



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

**REACCIONES DE STRECKER/RADICALES LIBRES; UNA FUSIÓN  
PARA LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS.**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

**Q. Rigoberto Barrios Francisco**



TUTOR: Dr. Luís Demetrio Miranda G Gutiérrez  
Noviembre 2006



**BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE**  
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado  
**Presente**

Me es grato informarle que el alumno **RIGOBERTO BARRIOS FRANCISCO**, con número de cuenta 505001674, presentará su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: **"Reacciones de Strecker/Radicales Libres; una fusión para la síntesis de heterociclos nitrogenados"**, ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Eugene Athanas Bratoeff Tittf	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo	ENCB, IPN
Primer suplente	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM

**Nota:** Se recuerda a los miembros del jurado que el plazo máximo para revisión de la tesis es de 30 días naturales a partir de la recepción de la misma.

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Cd. Universitaria, D.F. a 6 de octubre de 2006.  
**Atentamente.**

**DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS**  
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Alumno  
Expediente  
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

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 con el apoyo económico del Proyecto No. J-42673-Q.

*Agradecimientos*

*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y a la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM por las becas otorgadas para cursar mis estudios de maestría*

*Al Dr. Luis D. Miranda por haber dirigido este proyecto*

*Al Dr. Alfredo Vázquez Martínez por el apoyo y asesoría brindada para la elaboración de muchos de los experimentos realizados en este trabajo*

*A los técnicos académicos del Instituto de Química de la UNAM*

*A los miembros de mi jurado por las acertadas observaciones realizadas a este trabajo que ayudaron a enriquecerlo*

**INDICE**

<b>Abreviaturas</b>	<b>1</b>
<b>Indice de compuestos sintetizados</b>	<b>4</b>
<b>Resumen</b>	<b>7</b>
<b>Capítulo I:</b>	
<b>Antecedentes</b>	<b>9</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>21</b>
<b>Capítulo II:</b>	
<b>Planteamiento general</b>	<b>25</b>
<b>Objetivos</b>	<b>26</b>
<b>Capítulo III:</b>	
<b>Resultados y discusión</b>	<b>28</b>
- Síntesis de los $\alpha$ -aminonitrilos	28
- Síntesis de los xantatos intermediarios	30
- Radicales libres	36
a) Síntesis de pirrolidin-2-onas	36
b) Condiciones reductoras	39
c) Adición de radicales libres a anillos aromáticos	42
- Bibliografía	49
<b>Capítulo IV:</b>	
<b>Perspectivas</b>	<b>51</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>53</b>
<b>Capítulo V:</b>	
<b>Descripción experimental</b>	<b>55</b>
<b>Capítulo VI:</b>	
<b>Anexos</b>	<b>74</b>

**ABREVIATURAS**

Å	Ángstrom
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de Etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Ar	Arilo
ARN	Ácido ribonucleico
ASTM	American Standar and Technical Methods
AZT	3'-Azida-3'-deoxitimidina
Bn	Bencilo
Boc	t-butoxicarbonilo
n-Bu	n-Butilo
Bz	Benzoílo
°C	Grados Celsius
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CNTMS	Cianotrimetilsilano
Cy	Ciclohexilo
δ	Desplazamiento químico
D-Ala	D-Alanina
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
D-Lac	D-Lactato
DLP	Peróxido de dilauroílo
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
DEPT	Distortion Enhancement by Polarization Transfer
Et	Etilo
Et 743	Ecteinascidin 743
eq, equiv	equivalentes
EM	Espectrometría de masas
eV	Electronvolts

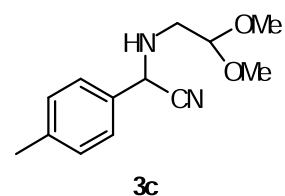
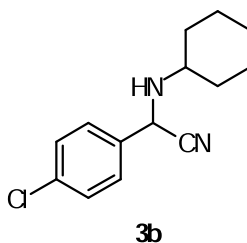
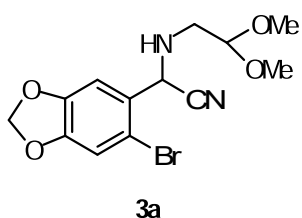
FT-IR	Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier
HOMO	Orbital molecular ocupado de mas alta energía
h	Horas
Hz	Hertz
IE <sup>+</sup>	Ionización por impacto electrónico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Lys	Lisina
LUMO	Orbital molecular desocupado de más baja energía
M <sup>+</sup>	Ion molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
M-C	Unión metal-carbono
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
min	Minutos
MOM	Metoximetilo
μondas	Microondas
μL	Microlitros
mg	Miligramo
mL	Militros
mmol	Milimol
<i>m/z</i>	Relación masa carga
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Organización de las Naciones Unidas para el estudio y combate del SIDA
P. B.	Pico base
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido paratoluensulfónico
Pr <sup>i</sup> -OH	Isopropanol
RCM	Ring closing metathesis
RMN <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de proton y carbono trece

S <sub>E</sub> A	Sustitución Electrofílica Aromática
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SET	Single Electron Transfer
t. a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropiraniolo
TOM	Teoría de Orbitales Moleculares
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
TMS	Tetrametilsilano
<i>trig</i>	trigonal
TBDPS	t-butildifenilsililo
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
uv	ultravioleta
Xt	<i>O</i> -Etilxantato

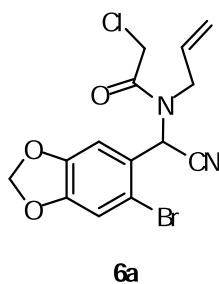


INDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

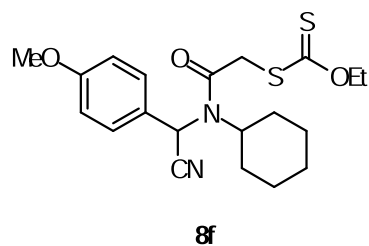
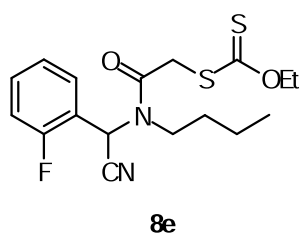
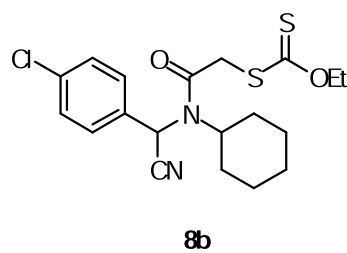
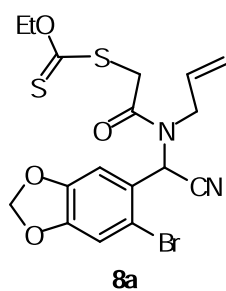
➤  $\alpha$ -aminonitrilos (página 24)



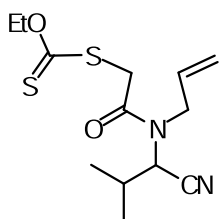
➤  $\alpha$ -cloroamida (página 26)



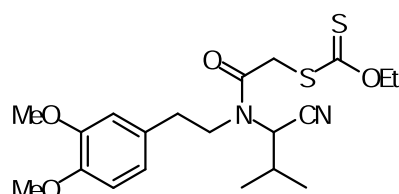
➤ xantatos derivados de aldehidos aromáticos (páginas 27 y 28)



➤ xantatos derivados de aldehídos alifáticos (página 28)

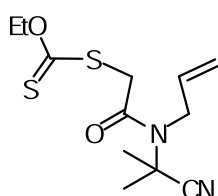


8d

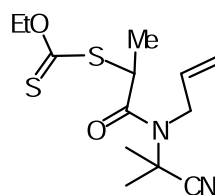


8g

➤ xantatos derivados de acetona (página 29)

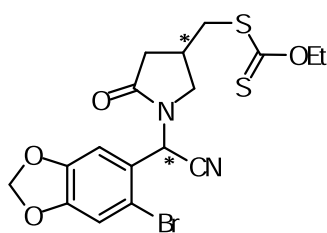


9a

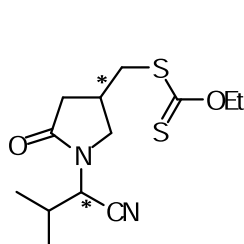


9b

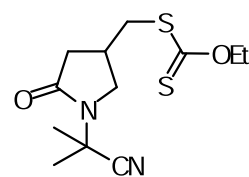
➤ pirrolidin-2-onas (páginas 34 y 37)



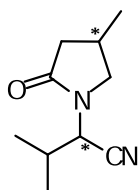
12a



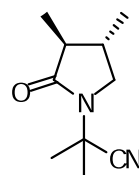
12b



12c

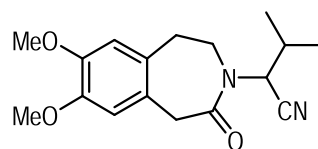


24a



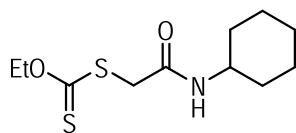
24b

➤ Benzazepina (página 42)



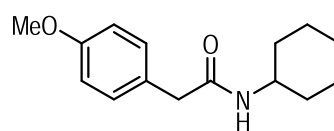
(38)

➤ Amidas



(10a)

Páginas 30 y 39



(37)

Página 40

## RESUMEN

El presente trabajo se centra en el diseño de una metodología versátil para la síntesis de heterociclos nitrogenados. La combinación de la reacción de Strecker y la ciclización de radicales libres sobre alquenos y anillos aromáticos nos permitió acceder de manera sencilla a varias lactamas altamente funcionalizadas en cuatro etapas de reacción y dos purificaciones.

La mezcla entre aldehídos y cetonas, aminas primarias y CNTMS mediante la tecnología de microondas nos permitió desarrollar una estrategia altamente eficiente para la preparación de  $\alpha$ -aminonitrilos en tiempos cortos de reacción y altos rendimientos, superando por mucho algunas metodologías reportadas en la literatura.

La optimización de las reacciones nos permitió obtener rendimientos altos en todas las etapas del proceso hasta llegar al heterociclo deseado. La purificación de los intermediarios de reacción juega un papel importante debido a que algunos de los productos se descomponen fácilmente en el tratamiento de la reacción, tal es el caso de los  $\alpha$ -aminonitrilos sintetizados, los cuales evolucionan fácilmente a sus precursores en medio ácido o en presencia de humedad.

Se realizó el estudio de la adición de radicales libres a sistemas aromáticos del cual se deriva la necesidad de contar con grupos activantes en éstos, con la finalidad de facilitar la entrada del radical hacia tal sistema, y de esta manera obtener los heterociclos planeados.

En el balance del proceso conseguimos la formación de dos nuevos enlaces carbono-carbono, además de la generación de varios enlaces carbono-heteroátomo (S, N), lo que se traduce en una estrategia importante para la preparación de moléculas complejas.

## CAPITULO I

# **ANTECEDENTES**

ANTECEDENTES

CONSOLIDACIÓN DE LA SÍNTESIS ORGÁNICA

La síntesis de Wöhler <sup>[1]</sup> de la urea representó el inicio de la síntesis orgánica, la cual actualmente ha alcanzado un alto grado de perfeccionamiento. A raíz del descubrimiento de la posibilidad de preparar en el laboratorio sustancias que originalmente se creía provienen únicamente de organismos vivos, se ha acumulado un vasto armario de herramientas que permiten construir moléculas de alta complejidad e importancia para la supervivencia y confort de la humanidad.<sup>[2]</sup>

I. La historia de las bacterias agresivas

En 1928 el bacteriólogo británico Alexander Fleming <sup>[3]</sup> descubrió las propiedades de un grupo de sustancias conocidas como Penicilinas producidas por el hongo *Penicillium notatum*. Esto significó un gran avance en el control de las bacterias responsables de muchas enfermedades, tales como los neumococos, estreptococos, el bacilo *Clostridium tetani* causante del tétanos y la espiroqueta responsable de la sífilis.<sup>[4]</sup>

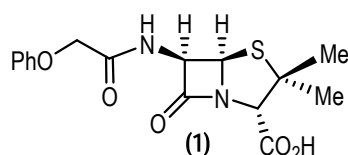


Figura 1. Penicilina V

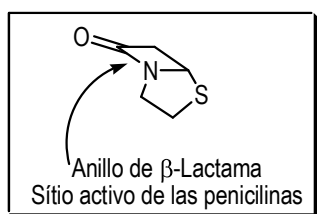


Figura 2.

Con el paso del tiempo, la mala administración de estos fármacos suscitó un gran golpe a la victoria casi conseguida. El proceso evolutivo (y que indudablemente es en estas especies donde más se ha manifestado) dotó a estos microorganismos patógenos de un sistema defensivo a nivel de la pared celular bacteriana; enzimas capaces de destruir el sitio activo de la penicilina (el anillo de β-Lactama) que impiden el proceso de desnaturalización de la pared celular y permiten la proliferación del microorganismo.<sup>[5]</sup>

No obstante, apareció en escena una nueva sustancia, apta para contrarrestar y eliminar a las nuevas generaciones de bacterias patógenas, la “Vancomicina” 2,<sup>[6]</sup> un glicopéptido capaz de

reconocer a través de la formación de cinco puentes de hidrógeno, al precursor de la pared celular bacteriana en la terminal Lys-D-Ala-D-Ala, y los sistemas peptídicos que conforman la estructura del antibiótico,<sup>[7]</sup> produciendo la destrucción de la pared celular que culminaba con la muerte del microorganismo. Nuevamente la lucha contra estas bacterias infecciosas tuvo un infortunio al descubrir el primer caso de bacterias vancioresistentes. Sucedió que una nueva generación de bacterias habían creado un mecanismo de defensa en contra de la vancomicina cambiando la terminal Lys-D-Ala-D-Ala por la terminal Lys-D-Ala-D-Lac, con lo cual ocurría un cambio drástico en la interacción bacteria/antibiótico, pues de cinco puentes de hidrógeno se reducía a cuatro. Además, la posición antes atractiva ( $N\cdots H\cdots O$ ) pasaba a ser repulsiva ( $-O\cdots X\cdots O-$ ), disminuyendo en un factor de 1000 la capacidad coordinante del antibiótico a la bacteria.<sup>[8]</sup>

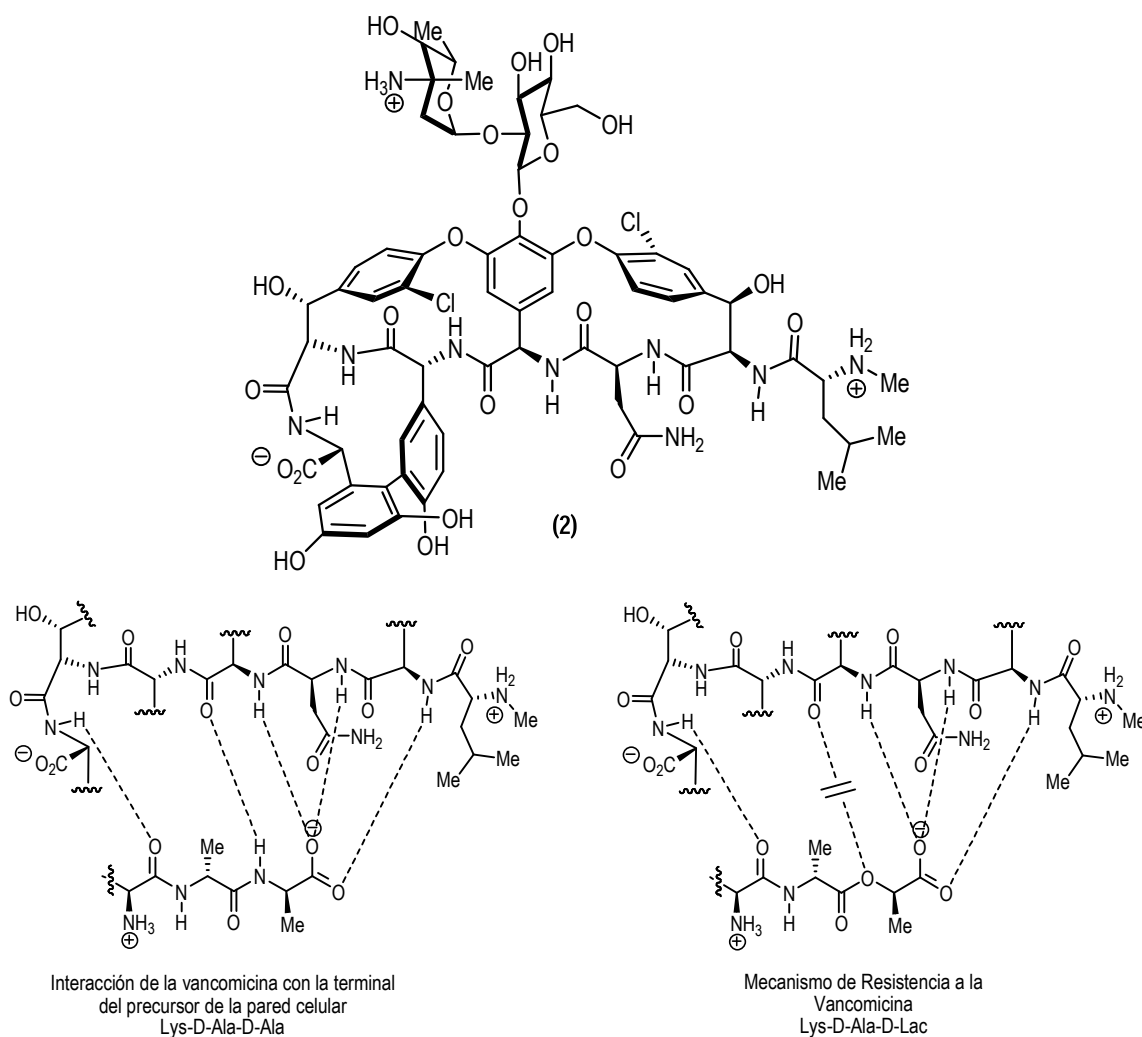
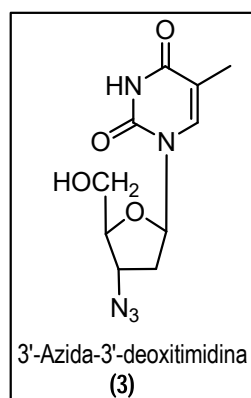


Figura 3. Estructura de la vancomicina y modos de acción

## II. El caso virus

Otra de las pandemias importantes y sin solución hasta nuestros días, es la producida por el *Virus de Inmunodeficiencia Humana* (VIH), causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).<sup>[9]</sup> Este virus ataca a los Linfocitos T-4 que forman parte fundamental del sistema inmunológico del ser humano, mediante un mecanismo de mutación continua. El VIH pertenece a la familia de los *Retroviridae* que se caracterizan porque su material genético está en forma de ARN. Al



entrar en la célula anfitrión la enzima “transcriptasa inversa” transforma el ARN en ADN viral, lo cual ocasiona que sea imposible crear anticuerpos capaces de reconocerle y por consecuencia eliminarle.<sup>[10]</sup>

Muchos medicamentos retrovirales actúan inhibiendo la función de la transcriptasa reversa tal como el AZT 3,<sup>[11]</sup> o algunos mucho más sofisticados a base de fulerenos, que funcionan como bloqueadores del sitio de reconocimiento *VIH-1 proteasa* entre la célula y el virus, y que aún continúan en bioevaluación.<sup>[12]</sup>

Figura 4.

## III. La síntesis orgánica en contra del cáncer

Una de las mayores causas de muerte a nivel mundial es el cáncer, lo que ha originado que diversos grupos de investigadores enfoquen sus estudios en estrategias capaces de eliminar este mal, tanto por los métodos de Radioterapia como por los de Quimioterapia.<sup>[13]</sup>

El Taxol 4 extraído de la corteza del árbol tejo del pacífico, de nombre científico *Taxaceae* ha sido empleado para el tratamiento clínico de varios tipos de cáncer desde el año de 1992.<sup>[14]</sup>

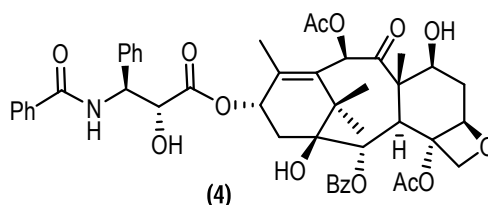


Figura 5.

Recientemente ha aparecido una familia de tetrahydroisoquinolínas conocidas como las Ecteinacidinas aisladas del tunicate caribeño *Ecteinascidia Turbinate* y que poseen potente actividad



citotóxica contra una gran variedad de tumores.<sup>[15]</sup> Uno de los miembros de esta familia, la Ecteinasidina 743 5 se encuentra actualmente en la fase II/III de evaluación clínica en Europa y Estados Unidos para el tratamiento de cáncer de ovario, endometrio, seno y varios tipos de sarcomas. Estos compuestos han mostrado gran actividad en casos avanzados de cáncer resistentes a terapias convencionales.<sup>[16]</sup>

La actividad antiploriferativa de la Et 743 es mucho mayor que la del taxol, camptotecina, adriamicina, mitomicina C, cisplatino bleomicina y etopside, de 1 a 3 ordenes de magnitud.<sup>[17]</sup> La baja disponibilidad en la naturaleza y la dificultad en su purificación, ha ocasionado que la obtención del Taxol y de la Et 743 para usos clínicos se vea limitada, por lo cual la fuente más segura hasta el momento son la síntesis orgánica total y los métodos de biotecnología.

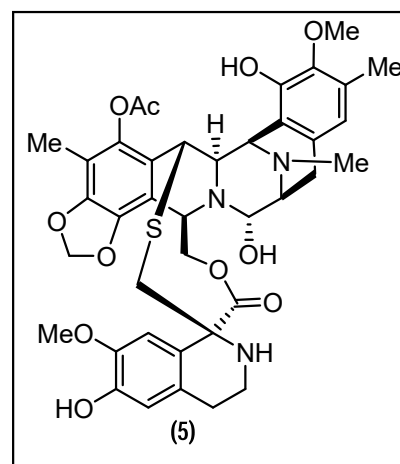


Figura 6.

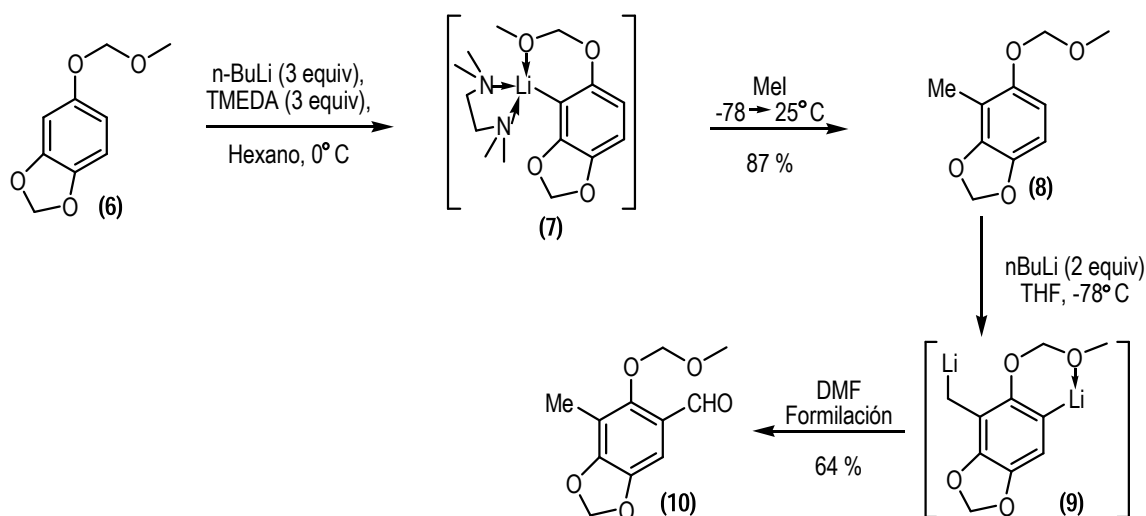
Las sustancias aquí referidas han sido construidas mediante estrategias sintéticas a nivel de laboratorio. La penicilina V por J. C. Sheehan (1957),<sup>[17]</sup> la vancomicina por K. C. Nicolaou (1998)<sup>[18]</sup> y D. A. Evans (1998),<sup>[19]</sup> el AZT por M. E. Jung (1991),<sup>[20]</sup> el taxol por K. C. Nicolaou (1994),<sup>[21]</sup> y la Et 743 por E. J. Corey (1996),<sup>[22]</sup> en las que se muestra la utilidad y gran avance de la síntesis orgánica hasta nuestros días en la preparación de sustancias de propiedades excepcionales.

## HERRAMIENTAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Desde su inicio la síntesis orgánica ha evolucionado hasta nuestros días para brindarnos un sin número de estrategias que nos permiten la transformación de las sustancias de origen orgánico e inorgánico en productos nuevos y más complejos. Se ha logrado también el entendimiento de la forma en la que transcurren muchas de las reacciones químicas. A continuación se presenta una clasificación sencilla que nos permite diferenciar la naturaleza de los intermediarios importantes que se forman durante una reacción orgánica.

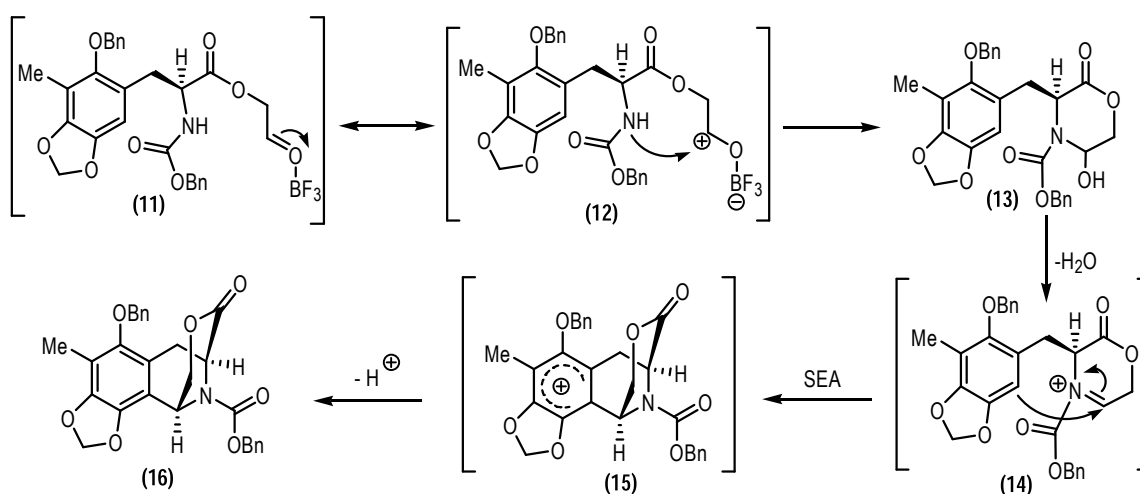
I. Química de aniones y cationes de carbono en síntesis orgánica

Dos de las especies reactivas involucradas en la formación de enlaces carbono-carbono en las que el átomo de carbono presenta carga formal son aquellas conocidas como carbaniones y carbocationes. Para la preparación de algunos intermediarios en la síntesis de Corey de la Et 743 se hace uso de la formación de carbaniones de forma regioselectiva sobre anillos aromáticos.



Esquema 1.

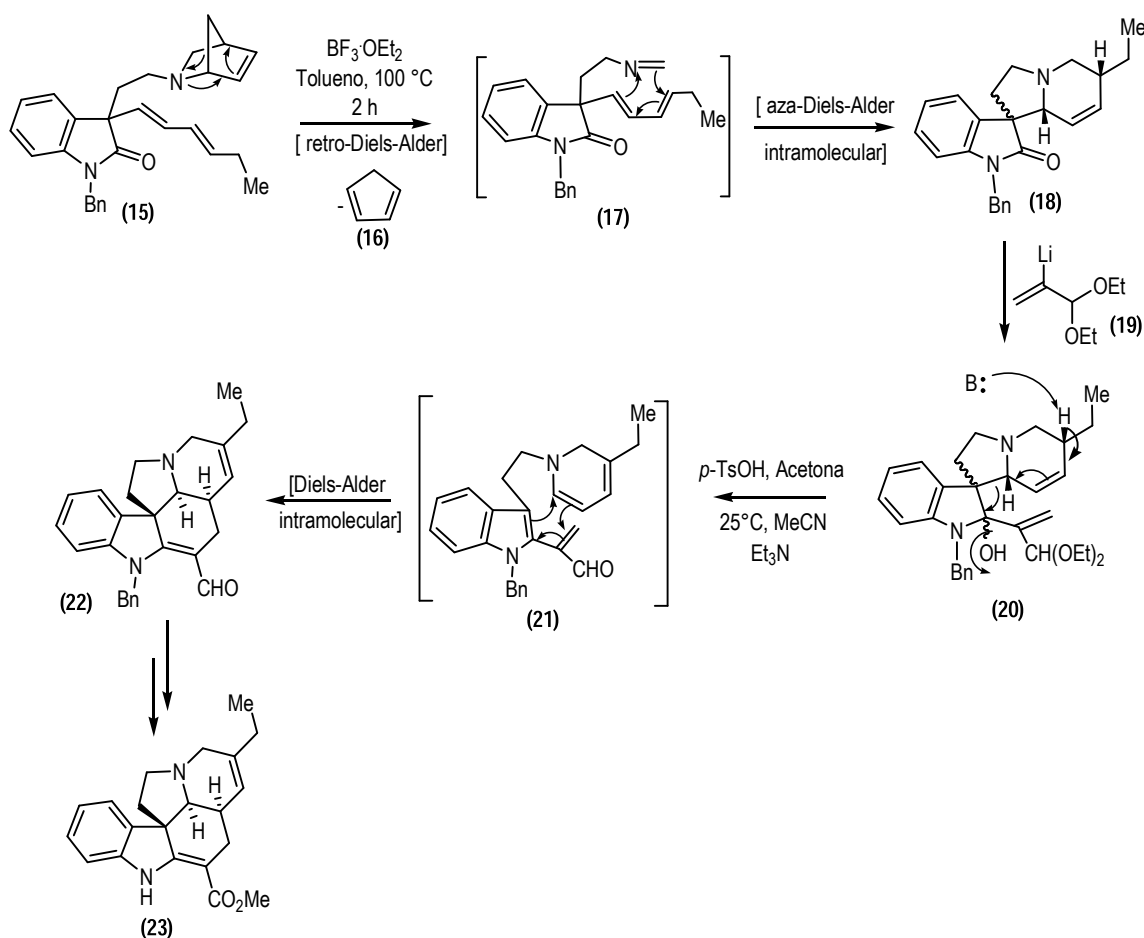
Un ejemplo importante en donde intervienen carbocationes como intermediarios es la reacción de sustitución electrofílica aromática ( $S_EA$ ) como se ilustra en el esquema 2.



Esquema 2.

## II. Procesos Pericíclicos

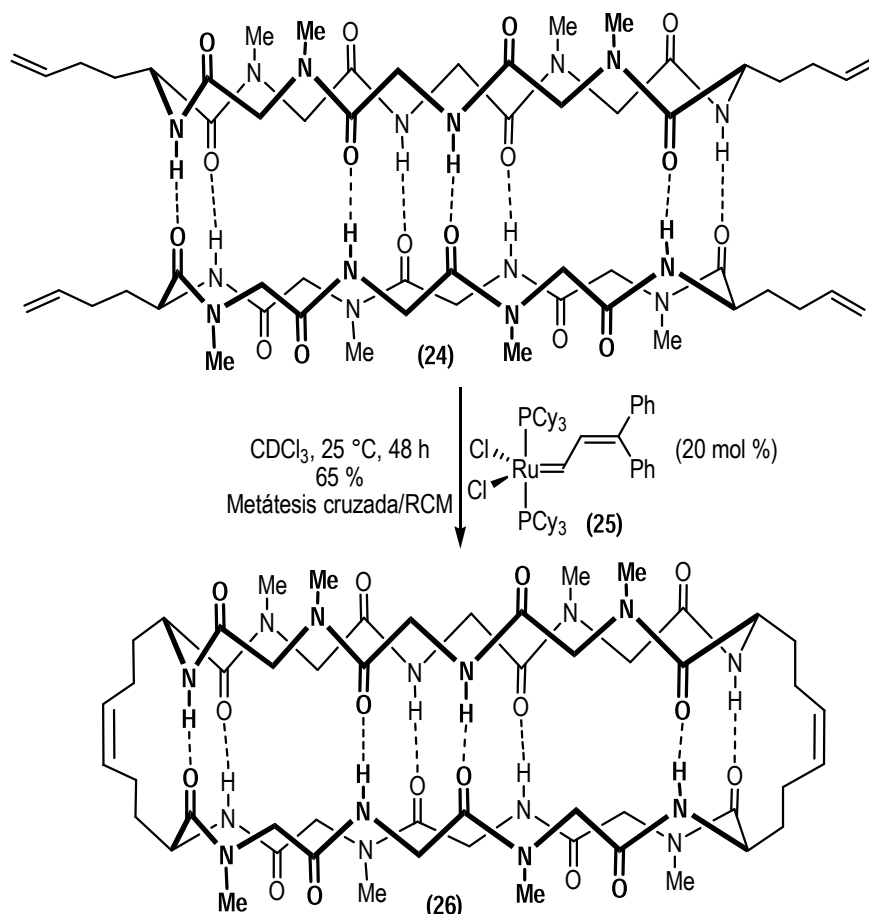
Otto Diels y Kurt Alder descubrieron uno de los procesos más importantes en la historia de la síntesis orgánica,<sup>[23]</sup> “la cicloadición [4 + 2] o reacción de Diels-Alder”. En este proceso un dieno conjugado reacciona con un alqueno (o dienófilo) a través de un estado de transición cíclico. Dentro del balance de la reacción se observa que tres enlaces  $\pi$  producen un nuevo enlace  $\pi$  y dos enlaces  $\sigma$  lo que se traduce en ganancia de energía, de reactivos a productos; además de que se construyen dos nuevos enlaces carbono-carbono de forma estereoespecífica. La Teoría de Orbitales Moleculares (TOM) nos permite predecir los productos de la reacción a través del análisis de las interacciones de los orbitales frontera (HOMO/LUMO).<sup>[24]</sup> En la síntesis total de la pseudotabersonina **23** desarrollada por Carrol y Grieco (1993) <sup>[25]</sup> se muestra el potencial sintético de esta transformación (Esquema 3).



Esquema 3.

### III. Desapareciendo fronteras: Química de los compuestos organometálicos

Indudablemente la síntesis orgánica actual ha alcanzado un avance significativo gracias a los beneficios que se obtienen del emplear compuestos del tipo Metal-Carbono.<sup>[26]</sup> Esto ha terminado con la idea de que la química orgánica y la inorgánica son áreas con rumbos diferentes. Es sabido que la química de los compuestos organometálicos de la familia de los alcalinos y alcalinotérreos pertenece a la química de los intermediarios aniónicos, esto derivado del carácter iónico que presenta la unión M-C.<sup>[27]</sup> Los compuestos organometálicos del bloque *d* y los metaloides del bloque *p* se acercan más a la química covalente.<sup>[28]</sup> La actividad catalítica de los compuestos derivados de paladio en estrategias sintéticas, ha derivado en que un gran número de sustancias naturales se hayan sintetizado a nivel industrial y de laboratorio.<sup>[29]</sup> El empleo de carbenos metálicos nos permite formar enlaces carbono-carbono de manera regio y quimioselectiva.<sup>[30]</sup>



Esquema 4.

En el esquema 4 se muestra el empleo de la metátesis cruzada seguida de una metátesis de cierre de anillo (RCM) para la síntesis del macrociclo peptidomimético **26** ayudada por la formación de la estructura supramolecular **24** formada por puentes de hidrógeno. En este proceso se empleó un catalizador de Grubbs (**25**) de primera generación (Ghadiri y Clark 1995).<sup>[31]</sup>

#### **IV. Domando a la fiera: Química de los radicales libres**

Hasta hace algunos años se pensaba que las reacciones que ocurren vía radicales libres eran desordenadas y que producían un gran número de productos originados por la alta reactividad de los mismos. Se pensaba que el radical formado, podría reaccionar al azar para alcanzar su estabilidad. Esta creencia originó el sentimiento de que era difícil emplearlos como intermediarios útiles en síntesis orgánica. No obstante, varios grupos de investigación han demostrado en las últimas décadas que a través de procesos controlados, manipulando la estabilidad y la facilidad de formar radicales libres, es posible emplearlos como intermediarios en transformaciones orgánicas sintéticamente útiles.<sup>[32]</sup>

Los radicales libres son especies que contienen electrones desapareados, y aunque son deficientes de electrones no se les considera estructuras cargadas, por lo que su reactividad es diferente a la de los aniones y cationes.<sup>[33]</sup>

El uso de radicales libres ofrece varias ventajas con respecto a las especies iónicas, pues los primeros toleran un gran número de grupos funcionales, por lo que la existencia de hidrógenos ácidos, o carbonilos en la molécula no impiden su formación, lo que resulta en el innecesario empleo de grupos protectores. La dificultad para sufrir reacciones de transposición permite el empleo del radical en el centro donde se forma y la indiferencia al ambiente polar de los mismos permite el uso de un gran número de disolventes polares y no polares como medio de reacción. Además, los radicales libres pueden dar origen a intermediarios iónicos a través de reacciones de oxidación (para generar cationes) o de reducción (para generar aniones), lo que los vuelve intermediarios muy versátiles.<sup>[34]</sup>

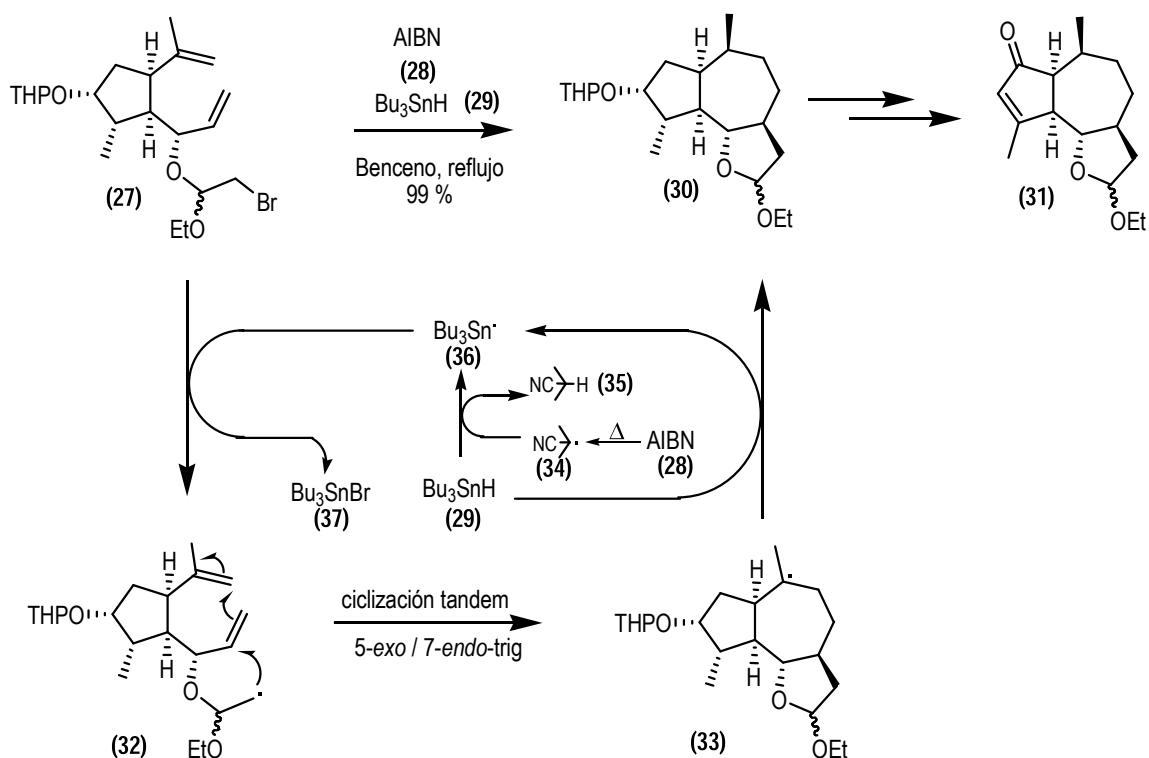
Se ha propuesto un mecanismo en cadena para explicar la mayoría de las transformaciones que ocurren a través de intermediarios radicales. En el paso de iniciación una molécula se fragmenta homolíticamente para generar radicales iniciadores, seguido de los pasos de propagación en donde

los radicales iniciadores reaccionan con moléculas estables para formar nuevos radicales intermediarios, culminando con el paso de terminación en el cual se destruye el carácter radical dando fin a la cadena.<sup>[35]</sup>

### a) Química del estaño

La mayoría de los procesos de radicales libres están dominados por compuestos de estaño, esto gracias a la facilidad de formar radicales a través de la fragmentación fotoquímica del enlace  $R_3Sn-SnR_3$ , o de la abstracción del átomo de hidrógeno del enlace  $R_3Sn-H$ . El radical resultante  $R_3Sn\cdot$  puede reaccionar con compuestos del tipo  $R-X$  donde  $X$  puede ser  $Cl, Br, I, S, Se, O, Si$  (los cuales son afines al estaño), y generar un nuevo radical  $R\cdot$ , el cual puede sufrir transformaciones como la adición a dobles ligaduras, a sistemas aromáticos, la reducción, o la oxidación.<sup>[36]</sup>

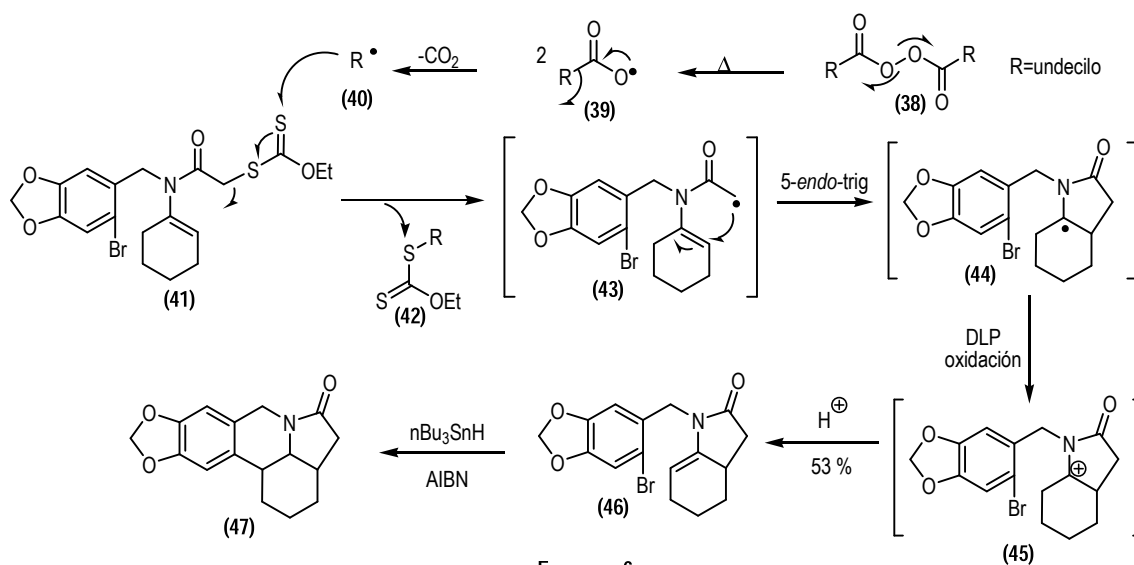
En la síntesis total de la (+)-Cladantolida **31** (E. Lee, et. al. 1997) se aprecia la utilidad sintética de los radicales libres. A través de una ciclización tandem 5-*exo*/7-*endo*-trig se forma el anillo de tetrahidrofurano y el cicloheptano en una sola operación, manteniendo la estereoquímica deseada en un porcentaje de conversión alto (Esquema 5).<sup>[37]</sup>



Esquema 5.

b) Química de los xantatos

Aunque indudablemente las propiedades de los compuestos de estaño han sido extensamente aprovechadas en síntesis orgánica, no obstante también existen algunos inconvenientes al emplear este tipo de compuestos. La alta toxicidad de los organoestananos, la dificultad de su purificación y la reducción prematura del radical formado por la presencia del hidruro de estaño, han originado la necesidad de buscar fuentes alternas para formar radicales. Una manera limpia, elegante y quizás opuesta a la naturaleza reductora del estaño, es el uso de xantatos y peróxido de dilauroilo (DLP, **38**) como iniciador, aprovechando además la capacidad oxidante de dicho peróxido.<sup>[38]</sup> En el esquema 6 se muestra la síntesis del  $\alpha$ -licorano **47** (Zard, S., Miranda, L. D. 2002).<sup>[39]</sup> El DLP se fragmenta térmicamente generando el radical undecilo **40**, el cual se adiciona al grupo xantato que a través de una  $\beta$  fragmentación origina el radical **43**, que se adiciona a la olefina para luego oxidarse con ayuda del peróxido utilizado y así evolucionar a la formación del carbocatión.



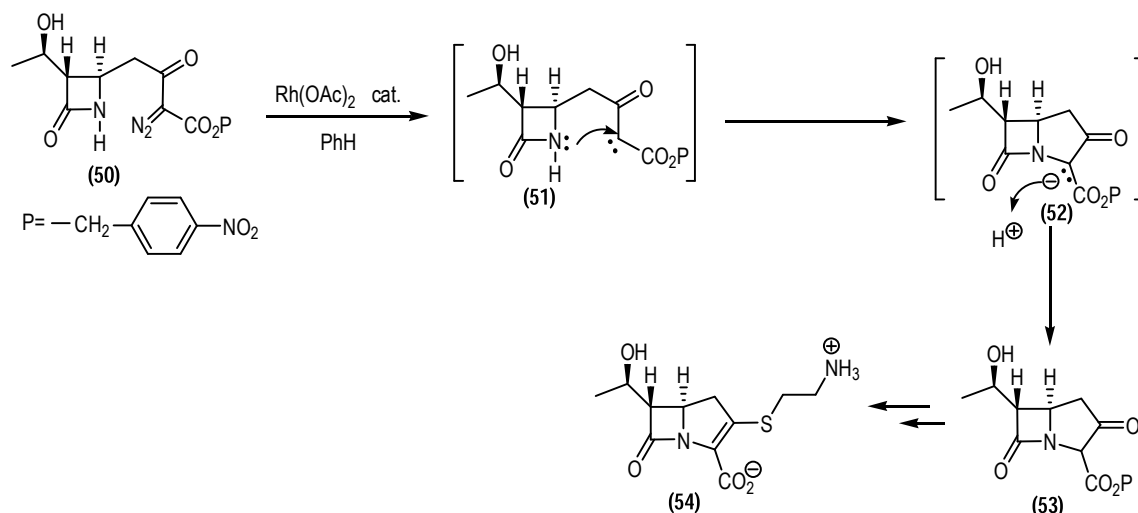
V. Química del carbono divalente

Existen moléculas estables o transitorias en las que se presenta un carbono formalmente divalente: los isonitrilos **48** y los carbenos **49**.



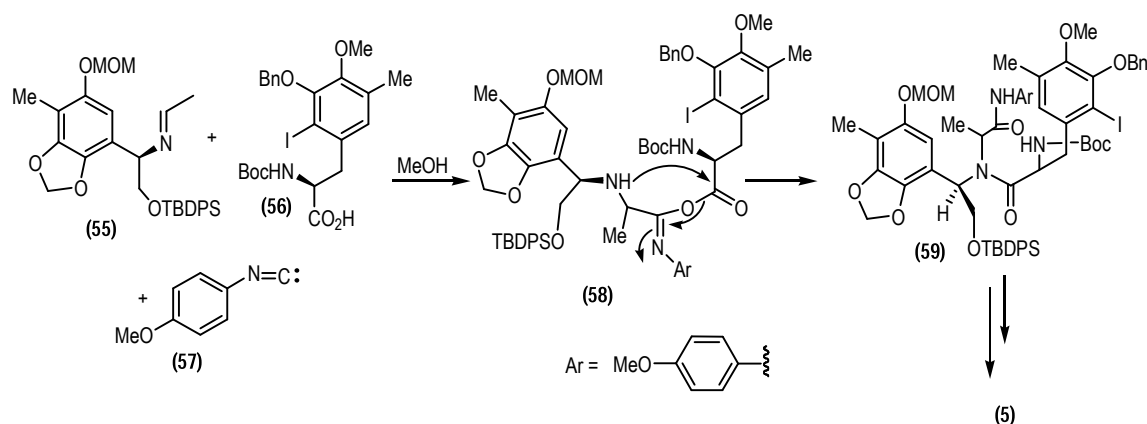
Figura 7.

Es característico de estas sustancias la capacidad de reaccionar con un nucleófilo y un electrófilo en el carbono divalente.<sup>[40]</sup> En la síntesis de la tienamicina **54** (Salzmann, et. al. 1980) <sup>[41]</sup> se aprecia la utilidad de los carbenos como intermediarios clave en la síntesis total (Esquema 7).



Esquema 7.

Por otro lado, los isonitrilos han encontrado un gran número de aplicaciones sintéticas, sobre todo en reacciones de multicomponentes, pues su capacidad de ensamblar electrófilos y nucleófilos en el carbono divalente, ha permitido combinar tres o más materias primas en un mismo medio de reacción. La reacción de Ugi de cuatro componentes (aminas, aldehídos o cetonas, ácidos carboxílicos e isonitrilos se mezclan para formar un solo producto) es un ejemplo de reacciones de multicomponentes aplicada en la síntesis de la Et 743 5 por Fukuyama (Esquema 8).<sup>[42]</sup>

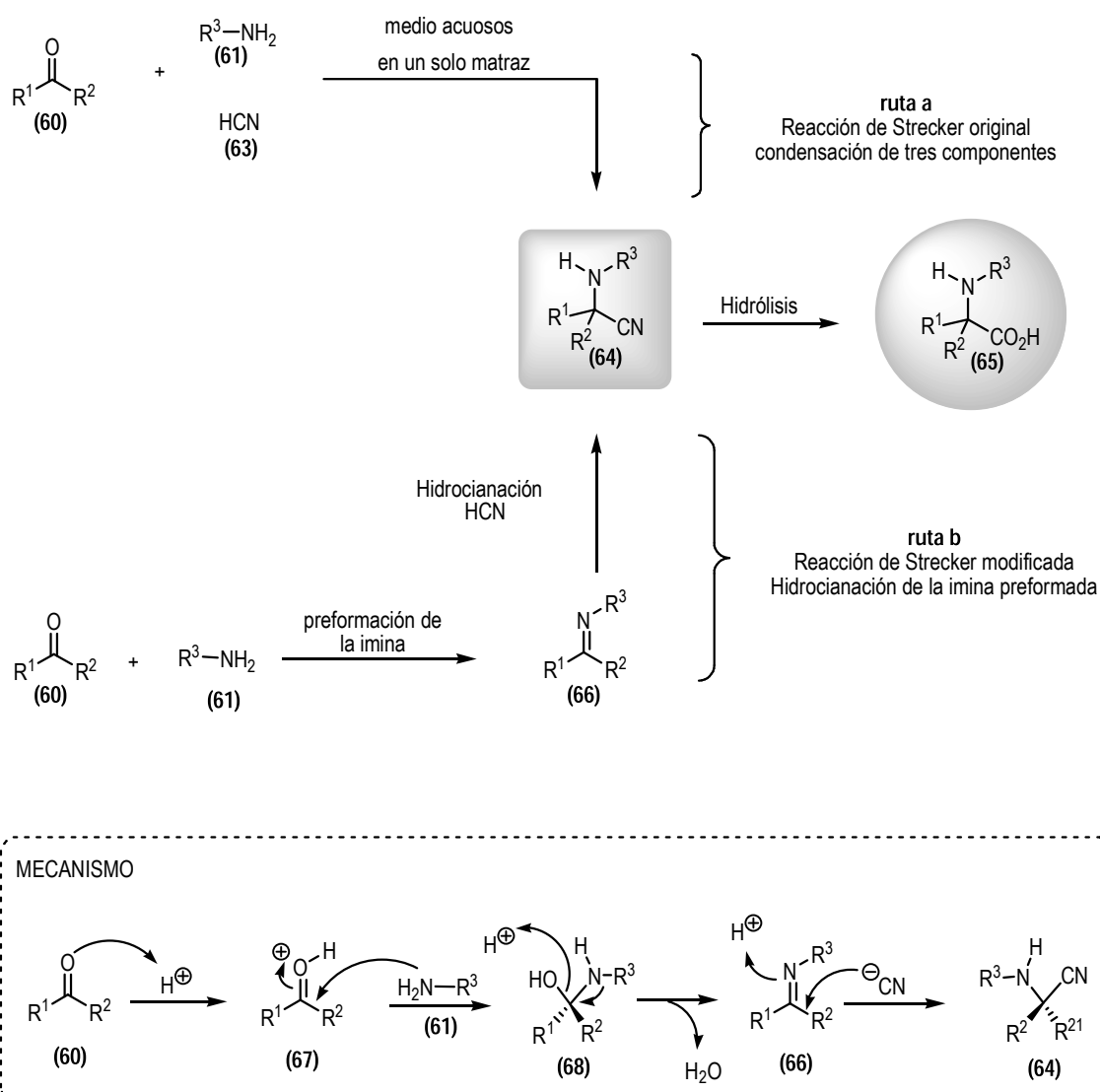


Esquema 8.



MAS DE UN SIGLO Y MEDIO DE VIGENCIA: LA REACCIÓN DE STRECKER,

A pesar de ser uno de los primeros procesos sintéticos para preparar aminoácidos,<sup>[43]</sup> la reacción de Strecker permanece vigente gracias al potencial sintético que posee. Construir un enlace C-C y un enlace C-N en una sola operación a partir de materias primas muy simples, y que es una característica que pocas reacciones poseen (Esquema 9).<sup>[44]</sup>



Esquema 9.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Wöhler, F., *Ann. Phys. Chem.*, **1828**, 12, 253.
- [2] a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., *Classics in total synthesis; targets, strategies, methods*. primera edición, Wiley-VCH, **1995**.  
b) Nicolaou K. C.; Snyder, S. A., *Classics in total synthesis II, more targets, strategies, methods*. Primera edición, Wiley-VCH, **2003**.
- [3] Fleming, A., *Brit. J. Exp. Path.*, **1929**, 10, 226.
- [4] Chain, E.; Florey, H. W.; Gardner, A. D.; Heatley, N. G.; Jennings, M. A.; Orr-Ewing, J.; Sanders, A. G., *Lancet*, **1940**, 239, 226.
- [5] Neu, H. C., *Science*, **1992**, 257, 1064.
- [6] Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C., *Sci. Am.*, **2001**, 284, 46.
- [7] Dudley, H. W.; Bardsley, B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 1172.
- [8] a) Walsh, C. T.; Hubbard, B. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 730.  
b) Williams, D. H.; Bardsley, B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 1172.
- [9] Al principio de la tercera década del VIH-SIDA, la OMS y la ONUSIDA estiman que a nivel mundial al final del año 2003 viven 40 millones de personas con VIH-SIDA; 2.5 millones de ellos son menores de 15 años. En algunas regiones del mundo, como África subsahariana, África del Norte, Medio Oriente y el Caribe, más del 50% de las personas que actualmente viven con el VIH o SIDA son mujeres. Aproximadamente 14,000 nuevas infecciones se presentan diariamente a nivel mundial. Fuente: <http://www.ops.org.bo/its-vih-sida>
- [10] Balzarini, J.; Karlsson, A.; Aquaro, S.; Perno, C. F.; Cahard, D.; Naesens, L.; De Clerco, E., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1996**, 93, 7295.
- [11] Mitzuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St. Clair, M. H.; Nusinoff-Lehrman, S.; Gallo, R. C.; Bolognes, D.; Barry, D. W.; Broder, S., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1985**, 82, 7096.
- [12] Friedman, S. H.; DeCamp, D. L.; Sijbesma, R. P.; Srdanov, F. W.; Kenyon, G. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6506.
- [13] Nicolaou, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 15.
- [14] Kingston, D. G. I.; Molinero, A. A.; Rimoldi J. M., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1993**, 61, 1.
- [15] a) Caterina, M. J.; Schumacher, M. A.; Tominaga, M.; Rosen, T. A.; Levine, J. D.; Julius, D., *Nature*, **1997**, 389, 816.

- b) Szallasi, A.; Blumberg, P. M., *Pain*, **1996**, 68, 195.
- [16] a) Watson, C. P. N.; Evans, R. J.; Watt, V. R., *Pain*, **1989**, 38, 177.  
 b) Ross, D. R.; Varipapa, R. J., *New England J. Med.*, **1989**, 321, 474.  
 c) Zur Hausen, H.; Bornkamm, G. W.; Schmidt, R.; Hecker, E., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1979**, 76, 782.
- [17] Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1262.  
 Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R., *ibid.*, **1959**, 81, 3089.
- [18] a) Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T. Y.; Natarajan, X.; Chu, J.; Brase, S.; Rbsam, F., *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2584.  
 b) Nicolaou, K. C.; Natarajam, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M., *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2872; c) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2714.
- [19] a) Evans, D. A.; Wood, M. R.; Trotter, B. W.; Richardson, T. I.; Barrow, J. C.; Katz, J. L., *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 2864; b) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2700.  
 c) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Watson, P. S.; Wood, M. R.; Richardson, T. I.; Trotter, B. W.; Katz, J. L., *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2868; d) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2704.
- [20] Jung, M. E.; Gardiner, J. M., *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 2614.
- [21] a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J.; *Nature*, **1994**, 367, 630.  
 b) Nicolaou, K. C.; Guy, R. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2079.
- [22] a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 9202.  
 b) Martínez, E. J.; Corey, E. J., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 993.
- [23] Diels, O.; Alder, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, 460, 98.
- [24] Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8, 781.
- [25] Carrol, W. A.; Grieco, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1164.
- [26] Hegedus, L. S., *Transition Metals in the Synthesis of Complexes Organic Molecules*, University Science Books, **1994**.
- [27] a) Wakefield, B. J., *Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford, **1974**  
 b) House, H. O.; Phillips, W. V.; Sayer, T.; Yau, C., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 700.  
 c) Richey, H. G., *Grignard Reagents: New Developments*, **2000**, Wiley, Chichester.

- [28] Los metales del bloque *d* presentan un alto grado de covalencia al unirse a carbono, lo cual les confiere propiedades interesantes, sobre todo a nivel catalítico, ver referencias 29-31.
- [29] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4442.
- [30] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4490.
- [31] Clark, T. D.; Ghadiri, M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 12364
- [32] a) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., *Free Radicals in Organic Synthesis*, Ed. Wiley-VCH, Paris, **1995**.  
 b) Renaud, P.; Sibi, M., *Radicals in Organic Synthesis*, Ed. Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 y 2.  
 c) Barton, D. H. R.; Parekh, S. I., *Half a century of Free Radicals Chemistry*, Cambridge University Press, Great Britain, **1993**.
- [33] Wade, L. D., *Química Orgánica*, Segunda ed. Pearson Educación, México, **1993**, pp. 134, 1265.
- [34] a) Edmons, D.; Johnston, D.; Procter, D., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3371.  
 b) Magolan, J; Kerr, M. A., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4561.
- [35] a) March, J., *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*, Cuarta ed., Wiley-VCH, New York, **1992**, pp. 1251-1252.  
 b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry., Part A. Structure and Mechanisms*, Plenum Press, London, **1990**, pp. 906-907.
- [36] Smith N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3257.
- [37] Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K.; Yun, M.; Kim, S. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8391.
- [38] Zard, S. Z., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 672.
- [39] Miranda, L. D.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1135.
- [40] Ugi, I.; Dömling, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3168.
- [41] Salsmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6163.
- [42] Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6552.
- [43] Strecker, A., *Ann. Chem. Pharm.*, **1850**, *75*, 27.
- [44] Groger, H., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2795.

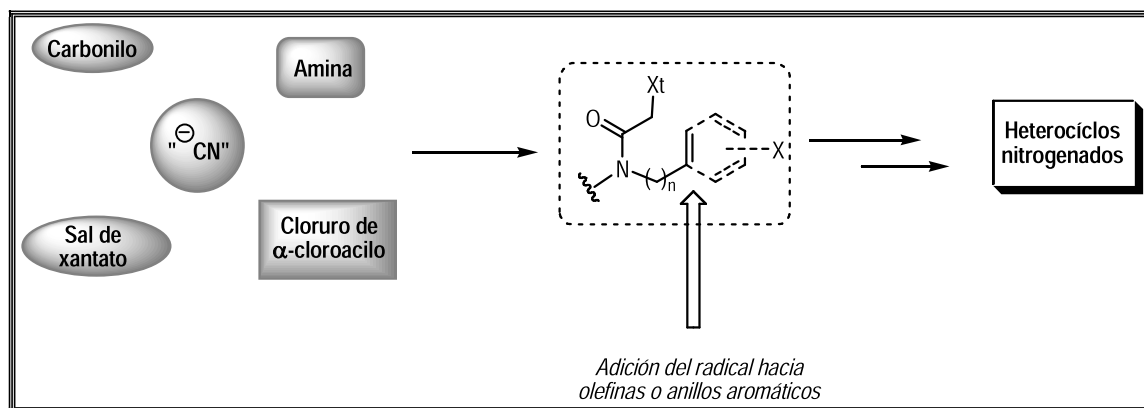
## CAPITULO II

# **PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS**

**PLANTEAMIENTO GENERAL**

En el presente trabajo se desarrolla una metodología general para la preparación de algunos heterocícl<sup>os</sup> nitrogenados a partir de la combinación de la reacción de Strecker y el empleo de radicales libres para una ciclización, utilizando DLP como iniciador y como agente oxidante. Se plantea la preparación de intermediarios altamente funcionalizados a partir de materias primas disponibles comercialmente.

El estudio de la ciclización del radical libre formado a partir del grupo xantato se realiza hacia olefinas y anillos aromáticos con la finalidad de explotar la metodología desarrollada.



## OBJETIVOS

En función de continuar en nuestro grupo de investigación con el desarrollo de metodologías sintéticas que emplean la combinación de las reacciones de multicomponentes con las de radicales libres, se plantean los siguientes objetivos: <sup>[1, 2]</sup>

1. Desarrollar una estrategia sintética para la preparación de heterociclos nitrogenados a partir de la reacción de Strecker y de radicales libres.
2. Realizar el estudio de la ciclización a través de procesos en cadena y radical oxidativos sobre olefinas y anillos aromáticos de distinta naturaleza electrónica.
3. Encontrar las condiciones óptimas en las que las reacciones procedan de manera eficiente en cada una de las etapas del proceso de generación del heterociclo.

### Bibliografía:

- [1] Barrios, R., *Reacciones de multicomponentes-radicales libres; una estrategia versátil en la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-onas*, Tesis de Licenciatura, UAEM, **2005**, Toluca, México.
- [2] El Kaïm, L.; Grimaud, L; Miranda, L. D.; Vieu, E., *Tetrahedron Lett.* **2006**, en prensa.

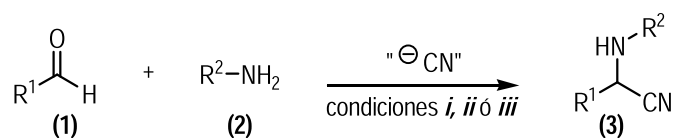
## CAPITULO III

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Síntesis de los  $\alpha$ -aminonitrilos**

Con el objeto de encontrar las mejores condiciones en la reacción de Strecker se utilizaron dos metodologías descritas en la literatura <sup>[1, 2]</sup> y una desarrollada por nosotros, para la síntesis de los  $\alpha$ -aminonitrilos. Puesto que es la primera etapa de síntesis y se requieren buenos rendimientos, esta reacción fue optimizada al máximo (Tabla 1).



**Esquema 1.**

Exp.	Reactivos	Producto	<i>i</i>	<i>ii</i>	<i>iii</i>
1			25 %	68 %	87 %
2			55 %	85 %	95 %
3			42 %	70 %	92 %

**Tabla 1.** Optimización de la reacción de Strecker para la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos.

- Condiciones *i*<sup>[1]</sup>
  - Fuente de ión cianuro: KCN
  - Catalizador: InCl<sub>3</sub> (30 mol%)
  - Relación estequiométrica: Aldehído; 1 eq., Amina; 1.2 eq., KCN; 2.0 eq.
  - Disolvente: THF
  - Concentración: 1.2 molar
  - Condiciones de reacción: temperatura ambiente, agitación
  - Tiempo de reacción: 24 hrs.
  
- Condiciones *ii*<sup>[2]</sup>
  - Fuente de ión cianuro: Cianotrimetilsilano (CNTMS, **4**)
  - Catalizador: BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (10 mol %)
  - Relación estequiométrica: Aldehído; 1 eq., Amina; 1.2 eq., CNTMS; 1.2 eq.
  - Disolvente: CH<sub>3</sub>CN
  - Concentración: 0.7 molar
  - Condiciones de reacción: temperatura ambiente, agitación
  - Tiempo de reacción: 10 hrs.
  
- Condiciones *iii*<sup>\*</sup>
  - Fuente de cianuro: CNTMS
  - Catalizador: InCl<sub>3</sub> (20 mol %)
  - Relación estequiométrica: Aldehído; 1 eq., Amina; 1.1 eq., CNTMS; 1.1 eq.
  - Disolvente: CH<sub>3</sub>CN
  - Concentración: 0.7 molar
  - Condiciones de reacción: Energía de μondas, 50 °C, agitación
  - Tiempo de reacción: 1.5 hrs.

\* Procedimiento desarrollado por nosotros.

Son apreciables las diferencias que existen en los tres métodos tanto en la relación estequiométrica de los reactivos, los tiempos de reacción, y sobre todo en los rendimientos obtenidos. Un resultado en particular interesante es el caso del 6-bromopiperonal **1a** (Experimento 1, tabla 1, pagina 25)

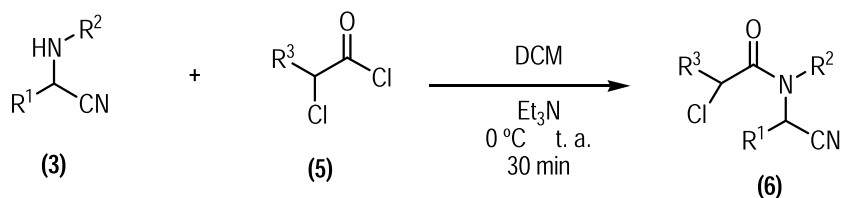
pues se trata de un aldehído poco reactivo por su compromiso en resonancia con el oxígeno de la posición cuatro, además del impedimento estérico que ofrece el átomo de bromo de la posición 6. A pesar de su baja reactividad fue posible obtener el correspondiente  $\alpha$ -aminonitrilo **3a** en 87% de rendimiento y 1.5 horas de reacción.

Resulta evidente que la preparación de  $\alpha$ -aminonitrilos utilizando nuestra metodología es más eficiente que los métodos *i* y *ii*, pues la ganancia tanto en tiempo y rendimiento son factores deseados en cualquier metodología sintética.

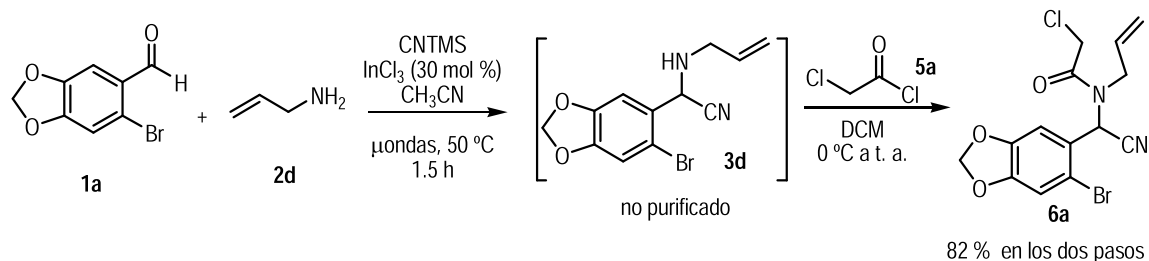
Además de los  $\alpha$ -aminonitrilos **3a**, **3b** y **3c** se sintetizaron algunos otros utilizando la metodología establecida en el presente trabajo. Estos  $\alpha$ -aminonitrilos no fueron purificados ni caracterizados completamente debido a que la reacción de Strecker es reversible en presencia de humedad y medio ácido (condiciones necesarias para su purificación), por lo que para conservar el rendimiento se emplearon los productos crudos en las siguientes reacciones.

### Síntesis de los xantatos intermediarios

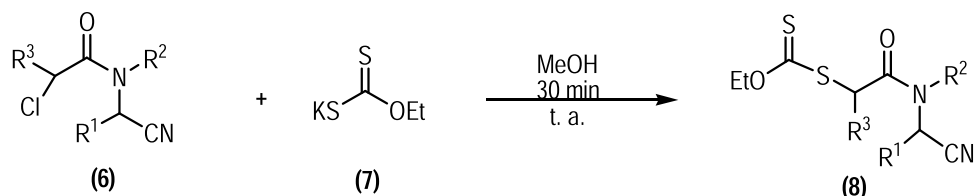
Para la síntesis de las  $\alpha$ -cloroamidas **6** se emplearon cloruros de  $\alpha$ -cloroacilo **5** comerciales y los aminonitrilos **3** como se ilustra en el esquema 2.



De igual forma resulta innecesaria la purificación total de las  $\alpha$ -cloroamidas por lo que solo se aisló y caracterizó el compuesto **6a** para demostrar que en efecto se trata del compuesto deseado.



Al crudo de la reacción de amidación solo se le realizó una purificación parcial para eliminar el clorhidrato de la trietilamina y el exceso de cloruro de ácido mediante una extracción AcOEt/H<sub>2</sub>O. Luego de reconcentrarlo se le sometió a la reacción de sustitución nucleofílica del cloruro α-carbonílico con la sal comercial O-etilxantato de potasio como se ilustra en el esquema 4.



Esquema 4.

A continuación se enlistan los xantatos sintetizados a través de esta metodología, así como el material de partida de cada producto.

Experimento	Materias primas	Producto (rendimiento)*
1		<p><b>8a</b> (79 %)</p>
2		<p><b>8b</b> (90 %)</p>

Tabla 2. Xantatos intermedarios derivados de aldehidos

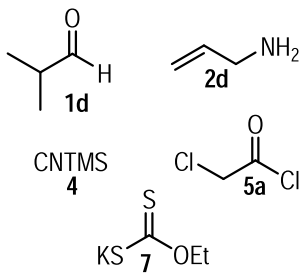
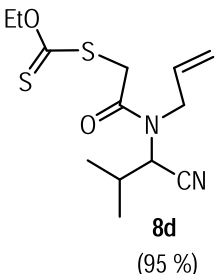
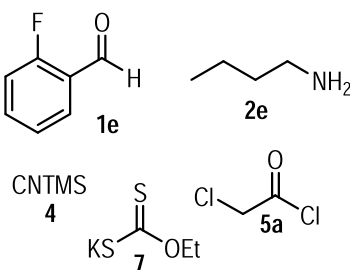
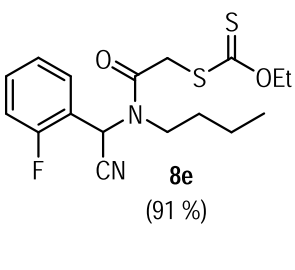
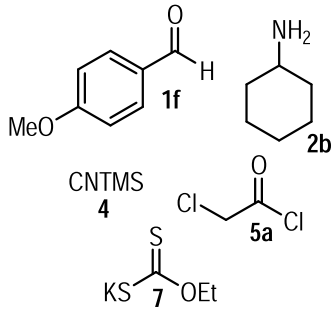
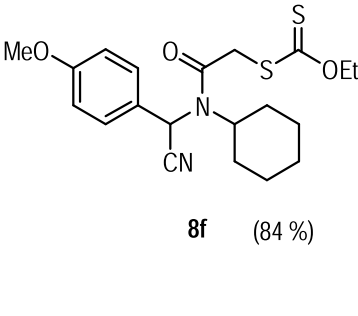
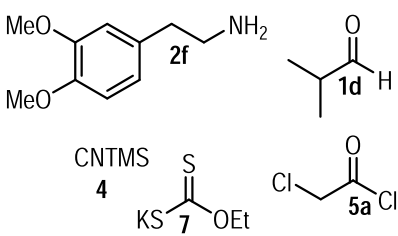
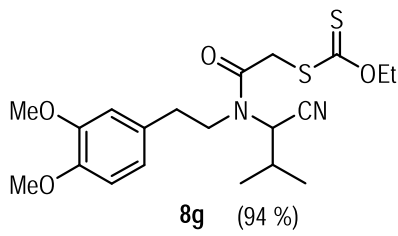
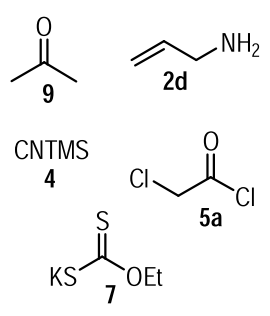
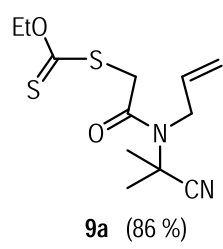
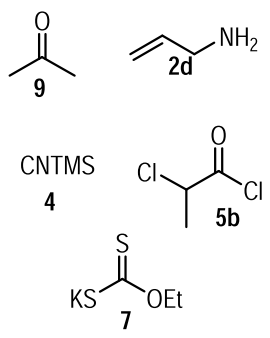
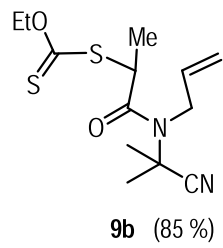
Experimento	Materias primas	Producto (rendimiento)*
3		 <p><b>8d</b> (95 %)</p>
4		 <p><b>8e</b> (91 %)</p>
5		 <p><b>8f</b> (84 %)</p>
6		 <p><b>8g</b> (94 %)</p>

Tabla 2. (Continuación)

\*Los rendimientos reportados fueron calculados en función del aldehído de partida.

También se consiguió obtener xantatos derivados de la acetona **9**, por lo que nuestra metodología no solo se sustenta en carbonilos de aldehídos sino también de cetonas, lo que la convierte en una estrategia más versátil.

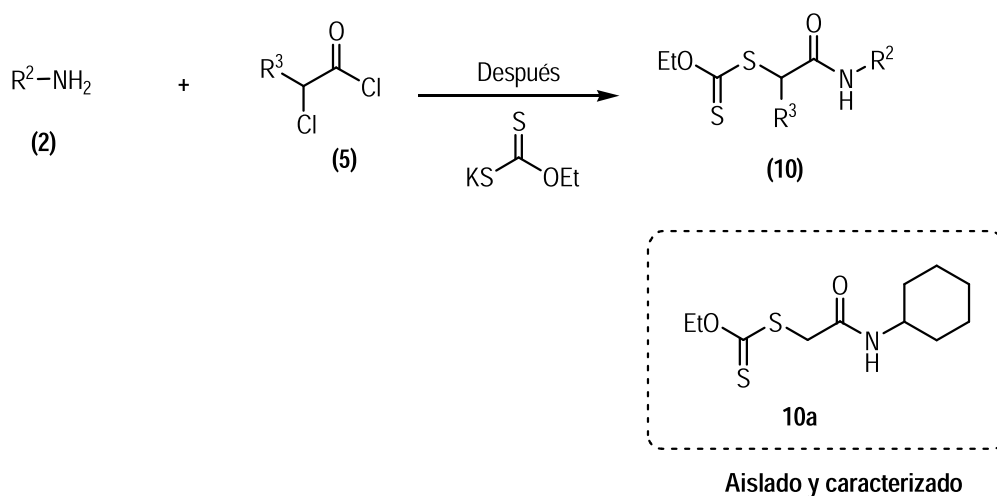
Experimento	Materias Primas	Producto (rendimiento)*
1		 <b>9a</b> (86 %)
2		 <b>9b</b> (85 %)

**Tabla 3.** Xantatos intermediarios derivados de la acetona.

\* Los rendimientos reportados fueron calculados en función de la acetona.

Uno de los subproductos formado en el seno de las reacciones de amidación y de desplazamiento nucleofílico corresponde a la amida **10** generada por el exceso de amina **2** y sus reacciones subsecuentes en el orden natural de agregación de reactivos. Sin embargo, difícilmente se logró detectar mediante los reveladores empleados en este trabajo, por lo cual fue imposible aislarla.

Sólo para los experimentos 2 y 5 (Tabla 2, páginas 27 y 28) fue posible caracterizar el compuesto **10a** que pudo ser detectado, no obstante, es necesario mencionar la formación de este subproducto en los experimentos realizados (Esquema 5).



**Esquema 5.**

Los datos espectroscópicos para cada compuesto se detallan en la sección experimental, sin embargo, se mencionan algunos patrones espectroscópicos que nos permitieron demostrar la formación de los productos esperados. Para los  $\alpha$ -aminonitrilos, en espectroscopía infrarroja aparece una banda fina aproximadamente en  $3310\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración del enlace N-H, y la banda correspondiente a la vibración del grupo ciano aparece alrededor de  $2220\text{ cm}^{-1}$ . Los xantatos intermediarios (Tabla 2 y 3, páginas 27-29) presentan en RMN  $^1\text{H}$  el sistema  $A_2X_3$  que corresponde al residuo  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$  del grupo xantato como una señal cuádruple aproximadamente en 4.6 ppm y una señal triple en 1.4 ppm. En espectroscopía infrarroja aparecen las bandas correspondientes al grupo  $\text{C=O}$  aproximadamente en  $1665\text{ cm}^{-1}$  y la banda del grupo  $\text{CN}$  en  $2225\text{ cm}^{-1}$ ; sin embargo, en la mayoría de los casos esta banda pierde intensidad debido a que existe un grupo electronegativo en el carbono alfa al grupo ciano (**N-C-CN**), e incluso llega a desaparecer en su totalidad lo cual es un comportamiento clásico de este tipo de sistemas.<sup>[3]</sup> Para los xantatos derivados de aldehídos aromáticos (Experimentos 1, 2, 4 y 5, tabla 2, páginas 27 y 28) aparece una señal simple en el intervalo de 5.8 a 6.8 ppm y que corresponde al hidrógeno del metino unido al anillo aromático, al grupo ciano y al nitrógeno  $\text{CH(N)(Ar)(CN)}$ . Para los casos en los que se emplearon aldehídos alifáticos (Experimentos 3 y 6, tabla 2, página 27 y 28) aparece una señal doble en 5.1 ppm y que es atribuida al hidrógeno del metino que soporta al nitrógeno, al grupo ciano y al metino de la parte alifática del  $\alpha$ -aminonitrilo, y que es el que ocasiona el desdoblamiento para

este hidrógeno [Me<sub>2</sub>CH-CH(N)(CN)]. Para el caso de los experimentos 1 y 2 de la tabla 3 (Página 29), en las que se utilizó acetona como compuesto carbonílico, aparece una señal simple de alta intensidad en 1.7 ppm y que corresponde a los dos metilos unidos al carbono que sostiene al ciano y el nitrógeno [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(N)(CN)]. En la figura 1 se muestran las formas de las señales y bandas típicas en RMN <sup>1</sup>H e IR respectivamente, para los intermediarios sintetizados.

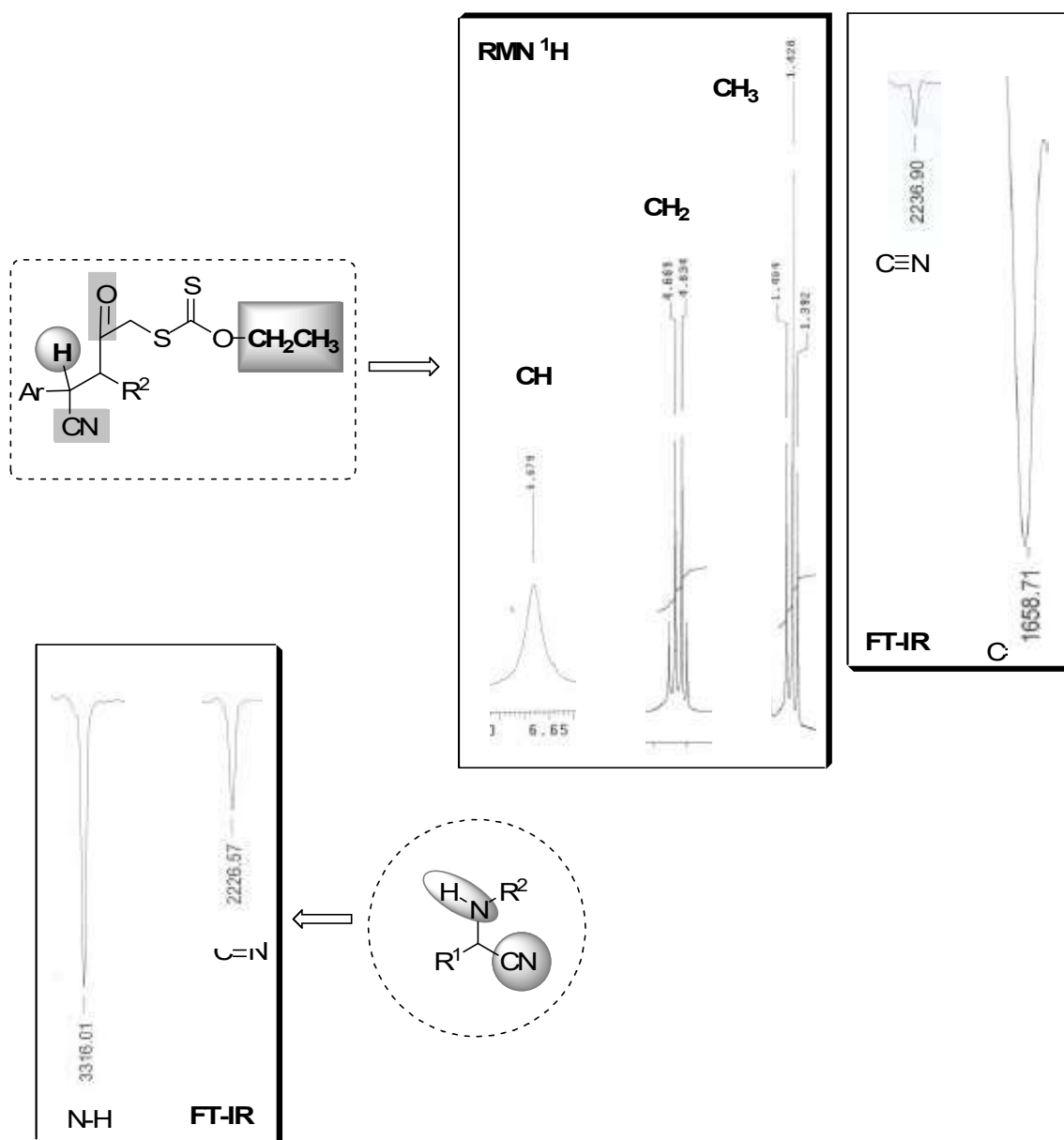


Figura 1.

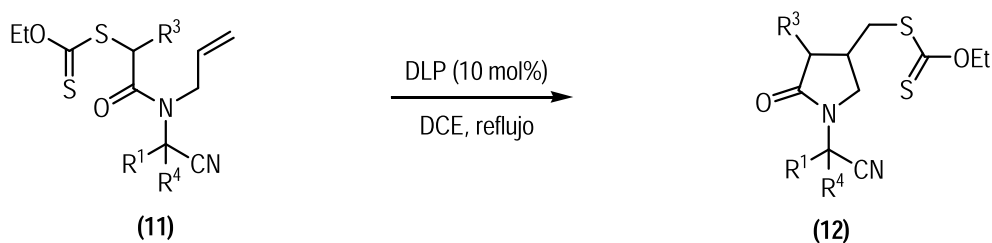


**Radicales libres**

**a) Síntesis de pirrolidin-2-onas (12)**

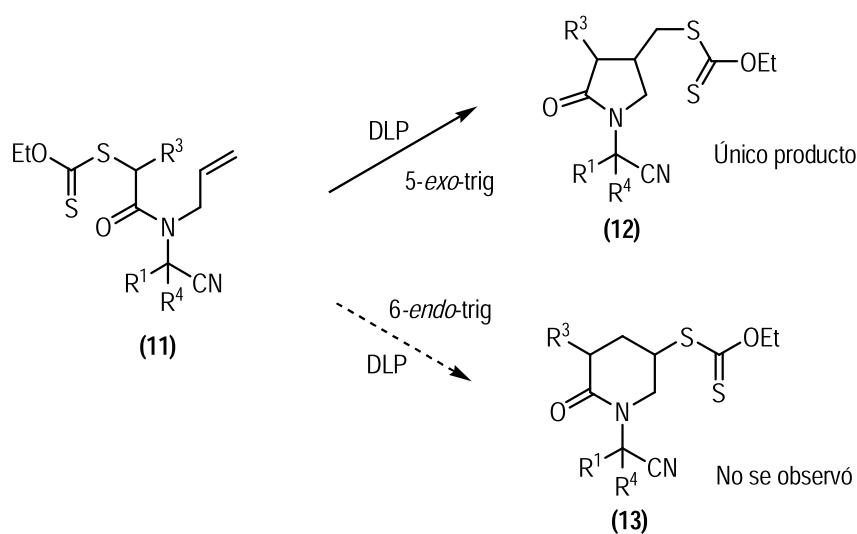
Una vez preparados los xantatos procedimos a realizar las reacciones de radicales libres teniendo en mente la síntesis de diversos heterociclos.

El trabajo consistió en realizar la adición de radicales libres procedentes de xantatos a dobles ligaduras a través de un proceso intramolecular, empleando cantidades catalíticas de DLP en dicloroetano,<sup>[4]</sup> para obtener los productos de ciclización con transferencia del grupo xantato (12). En el esquema 6 se muestra la reacción general.



**Esquema 6.**

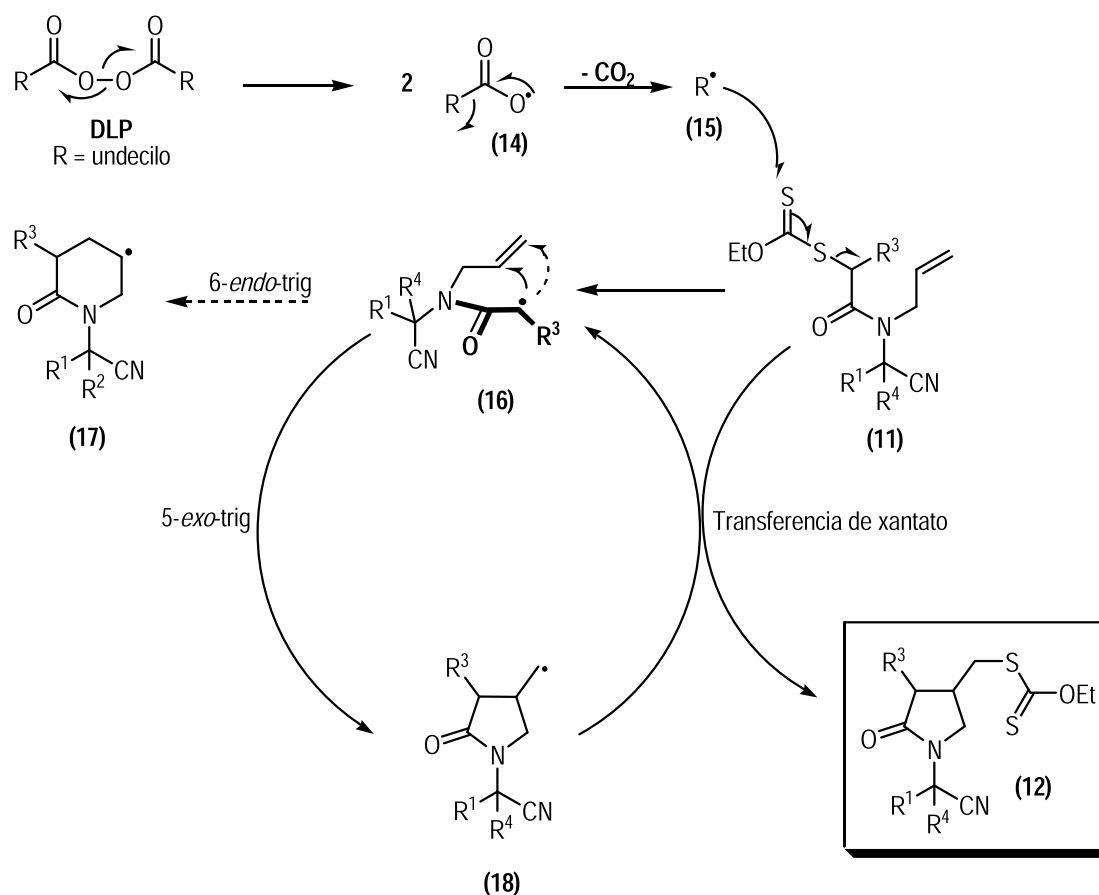
A pesar de que existe la posibilidad de formar el anillo de seis miembros (6-endo), el proceso va dirigido exclusivamente a la formación del anillo de cinco miembros (5-exo) como lo predicen las reglas de Baldwin (Esquema 7).



**Esquema 7.**

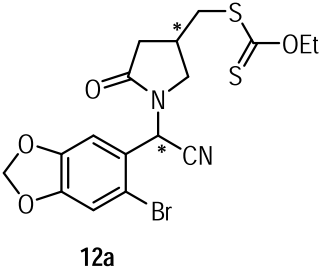
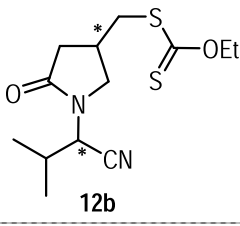
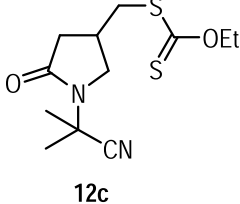
Aunque la piperidona **13** corresponde al producto termodinámico, éste no se forma pues el producto cinético (en este caso **12**) se ve favorecido, simplemente porque la rapidez de su formación es mayor que la del correspondiente compuesto **13**, lo cual es congruente con los resultados observados para este tipo de ciclizaciones radicales.<sup>[5]</sup>

El mecanismo a través del cual ocurre la reacción es el que se muestra en el esquema 8.



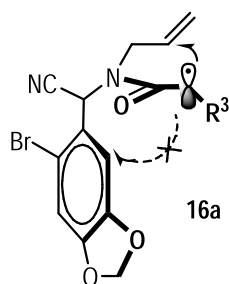
Esquema 8.

Inicialmente el DLP se fragmenta térmicamente en dos radicales aciloxi **14** los cuales al eliminar CO<sub>2</sub> dan paso a la formación del radical undecilo **15**, que se adiciona rápidamente al grupo xantato de la molécula **11**, y éste evoluciona a la formación del radical **16** a partir del cual se lleva a cabo el proceso de ciclización. Una vez formado **18**, transfiere el grupo xantato de otra molécula **11** formando el producto final **12** y el radical **16** continúa con el proceso en cadena.

Experimento	Xantato	Producto	Rendimiento	Tiempo
1	8a	 <p>12a</p>	95 %	6 hrs.
2	8d	 <p>12b</p>	92 %	4 hrs.
3	9a	 <p>12c</p>	87 %	4 hrs.

**Tabla 5.** Síntesis de pirrolidin-2-onas

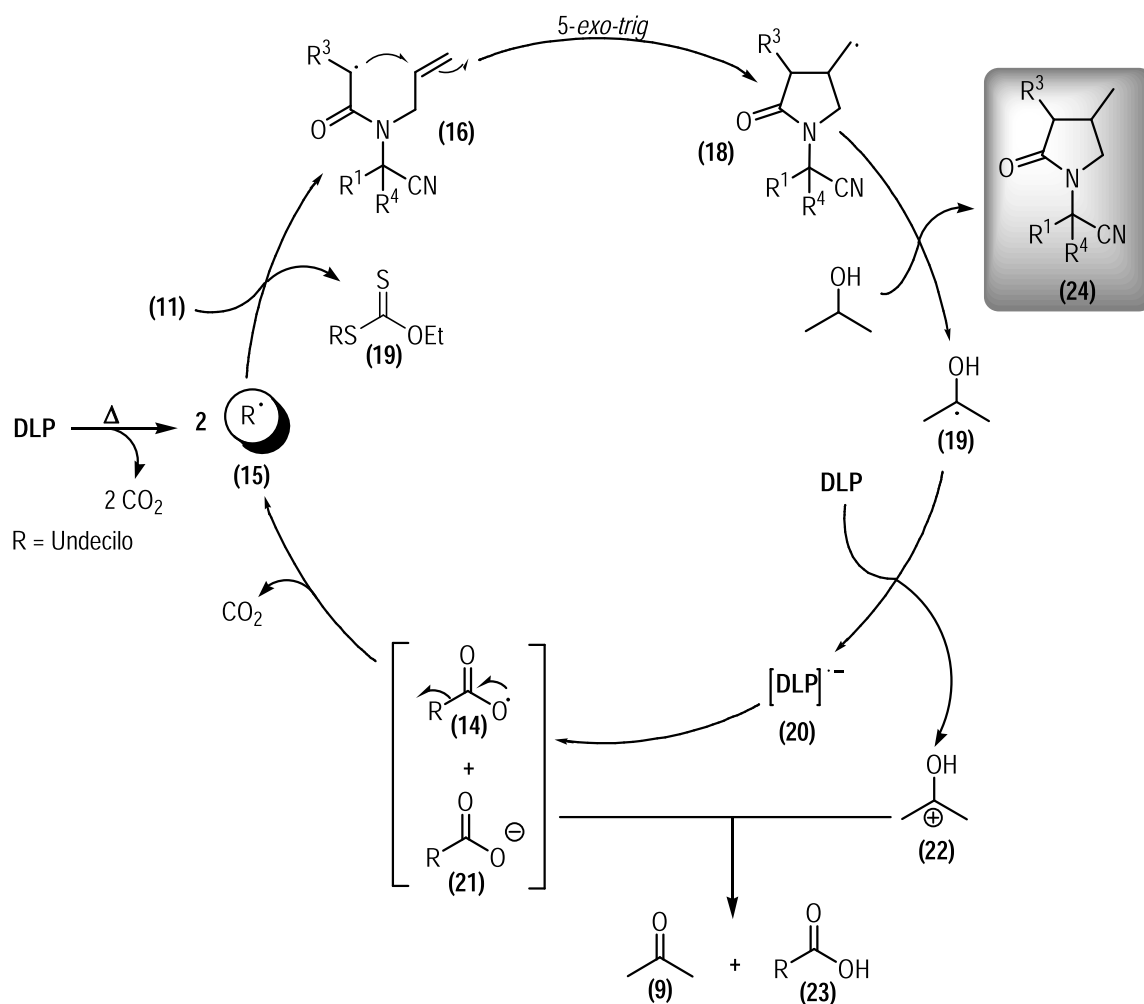
Los compuestos **12a** y **12b** se obtuvieron como una mezcla diastereomérica 1:1 y no conseguimos separarlos. De esta manera fue posible sintetizar una variedad de pirrolidin-2-onas con altos rendimientos y tiempos cortos de reacción. Por otro lado fue posible aislar exclusivamente el compuesto **12a** a pesar que en principio la cercanía del anillo aromático podría haber interceptado el radical inicialmente formado (Esquema 9).



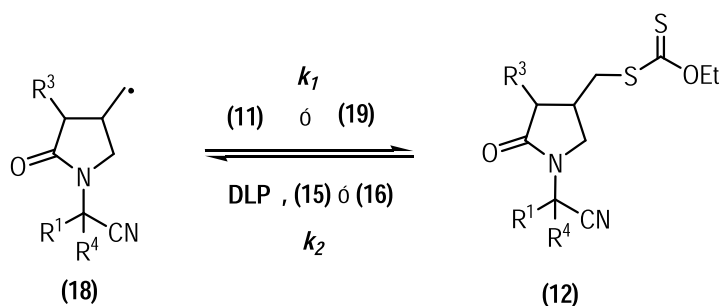
**Esquema 9.**

**b) Condiciones reductoras**

Los radicales derivados de xantatos que contienen olefinas también pueden ser generados en condiciones reductoras para obtener el producto de reducción en lugar del de transferencia de xantato. Zard desarrolló una metodología que emplea una mezcla de disolventes (DCE / Pr<sup>i</sup>-OH),<sup>[6]</sup> en la que el isopropanol es la fuente del átomo de hidrógeno. Aparentemente este no es un proceso en cadena, ya que se emplean cantidades estequiométricas de DLP. La propuesta de mecanismo se muestra en el esquema 10, donde podemos observar el por qué se empleó el DLP en cantidades iguales o superiores a un equivalente; esto es para oxidar el radical **19** con la consecuente formación de acetona **9** y ácido láurico **23**.



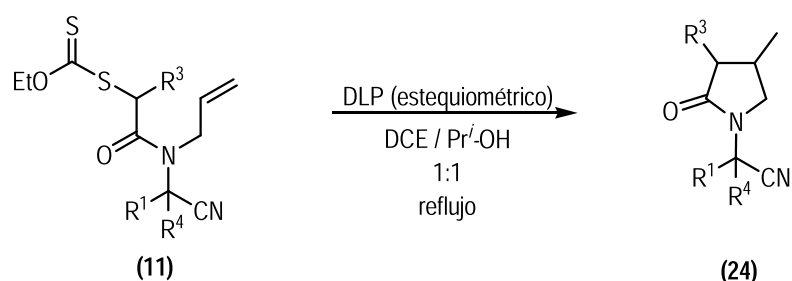
Una vez que el radical **18** sustrajo el hidrógeno base del hidroxilo del isopropanol, se genera un nuevo radical **19** que además de ser secundario, está estabilizado por resonancia con los pares electrónicos del oxígeno, lo que favorece la reacción. Sin embargo, existe un proceso competitivo del cual depende la eficacia de la reacción, y que consiste en la transferencia del grupo xantato de **11** a **18** y que indudablemente es un proceso muy favorecido. De este proceso se derivan los tiempos muy largos de reacción ya que  $k_1$  debe ser mucho mayor que  $k_2$  por lo que constantemente se debe suministrar una cantidad suficiente de DLP a la reacción para que ésta proceda de manera eficiente. Se observó que la formación de **24** aumentaba conforme disminuía la concentración de **12**, esto detectado mediante cromatografía en capa fina (Esquema 12).



Esquema 11.

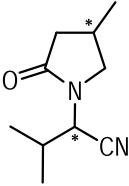
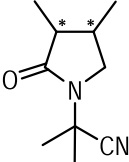
El proceso de oxidación de **19** al ion carbenio **22** ocurre a través de un proceso de transferencia monoeléctrica (SET), en la que se forma una especie anión-radical **20** muy reactiva y que se fragmenta heterolíticamente en un ión laurato **21** y un radical lauroilo **14**, según lo reportado por Miranda y colaboradores.<sup>[7]</sup>

Así pues, en el esquema 12 se muestra el diseño general de la reacción.



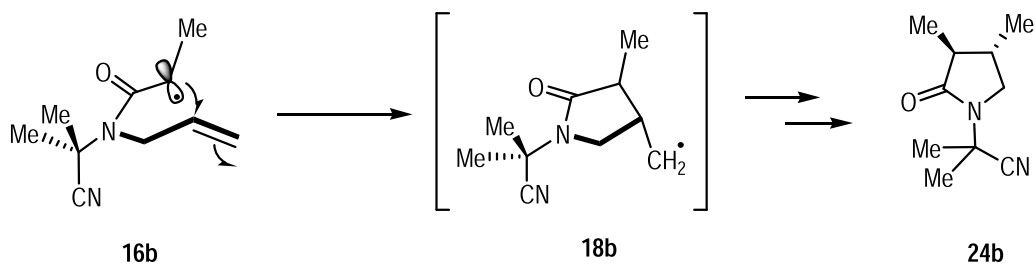
Esquema 12.

Los compuestos sintetizados mediante esta metodología se muestran en la tabla 6.

Exp.	Materia prima	Producto	Rendimiento	Tiempo	Subproducto
1	8d	 <b>24a</b>	65 %	25 hrs.	<b>12b</b> 30%
2	9b	 <b>24b</b>	83%	32 hrs.	de descomposición

**Tabla 6.** Productos de reducción

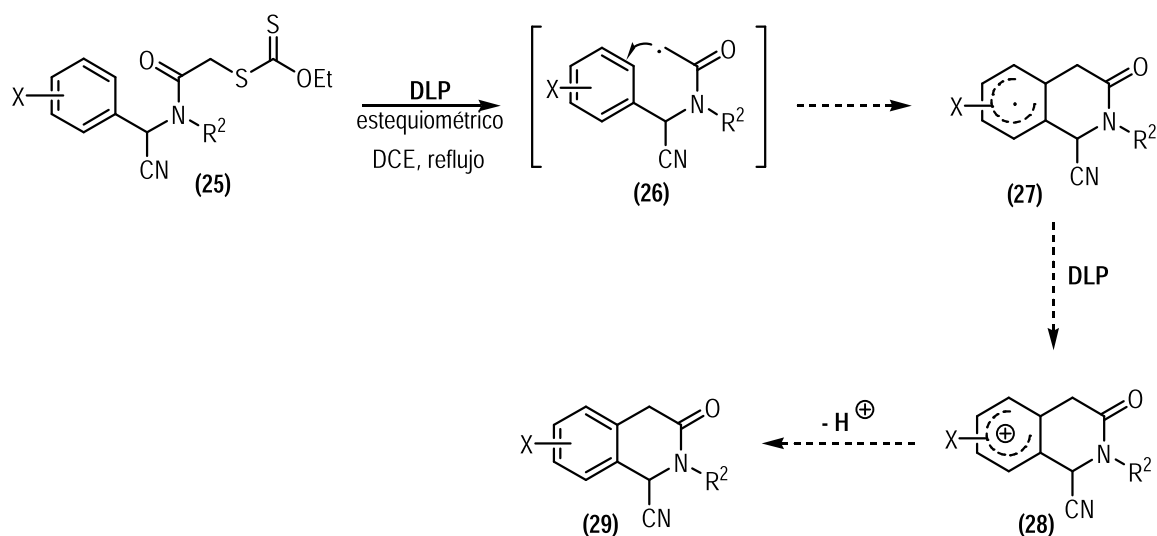
El compuesto **24a** se obtuvo como una mezcla de diastereómeros inseparables, mientras que el compuesto **24b** se obtuvo como un solo diastereómero en el que los dos grupos metilos se encuentran en relación *anti* dentro del anillo. Seguramente esto es originado por el impedimento estérico que opera al momento de la adición del radical libre a la doble ligadura (Esquema 13).



**Esquema 13.**

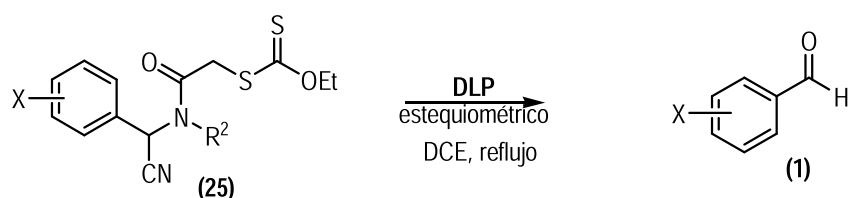
**c) Adición de radicales libres a anillos aromáticos**

Con la expectativa de realizar la adición de radicales libres a anillos aromáticos se prepararon los xantatos **8b, e** (Tabla 2) los cuales se hicieron reaccionar en condiciones oxidantes de generación de radicales, con el objeto de preparar eventualmente las tetrahydroisoquinolin-3-onas (**29**) a través del proceso hipotético que se muestra en el esquema 14.



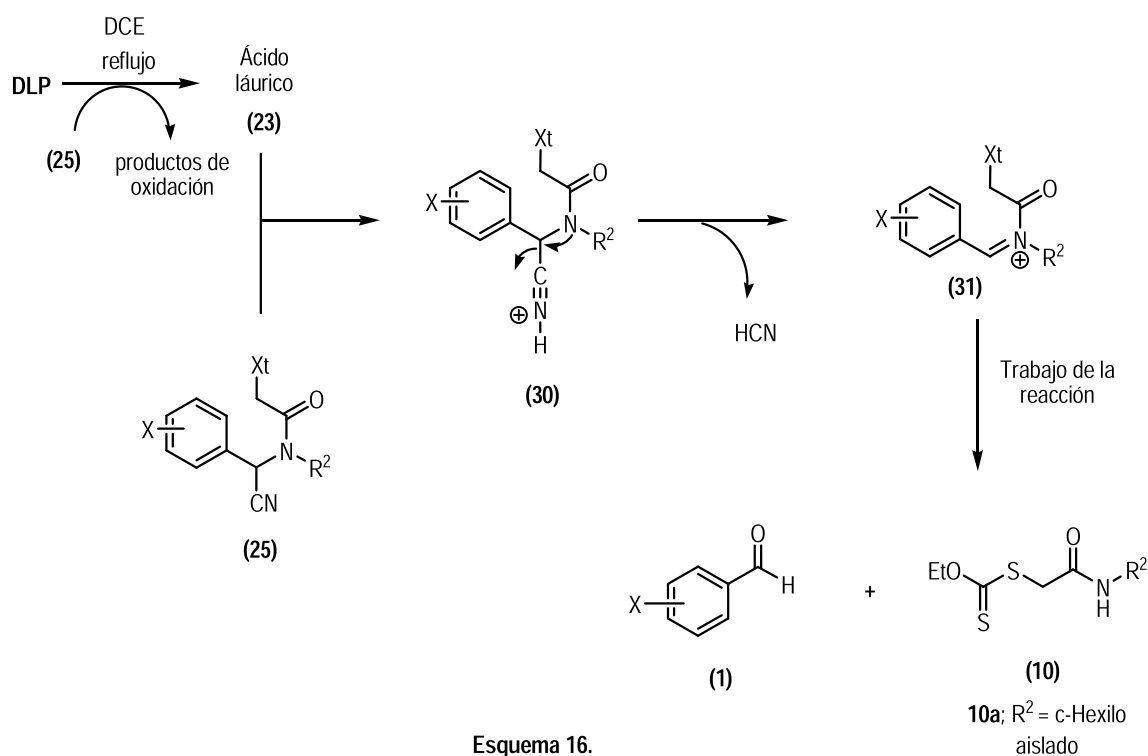
Esquema 14.

Desafortunadamente no fue posible obtener las isoquinolonas **29** en ninguno de los experimentos ensayados. El producto aislado en la mayoría de los experimentos fue el aldehído correspondiente al material de partida de la reacción de Strecker. El mecanismo mediante el cual ocurre esta transformación no está del todo claro.



Esquema 15.

Cuando los xantatos se someten a reflujo de dicloroetano no se observa la descomposición de los mismos. Sin embargo, en el momento en que se inicia la adición de DLP comienza a aparecer el aldehído hasta agotar la materia prima, lo cual nos lleva a pensar que es necesaria la presencia del DLP para que se inicie la descomposición quizás mediada por la formación de una pequeña cantidad de ácido láurico, el cual promueve la expulsión del grupo ciano formando el ion aciliminio **31**, que se transforma en **10** y el aldehído correspondiente durante el proceso de aislamiento.

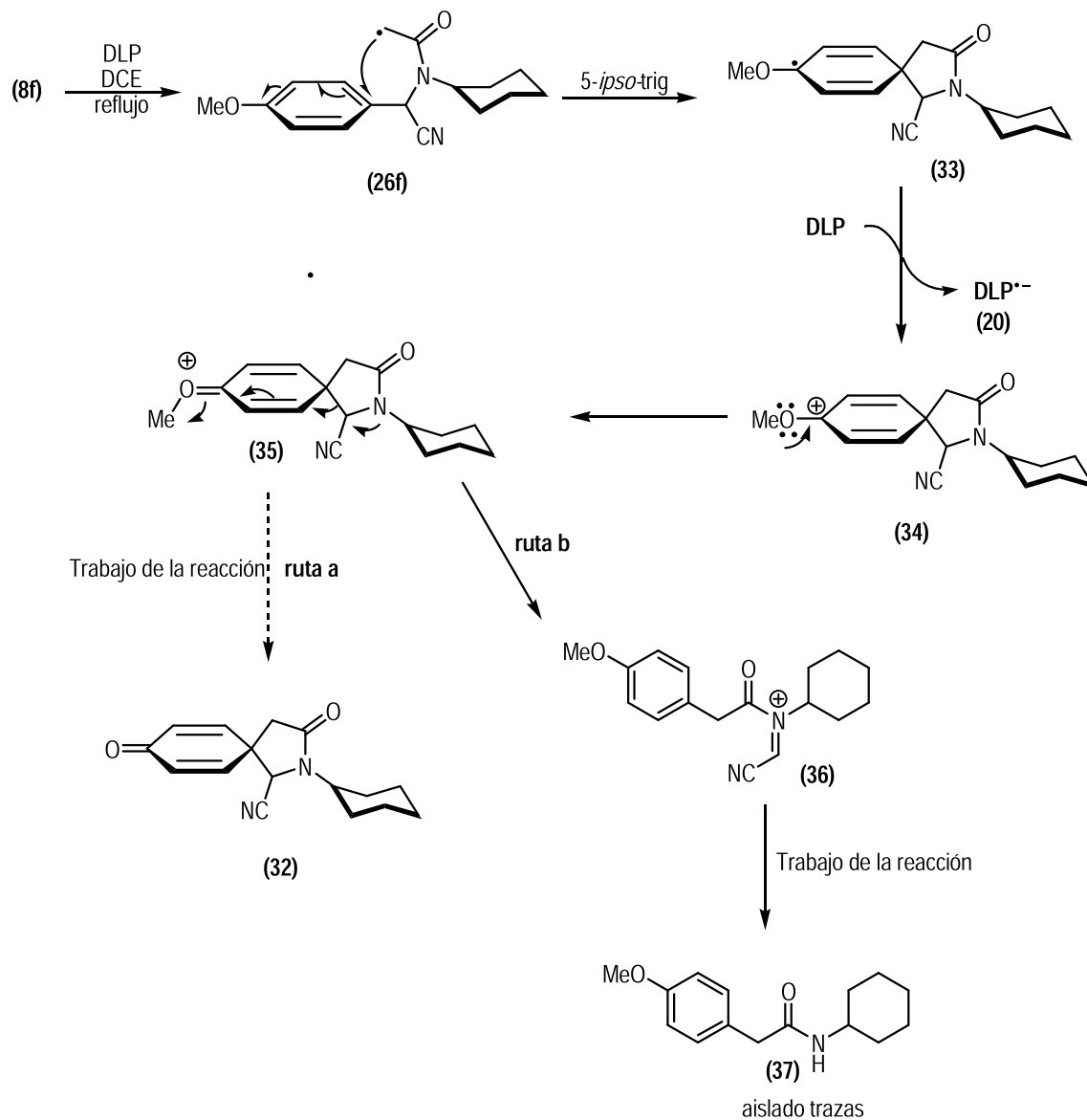


El espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **10a** aislado en estas reacciones fue idéntico con el aislado como subproducto durante la purificación de los xantatos de partida en los que se había usado ciclohexilamina (Esquema 5, página 30).

Basado en otros resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación,<sup>[8]</sup> se realizó el experimento de generación de radicales con el xantato **8f** con la intención de obtener la espirolactama **32** (Esquema 17, ruta a). Desafortunadamente se obtuvo mayoritariamente el aldehído **1f**, aunque se logró detectar un subproducto que sugiere ser el compuesto **37** si bien hay que hacer la aclaración



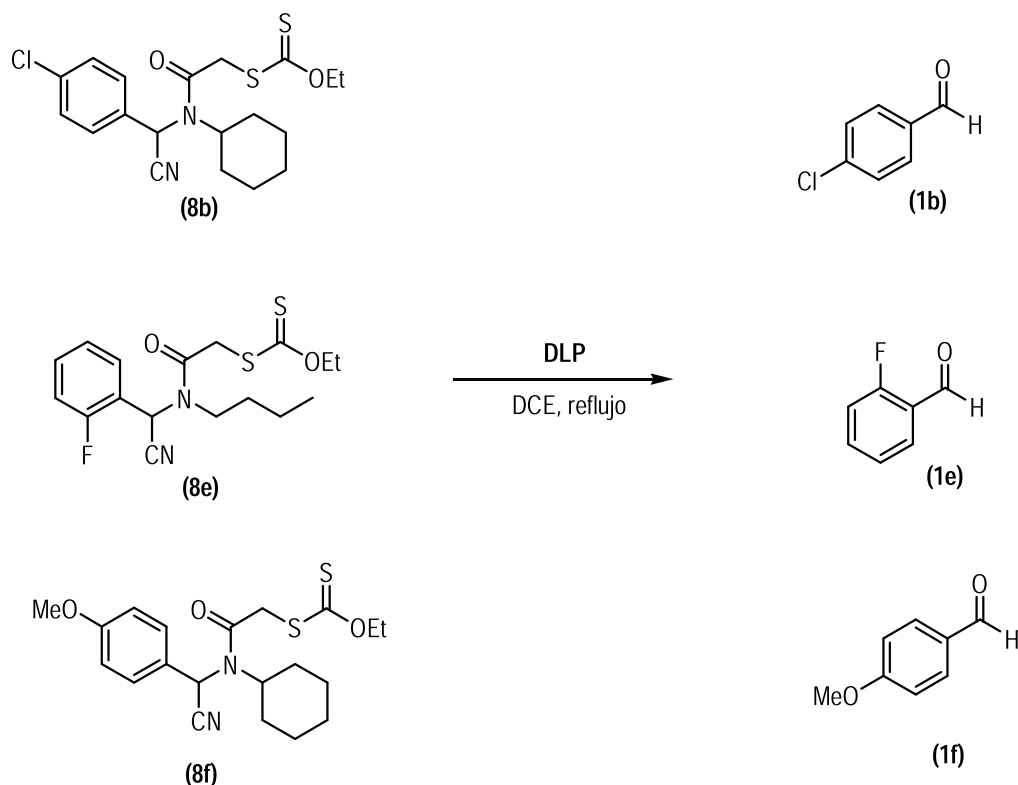
que los datos espectroscópicos no son del todo claros. De ser correcta la estructura asignada a este subproducto, se podría decir que efectivamente existe el ataque *ipso* al anillo aromático como esperábamos (Esquema 17).



Esquema 17.

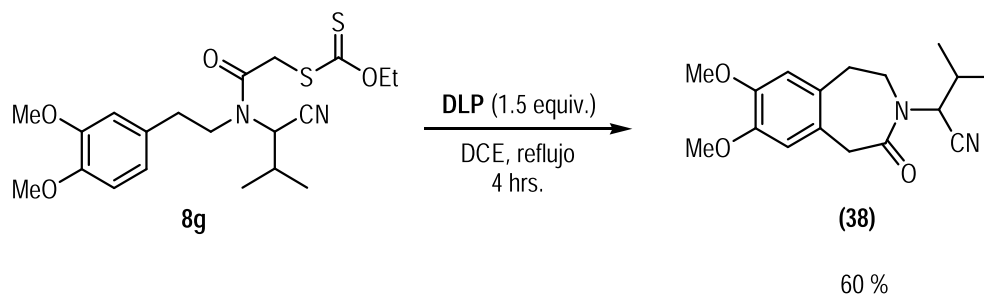
Una vez que se adiciona el radical **26f** al anillo aromático, genera el radical **33**, el cual se oxida por el DLP para formar el ión carbenio **34**, del cual podría derivar eventualmente la formación de **32** por hidrólisis durante el aislamiento, o bien, que participe el nitrógeno introduciendo su par electrónico

libre para generar el compuesto **36** el cual se hidrolizaría a la amida **37** también durante el trabajo de la reacción (Esquema 17, ruta b). Además del aldehído **8f** y la amida **37** se observaron otros productos en CCF, los cuales no pudieron ser aislados ni caracterizados pues existen como una mezcla compleja. En el esquema 18 se muestran los xantatos empleados y los aldehídos aislados al final de la reacción.



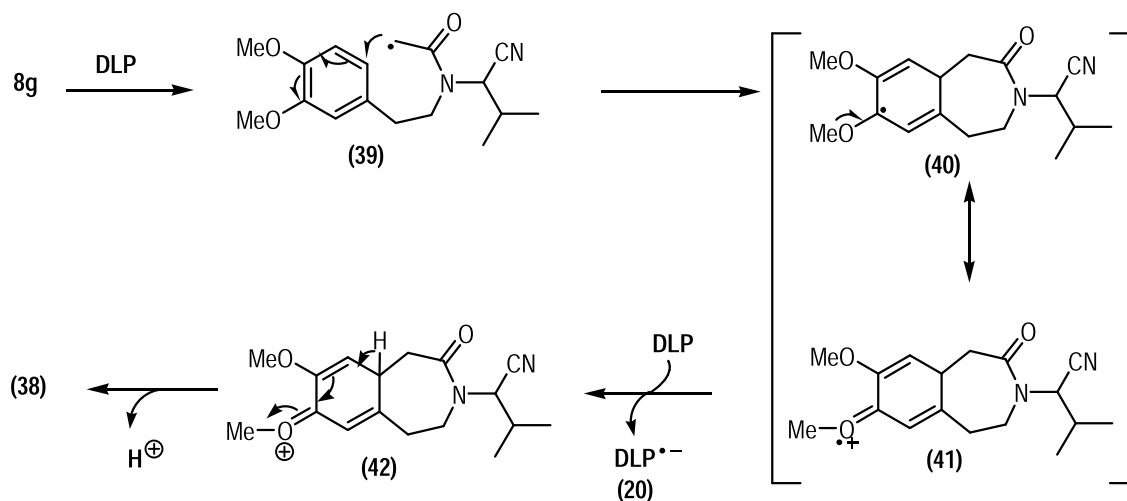
**Esquema 18.**

En aras de averiguar la razón por la cual los radicales libres no consiguieron adicionarse al anillo aromático, se realizó la misma reacción con el xantato **8g**, el cual tiene un patrón de sustitución diferente al de los xantatos enlistados en el esquema 18. Como se puede apreciar el anillo aromático proviene de la parte de la amina, lo cual trajo como consecuencia una diferencia impresionante en el resultado de la reacción. En este caso sí se logró la adición del radical libre al anillo aromático lo que derivó en la obtención de la benzazepina **38** en muy buen rendimiento. En el esquema 19 se muestra la reacción y las condiciones en las que se llevó a cabo.



Esquema 19.

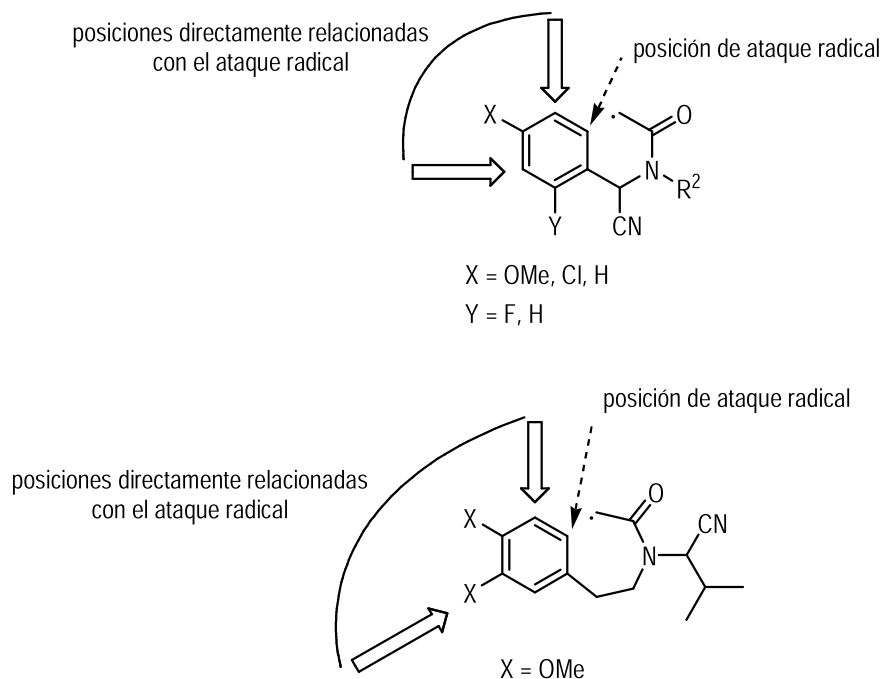
El mecanismo a través del cual ocurre esta transformación se muestra a continuación:



Esquema 20.

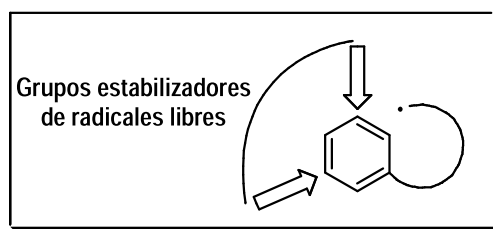
En esta reacción no se observó la formación de la posible espirolactama, y que concuerda con el resultado obtenido para el compuesto **8f**.

Se puede pensar correctamente que la probabilidad de formación de un anillo de siete miembros es menor que la de formar un hexaciclo; sin embargo, la sustitución del anillo aromático seguramente dirige la reacción pues tiene un grupo metoxilo que activa la posición donde ingresa el radical libre.



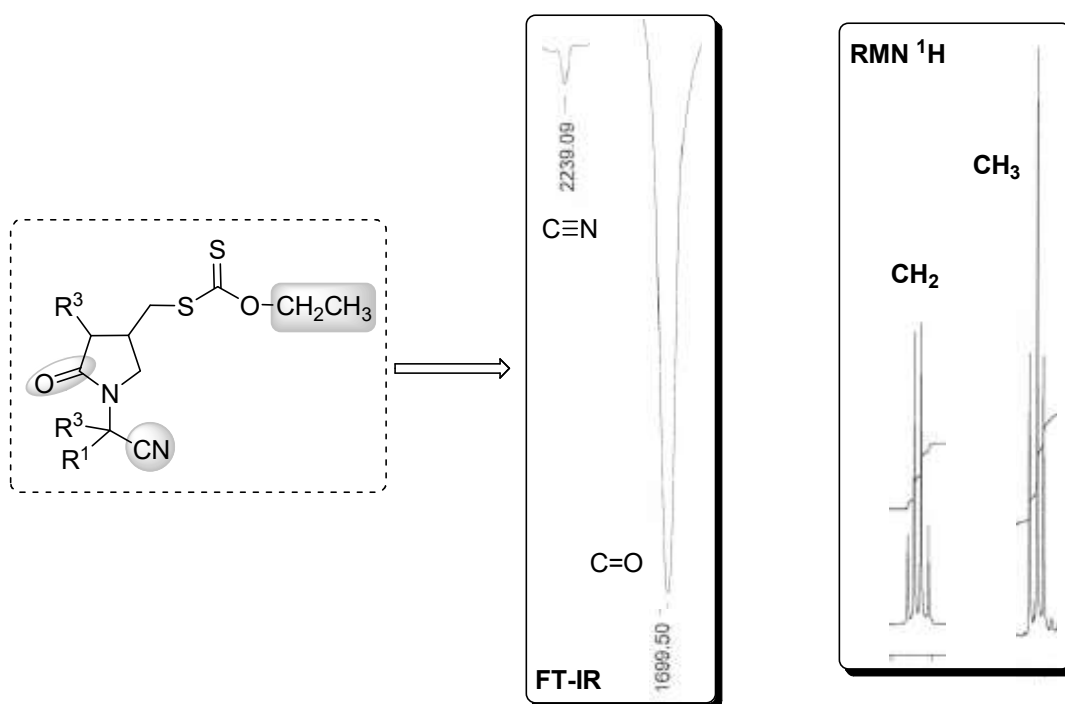
**Figura 2.**

La presencia de heteroátomos en las posiciones orto/para con respecto al sitio donde se adiciona el radical libre, estabilizan los radicales intermediarios mediante resonancia (Esquema 20, estructuras **40**, **41**), lo que hace necesaria la presencia de estos sustituyentes para que proceda esta reacción, como se demostró con el compuesto **2f**, el cual se convirtió en la benzazepina **38** en buenos rendimientos. Así pues, queda como corolario de este trabajo que para llevar a cabo procesos eficientes de adición de radicales libres a anillos aromáticos es necesaria la presencia de grupos que estabilicen a los radicales intermediarios en las posiciones orto/para del sitio de reacción en analogía a las ciclizaciones iónicas<sup>[9]</sup> (Figura 3).



**Figura 3.**

El análisis espectroscópico para los heterociclos nitrogenados sintetizados se detalla en la sección experimental para cada compuesto. No obstante, en analogía con los xantatos intermediarios sintetizados es posible describir algunos patrones característicos que guardan estos compuestos, y que nos permitieron identificarlos. Las pirrolidin-2-onas indicadas en la tabla 5 (página 34), muestran en espectroscopía infrarroja muestran la banda del grupo carbonilo en  $1700\text{ cm}^{-1}$ , la cual difiere de los respectivos xantatos de partida quienes presentan esta señal en  $1665\text{ cm}^{-1}$  ( $\Delta\nu = 35\text{ cm}^{-1}$ ), y que es congruente con lo reportado en la literatura para  $\gamma$ -lactamas.<sup>[3]</sup> De igual manera, se presenta la banda del grupo ciano en  $2330\text{ cm}^{-1}$ , además de que desaparecen las señales ubicadas en  $3000\text{ cm}^{-1}$  originadas por la presencia de la doble ligadura. En RMN  $^1\text{H}$  estos compuestos siguen presentando las señales correspondientes al sistema  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  del residuo xantato. Para los compuestos de reducción (Tabla 6, página 37) se observa también la señal del carbonilo en espectroscopía infrarroja en  $1700\text{ cm}^{-1}$  y que corresponde al sistema de  $\gamma$ -lactama, además de la ausencia de las señales de C-H de olefinas en  $3000\text{ cm}^{-1}$ . En RMN  $^1\text{H}$  se observa la desaparición del sistema  $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$  del grupo xantato lo que revela la formación del producto de reducción.



**Figura 4.**

Así, en este trabajo se presenta una estrategia sencilla para la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos y que resulta mas eficiente en comparación con algunos de los métodos reportados en la literatura.

La combinación de la reacción de Strecker con reacciones de radicales libres nos permitió acceder a algunos heterociclos nitrogenados con diferente naturaleza funcional dentro de su estructura que pueden ser aprovechables para subsecuentes transformaciones.

El estudio sobre la ciclización de radicales libres hacia anillos aromáticos nos permitió comprender cuales son algunos de los factores que dirigen el ataque radical, ya que el patrón de sustitución no adecuado en alguno de los sustratos evitó, la entrada del radical libre al anillo aromático de manera regioselectiva, lo que derivó en la descomposición de los intermediarios.

### BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ranu, B. C.; Dey, S. S.; Hajra, A., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2529.
- [2] Prasad, B. A.; Bisai, A.; Singh, V. K., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9565
- [3] Silverstein R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, septima edición, Wiley-VCH, **2005**, Capitulo 2.
- [4] Zard, S. Z., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 672.
- [5] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, en prensa.
- [6] Quiclet-Sire, B.; Liard, A.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.
- [7] Guerrero, M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4953
- [8] Ibarra, T.; Gámez, R.; Miranda, L. D., resultados no publicados.
- [9] Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, cuarta edición, Oxford, **2002**.

## CAPITULO IV

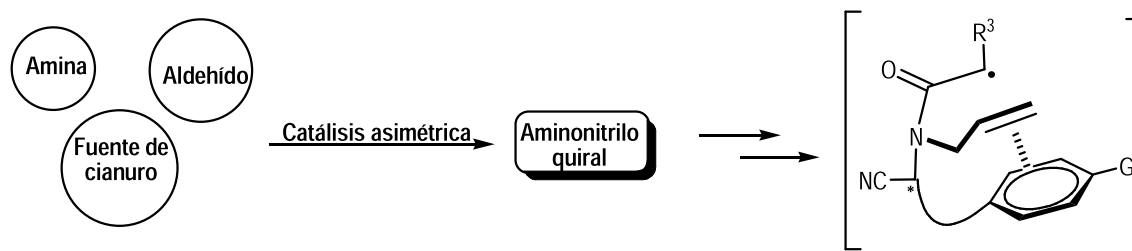
# **PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES**

PERSPECTIVAS

La diversidad estructural que se consigue al acoplar dos metodologías sintéticas nos llevó a la creación de algunos heterociclos nitrogenados (benzazepinas y pirrolidin-2-onas), los cuales presentan el núcleo de algunos productos naturales con propiedades biológicas bien conocidas, principalmente la farmacológica.<sup>[1]</sup>

Así mismo resulta una aportación importante el grado de funcionalización de los sistemas construidos en este trabajo, ya que nos permitirá en un futuro realizar transformaciones químicas que den paso a un gran número de estructuras más complejas de manera sencilla.

La síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminonitrilos <sup>[2]</sup> haría posible la introducción de un primer centro estereogénico dentro de los xantatos intermediarios, además de que mediante una funcionalización adecuada del sistema podríamos extender la quiralidad a la reacción de radicales libres, y de esta manera conseguir síntesis enantio y diastereoselectivas de manera sencilla (Esquema 1).



Esquema 1.

Aprovechando la acidez de los hidrógenos alfa al nitrilo podemos conseguir la funcionalización de nuestras moléculas, además de las muy diversas reacciones del grupo nitrilo que nos permitiría ingresar nuevas funciones a los sustratos sintetizados.

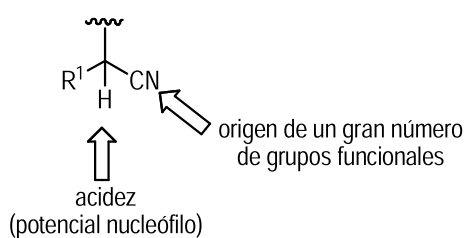


Figura 1.



La regeneración del grupo xantato dentro de la molécula nos permite mantener una fuente de radicales libres aprovechable para reacciones posteriores.

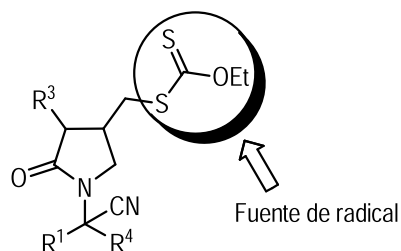


Figura 2.

Y a través de reacciones sucesivas es posible pensar en la formación de nuevos ciclos en la molécula.

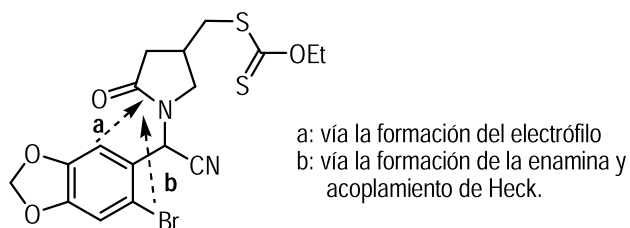


Figura 3.

### Bibliografía:

- [1] a) Isoherranen, N.; Spiegelstein, O.; Bialer, M.; Zhang, J.; Merriweather, M.; Yagen, B.; Roeder, M.; Triplett, A. A.; Schurig, V.; Finell, R. H., *Epilepsia*, **2003**, *44*, 1280.  
 b) Kenda, B. M.; Matagne, A. C.; Talaga, p. E.; Pasau, P. M.; Differding, E.; Lallemand, B. I.; Frycia, A. M.; Moureau, F. G.; Klitgaard, H. V.; Gillard, M. R.; Fuks, B.; Michel, P., *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 530.
- [2] Groger, H., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2795.

## CONCLUSIONES

Mediante la secuencia "reacción de Strecker-ciclización radicalica" fue posible desarrollar una estrategia con grandes ventajas para la generación de heterociclos nitrogenados de 5 y 7 miembros altamente funcionalizados, en tiempos cortos de reacción y sobre todo con rendimientos altos.

Entre las cualidades conseguidas en la metodología desarrollada en el presente trabajo encontramos: la posibilidad de combinar sustratos comercialmente disponibles, el alto grado de conversión de materiales de partida a productos, la fácil purificación de éstos, y las condiciones suaves en que se llevan a cabo las reacciones que permiten la tolerancia a varios grupos funcionales lábiles (por ejemplo, el fragmento acilaminonitrilo). La generación de radicales libres promovida por reactivos no tóxicos (metodología libre de estaño), la convierten en una estrategia muy atractiva para la preparación de benzazepinas y pirrolidin-2-onas.

También es apreciable la capacidad de formar nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo (S, N) como resultado final de nuestra metodología sintética.

Finalmente, la presencia de diversos grupos funcionales dentro de las estructuras generadas, permite la concepción de transformaciones adicionales que resultarían en la construcción de estructuras de mayor complejidad.

## CAPITULO V

### **DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL**

## DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL

### Procedimiento general:

A menos de que se indique lo contrario las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno y se usaron disolventes secos. El diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE) y acetonitrilo (MeCN) fueron secados con hidruro de calcio y destilados a presión atmosférica, siendo depositados sobre tamiz molecular de 4 Å para su almacenamiento. El metanol (MeOH) fue secado sobre magnesio metálico catalizado por yodo y destilado a presión atmosférica, siendo depositado sobre tamiz molecular de 4 Å para su almacenamiento. El isopropanol ( $Pr^i$ -OH) fue secado sobre tamiz molecular activado, el éter etílico fue secado con sodio metálico en presencia de benzofenona y fue destilado a presión atmosférica; el hexano y el acetato de etilo (AcOEt) fueron purificados mediante destilación fraccionada, el tetrahidrofurano (THF) fue secado sobre sodio metálico en presencia de benzofenona, y fue destilado a presión atmosférica. Todos los reactivos obtenidos comercialmente fueron empleados tal como fueron recibidos, o en su defecto fueron purificados por destilación fraccionada a presión normal o reducida según fuera el caso y por recristalización en los disolventes indicados. Todas las reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub>) y como reveladores radiación ultravioleta proveniente de una lámpara UV mineral Light, vainillina, ácido fosfomolibdico y yodo. Para la purificación por cromatografía en columna se emplearon los disolventes indicados como fase móvil y gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm., malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. Los experimentos de microondas fueron realizados utilizando un reactor de microondas CEM Discover®.

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H de 200 MHz se realizaron en un equipo Varian Gemini FT 200A utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros de 300 MHz fueron realizados en un equipo Eclipse 300 MHz Jeol (E) empleando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y TMS como referencia interna. Los espectros de RMN <sup>13</sup>C de 50 MHz fueron realizados en un equipo Varian Gemini FT 200A utilizando CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los espectros de RMN <sup>13</sup>C de 75 MHz fueron realizados en un equipo Eclipse 300 MHz Jeol (E) empleando CDCl<sub>3</sub> como disolvente.

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están reportados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están dadas en hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

RMN <sup>1</sup> H	RMN <sup>13</sup> C (DEPT)
s = señal simple	s = singulete
d = señal doble	d = doblete
t = señal triple	t = triplete
q = señal cuádruple	q = cuarteto
sept = señal séptuple	
m = señal múltiple	
dd = señal doble de doble	
dt = señal doble de triple	
tq = señal triple de cuádruple	

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750, utilizando las técnicas de disolución en cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) en celdas de NaCl o por la técnica de película y pastilla de KBr. Las bandas están reportadas en unidades de cm<sup>-1</sup> y en % de transmitancia; para describirlas se empleó la terminología:

w = señal débil  
m = señal de intensidad media  
s = señal intensa

Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher Johns y no están corregidos. Para cada serie de experimentos se describe la metodología experimental desarrollada, seguida de todos los datos estequiométricos y espectroscópicos de todos los intermediarios y productos obtenidos.

**PREPARACIÓN DE AMINONITRILOS (método *l*)**

En un matraz bola de 25 mL seco, se agregó 1 equiv. de aldehído **(1)**, 1.2 equiv. de amina **(2)**, 2.0 equiv. de KCN anhidro, 0.3 equiv. de  $\text{InCl}_3$  anhidro y se purgó con nitrógeno, se agregó THF anhidro (para una concentración 1.2 molar) y se agitó durante 24 horas a t. a. La reacción se monitoreó en lapsos de cinco a diez horas. Una vez terminada la reacción el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se redisolvió en 5 mL de éter, se lavó con 25 mL de salmuera (3 veces) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, la reacción se filtró y se reconcentró a presión reducida.

Para la preparación de la columna cromatográfica se preparó una suspensión de gel de sílice en una solución de Hexano/Trietilamina (TEA) (99:1), la columna se montó y el crudo de reacción se agregó disuelto en un poco de éter etílico, se empleó como fase móvil un sistema hexano / éter etílico (95:5).

**PREPARACIÓN DE AMINONITRILOS (método *ii*)**

En un matraz bola de 25 mL. se agregó 1.0 equiv. de aldehído **(1)**, y 1.2 equiv. de amina **(2)** con 10 mol% de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  en MeCN anhidro a una concentración 0.7 molar. La reacción, se agitó durante cuatro horas bajo atmósfera de nitrógeno para preparar la base de Schiff correspondiente. Una vez transcurrido este tiempo se agregó 1.2 equiv. de CNTMS y se dejó agitar por 10 horas. La reacción se monitoreó en lapsos de cinco a 10 horas. Una vez terminada la reacción se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso (5mL) y se agitó por 10 minutos, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se redisolvió en éter etílico (5mL). La reacción se lavó con salmuera (25 mL. tres veces) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y reconcentró a presión reducida.

Para la preparación de la columna cromatográfica se preparó una suspensión de gel de sílice en una solución de Hexano / TEA (99:1), se montó la columna y se agregó el crudo de reacción disuelto en un poco de éter etílico, se empleó como fase móvil un sistema hexano/éter etílico (95:5).

**PREPARACIÓN DE  $\alpha$ -AMINONITRILOS (método *iii*)**

**- Formación de la base de Schiff**

En un matraz bola de 25 mL provisto de una bala de agitación, se agregó 1.0 equiv. de aldehído (**1**), 1.1 equiv. de amina (**2**) y 20 mol% de  $\text{InCl}_3$ ; se disolvió en acetonitrilo anhidro a una concentración 0.7 molar, se purgó con nitrógeno y se colocó en la cavidad del matraz para el equipo de microondas provisto de un refrigerante y de suministro constante de nitrógeno.

Se programa el procedimiento de microondas con los siguientes parámetros:

**Solvent:** Acetonitrile

**Mode:** Standard

**Temperature:** 50 (°C)

**Power:** 77 watts

**Run Time:** 3.0 (minutes)

**Hold Time:** 45.0 (minutes)

**Stir:** {Y}

**Pressure:** 000 psi

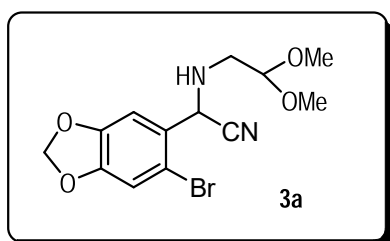
**Cooling:** {Y}

**- Formación del  $\alpha$ -aminonitrilo**

Una vez que terminó el tiempo de reacción se adiciona 1.1 equiv. de CNTMS y nuevamente se coloca en la cavidad del microondas para el matraz y se realiza la reacción con el mismo programa de microondas empleado para la preparación de la base de Schiff.

Una vez terminado el tiempo, el matraz se liberó del equipo de microonda y se agregó una solución de bicarbonato de sodio acuoso (5mL). Se dejó agitar por 10 minutos, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se redisolvió en éter etílico (5mL), la reacción se lavó con salmuera (25 mL, tres veces) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y reconcentró a presión reducida. Para la preparación de la columna cromatográfica se preparó una suspensión de gel de sílice en una solución de Hexano/TEA (99:1), la columna se montó y el crudo de reacción se

agregó disuelto en un poco de éter etílico, se empleó como fase móvil un sistema hexano/éter etílico (95:5).

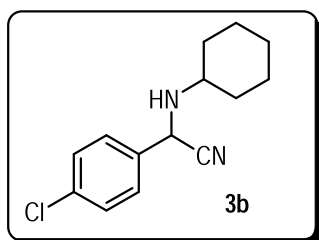


**(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-(2,2-dimetoxi-etilamino)-acetonitrilo. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**

**Método i.** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 300 mg (1.3 mmol) de 6-bromopiperonal, 169  $\mu$ L (165 mg, 1.57 mmol) del dimetilacetal del aminoacetaldehído, 170 mg (2.61 mmol) de KCN y 86 mg (0.39 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 5 mL de THF. El producto se obtuvo como un aceite amarillo en un 25 % de rendimiento (111 mg).

**Método ii.** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 300 mg (1.3 mmol) de 6-bromopiperonal, 169  $\mu$ L (165 mg, 1.57 mmol) del dimetilacetal del aminoacetaldehído, 209  $\mu$ L (155 mg, 1.57 mmol) de CNTMS y 10  $\mu$ L de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> en 7 mL de MeCN. El producto se obtuvo como un aceite amarillo en un 68 % de rendimiento (303 mg).

**Método iii.** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 300 mg (1.3 mmol) de 6-bromopiperonal, 155  $\mu$ L (151 mg, 1.44 mmol) del dimetilacetal del aminoacetaldehído, 192  $\mu$ L (142 mg, 1.44 mmol) de CNTMS y 57  $\mu$ L (0.26 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 7 mL de MeCN. El producto se obtuvo como un aceite amarillo en un 87 % de rendimiento (387 mg). **Compuesto 3a.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): N-H (3329, m), C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H (3001, w), C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H (2929, 2852, s), CN (2227, w); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 1.8 (s, 1H, **N-H**), 2.9 (sept, 2H, N-**CH<sub>2</sub>**-CH), 3.38, 3.39 [s, s, 6H, (**CH<sub>3</sub>**-O)<sub>2</sub>-CH], 4.5 [t, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-**CH**(OMe)<sub>2</sub>], 5.0 [s, 1H, **CH**(Ar)(N)(CN)], 6.0 (s, 2H, O-**CH<sub>2</sub>**-O), 7.0 (s, 1H, **H-2**), 7.1 (s, 1H, **H-5**); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 48.4 (t), 53.7 (q), 53.9 (d), 54.0 (t), 102.3 (t), 103.1 (d), 108.8 (d), 113.3 (d), 114.3 (s), 118.5 (s), 127.3 (s), 148.0 (s), 149.1 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 230 (M<sup>+</sup> - 112)(15), 228 (M<sup>+</sup> - 114)(15), P.B. 75 (M<sup>+</sup> - 267).



**(4-Clorofenil)-ciclohexilamino-acetonitrilo. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>**

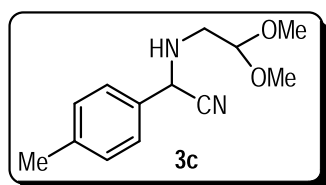
**Método i.** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 300 mg (2.13 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 292  $\mu$ L (253 mg, 2.56 mmol) de ciclohexilamina, 277 mg (4.26 mmol) de KCN y 140 mg



(0.64 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 5 mL de THF. El producto se obtuvo como un sólido blanco en un 55% de rendimiento (222 mg), p. f. 67 °C.

**Método ii:** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 300 mg (2.13 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 292  $\mu\text{L}$  (253 mg, 2.56 mmol) de ciclohexilamina, 341  $\mu\text{L}$  (254 mg, 2.56 mmol) de CNTMS y 10  $\mu\text{L}$  de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  en 7 mL de MeCN. El producto se obtuvo como un sólido blanco en un 85% de rendimiento (445 mg).

**Método iii:** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 300 mg (2.13 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 268  $\mu\text{L}$  (232 mg, 2.34 mmol) de ciclohexilamina, 313  $\mu\text{L}$  (232 mg, 2.34 mmol) de CNTMS y 93  $\mu\text{L}$  (0.42 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 7 mL de MeCN. El producto se obtuvo como un sólido blanco en un 95% de rendimiento (502 mg). **Compuesto 3b.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , intensidad): N-H (3316, m),  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  (3035, w),  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  (2927, 2854, s), CN (2226, m); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 1.1-2.0 [m, 11H, **-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>**, **N-H**], 2.78-2.9 [m, 1H, **N-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>**], 4.8 [s, 1H, **CH(Ar)(N)(CN)**], 7.36 (d,  $J_o = 8.8$  Hz, 2H, **H-2**, **H-6**), 7.47 (d,  $J_o = 8.6$  Hz, 2H, **H-3**, **H-5**) ; RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 24.2 (d), 24.5 (d), 25.8 (d), 31.8 (d), 33.8 (d), 50.9 (d), 54.8 (d), 118.9 (s), 128.6 (d), 129.0 (d), 134.0 (s), 134.8 (d); ( $\text{IE}^+$ )  $m/z$  (%): 248 ( $\text{M}^+$ )(50), 205 ( $\text{M}^+ - 43$ )(98), P.B. 150 ( $\text{M}^+ - 98$ ).



**(2,2-Dimetoxietilamino)-*p*-tolilacetonitrilo.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$**

**Método i.** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 98  $\mu\text{L}$  (100 mg, 0.84 mmol) de *p*-tolualdehído, 107  $\mu\text{L}$  (105 mg, 0.99 mmol) del dimetilacetal del aminoacetaldehído, 108 mg (1.66 mmol) de KCN y 54 mg (0.24 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 3 mL de THF. El producto se obtuvo como un aceite amarillo en un 42 % de rendimiento (81 mg).

**Método ii:** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 98  $\mu\text{L}$  (100 mg, 0.84mmol) de *p*-tolualdehído, 107  $\mu\text{L}$  (105 mg, 0.99 mmol) del dimetilacetal del aminoacetaldehído, 133  $\mu\text{L}$  (99 mg, 0.99 mmol) de CNTMS y 10  $\mu\text{L}$  de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  en 5 mL de MeCN. El producto se obtuvo como un aceite amarillo en un 70% de rendimiento (135 mg).

**Método iii:** Siguiendo la técnica descrita para este método se mezclaron 98  $\mu\text{L}$  (100 mg, 0.84 mmol) de *p*-tolualdehído, 98  $\mu\text{L}$  (96 mg, 0.91 mmol) del dimetilacetal del aminoacetaldehído, 122  $\mu\text{L}$  (90 mg, 0.91 mmol) de CNTMS y 36 mg (0.16 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 5 mL de MeCN. El producto se obtuvo

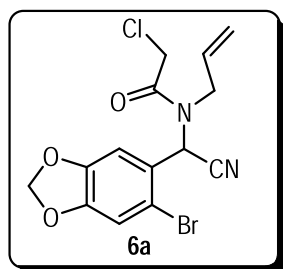
como un aceite amarillo en un 92% de rendimiento (178 mg). **Compuesto 3b.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): N-H (3354, m), C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H (3007, w), C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H (2924, 2853, s), CN (2211, m); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 1.8 (s, 1H, **N-H**), 2.3 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>-Ar**), 2.9 [sept, 2H, N-**CH<sub>2</sub>-CH**], 3.36, 3.38 [s, s, 6H, **(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-CH**], 4.49 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, [CH<sub>2</sub>-**CH**-(OMe)<sub>2</sub>]), 4.8 [s, 1H, **CH**(Ar)(N)(CN)], 7.2 (d,  $J_o = 8.2$  Hz, 2H, **H-3**, **H5**), 7.4 (d,  $J_o = 8.0$  Hz, 2H, **H-2**, **H-6**).

## REACCIÓN DE AMIDACIÓN

Es importante mencionar que para varios de los  $\alpha$ -aminonitrilos preparados por la metodología de microondas era evidente la desaparición de las materias primas, lo que sugiere un proceso cuantitativo, aunque durante la etapa de purificación aparecía nuevamente una pequeña cantidad de materias primas. Seguramente esto es debido a las condiciones de purificación ya que los aminonitrilos pueden regresar fácilmente a sus correspondientes carbógenos, lo que nos obligó a emplear los productos sin purificar, en las siguientes transformaciones. De esta manera se procedió solamente a realizar el lavado del crudo de reacción con bicarbonato de sodio acuoso y el secado en sulfato de sodio anhidro de la fase etérea.

En un matraz bola de 25 mL se disolvió 1.2 equiv. del cloruro de  $\alpha$ -cloroacilo (**5**) en 5 mL de DCM anhidro, se colocó en un baño de hielo aguado/NaCl hasta alcanzar 0 °C en atmósfera de nitrógeno y a esa misma temperatura se adicionaron lentamente 1.2 equiv. de TEA. Se dotó al sistema de una salida para liberar la presión generada dentro del matraz, se agitó durante 10 minutos y después de transcurrido ese tiempo, el matraz se calentó a t. a. Por otro lado, el crudo del  $\alpha$ -aminonitrilo se redisolvió en 2 mL de DCM anhidro, se purgó con nitrógeno y con ayuda de una cánula y con empuje de nitrógeno se adicionó la solución de aminonitrilo al matraz que contiene el intermediario de la reacción entre **5** y TEA. Se dejó en agitación constante y se monitoreó el avance de la reacción por CCF hasta la desaparición del aminonitrilo. Una vez culminada la reacción, se reconcentró a presión reducida y se redisolvió en 5 mL de AcOEt, la solución se lavó con salmuera (20 mL, dos veces) y con bicarbonato de sodio acuoso (20 mL, 2 veces) para eliminar en los primeros dos lavado el clorhidrato de la trietilamina y en los siguientes el ácido  $\alpha$ -cloroalquilcarboxílico formado en los

primeros dos lavados. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se reconcentró. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla 85:15 de Hexano:AcOEt.



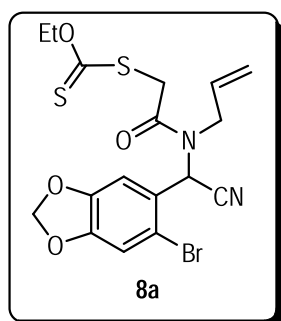
***N*-Alil-*N*-[(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-il)-cianometil]-2-cloroacetamida**  
**C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

Siguiendo la metodología previamente descrita, se utilizaron para la reacción de Strecker 150 mg (0.65 mmol) de 6-bromopiperonal, 54  $\mu$ L (41 mg, 0.72 mmol) de alilamina, 96  $\mu$ L (71 mg, 0.72 mmol) de CNTMS, 28 mg (0.13 mmol) de InCl<sub>3</sub>, en 3 mL de MeCN. Para la amidación se usaron 57  $\mu$ L (81 mg, 0.72 mmol) de cloruro de  $\alpha$ -cloroacetilo y 101  $\mu$ L (72 mg, 0.72 mmol) de TEA en 7 mL de DCM. El producto se obtuvo como un sólido blanco con p. f. 87 °C en 82% de rendimiento (198 mg). **Compuesto 6a**. IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-H (3089, 3053, w), C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H (2987, 2919, w), CN (no aparece); C=O (1669, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 3.9 (tq,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 5.0$  Hz,  $J_{\text{gem}} = -17.8$  Hz, 2H, N-**CH**<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4.2 (s, 2H, Cl-**CH**<sub>2</sub>-CO), 5.1-5.3 (m, 2H, -CH=**CH**<sub>2</sub>), 5.5-5.7 (m, 1H, -**CH**=CH<sub>2</sub>), 6.0 (s, 2H, O-**CH**<sub>2</sub>-O), 6.7 [s, 1H, **CH**(Ar)(N)(CN)], 7.0 (s, 1H, **H-5**), 7.3 (s, 1H, **H-2**); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 41.0 (t), 47.5 (t), 49.9 (d), 102.6 (t), 110.7 (d), 113.6 (d), 115.3 (s), 116.2 (s), 118.6 (t), 122.8 (s), 131.7 (d), 147.8 (s), 149.8 (s), 166.6 (s); (IE<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 370 (M)(10), 372 (M<sup>+</sup> + 2)(10), P.B. 291 (M<sup>+</sup> - 78).

La conversión del  $\alpha$ -aminonitrilo a la amida es prácticamente cuantitativa, además de que una vez formado el compuesto *N*-acilaminonitrilo, éste ya no se descompone durante la purificación, por lo que fue más conveniente llegar hasta esta etapa para aislar el intermediario. Por otro lado, la siguiente reacción involucra un desplazamiento nucleofílico del cloruro alfa al carbonilo con el *O*-etilxantato de potasio por lo que el intermediario tampoco requirió de purificación para llevar a cabo dicha transformación. Por tal motivo solo se aisló el compuesto **6a** para demostrar que éste es el producto de la reacción. Así pues, el producto de la reacción de amidación sólo se lavó con salmuera y bicarbonato acuoso, la fase orgánica se secó y concentró a presión reducida y el crudo de reacción se sometió a la reacción de desplazamiento nucleofílico, como se describe en el siguiente apartado.

## SINTESIS DE LOS XANTATOS INTERMEDIARIOS

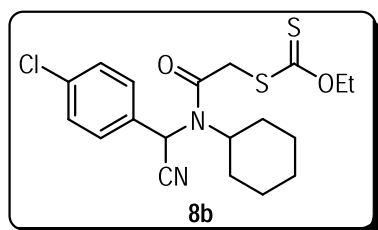
Los productos de amidación **6** sin purificar se redisolieron en 5 mL de MeOH anhidro y se agitaron a temperatura ambiente en presencia de 1.2 eq. de O-etilxantato de potasio **7**. Se observó la precipitación del cloruro de potasio. La reacción se monitoreó por CCF y una vez que se consumió la materia prima se realizó la purificación. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se redisolvió en AcOEt (5 mL), se realizaron dos lavados con salmuera (20 mL) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna, se empleó como fase móvil una mezcla 85:15 de Hexano:Acetato de etilo.



**Ditiocarbonato de S-((alil-[(6-bromobenzo[1,3]dioxol-5-il)-cianometil]-carbamoi)-metil)-O-etilo. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>**

En virtud de que el cloruro **6a** fue preparado y aislado en la reacción de amidación, se emplearon 170 mg (0.45 mmol) de **6a** y 88 mg (0.55 mmol) de O-etilxantato de potasio. El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro con un p. f. de 95 °C en un 98% de rendimiento (205 mg).

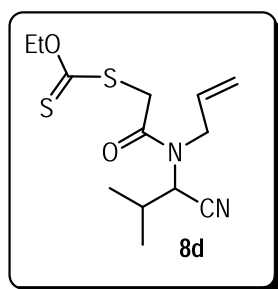
**Compuesto 8a.** IR (Disolución CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-H (3089, m), C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H (2906, w), CN (no aparece), C=O (1666, s), C=S (1201, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 1.4 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **CH**<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.9-4.0 (m, 2H, N-**CH**<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4.1 (s, 2H, S-**CH**<sub>2</sub>-CO), 4.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-**CH**<sub>2</sub>-O), 5.1-5.3 (m, 2H, -CH=**CH**<sub>2</sub>), 5.5-5.7 (m, 1H, -**CH**=CH<sub>2</sub>), 6.0 (s, 2H, O-**CH**<sub>2</sub>-O), 6.74 [s, 1H, **CH**(Ar)(N)(CN)], 7.06 (s, 1H, **H-5**), 7.28 (s, 1H, **H-2**); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.7 (q), 39.1 (t), 47.8 (t), 49.9 (d), 70.8 (t), 102.6 (t), 110.5 (d), 113.7 (d), 115.4 (s), 116.4 (s), 118.7 (t), 123.3 (s), 131.9 (d), 147.9 (s), 149.8 (s), 167.2 (s), 213.3 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 456 (M)(5), 458 (M<sup>+</sup> + 2)(5), P.B. 377 (M<sup>+</sup> - 121).



**Ditiocarbonato de S-(((4-clorofenil)-cianometil)-ciclohexil-carbamoi)-metil)-O-etilo. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>**

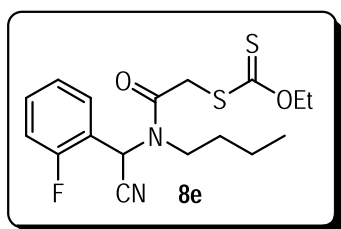
Siguiendo la metodología previamente descrita, se utilizaron 500 mg (2.01 mmol) de **3b**, 176  $\mu$ L (250 mg, 2.21 mmol) de cloruro de cloroacetilo y 309  $\mu$ L (224 mg, 2.21 mmol) de TEA, en 10 mL de

DCM. En la reacción de desplazamiento se utilizaron 387 mg (2.41 mmol) de O-etilxantato de potasio en 10 mL de MeOH. El producto se obtuvo como un aceite amarillo en un 90% de rendimiento (740 mg). **Compuesto 8b**. IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , intensidad):  $C_{sp^2}\text{-H}$  (3050, w),  $C_{sp^3}\text{-H}$  (2934, 2857, s), CN (2244, w); C=O (1663, s), C=S (1233, s); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.05-2.01 (m, 10H, - **(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>** -), 1.4(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**-CH<sub>2</sub>-O), 3.8 [m, 1H, N-**CH**(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 4.2 (s, 2H, S-**CH<sub>2</sub>**-CO), 4.61 (dq,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-**CH<sub>2</sub>**-O), 5.86 [s, 1H, **CH**(Ar)(N)(CN)], 7.33 (d,  $J_0 = 8.1$  Hz, 2H, **H-2**, **H-6**), 7.4 (d,  $J_0 = 8.4$  Hz, 2H, **H-3**, **H-5**); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.7 (q), 24.9 (t), 25.8 (t), 25.9 (t), 32.1 (t), 39.8 (t), 47.0 (d), 59.0 (d), 71.0 (t), 116.4 (s), 127.8 (d), 128.9 (d), 131.6 (s), 134.5 (s), 166.9 (s), 213.1 (s); ( $\text{IE}^+$ )  $m/z$  (%): 410 ( $\text{M}^+$ )(55), 412 ( $\text{M}^+ + 2$ )(10), P.B. 150 ( $\text{M}^+ - 260$ ).



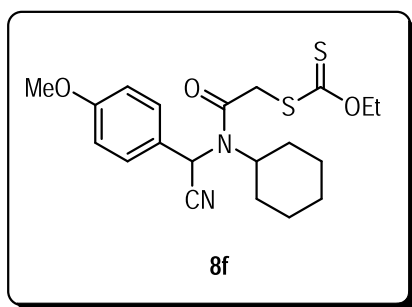
**Ditiocarbonato de S-[[alil-(1-ciano-1-isopropil)-metil-carbamoil]-metil]-O-etilo. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>**

Mediante las metodologías previamente descritas se preparó el compuesto **8d** utilizando para la reacción de Strecker 126  $\mu\text{L}$  (100 mg, 1.38 mmol) de isobutiraldehído, 114  $\mu\text{L}$  (87 mg, 1.52 mmol) de alilamina, 203  $\mu\text{L}$  (151 mg, 1.52 mmol) de CNTMS y 60 mg (0.27 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 5 mL de MeCN. En la reacción de amidación se utilizaron 121  $\mu\text{L}$  (172 mg, 1.52 mmol) de cloruro de cloroacetilo y 212  $\mu\text{L}$  (154 mg, 1.52 mmol) de TEA en 5 mL de DCM. Para el desplazamiento nucleofílico se utilizaron 266 mg (1.66 mmol) de O-etilxantato de potasio en 5 mL de MeOH. El producto se obtuvo como un aceite amarillo con un 95 % de rendimiento (390 mg). **Compuesto 8d**. IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , intensidad):  $C_{sp^2}\text{-H}$  (3085, w),  $C_{sp^3}\text{-H}$  (2972, 2934, m), CN (2241, w); C=O (1663, s), C=S (1230, s); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**-CH), 1.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, **CH<sub>3</sub>**-CH), 1.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**-CH<sub>2</sub>-O), 2.1-2.2 (m, 1H, Me<sub>2</sub>-**CH**-C), 4.08 (dd,  $J_{\text{gem}} = 15.9$ , 2H, N-**CH<sub>2</sub>**-CH=CH<sub>2</sub>), 4.21 (s, 2H, S-**CH<sub>2</sub>**-CO), 4.6 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-**CH<sub>2</sub>**-O), 5.17 [d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, CH-**CH**(N)(CN)], 5.3-5.4 (m, 2H, -CH=**CH<sub>2</sub>**), 5.9-6.0 (m, 1H, -**CH**=CH<sub>2</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.7 (q), 18.7 (q), 19.1 (q), 30.6 (d), 39.2 (t), 49.1 (t), 52.9 (d), 70.8 (t), 117.1 (s), 118.8 (t), 132.3 (d), 132.3 (d), 167.7 (s), 213.5 (s); ( $\text{IE}^+$ )  $m/z$  (%): 301 ( $\text{M}^+ + 1$ )(85), P.B. 163 ( $\text{M}^+ - 137$ ).



**Ditiocarbonato de S-((butil-[ciano-(2-fluorofenil)-metil]-carbamoil)-metil)-O-etilo. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>**

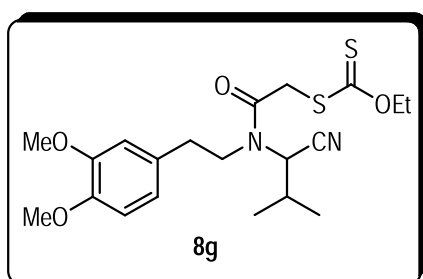
Siguiendo las metodologías previamente descritas se preparó el compuesto **8e** utilizando para la reacción de Strecker 84  $\mu$ L (100 mg, 0.805 mmol) de 2-fluorobenzaldehído, 87  $\mu$ L (64 mg, 0.88 mmol) de n-butilamina, 118  $\mu$ L (87 mg, 0.88 mmol) de CNTMS y 35 mg (0.16 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 5 mL de MeCN. Para la amidación se emplearon 70  $\mu$ L (100 mg, 0.88 mmol) de cloruro de 2-cloroacetilo y 123  $\mu$ L (89 mg, 0.88 mmol) de TEA en 5 mL de DCM. Para el desplazamiento nucleofílico se utilizaron 154 mg (0.96 mmol) de O-etilxantato de potasio en 5 mL de MeOH. El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo en un 91% de rendimiento (270 mg). **Compuesto 8e.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H (3067, w), C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H (2961, 2932, m), CN (no aparece); C=O (1665, s), C=S (1232, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.1-1.7 (m, 4H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.4 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.3-3.45 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.1 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CO), 4.6 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 6.8 [s, 1H, CH(Ar)(N)(CN)], 7.0-7.7 (m, 4H, **H-3**, **H-4**, **H-5**, **H-6**); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.4 (q), 13.6 (q), 19.9 (t), 29.5 (t), 31.2 (t), 38.8 (t), 44.6 (d), 46.2 (t), 70.7 (t), 115.8 (d), 116.2 (d), 119.2 (s), 124.6 (d), 130.1 (d), 131.7 (d), 157.7 (s), 162.7 (s), 166.5 (s), 213.0 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 368 (M<sup>+</sup>)(35), P.B. 247 (M<sup>+</sup> - 121).



**Ditiocarbonato de S-(((ciano-(4-metoxifenil)-metil)-ciclohexil-carbamoil)-metil)-O-etilo. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>**

Siguiendo las metodologías previamente descritas se preparó el compuesto **8f** utilizando para la reacción de Strecker 89  $\mu$ L (100 mg, 0.73 mmol) de *p*-anisalaldehído, 92  $\mu$ L (80 mg, 0.807 mmol) de ciclohexilamina, 107  $\mu$ L (80 mg, 0.807 mmol) de CNTMS y 32 mg (0.14 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 5 mL de MeCN. Para la reacción de amidación se emplearon 64  $\mu$ L (91 mg, 0.807 mmol) de cloruro de 2-cloroacetilo y 112  $\mu$ L (81 mg, 0.807 mmol) de TEA en 5 mL de DCE. Para el desplazamiento nucleofílico se utilizaron 141 mg (0.88 mmol) de O-etilxantato de potasio en 5 mL de MeOH. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento de 84% (250 mg). **Compuesto 8f.** IR (Disolución CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H

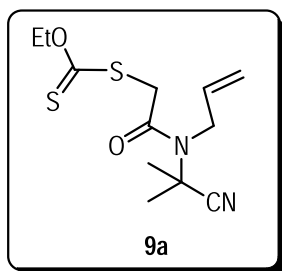
(3058, m),  $C_{sp^3}$ -H (2938, 2859, s), CN (no aparece), C=O (1658, s), C=S (1243, s); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.03-1.991 (m, 10H, - **(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>** -), 1.4 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O**), 3.7 [m, 1H, N-**CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>**], 3.8 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>-O**), 4.1 (s, 2H, S-**CH<sub>2</sub>-CO**), 4.63 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-**CH<sub>2</sub>-O**), 6.0 [s, 1H, **CH(Ar)(N)(CN)**], 6.89 (d,  $J_o$  = 7.8 Hz, 2H, **H-3, H-5**), 7.39 (d,  $J_o$  = 8.7 Hz, 2H, **H-2, H-6**); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.0 (q), 25.0 (t), 25.9 (t), 26.0 (t), 32.2 (t), 40.1 (t), 47.0 (d), 55.3 (q), 59.0 (d), 70.8 (t), 114.1 (d), 116.9 (s), 124.9 (d), 128.0 (d), 159.8 (s), 166.8 (s), 213.2 (s).



Ditiocarbonato de *S*-(((1-ciano-2-metil-propil)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-carbamoil)-metil)-*O*-etilo.

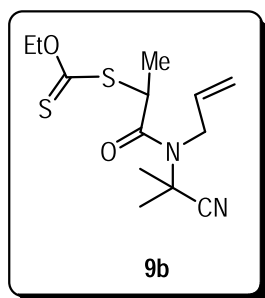
$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$

Mediante las metodologías descritas previamente se preparó el xantato **8f** utilizando para la reacción de Strecker 126  $\mu\text{L}$  (100 mg, 1.38 mmol) de isobutiraldehído, 276 mg (1.52 mmol) de 3,4-dimetoxifenetilamina, 203  $\mu\text{L}$ , (151 mg, 1.52 mmol) de CNTMS y 60 mg (0.27 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 5 mL de MeCN. Para la reacción de amidación se emplearon 121  $\mu\text{L}$  (172 mg, 1.52 mmol) de cloruro de 2-cloroacetilo y 212  $\mu\text{L}$  (154 mg, 1.52 mmol) de TEA en 5 mL de DCM. Para el desplazamiento nucleofílico se utilizaron 266 mg (1.66 mmol) de *O*-etilxantato de potasio en 7 mL de MeOH. El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo con un 94% de rendimiento (550 mg). **Compuesto 8g**. IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ , intensidad):  $C_{sp^2}$ -H (3052, w),  $C_{sp^3}$ -H (2969, 2935, m), CN (2241, w), C=O (1658, s), C=S (1235, s), RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 0.9 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>-CH**), 1.1 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>-CH**), 1.4 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O**), 2.2-3.4 (m, 1H, Me<sub>2</sub>-**CH-CH**), 2.9-3.2 (m, 2H, Ar-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**), 3.6-3.8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>-N**), 3.87, 3.89 (s, s, 6H, **CH<sub>3</sub>-O**), 3.9 (dd,  $J_{\text{gem}}$  = 15.4 Hz, 2H, S-**CH<sub>2</sub>-CO**), 4.6 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-**CH<sub>2</sub>-O**), 4.9 [d,  $J$  = 10 Hz, 1H, CH-**CH(N)(CN)**], 6.82-6.83 (m, 3H, **H-2, H-5, H-6**); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.7 (q), 18.5 (q), 19.17 (q), 30.3 (d), 35.4 (t), 38.9 (t), 49.3 (t), 52.7 (d), 55.8 (q), 55.9 (q), 70.8 (t), 111.5 (d), 111.9 (d), 117.5 (s), 120.7 (d), 129.6 (s), 148.0 (s), 149.17 (s), 167.3 (s), 213.7 (s); ( $\text{IE}^+$ )  $m/z$  (%): 424 ( $\text{M}^+$ )(20), P.B. 164 ( $\text{M}^+$  - 260).



**Ditiocarbonato de S-[[alil-(cianodimetil-metil)-carbamoil]-metil]-O-etilo. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>**

Mediante las metodologías previamente descritas se preparó el compuesto **9a** utilizando para la reacción de Strecker 126 mL (100 mg, 1.72 mmol) de acetona, 142 mL (108 mg, 1.89 mmol) de alilamina, 252 mL (187 mg, 1.89 mmol) de CNTMS y 75 mg (0.34 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 5 mL de MeCN. Para la reacción de amidación se usaron 150 μL (213 mg, 1.89 mmol) de cloruro de 2-cloroacetilo y 263 μL (191 mg, 1.89 mmol) de TEA en 5 mL de DCM. Para el desplazamiento nucleofílico se utilizaron 330 mg (206 mmol) de O-etilxantato de potasio en 5 mL de MeOH. El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo en un 86% de rendimiento (422 mg). **Compuesto 9a.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-H (3086, w), C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H (2986, 2936, w), CN (2236, w), C=O (1665, s), C=S (1228, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 1.4 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1.7 [s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 4.0 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CO), 4.2 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.2-5.4 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.8-6.0 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.7 (q), 25.7 (q), 26.2 (q), 30.7 (s), 37.6 (s), 39.2 (s), 40.3 (t), 47.5 (t), 49.9 (s), 52.8 (s), 70.6 (t), 117.5 (t), 120.8 (s), 133.3 (d), 167.1 (s), 173.3 (s), 213.4 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 287 (M<sup>+</sup> +1))(20), P.B. 163 (M<sup>+</sup> -123).



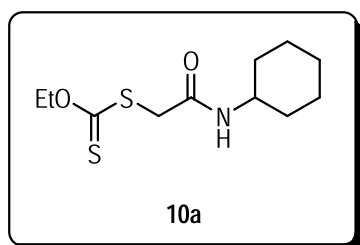
**Ditiocarbonato de S-1-(alil(2-cianopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il-O-etilo. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>**

Siguiendo la metodología previamente descrita se preparó el compuesto (**9b**) utilizando para la reacción de Strecker 126 μL (100 mg, 1.72 mmol) de acetona, 142 μL (108 mg, 1.89 mmol) de alilamina, 252 μL (187 mg, 1.89 mmol) de CNTMS y 75 mg (0.34 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 5 mL de MeCN. Para la reacción de amidación se utilizaron 150 μL (213 mg, 1.89 mmol) de cloruro de 2-cloropropionilo y 263 μL (191 mg, 1.89 mmol) de TEA en 5 mL de DCM. Para el desplazamiento nucleofílico se utilizaron 330 mg (2.06 mmol) de O-etilxantato de potasio en 5 mL de MeOH. El producto se obtuvo como un aceite amarillo con un 85 % de rendimiento (438 mg). **Compuesto 9b.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-H (3086, w), C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H (2985, 2932, m), CN (2231, w), C=O (1661, s), C=S (1226, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 1.4 (t, *J* = 7.0 HZ, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1.6 (d, *J*



= 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH), 1.78-1.79 [s, s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-CN], 3.9-4.3 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 4.4 [q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH<sub>3</sub>-CH(S)(CO)], 4.6 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.8-6.0 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT) δ: 13.6 (q), 18.2 (q), 20.6 (q), 26.1 (q), 46.6 (t), 47.2 (d), 50.3 (d), 52.6 (d), 70.7 (t), 117.2 (t), 121.0 (s), 134.1 (t), 171.4 (s), 213.2 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 301 (M<sup>+</sup> +1))(25), P.B. 177 (M<sup>+</sup> -124).

El compuesto **10a** aislado en las reacciones de las entradas 2 y 5 de la tabla 3 de resultados, y también aislado en la reacción de radicales libres del compuesto (**8f**) se obtuvo como un líquido vítreo y presenta los siguientes datos espectroscópicos.



**Ditiocarbonato de S-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil-O-etilo**

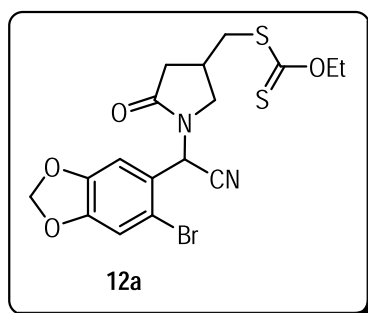
**C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>**

IR (Disolución CHCl<sub>3</sub>) *v*<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>, intensidad): N-H (3284, s), C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H (2932, 2855, s), C=O (1649, s), C=S (1232, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 0.86-1.87 (m, 10H, - (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> -), 1.4 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.6-3.7 [m, 1H, N-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.7 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CO), 4.6 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, DEPT) δ: 13.6 (q), 24.5 (t), 25.4 (t), 32.7 (t), 39.1 (t), 48.5 (d), 70.9 (t), 165.8 (s), 213.1 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 261 (M<sup>+</sup>)(70), 172 (M<sup>+</sup> - 89), P.B. 83 (M<sup>+</sup> -178).

## RADICALES LIBRES

### a) Síntesis de pirrolidin-2-onas

En un matraz bola de 25 mL se agrega 1 equiv. de xantato en DCE, la reacción se purga con nitrógeno y se coloca a reflujo. Una vez iniciado el reflujo se adicionan 5 mol% de DLP monitoreando la reacción por CCF, después de dos horas y si aún no se han consumido las materias primas se agrega 5 mol% de DLP y se deja refluir hasta agotar las materias primas (aproximadamente 4 horas). Cuando la reacción ha terminado se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna en un sistema Hexano:AcOEt 8:2.

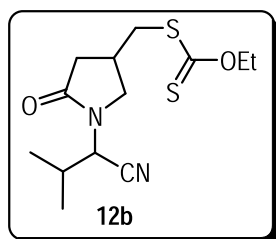


Ditiocarbonato de *S*-(1-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)(ciano)metil)-5-oxopirrolidin-3-il)metil-*O*-etilo.

$C_{17}H_{17}BrN_2O_4S_2$

Siguiendo la metodología previamente descrita se preparó el compuesto **12a** utilizando 180 mg (0.39 mmol) de **8a** y 15 mg (0.039 mmol) de DLP en 5 mL de DCE. El producto se obtuvo

como un aceite amarillo con un 95% de rendimiento (170 mg). **Compuesto 12a.** IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ , intensidad):  $C_{sp^2}$ -H (3098, w),  $C_{sp^3}$ -H (2981, 2921, m), CN (no aparece) C=O (1705, s), C=S (1223, s); en RMN  $^1H$  y RMN  $^{13}C$ , aparece la mezcla diastereomérica por lo cual todas las señales se duplican; para este informe solo se menciona el grupo de señales que aparecen a campos bajos. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 1.4 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\underline{CH_3}$ - $CH_2$ -O), 2.2-2.3 [m, 1H,  $CH_2$ - $\underline{CH}$ ( $CH_2$ )( $CH_2$ )], 2.6-2.7 (m, 2H,  $CH$ - $\underline{CH_2}$ -S), 3.0-3.3 (m, 2H, CO- $\underline{CH_2}$ -CH), 3.5, (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, N- $\underline{CH_2}$ -CH), 4.6 (q,  $J = 7.0$ , 2H,  $CH_3$ - $\underline{CH_2}$ -O), 6.0 (s, 2H, O- $\underline{CH_2}$ -O), 6.4 [s, 1H,  $\underline{CH}$ (Ar)(N)(CN)], 7.0 (s, 1H,  $\underline{H-5}$ ), 7.2 (s, 1H,  $\underline{H-2}$ ); RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.5 (q), 30.6 (d), 35.9 (t), 39.1 (t), 46.8 (d), 48.0 (t), 53.3 (s), 70.2 (t), 102.4 (t), 109.6 (d), 113.5 (d), 115.4 (s), 122.4 (s), 147 (s), 172.1 (s), 213.1 (s); (IE $^+$ )  $m/z$  (%): 377 ( $M^+ - 78$ )(70), 257 ( $M^+ - 198$ )(80), P.B. 155 ( $M^+ - 305$ ).

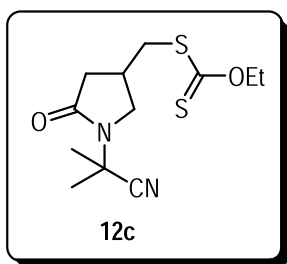


Ditiocarbonato de *S*-(1-(1-ciano-2-metilpropil)-5-oxopirrolidin-3-il)metil-*O*-etilo.  $C_{13}H_{20}N_2O_2S_2$

Siguiendo la metodología previamente descrita para la síntesis del compuesto **12b** se emplearon 200 mg (0.66 mmol) de **8d** y 26 mg (0.06 mmol) de DLP en 5 mL de DCE. El producto se obtuvo como un aceite

amarillo en un 92% de rendimiento (184 mg). **Compuesto 12b.** IR (Película)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ , intensidad):  $C_{sp^3}$ -H (2972, 2936, s), CN (2244, w), C=O (1703, s), C=S (1222, s); en RMN  $^1H$  y RMN  $^{13}C$ , aparece la mezcla diastereomérica por lo cual todas las señales se duplican; para este informe solo se menciona el grupo de señales que aparecen a campos bajos. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.9 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\underline{CH_3}$ -CH), 1.1 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\underline{CH_3}$ -CH), 1.4 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\underline{CH_3}$ - $CH_2$ -O), 2.0-2.1 (m, 1H,  $Me_2$ - $\underline{CH}$ -C), 2.2, 2.3 [m, 1H,  $CH_2$ - $\underline{CH}$ ( $CH_2$ )( $CH_2$ )], 2.6-2.7 (m, 2H,  $CH$ - $\underline{CH_2}$ -S), 2.8-2.9 (m, 2H,  $CH$ - $\underline{CH_2}$ -CO), 3.5 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 2H, N- $\underline{CH_2}$ -CH), 4.6 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $CH_3$ - $\underline{CH_2}$ -O), 4.7 [d,  $J = 10.2$  Hz, 1H,  $CH$ - $\underline{CH}$ (N)(CN)]; RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.7 (q), 18.5 (q), 19.2 (q), 30.3

(d), 30.9 (d), 36.1 (t), 39.3 (t), 39.6 (t), 48.7 (t), 49.4 (d), 70.6 (t), 116.4 (s), 173.3 (s), 213.5 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 301 (M<sup>+</sup> +1)(50), P.B. 267 (M<sup>+</sup> -33).



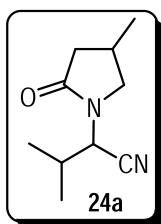
**Ditiocarbonato de S-(1-(2-cianopropan-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)metil-O-etilo. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>**

Siguiendo la metodología previamente descrita para la preparación de **12c** se utilizaron 300 mg (1.04 mmol) de **9a** y 41 mg (0.1 mmol) de DLP.

El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo en un 87% de rendimiento (261 mg). **Compuesto 12c.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H (2986, 2934, w), CN (2239, w), C=O (1699, s), C=S (1221, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 1.4 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1.7 [s, 6H, (**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 2.2-2.3 [m, 1H, CH<sub>2</sub>-**CH**(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)], 2.5-2.7 (m, 2H, CH-**CH**<sub>2</sub>-S), 3.2-3.3 (m, 2H, CH-**CH**<sub>2</sub>-CO), 3.6 (dd, *J* = 7.2 Hz, 2H, N-**CH**<sub>2</sub>-CH), 4.6 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>-**CH**<sub>2</sub>-O); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT)  $\delta$ : 13.7 (q), 25.6 (q), 25.7 (q), 30.8 (d), 37.7 (t), 39.3 (t), 49.9 (s), 50.1 (t), 70.5 (t), 120.2 (s), 173.3 (s), 213.6 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 287 (M<sup>+</sup> +1)(20), 253 (M<sup>+</sup> - 33), P.B. 123 (M<sup>+</sup> -163).

### CONDICIONES REDUCTORAS

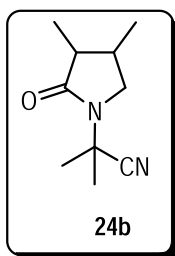
Continuando con el protocolo de trabajo se realizó la reacción de radicales libres en Pr<sup>i</sup>-OH/DCE para obtener el producto de reducción. En un matraz bola de 25 mL se colocó 1 equiv. de xantato y 1.5 equiv. de DLP a reflujo de Pr<sup>i</sup>-OH/DCE (1:1) y atmósfera de nitrógeno. El DLP se agregó en porciones de 5% cada hora y la reacción fue monitoreada por CCF hasta la desaparición de la materia prima o en su defecto hasta que ya no se observaron cambios en la reacción. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de la reacción se disolvió en MeCN frío, el precipitado de DLP y subproductos se filtraron por gravedad. Se reconcentró el producto y se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema 9:1 (Hexano/AcOEt) como fase móvil.



### 3-Metil-2-(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)butanonitrilo. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O

Siguiendo la metodología previamente descrita se preparó el compuesto (**24a**) a partir de 150 mg (0.5 mmol) de **8d** y 298 mg (0.75 mmol) de DLP en 7 mL de DCE/Pri-OH (1:1). El producto se obtuvo como un aceite amarillo en un 65% de rendimiento (58 mg) y además se obtuvo **12b** en 30% de rendimiento. **Compuesto**

**24a.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H (2967, 2927, s), CN (2242, w), C=O (1701, s); en RMN <sup>1</sup>H aparece la mezcla diastereomérica por lo cual todas las señales se duplican; para este informe solo se menciona el grupo de señales que aparecen a campos bajos. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$ : 0.9 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-CH), 1.1 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-CH), 1.3 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-CH), 12.0-2.1(m, 1H, Me<sub>2</sub>-**CH**-C), 2.2, 2.3 [m, 1H, CH<sub>2</sub>-**CH**(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)], 2.8-2.9 (m, 2H, CH-**CH**<sub>2</sub>-CO), 3.5 (m, 2H, N-**CH**<sub>2</sub>-CH), 4.7 [d,  $J$  = 10.2 H, 1H, CH-**CH**(N)(CN)]; (IE<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 180 (M<sup>+</sup>)(15), P.B. 138 (M<sup>+</sup> - 42).



### 2-(3,4-Dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilpropanonitrilo. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O

Siguiendo la metodología previamente descrita se preparó el compuesto **24b** utilizando 300 mg (1 mmol) de **9b** y 597 mg (1.5 mmol) de DLP en 7 mL de DCE/Pri-OH (1:1). El producto se obtuvo como un aceite amarillo en un 83% de rendimiento (150 mg). **Compuesto 24b.** IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-

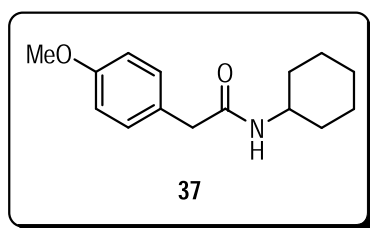
H (2960, 2927, s), CN (2239, w), C=O (1669, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  0.9 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-CH), 1.0 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-CH), 1.7 [s, 6H, (**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C-CN], 1.8-2.1 [m, 1H, CH<sub>3</sub>-**CH**(CH<sub>2</sub>)(CH)], 2.2-2.3 [m, 1H, CO-**CH**(CH)(CH<sub>3</sub>)], 2.7 (dt,  $J_1$  = 3.4 Hz,  $J_2$  = 9.6 Hz, 2H, N-**CH**<sub>2</sub>-CH); (IE<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 180 (M<sup>+</sup>)(75), P.B. 165 (M<sup>+</sup> -15).

## ADICIÓN DE RADICALES LIBRES A SISTEMAS AROMÁTICOS.

Para la adición de radicales libres a sistemas aromáticos se empleó 1.5 equiv. de DLP con 1 equiv. de xantato en DCE a reflujo y atmósfera de nitrógeno y la reacción se monitoreó por CCF. La reacción se detuvo una vez que habían desaparecido las materias primas, o en su defecto una vez que ya no se observaron cambios en la reacción. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el

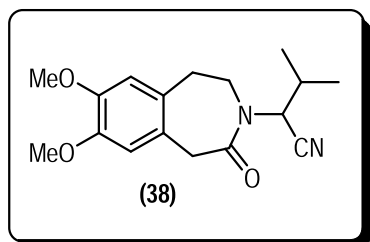
crudo se disolvió en MeCN frío, se filtró el precipitado (DLP y subproductos) y la fase líquida se reconcentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con un sistema 9:1 hexano:AcOEt.

Para los casos en los que se aisló el aldehído (Esquema 18, discusión de resultados) no se informan los datos estequiométricos.



***N*-Ciclohexil-2-(4-metoxifenil)acetamida. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ: 0.8-1.6 (m, 10H, - **(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>** -), 3.83 [m, 1H, N-**CH**(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.85 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>-O**), 3.88 (s, 2H, Ar-**CH<sub>2</sub>-CO**), 6.89 (d, *J*<sub>o</sub> = 8.8 Hz, 2H, **H-3**, **H-5**), 7.65 (d, *J*<sub>o</sub> = 9.2 Hz, 2H, **H-2**, **H-6**).

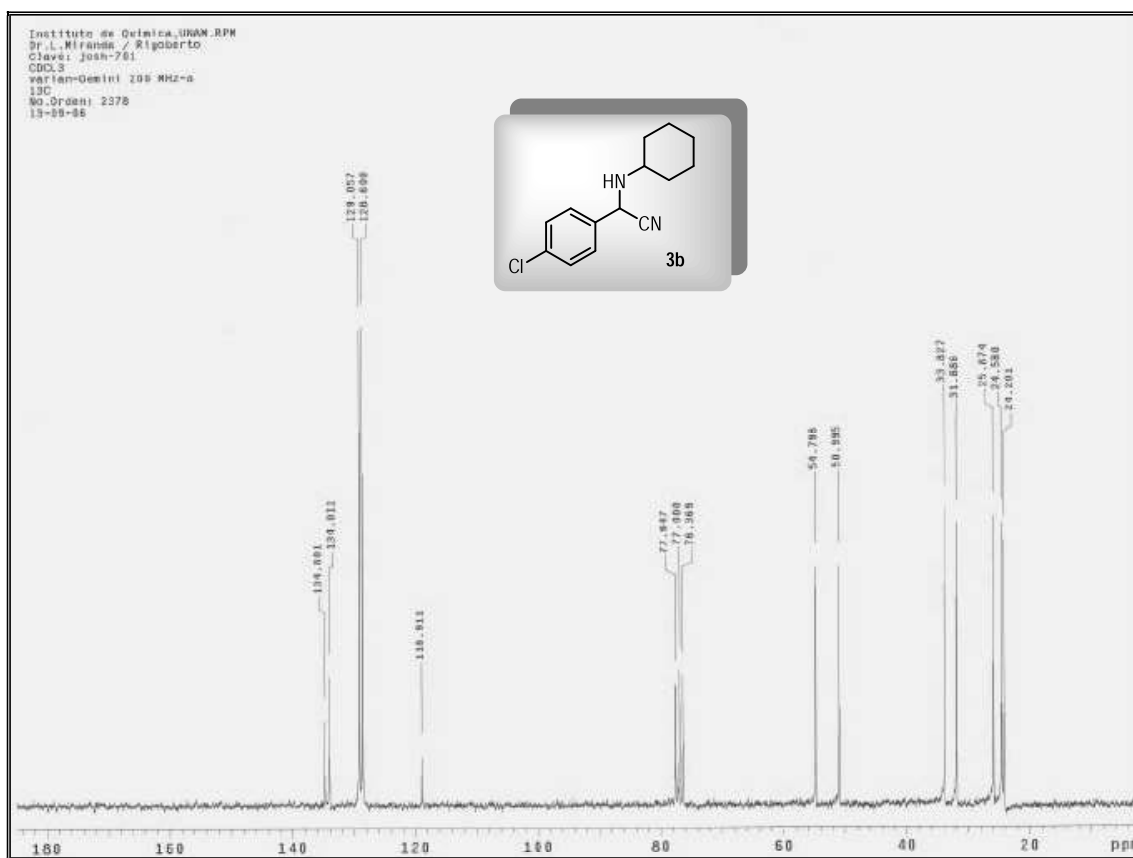
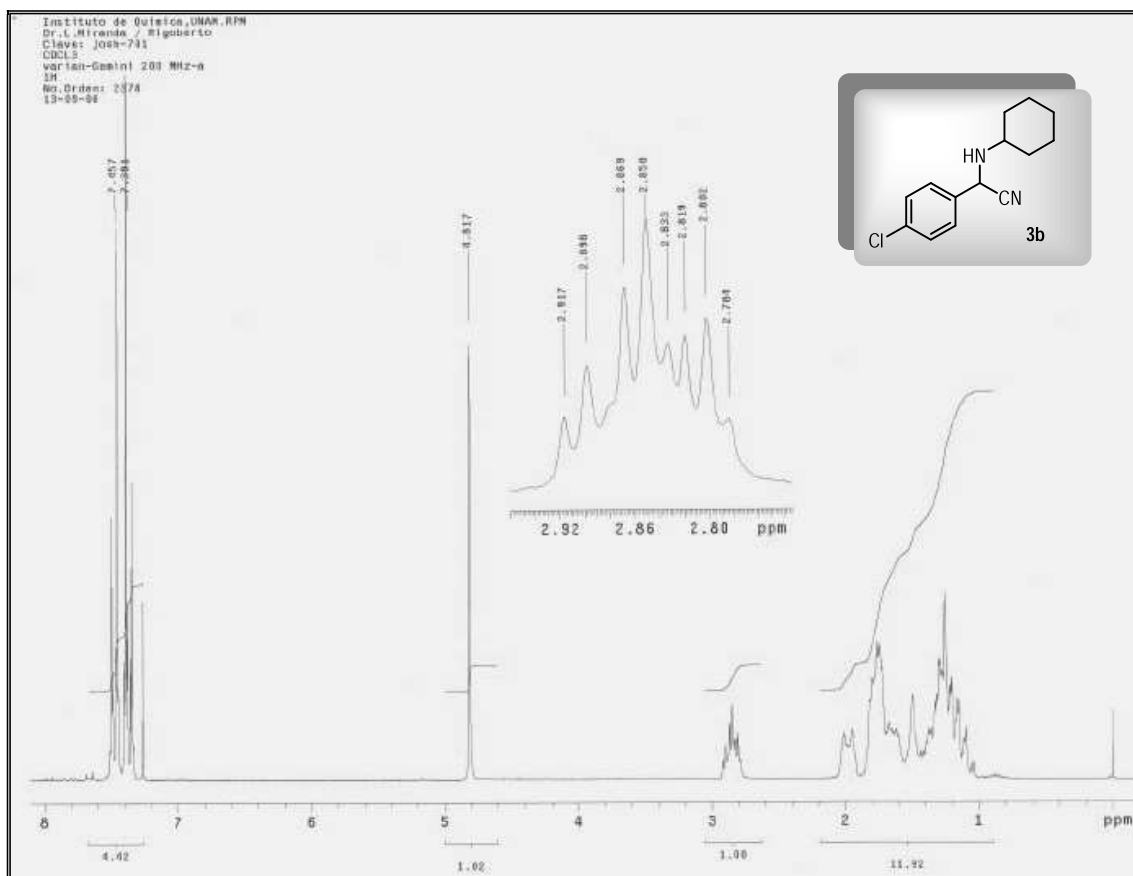


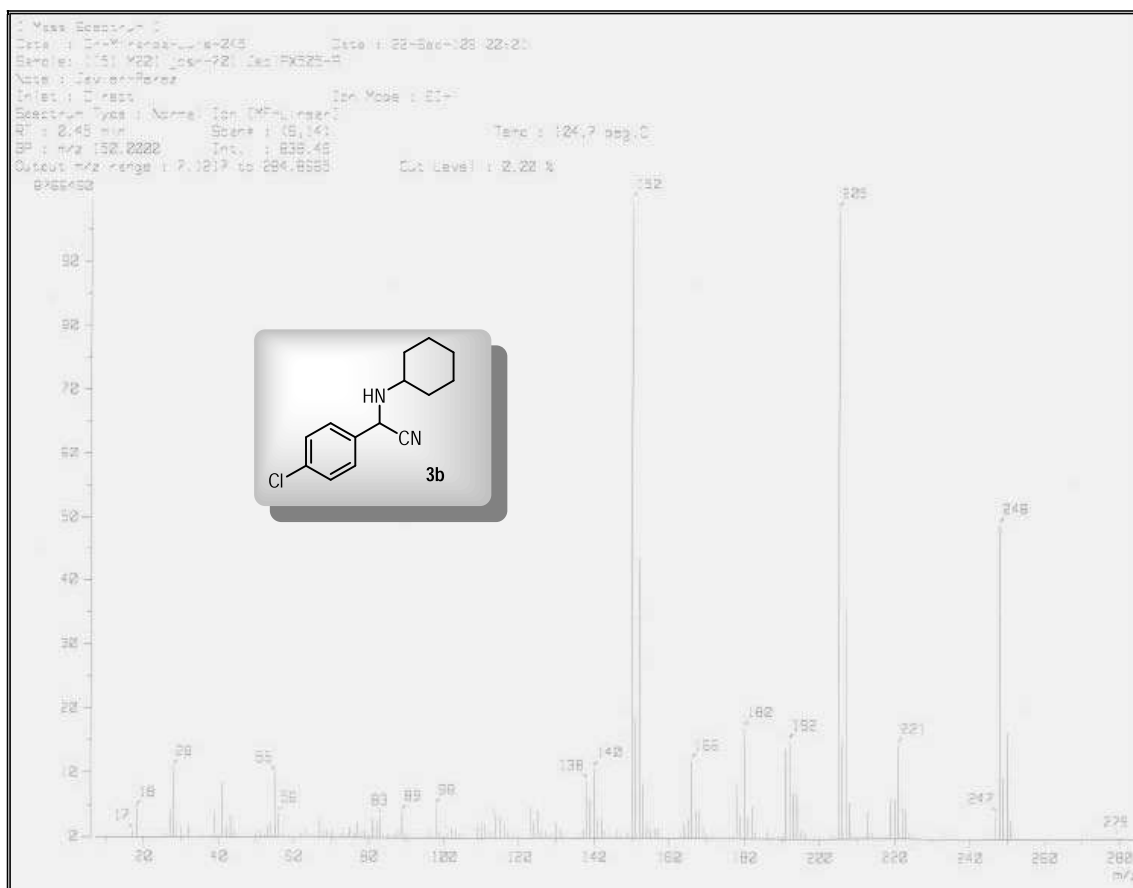
**2-(7,8-Dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-il)-3-metilbutanonitrilo. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

Siguiendo la metodología previamente descrita se preparó el compuesto **38** utilizando 400 mg (0.94 mmol) de **8g** y 564 mg (1.41 mmol) de DLP en 10 mL de DCE. El producto se obtuvo como un sólido blanco con p. f. 125 °C en un 60% de rendimiento (170 mg). **Compuesto 38**. IR (Película)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>, intensidad): C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H (3057, w), C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H (29889, 2916, w), CN (2245, w), C=O (1671, s); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ: 0.9 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>-CH**), 1.1 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>-CH**), 1.3 (m, 1H, Me<sub>2</sub>-**CH-CH**), 2.0-2.2 (m, 2H, **H-5**), 2.9-3.4 (m, 2H, **H-4**), 3.8 (dd, *J*<sub>gem</sub> = -15.4 Hz, 2H, **H-1**), 3.83, 3.85 (s, s, 6H, **CH<sub>3</sub>-O**), 5.2 [d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH-**CH**(N)(CN)], 6.57 (s, 1H, **H-6**), 6.59 (s, 1H, **H-9**); RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, DEPT) δ: 18.4 (q), 19.0 (q), 31.1 (d), 32.3 (t), 42.0 (t), 43.3 (t), 51.2 (d), 55.9 (q), 113.1 (d), 113.9 (d), 117.7 (s), 122.0 (s), 127.0 (s), 147.4 (s), 148.3 (s), 172.2 (s); (IE<sup>+</sup>) *m/z* (%): 302 (M<sup>+</sup>)(5), P.B. 291.

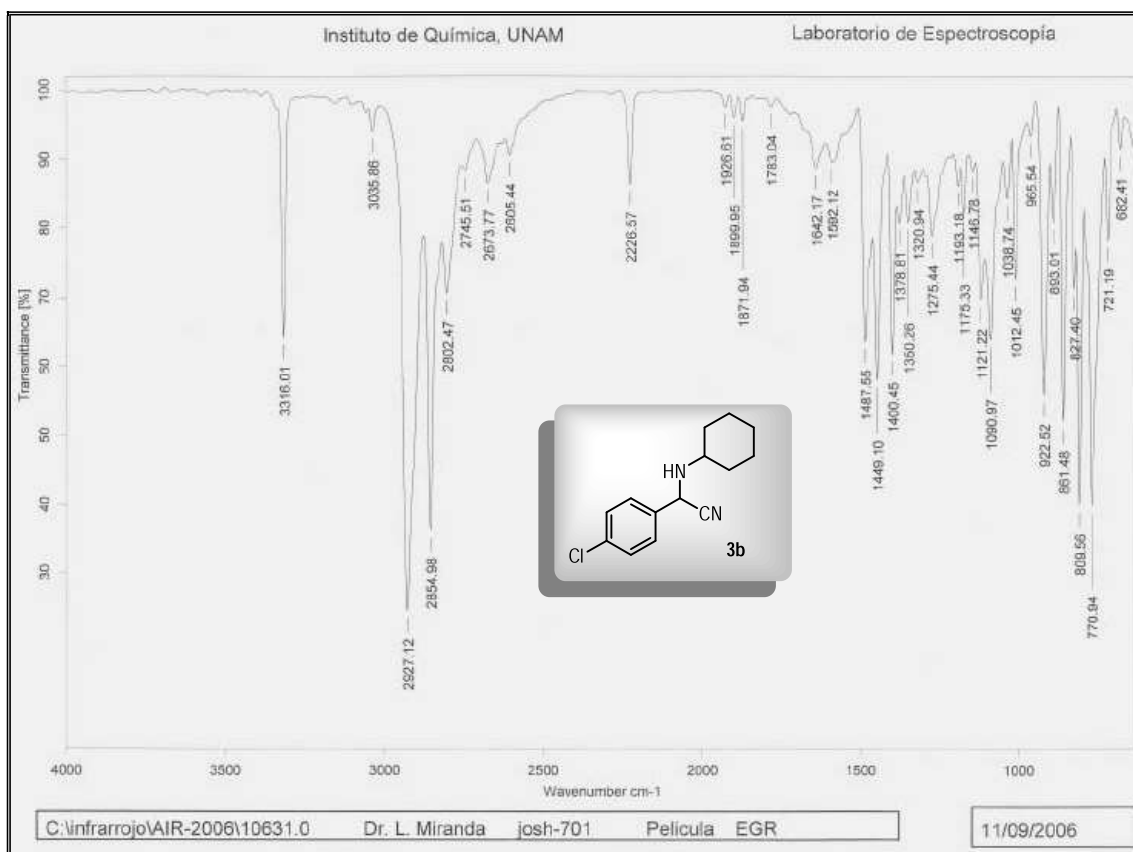
## CAPITULO VI

### **ANEXOS**



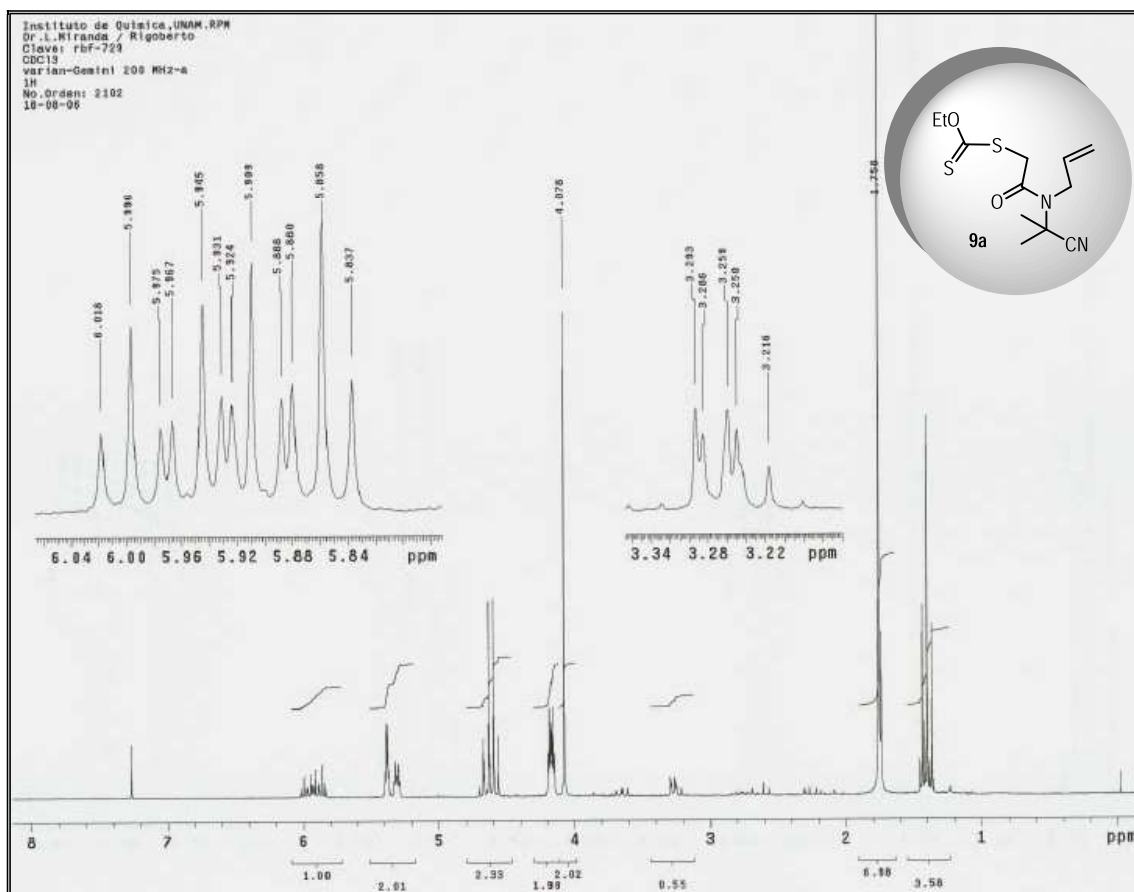
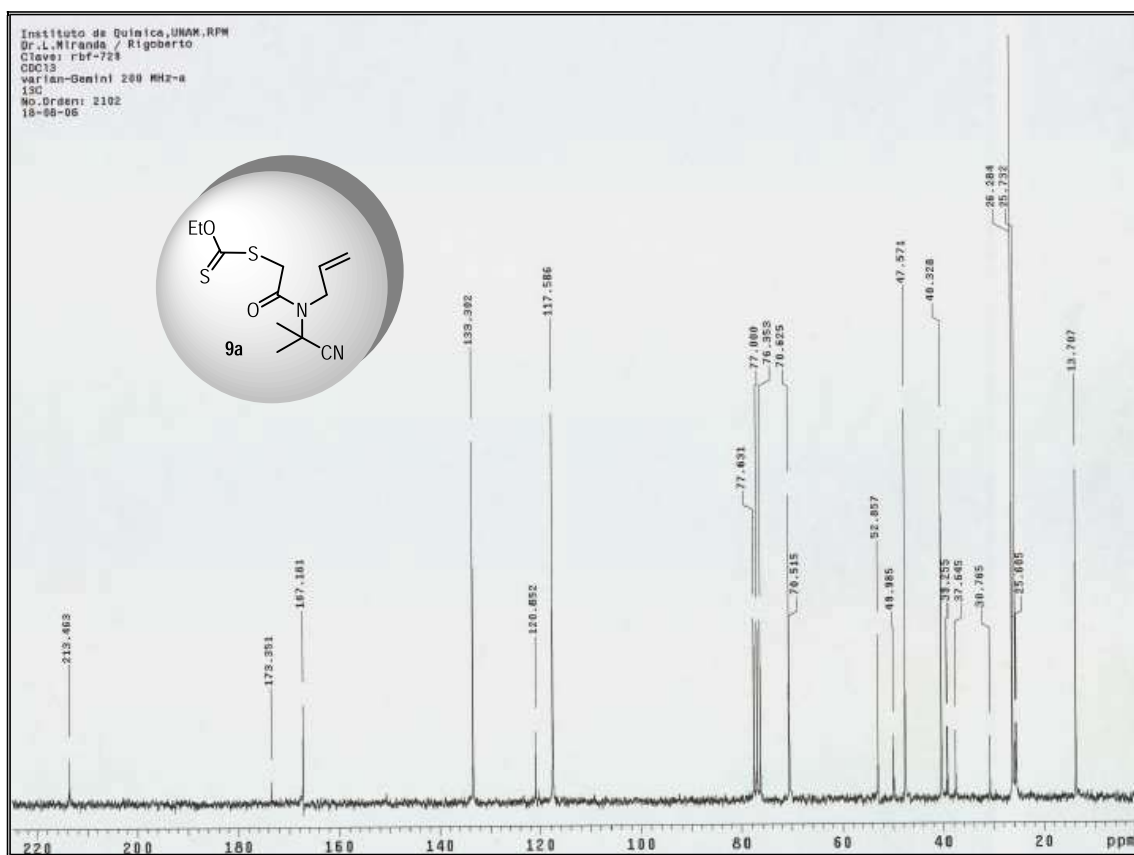


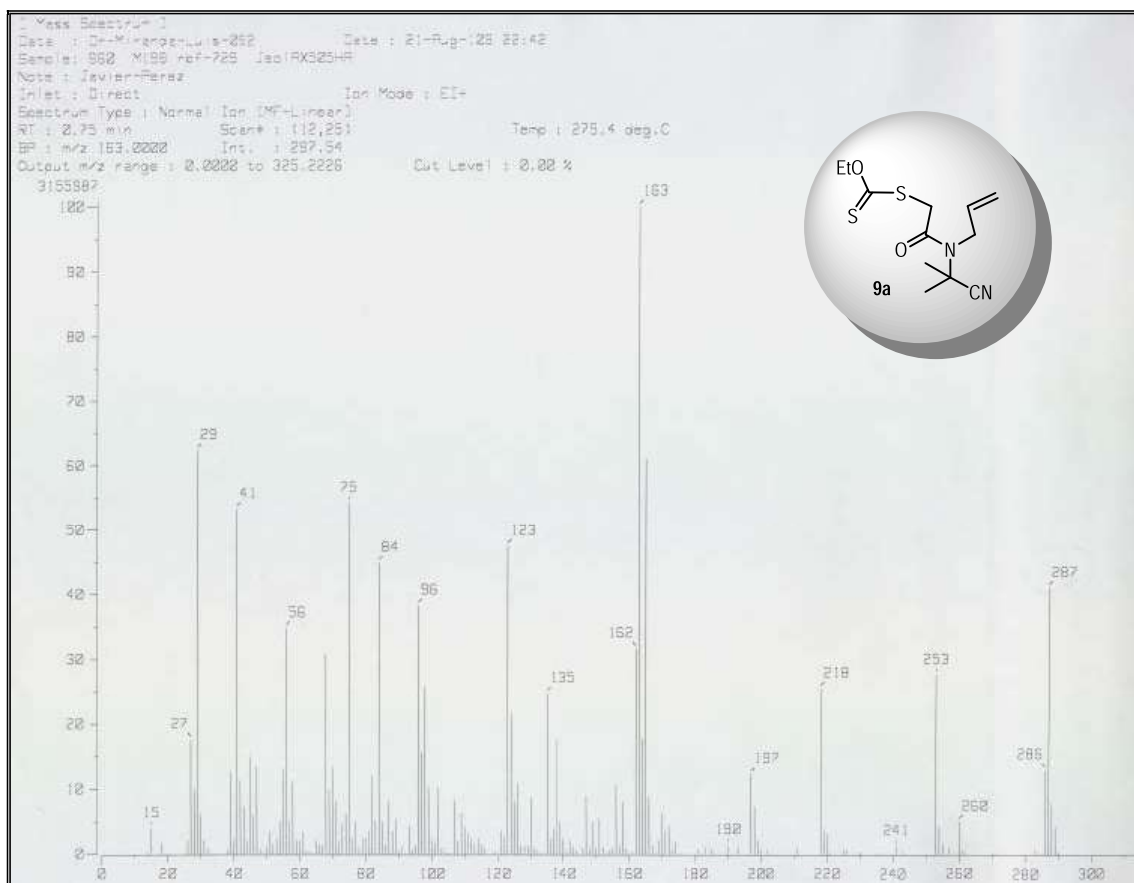
IE+. Compuesto 3b



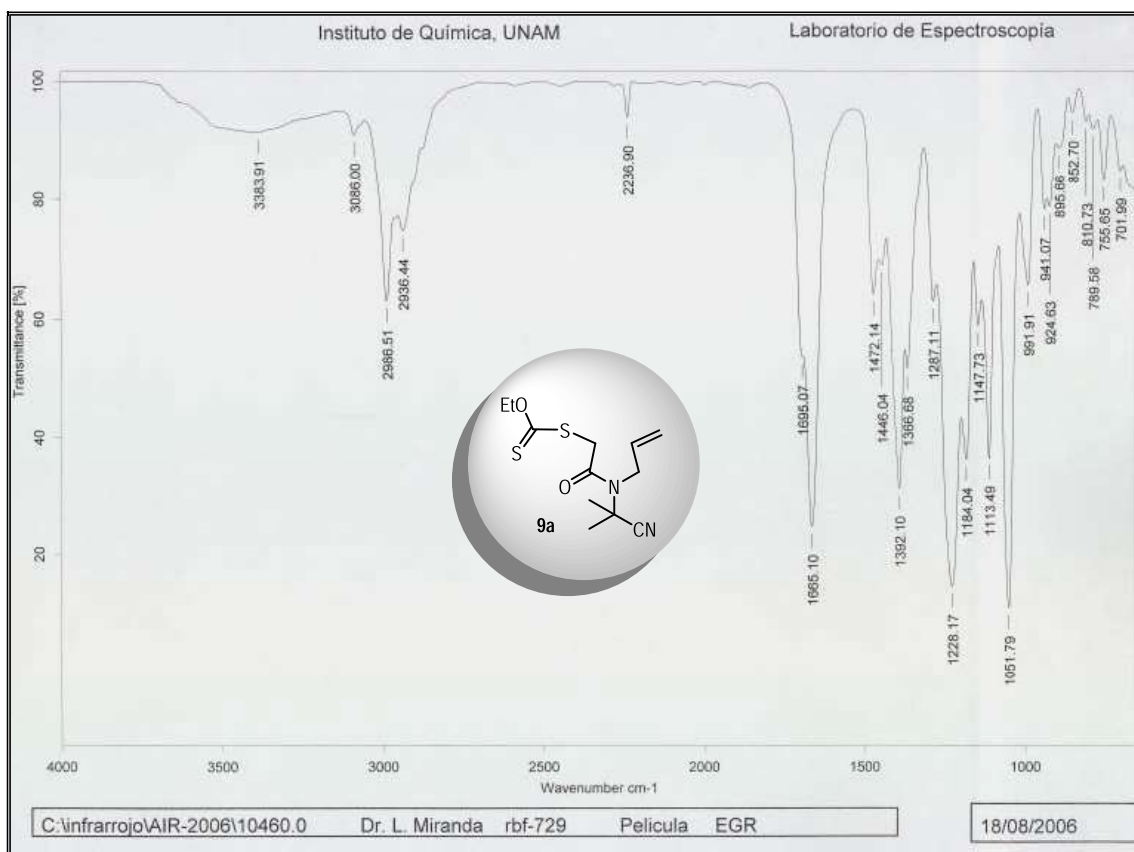
FT-IR. Compuesto 3b



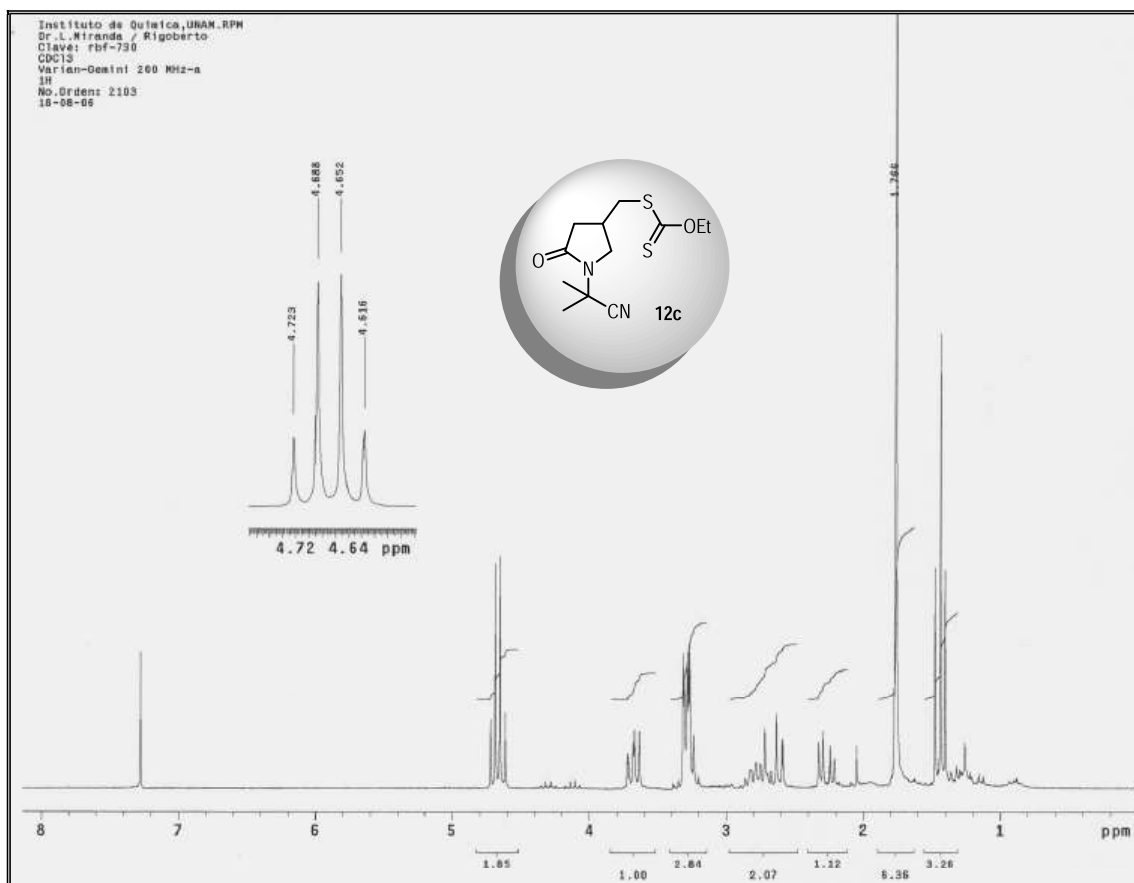
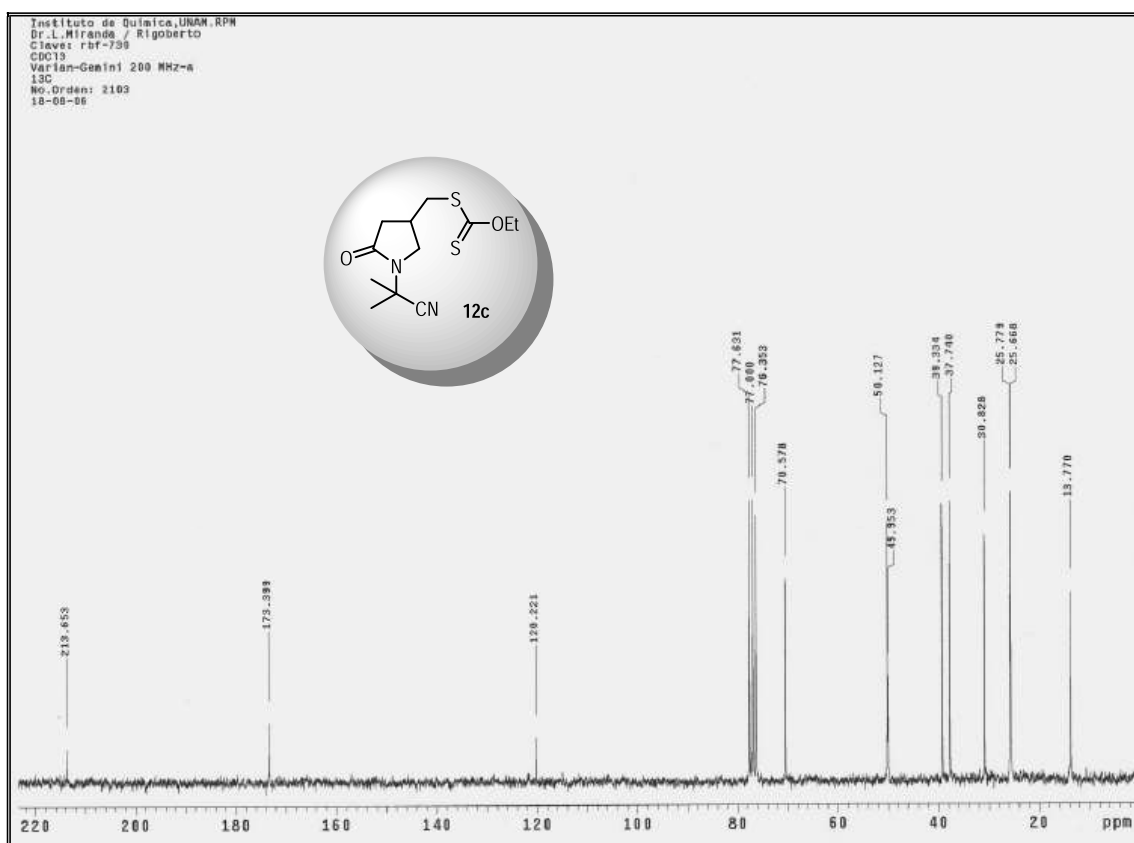
RMN <sup>1</sup>H. Compuesto 9aRMN <sup>13</sup>C. Compuesto 9a

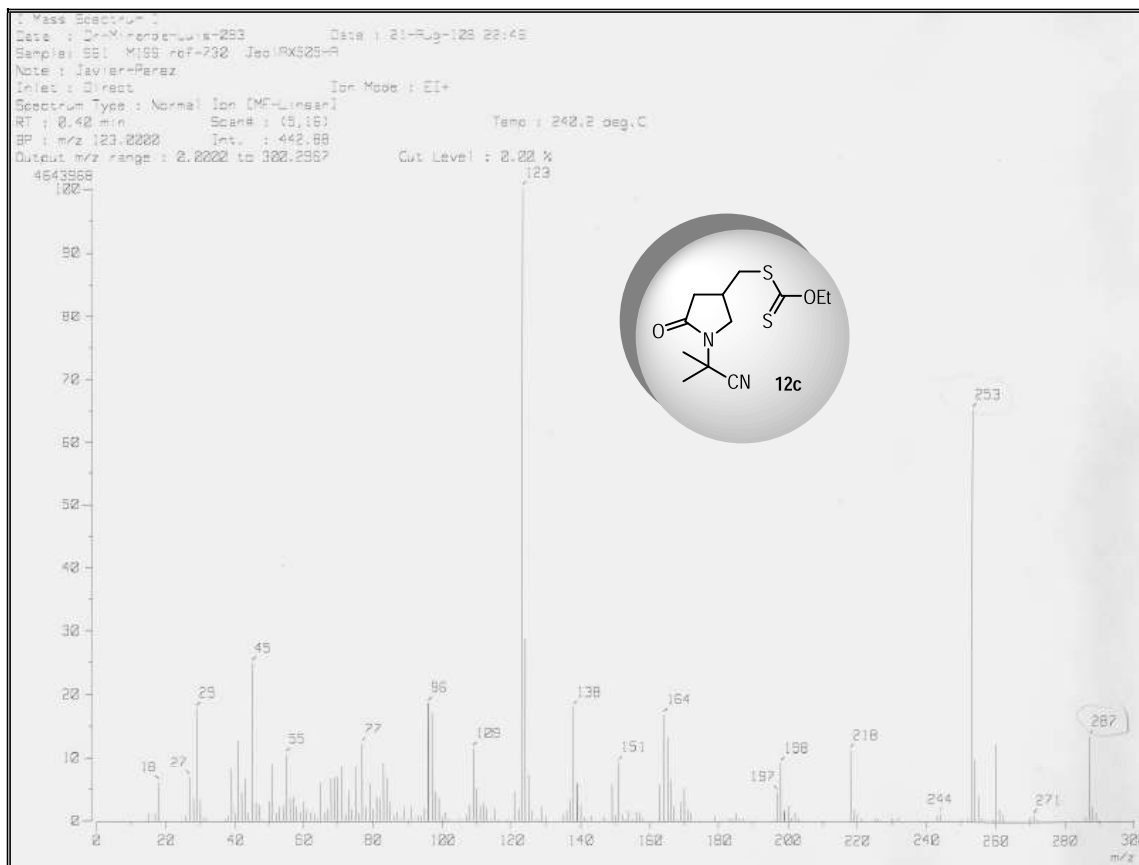


IE+. Compuesto 9a

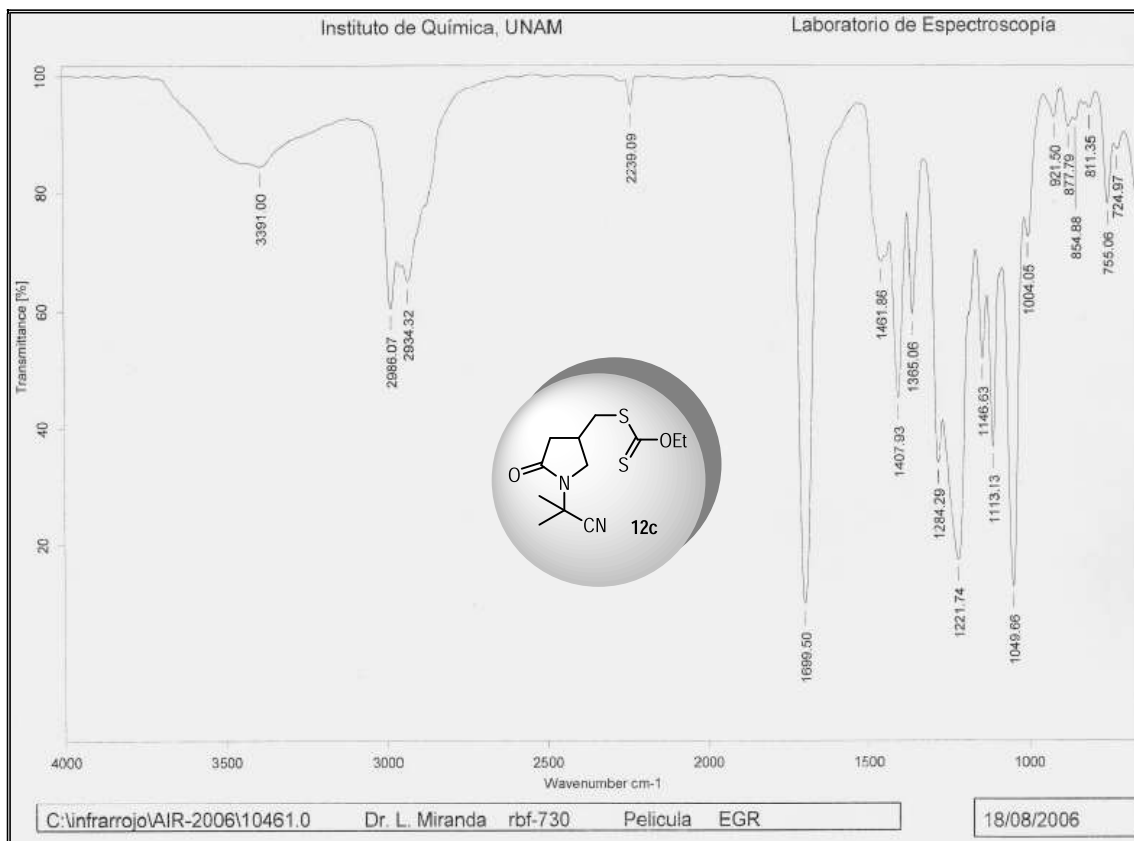


FT-IR. Compuesto 9a

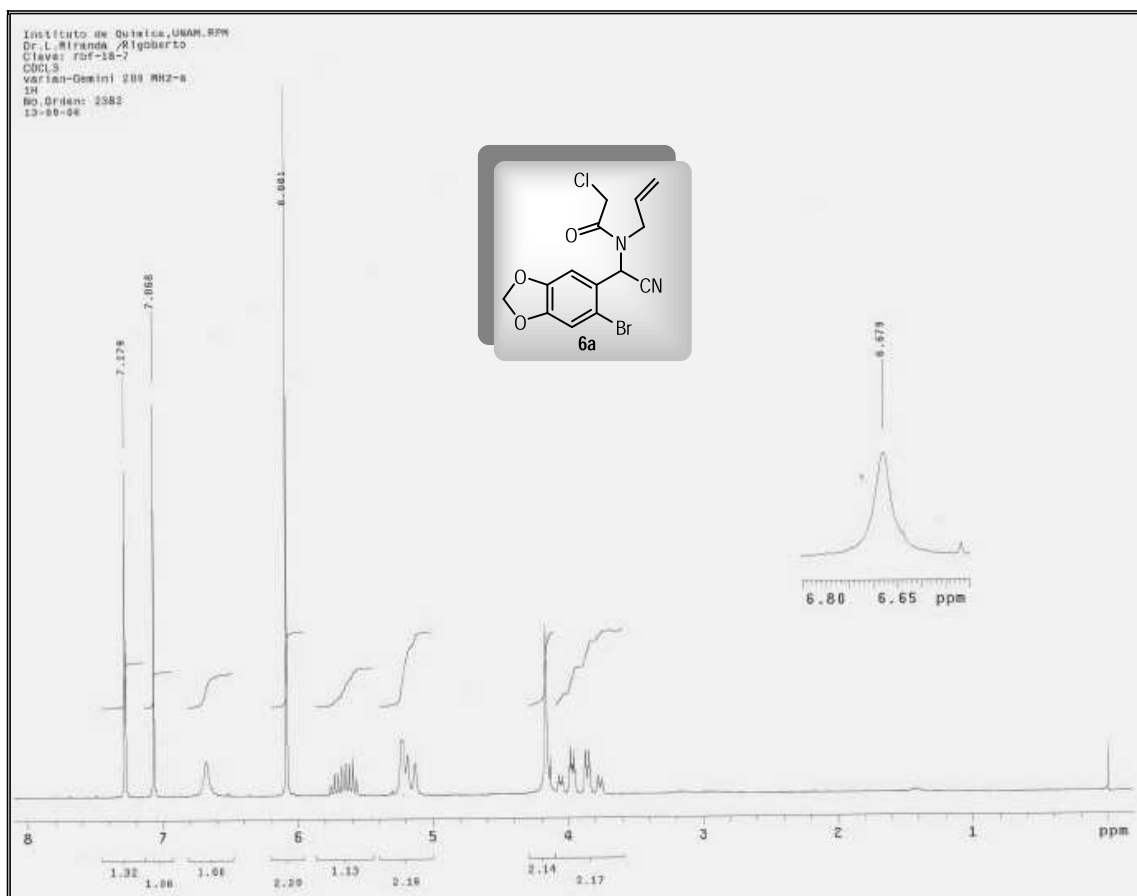
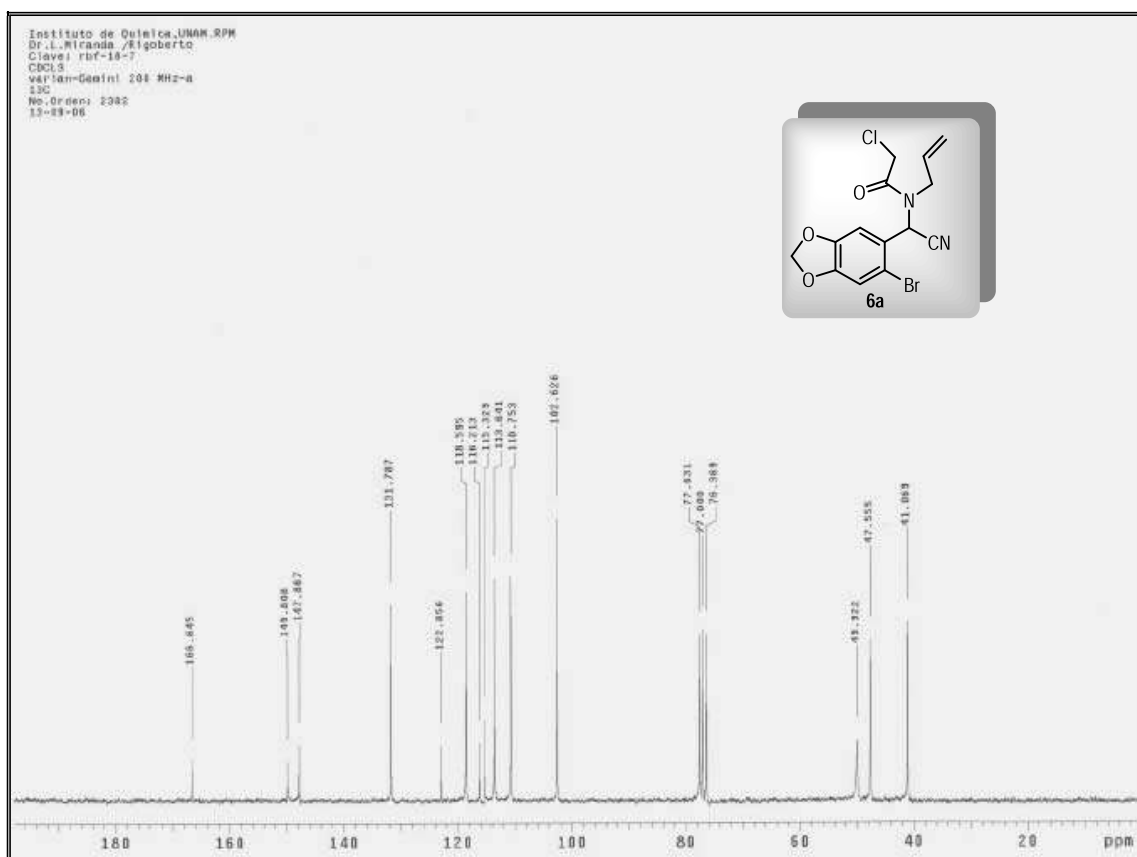
RMN <sup>1</sup>H. Compuesto 12cRMN <sup>13</sup>C. Compuesto 12c

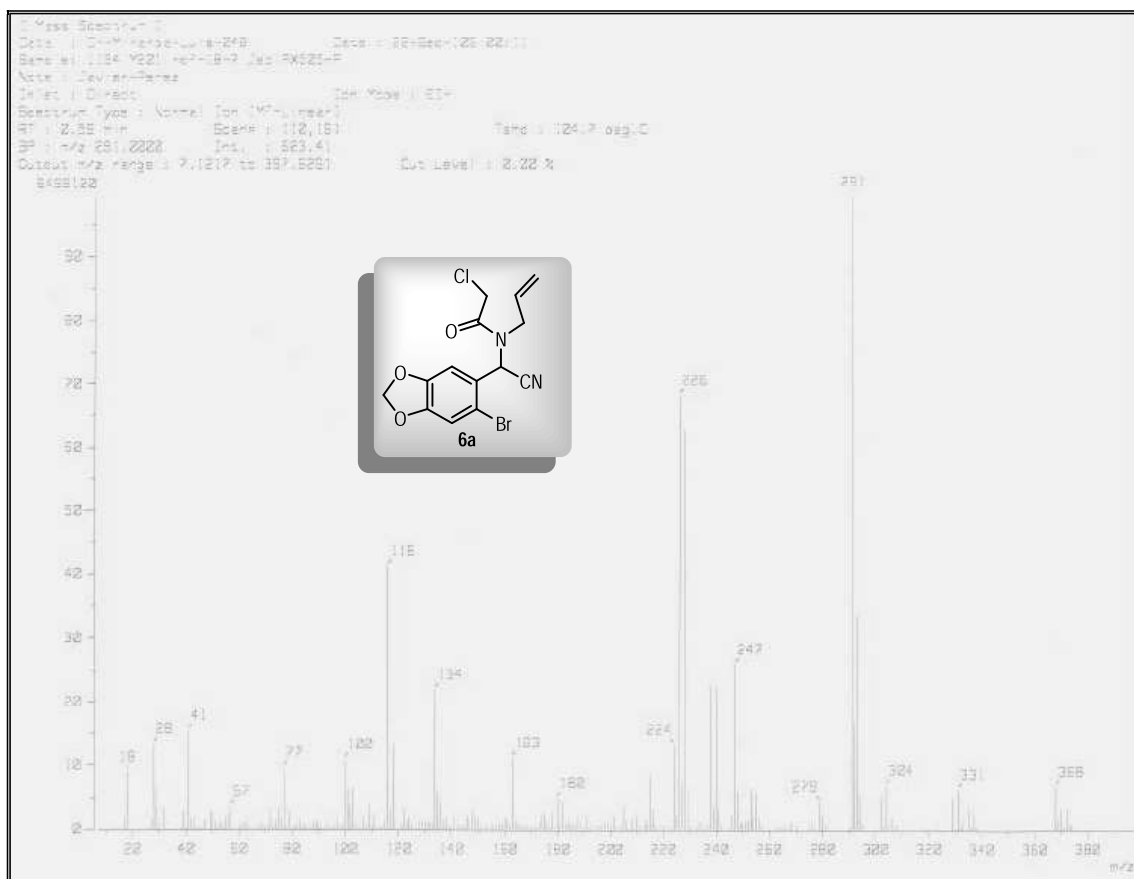
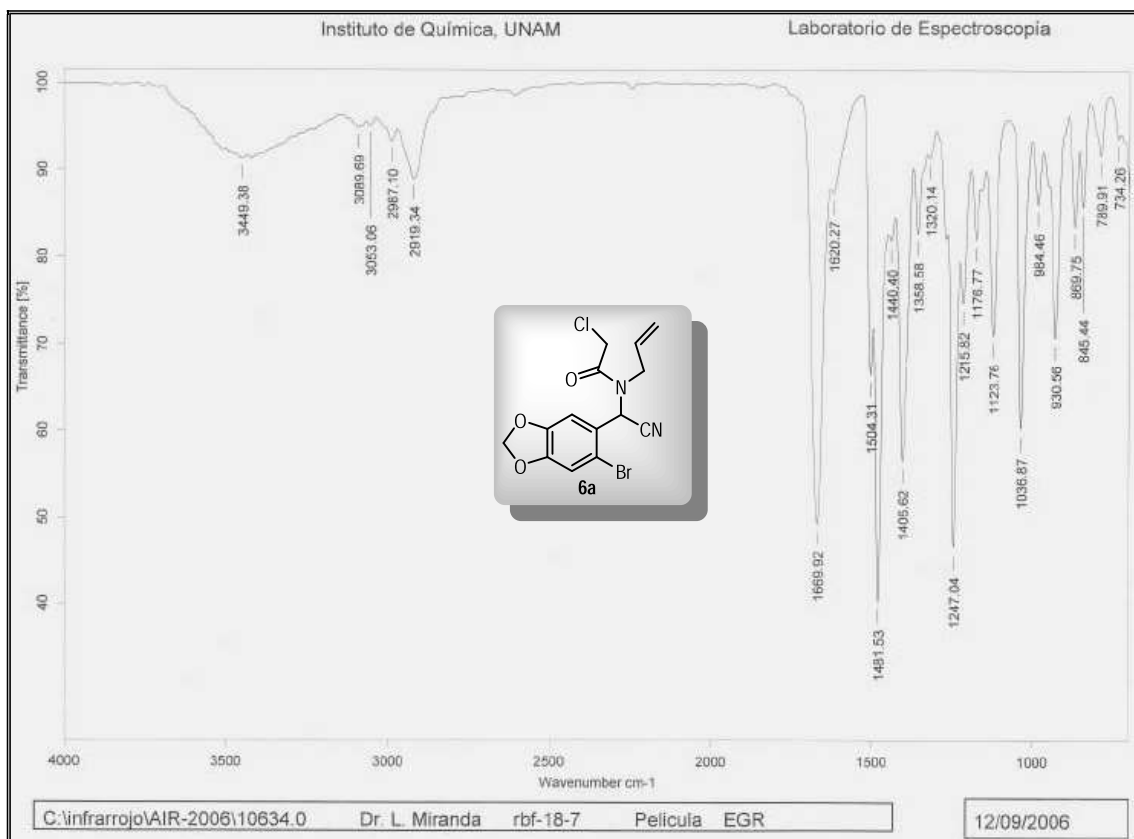


IE+. Compuesto 12c

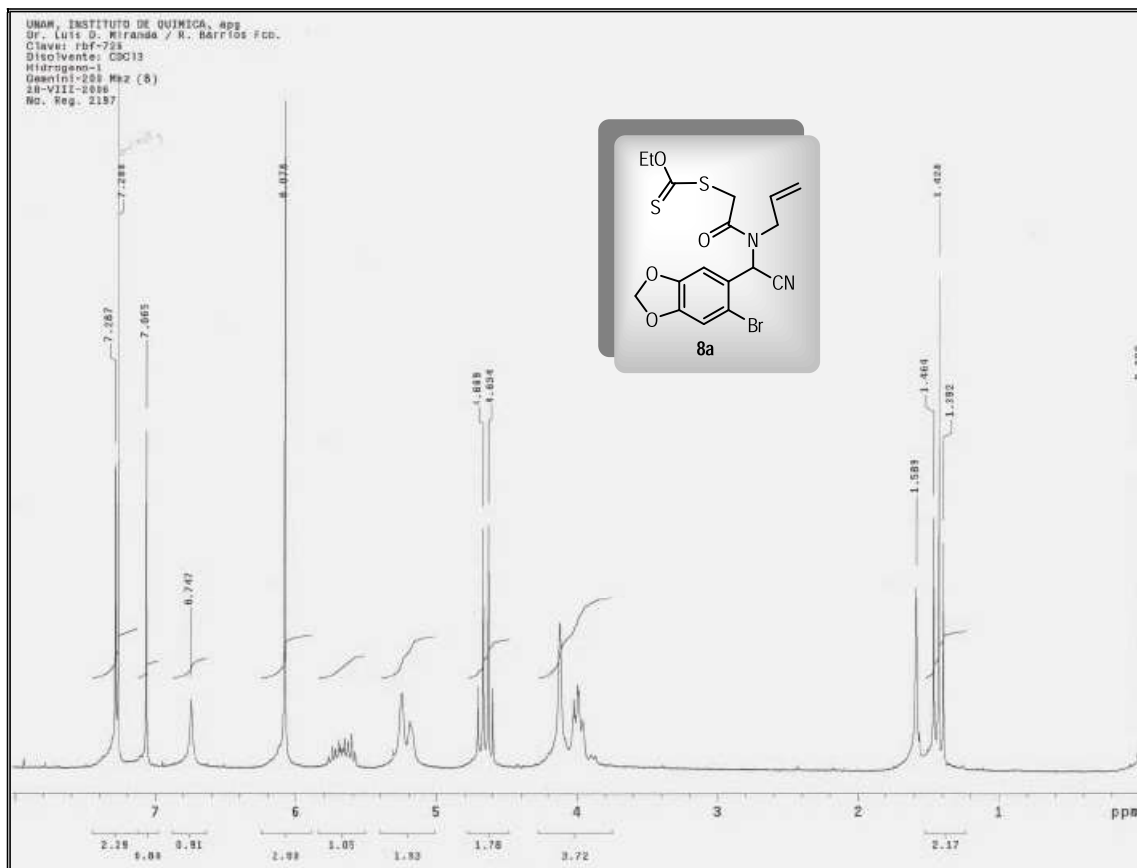
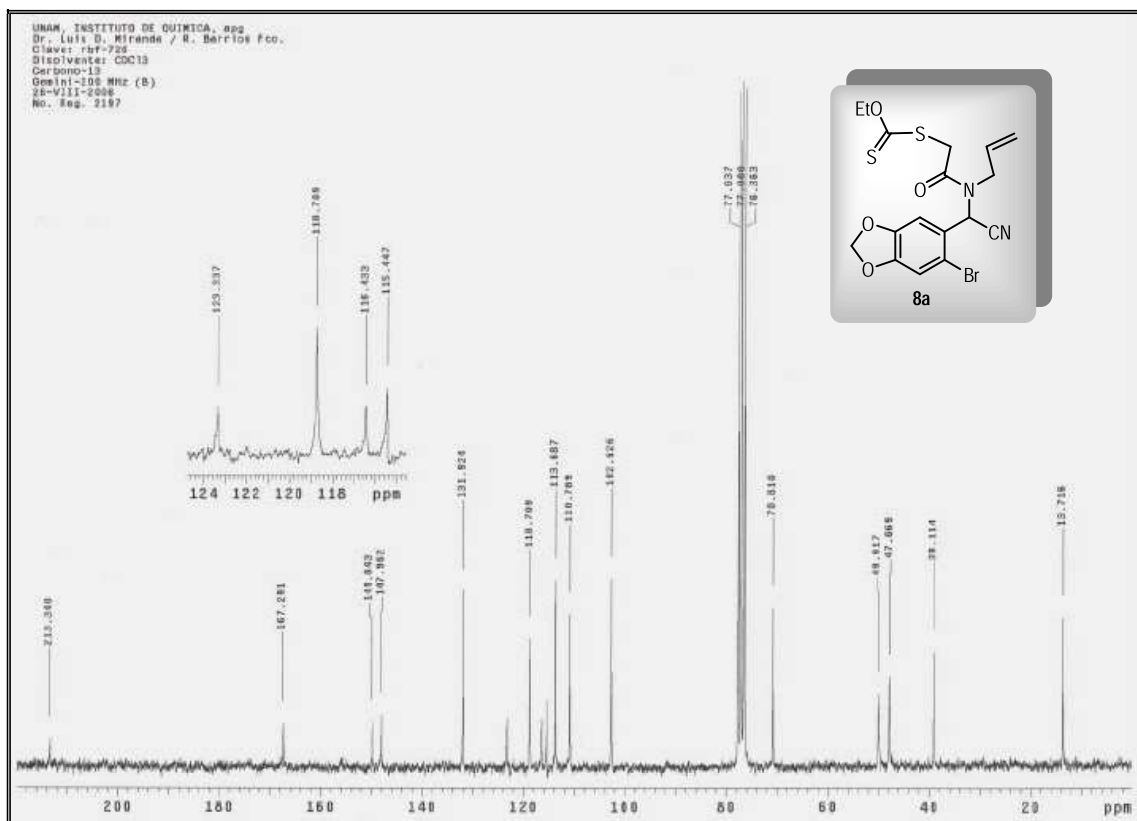


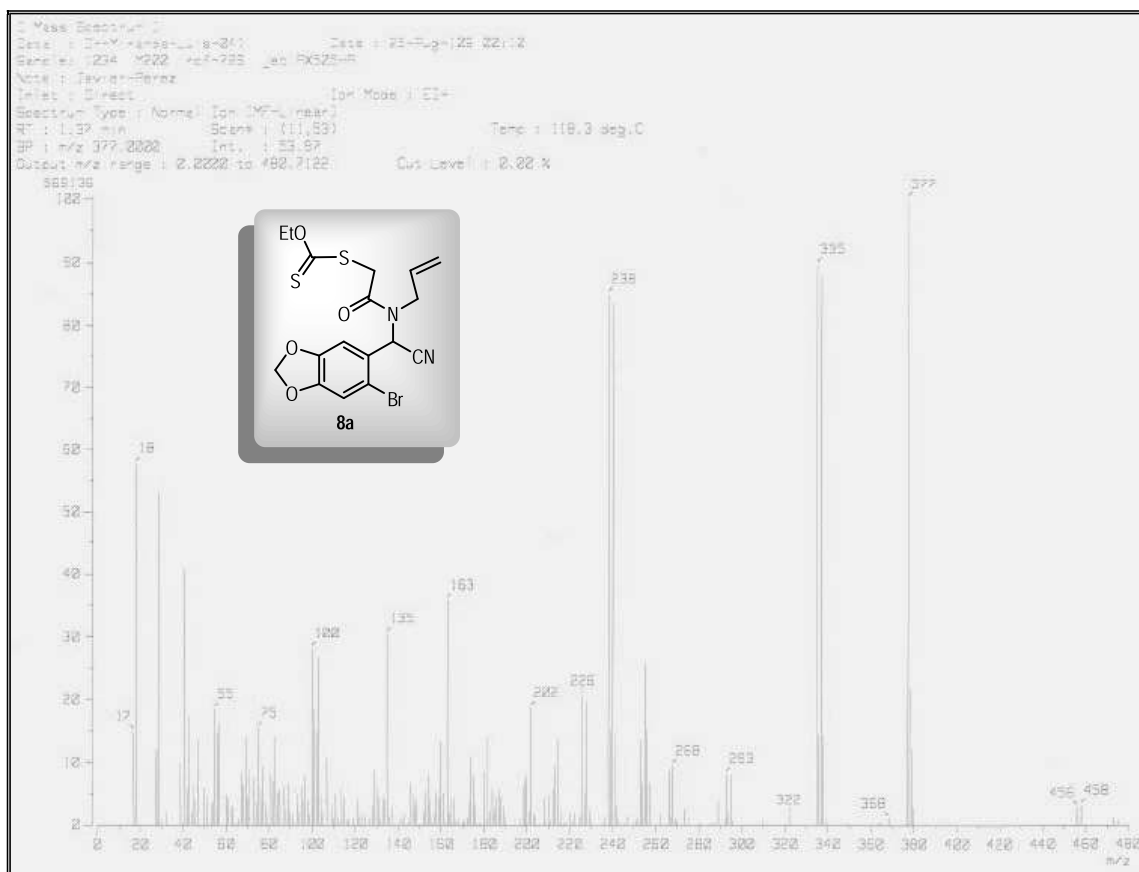
FT-IR. Compuesto 12c

RMN <sup>1</sup>H. Compuesto 6aRMN <sup>13</sup>C. Compuesto 6a

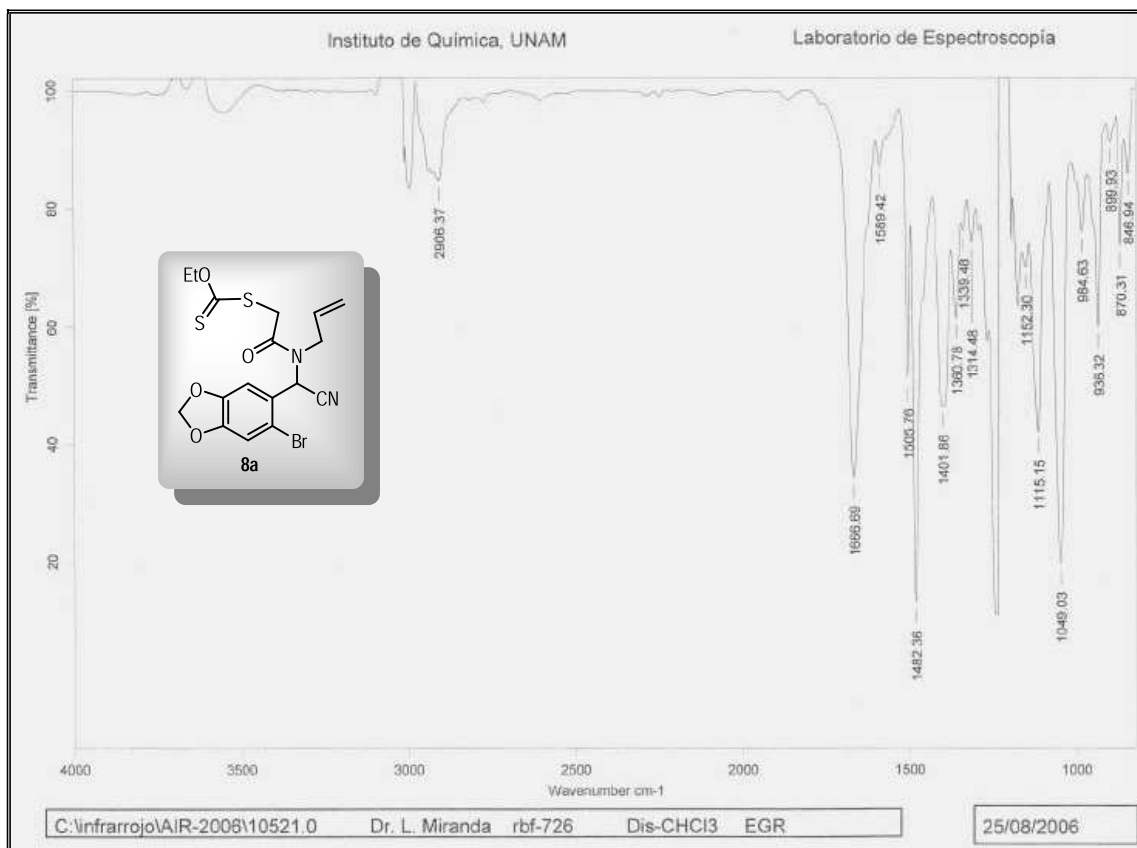
IE<sup>+</sup>. Compuesto 6a

FT-IR. Compuesto 6a

RMN <sup>1</sup>H. Compuesto 8aRMN <sup>13</sup>C. Compuesto 8a

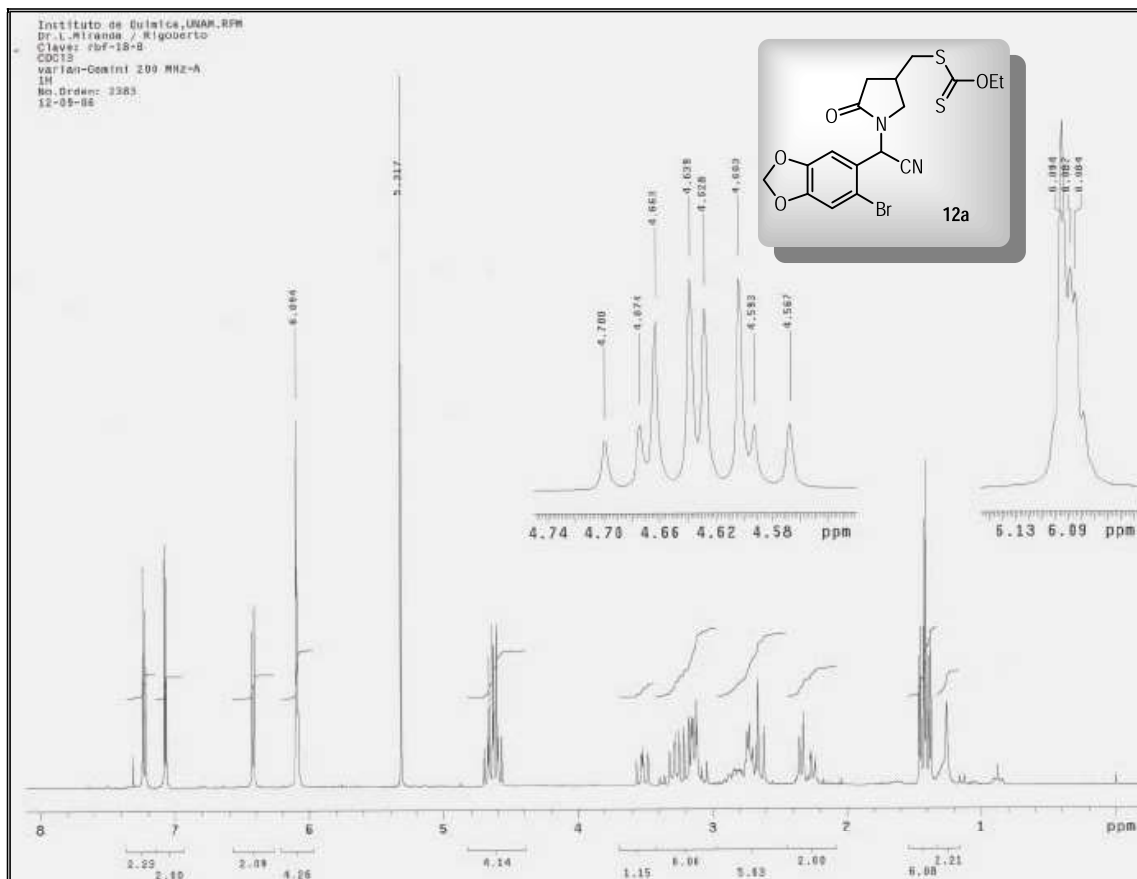
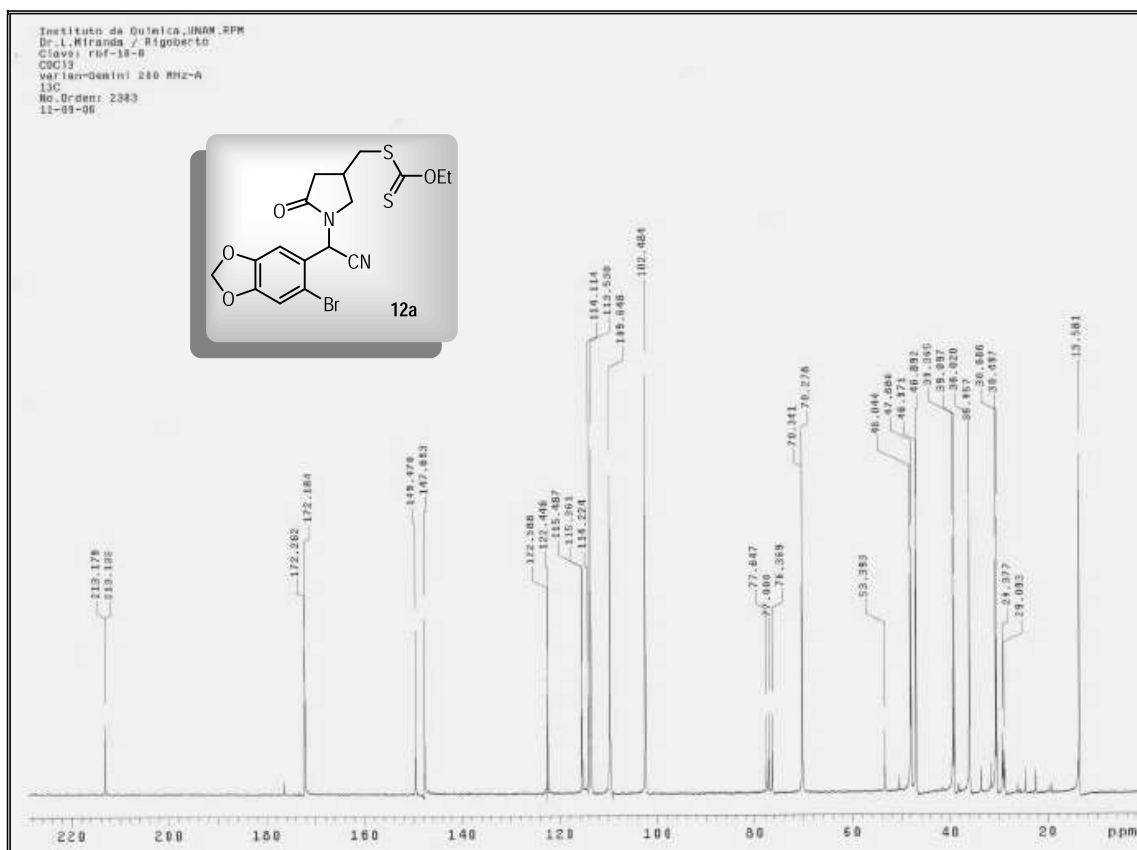


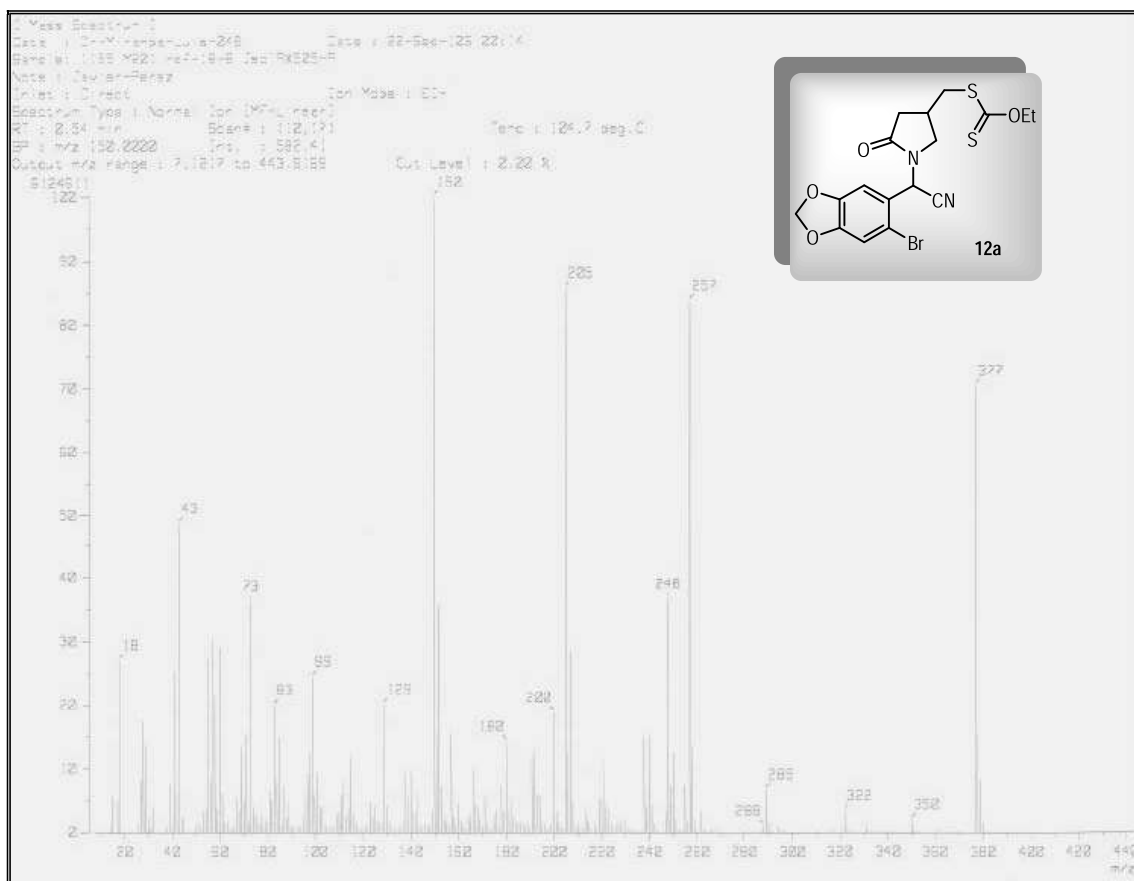
IE+. Compuesto 8a



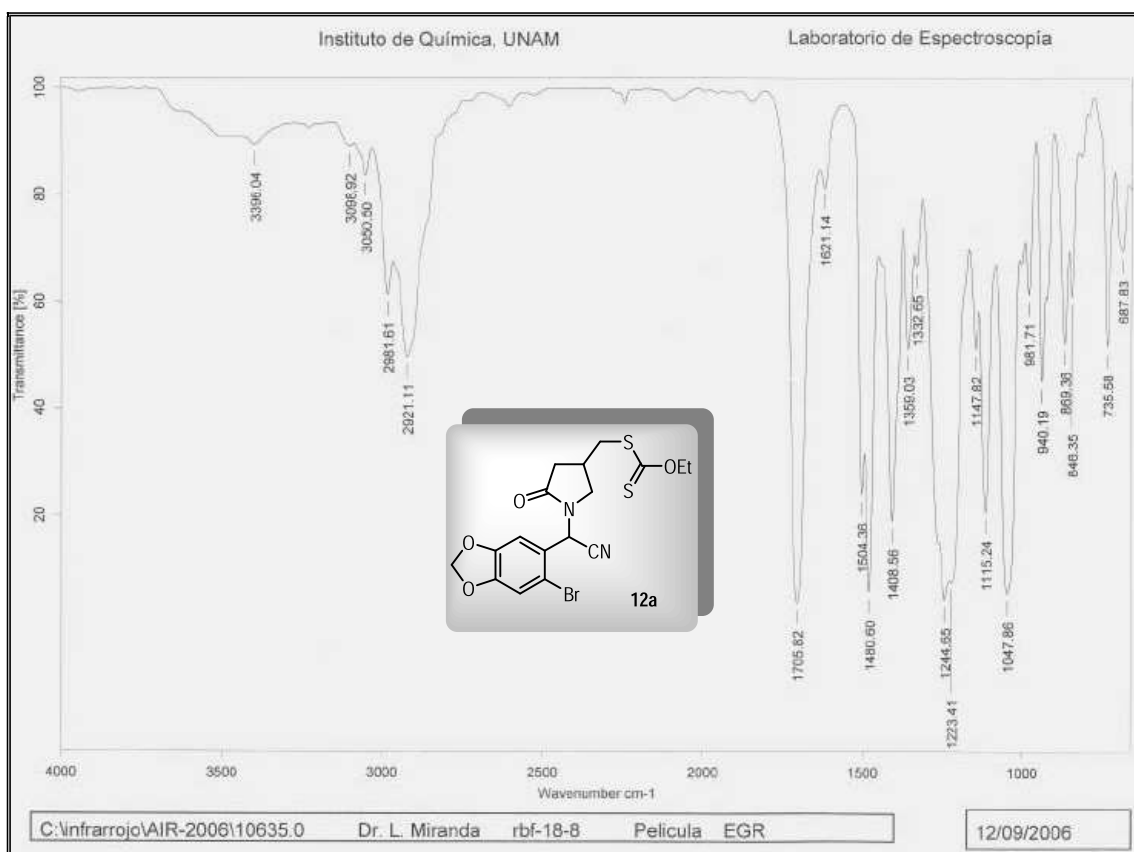
FT-IR. Compuesto 8a



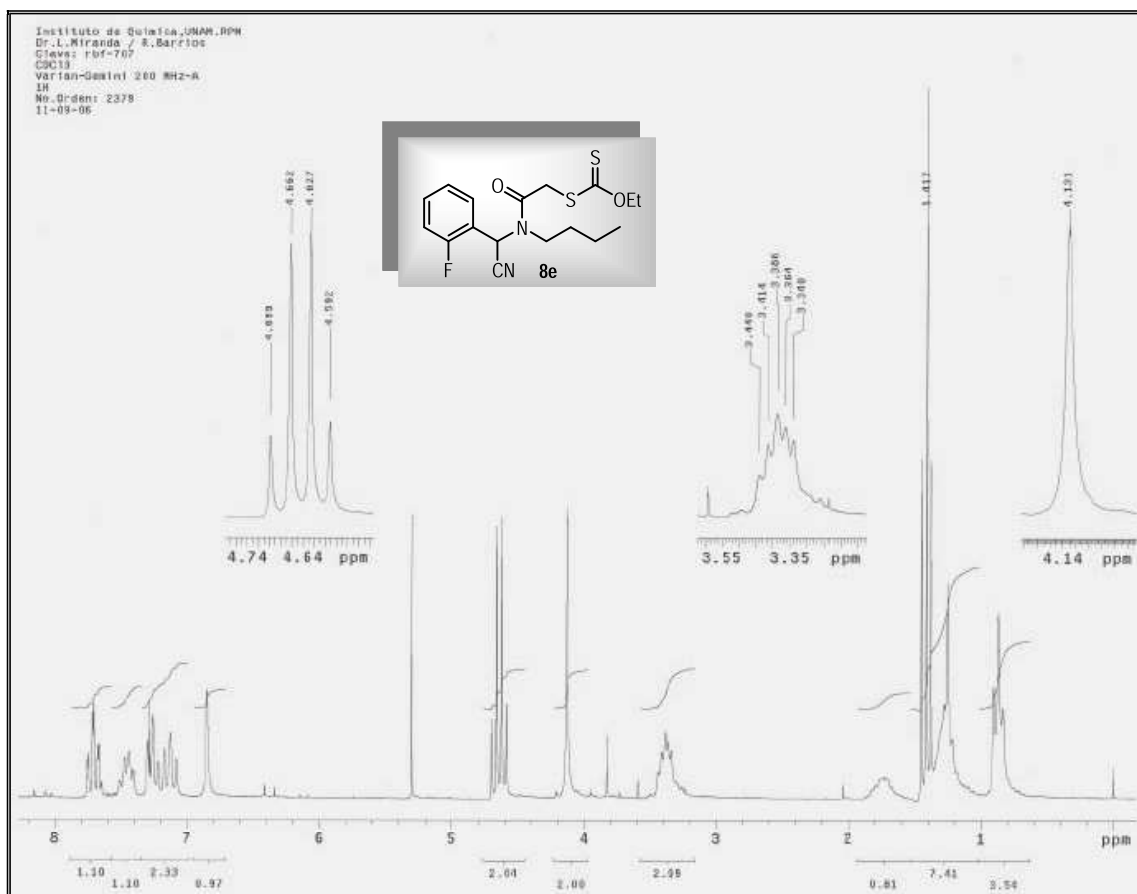
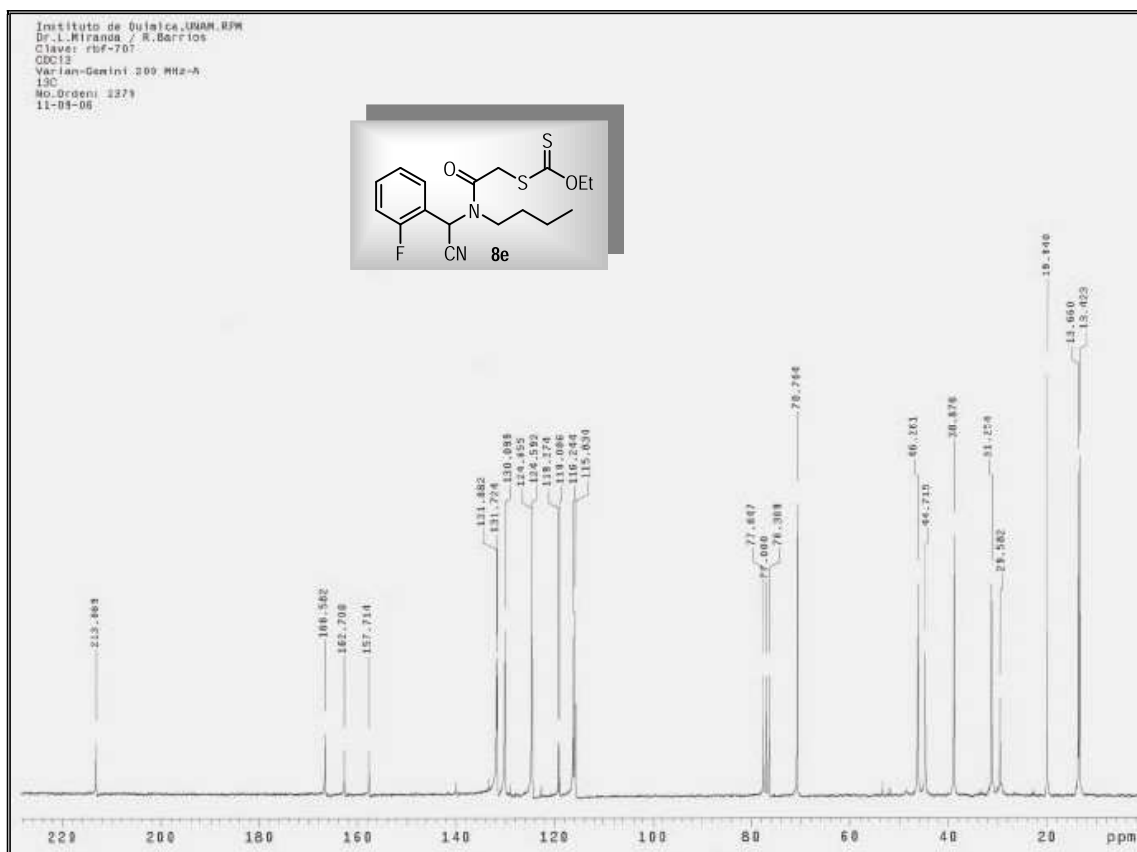
RMN <sup>1</sup>H. Compuesto 12aRMN <sup>13</sup>C. Compuesto 12a

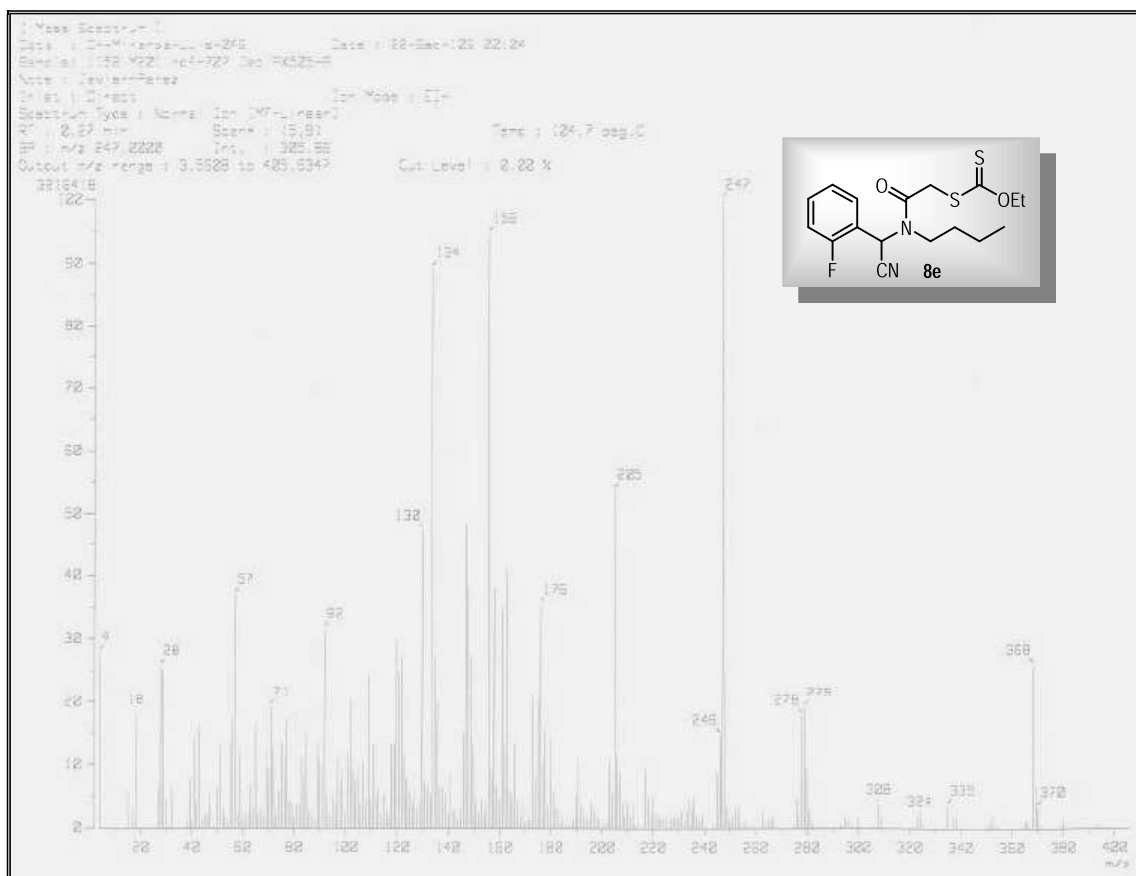
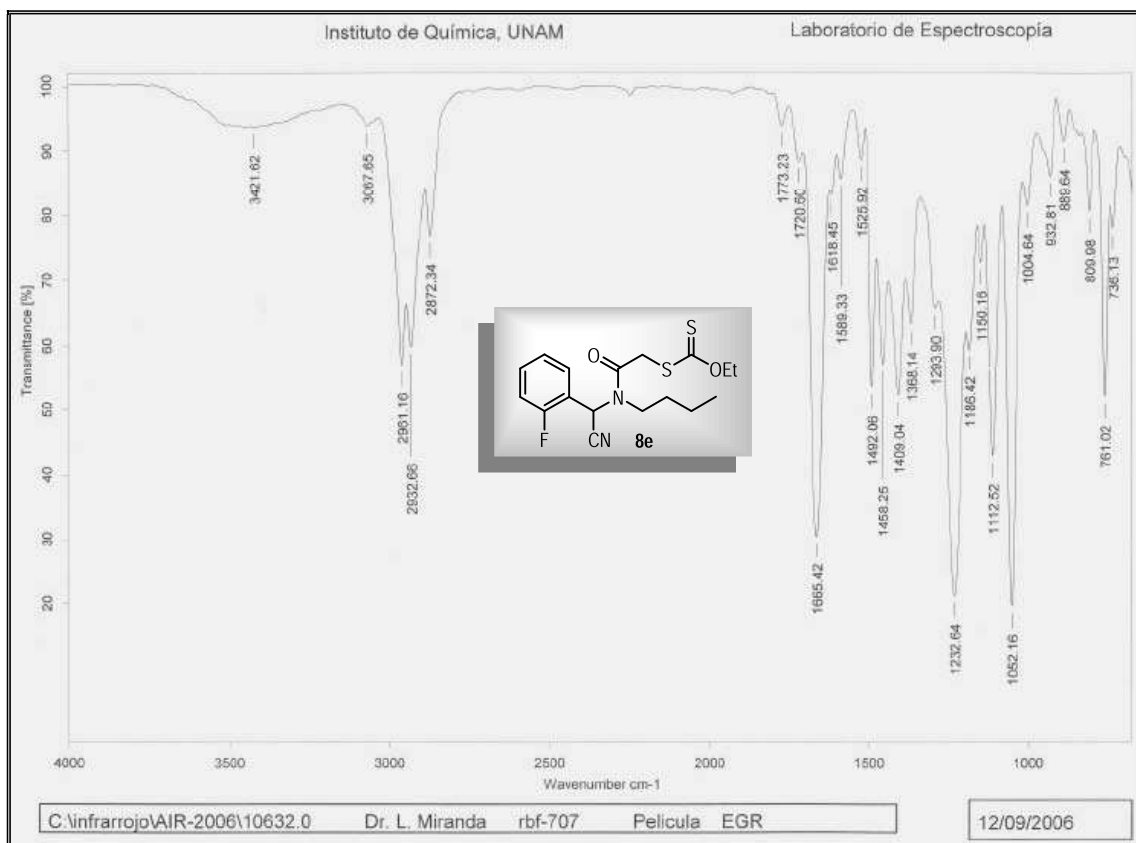


IE+. Compuesto 12a

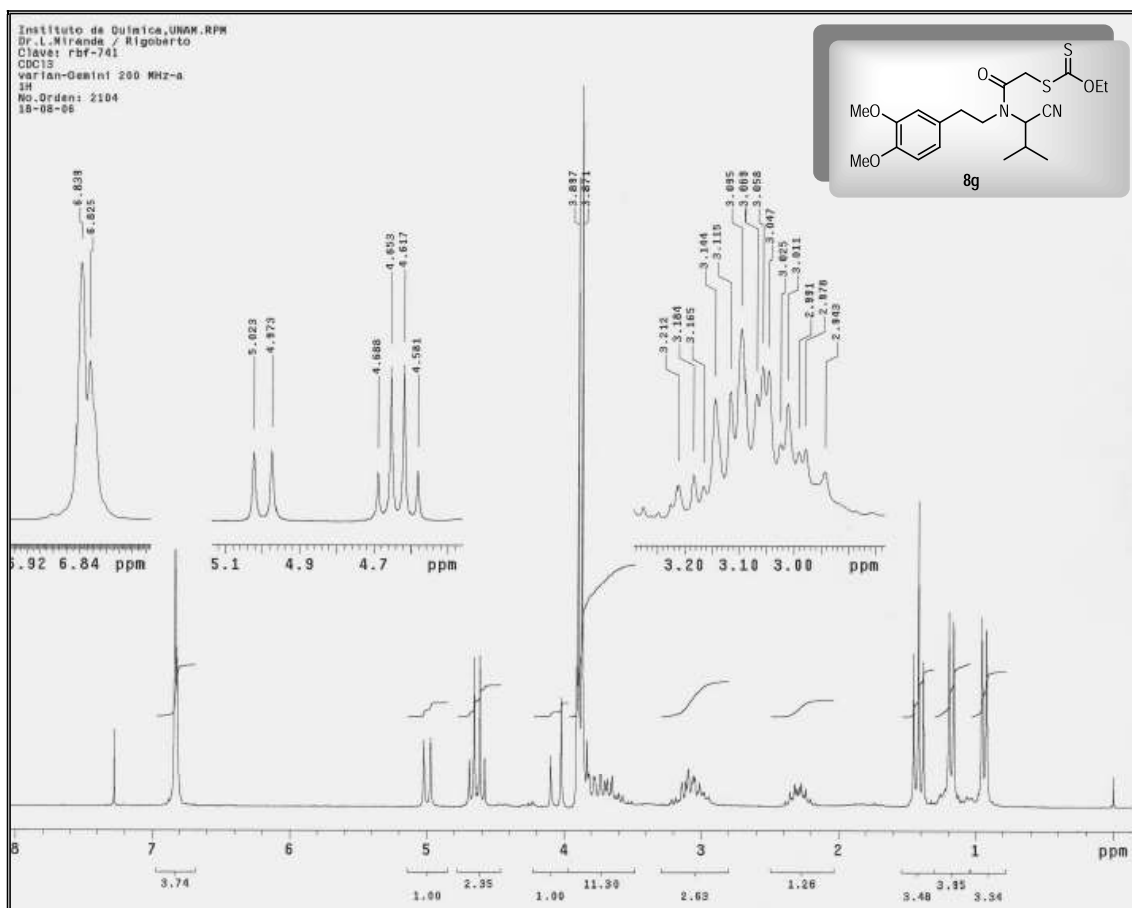
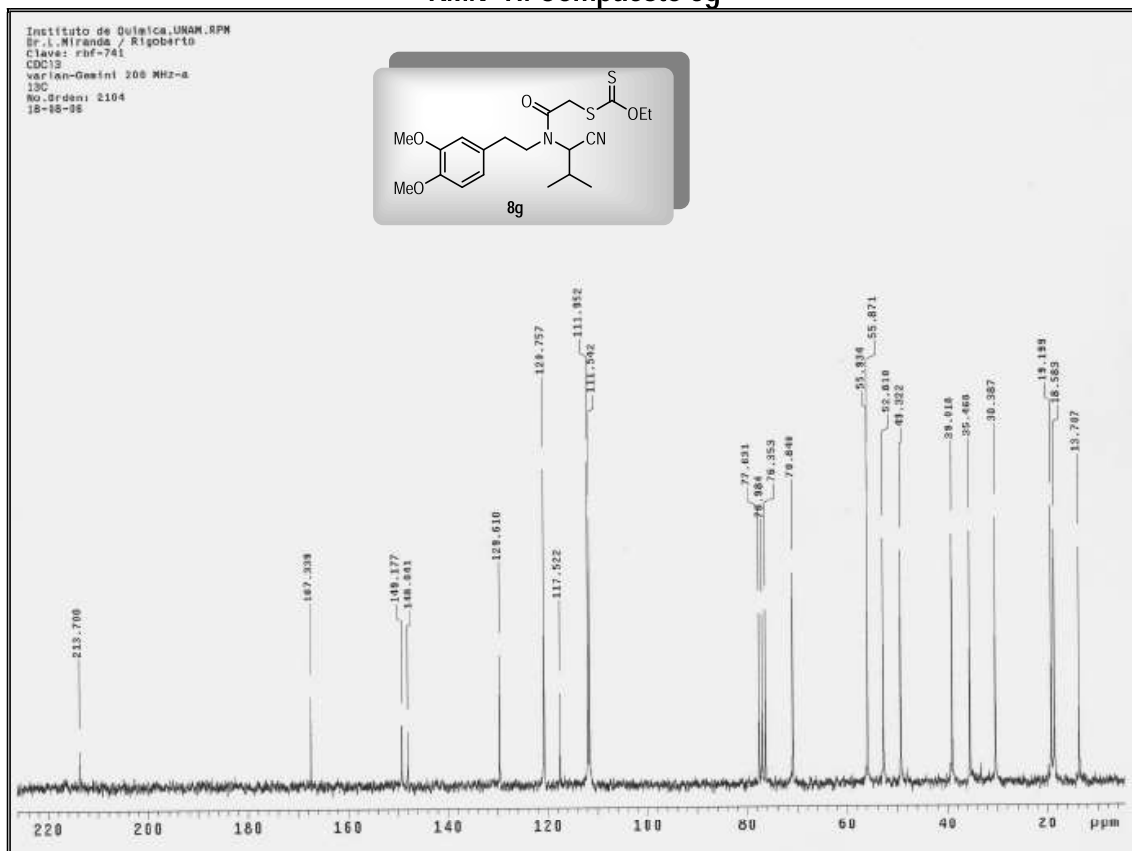


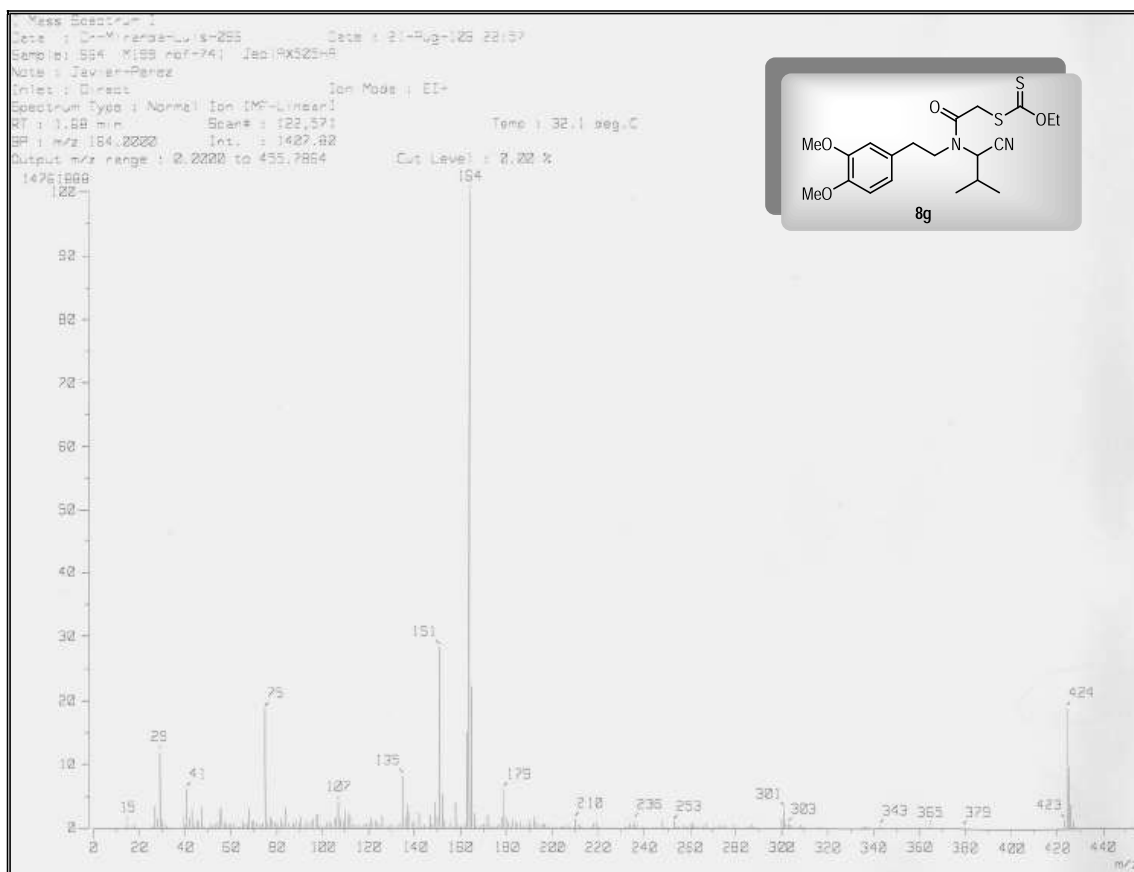
FT-IR. Compuesto 12a

RMN <sup>1</sup>H. Compuesto 8eRMN <sup>13</sup>C. Compuesto 8e

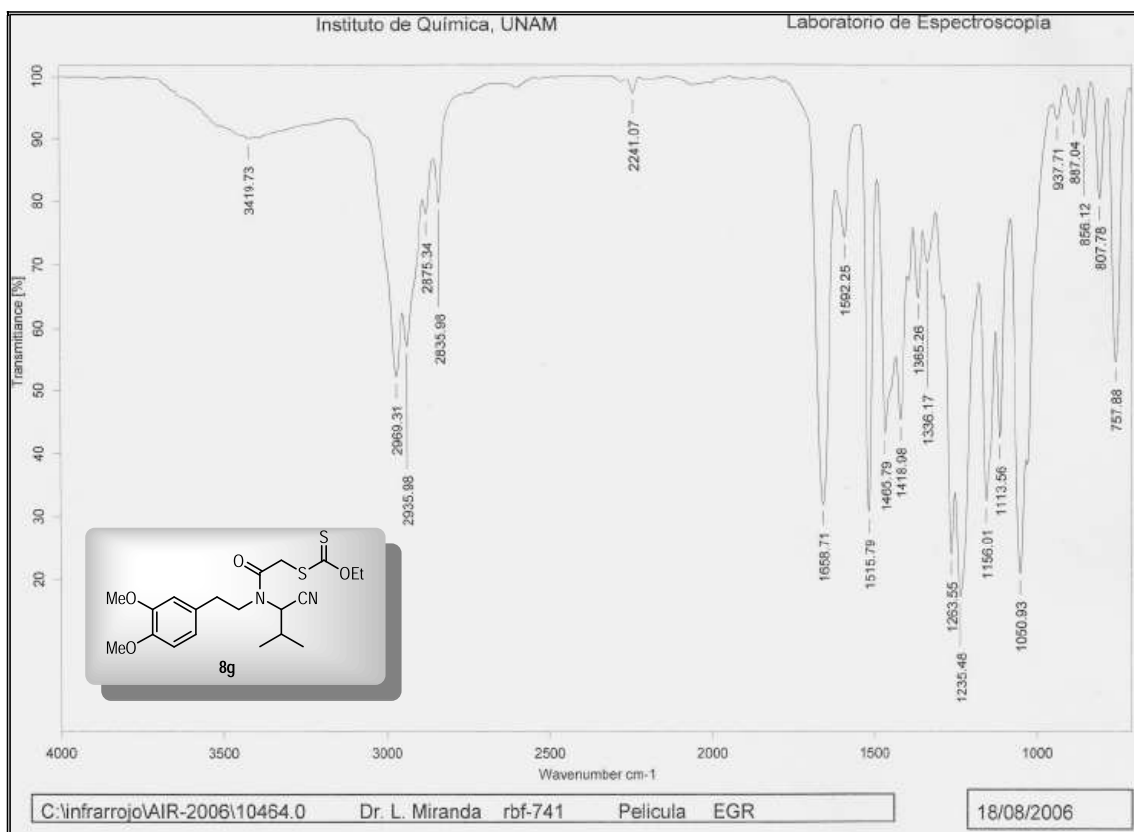
IE<sup>+</sup>. Compuesto 8e

FT-IR. Compuesto 8e

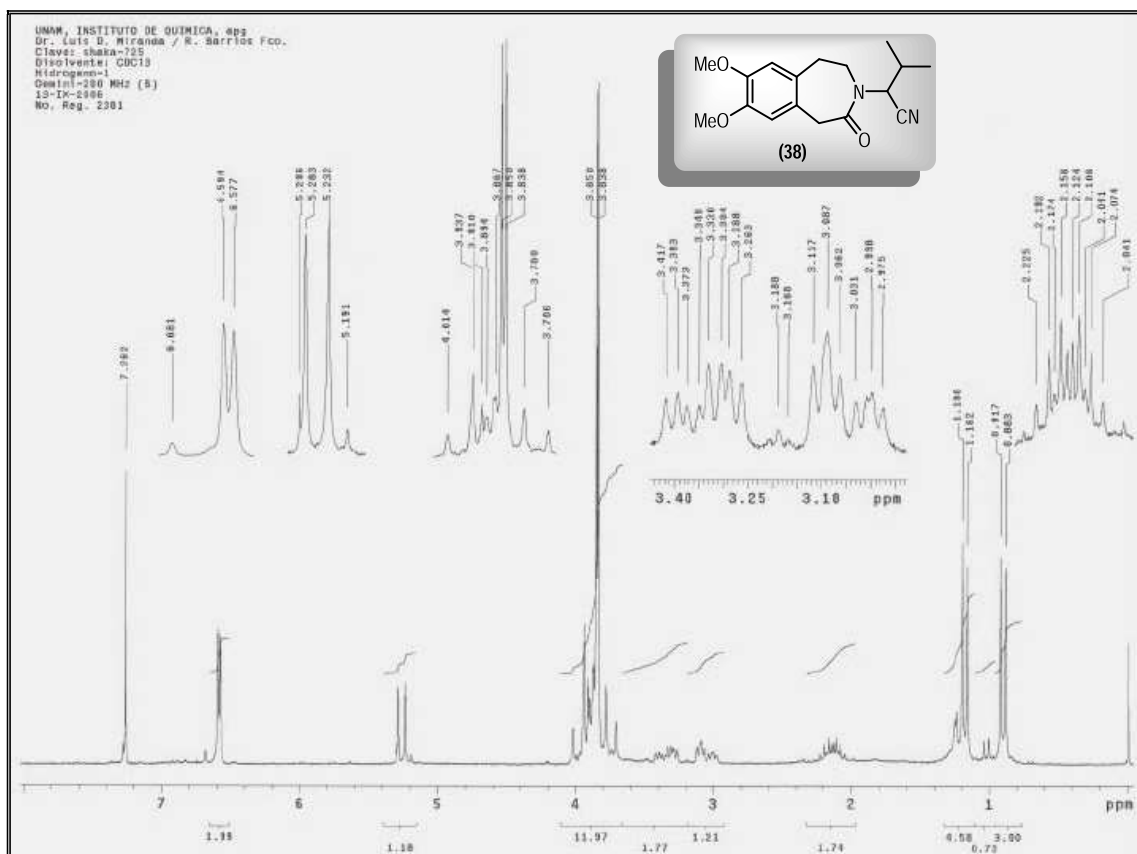
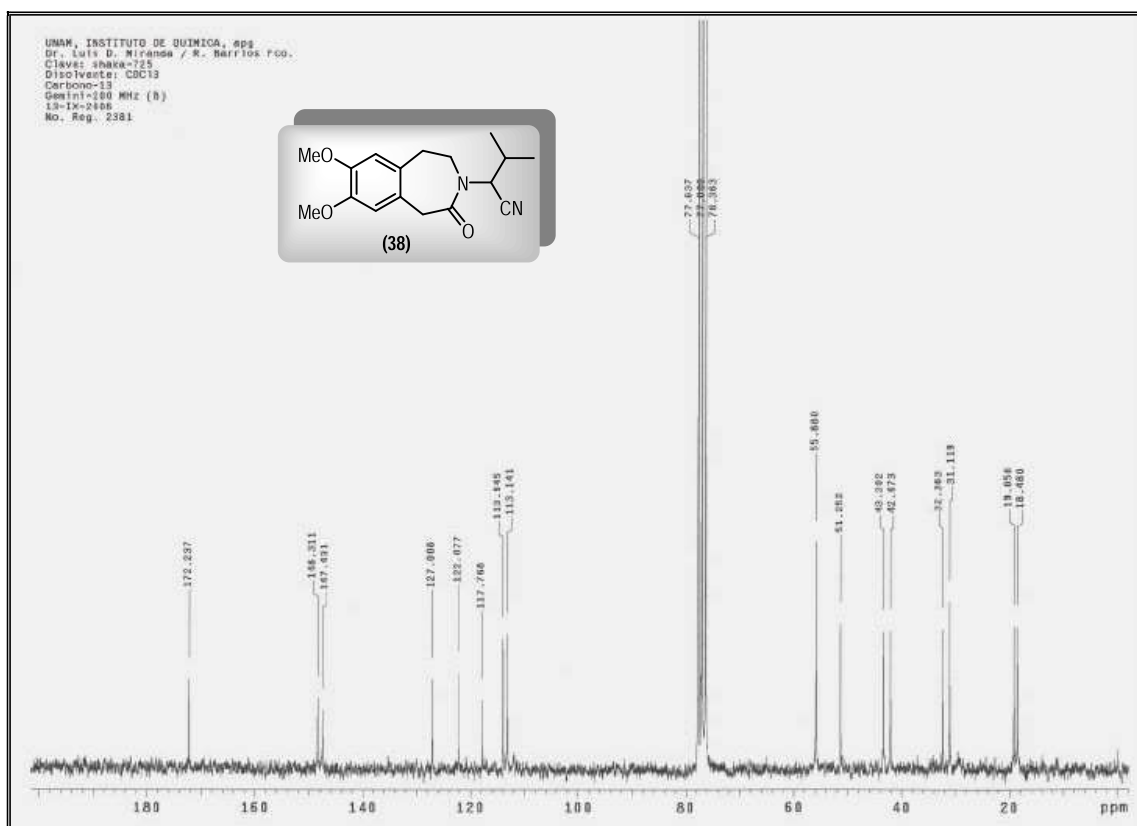
RMN <sup>1</sup>H. Compuesto 8gRMN <sup>13</sup>C. Compuesto 8g

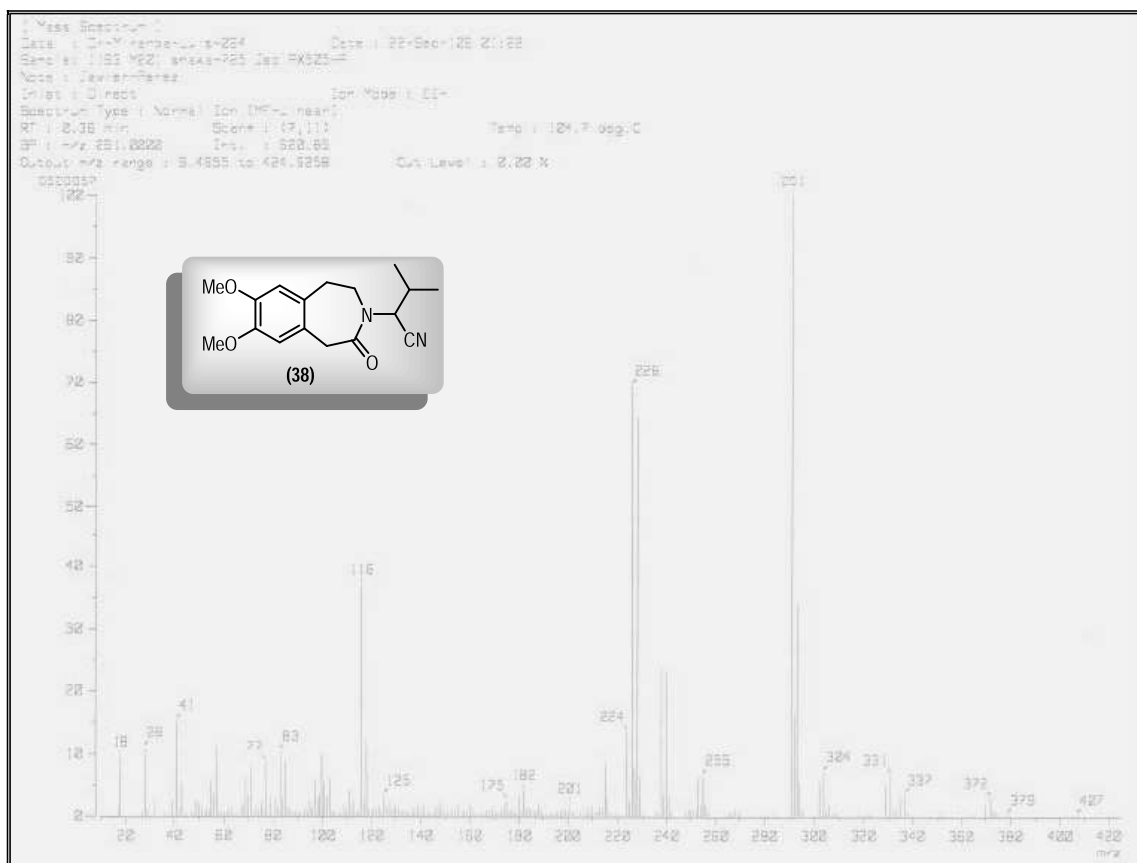


IE+. Compuesto 8g

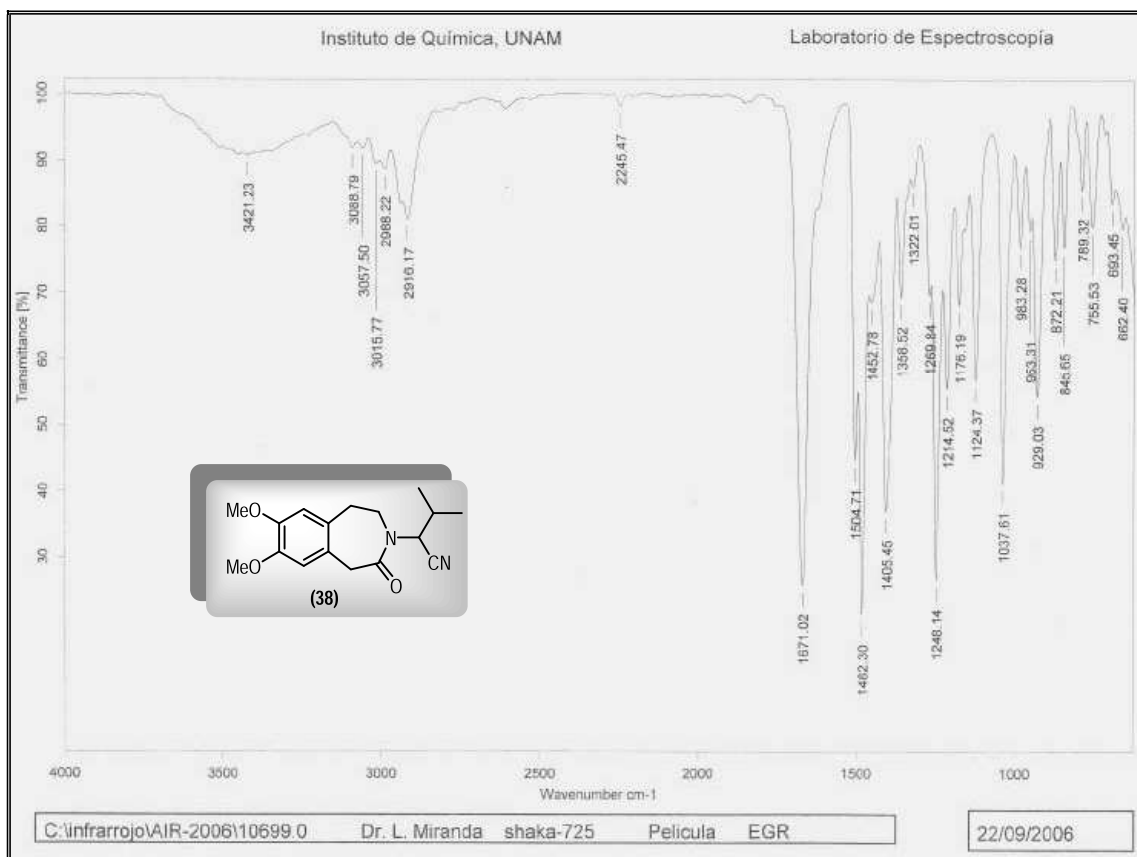


FT-IR. Compuesto 8g

RMN <sup>1</sup>H. Compuesto 38RMN <sup>13</sup>C. Compuesto 38



IE+. Compuesto 38



FT-IR. Compuesto 38