se planteó la posibilidad de sintetizar el alcaloide Leucomidina C, donde el sistema tricíclico presente puede ser construido utilizando una reacción en cascada vía radicales libres (Esquema II-11).



Esquema II-11

Como ya se ha reportado, la quinazolinona presente en este alcaloide, puede aceptar radicales libres en la posición 2 mediante una adición intramolecular. En éste trabajo, se propone una reacción en cascada de adición-ciclación sobre la quinazolinona *N*-sustituida II-64, como se muestra en el Esquema II-11. Ya que los xantatos son precursores de radicales libres, el xantato derivado de bromoacetato de metilo es la materia prima adecuada para la molécula objetivo.

Por otra parte, en el presente trabajo también se planteó la re-examinación del proceso de ciclación-oxidativo vía radicales libres, utilizando peróxido de dicumilo (DCP), en lugar de hexabutildiestaño o trietilborano reportados anteriormente (Esquema II-12).



Esquema II-12

La propuesta se basa en la metodología descrita por nuestro grupo de investigación, en donde se demostró que los radicales metilo provenientes de la fragmentación térmica del peróxido de dicumilo, generan radicales alquilo primarios a partir de la abstracción del átomo de yodo de un yoduro de alquilo (Esquema II-12).⁶⁹ De esta manera, se supuso que bajo estas condiciones se formaría el radical **II-68**, el cual se ciclara sobre el núcleo de la quinazolinona más eficientemente que con la estrategia descrita por el grupo de Bowman, quienes utilizaron compuestos de estaño y trietilboro, para la misma ciclación (Esquema II-8).⁶⁶ Esta metodología permitirá el acceso a los productos naturales mackinazolinona, desoxivasicinona y también a algunos análogos tricíclicos de quinazolinona con diferente tamaño del anillo (5, 6 y 7 miembros) y diversos sustituyentes en anillo A.

2.3 Objetivos

Objetivos generales

- ⊖ Sintetizar el producto natural Leucomidina C mediante una reacción en cascada adición-ciclación vía radicales libres.
- ⊖ Estudiar la ciclación radical-oxidativa sobre quinazolinonas *N*-yodoalquiladas utilizando peróxido de dicumilo, para sintetizar los correspondientes sistemas fusionados, incluyendo los productos naturales desoxivasicinona y mackinazolinona.

Objetivos particulares

- ⊖ Sintetizar el alqueno disustituido **II-64** para construir el intermediario de quinazolinona funcionalizado.
- ⊖ Encontrar las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción en cascada adición-ciclación, vía radicales libres, en un intermediario de quinazolinona funcionalizada.
- ⊖ Sintetizar quinazolinonas *N*-yodoalquiladas por la alquilación directa de 4(3*H*)-quinazolinona.
- ⊖ Optimizar las condiciones de ciclación radical-oxidativa de los yoduros preparados, utilizando peróxido de dicumilo como iniciador y oxidante.
- ⊖ Sintetizar los productos naturales desoxivasicinona y mackinazolinona utilizando una ciclación radical-oxidativa.
- ⊖ Ampliar esta metodología para sintetizar derivados policíclicos de quinazolinona.

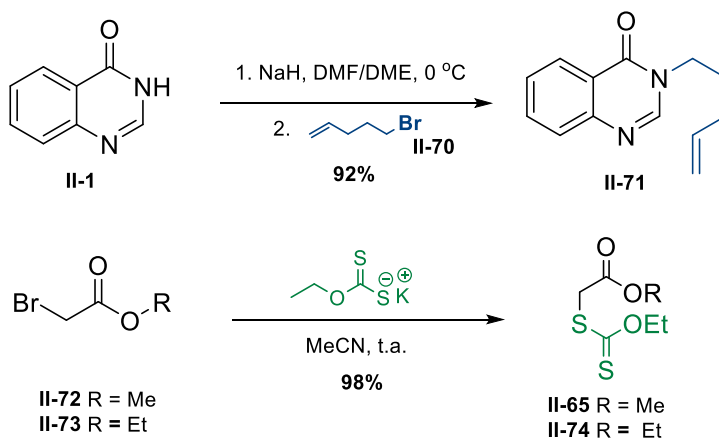
2.4 Resultados y discusión

2.4.1 Síntesis del producto natural Leucomidina C

El objetivo inicial del trabajo fue la exploración de la reacción en cascada adición-ciclación vía radicales libres, para determinar la factibilidad de este proceso en la síntesis de heterociclos. Para esto y por motivos prácticos, se decidió utilizar un sistema modelo que fuera simple de preparar. En estos términos, se eligió el alqueno **II-71**, el cual podría ser sintetizado fácilmente por una S_N2 , partiendo de la 4-(3*H*)-quinazolinona y el 5-bromo-1-penteno, ambos comerciales.

De esta manera, el primer paso en la ruta sintética fue la *N*-alquilación de quinazolinona (**II-1**) con el haluro **II-70**, a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2). El experimento se llevó a cabo en una mezcla de 1,2-dimetoxietano/DMF (1:4) a 0 °C,⁶⁵ obteniendo la correspondiente quinazolinona **II-71** en un 92% de rendimiento.

De la misma manera, los xantatos **II-65** y **II-73** se prepararon a partir de 2-bromoacetato de etilo o metilo y la sal de potasio de *O*-etilдитiocarbonato en acetonitrilo, obteniendo el producto deseado en rendimientos cuantitativos⁶⁶ (Esquema **II-7**).



Esquema II-13

⁶⁵ Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz R.; Muchowski, J.; Osornio, Y.; Miranda, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001-4004.

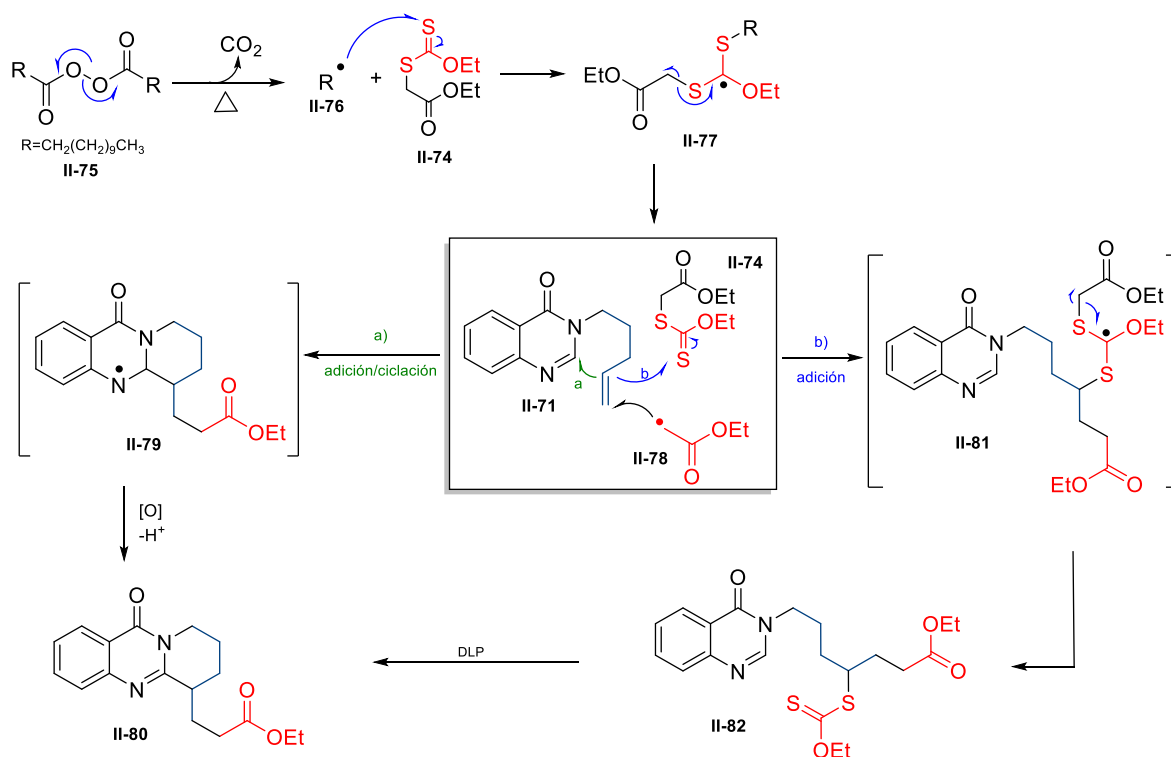
⁶⁶ Gutiérrez, P. R.; Torres, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388-1396.

Con los compuestos **II-71**, **II-65** y **II-74** disponibles, se exploró la etapa clave de la propuesta sintética, la reacción en cascada de adición-ciclación oxidativa vía radicales libres, utilizando peróxido de dilaurilo.⁶⁷ El peróxido orgánico debería realizar una doble función en el proceso: como iniciador de radicales y como oxidante en la rearomatización del sistema, por lo que se debía utilizar en cantidades estequiométricas. En el Esquema **II-14** se muestra el mecanismo de reacción. Éste comienza con la ruptura homolítica del peróxido **II-75**, el cual sufre una descarboxilación, generando el radical **II-76**. Este radical se adiciona al xantato **II-74**, que después de una ruptura homolítica β genera el nuevo radical **II-78**.

El radical **II-78** es capaz de adicionarse al doble enlace de la quinazolinona **II-71**, iniciando la reacción en cascada. La adición del radical sobre la doble ligadura, es más rápida que la adición sobre el sistema conjugado del heterociclo, ya que ésta requiere de mayor energía. Una vez que se forma el radical secundario, éste puede seguir dos caminos:

- a) Adicionarse sobre la posición 3 del núcleo de quinazolinona generando un radical conjugado, que con un exceso del peróxido se oxida al correspondiente catión. La eliminación de un protón regenerará el sistema conjugado, formando el producto deseado **II-80**.
- b) Adicionarse a una molécula del xantato **II-74**, obteniéndose el producto de transferencia **II-82**. Sin embargo, en presencia de más DLP se genera de nuevo el radical secundario y se adiciona al heterociclo obteniéndose el producto **II-80**.

⁶⁷ Paleo, E.; Osornio, Y.; Miranda, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 361-362.



Esquema II-14

Por disponibilidad en el laboratorio, el primer experimento se llevó a cabo con el xantato derivado de bromoacetato de etilo (**II-74**). Esto teniendo en mente que el xantato necesario para el producto natural era el derivado de acetato de metilo. Satisfactoriamente, cuando la reacción se llevó a cabo entre la quinazolinona **II-71** y el xantato **II-74**, el producto de adición-ciclación **II-80** se aisló en una mezcla inseparable con la materia prima **II-71**. Esto debido a que estas sustancias resultaron tener el mismo *r_f* en una separación cromatográfica.

Con el objetivo de caracterizar el producto **II-80** y evitar la mezcla con la materia prima, se decidió utilizar una cantidad catalítica de DLP para obtener inicialmente el producto de transferencia **II-82**. Una vez aislado este producto, se hizo reaccionar con más DLP para inducir la ciclación a **II-80**, el cual se obtuvo en un 26% de rendimiento global. En las Tablas **II-1** y **II-2** se muestra un resumen de las condiciones que se ensayaron, para la optimización del rendimiento en este proceso.

Tabla II-1. Condiciones para la reacción de adición.

Experimento	Disolvente	DLP (eq)	Xantato II-74 (eq)	Tiempo de reacción (hr)	Rendimiento (%)
1	DCE rt	1	1.3	4	36
2	DCE rt	1	1.5	4	40
3	DCE rt	0.8	1.5	3	33
4	DCE rt	1.2	1.5	5	25
5	Tolueno rt	1	1.5	4	36
6	DCE <i>mw</i> 85 °C	1	1.5	1	41
7	Tolueno <i>mw</i> 110 °C	1	1.5	1	45

Para la obtención del producto de adición, se realizaron las condiciones estándar en una reacción vía radicales libres generados a partir de xantatos.⁴³ Para esto, se disolvió el alqueno **II-71** y el xantato **II-74** en 1,2-dicloroetano y se mantuvo a reflujo, adicionando porciones de DLP cada hora. En los experimentos 1-4 (Tabla **II-1**) se varió la cantidad de DLP, en este caso cuando se adicionó 1 equivalente se obtuvo el mejor rendimiento (40%). En el experimento 5 se cambió el disolvente por tolueno, sin embargo, el rendimiento no cambió significativamente.

Tratando de optimizar la reacción se decidió utilizar las microondas como fuente alterna de calentamiento. Además de disminuir el tiempo de reacción, el uso de microondas ofrece la ventaja de tener un calentamiento homogéneo y constante. Se realizaron los experimentos 6-7 utilizando ambos disolventes, y en este caso el mejor rendimiento fue de 45%, utilizando tolueno y un equivalente del peróxido. En todos los experimentos se observa la formación del producto de adición y materia prima recuperada. Cuando se adicionó mayor cantidad de DLP el rendimiento del producto de adición, disminuyó ya que aparentemente se lleva a cabo la ciclación.

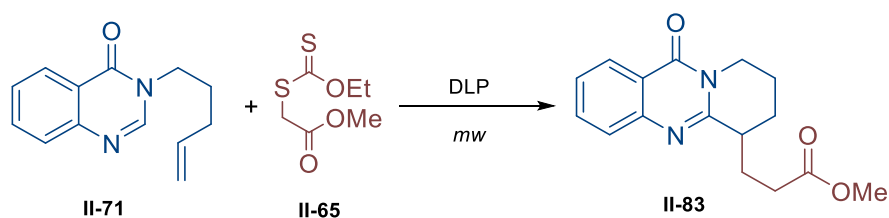
Para el proceso de ciclación se decidió utilizar calentamiento por microondas, por motivos prácticos (menor tiempo de reacción). En la Tabla **II-2** se presentan los experimentos 1-3 para la reacción de ciclación del sustrato **II-82**. En éstos experimentos se variaron los equivalentes de DLP, obteniéndose el mejor

rendimiento (63%) del análogo de leucomidina C **II-80** en el experimento 1, usando 1 equivalente de DLP, en tolueno a 110 °C y en una hora de reacción. Con estos experimentos se demostró claramente la factibilidad de la adición del radical en C-2 del sistema de la quinazolinona.

Tabla II-2. Condiciones para la reacción de ciclación.

Experimento	Disolvente	DLP (eq)	Tiempo de reacción (hr)	Rendimiento (%)
1	Tolueno <i>mw</i> 110 °C	1	1	63
2	Tolueno <i>mw</i> 110 °C	1.3	1	60
3	Tolueno <i>mw</i> 110 °C	1.5	1	56

Posteriormente, y con el objetivo de realizar la reacción de adición-ciclación en un solo paso, se utilizó el xantato derivado de bromo acetato de metilo (**II-65**). En este caso, sí se logró separar el producto de adición-ciclación **II-83**, por cromatografía en columna (Esquema **II-15**). Para esta reacción, en todos los experimentos se utilizó irradiación de microondas y tolueno como disolvente a 110 °C de temperatura, modificando los equivalentes de DLP. El mejor rendimiento (68%) se obtuvo en el experimento 1, cuando se utilizaron 1.5 equivalentes del peróxido y 1.2 del xantato **II-65**. Con más equivalentes del xantato y menos DLP, el rendimiento disminuyó ligeramente (experimentos 2 y 3). Las condiciones de reacción ensayadas, se resumen en la Tabla **II-2**.



Esquema II-15

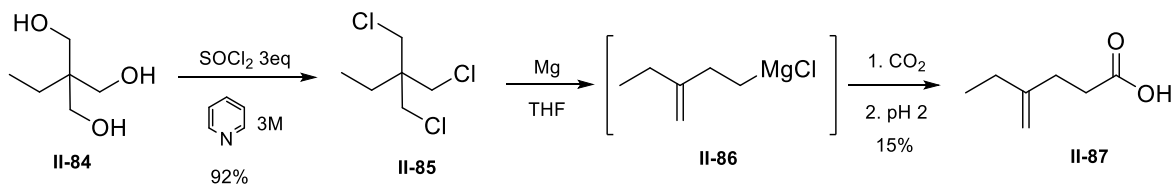
Tabla II-3. Condiciones para la reacción en cascada.

Experimento	Disolvente	DLP (eq)	Xantato II-65 (eq)	Tiempo de Reacción (hr)	Rendimiento (%)
1	Tolueno <i>mw</i> 110 °C	1.5	1.2	1	68
2	Tolueno <i>mw</i> 110 °C	1.3	1.3	1	61
3	Tolueno <i>mw</i> 110 °C	1.3	1.5	1	60

De esta manera, se obtuvo el producto **II-83**, análogo al producto natural leucomidina C con un rendimiento global de 63%, en dos pasos de reacción a partir de materias primas comercialmente disponibles. Con estos experimentos se verificó la factibilidad de la reacción en cascada adición-ciclación vía radicales libres, en el núcleo de quinazolinona. La espectrometría de masas muestra un $[M+1]$ 287.13852 m/z para la fórmula molecular $C_{16}H_{19}N_2O_3$, que concuerda con el ión molecular del compuesto **II-83**.

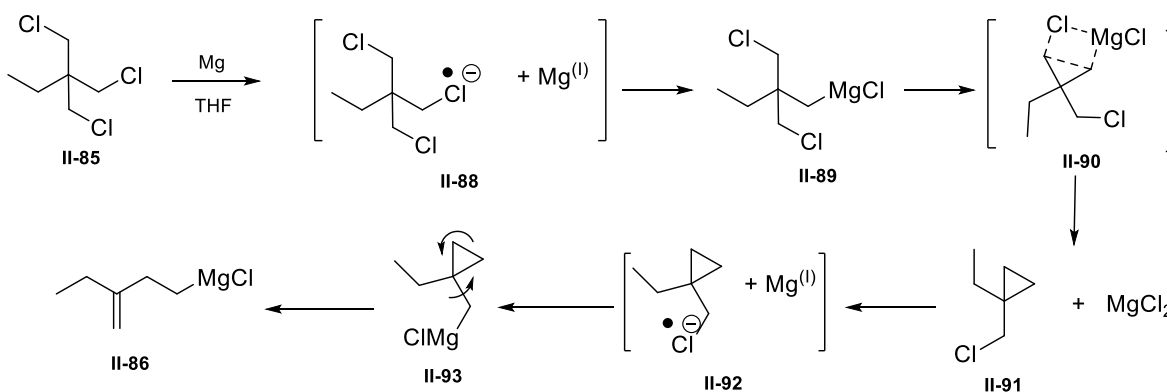
Demostrada la factibilidad de la reacción clave en la síntesis de **II-83**, el siguiente paso fue emplear la misma metodología descrita anteriormente para sintetizar la leucomidina C. Por ello se procedió a preparar el precursor **II-64** que incluye el grupo etilo que faltaba en los experimentos modelo. Por lo tanto, el siguiente reto fue preparar el alqueno **II-63**, necesario para llevar a cabo la reacción de *N*-alquilación de la 4-(3*H*)-quinazolinona (Esquema **II-11**).

En una primera síntesis del alqueno **II-63**, se planteó un reordenamiento de Grignard a partir de triclorometilpropano para obtener el ácido carboxílico **II-87** con la olefina disustituida.⁵⁷ Para esto, inicialmente se realizó una polisustitución nucleofílica del trimetilolpropano con cloruro de tionilo en presencia de piridina para obtener el tricloruro **II-85** (Esquema **II-9**). Una vez obtenido el tricloruro **II-85**, éste se trató con magnesio en THF a reflujo. Bajo estas condiciones, el tricloruro (**II-85**) sufre un reordenamiento para generar la olefina **II-87**.



Esquema II-16. Síntesis del ácido 4-metilenohexanoico a través de un intermediario de grignard.

En el mecanismo de este proceso, inicialmente sucede una transferencia electrónica del magnesio para generar un intermediario de Grignard (**II-89**), que se cicla generando el ciclopropano **II-91**. Una reacción subsecuente con magnesio genera otro intermediario de Grignard (**II-93**), que finalmente se reordena para generar la olefina **II-86**,⁶⁸ tal como se muestra en el Esquema **II-17**.



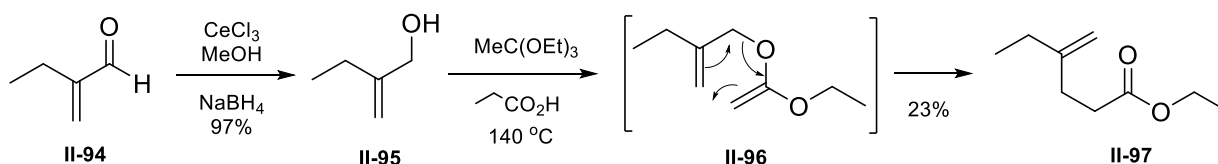
Esquema II-17. Reordenamiento de Grignard

El tratamiento del magnesiano **II-86** con $\text{CO}_{2(g)}$ y una posterior acidificación con HCl al 5%, proporcionó el ácido carboxílico **II-87**. Sin embargo, el rendimiento del ácido carboxílico es bajo (15%), considerando que aún quedan 4 pasos de reacción en la propuesta sintética no sería viable continuar con este protocolo.

En una segunda opción de síntesis, se optó por la preparación de la olefina disustituida vía una reacción de tipo Johnson-Claisen, a través de una

⁶⁸ McCaffery, E. L.; Shalaby, S. W. *J. Organomet. Chem.* **1965**, 3, 101-106.

transposición del alcohol alílico **II-89**, en presencia de un ortoéster.^{69,70} Con esta metodología se obtendría un éster de etilo, el cual sería reducido hasta el alcohol (Esquema **II-18**). De esta manera, partiendo de 2-etilacroleína (**II-88**) comercialmente disponible, se realizó una reducción de Luche para obtener el 2-metilen-1-butanol (**II-89**). Este compuesto se hizo reaccionar en presencia de ortoacetato de etilo y cantidades catalíticas de ácido propanoico a 140 °C, para obtener el correspondiente éster de etilo **II-91**. Sin embargo, el rendimiento obtenido resultó bajo por lo que no se continuó con la reducción del éster **II-91** al alcohol correspondiente (**II-92**).



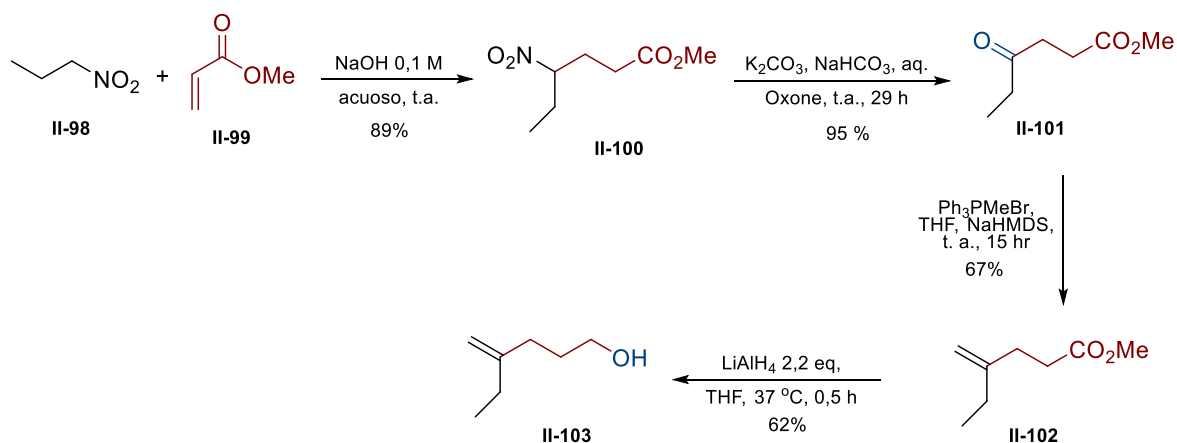
Esquema II-18. Síntesis de 4-metilenhexanoato de etilo vía una transposición de alcoholes.

En una tercera propuesta de obtención del alqueno disustituido, se decidió utilizar la metodología descrita por Banwel y colaboradores⁷¹ en 2003, para la síntesis total de (\pm)-rhazinal. El primer paso de reacción fue una adición de Michael del anión derivado de nitropropano (**II-98**) sobre acrilato de metilo, con lo que se obtuvo el nitroalcano **II-100** en 89% de rendimiento. Posteriormente, el nitroalcano **II-100** se oxidó a la correspondiente cetona **II-101** mediante una reacción de Nef utilizando oxono. Una posterior metilación de Wittig dió el éster de metilo **II-102**, que se redujo al alcohol **II-103** utilizando LiAlH_4 (Esquema **II-19**).

⁶⁹ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T. T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.

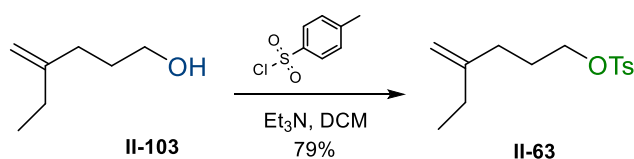
⁷⁰ Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137.

⁷¹ Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Jolliffe, K. A.; Smith, J. A.; Hamel, E.; Verdier, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 296-305.



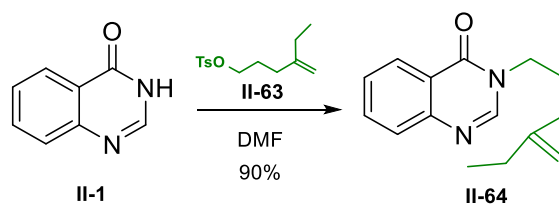
Esquema II-19. Síntesis de 4-Etil-4-pentenol.

Una vez obtenido el alcohol **II-103** se sometió a una reacción de tosilación, utilizando cloruro de *p*-toluensulfonilo y trietilamina, obteniéndose el correspondiente tosilato de alquilo **II-63** en un 79% de rendimiento (Esquema **II-20**).



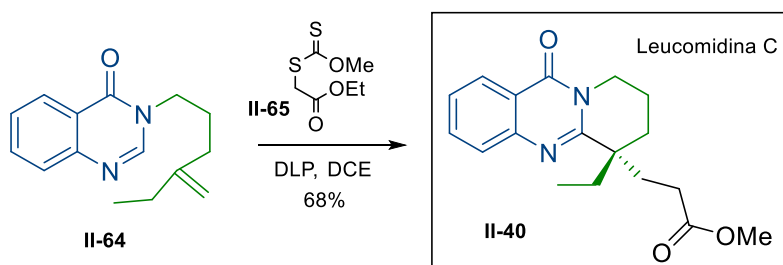
Esquema II-20. Reacción de tosilación.

Ya con el tosilato **II-63** en mano, se procedió a realizar la *N*-alquilación de 4-(3*H*)-quinazolinona bajo las mismas condiciones utilizadas para su análogo **II-83**, que no contenía el sustituyente etilo (Esquema **II-21**).



Esquema II-21. Alquilación de 4-(3*H*)quinazolinona.

Habiendo obtenido la quinazolinona funcionalizada con el alqueno disustituido (**II-64**), se procedió a explorar la etapa clave para la obtención del producto natural leucomidina C, esto es, la reacción en cascada vía radicales libres (Esquema **II-22**). Es importante recalcar que en este proceso se forma el anillo de seis miembros del producto natural, dos enlaces C-C y un centro cuaternario, todo en un solo paso.



Esquema II-22. Reacción en cascada vía radicales libres.

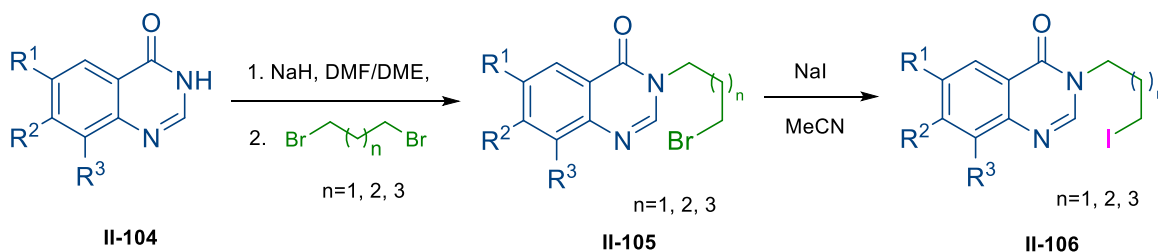
La reacción se realizó calentando, usando 1,2-dicloroetano como disolvente, con 1.5 equivalentes de DLP y 1.2 equivalentes de xantato **II-65**. Para nuestra satisfacción, al aplicar las condiciones optimizadas para el análogo **II-83**, en la adición-ciclación se aisló la leucomidina C como un sólido amarillo en un 68% de rendimiento.

La espectrometría de masas mostró un ión molecular $[M+1]$ a $315.17077\ m/z$, correspondiente a una fórmula molecular $C_{18}H_{23}N_2O_3$. Los análisis espectroscópicos de IR y RMN de H^1 y ^{13}C coincidieron plenamente con los reportados en la bibliografía⁴¹.

El rendimiento de reacción de adición-ciclación en cascada no se ve alterado a pesar de que el radical libre que se cicla es terciario. En los experimentos no se observó el producto de adición del xantato. En la adición de radicales a sistemas olefinicos no hay estereoselectividad y no se utilizó ningún auxiliar quiral, por lo que la reacción es racémica, sin embargo, sería un reto interesante obtener la resolución enantiomérica.

2.4.2 Síntesis de los productos naturales desoxivasicinona y mackinazolinona

La ruta sintética comenzó con la obtención de los intermediarios de quinazolinonas yodoalquiladas **II-105**, las cuales fueron preparadas mediante la *N*-alquilación de la 4(3*H*)-quinazolinona con el correspondiente dibromoalcano. Se utilizaron las condiciones descritas anteriormente para la obtención del alqueno intermediario en la síntesis de leucomidina C. Posteriormente, se realizó un intercambio de halógeno utilizando yoduro de sodio en acetonitrilo a reflujo⁴¹ para generar los derivados **II-106** (Esquema III-7).



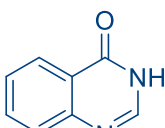
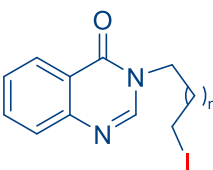
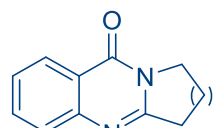
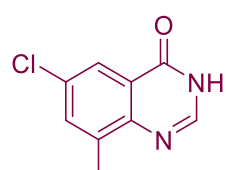
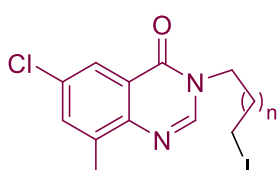
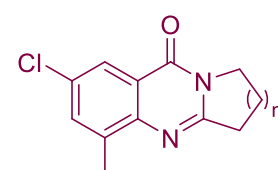
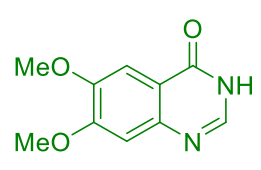
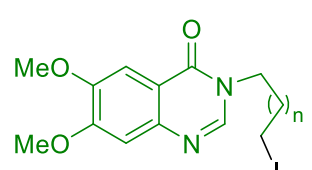
Esquema II-23. Alquilación de quinazolinonas.

También se alquiló la 6-cloro-8-metil-4(3*H*)-quinazolinona (**II-109**) y 6,7-dimetoxi-4(3*H*)-quinazolinona (**II-116**) con dihaluros de diferente tamaño de cadena, que van de 3 a 5 carbonos. En total, se prepararon 9 derivados de quinazolinona funcionalizadas con excelentes rendimientos (Tabla II-4).

Una vez obtenidas las materias primas, se procedió a explorar la etapa clave de la propuesta sintética, es decir la reacción de ciclación oxidativa vía radicales libres. Se llevó a cabo bajo las condiciones estándar ya antes reportadas por Miranda y colaboradores⁴⁹ para una ciclación oxidativa utilizando peróxido de dicumilo. A una disolución del yoduro en clorobenceno a reflujo, se adicionaron 1.5 equivalentes del peróxido, en un periodo de 7.5 hr. De esta manera, se obtuvieron los productos tricíclicos derivados de las quinazolinonas **II-1** y **II-109** con buenos rendimientos (Tabla II-4). Fue interesante notar que en el caso de los yoduros **II-117**, **II-118** y **II-119** derivados de **II-116** no se observó reacción y se recuperó la materia prima.

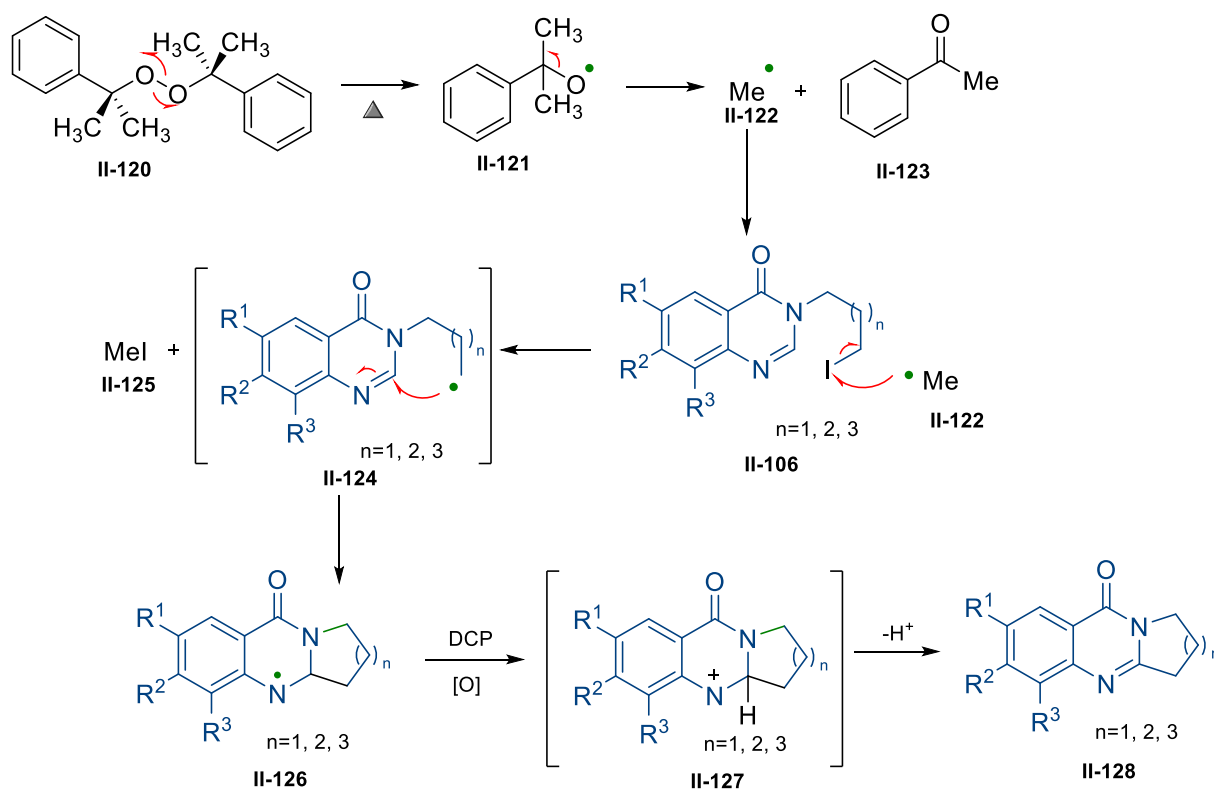
Aparentemente, el anillo rico en electrones de la quinazolinona, inhibe por completo la reacción a través de un mecanismo que desconocemos.

Tabla II-4. Adición intramolecular vía radicales libres.

Quinazolinona de partida	Intermediario	Producto
 <p>II-1</p>	 <p>II- 56 n= 1 (92%) II- 57 n= 2 (93%) II-107 n= 3 (95%)</p>	 <p>II-50 n= 1 (80%) II-51 n= 2 (83%) II-108 n= 3 (79%)</p>
 <p>II-109</p>	 <p>II- 110 n= 1 (95%) II- 111 n= 2 (94%) II- 112 n= 3 (96%)</p>	 <p>II- 113 n= 1 (89%) II- 114 n= 2 (93%) II- 115 n= 3 (90%)</p>
 <p>II-116</p>	 <p>II- 117 n= 1 (96%) II- 118 n= 2 (95%) II- 119 n= 3 (95%)</p>	NR

En el Esquema **II-24** se muestra el mecanismo de reacción propuesto para la ciclación radical-oxidativa. El proceso comienza con la ruptura homolítica del peróxido de dicumilo (**II-120**) generando un nuevo radical **II-121**, que experimenta una fragmentación β para producir un radical metilo, muy reactivo. Así el radical metilo es el responsable de la abstracción del átomo de yodo del haluro de alquilo

formando un nuevo radical primario **II-124**, el cual se adiciona intramolecularmente al sistema conjugado de la quinazolinona. Se propone que el peróxido oxida el radical para regenerar el sistema conjugado formando el producto deseado **II-128** (Esquema **II-24**).

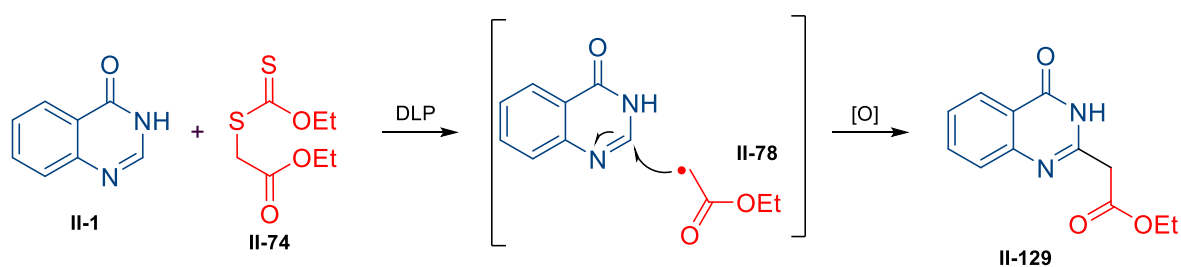


Esquema II-24. Mecanismo de reacción de adición intramolecular vía radicales libres.

De esta manera fue posible obtener los productos naturales desoxivasicinona, mackinazolinona y algunos derivados tricíclicos de quinazolinona. La metodología utilizada es funcional para las quinazolinonas con sustituyentes Me y Cl en el anillo aromático A. Al igual que en la síntesis de la leucomidina C, esta metodología de ciclación oxidativa permitió acceder a los productos en pocos pasos de reacción a partir de materias primas simples y fácilmente disponibles. Esto es un aporte más de la química de radicales como una herramienta útil en la formación de enlaces carbono-carbono.

2.4.3 Adición oxidativa de radicales a 4(3H)-quinazolinona

Como parte de este trabajo, se decidió explorar un acoplamiento carbono-carbono vía adición oxidativa intermolecular de radicales al núcleo de quinazolinona, para obtener productos sustituidos. En un principio, se pensó que la adición podría llevarse a cabo en la posición 2 como se muestra en el Esquema II-25. Para los primeros experimentos, se propuso el uso del xantato derivado de 2-bromoacetato de etilo, utilizando peróxido de dilaurilo como iniciador y agente oxidante en 1,2-dicloroetano, bajo las condiciones descritas para la síntesis de leucomidina C (Esquema II-25).⁴²



Esquema II-25

Tabla II-5. Condiciones de reacción para la adición oxidativa vía radicales.

Experimento	Disolvente	DLP (eq)	Xantato II-78 (eq)	Tiempo de reacción (hr)	Rendimiento (%)
1	DCE	1.3	1.3	4	20
2	DCE	1.5	1.3	5	12
3	DCE	1.3	1.5	6	16
4	DCE <i>Mw</i>	1.3	1.3	1	19
5	Tolueno <i>Mw</i>	1.3	1.3	1	15

En la tabla II-5 se hace un resumen de algunos de los experimentos llevados a cabo. Los experimentos 1-3 se realizaron en condiciones de reflujo y se variaron los equivalentes del peróxido, obteniéndose efectivamente, un producto de adición, aunque en bajos rendimientos. El mejor rendimiento de 20%, se observó en el experimento 1, cuando se utilizaron 1.3 equivalentes tanto de DLP como del

xantato. Posteriormente, se ensayó la reacción bajo irradiación de microondas, usando tolueno o 1,2-dicloroetano como disolvente; sin embargo, los rendimientos no cambiaron significativamente (experimentos 4 y 5). El producto aislado es un sólido amarillo, con un ión molecular $[M+1]$ de 233.09211 m/z para la fórmula $C_{12}H_{13}N_2O_3$, correspondiente al producto esperado.

El producto aislado tiene el peso y fórmula molecular para un producto de adición. Sin embargo, en el espectro de RMN 1H aún está presente la señal del hidrógeno de la posición C-2 (Figura II-6) de la quinazolinona donde, en principio, debía adicionarse el radical. En contraste, el hidrógeno del carbono 7 no se observa (Figura II-6). Con base en los datos obtenidos, se propone que el compuesto obtenido es el producto **II-130** de adición del radical sobre el sistema aromático en la posición 7.

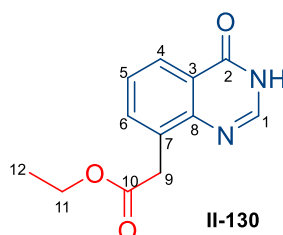
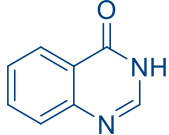
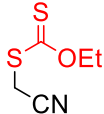
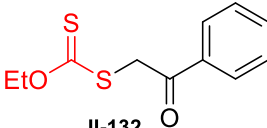
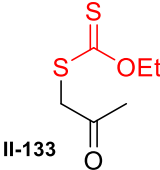
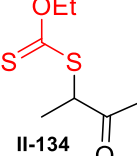
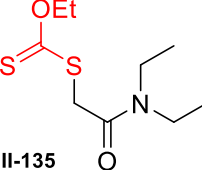
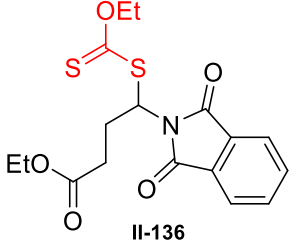


Figura II-6. Estructura propuesta para la adición sobre la quinazolinona.

Posteriormente, se prepararon los xantatos **III-53** a **III-56** para probar la reacción de adición-oxidativa de radicales; sin embargo, en ningún caso se observó la formación de algún producto (Tabla II-6).

Tabla III-2. Reacciones de adición oxidativa.

Experimento	Sustrato	Iniciador	Xantato	Rendimiento
1	 II-1	DLP	 II-131	NR
2		Et ₃ B	 II-132	NR
3		DLP	 II-133	NR
4		DLP	 II-134	NR
5		DLP	 II-135	NR
6		DLP	 II-136	NR

Todos los experimentos se realizaron con 1,2-dicloroetano desgasificado y con calentamiento. En los experimentos se utilizó DLP como iniciador y los diferentes xantatos; sin embargo, en ningún caso hubo reacción y sólo se recuperó la mayoría del sustrato. En el experimento 2 se cambió el iniciador por trietilboro. En este caso, la reacción se realizó bajo atmósfera de oxígeno, sin resultado favorable.

Como se revisó en los antecedentes, la reactividad de estos radicales con olefinas en las reacciones de adición, depende del carácter electrónico de la olefina y del radical. La naturaleza de los radicales derivados de los xantatos utilizados son mayormente electrofílicos, ya que se encuentran α a un grupo electroattractor. Por otro lado, el carbono del doble enlace en la posición 2 de la quinazolinona es de naturaleza también electrofílica (Figura II-7), lo que se refleja en una baja reactividad ante los radicales utilizados. Aparentemente, el carbono *orto* al nitrógeno en el sistema bencénico es el más nucleofílico y está disponible para que el radical formado se adicione ahí (Figura II-7).

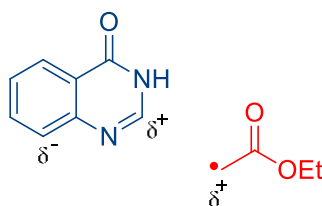


Figura II-7. Efectos polares en la reacción de adición de radicales a la quinazolinona.

En base a esto, se preparó el xantato **II-136** (experimento 6) que proporcionaría un radical de naturaleza nucleofílica (alfa a un nitrógeno). Se esperaba que este radical se adicionara eficientemente sobre la posición C-2 electrofílica, sin embargo, tampoco se observó algún producto de adición.

2.5 Conclusiones

- ⊕ Se implementó una metodología en cascada de adición-ciclación vía radicales libres sobre el sistema de quinazolinona. En el proceso se forma un nuevo ciclo y dos enlaces C-C.
- ⊕ Se obtuvo el análogo del producto natural leucomidina C **II-83**, mediante una reacción en cascada de adición-ciclación vía radicales libres. El protocolo consta de solo dos pasos de reacción a partir de materias primas comercialmente disponibles.
- ⊕ De igual manera, se accedió al producto natural leucomidina C racémico en cinco pasos de reacción con un rendimiento global de 25%.
- ⊕ Se logró sintetizar el alqueno disustituido **II-64** con buenos rendimientos, para construir el intermediario de quinazolinona funcionalizado.
- ⊕ Se implementó una metodología de ciclación oxidativa vía radicales libres para la síntesis de análogos tricíclicos de quinazolinona.
- ⊕ Se sintetizaron los productos naturales desoxivasicinona y mackinazolinona mediante una ciclación oxidativa vía radicales libres.
- ⊕ Se demostró que la ciclación-oxidativa de radicales alquilo primario a los núcleos de quinazolinona, puede llevarse a cabo de manera eficiente mediante el uso de DCP.
- ⊕ No hay reacción en el acoplamiento carbono-carbono vía adición-oxidativa intermolecular de radicales derivados de xantatos a la posición 2 de quinazolinona debido al carácter electrofílico en ésta posición.

- ⊖ En todos éstos sistemas de quinazolinona sólo se puede adicionar radicales nucleofílicos que sean generados por una reacción intermolecular.

- ⊖ Se obtuvo un compuesto de adición oxidativa intermolecular sobre posición C-7 de la quinazolinona del radical derivado de xantato de acetato de etilo.

Capítulo 3: Parte experimental

3.1 Metodología general

Las materias primas y disolventes fueron adquiridos comercialmente y utilizados sin purificación previa. El curso de las reacciones se monitoreo por TLC utilizando placas de gel de sílice 60 Macherey-Nagel (ALUGRAM SIL G/UV 254) y como reveladores se emplearon una disolución de ácido fosfomolibdico, disolución de vainillina y una lámpara de luz UV (254 nm).

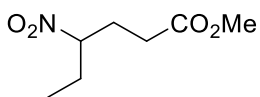
La separación y purificación de los productos se realizó por columna mediante cromatografía flash en sílica gel de 230-400 mesh. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Las reacciones realizadas en microondas se hicieron en un equipo CEM Discover Synthesis TM unit (CEM corp. Matthews, NC), con un sistema de tubo sellado.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C fueron tomados en los equipos Varian Unit (300 MHz) y Bruker Avance (300 MHz); se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado como disolvente (CDCl_3). Las constantes de acoplamiento (J) están reportadas en Hertz (Hz) y el desplazamiento químico (δ) esta reportado en partes por millón (ppm) respecto al TMS.

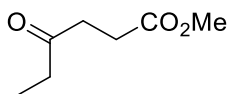
Las masas de alta y baja resolución fueron tomadas en un equipo Jeol JMS-T 100LC mediante la técnica de DART con TOF como analizador. Para los espectros de IR se utilizó un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, usando la técnica de disolución en CHCl_3 en celdas de NaCl y en pastilla de KBr.

Se utilizó material de vidrio, seco y bajo atmósfera de nitrógeno (cuando se requirió condiciones anhidras). El 1,2-dicloroetano, tolueno y cloro benceno fueron desgasificados utilizando un baño de ultrasonido y pasando un flujo de nitrógeno durante 20 min. El 1,2-dimetoxietano, DMF y THF se utilizaron secos, adquiridos comercialmente.

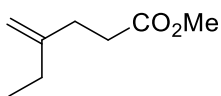
3.2 Procedimientos experimentales y descripción espectroscópica



4-Nitrohexanoato de metilo, II-100. Una mezcla de acrilato de metilo (6.7 mL, 74.3 mmol), 1-nitropropano (10 mL, 111.5 mmol) y NaOH 0.1 M (40 mL, 0.2 eq) fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 22 hr. Después de este tiempo la mezcla de reacción fue saturada con NaCl, y extraída con dietil éter dietílico (1x4 volúmenes). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo fue destilado a 92 °C a 1 mmHg y se obtuvo un líquido incoloro (11.6 g, 89%). Los datos espectroscópicos corresponden con lo reportado en la literatura.⁴⁸ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (tt, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 3.66 – 3.59 (s, 3H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 2.23 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.68 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 3H).

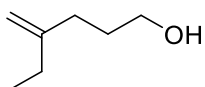


4-Oxohexanoato de metilo, II-101. Una disolución de K₂CO₃ (9.6 g, 0.114 mol) y NaHCO₃ (15.8 g, 0.114 mol) en agua (60 mL) se agregó a una disolución de nitroalcano **II-100** (1 g, 5.7 mmol) en acetona (28 mL), la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después se añadió gota a gota una solución de oxono (3.86 g, 6.28 mmol) en agua (31 mL) durante 6 hr. Posteriormente se agregó una porción de oxono (3.86 g, 6.28 mmol) en agua (11 mL) y K₂CO₃ (5.95 g, 0.043 mol) en agua (11 mL) y se continuó agitando. Después de 16 hr se adicionó más oxono (1.75 g, 2.84 mmol) y K₂CO₃ (1.97 g, 0.014 mol) y se continuó agitando por 7 hr más. La mezcla se vertió en HCl 4N con hielo y se extrajo con DCM (1x3 volúmenes). Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el cetoéster (781.5 mg, 95%) como un líquido amarillo pálido. Los datos espectroscópicos corresponden con lo reportado en la literatura.⁴⁸ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (s, 3H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).



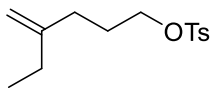
4-Metilenhexanoato de metilo, II-102. En un matraz seco y con atmósfera de N_2 , se preparó una suspensión de Ph_3PMeBr (2.38 g, 6.66 mmol) en THF anhidro (16 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla amarilla

resultante se agitó durante 1.5 hr. Después, una disolución de la cetona **II-101** (800 mg, 5.55 mmol) en THF (3.35 mL) se añadió gota a gota y se continuó agitando durante 10 hr. La mezcla de reacción se diluyó con pentano (30 mL) y se filtró el precipitado. Las aguas filtradas se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con pentano adicional, se repitió la filtración y se eliminó el disolvente para obtener un líquido amarillo volátil (524.5 mg, 67%). Los datos espectroscópicos corresponden con lo reportado en la literatura.⁴⁸ 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.57 – 2.46 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).



4-Etil-4-pentenol, II-103. En un matraz seco se preparó una suspensión de $LiAlH_4$ (176 mg, 4.6 mmol) en THF (75 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a reflujo suave. A esta suspensión se

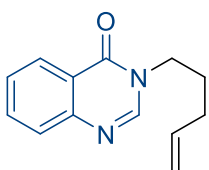
añadió gota a gota una disolución del éster **II-102** (300 mg, 2.11 mmol) en THF anhidro (25 mL) y se calentó a reflujo durante 0.5 hr. Después se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 1 hr, transcurrido el tiempo se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con baño de hielo y se trató gota a gota con $KHSO_4$ 2M. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 min, se filtró sobre celita mientras estaba caliente y se lavó con éter. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el alcohol como un líquido incoloro (150 mg, 62%). Los datos espectroscópicos corresponden con lo reportado en la literatura.⁴⁸ 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.71 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 4H), 1.69 (dtd, $J = 8.8, 7.8, 7.2, 6.0$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).



4-Toluensulfonato de 4-Etilpent-4-en-1-ilo, II-63. En un matraz seco se preparó una mezcla del alcohol **II-103** (150 mg, mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (300 mg, 1.5 mmol) en DCM anhidro (3 mL) y se enfrió 0 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota trietilamina (0.46 mL, 3.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Al término de la reacción se eliminó el disolvente al vacío, después se redisolvió en DCM y se lavó con agua, HCl 0.5 N, solución de NaHSO₄ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó el disolvente, obteniendo el derivado tosilado como un líquido amarillo (278 mg, 79%). Los datos espectroscópicos corresponden con lo reportado en la literatura.⁴⁸ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.93 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). DEPT 135 (75 MHz, CDCl₃) δ 130.3, 129.9, 128.0, 127.1, 108.6, 70.33, 31.8, 28.7, 27.0, 21.7, 12.3.

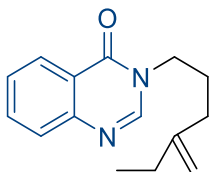
Metodología general para la *N*-alquilación de quinazolinonas

A una suspensión de NaH en DMF anhidro (1 mL/eq sustrato) y DME (4 mL/eq de sustrato), se añadió una disolución de 4(3*H*)-quinazolinona (1 eq) en DME a 0 °C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se trató con LiBr (2 eq) y se agitó durante 15 min. Transcurrido el tiempo, se añadió gota a gota una disolución del bromoalqueno en DME. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 6-8 hr, después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo fue purificado por cromatografía en columna hexano-acetato de etilo.



3-(4-Penten-1-il)-4(3*H*)-quinazolinona, II-71. Sólido blanco, P.F.: 70-71 °C (92%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.27 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 5.80 (ddtd, *J* = 16.9, 10.3, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 5.14 – 4.99 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz,

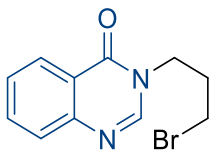
CDCl_3) δ 161.2, 148.2, 146.7, 136.9, 134.2, 127.5, 127.3, 126.7, 122.3, 116.1, 46.6, 30.6, 28.2. IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3067.57, 2946.05, 1662.99, 1605.83. DART m/z [M+1] 215.



3-(4-Etil-4-pentenil)-4(3H)-quinazolinona, II-64. Aceite amarillo,

P.F.: 88 °C (90%). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (ddt, $J = 8.0$, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 4.76 (dq, $J = 7.3$, 1.5, 0.7 Hz, 2H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 2.15

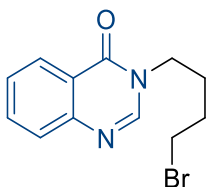
– 2.09 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). DEPT 135 (75 MHz, CDCl_3) δ 146.9, 134.3, 127.4, 127.2, 126.8, 108.9, 47.0, 33.1, 28.6, 27.1, 12.4. IR (película) ν_{max} cm^{-1} : 3072.03, 2930.24, 1671.77, 1607.84. DART m/z [M+1] 243.



3-(3-Bromopropil)-4(3H)-quinazolinona, III-1. Sólido blanco,

P.F.: 110 °C (95%). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 4.14 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 2.32 (dt, $J =$

12.4, 6.2 Hz, 2H). DEPT 135 (75 MHz, CDCl_3) δ 146.6, 134.4, 127.6, 127.5, 126.6, 44.5, 31.2, 30.0. DART m/z [M+1] 267 (100%), 269 (99).

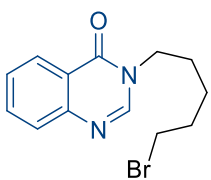


3-(4-Bromobutil)-4(3H)-quinazolinona, III-2. Sólido blanco, P.F.:

92 °C (92%). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 – 8.25 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 – 7.65 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 4.22 – 3.92 (m, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 2.03 – 1.89 (m, 4H). DEPT 135 (75 MHz,

CDCl_3) δ 146.4, 134.4, 127.5, 127.5, 126.8, 46.1, 31.0, 29.6, 28.2.

DART m/z [M+1] 281 (100%), 283 (99).

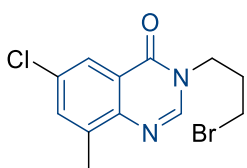


3-(5-Bromopentil)-4(3H)-quinazolinona, III-3. Sólido blanco,

P.F.: 91 °C (93%). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 2H), 7.47 (ddt, $J = 8.1$, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.94

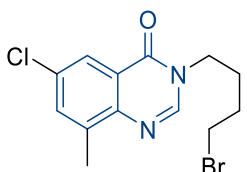
– 1.72 (m, 4H), 1.51 (p, $J = 7.8$, 7.2 Hz, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 161.1,

148.2, 146.5, 134.3, 127.5, 127.4, 126.7, 122.2, 46.9, 33.4, 32.2, 28.6, 25.3. DART m/z [M+1] 295 (100%), 297 (99).



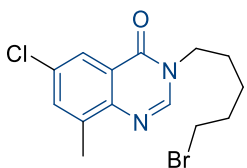
3-(3-Bromopropil)-6-cloro-8-metil-4(3H)-quinazolinona, III-4.

Sólido blanco, P.F.: 78 °C (96%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 – 8.05 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 145.6, 145.4, 138.4, 135.1, 132.7, 123.6, 123.0, 45.6, 31.1, 29.9, 17.4.



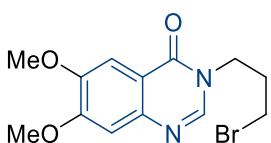
3-(4-Bromobutil)-6-cloro-8-metil-4(3H)-quinazolinona, III-5.

Sólido blanco, P.F.: 80 °C (95%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 – 7.93 (m, 2H), 7.44 (ddp, $J = 2.4, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 3.97 (dddd, $J = 6.8, 5.2, 2.7, 1.2$ Hz, 2H), 3.46 – 3.30 (m, 2H), 2.57 – 2.38 (m, 3H), 1.89 (tq, $J = 6.4, 2.9, 2.2$ Hz, 4H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 145.3, 145.3, 138.3, 134.9, 132.5, 123.6, 123.0, 46.1, 32.7, 29.6, 28.1, 17.3.



3-(5-Bromopentil)-6-cloro-8-metil-4(3H)-quinazolinona, III-6.

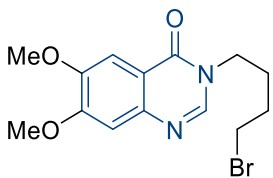
Sólido blanco, P.F.: 81 °C (95%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 – 8.08 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (ddd, $J = 2.5, 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.96 – 1.75 (m, 4H), 1.52 (p, $J = 7.8, 7.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 145.4, 138.3, 138.3, 135.0, 132.6, 123.7, 123.2, 47.0, 33.3, 32.2, 28.5, 25.3, 17.4.



3-(3-Bromopropil)-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinona, III-7.

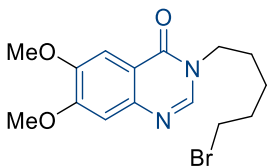
Sólido blanco, P.F.: 121 °C (97%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.99 – 3.91 (m, 6H), 3.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.33 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 154.9, 149.4, 145.4, 144.5, 115.5, 107.9, 105.4, 56.4, 56.4, 45.5, 31.3, 30.1.

3-(4-Bromobutil)-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinona, III-8.



Sólido blanco, P.F.: 125 °C (94%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.99 (m, 8H), 3.42 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.07 – 1.87 (m, 4H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 154.9, 149.5, 145.1, 144.4, 115.5, 107.9, 105.6, 56.4, 56.3, 46.0, 32.8, 29.7, 28.3.

3-(5-Bromopentil)-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinona, III-9.

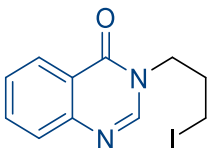


Sólido blanco, P.F.: 130 °C (95%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 8H), 3.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.87 (ddt, *J* = 27.0, 15.3, 7.1 Hz, 4H), 1.53 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 145.4, 138.3, 138.3, 135.0, 132.6, 123.7, 123.2, 47.0, 47.0, 33.3, 32.2, 28.5, 25.3, 17.4.

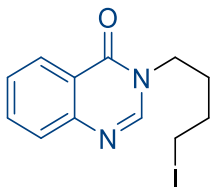
Metodología general para la síntesis de iodo derivados de quinazolinonas.

El bromuro fue convertido al yoduro usando yoduro de sodio (3.5 eq) en acetonitrilo (30 mL/g bromuro) a reflujo durante 24 hr. La disolución se vertió en agua y se extrajo con DCM. El extracto se lavó con disolución de sulfito de sodio saturado y agua; se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo fue purificado por cromatografía en columna hexano-acetato de etilo.

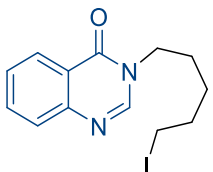
3-(3-Yodopropil)-4(3H)-quinazolinona, II-56. Sólido blanco, P.F.:



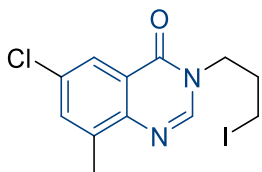
95 °C (92%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (dt, *J* = 14.5, 8.1 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.32 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 148.2, 146.6, 134.5, 127.6, 127.5, 126.7, 122.1, 47.5, 32.0, 2.1. DART *m/z* [M+1] 315.



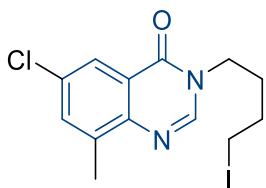
3-(4-Yodobutil)-4(3H)-quinazolinona, II-57. Sólido blanco, P.F.: 74 °C (93%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (td, $J = 7.9, 6.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.95 – 1.77 (m, 4H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 148.1, 146.4, 134.3, 127.5, 127.4, 126.7, 122.1, 45.8, 30.5, 30.3, 5.4. DART m/z [M+1] 329.



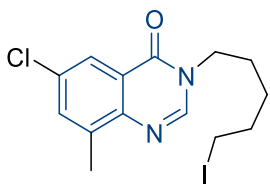
3-(5-Yodopentil)-4(3H)-quinazolinona, II-107. Sólido blanco, P.F.: 88 °C (95%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (td, $J = 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.66 (tt, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 3.95 (q, $J = 7.3, 6.7$ Hz, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 1.79 (dh, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 4H), 1.56 – 1.36 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 148.2, 146.5, 134.3, 127.5, 127.3, 126.7, 122.2, 46.8, 32.8, 28.3, 27.6, 6.4. DART m/z [M+1] 343.



6-Cloro-3-(3-yodopropil)-8-metil-4(3H)-quinazolinona, II-110. Sólido blanco, P.F.: 80 °C (95%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 8.07 (m, 2H), 7.55 (dq, $J = 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 145.5, 145.4, 138.4, 135.1, 132.7, 123.6, 123.1, 47.5, 31.9, 17.4, 2.2. DART m/z [M+1] 363.

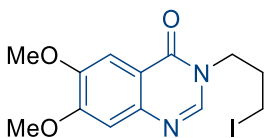


6-cloro-3-(4-yodobutil)-8-metil-4(3H)-quinazolinona, II-111. Sólido blanco, P.F.: 91 °C (94%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 – 8.05 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 4.00 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.89 (tt, $J = 6.6, 2.5$ Hz, 4H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 145.4, 145.3, 138.3, 135.0, 132.7, 123.7, 123.1, 45.9, 30.4, 30.3, 17.4, 5.3. DART m/z [M+1] 377.



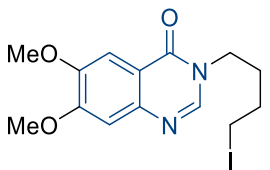
6-Cloro-3-(5-yodopentil)-8-metil-4(3H)-quinazolinona, II-

112. Sólido blanco, P.F.: 93 °C (96%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 – 8.06 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.94 – 1.74 (m, 4H), 1.59 – 1.42 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 145.4, 138.3, 138.3, 135.0, 132.6, 123.7, 123.2, 46.9, 32.8, 28.3, 27.6, 17.4, 6.3. *DART m/z* [M+1] 391.



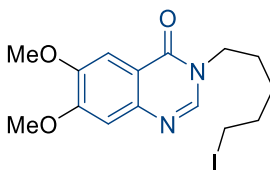
3-(3-Iodopropil)-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinona, II-117.

Sólido blanco, P.F.: 130 °C (96%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 155.0, 149.5, 145.3, 144.5, 115.5, 107.9, 105.5, 56.4, 56.4, 47.5, 32.1, 2.2. *DART m/z* [M+1] 375.



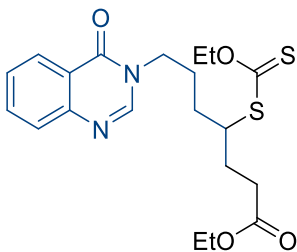
3-(4-yodobutil)-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinona, II-118.

Sólido blanco, P.F.: 135 °C (95%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.95 (m, 8H), 3.16 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.98 – 1.81 (m, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 154.9, 149.4, 145.1, 144.4, 115.5, 107.8, 105.5, 56.4, 56.4, 45.8, 30.5, 30.3, 5.5. *DART m/z* [M+1] 389.



3-(5-yodopentil)-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinona, II-119.

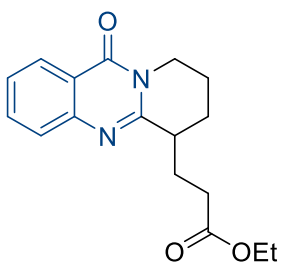
Sólido blanco, P.F.: 139 °C (95%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.99 (m, 8H), 3.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.85 (tt, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 4H), 1.56 – 1.44 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 154.9, 149.4, 145.3, 144.5, 115.6, 107.8, 105.6, 56.4, 56.4, 46.9, 32.9, 28.4, 27.6, 6.3. *DART m/z* [M+1] 403.



4-((Etoxicarbonotioil)tio)-7-(4-oxoquinazolin-3(4H)-

il)heptanoato de etilo, II-82. En un tubo para microondas se colocó el alqueno **II-71** (150 mg, 0.7 mmol) y el xantato **II-74** (218.7 mg, 1 mmol), disueltos en tolueno desgasificado (0.7 mL, 1M) y se selló el tubo. La reacción se realizó en un equipo de microondas y porciones de DLP

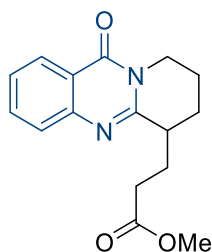
(1 eq) se inyectó al tubo cada 15 min durante 1 hr. Una vez terminada la reacción se evaporó el disolvente y se diluyó con acetonitrilo, se removió por filtración el precipitado blanco y el filtrado fue purificado por columna cromatografica obteniendo el xantato como un líquido amarillo (133 mg, 45%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.28 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.17 – 3.95 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 2.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.17 – 1.73 (m, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).



3-(11-Oxo-7,8,9,11-tetrahidro-6H-pirido[2,1-b]quinazolin-

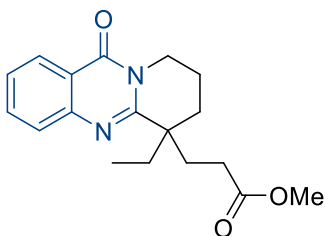
6-il)propanoato de etilo, II-80. En un tubo para microondas se colocó el xantato **II-82** (130 mg, 0.3 mmol) disuelto en tolueno desgasificado (1 mL, 3 mL/mmol) y se selló el tubo. La reacción se realizó en un equipo de microondas y porciones de DLP (1 eq) se inyectó al tubo cada 15 min

durante 1 hr. Una vez terminada la reacción, se evaporó el disolvente y se diluyó con acetonitrilo, se removió por filtración el precipitado blanco y el filtrado fue purificado por columna cromatografica obteniendo el compuesto como un sólido amarillo (58 mg, 63%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (ddd, *J* = 8.0, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.2, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 4.26 (dt, *J* = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 2.93 (dq, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 7.2, 6.8, 1.4 Hz, 2H), 2.52 – 2.36 (m, 1H), 2.19 – 1.91 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.37 – 1.14 (m, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 162.2, 157.0, 147.3, 134.1, 127.0, 126.7, 126.3, 120.3, 60.5, 41.6, 39.7, 32.2, 28.4, 25.2, 20.3, 14.3. EM calculado para C₁₇H₂₁N₂O₃: 301,15522 encontrado: 301.15512.



3-(11-Oxo-7,8,9,11-tetrahydro-6H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-yl)propanoato de metilo, II-83. En un tubo para microondas se colocó el alqueno **II-71** (120 mg, 0.56 mmol) y el xantato **II-65** (130 mg, 0.67 mmol) disueltos en tolueno desgasificado (1.7 mL, 3 mL/mmol) y se selló el tubo. La reacción se realizó en un equipo de microondas y porciones de DLP (1 eq) se inyectó al

tubo cada 15 min durante 1 hr. Una vez terminada la reacción se evaporó el disolvente y se diluyó con acetonitrilo, se removió por filtración el precipitado blanco y el filtrado fue purificado por columna cromatográfica obteniendo el producto como un sólido amarillo (109 mg, 68%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.29 (dt, $J = 14.1, 5.8$ Hz, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.93 (dq, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.61 (td, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 162.2, 156.9, 147.3, 134.1, 127.0, 126.7, 126.3, 120.4, 51.7, 41.5, 39.7, 31.9, 28.3, 25.2, 20.3. IR (película) ν_{max} cm^{-1} : 3060.82, 2923.13, 2853.58, 1732.78, 1665.88. $[\text{M}+1]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$: 287.13952, encontrado 287.13852.



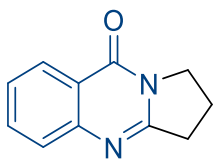
Leucomidina C, II-40. En un matraz de fondo redondo se añadió el alqueno **II-64** (50 mg, 0.2 mmol) y el xantato **II-65** (48 mg, 0.24 mmol) disueltos en 1,2-dicloroetano desgasificado (0.6 mL). La reacción se calentó a temperatura de reflujo y peróxido de dilauroilo (1.5 eq) se añadió en porciones cada hora durante 5 horas. La

mezcla de reacción se concentró y posteriormente se diluyó con acetonitrilo, el precipitado blanco se removió por filtración y se purificó por cromatografía flash (Hex-AcOEt, 6: 4) obteniendo el producto como un sólido amarillo (44 mg, 68%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (ddd, $J = 8.0, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.69 (tt, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 8.2, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.15 – 3.95 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.52 – 2.39 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 2.19 – 1.85 (m, 4H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$

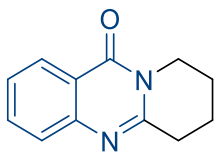
(75 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 162.8, 158.8, 147.3, 134.0, 127.2, 126.5, 126.2, 119.9, 51.7, 43.7, 43.7, 34.9, 33.2, 29.5, 28.8, 19.1, 8.6. IR (película) ν_{max} cm⁻¹: 3423.35, 2950.34, 2923.72, 2879.26, 1733.02, 1666.91. [M+1] calculado para C₁₈H₂₃N₂O₃: 315.17087, encontrado: 315.17077.

Metodología general para la adición oxidativa vía radicales libres.

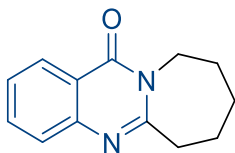
En un matraz de fondo redondo se disolvió el correspondiente derivado de yodo (1 eq) en clorobenceno desgasificado y se calentó a reflujo. Se añadió peróxido de dicumilo (1.5 eq) en porciones (0.3 eq/hr) bajo atmósfera de N₂ durante 7.5 hr. Después la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna hexano-acetato de etilo.



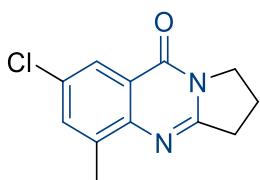
Deoxivasicinona, II-50. Sólido amarillo, P.F.: 110 °C (80%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.62 (m, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.29 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 159.6, 149.1, 134.1, 126.7, 126.2, 126.2, 120.4, 46.5, 32.4, 19.4. IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3047.41, 2959.93, 2922.16, 2852.58, 2852.58, 1667.48, 1609.36. [M+1] calculado para C₁₁H₁₁N₂O: 187.08714, encontrado: 187.08788.



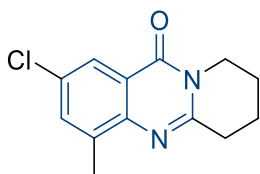
Mackinazolinona, II-51. Sólido amarillo, P.F.: 100 °C (83%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (ddt, *J* = 9.7, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.10 – 1.83 (m, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 162.3, 155.0, 147.4, 134.3, 126.7, 126.4, 126.2, 120.5, 42.5, 32.0, 22.2, 19.4. IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3372.62, 2947.59, 2873.59, 2873.59, 1653.16, 1564.26. [M+1] calculado para C₁₂H₁₃N₂O: 201.10279, encontrado: 201.10270.



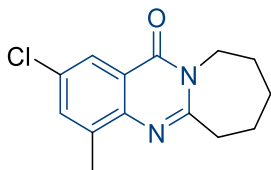
7,8,9,10-Tetrahydroazepino[2,1-*b*]-12(6*H*)-quinazolinona, II-108. Sólido amarillo, P.F.: 95 °C (79%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 – 8.23 (m, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.2, 7.7 Hz, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 159.8, 147.5, 134.3, 127.1, 126.9, 126.5, 120.3, 43.0, 37.8, 29.7, 28.2, 25.5. IR (película) ν_{max} cm⁻¹: 3541.84, 3066.56, 2924.07, 2854.26, 1667.33, 1591.97. [M+1] calculado para C₁₃H₁₅N₂O: 215.11844, encontrado: 215.11841.



7-Cloro-5-metil-2,3-dihidropirrolo[2,1-*b*]-9(1*H*)quinazolinona, II-113. Sólido amarillo, P.F.: 81 °C (89%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 158.6, 146.6, 137.6, 134.8, 131.3, 123.3, 121.5, 46.6, 32.7, 19.6, 17.7. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 3082.48, 2960.16, 2918.61, 1661.17, 1624.77. [M+1] calculado para C₁₂H₁₂ClN₂O: 235.06382, encontrado: 235.06408

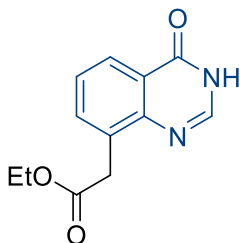


2-Cloro-4-metil-8,9-dihidro-6*H*-pirido[2,1-*b*]-11(7*H*)-quinazolinona, II-114. Sólido amarillo, P.F.: 84 °C (93%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.99 (dq, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 2H), 2.93 (td, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.16 – 1.68 (m, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 161.5, 153.9, 145.3, 137.4, 134.5, 130.8, 123.3, 121.2, 42.5, 32.2, 22.1, 19.4, 17.2. IR (ATR) ν_{max} : 3075.97, 2941.41, 2873.19, 1658.11, 1588.46. [M+1] calculado para C₁₃H₁₄ClN₂O: 249.07947, encontrado 249.07925



2-Cloro-4-metil-7,8,9,10-tetrahidroazepino[2,1-*b*]-12(6*H*)-quinazolinona, II-115. Sólido amarillo, P.F.: 89 °C (90%). ¹H-

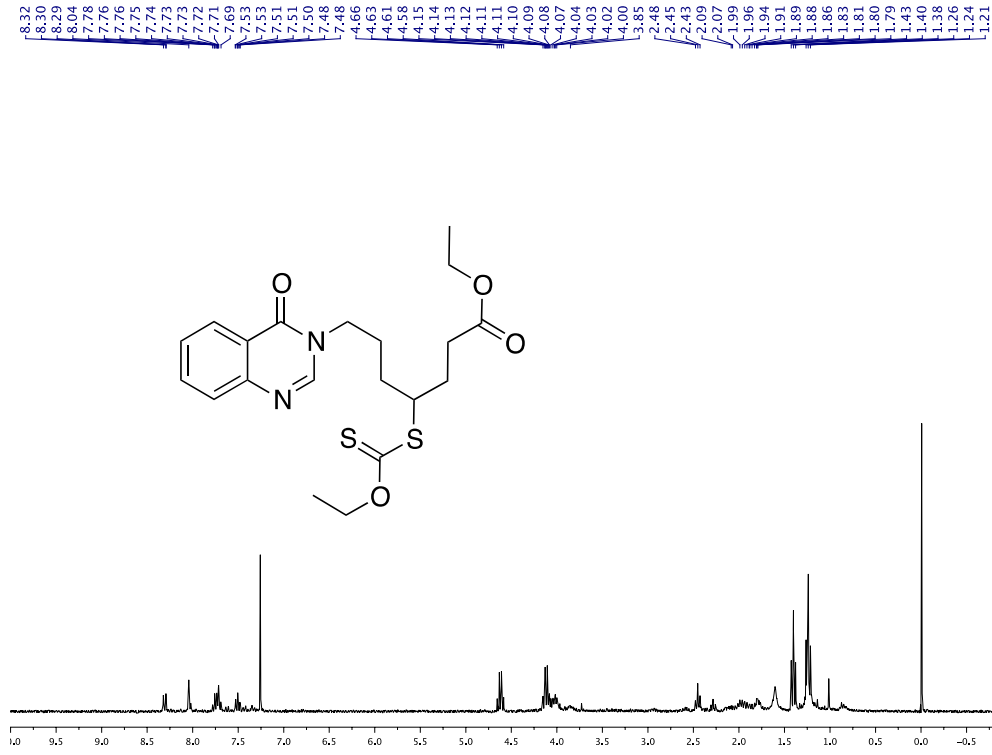
RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (p, *J* = 7.8 Hz, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 149.2, 144.8, 137.8, 134.7, 131.4, 124.5, 123.9, 43.2, 37.9, 31.8, 29.7, 28.2, 25.6. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 3410.34, 2920.52, 2854.02, 1653.03, 1593.58. [M+1] calculado para C₁₄H₁₆ClN₂O: 263.09512, encontrado: 263.09506.



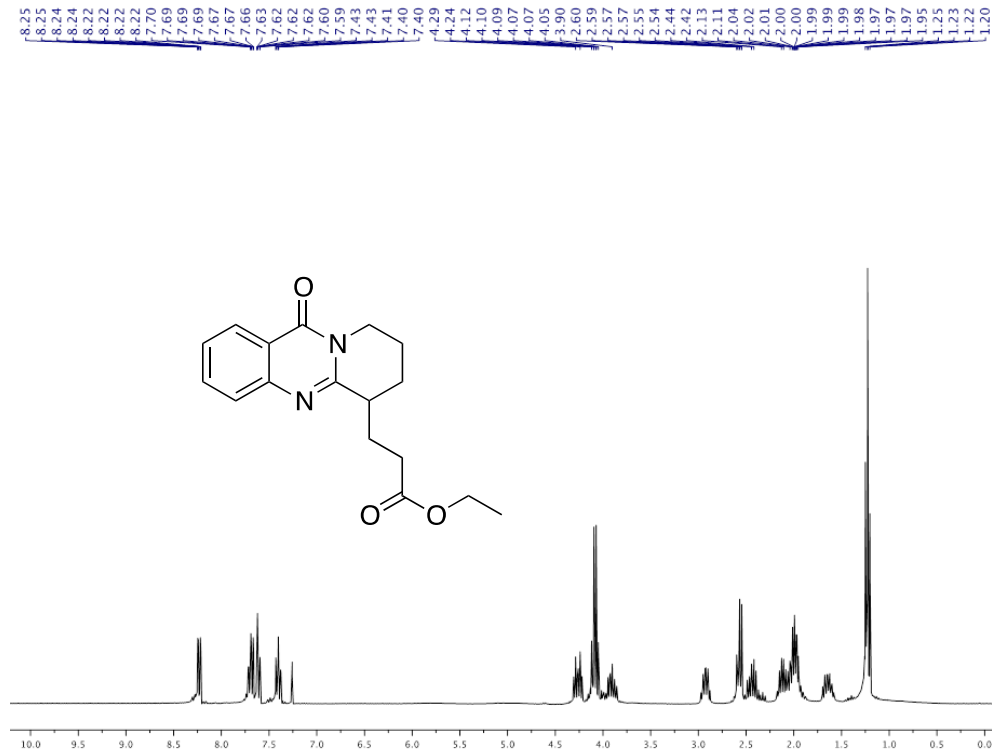
2-(4-Oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)acetato de etilo, II-130.

En un matraz de fondo redondo colocó 4(3*H*)-quinazolinona (150 mg, 1.02 mmol) y el xantato II-74 (277.8 mg, 1.33 mmol) disueltos en 1,2-dicloroetano desgasificado (2 mL). La reacción se calentó a temperatura de reflujo y peróxido de dilauroilo (1.3 eq) se añadió en porciones cada hora durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y posteriormente se diluyó con acetonitrilo, el precipitado blanco se removió por filtración y se purificó por cromatografía flash (Hex-AcOEt, 1:1). Sólido amarillo, P.F.: 111 °C (20%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.51 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 163.2, 147.6, 142.8, 136.2, 132.7, 127.1, 125.8, 122.8, 61.1, 36.8, 14.3. IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3168.01, 3029.86, 2922.04, 2852.82, 1728.62, 1676.85. [M+1] calculado para C₁₂H₁₃N₂O₃: 233.09262, encontrado 233.09211.

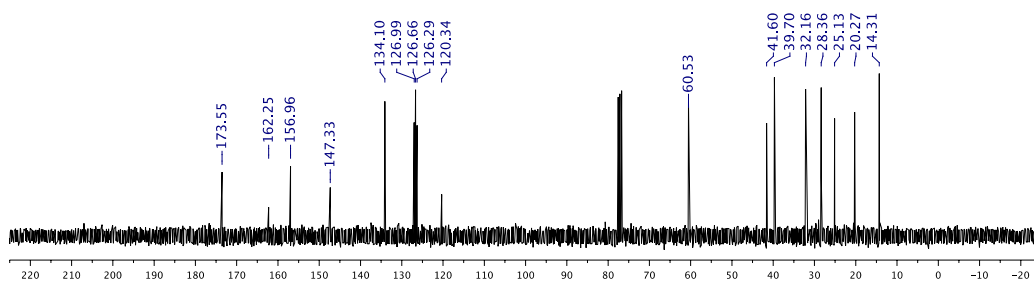
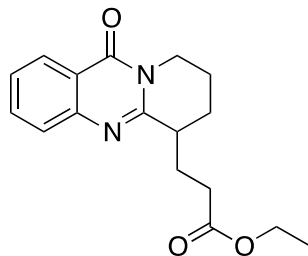
Anexos



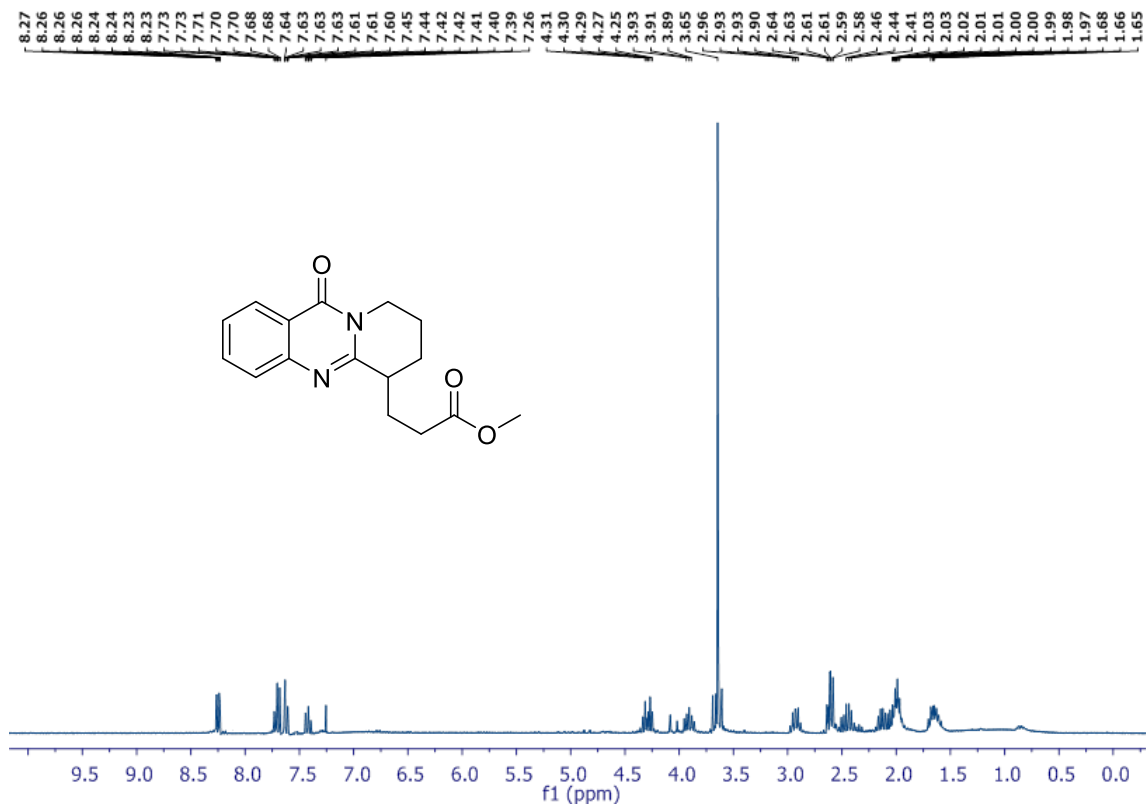
Espectro III-1. Espectro de ¹H RMN del compuesto II-82.



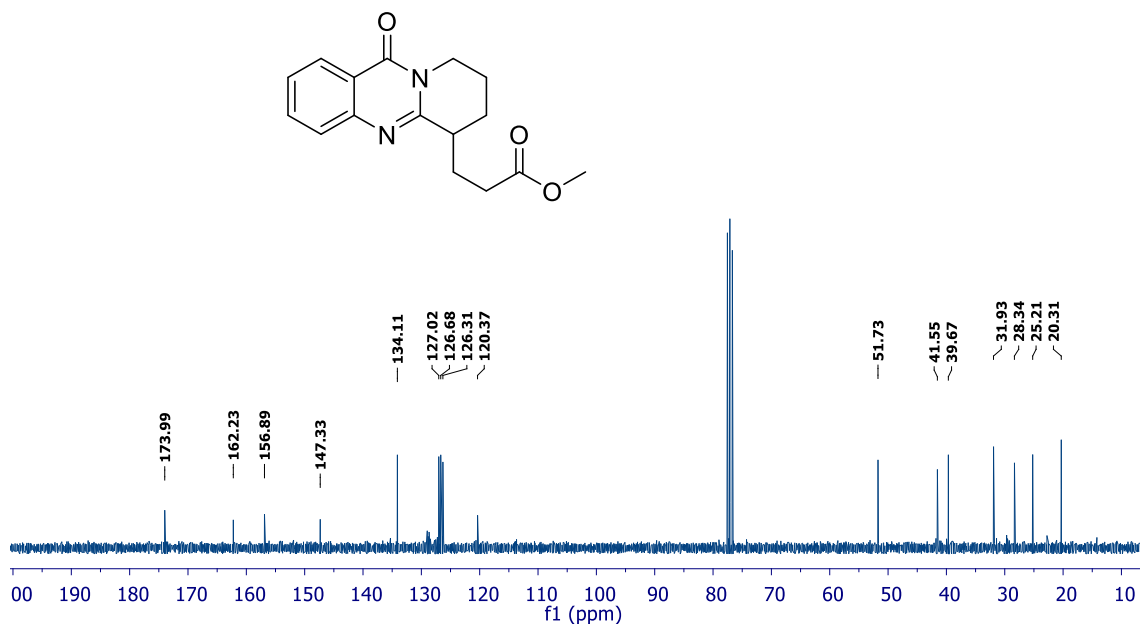
Espectro III-2. Espectro de ¹H RMN del compuesto II-80.



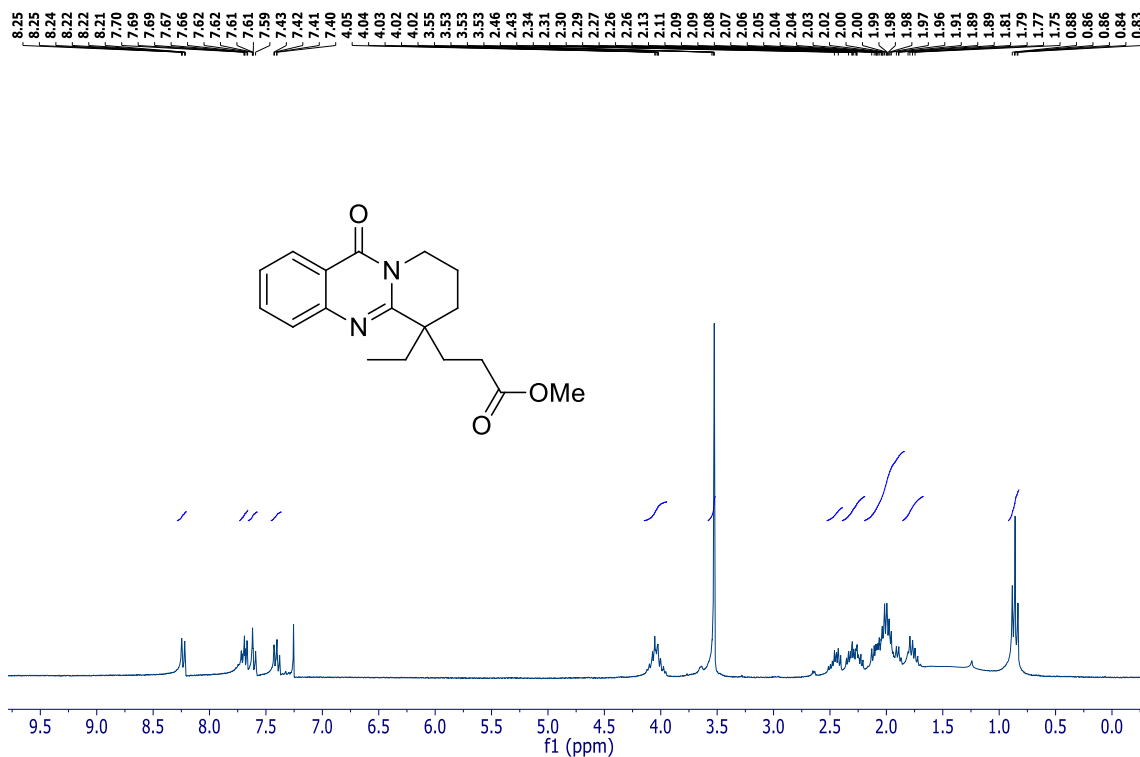
Espectro III-3. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto II-80.



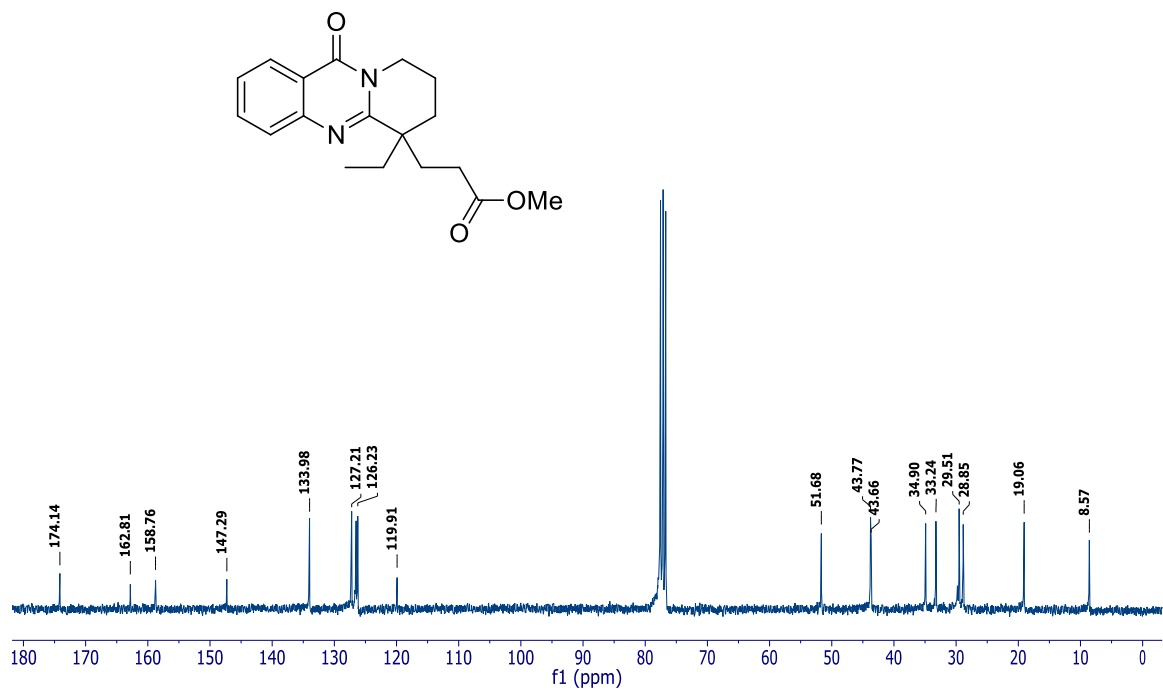
Espectro III-4. Espectro de ^1H RMN del compuesto II-83.



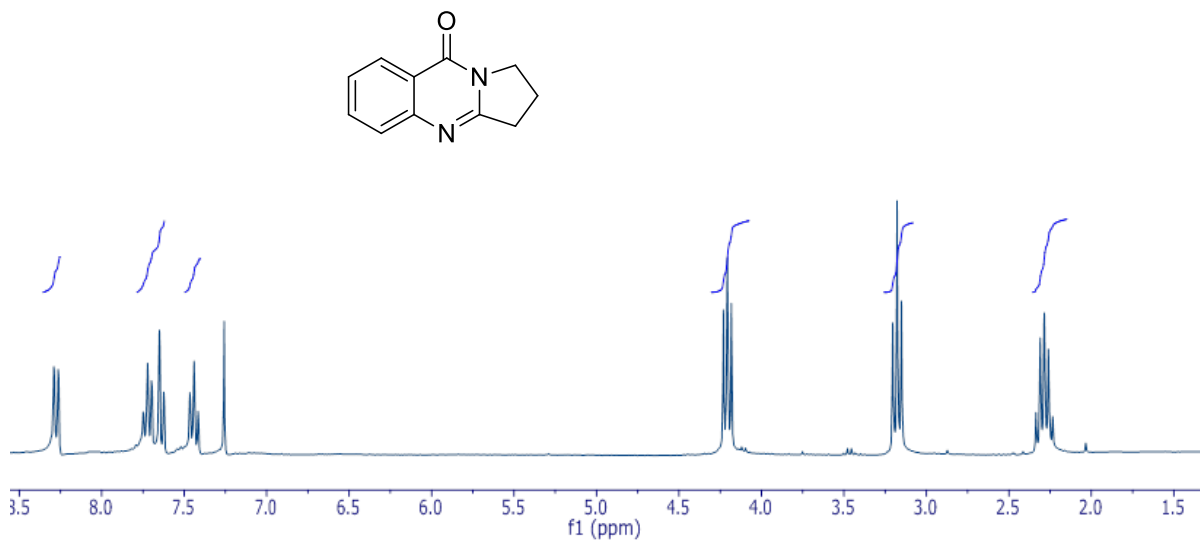
Espectro III-5. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto II-83.



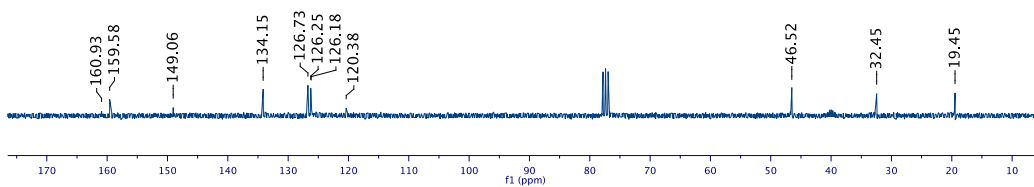
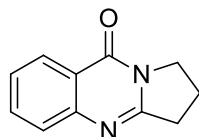
Espectro III-6. Espectro de ^1H RMN del compuesto II-40.



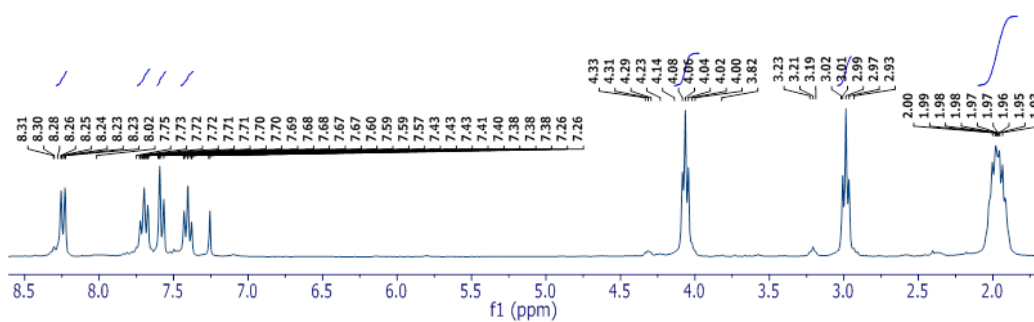
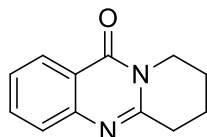
Espectro III-7. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto II-40.



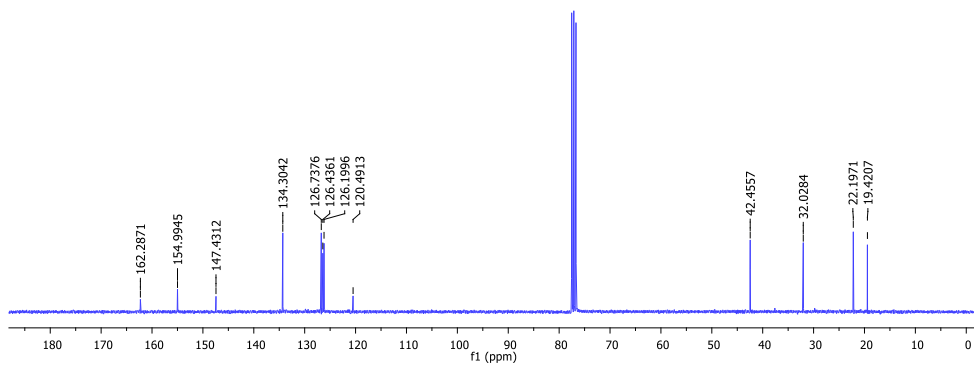
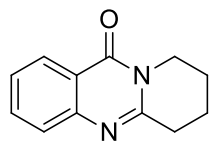
Espectro III-8. Espectro de ^1H RMN del compuesto II-50.



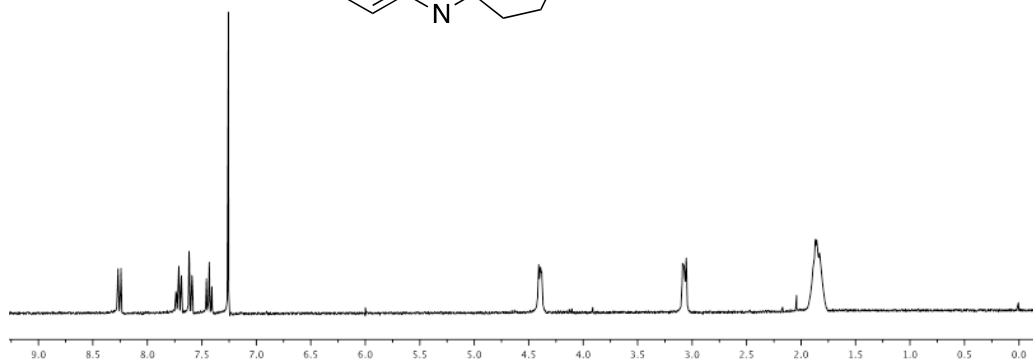
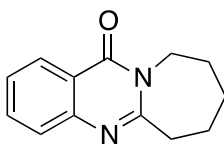
Espectro III-9. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **II-50**.



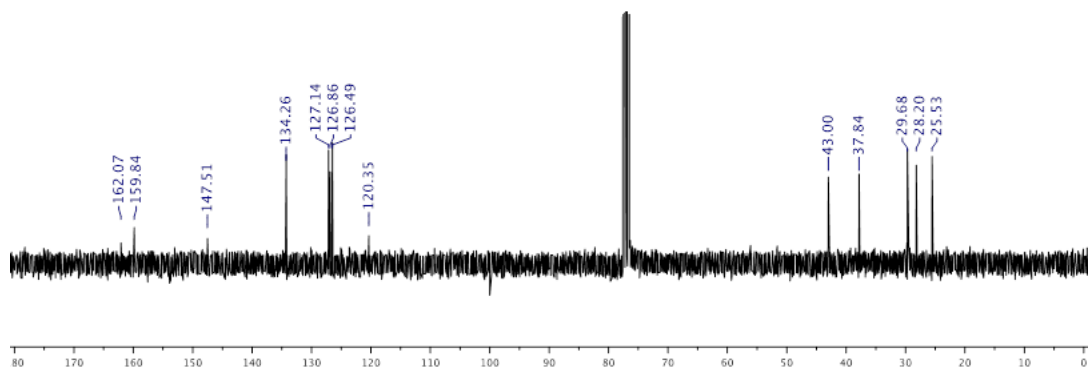
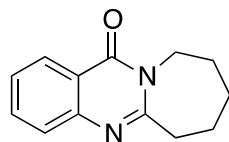
Espectro III-10. Espectro de ^1H RMN del compuesto **II-51**.



Espectro III-11. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **II-51**.

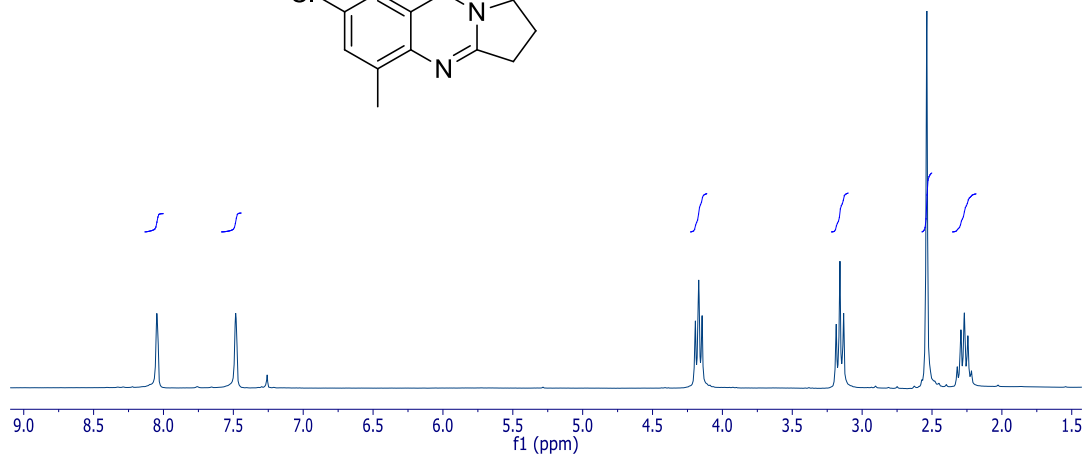
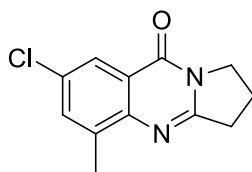


Espectro III-12. Espectro de ^1H RMN del compuesto **II-108**.

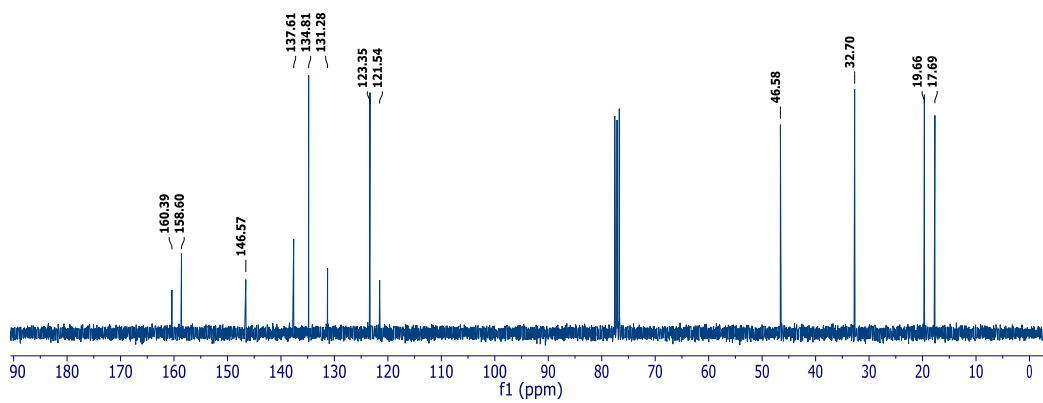
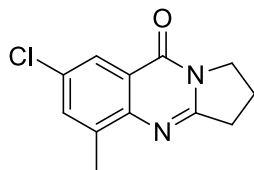


Espectro III-13. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **II-108**.

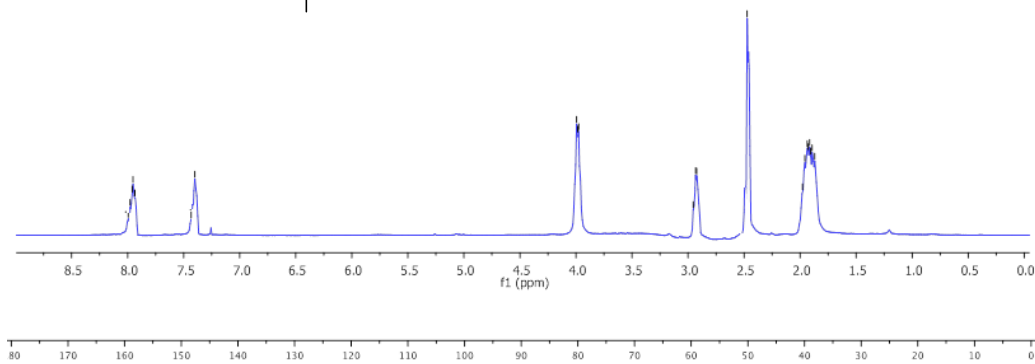
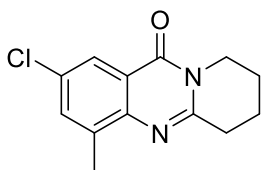
8.08
8.05
8.04
7.48
7.48
4.19
4.17
4.15
3.19
3.16
3.13
2.54
2.32
2.29
2.27
2.24
2.22



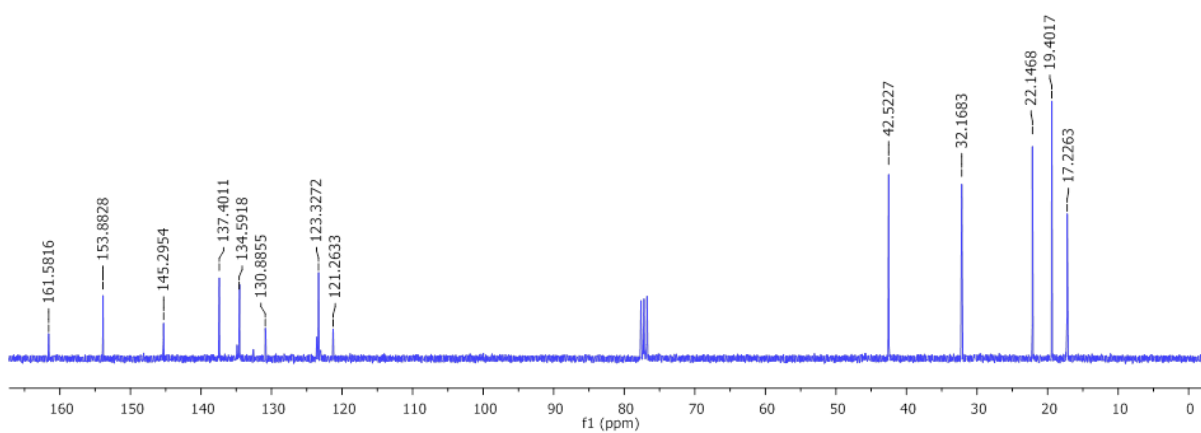
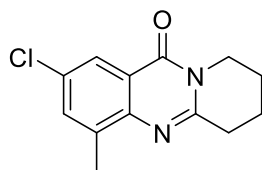
Espectro III-14. Espectro de ^1H RMN del compuesto **II-113**.



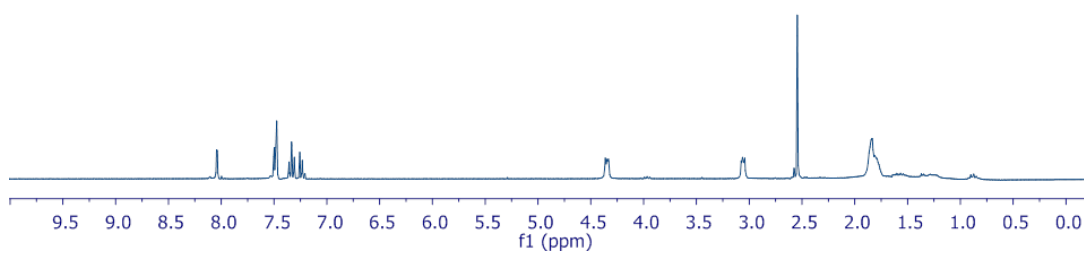
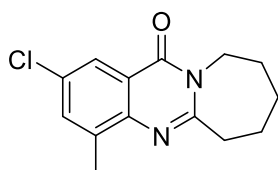
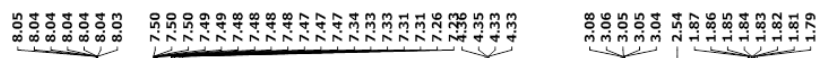
Espectro III-15. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto II-113.



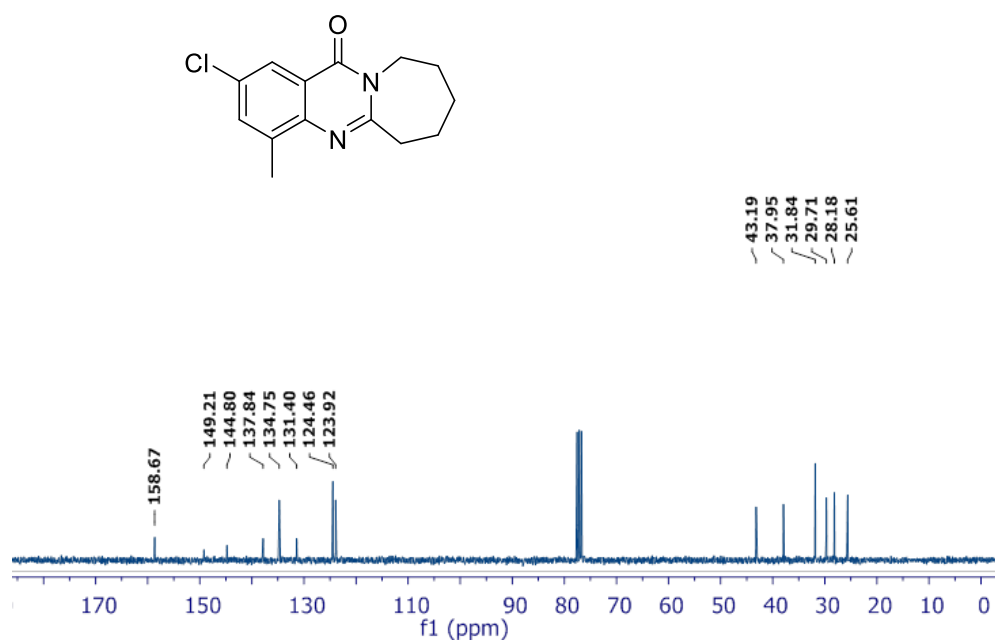
Espectro III-16. Espectro de ^1H RMN del compuesto II-114.



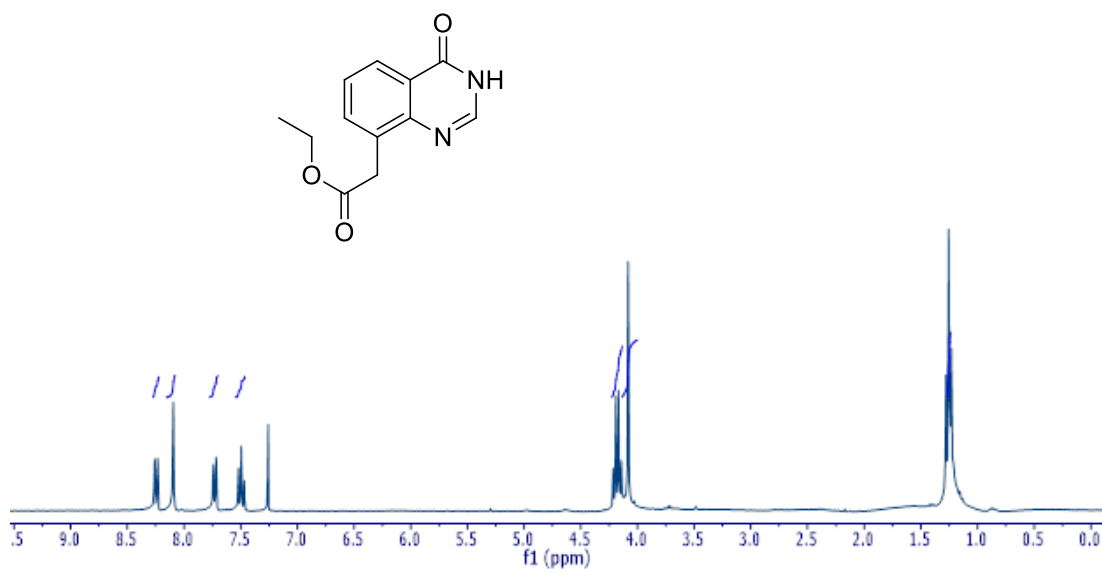
Espectro III-17. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto II-114.



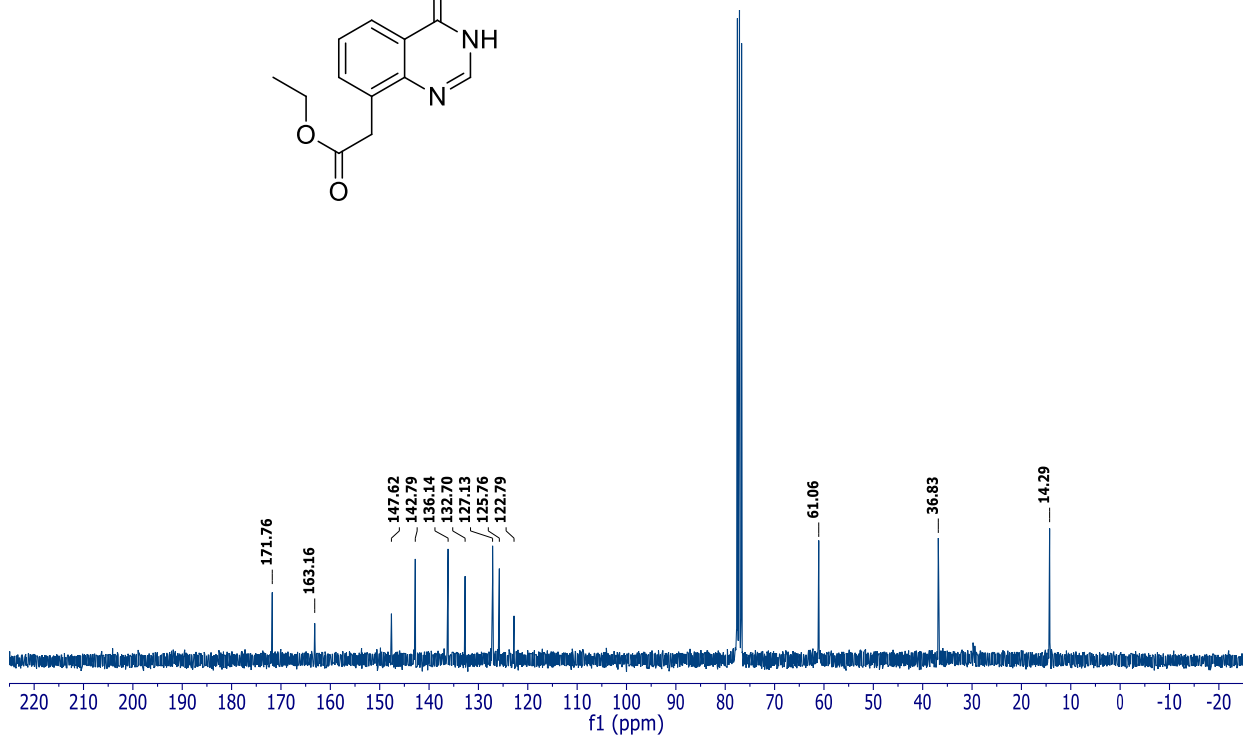
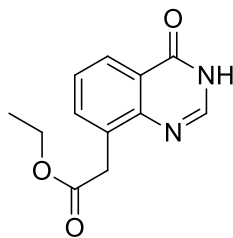
Espectro II-18. Espectro de ^1H RMN del compuesto II-115.



Espectro III-19. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto II-115.



Espectro III-20. Espectro de ^1H RMN del compuesto II-130.



Espectro III-21. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto II-130.