



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE LA PIPERINA MEDIANTE UNA ADICIÓN VÍA
RADICALES LIBRES**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

I.Q. Fernando Solache León



TUTOR: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

AÑO: 2009



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 fue realizado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y con el apoyo económico del CONACYT (J42673, 82643) y mediante una beca para realizar estudios de maestría para FSL.

Los resultados del presente trabajo se presentaron en el siguiente congreso:

“Síntesis de Alcaloides de Piperina a través de una Nueva Secuencia Radical-Oxidativa” Fernando Solache León, Raymundo Cruz-Almanza y Luis D. Miranda XXXVIII Congreso Mexicano de Química, 21-25 de Septiembre de 2003, Ixtapa, Guerrero, México.

Con el más sincero agradecimiento a todos los miembros del Instituto de Química que contribuyeron a la realización de este trabajo y especialmente al Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez y a la M. en C. Ilsa Hernández Ibinarriaga por su invaluable apoyo para finalizar este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE FIGURAS	2
ÍNDICE DE ESQUEMAS	3
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN A LOS RADICALES LIBRES	6
ANTECEDENTES	8
Radicales libres	8
Formación de radicales libres	9
Mecanismo general de las reacciones de radicales libres	10
Generación de los radicales libres	11
Iniciadores de radicales en síntesis orgánica	13
Reacciones de adición de radicales alquilo a dobles ligaduras	16
Reacciones con triacetato de manganeso	16
Radicales Libres a partir de Xantatos	18
Alcaloides de piperina	19
PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO	24
OBJETIVOS	25
Objetivo general	25
Objetivos Particulares	25
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
Obtención de las materias primas	26
Obtención de análogos reducidos de la piperina mediante adición intermolecular vía radicales libres	29
Oxidación del xantato de adición	40
Conclusiones	45
Descripción Experimental	46
Generalidades	46
Procedimiento general de la preparación de α -haloamidas ó α -haloéster	47
Procedimiento general para la preparación de los ditiocarbonatos primarios	49
Procedimiento general para la adición de los ditiocarbonatos primarios a las olefinas alílicas	52
Procedimiento general para la reacción de oxidación de los xantatos adicionados	71
ABREVIATURAS	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algunos radicales libres.	8
Figura 2. Estructuras de los radicales alquilo.	8
Figura 3. Configuración sp^2 del radical metilo.	9
Figura 4. Ruptura homolítica del enlace covalente.	9
Figura 5. Piperina.....	20
Figura 6. Derivados naturales aislados de la familia <i>Piper</i>	23
Figura 7. Planteamiento general de la metodología.....	24
Figura 8. Otras olefinas fenólicas utilizadas.....	35

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Formas resonantes de los radicales alilo y bencilo.....	10
Esquema 2.	Cloración de metano.....	11
Esquema 3.	Descomposición térmica del Azoisobutironitrilo (AIBN).....	12
Esquema 4.	Descomposición fotolítica del AIBN.....	12
Esquema 5.	Producción de radicales libres por radiación.....	12
Esquema 6.	Producción de radicales por sistema oxido-reducción.....	12
Esquema 7.	Electrólisis de Kolbe.....	13
Esquema 8.	Ruptura homolítica de un peróxido orgánico.....	13
Esquema 9.	Descomposición de peróxidos orgánicos iniciada por metales de transición.....	14
Esquema 10.	Descomposición inducida por radicales.....	14
Esquema 11.	β -eliminación de un radical alcoxilo terciario y descarboxilación de un radical aciloxilo.....	14
Esquema 12.	Algunos peróxidos comunes.....	15
Esquema 13.	Fragmentación del peróxido de benzoilo.....	15
Esquema 14.	Compuestos azo.....	15
Esquema 15.	Reacción oxidativa con triacetato de manganeso.....	17
Esquema 16.	Mecanismo en cascada para la formación de un bicyclo.....	17
Esquema 17.	Eliminación de Chugaev.....	18
Esquema 18.	Proceso en cadena a partir de xantatos.....	18
Esquema 19.	Adición de un radical β -carbonilo a una doble ligadura.....	19
Esquema 20.	Adición de un radical α -carbonilo a una doble ligadura.....	19
Esquema 21.	Hidrólisis de la piperina.....	20
Esquema 22.	Síntesis de la piperina por condensación aldólica.....	21
Esquema 23.	Reacción catalítica Hunsdiecker-Heck en un solo paso.....	21
Esquema 24.	Síntesis de la piperina a través de una adición de un carbono nucleofílico sobre la tosilhidrazona del furfural.....	21
Esquema 25.	Síntesis de tres componentes: iluro, aldehído, y amina.....	22
Esquema 26.	Síntesis estereoselectiva por la modificación de la reacción Ramberg-Bäcklund.....	22
Esquema 27.	Síntesis de α -cloroamidas.....	26
Esquema 28.	Síntesis de xantatos primarios derivados de una α -cloroamida.....	27
Esquema 29.	Síntesis del xantato derivado de la 2-bromo-4'-cloroacetofenona.....	28
Esquema 30.	Fragmentación homolítica del DLP.....	29
Esquema 31.	Generación del radical α -carbonilo.....	29
Esquema 32.	Propagación de la reacción de radicales libres.....	29
Esquema 33.	Adición intramolecular del ditiocarbonato a la olefina aromática.....	30
Esquema 34.	Posibles mecanismos del radical de adición: a) transferencia del grupo xantato y fin de la reacción. b) doble adición a la olefina alílica.....	32
Esquema 35.	Reacción de inhibición del radical α -carbonilo por transferencia de hidrógeno.....	34

Esquema 36.	Posibles rutas de reacción del radical de adición en presencia de fenoles.	35
Esquema 37.	Planteamiento general de la reacción de oxidación.	40
Esquema 38.	Termólisis del peróxido de dicumilo.	40
Esquema 39.	Formación del un radical secundario a partir del radical metilo y el xantato de adición.	40
Esquema 40.	Mecanismo de reacción radical-oxidativo mediado por Cu (II).	41
Esquema 41.	Reacción de desproporción del radicálica	42
Esquema 42.	Adición radicálica aromática.	44

RESUMEN

La piperina y sus derivados son compuestos que se distribuyen abundantemente en el reino vegetal y han sido aislados principalmente de plantas pertenecientes al género *Piper*. Estos alcaloides presentan actividad antiinflamatoria, antidiarréica, insecticida, antimicótica y exhiben actividad inhibidora con ciertas enzimas; también se utilizan como antipiréticos, analgésicos, anticonvulsivos, particularmente en casos de malaria. Sin embargo, la cantidad de estos alcaloides que se puede extraer de las plantas es limitada, tan sólo entre el 1-12% y algunas de ellas son difíciles de acceder. Por esto es importante investigar y explorar nuevos métodos para su síntesis. Estos alcaloides de amidas insaturadas contienen grupos como la piperidina, isobutilamina, *sec*-butilamina o piperidina.

En los últimos años el uso de radicales libres se ha extendido en la síntesis orgánica ya que sus procesos, cuando se diseñan adecuadamente, ofrecen flexibilidad y selectividad; al ser especies neutras se pueden manejar en condiciones suaves, permitiendo la manipulación de un gran número de grupos funcionales para la formación de enlaces carbono-carbono. En las últimas décadas la química basada en los xantatos ha demostrado ser una poderosa herramienta para la generación de radicales libres.

En este proyecto se desarrolló una metodología de adición-oxidación radicalica que permite sintetizar compuestos análogos a la piperina en cuatro pasos de reacción: a) formación de α -cloroamidas, b) síntesis del xantato, c) preparación del xantato de adición y d) la formación del análogo de la piperina.

Los dos primeros pasos son reacciones rápidas, de alto rendimiento y fácil purificación, y es con ellas cuando se deciden las características de la amida en el análogo de la piperina.

La adición radicalica de los xantatos sobre alilbencenos resultó ser un proceso muy eficiente, donde se forma un enlace carbono-carbono que une el fragmento amida con el aromático, generando así el esqueleto completo de los alcaloides de piperina. Se utilizaron amidas derivadas de piperidina, piperidona y *sec*-butilamida, además de una acetofenona. La adición del radical α -carbonilo ocurrió incluso en olefinas fenólicas obteniendo tanto el xantato de adición como el producto reducido.

El siguiente paso fue la eliminación oxidativa del grupo xantato, para esto se exploró un nuevo proceso radical-oxidativo que consiste en regenerar el radical libre resultante de la adición y oxidarlo por acción de una sal de Cu (II) presente en el medio de reacción. Como era esperado, este proceso generó el producto oxidado análogo a la piperina, con rendimientos moderados para el derivado de la piperidina y con rendimientos bajos para las otras amidas. De manera interesante, también se aislaron con rendimientos considerables los correspondientes productos reducidos. Hay varias hipótesis que podrían explicar la presencia del producto reducido y los bajos rendimientos: a) una probable descomposición del producto provocado por la presencia del cobre, b) una reacción de desproporción del radical generando ambos productos, el oxidado y el reducido, aunque la proporción observada entre el producto oxidado y el reducido no siempre fue de uno a uno, y finalmente c) una posible polimerización del producto estirénico.

Todavía es necesario optimizar esta reacción, pero hasta ahora la metodología es una herramienta considerable para obtener alcaloides reducidos análogos de la piperina.

INTRODUCCIÓN A LOS RADICALES LIBRES

La naturaleza es la fuente de un sinnúmero de moléculas que debido a sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas han sido empleadas para combatir enfermedades y elevar la calidad de vida de la humanidad. Muchas de estas moléculas ahora pueden ser sintetizadas en el laboratorio gracias al desarrollo de la síntesis química. De hecho, actualmente todavía se cuenta con una vasta colección de compuestos cuyo uso todavía está por ser descubierto.

El inicio de la síntesis orgánica está marcado por la preparación artificial de la urea por Friedrich Whöler en 1828 [1]. Posteriormente, el éxito comercial de la síntesis de la “anilina morada” de William Perkin en 1856 [2] le confirió a la química orgánica importancia industrial, que después de la comercialización de la aspirina por Bayer [3] a principios del siglo XX, se continuó desarrollando a pasos agigantados.

En los inicios del siglo XX, el primer radical libre –el radical trifenilmetilo– fue identificado por Moses Gomberg [4]. En los años que siguieron a este descubrimiento, la química de estas especies permaneció relegada a una simple curiosidad académica. La mayor reactividad de estas especies comparada con sus congéneres cargados (iones), los hizo ver como entidades que no podían ser controladas en un medio de reacción, carentes de selectividad que pudiera ser aprovechada sintéticamente. No obstante, el descubrimiento y desarrollo de la polimerización radicalica, proveyó a estas especies de una aplicación industrial sin precedentes a mediados del siglo pasado. Después de 1950, el avance en el conocimiento acumulado de las propiedades reactivas de diferentes tipos de radicales y el desarrollo consecuente de nuevas reacciones en donde intervienen, permitió a los investigadores entender y aprovechar las ventajas que éstos ofrecen. En realidad, en los últimos años el uso de los radicales libres en síntesis orgánica ha experimentado un desarrollo extraordinario.

Los procesos radicalicos cuando se diseñan adecuadamente ofrecen flexibilidad y selectividad en los substratos utilizados. La indiferencia relativa de estas especies a su ambiente molecular y a la polaridad de los disolventes, dada su naturaleza eléctricamente neutra, ha permitido utilizarlas tanto en la manipulación de un gran número de grupos funcionales como en la formación de enlaces carbono-carbono, en condiciones suaves y neutras [5]. Desafortunadamente, la mayoría de estas reacciones estaban basadas en sistemas generadores de radicales libres poco atractivos en síntesis debido a su toxicidad, como lo es el hidruro de estaño [5].

Los radicales alquilo tienen una importancia central, ya que mediante la adición de éstos a una doble ligadura pueden construirse enlaces carbono-carbono. En la última década, una de las reacciones más eficiente de adición intermolecular de radicales a dobles enlaces, es la reacción de adición que utiliza xantatos como generadores de radicales, desarrollada por Zard y por sus

1 Whöler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.

2 Perkin, W. H. *J. Chem. Soc., Trans.*, **1879**, 717–732. Para una revisión reciente: Seixas de Melo, J.; Takato, S.; Sousa, M.; Melo, M. J.; Parolac, A. J. *Chem. Commun.*, **2007**, 2624–2626. Ver también: (a) Garfield, Simon. *Mauve: How One Man Invented a Colour that Changed the World*. Faber & Faber, London, 2000.

3 Para una breve historia de la aspirina de Bayer ir a: http://www.aspirin.com/woa_start.htm.

4 Gomberg, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757–771.

5 Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford Chemistry Press, 1a. Ed. 2003.

colaboradores [6]. En esta metodología se solucionó el problema de la reducción prematura de los radicales que se presenta generalmente en las reacciones basadas en el uso del hidruro de tributilestaño, el cual además es tóxico y sus subproductos son difíciles de remover al final de la reacción.

Las reacciones tipo “tándem” o en “cascada” han recibido interés especial ya que en una sola reacción se construye más de un enlace carbono-carbono [7]. Con este tipo de procesos se incrementa dramáticamente la complejidad de la molécula de partida en una sola etapa de reacción. En la literatura se pueden encontrar un número importante de ejemplos de procesos en cascada vía radicales libres [8], con los que se han diseñado reacciones en cascada que permiten la preparación de productos naturales estructuralmente complejos en pocos pasos de reacción.

Es evidente que la combinación de la química de radicales libres con la química iónica abre un abanico de posibilidades sintéticas muy importante. Bajo esta perspectiva, los procesos radical-redox tienen especial interés [9], pues gracias al carácter eléctricamente neutro del radical se puede oxidar o reducir de acuerdo a la naturaleza de los sustituyentes unidos al átomo que soporta el radical y a los reactivos presentes en el medio de reacción. Actualmente, se pueden encontrar en la literatura un gran número de metodologías que implican el uso de radicales libres para la construcción de una gama impresionante de moléculas [6-9].

6 (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201.

7 (a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. (b) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206. (c) Poli, G.; Giambastiani, G.; Heumann, A. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 5959-5989.

8 Para revisión de reacciones en cascada vía radicales libres ver: (a) Curran, D. P. *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1991, Vol. 4, pp 818-827. (b) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237-1286. (c) Malacria, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289-306.

9 Para ver ejemplos de reacciones radical-oxidativas: (a) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-364. (b) Melikyan, G. G. Paquette, L. *Organic Reactions*, John Wiley, New York, 1997, Vol. 49, Chapter 3, p 427. Para ver reacciones radical-reductivas: (a) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338. (b) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3404.

ANTECEDENTES

RADICALES LIBRES

Definición

Un radical libre es una especie reactiva que se define como un átomo o grupo de átomos que posee uno o más electrones desapareados en su capa de valencia [10]. Una de las principales características de los radicales es que son una especie neutra, debido a lo cual su reactividad es muy diferente a la de las especies iónicas. En la Figura 1 se muestran algunos ejemplos de especies que se pueden clasificar como radicales libres.

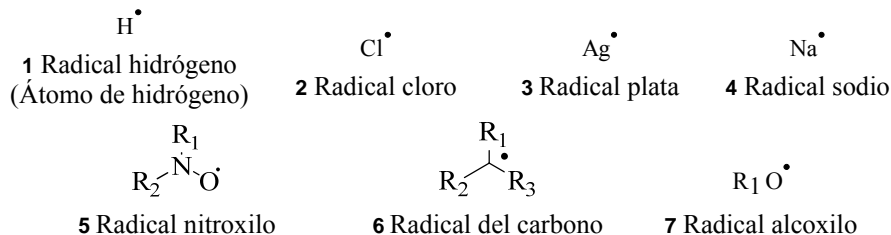


Figura 1. Algunos radicales libres.

Geometría y estabilidad de los radicales alquilo

Estudios de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR, por sus siglas en inglés), sugieren varias estructuras para los radicales alquilo, dependiendo de los sustituyentes vecinos al carbono que soporta al radical. Las posibilidades incluyen: 1) estructura piramidal rígida, 2) estructura piramidal flexible, estructuras piramidales que rápidamente se invierten, y 3) estructura plana (Figura 2) [11].

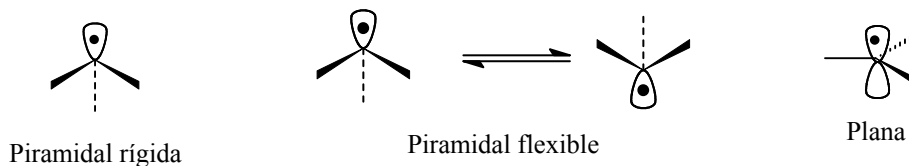


Figura 2. Estructuras de los radicales alquilo.

La mayoría de los radicales alquilo tienen una estructura plana o bien piramidal con una barrera de inversión muy baja. Lo anterior se deriva de la observación de que un radical generado en un centro estereogénico dará lugar a la obtención de un producto racémico, lo que indica que el carbono radical no retiene la estructura tetraédrica de su precursor [12].

La geometría de los radicales alquilo está influenciada por los sustituyentes del carbono radical, por ejemplo, grupos con pares electrónicos libres favorecen una geometría plana. Igualmente, espectros de EPR del radical metilo indican que su estructura podría ser plana o piramidal muy aplanada [13]. El radical carbono es trigonal y el electrón ocupa un orbital p o bien un orbital sp^2 , como se muestra en la Figura 3.

10 Isaacs, N. S. *Reactive Intermediates in Organic Synthesis*. Wiley, N. Y. (1974), pp. 204-300.

11 Kochi, J. K. *Adv. Free Radicals*. **1975**, 5, 189.

12 (a) Brown, H. C.; Kharasch, M. S.; Chao, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 3435. (b) Döring, W. V. E.; Farber, M.; Sprecher, M.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3000. (c) Greene, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2688. (d) Dauben, H. J.; McCoy, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5404.

13 Kaprplus, M.; Fraenkel, G. K. *J. Chem. Phys.* **1961**, 35, 1312.

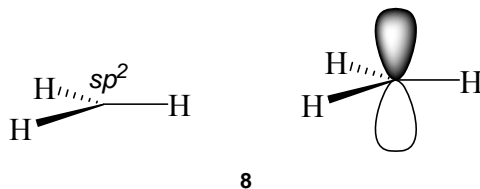


Figura 3. Configuración sp^2 del radical metilo.

La mayoría de los radicales libres tienen un tiempo de vida media muy corto, y aquellos que no tienen ninguna estabilización especial (resonancia) rápidamente se dimerizan, desproporcionan, o sustraen átomos de hidrógeno de otras moléculas.

Existen dos clasificaciones para los radicales más estables:

Radicales estables: son aquellos en los que el electrón desapareado se puede deslocalizar mediante una conjugación.

Radicales persistentes: son aquellos radicales con tiempo de vida media largo, debido a factores cinéticos en donde los grupos adyacentes al átomo radical proveen suficiente impedimento estérico para retardar cualquier reacción que pudiera experimentar el radical.

FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES

Los radicales libres se forman a partir de una ruptura homolítica de un enlace covalente; es decir, se forman en aquellos procesos donde un enlace se fragmenta de tal forma que los electrones del par enlazante se reparten equitativamente, como se ilustra en la Figura 4.

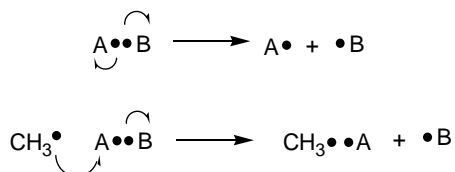


Figura 4. Ruptura homolítica del enlace covalente.

Numerosas observaciones en el campo de los radicales libres, han dejado en claro que las reacciones donde éstos se emplean pueden verse afectadas por factores polares [14]. Los estados de transición radicalícos adquieren cierto carácter polar, cuando parte del radical adquiere una carga parcial negativa o positiva a expensas del sustrato, aún cuando los radicales son neutros, presentan cierta tendencia a ganar o perder densidad electrónica -dependiendo de los grupos adyacentes- por lo que se les atribuye cierto carácter electrofílico o nucleofílico.

Al igual que con las especies iónicas, en el campo de los radicales libres también existen relaciones estructura-reactividad, y aunque se ha investigado, no existe una teoría unificadora que explique todas las reacciones radicalícas reportadas en la literatura.

Una de las correlaciones estructura-reactividad más aceptada resulta de la comparación de energías requeridas para romper homolíticamente enlaces covalentes a hidrógeno. Es importante recordar, que esta relación debe ser limitada a la selectividad del radical en reacciones de sustracción de hidrógeno. La Tabla 1 muestra algunas energías de disociación de enlace para la formación de algunos radicales de carbono y oxígeno provenientes de varios precursores.

Tabla 1. Energías de disociación de enlace.

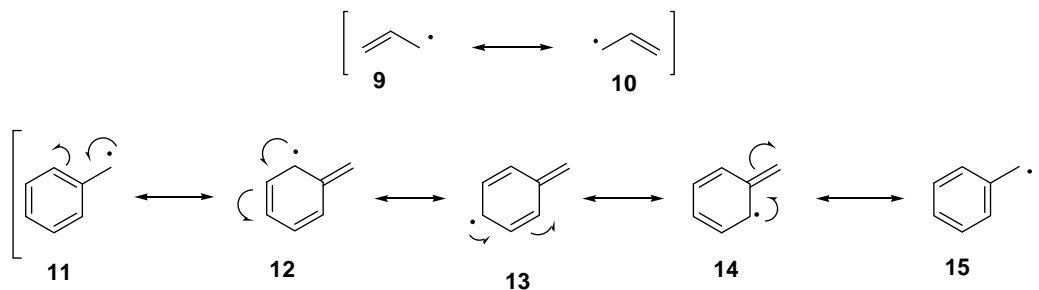
Precursor	Energía de disociación de enlace, kJ/mol
(R) ₃ C-H	381
(R) ₂ CH-H	406
RCH ₂ -H	418
CH ₃ -H	439
RO-H	439
RCOO-H	444
C ₆ H ₅ -H	469
HO-H	498

De acuerdo a la teoría, mientras mayor sea la energía requerida para romper el enlace, mayor será la reactividad del radical y por lo tanto menor su estabilidad; es decir, la facilidad de formación de radicales libres por sustracción de hidrógeno es directamente proporcional a la estabilidad del radical resultante [15].

Una mejor explicación del orden de estabilidad de estos radicales es haciendo uso del fenómeno de hiperconjugación. Por ejemplo: un radical metilo no cuenta con ningún tipo de hiperconjugación, mientras que los radicales primarios, secundarios o terciarios cuentan con una, dos o tres posibilidades de hiperconjugación. De esta manera, en la serie se explica por qué los radicales terciarios son los más estables y el metilo el menos estable.

Alilo, bencilo > terciario > secundario > primario > metilo > fenilo

La estabilización por resonancia conferida por un grupo alilo y bencilo es significativa y explica fácilmente la mayor estabilidad de los radicales que los contienen (Esquema 1).



Esquema 1. Formas resonantes de los radicales alilo y bencilo.

MECANISMO GENERAL DE LAS REACCIONES DE RADICALES LIBRES

La característica más importante de las reacciones de radicales libres es que se llevan a cabo a través de un mecanismo en cadena, es decir, que a través de un proceso repetitivo se generan varias moléculas de producto por cada evento de iniciación.

Iniciación.

Este es el primer paso de la reacción en cadena y es aquí en donde se forma la primera especie radical; ésta se genera por la ruptura homolítica de algún enlace en una molécula específica al ser expuesta a la luz ultravioleta o por fragmentación térmica. A estas moléculas se les llama iniciadores, generalmente se utilizan peróxidos o compuestos diazo que poseen enlaces con

15 (a) Kerr, J. A. *Chem. Rev.* **1966**, 66, 465. (b) Zavitsas, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2779. (c) Sanderson, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1367. (d) Golden, D. M.; Benson, S. W. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 125; (e) Gray, P.; Herod, A. A.; Jones, A. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 247.

energías de disociación inferiores a 40 kcal/mol (170 kJ/mol), suficientemente débiles para fragmentarse homolíticamente y generar radicales a temperaturas relativamente bajas (menos de 200 °C) [16].

Propagación.

En esta etapa, los radicales libres formados en el paso de iniciación sirven para la generación de otros radicales libres. Normalmente es una secuencia de reacciones que se repite varias veces y al número de pasos de propagación que ocurren por cada evento de iniciación se le conoce como longitud de la cadena. En principio, un solo radical iniciador podría justificar un número infinito de pasos de propagación, sin embargo, esto no ocurre en una reacción real.

Terminación.

Esta etapa incluye todas las reacciones en las cuales se destruye cualquiera de los radicales intermediarios, necesarios en las reacciones de propagación. Las reacciones de terminación más comunes implican la combinación de dos radicales para formar un producto estable no radical (dimerización). Es claro que si el número de reacciones de terminación aumenta, la longitud de la cadena en los pasos de propagación será menor.

En el Esquema 2 se muestran las diferentes etapas de reacción en la cloración del metano.

Iniciación	$\text{Cl}-\text{Cl} \xrightarrow{h\nu} 2 \text{Cl}^\bullet$
Propagación	$\text{Cl}^\bullet + \text{CH}_4 \longrightarrow \text{HCl} + \text{CH}_3^\bullet$ $\text{CH}_3^\bullet + \text{Cl}-\text{Cl} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{Cl} + \text{Cl}^\bullet$
Terminación	$\text{Cl}^\bullet + \text{Cl}^\bullet \longrightarrow \text{Cl}-\text{Cl}$ $\text{CH}_3^\bullet + \text{CH}_3^\bullet \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$ $\text{CH}_3^\bullet + \text{Cl}^\bullet \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{Cl}$

Esquema 2. Cloración de metano.

GENERACIÓN DE LOS RADICALES LIBRES

Por Termólisis

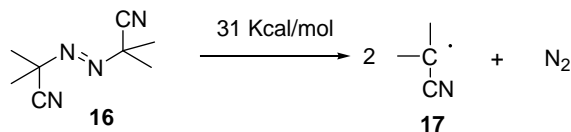
Los enlaces covalentes experimentan ruptura homolítica a temperaturas aproximadas a 800 °C. Ejemplo de esto son los enlaces covalentes C-C que requieren 90.4 kcal/mol, C-O 92.3 kcal/mol, H-O 104.4 kcal/mol y C-Cl 84.6 kcal/mol [17]. Sin embargo, existen enlaces covalentes que generan radicales a temperaturas menores de 150 °C, cuyas energías de disociación promedian

16 Referencia sobre energías de disociación de enlace de: a) peróxidos: Bach, R. D.; Ayala, P. Y.; Schelegel, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12758-12765. b) compuestos azo: Abuhantash, S.; Duismann, W.; Ruechardt, C. *Makromolekulare Chemie.* **1976**, *177* (2), 395-398.

17 Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, California, 2004, pp. 72.

30-40 kcal/mol. Ejemplos de estos compuestos son los diazo compuestos **16**, algunos halogenuros, peróxidos **26** (Esquema 8), **35-38** (Esquema 12), ésteres de nitrito, entre otros.

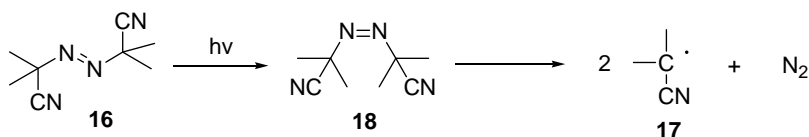
Por la facilidad con la que estos compuestos generan radicales libres a bajas temperaturas se han usado como iniciadores en reacciones de radicales en síntesis orgánica. En el Esquema 3 se muestra la fragmentación de uno de los diazocompuestos más utilizado como iniciador, el azoisobutironitrilo, en reacciones de radicales libres.



Esquema 3. Descomposición térmica del Azoisobutironitrilo (AIBN).

Por Fotólisis

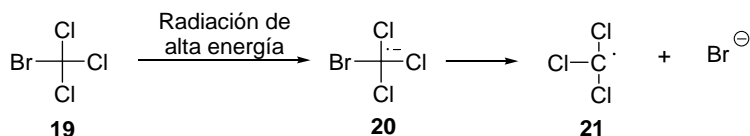
La luz de baja energía, por lo regular luz azul o ultravioleta, tiene una energía aproximada de 60 kcal (250 kJ), la cual es adecuada para inducir la ruptura homolítica de un enlace covalente, como el enlace C-N en los compuestos diazo **16**, los cuales producen radicales **17** al absorber luz. Se ha observado que el proceso ocurre a través de la isomerización al compuesto diazo *cis* **18**, de mayor energía (Esquema 4).



Esquema 4. Descomposición fotolítica del AIBN.

Por Radiación

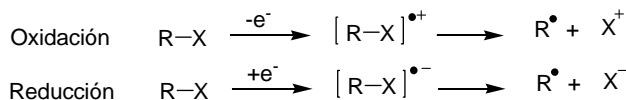
De la misma forma que la luz ultravioleta, la radiación de alta energía, como los rayos- γ , también produce radicales libres (Esquema 5).



Esquema 5. Producción de radicales libres por radiación.

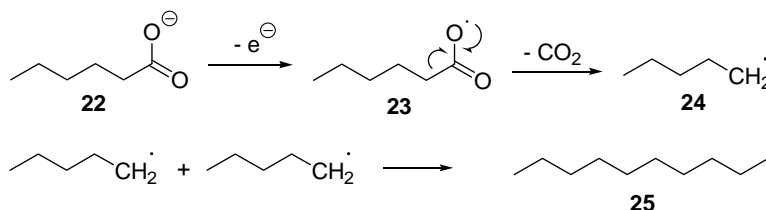
Por Óxido-reducción

La oxidación o la reducción de algunas moléculas (Esquema 6) también genera radicales por la transferencia intermolecular de electrones (SET, por sus siglas en inglés, Single Electron Transfer) [18].



Esquema 6. Producción de radicales por sistema oxido-reducción.

La descarboxilación electrolítica de las sales de carboxilato conocida también como reacción de Kolbe [19], es un ejemplo de esta clase de reacciones (Esquema 7). En esta reacción, la pérdida de un electrón por parte del hexanoato **22** genera el radical alcoxicarbonilo **23** que pierde una molécula de CO₂ y genera el radical pentilo **24**, el cual se dimeriza y genera decano **25**.



Esquema 7. Electrólisis de Kolbe.

INICIADORES DE RADICALES EN SÍNTESIS ORGÁNICA

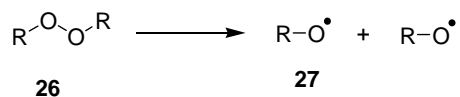
Un iniciador para una determinada reacción radicalica se debe seleccionar de acuerdo a las condiciones de reacción y a la reactividad del radical proveniente del iniciador. Para que la reacción transcurra con éxito estos factores deben estar balanceados.

La estabilidad o reactividad de iniciadores como los peróxidos y compuestos diazo es afectada por variaciones estructurales adyacentes al enlace débil. Por ejemplo, sustituyentes aromáticos o alquílicos que estabilicen al radical por resonancia o por efectos estéricos, harán aún más débil el enlace que se rompe. Por consecuencia, estas moléculas se fragmentaran a menor temperatura que otras que no presenten estos grupos. En conclusión, los efectos en la estabilidad del radical están íntimamente relacionados con la reactividad del iniciador.

Factores electrónicos introducidos por grupos electro-donadores o electro-atractores también influyen positivamente en la estabilidad del radical.

Peróxidos

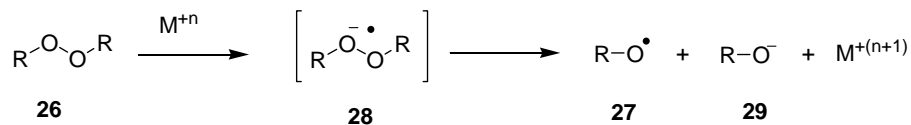
Los peróxidos orgánicos **26** son compuestos que contienen uno o más enlaces O-O y se descomponen térmicamente por la ruptura homolítica de este enlace para producir dos radicales alcoxilo **27** (Esquema 8).



Esquema 8. Ruptura homolítica de un peróxido orgánico.

De acuerdo al tipo de peróxido, su descomposición puede ser inducida por algunas sales metálicas mediante un proceso de óxido-reducción, lo cual reduce significativamente la energía necesaria para romper el enlace O-O. Esta descomposición acelerada ocurre por debajo de la temperatura normal de descomposición del peróxido y normalmente resulta en la formación de un solo radical en lugar de dos (Esquema 9). Un ejemplo de esto es la descomposición de peróxidos inducida por metales de transición, normalmente Fe, Co, Mn y V.

19 Vijn, A. K.; Conway, B. E. *Chem. Rev.* 1967, 67, 623-664.

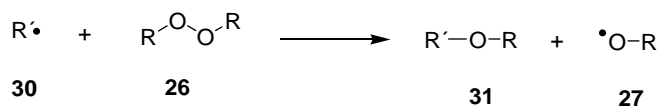


Esquema 9. Descomposición de peróxidos orgánicos iniciada por metales de transición.

La polaridad del disolvente también afecta la velocidad de descomposición del peróxido. La mayoría de los peróxidos se descomponen más rápido en disolventes polares [20].

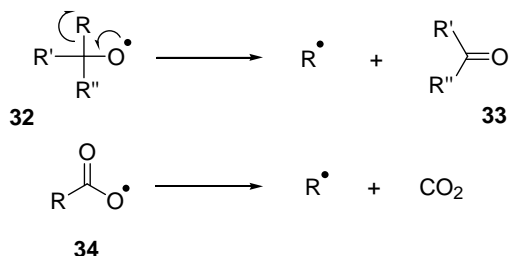
Una vez que el peróxido se ha fragmentado, los radicales que se forman pueden sufrir dos reacciones secundarias o la de propagación:

- (a) *Descomposición inducida por radicales*. Como se muestra en el Esquema 10 los peróxidos **26** también se pueden fragmentar por la acción de otro radical **30**. Peroxidocarbonatos e hidroperóxidos son particularmente susceptibles a este tipo de descomposición. Este es un método ineficiente para generar radicales, puesto que el peróxido se descompone sin añadir más radicales al sistema. Este tipo de reacciones se minimiza cuando hay olefinas presentes en la reacción, puesto que el radical libre rápidamente se adiciona al doble enlace.



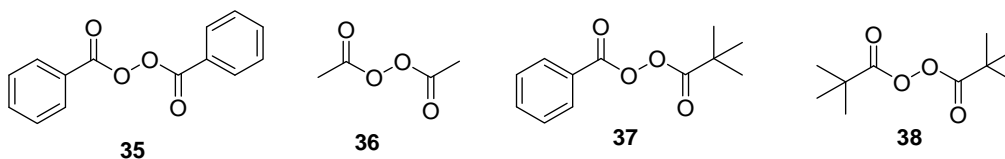
Esquema 10. Descomposición inducida por radicales.

- (b) *β-eliminaciones* - Dado que los radicales centrados sobre oxígeno **32** y **34** son de alta energía, éstos se fragmentan en un enlace beta al radical generando un radical más estable y un compuesto carbonílico **33** (Esquema 11). En este proceso se cambian las propiedades energéticas de los radicales, ya que los radicales oxígeno iniciales, se intercambian por radicales alquilo. En la primera reacción el nuevo radical R es generalmente el más sustituido e impedido estéricamente; es decir, el radical más estable. Si el nuevo radical R es muy estable, la eliminación ocurre simultáneamente con la ruptura homolítica del enlace O-O. Las altas temperaturas y ciertas interacciones con el disolvente también favorecen este mecanismo.



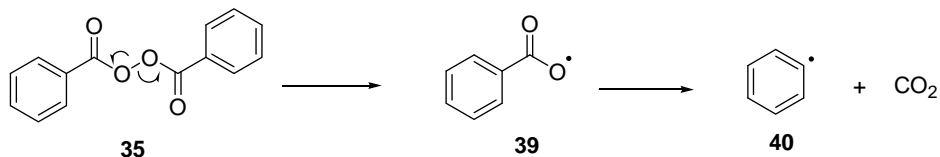
Esquema 11. β-eliminación de un radical alcoxilo terciario y descarboxilación de un radical aciloxilo.

Los peróxidos son muy útiles, actualmente se producen aproximadamente 100 diferentes tipos para ser usados como iniciadores en la industria química. Se pueden encontrar como sólidos: gránulos, polvos y pastas; y líquidos: soluciones y dispersiones. Algunos de los peróxidos más empleados son: el peróxido de benzoilo (**35**), el peróxido de acetilo (**36**), el perbenzoato de tert-butilo (**37**) y el peróxido de diterbutilo (**38**) (Esquema 12).



Esquema 12. Algunos peróxidos comunes.

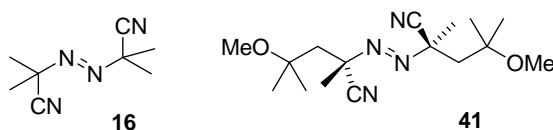
Un ejemplo es la descomposición del peróxido de benzoilo **35** que a 80 °C produce radicales fenilo y dióxido de carbono. Se cree que la reacción transcurre mediante la formación inicial de un radical benzoilo **39**, el cual se descarboxila rápidamente por una β -fragmentación produciendo el radical fenilo **40**, y una molécula de dióxido de carbono (Esquema 13).



Esquema 13. Fragmentación del peróxido de benzoilo.

Compuestos azo

Generalmente, los azo-compuestos comerciales son simétricos y del tipo azonitrilo (Esquema 14). La mayoría de los azonitrilos son sólidos y no son muy solubles en disolventes comunes. Se descomponen térmicamente mediante la ruptura del enlace C-N, ya sea simultáneamente o paso a paso, para formar dos radicales alquilo y una molécula de nitrógeno (ver Esquema 4). Los radicales formados normalmente son alquilos terciarios, los cuales son relativamente más estables que los radicales generados por peróxidos orgánicos. Un ejemplo de un azo-compuesto usado en síntesis orgánica es el azo-bisisobutironitrilo (AIBN) (**16**), el cual se descompone con mucha facilidad. En este caso, el grupo ciano estabiliza el radical. La temperatura de descomposición de los compuestos azo depende de los grupos enlazados al carbono-alfa. Los azonitrilos no son susceptibles a la descomposición inducida por radicales [21] y a diferencia de algunos peróxidos orgánicos, la velocidad de descomposición de los azonitrilos no es afectada por metales de transición, ácidos, bases u otros contaminantes.



Esquema 14. Compuestos azo.

REACCIONES DE ADICIÓN DE RADICALES ALQUILO A DOBLES LIGADURAS

Como ya se mencionó, a pesar de que los radicales libres son entidades neutras, no todos se comportan de manera uniforme y su reactividad química es afectada por la naturaleza del átomo sobre el cual está centrado el electrón desapareado. Los radicales que están sobre átomos electronegativos (O, S, Se, N, halógenos) son de carácter electrofílico y reaccionan más rápido con dobles enlaces C=C ricos en electrones. Por otro lado, la adición de un radical centrado sobre un átomo de carbono a un enlace doble representa actualmente una alternativa importante y versátil para la generación de enlaces C–C.

La rapidez con que se adiciona el radical al doble enlace está determinada por efectos polares en el estado de transición, el carácter nucleofílico o electrofílico del radical y la naturaleza del doble enlace (deficiente o rico en electrones).

Al igual que su estabilidad, el comportamiento de un radical centrado sobre un átomo de carbono está determinado por la naturaleza de los grupos enlazados a él. Un radical centrado sobre carbono unido a grupos alquilo se considera de carácter nucleofílico, ya que prefiere reaccionar con alquenos deficientes de electrones (similar a las adiciones iónicas), mientras que un radical centrado en un carbono enlazado a grupos electronegativos como el flúor, o alfa a grupos carbonilo, se considera de carácter electrofílico, por lo que reacciona más rápidamente con alquenos ricos en electrones [5].

Como se mencionó anteriormente, la generación de radicales a través de un proceso óxido-reducción involucra un mecanismo de transferencia de un electrón “SET”, y es una herramienta muy versátil, ya que se pueden usar sustratos variados como fuentes de radicales libres. Como reductores se usan sales de Co (I), Sm (II) y Ni metálico [22]. Con este método se pueden formar enlaces C-C mediante procesos intra e intermoleculares, además de usarse a temperaturas bajas. El proceso oxidativo mediado por sales de Mn (III), Ce (IV) y Cu (II) es parecido al método reductor, y con él también se pueden construir moléculas altamente funcionalizadas [22].

REACCIONES CON TRIACETATO DE MANGANESO

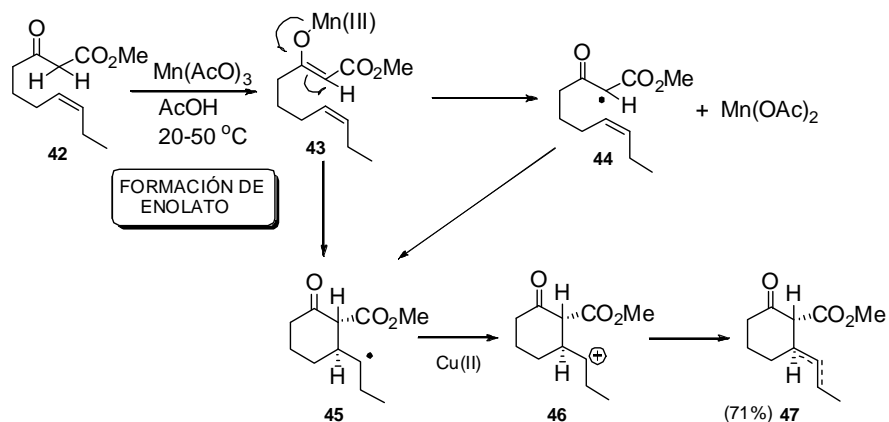
De entre las reacciones oxidativas para generar radicales libres, las que utilizan un compuesto dicarbonílico **42** y triacetato de manganeso son las que han encontrado aplicación especial en la síntesis orgánica [23]. Como se muestra en el Esquema 15, el primer paso en el mecanismo de esta reacción es la formación del enolato de manganeso **43**, el cual se oxida al radical **44** reduciendo al manganeso. Es importante señalar que el éxito de esta reacción depende de la facilidad con que se enoliza el sustrato, por lo que los compuestos 1,3-dicarbonílicos son los sustratos más adecuados.

Evidentemente, si dentro de la molécula existe un doble enlace que pueda atrapar el radical, éste se cicla eficientemente y genera un nuevo radical **45**. La ciclación puede ser mediante un mecanismo concertado o bien transcurrir por la formación del radical **44**. Una de las características importantes de estos procesos es la terminación oxidativa del radical secundario **45** al carbocatión **46**, el cual genera una mezcla de olefina **47** por la pérdida de un protón.

22 Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford Chemistry Press, 1a. Ed. 2003, pag. 193.

23 Snider, B. B. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 339–364.

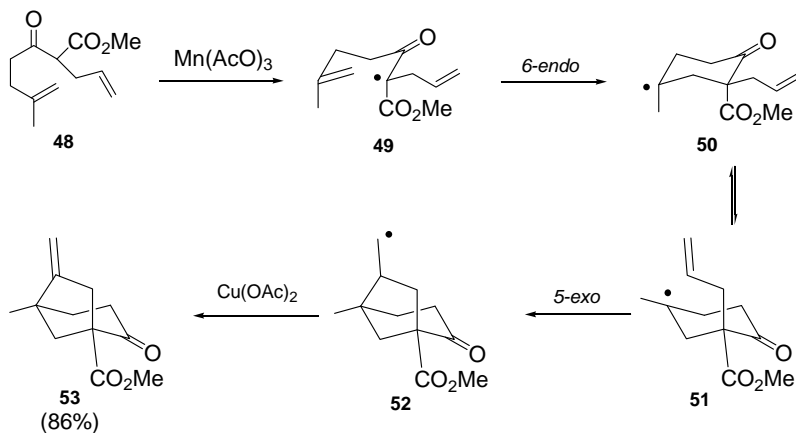
Generalmente el Mn(III) no es un oxidante adecuado para realizar este último proceso por lo que en la mayoría de los casos es necesario utilizar una sal de cobre (II) [24].



Esquema 15. Reacción oxidativa con triacetato de manganeso.

Aunque cualquier oxidante, tales como CAN $[\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6]$, FeClO_4 y VOX_3 puede ser utilizado en esta reacción, en la mayoría de los experimentos se ha utilizado Mn(III) que ha resultado muy eficiente para producir dobles enlaces cuando se utiliza en una mezcla con $\text{Cu}(\text{AcO})_2$. El $\text{Mn}(\text{AcO})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ está disponible comercialmente. El disolvente que generalmente se utiliza para las reacciones con manganeso es el ácido acético, sin embargo, también son utilizados disolventes tales como DMSO, etanol, dioxano, benceno y acetonitrilo [23].

Un ejemplo interesante de la utilidad sintética que tiene esta metodología es la construcción del biciclo **53** a partir del dicarbonilo **48**, el cual pudo ser preparado en solo dos reacciones de alquilación consecutivas. Como se muestra en el Esquema 16, la reacción transcurre a través de un mecanismo en cascada de una ciclación *6-endo*, seguida de un cambio de conformación y una ciclación *5-exo*, para que finalmente el radical **52** se oxide formando la olefina biciclica **53** en un 86% de rendimiento [25].



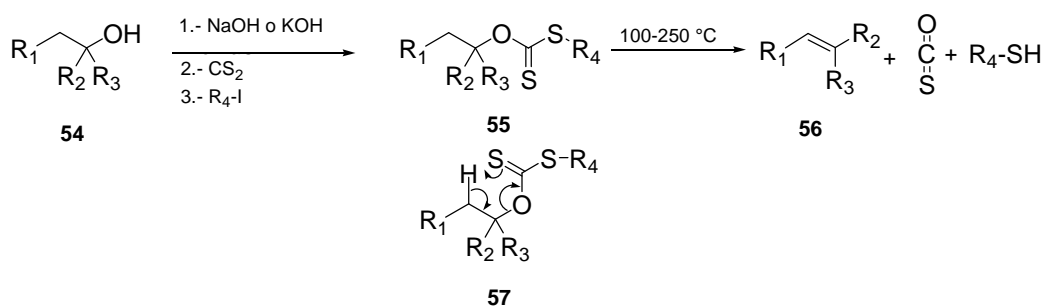
Esquema 16. Mecanismo en cascada para la formación de un biciclo.

24 (a) Snider, B. B.; Mohan, R. M.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659. (b) Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2427

25 Giese, B.; Porter, N. A.; Curran, D. P. *Stereochemistry of radical reactions: concepts, guidelines and synthetic applications*. VCH, Weinheim, 1996, pp. 73-76.

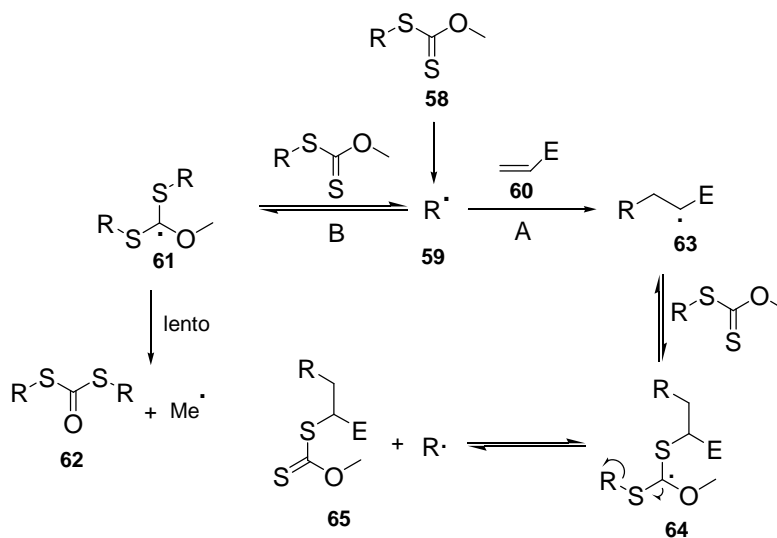
RADICALES LIBRES A PARTIR DE XANTATOS

Los xantatos o ditiocarbonatos se conocen desde hace mucho tiempo; sin embargo, en comparación con otros grupos funcionales, su química no había sido muy explorada hasta ahora. En 1899, Chugaev obtuvo olefinas **56** a partir de la pirólisis de los correspondientes xantatos **55**, los cuales se preparan al adicionar yoduro de alquilo a la sal de xantato del alcohol correspondiente **54**. Este proceso se conoce como eliminación de Chugaev [26]. La pirólisis se lleva a cabo mediante un proceso de eliminación concertado del xantato **57** (Esquema 17).



Años más tarde, Barton utilizó el grupo xantato para llevar a cabo una reacción que ha tenido un gran impacto en la síntesis orgánica. Esta reacción permite llevar a cabo la desoxigenación de alcoholes en condiciones neutras, proceso difícil de realizar por vía iónica [27].

En años recientes ha habido un crecimiento explosivo en el uso de reacciones de adición de radicales para construir nuevos enlaces C-C. El procedimiento más versátil (Esquema 18) explota un proceso en cadena en donde se parte de un xantato **58** para generar un radical centrado en un átomo de carbono **59**, el cual en una etapa A es interceptado por un alqueno **60**, para dar lugar a un nuevo radical **63** que en presencia de otra molécula de xantato regenera el radical **59** y produce un nuevo xantato **65**.

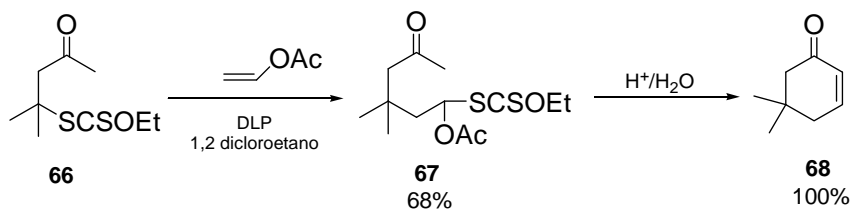


23 (a) Chugaev, L. *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3332. (b) Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57-100.

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

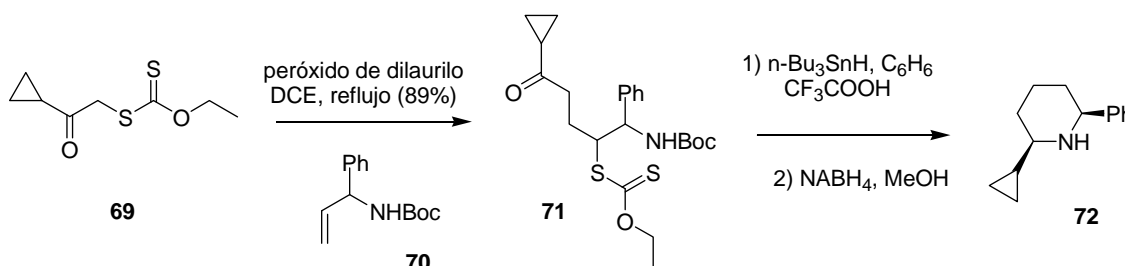
En una etapa B existe la posibilidad de que el radical R se adicione a otra molécula de xantato **58**, este proceso generaría el radical **61** que regenera el radical R o da lugar a un radical metilo y el producto **62**. Este proceso está muy desfavorecido, ya que el radical metilo es normalmente de mayor energía que el radical R.

Las adiciones intermoleculares de xantatos a olefinas, pueden aprovecharse aún más cuando los grupos funcionales de la molécula que resulta, se hacen reaccionar bajo condiciones apropiadas para generar moléculas con arquitectura más compleja. Por ejemplo, en el Esquema 19 se muestra la construcción de un centro cuaternario después de la adición del xantato **66** al acetato de vinilo. El aducto **67** contiene un aldehído enmascarado en forma de un xantato/acetoxi por lo que calentando en medio ácido se convierte en la ciclohexenona **68** [28].



Esquema 19. Adición de un radical β -carbonilo a una doble ligadura.

El aducto formado a partir de una reacción de transferencia de xantato es también un xantato que ofrece la oportunidad de realizar otra secuencia radicalica. Una aplicación importante es combinar la adición intermolecular con un cierre de anillo sobre un sistema aromático o heteroaromático. La utilización de xantatos en las reacciones de adición intramolecular representa un camino sencillo y versátil en la construcción de enlaces C-C que son difíciles de realizar por otras metodologías; por ejemplo, en la preparación de 2-ciclopropilpiperidinas **72**, (Esquema 20).



Esquema 20. Adición de un radical α -carbonilo a una doble ligadura

ALCALOIDES DE PIPERINA.

La piperina **73** es un producto natural que se encuentra en diversas especies de pimienta; aislado de los frutos de la pimienta negra, *Piper nigrum*, y se encuentra como su principal componente (>11%), responsable del sabor picante (Figura 5). La pimienta es ingerida como parte de muchas dietas alrededor del mundo y es empleada como condimento para mejorar el sabor de la comida; se le han encontrado muchos usos que varían desde saborizante en el brandy, medicina

28 (a) Betran, F.; Quicler Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1943-1946. (b) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2864-2866.

tradicional, hasta insecticida [29]. También se ha reportado cierta actividad antioxidante resultando benéfica contra los efectos negativos de una dieta rica en grasa [30]. Exhibe también propiedades digestivas, antidiarréicas y gastroprotectoras en roedores [31].

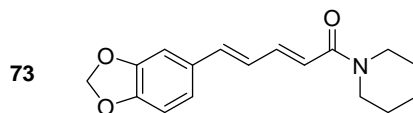
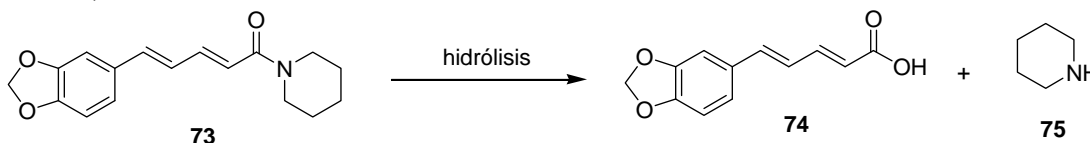


Figura 5. Piperina.

Con respecto a su actividad farmacológica, se ha encontrado que actúa a nivel del sistema nervioso central, por lo que tiene aplicaciones en el tratamiento de la epilepsia. Además, se ha descubierto que tiene actividad contra el promastigoto de la *L. donovani*, protozooario causante de la leishmaniasis, enfermedad transmitida por los mosquitos y que recientemente ha cobrado mayor importancia como enfermedad oportunista en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). También muestra otras actividades biológicas que incluyen la inhibición de la P-glicoproteína CYP3A4 y otras enzimas importantes en el metabolismo de fármacos. Estimula también la proliferación de melanocitos. Por lo tanto, la piperina aumenta la biodisponibilidad de fármacos, un ejemplo es la bioperina, un producto comercializado para aumentar la biodisponibilidad de diversos suplementos dietéticos. [32]

La piperina se puede aislar al extraer el residuo de la pimienta negra en alcohol con una solución de hidróxido de sodio para separar la “resina” (la chavicina, uno de sus isómeros). El alcaloide es insoluble en alcohol caliente, posteriormente cristaliza al enfriar formando agujas monoclinicas [33]. Siendo una amida, la piperina **73** forma piperidina **75** y el ácido pipérico **74** por hidrólisis (Esquema 21).



Esquema 21. Hidrólisis de la piperina.

Existen más de una docena de síntesis de piperina (**73**), algunas de las más representativas son:

- La primera síntesis fue reportada por Rugheimer [34], mediante la reacción de la piperidina con el cloruro de piperilo, derivado del ácido pipérico (**74**).
- Otra síntesis involucra una condensación aldólica del *N*-crotonilpiperidina (**77**) con el piperonal (**76**) a través de una catálisis de transferencia de fase [35] (Esquema 22).

29 Budavari, S.; O'Neil, M. J., Merck Index, Merck & Co., Inc., Smith, A. & Heckelman, P. E. 11th, N. J. pp. 1186-1187.

30 Naidu, K. A. & Thippeswamy, N. B. (2002). *Mol. Cell. Biochem.* 229, 19-23

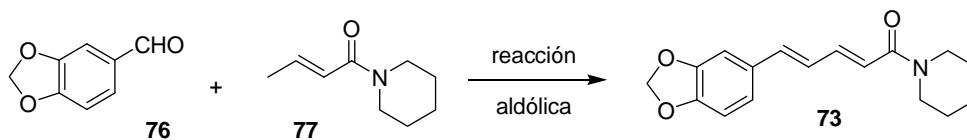
31 Bajad, S.; Bedi, K. L., Singla, A. K. & Johri, R.K. (2001). *Planta Med.*, 67, 284-287.

32 Krchnák, V.; Waring, K. R.; Noll, B. C.; Moellmann, U.; Dahse, H.; Miller M. J. *J. Org.Chem.* 2008, 73, 4559.

33 Anderson, T. H. *The Plant Alkaloids*, The Blakiston Company, California, 1949.

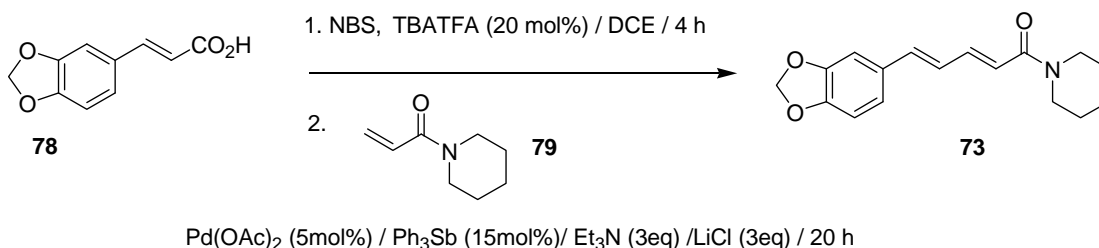
34 Rügheimer, L. *J.Chem. Soc.* 1882, 15, 1390.

35 Pelletier, *Alkaloids Chemical and Biological Perspectives*, Wiley-Interscience, N.Y., Vol. 3, 1985.



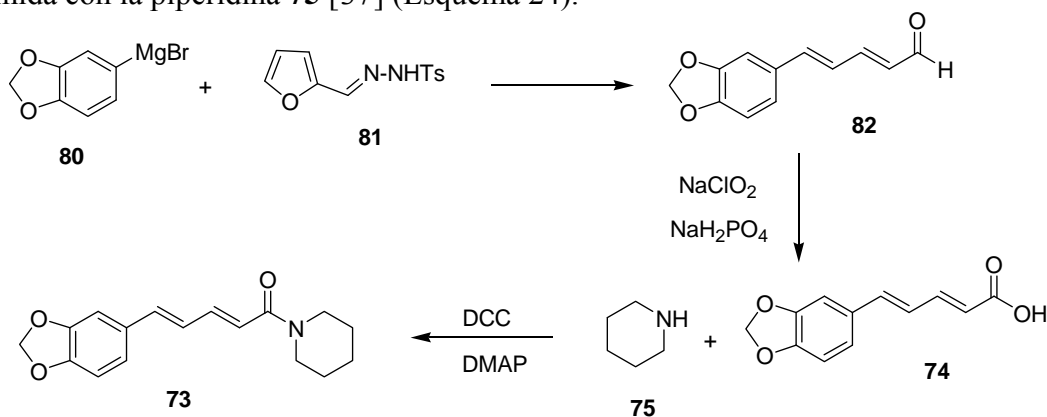
Esquema 22. Síntesis de la piperina por condensación aldólica.

- En el año 2000, Roy y Naskar describieron la síntesis de la piperina utilizando un proceso en un solo paso, donde combinaron una reacción de Hunsdiecker y un acoplamiento de Heck [36] (Esquema 23).



Esquema 23. Reacción catalítica Hunsdiecker-Heck en un solo paso.

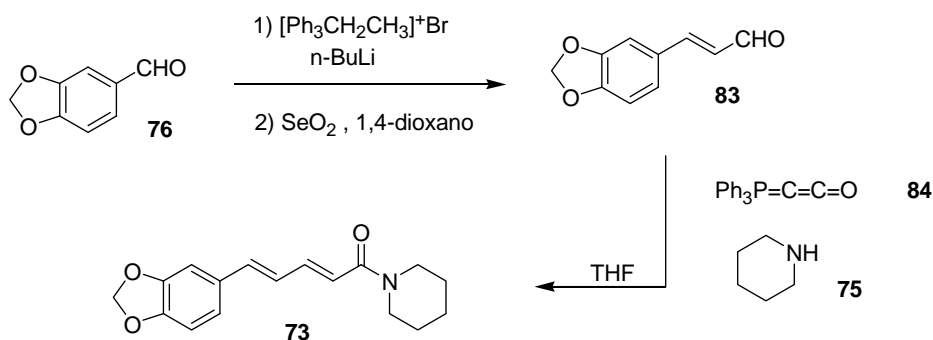
- Chandrasekhar y colaboradores en el año 2000 describieron la adición de carbonos nucleofílicos **80** sobre la hidrazona **81** derivada del furfural. La apertura del furano da lugar al dienal **82**, que posteriormente se oxida al ácido carboxílico **74** y finalmente forma la amida con la piperidina **75** [37] (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de la piperina a través de una adición de un carbono nucleofílico sobre la tosilhidrazona del furfural.

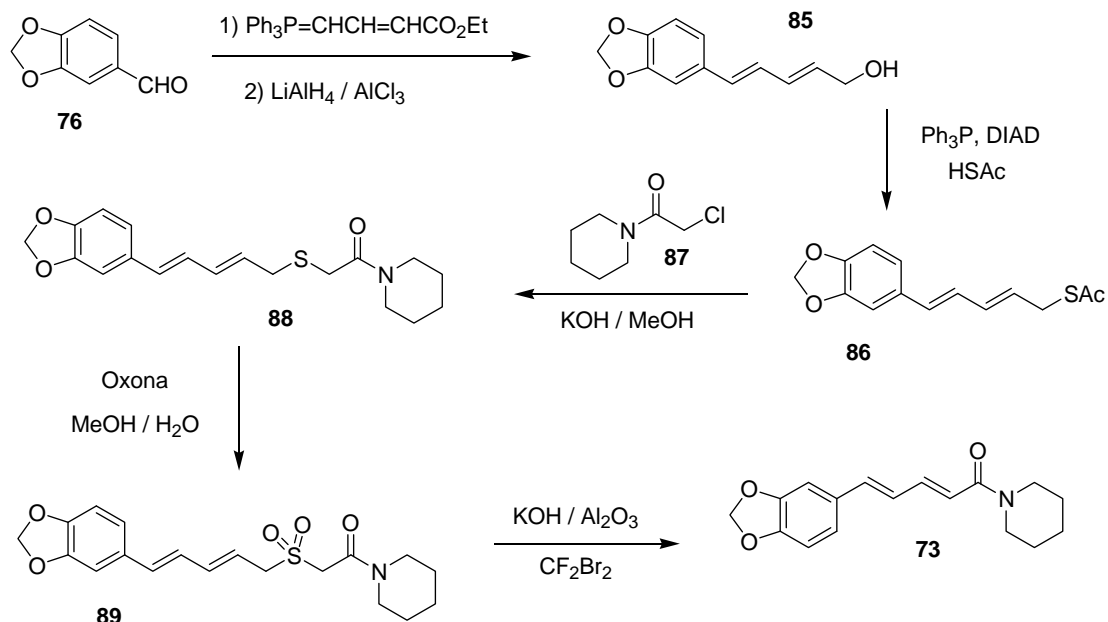
- Durante el 2001, Schobert y colaboradores [38] describieron la síntesis de amidas (*E*)- α,β -insaturadas a través de una reacción de tres componentes utilizando el iluro **84**, el aldehído **83**, y la amina **75** (Esquema 25).

36 Naskar, D.; Roy, S. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 1369-1377.37 Chandrasekhar, M.; Venkat Reddy, K.; Srinivasa Reddy; Ramarao, C. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 2667-2670.38 Schobert, R.; Siegfried, S.; Gordon, J.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *1*, 2393-2397.



Esquema 25. Síntesis de tres componentes: dieno, aldehído, y amina.

- La síntesis estereoselectiva utilizando una modificación de la reacción de Ramberg-Bäcklund se describió por Cao y colaboradores en el 2004 [39]. En este trabajo se utilizó el aldehído **76**, el cual se transformó a la sulfona **89** que condujo directamente al alqueno **73** con una alta estereoselectividad *E* del doble enlace (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis estereoselectiva por la modificación de la reacción Ramberg-Bäcklund.

Adicionalmente, este producto natural ha sido utilizado como intermediario sintético para obtener moléculas complejas aprovechando la reactividad del dieno presente en su estructura, el cual tiene una estereoquímica *trans, trans*.

Otros derivados naturales aislados de la familia *Piper* se caracterizan por tener una estructura similar, en donde la cadena alquílica es más larga en algunos casos y completamente oxidada como trienos y dienos (piperetilpiperidina **92**, piperetina **93**, piperlonguminina **95**). En otros casos se han aislado análogos naturales solo con algunas insaturaciones (piperanina **90**,

pipercollosidina **91**, pipernonalina **96**). En la función amida se han aislado no solo derivados de piperidina (**90**, **93**, **96**), sino también de pirrolidina **92** e isobutilamina **94**, **95** [40] (Figura 6).

La piperina y sus derivados son compuestos claves a investigar por su diversa actividad biológica. Debido a que son moléculas que tienen efectos anticonvulsivos, sedativos, y relajantes musculares, pueden intensificar la acción de un depresivo. La aplicación de estos compuestos es basta, usándose como antiepilépticos, antiinflamatorios, insecticidas, antidiarréicos, antimicóticos, y contra la malaria. [41]

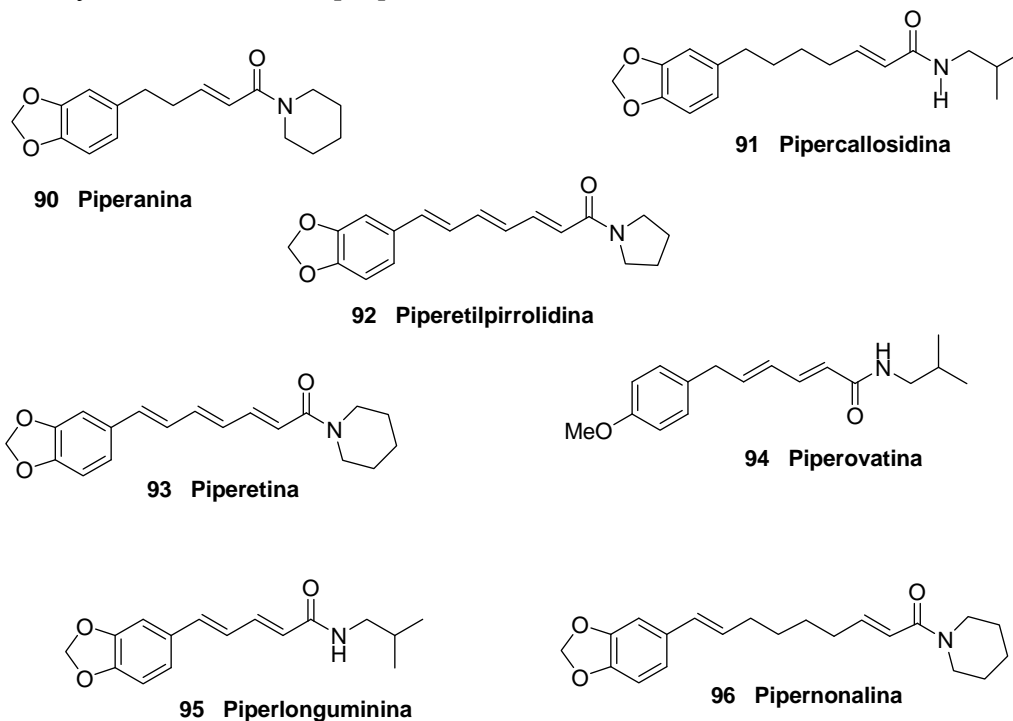


Figura 6. Derivados naturales aislados de la familia *Piper*.

40 Merck Index, Merck and Co., INC. Ed. 13th, USA N.Y., 2001.

41 Pei, Y.Q. *Epilepsia*. **1983**, *15*, 177-182.

PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO

En este trabajo se planteó la posibilidad de obtener compuestos análogos reducidos de la piperina; la propuesta consta de dos etapas principales:

- La reacción de un alil arilo **98** con un xantato derivado de una amina **97**, en principio proporcionará el esqueleto completo de la piperina.
- En una segunda etapa, se plantea la transformación del xantato **99** a la olefina **100**, la cual podría dar lugar a la molécula de piperina mediante una oxidación adicional.

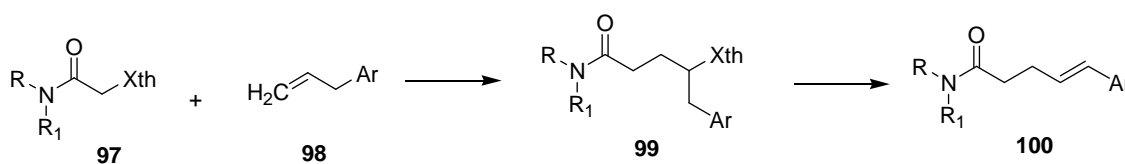


Figura 7. Planteamiento general de la metodología

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un estudio sintético para la preparación de moléculas análogas a los alcaloides aislados de las especies *Piper*, a través de una reacción de adición intermolecular vía radicales libres, seguida de una reacción radical-oxidativa, utilizando la química de xantatos en ambas reacciones.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Síntesis de los xantatos derivados de las amidas de piperidina, pirrolidina y *sec*-butilamina.
- 2) Optimización de la reacción de adición radicalica entre los xantatos y diferentes alilarilos, utilizando peróxido de dilaurilo como iniciador.
- 3) Explorar el desarrollo de una nueva metodología radical-oxidativa sobre los xantatos obtenidos en la etapa previa, para eliminar oxidativamente el grupo xantato y así obtener uno de los dobles enlaces de la molécula de piperina.

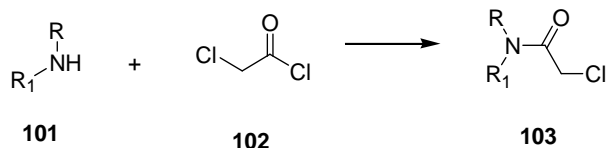
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

OBTENCIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS

En el desarrollo de una metodología es deseable que las materias primas estén comercialmente disponibles, o bien, que su obtención sea sencilla y en buenos rendimientos, de esta forma la reacción principal o corazón de la metodología será práctica y suficientemente versátil.

Síntesis de las α -cloroamidas

La primera reacción fue la formación de las α -cloroamidas **103**, que generaran al xantato necesario para la adición intermolecular. Para su síntesis se partió de una amina secundaria o primaria **101** y el cloruro de cloroacetilo **102** en presencia de piridina (Esquema 27). Pensando en el esqueleto de la piperina se preparó el derivado de piperidina **103a**. Para extender el estudio a otros análogos, también se prepararon los derivados de pirrolidina **103b** y sec- butilamina **103c**. Como se puede ver en la Tabla 2, todas estas reacciones transcurrieron en buenos rendimientos.



Esquema 27. Síntesis de α -cloroamidas.

Las condiciones de esta reacción y sustratos se describen en seguida:

Tabla 2. Preparación de α -cloroamidas.^a

Amina	Cloruro de ácido ^b	Producto	Rendimiento ^c
 101a		 103a	97%
 101b	 102	 103b	80%
 101c		 103c	81%

^a Piridina (1 eq. mol), CH₂Cl₂, 0 °C, 3h.

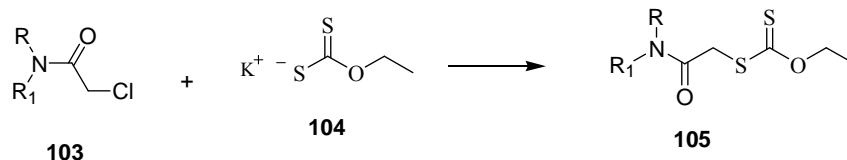
^b 1 eq. mol.

^c Como producto puro después de cromatografía en columna.

Síntesis de los xantatos

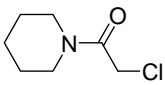
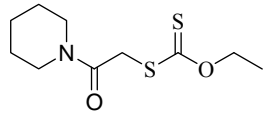
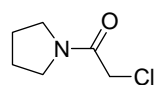
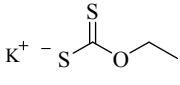
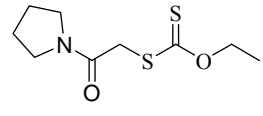
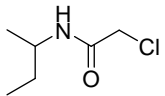
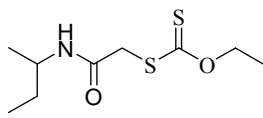
Xantatos primarios tipo amida

La siguiente reacción fue una sustitución nucleofílica para la obtención del ditiocarbonato **105** que será la fuente del radical α -carbonilo, al cual llamaremos xantato primario. En esta reacción, el átomo de cloro en **103** fue desplazado por el O-etilxantato de la sal comercial de potasio **104**. De igual manera, estas reacciones transcurrieron en buenos rendimientos (Tabla 3).



Esquema 28. Síntesis de xantatos primarios derivados de una α -cloroamida.

Tabla 3. Obtención de los xantatos por sustitución del átomo de cloro en **103**.^a

α -cloroamida	O-etilxantato de potasio ^b	Xantato primario	Rendimiento ^c
 103a		 105a	82%
 103b	 104	 105b	74%
 103c		 105c	94%

^a CH₃CN, 20 °C, 4 h.

^b 1.2 eq. mol

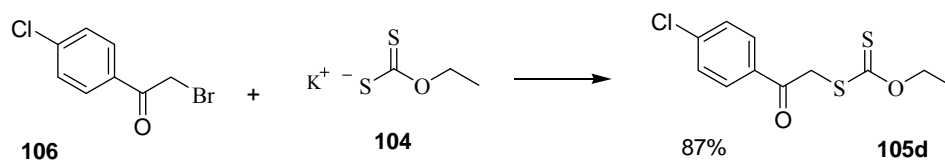
^c Obtenido al cabo de purificación en columna cromatográfica.

Xantatos primarios tipo cetona aromática

Con el propósito de probar la versatilidad de la metodología también se sintetizó un xantato derivado de una acetofenona.

La reacción sigue el mismo principio que las sustituciones anteriores, es decir, una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular donde la materia prima es la 2-bromo-4'-cloroacetofenona **106** (Esquema 29). Un equivalente de la cetona se disolvió en acetonitrilo y se puso en agitación magnética, 1.2 equivalentes de la sal de xantato **104** se adicionaron para obtener el xantato

primario **105d**, que al igual que los anteriores será la fuente de radicales α -carbonilo. El xantato primario de la 4'-cloroacetofenona fue aislado, purificado y caracterizado.



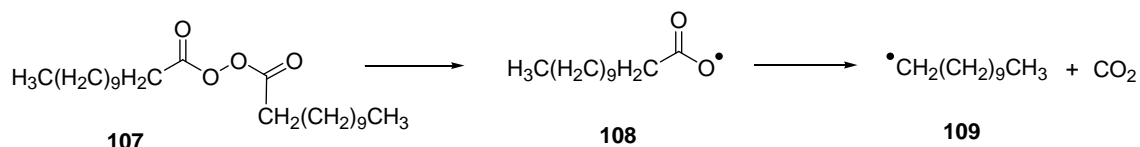
Esquema 29. Síntesis del xantato derivado de la 2-bromo-4'-cloroacetofenona.

OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS REDUCIDOS DE LA PIPERINA MEDIANTE ADICIÓN INTERMOLECULAR VÍA RADICALES LIBRES

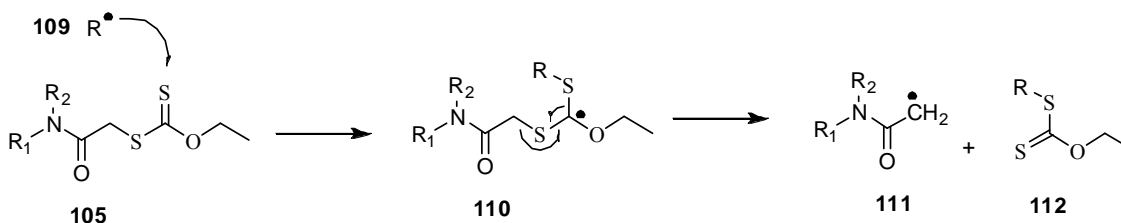
Adición del xantato a olefinas aromáticas

La adición intermolecular del xantato a la olefina alil-arílica permite obtener en un solo paso un compuesto con el esqueleto completo de la piperina. La reacción consiste en la adición de un radical α -carbonilo a la olefina seguida de la transferencia del grupo xantato. El estudio se llevó a cabo utilizando el 2,4-dimetoxialilbenceno, reactivo comercial con un esqueleto parecido al de la piperina.

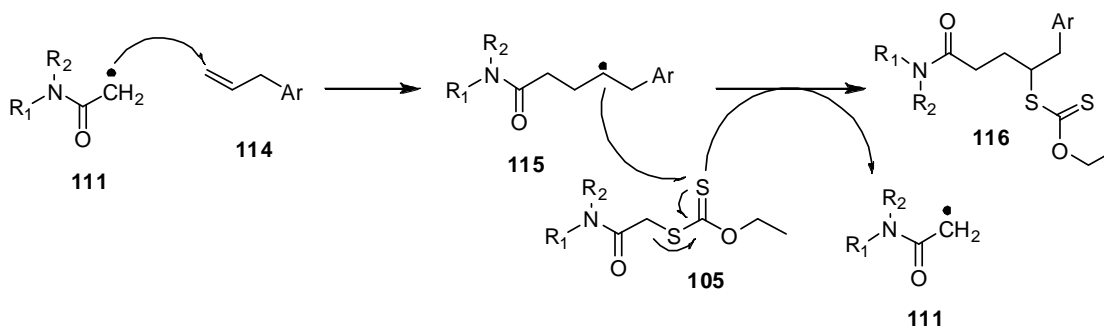
La reacción radicalica se inicia usando un peróxido orgánico, en este caso, el peróxido de dilauroílo (DLP) **107**, el cual se fragmenta homolíticamente para formar dos radicales aciloxi **108**, que rápidamente se descomponen en el radical undecilo **109** y CO_2 , Esquema 30.



El radical **109** inicia la reacción radicalica al atacar al tiocarbonilo del xantato **105**, esta reacción forma un nuevo radical **110** más estable que el radical undecilo por la presencia de los heteroátomos con pares de electrones libres. La energía de disociación del enlace S-C es más baja que la del enlace O-C, por lo que la β -fragmentación del enlace S-C es favorecida, además de que el radical formado **111** está estabilizado por el grupo carbonilo (Esquema 31).



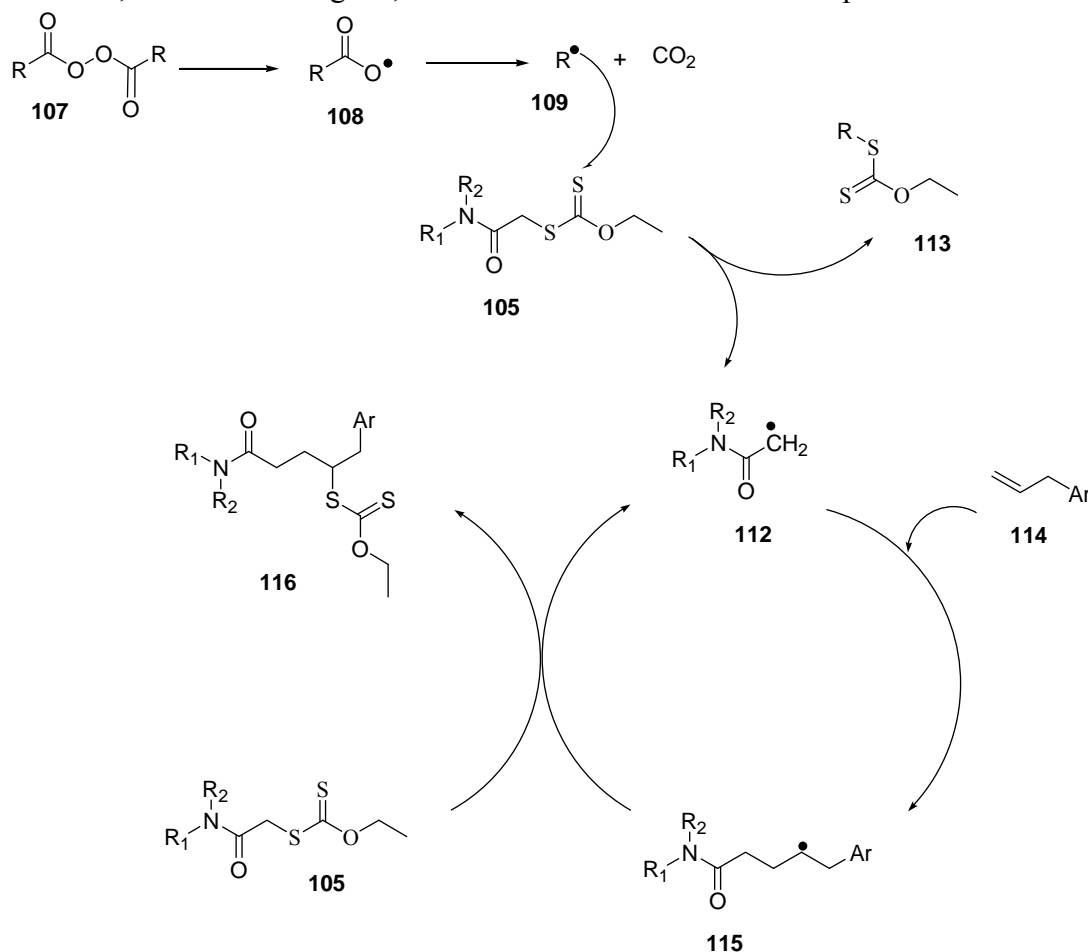
El radical **111** se adiciona a la olefina aromática **114** formando un nuevo enlace carbono-carbono y la estructura base del análogo de la piperina. Este nuevo radical **115** se estabiliza mediante la transferencia del grupo ditiocarbonilo del xantato **105** al producto adicionado **116**. Esta última transferencia genera un nuevo radical α -carbonilo **111** que continúa con la propagación de la reacción.



En teoría, una sola molécula de DLP **108** podría ser suficiente para comenzar y continuar la reacción radicalica. Sin embargo, experimentalmente casi un equivalente de DLP fue necesario para completar la reacción. Es probable que los radicales undecilo **109** sufran reacciones de terminación antes de iniciar la cadena radicalica con el xantato.

Las posibles reacciones secundarias se minimizan al aprovechar la gran afinidad del radical hacia el grupo tiocarbonilo, esto permite que el radical **115** favorezca la transferencia del xantato y no una doble adición a la olefina aromática. En todo caso, si esto último fuese lo deseado, entonces sería necesario incrementar la cantidad de olefina presente para favorecer la doble adición.

En el esquema 33 se muestra el proceso de propagación de la reacción de adición. Ésta continúa hasta que el xantato primario **105** o la olefina **114** se agotan. Aparentemente, el hidrógeno sobre el nitrógeno tiene un efecto negativo en la reacción aunque no se sabe exactamente cuál es su efecto real. Una suposición aunque sin demostrar es que el radical una vez adicionado sufra una transposición 1,5 con este hidrógeno, tomando un curso diferente hacia productos no deseados.



Esquema 33. Adición intramolecular del ditiocarbonato a la olefina aromática.

Para optimizar esta metodología se usó la reacción para el compuesto **116a** como referencia y se analizó el efecto del disolvente y las relaciones estequiométricas de los reactantes. Los resultados de la reacción en tres diferentes disolventes se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Efecto del disolvente.

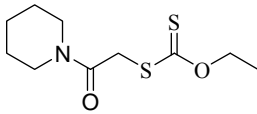
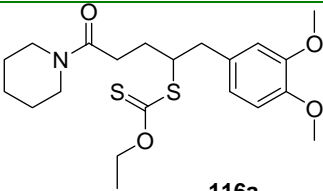
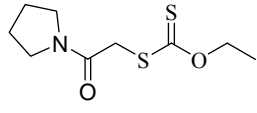
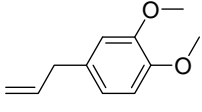
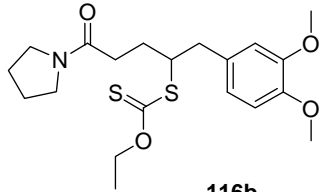
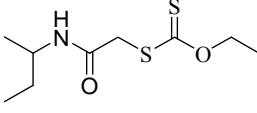
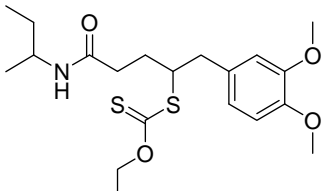
Disolvente	Temperatura de reflujo (760 mmHg)	Tiempo de reacción	Rendimiento (116a)
1,2-dicloroetano	83.5 °C	15 hrs.	85%
Benceno	80.0 °C	10 hrs.	54%
Tolueno	110.6 °C	4 hrs.	45%

El dicloroetano (DCE) y el benceno a reflujo, proporcionan la temperatura de reacción ideal pues es suficiente para iniciar la ruptura homolítica del peróxido orgánico y, al mismo tiempo es la requerida para mantener la reacción controlada, reduciendo la descomposición térmica tanto de las materias primas como de los productos.

El tiempo de reacción reportado en la Tabla 4 consiste en el tiempo necesario para el consumo total de la materia prima, determinándose mediante cromatografía en capa fina. Los mejores rendimientos se obtuvieron con el DCE.

Como se muestra en la Tabla 5 la reacción dio buenos rendimientos en el caso de los derivados de piperidina y pirrolidina, sin embargo, en el caso del derivado de la isobutilamina sólo se obtuvo 45% del xantato deseado.

Tabla 5. Adición de xantatos.^a

Xantato primario	Olefina alílica ^b	Xantato de adición	Rendimiento ^c
 105a		 116a	84%
 105b	 114a	 116b	61%
 105c		 116c	45%

^a Xantato primario (1 eq. mol), C₂H₄Cl₂, , reflujo durante 15h, atmosfera de N₂. DLP (1eq.) El DLP se adicionó lentamente en una solución con una bomba de inyección.

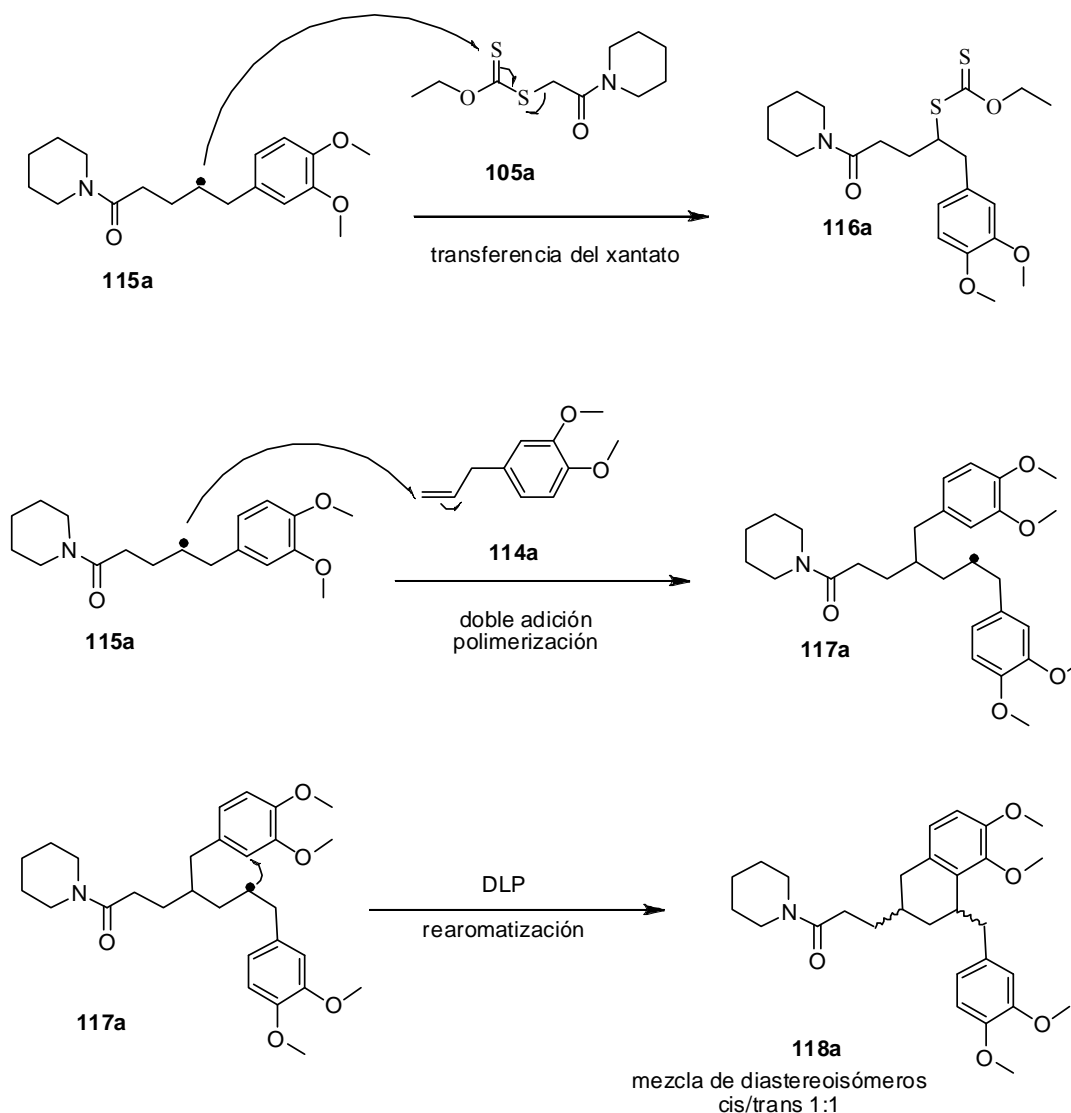
^b 2 eq. mol.

^c Como producto puro después de cromatografía en columna.

Efecto de la relación estequiométrica

La relación estequiométrica entre la olefina y el xantato primario debe estar balanceada, ya que un exceso de olefina puede generar una doble o múltiple adición, pues se favorece la reacción de adición intermolecular entre el radical libre y la olefina. Sin embargo, no hay que olvidar que esta reacción no es tan rápida, ya que el radical formado de la adición a la olefina alílica **115a** sólo es un radical secundario sin estabilización. Aún más, el radical resultante de la segunda adición **117a** se encuentra a cinco enlaces de distancia del primer anillo aromático, posición ideal para una adición intramolecular aromática, (Esquema 34).

Es interesante notar que cuando se cambió la relación estequiométrica del xantato:olefina a 1:3 el compuesto de la doble adición **118a** se aisló con un rendimiento del 10%.



Esquema 34. Posibles mecanismos del radical de adición: a) transferencia del grupo xantato y fin de la reacción. b) doble adición a la olefina alílica.

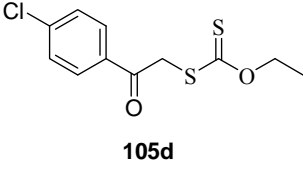
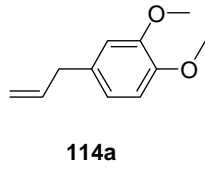
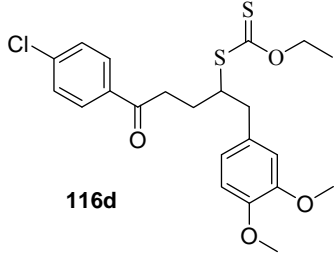
Los datos espectroscópicos de los compuestos se encuentran detallados en la parte experimental de la tesis. No obstante, algunas de las características principales típicas en el compuesto **116a** se detallan a continuación:

En el espectro de infrarrojo, la banda característica del grupo carbonilo de la amida terciaria aparece en 1640 cm^{-1} . De igual forma se observa la banda de absorción del tiocarbonilo en 1220 cm^{-1} .

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica de los xantatos presentan el sistema A_2X_3 correspondiente al residuo $O-CH_2-CH_3$ del grupo xantato como una señal cuádruple en 4.6 ppm y una señal triple en 1.4 ppm, de igual forma aparecen dos señales simples en 3.8 ppm correspondientes a los protones de los metoxilos del grupo aromático. En el caso particular de la doble adición intramolecular se aisló la mezcla de estereoisómeros del compuesto **118a**, cuyo espectro de $RMN-^1H$ muestra una duplicidad en las señales que se ven claramente en las señales de los metoxilos aromáticos correspondientes a una mezcla de los dos diastereoisómeros *cis/trans* en una relación aproximada de 1:1.

Adiciones del xantato derivado de acetofenona

Tabla 6. Adición del xantato.^a

Xantato primario	Olefina alílica ^b	Xantato de adición	Rendimiento ^c
			60%

^a Xantato **105d** (1 eq. mol), $C_2H_4Cl_2$, atmosfera de N_2 , reflujo durante 15h, DLP (1eq.) (El DLP se adicionó lentamente en una solución con una bomba de inyección).

^b 2 eq. mol.

^c Como producto puro después de cromatografía en columna.

Los datos espectroscópicos del compuesto **116d** se encuentran detallados en la parte experimental de la tesis. Sin embargo, algunas de las características principales típicas de este compuesto se detallan a continuación:

En espectroscopia de infrarrojo, la banda característica del grupo carbonilo de la cetona aromática aparece en 1687 cm^{-1} y las bandas de absorción del tiocarbonilo en 1220 y 1050 cm^{-1} .

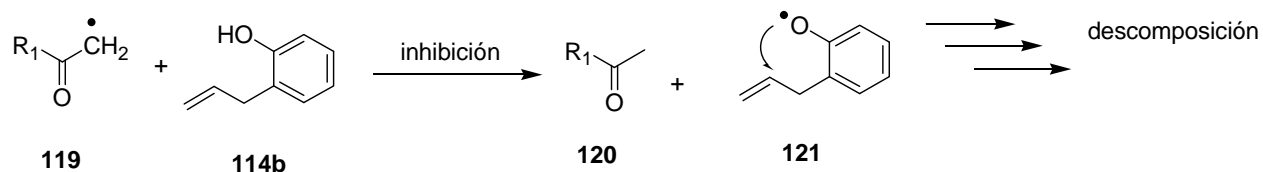
En el espectro de $RMN-^1H$ se observan las señales descritas anteriormente del residuo $O-CH_2-CH_3$ y las señales correspondientes a los protones de los metoxilos del grupo aromático. En el caso del compuesto **116d** aparecen las dos señales dobles características de los protones aromáticos de la 4-cloroacetofenona en 7.84 y 7.40 ppm, de un sistema ($AA' BB'$) p-sustituido.

Adición del xantato a olefinas aromáticas fenólicas

Los compuestos fenólicos se usan en la síntesis química como agentes secuestradores de radicales libres, y por tanto inhibidores de este tipo de reacciones. Compuestos como el 2,6-diterbutil-4-metilfenol (BHT), tienen bastante importancia comercial en la industria de las resinas y alimentos como antioxidantes, dada su capacidad para donar átomos de hidrógeno generando radicales fenólicos estabilizados.

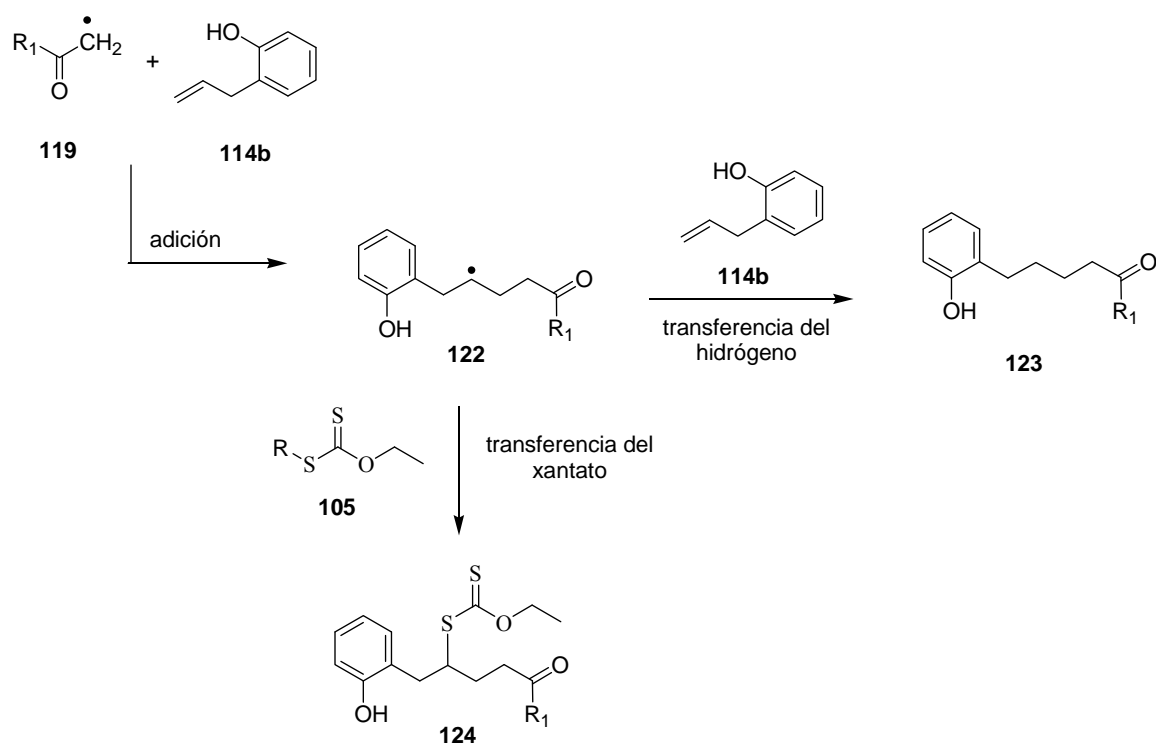
Sintetizados los xantatos **105a-d** y habiendo optimizado las condiciones para la reacción de adición radicalica al dimetoxialilbenceno **114a**, se decidió estudiar el mismo proceso pero con un sustrato que tuviera un fenol en el anillo aromático en posición *orto*.

Para estas reacciones se podían formular algunas hipótesis. Una vez que se ha formado el radical α -carbonilo **119**, en presencia de la olefina aromática fenólica **114b** existen dos posibles rutas de reacción. La primera reacción, y en este caso indeseada, es la reducción del radical **119** por transferencia del hidrógeno del hidroxilo fenólico, formando un radical centrado en oxígeno **121**, Esquema 35. El destino de este radical puede seguir varias reacciones, desde la formación de quinonas hasta una ciclización 5-exo, favorecida.



Esquema 35. Reacción de inhibición del radical α -carbonilo por transferencia de hidrógeno.

La segunda ruta de reacción posible, y en este caso la deseada, es la adición del radical α -carbonilo **119** a la doble ligadura de la olefina aromática **114b**. Formando el radical **122** y la posterior transferencia del xantato para obtener el producto **124**. Sin embargo, la suerte de este radical **122** es también azarosa, pues la transferencia del hidrógeno de otra olefina fenólica es posible, generando el producto de adición reducido **123** dando por concluido el proceso, (Esquema 36).



Esquema 36. Posibles rutas de reacción del radical de adición en presencia de fenoles.

En las reacciones efectuadas en el laboratorio se utilizaron dos olefinas fenólicas **114b** y **114c** (Figura 8), con las que se obtuvieron en la mayoría de los casos ambos productos: el xantato de adición y su análogo reducido. A pesar de la posible inhibición de la reacción debido a la transferencia del hidrógeno fenólico las reacciones transcurrieron con rendimientos moderados. Estos resultados se resumen en la Tabla 7.

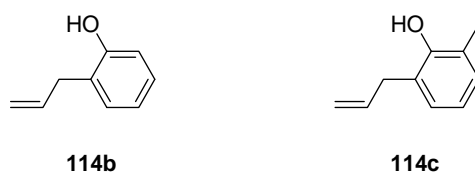
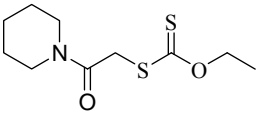
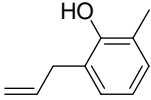
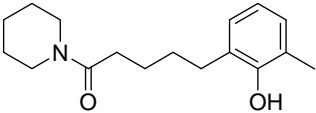
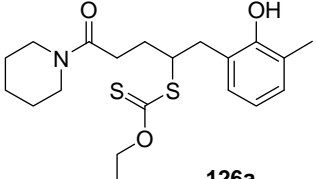
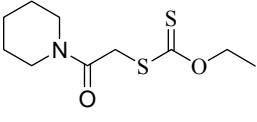
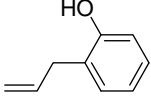
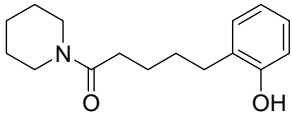
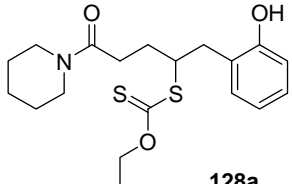
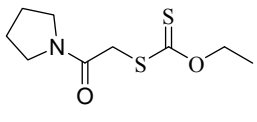
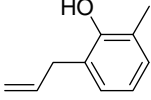
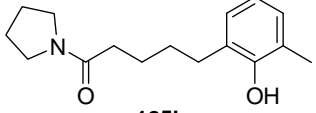
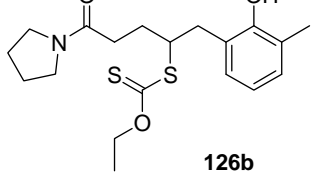
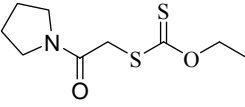
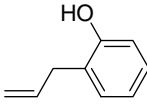
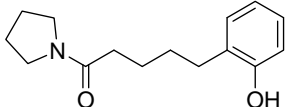
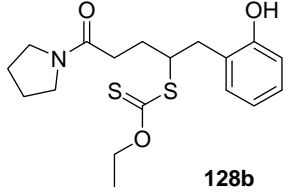
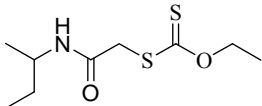
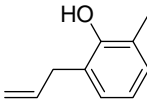
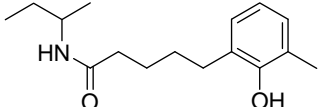
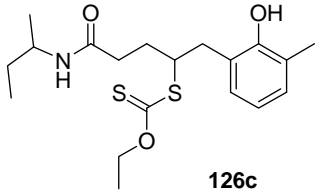
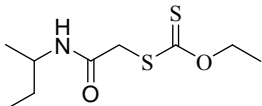
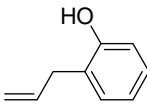
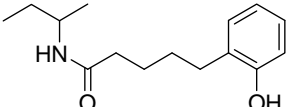
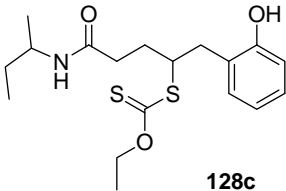


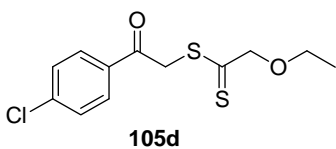
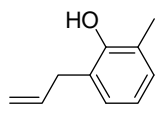
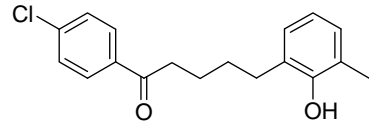
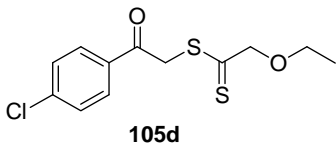
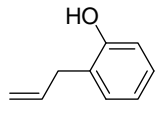
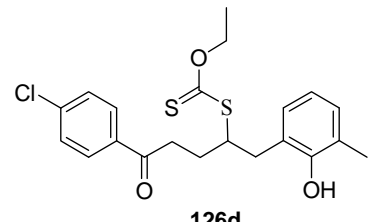
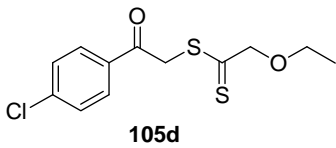
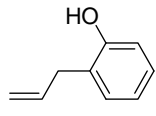
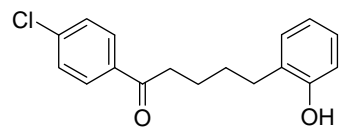
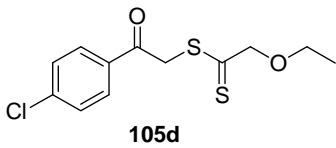
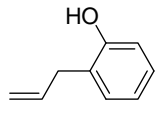
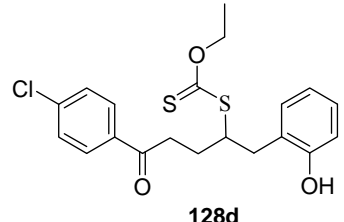
Figura 8. Otras olefinas fenólicas utilizadas.

Para estas reacciones se usaron la metodología y condiciones ya mencionadas: Una relación estequiométrica de xantato primario-olefina fenólica 1:2 y empleando 1,2-dicloroetano como disolvente. El DLP se adicionó lentamente en una solución con una bomba de inyección.

Tabla 7. Xantatos de adición.

Xantato primario	Olefina fenólica	Productos	Rendimiento
		 125a	17%
		 126a	30%
Rendimiento total			47%
		 127a	20%
		 128a	48%
Rendimiento Total			68%
		 125b	5%
		 126b	20%
Rendimiento total			25%

Xantato primario	Olefina fenólica	Productos	Rendimiento
			20%
			35%
Rendimiento Total			55%
			13%
			31%
Rendimiento Total			44%
			17%
			48%
Rendimiento Total			65%

Xantato primario	Olefina fenólica	Productos	Rendimiento
		 125d	No aislado
		 126d	47%
Rendimiento Total			47%
		 127d	12%
		 128d	50%
Rendimiento Total			62%

Los rendimientos totales –suma del xantato de adición y el producto reducido- obtenidos con estos fenoles, son menores a los obtenidos con el 4-alil-1,2-dimetoxibenceno **114a**. Esto podría indicar cierto grado de inhibición de la reacción, por la presencia del fenol. Así mismo, la presencia del grupo metilo en el 2-alil-6-metilfenol **114c** de alguna manera favorece la transferencia del hidrógeno, inhibiendo la reacción. Esto se ve reflejado en los bajos rendimientos observados con esta olefina comparados con los obtenidos con **114b** (Tabla 8).

Tabla 8. Rendimientos totales de reacción.

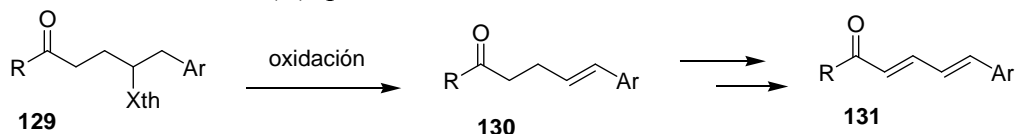
Xantato primario de	Olefina		
	114a	114b	114c
<i>Piperidina</i>	84%	68%	47%
<i>Pirrolidina</i>	61%	55%	25%
<i>Sec-butilamina</i>	45%	65%	44%
<i>4-cloroacetofenona</i>	60%	62%	47%

Los datos espectroscópicos de los compuestos **125-128** se encuentran detallados en la parte experimental de la tesis. Sin embargo, se hace mención de las características principales típicas de estos compuestos:

Para los compuestos **125** y **126** en el espectro de RMN-¹H se observan las señales correspondientes al protón fenólico como una señal simple ancha alrededor de 5 ppm y la del metilo del anillo aromático en 2.2 ppm.

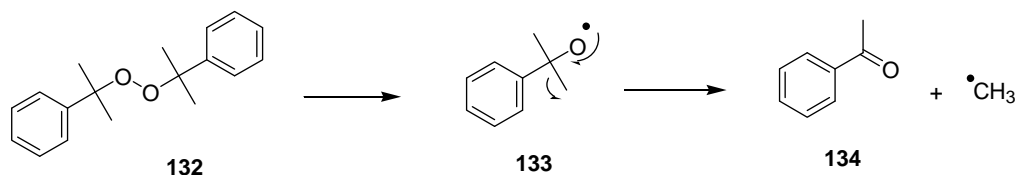
OXIDACIÓN DEL XANTATO DE ADICIÓN

Una vez obtenido el xantato de adición, el siguiente objetivo fue reemplazar al grupo xantato con una doble ligadura acercándonos más al análogo de la piperina. La segunda oxidación sería relativamente fácil ya que el dieno que se obtiene está completamente conjugado, Esquema 37. Cabe mencionar que el presente estudio consideró únicamente la obtención de la primera doble ligadura. Para obtenerla se planteó llevar a cabo la eliminación del xantato por vía radicalica, en presencia de una sal de cobre (II) que oxidará al radical a un carbocatión.



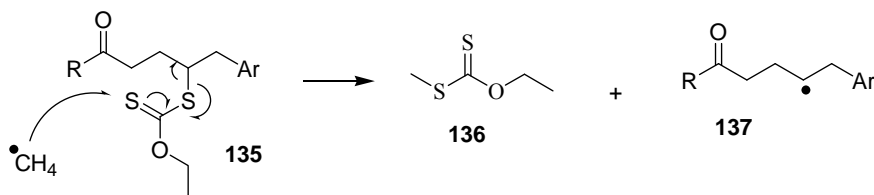
Esquema 37. Planteamiento general de la reacción de oxidación.

Para esta transformación se propuso una nueva reacción radical-oxidativa mediada por una sal de cobre (II) y peróxido de dicumilo. El paso de iniciación, al igual que en la reacción de adición, es la ruptura homolítica del peróxido **132** inducida térmicamente, generando dos radicales alcoxilo **133**. El radical centrado en oxígeno **133** promueve una β -fragmentación produciendo acetofenona **134** y liberando un radical metilo [42] (Esquema 38).



Esquema 38. Termólisis del peróxido de dicumilo.

El radical metilo, altamente reactivo atacará al azufre del tiocarbonilo del xantato de adición **135**. Esta reacción genera un radical secundario **137** más estable que el radical metilo (proceso favorecido termodinámicamente), (Esquema 39).

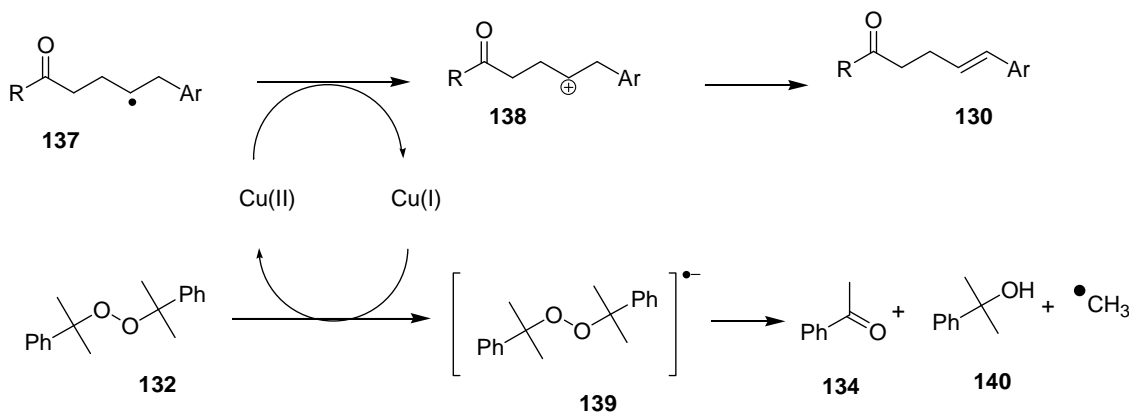


Esquema 39. Formación del un radical secundario a partir del radical metilo y el xantato de adición.

Se espera que el radical secundario **137** sea oxidado a un catión secundario **138** gracias a la mediación del cobre (II) que a su vez será reducido a cobre (I). Una vez formado el catión secundario, sólo es necesario eliminar un protón para formar la doble ligadura **130**. Por estabilidad se espera que se forme la doble ligadura conjugada al anillo aromático.

El cobre podría ser adicionado catalíticamente, ya que regresará a su estado de oxidación inicial (II) mediante la reducción del peróxido de dicumilo **132** que recibe un electrón del cobre

formando un radical anión **139**, que rápidamente se descompone para generar un alcoxilato (2-fenil-2-propanolato) y un radical centrado en oxígeno. Este último seguirá la ruta de descomposición ya descrita, liberando un radical metilo para formar acetofenona **134** manteniendo de esta forma el ciclo de propagación activo (Esquema 40). El 2-fenilpropanolato es probablemente la especie receptora del protón donado por el catión secundario.



Esquema 40. Mecanismo de reacción radical-oxidativo mediado por Cu (II).

Método 1:

Los primeros experimentos de oxidación se llevaron a cabo utilizando el ya mencionado peróxido de dicumilo y diacetato de cobre, el cual tiene una solubilidad muy baja en disolventes orgánicos. Sin embargo, el producto esperado se formó sólo con bajos rendimientos (Tabla 9). Las condiciones utilizadas son las siguientes.

Disolvente: Clorobenceno
 Condiciones de reacción: Temperatura de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte
 Relación estequiométrica: Xantato de adición (1eq.), Acetato de cobre (II) (0.3eq) y Peróxido de dicumilo (2eq.)
 Tiempo de reacción: 7 horas

Se utilizó clorobenceno porque este disolvente tiene un punto de ebullición (132 °C), adecuado para inducir la fragmentación del peróxido de dicumilo.

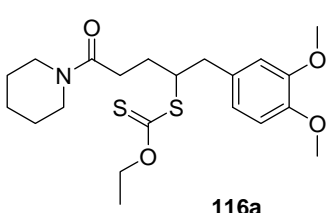
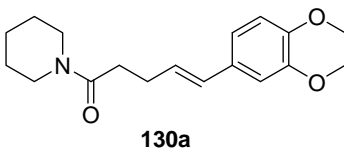
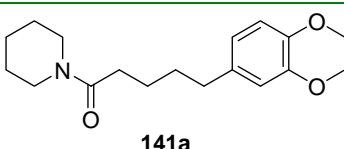
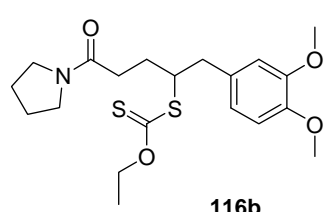
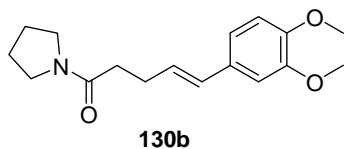
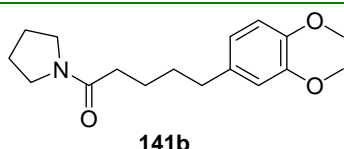
Método 2:

Buscando aumentar la solubilidad de la sal de cobre y suponiendo que los bajos rendimientos observados pudieran ser debidos a esto, se decidió probar con una sal más soluble. De esta forma se modificó la metodología cambiando el diacetato de cobre, por hexanoato de cobre (II). Con estas condiciones se obtuvo al alqueno con mejores rendimientos (Tabla 9), las condiciones fueron las siguientes.

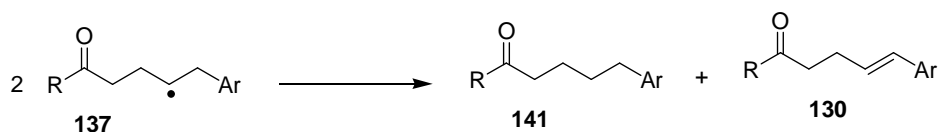
Disolvente: Clorobenceno
 Condiciones de reacción: Temperatura de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte
 Relación estequiométrica: Xantato de adición (1eq.), Hexanoato de cobre (II) (0.3eq) y Peróxido de dicumilo (2eq.)
 Tiempo de reacción: 7 horas

El producto de oxidación derivado de la piperidina **130a** se aisló con un buen rendimiento una vez que se modificó la metodología (método 2), de igual forma se logró producir el alqueno derivado de la pirrolidina **130b**, aunque en rendimientos más bajos.

Tabla 9. Formación del alqueno y el producto reducido.

Xantato de adición	Productos	Método 1	Método 2
 <p>116a</p>	 <p>130a</p>	15%	63%
	 <p>141a</p>	44%	18%
 <p>116b</p>	 <p>130b</p>	5%	30%
	 <p>141b</p>	-	31%

Es interesante notar que uno de los principales subproductos de la reacción de oxidación es el producto reducido **141**. Es posible que este producto sea el resultado de una reacción de desproporción en la que el radical una vez formado reacciona con otro radical para formar el alqueno **130** y el producto reducido **141**, (Esquema 41). Sin embargo, esta hipótesis sola no explica los resultados obtenidos, tomando en cuenta que tanto el producto oxidado como el reducido se formaron en proporciones diferentes en los derivados de la piperidina. De hecho el rendimiento obtenido de 63% del producto **130a** es mayor al hipotéticamente esperado (50%) de la reacción de desproporción en el Esquema 41.



Esquema 41. Reacción de desproporción del radicalica

Por otro lado, en todas las reacciones de oxidación se aisló un equivalente de acetofenona, lo cual refleja una fragmentación eficiente del peróxido. Adicionalmente, se aisló el 2-fenil-2-propanol **140** (Esquema 40) que en principio se forma por la reducción del peróxido (~0.5-0.7 equivalentes). Este hecho también refuerza la participación del peróxido en la oxidación del radical.

Es probable que la pirrolidinamida sea menos estable a las temperaturas de reacción y parte del xantato sufra un proceso de descomposición térmica.

Las oxidaciones de los xantatos derivados de la *sec*-butilamida y de la *p*-cloroacetofenona probaron ser ineficientes para generar el producto oxidado. Sin embargo, se aislaron mayoritariamente los dos productos que se presentan en la Tabla 10 y 11.

Durante la oxidación del xantato derivado de la *sec*-butilamida se obtuvo el compuesto reducido y el compuesto oxidado **130c** no se identificó satisfactoriamente.

Tabla 10. Formación del alqueno y el producto reducido.

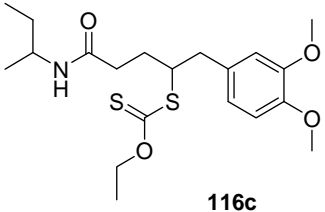
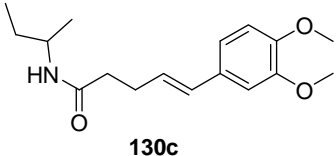
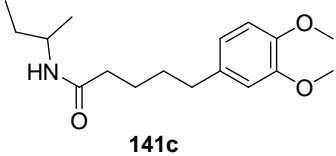
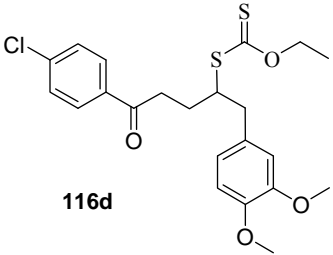
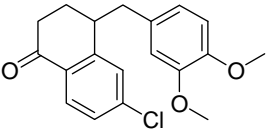
Xantato de adición	Productos	Método 2
	 130c	-
	 141c	34%

Tabla 11. Formación del compuesto ciclado.

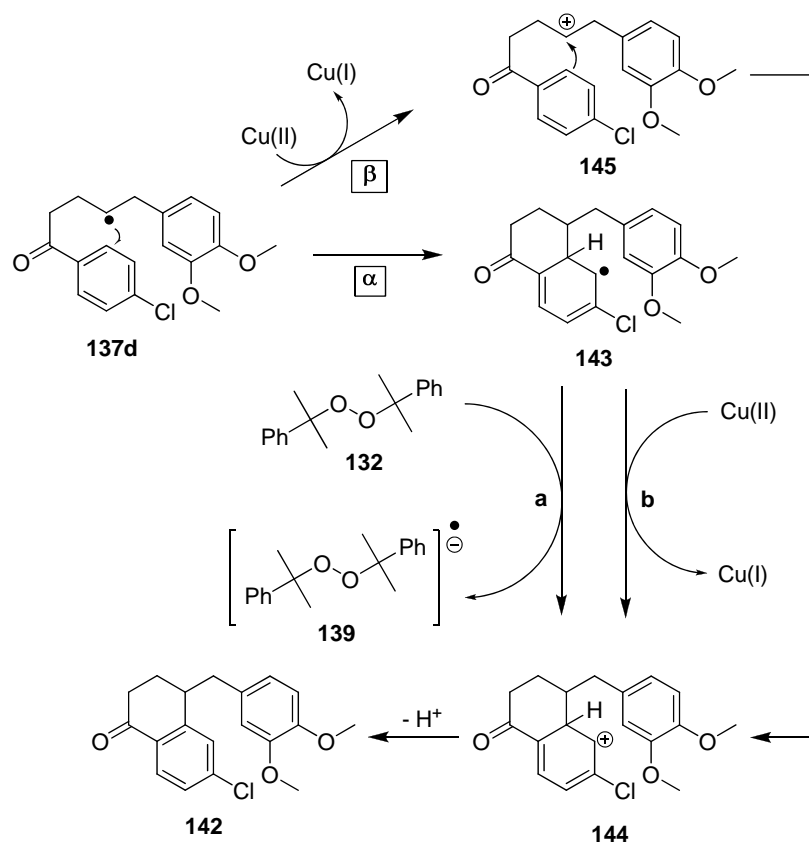
Xantato de adición	Productos	Método 2
	 142	65%

El xantato derivado de la *p*-cloroacetofenona generó como producto principal el compuesto ciclado **142**. Hay dos posible mecanismos que pueden explicar este resultado:

- 1) *Adición radicalica aromática*, [Ruta α , Esquema 42], en este mecanismo el radical no es oxidado o al menos no eficientemente por el hexanoato de cobre (II); por lo que el radical se adiciona al sistema aromático directamente. Este mecanismo es más probable ya que el radical es nucleofílico favoreciendo la ciclación dada la presencia de los grupos electroattractores sobre el sistema aromático. Una vez que el radical secundario se forma, éste se adiciona sobre el anillo aromático generando un nuevo radical conjugado **143**. La rearomatización para generar el compuesto **142**, se lleva a cabo por acción del Cu(II) o a través de otra molécula de peróxido. En ambos casos se genera un catión **144** que por pérdida de un protón dará lugar a la formación del producto aislado **142**. En principio, un

mecanismo similar de oxidación para regenerar la aromaticidad se espera que ocurra para la formación del subproducto **118a**, encontrado anteriormente (Esquema 34).

- 2) *Adición electrofílica aromática* [Ruta β , Esquema 42], en la que el catión **145**, formado por la oxidación del radical **137b** con el Cu II, se adiciona al sistema aromático y forma el intermediario cationico **144**, a través de un mecanismo clásico de una reacción electrofílica aromática clásica. Sin embargo, el anillo aromático se encuentra doblemente desactivado por la presencia del carbonilo y del halógeno lo cual haría esta etapa muy poco probable.



Esquema 42. Adición radicalica aromática.

CONCLUSIONES

La metodología propuesta, adición-oxidación radicalica, aunque todavía sin optimizar, nos ha permitido sintetizar compuestos análogos a la piperina en cuatro pasos de reacción, partiendo de la piperidina. La metodología es versátil pues permite la adición de cualquier amida, con un ditiocarbonato en posición adyacente al grupo carbonilo, a un doble enlace arilalílico.

Las adiciones radicalicas utilizando xantatos sobre alilbencenos transcurrieron con rendimientos de buenos a moderados. La adición es regioselectiva y normalmente se obtiene un solo producto. Es posible optimizar la reacción de adición aún más si se encuentran las condiciones ideales en las que el iniciador se adicione en cantidades verdaderamente catalíticas.

La adición del radical α -carbonilo ocurrió incluso en olefinas fenólicas, con rendimientos moderados, obteniéndose ambos productos: el xantato de adición y el producto reducido. Este proceso es relativamente inusual, pues los fenoles se utilizan normalmente como inhibidores de reacciones radicalicas, debido a la prontitud con la que donan átomos de hidrógeno, lo que propicia la formación del producto reducido, en donde la transferencia de un átomo de hidrógeno compite con la transferencia del xantato.

La proporción entre la concentración del xantato y el alqueno juega un papel importante en la eficiencia de la reacción, pues un exceso de la olefina puede generar subproductos, interesantes estructuralmente, pero finalmente no deseados. Un ejemplo es el producto de una doble adición con la subsecuente adición del radical sobre el sistema aromático.

El segundo paso de la metodología propuesta permanece como un reto, y en su estado actual todavía necesita ser optimizado. La oxidación transcurrió con bajos rendimientos y en algunos casos no se logró observar el producto oxidado. Es posible que la presencia del cobre haya provocado no sólo la descomposición del peróxido, sino también la del radical análogo a la piperina. Es probable también que el radical en lugar de seguir el mecanismo propuesto haya sufrido una desproporción generando parte del alqueno que se aisló y el producto reducido. Por otro lado, el estireno deseado pudo haber polimerizado en las condiciones radicalicas, lo cual resultaría en los bajos rendimientos observados. Por último la disolución del hexanoato de cobre (II) no es muy buena en el clorobenceno, lo cual podría ser otra causa de los bajos rendimientos.

DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Las reacciones de adición, así como las oxidaciones posteriormente descritas, se realizaron bajo atmósfera inerte (N_2 o Ar). Los disolventes empleados en la preparación de materias primas: diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano (DCE) y acetonitrilo (MeCN) se secaron con hidruro de calcio y se usaron recién destilados a presión atmosférica. El hexano y el acetato de etilo (AcOEt), usados para las cromatografías en columna, se purificaron mediante destilación fraccionada a presión atmosférica. El clorobenceno, la piridina y la trietilamina, obtenidos comercialmente, se usaron directamente sin purificación previa. Las aminas piperidina, pirrolidina y *sec*-butilamina se purificaron mediante destilación fraccionada a presión atmosférica con corriente de argón.

Todas las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄) y como reveladores, radiación ultravioleta, proveniente de una lámpara UV mineral light, y ácido fosfomolibdico. La purificación de los productos de reacción se realizó usando cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (0.040-0.063mm, malla 230-340 ASTM) y como fase móvil los disolventes indicados para cada compuesto.

Los espectros de RMN 1H y ^{13}C (200MHz para 1H y 50MHz para ^{13}C) se obtuvieron en un equipo Varian Gemini FT 200A, usando cloroformo deuterado ($CDCl_3$) como disolvente y trimetilsilano (TMS) como referencia interna, adicionalmente se obtuvieron espectros de RMN 1H y ^{13}C (300MHz y 75MHz, respectivamente) usando un equipo Eclipse 300MHz Jeol (E) empleando $CDCl_3$ como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) están reportados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

Término	Tipo de señal	Término	Tipo de señal
s	simple	dd	doble de doble
sa	simple ancha	ddd	doble de doble de doble
d	Doble	dddd	doble de doble de doble de doble
t	Triple	dt	doble de triple
c	Cuádruple	ddt	doble de doble de triple
q	Quíntuple	dtd	doble de triple de doble
m	Múltiple		

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750, empleando las técnicas de disolución en cloroformo ($CHCl_3$) en celdas de NaCl o con la técnica de película y pastilla de KBr. Las bandas están reportadas en unidades de cm^{-1} .

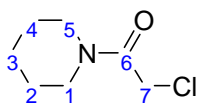
Los espectros de masas (EM) fueron determinados usando un espectrómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV y por la técnica de FAB⁺ usando un espectrómetro JMS-SX102A para las muestras de alta resolución. Los puntos de fusión fueron determinados empleando un aparato Fisher Johns y no están corregidos.

PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA PREPARACIÓN DE α -HALOAMIDAS Ó α -HALOÉSTER

En un matraz redondo de fondo plano de 100 ml equipado con agitación magnética y embudo de adición de 50 ml, se diluyeron aproximadamente 30 mmol (1 eq. de reacción) de cloruro de cloroacetilo en 25 ml de DCM anhidro, posteriormente se llevó a 0 °C con un baño de hielo. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de la amina correspondiente (30 mmol, 1eq. de reacción) y piridina (30 mmol, 1 eq. de reacción) en 25 ml de DCM anhidro. Una vez que terminó la adición la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de este tiempo, la reacción se lavó tres veces con agua destilada (50 ml). Posteriormente la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el DCM se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de cromatografía corta (percolación). Los residuos acuosos se neutralizaron con NaHCO₃ hasta pH neutro.

2-Cloro-1-(piperidin-1-il)etanona (103a).

Se utilizaron 2.836g de piperidina (33.3 mmol) como amina. El producto se purificó empleando un sistema de disolventes: 90% hexano, 10% AcOEt, obteniendo 5.221g de un aceite amarillo (97% de rendimiento).



PM: 161.63 g/mol

FM: C₇H₁₂ClNO

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 4.08 (s, 2H, H7), 3.60-3.40 (m, 4H, H5 y H1), 1.65 (sa, 6H, H2, H3 y H4).

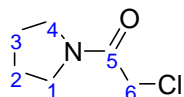
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 164.76 (C6), 47.35 (C1), 43.23 (C5), 41.11 (C7), 26.23 (C2), 25.29 (C4), 24.20 (C3).

EM (FAB⁺) *m/z* (%): 162 M⁺ (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{\max}): 1652.

2-Cloro-1-(pirrolidin-1-il)etanona (103b).

Para esta amida se emplearon 2.503g de pirrolidina (35.2 mmol). El producto se purificó con un sistema de disolventes de composición: 80% hexano, 20% AcOEt obteniendo 4.156g de producto, como un aceite amarillo. El rendimiento calculado es del 80%.



PM 147.6 g/mol

FM C₆H₁₀ClNO

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 4.03 (s, 2H, H6), 3.53 (t, J_{4,3}=6 Hz, 2H, H4), 3.51 (t, J_{1,2}=6 Hz, 2H, H1), 2.00 (q, J_{3,4}=J_{3,2}=6 Hz, 2H, H3) 1.91 (q, J_{2,3}=J_{2,1}=6 Hz, 2H, H2).

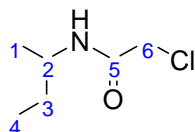
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 134.78 (C5), 46.58, 46.33, 42, 26.08, 24.12

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 147 M⁺ (28.12), 98 [M⁺-CH₂Cl⁺] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 1646.

N-sec-Butil-2-cloro-acetamida (103c).

Para sintetizar esta amida, se utilizaron 4.871g, de la N-sec-butilamina (66.6 mmol, 2eq. de reacción) como materia prima, sin añadir piridina y 3.765g de cloruro de ácido (33.3 mmol, 1eq. de reacción). El crudo de reacción se purificó con un sistema de disolventes de composición 50% hexano, 50% AcOEt; obteniéndose 4.070g de producto en forma de aceite amarillo, el rendimiento calculado es del 82%.



PM 149.62 g/mol

FM C₆H₁₂ClNO

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 6.33 (s, 1H, NH), 4.04 (s, 2H, H6), 3.94 (m, J_{2,NH}=8.4 Hz, J_{2,1}=J_{2,3}=6.6 Hz, 1H, H2), 1.52 (q, J_{3,2}=J_{3,4}=7 Hz, 2H, H3), 1.17 (d, J_{1,2}=6.6 Hz, 3H, H1), 0.92 (t, J_{4,3}= 7.2 Hz, 3H, H4).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 165 (C5), 47.2 (C2), 42.7 (C6), 29.4 (C3), 20.2 (C1), 10.2 (C4).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 149 M⁺ (2.5), 120 [M⁺ - CH₂CH₃] (100).

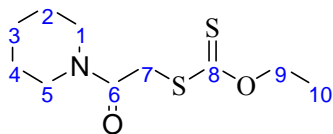
IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3415, 1665, 1535.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE LOS DITIOCARBONATOS PRIMARIOS

En un matraz redondo de 100 ml fondo plano, provisto con agitación magnética, se colocaron aproximadamente 25 mmol (1eq. de reacción) de la amida o acetofenona α -halogenada, en 50 ml de MeCN recién destilado. A esta disolución se le adicionaron 30 mmol de *O*-etilxantato de potasio (1.2 eq. de reacción) y se dejó en agitación por cuatro horas a temperatura ambiente. En todos los casos se observó la precipitación del halogenuro de potasio correspondiente. Una vez transcurrido el tiempo, el MeCN fue retirado mediante presión reducida. El producto se extrajo con DCM (50ml) y se lavó con agua destilada (3 x 50 ml). Finalmente, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el producto se purificó mediante cromatografía en columna flash, con los disolventes especificados para cada compuesto.

Ditiocarbonato de *O*-etilo-S-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etilo) (105a).

Se utilizaron 3.992 g de la α -cloroamida **103a** (24.7 mmol, 1eq. de reacción) como materia prima y 4.751 g del *O*-etilxantato de potasio (29.6 mmol, 1.2eq de reacción). El producto se purificó con un sistema de disolventes 80% hexano, 20% AcOEt. Se obtuvieron 5.010g de producto como un sólido amarillo, el rendimiento de la reacción calculado es del 82%.



PF 40.4 – 42.0°C

PM 247.38 g/mol

FM C₁₀H₁₇NO₂S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 4.65 (c, J_{9,10}=6.9 Hz, 2H, H9), 4.12 (s, 2H, H7), 3.53 (s, 4H, H1 y H5), 1.70 - 1.50 (m, 6H, H2, H3, H4), 1.42 (t, J_{10,9}=6.9 Hz, 3H, H10).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 214.0 (C8), 164.7 (C6), 70.4 (C9), 47.3 (C1), 43.4 (C5), 39.7 (C7), 26.4 (C2), 25.5 (C4), 24.4 (C3), 13.8 (C10).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 247 M⁺ (71), 126 [M⁺-121] (100).

HRMS FAB⁺

C₁₀ H₁₈ N₁ O₂ S₂

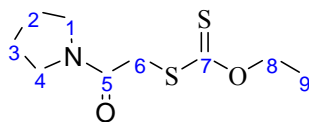
m/z observado 248.0779

m/z estimado 248.0779

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{\max}) 1635, 1208, 1052.

Ditiocarbonato de *O*-etilo *S*-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etilo) (105b).

Se utilizaron 4.000g de la α -cloroamida **103b** como materia prima (27.1 mmol, 1 eq. de reacción) y 5.213 g del *O*-etilxantato de potasio (32.5 mmol, 1.2 eq. de reacción). El producto se purificó usando un sistema de disolventes con composición 50% hexano, 50% AcOEt. Se obtuvieron 4.698 g de un sólido cristalino amarillo pálido. El rendimiento calculado es del 74%.



PF 55.4 -57.0°C

PM 233.35 g/mol

FM C₉H₁₅NO₂S₂

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ : 4.65 (c, $J_{8,9}=7.4$ Hz, 2H, H8), 4.03 (s, 2H, H6), 3.59 (t, $J_{4,3}=6.7$ Hz, 2H, H4), 3.50 (t, $J_{1,2}=6.7$ Hz, 2H, H1), 2.01 (q, $J_{2,1}=J_{2,3}=6.7$ Hz, 2H, H2), 1.89 (q, $J_{3,2}=J_{3,4}=6.7$ Hz, 2H, H3), 1.42 (t, $J_{9,8}=7.4$ Hz, 3H, H9).

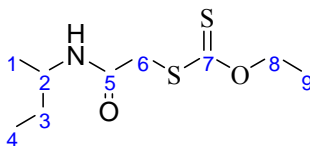
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 213.9 (C7), 164.8 (C5), 70.4 (C8), 46.9 (C4), 46.3 (C1), 39.9 (C6), 26.1 (C2), 24.3 (C3), 13.7 (C9).

EM (IE, 70ev) m/z (%) 233 M⁺ (9.4), 112 [M⁺-121] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 1638, 1442, 1220, 1053.

Ditiocarbonato de *O*-etilo *S*-[2-(*sec*-butilamino)-2-oxoetilo] (105c).

Se utilizaron 3.800 g de la α -cloroamida **103c** como materia prima (25.4 mmol, 1eq. de reacción) y 4.886 g del *O*-etilxantato de potasio (30.5 mmol, 1.2eq. de reacción). El producto se purificó con un sistema de disolventes de composición 50% hexano, 50% AcOEt. Se obtuvieron 5.971 g de un sólido amarillo pálido, el rendimiento calculado es del 94%.



PF 62.5-63.5 °C

PM 235.07 g/mol

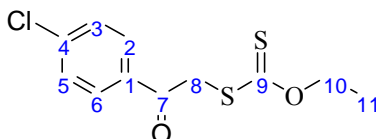
FM C₉H₁₇NO₂S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 6.11 (s, 1H, NH), 4.67 (c, $J_{8,9}=7.2$ Hz, 2H, H8), 3.90 (m, $J_{2,NH}=8.4$ Hz, $J_{2,1}=J_{2,3}=6.8$ Hz, 1H, H2), 3.82 (s, 2H, H6), 1.45 (q, $J_{3,2}=J_{3,4}=7.4$ Hz, 2H, H3), 1.44 (t, $J_{9,8}=7.2$ Hz, 3H, H9), 1.11 (d, $J_{1,2}=6.6$ Hz, 3H, H1), 0.88 (t, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 3H, H4).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl ₃)	δ: 214.1 (C7), 166.2 (C5), 71.0 (C8), 47.2 (C2), 39.3 (C6), 29.5 (C3), 20.2 (C1), 13.7 (C9), 10.2 (C4).
EM (IE, 70ev) <i>m/z</i> (%)	235 M ⁺ (88), 29 [·CH ₂ CH ₃] (100).
IR (CHCl ₃ , cm ⁻¹ , ν _{max})	3399, 1666, 1521, 1250, 1049.

Ditiocarbonato de *O*-etilo-*S*-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetilo] (105d).

Se utilizaron 4.000 g del 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona **106** como materia prima (17.1 mmol, 1eq. de reacción) y 3.295 g del *O*-etilxantato de potasio (20.5 mmol, 1.2eq de reacción). El crudo de la reacción se purificó a través de una cromatografía en columna, empleando un sistema de disolventes de composición 90% hexano, 10% AcOEt; se obtuvieron 4.095 g de un sólido cristalino blanco con un rendimiento calculado del 87%.



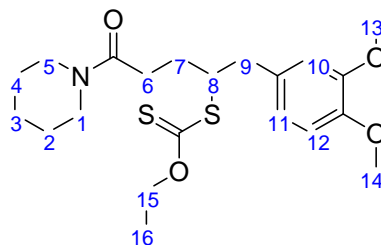
PF	64.0-70.0°C
PM	274.79 g/mol
FM	C ₁₁ H ₁₁ ClO ₂ S ₂
RMN ¹H (300MHz, CDCl ₃)	δ: 7.97 (d, J _{6,5} =8.7 Hz, 2H, H6 y H2), 7.48 (d, J _{6,5} =8.7 Hz, 2H, H3 y H5), 4.64 (c, J _{10,11} =7.1 Hz, 2H, H10), 4.63 (s, 2H, H8), 1.40 (t, J _{11,10} =7.1 Hz, 3H, H11).
RMN ¹³C (75MHz, CDCl ₃)	δ: 213.1 (C9), 191.3 (C7), 140.3 (C4), 134.1 (C1), 129.9 (2C, H2 y H6), 129.2 (2C, H3 y H5), 70.9 (C10), 43.4 (C8), 13.7 (C11).
EM (IE, 70ev) <i>m/z</i> (%)	274 M ⁺ (56), 139 [M ⁺ -135] (100).
HRMS FAB⁺	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₁ O ₂ S ₂ <i>m/z</i> observado: 274.9956 <i>m/z</i> estimado: 274.9967
IR (CHCl ₃ , cm ⁻¹ , ν _{max})	1689, 1284, 1048.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA ADICIÓN DE LOS DITIOCARBONATOS PRIMARIOS A LAS OLEFINAS ALÍLICAS

En un matraz de bola de 10 mL con dos bocas, provisto con agitación magnética, refrigerante y atmósfera inerte (N₂ o Ar), se colocaron aproximadamente 1 mmol del xantato primario (1eq. de reacción) y 2 mmol de la olefina alílica (2 eq. de reacción) disueltos en 5 mL de DCE recién destilado. La reacción se llevó a reflujo y posteriormente se adicionó 1 mmol (1eq. de reacción) de peróxido de dilaurilo (DLP) disuelto en DCE (0.2M), empleando una bomba de adición, durante un periodo de 15 horas. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez terminada la adición del DLP, la reacción se continuó por dos horas más. El DCE se retiró con presión reducida y el crudo se purificó mediante una cromatografía en columna flash.

Ditiocarbonato de O-etilo-S-[1-(3,4-dimetoxibenzil)-4-oxo-4-piperidin-1-il-butilo] (116a).

Se utilizaron 265 mg del xantato **105a** (1.1 mmol, 1eq. de reacción) y 382 mg de la olefina **114a** (2.1 mmol, 2 eq. de reacción) como materias primas. Este compuesto se aisló usando como fase móvil un sistema de disolventes cuya composición cambió gradualmente desde 100% Hexano hasta 100% AcOEt, obteniéndose 383 mg de un aceite amarillo, calculándose un rendimiento de reacción del 84%.



PM 425.61 g/mol

FM C₂₁H₃₁NO₄S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 6.82 (d, J_{11,12}=10.2 Hz, 2H, H-11 y H-12), 6.79 (s, 1H, H-10), 4.62 (c, J_{15,16}=7.1 Hz, 2H, H-15), 3.96 (dddd, J_{8,7}=9.9 Hz, J_{8,9}=8.1 Hz, J_{8,9}=6 Hz, J_{8,7}=3.9 Hz, 1H, H-8), 3.88 (s, 3H, H-14), 3.85 (s, 3H, H-13), 3.55-3.45 (m, 2H, H-5), 3.35-3.28 (m, 2H, H-1), 3.10 (dd, J_{9,9}=14.1 Hz, J_{9,8}=6 Hz, 1H, H-9), 2.84 (dd, J_{9,9}=14.1 Hz, J_{9,8}=8.1 Hz, 1H, H-9'), 2.51 (ddd, J_{6,6}=15.7 Hz, J_{6,7}=10.2 Hz, J_{6,7}=5.1 Hz, 1H, H-6), 2.36 (ddd, J_{6,6}=15.7 Hz, J_{6,7}=9.9 Hz, J_{6,7}=6, 1 Hz, H, H-6), 2.15 (dddd, J_{7,7}=14.7 Hz, J_{7,6}=10.2 Hz, J_{7,6}=6 Hz, J_{7,8}=3.9 Hz, 1H, H-7), 1.83 (dddd, J_{7,7}=14.7 Hz, J_{7,8}=J_{7,6}=9.9 Hz, J_{7,6}=5.1 Hz, 1H, H-7'), 1.65-1.55 (m, 2H, H-2 y H-3), 1.55-1.45 (m, 4H, H-2', H-3', H-4 y H-4'), 1.41 (t, J_{16,15}=7.1 Hz, 3H, H-16).

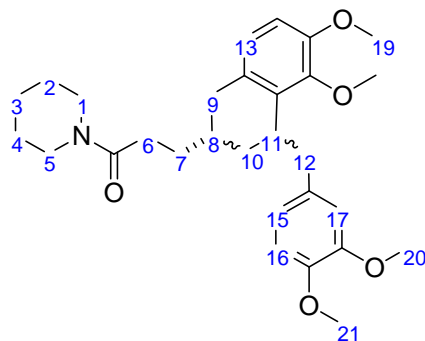
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 214.4, 170.2, 148.9, 147.9, 131.0, 121.5, 112.6, 111.2, 69.8, 55.9 (2C), 52.4, 46.5, 42.6, 41.1, 30.8, 28.3, 26.4, 25.5, 24.5, 13.8.

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 425 M⁺ (0.6), 304 [M⁺-S(CS)OCH₂CH₃] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 1639, 1261, 1217, 1048.

1-(3-[4-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]propanoil) piperidina (118a).

La obtención de este compuesto se logró partiendo de 243 mg del xantato **105a** (0.9 mmol, 1eq. de reacción) y un exceso de olefina **114a**: 526 mg (2.9 mmol, 3eq. de reacción) como materias primas. Se aislaron 46 mg de la mezcla de diastéromeros y 191 mg del producto **116a** ya descrito con un rendimiento calculado del 10% y del 46% respectivamente.



PM 481.63 g/mol

FM C₂₉H₃₉NO₅

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: [6.83 (d, J=7.9 Hz), 6.79 (s), 6.72 (tt, J=8.2 Hz, J=1.7 Hz), 6.57 (d, J=2.94 Hz), 6.50 (s), 6.44 (s), 5H, H-13 – H-17], [3.90 (s), 3.89 (s), 3.88 (s), 3.869 (s), 3.867 (s), 3.86 (s), 3.85 (s), 3.846 (s), 3.84 (s), 3.83 (s), 3.81 (s), 3.80 (s), 12H, H-18 – H-21], 3.62-3.26 (m, 4H, H-1 y H-5), 3.26 – 2.62 (m, 5H, H-9, H-11 y H-12), 2.58 (t, J_{6,7}=8.5 Hz, 2H, H-6), 2.5 - 1.74 (m, 5H, H-7, H-8, H-10), 1.74 - 1.40 (m, 6H, H2, H3, H4).

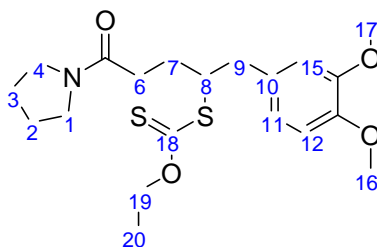
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 173.5, 149.0, 148.7, 147.5, 147.3, 135.1, 131.1, 129.4, 121.2, 112.2, 111.7, 111.2, 110.4, 55.9 (2C), 55.8 (2C), 46.5, 43.3, 42.9, 39.5, 36.7, 35.7, 34.2, 29.6, 28.8, 26.0 (2C), 24.4.

EM (FAB⁺) *m/z* (%) 482 M⁺ (9.2), 55 [C₄H₇] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 1637, 1514, 1447.

Ditiocarbonato de O-etilo-S-[1-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butilo] (116b).

Se utilizaron 288 mg del xantato **105b** (1.2 mmol, 1eq. de reacción) y 438 mg de la olefina **114a** (2.5 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. Para purificar este compuesto se empleó un sistema de disolventes cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano hasta 20% hexano, 80% AcOEt, obteniéndose 309 mg de un aceite amarillo, calculándose un rendimiento del 61%.



PM 411.57 g/mol

FM C₂₀H₂₉NO₄S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 6.82 (d, J_{11,12}=9.4 Hz, 2H, H-11 y H-12), 6.80 (s, 1H, H-15), 4.61 (c, J_{19,20}=7.2 Hz, 2H, H-19), 3.97 (dddd, J₈ =10.1 Hz, J_{8,9}=8.1 Hz, J_{8,9}=6.3 Hz, J₈=3.9 Hz, 1H, H-8), 3.89 (s, 3H, H-17), 3.86 (s, 3H, H-16), 3.43 (t, J_{4,3}=6.6 Hz, 2H, H-4), 3.34 (t, J_{1,2}=6.6 Hz, 2H, H-1), 3.09 (dd, J_{9,9'}=13.9 Hz, J_{9,8}=6.3 Hz, 1H, H-9), 2.85 (dd, J_{9',9}=13.9 Hz, J_{9',8}=8.1 Hz, 1H, H-9'), 2.46 (ddd, J_{6,6'}=15.6 Hz, J_{6,7}=9.6 Hz, J_{6,7}=5.1 Hz, 1H, H-6), 2.32 (ddd, J_{6',6}=15.6 Hz, J_{6',7}=9.6 Hz, J_{6',7}=6.3 Hz, 1H, H-6'), 2.19 (dddd, J_{7,7'}=14.4 Hz, J_{7,6}=9.9 Hz, J_{7,6}=6.3 Hz, J_{7,8}=3.9 Hz, 1H, H-7), 1.96-1.77 (m, 1H, H-7'), 1.92 (q, J_{3,4}=J_{3,2}=6.6 Hz, 2H, H-3), 1.82 (q, J_{2,1}=J_{2,3}=6.6 Hz, 2H, H-2), 1.41 (t, J_{20,19}=7.2 Hz, 3H, H-20).

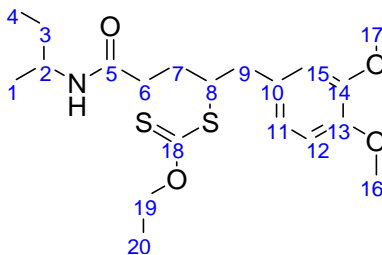
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 214.4 (C18), 170.4 (C5), 148.7 (C14), 147.7 (C13), 131.0 (C10), 121.4 (C11), 112.4 (C15), 111.0 (C12), 69.8 (C19), 55.8 (C16, C17), 52.4 (C8), 46.5 (C4), 45.6 (C1), 41.2 (C9), 32.2 (C6), 27.9 (C7), 26.0 (C3), 24.3 (C2), 13.7 (C20).

EM (FAB⁺) *m/z* (%) 412 M⁺ (28.8), 290 [M⁺-122] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 1639, 1262, 1235, 1216, 1049.

Ditiocarbonato de *O*-etilo-*S*-[4-(*sec*-butilamino)-1-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-butilo] (116c).

Se partió de 215 mg del xantato **105c** (0.9 mmol, 1eq. de reacción) y 326 mg de la olefina **114a** (1.8 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. El producto de esta reacción se aisló usando un sistema de disolventes cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano hasta 40% hexano, 60% AcOEt. Se aislaron 167 mg del compuesto como un aceite amarillo pálido. El rendimiento calculado es del 45%.



PM 413.60 g/mol

FM C₂₀H₃₁NO₄S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 6.80 (d, J_{11,12}=6.7 Hz, 2H, H-11 y H-12), 6.79 (s, 1H, H-15), 5.30 (d, J_{NH,2}=7.0 Hz, 1H, N-H), 4.61 (c, J_{19,20}=7.2 Hz, 2H, H-19), 4.03-3.75 (m, 2H, H-8 y H-2), 3.88 (s, 3H, H-17), 3.85 (s, 3H, H-16), 3.06 (dd, J_{9,9'}=13.9 Hz, J_{9,8}=6.2 Hz, 1H, H-9), 2.85 (dd, J_{9',9}=13.9 Hz, J_{9',8}=7.9 Hz, 1H, H-9'), 2.36 (ddd, J_{6,6'}=14.4 Hz, J_{6,7}=9.1 Hz, J_{6,7'}=4.11 Hz, 1H, H-6), 2.27-2.09 (m, 2H, H-6' y H-7), 1.85 (ddd, J_{7',7}=14.1 Hz, J_{7',8}=9.1 Hz, J_{7',6'}=6.7 Hz, 1H, H-7'), 1.43 (q, J_{3,2}=J_{3,4}=7.1 Hz, 2H, H-3), 1.40 (t, J_{20,19}=7.2 Hz, 3H, H-20), 1.08 (d, J_{1,2}=6.5 Hz, 3H, H-1), 0.87 (t, J_{4,3}=7.2 Hz, 3H, H-4).

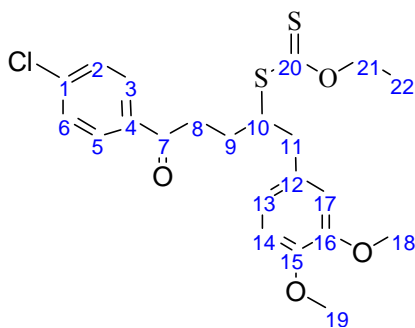
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 214.1 (C18), 171.0 (C5), 148.6 (C14), 147.6 (C13), 130.7 (C10), 121.3 (C11), 112.2 (C15), 110.9 (C12), 69.8 (C19), 55.7 (2C, C17 y C16), 52.1 (C8), 46.4 (C2), 41.0 (C9), 34.0 (C6), 29.5 (C7), 28.6 (C3), 20.3 (C20), 13.6 (C1), 10.3 (C4).

EM (FAB+) *m/z* (%) 414 M⁺ (23), 292 [M⁺-122] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3295, 1666, 1515, 1263, 1235, 1216, 1050.

Ditiocarbonato de *O*-etilo-S-[4-(4-clorofenil)-1-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxobutilo] (116d).

Se utilizaron 153 mg del xantato **105d** (0.5 mmol, 1eq. de reacción) y 198 mg de la olefina **114a** (1.0 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. El producto de reacción se aisló empleando como fase móvil un sistema de disolventes de composición 90% hexano, 10% AcOEt. Se aislaron 151 mg del producto como líquido amarillo con un rendimiento del 60%.



PM 453.02 g/mol

FM C₂₂H₂₅ClO₄S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, J_{3,2}=J_{5,6}=8.6 Hz, 2H, H3 y H5), 7.40 (d, J_{2,3}=J_{6,5}=8.6 Hz, 2H, H2 y H6), 6.67 (d, J_{13,14}=J_{14,13}=13.2 Hz, 2H, H13 y H14), 6.80 (s, 1H, H17), 4.60 (c, J_{21,22}=7.4 Hz, 2H, H21), 4.03 (dddd, J_{10,9}=10.2 Hz, J_{10,11}=8.4 Hz, J_{10,11}=6 Hz, J_{10,9}=4.2 Hz, 1H, H10), 3.89 (s, 3H, H18), 3.86 (s, 3H, H19), 3.14 (dd, J_{11,11'}=14.1 Hz, J_{11,10}=6 Hz, 1H, H11), 3.13 (ddd, J_{8,8'}=14.7 Hz, J_{8,9}=9, J_{8,9'}=5.7 Hz, 1H, H8), 3.04 (ddd, J_{8,8'}=14.7 Hz, J_{8,9'}=8.7 Hz, J_{8,9}=6.3 Hz, 1H, H8'), 2.86 (dd, J_{11',11}=14.1 Hz, J_{11',10}=8.4 Hz, 1H, H11'), 2.26 (dddd, J_{9,9'}=14.7 Hz, J_{9,8}=9 Hz, J_{9,8'}=6.3 Hz, J_{9,10}=4.2 Hz, 1H, H9), 1.93 (dddd, J_{9',9}=14.7 Hz, J_{9',10}=10.2 Hz, J_{9',8'}=8.7 Hz, J_{9',8}=5.7 Hz, 1H, H9'), 1.39 (t, J_{22,21}=7.4 Hz, 3H, H22)

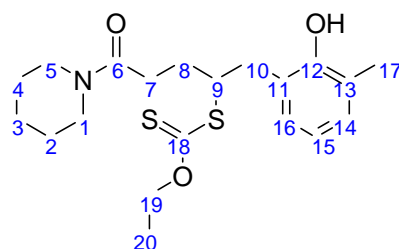
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 214.1 (C20), 197.8 (C7), 148.8 (C16), 147.8 (C17), 139.4 (C1), 134.9 (C4), 130.8 (C12), 129.3 (2C, C2, C6), 128.8 (2C, C3, C5), 121.3 (C13), 112.3 (C17), 111.0 (C14), 70.0 (C21), 55.9 (2C, C18, C19), 52.1 (C10), 41.2 (C11), 36.0 (C8), 27.1 (C9), 13.8 (C22).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 453 M⁺ (0.62), 151 (100), 330 (48.4) [M⁺-122].

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 1686, 1262, 1236, 1050.

Ditiocarbonato de *O*-etilo S-[1-(2-hidroxi-3-metilbencil)-4-oxo-4-piperidin-1-il-butilo] (126a).

Se utilizaron 240 mg del xantato **105a** (1.0 mmol, 1eq. de reacción) y 288 mg de la olefina fenólica **114b** (1.9 mmol, ≈ 2 eq. de reacción) como materias primas. Los productos de esta reacción se aislaron usando como fase móvil un sistema de disolventes hexano/AcOEt, cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano, hasta 100% AcOEt. Se aislaron 115 mg del producto como un líquido rojizo. El rendimiento de la reacción es del 30%.



PM 395.58 g/mol

FM C₂₀H₂₉N₁O₃S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 7.02 (d, J_{14,15}=7.6 Hz, 1H, H14), 6.97 (d, J_{16,15}=7.4 Hz, 1H, H16), 6.74 (t, J_{15,16}=J_{15,14}=7.6 Hz, 1H, H15), 5.65-5.4 (s, 1H, OH), 4.61 (dc, J=10.83 Hz, J_{19,20}=7.3 Hz, 2H, H19), 3.86 (dddd, J_{9,10'}=J_{9,8'}=8.2 Hz, J_{9,10}=J_{9,8}=6.45 Hz, 1H, H9), 3.54 (bs, 2H, H5), 3.34 (bs, 2H, H1), 3.12 (dd, J_{10,10'}=14.4 Hz, J_{10,9}=6.5 Hz, 1H, H10), 3.03 (dd, J_{10',10}=14.4 Hz, J_{10',9}=8.5 Hz, 1H, H10'), 2.58 (ddd, J_{7,7'}=15.2 Hz, J_{7,8}=9 Hz, J_{7,8'}=6.8 Hz, 1H, H7), 2.44 (ddd, J_{7,7'}=15.2 Hz, J_{7,8'}=8.8 Hz, J_{7,8}=5.8 Hz, 1H, H7'), 2.27 (s, 3H, H17), 2.09(ddddd, J_{8,8'}=14.7 Hz, J_{8,7}=9 Hz, J_{8,9}=J_{8,7}=5.8 Hz, 1H, H8), 1.99 (dtd, J_{8',8}=14.7 Hz, J_{8',7'}=J_{8',9}=8.5 Hz, J_{8',7}=6.8 Hz, 1H, H8'), 1.66-1.57(m, 2H, H_{2eq} y H_{3eq}), 1.56-1.45 (m, 4H, H_{2ax}, H_{3ax}, H4), 1.41 (t, J_{20,19}=7.3, 3H, H20)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 215.2 (C18), 170.4 (C6), 153.1 (C12), 129.7 (C16), 129.4 (C14), 125.2 (C11), 123.2 (C13), 119.8 (C15), 70.1 (C19), 50.3 (C9), 46.7 (C1), 42.8 (C5), 35.8 (C10), 30.9 (C7), 28.1 (C8), 26.4 (C4), 25.5 (C2), 24.4 (C3), 16.3 (C17), 13.7 (C20).

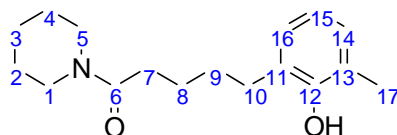
EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 395 M⁺ (15), 274 [M⁺-121] (100).

HRMS FAB⁺ C₂₀, H₃₀, N₁, O₃, S₂
m/z observada: 396.1671
m/z estimada: 396.1667

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{\max}) 3346, 1618, 1467, 1441, 1212, 1049, 754.

2-Metil-6-(5-oxo-5-piperidin-1-ilpentil)fenol (125a).

En la misma reacción se aislaron 42 mg del producto reducido. El rendimiento de la reacción para este producto fue del 17%.



PM 275.39 g/mol

FM C₁₇H₂₅N₁O₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 6.96 (d, J_{14,15}=7.3 Hz, 1H, H15), 6.93 (d, J_{16,15}=7.9 Hz, 1H, H16), 6.73 (t, J_{15,14}=J_{15,16}=7.6 Hz, 1H, H15), 5.25-5.01 (m, 1H, OH), 3.70-3.30 (m, 4H, H1, H5), 2.66 (t, J_{10,9}=7.6 Hz, 2H, H10), 2.48 (t, J_{7,8}=7 Hz, 2H, H7) 2.25 (s, 3H, H17), 1.75-1.59 (m, 6H, H_{3eq}, H_{4eq}, H8 y H9), 1.58-1.46 (m, 4H, H2, H_{3ax}, H_{4ax})

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 171.8 (C6), 152.5 (C12), 128.6 (C14), 127.7 (C16), 127.5 (C11), 124.4 (C13), 119.7 (C15), 46.9 (C5), 42.9 (C1), 32.4 (C7), 29.5 (C10), 29.3 (C9), 26.3 (C8), 25.8 (C2), 24.5 (C4), 24.5 (C3), 16.3 (C17).

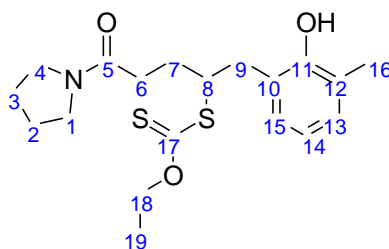
EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 275 M⁺ (100).

HRMS FAB⁺ C₁₇H₂₆N₁O₂
m/z observado: 276.1964
m/z estimado: 276.1964

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3323, 1617, 1467, 1446, 1210, 753.

Ditiocarbonato de *O*-etilo-S-[1-(2-hidroxi-3-metilbencil)-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butilo] (126b).

Se partió de 325 mg del xantato **105b** (1.4 mmol, 1eq. de reacción) y 413 mg de la olefina fenólica **114b** (2.8 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. Los productos de la reacción se aislaron usando como fase móvil un sistema de disolventes, cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano, hasta 100% AcOEt. El producto se aisló como un líquido rojo con un rendimiento del 20% (106 mg).



PM 381.55 g/mol

FM C₁₉H₂₇NO₃S₂

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 7.01 (d, J_{13,14}=8 Hz, 1H, H13), 6.97 (d, J_{15,14}=7.6 Hz, 1H, H15), 6.74 (t, J_{14,13}=J_{14,15}=7.6 Hz, 1H, H14), 5.40-5.00 (bs, 1H, OH), 4.59 (cd, J_{18,19}=7 Hz, J=3.4 Hz, 2H, H18), 3.89 (tt, J_{8,9}=7.4, J_{8,7}=6.7 Hz, 1H, H8), 3.46 (t, J_{4,3}=6.7 Hz, 2H, H4), 3.38 (t, J_{1,2}=6.7 Hz, 2H, H1), 3.07 (d, J_{9,8}=7.4 Hz, 2H, H9), 2.58 (dd, J_{6,6'}=15.4 Hz, J_{6,7}=7.8 Hz, 1H, H6), 2.47-2.02 (m, 2H, H7), 2.37 (dd, J_{6,6'}=15.4 Hz, J_{6,7}=6 Hz, 1H, H6'), 2.27 (s, 3H, H16), 1.97-1.81 (m, 4H, H2 y H3), 1.40 (t, J_{19,18}=7 Hz, 3H, H19).

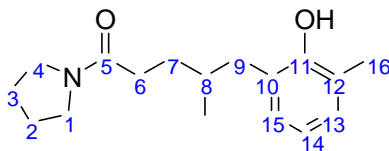
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 215.1 (C17), 171.3 (C5), 153.1 (C11), 129.7 (C15), 129.4 (C10), 125.5 (C13), 123.4 (C12), 119.8 (C14), 70.1 (C18), 50.44 (C8), 46.55 (2C, C4 y C1), 35.50 (C9), 32.00 (C7), 27.6 (C6), 25.4 (C3), 23.7 (C2), 16.41 (C16), 13.71 (C19).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 382 M⁺ (39.3), 260 [M⁺-122] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3325, 1621, 1450, 1212, 1051, 736.

2-Metil-6-(5-oxo-5-pirrolidin-1-ilpentil)fenol (125b).

En la misma reacción se aisló el producto reducido con un rendimiento del 5% (18 mg).



PM 261.36 g/mol

FM C₁₆H₂₃NO₂

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 6.96 (d, J_{13,14}=7 Hz, 1H, H13), 6.94 (d, J_{15,14}=5.2 Hz, 1H, H15), 6.73 (t, J_{14,15}=J_{14,13}=7.4 Hz, 1H, H14), 5.2-4.8 (m, 1H, OH), 3.6-3.3 (bs, 4H, H4 y H1), 2.67 (t, J_{9,8}=7.8 Hz, 2H, H9), 2.41 (t, J_{6,7}=7 Hz, 2H, H6), 2.26 (s, 3H, H16), 2.00-1.80 (m, 4H, H2 y H3), 1.80-1.62 (m, 4H, H7 y H8).

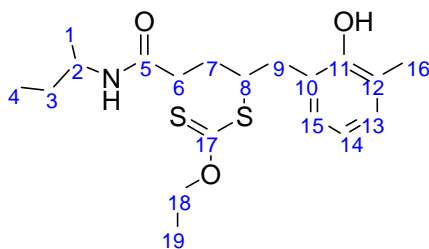
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 172.8 (C5), 152.5 (C11), 128.6 (C13), 127.7 (C15), 127.6 (C10), 124.4 (C12), 119.8 (C14), 46.7 (2C, C4 y C1), 33.5 (C6), 29.5 (C9), 29.4 (C8), 26-25 (2C, C3 y C2), 24.1 (C7), 16.3 (C16).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 261 M⁺ (98%), 113 [M⁺ - 148] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3315, 2948, 2873, 1620, 1467.

Ditiocarbonato de O-etilo-S-[4-(sec-butilamino)-1-(2-hidroxi-3-metillbencil)-4-oxobutilo] (126c).

Se partió de 223 mg el xantato **105c** (0.9 mmol, 1eq. de reacción) y 283 mg de la olefina 114b (1.9 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. Los productos obtenidos de esta reacción se aislaron empleando como fase móvil un sistema de disolventes hexano/AcOEt, cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano hasta 60% hexano, 40% AcOEt. El producto se aisló como un líquido rojo pálido con un rendimiento de reacción del 31% (113 mg).



PM 383.57 g/mol

FM C₁₉H₂₉NO₃S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7.01 (d, J_{13,14}=7.3 Hz, 1H, H13), 6.96 (d, J_{15,14}=7.3 Hz, 1H, H15), 6.74 (t, J_{14,15}=J_{14,13}=7.3 Hz, 1H, H14), 5.64 (d, J_{NH,2}=8.2 Hz, 1H, NH), 4.66-4.48 (m, 2H, H18), 3.96-3.80 (m, 2H, H2 y H8), 3.04-3.02 (m, 2H, H9), 2.52-1.92 (m, 4H, H6, H7), 2.25 (s, 3H, H16), 1.5-1.36 (m, 5H, H19 y H3), 1.07 (d, J_{1,2}=6.7 Hz, 3H, H1) 0.86 (t, J_{4,3}=7.2 Hz, 3H, H4).

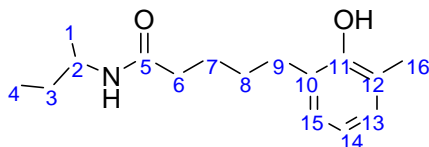
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 214.75 (C17), 171.73 (C5), 152.94 (C11), 129.64 (C15), 129.19 (C13), 125.00 (C10), 123.52 (C12), 119.80 (C14), 69.99 (C18), 50.27 (C8), 46.69 (C2), 35.53 (C9), 34.04 (C6), 29.40 (C7), 28.55 (C3), 20.17 (C1), 16.27 (C16), 13.69 (C19), 10.26 (C4)

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 384 M⁺ (10.6), 262 [M⁺-122] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3299, 2967, 2929, 2874, 1644, 1214, 1050.

N-(*sec*-Butil)-5-(2-hidroxi-3-metilfenil)pentanamida (125c).

En la misma reacción se aisló el producto reducido con un rendimiento del 13% (33 mg).



PM 263.37 g/mol

FM C₁₆H₂₅N₁O₂

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 6.97 (d, J_{13,14}=7.4 Hz, 1H, H13), 6.94 (d, J_{15,14}=7.4 Hz, 1H, H15), 6.74 (t, J_{14,13}=J_{14,15}=7.4 Hz, 1H, H14), 5.35 (d, J_{NH,2}=6.4 Hz, 1H, NH), 3.94 (sext, J_{2,1}=J_{2,3}=6.8 Hz, 1H, H2), 2.64 (t, J_{9,8}=7.4 Hz, 2H, H9), 2.26 (s, 3H, H16), 2.23 (t, J_{6,7}=7.2 Hz, H, H6), 1.8-1.6 (m, 4H, H7 y H8), 1.44 (q, J_{3,2}=J_{3,4}=7.2 Hz, 2H, H3), 1.10 (d, J_{1,2}=6.6 Hz, 3H, H1), 0.89 (t, J_{4,3}=7.2 Hz, 3H, H4).

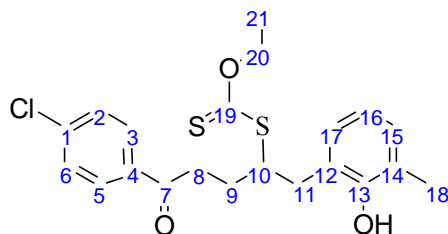
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 174.5, (C5), 154.5 (C11), 128.3 (C13), 127.1 (C15), 126.65 (C10), 125.9 (C12), 120.1 (C14), 47.6 (C2), 36.8 (C6), 31.5 (C4), 30.1 (C8), 29.6 (C3), 25.4 (C7), 20.2 (C1), 15.6 (C16), 10.2 (C4).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 263 M⁺ (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3307, 2954, 1635, 1467.

Ditiocarbonato de S-[4-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxi-3-metilbencil)-4-oxobutilo] O-etilo (126d).

Se partió de 201 mg del xantato **105d** (0.7 mmol, 1eq. de reacción) y 217 g de la olefina fenólica **114b** (1.5 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. El producto de reacción se aisló empleando como fase móvil un sistema de disolventes cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano hasta 90% hexano, 10% AcOEt. El producto se aisló con rendimiento del 47% (145 mg).



PM 422.99 g/mol

FM C₂₁H₂₃ClO₃S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, J_{5,6}=J_{3,2}=8.6 Hz, 2H, 2H, H3 y H5), 7.36 (d, J_{6,5}=J_{2,3}=8.6 Hz, 2H, H2 y H6), 6.99 (d, J_{13,14}=7.4 Hz, 1H, H13), 6.93 (d, J_{15,14}=7.4 Hz, 1H, H15), 6.73 (t, J_{14,13}=J_{14,15}=7.4 Hz, 1H, H14), 4.61 (c, J_{20,21}=7.2 Hz, 2H, H20), 4.04-3.89 (m, 1H, H10), 3.32-2.85 (m, 4H, H11 y H8), 2.33-1.88 (m, 2H, H9), 2.16 (s, 3H, H18), 1.41 (t, J_{21,20}=7.2 Hz, 3H, H21).

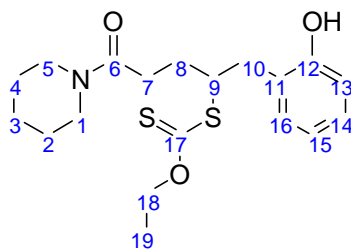
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 220.9 (C20), 200.9 (C7), 156.9 (C14), 140.7 (C1), 136.7 (C4), 131.3 (2C, C2 y C6), 129.8 (C18), 129.6 (2C, C4 y C5), 128.8 (C13), 127.7 (C16), 126.0 (C15), 120.2 (C17), 70.02 (C21), 47.5 (C11), 39.6 (C8), 38.6 (C12), 36.6 (C10), 25.40 (C9), 15.60 (C19), 14.17 (C22).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 423 M⁺ (36%), 301 [M⁺-122] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3427, 1672, 1576, 1434, 1212, 1048.

Ditiocarbonato de *O*-etilo S-[1-(2-hidroxibencil)-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutilo] (128a).

Se utilizaron 217 mg del xantato **105a** (0.9 mmol, 1eq. de reacción) y 236 mg de la olefina **114c** (1.8 mmol, 2 eq. de reacción) como materias primas. Los siguientes productos se aislaron y purificaron usando como fase móvil un sistema de disolventes hexano/AcOEt, cambiando su composición gradualmente desde 100% hexano hasta 100 AcOEt. El producto se obtuvo con un rendimiento del 49% (163 mg).



PM 381.55 g/mol

FM C₁₉H₂₇NO₃S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7.13 (dd, J_{16,15}=7.32 Hz, J_{16,14}=1.47 Hz, 1H, H16), 7.09 (td, J_{14,15}=J_{14,13}=7.68 Hz, J_{14,16}=1.47 Hz, 1H, H14), 6.85 (dd, J_{13,14}=7.68 Hz, J_{13,15}=1.11 Hz, 1H, H13), 6.81 (td, J_{15,16}=J_{15,14}=7.32 Hz, J_{15,13}=1.11 Hz, 1H, H15), 4.58 (cc, J=11 Hz, J_{18,19}=7.32 Hz, 2H, H18), 3.96 (dc, J_{9,10}=7.68 Hz, J_{9,10'}=J_{9,8}=J_{9,8'}=5.49 Hz, 1H, H9), 3.54 (m, 2H, H5), 3.35 (m, 2H, H1), 3.10 (dd, J_{10,10'}=14.11 Hz, J_{10,9}=7.68 Hz, 1H, H10), 3.02 (dd, J_{10',10}=14.11 Hz, J_{10',9}=5.49 Hz, 1H, H10'), 2.59 (ddd, J_{7,7'}=15.39 Hz, J_{7,8}=9.15 Hz, J_{7,8'}=5.49 Hz, 1H, H7), 2.46 (ddd, J_{7',7}=15.39 Hz, J_{7',8}=9.15 Hz, J_{7',8'}=5.49 Hz, 1H, H7'), 2.12 (ddt, J_{8,8'}=14.64 Hz, J_{8,7'}=9.15 Hz, J_{8,7}=J_{8,9}=5.49 Hz, 1H, H8), 1.96 (dtd, J_{8',8}=14.64 Hz, J_{8',7}=J_{8',7'}=9.15 Hz, J_{8',9}=5.49 Hz, 1H, H8'), 1.66-1.58 (m, 2H, H2_{eq}, H3_{eq}), 1.58-1.47 (m, 4H, H2_{ax}, H3_{ax}, H4), 1.39 (t, J_{19,18}=7.32 Hz, 3H, H19).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 214.69 (C17), 170.83 (C6), 155.04 (C12), 131.46 (C16), 128.15 (C14), 124.21 (C11), 119.93 (C15), 116.27 (C13), 69.93 (C18), 50.72 (C9), 46.79 (C1), 42.87 (C5), 35.19 (C10), 30.87 (C8), 28.57 (C7), 26.41 (C4), 25.45 (C2), 24.39 (C3), 13.69 (C19).

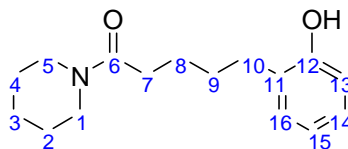
EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 381 M⁺ (6.25), 260 [M⁺-121] (100).

HRMS FAB⁺
 C₁₉, H₂₈, N₁, O₃, S₂
m/z observado: 382.1519
m/z estimado: 382.1511

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3239, 1619, 1597, 1455, 1218, 1049, 755.

2-(5-Oxo-5-piperidin-1-il-pentil)fenol (127a).

En la misma reacción se aisló el producto reducido con un rendimiento del 19% (45 mg).



PM 261.36 g/mol

FM C₁₆H₂₃NO₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7.07 (d, J_{16,15}=7.2 Hz, 1H, H16), 7.06 (td, J_{14,13}=J_{14,15}=7.5 Hz, J_{14,16}=1.8 Hz, 1H, H14), 6.84 (dd, J_{13,14}=7.5 Hz, J_{13,15}=1.3 Hz, 1H, H13), 6.80 (td, J_{15,14}=J_{15,16}=7.2 Hz, J_{15,13}=1.2 Hz, 1H, H15), 3.57 (bs, 2H, H5), 3.4 (bs, 2H, H1), 2.67 (t, J_{10,9}=7.6 Hz, 2H, H10), 2.46 (t, J_{7,8}=7.0 Hz, 2H, H7), 1.74-1.58 (m, 6H, H9, H8, H3_{eq}, H2_{eq}), 1.58-1.48 (m, 4H, H4, H2_{ax}, H3_{ax}).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 171.89 (C6), 154.43 (C12), 130.01 (C16), 128.25 (C11), 127.10 (C14), 119.99 (C15), 115.94 (C13), 46.99 (C1), 42.85 (C5), 32.67 (C7), 29.48 (C10), 29.36 (C9), 26.62 (C8), 25.59 (C4), 24.76 (C2), 24.47 (C3).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 261 M⁺ (92.6), 127 [M⁺-134] (100).

HRMS FAB⁺

C₁₆, H₂₄, N₁, O₂.

m/z observada: 262.1812

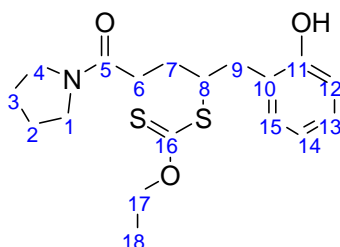
m/z estimada: 262.1807

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max})

3247, 1618, 1596, 1454.

Ditiocarbonato de *O*-etilo *S*-[1-(2-hidroxibencil)-4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbutilo] (128b).

Se utilizaron 220 mg del xantato **105b** (0.9 mmol, 1eq. de reacción) y 252 mg de la olefina fenólica **114c** (1.9 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. Los productos se aislaron y purificaron mediante una columna cromatográfica flash con un sistema de disolventes hexano/AcOEt como fase móvil, cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano hasta 60%hexano, 40%AcOEt. El xantato de adición se aisló con un 35% de rendimiento (121 mg).



PM 367.53 g/mol

FM C₁₈H₂₅NO₃S₂

PF 141-143 °C.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8.2-7.2 (bs, 1H, OH), 7.13 (dd, J_{15,14}=7.47 Hz, J_{15,13}=1.65 Hz, 1H, H15), 7.08 (td, J_{13,12}=J_{13,14}=7.41 Hz, J_{13,15}=1.71 Hz, 1H, H13), 6.87, (dd, J_{12,13}=8.04 Hz, J_{12,14}=1.14 Hz, 1H, H12), 6.79 (td, J_{14,15}=J_{14,13}=7.41 Hz, J_{14,12}=1.23 Hz, 1H, H14), 4.57 (cc, J=10.68 Hz, J_{17,18}=7.11 Hz, 2H, H17), 3.99 (cd, J_{8,9}=J_{8,7}=7.83 Hz, J_{8,7}=5.4 Hz, 1H, H8), 3.46 (t, J_{4,3}=6.72 Hz, 2H, H4), 3.38 (t, J_{1,2} 6.78 Hz, 2H, H1), 3.11 (dd, J_{9,9'}=14.04 Hz, J_{9,8}=7.77 Hz, 1H, H9), 2.99 (dd, J_{9',9}=14.04 Hz, J_{9',8}=6.93 Hz, 1H, H9'), 2.53 (ddd, J_{6,6'}=15.40 Hz, J_{6,7}=9.18 Hz, J_{6,7'}=6.3 Hz, 1H, H6), 2.41 (ddd, J_{6',6}=15.40 Hz, J_{6',7}=9.15 Hz, J_{6',7'}=5.76 Hz, 1H, H6'), 2.16 (ddt, J_{7,7'}=14.61 Hz, J_{7,6}=9.27 Hz, J_{7,6'}=J_{7,8}=5.67 Hz, 1H, H7), 1.99 (dtd, J_{7,7'}=14.61 Hz, J_{7,6'}=J_{7,8}=9.15 Hz, J_{7',6}=6.3 Hz, 1H, H7'), 1.92 (q, J_{3,4}=J_{3,2}=6.24 Hz, 2H, H3), 1.83 (q, J_{2,3}=J_{2,1}=7.08 Hz, 2H, H2), 1.39 (t, J_{18,17}=7.11 Hz, 3H, H18).

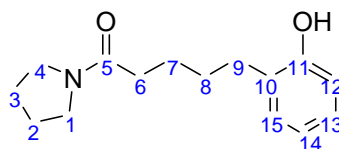
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 214.71 (C16), 171.25 (C5), 155.22 (C11), 131.38 (C15), 128.08 (C13), 124.37 (C10), 119.75 (C14), 116.22 (C12), 69.92 (C17), 50.86 (C8), 46.78 (C4), 45.92 (C1), 35.17 (C9), 32.28 (C7), 28.05 (C6), 26.01 (C3), 24.35 (C2), 13.73 (C18).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 367 M⁺ (7.4), 246 [M⁺-121] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3238, 1618, 1448, 1212, 1049.

2-(5-Oxo-5-pirrolidin-1-ilpentil)fenol (127b).

En la misma reacción se aisló el producto reducido con un rendimiento del 20% (46 mg).



PM 247.33 g/mol

FM C₁₅H₂₁NO₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7.07 (dd, J_{15,14}=7.35 Hz, J_{15,13}=1.41 Hz, 1H, H15), 7.04 (td, J_{13,14}=J_{13,12}=7.56, J_{13,15}=1.77 Hz, 1H, H13), 6.85 (dd, J_{12,13}=7.92 Hz, J_{12,14}=1.11 Hz, 1H, H12), 6.79 (td, J_{14,15}=J_{14,13}=7.35 Hz, J_{14,12}=1.26 Hz, 1H, H14), 3.48 (t, J_{4,3}=6.63 Hz, 2H, H4), 3.41 (t, J_{1,2}=6.63 Hz, 2H H1), 2.66 (t, J_{9,8}=7.26 Hz, 2H, H10) 2.36 (t, J_{6,7}=7.17 Hz, 2H, H6), 1.94 (q, J_{3,4}=J_{3,2}=6.6 Hz, 2H, H3), 1.84 (q, J_{2,1}=J_{2,3}=6.36 Hz, 2H, H2), 1.8-1.6 (m, 4H, H7 y H8).

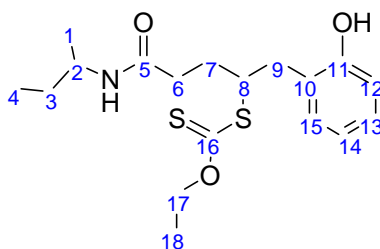
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ:172.53 (C5), 154.58 (C11), 129.92 (C15), 128.44 (C10), 126.96 (C13), 119.82 (C14), 115.80 (C12), 46.85 (C4). 45.91 (C1), 34.17 (C6), 31.86 (C9), 29.55 (C8), 25.98 (C7), 24.38 (C3), 22.63 (C2).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 247 M⁺ (88.75), 113 [M⁺-134] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3185, 1616, 1452, 1045, 753.

Ditiocarbonato de *O*-etilo-*S*-[4-(*sec*-butilamino)-1-(2-hidroxibencil)-4-oxobutilo] (128c).

Se utilizaron 233 mg del xantato **105c** (1 mmol, 1 eq. de reacción) y 266 mg de la olefina **114c** (2 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. Los productos de reacción se aislaron empleando como fase móvil un sistema hexano/AcOEt, cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano hasta 70%hexano, 30%AcOEt. El producto se aisló como un líquido rojo con un rendimiento del 48% (176 mg).



PM 369.54 g/mol

FM C₁₈H₂₇NO₃S₂

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7.13 (d, J_{15,14}=7.2 Hz, 1H, H15), 7.12 (td, J_{13,12}=J_{13,14}=7.2 Hz, J_{13,15}=1.5 Hz, 1H, H13), 6.88 (dd, J_{12,13}=7.5 Hz, J_{12,14}=1.5 Hz, 1H, H12), 6.83 (td, J_{14,15}=J_{14,13}=7.2 Hz, J_{14,12}=1.2 Hz, 1H, H14), 5.69 (d, J_{NH,2}=5.4 Hz, 1H, NH), 5.34 (s, 1H, OH), 4.59 (cc, J=10.8 Hz, J_{17,18}=7.8 Hz, 2H, H17), 3.99-3.82 (m, 2H, H2 y H8), 3.08 (dd, J_{9,9'}=14.4 Hz, J_{9,8}=7.8 Hz, 1H, H9), 3.01 (dd, J_{9,9'}=14.4 Hz, J_{9,8}=6.9 Hz, 1H, H9'), 2.48 (ddd, J_{6,6'}=14.4 Hz, J_{6,7}=8.1 Hz, J_{6,7'}=3.6, 1 Hz, H, H6), 2.30 (dt, J_{6,6'}=14.4 Hz, J_{6,7}=J_{6,7'}=6.3 Hz, 1H, H6'), 2.12 (ddd, J_{7,7'}=14.4 Hz, J_{7,6}=8.4 Hz, J_{7,6'}=6 Hz, 1H, H7), 1.99 (dt, J_{7,7'}=14.4 Hz, J_{7,6}=J_{7,8}=6.6 Hz, 1H, H7'), 1.46 (q, J_{3,4}=J_{3,2}=7.2 Hz, 2H, H3), 1.40 (t, J_{18,17}=7.2 Hz, 3H, H18), 1.11 (d, J_{1,2}=6.6 Hz, 3H, H1), 0.88 (td, J_{1,2}=7.2 Hz, J=1.5, 3H, H1).

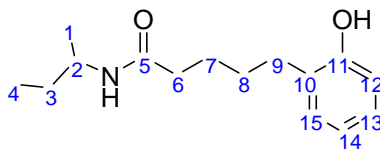
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 214.64 (C16), 172.24 (C5), 154.79 (C11), 131.56 (C15), 128.34 (C13), 124.10 (C10), 120.25 (C14), 116.46 (C12), 70.09 (C17), 50.55 (C8), 47.19 (C2), 35.12 (C9), 34.01 (C6), 29.45 (C7), 28.85 (C3), 20.26 (C1), 13.75 (C18), 10.34 (C4).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 368M⁺ (85), 336 [M⁺ - 32] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3598, 3434, 1658, 1514, 1217, 1052.

N-(*sec*-Butil)-5-(2-hidroxifenil)pentanamida (127c).

En la misma reacción se aisló el producto reducido con un rendimiento del 17% (42 mg).



PM 249.35 g/mol

FM C₁₅H₂₃NO₂

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 7.06 (d, J_{15,14}=7 Hz, 1H, H15), 7.05 (td, J_{13,14}=J_{13,12}=7, J_{13,15}=1.8 Hz, 1H, H13), 6.84 (dd, J_{12,13}=7.2 Hz, J_{12,14}=1.6, 1H, H12), 6.79 (td, J_{14,15}=J_{14,13}=7 Hz, J_{14,12}=1.8 Hz, 1H, H14), 5.49 (d, J_{NH,2}=8.4 Hz, 1H, NH), 3.916 (m, J_{2,NH}=8.4 Hz, J_{2,1}=J_{2,3}=6.6 Hz, 1H, H2), 2.63 (t, J_{9,8}=7.4 Hz, 2H, H9), 2.23 (t, J_{6,7}=7.2 Hz, 2H, H6), 1.8-1.58 (m, 4H, H7 y H8), 1.44 (q, J_{3,4}=J_{3,2}=6.8 Hz, 2H, H3), 1.09 (d, J_{1,2}=6.8 Hz, 3H, H1), 0.88 (t, J_{4,3}=7.2 Hz, 3H, H4).

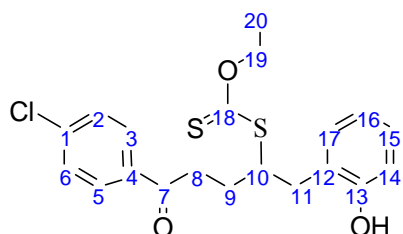
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 173.43 (C5), 154.45 (C11), 129.96 (C15), 128.41 (C10), 126.88 (C13), 119.87 (C14), 115.64 (C12), 49.80 (C2), 36.30 (C6), 29.45 (C9), 29.22 (C8), 25.53 (C7), 20.30 (C1), 10.33 (C4)

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 249 M⁺ (100%).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3295, 1644, 1546, 1456, 772.

Ditiocarbonato de *O*-etilo-*S*-[4-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxibencil)-4-oxobutilo] (128d).

Se utilizaron 100 mg del xantato **105d** (0.4 mmol, 1eq. de reacción) y 98 mg de la olefina **114c** (0.7 mmol, 2eq. de reacción) como materias primas. Los productos de la adición intermolecular se aislaron mediante una columna cromatográfica flash con una fase móvil compuesta de hexano y AcOEt. La composición de la fase móvil cambió gradualmente desde 100% hexano hasta 100% AcOEt. El producto de reacción se aisló como un líquido rojo pálido con un rendimiento del 50% (75 mg).



PM 408.96 g/mol

FM C₂₀H₂₁ClO₃S₂

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, J_{5,6}=J_{3,2}=8.8 Hz, 2H, H3 y H5), 7.4 (d, J_{6,5}=J_{2,3}=8.8 Hz, 2H, H2 y H6), 7.16 (d, J_{17,16}=7.4 Hz, 1H, H17), 7.14 (td, J_{15,16}=J_{15,14}=7 Hz, J_{15,17}=1.8 Hz, 1H, H15), 6.86 (td, J_{16,15}=J_{16,17}=7, J_{16,14}=1.2 Hz, 1H, H16), 6.83 (dd, J_{14,15}=7.4 Hz, J_{14,16}=1.2 Hz, 1H, H14), 4.63 (c, J_{19,20}=7.2 Hz, 2H, H19), 3.97 (tdd, J_{10,9'}=J_{10,11'}=9.4 Hz, J_{10,11}=5.4 Hz, J_{10,9}=4.8 Hz, 1H, H10), 3.28 (dd, J_{11,11'}=14.2 Hz, J_{11,10}=5.4 Hz, 1H, H11), 3.17 (ddd, J_{8,8'}=17.6 Hz, J_{8,9}=9.4 Hz, J_{8,9'}=5.4 Hz, 1H, H8), 3.51 (ddd, J_{8',8}=17.6 Hz, J_{8',9'}=9.2 Hz, J_{8',9}=6 Hz, 1H, H8'), 2.92 (dd, J_{11',11}=14.2 Hz, J_{11',10}=9.8 Hz, 1H, H11'), 2.24 (dddd, J_{9,9'}=15 Hz, J_{9,8}=10 Hz, J_{9,8'}=6 Hz, J_{9,10}=4.2 Hz, 1H, H9), 1.98 (dtd, J_{9',9}=15 Hz, J_{9',10}=J_{9',8'}=9.2 Hz, J_{9',8}=5.6 Hz, 1H, H9'), 1.41 (t, J_{20,19}=7.2 Hz, 3H, H20).

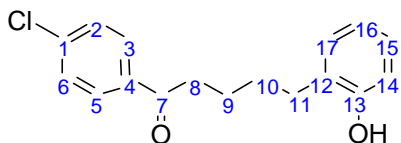
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 215.05 (C18), 197.91 (C7), 154.39 (C13), 139.56 (C1), 134.93 (C4), 131.67 (C17), 129.67 (C2 y C6), 128.87 (C3 y C5), 128.46 (C15), 123.55 (C12), 120.62 (C16), 115.98 (C14), 70.3 (C19), 50.45 (C10), 36.32 (C11), 36.17 (C8), 31.93 (C9), 14.12 (C20).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 409 M⁺ (1%), 270 [M⁺-139] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3419, 1683, 1589, 1456, 1216, 1050, 754.

1-(4-Clorofenil)-5-(2-hidroxifenil)pentan-1-ona (127d).

En la misma reacción se aisló el producto reducido con un rendimiento del 12% (13 mg).



PM 288.77 g/mol

FM C₁₇H₁₇ClO₂

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (d, J_{3,2}=J_{5,6}=8.8 Hz, 2H, H3 y H5), 7.42 (d, J_{2,3}=J_{6,5}=8.8 Hz, 2H, H2 y H6), 7.11 (dd, J_{17,16}=7.4 Hz, J_{17,15}=1.8 Hz, 1H, H17), 7.07 (td, J_{15,16}=J_{15,14}=7.4 Hz, J_{15,17}=1.8 Hz, 1H, H15), 6.85 (td, J_{16,17}=J_{16,15}=7.4 Hz, J_{16,14}=1.4 Hz, 1H, H16), 6.76 (dd, J_{14,15}=7.6 Hz, J_{14,16}=1.4 Hz, 1H, H14), 2.98 (t, J_{8,9}=7.1 Hz, 2H, H8), 2.67 (t, J_{11,10}=7.3 Hz, 2H, H11), 1.90-1.65 (m, 4H, H9 y H10).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 199.35 (C7), 153.53 (C13), 139.40 (C1), 135.25 (C4), 130.19 (C17), 129.49 (C2 y C6), 128.85 (C3 y C5), 128.09 (C12), 127.13 (C15), 120.71 (C16), 115.31 (C14), 38.27 (C8), 31.93 (C10), 23.99 (C11), 22.70 (C9).

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 288 M⁺ (1%), 139 [M⁺-149] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3420, 1683, 1589, 1457, 1093.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE LOS XANTATOS ADICIONADOS

Método 1:

En un matraz de bola de 10 ml provisto con agitación magnética bajo atmósfera inerte (Ar) se disolvieron aproximadamente 100 μ mol (1eq. de reacción) del xantato de adición y 33 μ mol de acetato de cobre (II) (0.3eq. de reacción) en 20ml de clorobenceno anhidro y recién destilado. El matraz se colocó en el sonicador por 10 minutos para facilitar la disolución del acetato de cobre (II). Posteriormente, a la reacción se le colocó un refrigerante sin perder la atmósfera inerte y se llevó a temperatura de reflujo. Una vez alcanzada la temperatura de reflujo, se adicionaron mediante una bomba de adición, 200 μ mol (2eq. de reacción) de peróxido de dicumilo (PDC) disueltos en clorobenceno con una concentración 0.1M durante un periodo de 7 horas. La reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina. Transcurrido el tiempo, el crudo de reacción se lavó tres veces con agua para retirar las sales insolubles, el clorobenceno se eliminó bajo presión reducida y finalmente la reacción se purificó usando una columna cromatográfica flash.

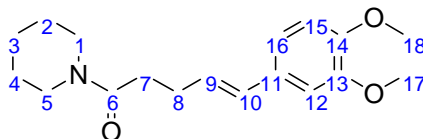
Método 2:

En un matraz de bola de 10 ml provisto con agitación magnética y refrigerante bajo atmósfera inerte (Ar) se colocaron 100 μ mol (1eq. de reacción) del xantato de adición y 33 μ mol (0.3eq. de reacción) del hexanoato de cobre (II) en 20ml de clorobenceno anhidro y recién destilado. Posteriormente, la reacción se llevó a temperatura de reflujo y se adicionó mediante una bomba de adición 200 μ mol (2eq. de reacción) de peróxido de dicumilo (PDC) disueltos en clorobenceno con una concentración 0.1M durante un periodo de 7 horas. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Transcurrido el tiempo de reacción el crudo de reacción se lavó tres veces con agua para retirar las sales insolubles, el clorobenceno se eliminó bajo presión reducida y finalmente la reacción se purificó usando una columna cromatográfica flash.

1-[(4E)-5-(3,4-Dimetoxifenil)pent-4-enoil]piperidina (130a).

Método 1, se utilizaron 40 mg del xantato **116a** (94 μ mol, 1eq. de reacción), 6 mg de acetato de cobre (II) (28 μ mol, 0.3 eq. de reacción) y 51 mg de PDC (188 μ mol, 2 eq. de reacción) como materias primas. La reacción se purificó usando un sistema de disolventes 80% hexano, 20% AcOEt como fase móvil. El producto de reacción se obtuvo como un líquido amarillo pálido con un rendimiento del 15% (4 mg).

Método 2, se utilizaron 39 mg del xantato **116a** (92 μ mol, 1eq. de reacción), 10 mg de hexanoato de cobre (II) (28 μ mol, 0.3eq. de reacción) y 49 mg de PDC (183 μ mol, 2eq. de reacción) como materias primas. La reacción se purificó usando un sistema de disolventes 80%hexano, 20%AcOEt como fase móvil. El producto de reacción se obtuvo como un líquido amarillo pálido con un rendimiento del 63% (18 mg).



PM 303.39 g/mol

FM C₁₈H₂₅NO₃

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 6.79 (d, J_{16,15}=8.7 Hz, 1H, H16), 6.71 (d, J_{15,16}=6.3 Hz, 1H, H15), 6.70 (s, 1H, H12), 6.57 (dt, J_{10,9}=8.4 Hz, J_{10,12}=J_{10,16}=2.1 Hz, 1H, H10), 4.93 (dt, J_{9,10}=8.1 Hz, J_{9,8}=4.5 Hz, 1H, H9), 3.87 (s, 3H, H17), 3.85 (s, 3H, H18), 3.69-3.66 (m, 4H, H1 y H5), 2.59 (t, J_{7,8}=7.5 Hz, 2H, H7), 2.43-2.34 (m, 2H, H8), 2.09-2.04 (m, 2H, H2), 1.86-1.64 (m, 4H, H3 y H4)

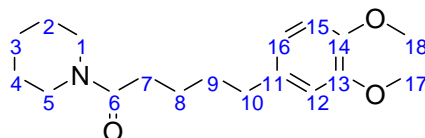
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 170.62, 148.82, 147.14, 134.97, 125.34, 120.17, 111.69, 111.18, 108.09, 55.87, 55.76, 40.18, 35.24, 33.07, 31.28, 24.55, 21.80, 21.53.

EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 303 M⁺ (37.5), 83 [M⁺-220] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3369, 2929, 1639, 1514, 1261.

1-[5-(3,4-Dimetoxifenil)pentanoil]piperidina (141a)

En la misma reacción se aisló el producto reducido con un rendimiento del 44% (13 mg, método 1) y 18% (15 mg, método 2).



PM 305.41 g/mol

FM C₁₈H₂₇NO₃

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 6.77(s, 1H, H12), 6.72 (m, 2H, H15 y H16), 3.87 (s, 3H, H18), 3.85 (s, 3H, H19), 3.45 (sa, 4H, H1 y H5), 2.59 (t, J_{10,9}=6.9 Hz, 2H, H10), 2.35 (t, J_{7,8}=7.2 Hz, 2H, H7), 1.70-1.58 (m, 6H, H9, H8, H2_{eq} y H3_{eq}), 1.58-1.48 (m, 4H, H2_{ax}, H3_{ax} y H4).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 171.43 (C6), 148.75 (C13), 147.07 (C14), 134.95 (C11), 120.13 (C16), 111.73 (C12), 111.19 (C15), 55.91 (C17), 55.79 (C18), 47.87 (C1), 41.73 (C5), 35.29 (C10), 33.05 (C7), 31.36 (C9), 30.73 (C8), 26.04 (C4), 25.08 (C2), 24.48 (C3).

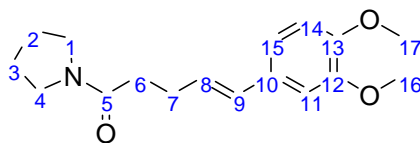
EM (IE, 70ev) *m/z* (%) 305 M⁺ (80), 127 [M⁺-178] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 1638, 1514, 1445, 1260, 1235, 1140, 1027.

1-[(4E)-5-(3,4-Dimetoxyfenil)pent-4-enil]pirrolidina (130b).

Metodo 1, se utilizaron 45 mg del xantato **116b** (109 μmol , 1eq. de reacción), 7 mg de acetato de cobre (II) (33 μmol , 0.3eq. de reacción) y 59 mg de PDC (219 μmol , 2 eq. de reacción) como materias primas. La reacción se purificó usando un sistema de disolventes hexano/AcOEt como fase móvil, cuya composición varió gradualmente desde 100% hexano, hasta 100% AcOEt. El producto de reacción se obtuvo como un líquido amarillo pálido con un rendimiento del 5% (2 mg).

Método 2, se utilizaron 56 mg del xantato **116a** (136 μmol , 1eq. de reacción), 14 mg de hexanoato de cobre (II) (40 μmol , 0.3eq. de reacción) y 73 mg de PDC (272 μmol , 2eq. de reacción) como materias primas. La reacción se purificó usando un sistema de disolventes hexano/AcOEt como fase móvil, cuya composición varió gradualmente desde 100% hexano, hasta 100% AcOEt. El producto se aisló con un rendimiento del 30% como un líquido amarillo pálido (12 mg).



PM 289.369g/mol

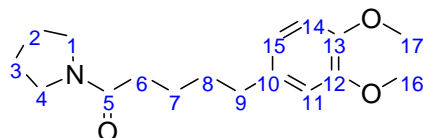
FM $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H15), 6.77 (s, 1H, H11), 6.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H15), 6.45 (dt, $J=4.4, 2.2$ Hz, 1H, H9), 5.20 (dt, $J=4.4, 2.6$ Hz, 1H, H8), 3.87 (s, 3H, H16), 3.85 (s, 3H, H17), 3.85-3.65 (m, 4H, H1 y H4), 2.66-2.55 (m, 4H, H1 y H4), 2.66-2.55 (m, 2H, H6), 2.40-2.24 (m, 2H, H7), 1.71-1.62 (m, 4H, H3 y H2).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 175.01 (C5), 148.72 (C12), 147.05 (C13), 134.87 (C10), 128.82 (C9), 120.11 (C8), 111.68 (C15), 111.50 (C14), 111.14 (C11), 55.92 (C16), 55.82 (C17), 44.88 (C4), 35.34 (C1), 34.34 (C6), 31.39 (C7), 28.23 (C3), 24.68 (C2).

1-[5-(3,4-Dimetoxifenil)pentanoil]pirrolidina (141b).

En la misma reacción se purificó el compuesto reducido con un rendimiento del 31% (12 mg, Método 2).



PM 291.385 g/mol

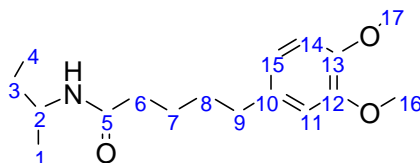
FM C₁₇H₂₅O₃N

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 6.80 (d, J= 5.12 Hz, 1H, H14), 6.77 (s, 1H, H11), 6.72 (dd, J=4.74, 1.86 Hz, 1H, H15), 3.87 (s, 3H, H17), 3.85 (s, 3H, H16), 3.43 (bs, 3H, H17), 2.59 (t, J=7.13 Hz, 2H, H9), 2.29 (t, J=7.05 Hz, 2H, H6), 1.89 (bs, 4H, H2 y H3), 1.72-1.64 (m, 4H, H7 y H8).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 171.90 (C5), 148.78 (C12), 147.09 (C13), 135.07 (C10), 120.14 (C15), 111.73 (C11), 111.15 (C14), 55.84 (C16), 55.76 (C17), 46.26 (C1), 45.93 (C4), 35.30 (C9), 34.41 (C6), 31.41 (C8), 29.50 (C7), 25.91 (C2), 24.55 (C1) .

N-(sec-Butil)-5-(3,4-dimetoxifenil)pentanamida (141c).

Método 2, se utilizaron 65 mg del xantato **116c** (157 μmol, 1 eq. de reacción), 17 mg de hexanoato de cobre (II) (47 μmol, 0.3 eq. de reacción) y 84 mg de PDC (314 μmol, 2 eq. de reacción) como materias primas. La reacción se purificó usando un sistema de disolventes hexano/AcOEt como fase móvil, cuya composición varió gradualmente desde 100% hexano, hasta 100% AcOEt. El producto se obtuvo como un líquido incoloro con un rendimiento del 34% (16 mg).



PM 293.4 g/mol

FM C₁₇H₂₇NO₃

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 6.78 (d, J_{12,11}=5.7 Hz, 1H, H12), 6.77 (s, 1H, H15), 6.70 (dd, J_{11,12}=5.7 Hz, J_{11,15}=2.1 Hz, 1H, H11), 5.41 (d, J_{NH,2}=8.1 Hz, 1H, NH), 3.99-3.76 (m, 1H, H2), 3.86 (s, 3H, H17), 3.84 (s, 3H, H16), 2.57 (t, J_{9,8}=7.5 Hz, 2H, H9), 2.17 (t, J_{6,7}=7.2 Hz, 2H, H6), 1.74-1.56 (m, 4H, H7 y H8), 1.43 (q, J_{3,4}=J_{3,2}=7.2 Hz, 2H, H3), 1.09 (d, J_{1,2}=7.2 Hz, 3H, H1), 0.89 (t, J_{4,3}=7.2 Hz, 3H, H4).

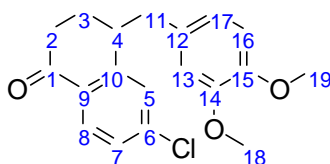
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 172.1 (C5), 148.7 (C14), 147.0 (C13), 134.8 (C10), 120.0 (C12), 111.7 (C11), 111.1 (C15), 55.8 (C16), 55.6 (C17), 46.3 (C2), 36.6 (C9), 35.2 (C6), 31.1 (C7), 29.5 (C8), 25.3 (C3), 20.3 (C4), 10.2(C1).

EM (FAB+) *m/z* (%) M⁺ 294 (9.15), 55 [C₄H₇⁺] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 3292, 1643, 1515, 1262, 1236.

6-Cloro-4-(3,4-dimetoxibenzil)-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (142).

Metodo 2, se utilizaron 57 mg del xantato 116d (126 μmol, 1 eq. de reacción), 13 mg de hexanoato de cobre (II) (38 μmol, 0.3 eq. de reacción) y 68 mg de PDC (251 μmol, 2 eq. de reacción) como materias primas.. El producto obtenido se purificó empleando una columna cromatográfica flash, usando como fase móvil un sistema de hexano/AcOEt, cuya composición cambió gradualmente desde 100% hexano hasta 60%hexano, 40%AcOEt. El producto se aisló como un líquido amarillo pálido en un rendimiento del 65% (42 mg).



PM 330.805 g/mol

FM C₁₉H₁₉ClO₃

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H, H8), 7.31 (dd, J=8.4, 2 Hz, 1H, H7), 7.17 (d, J=2 Hz, 1H, H5), 6.83 (d, J=8 Hz, 1H, H16), 6.69 (dd, J=8, 2 Hz, 1H, H17), 6.64 (d, J=2 Hz, 1H, H13), 3.89 (s, 3H, H19), 3.86 (s, 3H, H18), 3.19-3.06 (m, 1H, H4), 3.04 (dd, J=13.2, 6 Hz, 1H, H11'), 2.89- 2.71 (m, 2H, H11 y H2'), 2.57 (dt, J=18, 5 Hz, 1H, H2), 2.25-1.88 (m, 2H, H3).

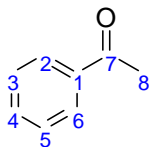
RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 198.1 (C1), 149.3 (C14), 146.9 (C15), 144.1 (C10), 134.7 (C5), 132.8 (C12), 131.1 (C8), 128.2 (C7), 127.1 (C8), 124.6 (C17), 115.2 (C13), 112.1 (C16), 55.9 (2C, C18 y C19), 43.3 (C11), 39.9 (C4), 37.0 (C2), 33.8 (C3).

EM (FAB⁺) *m/z* (%) 332 M⁺ (76%), 179 [M⁺-153] (100).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, ν_{max}) 1693, 1262, 1236.

En todas las reacciones de oxidación se aislaron los siguientes subproductos:

Acetofenona

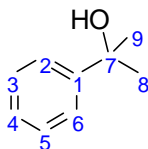


PM 120.149 g/mol

FM C₈H₈O

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ: 7.8 (d, J=7.5 Hz, 2H, H2 y H6), 7.5 (t, J=7.2 Hz, 1H, H4), 7.4 (t, J=7.5 Hz, 2H, H3 y H5), 2.5 (s, 3H, H8).

2-Fenil-2-propanol



PM 136.191 g/mol

FM C₉H₁₂O

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 2H, H2 y H6), 7.33 (td, J=7.2, 1 Hz, 2H, H3 y H5), 7.23 (t, J=7.5 Hz, 1H, H4), 1.93 (s, 1H, OH), 1.57 (s, 6H, H8 y H9)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ: 149.1 (C1), 128.2 (2C, C3 y C5), 126.6 (C4), 124.3 (2C, C2 y C6), 72.5 (C7), 31.7 (2C, C8 y C9).

ABREVIATURAS

AcO	Acetato
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
BHT	2,6-ditertbutil-4-metilfenol
CAN	Nitrato amonio de cerio IV
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DCP o PDC	Peróxido de dicumilo
DHP	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DLP	Peróxido de dilauroílo
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
Dr	Relación de diasterómeros
EM	Espectrometría de masas
eq.	Equivalente
EPR	Resonancia paramagnética electrónica
Hex	Hexano
hrs.	Horas
h ν	Luz ultravioleta
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
m/z	Relación masa carga

M ⁺	Ión molecular
MeCN	Acetonitrilo
MHz	Megahertz
ml	Mililitros
MP	Materia prima
MVK	Metilvinilcetona
NBS	N-Bromosuccinimida
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
APTS	Ácido p-toluensulfónico
Rf	Relación de frentes
RMN	Resonancia magnética nuclear
SET	Transferencia intermolecular de electrones
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TBATFA	Trifluoroacetato de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
VOX ₃	Oxotrihalogenuro de vanadio