



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

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

**SÍNTESIS DE LA 8-METOXI-1-TETRALONA Y USO DE AMINONITRILOS PARA
LA OBTENCIÓN DE PIRIDINAS”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. NORMA CASTILLO RANGEL

Dr. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ
FACULTAD DE QUÍMICA



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.

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio 207 de la Coordinación de Posgrados de la Facultad de Química, bajo la dirección del Dr. J. Alfredo Vázquez Martínez, a quién agradezco sus enseñanzas y apoyo incondicional en el desarrollo de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de Posgrado y por el honor de ser parte de ella.

Al Dr. J. Alfredo Vázquez Martínez por ser mi maestro en la elaboración del presente trabajo, así como también por sus consejos, enseñanzas y su incondicional apoyo.

Al Consejo Nacional de la Ciencia y la Tecnología CONACyT por la beca otorgada durante la realización de mis estudios de posgrado (Número de becario 185500).

A los miembros del jurado: Dr. Rafael Castillo Bocanegra, Dr. Eduardo González Zamora, Dr. René Miranda Ruvalcaba, Dr. José Gustavo Ávila Zárraga y Dr. Fernando León Cedeño por las valiosas aportaciones y comentarios que ayudaron a mejorar la escritura de este trabajo.

Al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez quién formó parte del comité tutor del presente proyecto aportando grandes enseñanzas a mi formación profesional.

Al personal de la USAI Q. Marisela Gutiérrez Franco, M. en C. Rosa Isela del Villar, Q. Georgina Duarte y la Q.F.B. Margarita Guzmán, por la realización de los experimentos de espectroscopia y espectrometría.

A toda las personas que me acompañaron durante este proceso y me apoyaron en la culminación de este trabajo pero sobre todo para mi crecimiento personal y profesional.

...A todas aquellas personas que estuvieron presentes en esta etapa tan importante en mi vida, principalmente a mi familia y amigos, gracias por todo su apoyo

El trabajo desarrollado en esta tesis fue presentado en los siguientes congresos:

Síntesis de 8-metoxi-1-tetralona:

- ✓ Norma Castillo Rangel, Alfredo Vázquez; *Estudio sobre la síntesis de Nidemona*; QuimiUNAM, Ciudad Universitaria, D.F., México, Noviembre 2009.
- ✓ Norma Castillo Rangel, José Oscar H. Pérez Díaz, Alfredo Vázquez, *Síntesis selectiva y simple de la 8-metoxi-1-tetralona*; 30° Congreso Latinoamericano de Química, Cancún, Q. Roo, México, Octubre 2012.
- ✓ Norma Castillo Rangel, José Oscar H. Pérez Díaz, Alfredo Vázquez, *Nueva y rápida ruta sintética de la 8-metoxi-1-tetralona*; 48° Congreso Mexicano de Química, Guanajuato, Gto, México, Septiembre 2013.

Obtención de piridinas 2,6-disustituidas:

- ✓ Norma Castillo, Alfredo Vázquez; *Synthesis of 2,6-disubstituted Pyridines*; 23rd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry; Antwerp, Belgica, Septiembre 2008.
- ✓ Norma Castillo Rangel, Gustavo A. Titau Delgado, Alfredo Vázquez Martínez, *Síntesis de Piridinas 2,6-disustituidas*; 44° Congreso Mexicano de Química; Puebla Puebla, México, Septiembre 2009.
- ✓ Norma Castillo Rangel, Alfredo Vázquez; *Estudio sobre la síntesis de Piridinas 2,6-disustituidas*, QuimiUNAM, Ciudad Universitaria, D.F. México, Noviembre 2010.

Parte del trabajo realizado en esta tesis se describe en la siguiente publicación:

- ✓ Castillo-Rangel N., Pérez-Díaz J. O. H. and Vázquez A.* *Synthesis* **2016**, *48*, 2050.

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Lista de acrónimos	5

Primera parte

1. Antecedentes	
1.1. α -Tetralona	8
1.2. Importancia de las α -tetralonas	10
1.3. Síntesis reportadas de la 8-metoxi-1-tetralona	14
1.4. Reacciones clave en rutas de síntesis alternas para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona	
1.4.1 Síntesis de α -aminonitrilos	19
1.4.2 Reacciones de acoplamiento mediadas por paladio	21
2. Objetivo	24
3. Ruta de síntesis propuesta	24
4. Resultados y análisis	24
5. Conclusiones	50

Segunda parte

1. Antecedentes	
1.1. Piridinas	52
1.2. Importancia de las piridinas 2,6-disustituidas	53
1.3. Síntesis de piridinas 2,6-disustituidas	58
2. Objetivo	61

3. Estrategia de síntesis	61
4. Resultados y análisis	63
5. Conclusiones	74
6. Parte experimental	
6.1 Métodos generales	75
6.2 Datos espectroscópicos y equipos	76
6.3 Materiales y reactivos	76
6.4 Procedimientos experimentales y datos de caracterización	77
7. Publicación	

RESUMEN

En la actualidad, la síntesis química continúa siendo una actividad científica muy importante, debido a su estrecha relación con diversas áreas del conocimiento tales como la biología, la medicina y la ingeniería química de materiales. El continuo aislamiento de nuevos compuestos de origen natural con actividad biológica, sigue siendo de gran utilidad, ya que éstos son empleados en pruebas biológicas y/o farmacológicas para el tratamiento de enfermedades y que por su restringida disponibilidad en fuentes naturales requieren de una síntesis química eficiente, lo cual conlleva al desarrollo de nuevas metodologías para poder obtenerlos en mayor cantidad.

El esqueleto de las α -tetralonas se encuentra presente en varios productos de origen natural, los cuales han mostrado interesantes propiedades biológicas, además de ser empleadas como materias primas importantes en la síntesis de productos farmacéuticos y algunos de sus análogos. Debido a las limitadas y en algunos casos complicadas rutas existentes que permiten el acceso a estos importantes núcleos de forma eficiente, es primordial desarrollar metodologías alternas que en pocas etapas de síntesis se puedan obtener en una mayor cantidad.

En la primera parte de esta tesis se describe un procedimiento sintético sencillo y eficiente para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona, a partir de materias primas comerciales, basada en la ciclación de un éster metílico catalizado por el reactivo de Eaton o bien por ácidos de Lewis a través de una reacción intramolecular de Friedel-Crafts clásica en solo 5 etapas de reacción.

En la segunda parte se describe una metodología desarrollada para la obtención de piridinas disustituidas en las posiciones 2 y 6, a partir de compuestos 1,5-dicarbonílicos. Las piridinas 2,6-disustituidas son compuestos heterocíclicos que presentan aplicaciones importantes en el diseño de fármacos, además, su empleo como ligantes ha cobrado importancia actualmente.

La metodología desarrollada en este trabajo, permite preparar piridinas 2,6-disustituidas de manera sencilla usando materiales de partida accesibles, con rendimientos que van de moderados a buenos sin el empleo de metales, como Pd o Pt, que son los que usan con frecuencia en los métodos de síntesis conocidos, lo cual la hace un proceso atractivo y amigable con el medio ambiente.

ABSTRACT

Organic synthesis continues to be a fundamental scientific activity due to its close relation to other scientific disciplines such as biology, medicine and materials science. Currently, the isolation and characterization of new organic products of natural origin displaying diverse biological activities have become a significant activity for the investigation of new drugs candidates to treat diseases affecting humankind. Unfortunately, in most cases, these bioactive compounds are only available in small quantities from their source hampering the biological studies. Consequently, the development of new synthetic methodologies that provide sufficient amounts of material for biological studies plays a crucial role.

α -Tetralones are a family of organic compounds whose framework is present in several products of natural origin which show interesting biological properties and have been used for the synthesis of some drugs and their analogs. Although some procedures to prepare α -tetralones have been reported, some of them use cumbersome experimental conditions or proceed in low overall yields. Therefore a reproducible and scalable synthetic protocol to produce α -tetralones would be highly desirable.

In the first part of this thesis, an efficient, yet simple synthetic procedure to obtain 8-methoxy-1-tetralone from commercially available starting materials is described. The procedure relies on a Pd-mediated cross-coupling reaction between 3-iodoanisole and vinyl acetic acid, followed by an intramolecular Friedel-Crafts type cyclization using either Eaton's reagent or Lewis acids in five steps.

In the second part, a protocol to prepare 2,6-disubstituted pyridines with yields from modest to good from 1,5-dicarbonyl compounds is presented. 2,6-Disubstituted pyridines are heterocyclic compounds used for the synthesis of new drugs, as well as ligands for the design and synthesis of new catalysts based on Pd or Pt.

Thus, 1,5-dicarbonyl compounds were prepared by alkylation of α -aminonitriles, followed by acidic hydrolysis. 2,6-Disubstituted pyridines are heterocyclic compounds used in the design of new drugs as well as ligands for design and synthesis of new catalysts based on Pd or Pt.

LISTA DE ACRÓNIMOS

AcOH	ácido acético
AcO	acetato
Bn	bencilo
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
Bu ₄ NI	yoduro de tetra <i>n</i> -butilamonio
CaM	calmodulina
Cbz	benciloxicarbonilo
CC	cromatografía en columna
CCF	cromatografía en capa fina
COSY	correlation spectroscopy
d	señal doble
DA	dopamina
DCE	1,2-dicloroetano
DCP	peróxido de dicumilo
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMF	dimetilformamida
DOM	directed <i>ortho</i> metalation
EM	espectrometría de masas
EtOH	etanol
eq	equivalentes
HF	fluoruro de hidrógeno
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
LDA	diisopropilamiduro de litio
LiHMDS	hexametildisilasuro de litio
<i>m/z</i>	relación masa/carga
MAO	mono amina oxidasa
MeCN	acetonitrilo

MeOH	metanol
MHz	megahertz
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ph	fenilo
PPA	ácido polifosfórico
PPE	éster polifosfato
ppm	partes por millón
<i>n</i> -PrOH	<i>n</i> -propanol
Py	piridina
Pyr	pirrol
R_f	frente de referencia
RMN	resonancia magnética nuclear
Tf	triflato (trifluorometansulfonilo)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCI	cloruro de trimetilsilano
TMSCN	cianuro de trimetilsilano
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
δ	desplazamiento químico

PRIMERA PARTE

1 ANTECEDENTES

1.1. α -Tetralona

La 1-tetralona o α -tetralona (**1**, Figura 1) y sus derivados son importantes intermediarios en la preparación de fármacos. En la literatura se encuentran descritos varios ejemplos, uno de ellos es el antidepresivo sertralina¹ (**2**), el cual es importante porque recaptura selectivamente serotonina y es ampliamente utilizado para el tratamiento de la depresión y otros trastornos relacionados con la ansiedad; durante su síntesis fue necesario preparar un derivado de la α -tetralona (**1**), de igual forma, para llevar a cabo la síntesis del antidepresivo ABT-200 **3**² a gran escala con reactivos menos tóxicos, fue necesario usar una tetralona similar a **1**. También se pueden encontrar productos de origen natural, por ejemplo, las aristelegonas A-D **4**³ y las daldinonas A y B⁴ **5** (Figura 1), que fueron preparadas usando un análogo de la α -tetralona **1** en la ruta de síntesis destacando la importancia que tiene **1** y sus análogos como precursores de productos de origen natural.

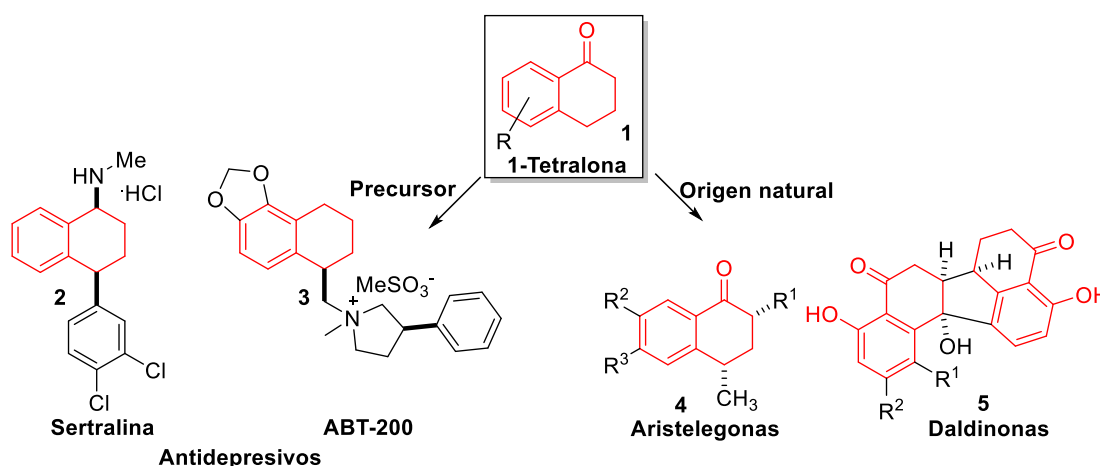


Figura 1. Compuestos que contienen en su estructura el esqueleto de 1-tetralona.

Uno de los métodos más importantes para preparar las α -tetralonas es por medio de una reacción intramolecular de Friedel-Crafts,⁵ el cual es, uno de los más importantes métodos para obtener cetonas aromáticas.

¹ Vukics, K.; Fodor, T.; Fischer, J.; Fellegvári, I.; Lévai, S. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 82.

² Deshpande, M. N.; Cain, M. H.; Patel, S. R.; Singan, P. R.; Brown, D.; Gupta, A.; Barkalow, J.; Callen, G.; Patel,

² Deshpande, M. N.; Cain, M. H.; Patel, S. R.; Singan, P. R.; Brown, D.; Gupta, A.; Barkalow, J.; Callen, G.; Patel, K.; Koops, R.; Chorghade, M.; Foote, H.; Pariza, R. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 351.

³ Wu, T. S.; Tsai, Y. L.; Damu, A. G.; Kuo, P. C. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1522.

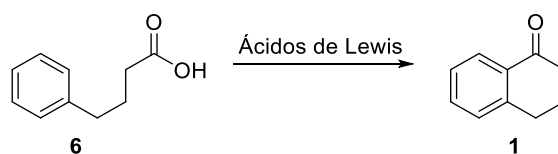
⁴ Quang, D. N.; Hashimoto, T.; Tanaka, M.; Baumgartner, M.; Stadler, M.; Asakawa, Y. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1869.

⁵ Kawamura M.; Cui D. M.; Hayashi T. Shimada S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7715.

En general este método usa anhídridos de ácido o cloruros de ácido como agentes acilantes y cantidades estequiométricas, o un exceso de promotores como AlCl_3 o HF , en procesos poco seguros y nada amigables con el medio ambiente.

El uso directo de ácidos carboxílicos, como precursores de anhídridos y cloruros de ácido, como agentes acilantes con una cantidad catalítica de promotores reutilizables que producen agua como único subproducto para llevar a cabo estas reacciones, son una alternativa limpia a la reacción de Friedel-Crafts convencional. Los promotores que se han utilizado incluyen zeolitas,^{6a} sales heteropoliatómicas,^{6b} arcillas^{6c} y ácidos de Lewis,^{6d} sin embargo, la eficiencia catalítica y/o el conjunto de los sustratos a los que pueden ser aplicables son muy limitados.

Un método para preparar α -tetralonas similares a **1** es vía una reacción intramolecular de Friedel-Crafts de ácidos 4-arylbutíricos **6** o los correspondientes cloruros de ácido (Esquema 1).



Esquema 1. Obtención de 1-tetralonas a través de una acilación de Friedel-Crafts catalizada por ácidos de Lewis.

La ciclación directa se realiza empleando un exceso de ácidos próticos, los cuales incluso actúan como disolventes, como por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico (PPA), éster polifosfato (PPE), $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ y HF , formando una gran cantidad de residuos ácidos después de la reacción. El uso de ácidos de Lewis tales como $\text{Bi}(\text{NTf}_2)_3$ y $\text{M}(\text{OTf})_3$, donde M puede ser Bi, Ga, In y otros metales de tierras raras, catalizan de forma eficiente la ciclación de los ácidos 4-arylbutíricos o los cloruros de ácido correspondientes. Aun así, en algunos sustratos los rendimientos son muy bajos o solo se obtienen trazas de la α -tetralona.⁷

⁶ a) Pandey, A. K.; Singh, A. P., *Catal. Lett.* **1997**, *44*, 129. b) Kaur, J.; Kozhevnikov, I. V. *Chem. Commun.* **2002**, 2508. c) Chiche, B.; Finiels, A.; Gauthier, C.; Geneste P.; Graille J.; Pioch D. *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 229. d) Kobayashi S.; Moriwaki M.; Hachiya I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4183.

⁷ Cui D.M.; Kawamura M.; Shimada S.; Hayashi T.; Tanaka M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4007.

1.2. Importancia de las α -tetralonas

El esqueleto de las α -tetralonas **7-9**, mostradas en la Figura 2, están presentes en varios productos de origen natural y se han empleado como materias primas en el desarrollo de fármacos y algunos de sus análogos,^{1,3} los cuales muestran una amplia variedad de actividades biológicas importantes.^{4,8} La sertralina¹ **2** y el ABT-200² **3** (Figura 1) son compuestos utilizados como antidepresivos y son derivados del núcleo de α -tetralona.

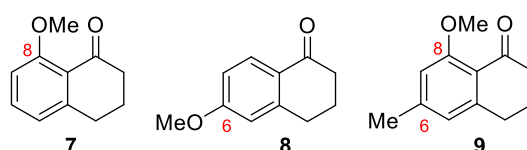


Figura 2. Estructuras de α -tetralonas en productos naturales.

Otro ejemplo de la amplia distribución de los derivados de la α -tetralona es el compuesto ARQ-501, la versión sintética del agente anticancerígeno β -lapachona **10**, actualmente en ensayos clínicos en fase II (Figura 3).⁹ La síntesis de este compuesto es importante, ya que su metabolismo en las células rojas es un área poco estudiada. Los metabolitos derivados de la apertura oxidativa del anillo de ciclohexanona del esqueleto de la tetralona en el ARQ-501 **10**, ofrece una oportunidad para estudiar estos procesos metabólicos.

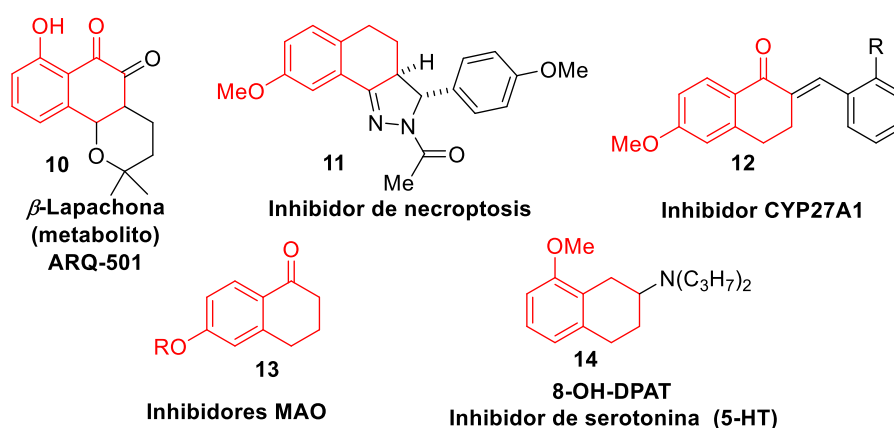


Figura 3. Compuestos con actividad biológica que derivan de la α -tetralona.

⁸ Hussein, A. A.; Bozzi, B.; Correa, M.; Capson, T. L.; Kursar, T. A.; Coley, P-D.; Solis, P-N.; Gupta, M. P. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 858.

⁹ Yang, R. V.; Kizer, D.; Wu, H.; Volckova, E.; Miao, X. S.; Ali, S. M.; Tandom, M.; Savage, R. E.; Chan, T. C. K.; Ashwell, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5635.

La necroptosis es un mecanismo de la muerte celular programada que depende de caspasas, similar a la apoptosis o muerte celular programada, que puede ser inducida en múltiples tipos de células y que se caracteriza por su apariencia morfológica parecida a la necrosis. Debido a esto, la preparación de inhibidores de necroptosis como el compuesto **11**¹⁰ (Figura 3) donde se puede observar que en su estructura se encuentra el esqueleto derivado de una α -tetralona, es importante.

Otra aplicación interesante de compuestos que contienen en su estructura el esqueleto de α -tetralonas, es la síntesis de algunos inhibidores de la citocromo P450 oxidasa, CYP27A1 **12** (Figura 3, esteroil 27-hidroxilasa), empleado en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D.¹¹

También se ha descrito la evaluación de diferentes α -tetralonas como inhibidores de la mono-amina oxidasa (MAO) **13**¹² (Figura 3) la cual se encuentra en las membranas externas de las mitocondrias y cataliza la oxidación del C- α al grupo amino en neurotransmisores del cerebro y los tejidos periféricos. Debido a que las MAO's modulan los niveles de señales clave de las moléculas, los inhibidores de estas enzimas se han desarrollado como fármacos para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos y trastornos neurodegenerativos, tales como la depresión y la enfermedad de Parkinson.

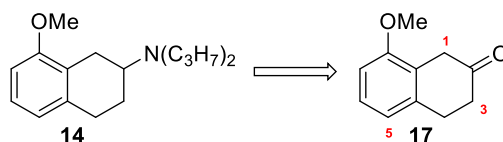
El receptor de serotonina 5-HT¹³ está involucrado en varios mecanismos de regulación del sistema nervioso central, por ello es importante la síntesis de compuestos estructuralmente similares al 8-OH-DPAT **14** se ha llevado a cabo. Este tipo de compuestos similares a **14**, han recibido especial atención debido al interés clínico como potenciales ansiolíticos, su síntesis se realizó a partir de la 8-metoxi-2-tetralona **17** (Esquema 2).

¹⁰ Jagtap, P.G.; Degterev, A.; Choi, S.; Keys, H.; Yuan, J.; Cuny, G. D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1886.

¹¹ Aboraia, A. S.; Makowski, B.; Bahja, A.; Prosser, D.; Brancala, A.; Jones, G.; Simons, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4427.

¹² Legoabe, L. J.; Petzer, A.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2758.

¹³ a) Lee, S.; Frescas, S.; Nichols, D. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2775. b) Langlois, M; Gaudy, F. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1723.



Esquema 2. Síntesis de inhibidores del receptor de serotonina 5-HT.

La introducción de sustituyentes en las posiciones C-1 y C-3 condujo a establecer reglas de estereoselectividad para el reconocimiento molecular del receptor de la serotonina 5-HT. Posteriormente se observó que un átomo de flúor en la posición C-5 llevó a un compuesto con propiedades antagonistas.¹⁴ Sin embargo, un método sintético para preparar fácilmente este tipo de compuestos, es a partir de la 8-metoxi-2-tetralona (**17**); una materia prima generalmente usada, la cual no es comercialmente disponible y se desarrolló la primer ruta sintética para la obtención de **17** (Esquema 2).

Los productos naturales que presentan carbonos espiro, por ejemplo la estructura binaftoespirocetal de la espiroxina C **15C** y la nidemona **16** han llamado la atención debido a la actividad biológica que presentan cuyos esqueletos se muestran en la Figura 4.

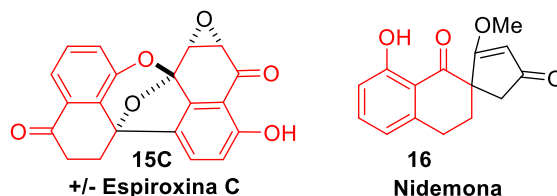


Figura 4. Compuestos espiro derivados de α -Tetralona.

Por ejemplo, las espiroxinas A-E **15C** (Figura 5)¹⁵ fueron aisladas de una cepa fúngica marina, donde la espiroxina A fue el principal componente del cultivo, también fue el compuesto que mostró mayor actividad antibacteriana frente a bacterias *Gram*-positivas, además de actividad antitumoral frente al carcinoma de ovario en ratones. Se han reportado síntesis de estructuras similares a la de las espiroxinas, por ejemplo las preussomerinas **18**¹⁶ mostradas en la Figura 5.

¹⁴ Hilver, S. E.; Björk, L.; Li Y. L.; Svensson, B.; Ross, S.; Andén, N. E.; Hacksell, U. *Med. Chem.* **1990**, *33*, 262.

¹⁵ Miyashita, K.; Sakai, T.; Imanishi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2683.

¹⁶ Singh, S. B.; Zink, D. L.; Liesch, J. M.; Ball, R. G.; Goetz, M. A.; Bolessa, E. A.; Giacobbe, R. A.; Silverman, K. C.; Bills, G. F.; Pelaez, F.; Cascales, C.; Gibbs, J. B.; Lingham, R. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6296.

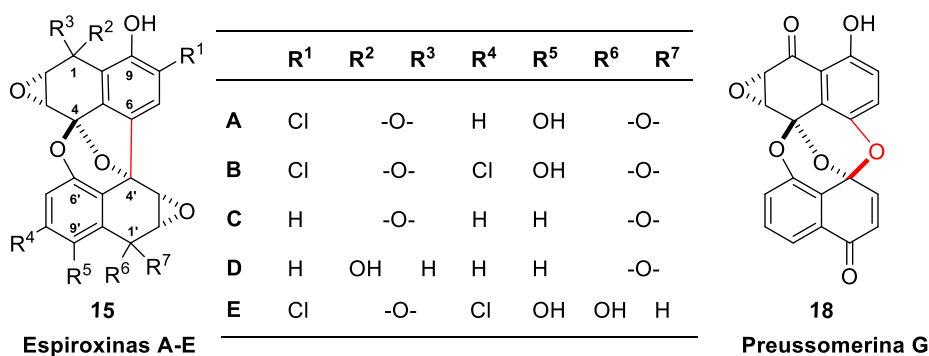


Figura 5. Estructuras de las espiroxinas A-E **15** y preussomerina G **18**.

Sin embargo, las espiroxinas requieren la formación de un enlace C-C (C6-C4') adicional, por lo que, es necesario modificar la ruta de síntesis para su obtención. La síntesis de la (\pm)-espiroxina C fue reportada por Imaneshi *et al.*¹⁵ Específicamente, para la síntesis de este compuesto fue usada la tetralona **7**.

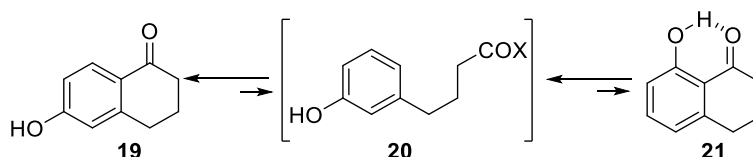
Además, el núcleo de la α -tetralona **7** se encuentra en la estructura propuesta para la nidemona (**16**, Figura 4), un producto de origen natural el cual ha sido evaluado como inhibidor de la proteína calmodulina (CaM), la cual es una proteína que se une a iones Ca^{2+} y está involucrada en varias funciones celulares a través de la regulación de enzimas dependientes de CaM.¹⁷ La nidemona (**16**) es un compuesto espiro aislado por Mata *et al.*¹⁷ de extractos de la planta *nidema boothii*, cuyo esqueleto carbocíclico consta de tres anillos; un fenol fusionado a C-2 del núcleo de tetralona y una ciclopentenona en el C-2 del esqueleto de tetralona que forma un compuesto espiro. La configuración absoluta propuesta para C-2 es (S); sin embargo, se requieren más estudios para establecer sin ambigüedad la estereoquímica de este centro estereogénico.

Debido a que el esqueleto de la tetralona **7** se encuentra en varios productos de origen natural con prometedora actividad biológica y que puede ser usado como precursor de estas moléculas con posible aplicación farmacéutica y que actualmente no son comerciales, se considera importante desarrollar una metodología que permita su preparación eficiente ya que las cantidades en las que se encuentran en su fuente natural son muy pequeñas.

¹⁷ Romero, Y. H.; Rojas, J. I.; Castillo, R.; Rojas, A.; Mata, R. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 160.

1.3. Síntesis reportadas de 8-metoxi-1-tetralona (7)

Si bien la 8-metoxi-1-tetralona (7) es una estructura sencilla, su síntesis es compleja. Petrič¹⁸ reportó la existencia de un equilibrio entre la 6-hidroxi-1-tetralona **19** y la 8-hidroxi-1-tetralona **21**, el cual se muestra en el Esquema 3, donde una transacilación intramolecular permite la obtención de la 8-hidroxi-1-tetralona **19** en mayor proporción que **21**.



Esquema 3. Equilibrio entre la 6-hidroxi-1-tetralona y la 8-hidroxi-1-tetralona.

Posteriormente, estudios computacionales estimaron que las 5-, 6-, 7-metoxi-1-tetralonas son energéticamente favorecidas por 20-40 KJ mol⁻¹ sobre la 8-metoxi-1-tetralona **7**, demostrando nuevamente que la síntesis de **7** es complicada. En consecuencia, se ha propuesto que la baja disponibilidad de **7** se debe a requerimientos estéricos y electrónicos como resultado de las repulsiones entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y el relativamente voluminoso sustituyente OCH₃.¹⁹ Existen diferentes rutas sintéticas que han sido reportadas para el núcleo de la 1-tetralona **7**, sin embargo, estas proceden con eficiencia aceptable. Algunas etapas de reacción se dan bajo condiciones severas y/o en varios pasos sintéticos a partir de materias primas comerciales.

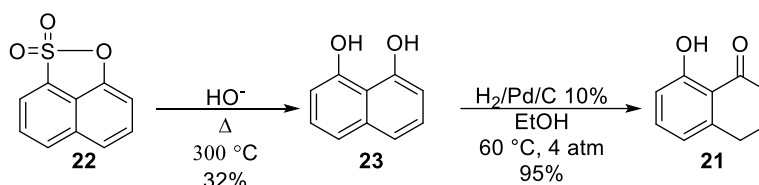
La 8-hidroxi-1-tetralona **21** ha sido sintetizada mediante la hidrogenación del 1,8-dihidroxi-naftaleno **23**, el cual fue preparado por la fusión alcalina del 8-hidroxi-naftalen-1-sulfonato **22**²⁰ con KOH proporcionando un rendimiento del 32% (Esquema 4). La eficacia del método para obtener la tetralona **7**, depende del catalizador y las condiciones usadas para su reducción. Kaye y Matthews²¹ obtuvieron la hidroxitetralona **21** con un 95% de rendimiento usando H₂ a 4 atm de presión en Pd/C (Esquema 4).

¹⁸ Kozelj, M.; Petrič, A. *Synlett*, **2007**, 1699.

¹⁹ Matos, M. A. R.; Sousa, C. C. S.; Morais, V. M. F. *J. Chem. Thermodyn.* **2009**, *41*, 69.

²⁰ Bender, M. L.; Lawlor, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3010.

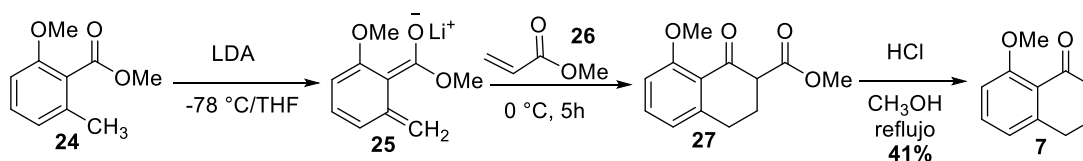
²¹ Kaye, I. A.; Matthews, R. S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (2), 325



Esquema 4. Síntesis de la 8-hidroxi-1-tetralona **21** a partir del 1,8-dinaftol **23**.

Aun cuando el rendimiento de esta reacción es bueno, la obtención del sulfonato **22** es complicada y las condiciones de alta presión requeridas para la obtención de la tetralona **21** son drásticas.

Posteriormente, Thebtaranonth *et al.*²² reportaron que al formar el anión **25** con LDA a partir del éster metílico aromático **24**, seguido de la anillación con el acrilato de metilo **26** obtuvieron la tetralona **27**, la cual después de una descarboxilación, permitió obtener la tetralona **7** con un 41% de rendimiento (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona **7** vía la formación del anión **24**.

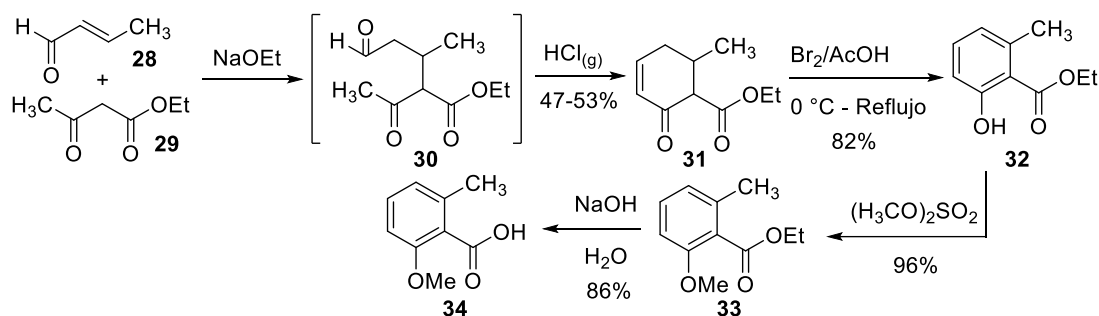
Esta ruta describe la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona **7** por medio de una reacción de condensación *tándem* Michael-Dieckmann de una forma ingeniosa; no obstante, el procedimiento tiene algunos inconvenientes. Por ejemplo, el acrilato de metilo **26** aceptor de Michael se polimeriza fácilmente, por lo cual se debe purificar antes de ser utilizado; el trabajo de reacción no es del todo sencillo; ninguno de los productos intermediarios fueron caracterizados y el éster metílico aromático **24** que es la materia prima, no es comercial y tiene que ser preparado como se describe a continuación.

El ácido 2-metoxi-6-metilbenzoico (**34**) precursor de **24** fue preparado por Hauser y Pogany²³ mediante un procedimiento en 5 etapas con un rendimiento global del 36%.

²² Tarnchompoo, B.; Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y. *Synthesis* **1986**, 9, 785.

²³ Hauser, F. M.; Pogany, S. A. *Synthesis* **1980**, 814.

La secuencia de reacciones involucra la adición conjugada de acetoacetato de etilo (**29**) sobre crotonaldehído (**28**) para producir el intermediario ceto-aldehído **30**. Posteriormente, una ciclación intramolecular vía una condensación aldólica de **30** catalizada por $\text{HCl}_{(g)}$ conduce a la ciclohexenona **31**. La aromatización vía adición-eliminación de bromo produce el fenol **32**, seguido de la metilación del OH y la hidrólisis del éster etílico para obtener el ácido carboxílico **34** (Esquema 6).

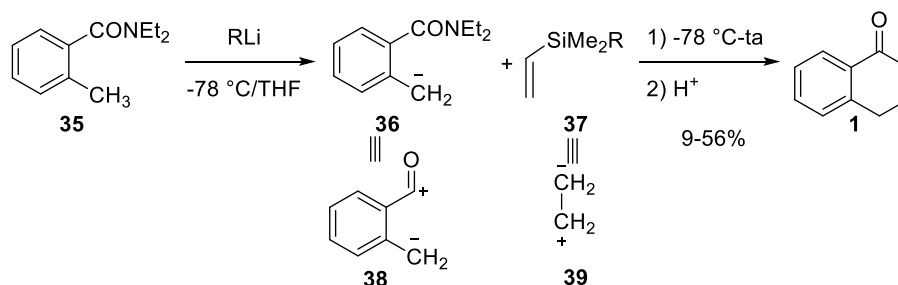


Esquema 6. Síntesis del ácido 2-metoxi-6-metilbenzoico (**34**).

Como se puede observar, la síntesis de **34** requiere varias etapas de reacción. La reacción de condensación aldólica intramolecular procede con un bajo rendimiento, sobre todo porque se forman varios subproductos. Adicionalmente, el manejo de $\text{HCl}_{(g)}$, impone ciertas restricciones experimentales. Aunado a esto, es difícil el paso de purificación de la ciclohexenona **31** en esta ruta de síntesis.

Watanabe y colaboradores²⁴ reportaron la síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona **7** vía la metalación *orto*-dirigida (*Directed Ortho Metalation*, DOM por sus siglas en inglés). La adición del compuesto metalado sobre el vinilsilano **37** genera un carbanión α al silicio estabilizado, el cual permite la reacción de sustitución para formar la α -tetralona **1** con rendimientos del 9 al 56% dependiendo de la naturaleza de RLi utilizado, como se muestra en el Esquema 7.

²⁴ Date, M.; Watanabe, M.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38 (4), 902.



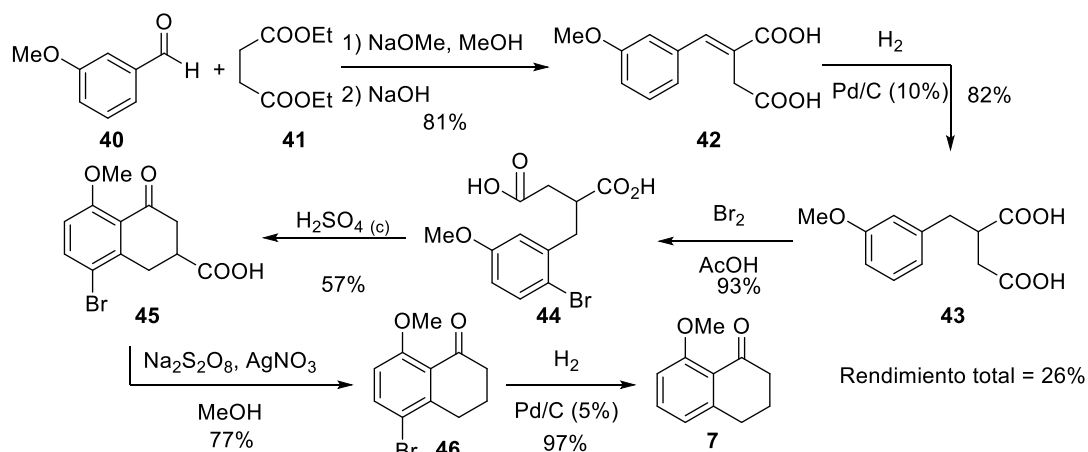
Esquema 7. Reacción de vinilsilanos con *o*-toluamidas para formar α -tetralonas.

La obtención de tetralonas por esta ruta, la cual es una alternativa a la síntesis mediante reacciones sucesivas de Friedel-Crafts se lleva a cabo con rendimientos que van de moderados a buenos. Por ejemplo, la 8-metoxi-1-tetralona **7** se obtiene con un rendimiento del 8%, el cual no mejora con respecto al reportado por Thebtaranonth.²²

En 2010, Cabrera y Banerjee²⁵ reportaron la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona **7**, a partir del ácido dicarboxílico **43**, el cual es bromado en la posición 2 del anillo con un 93% de rendimiento. El compuesto **44** fue ciclado con ácido sulfúrico concentrado para formar la cetona **45** con un 57% de rendimiento. La descarboxilación por calentamiento con una mezcla de persulfato de sodio y nitrato de plata permitió obtener la bromotetralona **46** con un rendimiento del 77%. Finalmente, una hidrogenación catalítica para remover el bromo proporcionó **7** en 97% de rendimiento. No obstante, el diácido **43** se preparó a partir del 3-metoxibenzaldehído **40** por la condensación de Stobbe con el dietilsuccinato **41** seguido de una hidrólisis básica, la reducción del enlace doble del ácido **42** obtenido con H₂ con Pd/C al 10% para obtener el compuesto **43**,²⁶ por lo cual la ruta de síntesis requiere dos etapas adicionales que disminuyen el rendimiento global, por esta ruta se obtiene la tetralona **7** en 6 etapas de reacción, con un rendimiento total del 26% (Esquema **8**).

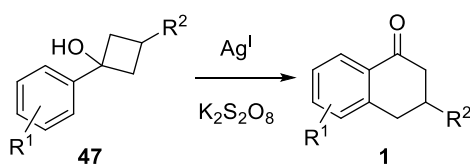
²⁵ Cabrera, E. V.; Banerjee, A. K. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 499.

²⁶ Yanagi, T.; Kikuchi K.; Takeuchi, H.; Ishikawa, T.; Nishimura, T.; Kamijo, T.; Yamamoto, I. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 340.



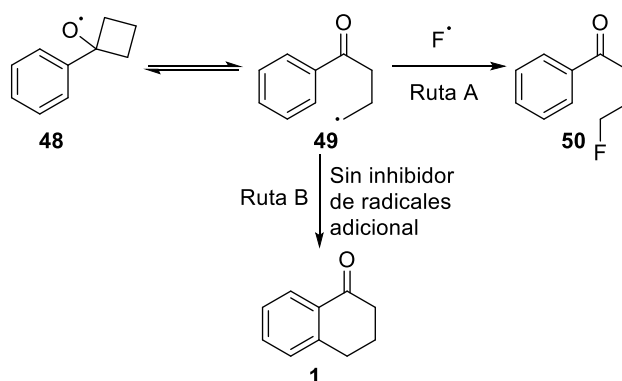
Esquema 8. Ciclación de un ácido carboxílico con H_2SO_4 concentrado para obtener la tetralona **7**.

Una de las últimas rutas reportadas para la síntesis de tetralonas fue descrita en 2015 por Bao, Zhu *et al.*,²⁷ vía una expansión de anillo usando un catalizador de plata (Esquema 9).



Esquema 9. Expansión de anillo catalizada por plata para la obtención de tetralonas.

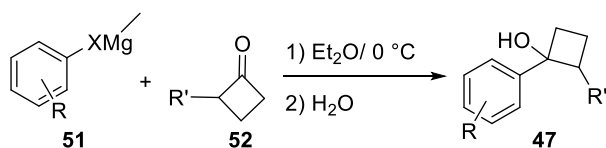
Esta ruta permite llevar a cabo la síntesis de diferentes tetralonas con buenos rendimientos. La reacción procede por la formación de un radical alcóxido **48** generado vía oxidación de especies de plata hipervalente, lo cual fue demostrado al atrapar el intermediario **49** con un radical flúor obteniendo la cetona γ -fluorada **50** para demostrar la formación de **49** (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la obtención de tetralonas mediada por Ag.

²⁷ Yu, J., Zhao, H.; Liang, S.; Bao, X.; Zhu, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7924.

A pesar de que la reacción para obtener las tetralonas es sencilla y con rendimientos moderados, los ciclobutanoles²⁸ **47** son preparados a partir de las ciclobutanonas **52** y los correspondientes reactivos de Grignard **51**. Además de que no son comerciales y deben ser previamente preparados, los autores no mencionan los rendimientos con los cuales son obtenidos los precursores de **47**. Por ejemplo, la 8-metoxi-1-tetralona **7** se obtuvo con un rendimiento del 51% pero solo de la última etapa de la síntesis. El rendimiento del ciclobutanol **47**, del cual proviene no se menciona (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de ciclobutanoles **47**.

Como se puede observar, existen varios procedimientos reportados para la síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona **7**, probablemente, esto es debido a que su obtención no es energéticamente favorecida, por lo cual, una síntesis con pocas etapas de reacción es complicada de llevarse a cabo. Las rutas reportadas presentan algunos inconvenientes para preparar **7** de manera eficiente y algunas de ellas incluyen reacciones que proporcionan mezclas complejas de productos o bien de etapas complicadas para ser realizadas en el laboratorio.

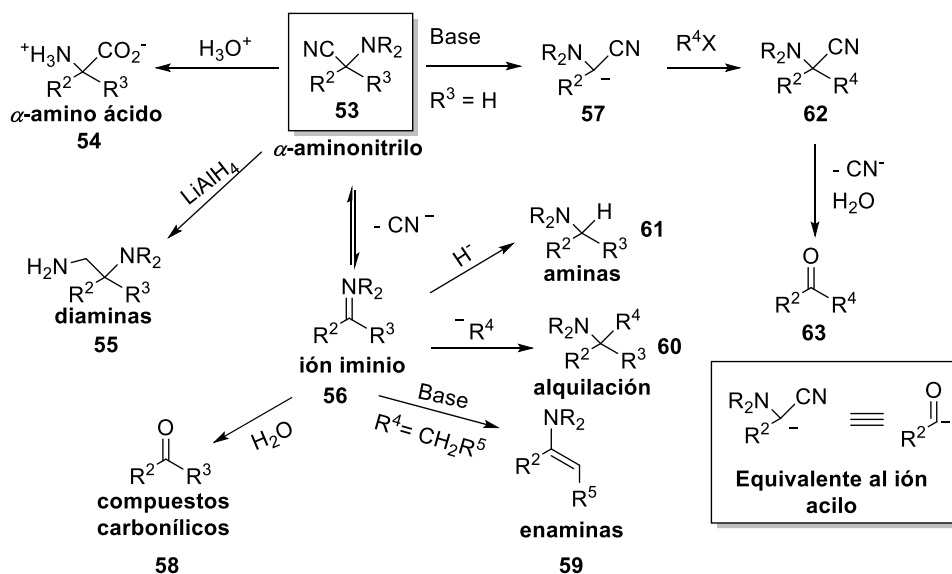
1.4. Reacciones clave en rutas de síntesis alternas para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona

1.4.1. Síntesis de α -aminonitrilos

Desde el informe original de Strecker²⁹ en 1850 cuando reportó una reacción de tres componentes, que ahora lleva su nombre, entre los aldehídos amoniacos y ácido cianhídrico, los α -aminonitrilos **53** son compuestos importantes en química orgánica. Estos compuestos bifuncionales han mostrado ser intermediarios muy versátiles en síntesis, debido a la reactividad que presentan, la cual se muestra en el Esquema 12.

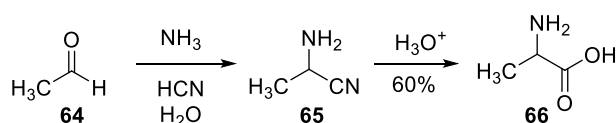
²⁸ Casey, B. M.; Eakin, C. A.; Flowers II, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1264.

²⁹ Strecker, A. *Liebigs. Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.



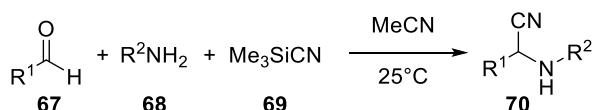
Los α -aminonitrilos bifuncionales presentan una valiosa reactividad dual, lo cual permite un amplio rango de aplicaciones sintéticas, incluyendo la síntesis asimétrica de α -amino ácidos vía reacción de Strecker usando auxiliares y catalizadores quirales. Los α -aminonitrilos se pueden considerar como iones iminio enmascarados, y se pueden usar como equivalentes sintéticos en reacciones catiónicas y en la síntesis de productos naturales y heterociclos. Adicionalmente, la metalación de los α -aminonitrilos proporciona el equivalente sintético del anión “acilo” nucleofílico usado en reacciones “Umpolung”.³⁰

Generalmente, los α -aminonitrilos son preparados por la adición nucleofílica del anión cianuro a iminas, que son previamente formadas a partir de la reacción de un aldehído con una amina. En su trabajo original, Strecker adicionó acetaldehído (**64**) a una disolución acuosa de amoníaco y ácido cianhídrico. El producto que obtuvo fue α -aminopropionitrilo (**65**) que posteriormente hidrolizó a la alanina (**66**) con un rendimiento del 60% del producto racémico²⁹ (Esquema 13).



³⁰ Enders, D., Shilvoek, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359.

Posteriormente se realizaron varias modificaciones a la reacción de Strecker variando la fuente del ión cianuro. Por ejemplo, el uso del cianuro de trimetilsililo (**69**) es una fuente más segura y efectiva del ión cianuro para reacciones de adición nucleofílica sobre iminas en condiciones más suaves y en disolventes orgánicos típicos como tolueno, cloruro de metileno, acetonitrilo, etc. (Esquema **14**).



Esquema 14. Reacción de formación de α -aminonitrilos en disolventes orgánicos.

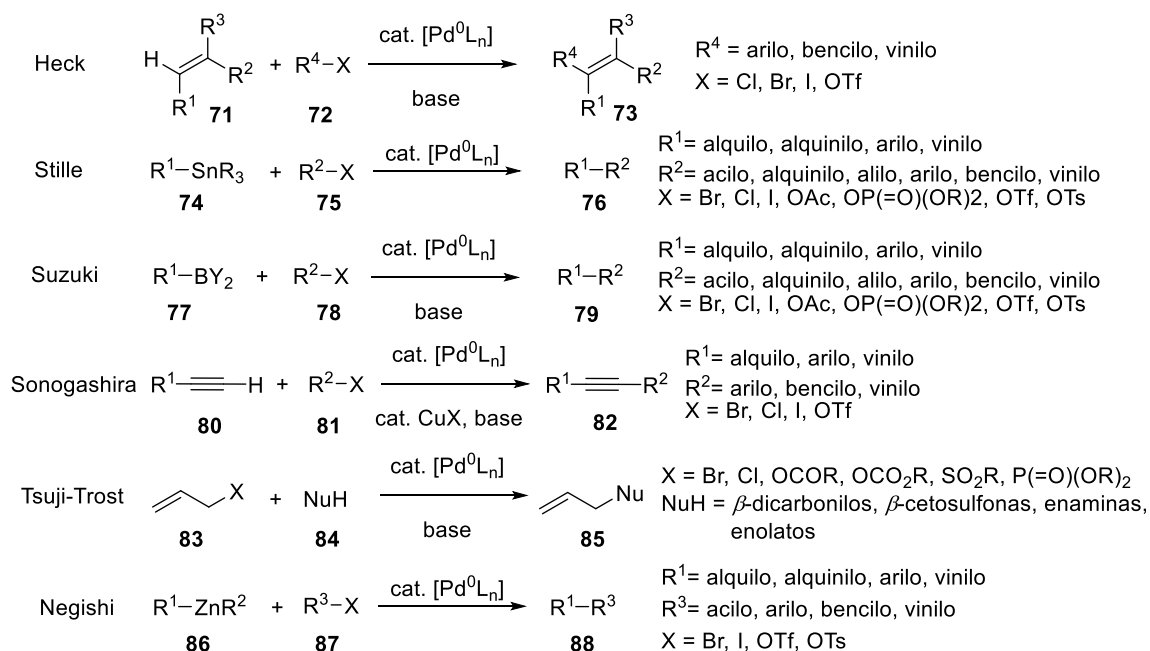
La reactividad tan versátil de los α -aminonitrilos ha sido utilizada en una gran variedad de aplicaciones para la obtención de productos naturales e intermediarios para la síntesis de otros productos con aplicaciones importantes. Dentro de las aplicaciones más estudiadas de los α -aminonitrilos es su uso como precursores de iones iminio y como equivalentes sintéticos del anión acilo.³⁰

1.4.2 Reacciones de acoplamiento mediadas por paladio

En la evolución de la síntesis orgánica se han usado diferentes tipos de reacciones como herramientas para la obtención de compuestos orgánicos empleados en diferentes aplicaciones, principalmente biológicas, entre las más significativas se encuentran aquellas que proporcionan la formación de un enlace C-C, tales como la reacción de Diels-Alder, Grignard o Wittig, las cuales son ejemplos destacados entre este tipo de reacciones.

Un nuevo tipo de reacciones a través de las cuales se forman enlaces C-C son aquellas catalizadas por metales de transición, lo cual proporciona una herramienta muy útil para los químicos sintéticos.³¹ En el Esquema **15** se muestran las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

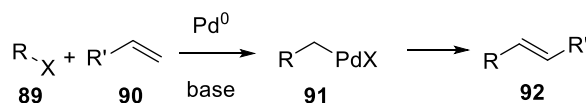
³¹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.



Esquema 15. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd más comunes.

En 1968 Richard Heck reportó una serie de reacciones donde un grupo de haluros de metil y fenilpaladio se adicionaban a olefinas.³² La primera aplicación que se le vio a esta reacción fue la adición de cloruro de fenilpaladio a etileno, a partir de la cual se obtuvo estireno. Sin embargo, se observó que al final de la reacción se formaba Pd (0), por lo cual el uso de paladio no era catalítico y lo hacía poco práctico. Debido a esto, decidió usar CuCl₂ como reoxidante del Pd (0), permitiendo que la reacción fuera catalítica.

Posteriormente en 1972, Heck³³ realizó una modificación importante a la reacción incrementando su utilidad en síntesis orgánica, la cual consistió en que el compuesto organometálico, RPdX **91**, es generado a partir del haluro orgánico **89** y Pd (0), en una reacción llamada adición oxidativa, posteriormente reacciona con el alqueno **90** que se inserta en una adición *syn* al enlace C-Pd, una β -eliminación proporciona un nuevo enlace doble y finalmente una eliminación reductiva del paladio proporcionan la formación de un nuevo enlace C-C formando el alqueno **92** (Esquema 16).



Esquema 16. Esquema general de la reacción de Heck.

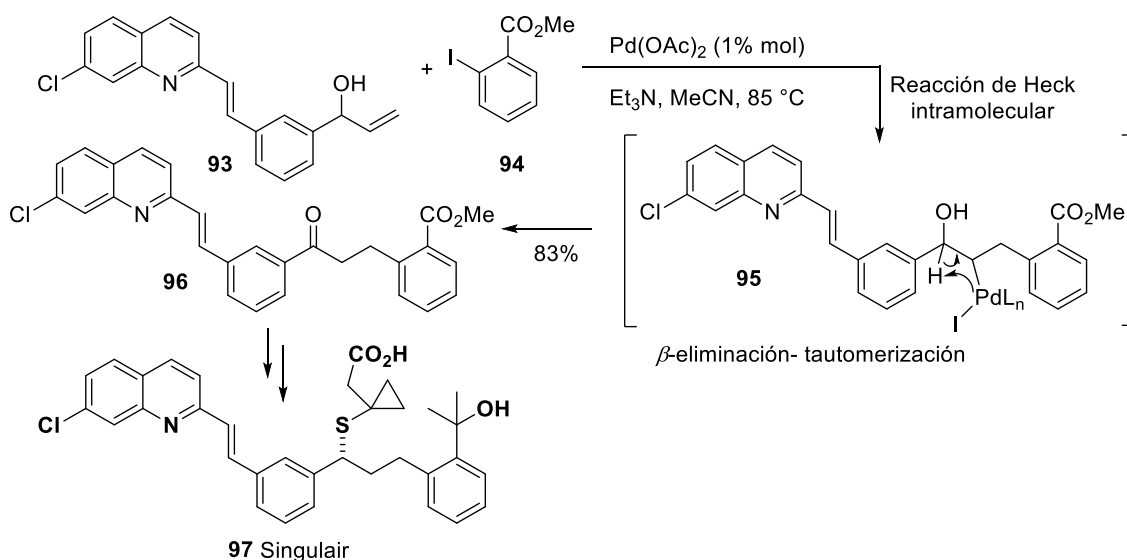
³² Heck R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.

³³ Heck R. F.; Nolley J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

La síntesis total de una gran cantidad de compuestos se ha beneficiado ampliamente de la reacción de Heck aplicada en procesos inter e intramoleculares. Los atributos que permiten que esta reacción se lleve a cabo en una gran cantidad de formas, por ejemplo, reacciones de formación de polienos, acoplamiento de fragmentos y cierre de anillos se encuentran entre las más utilizadas para esta reacción.

Las aplicaciones de esta reacción han beneficiado a muchos campos aparte de la investigación académica, particularmente a la industria farmacéutica. La formación de enlaces C-C catalizada por paladio ha permitido diseñar nuevas rutas de síntesis, optimizar procesos y elaborar fármacos. Un ejemplo de lo anterior es la síntesis del Singulair **97**³¹ un receptor de leucotrienos antagonista selectivo comercializado por Merck para la profilaxis y el tratamiento del asma crónico, donde, una reacción de Heck intermolecular es utilizada para acoplar los dos fragmentos esenciales.

El alcohol alílico **93** y el yoduro aromático **94** con trietilamina y una pequeña cantidad de catalizador (1% en mol de Pd(OAc)₂), en ausencia de ligantes adicionales para el paladio llevando a la formación de la cetona **96** con un rendimiento del 83% (Esquema 17). El producto fue aislado fácilmente por cristalización. Este proceso constituye una útil alternativa a las tradicionales reacciones de adición 1,4 conjugada para la construcción de este tipo de sistemas.



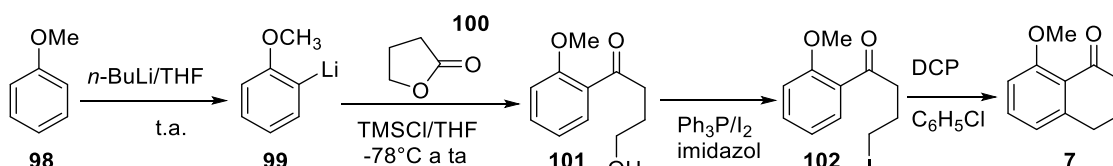
Esquema 17. Aplicación de la reacción de Heck en la síntesis del Singulair.

2. OBJETIVO

Desarrollar una síntesis que permita obtener la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) a partir de materias primas comercialmente disponibles y que pueda ser escalada con facilidad.

3. RUTA DE SÍNTESIS PROPUESTA

Debido a que la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) no es un producto comercial a diferencia de la 5-, 6- y 7- metoxi-1-tetralonas y a que las rutas existentes para prepararla permiten obtenerla con rendimientos bajos y no utilizan materias primas comerciales o requieren de etapas de síntesis tediosas y complicadas para llevarse a cabo en el laboratorio, se diseñó una metodología para la obtención de **7**, la cual consistió en la metalación del anisol (**98**) en posición *orto*³⁴ para hacerlo reaccionar con la γ -butirolactona (**100**) y así poder obtener el alcohol **101**. Posteriormente la sustitución del grupo hidroxilo por un átomo de yodo podría formar el intermediario **102**, el cual puede transformarse en un radical usando un peróxido como iniciador,³⁵ y experimentar una reacción de ciclación intramolecular para obtener la tetralona **7** (Esquema 18).



Esquema 18. Estrategia original propuesta para la síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona **7**.

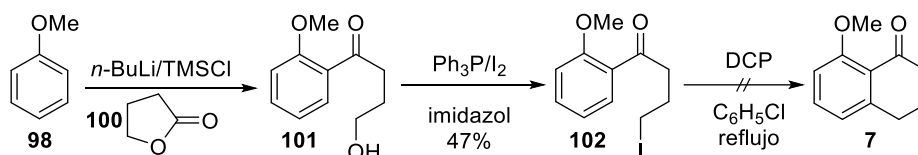
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

En los primeros intentos realizados para llevar a cabo la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**, Esquema 19), se preparó el alcohol **101**, inicialmente con un rendimiento del 77%, a partir del anisol (**98**), el cual fue metalado con *n*-BuLi a temperatura ambiente para hacerlo reaccionar con la γ -butirolactona (**100**) protegiendo el -OH *in situ* con TMSCl. La remoción de este grupo se lleva a cabo fácilmente durante el trabajo de reacción.

³⁴ Shirley, D. A.; Jonson, J. R.; Hendrix, J. P. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 209.

³⁵ Menes, A. M.; Martínez, R.; Cruz, R. A.; Muchowski, J. M.; Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001.

No obstante, una pequeña porción del alcohol **101** quedaba protegida con TMS. Para optimizar la obtención de **101** evitando etapas complicadas de purificación, se usó ácido cítrico durante el trabajo de la reacción para que la hidrólisis del grupo TMS fuera completa.³⁶ De esta forma se pudo observar la formación de un solo producto por cromatografía en capa fina, mejorando el rendimiento a 87% y evitando la etapa de purificación por cromatografía en columna (CC) que daba como resultado una disminución del rendimiento para esta transformación.



Esquema 19. Primera ruta de síntesis realizada para la obtención de la tetralona **7**.

La siguiente etapa fue la obtención del compuesto yodado **102**, el cual, se obtuvo con un rendimiento del 47%. A pesar de los bajos rendimientos obtenidos, se intentó la reacción de ciclación de **102** para obtener la tetralona **7**. Desafortunadamente, en la última etapa, la reacción proporcionó una mezcla de productos de baja polaridad la cual fue muy complicada de purificar.

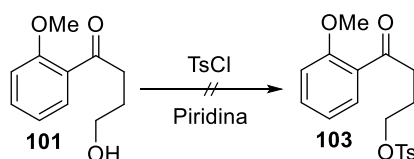
Al modificar el trabajo de la reacción para preparar el alcohol **101** con el uso de ácido cítrico, para remover completamente el grupo protector TMS evitando la descomposición del alcohol **101** en la sílica gel de la CC durante la purificación del producto, haciendo de esta manera reproducible el proceso, la obtención del compuesto **102** presentó varios problemas, ya que se obtenían mezclas complejas de productos que dificultan su aislamiento disminuyendo el porcentaje de rendimiento de **102** a 28%. Después de varios experimentos sin resultados satisfactorios para la formación del intermediario **102**, en los cuales se modificaron condiciones de reacción como temperatura, rapidez de adición de los reactivos y concentración, se purificaron cuidadosamente las materias primas y el disolvente para realizar una vez más esta reacción.

³⁶ Bundy, G. L.; Peterson, D. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3451.

Al analizar por el alcohol **101** RMN ^1H se observaron varios productos que por CCF no se revelaron, comprobando que el uso de ácido cítrico en el trabajo de la reacción descompone al alcohol **101** reflejándose esto en la disminución del rendimiento en la obtención del compuesto yodado **102**.

Por lo tanto, el uso de **101** sin previa purificación, dio lugar a rendimientos bajos y mezclas difíciles de purificar en la obtención del compuesto yodado **102**, por otra parte, si el alcohol **101** se purificaba, su degradación en la columna de cromatografía hacía complicado obtener resultados reproducibles y el máximo rendimiento observado fue del 47%, ante este problema, se decidió que la mejor forma de obtener el alcohol **101** era evitar el uso del ácido cítrico.

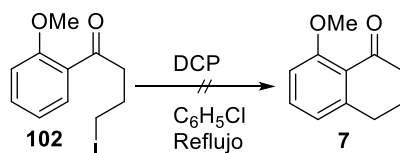
A pesar de que se realizaron diversos experimentos para tratar de optimizar la formación del compuesto yodado **102** con resultados pobres, es decir, rendimientos bajos o etapas de purificación complicadas, se exploró como alternativa la posibilidad de obtener el tosilato **103** del alcohol **101** como precursor para la formación de **102** (Esquema 20). Sin embargo, se obtuvieron una gran cantidad de productos, en las fracciones que pudieron ser aisladas no se observaron señales que pertenecieran al compuesto **103** al analizar los espectros de RMN ^1H correspondientes.



Esquema 20. Reacción para la formación del tosilato **103**.

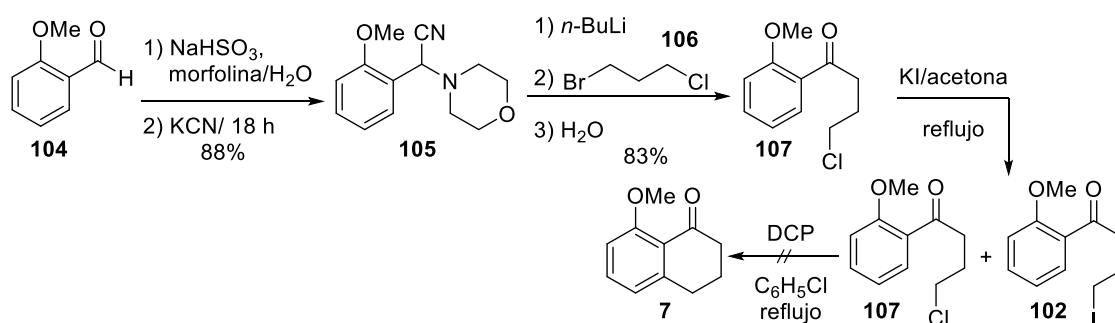
Durante los experimentos realizados para preparar el compuesto yodado **102**, se obtuvieron pequeñas cantidades de este intermediario y con ellas se fueron explorando las condiciones experimentales para la reacción de ciclación, de acuerdo al protocolo reportado por Miranda y *col.*³⁵ empleando peróxido de dicumilo (DCP) en clorobenceno a reflujo (Esquema 21). En todos los casos se obtuvo una mezcla compleja de productos muy poco polares, los cuales fueron difíciles de separar.

Debido a lo anterior, se decidió analizar los crudos de la reacción por RMN ^1H y buscar las señales correspondientes a la tetralona **7**, con la finalidad de determinar si se estaba llevando a cabo la formación de la tetralona bajo esas condiciones y la proporción relativa en la que se encontraba. No obstante, no se logró observar la formación de este compuesto.



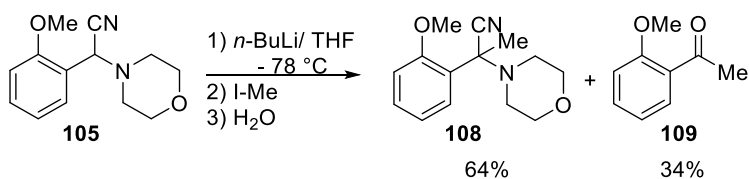
Esquema 21. Reacción de radicales para la ciclación del compuesto yodado **102**.

Se exploró una ruta alterna para la formación del intermediario **102**, basada en la formación del α -aminonitrilo **105**,³⁷ la cual se llevó a cabo a partir de 2-metoxibenzaldehído **104** con un rendimiento del 88% como se ilustra en el Esquema **22**.



Esquema 22. Síntesis del compuesto yodado **102** vía alquilación de un α -aminonitrilo.

Antes de usar el 1-bromo-3-cloropropano (**106**) para alquilar **105**, se realizó una reacción con yodometano para determinar las condiciones óptimas para la alquilación. Se obtuvieron los productos mostrados en el Esquema **23**, el producto obtenido en menor proporción, con un rendimiento del 34%, correspondió a la cetona **109**, que corresponde al producto de hidrólisis durante el trabajo de reacción del aminonitrilo alquilado **108**.



Esquema 23. Condiciones experimentales para la alquilación de α -aminonitrilos.

³⁷ Albright, J. D.; McEvoy, F. J.; Moran, D. B. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 881.

Al obtener este resultado, se decidió realizar primero la hidrólisis y después la purificación del producto de alquilación, para facilitar el proceso experimental y buscar un incremento en el rendimiento de la reacción. Cuando se llevó a cabo la alquilación de **105** con 1-bromo-3-cloropropano (**106**), seguido de la hidrólisis, se generó la cetona **107** con un rendimiento del 83%. Para realizar la reacción de radicales con DCP, debido a su mayor reactividad, es necesario tener el átomo de yodo en la molécula para que el proceso ocurra con buenos rendimientos. Por ello se intentó realizar una reacción de intercambio de halógeno (reacción de Finkelstein)³⁸ para obtener el compuesto yodado **102**. Después de realizar la reacción, se purificó la mezcla y el producto mayoritario, aislado con un rendimiento del 78%, se caracterizó por RMN ¹H.

No obstante, el análisis del espectro muestra que el producto aislado, corresponde en realidad a una mezcla de dos productos, el compuesto clorado **107** (materia prima) y el producto yodado **102**, en una proporción de 4:1 respectivamente como se muestra en el espectro de RMN ¹H de la Figura 6.

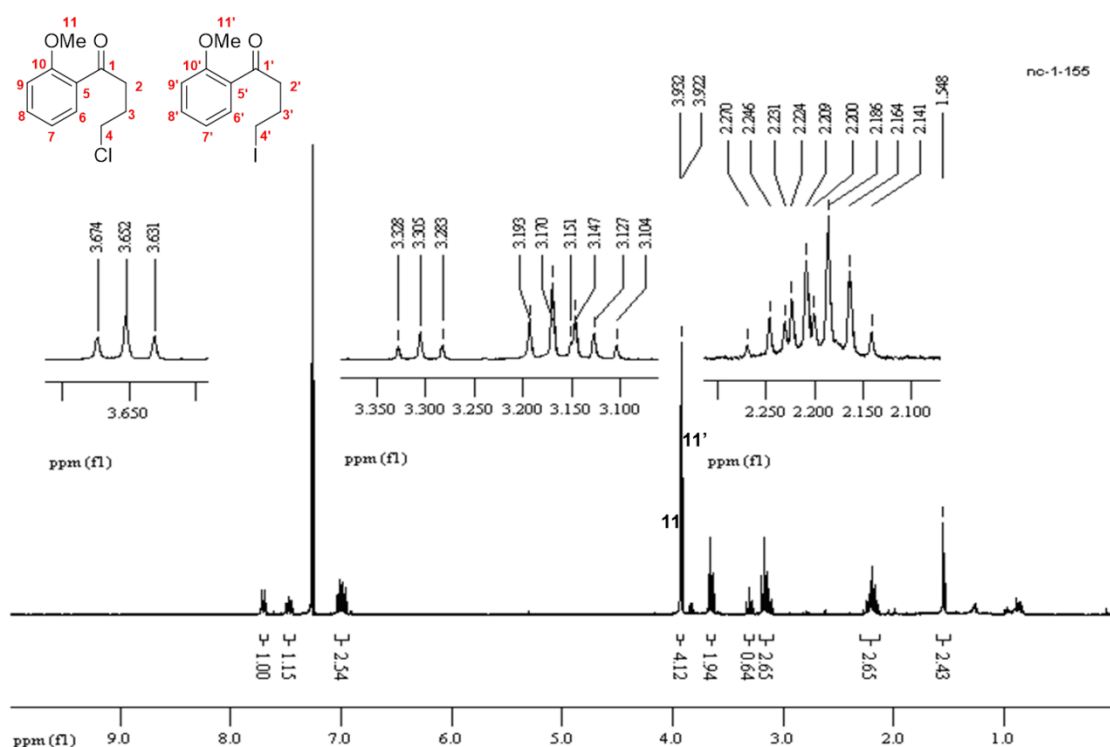


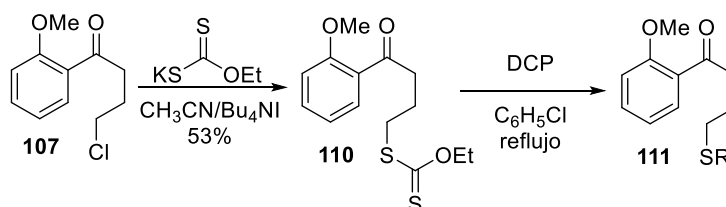
Figura 6. Espectro de RMN ¹H de la mezcla de compuestos halogenados.

³⁸ Willy, W. E.; McKean, D. R.; Garcia, B. A. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1976**, *49*, 1989.

En el espectro se observan dos señales simples correspondientes al metoxilo en 3.92 y 3.93 ppm que indican la existencia de dos compuestos, así como las señales triples que se observan en 3.65 y 3.30 ppm que fueron asignadas a los protones del carbono α al grupo carbonilo de cetona. La integración de las señales permitió estimar la proporción que existe entre los componentes de la mezcla.

Para optimizar la obtención del producto **102**, se modificaron algunos parámetros experimentales como el tiempo de reacción, monitoreando el curso por RMN ^1H , ya que por cromatografía en capa fina se observa un solo compuesto en la mezcla de reacción. Desafortunadamente, en todos los experimentos realizados se recuperó en mayor proporción la materia prima **107**.

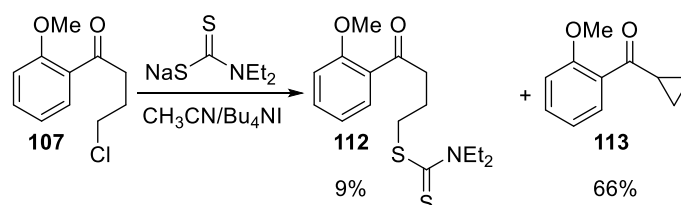
Dadas las dificultades para obtener el compuesto yodado **102**, se propuso realizar el proceso radicalario utilizando xantatos, a partir de los cuales se puede preparar la tetralona **7**. El xantato **110** se obtiene a partir de del compuesto clorado **107** con un rendimiento del 53% como se muestra en el Esquema **24**.



Esquema 24. Obtención del xantato **110** como precursor de la tetralona **7**.

Al realizar la reacción radicalaria y seguirla por CCF se observó la formación de muchos productos, lo que complicó la etapa de purificación. Además, de la materia prima sin reaccionar que se recuperó, se aislaron 25 mg del compuesto **111** el cual se caracterizó por RMN y EM para poder asignar la estructura parcial **111** que aparece en el Esquema **24**. De cualquier forma, este compuesto no correspondió a la tetralona **7**. Al no lograr obtener **7** mediante el uso del xantato **110**, y al ver que el compuesto mayoritario **111** no correspondía al producto de ciclación, se decidió cambiar la naturaleza del xantato a uno de mayor reactividad.

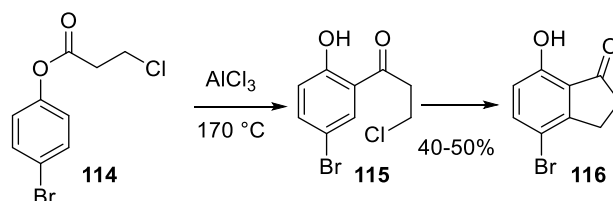
Al llevar a cabo la reacción de **107** con el dietil-ditiocarbamato permitió la obtención del xantato **112** (Esquema 25). Adicionalmente, se observó la formación de dos productos: el ciclopropano **113** en 66% y el xantato deseado **112** en 9% de rendimiento, respectivamente. Se cree que la formación deficiente de **112**, fue debido a que los protones en el átomo de carbono α de la cetona aromática **107** son ácidos, lo cual provoca la formación del anillo de ciclopropano en el compuesto **112** en mayor proporción.



Esquema 25. Síntesis del xantato **112** como precursor de **7**.

Antes de intentar optimizar esta reacción, se decidió probar, con la pequeña cantidad obtenida de **112**, la reacción de ciclación radicalaria. Al llevar a cabo esta reacción y analizar la mezcla sin purificar, nuevamente se observó la formación de varios productos siendo el mayoritario la materia prima, el xantato **112**. Al ver que no se favorecía la formación de la tetralona **7**, se decidió no continuar con el uso de xantatos como precursores en la reacción de ciclación.

Con el propósito de continuar con esta metodología para la preparación de la tetralona **7**, sin modificar demasiado la ruta sintética, se realizaron dos experimentos adicionales. En la literatura se encontró descrita una reacción donde mediante un reordenamiento de Fries de un éster fenólico, seguido de una ciclación mediada por un ácido de Lewis,³⁹ se obtiene la hindranona **116** (Esquema 26).

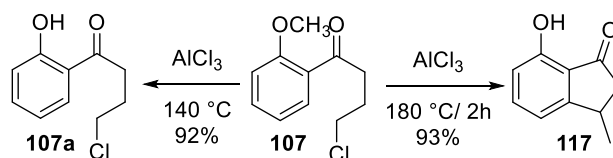


Esquema 26. Reordenamiento de Fries mediado por un ácido de Lewis en una reacción de ciclación.

³⁹ Barnes, R.; Kraft, E. R.; Gordon, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3523.

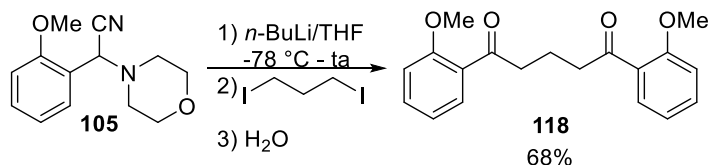
Al observar la similitud del intermediario propuesto **115** con la cetona **107**, se contempló la posibilidad de ciclar el compuesto **107** a la tetralona **7** usando un ácido de Lewis como el AlCl_3 .

La primera reacción se realizó a $140\text{ }^\circ\text{C}$ y se obtuvo un compuesto con 92% de rendimiento, que correspondió al producto de desmetilación del compuesto **107** (corroborado por RMN ^1H). Al incrementar la temperatura a $180\text{ }^\circ\text{C}$, se observó como producto principal la hindranona **117**, con un rendimiento del 93% (Esquema 27). A pesar de que no se obtuvo la tetralona **7**, se vislumbró la posibilidad de realizar la ciclación mediante el uso de un ácido de Lewis.



Esquema 27. Reacciones de ciclación mediadas por AlCl_3 .

En uno de los últimos intentos por realizar la ciclación por un proceso radicalario usando el compuesto yodado **102** como materia prima, se llevó a cabo la alquilación del α -aminonitrilo **105** con 1,3-diyodopropano. Después de hidrolizar el aminonitrilo alquilado se obtuvo el compuesto 1,5-dicarbonílico **118** con un rendimiento del 68 % mostrado en el Esquema 28.



Esquema 28. Alquilación del α -aminonitrilo **105** con 1,3-diyodopropano.

La formación del **118** es resultado de la doble alquilación del 1,3-diyodopropano. La estructura del compuesto fue confirmada mediante el espectro de RMN ^1H mostrado en la Figura 7.

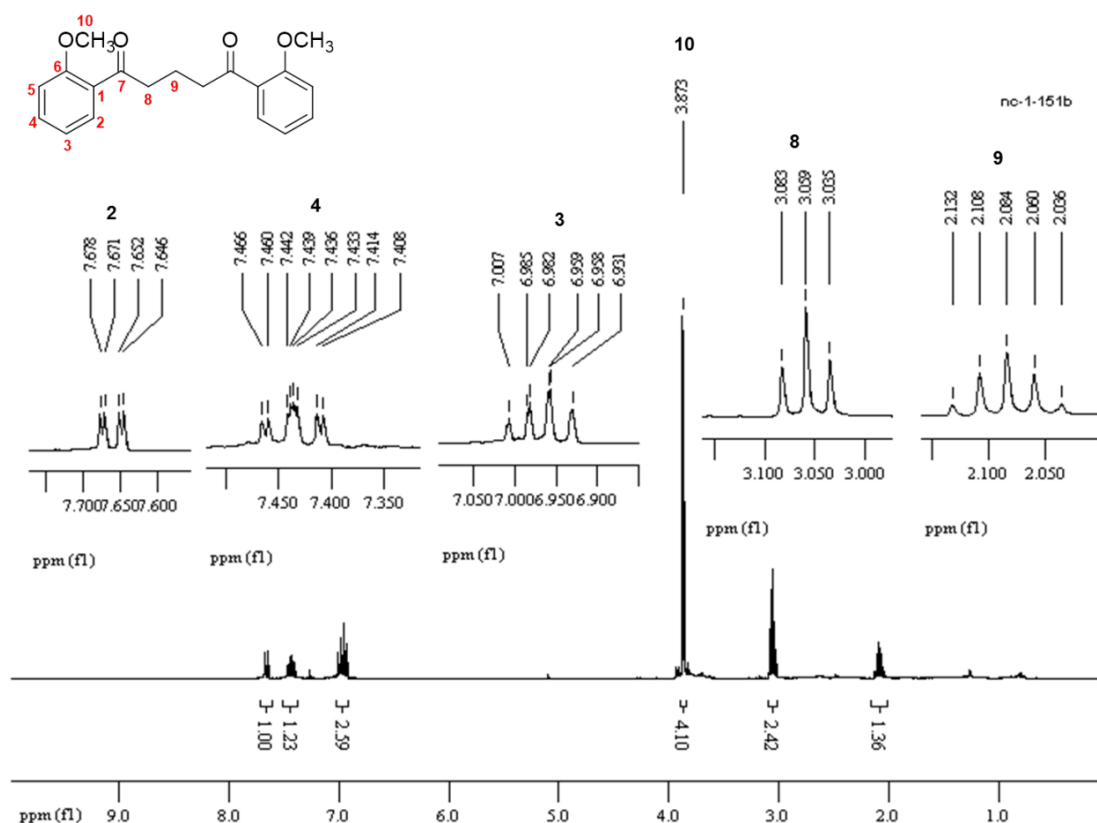
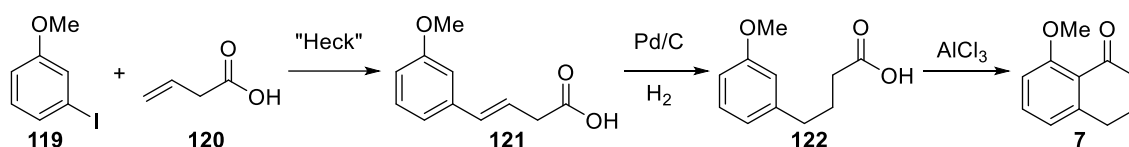


Figura 7. Espectro de RMN ¹H del compuesto 1,5-dicarbonílico **118** en CDCl₃ a 300 MHz.

Como se puede observar aparece una señal quintuple en 2.08 ppm asignado a los protones del C-9 β a los grupos carbonilos, una señal triple en 3.06 ppm que corresponde a los protones de los átomos de C-8 α al grupo carbonilo. La señal simple en 3.87 ppm fue asignada a los protones del grupo OCH₃ C-11 de la molécula, además de las señales de los protones aromáticos indicados en la Figura 7. Posteriormente, con ayuda de espectrometría de masas, se observó el ión molecular en m/z 312 que confirmó la estructura propuesta.

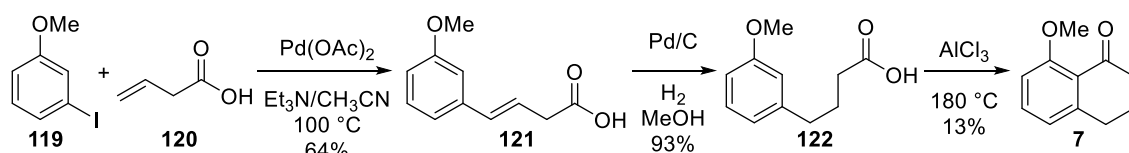
Considerando los intentos por obtener un precursor eficiente, ya sea el compuesto yodado **102**, o los xantatos **110** y **112**, para preparar la tetralona **7** vía un proceso radicalario sin obtenerlos de una forma eficiente y considerando los resultados alentadores de la ciclación mediada por AlCl₃, se modificó la estrategia de síntesis.

La nueva ruta propuesta, mostrada en el Esquema 29, consiste en hacer reaccionar el 3-yodoanisol **119** y el ácido vinilacético **120** bajo condiciones de Heck⁴⁰ para obtener el ácido β , γ -insaturado **121**. Posteriormente, una hidrogenación para reducir el enlace doble permitirá obtener el ácido **122**, el cual podrá ciclarse, vía una reacción de Friedel-Crafts intramolecular catalizada con AlCl_3 para formar el anillo de tetralona **7**.



Esquema 29. Ruta propuesta para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona **7** usando AlCl_3 .

La secuencia de reacciones descritas en el Esquema 29, se llevaron a cabo con buenos rendimientos, excepto la reacción de ciclación para la obtención de la tetralona **7** con AlCl_3 . El trabajo de la reacción de ciclación con AlCl_3 fue difícil, debido a la formación de hidróxidos de aluminio (geles) que complicaron el aislamiento de **7** (Esquema 30).

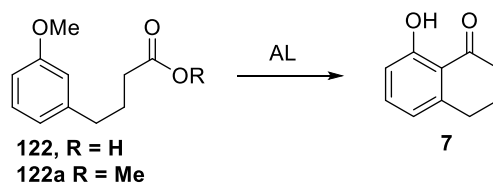


Esquema 30. Síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona **7**.

Para tratar de incrementar el rendimiento de **7**, se realizaron algunas modificaciones a las condiciones experimentales, incluso se usó el éster metílico **122a** como un sustrato más reactivo que el propio ácido carboxílico **122**. Los experimentos más representativos para esta transformación se muestran en la Tabla 1.

En el experimento 1 se observa que, a pesar de utilizar un exceso del ácido de Lewis a una temperatura de 180 °C durante 3 h y sin disolvente, la formación del producto **7** no se aprecia. Un incremento en el tiempo de la reacción para disminuir la cantidad de AlCl_3 y facilitar el trabajo de la reacción posterior en el experimento 2, tampoco permitió obtener de la tetralona **7**.

⁴⁰ Plevyak, J. E.; Dickerson, J. E.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1979**; *44*; 4078.

Tabla 1. Modificación a las condiciones experimentales para la obtención de la tetralona **7**.

Exp.	R	Ác. de Lewis (eq)	Disolvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento
1	H	AlCl ₃ (5)	---	180	3	---
2	H	AlCl ₃ (1.5)	---	180	5	---
3	H	AlCl ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂ ^a	180	3	13
4	Me	AlCl ₃ (3)	NO ₂ Ph	180	5	---
5	Me	BCl ₃ (1.2)	DCE	90	3	---
6	Me	BBr ₃ (1.2)	DCE	90	3	trazas

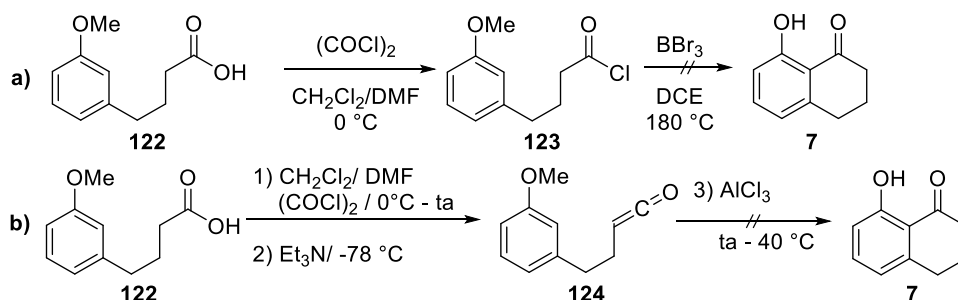
^a La reacción se realiza en tubo sellado, para evitar la pérdida del disolvente.

No obstante, el uso de disolvente con un punto de ebullición bajo permitió obtener el producto en un 13% de rendimiento. Estos resultados dieron la pauta para hacer cambios en el sustrato y en los ácidos de Lewis a usar, ya que durante el trabajo de la reacción el AlCl₃ forma geles y la extracción de los compuestos orgánicos del seno de la reacción se complica.

En el experimento 4 (*vide supra*) se usó el éster metílico ya que se considera un sustrato más reactivo que el propio ácido carboxílico, empleando nuevamente AlCl₃ en menor cantidad de AlCl₃ que en experimentos anteriores y utilizando un disolvente con un mayor punto de ebullición que permitiera alcanzar los 180 °C. El curso de la reacción se siguió por CCF, al llegar a las 5 horas de reacción, ya no se observó materia prima, pero tampoco la presencia de la tetralona **7**. Al cambiar AlCl₃ por BCl₃ y BBr₃ en 1,2-dicloroetano (DCE) calentando la reacción por 3 horas, se obtuvo el producto **7** en muy pequeñas cantidades únicamente con BBr₃. No fue posible incrementar más la temperatura, debido a que el BBr₃ y el BCl₃ están disueltos en DCE y al aumentar la temperatura, salen fácilmente del seno de la reacción.

Algunas reacciones se repitieron haciendo uso de un tubo sellado, pero no mejoró el rendimiento de **7**. A pesar de estos resultados, el observar un rendimiento bajo o trazas del producto bajo condiciones de reacción menos drásticas fue un resultado muy alentador.

Al analizar los resultados anteriores, se llegó a la conclusión de que el ácido de Lewis que había dado mejores resultados era el AlCl_3 y que era necesario usar un disolvente que permitiera que la reacción se lleve a cabo, pero que sea fácil de eliminar. Por otro lado, al observar que con el éster metílico se podían moderar las condiciones de reacción, se pensó en usar intermediarios más reactivos que el propio éster metílico de **122a**, como por ejemplo, el cloruro de ácido⁴¹ **123** o la cetena **124**, por lo cual, se realizaron los experimentos mostrados en el Esquema **31**.

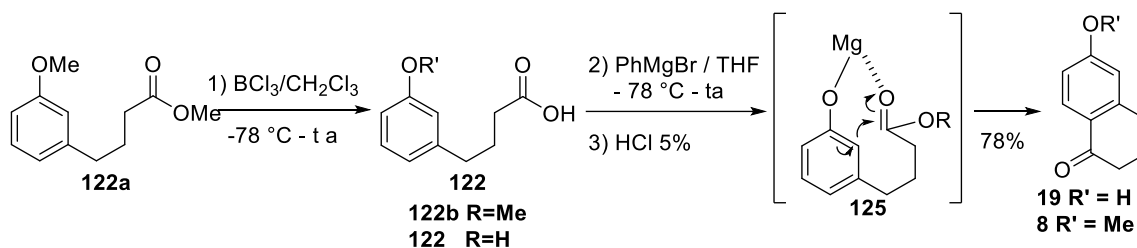


Esquema 31. Propuesta del empleo de diferentes precursores para la obtención de **7**.

En ambos casos, se siguió el curso de la reacción por CCF, y se observó un producto con un R_f similar al de la tetralona **7**, además de otros productos en cantidades similares, lo cual dificultó la separación. Sin embargo, al analizar los crudos de reacción por RMN ^1H , no se observaron señales que correspondieran al compuesto **7**. Al observar que a partir del ácido carboxílico o el éster metílico de **122** se había obtenido la tetralona **7** aunque en bajos rendimientos, se siguieron buscando otras condiciones que permitieran realizar la ciclación intramolecular.

Usando el éster metílico **122a**, se diseñó un experimento en el cual se planteó que, si el fenol de **122a** reacciona con PhMgBr , el fenolato resultante **125** debería formar un quelato que favorecería la reacción de acilación intramolecular al haber un acercamiento de los centros reactivos para formar la tetralona **7** (Esquema **32**).

⁴¹ Wissner A.; Grudzinskas C. V.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3972.



Esquema 32. Uso de un reactivo de Grignard para la ciclación intramolecular.

Se realizó el experimento para generar el fenol a partir de **122a** con BCl_3 en CH_2Cl_2 a baja temperatura, esperando no promover la desprotección del éster para formar el ácido carboxílico correspondiente. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina y al observar que se obtenía un solo producto se adicionó agua y se realizó una extracción con acetato de etilo. La mezcla se concentró a presión reducida, se llevó a sequedad y se re-disolvió en THF. Bajo atmósfera de N_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se adicionó PhMgBr , se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente y después de 8 h se observó la formación de un compuesto con un R_f menor que el material de partida. La hidrólisis ácida seguida de purificación, permitió aislar la 6-hidroxi-1-tetralona **19** como único producto con un rendimiento del 78%. En experimentos posteriores llevados a cabo para obtener el fenol **122b** se observó, por cromatografía en capa fina, la formación de **19** en pequeñas cantidades. Estos resultados sugieren que la reacción de ciclación se puede llevar a cabo por el BCl_3 o el BBr_3 y no es necesario usar el reactivo de Grignard.

Entonces, se realizó nuevamente este experimento con BCl_3 donde se comenzó a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta llegar a temperatura ambiente por 13 h y se observó la formación de varios productos entre ellos, la 8-hidroxi-1-tetralona **19** que se aisló obteniéndola con un 13% de rendimiento y el producto de desprotección del fenol, en el que además se desprotegió el ácido carboxílico con un rendimiento del 15%.

Los demás productos no fueron identificados ya que se encontraban en pequeñas proporciones y fue complicado obtenerlos puros al separarlos por cromatografía en columna. En la Figura 6 se muestran los espectros de RMN ^1H donde se hace la comparación de las señales entre las dos tetralonas isoméricas obtenidas.

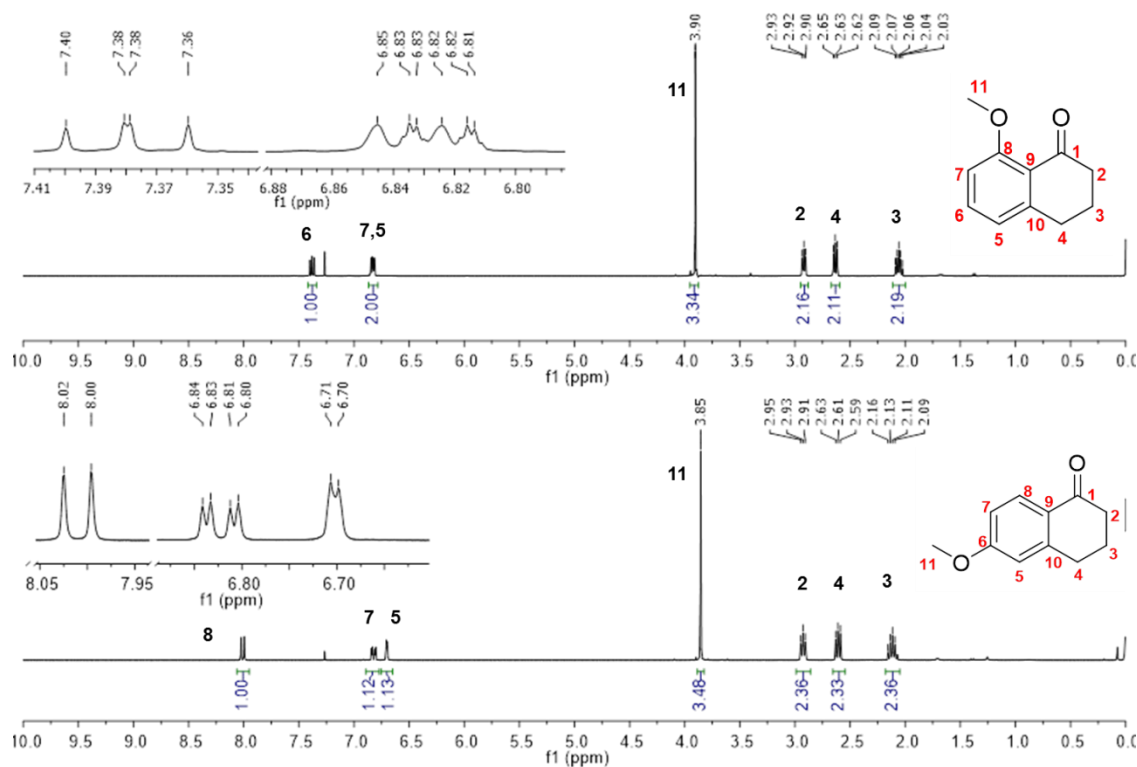


Figura 8. Comparación de los espectros de RMN ^1H de la tetralona **7** y **8** en CDCl_3 a 300 MHz.

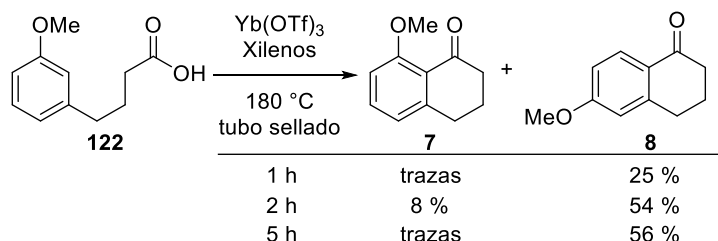
En estos espectros de RMN ^1H se observan claramente las diferencias entre los compuestos **7** y **8**, principalmente en las señales correspondientes a los protones aromáticos. En la tetralona **7** se observa una señal dd en 7.38 ppm correspondientes al protón en C-6 y dos señales dobles con desplazamientos en 6.84 y 6.83 ppm correspondientes a los protones aromáticos en C-7 y C-5 respectivamente. Las constantes de acoplamiento son de 6 y 9 Hz que corresponden a protones en posiciones *orto*. En el caso de la tetralona **8**, para las señales de los protones aromáticos se observa una señal d en 8.01 ppm correspondiente al protón en C-8, una señal dd en 6.82 ppm correspondiente al protón en C-7 y una señal doble en 6.70 ppm asignada al protón en C-5, con constantes de acoplamiento (J) de 6 y 3 Hz que corresponden a protones aromáticos en posiciones *orto*- y *meta*-.

Shimada y colaboradores^{5,42} realizaron un estudio para la obtención de tetralonas mediante una reacción de Friedel-Crafts intramolecular usando diferentes ácidos de Lewis. Uno de los mejores resultados que obtuvieron fue cuando usaron $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

⁴² Cui, D.; Kawamura, M.; Shimada, S.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4007.

Cuando se realizaron los experimentos con el ácido carboxílico **122**, y usando $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, a diferentes tiempos de reacción, se observó en todos los casos la recuperación de la materia prima (entre 20 y 48%), además de la formación de las dos tetralonas, **7** y **8** respectivamente (Tabla 2). En todos los casos, la tetralona **8** que corresponde a la ciclación en la posición *para*- del anillo aromático, se obtiene en mayor proporción.

Tabla 2. Reacción de ciclación intramolecular con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

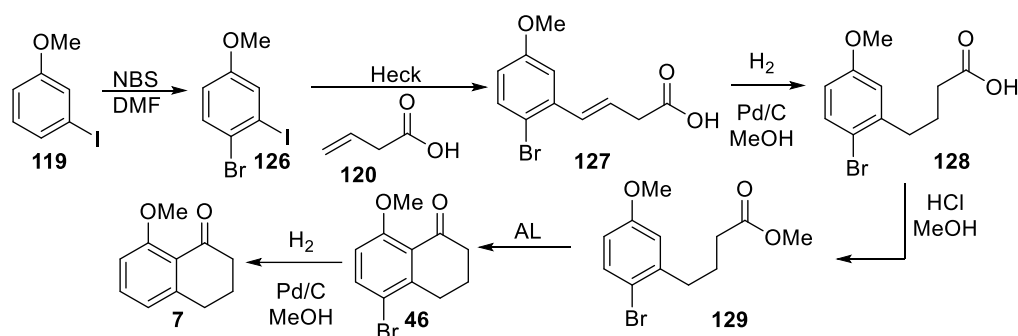


Adicionalmente, se realizaron experimentos similares a estos usando como materia prima el éster metílico de **122** sin lograr mejorar los rendimientos de **7**. Todos los experimentos realizados demostraron que la formación de la tetralona **8** está favorecida sobre la **7**; no obstante, los resultados mostraron que la ciclación de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) se puede llevar a cabo bajo condiciones más suaves que al usar AlCl_3 en exceso y con mejores rendimientos.

Con estos resultados y para favorecer la formación de la tetralona **7**, se planeó y exploró la posibilidad de bloquear la posición 4- del anillo aromático con un átomo o grupo funcional que se pueda remover con facilidad en etapas posteriores para obtener una ruta alternativa a las descritas actualmente en la literatura para la síntesis, ya sea de la 8-hidroxi-1-tetralona **21** o bien de la 8-metoxi-1-tetralona **7**.

Con base en los resultados obtenidos de los experimentos realizados, se decidió usar Br para bloquear la posición C-4 del anillo aromático, debido a que el Br se puede introducir con relativa facilidad⁴³ en el anillo aromático y también es fácil de remover una vez llevada a cabo la ciclación, lo cual permitiría obtener la tetralona **7**. La modificación a la ruta de síntesis descrita anteriormente se muestra en el Esquema **33**.

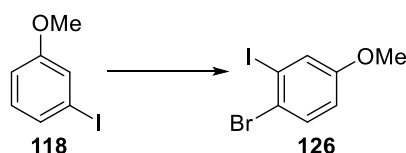
⁴³ Chang, H. K.; Datta, S.; Das, A.; Odedia, A.; Liu, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4744.



Esquema 33. Modificación a la ruta propuesta para la síntesis de 7.

Las condiciones de reacción exploradas para obtener el 4-bromo-3-yodo-anisol (**126**), se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Condiciones de reacción para bromar la posición C-4 del 3-yodo anisol.



Exp.	Fuente de Br (eq)	Disolvente	t (h)	T (°C)	% Rend.
1	1,3-dibromo-5,5 dimetilhidantoina (0.55)	MeOH	24	0-25	---
2	Br ₂ (1.3)	AcOH _{gla.}	24	25	50
3	NBS (1.3)	DMF	3	80	90
4	NBS (1.3)	DMF	60	25	90
5	NBS (1.3)	DMF	1:40 ^a	100	50
6	NBS (1.2)	DMF	60	25	90
7	NBS (1.3)	DMF	16	25	90

^a Reacción realizada en microondas como fuente de calentamiento en 4 ciclos de 25 minutos.

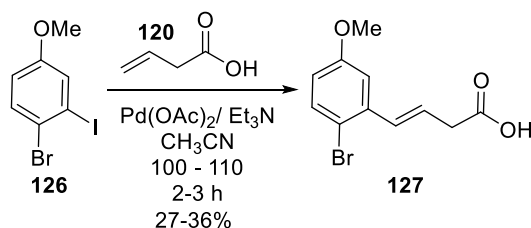
En el primer intento se usó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina⁴⁴ como fuente de bromo, sin embargo, este método no funcionó para obtener **126**. El uso Br₂ en AcOH glacial durante 24 horas a temperatura ambiente, permitió obtener el producto **125** con un rendimiento del 50%. Debido a que el rendimiento fue moderado, además del inconveniente de manejar Br₂, se buscaron otras alternativas para la reacción de bromación. Chang y col.⁴³ reportaron una reacción de bromación con NBS en DMF a 80° C durante 3 horas. Bajo estas condiciones, se obtuvo el producto deseado **126** con un rendimiento del 90%. Con la finalidad de optimizar estas condiciones experimentales.

⁴⁴ Auerbach, J.; Weissman, S. A.; Blacklock, T. J.; Angeles, M. R.; Hoogsteen, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 931.

Se hicieron experimentos adicionales, variando la temperatura y el tiempo de reacción. Desafortunadamente, en todos los casos se obtuvo un rendimiento cercano al 90%.

Por otro lado se realizó un experimento usando radiación de microondas como fuente de calentamiento, ya que este procedimiento ha mostrado ser eficiente para obtener los productos en buenos rendimientos y con tiempos de reacción cortos, en una amplia variedad de reacciones. Para el caso de la bromación, la mezcla de reacción se calentó a 100° C usando DMF como disolvente y monitoreando el curso de la reacción por CCF. En este experimento se obtuvo el producto **126** con un rendimiento del 50%.

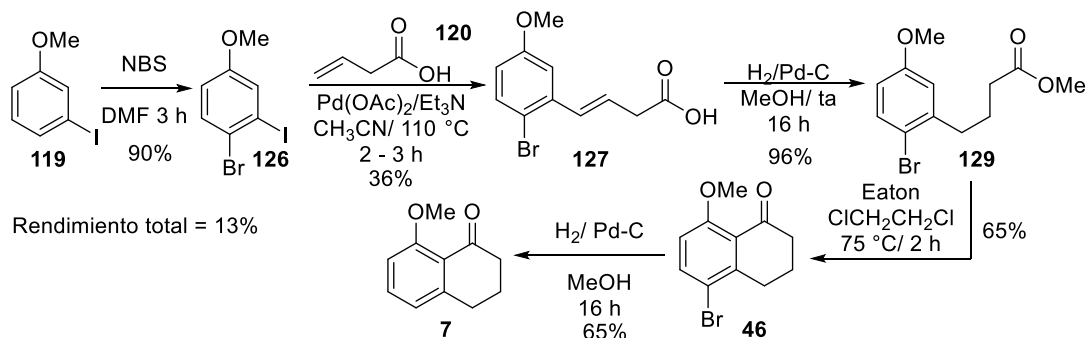
Una vez determinadas las condiciones óptimas para la reacción de bromación, **12** se hizo reaccionar con el ácido vinilacético **120** bajo las condiciones de Heck ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N , CH_3CN) utilizadas anteriormente. El experimento realizado se muestra en el Esquema **34**.



Esquema 34. Obtención del ácido carboxílico **127** bromado en C-4.

Es importante mencionar que se observó una disminución de 64 a 36% en el rendimiento del acoplamiento de Heck debido a la presencia del átomo de Br en una posición adyacente. Por tal motivo, se llevaron a cabo algunas modificaciones a las condiciones de reacción.

Sin embargo, en la mayoría de los casos no se observó un aumento significativo en el rendimiento de la reacción. Debido a que los rendimientos de las reacciones de acoplamiento cruzado de Heck pueden verse afectados de manera significativa al cambiar la fuente de paladio, antes de cambiarla, se investigó el efecto del átomo de Br en C-4 sobre las reacciones posteriores del esquema de síntesis modificado (Esquema **35**).



Esquema 35. Ruta de síntesis para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona **7**.

Se observó un ligero incremento en el rendimiento de la reacción de reducción del enlace doble (H_2 , Pd/C) ya que se obtuvo 96% en presencia del átomo de Br, cuando el Br no está presente en C-4, sólo se obtiene el 93%. Para nuestra fortuna, además del ligero aumento en el rendimiento de **129**, esta reacción fue muy benéfica para la ruta sintética, ya que resultó ser quimioselectiva. Estas condiciones también han sido usadas para remover el átomo de bromo en sistemas similares. Sin embargo, ésta no ocurrió en nuestro experimento y únicamente procedió la hidrogenación del enlace doble. Una ventaja adicional de esta reacción, fue que el producto aislado correspondió al éster metílico **129** en un rendimiento del 96% evitando de esta manera el paso de esterificación dentro de la ruta propuesta en el Esquema **33**.

Adicionalmente se realizaron experimentos de ciclación con el alqueno **127** para obtener la tetralona **130** y después buscar las condiciones de reducción y de remoción del bromo. Estos experimentos se resumen en la Tabla **4**.

Tabla 4. Intentos de ciclación para la formación de la tetralona **130** a partir del alqueno **127**.

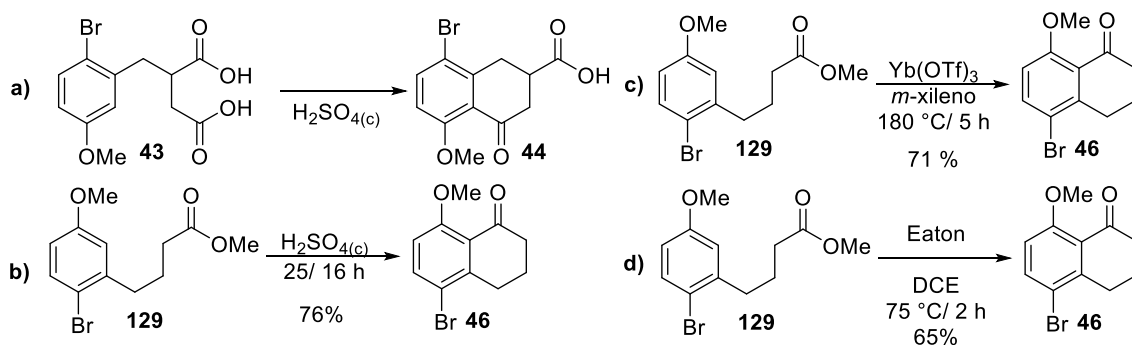
Ácido Lewis (eq)	Disolvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento
BBr_3 (2)	CH_2Cl_2	25	3	---
$Yb(OTf)_3$ (0.1)	<i>m</i> -Xileno	180	16	---
Eaton (2.5)	DCE	75	2	---

Reactivo de Eaton

Bajo las condiciones descritas anteriormente (BBr_3 y $\text{Yb}(\text{OTf})_3$) se observó principalmente la recuperación de materia prima y una mezcla de varios compuestos no identificados. El reactivo de Eaton⁴⁵ (solución de P_2O_5 en $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ al 7.7% en peso) se ha usado como una alternativa al ácido polifosfórico para promover reacciones de acilación, por lo cual se decidió intentar la ciclación con este reactivo para obtener **130**.

En la reacción en donde se usó el reactivo de Eaton, se observó la formación de dos productos que tenían un olor muy desagradable y por RMN ^1H no se observaron las señales esperadas para el producto **130**. La ciclación del compuesto **127** es complicada, ya que el alqueno (producto de la reacción de Heck) que se obtiene es el isómero *E* principalmente, que corresponde al producto termodinámico, y debido a esta restricción impuesta por la estereoquímica del enlace doble, los sitios reactivos en **126** están muy distantes entre ellos.

Al explorar condiciones de reacción para llevar a cabo la ciclación del éster metílico **129** además del reactivo de Eaton y el $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ se probaron las condiciones reportadas por Banerjee²⁵ durante la síntesis de un precursor de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**), en la que reporta la ciclación de un ácido dicarboxílico (Esquema **36a**).



Esquema 36. Condiciones usadas en la obtención de la 5-bromo-8-metoxi-1-tetralona **46**.

Analizando las condiciones realizadas para la ciclación de la tetralona **46** se observa que bajo las condiciones de Banerjee usando H_2SO_4 concentrado, se logró aislar la 5-bromo-8-metoxi-1-tetralona **129** en un rendimiento del 76% (Esquema **36b**).

⁴⁵ Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071.

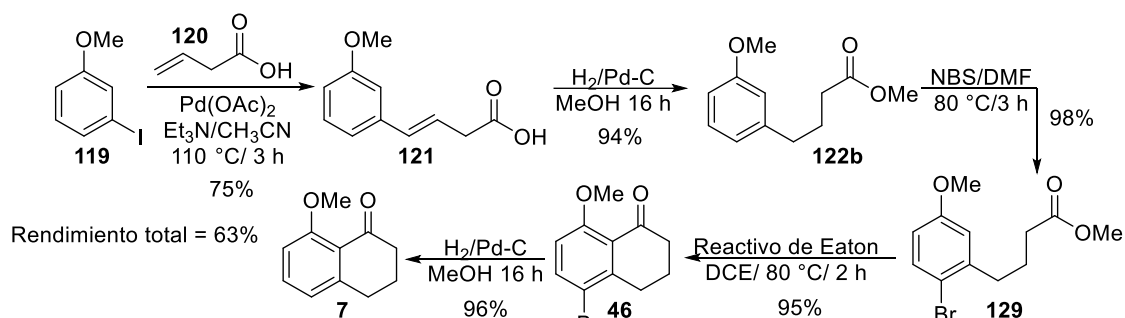
No obstante, la formación de varios productos dificultó la separación de la tetralona **46**, pero las condiciones son menos drásticas ya que se lleva a cabo a temperatura ambiente aunque el tiempo de reacción es de 16 h.

Al usar $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (Esquema **36c**) para comparar el rendimiento de obtención de **129**, ya que este ácido de Lewis proporcionó los mejores resultados para la formación de tetralonas (*vide supra*),^{5,42} el rendimiento obtenido fue del 71%, ligeramente menor que cuando se usó H_2SO_4 concentrado, las condiciones de reacción son más drásticas ya que se calienta a 108°C y el $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ es un reactivo más costoso por lo cual el uso de H_2SO_4 concentrado sería una mejor opción para la reacción de ciclación a pesar de que se obtiene una mayor cantidad de subproductos.

Al usar el reactivo de Eaton (Esquema **36d**) se observa que las condiciones de reacción son más suaves que con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ pero a una mayor temperatura que con H_2SO_4 , no obstante, el tiempo de reacción disminuyó sensiblemente y la reacción dio más limpia permitiendo una separación del producto más fácil, debido a esto se decidió revisar la calidad de los reactivos, el disolvente y explorar las condiciones de reacción para poder mejorar el porcentaje de rendimiento ya que inicialmente fue del 65 %. Finalmente, se llevó a cabo la remoción del átomo de Br usando H_2 (MeOH, Pd/C) y se obtuvo el producto deseado en un rendimiento del 65% (Esquema **35**).

De esta forma, el rendimiento total para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) fue del 13% para esta ruta de síntesis, el rendimiento se considera bajo y menor a algunos reportados para la obtención de la tetralona **7**. Sin embargo, la síntesis utiliza materias primas sencillas y comerciales y consta de 5 etapas de reacción, lo cual la hace muy competitiva con las reportadas en la literatura para la tetralona **7**.

Debido a que la reacción bajo condiciones de Heck para obtener el ácido **127**, es la que disminuye el rendimiento global, cuando se introduce el átomo de bromo en C-4 del anisol **119**, se realizó una nueva modificación a la ruta de síntesis, la cual se muestra en el Esquema **37**.



Esquema 37. Ruta de síntesis de la 8-metoxi-1-tetralona **7** modificada.

En la nueva ruta de síntesis (Esquema **37**) se aumentó el rendimiento del ácido carboxílico **121** que era la etapa que disminuía el rendimiento global (reacción de Heck) en la ruta anterior (Esquema **35**). Los rendimientos de las etapas posteriores fueron similares a los rendimientos observados en las rutas de síntesis descritas con anterioridad.

En esta última ruta, se logró obtener la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) en 5 etapas de reacción, partiendo de compuestos comerciales, bajo condiciones de reacción suaves y con un rendimiento global del 63%, el cual supera a los rendimientos previos reportados en la literatura para la obtención de este compuesto. La 8-metoxi-1-tetralona (**7**) es un aceite café, en las Figuras **9** y **10** se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C respectivamente correspondientes a este producto.

En ellos se puede observar una señal dd en 7.39, una señal d en 6.79 y una señal d en 6.70 ppm correspondientes a los 3 protones aromáticos en C-6, C-7 y C-5 respectivamente, así como la señal simple en 3.90 ppm correspondiente al metilo del grupo $-\text{OCH}_3$ (C-11), la señal dd en 2.93 ppm fue asignada a los H_α al grupo carbonilo (C-2); el dd en 2.69 ppm fue asignado a los protones en el C-4 y la señal ddd en 2.06 ppm fue asignada a los protones en C-3.

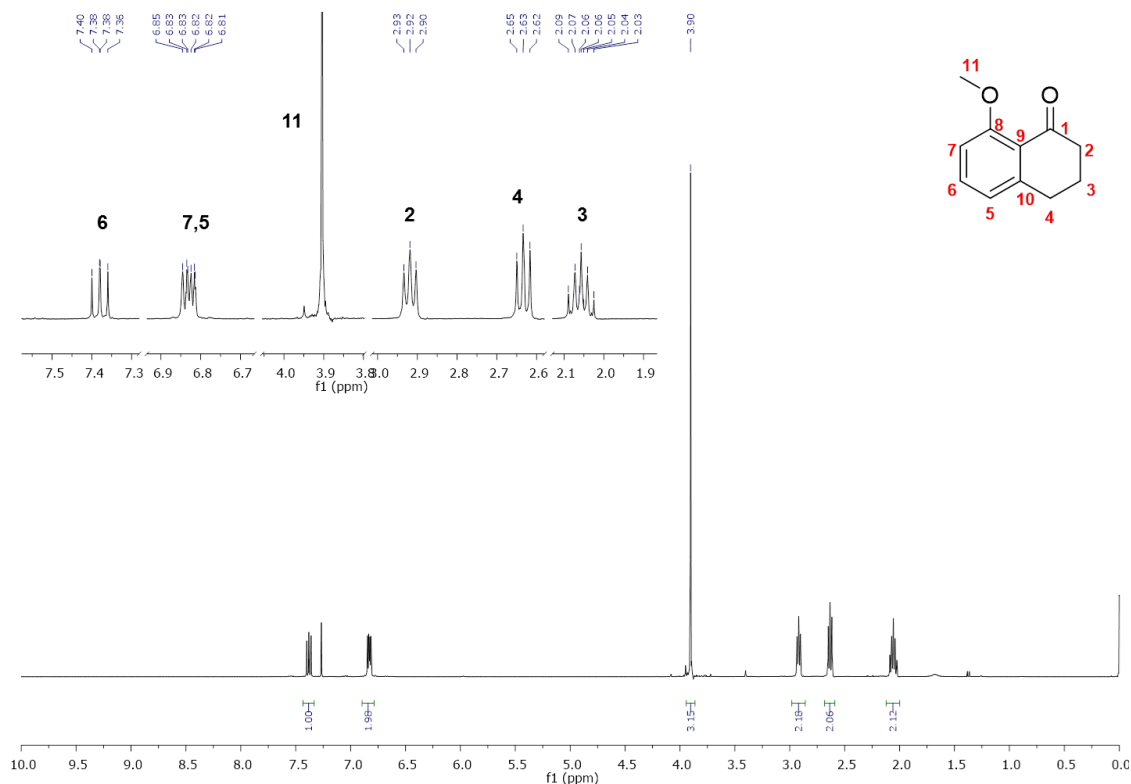


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) a 400 MHz en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 10) se resalta la señal de 197 ppm correspondiente al carbonilo (C-1), mientras que las señales en 146 y 135 ppm corresponden a los carbonos cuaternarios del bicyclo C-9 y C-10 respectivamente, en 160.0 ppm se encuentra el C-8 aromático que también es cuaternario, en 133.9, 121.1 y 110.2 ppm se encuentran los C-H_{Ar} correspondientes a C-6, C-5 y C-7 respectivamente, en 55.9 ppm el C-11 del grupo $-\text{OMe}$, las señales en 40.7, 31.5 y 22.1 ppm fueron asignadas a los CH_2 de la ciclohexanona, C-2, C-4 y C-3 respectivamente. Esta estructura fue confirmada por EM con el ión molecular en m/z 176 correspondiente a la masa molecular de las metoxi-tetralonas.

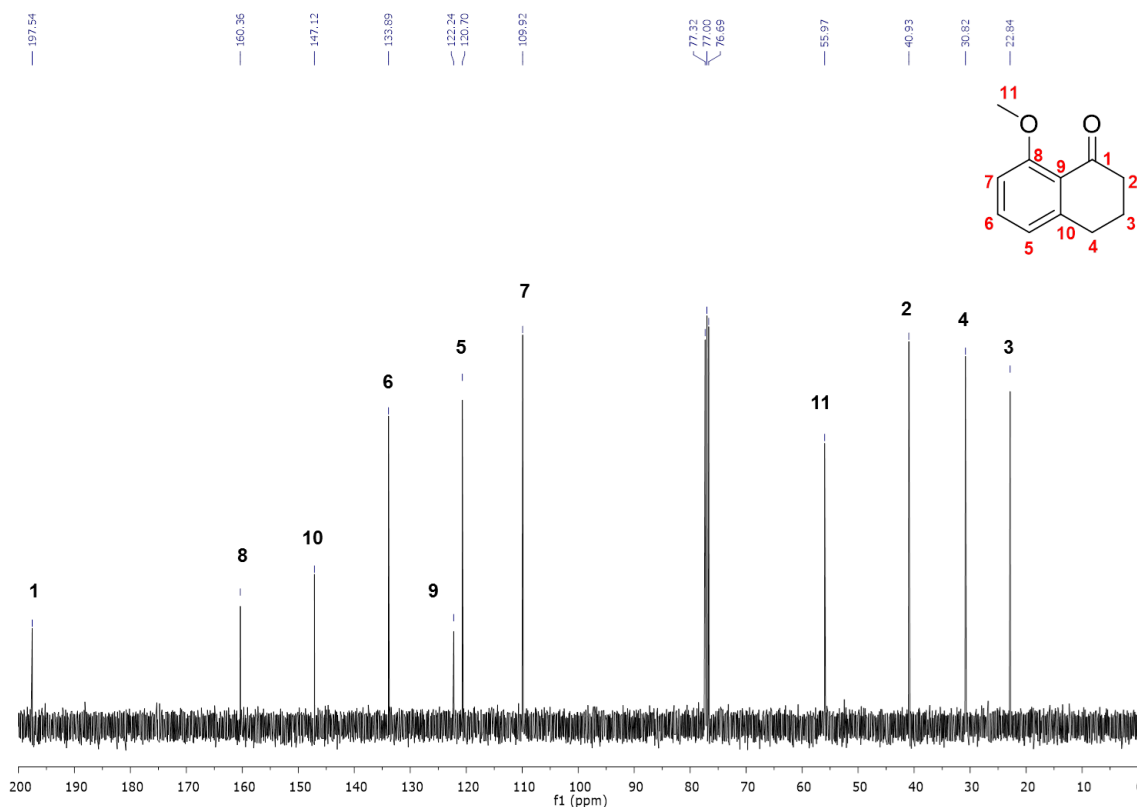


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) a 100 MHz en CDCl_3 .

La 6-metoxi-1-tetralona (**8**) es un aceite amarillo, en las Figuras **11** y **12** se muestran los espectros de RMN ^1H y ^{13}C para este producto, donde se puede observar la diferencia en los desplazamientos químicos (δ) y el patrón de desdoblamiento con respecto a su isómero, la tetralona **7**. En el espectro de RMN de ^1H en 8 ppm se observa una señal d correspondiente al protón aromático del C-8, en 6.82 ppm, una señal dd asignada al protón aromático en C-7 y 6.71 ppm una señal d correspondiente al protón en el C-5; la señal simple en 3.85 ppm corresponde a los protones del grupo $-\text{OMe}$ en la molécula, en 2.93 y 2.61 ppm se observan las señales asignadas a los protones en C-4 y C-2 respectivamente, finalmente la señal ddd en 2.11 ppm corresponden a los protones en el C-3.

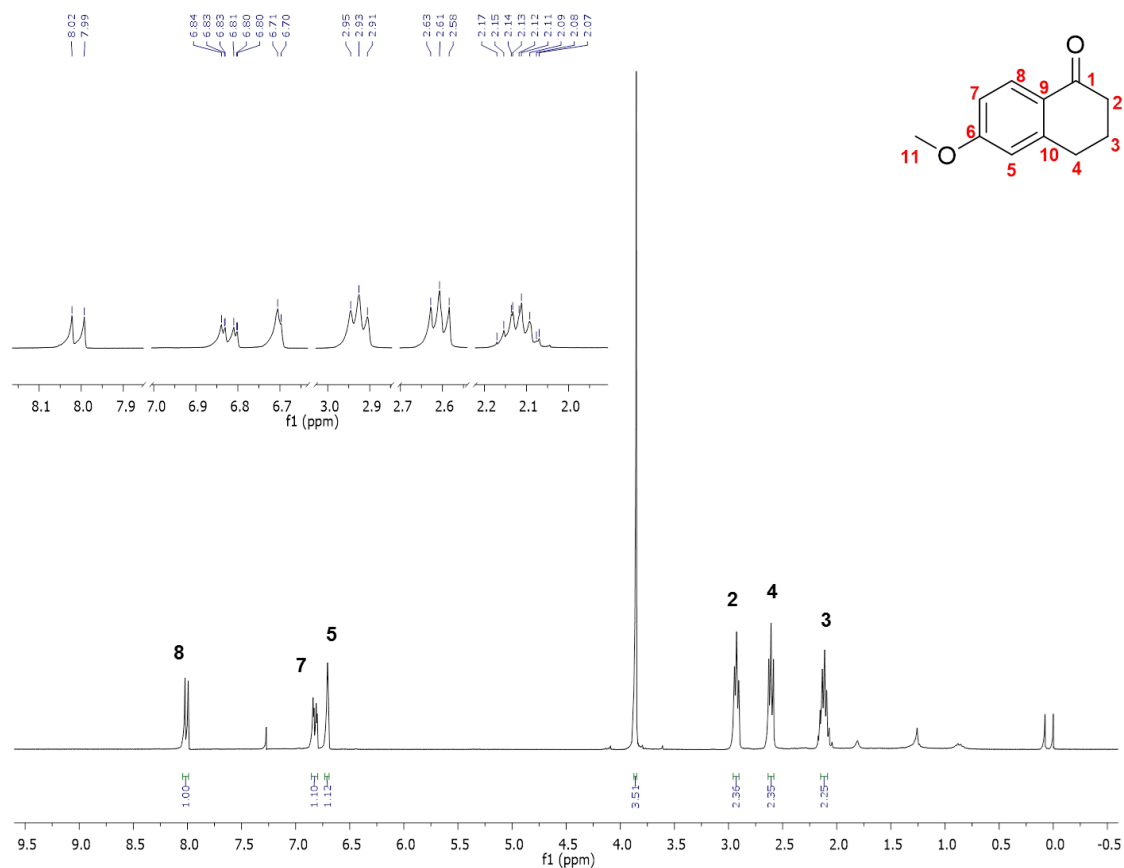


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H de la 6-metoxi-1-tetralona **8** a 400 MHz en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 12) se observa la señal en 197.3 ppm correspondiente al grupo carbonilo de cetona (C-1), la señal en 163.6 ppm fue asignada al C-6 base del grupo metoxilo. Las señales observadas en 147.0 y 126.3 ppm correspondientes a los átomos de C cuaternarios del bicyclo, C-10 y C-9 respectivamente en la estructura de las tetralonas, las señales en 129.7, 113.0 y 112.6 ppm corresponden a los C-H_{Ar} en C-8, C-5 y C-7 respectivamente; la señal en 55.5 ppm para el átomo de C del grupo $-\text{OMe}$ (C-11). Esta estructura, las señales en 38.9, 30.2 y 23.4 ppm corresponden a los protones de los CH_2 de la ciclohexanona del esqueleto de las tetralonas correspondientes a los protones de los C-2, C-4 y C-3 respectivamente, la estructura también fue confirmada por EM IE donde se observa el ión molecular en m/z 176 correspondiente a la masa molecular de las metoxi-tetralonas.

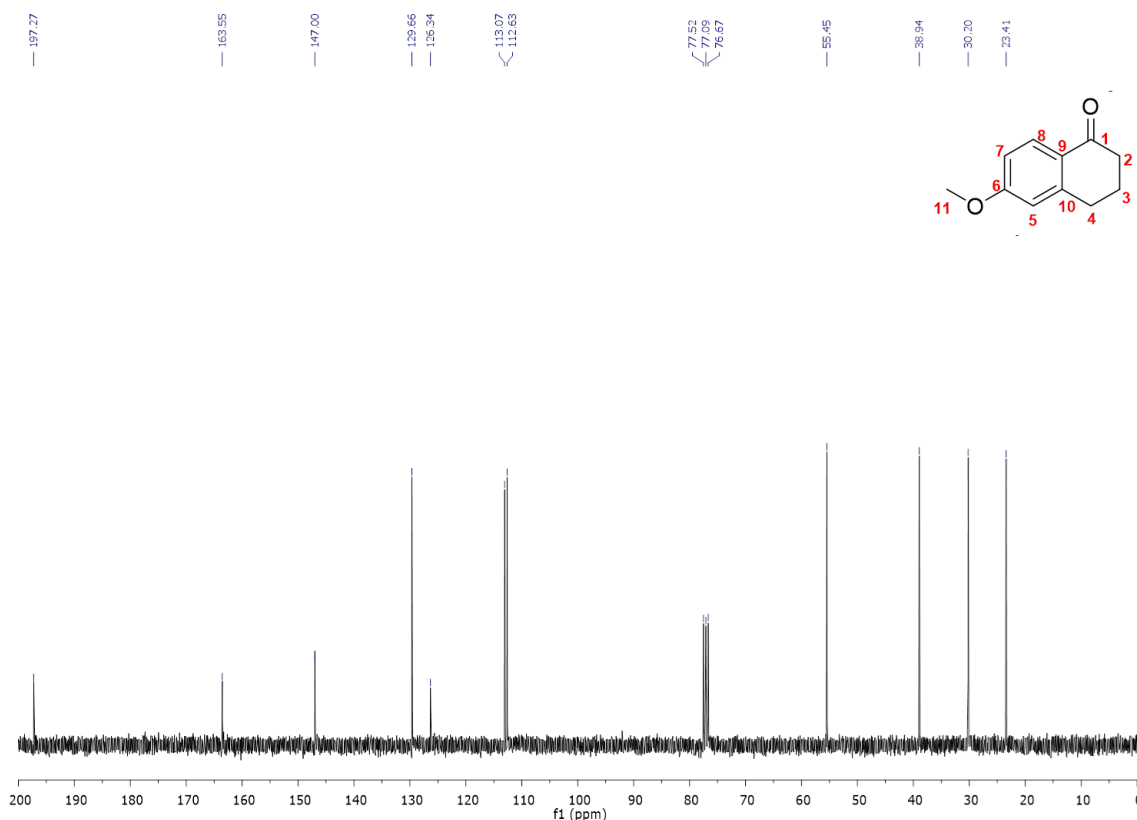
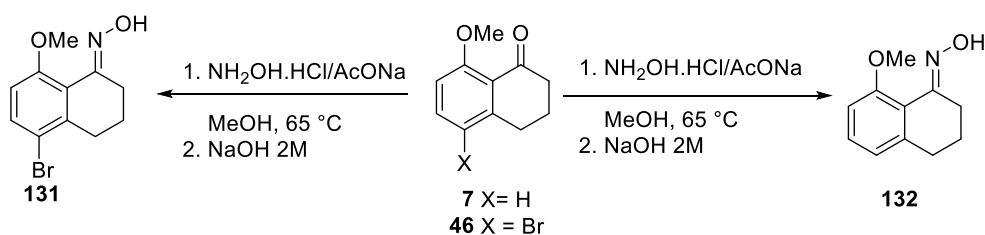


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C de la 6-metoxi-1-tetralona **8** a 100 MHz en CDCl_3 .

La asignación de las señales observadas en la espectroscopia de las tetralonas **7** y **8** se han descrito previamente en la literatura;²² sin embargo, se realizó la asignación total e inequívoca de estos compuestos con base a RMN bidimensional, empleando experimentos tales como: COSY, HSQC, HMBC, NOESY. Se realizaron experimentos adicionales, debido a que los productos son líquidos, y sabiendo que las oximas son buenos sólidos cristalinos por la gran facilidad para cristalizar, se obtuvieron las oximas **131** y **132** correspondientes a la tetralona **7** y su precursor bromado **46** como se muestra en el Esquema **38**.



Esquema 38. Síntesis de las oximas **131** y **132**.

Con base en lo anterior, fue posible obtener cristales adecuados para la difracción de Rayos X de la oxima **132** (Figura **13**) que confirma la estructura de la tetralona **7**. Todos los intentos por obtener cristales adecuados para difracción de Rayos X para la oxima **131** fueron fallidos.

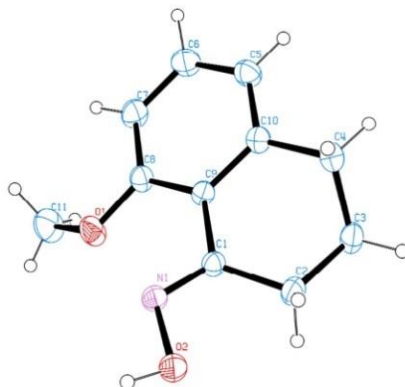


Figura 13. Estructura ORTEP de la oxima **132**, las elipses están dibujadas con un 30% de probabilidad.

La oxima **132** cristalizó en el grupo espacial P_1 , en un sistema triclinó, con dos moléculas por celda a lo largo del eje a , debido a la formación de dos interacciones entre las oximas de cada molécula, estas interacciones corresponden a enlaces puente de hidrógeno clásicos con una distancia entre ellos (O-H----N) de 2.081 Å, como se observa en la Figura **14**.

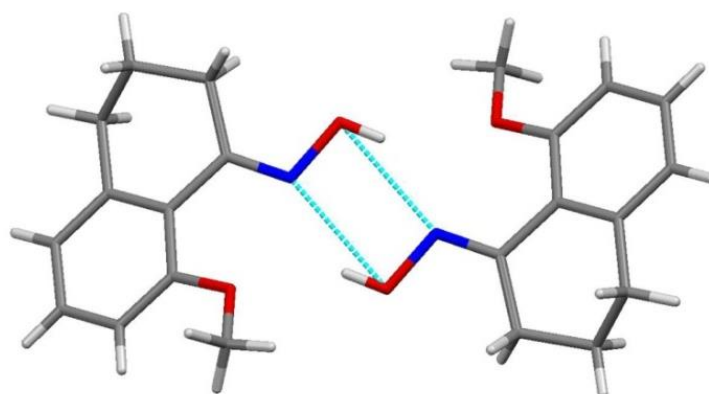


Figura 14. Formación de puentes de hidrógeno clásico entre las dos moléculas de oxima **132** en la celda unitaria.

5. CONCLUSIONES

- ✓ Se desarrolló una ruta de síntesis sencilla y eficiente para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) con un rendimiento global del 63%, la cual parte de materias primas comerciales, consta de cinco etapas y se lleva a cabo bajo condiciones de reacción suaves.
- ✓ La ruta de síntesis desarrollada para obtener la 8-metoxi-1-tetralona mejora los rendimientos reportados en la literatura para este compuesto.
- ✓ Se desarrollaron dos rutas más para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**) con rendimientos moderados.
- ✓ Se logró caracterizar total e inequívocamente la 8-metoxi-1-tetralona (**7**), así como también por la confirmación de la estructura de Difracción de Rayos X de la oxima **132** proveniente de la 8-metoxi-1-tetralona.
- ✓ Los resultados obtenidos proporcionaron un panorama amplio de la complejidad para obtener este tipo de estructuras aparentemente sencillas, así como de su potencial para aplicarse en la síntesis de compuestos de mayor complejidad estructural que muestran actividades biológicas interesantes.

SEGUNDA PARTE

1. ANTECEDENTES

1.1 Piridinas

Las piridinas son un grupo importante y numeroso de compuestos heterocíclicos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Participan en importantes procesos biológicos; por ejemplo, en su unión al ADN.⁴⁶ Por otro lado, el núcleo de la piridina se encuentra presente en un número grande de compuestos sintéticos que tienen aplicaciones en diferentes áreas, como en la industria química, en el desarrollo de nuevos fármacos⁴⁷ y en el diseño y síntesis de ligantes para sintetizar catalizadores, los cuales son ampliamente utilizados en procesos químicos.⁴⁸

Si bien existen varios métodos de síntesis para piridinas reportados en la literatura,⁴⁹ cada uno de ellos tiene limitaciones en su alcance, de tal manera que la selección del método de síntesis depende fundamentalmente de la estructura del producto que se desea sintetizar y de la disponibilidad de las materias primas. La síntesis de derivados de piridinas se lleva a cabo mediante dos estrategias generales; la primera consiste en la formación del anillo a partir de un precursor lineal adecuado, por ejemplo, un compuesto 1,5-dicarbonílico más una fuente de nitrógeno.⁴⁶ La segunda estrategia consiste en la modificación estructural de un anillo existente mediante la introducción de sustituyentes usando reacciones de sustitución en el anillo de la piridina **133**.

De acuerdo a su reactividad típica, la piridina reacciona con electrófilos con facilidad en la posición N-1 y con dificultad en las posiciones C-3 y C-5. Sin embargo, las piridinas reaccionan con nucleófilos con relativa facilidad en C-2, C-4 y C-6, sobre todo si existe un buen grupo saliente en estas posiciones (Figura 15).⁴⁹

⁴⁶ Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60* (29), 6043.

⁴⁷ Li, A.-H.; Moro, S.; Forsyth, N.; Melman, N.; Ji, X.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (4), 706.

⁴⁸ Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Nikitina, T. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Zabel, M.; König, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (7), 2882.

⁴⁹ Joule J. A., Mills K., Smith, Thorne S. *Heterocyclic Chemistry*, 5th , Ed. Wiley: Singapore **2009**.

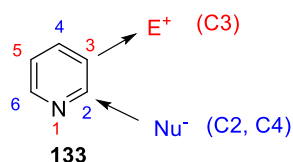


Figura 15. Reactividad típica del anillo de piridina.

Una de las estrategias más usadas para la obtención de estos importantes núcleos, consiste en la reacción entre compuestos 1,5-dicarbonílicos con NH_3 seguida de una etapa de oxidación. Si se dispone del compuesto 1,5-dicarbonílico con los sustituyentes adecuados, esta metodología es de mucha utilidad para preparar una gran cantidad de piridinas sustituidas. Desafortunadamente, los métodos para la obtención de compuestos 1,5-dicarbonílicos son pocos y esto limita el tipo de sustituyentes que pueden estar presentes en el anillo y el alcance de esta estrategia.

En la síntesis de piridinas 2,6-disustituidas existen algunas estrategias generales, un ejemplo de ello es el reportado por Jun y colaboradores⁵⁰ a partir de las correspondientes 1,5-dicetonas con $\text{AlCl}_3\text{-NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en AcOH , con buenos rendimientos. Otro método generalmente utilizado es la introducción de sustituyentes en anillos de piridina los cuales incluyen el uso de acoplamientos cruzados mediados por Pd de tipo Suzuki.⁵¹

1.2 Importancia de las piridinas 2,6-disustituidas

Existen varios ejemplos de piridinas 2,6-disustituidas con diferentes aplicaciones. Dentro de las más importantes se encuentra la terpiridina **134a**, la cual ha sido ampliamente estudiada como ligante en varios complejos metálicos, así como su unión al ADN por ejemplo con metales como Au, Ru y Pt⁵² (**135**, **136** y **137** respectivamente, Figura **16**), los cuales han presentado actividad interesante al unirse al ADN. Por ejemplo, los complejos de terpiridina platino **137** poseen una fuerte actividad antiprotozoaria.^{52c}

⁵⁰ (a) Jun, J.-G.; Hyun, S. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (32), 4593; (b) Jun, J. G.; Shin, H. S.; Kim, S. H., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1* **1993**, (15), 1815.

⁵¹ a) Vandromme, L.; Reißig, H.-U.; Gröper, S.; Rabe, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008 (12), 2049; b) Spinella, S.; Guan, Z.-H.; Chen, J.; Zhang, X. *Synthesis* **2009**, 2009 (18), 3094.

⁵² a) Liu, H. Q.; Cheung, T. C.; Peng, S. M.; Che, C. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1787. b) Vliet, P. M. V.; Toekimin, M. S.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J.; Nováková O.; Vrána O.; Brabec V. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 231, 57, c) Lowe, G.; Droz, A. S.; Park, J. J.; Weaver, G. W. *Bioorg. Chem.* **1999**, 27, 477.

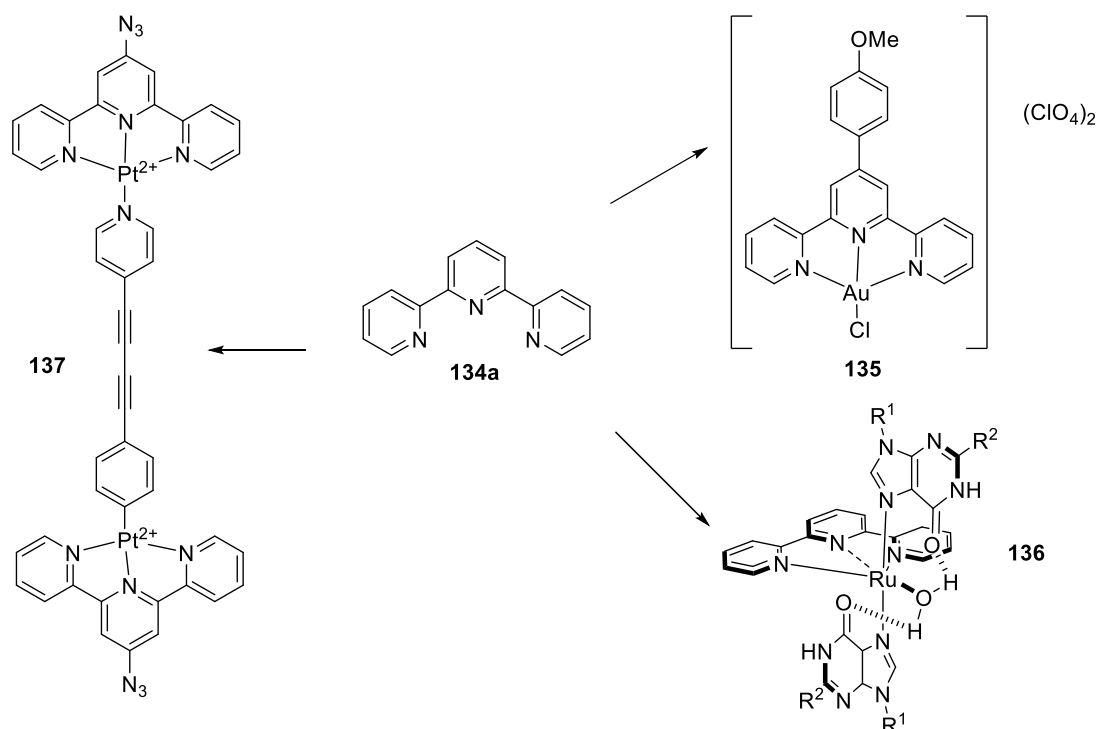


Figura 16. Terpiridina usada como ligante con metales que se unen al ADN.

Recientemente se reportó que derivados del tertiofeno **138** (Figura 17), bioisómeros de la terpirindina **134a**, no solo muestran una inhibición considerable a la actividad de la proteína quinasa C, sino que también muestran una fuerte citotoxicidad contra varias líneas celulares de cáncer humano.⁵³

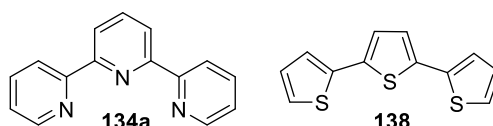


Figura 17. Similitud estructural de la terpiridina y el tertiofeno.

Como la terpiridina **134a** se compone de sistemas de anillos aromáticos y su estructura es relativamente plana, se puede esperar que sus derivados sean capaces de interferir con la actividad de la topoisomerasa I y presentar una alta actividad inhibitoria *in vitro*.⁵⁴

⁵³ Kim, D. S. H. L.; Ashendel, C. L.; Chang, C. T.; Lee, E. S.; Chang, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2695.

⁵⁴ Zhao, L. X.; Kim, T. S.; Ahn, S. H.; Kim, T. H.; Kim, E.; Cho, W. J.; Choi, H.; Lee C. S.; Kim, J. A.; Jeong, T. C.; Chang, C.; Lee E. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2659.

Los pirroles separados por sistemas π han sido de creciente interés en la síntesis de materiales conductores debido a que su electropolimerización se acompaña de una estabilización adicional de los intermediarios catión-radical, que eliminan reacciones secundarias como acoplamientos β , acoplamientos cruzados y sobreoxidación, transformaciones que producen polímeros con cadenas defectuosas y su degradación. Los pirroles espaciados con piridinas (dipirrolpiridinas) **134b** eran desconocidos hasta hace poco, aunque, podrían ser usados como precursores en la preparación de monómeros para la síntesis alternativa de poli(dipirrolen-piridinilenos) (Figura 18). Una nueva clase de prospecto de monómeros para polímeros conductores que deben mostrar propiedades únicas, debido a su posible respuesta para asociarse con hidrógenos, cationes metálicos y conducir a cambios de pH.⁵⁵

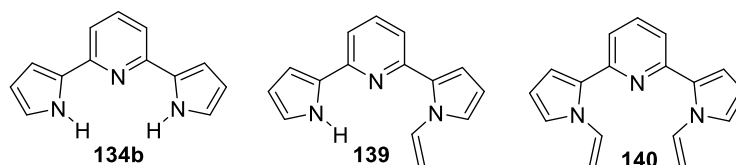


Figura 18. Estructuras de dipirrolpiridinas.

Complejos metálicos luminiscentes ciclometalados que contienen ligantes fenilpiridina (PhPy) han recibido una gran atención, impulsada por el desarrollo de materiales orgánicos que proporcionen mejores diodos emisores de luz (LEDs). El trabajo con este tipo de ligantes se ha realizado con algunos centros metálicos, por ejemplo, Re, Ru, Os, Rh, Ir, Pd, Pt, Hg que pueden someterse a ciclometalación con estos ligantes. Sin embargo, la formación de complejos metálicos de Mn (IV) y Bi (III) no se ha podido realizar. Esta limitación ha resultado en pocos estudios con estos centros metálicos, por lo que los ligantes piridilpirroles (PyrPy) han sido considerados como posibles alternativas en lugar de los ligantes PhPy. Esta consideración es posible porque los ligantes PyrPy son monoaniónicos, ligantes bidentados y contienen el perfil estérico similar a los ligantes de PhPy (Figura 19).

⁵⁵ Trofimov, B. A.; Vasil'tsov, A. M.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Afonin, A. V.; Mikhaleva, A. I.; Petrushenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Krivdin, L. B.; Belsky, V. K.; Bryukvina, L. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4338.

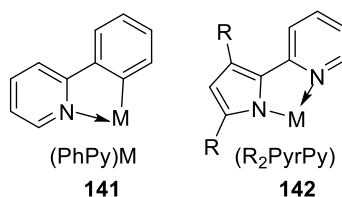


Figura 19. Estructuras generales de complejos ciclometalados de piridilpirrol y fenilpiridina.

Los piridilpirroles **142** ofrecen la ventaja de que el enlace N-H del pirrol es considerablemente ácido, por lo cual estos compuestos se coordinarán con mayor facilidad con una amplia variedad de centros metálicos.⁵⁶ Los complejos de 1,3-di(piridin-2-il)benceno con paladio o platino **143** y mercurio **144** respectivamente han demostrado ser buenos catalizadores para la reacción de Heck. La analogía estructural de las 1,3-diheteroarilpiridinas (terpiridinas **134a**) y del 1,3-di(benzo[*d*]-triazol-2-il)benceno **145**, sugiere una aplicación de estos compuestos en sistemas catalíticos (Figura **20**).⁵⁷

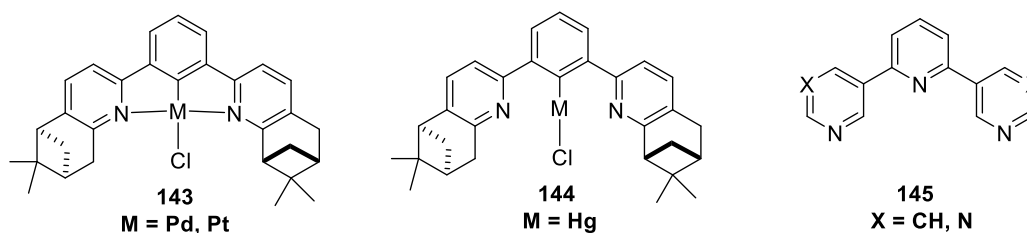


Figura 20. Analogía estructural de catalizadores tipo pinza usados en reacciones de Heck.

El 1,3-di(benzo[*d*]triazol-2-il)benceno **145** y las 3,2':6',3"-terpiridinas **146a-e** (Figura **21**) se han estudiado como productos farmacéuticos para el control de transporte de calcio y actividad antitumoral respectivamente.⁵⁸ Debido a su habilidad para formar complejos con metales, el interés por este tipo de sistemas ha incrementado. Por ejemplo, Lee y colaboradores^{58a} sintetizaron seis terpiridinas (Figura **21**) y evaluaron su citotoxicidad contra varias líneas de células de cáncer humano, así como la actividad inhibitoria de la topoisomerasa I, ya que la terpiridina **134a** había mostrado este tipo de actividad.

⁵⁶ Klappa, J. J.; Geers, S. A.; Schmidtke, S. J.; MacManus-Spencer, L. A.; McNeill, K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2004**, 883.

⁵⁷ a) Avitia, B.; MacIntosh, E.; Muhia, S.; Kelson, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1631. b) Soro, B.; Stoccoro, S.; Minghetti, G.; Zucca, A.; Cinelli, M. A.; Gladiali S. *Inorg. Chim. Acta.* **2006**, 29, 1091.

⁵⁸ a) Zhao, L.-X.; Sherchan, J.; Park, J. K.; Jhang, Y.; Jeong, B.-S.; Jeong, T. C.; Lee, C.-S.; Lee, E.-S. *Arch. Pharmacol. Res.* **2006**, 29, 1091. b) Meriç, A.; Incesu, Z.; İşıkdağ, *Il Farmaco* **2002**, 57, 543.

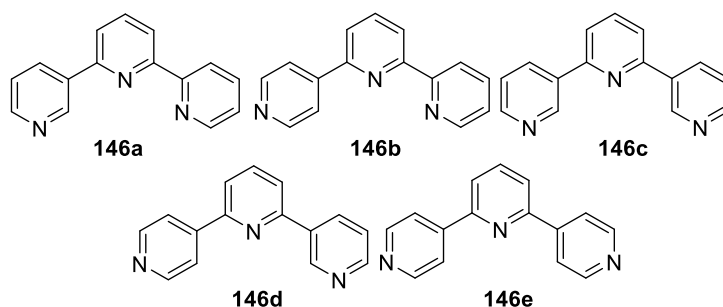


Figura 21. Diferentes terpiridinas sintetizadas.

La síntesis de estos compuestos y la evaluación de la actividad biológica realizada demostraron que la presencia de la piridina central tiene un efecto importante sobre la citotoxicidad en diversas líneas celulares de cáncer humano y sobre la actividad inhibitoria en la topoisomerasa I.

Los benzo-diimidazoles **147** mostrados en la Figura **22**, son otro grupo de compuestos que poseen estructuras similares a la terpiridina **134a** y que debido a sus características estructurales fueron preparados y estudiados como acarreadores de calcio intracelular.^{58b} El estudio de estos compuestos como acarreadores de Ca^{2+} demostró un incremento en la concentración de estos iones en células de fibroblastos F2408, que depende de la cantidad presente de Ca^{2+} en las células. Se considera que estos compuestos pueden aumentar la cantidad de Ca^{2+} al afectar los canales de calcio de la membrana aumentando de esta forma su concentración.

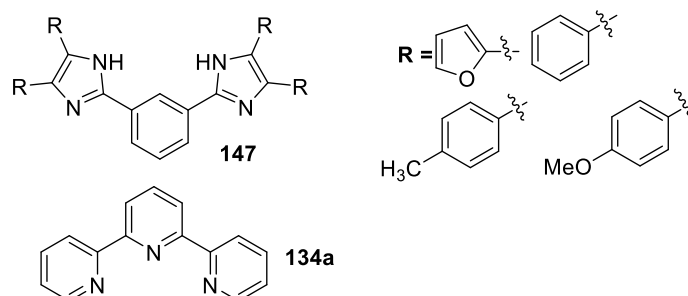
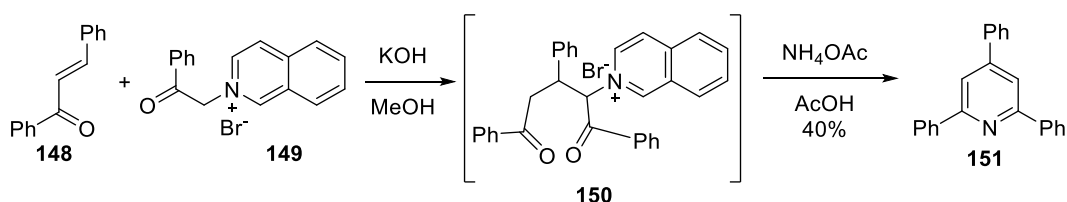


Figura 22. Compuestos estudiados como acarreadores de Ca^{2+} .

Como se puede observar, la estructura de estos compuestos es similar a las terpiridinas **134a** y compuestos relacionados, por lo que es de esperarse que posean o probablemente incrementen la actividad biológica que sus análogos estructurales han mostrado. Por otro lado, este tipo de compuestos presentan el potencial de ser usados como ligantes de diversos metales para que puedan tener diferentes aplicaciones.

1.3 Síntesis de piridinas 2,6-disustituidas

Como se describió en la sección anterior, las piridinas 2,6-disustituidas **134** poseen diversas aplicaciones interesantes, por lo cual, diseñar y preparar este tipo de compuestos ha despertado el interés de muchos grupos de investigación. En 1961, Kröhnke y Zecher desarrollaron una ruta para obtener 2,4,6-triarilpiridinas **151** a través de la reacción entre el bromuro de *N*-fenilacilisoquinolinio **149** y la chalcona **148** en presencia de acetato de amonio en medio básico seguido de la acidificación del medio en el trabajo de la reacción en presencia de NH₄OAc (Esquema **39**).⁵⁹

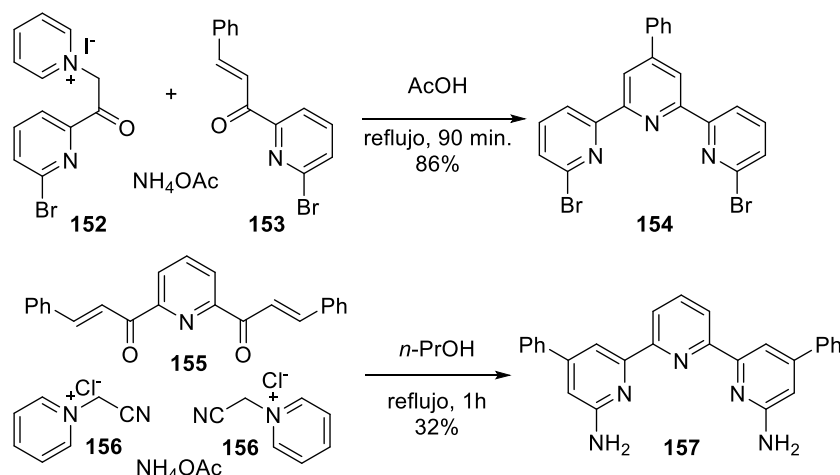


Esquema 39. Síntesis de Kröhnke de 2,4,6-triarilpiridinas.

La formación inicial de un compuesto intermediario 1,5-dicarbonílico **150**, producto de la adición de Michael del enolato derivado de la sal de isoquinolinio proporciona una dicetona, precedida por una ciclodeshidratación en presencia de NH₄OAc proporciona las triarilpiridinas **151** conocidas como piridinas de Kröhnke.⁵⁹ Debido a este enfoque secuencial, la síntesis original de Kröhnke no se clasificó como reacción de multicomponentes. Sin embargo, las versiones de multicomponentes para construir cualquier núcleo de piridina central unido a dos anillos aromáticos generalmente piridinas se han reportado frecuentemente, como en la obtención de las terpiridinas **154** y **157** (Esquema **40**).⁶⁰ La primera estrategia consistió en la condensación de la sal de piridinio **152** con una chalcona que contiene una piridina **153** y NH₄OAc. La segunda, involucra una reacción de pseudo-cinco componentes pero con dos equivalentes de la sal cianometilpiridinio **156** con la di-chalcona **155** y un exceso de NH₄OAc en *n*-propanol bajo calentamiento a reflujo.

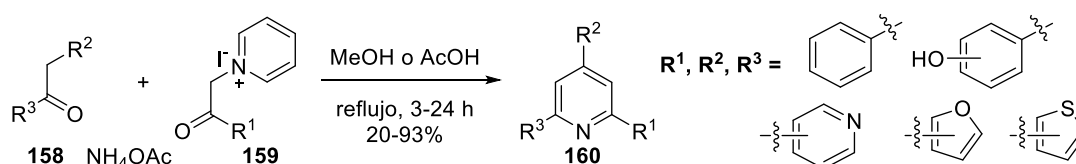
⁵⁹ a) Zecher, W.; Kröhnke, F. *Chem Ber.* **1961**, *94*, 690. b) Zecher, W.; Kröhnke, F. *Chem Ber.* **1961**, *94*, 698.

⁶⁰ Constable, E. C.; Lewis, J. *Polyhedron* **1982**, *1*, 303.



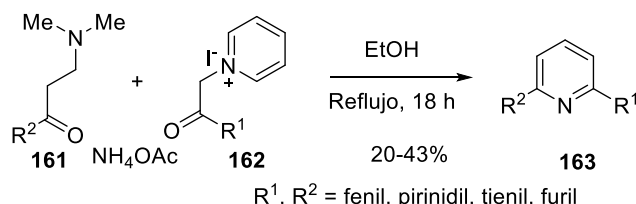
Esquema 40. Reacciones de multicomponentes para la obtención de las piridinas de Kröhnke.

En la década pasada, el grupo de Lee utilizó esta metodología para sintetizar piridinas como **134a** y **160** las cuales se han estudiado como inhibidores potenciales de las topoisomerasas I y II (Esquema 41).^{58a}



Esquema 41. Síntesis de piridinas di- y tri-sustituidas con importancia biológica.

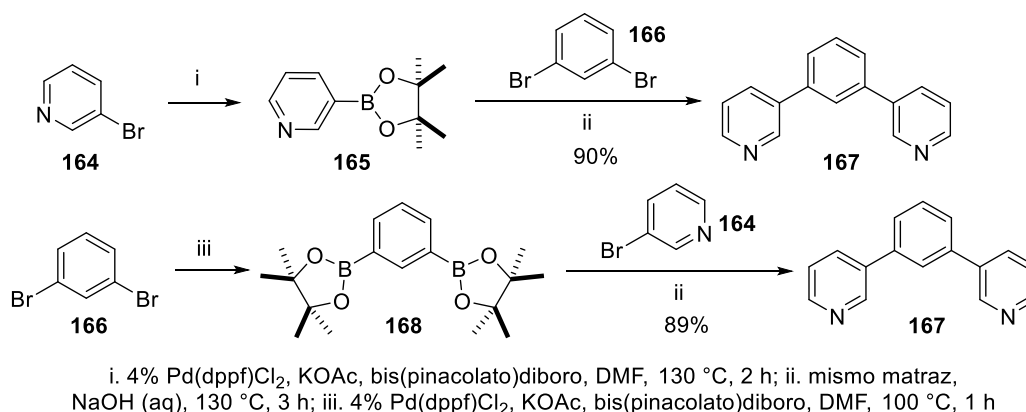
En 2008, el mismo grupo desarrolló una estrategia sintética para preparar 2,6-biarilpiridinas combinando los enfoques de Kröhnke y Mannich. De esta forma, la base de la reacción de Mannich **161** con una sal de yoduro de piridinio **162**, derivada de la α -yodocetona correspondiente y el NH_4OAc bajo calentamiento a reflujo en EtOH por 18 h, proporcionó una gran variedad de piridinas **163** en rendimientos moderados para poder estudiar las actividades biológicas que potencialmente poseen (Esquema 42).⁶¹



Esquema 42. Estrategias de Kröhnke y Mannich para la síntesis de piridinas 2,6-disustituidas.

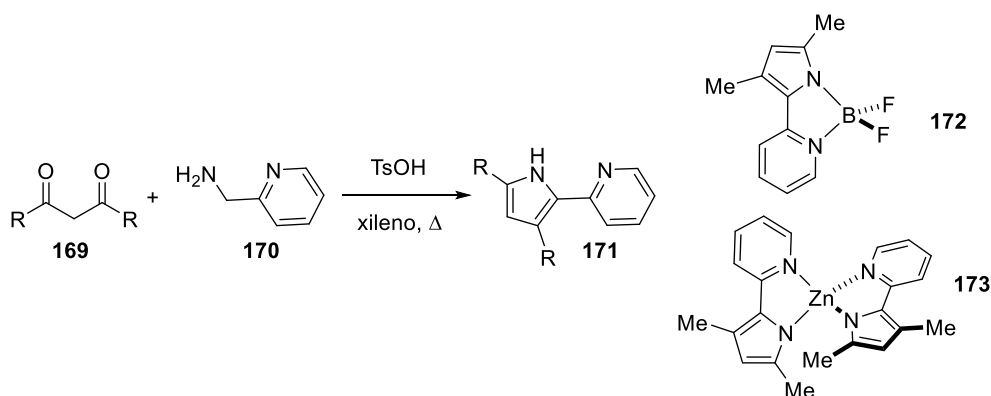
⁶¹ Son, J. K.; Zhao, L.-X.; Basnet, A.; Thapa, P.; Karki, R.; Na, Y.; Jahng, Y.; Jeong, T. C.; Jeong, B.-S.; Lee, C.-S.; Lee, E.-S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 675.

Kelson y colaboradores^{57a} en 2011 reportaron una metodología *one-pot* para la borilación y subsecuente acoplamiento Suzuki-Miyaura arilo-arilo con heterociclos para una síntesis conveniente y eficiente de una variedad de 2,6-bisheteroarilpiridinas y 1,3-bisheteroarilbencenos (Esquema 43) con buenos rendimientos y con una potencial aplicación como ligantes de diferentes metales de transición.



Esquema 43. Obtención de 2,6-bisheteroarilpiridinas vía acoplamientos Suzuki-Miyaura.

McNeill *et al.*⁶² sintetizaron 2-(2-piridil)pirroles 3,5-disustituidos y 3,4,5-trisustituidos por una condensación de 2-(aminometil)piridina y 1,3-dionas (Esquema 44). La reacción de ciclación procedió a través de un intermediario (2-piridil)metilimina. Posteriormente, en 2004, este mismo grupo de trabajo reportó la unión de estos compuestos a metales como Zn y B con la finalidad de estudiar las propiedades ópticas y luminiscentes de los complejos formados **172** y **173** respectivamente.⁵⁶



Esquema 44. Uso de compuestos 2(2-piridil)pirroles en la formación de complejos metálicos con posible actividad luminiscente.

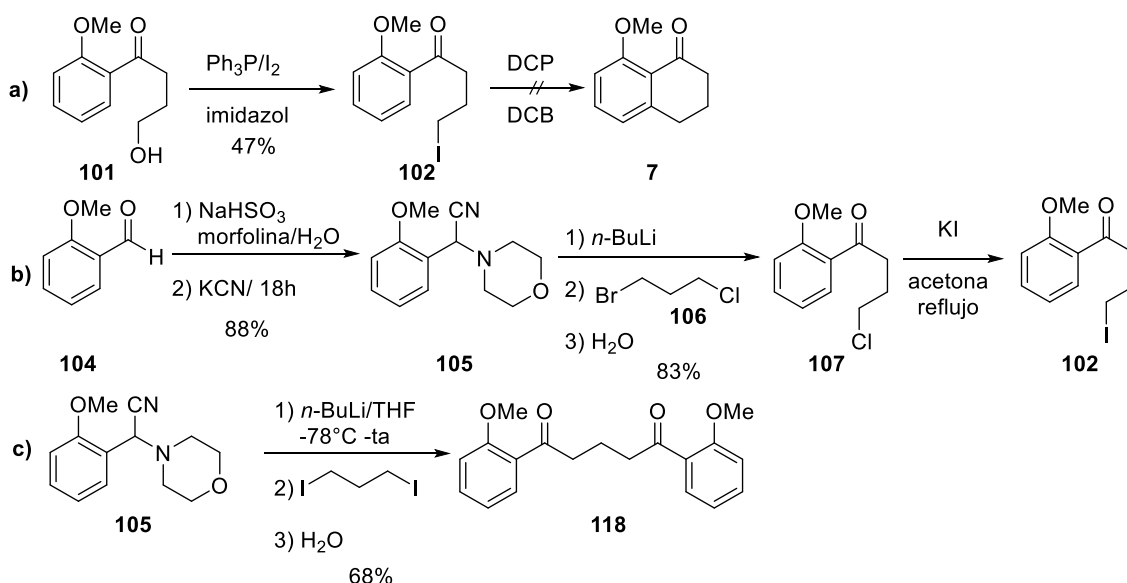
⁶² Klappa, J. J.; Rich, A. E.; McNeill, K.; *Org. Lett.* **2002**, *4* (3), 435.

2. OBJETIVOS

- ✓ Desarrollar una metodología que permita tener acceso a la formación de piridinas 2,6-disustituidas.
- ✓ Estudiar el alcance de la metodología desarrollada para la obtención de piridinas 2,6-disustituidas.

3. ESTRATEGIA DE SÍNTESIS

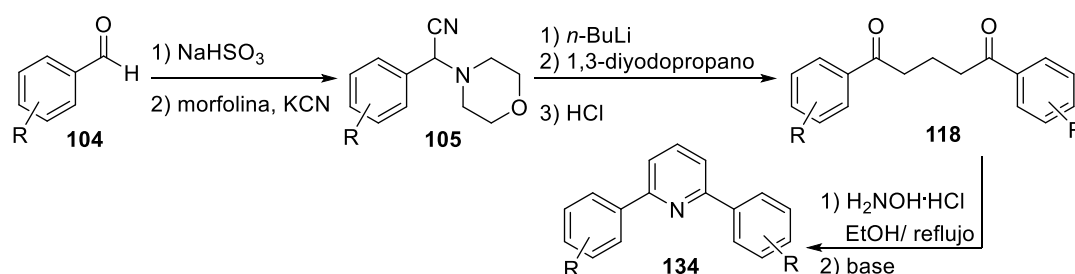
Durante la primera parte de este trabajo se propuso una ruta sintética para la obtención de la 8-metoxi-1-tetralona (**7**), donde la obtención del intermediario yodado **102** sería un precursor importante, ya que se podría transformar en un radical que posteriormente permitiría la ciclación para obtener **7**. Desafortunadamente, no se logró obtener **102** de forma eficiente usando como precursor el alcohol **101** (Esquema **45a**), por ello, se exploraron rutas alternas que permitieran la obtención de **102**. La primera de ellas fue la formación del α -aminonitrilo **105**, seguido de la alquilación con 1-bromo-3-cloropropano **106** para obtener el compuesto clorado **107**, el cual, vía una reacción de Finkelstein permitiría la formación de **102**. No obstante, siempre se obtuvo una mezcla del producto **102** con la materia prima **107** que no se pudo separar (Esquema **45b**).



Esquema 45. Experimentos realizados para la obtención del compuesto yodado **102**.

En un último intento por obtener **102** se realizó la alquilación de el α -aminonitrilo **105** con 1,3-diyodopropano, lo cual, derivó a la obtención del compuesto 1,5-dicarbonílico **118** (Esquema **45c**).

Los compuestos 1,5-dicarbonílicos tienen una gran importancia como precursores de las piridinas, no obstante, las metodologías sintéticas disponibles para su obtención son limitadas, por ello, aprovechando que la formación del compuesto 1,5-dicarbonílico **118** se preparó de una forma relativamente sencilla con un rendimiento moderado, esto dio a lugar al diseño de una ruta para sintetizar estos intermediarios valiosos para la obtención de piridinas 2,6-disustituidas usando esta estrategia sintética (Esquema **46**).



Esquema 46. Ruta propuesta de piridinas 2,6-disustituidas.

En la ruta sintética mostrada en el Esquema **46** se propone que a partir de diferentes aldehídos **104**, se preparen los correspondientes α -aminonitrilos **105**, los cuales al ser alquilados con 1,3-diyodopropano, permitirán la obtención de diferentes compuestos 1,5-dicarbonílicos **118** que al reaccionar con H₂NOH·HCl en EtOH permitirán la obtención de diferentes piridinas 2,6-disustituidas **134**, las cuales tienen potencial para usarse en diferentes áreas; por ejemplo, catálisis y como fármacos, lo cual ya fue mencionado en la sección anterior.

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Para la síntesis de las piridinas 2,6-disustituidas **134** se prepararon diferentes α -aminonitrilos **105**, a partir de los aldehídos **104** apropiados. Inicialmente el α -aminonitrilo **105c** se sintetizó con un rendimiento del 88%. Posteriormente, al usar la metodología reportada por Allen y VanAllan⁶³ se logró incrementar el rendimiento a 94%. Con estas condiciones se obtuvieron los diferentes α -aminonitrilos **105** mostrados en la Tabla 5 con rendimientos de moderados a buenos.

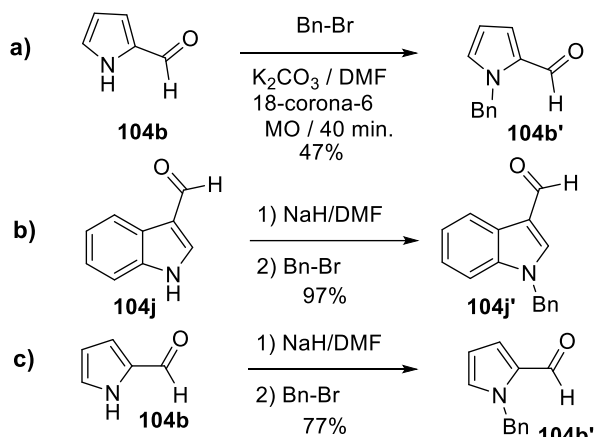
Tabla 5. Síntesis de α -aminonitrilos **105**.

$$\text{R-CHO} \xrightarrow[2) \text{ morfolina, KCN}]{1) \text{ NaHSO}_3} \text{R-CH(CN)-N(CH}_2\text{)}_4\text{O}$$

Aldehído	% Rendimiento	Aldehído	% Rendimiento
a	76%	g	72%
b	46%	h	74%
c	94%	i	88%
d	88%	j	32%
e	26%	k	82%
f	85%	l	57%

Como se puede observar en la Tabla 5, algunos de los compuestos son heterocíclicos, por lo cual se usaron grupos protectores para poder realizar las reacciones propuestas para la síntesis de piridinas 2,6-disustituidas **134**, por ejemplo, el pirrol-2-carboxaldehído **104b** y el indol-3-carboxaldehído **104j**. Las reacciones de protección se muestran en el Esquema 47.

⁶³ Allen, C. F. H.; VanAllan, J. A. *Org. Synth. Coll.* **1947**, 3, 275.



Esquema 47. Reacciones de protección de los aldehídos **104b** y **104j**.

Para proteger el pirrol **104b** se usó BnBr con K_2CO_3 en DMF usando éter 18-corona-6 y radiación de microondas como fuente de calentamiento, con una potencia de 40 Watts durante 40 minutos obteniéndose con un 47% de rendimiento (Esquema **47a**). Posteriormente, la protección del indol **104j** se realizó con una metodología reportada por Joullié⁶⁴ usando NaH en DMF y BnBr como grupo protector (Esquema **47b**) con un rendimiento del 97%. Al observar que este método proporcionó un buen rendimiento en la protección del indol **104j**, también se usó para proteger el pirrol **104b** con un rendimiento del 77% (Esquema **47c**). La preparación de los α -aminonitrilos **105b'** y **105j'** se llevó a cabo con el mismo método usado en los α -aminonitrilos anteriores. Sin embargo, los rendimientos fueron bajos, del 46 y 32% respectivamente.

Para encontrar las condiciones óptimas en la obtención de los compuestos 1,5-dicarbonílicos **118**, se realizaron algunos experimentos. El uso de LiHMDS como base, permitió preparar **118c** en un mejor rendimiento (75%) comparado con el uso de *n*-BuLi (62%) o NaH (48%). También se realizaron experimentos variando la cantidad utilizada de 1,3-diyodopropano, donde se encontró que se debe usar entre 0.5 y 0.6 equivalentes, ya que cuando se usó un exceso, se favoreció la formación de productos secundarios y debido a esto, la purificación de los compuestos 1,5-dicarbonílicos **118** se complicaba.

⁶⁴ Faler, C. A.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2007**, 9 (10), 1987.

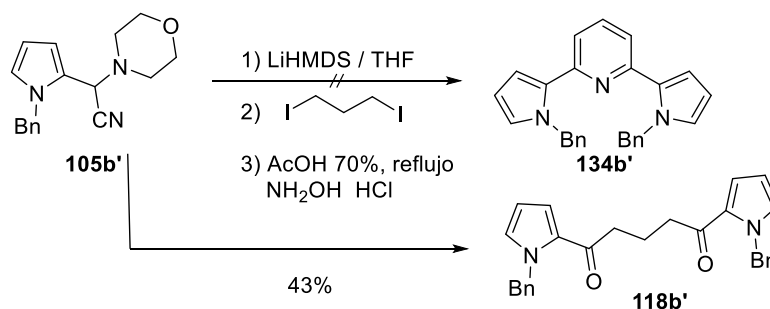
En los primeros experimentos de la alquilación de α -aminonitrilos se observó que la reacción de hidrólisis, para obtener las cetonas correspondientes ocurría parcialmente durante el trabajo de la reacción y durante la purificación del producto. Debido a que el gel de sílice es ligeramente ácido, la reacción de hidrólisis se favorecía. Por ello se realizó la reacción de hidrólisis con ácido acético al 70%, sin aislar el intermediario formado después de la alquilación, con el propósito de obtener mejores rendimientos en la preparación de los compuestos 1,5-dicarbonílicos **118**. La reacción de hidrólisis para regenerar los grupos carbonilo también se llevó a cabo en presencia de HCl al 5%; sin embargo, se requería mayor tiempo de reacción y el rendimiento era menor. Las condiciones de reacción para obtener los compuestos 1,5-dicarbonílicos **118a-l** se muestran en la Tabla 6, las cuales fueron optimizadas con el compuesto **118c**.

Tabla 6. Síntesis de compuestos 1,5-dicarbonílicos **118a-l**.

1) LiHMDS/-78°C
2) 1,3-diyodopropano
3) AcOH 70%/100°C
4) NaOH 10M

α -aminonitrilo	% Rendimiento	α -aminonitrilo	% Rendimiento
a	61%	g	84%
b'	43%	h	74%
c	71%	i	---
d	75%	j'	---
e	---	k	---
f	86%	l	80%

Bajo estas condiciones de reacción, algunos de los compuestos 1,5-dicarbonílicos **118** no pudieron ser aislados de forma eficiente. En ciertos casos, solo se lograron observar trazas de los mismos por RMN ^1H en el crudo de la reacción. Las reacciones de hidrólisis y de obtención de piridinas se llevaron a cabo en ácido acético a 100 °C, debido a la similitud de las condiciones de ambas reacciones, se realizó un experimento usando el α -aminonitrilo **105b'**. Se llevó a cabo la alquilación con 1,3-diyodopropano y posteriormente, durante la etapa de hidrólisis, se adicionó la fuente de nitrógeno para que se llevara a cabo la formación de la piridina **134b'** sin aislar el compuesto 1,5-dicarbonílico **118b'**. No obstante, el producto aislado fue el compuesto **118b'** con un rendimiento del 43%, como se muestra en el Esquema 48. Este sustrato fue seleccionado para el experimento debido a que fue uno de los que presentaron menor rendimiento en la obtención del α -aminonitrilo **105b'**.



Esquema 48. Intento para obtener la piridina **134b'** sin aislar el compuesto 1,5-dicarbonílico **118b'**.

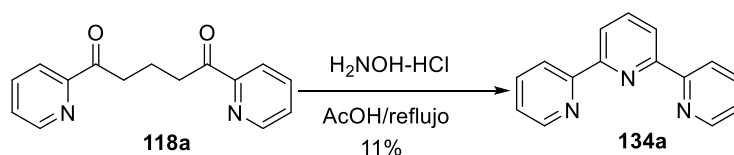
Este resultado sugiere que, a pesar de lo similar de las condiciones de reacción, la presencia de agua parece ser indispensable en la reacción de hidrólisis, pero interfiere en la formación de la piridina.

Se realizaron las reacciones para obtener las piridinas **134** correspondientes a partir de los compuestos 1,5-dicarbonílicos **118** que se pudieron obtener. Para ello, se hizo reaccionar **118** con el NH₂OH·HCl a temperatura de reflujo en etanol. El rendimiento final fue moderado y variable, dependiendo de la naturaleza del sustituyente en el anillo aromático (Tabla 7).

Tabla 7. Síntesis de piridinas 2,6-disustituidas **134**.

1,5-dicarbonílico		%Rendimiento	1,5-dicarbonílico		%Rendimiento
a		11%	f		80%
b'		19%	g		78%
c		40%	h		74%
d		46%	i		66%

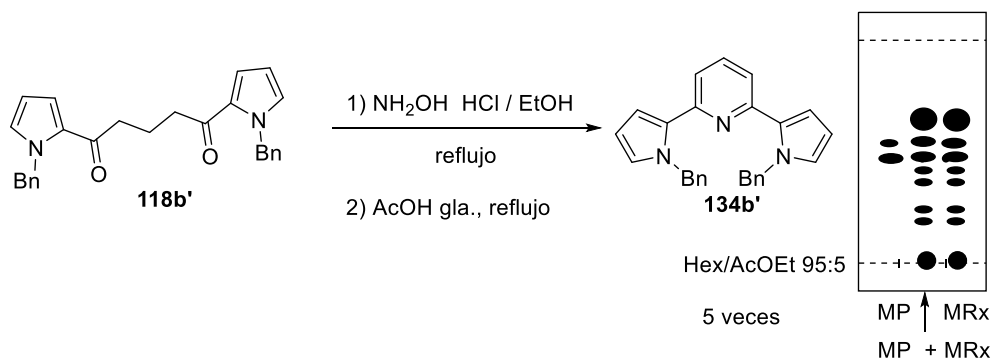
Inicialmente, la piridina **134a** no se pudo obtener bajo estas condiciones, ya que no se observó la formación del producto esperado, recuperando únicamente materia prima. Al usar $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en AcOH glacial a temperatura de reflujo se obtuvo un rendimiento bajo, del 11% (Esquema 49).

Esquema 49. Síntesis de la piridina **134a**.

Estas nuevas condiciones nos ayudaron a optimizar la síntesis de las piridinas **134**, ya que se utilizaron para prepararlas nuevamente con mejores rendimientos (Tabla 7).

Otra piridina que no se logró obtener fue la **134b'**, usando etanol y el clorhidrato de hidroxilamina a temperatura de reflujo, después de 24 h de reacción no se observó la formación del producto esperado por CCF (solo se observó materia prima). Al realizar la reacción con AcOH glacial y aumentar la temperatura de reacción a 110°C durante 7 h, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía en capa fina observándose la formación de varios productos.

Se intentó separar los compuestos mayoritarios obteniéndose principalmente materia prima y 7% de la piridina **134b'** además de una mezcla de compuestos que no se pudo separar bien como se muestra en el Esquema 50.

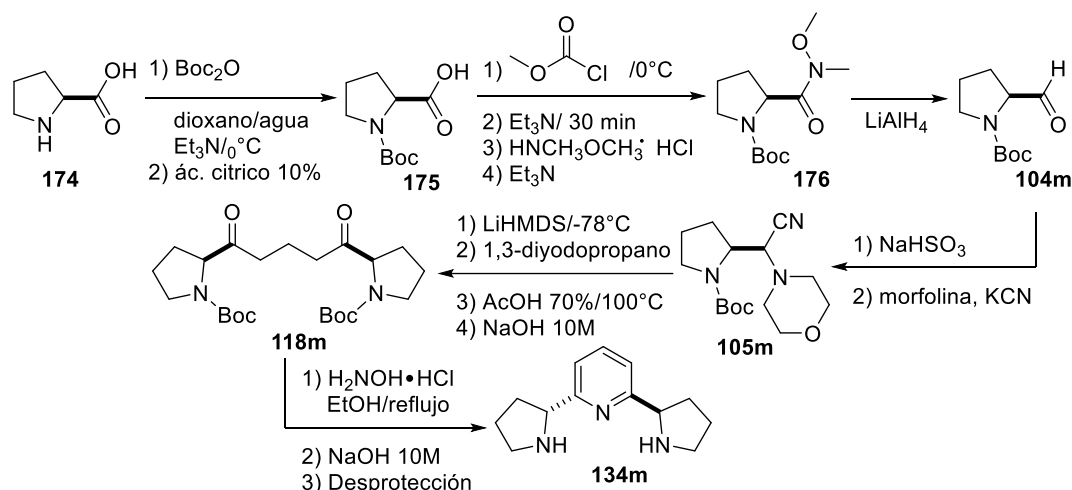


Esquema 50. Síntesis de la piridina **134b'**.

Debido a que las piridinas obtenidas muestran potencial en diferentes aplicaciones, se consideró la importancia de encontrar una piridina con centros estereogénicos en la molécula para poder usarse posteriormente como un ligante quiral para síntesis asimétricas,⁶⁵ además, del interés por observar y explorar el alcance de esta nueva metodología de síntesis de piridinas 2,6-disustituidas **134**.

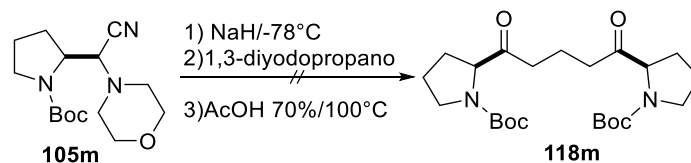
Usando como materia prima la (*S*)-prolina (**174**), un aminoácido comercial que nos proporciona el centro estereogénico, se comenzó con la síntesis del compuesto **105m** con la ruta propuesta en el Esquema 51. La reacción de protección de la (*S*)-prolina con Boc_2O se llevó a cabo con un 96% de rendimiento. De acuerdo a la estrategia sintética propuesta, la *N*-Boc-Pro **175** se transformó en la amida **176**, con un rendimiento del 81%. En la reducción de **176** para obtener el aldehído **105m**, proveniente de la (*S*)-prolina, este compuesto no fue aislado, se observó un solo producto menos polar por CCF.

⁶⁵ Detz, R. J.; Delville, M. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 377.



Esquema 51. Ruta propuesta para la obtención de una piridina 2,6-disustituída quiral a partir de (S)-prolina.

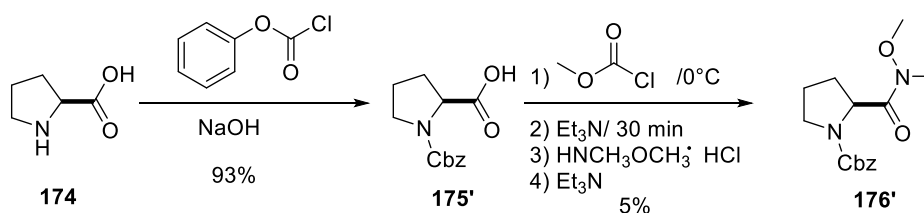
Se realizó la siguiente reacción para obtener el α -aminonitrilo **105m** con un rendimiento del 45%. Al continuar la ruta de síntesis para obtener la piridina correspondiente, se llevó a cabo la reacción de alquilación para preparar el 1,5-dicarbonílico **118m** mostrado en el Esquema 52.



Esquema 52. Experimento para obtener el compuesto **118m**.

Sin embargo, al realizar la reacción de hidrólisis se desprotegió el grupo amino, debido a que el grupo Boc es lábil en medio ácido, por lo que se obtuvo una mezcla compleja de productos que no se pudo separar por cromatografía en columna.

Ante este problema, se decidió cambiar el grupo protector y continuar la ruta de síntesis. El grupo protector seleccionado fue el Cbz el cual es estable en un medio ácido y posteriormente puede ser removido por hidrogenólisis. La reacción se llevó a cabo y se obtuvo la (S)-Pro protegida con Cbz **175'** con un rendimiento del 93%. Posteriormente, este sustrato se transformó en la amida de Weinreb **176'** en un rendimiento del 5% (Esquema 53).



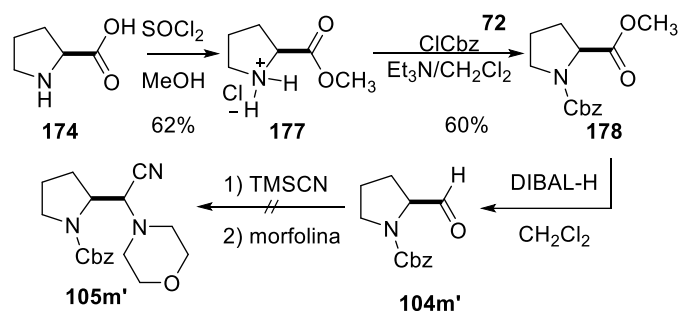
Esquema 53. Cambio de grupo protector de la (S)-prolina para la obtención de la amida de Weinreb **176'**.

Con el propósito de optimizar el rendimiento, se repitió la reacción, teniendo cuidado de no cometer errores experimentales y variando el tiempo y temperatura de reacción. Sin embargo, el rendimiento no mejoró y se obtuvieron cantidades muy pequeñas de la amida recuperando principalmente materia prima. Con las pequeñas cantidades obtenidas de la amida de Weinreb **176'** se realizó la reacción de reducción para obtener el aldehído **104m'**, el cual no se obtuvo de forma eficiente. Por CCF se observó la formación de dos productos y materia prima que quedó sin reaccionar. Sin embargo, al intentar aislarlos por cromatografía en columna, se degradaron y solo se recuperó un 62% de la amida **176'**.

Debido a los inconvenientes que presenta la obtención del aldehído **104m'**, se buscaron en la literatura condiciones diferentes para realizar la reducción del ácido carboxílico al aldehído.

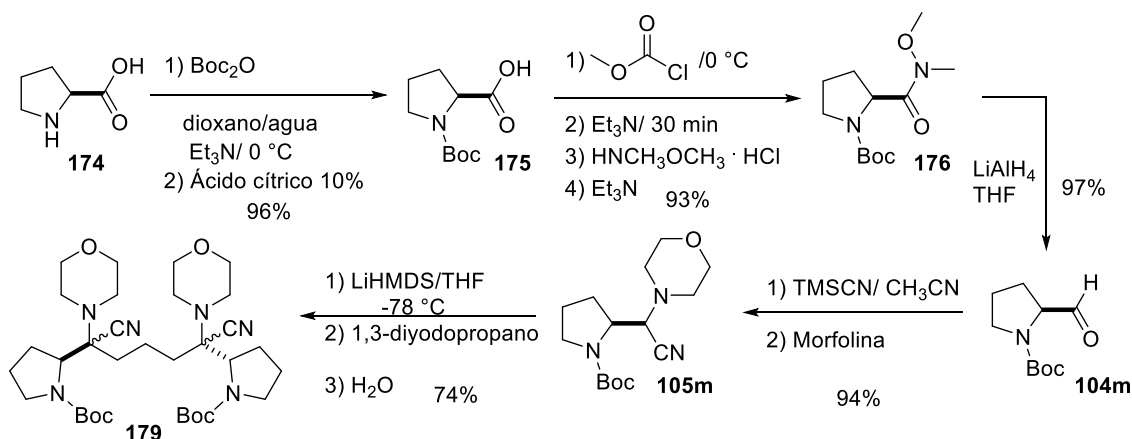
Sánchez-Obregón y colaboradores⁶⁶ reportaron un método para la preparación de aldehídos a partir de ésteres de aminoácidos Boc-protectados. Para usar esta metodología, se partió de la (S)-prolina **174** para formar la sal del éster de la (S)-prolina **177**. Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 62% y fue caracterizado por RMN ¹H. Posteriormente se realizó la protección de la amina con el grupo Cbz con un rendimiento del 60% de **178** (Esquema **54**). Por último, se llevó a cabo la reacción de reducción del éster metílico con DIBAL-H para formar el aldehído **104m'**. Al observar un producto diferente a la materia prima por cromatografía en capa fina, el producto crudo se usó directamente en un experimento para obtener el α -aminonitrilo **105m'**.

⁶⁶ Alfaro, R.; Yuste, F.; Ortiz, B.; Sánchez-Obregón, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 357.



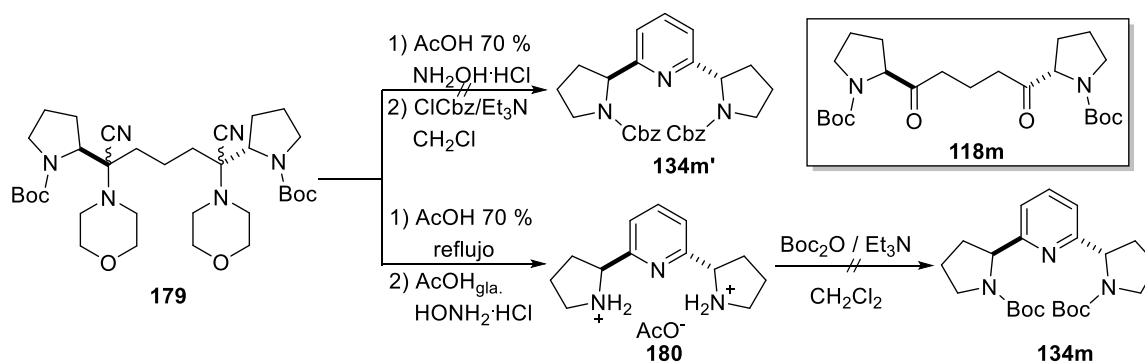
Esquema 54. Obtención del α -aminonitrilo **105m'** vía reducción del éster metílico de la *N*-Cbz-Pro.

En la última reacción no fue posible observar la formación del producto deseado debido a que era una cantidad muy pequeña y contenía una gran cantidad de subproductos. Adicionalmente, en el crudo de la reacción no se observaron señales del α -aminonitrilo **105m'** por RMN ^1H . Ante la problemática para obtener el α -aminonitrilo **105m'** primero para la formación de la amida de Weinreb **176'** y posteriormente la baja reactividad de este compuesto durante la obtención del aldehído **104m'**, se preparó nuevamente *N*-Boc-Pro **175** para obtener de forma eficiente **104m** y el α -aminonitrilo **105m** y a partir de este último compuesto obtener el compuesto precursor **179** mostrado en el Esquema 55.



Esquema 55. Obtención del intermediario **179**.

El compuesto **179** fue aislado y caracterizado para confirmar su estructura mediante experimentos bidimensionales de RMN. Llegando a este punto de la ruta de síntesis, donde la reacción de hidrólisis no se podía llevar a cabo ya que el medio ácido remueve al grupo protector Boc, para obtener la piridina **134m** se realizaron los experimentos mostrados en el Esquema 56.



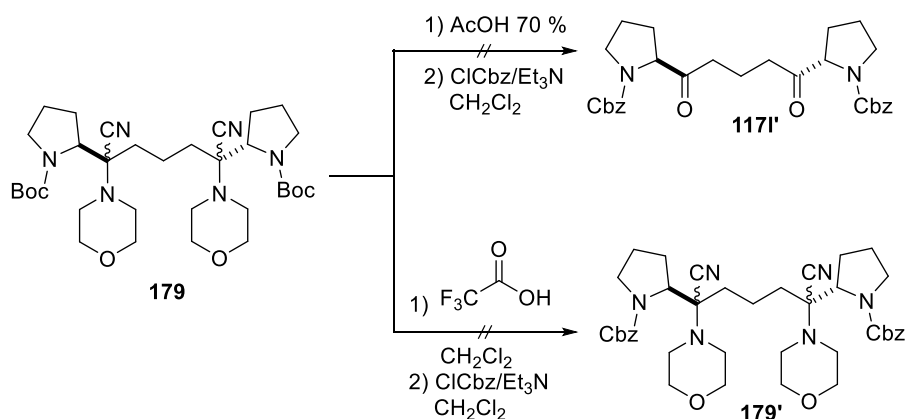
Esquema 56. Experimentos para obtener la piridina **134m** o el compuesto 1,5-dicarbonílico **118m**.

Ante la necesidad de cambiar el grupo protector antes de la reacción de hidrólisis para lograr obtener ya sea el compuesto 1,5-dicarbonílico **118m** o la piridina **134m**, ya que estas reacciones se llevan a cabo con AcOH a temperatura de 100° C y bajo estas condiciones procede también la reacción de desprotección del grupo Boc, se hicieron algunos experimentos. El primero consistió en realizar la hidrólisis y colocar el $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, después, quitar el exceso de AcOH mediante vacío y adicionar CH_2Cl_2 , CbzCl y Et_3N para obtener la piridina Cbz protegida **134m'**.

En la mezcla de reacción se formó un producto mayoritario diferente a materia prima observado por CCF, el cual, al ser aislado e identificado por RMN ^1H se observaron las señales correspondientes al producto morfolina-Cbz protegida.

Al observar que el sustrato podía colocarse en AcOH a temperatura de reflujo sin degradarse, el segundo experimento consistió en la hidrólisis del α -aminonitrilo con AcOH al 70 % a 100° C. Se evaporó el exceso de ácido acético-agua y se adicionó AcOH glacial con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$. Bajo estas condiciones al encontrarse el AcOH en exceso, la morfolina no podría intervenir en la etapa de protección del nitrógeno de la pirrolidina para poder caracterizar ya sea el 1,5-dicarbonílico **118m'** o la piridina **134m'**. Posteriormente, la etapa de protección se llevó a cabo con Boc_2O y con CbzCl. No obstante, aún en este orden de reacción lo que se aisló fue la Boc-morfolina y la Cbz-morfolina protegidas respectivamente.

En el Esquema 57 se muestran dos experimentos más, en los cuales se intentó cambiar solo el grupo protector del intermediario **179** sin formar la piridina y caracterizar el compuesto.



Esquema 57. Síntesis de α -aminonitrilo con cambio de grupo protector.

Primero se realizó la hidrólisis con AcOH al 70%, posteriormente se retiró el exceso de AcOH en el rotavapor, se disolvió en CH₂Cl₂ y se adicionó CbzCl en exceso, debido a que parte de este reaccionaría con la morfolina. Al monitorear el curso de la reacción por CCF, se observó la formación de Cbz-morfolina como producto mayoritario. El último experimento consistió en remover el grupo Boc con TFA en CH₂Cl₂. Por cromatografía en capa fina se observó la desprotección y la reacción se completó en 4 h.

Se evaporó el disolvente y se adicionó tolueno para quitar el exceso de TFA, se disolvió nuevamente en CH₂Cl₂ y se adicionó el CbzCl y Et₃N para obtener el intermediario **179'**. Nuevamente, el producto mayoritario observado fue la Cbz-morfolina. Estos resultados sugieren la necesidad de separar el producto de la morfolina que se libera en la etapa de hidrólisis ya que impide la protección del producto formado y por lo tanto, no permite su identificación.

5. CONCLUSIONES

- ✓ Se desarrolló un procedimiento sintético sencillo para obtener piridinas 2,6-disustituidas, empleando compuestos 1,5-dicarbonílicos.
- ✓ Se desarrolló un procedimiento para obtener compuestos 1,5-dicarbonílicos, el cual consiste en aprovechar la reactividad de los aniones de α -aminonitrilos como equivalentes sintéticos del anión "acilo" para alquilar sustratos como el 1,3-diyodopropano.
- ✓ La obtención de una piridina 2,6-disustituida con un sustituyente quiral desarrollado a partir de la S-prolina se encuentra a una etapa avanzada de síntesis.
- ✓ Todos los intermediarios y productos fueron ampliamente caracterizados por las técnicas espectroscópicas utilizadas en síntesis orgánica, RMN de ^1H y ^{13}C , EM, IR y en algunos casos espectroscopia bidimensional, COSY, HSQC, HMBC, NOESY.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Métodos generales

Los disolventes utilizados se destilaron antes de ser empleados. Usando técnicas convencionales, Et₃N, MeCN, DCE, CH₂Cl₂ y DMF fueron destilados de sobre CaH₂. Los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de N₂ de la siguiente manera: THF sobre el cetilo de sodio de la benzofenona; MeOH y EtOH se destilaron usando pequeñas cantidades de sodio metálico. Todos los experimentos que involucraron compuestos sensibles al aire, la humedad y/o la luz se llevaron a cabo en matraces redondos secados en una estufa, provistos de un septum de hule, a los cuales se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de N₂, cuando fue necesario, los frascos fueron cubiertos con papel aluminio si los compuestos eran sensibles a la luz. Los baños para reacciones a baja temperatura fueron hielo-agua (0° C) hielo-NaCl (-12 a -20° C), CO_{2(s)}/CH₃CN (-40° C) y CO_{2(s)}/acetona (-78° C). Concentración se refiere a remover los compuestos volátiles en un evaporador rotatorio a la presión de una bomba de membrana Büchi.

El análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se realizó en placas de vidrio (2x5 cm) recubiertas 0.25 mm con sílica gel SIL G-50 UV₂₅₄. Los compuestos fueron detectados por visualización bajo una lámpara de luz ultravioleta (254 nm) o mediante inmersión de la placa en una solución de ácido fosfomolibdico, seguido de calentamiento. Las cromatografías en columnas flash (CC) se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento reportado por Leonard⁶⁷ utilizando sílica gel (230-400 mallas) de la marca Macherey Nagel. Todas las mezclas de disolventes usados como eluyentes se reportan como disoluciones v/v.

⁶⁷ Leonard J.; Procter G., "Advanced Practical Organic Chemistry", Second edition, Blackie Academic & Professional, Gran Bretaña, 1995, 204.

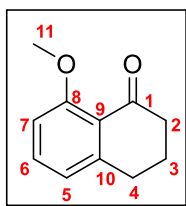
6.2 Datos espectroscópicos y equipos

Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL SMX-102a o en un espectrómetro Hewlett Packard 5989A. La ionización por impacto electrónico (IE) se llevó a cabo a 70 eV, la ionización química en amoníaco como el gas reactivo y el bombardero con átomos rápidos (FAB en inglés) en modo de ión positivo en una matriz de alcohol nitrobenzílico. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en espectrómetro marca Perkin Elmer modelo 1605 utilizando KBr o en un espectrómetro Perkin Elmer FT-IR con la técnica ATR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) y sólo se reportan las bandas diagnóstico. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN, ^1H , ^{13}C , HSQC, COSY y HMBC) se midieron en los equipos Varian Unity Inova 300, Varian MR-400 y VNMRs-400 en soluciones de CDCl_3 a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C o 400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C , utilizando en todos los casos TMS como referencia interna en ^1H la señal con un $\delta = 7.27$ y en ^{13}C la señal central del triplete en $\delta = 77.0$. Los desplazamientos químicos (δ) y las constantes de acoplamiento (J) fueron determinadas en Hz asumiendo un comportamiento de primer orden. La multiplicidad está indicada por uno o más de los siguientes acrónimos: s (simple), d (doble), t (triple), c (cuadruple), q (quintuple), m (múltiple). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz. Las señales de RMN ^1H fueron asignadas con base al desplazamiento químico, multiplicidad y consistencia con una serie de estructuras similares. Los puntos de fusión fueron determinados usando un aparato electrotérmico Mel-Temp®.

6.3 Materiales y reactivos

El anisol, 3-yodoanisol, γ -butirolactona, DCP, ácido vinilacético, 1,3-diyodopropano LiHMDS, *n*-BuLi y todos los aldehídos utilizados, fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich SA de CV y se usaron directamente, a menos que se indique otra cosa. El *n*-BuLi fue titulado previo a su uso, usando ácido difenilacético.

6.4 Procedimientos experimentales y datos de caracterización



8-metoxi-1-tetralona (7): A 82 mg (0.32 mmol) de la tetralona **46** en 4 mL de MeOH seco y una gota de Et₃N, se adicionaron 8 mg (0.032 mmol) de Pd/C al 10%, a la mezcla de reacción se le pasó una corriente de N₂ y se colocó un globo con H₂, la mezcla de reacción se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Se filtró el Pd/C sobre celita y se lavó con MeOH (3x10 mL), el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 54 mg de un aceite café.

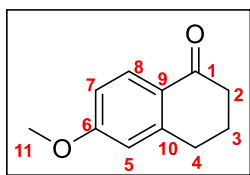
IR (ATR): ν_{\max} cm⁻¹ 2943, 1677, 1563, 1280, 1067.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (dd, 1H, $J_{6-7}=J_{6-5}=8.0$ Hz, CH_{Ar}, H-6), 6.79 (d, 1H, $J_{7-6}=8.0$ Hz, CH_{Ar}, H-7), 6.70 (d, 1H, $J_{5-6}=8.0$ Hz, CH_{Ar}, H-5), 3.84 (s, 3H, OCH₃, H-11), 2.93 (dd, 2H, $J_{\text{gem}}=J_{4-3}=6.3$ Hz, CH₂, H-4), 2.69 (dd, 2H, $J_{\text{gem}}=J_{2-3}=6.3$ Hz, CH₂, H-2), 2.10 (ddd, 2H, $J_{\text{gem}}=J_{3-4}=J_{3-2}=6.3$ Hz, CH₂, H-3).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 197.5 (CO, C-1), 160.0 (C_{Ar}, C-8), 146.8 (C_{Ar}, C-10), 133.9 (CH_{Ar}, C-6), 123.6 (C_{Ar}, C-9), 121.1 (CH_{Ar}, C-5), 110.2 (CH_{Ar}, C-7), 55.9 (OCH₃, C-11), 40.7 (CH₂, C-2), 31.5 (CH₂, C-4), 22.1 (CH₂, C-3).

EM-IE (70 eV): m/z (%) 176 [M⁺, 100], 91(28), 77(40).

EMAR (ESI): m/z [M⁺] calculado para C₁₁H₁₂O₂: 177.0910, encontrado 177.0910.



6-metoxi-1-tetralona (8), Método A (Yb(OTf)₃): En un tubo sellado con 200 mg del éster **122a** (0.96 mmol) en xileno (2 mL) y un agitador magnético se adicionaron 43 mg de Yb(OTf)₃ (0.07 mmol). La mezcla de reacción resultante fue

purgada con N₂ y se agitó vigorosamente durante 5 h a 180° C en un baño de aceite. Posteriormente, se dejó que llegara a temperatura ambiente, se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (3x20 mL), se lavó la fase orgánica con salmuera (2x30 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 90 mg de un aceite amarillo.

Método B (Reactivo de Eaton): Se adicionó lentamente 1 mL del reactivo de Eaton (5.31 mmol) a una disolución con 0.37 g del éster **122a** (1.78 mmol) en DCE (1 mL). La mezcla resultante se agitó y calentó a 80° C por 2 h bajo atmósfera de N₂, después se dejó que llegara a temperatura ambiente y se adicionó agua fría y se extrajo con AcOEt (3x15 mL), los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2x15 mL) y después con agua (2x20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 0.28 g de un aceite amarillo.

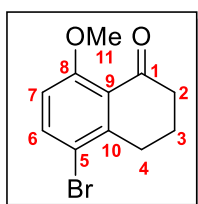
IR (ATR): ν_{\max} cm⁻¹ 2947, 1670, 1590, 1249, 832.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (d, 1H, J_{8-7} = 8.7 Hz, CH_{Ar}, H-8), 6.82 (dd, 1H, J_{7-8} = 8.7 Hz, J_{7-5} = 2.5 Hz, CH_{Ar}, H-7), 6.71 (d, 1H, J_{5-7} = 2.5 Hz, CH_{Ar}, H-5), 3.85 (s, 3H, OCH₃, H-11) 2.93 (dd, 2H, J_{gem} = J_{2-3} = 6.0 Hz, CH₂, H-4), 2.61 (dd, 2H, J_{gem} = J_{4-3} = 6.0 Hz, CH₂, H-2), 2.11 (ddd, 2H, J_{gem} = J_{3-2} = J_{3-4} = 6.0 Hz, CH₂, H-3).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 197.3 (CO, C-1), 163.6 (C_{Ar}, C-6), 147.0 (C_{Ar}, C-10), 129.7 (CH_{Ar}, C-8), 126.3 (C_{Ar}, C-9), 113.0 (CH_{Ar}, C-5), 112.6 (CH_{Ar}, C-7), 55.5 (OCH₃, C-11), 38.9 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₂, C-4), 23.4 (CH₂, C-3).

EM-EI (70 eV): m/z (%) = 176 [M⁺, 78], 148 (100), 120 (50), 91 (22), 77 (24).

EMAR (ESI): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₂O₂: 176.0832, encontrado 176.0845 (% error 1.32 ppm).



5-Bromo-8-metoxi-1-tetralona (46): Se adicionaron lentamente 0.5 mL del reactivo de Eaton (2.61 mmol) a una disolución con 0.25 g del éster **129** (0.87 mmol) en DCE (1 mL). La mezcla resultante se agitó y calentó a 80° C por 2 h bajo atmósfera de N₂, después se dejó que llegara a

temperatura ambiente y se adicionó agua fría y se extrajo con AcOEt (3x15 mL), los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2x15 mL) y después con agua (2x20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con una mezcla de Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 21 mg de un aceite café.

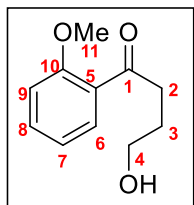
IR (ATR): ν_{\max} cm⁻¹ 2939, 1678, 1573, 1456, 1269, 1060, 544.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, 1H, J_{7-6} = 9.0 Hz, CH_{Ar}, H-7), 6.77 (d, 1H, J_{6-7} = 9.0 Hz, CH_{Ar}, H-6), 3.89 (s, 3H, OCH₃, H-11), 2.95 (dd, 2H J_{gem} = J_{4-3} = 6.4 Hz, CH₂, H-4), 2.63 (dd, 2H, J_{gem} = J_{2-3} = 6.4 Hz, CH₂, H-2), 2.10 (ddd, 2H, J_{gem} = J_{3-4} = J_{3-2} = 6.4 Hz, CH₂, H-3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 197.1 (CO, C-1), 159.6 (C_{Ar}, C-8), 145.1 (C_{Ar}, C-10), 137.5 (CH_{Ar}, C-6), 124.1 (C_{Ar}, C-9), 114.9 (C_{Ar}, C-5), 111.6 (CH_{Ar}, C-7), 56.3 (OCH₃, C-11), 40.3 (CH₂, C-2), 31.3 (CH₂, C-4), 22.1 (CH₂, C-3).

EM-EI (70 eV): m/z (%) 256 (90), 254 [M⁺, 100], 228 (70), 226 (60), 226 (75), 225 (50), 170 (35), 129 (30), 91 (21), 89 (19).

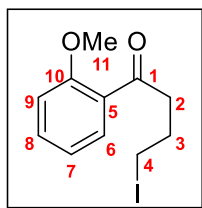
EMAR (ESI): m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₁BrO₂: 253.9937, encontrado 253.9929 (% error -0.79 ppm).



4-hidroxi-1-(2-metoxifenil)butan-1-ona (101): A 500 mg de anisol (4.62 mmol) en THF bajo atmósfera de N₂ se adicionaron lentamente 3.59 mL de *n*-BuLi (1.2869 M, 4.62 mmol) a temperatura ambiente, se dejó reaccionar 30 minutos.

En un matraz de fondo redondo de dos bocas adaptado con un embudo de adición se colocaron 398 mg de γ -butirolactona (4.62 mmol) en THF con 586 μ L de TMSCl (4.62 mmol) a -78° C, se adicionó lentamente la solución de anisol, se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (3x30mL). La fase orgánica se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 1:1. Se obtuvieron 780 mg de un aceite amarillo.

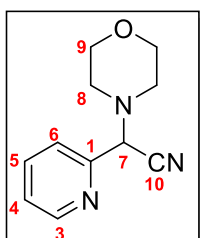
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, 1H, J_{6-7} = 7.8, CH_{Ar}, H-6), 7.45 (dd, 1H, J_{8-9} = 8.1, J_{8-7} = 7.5, CH_{Ar}, H-8), 7.01 (d, 1H, J_{7-8} = 7.5, CH_{Ar}, H-7), 6.96 (d, 1H, J_{9-8} = 8.1, CH_{Ar}, H-9), 3.90 (s, 3H, CH₃, H-11), 3.66 (m, 2H, CH₂, H-4), 3.10 (dd, 2H, J = 6.6, J = 6.9, CH₂, H-2), 2.06 (s, 1H, OH), 1.96 (ddd, 2H, J_{gem} = 13.2, J = 9.9, J = 6.6, CH₂, H-3). Producto poco estable, por lo cual, no se determinó la espectroscopia completa.



4-yodo-1-(2-metoxifenil)butan-1-ona (102): A 130 mg de trifenilfosfina (0.49 mmol) se adicionaron 34 mg de imidazol (0.49 mmol) bajo atmosfera de N_2 , seguido de la adición de 1 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla fue enfriada en un baño de hielo-agua y se adicionaron lentamente 126 mg de yodo (adición en sólido, 0.49 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos y se permitió que llegara a temperatura ambiente, a esta última temperatura se adicionó una disolución de 64 mg (0.33 mmol) del alcohol **101** en 1 mL de CH_2Cl_2 gota a gota. Se agitó por 1 h. Se filtró el sólido obtenido y se realizaron lavados al sólido con CH_2Cl_2 , el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1, se obtuvieron 28 mg de un aceite amarillo.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.74 (dd, 1H, $J_{6-7} = 7.5$, $J_{6-8} = 1.8$, CH_{Ar} , H-6), 7.47 (ddd, 1H, $J_{8-9} = 8.1$, $J_{8-7} = 7.5$, $J_{8-6} = 1.8$, CH_{Ar} , H-8), 7.02 (dd, 1H, $J_{7-8} = 7.5$, $J_{7-9} = 1.2$, CH_{Ar} , H-7), 6.98 (dd, 1H, $J_{9-8} = 8.1$, $J_{9-7} = 1.2$, CH_{Ar} , H-9), 3.93 (s, 3H, CH_3 , H-11), 3.30 (dd, 2H, $J = 6.9$, CH_2 , H-4), 3.13 (dd, 2H, $J = 6.9$, CH_2 , H-2), 2.22 (ddd, 2H, $J_{gem.} = 13.6$, $J_{3-2} = J_{3-4} = 6.9$, CH_2 , H-3). Producto poco estable, por lo cual no se determinó la espectroscopia completa.

Procedimiento general para la obtención de los α -aminonitrilos (105): A una disolución de 196 mg de bisulfito de sodio (1.88 mmol) en 0.5 mL de agua en un matraz bola de 25 mL se adicionaron 200 mg del benzaldehído **104d** (191 μL , 1.88 mmol) y la mezcla se calentó por 30 minutos a 60° C. Se dejó enfriar a 30° C aproximadamente y se adicionó una disolución de 180 mg de morfolina en 0.8 mL de agua y se dejó por un periodo de 2 h con agitación vigorosa. Se adicionaron 123 mg de KCN y se continuó con agitación vigorosa durante 1.5 h más.



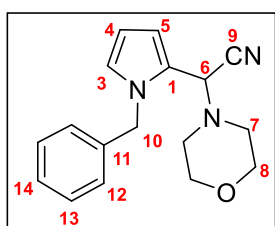
2-morfolin-2-(piridin-2-il)acetoniitrilo (105a): El producto se extrajo con Hex/AcOEt 1:1 (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 6:4. Se obtuvieron 290 mg de un sólido blanco con pf 95-96° C.

IR (ATR): ν_{max} (cm^{-1}) 3064, 3022, 2227, 1589, 1469, 1430, 1110.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.68 (d, 1H, J_{3-4} = 4.5 Hz, CH_{Ar}, H-3), 7.77 (ddd, 1H, J_{5-6} = J_{5-4} = 7.7, J_{5-3} = 1.8 Hz, CH_{Ar}, H-5), 7.59 (d, 1H, J_{6-5} = 7.7 Hz, CH_{Ar}, H-6), 7.32 (dd, 1H, J_{4-5} = 7.7, J_{4-3} = 5.4 Hz, CH_{Ar}, H-4), 4.94 (s, 1H, CH, H-7), 3.76 (m, 4H, CH₂, H-9), 2.66 (m, 4H, CH₂, H-8).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.5 (C_{Ar}, C-1), 150.1 (CH_{Ar}, C-3), 137.3 (CH_{Ar}, C-5), 124.0 (CH_{Ar}, C-4), 122.8 (CH_{Ar}, C-6), 114.9 (CN, C-10), 66.8 (CH₂, C-9), 64.8 (CH, C-7), 50.45 (CH₂, C-8).

EM-IE (70 eV): m/z (%) 202 (3) [M⁺-1]⁺, 117 (10), 86 (40), 78 (10).



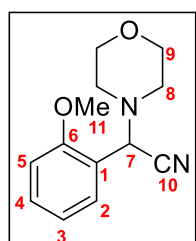
2-(1-bencil-1-pirrol-2-il)-2-morfolinacetonitrilo (105b'):

El producto se extrajo con Hex/AcOEt 1:1 (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice gel y como

eluyente Hex/AcOEt 9:1, se obtuvieron 2 g de un sólido ligeramente amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (m, 5H, CH_{Ar}, H-12, H-13 y H-14), 7.07 (d, 1H, J_{3-4} = 6.3 Hz, CH_{Ar}, H-3), 6.93 (m, 1H, CH_{Ar}, H-4), 6.16 (m, 1H, CH_{Ar}, H-5), 5.58 (s, 2H, CH₂, H-10), 5.51 (s, 1H, CH, H-6), 2.71 (m, 4H, CH₂, H-8), 1.98 (m, 4H, CH₂, H-7).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.8 (C_{Ar}, C-1), 129.1 (C_{Ar}, C-11), 127.9 (CH_{Ar}, C-13), 126.5 (CH_{Ar}, C-12), 125.3 (CH_{Ar}, C-14), 122.7 (CH_{Ar}, C-3), 114.3 (CN, C-9), 112.4 (CH_{Ar}, C-4), 107.4 (CH_{Ar}, C-5), 66.7 (OCH₂, C-8), 55.9 (CH, C-6), 51.2 (NCH₂, C-7), 49.5 (CH₂, C-10).



2-(2-metoxifenil)-2-morfolinacetonitrilo (105c):

El producto se extrajo con Hex/AcOEt 1:1 (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2, se obtuvieron 11.159 g

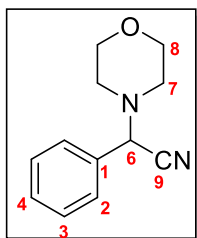
de un sólido blanco con punto de fusión de 77-79° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 2966, 2892, 2870, 2847, 2822, 2230, 2043, 1951, 1466, 1456, 1253, 757.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (dd, 1H, J_{2-3} = 7.5, J_{2-4} = 1.7 Hz, CH_{Ar}, H-2), 7.36 (ddd, 1H, J_{4-5} = 8.2, J_{4-3} = 7.5, J_{4-2} = 1.7 Hz, CH_{Ar}, H-4), 6.99 (ddd, 1H, J_{3-2} = J_{3-4} = 7.5 Hz, J_{3-5} = 1.0 Hz, CH_{Ar}, H-3), 6.94 (dd, 1H, J_{5-4} = 8.2, J_{5-3} = 0.9 Hz, CH_{Ar}, H-5), 5.10 (s, 1H, CH, H-7), 3.86 (s, 3H, OCH₃, H-11), 3.70 (m, 4H, OCH₂, H-8), 2.63 (m, 4H, NCH₂, H-9).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.2 (C_{Ar}, C-3), 130.8 (CH_{Ar}, C-2), 129.9 (CH_{Ar}, C-4), 120.9 (C_{Ar}, C-1), 120.5 (CH_{Ar}, C-6), 116.4 (CN, C-10), 111.6 (CH_{Ar}, C-5), 66.8 (OCH₃, C-11), 56.1 (OCH₂, C-9), 56.0 (NCH₂, C-8), 50.3 (CH, C-7).

EM-IE (70 eV): m/z (%) 232 (30) [M⁺], 201 (30), 174 (40), 146 (70), 91 (75), 77.25 (25).



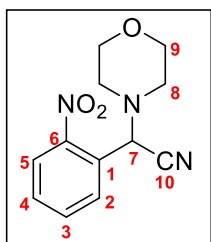
2-morfolin-2-fenilacetoniitrilo (105d): El producto se extrajo con Hex/AcOEt 1:1 (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice gel y como eluyente Hex/AcOEt 8:2, se obtuvieron 1.835 g de un sólido blanco con pf de 59-60° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3032, 2865, 2820, 2228, 1968, 1892, 1809, 1602, 1291, 1117, 1006.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (m, 2H, CH_{Ar}, H-2), 7.41 (m, 3H, CH_{Ar}, H-3, H-4), 4.82 (s, 1H, CH, H-6), 3.72 (m, 4H, OCH₂, H-8), 2.58 (dd, 4H, J_{7-8} = 4.5, J_{gem} = 4.8 Hz, NCH₂, H-7).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 32.6 (C_{Ar}, C-1), 129.3 (CH_{Ar}, C-4), 129.2 (CH_{Ar}, C-3), 128.2 (CH_{Ar}, C-2), 115.4 (CN, C-9), 66.8 (OCH₂, C-8), 62.6 (NCH₂, C-7), 50.1 (CH, C-6).

EM-IE (70 eV): m/z (%) 202 [M⁺, 20], 171 (50), 116 (100), 105 (40), 91 (50), 86 (85), 77 (35), 56 (95).

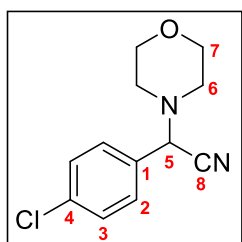


2-morfolin-2-(2-nitrofenil)acetoniitrilo (105e): El producto se extrajo con Hex/AcOEt 1:1 (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1, se obtuvieron 85 mg de un aceite

amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (dd, 1H, $J_{5-4} = 7.7$, $J_{5-3} = 1.8$ Hz, CH_{Ar}, H-5), 7.81 (ddd, 1H, $J_{2-3} = 7.7$, $J_{2-4} = 1.4$, $J_{2-5} = 0.9$ Hz, CH_{Ar}, H-2), 7.66 (ddd, 1H, $J_{3-2} = 7.7$, $J_{3-4} = 7.5$, $J_{3-5} = 1.8$ Hz, CH_{Ar}, H-3), 7.58 (ddd, 1H, $J_{4-5} = 7.7$, $J_{4-3} = 7.5$, $J_{4-2} = 1.4$ Hz, CH_{Ar}, H-4), 5.70 (s, 1H, CH, H-7), 3.61 (m, 4H, OCH₂, H-9), 2.59 (m, 2H, NCH₂, H-8), 2.41 (m, 2H, NCH₂, H-8).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 132.6 (CH_{Ar}, C-6), 130.6 (CH_{Ar}, C-3), 129.7 (CH_{Ar}, C-4), 127.3 (C_{Ar}, C-1), 125.5 (CH_{Ar}, C-2, C-5), 113.7 (CN, C-10), 66.6 (OCH₂, C-9), 59.2 (CH, C-7), 50.0 (NCH₂, C-8).



Molecular Weight: 236.70

2-(4-clorofenil)-2-morfolinacetonitrilo (105f): El producto se extrajo con Hex/AcOEt 1:1 (3x50 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2, se obtuvieron 1.595 g de un

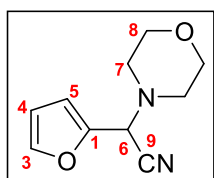
sólido blanco con pf 68-70° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3061, 2858, 2828, 2234, 1598, 1578, 1492, 1115, 852.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, 2H, $J_{3-2} = 8.7$ Hz, CH_{Ar}, H-3), 7.39 (d, 2H, $J_{2-3} = 8.7$ Hz, CH_{Ar}, H-2), 4.79 (s, 1H, CH, H-5), 3.72 (m, 4H, OCH₂, H-7), 2.57 (dd, 4H, $J_{6-7} = 4.5$, $J_{\text{gem}} = 4.7$ Hz, NCH₂, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 135.3 (C_{Ar}Cl, C-4), 131.2 (C_{Ar}, C-1), 129.5 (CH_{Ar}, C-2), 129.2 (CH_{Ar}, C-3), 114.9 (CN, C-8), 66.8 (OCH₂, C-7), 62.0 (NCH₂, C-6), 50.1 (CH, C-5).

EM-IE (70 eV): m/z (%) 238 (7), 236 [M⁺, 20], 150 (75), 125 (40), 86 (80).



2-(furan-2-il)-2-morfolinacetonitrilo (105g): El producto se extrajo con AcOEt 1:1 (3x30 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice

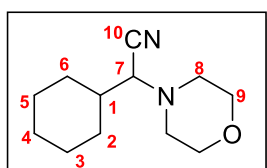
empacada con una solución al 0.1% de trietilamina en hexano y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 714 mg de un sólido ligeramente café con un pf de 31-32° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3120, 2233, 1676, 1500, 1454, 748.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (dd, 1H, J_{3-4} = 1.8, J_{3-5} = 0.9 Hz, CH_{Ar}, H-3), 6.57 (dd, 1H, J_{4-5} = 3.3, J_{4-3} = 0.9, Hz, CH_{Ar}, H-4), 6.41 (dd, J_{5-4} = 3.3, J_{5-3} = 1.8 Hz, CH_{Ar}, H-5), 4.86 (s, 1H, CH, H-6), 3.76 (m, 4H, OCH₂, H-8), 2.62 (dd, 4H, J_{7-8} = J_{gem} = 4.7 NCH₂, H-7).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.6 (C_{Ar}, C-1), 144.2 (CH_{Ar}, C-3), 113.8 (CN, C-9), 111.2 (CH_{Ar}, C-4), 110.8 (CH_{Ar}, C-5), 66.6 (OCH₂, C-8), 56.3 (CH, C-6), 50.0 (NCH₂, C-7).

FAB⁺: m/z (%) 191 (50) [M-1]⁺, 166 (100), 125 (10), 106 (40).



2-ciclohexil-2-morfolinacetoniitrilo (105h): El producto se extrajo con éter etílico 1:1 (3x15 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cristalización usando como

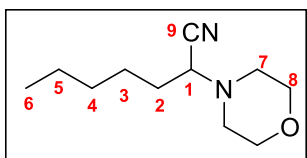
disolvente CH₂Cl₂. Se obtuvieron 686 mg de un sólido blanco con pf 100-101° C.

IR (KBr): ν_{max} (cm⁻¹) 2926, 2857, 2818, 2214, 1111, 861, 566.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (m, 4H, OCH₂, H-9), 3.11 (d, 1H, J_{7-1} = 10.8 Hz, CH, H-7), 2.65 (m, 2H, NCH₂, H-8), 2.45 (m, 2H, NCH₂, H-8), 2.02 (m, 2H, CH₂, C-12), 1.73 (m, 4H, CH₂, H-3, H-5), 1.10 (m, 5H, CH₂, H-1, H-10, H-14).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 116.4 (CN, C-10), 66.7 (OCH₂, C-9), 64.4 (NCH₂, C-8), 50.3 (CH, C-7), 37.2 (CH₂, C-4, C-7), 30.8 (CH, C-1), 30.0 (CH₂, C-10, C-14), 26.5 (CH₂, C-12), 25.6 (CH₂, C-11), 25.5 (CH₂, C-13).

EM-IE (70 eV): m/z (%) 208 [M⁺, 0.5], 207 (0.7), 181 (4.5), 152 (3), 125 (100), 100 (10), 83 (35), 54 (30).



2-morfolinheptanonitrilo (105i): El producto se extrajo con éter etílico (3x15 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ y se concentró al vacío, el residuo se purificó por destilación a presión reducida

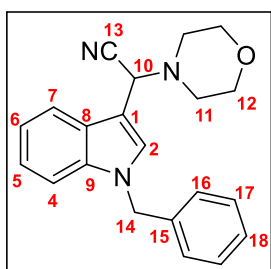
empleando el Kügelrohr. Se obtuvieron 8.62 mL de un aceite ligeramente amarillo.

IR (KBr): ν_{max} (cm⁻¹) 2956, 2224, 1454, 728.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.74 (m, 4H, OCH_2 , H-8), 3.45 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, CH, H-1), 2.58 (m, 4H, NCH_2 , H-7), 1.76 (m, 2H, CH_2 , H-2), 1.41 (m, 6H, CH_2 , H-10, H-11, H-12), 0.905 (t, 3H, CH_3 , H-6).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 117.1 (CN, C-9), 66.8 (OCH_2 , C-8), 58.3 (NCH_2 , C-7), 50.1 (CH, C-1), 31.2 (CH_2 , C-4), 30.7 (CH_2 , C-2), 25.7 (CH_2 , C-3), 22.5 (CH_2 , C-5), 14.0 (CH_3 , C-6).

FAB $^+$: m/z (%) 195 (60) $[\text{M}-1]^+$, 170 (100), 168 (15), 154 (5), 125 (20).



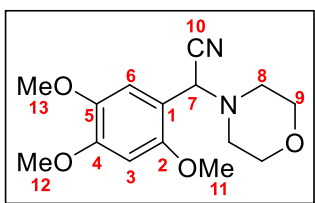
2-(1-bencil-1-indol-3-il)-2-morfolinacetonitrilo (105j'):

El producto se extrajo con Hex/AcOEt 1:1 (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1, se obtuvieron 714 mg de un

sólido ligeramente amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (d, 1H, J_{7-6} = 7.8 Hz, CH_{Ar} , H-7), 7.22 (m, 9H, CH_{Ar} , H-2, H-4, H-5, H-6, H-16, H-17, H-18), 5.31 (s, 2H, CH_2 , H-14), 5.09 (s, 1H, CH, H-10), 3.73 (m, 4H, OCH_2 , H-12), 2.64 (m, 4H, NCH_2 , H-11).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 137.4 (C_{Ar} , C-15), 136.9 (C_{Ar} , C-9), 129.1 (CH_{Ar} , C-17), 128.4 (CH_{Ar} , C-2), 128.1 (CH_{Ar} , C-18), 127.0 (CH_{Ar} , C-16), 126.5 (C_{Ar} , C-8), 123.0 (CH_{Ar} , C-5), 120.3 (CH_{Ar} , C-6), 120.2 (CH_{Ar} , C-7), 115.9 (CN, C-13), 110.4 (CH_{Ar} , C-4), 107.7 (C_{Ar} , C-1), 67.0 (NCH_2 , C-14), 56.0 (OCH_2 , C-12), 50.5 (CH, C-10), 49.9 (NCH_2 , C-11).

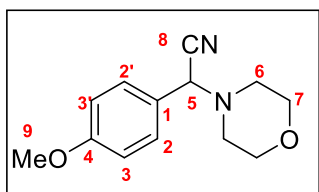


2-morfolin-2-(2,4,5-trimetoxifenil)acetonitrilo (105k):

El producto se extrajo con Hex/AcOEt 1:1 (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1, se obtuvieron 714 mg de un sólido ligeramente amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.98 (s, 1H, CH_{Ar} , H-6), 6.57 (s, 1H, CH_{Ar} , H-3), 5.02 (s, 1H, CH, H-7), 3.91 (s, 3H, CH_3 , H-12), 3.88 (s, 3H, CH_3 , H-13), 3.86 (s, 3H, CH_3 , H-11), 3.71 (s, 4H, OCH_2 , H-9), 2.62 (m, 4H, NCH_2 , H-8).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.8$ (C_{Ar} , C-2), 150.6 (C_{Ar} , C-4), 143.0 (C_{Ar} , C-5), 116.6 (CN, C-10), 113.2 (CH_{Ar} , C-6), 112.1 (C_{Ar} , C-1), 98.0 (CH_{Ar} , C-3), 66.6 (OCH_2 , C-9), 57.0 (CH, C-7), 56.7 (OCH_3 , C-12), 56.1 (OCH_3 , C-13), 55.6 (OCH_3 , C-11), 50.2 (NCH_2 , C-8).



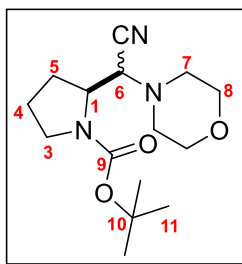
2-(4-metoxifenil)-2-morfolinacetonitrilo (105l): El producto se extrajo con AcOEt (3x50 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cristalización con una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$, se obtuvieron 972 mg de un sólido blanco con pf 83-85° C.

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 2822, 2227, 1615, 1511, 1457, 1250, 1115, 777.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45$ (ddd, 2H, $J_{2-3} = 9.6$, $J_{2-2'} = 3$, $J_{2-3'} = 0.6$ Hz, CH_{Ar} , H-2, H-2'), 6.92 (dd, 2H, $J_{3-2} = 9.6$, $J_{3-3'} = 3$, $J_{3-2'} = 1.7$ Hz, CH_{Ar} , H-3, H-3'), 4.76 (s, 1H, CH, H-5), 3.83 (s, 3H, OCH_3 , H-9), 3.72 (m, 4H, OCH_2 , H-7), 2.57 (t, 4H, $J = 4.2$ Hz, NCH_2 , H-6).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.3$ (C_{Ar} , C-4), 129.5 (CH_{Ar} , C-2, C-2'), 124.6 (C_{Ar} , C-1), 115.6 (C_{Ar} , C-8), 114.3 (CH_{Ar} , C-3, C-3'), 66.9 (OCH_3 , C-9), 62.0 (CH, C-5), 55.5 (OCH_2 , C-7), 50.1 (NCH_2 , C-6).

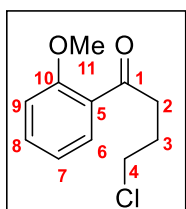
EM-IE (70 eV): m/z (%) 232 [M^+ , 10], 146 (100), 86 (25), 77 (7).



t-Butil-(S)-2-[ciano(morfolin)metil]pirrolidincarboxilato (105m): A una disolución de 342 mg (1.72 mmol) del aldehído de la *N*-Boc-Pro **104m** en 17 mL de CH_3CN anhidro bajo atmósfera de N_2 se adicionaron 0.25 mL de TMSCN (1.90 mmol) y posteriormente 0.15 mL (1.72 mmol)

de morfolina y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se adicionaron 2 mL de una disolución saturada de NH_4Cl . El producto se extrajo con AcOEt (3x20 mL), los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 475 mg de un aceite ligeramente amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.06 (m, 1H, CH, H-6), 3.65 (m, 4H, OCH_2 , H-7), 3.11 (m, 2H, CH_2 , H-3), 2.69 (m, 2H, NCH_2 , H-8), 2.48 (m, 2H, NCH_2 , H-8), 2.01 (m, 3H, CH_2 , H-4, H-5), 1.80 (m, 1H, CH_2 , H-5), 1.40 (m, 9H, OCH_3 , H-11).

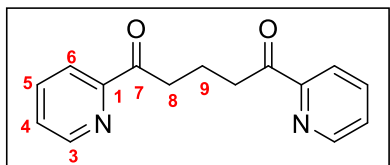


4-cloro-1-fenilbutan-1-ona (107): A una solución de 333 mg (1.43 mmol) del α -aminonitrilo **105c** en 14 mL de THF, se adicionaron 1.22 mL (1.58 mmol) de *n*-BuLi a -78°C bajo atmósfera de N_2 , se dejó reaccionar 1 h y se adicionaron lentamente 160 μL (1.58 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano **106**

y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se dejó reaccionar 5 h más. Se adicionó agua, se extrajo con AcOEt (3x20 mL), las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1. Se obtuvieron 550 mg de un líquido incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (dd, 1H, $J_{6-7} = 7.8$, $J_{6-8} = 1.8$, CH_{Ar} , H-6), 7.46 (ddd, 1H, $J_{8-9} = J_{8-7} = 6.9$, $J_{8-6} = 1.8$, CH_{Ar} , H-8), 6.98 (ddd, 2H, $J_{7-8} = 7.5$, $J_{7-6} = 8.4$, $J_{7-9} = 1$ Hz, CH_{Ar} , H-7, H-9), 3.91 (s, 3H, CH_3 , H-11), 3.64 (dd, 2H, $J_{\text{gem}} = 12.9$, $J_{4-3} = 6.3$ Hz, CH_2 , H-4), 3.16 (dd, 2H, $J_{\text{gem}} = 14.1$, $J_{2-3} = 7.2$ Hz, CH_2 , H-2), 2.18 (ddd, 2H, $J_{\text{gem}} = 13.5$, $J_{3-2} = J_{3-4} = 6.6$ Hz, CH_2 , H-3).

Procedimiento general para la obtención de 1,5-dicarbonílicos (118): A una solución de 500 mg del α -aminonitrilo **105c** (2.15 mmol) en 10 mL de THF, se adicionaron 2.37 mL LiHMDS (2.37 mmol) a -78°C bajo atmósfera de N_2 , se dejó reaccionar 1 h y se adicionaron lentamente 93 μL de 1,3-diiodopropano (0.375 mmol) y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se dejó reaccionar 5 h. Se adicionó agua, se extrajo con AcOEt (3x20 mL), las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Al residuo se le adicionaron 10 mL de AcOH al 70 % en agua y se calentó a temperatura de reflujo por 5 h.



1,5-di(piridin-2-il)pentan-1,5-diona (118a): Se adicionaron 10 mL de agua y se adicionó una disolución de NaOH 10 M hasta pH básico (≈ 10), se extrajo con AcOEt (3x20 mL) las fracciones

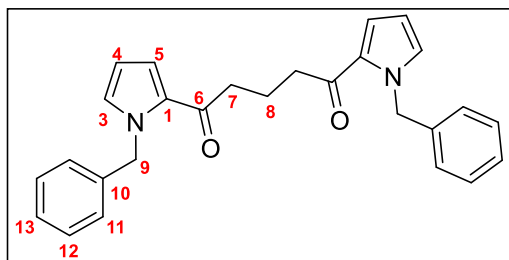
orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 875 mg de un aceite ligeramente amarillo.

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3376, 3055, 2937, 1693, 1583, 770.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (ddd, 2H, $J_{3-4} = 4.8$, $J_{3-5} = 1.8$, $J_{3-6} = 0.9$ Hz, CH_{Ar} , H-3), 8.04 (ddd, 2H, $J_{6-5} = 7.7$, $J_{6-4} = 1.2$, $J_{6-3} = 0.9$ Hz, CH_{Ar} , H-6), 7.83 (ddd, 2H, $J_{5-6} = 7.7$, $J_{5-4} = 7.5$, $J_{5-3} = 1.8$ Hz, CH_{Ar} , H-5), 7.46 (ddd, 2H, $J_{4-5} = 7.5$, $J_{4-3} = 4.8$, $J_{4-6} = 1.2$, CH_{Ar} , H-4), 3.36 (t, 4H, $J_{8-9} = 7.2$ Hz, CH_2 , H-8), 2.20 (q, 2H, $J_{9-8} = 7.2$, CH_2 , H-9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 201.6 (CO, C-7), 153.6 (C_{Ar} , C-1), 149.0 (CH_{Ar} , C-3), 137.0 (CH_{Ar} , C-5), 127.1 (CH_{Ar} , C-4), 121.9 (CH_{Ar} , C-6), 37.2 (CH_2 , C-8), 18.3 (CH_2 , C-9).

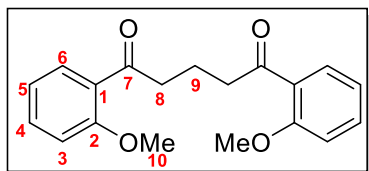
EM-IE (70 eV): m/z (%) 254 [M^+ , 2], 148 (10), 134 (25), 106 (40), 78 (100).



1,5-bis(1-bencilpirrol-2-il)pentan-1,5-diona (118b'): Se adicionaron 10 mL de agua y se adicionó una disolución de NaOH 10 M hasta pH básico (≈ 10). Se extrajo con AcOEt (3x20 mL). Las fracciones orgánicas se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 95:5. Se obtuvieron 565 mg de un sólido amarillo pf 88-90° C.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (m, 6H, CH_{Ar} , H-13, H-12), 7.10 (d, 4H, $J_{11-12} = 7.1$ Hz CH_{Ar} , H-11), 6.93 (dd, 2H, $J_{3-4} = 4.0$, $J_{3-5} = 1.8$ Hz, CH_{Ar} , H-3), 6.89 (dd, 2H, $J_{5-4} = 2.4$, $J_{5-3} = 1.8$ Hz, CH_{Ar} , H-5), 6.16 (dd, 2H, $J_{4-3} = 4.0$, $J_{4-5} = 2.4$ Hz, CH_{Ar}), 5.58 (s, 4H, CH_2 , H-9), 2.7 (t, 4H, $J_{7-8} = 7.2$ Hz, CH_2 , H-7), 2.00 (q, 2H, $J_{8-7} = 7.2$ Hz, CH_2 , H-8).

**1,5-bis(2-metoxifenil)pentan-1,5-diona (118c):**

Se adicionaron 10 mL de agua y se adicionó una disolución de NaOH 10 M hasta pH básico (≈ 10).

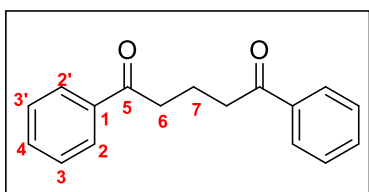
Se extrajo con AcOEt (3x20 mL), las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 497 mg de un sólido blanco de pf. 79-80° C.

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3077, 2974, 2839, 2034, 1813, 1663, 760.

RMN ^1H (300 Mz, CDCl_3): δ = 7.66 (dd, 1H, $J_{6-5} = 7.8$, $J_{6-4} = 1.8$ Hz, CH_{Ar} , H-6), 7.44 (ddd, 2H, $J_{5-4} = 8.1$, $J_{5-6} = 7.8$, $J_{5-3} = 1.8$ Hz, CH_{Ar} , H-5), 7.01 (dd, 2H, $J_{6-5} = 7.8$, $J_{6-4} = 1.8$ Hz, CH_{Ar} , H-6), 6.94 (d, 2H, $J_{4-5} = J_{4-3} = 8.1$ Hz, CH_{Ar} , H-4), 3.88 (s, 6H, CH_3 , H-10), 3.06 (t, 2H, $J_{8-9} = 7.2$ Hz, CH_2 , H-8), 2.07 (q, 1H, $J_{9-8} = 7.2$ Hz, CH_2 , H-9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 202.8 (CO, C-7), 158.7 (C_{Ar} , C-2), 133.4 (CH_{Ar} , C-6), 130.4 (CH_{Ar} , C-5), 128.8 (C_{Ar} , C-1), 120.8 (CH_{Ar} , C-4), 111.7 (CH_{Ar} , C-3), 55.7 (OCH_3 , C-10), 43.2 (CH_2 , C-8), 19.3 (CH_2 , C-9).

EM-IE (70 eV): m/z (%) 312 [M^+ , 10], 177 (30), 163 (50), 135 (100), 92 (50), 77 (70).

**1,5-difenilpentan-1,5-diona (118d):**

Se adicionaron 10 mL de agua y se adicionó una disolución de NaOH 10 M hasta pH básico (≈ 10).

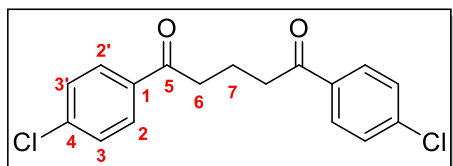
Se extrajo con AcOEt (3x20 mL), las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 108 mg de un sólido blanco con pf 111-113° C.

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3064, 1680, 1446, 731.

RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ = 7.99 (dd, 4H, $J_{2-3} = 7.2$, $J_{2-4} = 2.4$ Hz, CH_{Ar} , H-2, H-2'), 7.56 (ddd, 2H, $J_{4-3} = 7.5$, $J_{4-3'} = 7.2$, $J_{4-2} = 2.4$ Hz, CH_{Ar} , H-4), 7.45 (ddd, 4H, $J_{3-4} = 7.5$, $J_{3-2} = 7.2$, $J_{3-3'} = 1.5$ Hz, CH_{Ar} , H-3, H-3'), 3.12 (t, 4H, $J_{6-7} = 6.9$, CH_2 , H-6), 2.21 (q, 2H, $J_{7-6} = 6.9$, CH_2 , H-7).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.0 (CO, C-5), 137.0 (C_{Ar}, C-1), 133.2 (CH_{Ar}, C-4), 128.8 (CH_{Ar}, C-2, C-2'), 128.2 (CH_{Ar}, C-3, C-3'), 37.8 (CH₂, C-6), 18.9 (CH₂, C-7).

EM-IE (70 eV): *m/z* (%) 252 [M⁺, 1], 105 (100), 77 (65).



1,5-bis(4-clorofenil)pentan-1,5-diona (118f): Se adicionaron 20 mL de agua y se adicionó una disolución de NaOH 10 M hasta pH básico (\approx 10). Se extrajo con AcOEt (3x30

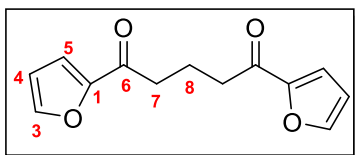
mL), las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 906 mg de un sólido blanco con pf. 109-111° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3075, 2974, 2962, 2884, 1686, 1587, 1901, 825, 752.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (dd, 4H, $J_{2-3} = 9$, $J_{2-2'} = 2.1$ Hz, CH_{Ar}, H-2, H-2'), 7.44 (dd, 4H, $J_{3-2} = 9$, $J_{3-3'} = 2.1$, CH_{Ar}, H-3, H-3'), 3.09 (t, 4H, $J_{6-7} = 6.9$ Hz, CH₂, H-6), 2.18 (q, 2H, $J_{7-6} = 6.9$ Hz, CH₂, H-7).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.7 (CO, C-5), 139.8 (C_{Ar}Cl, C-4), 135.3 (C_{Ar}, C-2), 129.7 (CH_{Ar}, C-2, C-2'), 129.1 (CH_{Ar}, C-3, C-3'), 37.7 (CH₂, C-6), 18.7 (CH₂, C-7).

EM-IE (70 eV): *m/z* (%) 320 [M-1]⁺, 181 (4), 167 (7), 139 (100), 111 (40), 77 (35).



1,5-di(furan-2-il)pentan-1,5-diona (118g): Se adicionaron 10 mL de agua y se adicionó una disolución de NaOH 10 M hasta pH básico (\approx 10).

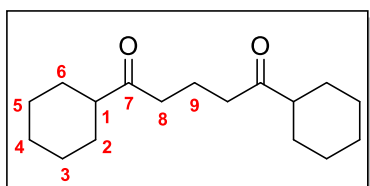
Se extrajo con AcOEt (3x20 mL), las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 1.819 g de un sólido amarillo con pf 52-53° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3121, 1661, 1566, 980, 752.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (dd, 2H, $J_{3-4} = 1.8$, $J_{3-5} = 0.9$ Hz, CH_{Ar} , H-3), 7.22 (dd, 2H, $J_{5-4} = 3.6$, $J_{5-3} = 0.9$ Hz, CH_{Ar} , H-5), 6.53 (dd, 2H, $J_{4-5} = 3.6$, $J_{4-3} = 1.8$ Hz, CH_{Ar} , H-4), 2.95 (t, 4H $J_{7-8} = 7.2$ Hz, CH_2 H-7), 2.16 (q, 2H, $J_{8-7} = 7.2$, Hz, CH_2 , H-8).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 189.0 (CO, C-6), 152.8 (C_{Ar} , C-1), 146.5 (CH_{Ar} , C-3), 117.4 (CH_{Ar} , C-5), 112.4 (CH_{Ar} , C-4), 37.5 (CH_2 , C-7), 18.7 (CH_2 , C-8).

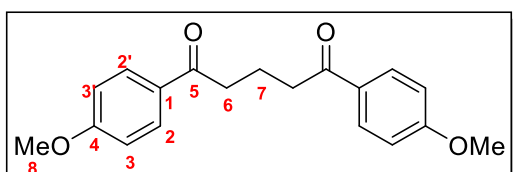
EM-IE (70 eV): m/z (%) 232 [M^+ , 8], 137 (10), 95 (100), 67 (4).



1,5-diciclohexilpentan-1,5-diona (118h): Se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x20 mL), las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1, se obtuvieron 426 mg de un sólido blanco con pf 60-62° C.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 3.62 (m, 4H, CH_2 , H-8), 2.91 (d, 1H, CH, H-1), 2.57 (m, 4H, CH_2 , H-4), 2.37 (m, 2H, CH_2 , H-4), 1.56 (m, 10H, CH_2 , H-2, H-3, H-5, H-9), 0.92 (m, 4H, CH_2 , H-6). El compuesto se degrada fácilmente, por lo cual no se determinó la espectroscopia completa.



1,5-bis(4-metoxifenil)pentan-1,5-diona (118m): Se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x20 mL), las fracciones orgánicas se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío.

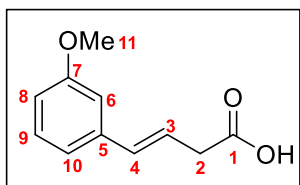
El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2, se obtuvieron 327 mg de un sólido blanco con pf 91-92° C.

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3128, 2836, 2043, 1675, 1593, 1452, 1406, 1348, 819.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.96 (dd, 4H, $J_{2-3} = 9.6$, $J_{2-2'} = 2.7$ Hz, CH_{Ar} , H-2, H-2'), 6.92 (dd, 2H, $J_{3-2} = 9.6$, $J_{3-3'} = 2.1$ Hz, CH_{Ar} , H-3, H-3'), 3.85 (s, 3H, OCH_3 , H-8) 3.05 (t, 4H $J_{6-7} = 7.2$ Hz, CH_2 , H-6), 2.16 (q, 2H, $J_{7-6} = 7.2$ Hz, CH_2 , H-7).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.7 (CO, C-5), 163.5 (C_{Ar}, C-4), 130.5 (CH_{Ar}, C-2, C-2'), 130.1 (CH_{Ar}, C-1), 113.8 (CH_{Ar}, C-3, C-3'), 55.6 (OCH₃, C-8), 37.5 (CH₂, C-6), 19.3 (CH₂, C-7).

EM-IE (70 eV): *m/z* (%) 312 [M⁺, 3], 150 (33), 135 (100), 107 (10), 77 (18).



Ácido (E)-4-(3-metoxifenil)but-3-enoico (121): Se colocaron 0.25 mL del 3-yodoanisol **119** (2.14 mmol), 0.22 mL ácido vinil acético **120** (2.56 mmol) y 48 mg de Pd(AcO)₂ (0.21 mmol) en 2 mL de MeCN anhidro, se

adicionaron 0.74 mL de Et₃N seca (5.35 mmol) en un tubo sellado bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se calentó a 110° C en un baño de aceite durante 3 h. Se dejó llegar a temperatura ambiente, y se adicionaron 2.5 mL de una disolución de HCl al 10%. El sólido formado se filtró sobre celita y se disolvió con AcOEt (30 mL), esta fase se lavó con H₂O (2x20 mL). Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice gel y como eluyente Hex/AcOEt 8:2. Se obtuvieron 0.245 g de un sólido amarillo con pf de 91-93° C.

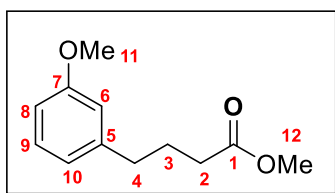
IR (ATR): ν_{\max} (cm⁻¹) 3015, 2941, 1698, 1578, 1219, 1038, 777.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (dd, 1H, $J_{9-8} = J_{9-10} = 7.9$ Hz, H-9), 6.97 (d, 1H, $J_{10-9} = 7.9$ Hz, H-10), 6.80 (dd, 1H, $J_{8-9} = 7.9$ Hz, $J_{8-6} = 2.3$ Hz, H-8), 6.50 (d, 1H, $J_{4-3} = 15.9$ Hz, H-4), 6.28 (td, 1H, $J_{3-4} = 15.9$ Hz, $J_{3-2} = 7.1$ Hz, H-3), 3.92 (s, 3H, OCH₃, H-11), 3.30 (dd, 2H, $J_{2-3} = 7.1$, $J_{\text{gem}} = 1.5$ Hz, CH₂, H-2).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.7 (C=O, C-1), 159.9 (C_{Ar}, C-7), 138.2 (C_{Ar}, C-5), 134.0 (CH, C=C, C-4), 129.7 (CH_{Ar}, C-9), 121.3 (CH, C=C, C-3), 119.2 (CH_{Ar}, C-10), 113.6 (CH_{Ar}, C-8), 111.7 (CH_{Ar}, C-6), 55.3 (OCH₃, C-11), 38.0 (CH₂, C-2).

EM-IE (70 eV): *m/z* (%) 192 [M⁺, 90], 147 (93), 131 (30), 115 (67), 91 (100), 77 (50).

EMAR (ESI): *m/z* [M⁺H]⁺ calculado para C₁₁H₁₂O₃: 192.0781, encontrado 192.0787 (% error 0.6 ppm).



4-(3-metoxifenil)butanoato de metilo (122a): A 50 mg (0.26 mmol) del ácido carboxílico **121** disueltos en 3 mL de metanol seco, seguido de la adición de 0.05 g (0.026 mmol) de Pd/C al 10%. El matraz fue

purgado con N₂ y se colocó un globo de H₂ y se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. El Pd/C fue filtrado sobre celita y se lavó el filtrado con MeOH (3X10 mL). El filtrado se concentró *in vacuo*, se obtuvieron 54 mg de un aceite incoloro.

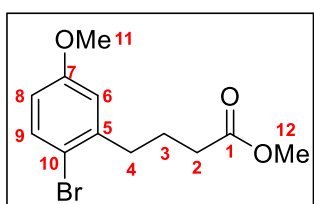
IR (ATR): ν_{\max} cm⁻¹ 2950, 1733, 1584, 1435, 1257, 1149, 775.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (dd, 1H, $J_{9-8} = J_{9-10} = 8.7$ Hz, CH_{Ar}, H-9), 6.75 (m, 3H, CH_{Ar}, H-6, H-8, H-10), 3.78 (s, 3H, OCH₃, H-11), 3.65 (s, 3H, OCH₃, H-12), 2.62 (dd, 2H, $J_{\text{gem}} = J_{4-3} = 7.5$ Hz, CH₂, H-4), 2.32 (dd, 2H, $J_{\text{gem}} = J_{2-3} = 7.5$ Hz, CH₂, H-2), 1.95 (ddd, 2H $J_{\text{gem}} = J_{3-4} = J_{3-2} = 7.5$ Hz, CH₂, H-3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.9. (C=O, C-1), 159.7 (C_{Ar}, C-7), 142.9 (C_{Ar}, C-5), 129.3 (CH_{Ar}, C-9), 120.9 (CH_{Ar}, C-10), 114.2 (CH_{Ar}, C-6), 111.3 (CH_{Ar}, C-8), 55.0 (OCH₃, C-11), 51.4 (OCH₃, C-12), 35.1 (CH₂, C-4), 33.1 (CH₂, C-2), 26.4 (CH₂, C-3).

EM-IE (70 eV): m/z (%): 208 [M⁺, 45], 177 (20), 134 (100), 121 (22), 91 (17), 91 (42), 78 (10).

EMAR (ESI): m/z [M⁺H]⁺ calculado para C₁₂H₁₆O₃: 209.1172, encontrado 209.1173 (% error -0.48 ppm).



4-(2-bromo-5-metoxifenil)butanoato de metilo (129):

A 0.5 g de NBS (2.80 mmol) recién cristalizado, bajo atmósfera de N₂ se disolvió en 3 mL de DMF anhidra, posteriormente se adicionaron 0.5 g el éster metílico **122a** (2.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80° C por 3 h, se permitió que llegara a temperatura ambiente y se diluyó en hexano (50 mL). Se lavó con una disolución de LiCl al 5% (3x10 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 95:5. Se obtuvieron 0.66 g de un aceite incoloro.

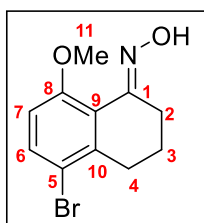
IR (ATR): ν_{\max} cm⁻¹ 2935, 1704, 1462, 1213, 1013, 810, 593.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (d, 1H, J_{9-8} = 8.5 Hz, CH_{Ar}, H-9), 6.76 (d, 1H, J_{6-8} = 3.0 Hz, CH_{Ar}, H-6), 6.62 (dd, 1H, J_{8-9} = 8.5, J_{8-6} = 3.0 Hz, CH_{Ar}, H-8), 3.77 (s, 3H, OCH₃, H-11), 3.67 (s, 3H, OCH₃, H-12), 2.75 (dd, 2H, J_{gem} = J_{4-3} = 7.5 Hz, CH₂, H-4), 2.38 (dd, 2H, J_{gem} = J_{2-3} = 7.5 Hz, CH₂, H-2), 1.95 (ddd, 2H, J_{gem} = J_{3-4} = J_{3-2} = 7.5 Hz, CH₂, H-3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.7 (CO, C-1), 158.9 (C_{Ar}, C-7), 141.6 (C_{Ar}, C-5), 133.3 (CH_{Ar}, C-9), 116.0 (CH_{Ar}, C-8), 114.8 (C_{Ar}, C-10), 113.3 (CH_{Ar}, C-6), 55.4 (OCH₃, C-11), 51.3 (OCH₃, C-12), 35.5 (CH₂, C-4), 33.3 (CH₂, C-2), 24.9 (CH₂, C-3).

EM-EI (70 eV): m/z (%) 288 (28), 286 [M⁺, 30], 257 (13), 255 (15), 214 (95), 212 (100), 207 (55), 175 (80), 147 (35), 134 (65), 121 (25), 91 (30), 83 (27), 77 (25).

EMAR (ESI): m/z [M⁺H]⁺ calculado para C₁₂H₁₅BrO₃: 286.0199, encontrado 286.0186 (% error -1.31 ppm).



Preparación de la oxima (E)-5-bromo-8-metoxi-3,4-dihidronaftalenona (131): A 75 mg (0.29 mmol) de la tetralona **46** se adicionaron 28 mg (0.35 mmol) de NaOAc y 24 mg (0.35 mmol) de NH₂OH·HCl y 3 mL MeOH. La mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h;

posteriormente se dejó llegar a temperatura ambiente y se adicionaron 0.5 mL de una disolución 1 M de NaOH seguido de 5 mL de AcOEt. La agitación continuó durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de disolventes fue evaporada al vacío. El sólido residual se disolvió en 5 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x15 mL), posteriormente las fracciones orgánicas fueron lavadas con salmuera (2x10 mL) y agua (2x10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas al vacío, se obtuvieron 70 mg de un sólido incoloro con p_f 195-197° C.

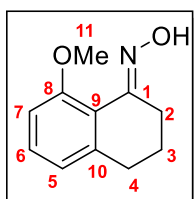
IR (ATR): ν_{max} cm⁻¹ 3142, 2933, 1566, 1456, 1257, 928, 786.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, 1H, J_{6-7} = 8.9 Hz, H-6), 6.75 (d, 1H, J_{7-6} = 8.9 Hz, H-7), 3.89 (s, 3H, OCH₃, H-11), 2.89 (dd, 2H, J_{2-3} = J_{gem} = 6.6 Hz, H-2), 2.84 (dd, 2H, J_{4-3} = J_{gem} = 6.2 Hz, H-4), 1.82 (ddd, 2H, J_{3-4} = J_{gem} = 6.2, J_{3-2} = 6.6 Hz, H-3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.0 (C=N, C-8), 153.2 (C_{Ar}, C-1), 141.0 (C_{Ar}, C-10), 132.7 (CH_{Ar}, C-6), 121.7 (C_{Ar}, C-9), 115.4 (C_{Ar}, C-5), 111.0 (CH_{Ar}, C-7), 55.7 (OCH₃, C-11), 31.0 (CH₂, C-4), 24.5 (CH₂, C-2), 20.7 (CH₂, C-3).

EM-IE (70 eV): *m/z* (%) 271 [M⁺, 40], 269 (42), 254 (96), 252 (98) 239 (65), 237 (80), 158 (60), 130 (100), 128 (38), 115 (48), 102 (25).

EMAR (ESI): *m/z* [M⁺H]⁺ calculado para C₁₁H₁₂NO₂Br: 269.0046, encontrado 269.0025 (% error -0.79 ppm).



Preparación de la oxima (E)-8-metoxi-3,4-dihidronaftalenona (132): A 80 mg (0.45 mmol) de la tetralona **7** se adicionaron 80 mg (0. mmol) de NaOAc y 40 mg (0.54 mmol) de NH₂OH·HCl y 3 mL MeOH. La mezcla resultante se

agitó a temperatura de reflujo durante 1 h; posteriormente se dejó llegar a temperatura ambiente y se adicionaron 0.5 mL de una disolución 1 M de NaOH seguido de 5 mL de AcOEt. La agitación continuó durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de disolventes fue evaporada al vacío. El sólido residual se disolvió en 5 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x15 mL), posteriormente las fracciones orgánicas fueron lavadas con salmuera (2x10 mL) y agua (2x10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas al vacío, se obtuvieron 80 mg de un sólido incoloro con pf 185-187° C.

IR (ATR): ν_{\max} cm⁻¹ 3145, 2941, 1575, 1468, 1260, 1079, 922.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (dd, 1H, $J_{6-5} = J_{6-7} = 8.3$ Hz, H-6), 6.84 (d, 1H, $J_{7-6} = 8.3$ Hz, H-7), 6.78 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.3$ Hz, H-5), 3.91 (s, 3H, OCH₃, H-11), 2.92 (dd, 2H, $J_{2-3} = J_{\text{gem}} = 6.7$ Hz, H-2), 2.72 (dd, 2H, $J_{4-3} = J_{\text{gem}} = 6.7$ Hz, H-4), 1.81 (ddd, 2H, $J_{3-4} = J_{\text{gem}} = 6.2 = J_{3-2} = 6.7$ Hz, H-3).

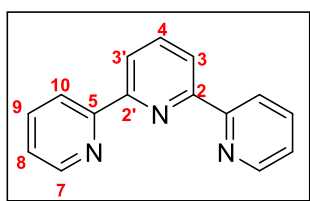
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.1 (C=N, C-8), 153.5 (C_{Ar}, C-1), 143.0 (C_{Ar}, C-10), 129.4 (CH_{Ar}, C-6), 121.2 (C_{Ar}, C-5), 119.6 (C_{Ar}, C-9), 109.9 (CH_{Ar}, C-7), 55.8 (OCH₃, C-11), 31.5 (CH₂, C-4), 25.3 (CH₂, C-2), 21.4 (CH₂, C-3).

EM-IE (70 eV): *m/z* (%) 191 [M⁺, 25], 174 (100), 159 (50), 131 (63), 117 (44), 115 (35), 103 (21), 77 (34).

EMAR (ESI): *m/z* [M⁺H]⁺ calculado para C₁₁H₁₃NO₂: 192.1019, encontrado 192.1020 (% error 0.52 ppm).

Preparación general de 134: Método A: En un matraz bola se colocaron 80 mg del compuesto 1,5-dicarbonílico **118c** (0.26 mmol), y se disolvió en 0.9 mL de etanol, se adicionaron 18 mg de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.26 mmol) y se calentó a reflujo por 3 h en un baño de aceite, se adicionó NaOH 10 M hasta pH básico y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío.

Método B: En un matraz bola se colocan 0.174 g del compuesto 1,5-dicarbonílico **118a** (0.68 mmol) y 52 mg de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (7.52 mmol), se adicionaron 5 mL de AcOH glacial, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h en un baño de aceite, se evaporó el exceso de ácido al vacío y el residuo se diluyó con 15 mL de agua, se adicionó una disolución de NaOH 10 M hasta pH básico (≈ 8).



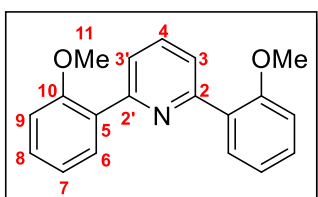
2,2'-6,2''-terpiridina 134a: Se extrajo con AcOEt (3x50 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice gel y como eluyente Hex/AcOEt 6:4. Se obtuvieron 875 mg de un sólido amarillo con pf 77-79° C.

IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3051, 2854, 1559, 1420, 758.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.71 (d, 2H, J_{10-9} = 4.8 Hz, CH_{Ar} , H-10), 8.62 (d, 2H, J_{3-4} = 8.1 Hz, CH_{Ar} , H-3, H-3'), 8.46 (d, 2H, J_{7-8} = 7.8 Hz, CH_{Ar} , H-7), 7.96 (dd, 1H, J_{4-3} = $J_{4-3'}$ = 7.8 Hz, CH_{Ar} , H-4) 7.86 (ddd, 2H, J_{8-9} = 7.8, J_{8-7} = 7.8, J_{8-10} = 1.8 Hz, CH_{Ar} , H-8), 7.33 (ddd, 2H, J_{9-8} = 7.8, J_{9-10} = 4.8, J_{9-7} = 0.9 Hz, CH_{Ar} , H-9).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.4 (NC_{Ar} , C-2, C-2'), 155.6 (NC_{Ar} , C-5), 149.3 (CH_{Ar} , C-7), 138.1 (CH_{Ar} , C-4), 137.0 (CH_{Ar} , C-8), 123.9 (CH_{Ar} , C-10), 121.3 (CH_{Ar} , C-3, C-3'), 121.2 (CH_{Ar} , C-9).

EM-EI (70 eV): m/z (%) 233 [M^+ , 100], 155 (23), 78 (30).



2,6-bis(2-metoxifenil)piridina 134c: Se extrajo con AcOEt (3x30 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío.

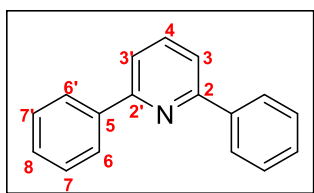
El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 8:2, se obtuvieron 381 mg de un sólido blanco con pf 121-123° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3061, 3003, 2939, 2836, 1599, 1564, 1492, 1429, 1299, 1293.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (dd, 2H, J_{6-7} = 7.5, J_{6-8} = 1.8 Hz, CH_{Ar}, H-6), 7.74 (m, 3H, CH_{Ar}, H-3, H-3', H-4), 7.36 (ddd, 2H, J_{8-7} = 7.5, J_{8-9} = 7.5, J_{8-6} = 1.8 Hz, CH_{Ar}, H-8), 7.10 (ddd, 2H, J_{7-8} = 7.5, J_{7-6} = 7.5, J_{7-9} = 1.0 Hz, CH_{Ar}, H-7), 7.01 (d, 2H, J_{6-7} = 7.5 Hz, CH_{Ar}, H-6), 3.88 (s, 6H, CH₃, H-11).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.1 (C_{Ar}, C-2, C-2'), 155.4 (C_{Ar}, C-5), 135.2 (CH_{Ar}, C-4), 131.5 (CH_{Ar}, C-3, C-3'), 129.7 (CH_{Ar}, C-6), 129.6 (C_{Ar}, C-10), 123.1 (CH_{Ar}, C-8), 121.1 (CH_{Ar}, C-9), 111.4 (CH_{Ar}, C-7), 55.7 (OCH₃, C-11).

EM-EI (70 eV): m/z (%) 291 [M⁺, 100], 186 (93%), 115 (58), 102 (75), 89 (70), 77 (45).



2,6-difenilpiridina 134d: Se extrajo con AcOEt (3x20 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como

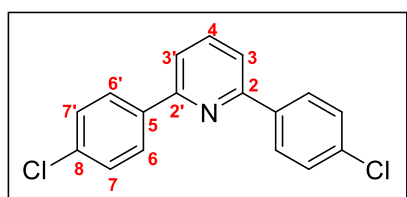
eluyente Hex/AcOEt 7:3. Se obtuvieron 377 mg de un sólido blanco con pf 80-81° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) 3026, 1957, 1896, 1815, 1775, 1563, 1490, 1440, 697.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (m, 4H, CH_{Ar}, H-6, H-6'), 7.80 (dd, 1H, J_{4-3} = 8.7, $J_{4-3'}$ = 6.9 Hz, CH_{Ar}, H-4), 7.68 (dd, 2H, J_{3-4} = 6.9, $J_{3-3'}$ = 1.2 Hz, CH_{Ar}, H-3, H-3'), 7.46 (m, 6H, CH_{Ar}, H-6, H-6', H-7, H-7').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.0 (C_{Ar}, C-2, C-2'), 139.7 (CH_{Ar}, C-4), 137.6 (C_{Ar}, C-5), 129.1 (CH_{Ar}, C-8), 128.9 (CH_{Ar}, C-6, C-6'), 127.2 (CH_{Ar}, C-7, C-7'), 118.8 (CH_{Ar}, C-3, C-3').

EM-EI (70 eV): m/z (%) 231[M⁺, 100], 230 (80), 77 (25).



2,6-bis(4-clorofenil)piridina 134f: Se extrajo con AcOEt (3x25 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío.

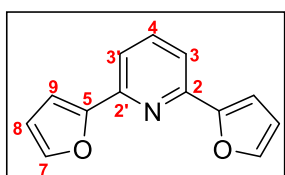
El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 7:3, se obtuvieron 703 mg de un sólido blanco con pf 150-152° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3060, 1920, 1904, 1095, 1012, 797.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (d, 4H, J_{6-7} = 8.6 Hz, CH_{Ar}, H-6, H-6'), 7.82 (dd, 1H, $J_{4-3} = J_{4-3'}$ = 7.5 Hz, CH_{Ar}, H-4), 7.66 (d, 2H, J_{3-4} = 7.5, CH_{Ar}, H-3, H-3'), 7.46 (d, 4H, J_{7-6} = 8.6 Hz, CH_{Ar}, H-7, H-7').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (NC_{Ar}, C-2, C-2'), 138.0 (CH_{Ar}, C-4), 137.9 (CH_{Ar}, C-5), 135.4 (C_{Ar}Cl, C-8), 129.1 (CH_{Ar}, C-6, C-6'), 128.4 (CH_{Ar}, C-7, C-7'), 118.9 (CH_{Ar}, C-3, C-3').

EM-EI (70 eV): m/z (%) 302 (15), 301 (60), 299 (100) [M-1]⁺, 264 (30), 228 (25).



1,3-di(furan-2-il)piridina 134g: Se extrajo con AcOEt

(3x50 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como

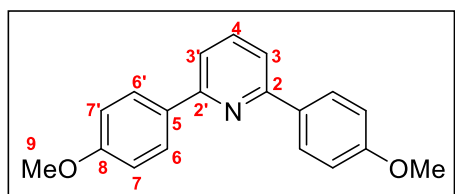
eluyente Hex/AcOEt 7:3, se obtuvieron 1.032 g de un sólido ligeramente amarillo con pf 86-87° C.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3140, 2924, 1556, 729.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (dd, 1H, $J_{4-3} = J_{4-3'}$ = 7.5 Hz, CH_{Ar}, H-4), 7.54 (m, 4H, CH_{Ar}, H-3, H-3', H-7), 7.14 (dd, 2H, $J_{9-8} = 3.3$, $J_{9-7} = 0.9$ Hz, CH_{Ar}, H-9), 6.54 (dd, 2H, $J_{8-9} = 3.3$, $J_{8-7} = 1.8$, CH_{Ar}, H-7).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.0 (NC_{Ar}, C-2, C-2'), 149.4 (OC_{Ar}, C-5), 143.5 (OCH_{Ar}, C-7), 137.4 (CH_{Ar}, C-4), 116.9 (CH_{Ar}, C-3, C-3'), 112.2 (CH_{Ar}, C-8), 109.1 (CH_{Ar}, C-9).

EM-EI (70 eV): m/z (%) 211 [M⁺, 100], 183 (20).



2,6-bis(4-metoxifenil)piridina 134l: Se

extrajo con AcOEt (3x50 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío.

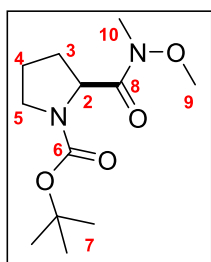
El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1, se obtuvieron 130 mg de un sólido amarillo que descompone antes de alcanzar su punto de fusión.

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3039, 2938, 2840, 2042, 2003, 1512, 1413.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (dd, 4H, J_{6-7} = 9.3, $J_{6-6'}$ = 2.6 Hz, CH_{Ar}, H-6, H-6'), 7.74 (dd, 1H, J_{4-3} = 8.4, $J_{4-3'}$ = 7.2 Hz, CH_{Ar}, H-4), 7.57 (d, 2H, J_{3-4} = 8.4, CH_{Ar}, H-3, H-3'), 7.02 (dd, 4H, J_{7-6} = 9.3 $J_{7-7'}$ = 3 Hz, CH_{Ar}, H-7, H-7'), 3.88 (s, 6H, OCH₃, H-9).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.6 (C_{Ar}, C-8), 156.5 (NC_{Ar}, C-2, C-2'), 137.5 (CH_{Ar}, C-4), 132.5 (CH_{Ar}, C-5), 128.4 (CH_{Ar}, C-6, C-6'), 117.4 (CH_{Ar}, C-3, C-3'), 114.2 (CH_{Ar}, C-7, C-7'), 55.6 (OCH_{Ar}, C-3, C-9).

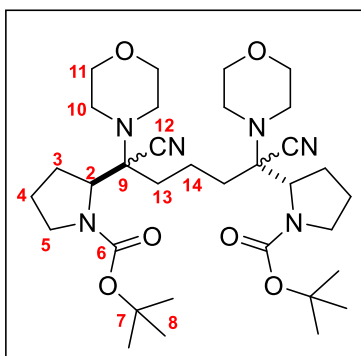
EM-EI (70 eV): m/z (%) 291 [M⁺, 100], 276 (22).



Amida de Weinreb de la Boc-Pro 176: A 244 mg (1.13 mmol) de (S)-Boc-prolina **175** disuelto en 8 mL de THF anhidro, a 0° C se adicionaron 105 μ L de cloroformiato de metilo (1.36 mmol) y 0.2 mL de Et₃N (1.36 mmol), se dejó reaccionar 30 minutos a temperatura ambiente. Nuevamente

a 0° C se adicionaron 134 mg de HNCH₃(OCH₃)·HCl (1.36 mmol) y 0.2 mL de Et₃N (1.36 mmol), se dejó reaccionar toda la noche. Se adicionaron 5 mL de una solución de ácido cítrico al 10% se evaporó el THF y se extrajo con AcOEt (3x10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y como eluyente una mezcla de Hex/AcOEt 7:3. Se obtuvieron 235 mg de un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.67 (d, 1H, J_{2-3} = 8.4 Hz, CH, H-2), 3.73 (s, 3H, OCH₃, H-9), 3.56 (m, 2H, CH₂, H-5), 3.21 (s, 3H, NCH₃, H-10), 2.20 (m, 2H, CH₂, H-3), 1.94 (m, 2H, CH₂, H-4), 1.42 (s, 9H, CH₃, H-7).



Preparación del intermediario 179: A una solución de 944 mg del α -aminonitrilo **105m** (3.19 mmol) en 32 mL de THF, se adicionaron 3.52 mL LiHMDS 1M (2.37 mmol) a -78° C bajo atmósfera de N₂, se dejó reaccionar 1 h.

Se adicionaron lentamente 185 μ L de 1,3-diyodopropano (1.60 mmol) y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se dejó reaccionar 5 h. Se adicionó agua, se extrajo con AcOEt (3x50 mL). Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y como eluyente Hex/AcOEt 9:1, se obtuvieron 945 mg de un aceite incoloro.

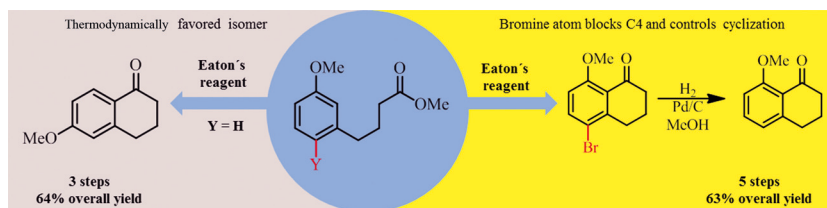
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.25 (dd, 1H, $J_{2-3} = J_{2-3'} = 7.4$ Hz, CH, H-2), 3.73 (m, 6H, CH₂, H-11, H-13), 3.14 (dd, 2H, $J_{5-4} = 7.2$, $J_{gem} = 7.5$ Hz, CH₂, H-5), 2.89 (t, 4H, $J_{10-11} = 4.8$ Hz, NCH₂, H-10), 2.71 (m, 1H, CH₂, H-14), 2.52 (m, 1H, CH₂, H-14'), 2.33 (ddd, 2H, $J_{3-2} = J_{3-4} = 7.4$, $J_{gem} = 7.5$ Hz, CH₂, H-3), 1.61 (ddd, 2H, $J_{4-3} = J_{4-5} = 7.4$, $J_{gem} = 7.5$ Hz, CH₂, H-4), 1.40 (s, 9H, CH₃, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (CO, C-6), 125.9 (NCCN, C-9), 120.4 (NCH, C-2), 115.2 (CH₂, C-13), 114.4 (CN, C-12), 79.2 (C(CH₃)₃, C-7), 66.7 (CH₂, C-13), 66.1 (OCH₂, C-11), 49.2 (NCH₂, C-10), 39.7 (NCH₂, C-5), 30.0 (CH₂, C-4), 28.3 (CH₂, C-14), 28.2 (CH₃, C-8), 26.7 (CH₂, C-3).

An Expedient Synthesis of 8-Methoxy-1-tetralone

Norma Castillo-Rangel
 José Oscar H. Pérez-Díaz
 Alfredo Vázquez*

Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F., México
 joseavm@unam.mx



Received: 16.02.2016
 Accepted after revision: 14.03.2016
 Published online: 20.04.2016
 DOI: 10.1055/s-0035-1561601; Art ID: ss-2016-m0117-ppsp

Abstract 8-Methoxy-1-tetralone was synthesized in a concise and efficient manner involving a sequential palladium-mediated cross-coupling reaction (Heck), catalytic hydrogenation, and intramolecular acylation mediated by Eaton's reagent or Lewis acids. The pivotal step in the synthesis was the use of a bromine substituent at the benzenoid C4 position of the intermediate methyl 4-arylbutyric ester to ensure cyclization *ortho* to the methoxy moiety and obviate cyclization at the *para* position to the thermodynamically preferred 6-methoxy-1-tetralone, the sole product obtained in the absence of this blocking group.

Key words 8-methoxy-1-tetralone, Eaton's reagent, Heck reaction, intramolecular acylation, Lewis acids

The distinctive skeleton of α -tetralones **1–3** (Figure 1) has been found in several products of natural origin which have shown a wide variety of biological activities.^{1,2} Additionally, these compounds have been employed as useful starting materials in the development of pharmaceuticals and new drug analogues,^{3,4} for instance in the development of compounds which have been investigated as inhibitors of the dopamine (DA) and serotonin (5-HT) receptors,⁵ for the preparation of ARQ-501, the synthetic version of the selective anticancer agent β -lapachone (currently in phase II clinical trials),⁶ for the preparation of necroptosis inhibitors,⁷ during the synthesis of some inhibitors of CYP27A1 (employed to treat vitamin D deficiency)⁸ and as monoamine oxidase (MAO) inhibitors (Figure 2).⁹

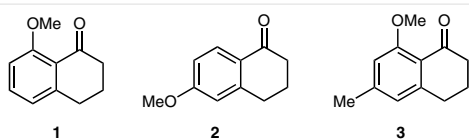


Figure 1 Some methoxy- α -tetralones **1–3**

Tetralone **1** has also been used during the synthesis of the potent antitumor antibiotic (\pm)-spiroxin C.¹⁰ Furthermore, α -tetralone **1** is present in the structure of nidemone, a natural product which has promising activity as a calmodulin inhibitor.¹¹

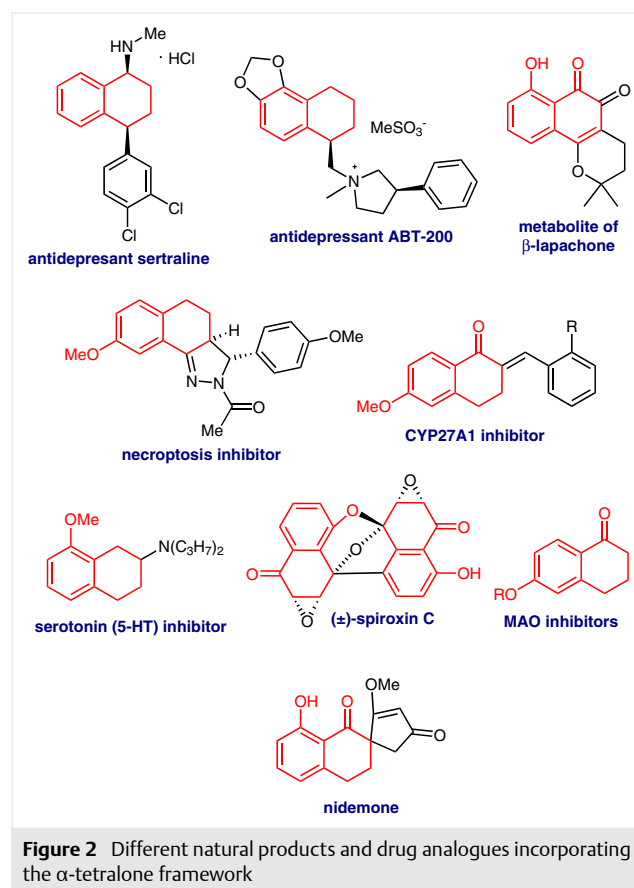


Figure 2 Different natural products and drug analogues incorporating the α -tetralone framework

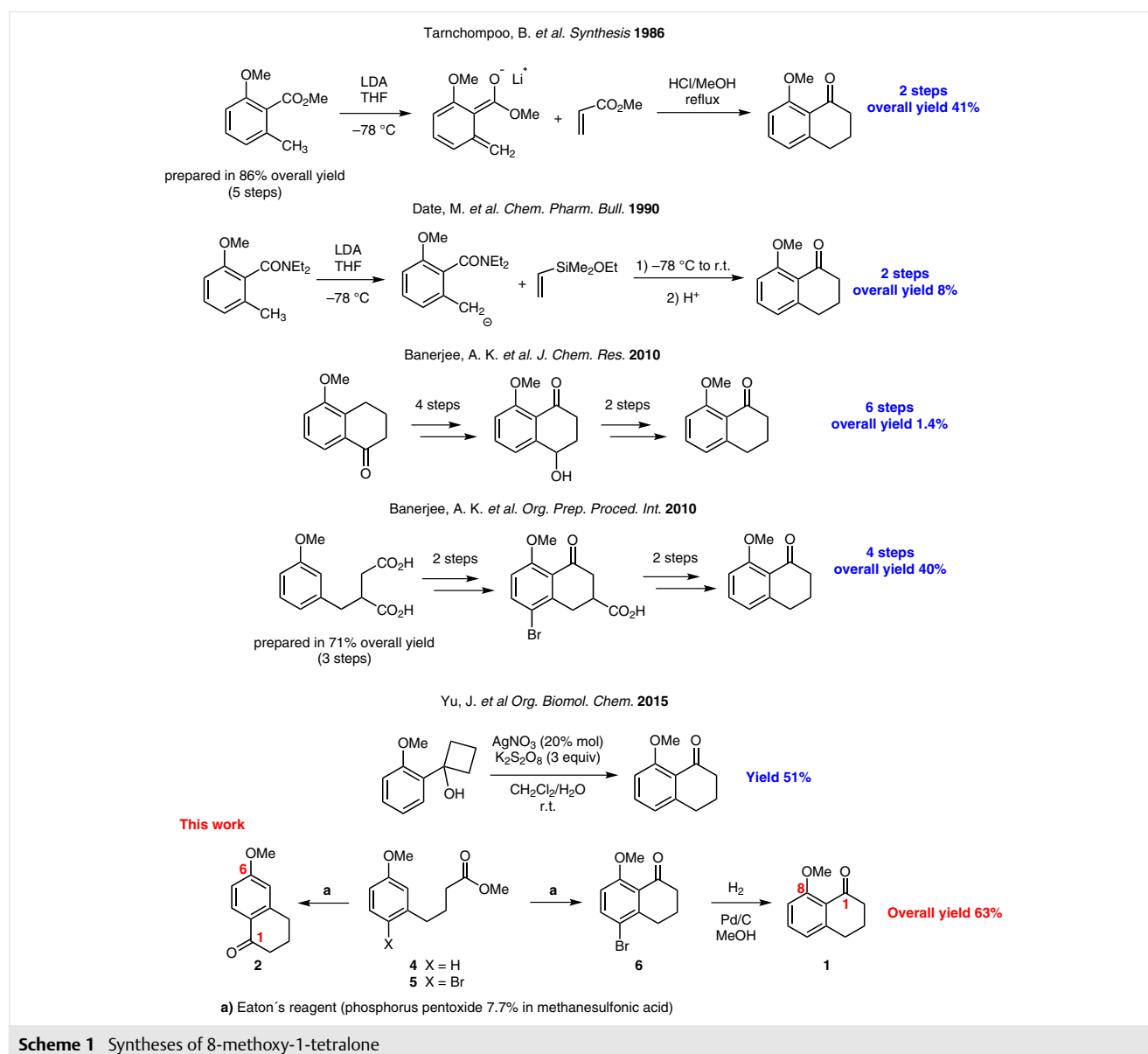
Despite the occurrence of 8-methoxy-1-tetralone (**1**) in products of natural origin and its importance as a precursor for the preparation of bioactive compounds with potential application as pharmaceuticals, tetralone **1**, unlike its 5-, 6- and 7-methoxy congeners, is not easily prepared.

Computational studies estimate that 5-, 6- and 7-methoxy-1-tetralone are energetically favored over 8-methoxy-1-tetralone (**1**) by 20–40 kJ·mol⁻¹. Consequently, it has been proposed that the low availability of 8-methoxy-1-tetralone is due to electronic and steric requirements resulting from repulsions occurring between the carbonyl oxygen atom and the relatively bulky methoxy substituent.¹²

Five different syntheses of **1** have been reported,^{13–15} but only those by Tarnchompoo and co-workers¹³ and Yu

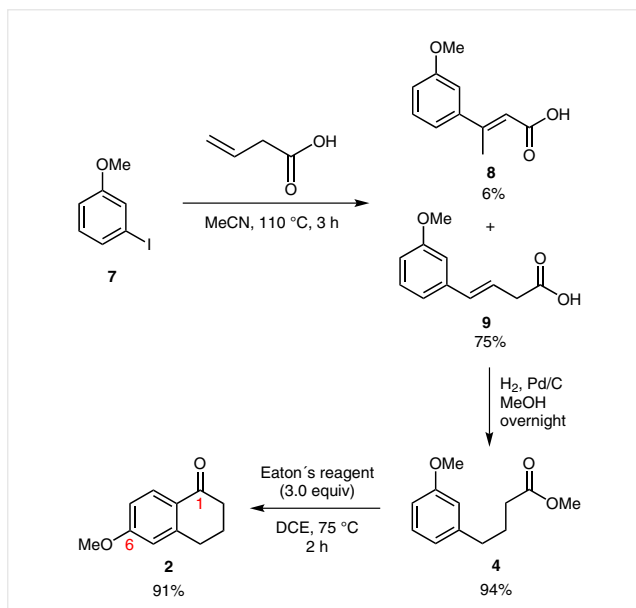
and co-workers¹⁵ proceed with acceptable efficiency (41% and 51% overall yield, respectively), albeit one of them uses harsh conditions, and both require several steps for the preparation of the proper starting material (Scheme 1).

Herein, we describe a more efficient route to **1** which relies on the cyclization of methyl 4-arylbutyric esters **4** and **5** catalyzed by Eaton's reagent (phosphorus pentoxide 7.7% in methanesulfonic acid)¹⁶ or Lewis acids through a classic intramolecular Friedel–Crafts reaction.^{17,18} Our approach has a significant improvement over those previously reported in terms of atom and step economy with an overall yield of 63% in just five steps (Scheme 1).



Scheme 1 Syntheses of 8-methoxy-1-tetralone

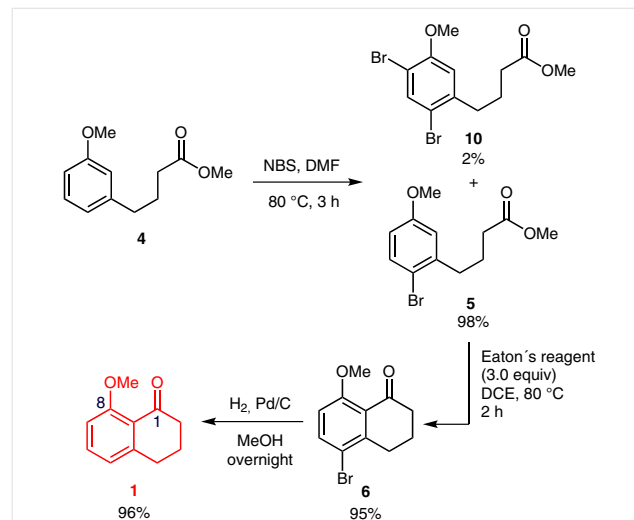
Our first attempt to obtain 8-methoxy-1-tetralone (**1**) is illustrated in Scheme 2, where the starting material 3-iodoanisole (**7**) was reacted with vinylacetic acid via a Heck coupling¹⁹ to give a 75% yield of the corresponding 4-arylbutenoic acid **9** as a 10:1 (*E/Z*) mixture of isomers (determined by NMR spectroscopy), accompanied by a small amount (6%) of the isomeric 3-aryl-3-methylpropenoic acid **8**. The next step was the hydrogenation of the double bonds and esterification, both in one single step to obtain methyl 4-arylbutyric ester **4** in good yield (94%), followed by cyclization using different Lewis acids or Eaton's reagent; unfortunately, in all cases 6-methoxy-1-tetralone (**2**) was obtained. Friedel-Crafts intramolecular cyclization promoted by ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate afforded **2** in 56% yield, whereas Eaton's reagent provided a 91% yield of **2**. When boron tribromide was used, cyclization and concomitant cleavage of the methyl ether was observed, to afford 6-hydroxy-1-tetralone in 60% yield.



Scheme 2 Attempts to obtain 8-methoxy-1-tetralone (**1**)

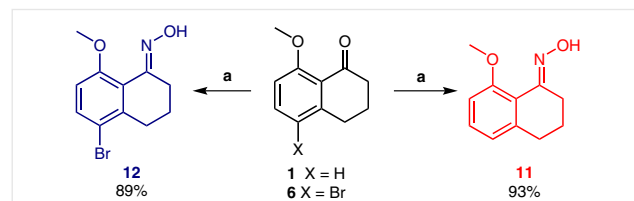
Based on these results, we realized that this methodology could represent an efficient approach to the synthesis of **1** provided that C4 of the aromatic ring was blocked, in order to direct the intramolecular acylation to C2, with a substituent easily removed after the cyclization step (Scheme 3). Thus, the modified synthetic route started with the bromination of methyl ester **4**, obtained as previously described, with NBS under the conditions reported by Chang and co-workers²⁰ to provide **5** in excellent yield (98%), along with traces of the dibrominated analogue **10**. Cyclization of **5** with Eaton's reagent afforded 5-bromo-8-methoxy-1-tetralone (**6**) in 95% yield. Removal of the bromine atom was easily accomplished under standard hydrogenation conditions (H₂, 10% Pd/C, balloon) in 96% yield to provide 8-me-

thoxy-1-tetralone (**1**), which was fully characterized and showed physicochemical properties identical to those reported in the literature for this compound, in an overall yield of 63% (Scheme 3).



Scheme 3 Synthesis of 8-methoxy-1-tetralone (**1**)

Further experiments to confirm the structure of **1** allowed for the preparation of oximes **11** and **12**²¹ (Scheme 4).



Scheme 4 Preparation of oximes **11** and **12**. Reagents and conditions: a) NH₂OH·HCl, NaOAc, MeOH, 65 °C; then, 1 M NaOH.

In this manner, we were able to obtain single crystals suitable for X-ray diffraction analysis for oxime **11** (Figure 3), confirming the structure of tetralone **1**. All attempts to obtain suitable crystals for oxime **12** were unsuccessful.

In conclusion, we have devised a simple and efficient synthesis of 8-methoxy-1-tetralone (**1**) which involves a sequence of a palladium-mediated Heck coupling reaction, catalytic hydrogenation and a Friedel-Crafts-type cyclization of the brominated 4-arylbutanoic acid methyl ester **5** as the key step. We believe that our approach would allow the preparation of **1** on a multigram scale in a simple manner and can have some use in the preparation of more complex structures containing the 8-methoxy-1-tetralone motif.

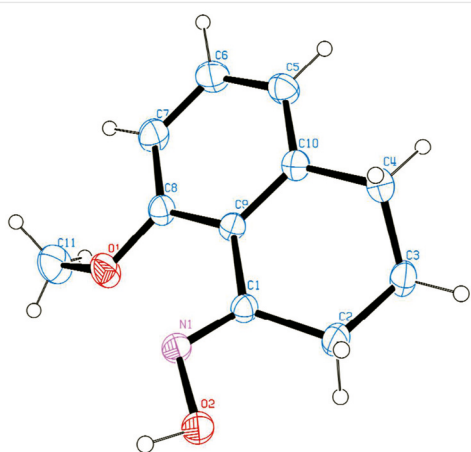


Figure 3 ORTEP diagram of **11**. Thermal ellipsoids are drawn at 30% of probability.²²

IR spectra were acquired on an FT-IR Perkin Elmer Spectrum GSX spectrophotometer using ATR (ν in cm^{-1}). NMR experiments (^1H , ^{13}C , HSQC, COSY and HBMIC) were performed on Varian Unity Inova-300, Varian MR-400 and Varian VNMRs-400 spectrometers; chemical shifts are stated in ppm (δ) using the residual ^1H signal ($\delta = 7.27$) or the central ^{13}C triplet ($\delta = 77.0$) of CDCl_3 as a reference, and coupling constants are expressed in hertz (Hz). NMR spectra were processed using MestReNova software. Mass spectra were recorded on a Hewlett Packard 5989A spectrometer. Melting points were obtained using a Mel-Temp[®] Electrothermal apparatus. Reactions were monitored by TLC on glass plates precoated with silica gel 60F-254 and visualized under $\text{UV}_{254\text{ nm}}$ light. Chromatographic plates were sprayed with a 1% alcoholic solution of vanillin in 50% HClO_4 , or a solution of phosphomolybdic acid²³ and heated until color was developed. The reaction products were isolated by flash column chromatography using Macherey-Nagel silica gel 60 (230–400 mesh).

Heck Cross-Coupling of 3-Iodoanisole

3-Iodoanisole (**7**; 0.25 mL, 2.14 mmol), vinylacetic acid (0.22 mL, 2.56 mmol) and palladium(II) acetate (48 mg, 0.21 mmol) in anhydrous MeCN (2 mL) was placed in a sealed vessel under N_2 atmosphere, followed by the addition of freshly distilled Et_3N (0.74 mL, 5.35 mmol). The resulting mixture was heated at 110°C for 3 h and then allowed to reach room temperature, which was followed by the addition of 10% HCl solution (2.5 mL). The solid thus formed was filtered on Celite[®] and dissolved with EtOAc (30 mL), then washed with H_2O (2×20 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was fractionated by flash chromatography (silica gel 240–400 mesh, EtOAc–hexanes, 1:4) to afford 0.306 g of material (75% yield), as a mixture of 4-(3-methoxyphenyl)but-3-enoic acid (**9**) (E/Z 10:1, by NMR analysis) and 3-(3-methoxyphenyl)but-2-enoic acid (**8**). From the mixture of isomers, the *trans* isomer (*E*)-**9** was obtained in 60% isolated yield (0.245 g) whereas the *cis* isomer was not isolated in pure form.

(*E*)-4-(3-Methoxyphenyl)but-3-enoic Acid (**9**)

Isolated yield: 0.245 g (60%); yellowish crystals; mp $91\text{--}93^\circ\text{C}$. IR (ATR): 3015, 2941, 1698, 1578, 1219, 1038, 777 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23$ (dd, $J_{9-8} = J_{9-10} = 7.9$ Hz, 1 H, H-9), 6.97 (d, $J_{10-9} = 7.9$ Hz, 1 H, H-10), 6.92 (dd, $J_{6-8} = J_{6-10} = 2.3$ Hz, 1 H, H-6), 6.80 (dd, $J_{8-9} = 7.9$ Hz, $J_{8-6} = 2.3$ Hz, 1 H, H-8), 6.50 (d, $J_{4-3} = 15.9$ Hz, 1 H, H-4), 6.28 (dt, $J_{3-4} = 15.9$ Hz, $J_{3-2} = 7.1$ Hz, 1 H, H-3), 3.92 (s, 3 H, OMe), 3.30 (dd, $J_{2-3} = 7.1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 1.5$ Hz, 2 H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7$ (Q, C-1), 159.9 (Q, C-7), 138.2 (Q, C-5), 134.0 (CH, C-4), 129.7 (CH, C-9), 121.3 (CH, C-3), 119.2 (CH, C-10), 113.6 (CH, C-6), 111.7 (CH, C-8), 55.3 (CH_3 , OMe-11), 38.0 (CH_2 , C-2).

MS: m/z (%) = 192 (90) [M^+], 147 (93), 131 (30), 115 (67), 91 (100), 77 (50).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 192.0781; found: 192.0787.

3-(3-Methoxyphenyl)but-2-enoic Acid (**8**)

Yield: 24 mg (6%); colorless crystals; mp $100\text{--}101^\circ\text{C}$ (Lit.²⁴ $101\text{--}102^\circ\text{C}$).

IR (ATR): 3013, 2961, 1680, 1574, 1229, 1199, 1045, 851, 689 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30$ (dd, $J_{9-8} = J_{9-10} = 7.9$ Hz, 1 H, H-9), 7.07 (m, 1 H, H-10), 7.01 (dd, $J_{6-8} = J_{6-10} = 2.1$ Hz, 1 H, H-6), 6.92 (dd, $J_{8-9} = 7.9$ Hz, $J_{8-6} = 2.1$ Hz, 1 H, H-8), 6.18 (dd, $J_{2-4} = 1.3$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1 H, H-2), 3.83 (s, 3 H, OMe), 2.59 (d, $J_{4-2} = 1.3$ Hz, 3 H, H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.6$ (Q, C-1), 159.7 (Q, C-7), 158.5 (Q, C-3), 143.6 (Q, C-5), 129.6 (CH, C-9), 118.9 (CH, C-2), 116.7 (CH, C-10), 114.8 (CH, C-6), 112.2 (CH, C-8), 56.4 (CH_3 , OMe-11), 18.5 (CH_3 , C-4).

MS: m/z (%) = 192 (95) [M^+], 174 (100), 146 (40), 131 (27), 115 (25), 103 (28), 91 (15), 77 (16).

Methyl 4-(3-Methoxyphenyl)butanoate (**4**)

In a flask provided with a magnetic stirrer, 4-(3-methoxyphenyl)but-3-enoic acid (**9**; 50 mg, 0.26 mmol) was dissolved in anhydrous MeOH (3 mL), which was followed by the addition of 10% Pd/C (0.05 g, 0.026 mmol). The flask was purged with N_2 and a balloon with H_2 was connected, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Then, the mixture was filtered over Celite[®] and the filter was rinsed with MeOH (3×10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain **4** as a colorless oil; yield: 50 mg (94%).

IR (ATR): 2950, 1733, 1584, 1435, 1257, 1149, 775 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.19$ (dd, $J_{9-8} = J_{9-10} = 8.7$ Hz, 1 H, H-9), 6.77–6.72 (m, 3 H, H-6, H-8, H-10), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 2.62 (dd, $J_{\text{gem}} = J_{4-3} = 7.5$ Hz, 2 H, H-4), 2.32 (dd, $J_{\text{gem}} = J_{2-3} = 7.5$ Hz, 2 H, H-2), 1.95 (ddd, $J_{\text{gem}} = J_{3-4} = J_{3-2} = 7.5$ Hz, 2 H, H-3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.9$ (Q, C-1), 159.7 (Q, C-7), 142.9 (Q, C-5), 129.3 (CH, C-9), 120.9 (CH, C-10), 114.2 (CH, C-6), 111.3 (CH, C-8), 55.0 (CH_3 , OMe-11), 51.4 (CH_3 , OMe-12), 35.1 (CH_2 , C-4), 33.1 (CH_2 , C-2), 26.4 (CH_2 , C-3).

MS: m/z (%) = 208 (45) [M^+], 177 (20), 134 (100), 121 (22), 91 (17), 78 (10).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 209.1172; found: 209.1173.

6-Methoxy-1-tetralone (**2**)

Method A [Ytterbium(III) Trifluoromethanesulfonate]

Ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate (43 mg, 0.07 mmol) was added to a solution of methyl 4-(3-methoxyphenyl)butanoate (**4**; 200 mg, 0.96 mmol) in xylenes (2 mL) in a sealed vessel provided with a magnetic stirrer. The resulting mixture was purged with N_2 and vig-

ously stirred for 5 h at 180 °C in an oil bath, then allowed to reach room temperature, and was then extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The organic extracts were combined, washed with brine (2 × 30 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, EtOAc–hexanes, 1:4) to give 6-methoxy-1-tetralone (**2**) as a yellowish oil; yield: 90 mg (56%).

Method B (Eaton's Reagent)

Eaton's reagent (1.00 mL, 5.31 mmol) was added slowly to a stirred solution of methyl 4-(3-methoxyphenyl)butanoate (**4**); 0.37 g, 1.78 mmol) in DCE (1 mL). The resulting mixture was stirred at 75 °C for 2 h under N₂ atmosphere. Then, the reaction mixture was allowed to reach room temperature, and was poured over ice–water and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic extracts were washed successively with brine (2 × 15 mL) and H₂O (2 × 20 mL), filtered over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting brownish oil was fractionated by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexanes, 1:9) to obtain 6-methoxy-1-tetralone (**2**) as a yellowish oil; yield: 0.28 g (91%).

IR (ATR): 2947, 1670, 1590, 1249, 832 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (d, *J*₈₋₇ = 8.7 Hz, 1 H, H-8), 6.82 (dd, *J*₇₋₈ = 8.7 Hz, *J*₇₋₅ = 2.5 Hz, 1 H, H-7), 6.71 (d, *J*₅₋₇ = 2.5 Hz, 1 H, H-5), 3.85 (s, 3 H, OMe), 2.93 (dd, *J*_{gem} = *J*₄₋₃ = 6.0 Hz, 2 H, H-4), 2.61 (dd, *J*_{gem} = *J*₂₋₃ = 6.0 Hz, 2 H, H-2), 2.11 (ddd, *J*_{gem} = *J*₃₋₂ = *J*₃₋₄ = 6.0 Hz, 2 H, H-3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 197.3 (Q, C-1), 163.6 (Q, C-6), 147.0 (Q, C-10), 129.7 (CH, C-8), 126.3 (Q, C-9), 113.0 (CH, C-5), 112.6 (CH, C-7), 55.5 (CH₃, OMe), 38.9 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₂, C-4), 23.4 (CH₂, C-3).

MS: *m/z* (%) = 176 (78) [M⁺], 148 (100), 120 (50), 91 (22), 77 (24).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H⁺] calcd for C₁₁H₁₂O₂: 176.0832; found: 176.0845.

Bromination of Methyl 4-(3-Methoxyphenyl)butanoate (**4**)

Freshly crystallized NBS (0.5 g, 2.80 mmol) was placed in a round-bottomed flask under N₂ atmosphere along with a magnetic stirrer, and was dissolved in anhydrous DMF (3 mL). This was followed by the addition of methyl 4-(3-methoxyphenyl)butanoate (**4**); 0.5 g, 2.4 mmol) and then the mixture was heated at 80 °C for 3 h. Then, it was allowed to reach room temperature, diluted with hexanes (50 mL), washed successively with 5% LiCl solution (3 × 10 mL) and brine (2 × 15 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexanes, 1:19) to provide 0.66 g of methyl 4-(2-bromo-5-methoxyphenyl)butanoate (**5**) (98% yield) and 17 mg of methyl 4-(2,4-dibromo-5-methoxyphenyl)butanoate (**10**) (2% yield) as byproduct.

Methyl 4-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)butanoate (**5**)

Yield: 0.66 g (98%); transparent oil.

IR (ATR): 2935, 1704, 1462, 1213, 1013, 810, 593 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (d, *J*₉₋₈ = 8.5 Hz, 1 H, H-9), 6.76 (d, *J*₆₋₈ = 3.0 Hz, 1 H, H-6), 6.62 (dd, *J*₈₋₉ = 8.5 Hz, *J*₈₋₆ = 3.0 Hz, 1 H, H-8), 3.77 (s, 3 H, OMe-11), 3.67 (s, 3 H, OMe-12), 2.75 (dd, *J*_{gem} = *J*₄₋₃ = 7.5 Hz, 2 H, H-4), 2.38 (dd, *J*_{gem} = *J*₂₋₃ = 7.5 Hz, 2 H, H-2), 1.95 (ddd, *J*_{gem} = *J*₃₋₄ = *J*₃₋₂ = 7.5 Hz, 2 H, H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.7 (Q, C-1), 158.9 (Q, C-7), 141.6 (Q, C-5), 133.3 (CH, C-9), 116.0 (CH, C-8), 114.8 (Q, C-10), 113.3 (CH, C-6), 55.4 (CH₃, OMe-11), 51.3 (CH₃, OMe-12), 35.5 (CH₂, C-4), 33.3 (CH₂, C-2), 24.9 (CH₂, C-3).

MS: *m/z* (%) = 288 (28), 286 (30) [M⁺], 257 (13), 255 (15), 214 (95), 212 (100), 207 (55), 175 (80), 147 (35), 134 (65), 121 (25), 91 (30), 83 (27), 77 (25).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H⁺] calcd for C₁₂H₁₅BrO₃: 286.0199; found: 286.0186.

Methyl 4-(2,4-Dibromo-5-methoxyphenyl)butanoate (**10**)

Yield: 17 mg (2%); clear oil.

IR (ATR): 2949, 1733, 1472, 1370, 1248, 1171, 1058, 876, 648 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (s, 1 H, H-9), 6.75 (s, 1 H, H-6), 3.87 (s, 3 H, OMe-11), 3.68 (s, 3 H, OMe-12), 2.73 (dd, *J*_{gem} = *J*₄₋₃ = 7.5 Hz, 2 H, H-4), 2.38 (dd, *J*_{gem} = *J*₂₋₃ = 7.5 Hz, 2 H, H-2), 1.95 (ddd, *J*_{gem} = *J*₃₋₄ = *J*₃₋₂ = 7.5 Hz, 2 H, H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (Q, C-1), 155.3 (Q, C-7), 141.0 (Q, C-5), 136.1 (CH, C-9), 114.8 (Q, C-10), 113.5 (CH, C-6), 109.8 (Q, C-8), 56.4 (CH₃, OMe-11), 51.2 (CH₃, OMe-12), 35.4 (CH₂, C-4), 33.2 (CH₂, C-2), 24.9 (CH₂, C-3).

MS: *m/z* (%) = 368 (16), 366 (35) [M⁺], 364 (16), 294 (50), 292 (100), 290 (51), 279 (30), 277 (21), 255 (26), 253 (25), 146 (12).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H⁺] calcd for C₁₂H₁₄Br₂O₃: 363.9304; found: 363.9290.

5-Bromo-8-methoxy-1-tetralone (**6**)

Eaton's reagent (0.50 mL, 2.61 mmol) was added slowly to a solution of methyl 4-(2-bromo-5-methoxyphenyl)butanoate (**5**); 0.25 g, 0.87 mmol) in DCE (1 mL). The resulting mixture was stirred at 75 °C for 2 h under N₂ atmosphere. Then, the reaction mixture was allowed to reach room temperature, and was poured over ice–water and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic extracts were washed successively with brine (2 × 15 mL) and H₂O (2 × 20 mL), dried over Na₂SO₄ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting brownish oil was fractionated by flash chromatography (silica gel, EtOAc–hexanes, 1:9) to obtain **6** as a brownish oil; yield: 210 mg (95%).

IR (ATR): 2939, 1678, 1573, 1456, 1269, 1060, 544 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J*₇₋₆ = 9.0 Hz, 1 H, H-7), 6.77 (d, *J*₆₋₇ = 9.0 Hz, 1 H, H-6), 3.89 (s, 3 H, OMe), 2.95 (dd, *J*_{gem} = *J*₄₋₃ = 6.4 Hz, 2 H, H-4), 2.63 (dd, *J*_{gem} = *J*₂₋₃ = 6.4 Hz, 2 H, H-2), 2.10 (ddd, *J*_{gem} = *J*₃₋₄ = *J*₃₋₂ = 6.4 Hz, 2 H, H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 197.1 (Q, C-1), 159.6 (Q, C-8), 145.1 (Q, C-10), 137.5 (CH, C-6), 124.1 (Q, C-9), 114.9 (Q, C-5), 111.6 (CH, C-7), 56.3 (CH₃, OMe), 40.3 (CH₂, C-2), 31.3 (CH₂, C-4), 22.1 (CH₂, C-3).

MS: *m/z* (%) = 256 (90), 254 (100) [M⁺], 228 (70), 226 (60), 225 (66), 170 (35), 129 (30), 91 (21), 89 (19).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H⁺] calcd for C₁₁H₁₁BrO₂: 253.9937; found: 253.9929.

8-Methoxy-1-tetralone (**1**)

A 10-mL round-bottomed flask with a magnetic stirrer was charged with 5-bromo-8-methoxy-1-tetralone (**6**); 82 mg, 0.32 mmol), anhydrous MeOH (4 mL) and Et₃N (1 drop). Then, Pd/C (8 mg, 0.032 mmol) was added, the mixture was purged with N₂ and a balloon filled with H₂ was connected to the system; the mixture was stirred at room temperature overnight. Then, it was filtered over Celite® and the filter

was rinsed with MeOH (3 × 10 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting oil was purified by column chromatography (silica gel, hexanes–EtOAc, 9:1) to provide **1** as a brownish oil; yield: 54 mg (96%).

IR (ATR): 2943, 1677, 1563, 1280, 1067 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (dd, *J*₆₋₇ = *J*₆₋₅ = 8.0 Hz, 1 H, H-6), 6.79 (d, *J*₇₋₆ = 8.0 Hz, 1 H, H-7), 6.70 (d, *J*₅₋₆ = 8.0 Hz, 1 H, H-5), 3.84 (s, 3 H, OMe), 2.93 (dd, *J*_{gem} = *J*₄₋₃ = 6.3 Hz, 2 H, H-4), 2.69 (dd, *J*_{gem} = *J*₂₋₃ = 6.3 Hz, 2 H, H-2), 2.10 (ddd, *J*_{gem} = *J*₃₋₄ = *J*₃₋₂ = 6.3 Hz, 2 H, H-3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 197.5 (Q, C-1), 160.0 (Q, C-8), 146.8 (Q, C-10), 135.4 (CH, C-6), 123.6 (Q, C-9), 121.1 (CH, C-5), 110.2 (CH, C-7), 55.9 (CH₃, OMe), 40.7 (CH₂, C-2), 31.5 (CH₂, C-4), 22.1 (CH₂, C-3).

MS: *m/z* (%) = 176 (100) [M⁺], 91 (28), 77 (40).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H⁺] calcd for C₁₁H₁₂O₂: 177.0910; found: 177.0910.

(E)-8-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one Oxime (11)

In a 10-mL round-bottomed flask provided with a magnetic stirrer was placed 8-methoxy-1-tetralone (**1**; 0.08 g, 0.45 mmol), NaOAc (0.04 g, 0.54 mmol), NH₂OH·HCl (0.04 g, 0.54 mmol) and MeOH (3.0 mL). The resulting mixture was refluxed (65–70 °C) for 1 h. Then, it was allowed to reach room temperature and a 1 M NaOH solution (0.5 mL) was added. The resultant mixture was diluted with EtOAc (5 mL), and the stirring was continued for 30 min at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the solid residue was dissolved in H₂O (5 mL) and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic extracts were washed successively with brine (2 × 10 mL) and H₂O (2 × 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to obtain **11** as colorless crystals; yield: 80 mg (93%); mp 185–187 °C.

IR (ATR): 3145, 2941, 1575, 1468, 1260, 1079, 922 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (dd, *J*₆₋₅ = *J*₆₋₇ = 8.3 Hz, 1 H, H-6), 6.84 (d, *J*₇₋₆ = 8.3 Hz, 1 H, H-7), 6.78 (d, *J*₅₋₆ = 8.3 Hz, 1 H, H-5), 3.91 (s, 3 H, OMe), 2.92 (dd, *J*₂₋₃ = *J*_{gem} = 6.7 Hz, 2 H, H-2), 2.72 (dd, *J*₄₋₃ = *J*_{gem} = 6.0 Hz, 2 H, H-4), 1.81 (ddd, *J*₃₋₄ = *J*_{gem} = 6.0 Hz, *J*₃₋₂ = 6.8 Hz, 2 H, H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.1 (Q, C-8), 153.5 (Q, C-1), 143.0 (Q, C-10), 129.4 (CH, C-6), 121.2 (CH, C-5), 119.6 (Q, C-9), 109.9 (CH, C-7), 55.8 (CH₃, OMe), 31.5 (CH₂, C-4), 25.3 (CH₂, C-2), 21.4 (CH₂, C-3).

MS: *m/z* (%) = 191 (25) [M⁺], 174 (100), 159 (50), 131 (63), 117 (44), 115 (35), 103 (21), 77 (34).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H⁺] calcd for C₁₁H₁₃NO₂: 192.1019; found: 192.1020.

(E)-5-Bromo-8-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one Oxime (12)

In a 10-mL round-bottomed flask was placed 5-bromo-8-methoxy-1-tetralone (**6**; 0.075 g, 0.29 mmol), NaOAc (0.028 g, 0.35 mmol), NH₂OH·HCl (0.024 g, 0.35 mmol) and MeOH (3.0 mL). The resulting mixture was stirred under reflux (65–70 °C) for 1 h; then, it was allowed to reach room temperature and a 1 M NaOH solution (0.5 mL) was added, followed by EtOAc (5 mL). The stirring was continued for 30 min at room temperature and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The solid residue was dissolved in H₂O (5 mL) and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic extracts were washed successively with brine (2 × 10 mL) and H₂O (2 × 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to obtain **12** as colorless crystals; yield: 70 mg (89%); mp 195–197 °C.

IR (ATR): 3142, 2933, 1566, 1456, 1257, 928, 786 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, *J*₆₋₇ = 8.9 Hz, 1 H, H-6), 6.75 (d, *J*₇₋₆ = 8.9 Hz, 1 H, H-7), 3.89 (s, 3 H, OMe), 2.89 (dd, *J*₂₋₃ = *J*_{gem} = 6.6 Hz, 2 H, H-2), 2.84 (dd, *J*₄₋₃ = *J*_{gem} = 6.2 Hz, 2 H, H-4), 1.82 (ddd, *J*₃₋₄ = *J*_{gem} = 6.2 Hz, *J*₃₋₂ = 6.6 Hz, 2 H, H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.0 (Q, C-8), 153.2 (Q, C-1), 141.0 (Q, C-10), 132.7 (CH, C-6), 121.7 (Q, C-9), 115.4 (Q, C-5), 111.0 (CH, C-7), 55.7 (CH₃, OMe), 31.0 (CH₂, C-4), 24.5 (CH₂, C-2), 20.7 (CH₂, C-3).

MS: *m/z* (%) = 271 (40), 269 (42) [M⁺], 254 (96), 252 (98), 239 (65), 237 (80), 158 (60), 130 (100), 128 (38), 115 (48), 102 (25).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H⁺] calcd for C₁₁H₁₂BrNO₂: 269.0046; found: 269.0025.

Acknowledgment

We gratefully thank DGAPA-UNAM for financial support (Grant No. IN215213) and a scholarship to J.O.H.P.-D. N.C.-R. thanks CONACYT for a scholarship. The authors thank Dr. Rafael Arcos-Ramos for assistance with the X-ray crystal data.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1561601>. ¹H, ¹³C and 2D NMR spectra of all compounds described are included.

References

- (a) Wu, T. S.; Tsai, Y. L.; Damu, A. G.; Kuo, P. C. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1522. (b) Hussein, A. A.; Bozzi, B.; Correa, M.; Capson, T. L.; Kursar, T. A.; Coley, P.-D.; Solis, P.-N.; Gupta, M. P. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 858.
- (a) Quang, D. N.; Hashimoto, T.; Tanaka, M.; Baumgartner, M.; Stadler, M.; Asakawa, Y. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1869. (b) Fronza, M.; Murillo, R.; Ślusarczyk, S.; Adams, M.; Hamburger, M.; Heinzmann, B.; Laufer, S.; Merfort, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4876.
- Vukics, K.; Fodor, T.; Fischer, J.; Fellegvári, I.; Lévai, S. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 82.
- Deshpande, M. N.; Cain, M. H.; Patel, S. R.; Singan, P. R.; Brown, D.; Gupta, A.; Barkalow, J.; Callen, G.; Patel, K.; Kooops, R.; Chorghade, M.; Foote, H.; Pariza, R. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 351.
- (a) Lee, S.; Frescas, S.; Nichols, D. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2775. (b) Langlois, M.; Gaudy, F. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1723.
- Yang, R. V.; Kizer, D.; Wu, H.; Volckova, E.; Miao, X. S.; Ali, S. M.; Tandom, M.; Savage, R. E.; Chan, T. C. K.; Ashwell, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5635.
- Jagtap, P. G.; Degterev, A.; Choi, S.; Keys, H.; Yuan, J.; Cuny, G. D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1886.
- Aboraia, A. S.; Makowski, B.; Bahja, A.; Prosser, D.; Brancale, A.; Jones, G.; Simons, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4427.
- Legoabe, L. J.; Petzer, A.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2758.
- Miyashita, K.; Sakai, T.; Imanishi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2683.
- Hernández-Romero, Y.; Rojas, J. I.; Castillo, R.; Rojas, A.; Mata, R. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 160.
- Matos, M. A. R.; Sousa, C. C. S.; Morais, V. M. F. *J. Chem. Thermodyn.* **2009**, *41*, 69.

- (13) (a) Tarnchompoo, B.; Thebtaranounth, C.; Thebtaranounth, Y. *Synthesis* **1986**, 785. (b) The starting material was synthesized in 5 steps and 86% overall yield according to: Hauser, F. M.; Pogany, S. A. *Synthesis* **1980**, 814.
- (14) (a) Date, M.; Wanatabe, M.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 902. (b) Banerjee, A. K.; Bedoya, L.; Adherian, M. E.; Vera, W. J.; Cabrera, E. V.; Kariney, E. R. *J. Chem. Res.* **2010**, 34, 522. (c) Cabrera, E. V.; Banerjee, A. K. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, 42, 499. (d) The starting material for ref. 14c was synthesized in 3 steps and 71% overall yield according to: Yanagi, T.; Kikuchi, K.; Takeuchi, H.; Ishikawa, T.; Nishimura, T.; Kamijo, T.; Yamamoto, I. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 340.
- (15) Yu, J.; Zhao, H.; Liang, S.; Bao, X.; Zhu, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7924.
- (16) Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4071.
- (17) (a) Esteban, G.; López-Sánchez, L. A.; Martínez, M. E.; Plumet, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 197. (b) Hiroki, K.; Hatori, M.; Yamashita, H.; Sugiyama, J. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 320.
- (18) (a) Fillion, E.; Fishlock, D.; Wilsily, A.; Goll, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1316. (b) Cui, D. M.; Kawamura, M.; Shimada, S.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4007.
- (19) Plevyak, J. E.; Dickerson, J. E.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4078.
- (20) Chang, H. K.; Datta, S.; Das, A.; Odedia, A.; Liu, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4744.
- (21) Zhao, H.; Vandenbosche, C. P.; Koenig, S. G.; Singh, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 505.
- (22) Preparation of single crystals was carried out by slow evaporation of a solution of **11** in CDCl₃ at room temperature. Crystal data for **11**: C₁₁H₁₃NO₂, triclinic, space group P1, $a = 8.1735(6)$ Å, $b = 8.2652(7)$ Å, $c = 8.5188(7)$ Å, $\alpha = 71.855(7)^\circ$, $\beta = 87.558(6)^\circ$, $\gamma = 62.847(8)^\circ$, $Z = 2$, μ (Cu K α) = 0.091 mm⁻¹. Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, no. CCDC 1022796. Copies of the data can be obtained free of charge by writing to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.
- (23) Jaeschke, G.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1190.
- (24) Granger, R.; Corbier, M.; Vinas, J.; Nau, P. C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1957**, 244, 1376.