



VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES

División de Proyectos

Informe Final del Proyecto de investigación:

“ Estudio de la Ciclación en Secuencia de Radicales Arilo y Alquiloxiaminilo o Iminilo en la Obtención de Sistemas Heterotetracíclicos de la Clase N-Alcoxiaminas e Indoloxoquinolínicos”

CI No. 869

Por:

Luz Marina Jaramillo Gómez, Investigadora principal

Hector Fabio Zuluaga Corrales Co-investigador

Grupo de Investigación
Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica (SIMERQO)

Rodrigo Abonía González, Co-investigador

Fecha: Marzo de 2014

**Departamento de Química- Facultad de Ciencias
Exactas y Naturales**

Universidad del Valle

**1. Identificación del proyecto:**

Código del proyecto: CI No. 869			
Título del proyecto: "Estudio de la Ciclación en Secuencia de Radicales Arilo y Alquioxiaminilo o Iminilo en la Obtención de Sistemas Heterotetracíclicos de la Clase N-Alcoxiaminas e Indoloxoquinolínicos"			
Facultad o Instituto Académico: Ciencias Naturales y Exactas			
Departamento o Escuela: Química			
Grupo (s) de investigación: SIMERQO (Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica)			
Investigadores ¹	Nombre	Tiempo asignado	Tiempo dedicado
Investigador Principal	Luz Marina Jaramillo Gómez	10 h/Semana	10 h/Semana
Coinvestigadores	Rodrigo Abonia Gonzalez	5 h/Semana	5 h/Semana
	Fabio Zuluaga Corrales	5 h/Semana	5 h/Semana

1.0 Resumen Ejecutivo

En la propuesta de investigación (objeto de este informe), nos propusimos optimizar una metodología experimentada por nosotros que involucra un proceso de biciclación (formación de dos anillos en una etapa de reacción) en secuencia o cascada, con la participación por un lado, de radicales arilo ó vinilo que se adicionarían intramolecularmente sobre el doble enlace imino de un éter de oxima, para generar *radicales alquiloxiaminilo neutros* los cuales pudieran ser capturados por un doble enlace activado ó anillo aromático, generando sistemas espirano o espirocíclicos que a su vez son **N-alcoxiaminas**. En efecto, se prepararon las N-alcoxiaminas 5'-bencil-1'(1-fenil-etiletoxi)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,2'-pirrolidina] (**40**), 1'(bencililoxi)-5'-bencil-2,3-dihidro-espiro[indeno-1,2'-pirrolidina] (**41**), 2-(1'-(benciloxi)2,3-dihidroespiro[indeno-1,2'-pirrolidina-5'-il)-acetónitrilo] (**42**) y 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metileno-1-azaespiro[4.4]-nonano (**43**) con el núcleo azaespiro[4.4]nonano, a través de una biciclación por radicales de éteres de oxima cuidadosamente diseñados. Dos de estas alcoxiaminas ya reúnen las condiciones estructurales adecuadas para transformarlas posteriormente en radicales aminoxilo (ó nitroxidos) persistentes, por contar con el enlace **-C-O** (de la función **R₂N-O-C-R'** de las N-alcoxiaminas) suficientemente lábil.

Los éteres de oxima precursores de estas N-alcoxiaminas se sintetizaron a través de una ruta sintética de cuatro etapas empezando con la alquilación del acetoacetato de metilo en el metilo y en el metileno activado con diversos agentes alquilantes, seguido por una reacción de dealcoxicarbonilación y finalizando con una condensación con derivados O-alkilados de la hidroxilamina. Fueron seis éteres de oxima de los cuales cuatro se convirtieron en los heteroespirocíclicos mencionados, sin embargo el éter de oxima O-benciloxima de la 4-(2-yodofenil)-1-(4-nitrofenil)-2-butanona (**35**), donde se pretendía capturar el radical alquiloxiaminilo centrado en nitrógeno, sobre la nube π de un anillo aromático no procedió a la segunda ciclación formando en su lugar el compuesto O-bencil-N-1-(4-nitrofenil)2,3-dihidro-1-H-1-indenil) hidroxilamina (**39**) por mono-ciclación.

En esta propuesta se proyectó también, la obtención de precursores de la clase yodofenilamino-oxo fenilpropionitrilos con la pretensión de que al tratarlos bajo ciertas condiciones de radicales se disparara un proceso en cascada con la intervención radicales *iminilo* (**-C=N·**) formando nuevos sistemas *indoloxo-quinolínicos* tetracíclicos. La secuencia planeada involucró cuatro etapas de las cuales se completaron dos con la obtención de cuatro yodoiminas, la tercera etapa está bajo estudio y se tienen perspectivas de mejoramiento para la obtención de los cianoderivados precursores inmediatos de la reacción de ciclación en secuencia por radicales.

Abstract

In the research proposal (main subject of this inform), we proposed to optimize a methodology previously proved by us that involved a bi-cyclization process (formation of two rings in a reaction step) in sequence or cascade, involving vinyl or aryl radicals which would add intramolecularly to the double bond of the imino group of an oxime ether to generate neutral alkoxyaminile radicals which in turn could be captured by an activated double bond or aromatic ring affording spirane or spirocyclic systems which in turn are ***N*-alkoxyamines** too. Indeed, the following *N*-alkoxyamines were prepared: 5'-benzyl-1'(1-phenyl- ethylethoxy)-2,3-dihydrospiro[indene-1,2'- pyrrolidine] (**40**), 1'-(benzhydryloxy)-5'-benzyl-2,3-dihydrospiro[indene-1,2'-pyrrolidine] (**41**), 2-(1'-(benzyloxy)-2,3-dihydrospiro[indene-1,2'-pyrrolidin-5'-yl)-acetonitrile] (**42**) and 2-benzhydryl-1-(benzyloxy)-6-methylene-1-azaspiro[4.4]nonane (**43**) all of them bearing the azaspiro [4.4]nonane core in their structures, through a radical mediated bi-cyclization process of several oxime ethers carefully designed. Two of the obtained alkoxyamines possesses the appropriate structural conditions to be further transformed in aminoxyl (or nitroxides) persistent radicals, for having a sufficiently labile **-C-O** bond proceeding (form the **R₂N-O-C-R'** functionality of the *N*- alkoxyamines).

The oxime ethers, which are precursors of the *N*-alkoxyamines, were synthesized by a four-step synthetic pathway, starting with the alkylation reaction of the methyl acetoacetate over their methyl and methylene activated groups with various alkylating agents, followed by a dealkoxycarbonilation reaction and finishing with a condensation reaction by using *O*-alkylated hydroxylamine derivatives. Six oxime ethers were prepared from this approach; four of them were converted into their corresponding heterospirocles. Particularly, the reaction of the oxime ether 4-(2-iodophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-2-butanone *O*-benzyloxime (**35**), for which initially was intended to capture its alkyloxyaminile nitrogen-centered radical over the π cloud of an aromatic ring, not proceeded to the second cyclization process and instead the *O*-benzyl-*N*-1-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1*H*-1-indenyl)hydroxylamine (**39**) was obtained via a mono-cyclization process.

This proposal also projected, obtaining iodophenylamino-oxo-phenylpropionitrile precursors with the aim that when they were subjected to certain radical conditions a cascade process were initiated involving iminile ($\text{C}=\text{N}\cdot$) radicals, affording new tetracyclic indoloxo-quinoline systems. The planned sequence involved four steps, two of which were completed by obtaining four yodoimines, the third step is currently under study trying to be improved for obtaining the nitrile-derivative intermediate as key compounds to complete the cyclization reaction sequence mediated by radicals, to afford the expected indoloxo-quinoline derivatives.

2. Síntesis del Proyecto

2.1 Obtención de los éteres de oxima precusores inmediatos de las reacciones de ciclación por radicales

Cumplimiento **Objetivo específico 1**: *Sintetizar éteres de oxima derivados del acetoacetato de metilo a través de una secuencia sintética de cuatro etapas como precursores para una reacción via radicales.*

En esta sección se describen los resultados de las secuencias sintéticas para la obtención de los siguientes éteres de oxima : O-1--Feniletil oxima de (6E)-1-yodofenil)-7-fenil-6-hepten-3-ona (**32**), O-bencidriloxima de (6E)-1-yodo-fenil)- 7-fenil-6- hepten-3-ona (**33**), O-benciloxima de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**34**), O-benciloxima de 4-(2-yodofenil)-1-(4-nitrofenil)-2-butanona (**35**), (2E)-6-(1-feniletoxiimino)-8-(2-yodofenil)-2-octenoato de etilo (**36**) y (2E)-(benciloxiimino)-8-(2-yodofenil)-2-octenonitrilo (**37**) requeridos para los ensayos de la biciclación por radicales, cuyas estructuras se presentan en la Fig. 1.

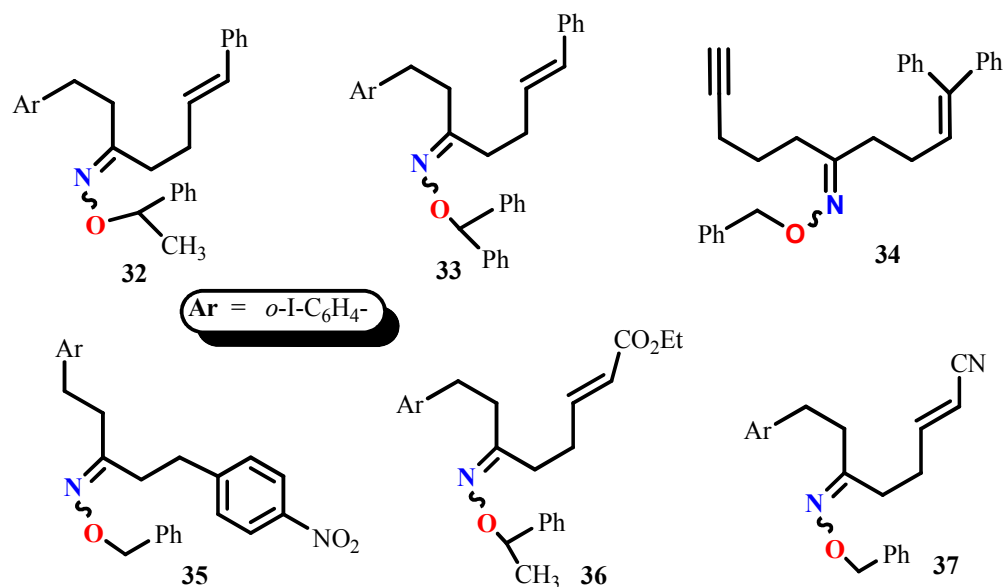
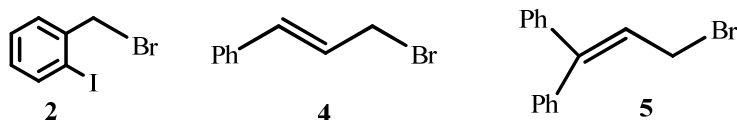
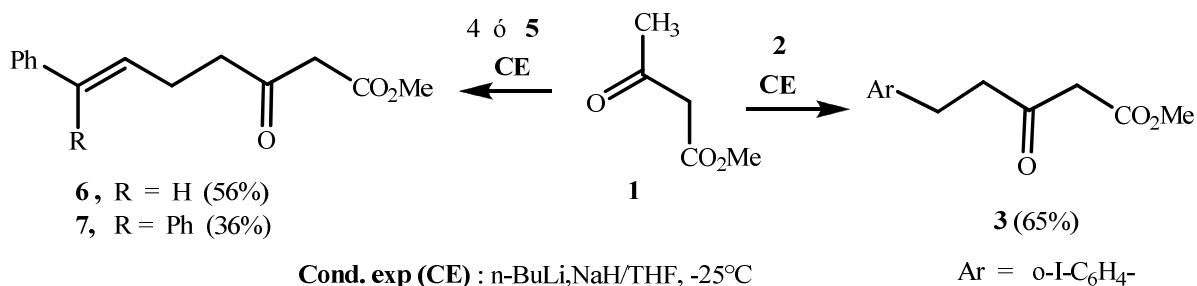


Figura 1. Estructuras y nombres de los éteres de oxima (**32** a **37**) sintetizados.

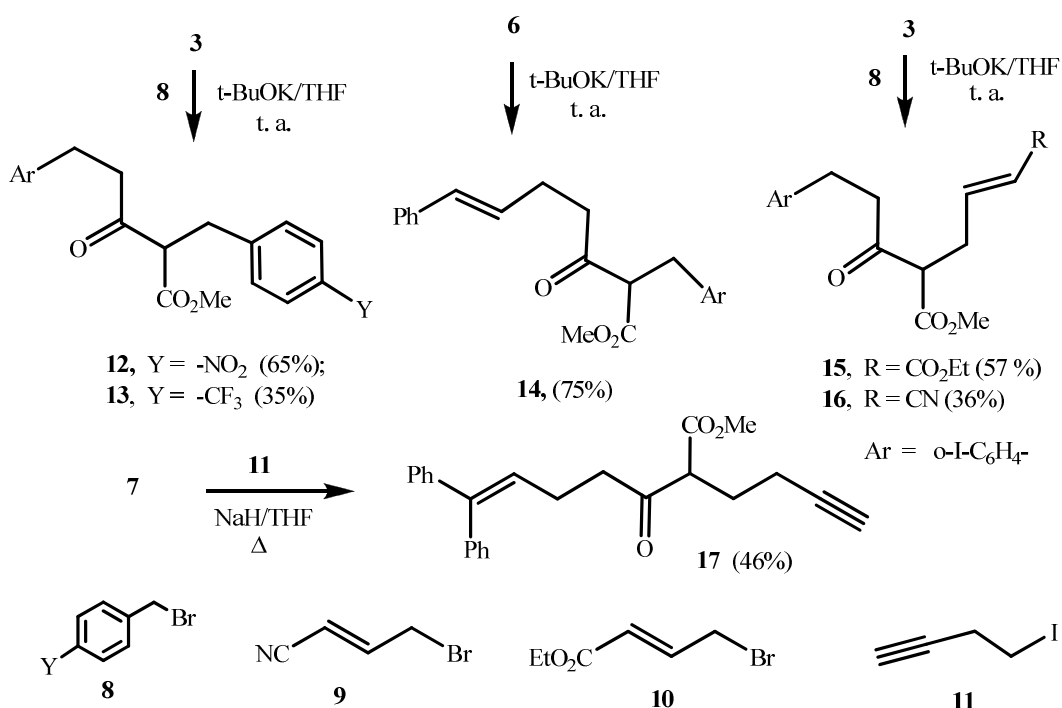
La estrategia de síntesis involucró cuatro etapas de reacción donde las dos primeras son alquilaciones en acetoacetato de metilo (**1**) siendo la primera sobre el carbono más básico utilizando el método del dianión ¹ (Esquema 1).

Esquema 1

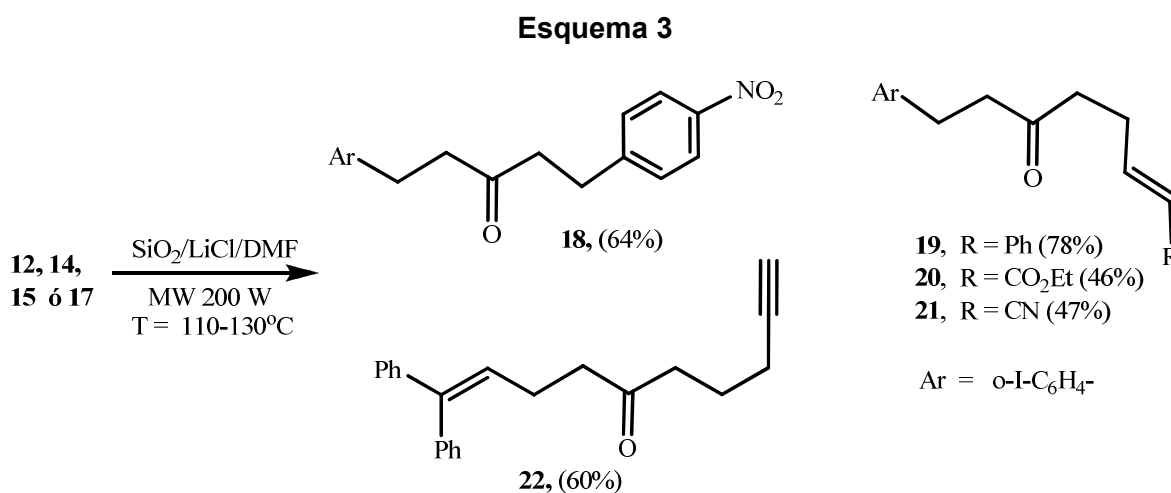


La segunda alquilación se llevó a cabo en el metileno activado de los β-cetoésteres **3**, **6** y **7** bajo las condiciones que se ilustran en Esquema 2 para producir los oxoésteres **12** a **16**. En los dos esquemas se ilustran los agentes alquilantes (haluros de alquilo) utilizados, de los cuales cuatro (**2**, **5**, **9** y **11**).² se prepararon en el laboratorio por métodos estándar reportados en la literatura química, los restantes son comerciales.

Esquema 2



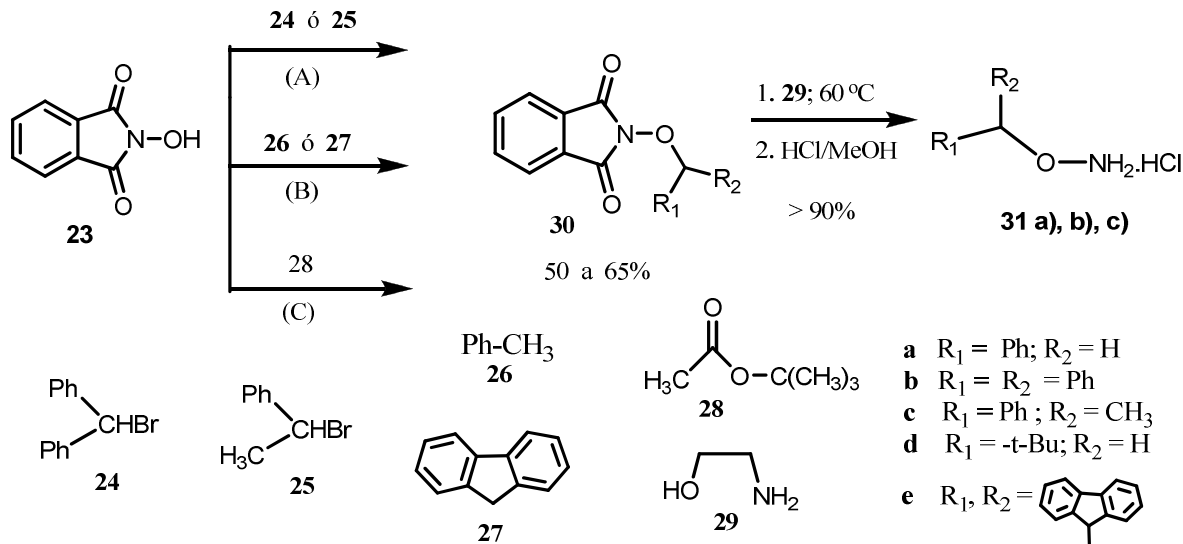
A continuación se llevó a cabo la tercera etapa de la secuencia sintética planeada para remover el grupo carbometoxilo (-CO₂Me) y que para los oxo esterres (**12**, **14**, **15** y **17**) utilizó una modificación del método de Krapcho (con sales de Li o Na en solución hirviente de DMSO ó DMF) ³ consistente en homogenizar el éster en cuestión, en silica gel con una cantidad catalítica de LiCl y gotas de DMF para exponer el sólido resultante a energía de microondas (MW). ⁴ Con el oxoéster **16** el tratamiento en microondas se hizo en solución de DMF con la sal cloruro de litio (Esquema 3).



Las cetonas obtenidas **18** a **22** se convirtieron respectivamente en los éteres de oxima precusores **32** (78%), **33** (97%), **34** (86%), **35** (78%), **36** (61%) y **37** (74%) (Fig.1) realizando una condensación bajo atmósfera de argón en reflujo de metanol/piridina (\approx 18 h, agitación magnética) con las sales **31 a**), **b**) ó **c**) de los derivados O-alquilados de la hidroxilamina (HO-NH₂.HCl) sintetizadas en nuestro laboratorio, como se describe a continuación.

Así, la metodología general para la obtención de tales derivados consistió en una reacción tipo Gabriel, a partir de la N-hidroxifalimida (**23**) la cual se acopló con sistemas alquílicos terciarios y bencílicos como también secundarios por metodologías diferentes.⁵ Luego, los aductos acoplados se trataron con etanolamina para liberar los derivados O-alquil hidroxilamina correspondientes, los cuales se convirtieron a sus sales respectivas en metanol y HCl concentrado. (Esquema 4).

Esquema 4



Cond. exp.(CE): (A) $\text{Et}_3\text{N}/\text{DMF}/60\text{ °C}$; (B) $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN), acetona/ $\text{H}_2\text{O}/25\text{ °C}$
 (C) HClO_4 (65%) /dioxano/ 25 °C

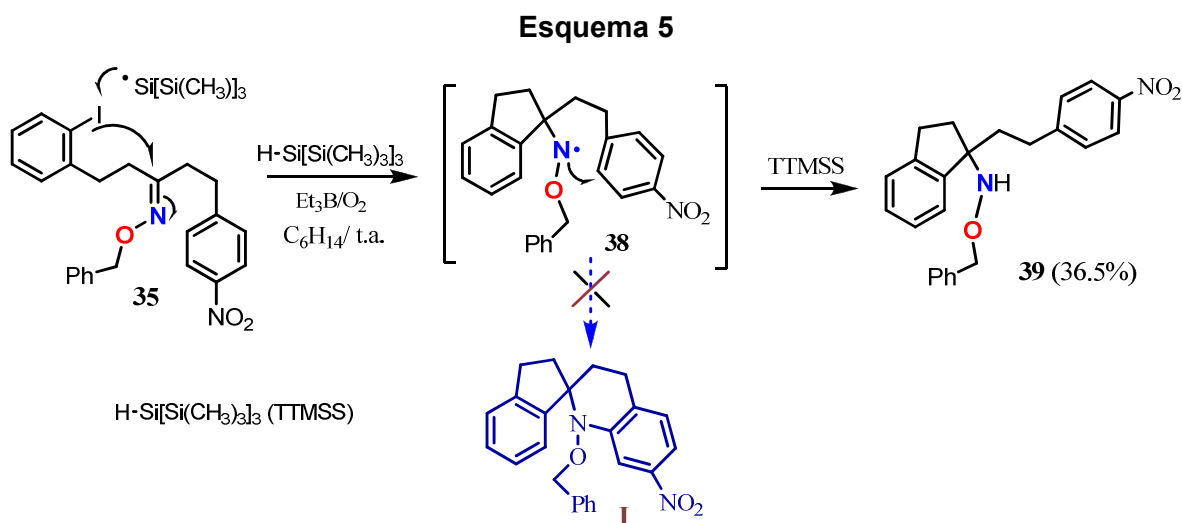
2.2 Biciclación en secuencia de los Éteres de oxima 32 a 35 y 37 con participación de radicales arilo ó vinilo y alquiloxiaminilo.

Cumplimiento **objetivo específico 2:** Inducir una ciclación en cascada con participación de radicales arilo y alquiloxiaminilo en los éteres de oxima anteriores para la formación de N-alcoxiaminas espiroanelados a un núcleo pirrolidínico.

2.2.1 Intento de biciclación del éter de oxima O-benciloxima de 4-(2-yodofenil)-1-(4-nitrofenil)-2-butanona (35)

Los ensayos de ciclación por radicales se iniciaron con la O-benciloxima **35** (Fig. 1) que representaba un reto para esta clase de reacción considerando que el grupo aceptor del radical alquiloxiaminilo (centrado en N) y con carácter nucleofílico⁶ sería un anillo aromático desactivado con un grupo nitro. No se aplicaron las condiciones estándar de ciclación por radicales, con hidruro de tri-n-butilestaño y AIBN porque se quería evitar el ambiente reductor que podría reducir el radical alquiloxiaminilo antes de adicionarse al anillo aromático, además que se requería al final del evento, la aromatización (proceso oxidativo). Primero se aplicaron las condiciones novedosas de Curran y Keller^{7b)} con I_2 y tris(trimetilsilil)silano (TTMSS) en equipo abierto (expuesto a O_2), pero la reacción no procedió en sentido alguno. Se cambió a trietilborano (Et_3B)/ O_2 como iniciador (equipo abierto) en ciclohexano. Después de 6 h se observó la desaparición del MP y formación

de un nuevo producto. Realizado el proceso de aislamiento y purificación, se pudo constatar por espectroscopía RMN ^1H y EM que la reacción solo procedió hasta la monociclación obteniendo el compuesto O-bencil-N-1-(4-nitrofenil)2,3-dihidro-1-H-1-indenil) hidroxilamina (**39**) y no el espirocíclico **I**, deseado. En otras palabras, la reducción del radical alquioxiaminilo **38** fue competitiva con la adición al anillo aromático formando el compuesto **39** (Esquema 5).



Debe resaltarse sin embargo que la literatura química cuenta con reportes sobre adiciones de radicales centrados en **C**⁷ y en **N** (en particular radicales iminilo)⁸ sobre anillos aromáticos. Sin embargo, sobre el radical alquioxiaminilo no se tienen antecedentes sobre su captura en anillos aromáticos, excepto el referente de nuestro grupo, sobre su captura en dobles enlaces activados.⁶

2.2.2 Síntesis de las N-alcoxiaminas espirocíclicas **40** a **43**

Se procedió a ciclar los otros éteres de oxima de la Fig. 1 donde la función aceptora de los radicales alquioxiaminilo era un doble enlace activado, se usó n-Bu₃SnH/AIBN en ciclohexano bajo calentamiento (90 °C) durante 6 a 8 h y después de purificar por cromatografía de columna relámpago (CCR) se obtuvieron las nuevas N-alcoxiaminas espirocíclicas: 5'-bencil-1'(1-fenil-etiletoxi)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,2'-pirrolidina] (**40**), 1'(bencidriloxi)-5'-bencil-2,3-dihidroespiro[indeno-1,2'-pirrolidina] (**41**), 2-(1'-(benciloxi)2,3-dihidroespiro[indeno-1,2'-pirrolidina-5'-il)-acetonitrilo] (**42**) y 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metileno-1-azaespiro[4.4]nonano (**43**) cuyas estructuras se muestran en la Fig. 2.

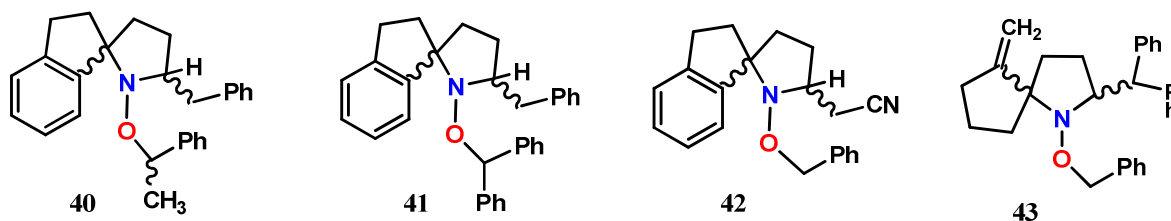
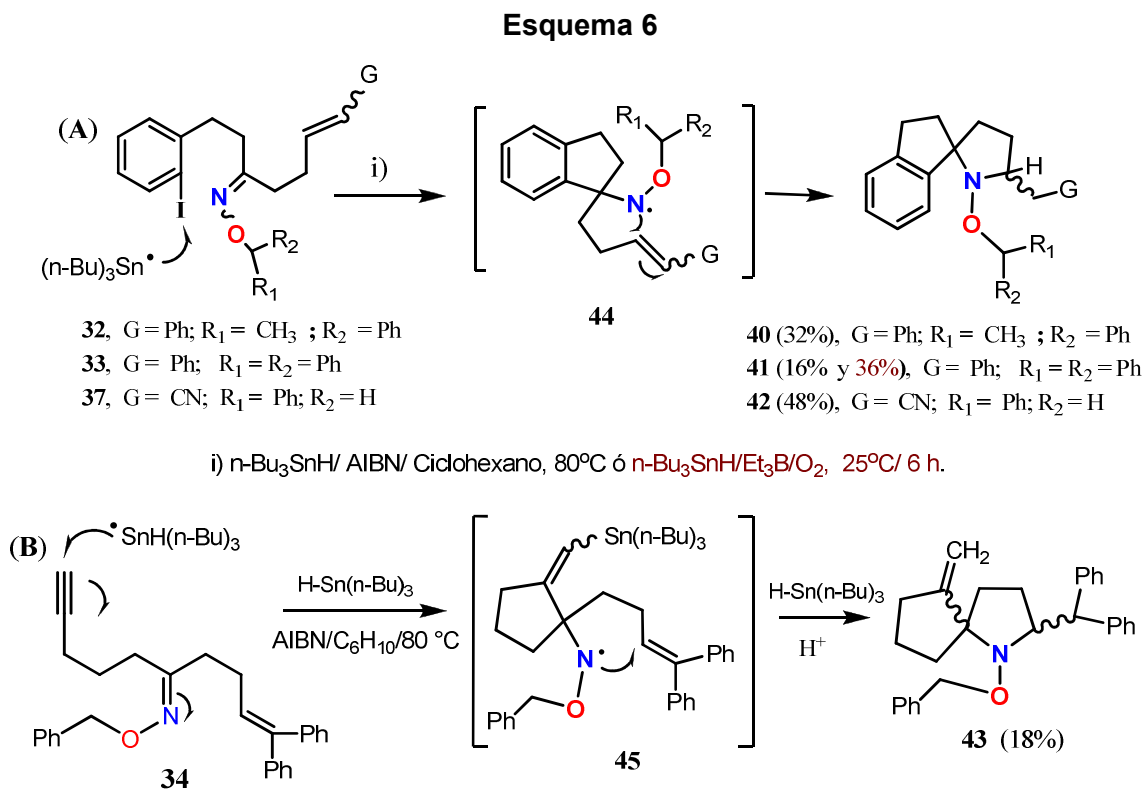


Figura 2. Estructuras de las N-alcoxiaminas **40** a **43**.

A su vez, el Esquema 6 presenta las ecuaciones químicas que describen el proceso de ciclación de las N-alcoxiaminas **40** a **43**, con sus rendimientos.

Vale la pena resaltar que en estas reacciones se han construido dos anillos a través de dos cierres 5-*exo* (o adiciones intramoleculares) con la participación de radicales arilo y alquiloxiaminilo (centrado en N), formando el núcleo azaespiro[4.4]nonano.⁹ Las N-alcoxiaminas **41** y **42** son pares de enantiómeros de los diastereómeros *cis* y *trans*. De los diastereómeros **42** se separó el isómero *trans* como un sólido blanco, cuyos cristales fueron analizados por la técnica monocristal de Rayos X.¹⁰



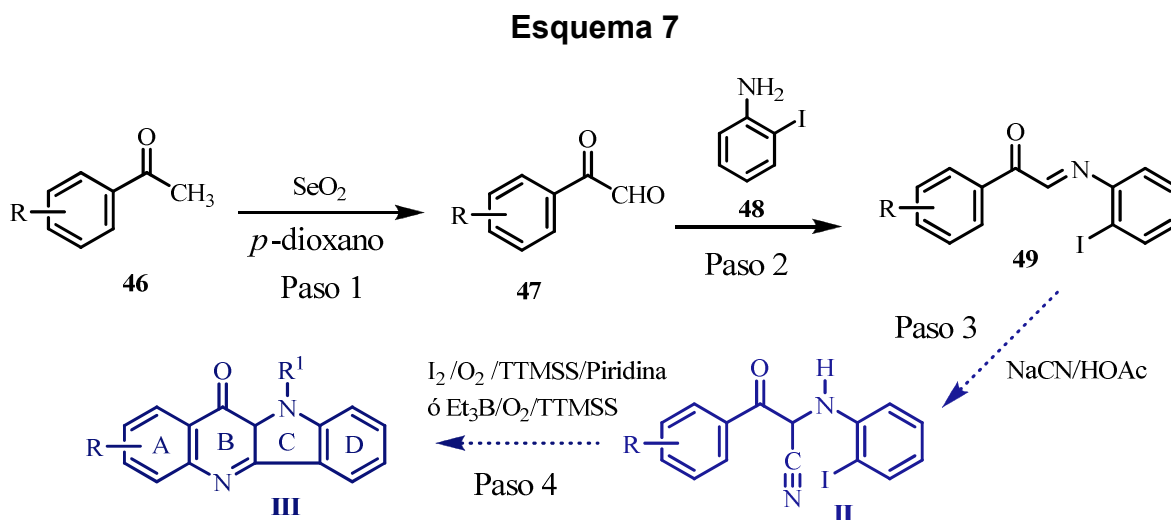
La biciclación del sistema **43** involucró una secuencia de cuatro eventos: adición de radicales tributilestanilo al triple enlace terminal y los dos cierres 5-*exo* además de

realizarse una última etapa de protio-desestabilización para remover el grupo tributilestanilo. Solo se formó un diastereómero de los dos posibles haciéndola completamente diastereoselectiva. Desafortunadamente en este ejemplo, se observó la formación de un producto colateral cuyo análisis espectroscópico reveló un exceso de protones aromáticos sugiriendo la formación de un oligómero donde debió involucrarse el grupo benzhidrilo. Este comportamiento redujo ostensiblemente el rendimiento. De igual forma el sistema **41** con un grupo benzhidrilo como sustituyente en el oxígeno de la función éter de oxima también produjo un producto colateral con presencia desproporcionada de hidrógenos aromáticos. Esta reacción se repitió bajo condiciones de Et₃B y el rendimiento mejoró a 36%. Por último, las alcoxiaminas **40** y **41** ya reúnen las condiciones estructurales adecuadas para transformarlas posteriormente en radicales aminoxilo (ó nitroxidos) persistentes, por contar con el enlace **-C-O** (de la función **R₂N-O-C-** de las N-alcoxiaminas) suficientemente lábil.

2.3 Acercamiento a la síntesis de los compuestos yodofenilamino-oxo fenilpropio-Nitrilos

Cumplimiento **objetivo específico 4**: Sintetizar los precursores yodofenilamino-oxo fenilpropionitrilos de acetofenonas sustituidas a través de una secuencia de tres etapas y evaluar su desempeño en un proceso en cascada con participación de radicales arilo e iminilo para la obtención de sistemas tetracíclicos fusionados de la clase Indoloxoquinolínicos.

El Esquema 7 presenta la ruta sintética general (de cuatro pasos o etapas) planteada, para llegar hasta los sistemas heteropolicíclicos de la clase indoloxoquinolínicos **III**.



En el primer paso y después de varios ensayos, se obtuvieron los glicoxales **47** en forma de sus respectivos hidratos **50** por ser más estables que los aldehídos libres. El proceso se realizó mediante la oxidación de las acetofenonas **46** correspondientes, con SeO_2 y posterior hidratación, como se observa en el Esquema 8 y Tabla 1.

Esquema 8

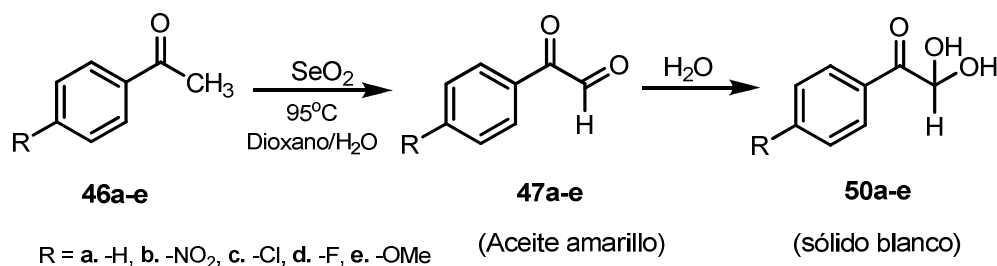


Tabla 1. Datos analíticos de los arilglicoxales monohidratados **50**.

Arilglicoxal monohidrato	-R	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
a	-H	19	95	80
b	-NO ₂	24	87	95
c	-Cl	23	90	111
d	-F	18	92	85
e	-OCH ₃	18	97	90

Posteriormente y luego de varios intentos, se estableció que el calentamiento a 105 °C de mezclas equimolares de los hidratos **50** y *o*-yodoanilina (**48**) en condiciones libre de disolvente fue el mejor método para la obtención de las yodoiminas **49** (Esquema 7, Tabla 2).

Tabla 2. Datos analíticos de la obtención de las yodoiminas **49**.

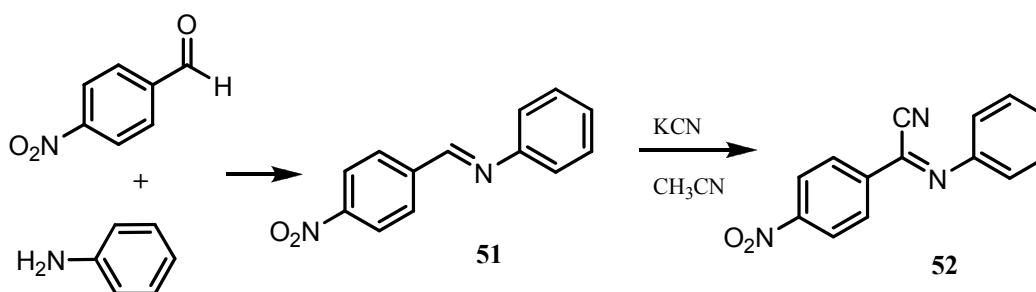
Crudo de la imina	-R	Apariencia	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento (%) ^a	Punto de fusión (°C) ^b
a	-H	Aceite marrón	40	89	-
b	-NO ₂	Sólido naranja	50	93	162
c	-Cl	Sólido marrón	42	87	113
D	-F	Aceite marrón	55	80	-

^a Rendimiento aproximado a partir de los crudos. ^b Determinado a partir de los crudos.

Seguidamente se realizaron diversos ensayos (usando NaCN, HCN y KCN) para intentar introducir la función CN a las iminas **49** con el fin de obtener los ciano-derivados precursores **II**. Infortunadamente ninguno de ellos condujo al producto esperado y por el contrario diversos productos colaterales fueron aislados y debidamente caracterizados. Creemos que el hecho de que las iminas **49** son realmente sistemas α,β -insaturados, los cuales responden a adiciones tipo Michael, más que a adiciones directas sobre el carbono imínico pudo ser una de las causantes de la no formación de los cianoderivados **II** esperados.

Para confirmar lo anterior, se logró exitosamente cianurar la imina modelo **51**, bajo condiciones ensayadas previamente para las iminas **47** (Esquema 9). El ciano-derivado **52** se formó, involucrando un proceso inesperado de oxidación en el mismo sitio de reacción.

Esquema 9



En este sentido la presencia o ausencia del grupo carbonilo adyacente al grupo imínico en **47** y **51**, respectivamente, gobernó la regioquímica de la reacción. Métodos alternativos de generar las iminas tipo **49**, así como, fuentes alternas de generar la función CN (TMSCN) se han propuesto dentro de las perspectivas futuras para lograr obtener los ciano-derivados tipo **II**, precursores inmediatos de los sistemas heteropolicíclicos **III**.

2.4 Cumplimiento objetivo específico 3: *Explorar condiciones para ensayar una o dos de las N-alcoxiaminas obtenidas, en un proceso de polimerización viviente mediado por radicales aminoxilo (AMRP) con derivados acrílicos.*

Este objetivo no se cumplió porque fue preciso vencer numerosas dificultades desde el punto de vista químico y logístico (demora en importación de ciertos reactivos controlados) que retardaron el cronograma propuesto. No obstante, se han alcanzado

avances significativos en el dominio de las etapas sintéticas para llegar a las N-alcoxiaminas de interés que permitirán ensayar algunas de ellas como iniciadores en un proceso AMRP. En otras palabras este propósito continúa en perspectiva.

2.5 Referencias

1. Huckin, S. N.; Weiler, L. "Alkylation of Dianions of β -keto Esters". *J. Amer. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087.
2. Novoa, M., "Síntesis de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano, mediante reacciones de adición-bicliclación en cascada con participación de radicales estanilo, vinilo y alquiloxiaminilo" Tesis de pregrado, Febrero **2014**.
3. Krapcho, A. P. "Recent synthetic applications of the dealkoxycarbonylation reaction. Part 1. Dealkoxycarbonylations of malonate esters" *ARKIVOC* **2007** (ii) 1-53."Part 2. Dealkoxycarbonylations of β -keto esters, β -cyano esters and related analogues" *ARKIVOC* **2007** (ii) 54-120 (www.arkat-usa.org).
4. Jaramillo-Gómez, L. M., Guerrero-Caicedo, A., Rivera-Laguna, E. "Facile decarbomethoxylation free of solvent and microwave irradiation of disubstituted β -Ketoesters and α -cyanosters". 43rd Congreso Mundial de Química IUPAC. **2011**, Modalidad poster.
5. a) Misslitz, R., "Cyclohexenone oxime ethers their preparation and their use as herbicides, United State Patent Office, # 5,190,53, **1993**. b) Palandoken, H.; Bocian, C.; McCombs, M.; Nantz, M.; "A facile synthesis of (tert-alcoxy)amines" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6667-6669. c) Talesara, G., L.; Vyas, R.; Rathore, K.; "Synthesis and Antibacterial Evaluation of Some Theophylline Derivates" *Indian Journal of Chemistry*, **2005**, *44B*, 2166-2170. d) Terent'ev, A.; Krylov, I.; Sharipov, M.; Kazanskaya, Z.; Nikishin, G.; Generation and cross-coupling of benzyl and phthalimide-N-oxyl radicals in a cerium(IV) ammonium nitrate/N-hydroxyphthalimide/ArCH₂R system *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10263-10271.
6. Jaramillo-Gómez, L. M.; Loaiza, A. E.; Martin, J.; L.A.; Wang, P. G. "Sequenced cyclizations involving intramolecular capture of alkyl-oxyaminy radicals. Synthesis of heterocyclic compounds" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3909-3912.
7. a) Jaramillo-Gómez, L.M., López, G., Insuasty, B., Quiroga, J. Abonia, R. "Design and synthesis of novel benzopyrazolodiazepinones via intra-molecular alkylation of α -alkylcarbonyl radicals mediated by dilauroylperoxide" *Tetrahedron Lett.* **2011**, -b) Curran, D.P. Keller, A. I. "Radical Additions of Aryl Iodides to Arenes Are Facilitated by Oxidative Rearomatization with Dioxigen" *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706-13707. c) Keller, A. I. "Homolytic Aromatic Substitution, Conformational Dynamics of Dihydrophenanthridines, and High-Throughput Synthesis of Amides with Fluorous Technology: Methodologies in Reaction, Analysis, and Separation" Doctoral dissertation, **2007**, University of Pittsburgh, <http://dscholarship.pitt.edu/7053/>.d) Quiclet-Sire, B., Zard, S.Z "The Degenerative Radical Transfer of Xanthates and Related Derivatives: An Unusually Powerful Tool for the Creation of Carbon-Carbon Bonds" *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201-236

8. Malacria, M., Derat, E., Courillon, C., Beaume, A. "Unprecedented Aromatic Homolytic Substitutions and Cyclization of Amide Iminyl Radicals: Experimental and Theoretical Study" *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1238-1252. b) Bowman, W. R., Bridge, C. F., Brookes, Ph., Clonan, M. O., Leach, D. C. "Cascade Radical Synthesis of Heteroarenes via Iminyl Radicals" *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, 56-68.
9. El Bialy, S. A.; Braun, H.; Tietse, L. F. "Synthesis of azaspiro[4.4]nonanes as key structures of several bioactive natural products". *Synthesis*. **2004**, 2249-2262.
10. a) Moreno-Fuquen, R., Soto, D. M., Jaramillo-Gómez, L. M., Ellena, J., Tenorio, J.C. "2-[1'-(Benzyloxy)spiro[indane-1,2'-pyrrolidine]-5'-yl]acetonitrile" *Acta Cryst.* **2013**,. E69, o1192–o1193. b) Soto, D. "Síntesis de 1'-(Benciloxi)-5'-cianometil-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-pirrolidina] (una N-alcoxiamina) por espirociclación en secuencia *via* radicales arilo y alquiloaminilo" Trabajo de grado, **2012**, Universidad del Valle.

3.0 Compromisos pactados

Con este Proyecto de investigación se formaron cuatro estudiantes de pregrado. Los nombres de los documentos finales de Trabajo de Grado se relacionan en la Tabla 2.1. Se adelantó la formación de un estudiante de Maestría cuyo Trabajo de Investigación se relaciona en la Tabla 2.2, el estudiante no finalizó este trabajo hasta conseguir el título sino que se trasladó al Programa de Doctorado en el semestre Agosto-Diciembre 2013, para continuar en el grupo y con la misma línea de investigación

En la Tabla 2.3 se relacionan los nombres de varias ponencias presentadas en el II y III Simposio de Química-Dpto. de Química-Universidad del Valle (años 2012 y 2013 respectivamente). De los resultados descritos se proyecta presentar por lo menos dos ponencias en el próximo Congreso Latinoamericano de Química a celebrarse en Lima (Perú, Octubre 2014).

Se determinó la estructura cristalina por Rayos X de la N-alcoxiamina **42**, cuya publicación internacional se relaciona en la Tabla 2.4.

El último compromiso pactado era escribir y someter a una entidad externa una propuesta de investigación lo cual se cumplió enviando en Octubre de 2013 el proyecto "*Síntesis de N-Alcoxiaminas Heteroespirocíclicas a Través de un Proceso en Cascada con Participación de Radicales Arilo (o Vinilo) y Alquinoxiaminilo*" a la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología del Banco de la República, titulado:", el cual se encuentra actualmente en proceso de evaluación por parte de jurados.

Tabla No. 1. Cantidad y tipo de productos pactados en el Acta de Trabajo y Compromiso y productos finalmente presentados

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
Productos de nuevos conocimientos				
Artículo completo publicados en revistas B	1		1	
Formación de recursos humanos	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis	No. De estudiantes Vinculados	No. De tesis
Estudiantes de pregrado	2	2	4	4
Semillero de Investigación	1	0	1	1
Estudiantes de maestría	1	1	1	0
Estudiantes de doctorado	0	0	1	0
Productos de divulgación				
Publicaciones en revistas no indexadas				
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales
	1	0	4	0
Propuesta de investigación				
Propuestas presentadas en convocatorias externas para búsqueda de financiación.	1		1	

Tabla 2.1. Relación de Trabajos de Grado y Proyectos de estudios de Posgrado

Tipo de Producto	TRABAJS DE GRADO
Nombre Particular	1. "Síntesis de 1'-(benciloxi)-5'-cianometil-2,3-dihidro-espiro[inden-1,2'-pirrolidina] (una N- alcoxiamina) por espirociclación en secuencia <i>via</i> radicales arilo y alquioxiaminilo "
Ciudad y fechas	Cali, Marzo 12 de 2012
Participantes	<u>Estudiante:</u> DIANA MARCELA SOTO MARTINEZ <u>Directora:</u> LUZ MARINA JARAMILLO G. ;
Sitio de información	Biblioteca Central Mario Carvajal; Programa Acadêmico de Química
Formas organizativas:	Grupo de Investigación SINTESIS y MECANISMOS de REACCION en QUIMICA ORGANICA (SIMERQO).
Nombre Particular	2. "Síntesis de la N-alcoxiamina: 1'-(benzhidriloxi)-5'-bencil-2,3-dihidrospiro[indeno-1,2'-pirrolidina] por ciclación en secuencia <i>via</i> radicales arilo y alquioxiaminilo"
Ciudad y fechas	Cali, Septiembre 14 de 2012
Participantes	<u>Estudiante:</u> LUIS ALFONSO MARMOLEJO GALINDO <u>Directora:</u> LUZ MARINA JARAMILLO G.
Sitio de información	Biblioteca Central MARIO CARVAJAL; Programa Acadêmico de Química
Formas organizativas:	Grupo de Investigación SIMERQO
Nombre Particular	3. "Síntesis de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro-[4.4]-nonano, mediante reacciones de adición-biciclación en cascada con participación de radicales estanilo, vinilo y alquioxiaminilo "
Ciudad y fechas	Cali, Febrero 19 de 2014
Participantes	<u>Estudiante:</u> MUSKENDOL NOVOA <u>Director:</u> LUZ MARINA JARAMILLO GÓMEZ. <u>Co-director:</u> ALEJANDRO GUERRERO CAICEDO

Sitio de información	Biblioteca Central MARIO CARVAJAL; Programa Académico de Química
Formas organizativas:	Grupo de Investigación SIMERQO
Nombre Particular	4. "Una aproximación sintética hacia la obtención de sistemas Indoloxoquinolínicos por ciclación en secuencia de (α-anilino)-(α-ciano)-acetofenonas <i>vía</i> radicales arilo e iminilo"
Ciudad y fechas	Cali, Marzo de 2014
Participantes	<u>Estudiante</u> : ANDRES CAMILO GARCÍA PEREZ <u>Director</u> : RODRIGO ABONIA G. <u>Co-Directora</u> : LUZ MARINA JARAMILLO G.
Sitio de información	Programa Académico de Química (En proceso de evaluación)
Formas organizativas:	Grupo de Investigación: SINTESIS Y MECANISMOS DE REACCION EN QUIMICA ORGANICA (SIMERQO)

Tabla 2.2. Relación y Proyectos de estudios de Posgrado

Tipo de Producto	PROYECTO
Nombre Particular	"Estudio de la ciclación en secuencia <i>vía</i> radicales arilo y alquiloxi-aminilo en la síntesis de novedosas N-alcoxiaminas heteroespiropolicíclicas"
Ciudad y fechas	Cali, Junio de 2011
Participantes	<u>Estudiante</u> : ALEJANDRO GUERRERO CAICEDO (Maestría) <u>Directora</u> : LUZ MARINA JARAMILLO G.
Sitio de información	Departamento de Química. Posgrado.
Formas organizativas:	Grupo de Investigación SINTESIS y MECANISMOS de REACCION en QUIMICA ORGANICA (SIMERQO).

Tabla 2.3. Relación de Ponencias en Eventos Nacionales e Internacionales

Tipo de Producto	PONENCIAS EN SIMPOSIOS NACIONALES
Nombre General	II SIMPOSIO DE QUÍMICA 2012 Modalidad de Presentación: Póster (se adjunta certificado)
Nombre Particular	1. “Síntesis de alcoxiaminas como precursoras potenciales de nitroxidos vía espiro-ciclación de radicales arilo y alquioxiaminilo”
Ciudad y fechas	Cali, Noviembre 2 de 2012
Participantes	Luz Marina Jaramillo-Gómez; Alejandro Guerrero Caicedo
Sitio información	Departamento de Química-Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Formas organizativas	Grupos de Investigación: SIMERQO
Nombre General	III SIMPOSIO DE QUÍMICA 2013 Modalidad de Presentación: Póster (se adjunta certificado)
Nombre Particular	2. “Síntesis de 2-[1'-(benciloxi)espiro[indeno-1,2' -pirrolidina]-5' -il]-acetoniitrilo (una alcoxiamina) por ciclación en secuencia vía radicales arilo y alquioxiaminilo”
Ciudad y fechas	Cali, Noviembre 1 de 2013
Participantes	Luz Marina Jaramillo-Gómez; Diana Marcela Soto Martinez
Sitio información	Departamento de Química-Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Formas organizativas	Grupos de Investigación: SIMERQO
Nombre General	III SIMPOSIO DE QUÍMICA 2013 Modalidad de Presentación: Póster (se adjunta certificado y distinción)
Nombre Particular	3. Espirociclación en secuencia de tres eteres de oxima de las cetonas 1-(2-yodofenil)-7-fenil-(6e)-hepten-3-ona y 1-(2-yodofe-nil)-5-(4-nitrofenil)-3-pentanona vía radicales arilo y alquioxiaminilo”
Ciudad y fechas	Cali, Noviembre 1 de 2013
Participantes	Luz Marina Jaramillo-Gómez; Alejandro Guerrero Caicedo
Sitio información	Departamento de Química-Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Formas organizativas	Grupos de Investigación: SIMERQO

Nombre General	III SIMPOSIO DE QUÍMICA 2013 Modalidad de Presentación: Póster (se adjunta certificado)
Nombre Particular	4. "Una aproximación sintética para la obtención de análogos de la criptolepina vía radicales arilo e iminilo"
Ciudad y fechas	Cali, Noviembre 1 de 2013
Participantes	Rodrigo Abonía Gonzales; Andrés Camilo García Pérez
Sitio información	Departamento de Química-Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Formas organizativas	Grupos de Investigación: SIMERQO

Tabla 2.4 Relación de Publicaciones

Tipo de Producto	ARTICULOS INTERNACIONALES
Nombre General	<i>Acta Cryst.</i> 2013 , E69, o1192–o1193
Nombre Particular	2-[1'-(Benzyloxy)spiro[indane-1,2'-pyrrolidine]-5'-yl]acetonitrile
Ciudad y fechas	26 de Junio de 2013
Participantes	Rodolfo Moreno-Fuquen; Diana Marcela Soto Martinez; Luz Marina Jaramillo-Gómez, Javier Ellena, Juan Carlos Tenorio
Sitio información	Departamento de Química-Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Formas organizativas	Grupo de Investigación SIMERQO

4. Impacto Actual o Potencial

Nuestra metodología sintética para la obtención de los sistemas espirocíclicos con el núcleo azaespiro[4.4]nonano mediante la generación de los dos anillos de cinco miembros, de forma simultánea y por metodología de radicales, puede representar un verdadero impacto en este campo, por cuanto las estrategias sintéticas generales para la obtención de tal esqueleto se dividen dos grupos: a) formación de un anillo ciclopentano sobre un anillo pre-existente de pirrolidina y b) formación de un anillo pirrolidínico sobre un anillo pre-existente de ciclopentano ⁹ Por otro lado, el hecho de que podamos hacer un segundo reporte (más adelante) sobre la captura de radicales alquiloaminilo neutros sobre dobles enlaces y

esta vez para la construcción de sistemas espirano, es más que relevante, por cuanto hasta ahora solamente nosotros hemos reportado la captura del radicales alquioxiaminilo,⁶ el cual ha sido reconocido por otros autores (Rowlands, G. J., "Radicals in organic synthesis. Part II ", *Tetrahedron*. **2010**, 66, 1593-1636, Godineau, E.; Schenk, K.; Landais, Y. "Synthesis of Fused Piperidinones through a Radical-Ionic Cascade" *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6983-6993).

En cuanto, a la estrategia planteada para la obtención de los sistemas *indoloxo-quinolínicos* tetracíclicos, que no permitió en este tiempo llegar al objetivo final, los diferentes ensayos y resultados parciales permitirán hacer los ajustes necesarios para completar el objetivo.

En otras palabras, con esta investigación en los dos frentes discutidos, se ha ido preparando un terreno promisorio que ha sentado las bases para la consecución de logros y resultados que aportarán a nuevo conocimiento.

Desde el punto de vista social y educativo se completó la formación de cuatro estudiantes de pregrado y la formación parcial de un estudiante de Maestría que decidió transferirse al programa de Doctorado en Química para continuar en la consolidación de los logros que se han alcanzado. A su vez, de los cuatro estudiantes de pregrado formados, una estudiante ya ingresó al programa de posgrado (nivel de maestría), para continuar en la misma línea de investigación y otro de los estudiantes proyecta ingresar también al programa de posgrado el próximo agosto 2014.

Vale la pena mencionar que el apoyo económico de este proyecto contribuyó al fortalecimiento y sostenibilidad de la infraestructura corriente de nuestro laboratorio para seguir adelantado nuestras ideas de investigación.