

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 ALQUILOXIAMINILO

MUSKENDOL NOVOA DELGADO

0923761



**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI
ENERO 2014**

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 ALQUILOXIAMINILO

MUSKENDOL NOVOA DELGADO

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Químico

Directora
Luz Marina Jaramillo G, Ph. D.

Codirector
Alejandro Guerrero C, Químico

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI
ENERO 2014**

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA

MUSKENDOL NOVOA DELGADO

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 ALQUILOXIAMINILO

PALABRAS CLAVES

Radicales aminoxilo, *N*-Alcoxiaminas
Ciclación en cascada *vía* radicales,
Radicales alquiloxiaminilo, Radical vinilo.

SANTIAGO DE CALI
ENERO 2014



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
ACTA DE EVALUACION DE TRABAJO DE GRADO
PROGRAMA ACADEMICO DE QUIMICA.

JURADO CONFORMADO POR:

1. DRA. LUZ MARINA JARAMILLO
2. DR. ALEJANDRO GUERRERO C.
3. DR. JAIRO QUIROGA.

El día 19 de Febrero de 2014 a las 11:00 A.M se llevó a cabo la ENTREGA DE LA EVALUACION () SUSTENTACION (X) del INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO titulado **"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 ALQUILOXIAMINILO"** Presentado por el estudiante MUSKENDOL NOVOA DELGADO código 0923761 bajo la dirección de la Dra. LUZ MARINA JARAMILLO.

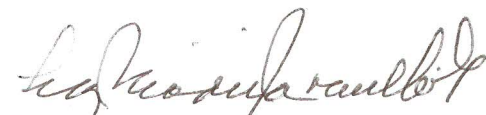
Candidato a Grado para la ceremonia de:

RESULTADO DE LA EVALUACION:

- ☒ APROBADO.
☐ RECOMENDACIÓN DE DISTINCION DE MERITORIO.
☐ RECOMENDACIÓN DE DISTINCION DE LAUREADO.
☐ REPROBADO.

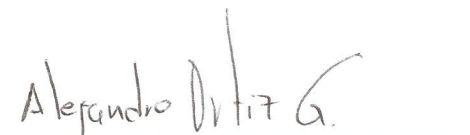
Se recomienda modificaciones: SI () NO ().

OBSERVACIONES


LUZ MARINA JARAMILLO
DIRECTORA DEL TRABAJO


ALEJANDRO GUERRERO
CODIRECTOR


JAIRO QUIROGA
JURADO


ALEJANDRO ORTIZ GONZÁLEZ
DIRECTOR PROGRAMA ACADEMICO

DEDICATORIA

Este trabajo de grado es dedicado especialmente a mi familia los cuales me han apoyado y me han dado la fortaleza para continuar en todas las etapas de mi vida:

A mis padres, RAMON ELIAS NOVOA y ADRIANA EMERITA DELGADO quienes con su apoyo y amor incondicional han sido uno de los ejes de mi existencia, y han sembrado valores muy importantes en mi desarrollo personal. A mis hermanos que siempre estuvieron pendientes de mí, brindándome su amor y cariño. A los demás integrantes de mi familia por sus excelentes deseos y su apoyo en momentos difíciles.

A STEFANY COLLAZOS por su apoyo y amor incondicional que han sido muy valiosos para mi persona para la culminación satisfactoria de mi carrera profesional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser apoyo constante durante los momentos difíciles y guía principal de las decisiones de vida.

A mi familia por su apoyo, amor y colaboración.

A la Dra. Luz Marina Jaramillo, por haberme invitado a pertenecer al grupo de investigación SIMERQO en el que aprendí cosas invaluable, tanto en el campo de la investigación como en el de la vida misma.

A mis amigos del grupo SIMERQO: Alejandro, Diana, Luis Alfonso, Andres Camilo, por su amistad e invaluable colaboración en la investigación.

A mis compañeros de carrera y amigos: Diego, Juan Camilo, Luz Amparo, Nayeli, Bibiana, Julianna y muchos más por su amistad y apoyo.

A mis Profesores del Departamento de Química: Braulio Insuasty, Germania Micolta, Julio Arce, Jairo Quiroga, Julien Wist, Alberto Bolaños, Julian Urresta y muchos otros, por su ejemplo y la formación académica recibida.

A Luis Eduardo y Carlos por la toma oportuna de espectros.

A la Universidad del Valle, y al Departamento de Química, por toda la formación académica recibida.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE ACRONIMOS Y ABREVIATURAS	VIII
LISTA DE FIGURAS	XI
RESUMEN	XIII
1. INTRODUCCION	1
2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	3
2.1 <i>N</i> -Alcoxiaminas, Estructura y Estabilidad.....	3
2.2 Síntesis de <i>N</i> -Alcoxiaminas.....	4
2.3 Aplicaciones de las <i>N</i> -Alcoxiaminas.....	13
2.4 Ciclaciones en cascada <i>vía</i> radicales: Radicales vinílicos y Radicales centrados en nitrógeno	16
2.4.1 Radicales vinílicos en reacciones secuenciales.....	17
2.4.2 Radicales centrados en nitrógeno y éteres de oxima como aceptores de radicales en reacciones en cascada <i>vía</i> radicales.....	19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
4. RESULTADOS Y DISCUSION	26
4.1 Síntesis de 3-bromo-1,1-difenilpropeno (63).....	26
4.2 Alquilación del acetoacetato de metilo <i>vía</i> método del Dianión: Obtención de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64).....	30
4.3 Síntesis del precursor 4-yodo-1-butino (67).....	34
4.4 Alquilación del acetoacetato de metilo en el metileno activado con el 4- yodo-1-butino.....	37
4.5 Síntesis de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (56).....	41
4.6 Obtención de la 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (57).....	45

4.7 Síntesis del éter de óxima, 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (58).....	49
4.8 Adición-biciclación en cascada del éter de óxima (58) <i>vía</i> radicales: Obtención de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (59).....	53
5. SECCION EXPERIMENTAL	63
5.1 Instrumentación.....	63
5.2 Reactivos y disolventes.....	64
5.3 Trabajo sintético	65
6. CONCLUSIONES	76
7. REFERENCIAS	77
8. ANEXOS.....	83

LISTA DE ACRONIMOS Y ABREVIATURAS

AIBN	Azobisisobutironitrilo
ATRA	Transferencia de átomos por adición de radicales
CCD	Cromatografía de capa delgada
CDCl_3-d	Cloroformo deuterado
COSY	Correlated spectroscopy
d, m, s, t	Señales de doblete, multiplete, singulete y triplete
DBNO	di-tert-butyl nitroxide
DEAB	diethyl 2,2'-(diazene-1,2-diyl) bis(2 methylpropanoate)
DEPT	Distortionless enhancement by polarization Transfer
DMF	Dimetilformamida
DPAIO	2,2-diphenyl-3-phenylimino-2,3-dihydroindol-1-ylloxyl
DTBP	Peróxido de di-terc-butilo
ET	Estado de transición
HMBC	Heteronuclear multiple-bond connectivity
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation

Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J_{gem}	Constante de acoplamiento geminal
LDA	Lithium diisopropylamide
m-CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MS	Mass spectrometry
m/z	Relación masa-carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMRP	Nitroxide mediated radical polimerization
p.f.	Punto de fusión
PRE	Persistent radical effect
RMN	Resonancia magnética nuclear
RPE	Resonancia paramagnética electrónica
salen	2-(((2-aminoethyl)imino)methyl)phenol
SIMERQO	Síntesis y mecanismos de reacción en química orgánica
t. a.	Temperatura ambiente
TBTH	Hidruro de tri- <i>n</i> -butilestaño

TEDS	Tetraetilditiocarbamilsilano
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin- <i>N</i> -oxilo
THF	Tetrahidrofurano
TIPNO	nitróxido de <i>terc</i> -butil-2-metil-1-fenilpropilo
Trp	Triptófano
Tyr	Tirosina
UV	Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Rutas sintéticas en la preparación de N-alcoxiaminas	4
Figura 2. Estructura de los radicales aminoxilo TEMPO, DBNO, TIPNO y DPAIO	5
Figura 3. Rutas sintéticas basadas en reacciones <i>vía</i> radicales para la síntesis de N-alcoxiaminas.....	6
Figura 4. Constantes de velocidad para la ciclación de radicales alquilo sobre la función éter de oxima.....	20
Figura 5. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 3-bromo-1,1-difenilpropeno (63).	28
Figura 6. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 3-bromo-1,1-difenilpropeno (63).....	29
Figura 7. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64).....	32
Figura 8. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64).....	33
Figura 9. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 4-yodo-1-butino (67)	35
Figura 10. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 4-yodo-1-butino (67).....	36
Figura 11. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 2-acetilhex-5-inoato de metilo (68).....	39
Figura 12. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 2-acetilhex-5-inoato de metilo (68).....	40
Figura 13. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (56).....	43
Figura 14. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (56).....	44
Figura 15. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (57).....	47

Figura 16. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (57).....	48
Figura 17. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (58)	51
Figura 18. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (58).....	52
Figura 19. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (59).....	58
Figura 20. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (59)	59

RESUMEN

Este trabajo de investigación tuvo como propósito fundamental sintetizar un éter de oxima funcionalizado con un apéndice alquinilo terminal y una parte olefínica activada con dos grupos fenilo, para ser sometido a una ciclación en cascada *vía* radicales. El proceso se inició por adición intermolecular de radicales estanilo al triple enlace generando un radical vinilo que se capturó de modo intramolecular a través de una ciclación 5-exo en la función éter de oxima produciendo un radical alquiloaminilo centrado en nitrógeno que a su vez fue capturado intramolecularmente por el doble enlace activado *vía* otra ciclación 5-exo. Los eventos anteriores generaron el sistema azaespiro[4.4]nonano, el cual puede considerarse como una *N*-alcoxiamina, la cual, eventualmente, podría experimentar rompimiento homolítico del enlace --N--C--O para generar radicales aminoxilo (ó nitróxidos), que son de gran interés en la química de polímeros, además de tener numerosas aplicaciones biológicas.

Para alcanzar este propósito, se consideraron cinco etapas sintéticas de las cuales, la primera utilizó la alquilación del acetoacetato de metilo (**55**) por el método del dianión, a baja temperatura, con el alquilante 3-bromo-1,1-difenilpropeno (**63**), donde se obtuvo el 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**64**) (36%). La segunda etapa involucró la alquilación en el metileno activado del 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**64**) utilizando como base el hidruro de sodio y 4-yodo-1-butino como agente alquilante, obteniendo el compuesto 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**56**) con un rendimiento del 44%.

Posteriormente, la ruta contempló la desalcoxicarbonilación del compuesto **56**, lo cual se llevó a cabo mediante radiación de microondas, utilizando LiCl, agua y DMF con sílica gel como soporte a 110°C, obteniendo la 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**57**) con un rendimiento del 60%. Esta cetona se derivatizó a un éter de oxima, empleando cloruro de *O*-bencilhidroxilamina mediante calentamiento a

reflujo en piridina/metanol, para obtener una mezcla de isómeros *E,Z* de la *O*-benzhidriloxima de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**58**) en un 86% de rendimiento. Finalmente, este precursor fue sometido a ciclación *vía* radicales, usando AIBN y $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ en ciclohexano durante 14 horas en calentamiento a reflujo, consiguiendo el compuesto 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (**59**) con un rendimiento del 18%.

En este documento se presentan los resultados y discusión de las etapas de reacción involucradas para la obtención de los compuestos precursores planeados y el producto final de la reacción de radicales. Además, se muestra la caracterización espectroscópica por las técnicas de infrarrojo, resonancia magnética nuclear ^1H , ^{13}C , experimentos 2D y espectrometría de masas.

1. INTRODUCCIÓN

Los radicales libres se han convertido en los últimos años en una poderosa herramienta en síntesis orgánica, ya que han tomado un rol importante en el desarrollo de nuevas metodologías preparativas de compuestos orgánicos, encontrando un amplio campo de acción en la síntesis de productos naturales con alto nivel de complejidad. Las reacciones *vía* radicales han mostrado ser mucho más predecibles y selectivas que muchas reacciones realizadas por *vía* iónica y han mostrado una serie de ventajas tales como el uso de pH neutro, la gran tolerancia a grupos funcionales diversos y la fácil incorporación a reacciones en cascada, que rápidamente incrementan la complejidad molecular.¹

En especial, uno de los campos más importantes en los que ha incursionado el uso de radicales es en la polimerización, generando en los últimos años más del 50% de la producción mundial de polímeros usados como plásticos,² lo cual deja en evidencia el gran desarrollo de este tipo de metodologías, las cuales también son ampliamente utilizadas en laboratorios de investigación en el desarrollo de nuevos materiales poliméricos. Este avance significativo en la utilización de metodologías *vía* radicales se debe a la necesidad de controlar la “arquitectura” de los polímeros lo cual indujo un nuevo desarrollo de los procesos de polimerización *vía* radicales con características de procesos vivientes. Es así como este campo ha sido testigo de un desarrollo explosivo de gran cantidad de procedimientos que condujeron a la polimerización controlada por radicales (CRP). Este tipo de metodología se basa en el denominado efecto del radical persistente (PRE), el cual es un principio general que explica el acoplamiento específico de un radical persistente o “estable” y un radical transitorio cuando se forman a velocidades iguales.³ El término “estable” para un radical libre se usa aquí según Ingold,⁴ es decir que son una clase de radicales libres que pueden obtenerse en forma pura, almacenarse y manejarse en el laboratorio como compuestos orgánicos convencionales. Una especie que cumple con estas características son los radicales **aminoxilo** (comúnmente conocidos como

nitróxidos o radicales nitroxilo) cuyas propiedades físicas y químicas han sido de gran interés y el objeto de numerosas publicaciones.⁵

Recientemente, en el proceso de polimerización viviente controlado por nitróxidos (NMRP) son utilizados compuestos que generan *in situ* el radical aminoxilo o nitroxilo y el radical transitorio, basados en la función *N*-alcoxiamina, y particularmente en el rompimiento homolítico del enlace **C-O** a temperaturas superiores a 120°C. Su utilidad se ha incrementado debido a los resultados mostrados en el control del peso molecular del polímero, así como en su arquitectura.⁶ El uso de las *N*-alcoxiaminas estuvo limitado inicialmente a procesos sintéticos poco eficientes. Sin embargo, varias técnicas se han desarrollado recientemente mostrando resultados prometedores en ese campo.

Dentro de este contexto, el grupo de investigación en Síntesis y mecanismos de reacción en química orgánica SIMERQO, dirigido por la doctora Luz Marina Jaramillo, ha encaminado sus esfuerzos al desarrollo de estrategias sintéticas en la obtención de *N*-alcoxiaminas heteropolicíclicas utilizando una etapa clave de ciclación en secuencia con la intervención de radicales centrados en nitrógeno, en particular radicales alquinoxiaminilo. Se proyectó la generación de los radicales alquinoxiaminilo mediante una reacción en cascada de adición-biciclación sobre un éter de oxima con un fragmento alquínico terminal donde inicialmente ocurre una adición intermolecular de radicales estanilo al triple enlace que genera radicales vinilo, los cuales por adición intramolecular sobre el enlace imino del éter de oxima precursor producirían los radicales alquinoxiaminilo que se capturarían finalmente en un doble enlace activado, generando una *N*-alcoxiamina heteroespirocíclica novedosa.

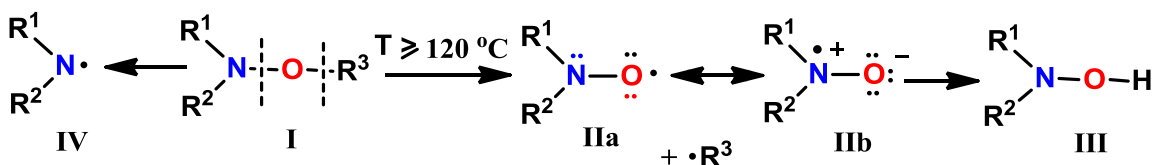
2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1 N-Alcoxiaminas, Estructura y Estabilidad

Las *N*-alcoxiaminas **I** también conocidas como *O*-alquilhidroxilaminas son formalmente éteres de hidroxilamina **III** que contienen la función **-N-O-C-** y son derivados alquilados de los radicales aminoxilo o nitróxidos **II**. Ellas constituyen una gran familia de compuestos ($R^1, R^2 = H, \text{alquilo, arilo}$; $R^3 = \text{alquilo o alquilo funcionalizado}$). Si $R^3 = H$ se tienen las hidroxilaminas **III** conocidas como *N*-alcoxiaminas, que se obtienen por reducción de los nitróxidos **II**.

La mayor parte de las *N*-alcoxiaminas trialquil sustituidas **I** pueden sufrir fragmentación a un radical aminoxilo (o nitróxido) estable y persistente ($R^1R^2N-O\cdot$), y a un radical alquilo transitorio $\cdot R^3$, por calentamiento a temperaturas superiores a 120°C (Esquema 1). No obstante, si el grupo R^3 es primario o secundario podría fragmentarse de manera no deseada por el enlace **-N-O-C**,⁷ formando los radicales aminilo **IV**.

Esquema 1. *N*-alcoxiaminas y radicales aminoxilo.



La estabilidad del radical aminoxilo que se produce por la ruptura del enlace **-N-O-C** está fuertemente afectada por la naturaleza de los grupos unidos al átomo de **N**. La mayoría de los nitróxidos estables se caracterizan por presentar dos carbonos sp^3 y no tener hidrógenos α directamente unidos al carbono vecino, no obstante, estos dos requisitos no son absolutos. Se conocen nitróxidos estables donde el átomo de **N** está enlazado a carbonos sp^2 .⁷ Por otro lado, los nitróxidos

que exhiben un hidrógeno en la posición α al **N** no son estables y sufren desproporción para formar la hidroxilamina correspondiente **I** y una nitrona. El mecanismo de este proceso fue investigado por Ingold y colab.⁸ quienes sugirieron un estado de transición (ET) cíclico de cinco miembros. Sin embargo, se ha reportado que algunos nitróxidos que contienen un átomo de H en la posición α al átomo de **N** son estables e incluso aislables.⁹⁻¹¹

2.2 Síntesis de N-alcoxiaminas

El uso de N-alcoxiaminas en diferentes procesos estuvo inicialmente limitado debido a que los métodos sintéticos resultaban bastante complejos y poco eficientes. Desde hace algunos años, novedosas metodologías se han desarrollado dada su creciente importancia tanto en procesos biológicos como sintéticos.¹² Estos compuestos se han preparado principalmente de acuerdo a las cuatro rutas que se exhiben en la Figura 1.¹³

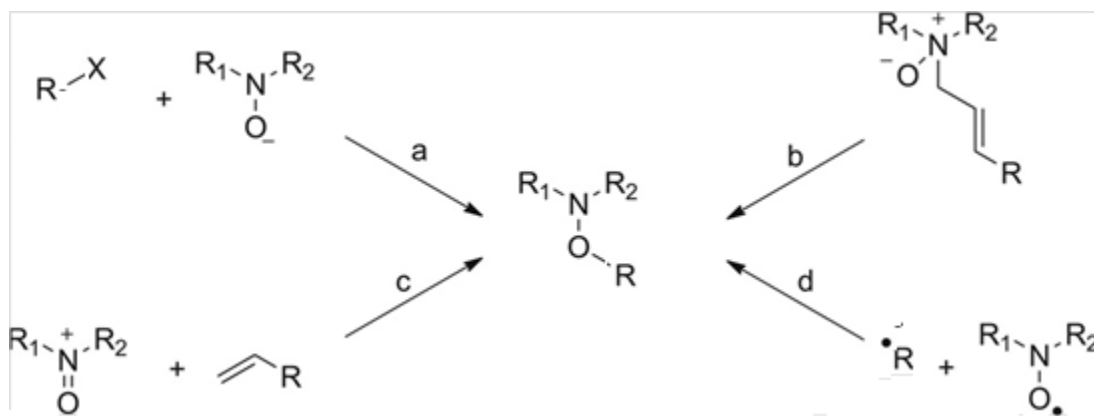


Figura 1. Rutas sintéticas en la preparación de N-alcoxiaminas: (a) sustitución nucleofílica del anión hidroxilaminato sobre el haluro de alquilo correspondiente. (b) reordenamiento Meisenheimer de óxidos alilo o bencilo. (c) reacción de una sal oxoammonio con olefinas y enolatos (d) captura un radical alquilo por un radical aminoxilo (combinación de dos radicales).

La ruta (a) requiere la preparación de la hidroxilamina correspondiente y su derivado aniónico. La estabilidad de ambos compuestos en general no es muy alta, por lo cual este camino ha sido de uso limitado. No obstante, se conocen ejemplos importantes de su implementación para la obtención de varias

alcoxiaminas basadas en los nitroxidos TEMPO,¹⁴ DBNO,¹⁵ TIPNO¹⁰ y DPAIO,⁷ donde en cada caso el nitroxido debía reducirse a la hidroxilamina correspondiente.

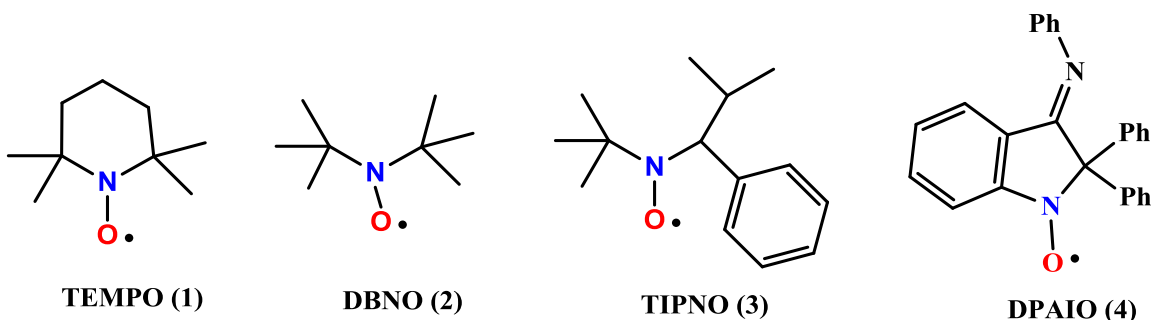
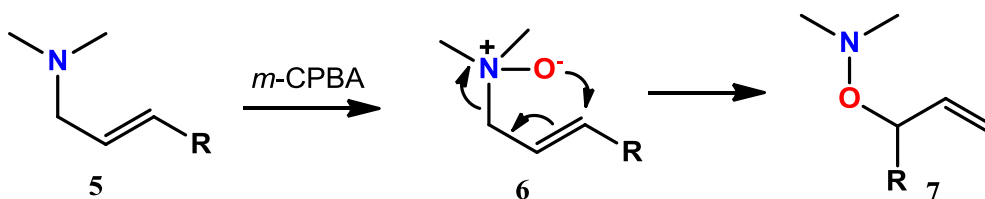


Figura 2. Estructura de los radicales aminoxilo TEMPO, DBNO, TIPNO y DPAIO.

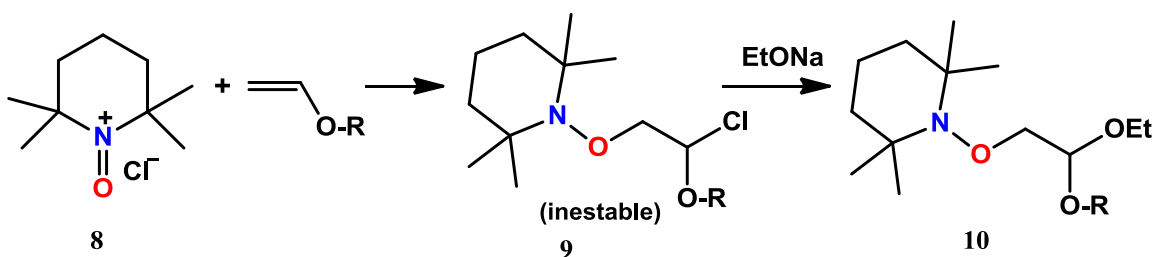
La ruta (b) conocida como reordenamiento de Meisenheimer, está solamente dedicada a la preparación de *N*-alcoxiaminas que exhiban partes alélicas o benc licas. La primera etapa consiste en la oxidación de una amina al lica o bencílica al óxido de la amina correspondiente, seguido por un reordenamiento (Esquema 2) que produce la *N*-alcoxiamina deseada.¹⁶

Esquema 2. Reordenamiento de Meisenheimer.



La ruta (c) incluye la obtención de sales oxoamonio derivadas de nitroxidos estables por oxidación del nitroxido correspondiente. La electrofilicidad de estas sales oxoamonio permitió usarlas en una adición 1,2 sobre olefinas ricas en electrones (e.g.  teres, vinílicos, enaminas).¹⁷ Este método se extendió a compuestos enolizables de tal forma que se usaron los enolatos de acetona o acetofenona con una sal de oxoamonio para obtener *N*-alcoxiaminas en buen rendimiento (Esquema 3).¹¹

Esquema 3. Reacción de una sal oxoamonio con olefinas y enolatos.



Sin embargo, la síntesis más importante de N-alcoxiaminas hasta ahora, está basada en el acoplamiento de radicales centrados en carbono generados *in situ* con los radicales aminoxilo (o nitróxidos, ruta d), Fig.1). Se conocen al menos ocho rutas para generar el radical centrado en carbono que se combinaría con el nitróxido (Figura 3).¹³

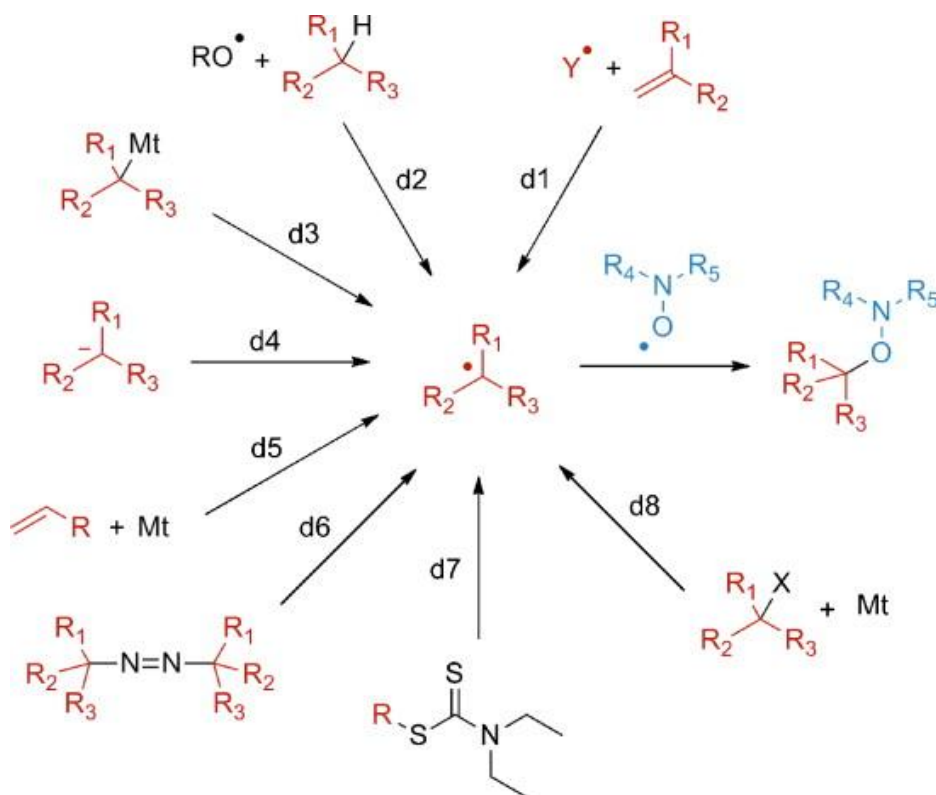
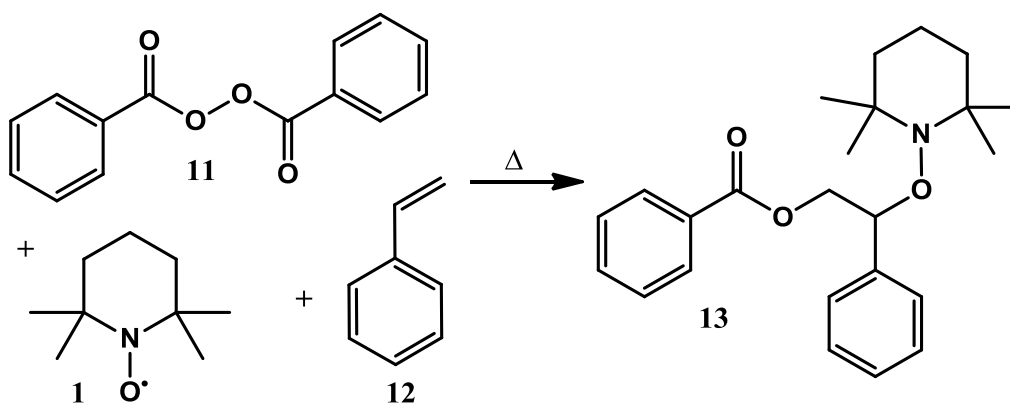


Figura 3. Rutas sintéticas basadas en reacciones vía radicales para la síntesis de N-alcoxiaminas.

La ruta (d1) se constituye como una adición de radicales $Y^\bullet$ a un doble enlace olefínico, en donde se produce un nuevo radical que es capturado *in situ* por el radical aminoxilo para producir la *N*-alcoxiamina. La naturaleza de $Y^\bullet$ puede ser variada con la estructura del precursor de radicales, un ejemplo de este tipo de método para la obtención de *N*-alcoxiaminas es el reportado por Hawker y colab.¹⁸ quienes emplearon peróxido de benzoilo (**11**) como fuente de radicales aciloxi los cuales se adicionaron al doble enlace del estireno (**12**) para producir un radical bencílico que finalmente fue capturado por TEMPO generando la *N*-alcoxiamina funcionalizada **13** (Esquema 4).

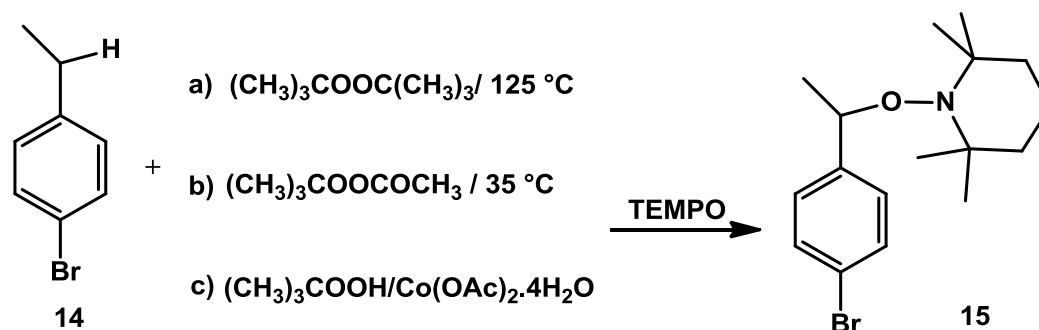
Esquema 4. Adición de radicales aciloxi al estireno en presencia de TEMPO.



La ruta (d2) consiste en la abstracción de un hidrógeno por un radical centrado en oxígeno generando el correspondiente radical alquilo centrado en carbono que se combina con un radical aminoxilo para producir la *N*-alcoxiamina.¹⁹ Ejemplos de aplicación de este tipo de método son la obtención de *N*-alcoxiaminas basadas en TEMPO mediante la abstracción de un átomo de H con peróxido de di-*tert*-butilo (DTBP) de derivados de alquilbenceno. En un caso se trató el *p*-bromo etilbenceno (**14**) con DTBP y TEMPO para producir la *N*-alcoxiamina **15** a 125°C (Esquema 5, método a) para facilitar la descomposición del iniciador, sin embargo se observó la descomposición del producto en algunos de los derivados alquilbenceno ensayados.¹⁴ Como alternativa se empleó peroxioxalato de di-*tert*-butilo con calentamiento suave (35°C), no obstante, se hizo necesario un exceso

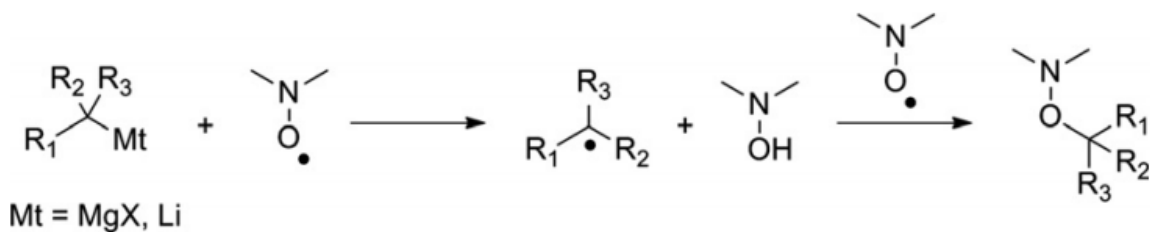
de 8 equivalentes de **14**.²⁰ Además, se ha empleado hidroperóxido de di-*terc*-butilo con un catalizador de sal de cobalto.²¹

Esquema 5. Producción de *N*-alcoxiaminas por abstracción homolítica de un hidrógeno en presencia de TEMPO.



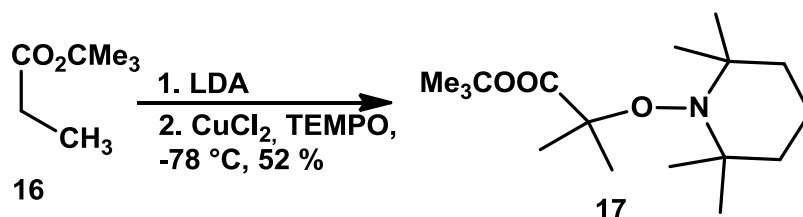
La ruta (d3) consiste en emplear reactivos de Grignard y otros reactivos organometálicos como alquilsamario, alquillitio, alquiltitanio, entre otros, los cuales reaccionan con dos equivalentes del radical aminoxilo para generar la *N*-alcoxiamina correspondiente (Esquema 6).²²

Esquema 6. Generación de *N*-alcoxiaminas a partir de reactivos de Grignard.



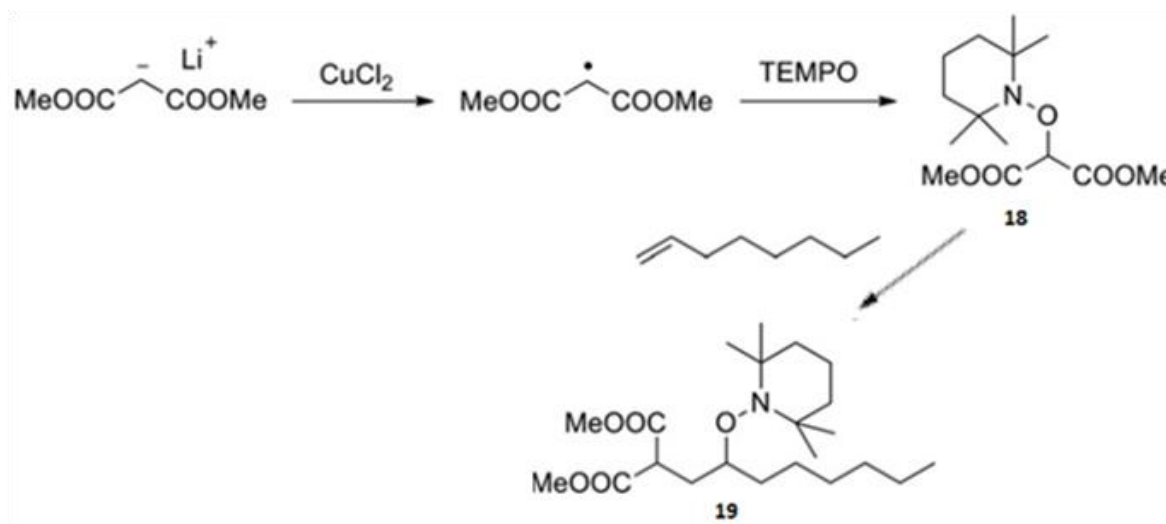
Por otro lado, se tiene que otro método importante para la generación de *N*-alcoxiaminas vía radicales es la oxidación de carbaniones (ruta d4), o enolatos (Esquema 7). Este es uno de los métodos más utilizados para generar radicales centrados en carbono, aunque es limitado por la necesidad de una cetona enolizable y las rigurosas condiciones de reacción para garantizar buenos rendimientos. Braslau y colab.¹² generaron el enolato de **16** con LDA, seguida de una oxidación con cloruro de cobre (II) en presencia de TEMPO, donde finalmente se generó la *N*-alcoxiamina **17** (Esquema 7).

Esquema 7. Oxidación de enolatos para la generación de *N*-alcoxiaminas.



Otro ejemplo de la metodología de alquilación de enolatos es el reportado por Studer y colab.²³ en el cual a partir del malonato de dimetilo se genera el enolato correspondiente con LDA seguido de una oxidación con cloruro de cobre (II) en presencia de TEMPO para generar la *N*-alcoxiamina **18** en buenos rendimientos (Esquema 8). Esta *N*-alcoxiamina se empleó de manera eficiente en una adición 1,2 sobre un doble enlace no activado, dada la alta velocidad relativa de adición del radical malonato.²³

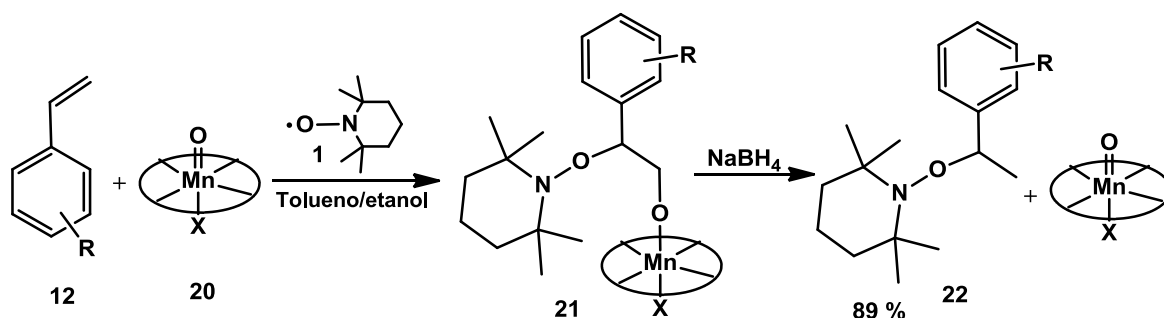
Esquema 8. Ejemplo de oxidación del enolato del malonato de dimetilo.



Dentro de las metodologías usadas en la síntesis de *N*-alcoxiaminas se encuentra la reacción de complejos metálicos con alquenos (ruta d5). Una de estas metodologías utiliza el catalizador de Jacobsen (comercial), un complejo de Mn(III) **20**. Debido al costo de este catalizador, se han realizado algunas modificaciones a la ruta, hasta sustituir el catalizador por $\text{Mn}(\text{AcO})_3$.²⁴ El mecanismo se describe como un ataque de los electrones π del estireno (**12**) sobre el centro oxo-manganeso generando un radical bencílico intermedio, que es posteriormente

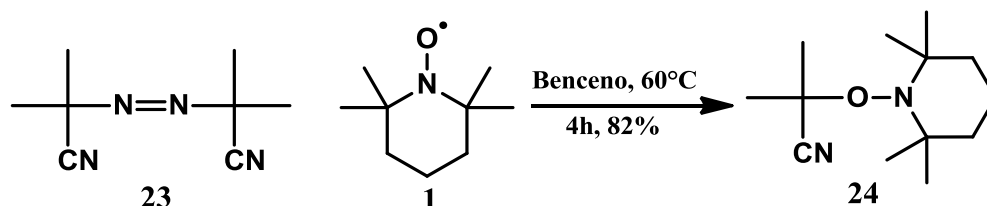
atrapado por el nitróxido TEMPO (**1**) originando la *N*-alcoxiamina **21**, la cual se trata con el agente reductor NaBH₄ para remover el complejo de Mn (Esquema 9).²⁵

Esquema 9. Reacción entre derivados del estireno y el catalizador de Jacobsen en presencia de TEMPO para la obtención de *N*-alcoxiaminas.



La ruta (d6) consiste en la generación de *N*-alcoxiaminas mediante la descomposición de compuestos azo por calentamiento o radiación UV, la cual produce un radical que es capturado por el correspondiente nitróxido generando la *N*-alcoxiamina. Un ejemplo de este proceso es la generación de la *N*-alcoxiamina **24**, a partir de AIBN (**23**) y TEMPO (**1**) calentando a 60°C por 4 horas en benceno (Esquema 10). Este procedimiento se encuentra limitado a compuestos azo comerciales y además la *N*-alcoxiamina formada debe ser estable a la temperatura de descomposición del compuesto azo.²⁶

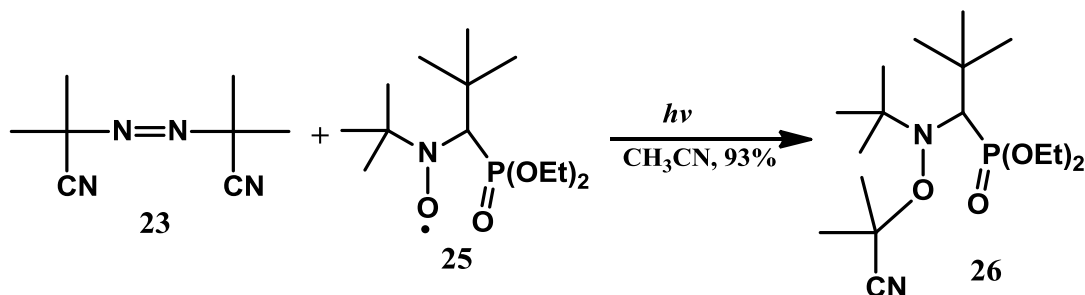
Esquema 10. Descomposición térmica de AIBN en presencia de TEMPO.



Recientemente, Guillaneuf y colab.²⁷ obtuvieron *N*-alcoxiaminas por descomposición fotoquímica por radiación UV de compuestos azo, empleando el radical aminoxilo SG1(**25**) en donde se tienen menores limitaciones, ya que las *N*-alcoxiaminas formadas no se descomponen fácilmente por la radiación UV lo que

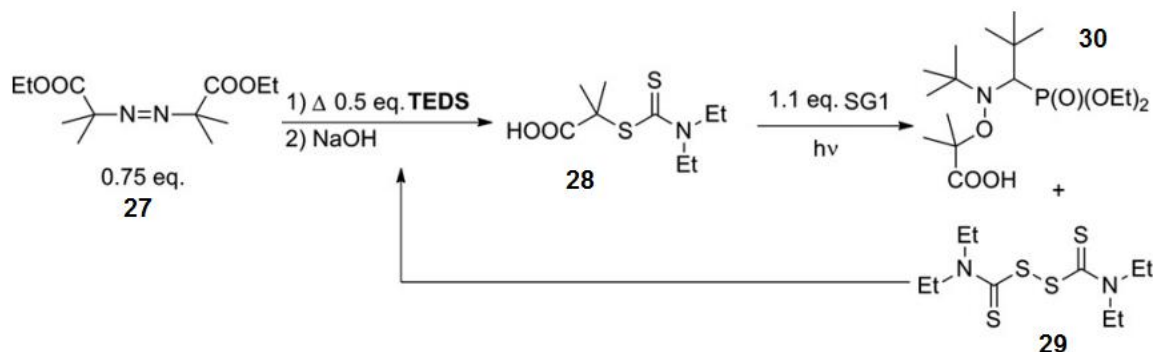
garantiza una mayor versatilidad en la obtención de *N*-alcoxiaminas del tipo **26** (Esquema 11).

Esquema 11. Obtención de *N*-alcoxiaminas por descomposición fotoquímica de compuestos azo.



Otro método novedoso consiste en la fotodescomposición de ditiocarbamatos de alquilo (ruta d7), la cual es similar a la que ocurre con los compuestos azo, generando radicales ditiocarbamilo y radicales alquilo.²⁸ Un ejemplo de esta metodología es la reacción entre DEAB (**27**) y TEDS (**29**) en medio básico, para generar el intermedio **28** que por radiación UV se rompe de manera homolítica para generar un radical que es capturado por el nitróxido SG1 para generar la *N*-alcoxiamina **30** y regenerar el alquilo ditiocarbamato **29** (Esquema 12).²⁷

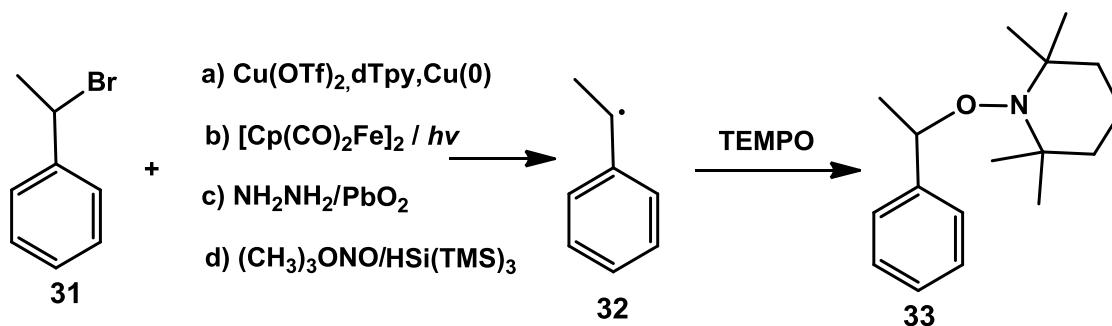
Esquema 12. Obtención de *N*-alcoxiaminas por fotodescomposición de ditiocarbamatos.



Finalmente, la ruta d8 consiste en la reacción de un halogenuro de alquilo en presencia de complejos metálicos para generar el radical correspondiente. Esta metodología es una aplicación del método general de transferencia de átomos por adición de radicales (ATRA) y su utilización para la generación de *N*-alcoxiaminas

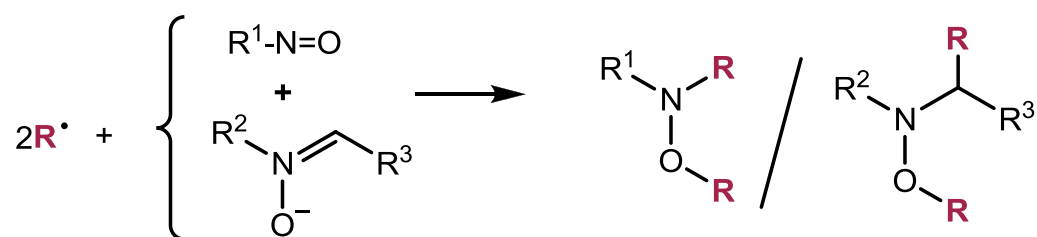
se ha popularizado recientemente.²⁹ En el Esquema 13 se resumen cuatro tipos de condiciones experimentales, para generar el radical α -fenilmetilo (**32**) obtenido en todos los casos a partir de α -bromo fenilmetano (**31**).^{12, 30, 31}

Esquema 13. Metodologías para la generación del radical α -fenilmetilo aplicando el método general ATRA.



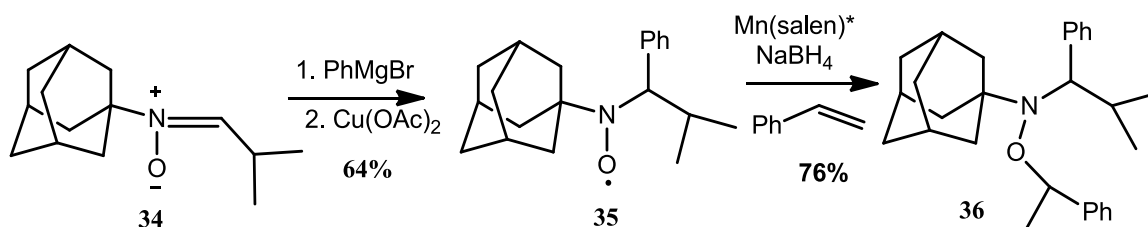
Por otro lado, otra estrategia sintética es generar los radicales alquilo en presencia de compuestos nitroso o nitronas, preparando *in situ* el radical aminoxilo el cual se combina con el radical alquilo (Esquema 14). Las revisiones de Grubbs³² y Nesvadba³³ son muy ilustrativas describiendo un buen número de tales metodologías.

Esquema 14. Reacción de radicales alquilo con nitronas o compuestos nitroso.



El método para la obtención de *N*-alcoxiaminas a través de la adición directa de radicales a una nitrona se ilustra con un ejemplo descrito por Braslau y colab.¹⁰ donde el nitróxido **35** formado después de la adición del reactivo de Grignard a la nitrona **34** y posterior oxidación con cloruro cúprico se trató con un complejo de Mn-salen en presencia de estireno y borohidruro de sodio para producir la *N*-alcoxiamina **36** (Esquema 15).

Esquema 15. Ejemplo de adición directa de radicales a una nitrona.



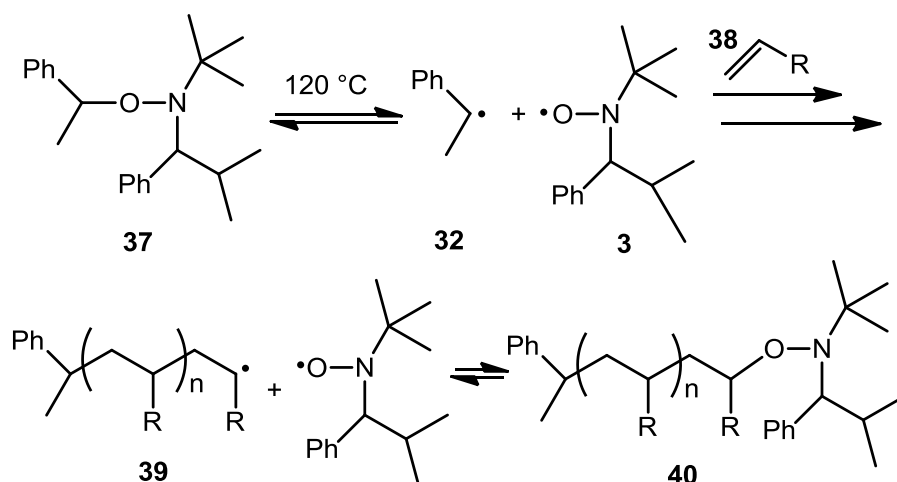
* ligando salen (producto de condens. saliciladehído y etilendiamina)

Una vez revisadas las diferentes estrategias sintéticas para la obtención de las *N*-alcoxiaminas (Fig. 1 y 3) es importante resaltar que éstas requieren contar con los nitróxidos o radicales aminoxilo estables los que a su vez pueden obtenerse a través de unas seis rutas generales¹³ que no se discutieron aquí.

2.3 Aplicaciones de las *N*-alcoxiaminas

Una de las aplicaciones más importantes de las *N*-alcoxiaminas que ha hecho renacer el interés en su química, es su papel como iniciadores en procesos controlados de polimerización *vía* radicales, mediada por nitróxidos (NMRP). Lo anterior se logra por la ruptura oportuna del enlace oxígeno-carbono de la función aminoxilo (-N-O-C-) de una *N*-alcoxiamina en cuestión, generando radicales aminoxilo estables **3** y radicales transitorios centrados en carbono **32** los cuales se involucran en el proceso de polimerización (Esquema 16).

Esquema 16. Polimerización mediada por nitróxidos.



Estos últimos, al adicionarse a moléculas de monómeros producirán nuevos radicales que pueden combinarse reversiblemente con alguno de los radicales aminoxilo presentes en el medio de reacción, generando nuevas *N*-alcoxiaminas. El resultado de la repetición de estas etapas elementales es la formación de cadenas de polímero que contienen un grupo R de la alcoxiamina inicial y un grupo aminoxilo al final. En la medida que el equilibrio se desplaza hacia las *N*-alcoxiaminas, la concentración de los radicales alquílicos transitorios se mantiene baja durante la polimerización evitando reacciones colaterales indeseables de la polimerización convencional. De esta forma se tiene que al estar presentes los radicales aminoxilo en el proceso de polimerización es posible obtener polímeros de mejor calidad, debido al fenómeno conocido como el efecto del radical persistente (“persistent radical effect” o PRE).³ Existen innumerables ejemplos en la literatura de diferentes grupos de investigación relacionados con la búsqueda de mejores iniciadores tipo alcoxiaminas para procesos NMRP.^{13, 34, 35}

Por otro lado, en la medida en que las *N*-alcoxiaminas puedan generar radicales aminoxilo o nitróxidos estables, se pueden derivar grandes aplicaciones con los nitróxidos, donde varios de los ya conocidos y evaluados se han venido explotando y aprovechando a lo largo de varias décadas. En particular existe gran actividad relacionada con las aplicaciones de los nitróxidos en biología y medicina.

Una de las aplicaciones más importantes de los radicales aminoxilo es que gracias a sus propiedades fisicoquímicas éstos compuestos presentan un comportamiento adecuado para pruebas paramagnéticas o marcadores de espín, siendo estas fácilmente detectables por su sensibilidad a la espectroscopia EPR. El éxito de la técnica radica en que sin estar covalentemente enlazado con la molécula bajo estudio, hay un nitróxido que resulta muy sensible a la técnica de espectroscopia EPR, permitiendo una gran variedad de estudios tanto bioquímicos como técnicos. Por otro lado, se ha venido estudiando su uso como agentes de contraste en resonancia magnética de imagen (MRI) y en la marcación de espín del DNA o

RNA para ganar entendimiento en la estructura y movilidad de estos biopolímeros.⁵

El uso de nitróxidos con hemoglobina, para mitigar los efectos tóxicos relacionados con oxígeno en un organismo vivo, es una de las nuevas utilidades de este tipo de compuestos. Esta metodología consiste en utilizar soluciones de hemoglobina libres de células fisiológicamente compatibles con nitróxidos que actúan como sustitutos de los glóbulos rojos, con el fin de prevenir el estrés oxidativo causado por radicales libres. Adicionalmente, se ha demostrado que algunos nitróxidos pueden remplazar la acción enzimática de la superóxido dismutasa, capturando el oxígeno singlete y regenerándose como en un ciclo catalítico.³⁶

Otros estudios han revelado la capacidad antioxidante de muchos nitróxidos cíclicos gracias a su estabilidad y habilidad para interactuar con otros radicales libres. En los últimos 20-25 años, se han descubierto muchas interacciones bioquímicas interesantes las cuales pueden aprovecharse para aplicaciones terapéuticas. Entre los efectos biológicamente relevantes de los nitróxidos se incluye su capacidad para degradar el superóxido y el peróxido, y el hecho de que pueden someterse a recombinación radical-radical para el tratamiento de tumores cancerígenos. Adicionalmente, los nitróxidos cumplen con el rol de inhibidores de la peroxidación de lípidos, proceso causante de daños celulares y promovido por radicales libres interviniendo tanto en la reacción de iniciación como de propagación.³⁷

Por otro lado, los estudios celulares han mostrado la actividad de los nitróxidos *in vitro*, mediante la modificación de los cuadros de estrés oxidativo y la capacidad de alterar el estado redox de los tejidos. A su vez, los nitróxidos han revelado que pueden interactuar y alterar muchos procesos metabólicos. Estas interacciones pueden explotarse para uso terapéutico y de investigación, incluyendo la protección contra la radiación ionizante, como sondas, en la formación de

imágenes de resonancia magnética funcional, prevención y tratamiento del cáncer, como también el control de la hipertensión, el peso y la protección al daño resultante de la lesión por isquemia.³⁷ Recientemente se ha demostrado con ensayos *in vivo*, que los nitróxidos son efectivos en el control de inflamaciones por infiltración de neutrófilos mostrando una actividad antioxidante muy favorable en las mitocondrias de las células.³⁸ Adicionalmente, con estudios cinéticos y celulares se ha probado que TEMPO resulta muy eficiente en el control de fragmentos radicalarios en proteínas como Tyr-O[•] y Trp-N[•], que son producto de la oxidación de proteínas y son causantes de múltiples patologías humanas.³⁹

2.4 Ciclaciones en cascada vía radicales: radicales vinílicos y radicales centrados en nitrógeno.

Las reacciones en secuencia, también conocidas como reacciones en “cascada”, en “tándem” o “domino”, a través de la incorporación de varias transformaciones distintas en una sola secuencia son una de las más poderosas herramientas de síntesis en la química orgánica moderna. En comparación con las tradicionales metodologías sintéticas por etapas, las reacciones en secuencia son más económicas y poseen ventajas significativas. En general, con materiales de partida económicos, relativamente simples y fácilmente disponibles se pueden construir moléculas específicas más sofisticadas, además que la combinación de varias transformaciones distintas en una sola secuencia, aumenta rápidamente y en gran medida la complejidad de los compuestos resultantes.⁴⁰ A lo anterior se suma, la simplificación en la purificación de productos intermedios, por lo que se disminuye el costo y el esfuerzo sintético. Indudablemente, esta metodología es altamente económica y ambientalmente benigna en la práctica⁴¹ promoviendo drásticamente el desarrollo de síntesis elegantes que satisfacen las demandas para el desarrollo continuo de la química verde.⁴²

En particular, las reacciones en cascada vía radicales se caracterizan por que proceden en dos o más etapas consecutivas, bajo la implicación de reacciones

inter e intramoleculares. Las reacciones en cascada *vía* radicales son sintéticamente muy atractivas, ya que permiten la obtención de esqueletos moleculares muy complejos y a menudo policíclicos en sólo unos pasos de síntesis. Las condiciones generalmente suaves de las reacciones de radicales resultan compatibles con muchos grupos funcionales de manera que las estrategias de protección que consumen mucho tiempo pueden ser minimizadas.⁴³ Además, debido al excelente control estereoquímico en varias reacciones por radicales,⁴⁴ numerosos procesos en cascada altamente estereoselectivos, se han utilizado con éxito para la síntesis de productos naturales.⁴⁵

2.4.1 Radicales vinílicos en reacciones secuenciales

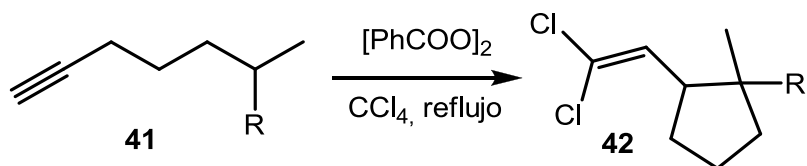
Las reacciones en cascada *vía* radicales que inician por adición intermolecular en sistemas π se han explorado principalmente con grupos C=C, C=N y C=O, como dobles enlaces aceptores.⁴⁶ No obstante, la adición intermolecular de radicales a triples enlaces C $\equiv$ C y C $\equiv$ N no ha sido comúnmente utilizada para el desencadenamiento de procesos en cascada, lo cual resulta sorprendente, dado que la funcionalidad alquino ha sido ampliamente utilizada como aceptor de radicales en ciclaciones intramoleculares.⁴⁷

El valor sintético de las adiciones de radicales a alquinos a través de reacciones inter o intramoleculares se debe a que los radicales vinilo formados son altamente reactivos, y pueden ser capturados por ciclación rápida o adición en otros sistemas π .⁴⁸ Además, los radicales vinilo reaccionan fácilmente a través de la abstracción de hidrógeno, generando transposiciones 1,5 de hidrógeno, además, el resto olefínico que queda del radical vinilo puede actuar en otra etapa de la cascada lo que se denomina “estrategia de ida y vuelta”, donde se produce la última ciclación radicalaria en el mismo átomo de carbono donde se genera el radical inicial. De tal forma, se puede decir que los procesos en tándem que involucran radicales vinilo resultan extremadamente atractivos sintéticamente. En la literatura se han reportado múltiples ejemplos de reacciones en secuencia que

involucran adición intermolecular de radicales a triples enlaces con la generación de radicales vinilo. Principalmente, se han descrito ejemplos de adiciones de radicales de los grupos IV A, V A y VI A de la tabla periódica para reacciones de adición intermolecular.⁴³

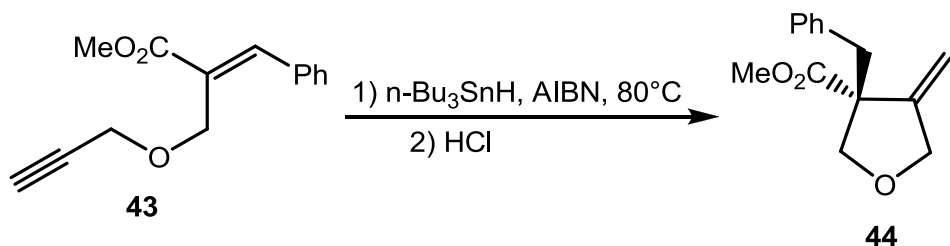
Uno de los ejemplos más antiguos en los que participan triples enlaces con formación de radicales vinilo es el reportado por Heiba y col.⁴⁹ donde ocurre una reacción en cascada *vía* radicales la cual inicia por adición intermolecular del radical centrado en carbono $\text{CCl}_3\cdot$ al triple enlace de derivados del 1-heptino (**41**), para generar un radical vinilo que a su vez realiza una trasposición 1,5 de hidrógeno seguida de una ciclación 5-*exo* y la eliminación de un $\text{Cl}\cdot$, para generar derivados del 1,1-diclorovinilciclopentano (**42**) (Esquema 17).

Esquema 17. Adición intermolecular de radicales $\text{CCl}_3\cdot$ a derivados del 1-heptino.



Un ejemplo más reciente de ciclaciones *vía* radicales con triples enlaces como aceptores es el reportado por Kim y colab.⁵⁰ donde ocurre inicialmente una adición al triple enlace de los radicales estanilo generando el correspondiente radical vinilo que es capturado sobre un doble enlace mediante una ciclación 5-*exo* con formación de un radical bencílico que se reduce por acción del TBTH, finalmente se realiza la remoción del estaño con ácido clorhídrico, para generar el compuesto **44** derivado del tetrahidrofurano (Esquema 18).

Esquema 18. Ejemplo de tandem con participación de radicales estanilo y vinilo.

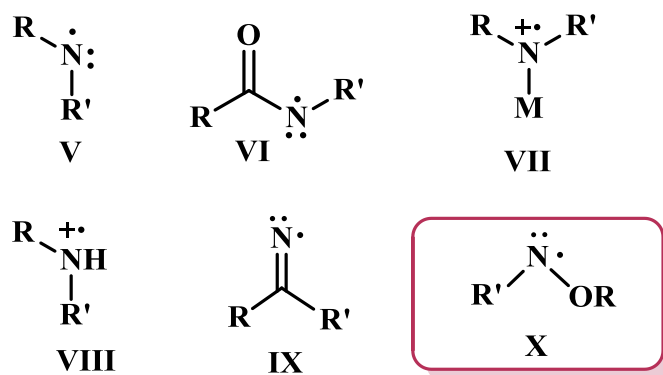


Cabe resaltar que dada la importancia de los radicales vinilo en las reacciones en cascada estos han sido utilizados ampliamente en la síntesis orgánica para la síntesis de muchos compuestos de alta complejidad estructural como lo reporta Wille en su revisión,⁴³ además también se reporta la síntesis total de gran cantidad de productos naturales que involucran reacciones de adición a triples enlaces con formación de radicales vinilo que desencadenan reacciones en cascada.⁵¹

2.4.2 Radicales centrados en nitrógeno y éteres de oxima como aceptores de radicales en reacciones en cascada vía radicales

La ciclación de radicales centrados en nitrógeno es, sin duda, la reacción más estudiada para la formación de nuevos enlaces C-N en este campo. Esta popularidad se deriva de la valencia del nitrógeno, que permite múltiples sustituyentes y por lo tanto la modulación del radical con relativa facilidad, por lo que es importante realizar una revisión acerca de los radicales centrados en nitrógeno conocidos y en particular los que se derivan de la adición de radicales a éteres de oxima. En uno de sus trabajos, Newcomb y Esker,⁵² reconocieron en esencia cinco clases de radicales centrados en nitrógeno (Esquema 19), entre los cuales se encuentran los radicales aminilo neutros **V** que son de naturaleza nucleofílica, los radicales amidilo **VI**, radicales aminilo **VII** acomplejados con metales y amino catiónicos **VIII** que son electrofílicos, dependiendo del modelo de sustitución y agente acomplejante. También los radicales iminilo **IX** que se han reconocido como nucleofílicos del amplio trabajo sintético de Zard y colab.⁵³ Por ultimo se encuentran los radicales alquiloaminilo **X** neutros, estudiados ampliamente en nuestro grupo de investigación SIMERQO.

Esquema 19. Tipos de radicales centrados en nitrógeno.



En este punto, cabe notar que un radical alquinoxiaminilo se genera por adición de radicales inter o intramolecularmente en el grupo imino de un éter de oxima, no obstante las adiciones intramoleculares de radicales alquilo en éteres de oxima mostraron ser muy favorables, ya que las constantes de ciclación son verdaderamente altas. En particular, las constantes de velocidad para ciclaciones 5-*exo* y 6-*exo* de radicales alquilo sobre éteres de oxima (Figura 4), fueron determinadas mediante estudios cinéticos y corroboradas por estudios de competencia, los resultados mostraron que estos procesos son irreversibles y alrededor de tres órdenes de magnitud más rápidos que las ciclaciones análogas sobre alquenos.⁵⁴

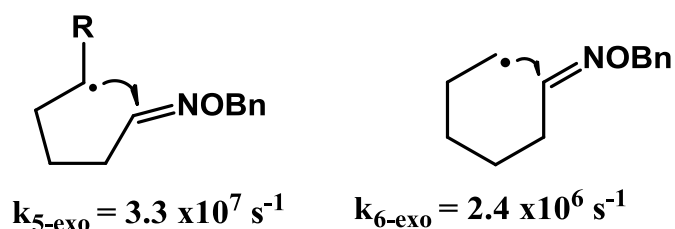
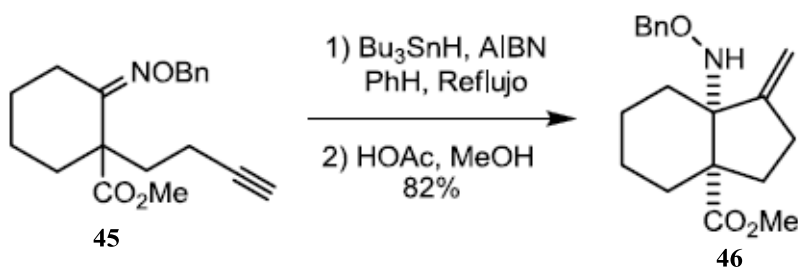


Figura 4. Constantes de velocidad para la ciclación de radicales alquilo sobre la función éter de oxima.

De esta forma, dada la viabilidad de los éteres de oxima en ciclaciones *vía* radicales, se hace importante su utilización como aceptores de radicales en reacciones en cascada, donde se formarían radicales alquinoxiaminilo. En este campo, en el trabajo realizado por Enholm, Burroff y Jaramillo⁵⁵ se generaron

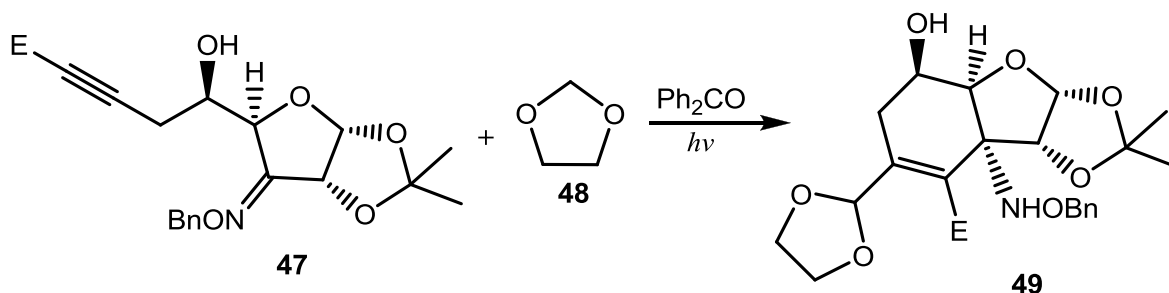
radicales alquinoxiaminilo mediante la adición de un radical estanilo sobre el triple enlace terminal del éter de oxima **45** (y otros similares), formando un radical vinilo, que fue capturado sobre la función imino de **45**. El radical alquinoxiaminilo presuntamente formado, adicionó intramolecularmente sobre el doble enlace activado produciendo el compuesto bicíclico **46** (Esquema 20). Friestad ⁵⁶ en su revisión acerca de la adición de radicales centrados en carbono sobre iminas y compuestos relacionados consideró pionero el trabajo mencionado.

Esquema 20. Condiciones de reacción para la captura de un radical vinilo en un éter de oxima.



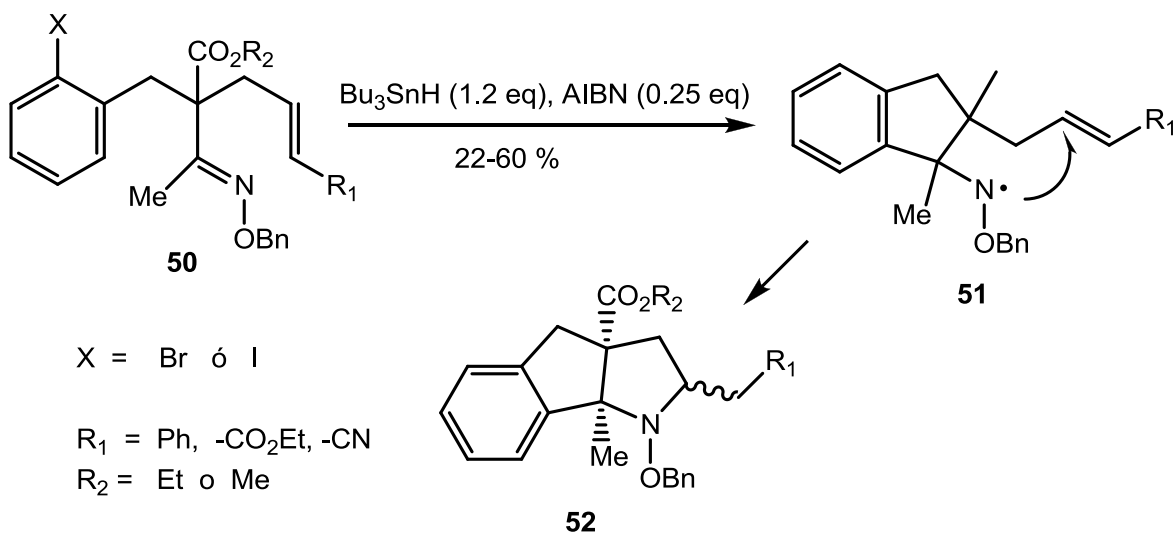
Otro ejemplo más reciente es el reportado por Alonso y colab.⁵⁷ en donde se produce una adición altamente regioselectiva de un radical α -alcoxilo a un triple enlace bis-sustituido. Es así, que los radicales 1,3-dioxolan-2-ilo generados por la abstracción de un hidrógeno del oxolano **48** por luz UV, se adicionan en la posición β del triple enlace del precursor **47** para generar un radical vinilo. Este radical a su vez, se adiciona a la función éter de oxima por medio de una ciclación 6-exo, donde se produce un radical alquinoxiaminilo que finalmente es reducido por el dioxolano presente en la reacción, para generar el compuesto policíclico **49** (Esquema 21).

Esquema 21. Reacción en cascada con participación de radicales vinilo capturados por una función éter de oxima.



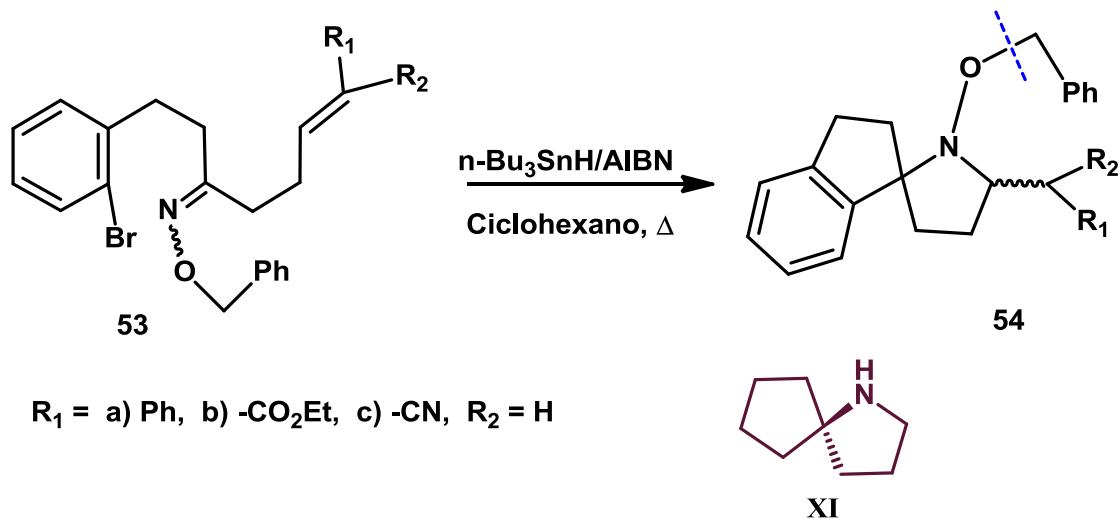
Cabe resaltar que, en los ejemplos reportados en la literatura que involucran radicales alquinoxiaminilo éstos siempre se reducían. No obstante, respecto a la captura de radicales alquinoxiaminilo no se tenía antecedente alguno, sino hasta el trabajo realizado por Jaramillo, Loaiza y colab.⁵⁸ quienes generaron y capturaron intramolecularmente radicales alquinoxiaminilo por primera vez, en un proceso secuencial que involucró dos ciclaciones 5-exo en los éteres de oxima **50**, y en la segunda ciclación los radicales alquinoxiaminilo **51** neutros, se capturaron sobre un doble enlace activado con grupos electroattractores o fenilo, formando los sistemas tricíclicos **52** (Esquema 22). Este reporte fue comentado en una recapitulación de Rowlands⁵⁹ acerca de contribuciones originales recientes a la química de radicales.

Esquema 22. Captura de radicales alquinoxiaminilo en un doble enlace.



Más adelante, en otros trabajos relacionados se estableció una novedosa metodología para la síntesis de interesantes sistemas heteroespirocíclicos con nitrógeno **54** (Esquema 23), pero esta vez conteniendo el esqueleto azaespiro [4.4]nonano (**XI**) de gran relevancia biológica.⁶⁰ Para lo cual se han preparado los éteres de oxima **53**, también derivados de acetoacetato de metilo pero con un diseño diferente para la biciclación en secuencia por radicales, que ha conducido a la formación de los novedosos sistemas heteroespirocíclicos **54** donde los dos anillos de cinco miembros en lugar de estar fusionados como en los sistemas **52**, resultan conectados a través de un solo carbono (Esquema 23).⁶¹ Se alcanzaron rendimientos entre 32 a 66% de los espiranos **54a** a **54c** (dos pares de diastereómeros). Del producto **54c** se separó el par diastereomérico *trans* cuyos cristales permitieron su análisis por Rayos X.⁶²

Esquema 23. Producción de *N*-alcoxiaminas del tipo espirano por captura del radical alquiloaminilo en un anillo aromático.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos años el grupo de investigación en Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica (SIMERQO) ha enfocado sus esfuerzos hacia la síntesis de nuevos compuestos poliheterocíclicos que contienen nitrógeno exhibiendo ciertas características estructurales, mediante procedimientos en secuencia *vía* radicales, y en particular con la participación de radicales centrados en nitrógeno.

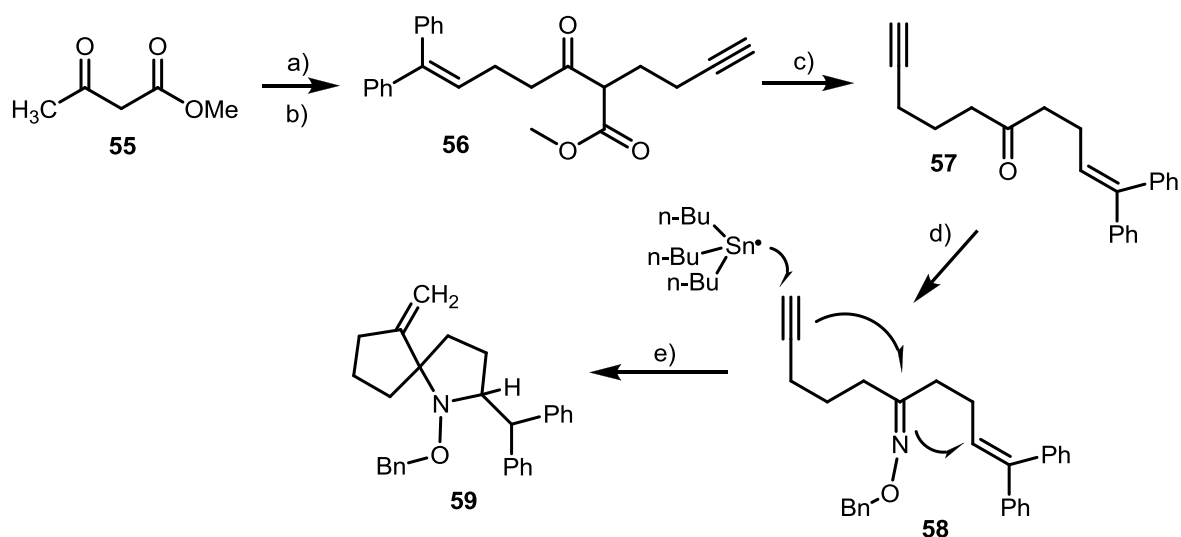
Considerando los trabajos de investigación desarrollados en nuestro grupo en la construcción de sistemas heteropolicíclicos por el método de biclacion en secuencia con la intervención de radicales alquiloaminilo, es pertinente mencionar que los sistemas moleculares generados de tales procesos son verdaderas alcoxiaminas porque exhiben la función R_2N-O-R' .

Dada la relevancia de dichos compuestos en diversas aplicaciones como se ha descrito en el marco teórico y/o antecedentes nos interesamos en el diseño de precursores convenientes que permitan una biclacion en secuencia que conlleve a la formación de sistemas poli-heterocíclicos de la clase *N*-alcoxiaminas. Particularmente, se direccionó nuestro enfoque sintético a la clase de *N*-alcoxiaminas donde el rompimiento homolítico térmico del enlace oxígeno-carbono pueda liberar fácilmente un radical estable y persistente (de la clase aminoxilo o nitroxilo = $R_2N-O\cdot$) y un radical transitorio centrado en carbono estabilizado.

Resulta entonces atractivo extender la metodología desarrollada y publicada por nuestro grupo de investigación, como se mencionó en la Sec. 2.4.2 (Esquema 22), del trabajo llevado a cabo por Jaramillo-Gómez, Loaiza y colab.⁵⁸ y en los otros trabajos realizados^{61, 62} en el grupo (Esquema 23).

De esta forma, se propone en este Proyecto de Grado sintetizar una *N*-alcoxiamina novedosa donde el éter de oxima precursor **58**, incluyendo un apéndice alquinilo y otro alquenilo de modo que pueda darse la ciclación en cascada conducente al sistema espirano con el esqueleto azaespiro **XI**. La inclusión del triple enlace aprovecha la capacidad de este como aceptor de radicales para desencadenar reacciones en secuencia y un doble enlace activado con dos grupos fenilo (para contar con un cierre rápido al final), en donde se capturaría el radical alquinoxiaminilo generando el sistema espirocíclico **59**. La síntesis de los precursores se realiza a partir de acetoacetato de metilo (**55**), empleando la ruta sintética del Esquema 24.

Esquema 24. Ruta sintética propuesta.



Cond. exp.: (a) 3-bromo-1,1-difenilpropeno, NaH 0°C, *n*-BuLi, -35°C/ THF; (b) 4-yodo-1-butino, NaH/THF, reflujo; (c) LiCl, DMF/MW; (d) HCl.H₂N-OR/ Piridina/ MeOH; (e) *n*-Bu₃SnH/AIBN/Ciclohexano, 80°C.

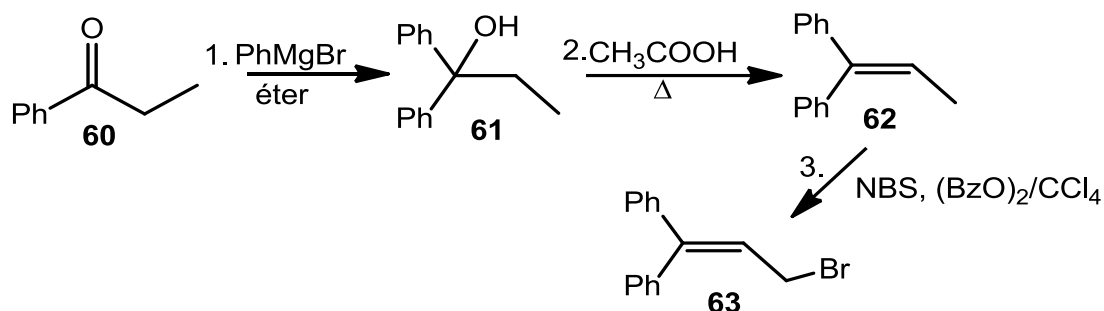
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se describen los resultados de las diferentes etapas sintéticas bajo las condiciones de reacción adecuadas, para la obtención de los intermedios requeridos en la ruta sintética que condujo al éter de óxima **58** (Esquema 24), así como de la ciclación en cascada *vía* radicales. También se discuten los problemas o aciertos de cada reacción involucrada en la ruta sintética, y los cambios durante su aplicación. Adicionalmente, se incluye la caracterización espectroscópica de los intermedios sintetizados con la interpretación de los experimentos de RMN.

4.1 Síntesis de 3-bromo-1,1-difenilpropeno (**63**)

La síntesis de éste agente alquilante se llevó a cabo mediante tres etapas a partir de propiofenona según la metodología experimental propuesta por Yosuke y colab.⁶³ En la primera etapa se realizó una reacción de Grignard entre la propiofenona (**60**), y el reactivo de Grignard del bromobenceno que se genera *in situ* con magnesio en éter seco, en relación 1:1 para generar el 1,1-difenilpropan-1-ol (**61**) con un rendimiento del 51%. Posteriormente, en la segunda etapa fue realizada la deshidratación del alcohol **61** con ácido acético en exceso (8.9 eq) por calentamiento a reflujo por dos horas, dando lugar a la formación del 1,1-difenilpropeno (**62**) con 99% de rendimiento. Finalmente, se realizó una clásica reacción de halogenación *vía* radicales con NBS en CCl₄ utilizando benzoilperóxido como iniciador y calentamiento por 24 horas, para dar lugar a la formación del agente alquilante **63** con un rendimiento del 95%.

Esquema 25. Síntesis de 3-bromo-1,1-difenilpropeno.



El compuesto **63** obtenido no se purificó mediante cromatografía de columna, ya que resultó ser relativamente inestable y presentó descomposición. Además, en el espectro de RMN ¹H (Figura 5) se evidenció una pureza del producto relativamente alta. De esta forma se utilizó sin purificación en la reacción de alquilación del acetoacetato de metilo por el método del dianión. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C (Figuras 5 y 6), muestran las señales características del compuesto como el triplete del protón vinílico a δ 6.26 ppm y el metileno desplazado a campo bajo por la presencia del bromo a δ 3.97 ppm, además de una región aromática característica, no obstante, se observa la presencia de algunas señales adicionales producto de la posible descomposición del compuesto que resultó relativamente inestable. En el espectro de RMN ¹³C y DEPT 135, la señal clave para la identificación del compuesto sintetizado es la señal del grupo –CH₂Br que aparece con fase invertida en el DEPT 135 a δ 31.19 ppm, así como el C-2 a δ 123.80 ppm y los carbonos aromáticos, que aparecen en la región característica, con los carbonos cuaternarios desplazados a campo más bajo.

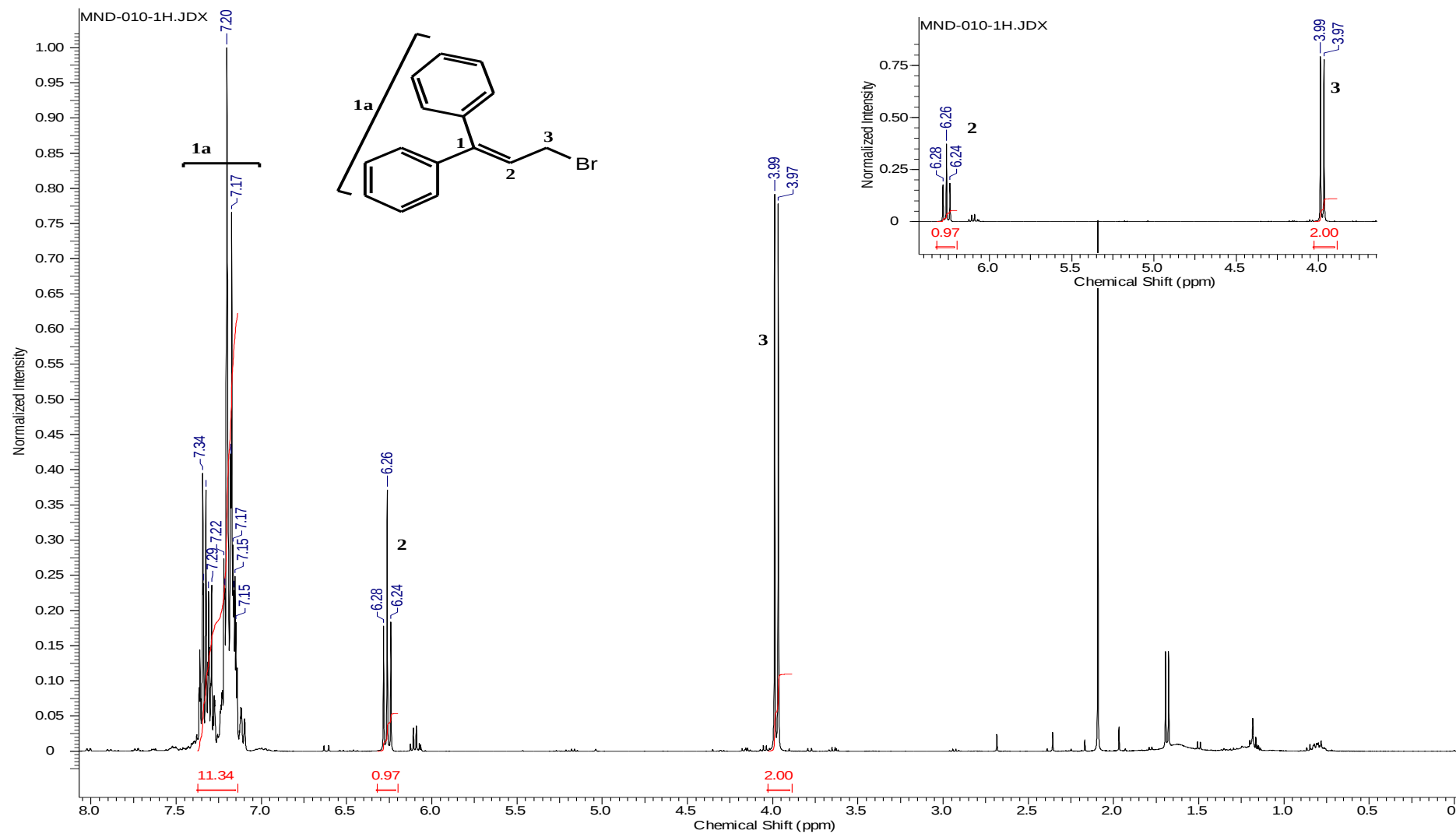


Figura 5. Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de 3-bromo-1,1-difenilpropeno (**63**).

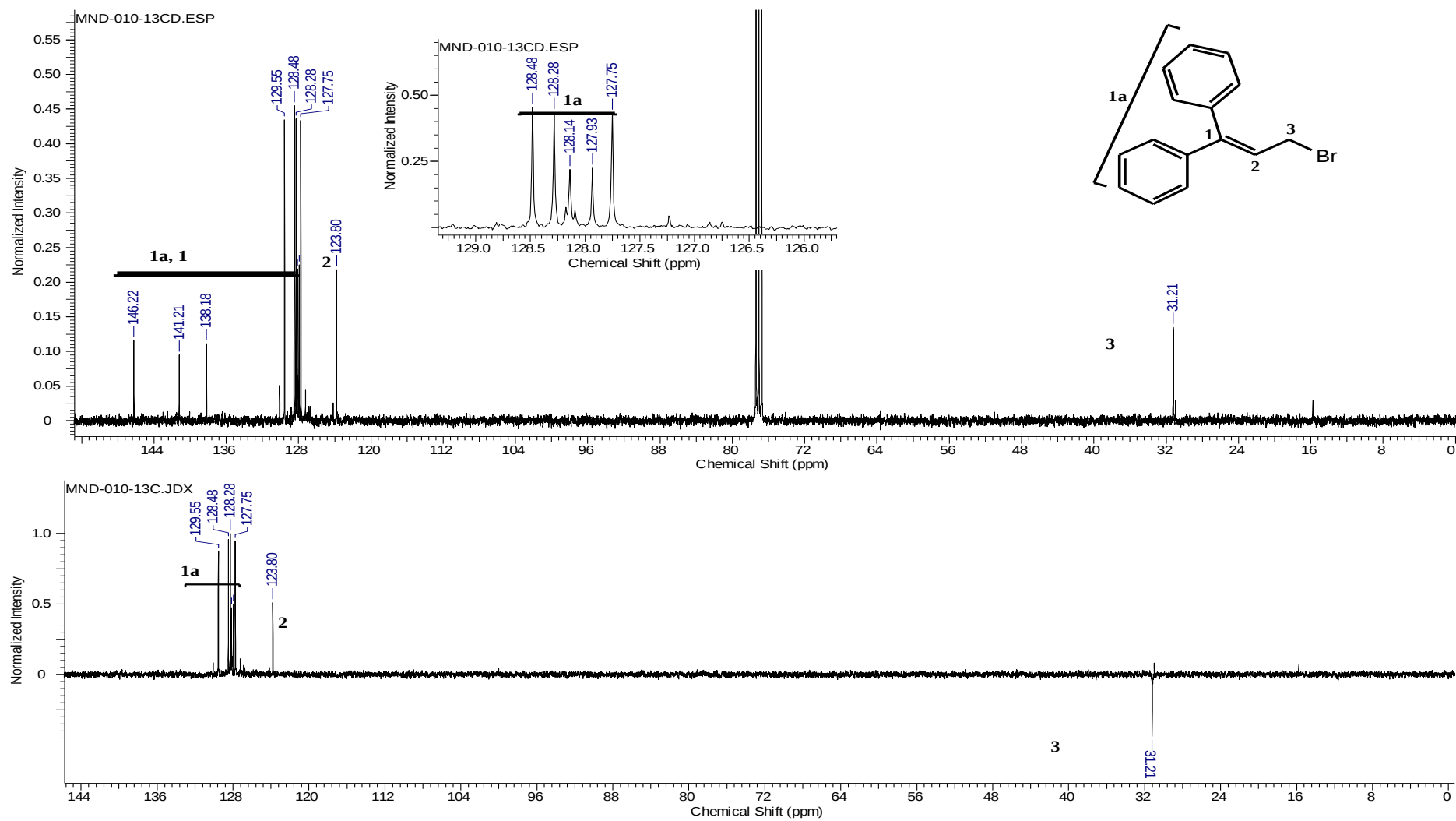
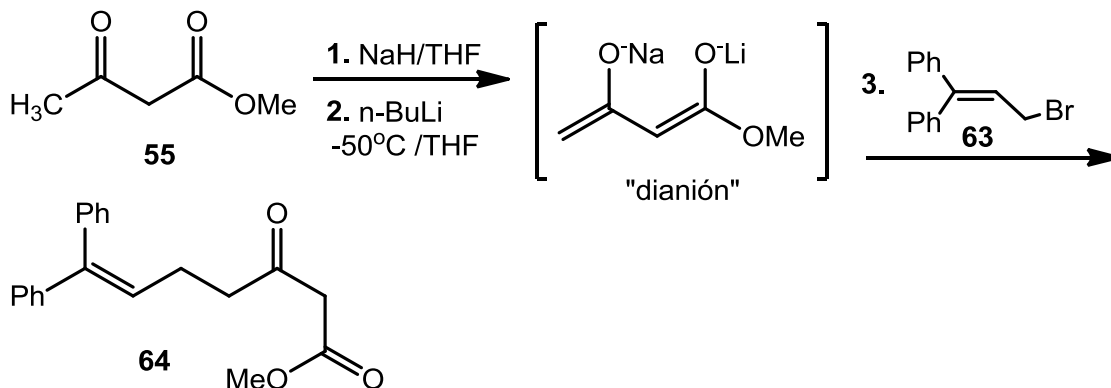


Figura 6. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 3-bromo-1,1-difenilpropeno (**63**).

4.2 Alquilación del acetoacetato de metilo vía método del dianión: Obtención de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64)

La primera alquilación del acetoacetato de metilo se realizó utilizando una mezcla de bases, con el fin de generar el dianión correspondiente para permitir una primera alquilación en el grupo metilo. La primera base usada fue NaH, la cual abstraigo uno de los hidrógenos (más ácidos) del metileno activado, posteriormente se adicionó la base más fuerte, *n*-butillitio, la cual abstraigo uno de los protones del metilo formando el dianión (coloración amarillo-naranja) y permitiendo el ataque nucleofílico sobre el 3-bromo-1,1-difenilpropeno para formar el oxo ester, 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64) (Esquema 26).

Esquema 26. Síntesis de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64).



La reacción procedió con un rendimiento del 23 % que resulta relativamente bajo, debido probablemente a la inestabilidad del agente alquilante el cual se descompone en el medio de reacción, como se evidenció en la placa de CCD, la cual mostró la formación de compuestos colaterales, material de partida (MP), así como la dificultad en la separación cromatográfica, debido a que los productos y el MP tienen polaridades semejantes, por lo que se empleó cromatografía de columna en sílica gel 70-230 mesh para la obtención del producto puro. No obstante, se decidió emplear una metodología experimental diferente a la implementada hasta ahora en el grupo de investigación, la cual consistió en utilizar esta vez el alquilante (1 eq) como reactivo límite en lugar del acetoacetato de

metilo (1.3 eq), así como un exceso de las bases, 1.4 eq de NaH y 1.3 eq de *n*-butillitio a -40°C, por lo tanto es el enolato el que queda en exceso, lo cual puede ser ventajoso ya que se garantiza una mayor probabilidad de formación de dianion, el cual es la especie que realiza el ataque nucleofílico sobre el alquilante. En este caso se observó evidentemente en la placa de CCD menor número de productos colaterales y la separación cromatográfica fue más sencilla, además, el rendimiento mejoró al 36 %, el cual es aceptable para este tipo de reacciones.

El producto obtenido fue caracterizado por espectroscopía de RMN ^1H y ^{13}C (Figuras 7 y 8) a δ 6.07 ppm se observa un triplete que integra para 1H correspondiente al protón vinílico H-6, a δ 3.75 ppm el singlete correspondiente al grupo $-\text{OCH}_3$ que integra para 3H, así como el singlete que integra para 2H correspondiente a los protones H-2 del metileno activado, desplazado a campo bajo (δ 3.45 ppm) por la cercanía de los grupos carbonilo, así como las señales de los protones de los metilenos H-4 y H-5 que aparecen como un triplete y un doblete de tripletes a δ 2.70 y 2.45 ppm e integran para 2H, respectivamente, no obstante la señal para H-5 se encuentra solapada y se observa como un cuarteto, además se evidencia un multiplete correspondiente a la región aromática entre δ 7.1 y 7.5 ppm. En el espectro RMN ^{13}C se evidencian de igual forma las señales de los carbonos correspondientes a los grupos carbonilo de la cetona a δ 201.81 ppm y del éster a δ 167.56 ppm, así como las señales correspondientes a los tres metilenos presentes en la molécula que aparecen con fase inversa en el DEPT 135, C-2 (δ 49.01 ppm), C-4 (δ 43.01 ppm) y C-5 (δ 23.90 ppm), a δ 52.39 ppm se observa la señal correspondiente al grupo metoxi C-1a y también se evidencian los carbonos aromáticos 7a y los carbonos del doble enlace C-6 y C-7 en la región característica entre δ 120 y 140 ppm, con los carbonos cuaternarios desplazados a campo más bajo. En el espectro de masas aparece un pico con m/z 308 el cual corresponde al ión molecular (Anexo 1). En el espectro IR se destacan las bandas de tensión de los carbonilos del éster (1746.62 cm^{-1}) y cetona (1716.72 cm^{-1}), así como los sobretonos aromáticos entre otras bandas características.

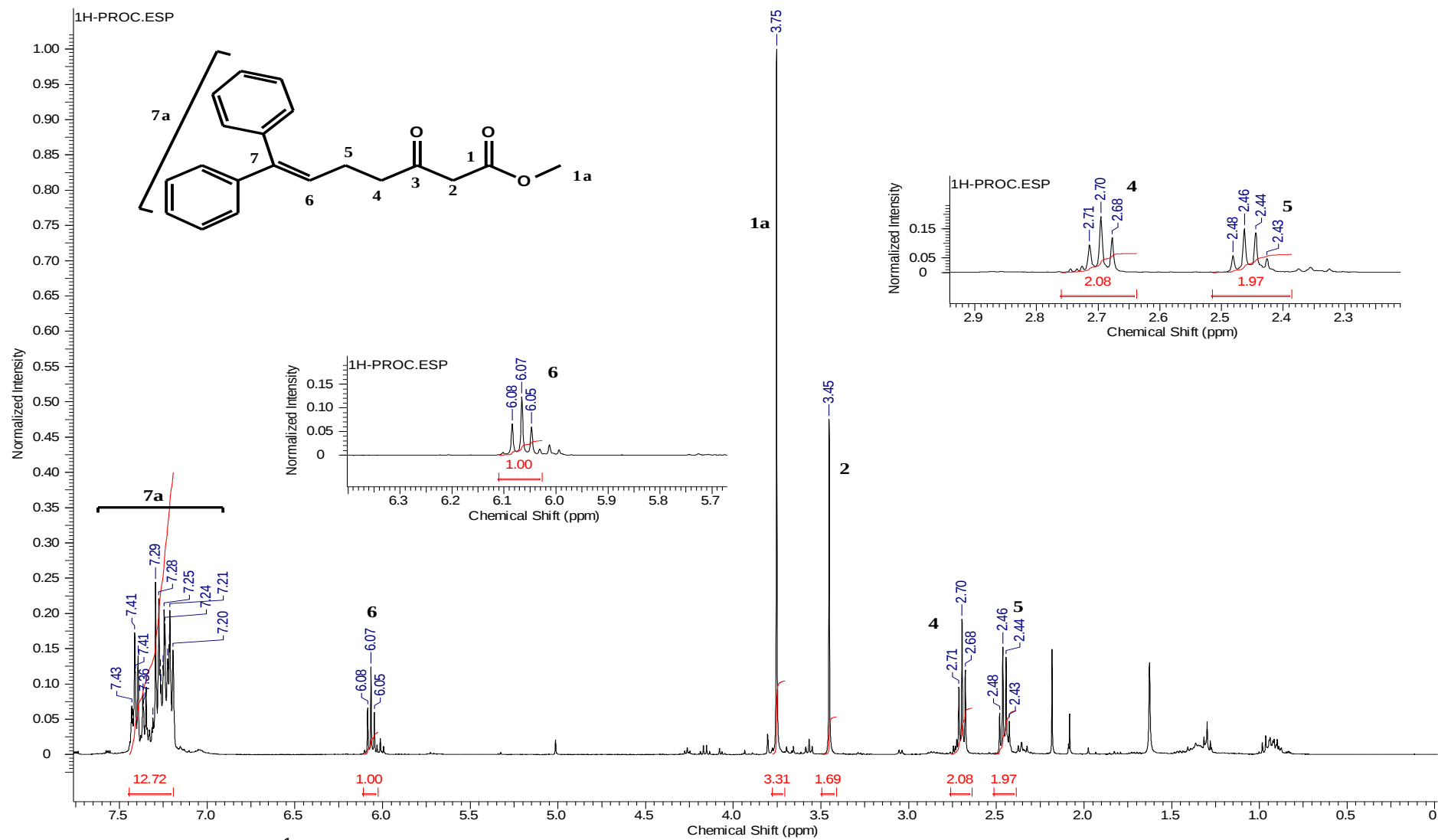


Figura 7. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**64**).

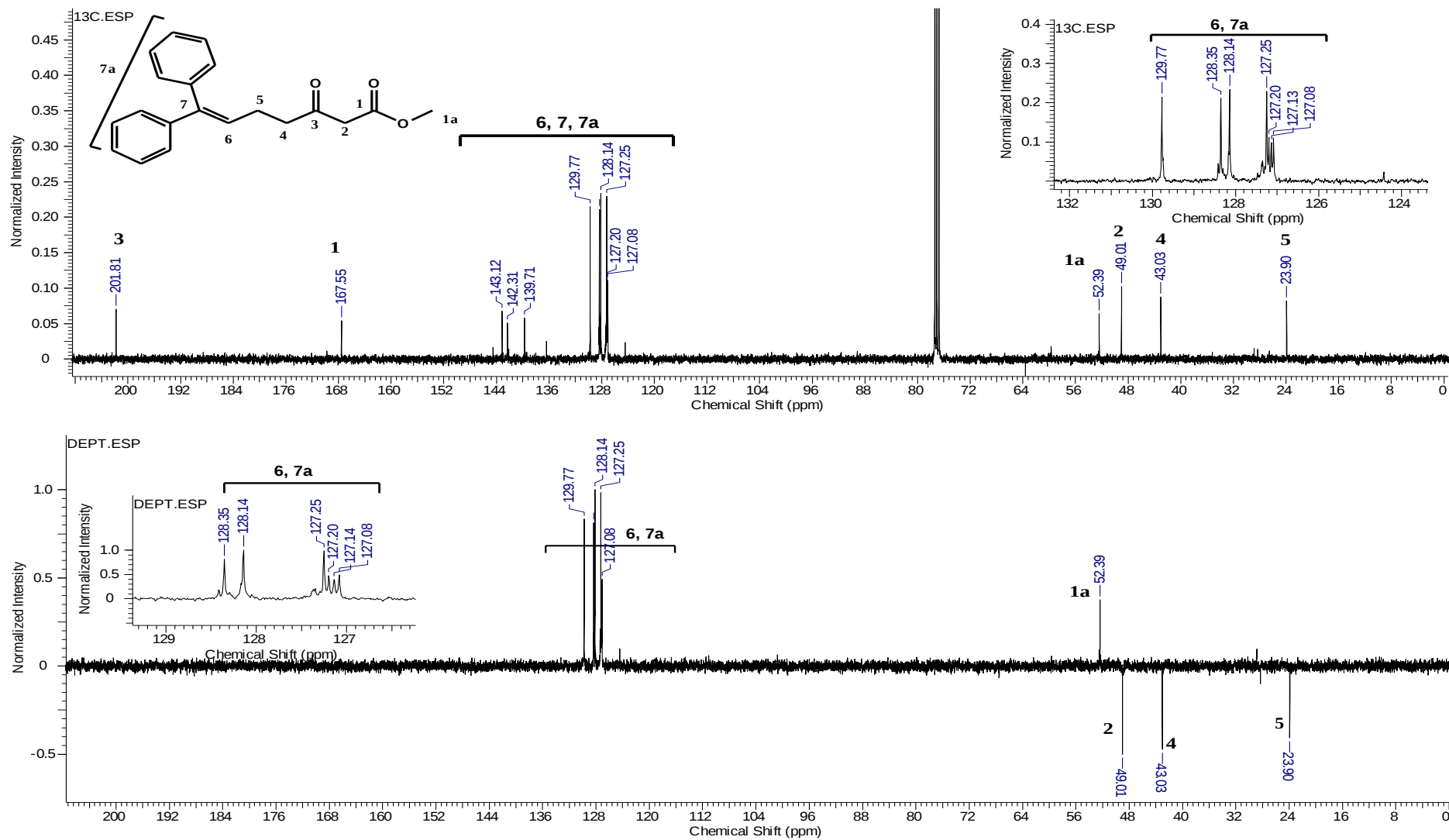
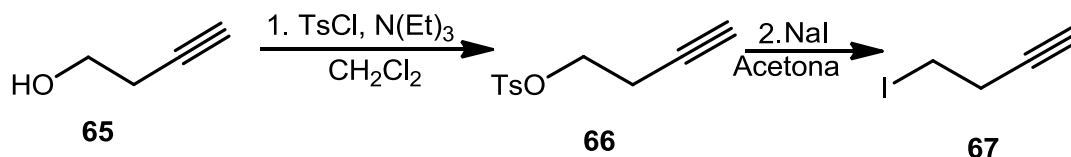


Figura 8. Espectros RMN ¹³C y DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64).

4.3 Síntesis del precursor 4-yodo-1-butino (67)

La síntesis del agente alquilante 4-yodo-1-butino se realizó a partir de 3-butin-1-ol (1.0 eq) mediante dos etapas sintéticas, en donde inicialmente se obtuvo el tosilato **66** empleando trietilamina (1.76 eq) y cloruro de tosilo (1.2 eq) en diclorometano como disolvente, obteniendo un 98% de rendimiento. En la segunda etapa se produjo la sustitución nucleofílica del tosilato por el yodo, mediante la reacción con yoduro de sodio (1.5 eq) en acetona como disolvente, dando como resultado la obtención del yoduro **67**.

Esquema 27. Síntesis de 4-yodo-1-butino.



El producto se extrajo de la mezcla de reacción con *n*-pentano, y se purificó mediante destilación simple obteniendo un líquido amarillo pálido con un 78% de rendimiento. El compuesto se caracterizó por espectroscopia de RMN ¹H y ¹³C (Figuras 9 y 10). En el espectro de RMN ¹H se observa un triplete a δ 3.17 ppm correspondiente al metileno del carbono unido al yodo, el cual se desplaza a campo más bajo, por otro lado a δ 2.72 ppm se encuentra la señal del metileno H-3, como un doble triplete debido al acoplamiento a larga distancia con el protón del triple enlace. Finalmente, se observa a δ 2.10 ppm la señal del protón del triple enlace como un triplete. En el espectro de RMN ¹³C se observan los carbonos metilénicos C-3 y C-4 a δ 22.96 y 41.22 ppm, los cuales se evidencian en el DEPT 135 con fase inversa, adicionalmente son notorios los carbonos del triple enlace C-1 y C-2 a δ 81.95 y 69.45 ppm, respectivamente.

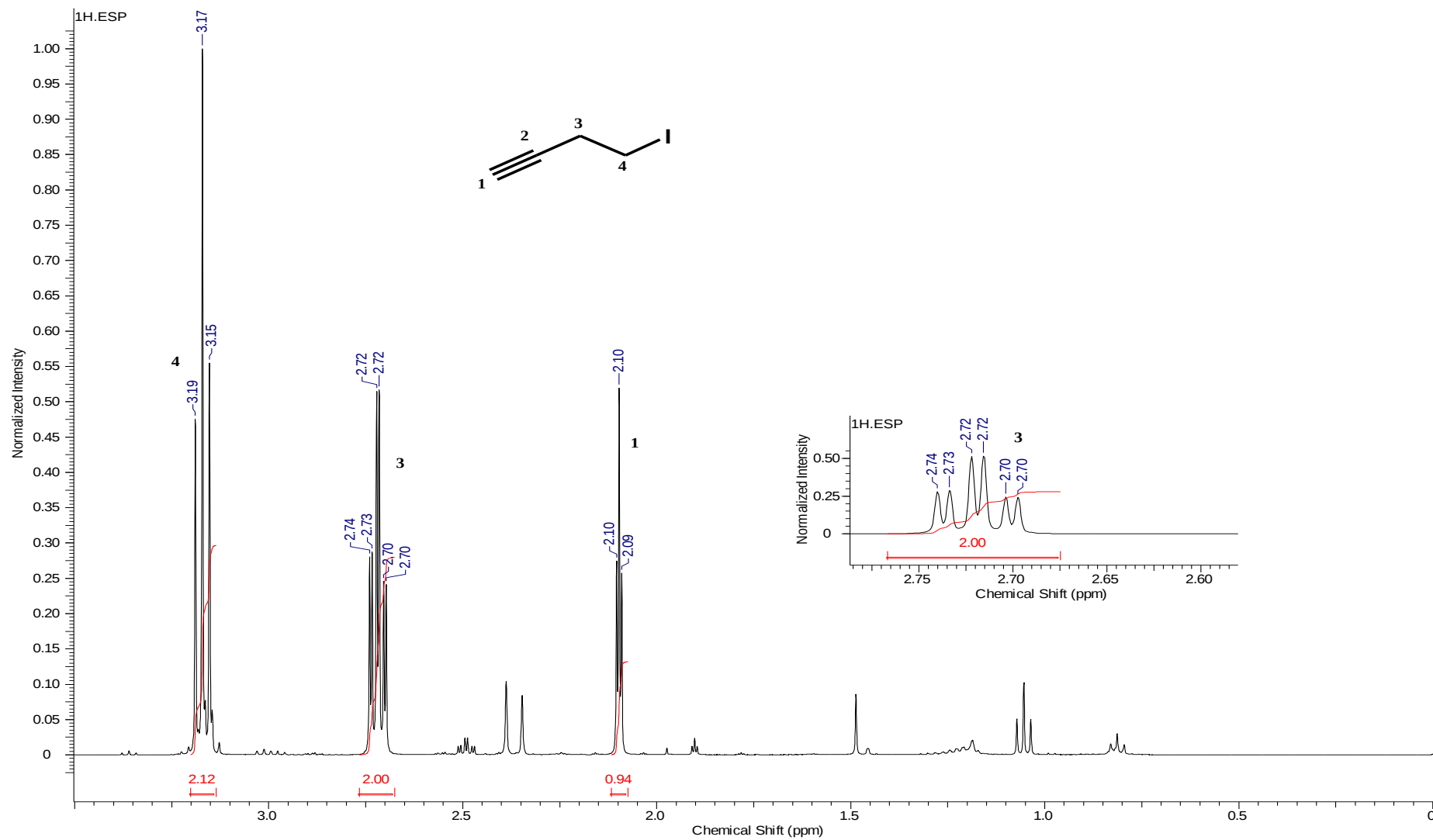


Figura 9. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 4-yodo-1-butino (**67**).

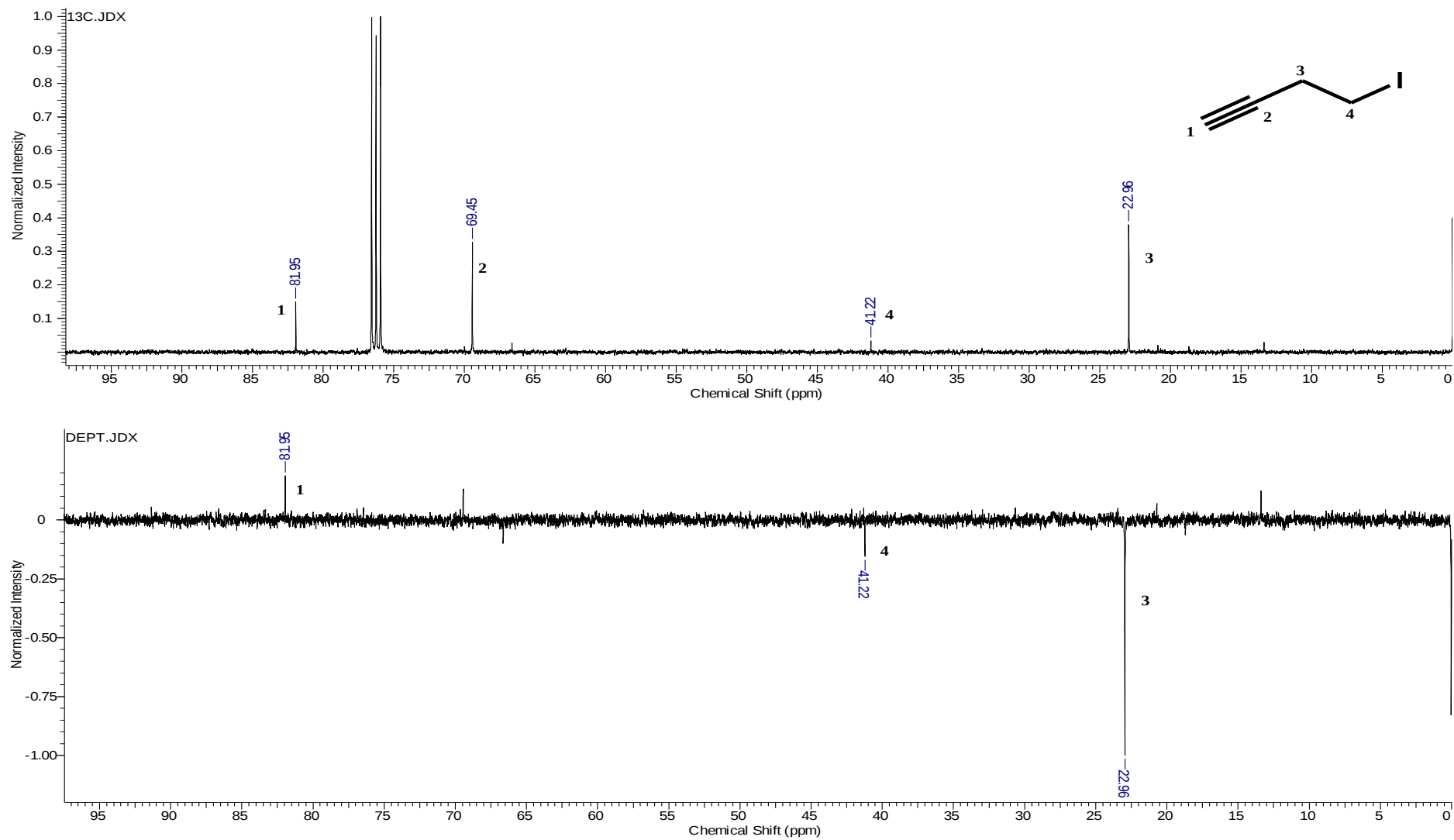


Figura 10. Espectros RMN ¹³C y DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) de 4-yodo-1-butino (67).

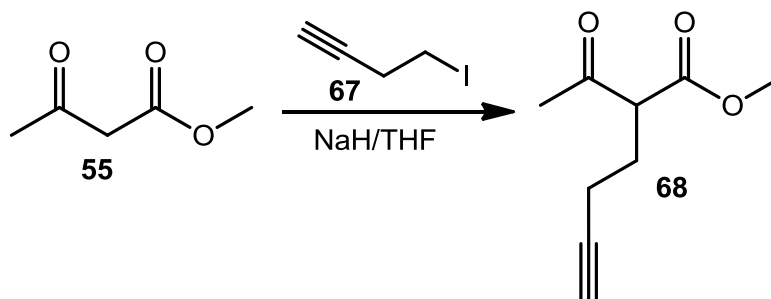
4.4 Alquilación del acetoacetato de metilo en el metileno activado con el 4-yodo-1-butino

Previo a realizar la alquilación sobre el metileno activado del 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo con el 4-yodo-1-butino, se utilizó una reacción modelo que consistió en alquilar el metileno activado del acetoacetato de metilo con el 4-yodo-1-butino, para optimizar condiciones de reacción, ya que se presumía que esta alquilación sobre el compuesto **64** iba a ser complicada, dadas las características estructurales del agente alquilante **67**. Las diferentes condiciones de reacción empleadas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Condiciones experimentales empleadas.

Ensayo 1		Ensayo 2		Ensayo 3	
Reactivos	Eq	Reactivos	Eq	Reactivos	Eq
Acetoacetato de metilo	1	Acetoacetato de metilo	1	Acetoacetato de metilo	1
<i>t</i> -butóxido de potasio	1.02	Hidruro de sodio	1.2	Hidruro de sodio	1.1
THF/18-corona-6	-	Tolueno/18-corona-6	-	THF	-
4-yodo-1-butino	1.05	4-yodo-1-butino	1.5	4-yodo-1-butino	1.1
%Rendimiento	8.9	% Rendimiento	18.7	% Rendimiento	40.9

Esquema 28. Síntesis de 2-acetilhex-5-inoato de metilo.



Cabe resaltar que la mejor metodología resultó de la utilización de NaH (1.1 eq) como base junto con 1.1 equivalentes del 4-yodo-1-butino con respecto al acetoacetato de metilo (1.0 eq), en donde se generó el enolato que posteriormente mediante la sustitución nucleofílica generó el 2-acetilhex-5-inoato de metilo (**68**) luego de 48 horas de reacción. El compuesto obtenido se purificó por

cromatografía de columna con sílica gel 70-230 mesh, obteniendo un 40.9% de rendimiento del compuesto puro. Cabe resaltar que bajo las condiciones fuertemente básicas empleadas existe competencia de la sustitución con la eliminación, de esta forma el 4-yodo-1-butino puede eliminar una molécula de HI para generar un compuesto con enlace π conjugado, además, se tiene que el hidrógeno del triple enlace terminal presenta carácter ácido, por lo que podría abstraerse dañando el alquilante antes de la reacción de alquilación.

El producto obtenido fue caracterizado por espectroscopía de RMN ^1H y ^{13}C (Figuras 11 y 12), donde se observan los diferentes tipos de señales. El singulete a δ 2.21 ppm corresponde a la señal de los protones H-2b del grupo acetilo un tanto solapado con la señal de los protones H-4, la señal del grupo metoxi H-1a es por su parte un singulete desplazado a campo más bajo δ 3.68 ppm, la señal del protón H-2 se desdobla como un triplete desplazado a δ 3.67 ppm y solapado con la señal de los protones H-1a del grupo metoxi. Por otro lado, la señal de los protones metilénicos H-3 se desdobla como un cuarteto a δ 1.99 ppm que integra para 2H, además, se observa una señal desplazada a δ 2.18 ppm como un triplete desdoblado por el acoplamiento a larga distancia con el protón alquínico, pertenece a los protones metilénicos H-4 y se encuentra solapada con los protones H-2b del grupo acetilo, finalmente, a campo alto se encuentra el protón alquino terminal H-6 el cual aparece como un triplete a δ 1.93 ppm por el acoplamiento a larga distancia con los protones H-4. En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 12) se observan las señales de los grupos carbonilo éster y cetona, a δ 169.76 y 202.52 ppm respectivamente, así como las señales de los carbonos sp C-5 y C-6 a δ 82.50 y 69.89 ppm, también se observa la señal del carbono C-2 (δ 57.68 ppm), desplazada a campo bajo por los dos grupos carbonilos cercanos, a δ 52.54 ppm se encuentra el carbono C-1a del grupo metoxi y la señal del carbono C-2b del grupo acetilo a δ 29.48 ppm, mientras que los metilenos C-3 y C-4 aparecen con fase inversa en el DEPT 135 a δ 26.45 y 16.37 ppm, respectivamente.

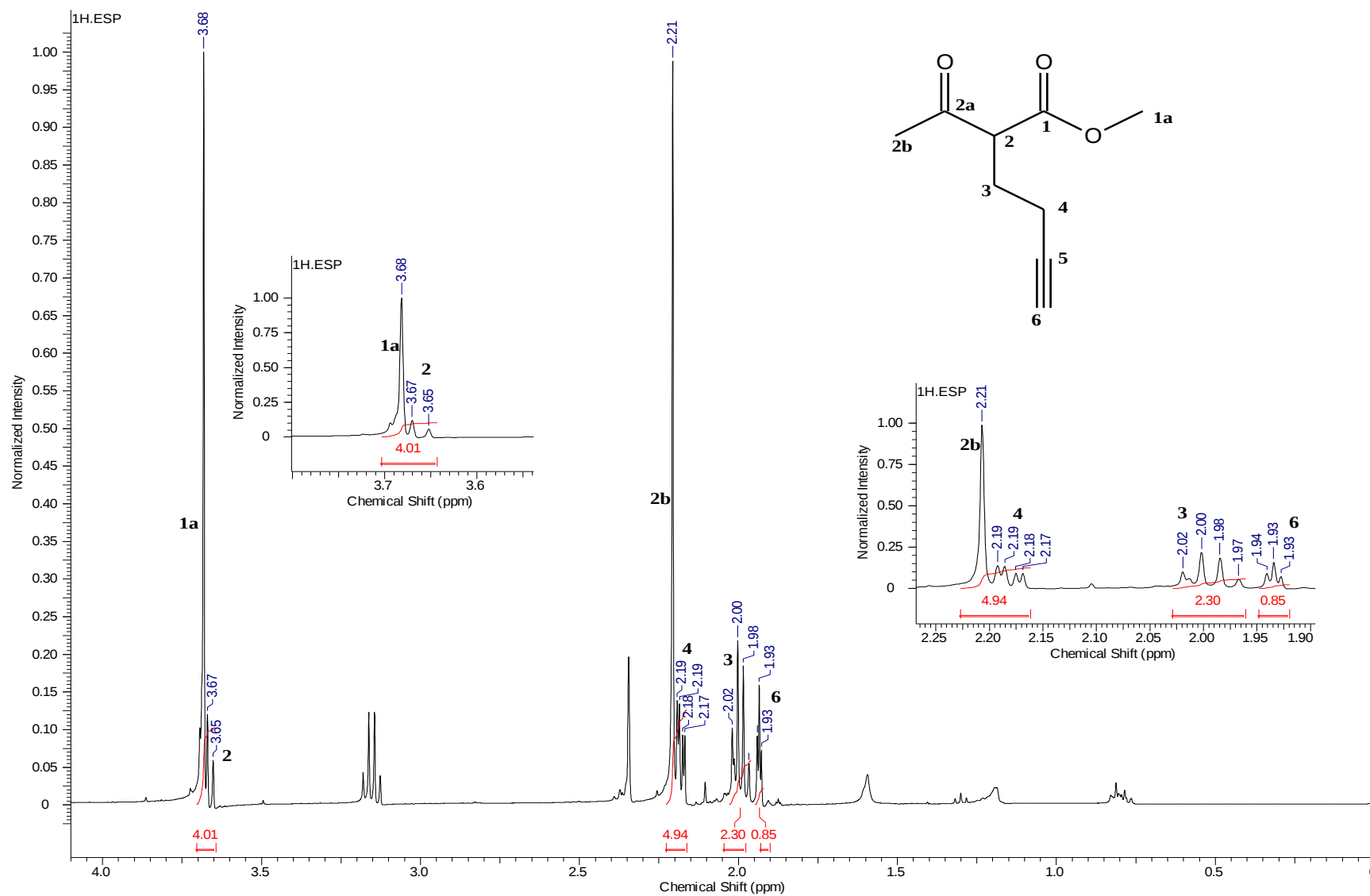


Figura 11. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 2-acetilhex-5-inoato de metilo (68).

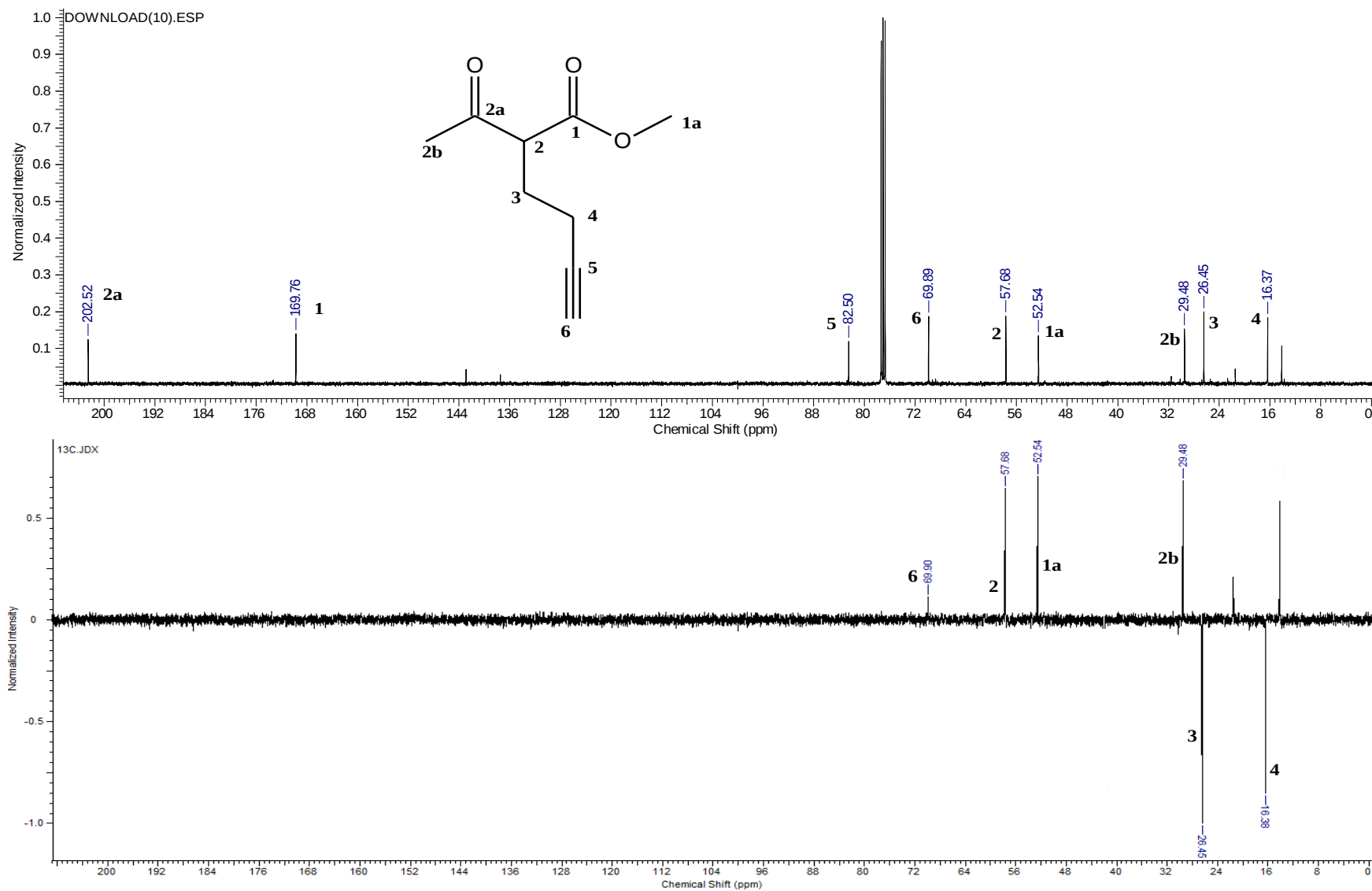
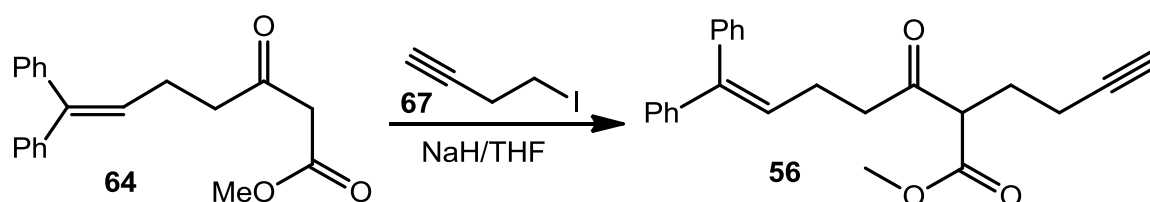


Figura 12. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 2-acetilhex-5-inoato de metilo (68).

4.5 Síntesis de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (56)

La síntesis de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**56**) se realizó con las condiciones establecidas en la síntesis del 2-acetilhex-5-inoato de metilo (**68**), en este caso se partió de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (1.0 eq) y se agregó NaH (1.1 eq) como base, para generar el enolato correspondiente que posteriormente dio lugar a la alquilación con el 4-yodo-1-butino en el metileno activado.

Esquema 29. Síntesis de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo.



El producto obtenido fue purificado por cromatografía de columna con sílica gel 70-230 mesh, y la reacción procedió con un porcentaje de rendimiento del 44%. La estructura se determinó mediante el análisis de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C así como algunas técnicas 2D. En el espectro de RMN ^1H (Figura 13) se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos solapadas entre sí en la región entre 7 y 7.5 ppm como un multiplete, a δ 5.96 ppm se observa la señal del protón vinílico H-6 como un triplete que integra para 1H, a δ 3.67 ppm se encuentra el triplete correspondiente al protón H-2 que integra para 1H y se encuentra relativamente a campo bajo debido a los carbonilos vecinos y además se encuentra solapado parcialmente con el singlete que integra para 3H que corresponde al grupo metoxi, a δ 2.62 ppm se observa un multiplete que integra para 2H producto del desdoblamiento de los protones H-4, debido posiblemente a interacciones dipolares con grupos polares cercanos como los grupos metoxi y carbonilo, por otro lado los protones alifáticos H-5 se observan como un cuarteto a δ 2.34 ppm que integra para 2H y el metileno H-2b aparece como un triplete desdoblado por acoplamiento a larga distancia con el protón alquino terminal H-2d

que aparece como un triplete por el acoplamiento dicho a δ 1.88 ppm e integra para 1H, finalmente, se tiene que la señal correspondiente al metileno 2a se observa como un triplete a δ 1.98 ppm e integra para 2H.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 14) se observan a δ 203.96 y 169.68 ppm las señales correspondientes a los grupos carbonilo, cetona y éster, respectivamente. También se encuentran a δ 82.52 y 69.97 ppm las señales correspondientes a los carbonos sp, C-2c y C-2d, a δ 56.97 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono C-2 que se desplaza a campo bajo por acción de los dos grupos carbonilo vecinos, a δ 52.53 ppm se encuentra la señal del carbono C-1a correspondiente al grupo metoxi, mientras que a campo más alto se encuentran las señales de los demás carbonos alifáticos como sigue, C-4 (δ 42.55 ppm), C-2a (δ 26.48 ppm), C-5 (δ 23.95 ppm) y C-2 (δ 16.39 ppm), las cuales pertenecen a su vez a metilenos por lo que se observan con fase inversa en el DEPT 135 (Figura 14), finalmente se observan los carbonos aromáticos 7a y los carbonos del doble enlace C-6 y C-7 en la región característica entre δ 120 y 140 ppm, con los carbonos cuaternarios desplazados a campo más bajo. Cabe resaltar que para la asignación completa de las señales de los protones y carbonos presentes en la molécula, se hizo necesaria la interpretación de los espectros bidimensionales COSY y HSQC (Anexos 2 y 3).

En el espectro de masas (Anexo 4) aparece un pico con m/z 360 el cual corresponde al ión molecular, el cual corresponde satisfactoriamente con la masa esperada para el compuesto **56**, no obstante, la intensidad de éste pico es baja lo cual se debe probablemente a que el ion molecular $[\text{M}^+]$ no es muy estable con relación al pico base a m/z 193. En el espectro IR (Anexo 5) se destacan las bandas de tensión de los carbonilos del éster (1744.74 cm^{-1}) y cetona (1716.72 cm^{-1}), la banda de tensión del enlace (H-C $\equiv$) del alquino terminal (3290.82 cm^{-1}), así como los sobretonos aromáticos entre otras bandas características.

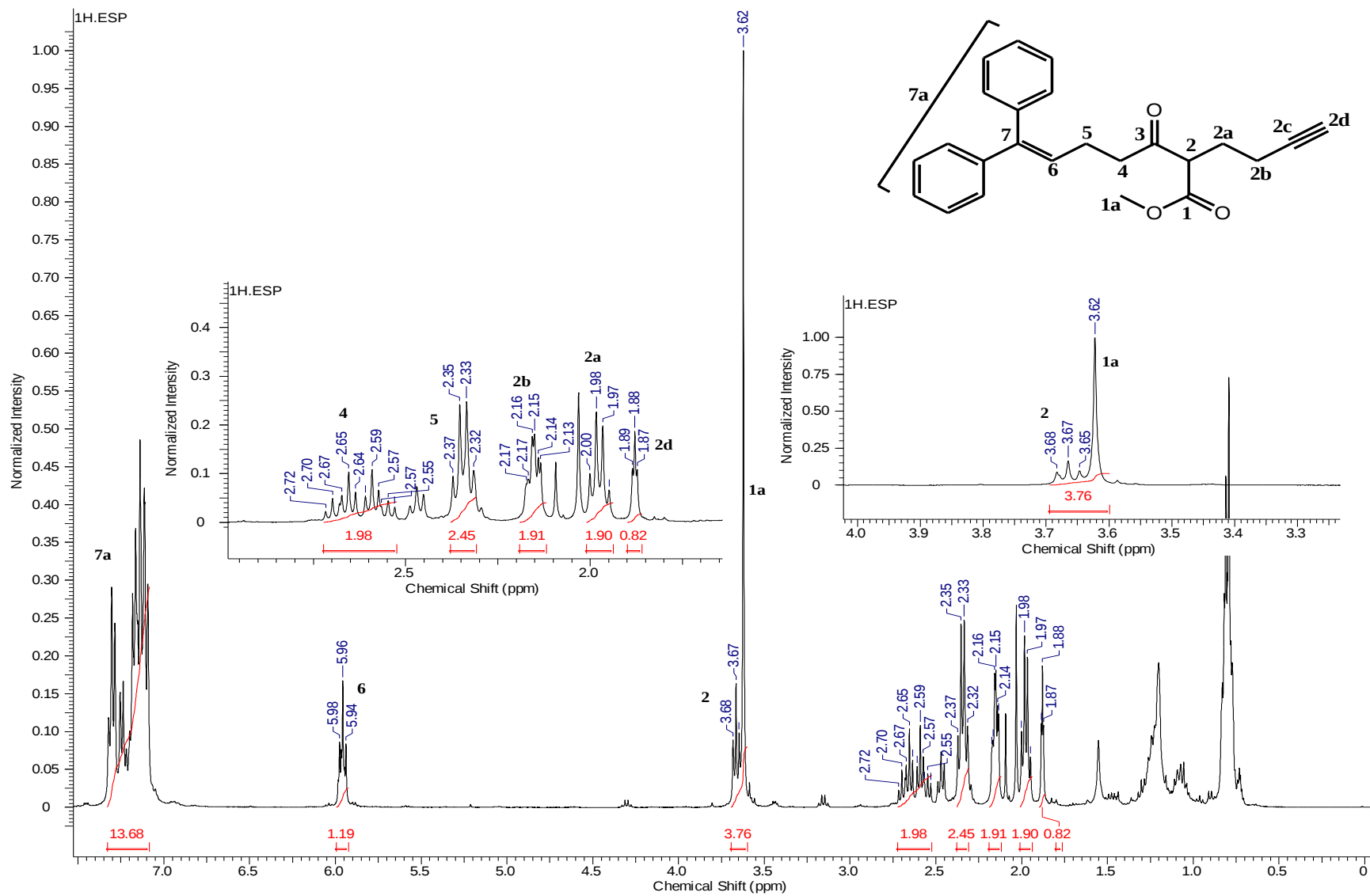


Figura 13. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**56**).

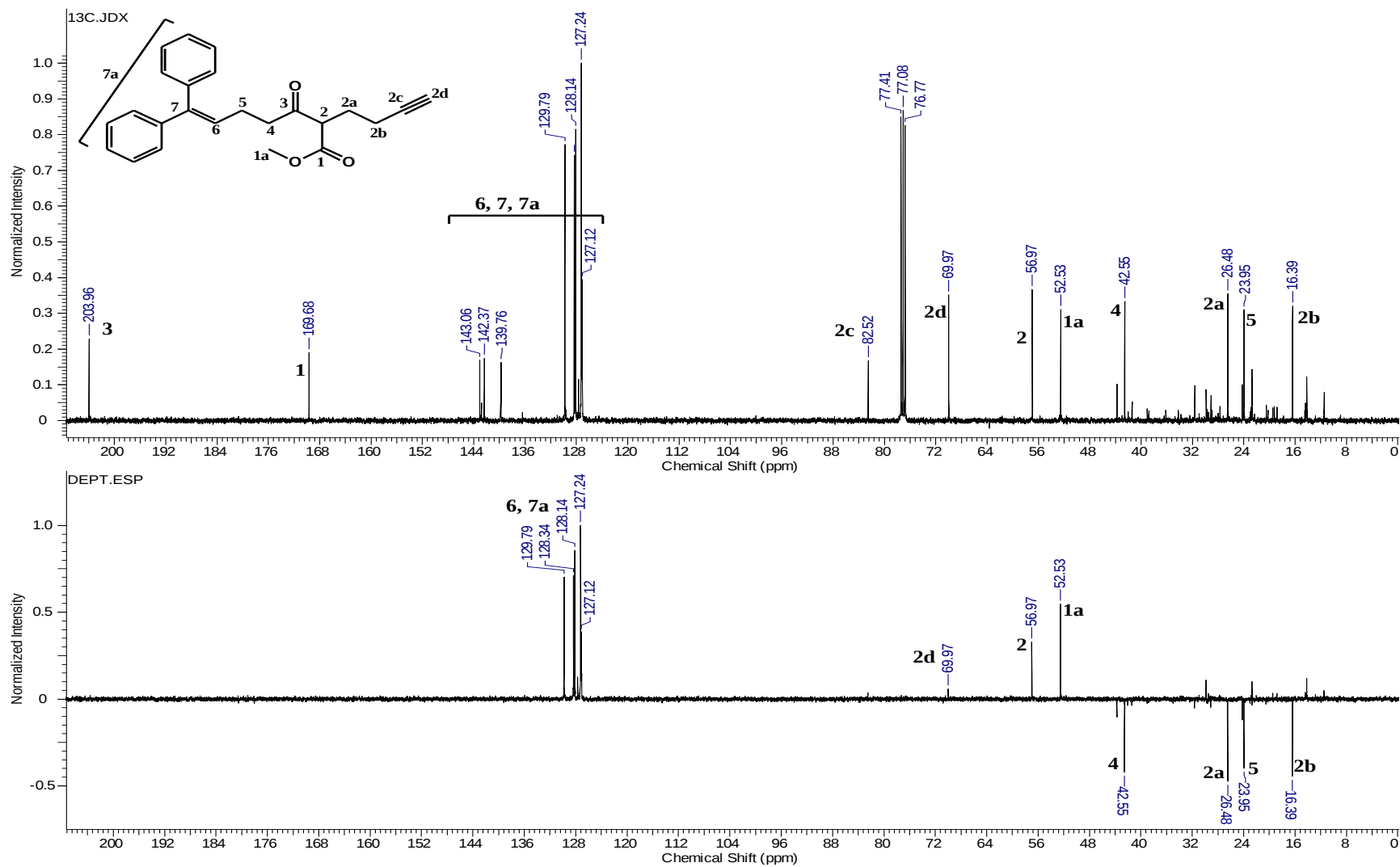
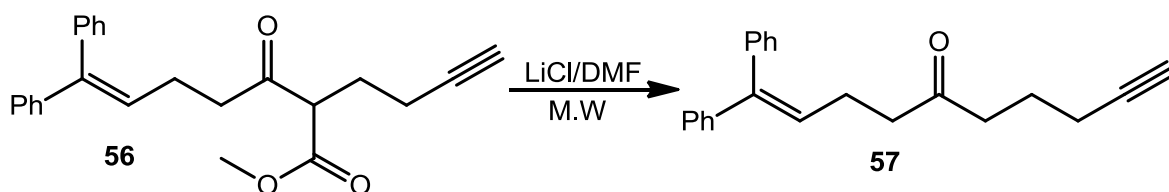


Figura 14. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) del 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**56**).

4.6 Obtención de la 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (57)

La síntesis de la cetona **57** se llevó a cabo partiendo del β -cetoéster **56** mediante irradiación por microondas en un equipo CEM modelo Discover 300 W, empleando 200 W de potencia, 110°C de temperatura y 6 minutos de reacción, utilizando sílica gel como soporte del sustrato en presencia de LiCl (4.1 eq), agua (10 eq) y añadiendo unas gotas de DMF para inducir la desalcoxycarbonilación.

Esquema 30. Síntesis de la 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**57**).



El producto inmerso en la sílica gel después de la irradiación microondas se purificó directamente por cromatografía de columna en sílica gel 230-400 mesh obteniendo un 60% de rendimiento. Cabe resaltar que éste se constituye como un método novedoso y alternativo para las desalcoxycarbonilaciones, ya que es rápido, sencillo y viable en términos de rendimientos y contribuye a la utilización de cantidades mínimas de solvente lo cual contribuye para reducir contaminación por residuos químicos, en contraste con la metodología tradicional que utiliza reflujo y un solvente aprótico polar, como DMF y DMSO.

La caracterización por RMN ^1H muestra las señales correspondientes a los diferentes tipos de protones presentes en la molécula, a δ 6.07 ppm se observa la señal del protón vinílico H-2 como un triplete que integra para 1H, a δ 2.57 ppm se observa un multiplete que integra para 4H y corresponde a las señales de los protones metilenos H-4 y H-6 que se encuentran solapadas entre sí, además, los protones metilenos H-3 y H-7 se muestran como un cuartete a δ 2.44 ppm y un multiplete a δ 1.81 ppm, respectivamente. Finalmente, se tiene que los protones H-8 generan una señal a δ 2.24 ppm que integra para 2H y se observa como un

tripleto desdoblado por acoplamiento a larga distancia con el protón alquino terminal H-10, el cual aparece a δ 1.97 ppm como un singlete que integra para 1H con hombros a los lados lo que indica que no se pudo definir de manera correcta el desdoblamiento como tripleto y la región aromática se observa como un multiplete que integra para 10H con todas las señales solapadas entre sí.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 16), se evidencian las señales correspondientes al compuesto esperado y sobresale la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos del grupo metoxi (δ 52.53 ppm) y el grupo carbonilo del éster (δ 169.68 ppm). La señal del grupo carbonilo cetónico C-5 se observa a δ 209.48 ppm, mientras que los carbonos aromáticos C-1a y los vinílicos se observan en la región correspondiente, con los carbonos cuaternarios desplazados a campo más bajo. Las señales correspondientes a los carbonos del triple enlace C-9 y C-10 se observan a δ 83.60 ppm y δ 69.12 ppm, respectivamente, así como los carbonos alifáticos metilenos C-4 (δ 42.93 ppm), C-6 (δ 41.08 ppm), C-3 (δ 24.24 ppm), C-7 (δ 22.25 ppm) y C-8 (δ 17.80 ppm). Cabe resaltar que la asignación completa de las señales de los protones y carbonos presentes en la molécula, se hizo posible por el estudio de las diferentes correlaciones proton-proton y proton-carbono en los espectros bidimensionales COSY, HSQC y HMBC (Anexos 6, 7 y 8).

Además, en el espectro IR (Anexo 9) se evidencia claramente la desalcoxicarbonilación, por la desaparición de la banda correspondiente al grupo carbonilo del éster, no obstante se observan las demás bandas características, la tensión del carbonilo de la cetona (1712.76 cm^{-1}), la banda de tensión del enlace (H-C $\equiv$) del alquino terminal (3294.19 cm^{-1}), así como los sobretonos aromáticos, entre otras bandas características. En el análisis por espectrometría de masas (Anexo 10) se observa un pico del ion molecular a m/z 302 el cual corresponde satisfactoriamente con la masa esperada para el compuesto **57**.

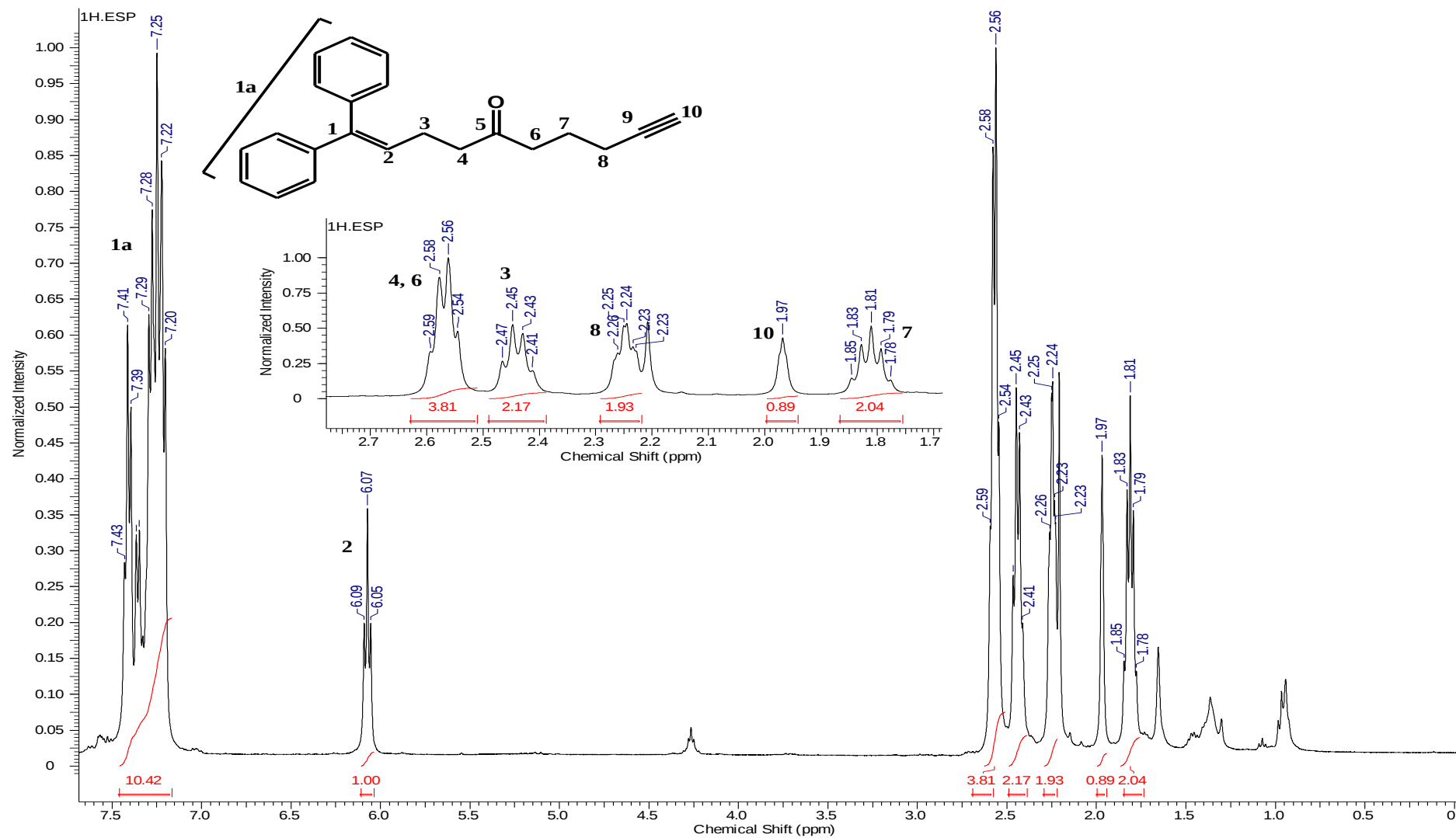


Figura 15. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**57**).

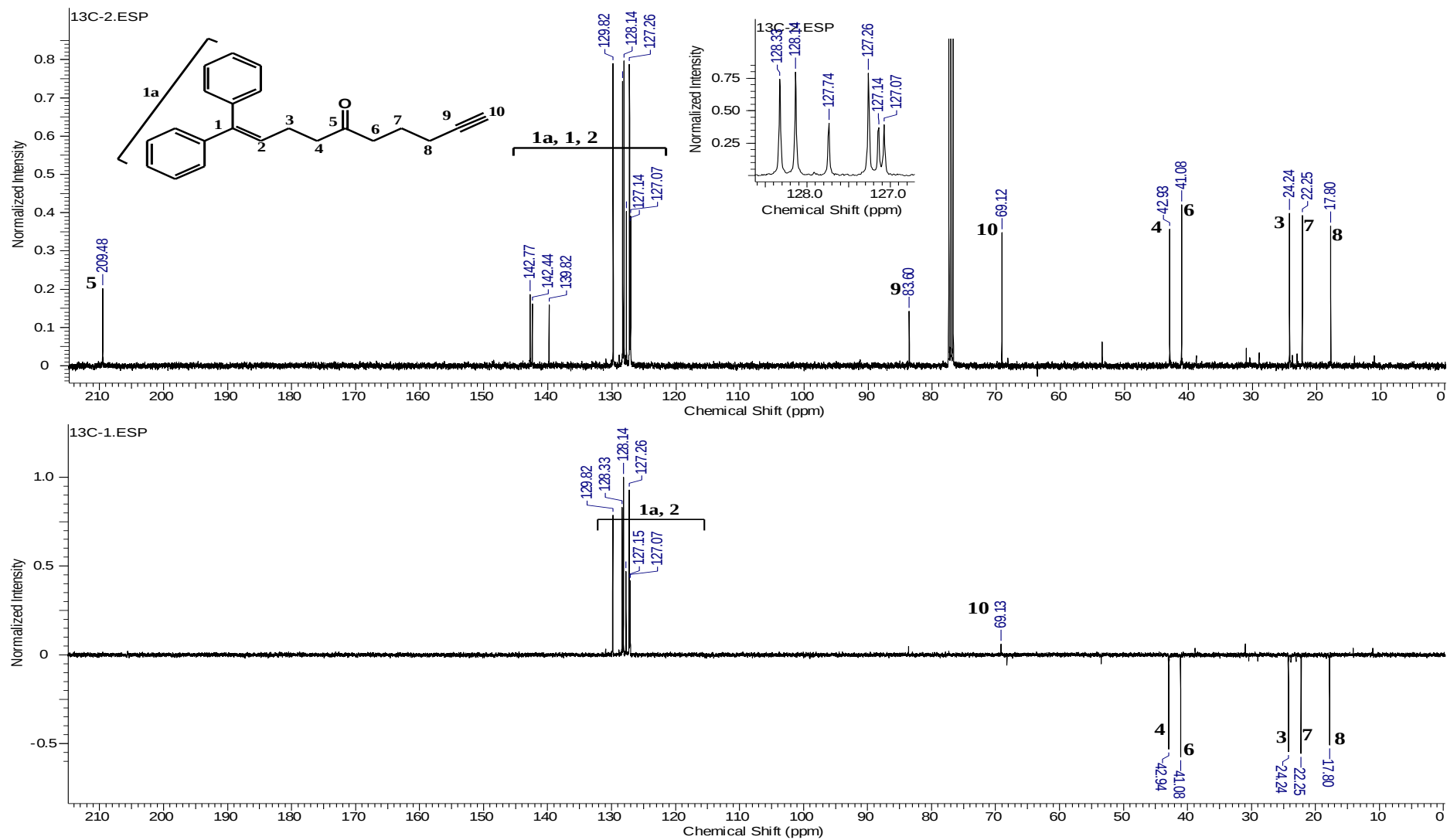
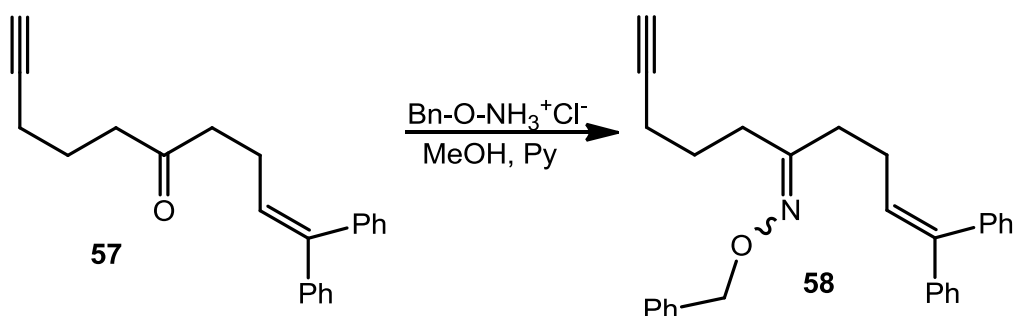


Figura 16. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (57).

4.7 Síntesis del éter de óxima, 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (58)

La síntesis del precursor de radicales **58** se realizó partiendo de la 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona, la cual se derivatizó al éter de óxima **58** empleando cloruro de O-bencilhidroxilamina en piridina y metanol por calentamiento a reflujo durante 12 horas bajo condiciones de atmósfera inerte, en una relación 1: 1.2: 2.5. La reacción se monitoreó por CCD evidenciando la formación de un compuesto con polaridad menor a la de la cetona de partida **57**. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna en silica gel 70-230 mesh obteniendo un 86% de rendimiento.

Esquema 31. Síntesis del éter de óxima, 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (**58**).



Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C muestran las señales correspondientes al compuesto obtenido, cabe resaltar que algunas de las señales de los protones y carbonos presentes en la molécula aparecen dobleteadas, debido a que se obtiene un par de isómeros *E* y *Z* en la reacción de condensación, ya que en el estado de transición para la formación del doble enlace imino no se favorece una configuración específica *cis* o *trans*, sino ambas. En el espectro de RMN ^1H (Figura 17) se muestran a campo bajo las señales de los protones aromáticos H-1a y H-5b solapadas entre sí formando un multiplete entre δ 7.20-7.41 ppm, a δ 6.10 ppm se observa el triplete correspondiente al protón H-2 del par de isómeros por lo que integra para 2H, a δ 5.10 y 5.06 ppm se observan dos singletes que integran para 2H cada uno correspondientes al metileno H-5a de los grupos

benciloxi de cada isómero, los protones H-4 aparecen como triplete a δ 2.49 ppm que integra para 2H para un isómero mientras que la otra señal se encuentra solapada en el multiplete entre δ 2.33-2.40 ppm que integra para 8H donde se encuentran las señales correspondientes a los protones H-3 y a las señales para un isómero de los protones H-4 y H-6, de tal forma que a δ 2.24 ppm se encuentra el triplete correspondiente al otro isómero de los protones H-6, posteriormente, a δ 2.19 ppm se observa un multiplete que integra para 4H correspondiente a los metilenos H-8, a δ 1.95 ppm se encuentran las señales de los protones alquino terminal H-10 solapadas en un multiplete que integra para 2H, finalmente a δ 1.72 ppm se observa la señal de los protones H-7 como un multiplete que integra para 4H.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 18) se observan las señales correspondientes a los carbonos de los dos isómeros presentes en la molécula. Las señales a δ 159.83 y 159.67 ppm correspondientes a los carbonos imino C-5 son las señales clave para verificar que la condensación ocurrió de manera efectiva y además al tener las señales de los carbonos dobles se confirma la mezcla de isómeros *E* y *Z* planteada. Las señales correspondientes a los carbonos sp C-9 y C-10 se encuentran a (δ 83.95, 83.79 ppm) y (δ 68.88, 68.78 ppm), respectivamente, mientras que los carbonos benciloxi C-5a no se alcanzan a desdoblar a δ 75.47 ppm y aparecen con fase inversa en el DEPT 135 al igual que las señales de los demás carbonos metilénicos alifáticos presentes en la molécula, C-6 (δ 34.40, 33.18 ppm), C-4 (δ 28.65, 27.53 ppm), C-3 (δ 26.70, 26.16 ppm), C-7 (δ 25.11, 24.74 ppm). Finalmente, se observan las señales de los carbonos aromáticos en la región característica con los carbonos cuaternarios desplazados a campo más bajo. Cabe resaltar que para la asignación completa de las señales de los protones y carbonos presentes en la molécula, se emplearon los espectros bidimensionales COSY y HSQC (Anexos 11 y 12). En el análisis por espectrometría de masas (Anexo 13) se observa un pico del ion molecular a m/z 407 el cual corresponde satisfactoriamente con la masa esperada para el compuesto **58**.

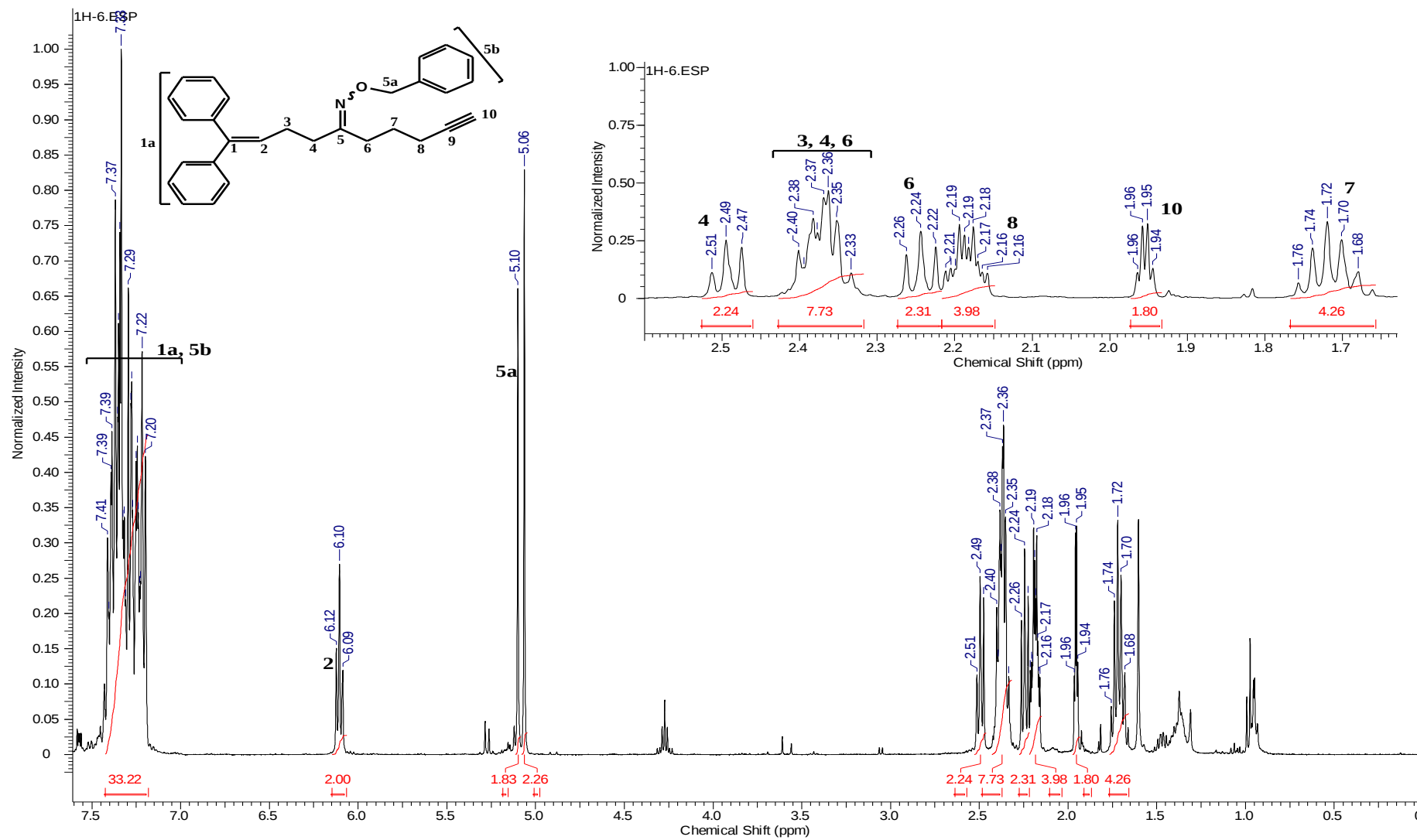


Figura 17. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (**58**).

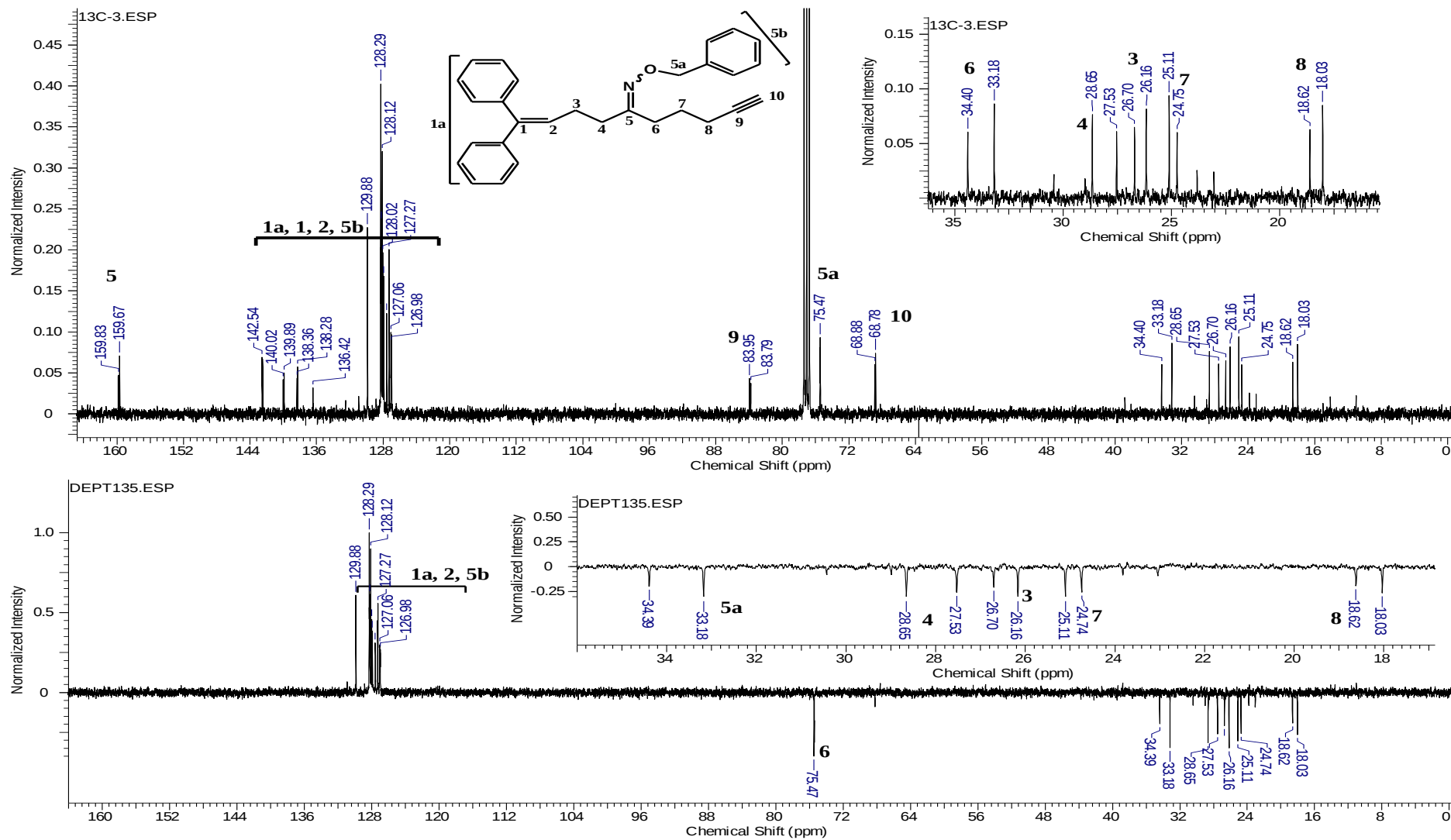
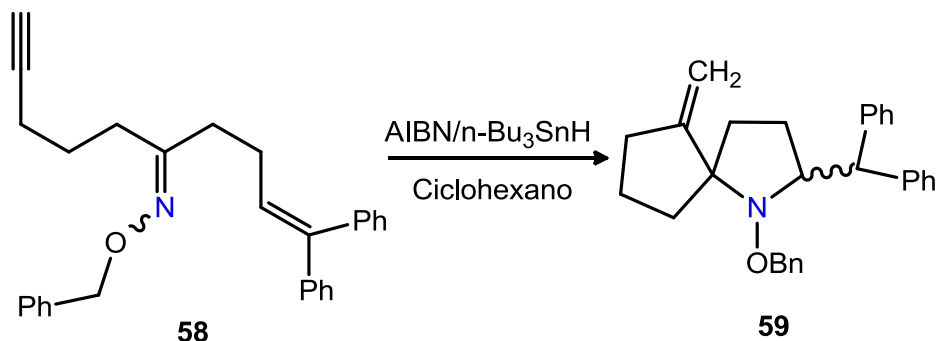


Figura 18. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (**58**).

4.8 Adición-biciclación en cascada del éter de óxima (**58**) vía radicales: Obtención de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (**59**)

Esquema 32. Síntesis de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (**59**).



La reacción en cascada vía radicales, se llevó a cabo según los trabajos previos realizados por Jaramillo-Gómez, Loaiza y colab.⁵⁸

4.8.1 Primer ensayo de ciclación.

La mezcla de reacción: éter de oxima **58** (1.0 eq), AIBN (0.2 eq), n-Bu₃SnH (1.05 eq) y benceno como disolvente con una concentración de 0.02 M de material de partida, se desgasificó burbujeando Ar durante 1 hora para desalojar el O₂ que hubiese en el medio. Luego, la mezcla se sometió a reflujo (80°C temperatura del baño) durante 5 horas, transcurrido este tiempo se monitoreó la reacción por CCD donde al parecer la reacción no había procedido, por lo que se decidió agregar una cantidad catalítica adicional de AIBN y continuar la reacción subiendo la temperatura del baño a 90°C durante tres horas, luego de lo cual se monitoreó por CCD y solo se observó una mancha con un R_f similar al del material de partida, por lo que se decidió parar la reacción sin la certeza de la formación de un nuevo compuesto. Posteriormente, debido a que en esta reacción ocurre en primera instancia una adición intermolecular de los radicales estanilo (n-Bu₃Sn•) sobre el triple enlace, en cualquier caso de que la reacción procediera el estaño se encontraría unido al doble enlace resultante, (Esquema 33), por lo que se realizó el tratamiento para la remoción de los residuos de estaño, empleando sílica gel

70-230 mesh, diclorometano y unas gotas de ácido acético para promover la dehidroestanilación, la mezcla se agitó por 18 horas, se agregó cloroformo y se filtró al vacío sobre célite, luego de lo cual se rotaevaporó el solvente y el crudo recuperado se purificó por cromatografía de columna en sílica gel 70-230 mesh, obteniendo un compuesto puro en un 95% de rendimiento respecto al producto esperado.

La caracterización espectroscópica de este compuesto se realizó por RMN ^1H y ^{13}C , arrojando las señales características del material de partida **58**. Por lo que se concluyó que la reacción de ciclación vía radicales no procedió con las condiciones de reacción utilizadas, lo cual ocurrió probablemente debido a que inicialmente la temperatura del baño fue de 80°C por lo que probablemente la temperatura interna de la reacción no fue la suficiente para generar la ruptura homolítica del iniciador de la reacción (AIBN), por otro lado también pudo ocurrir que la reacción se inhibiera por el ingreso de O_2 al sistema, ya que la reacción no se mantuvo bajo flujo positivo de Ar después del proceso de desgasificación.

4.8.2 Segundo ensayo de ciclación.

De esta forma, una vez analizadas las posibles causas de error del primer intento de ciclación del éter de óxima **58**, se realizó un segundo ensayo de la reacción ajustando los parámetros experimentales que pudieron llevar al fallo en la primera reacción. Para ello, se utilizó ciclohexano como disolvente, AIBN (0.2 eq), *n*- Bu_3SnH (1.1 eq) y éter de óxima **58** (1.0 eq) llevando este último a una concentración 0.025 M. En este caso, luego de la desgasificación se mantuvo todo el tiempo la mezcla de reacción con flujo positivo de argón, además, se decidió agregar en dos porciones el *n*- Bu_3SnH (~ 55% de la cantidad al inicio de la reacción). Al monitorearse la reacción por CCD, luego de 5 h, se observaron 3 manchas en la placa, de tal forma que se decidió agregar el 45% restante de *n*- Bu_3SnH y AIBN/ C_6H_6 previamente desgasificado, luego de lo cual la reacción se continuó por 4 h más. Al monitorear por CCD no se observaron mayores avances

en la apariencia de las manchas y los R_f 's. El material de partida no se consumió con respecto a las primeras 5 horas de reacción. Se decidió entonces parar el calentamiento de la reacción y al día siguiente se añadió más solvente, AIBN, y 0.2 eq de TBTH, se desgasificó por 30 minutos y se continuó la reacción a 90°C por 5 horas. Se suspendió el calentamiento y la mezcla de reacción se rotaevaporó. De este crudo se envió una muestra a espectroscopia RMN ^1H donde se observó la presencia de señales que podrían pertenecer a un nuevo compuesto. Se decidió realizar la remoción del estaño empleando el método mencionado en el primer intento de ciclación.

A continuación se trató la mezcla de reacción con una solución al 20% de CsF y acetato de etilo (durante 12 h con agitación) para eliminar el exceso de estaño presente en la reacción. Se observó la formación de abundante precipitado blanco el cual fue removido por filtración, y luego se extrajo con acetato de etilo. El análisis por CCD de la fase orgánica mostró 2 manchas mayoritarias con R_f 's muy similares por lo que se decidió purificar por cromatografía de columna por gradiente en silica gel 70-230 mesh en donde las fracciones que contenían los compuestos fueron recogidas entre 0.5-1.5 % AcOEt/Hexano de polaridad. Se obtuvieron dos fracciones con diferente composición, de las cuales la primera pesó 36 mg y estaba compuesta de la mezcla de las dos manchas observadas inicialmente y la segunda pesó 27.1 mg y estaba compuesta de la mancha más polar correspondiente con el R_f del material de partida.

Se decidió caracterizar espectroscópicamente la segunda fracción. El espectro RMN ^1H mostró señales características del material de partida, sin embargo, la región aromática estaba notablemente modificada con señales a campo más bajo e integrando para una cantidad desproporcionada con referencia a lo esperado (ver Anexo 14). Al parecer el MP sufrió algún tipo de reacción colateral que modificó en forma substancial la región aromática. A su vez, el espectro de masas evidenció unos picos con la razón m/z superiores a la masa del compuesto esperado (Anexo 15), este resultado sugiere que el material de partida reaccionó

con alguna especie radicalaria originada en la reacción que pudo ser capturada en por alguno de los anillos aromáticos del MP, tales reacciones son factibles en la química de radicales. La realidad es que la apariencia de estas señales no nos permitió ofrecer una explicación razonable de este producto colateral.

A continuación, se procedió a purificar por cromatografía preparativa (CP) la fracción menos polar, lo cual permitió separar de la mezcla una fracción pura de un compuesto que pesó 18.1 mg, la cual se caracterizó por RMN ^1H y RMN ^{13}C así como experimentos bidimensionales. La caracterización por espectrometría de masas (Anexo 16) no mostró el ion molecular $[\text{M}^+]$, el cual posiblemente es inestable y sufra fragmentaciones antes de ser detectado.

En el espectro de RMN ^1H (Figura 19), se observan a campo bajo las señales de los protones aromáticos H-1b y H-2b solapadas entre sí formando un multiplete entre δ 7.0 y 7.5 ppm, posteriormente se destaca la desaparición del triplete del protón vinílico producto de la ciclación y en su lugar se observan las señales del protón H-2 del cierre del espiro como un multiplete a δ 3.96 ppm que integra para 1H y el protón H-2a como un doblete a δ 4.34 ppm que integra para 1H. Se destacan también las señales del doble enlace exocíclico H-6a que aparecen como dos singletes que integran cada uno para 1H a δ 5.38 y 5.11 ppm, que deberían estar desdoblados por una J_{gem} como dobletes pero no se alcanzan a resolver en el espectro, también se encuentran las señales de los protones H-1a del grupo benciloxi que aparecen desdoblados por el entorno químico diferente como dos dobletes a δ 4.55 y 4.11 ppm, cada uno de los cuales integra para 1H, en este caso es importante destacar que el doblete a δ 4.55 ppm para uno de los protones benciloxi se presenta como una señal más ancha y suave, lo cual se debe a la posibilidad de sufrir un fenómeno de relajación por interacción dipolar espacial con el grupo aminoxilo cercano, dada las restricciones estructurales que presenta la *N*-alcoxiamina **59** sintetizada.

Por otro lado, también se observan las señales de los protones metilénicos del esqueleto espirano las cuales permanecen solapadas con impurezas provenientes

de los residuos del TBTH que contaminan la región alifática, a δ 2.36-2.42 ppm se observa un multiplete que integra para 3H solapado con una impureza que corresponde a la señal de los protones del metileno H-7, a δ 1.80-1.89 se encuentra un multiplete que integra para 2H donde se encuentran solapadas las señales correspondientes a un protón de los metilenos H-3 y H-9 desdoblados, mientras que a δ 1.53-1.64 ppm se encuentran solapadas los dos protones H-3 y H-9 restantes junto con las señales para los metilenos H-4 y H-8.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 20) se observan las señales correspondientes al compuesto esperado y además con relación al material de partida **58** sobresale la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos del grupo imino (δ 159.83, 159.67 ppm) y los carbonos sp a (δ 83.95, 83.79 ppm) y (δ 68.88, 68.78 ppm), lo cual es evidencia de que la primera y la segunda etapa de la reacción de radicales procedieron. En su lugar, se destacan las señales de los carbonos C-6 y C-6a del doble enlace exocíclico a δ 100.02 y 107.17 ppm, así como el carbono espiro C-5 a δ 77.25 ppm entre las señales del cloroformo, cabe resaltar que esta señal es muy importante ya que el carbono cuaternario espiro quiral C-5 se desplaza hacia campo bajo en el esqueleto azaespiro[4.4]nonano⁶⁴ por la cercanía del nitrógeno y la tensión dinámica de sus enlaces a la que está sometido, por lo que su presencia es señal inequívoca de la obtención de compuestos espirano. Por otro lado, a δ 67.87 y 55.94 ppm se encuentran los carbonos C-2 y C-2a, respectivamente, mientras que a δ 76.37 ppm se encuentra el metileno del grupo benciloxi C-1a y además aparece con fase inversa en el DEPT-135 al igual que el metileno C-7 a δ 33.29 ppm, y los metilenos C-3, C-4, C-8 y C-9, los cuales no pudieron ser asignados con la ayuda de las técnicas bidimensionales (Anexos 17 y 18) ya que en el espectro protónico se encuentran solapadas las señales y en el RMN ^{13}C están muy cercanos. Finalmente, se tiene que los carbonos aromáticos C-1b y C-2b se encuentran en la región característica con los carbonos *ipso* a campo más bajo.

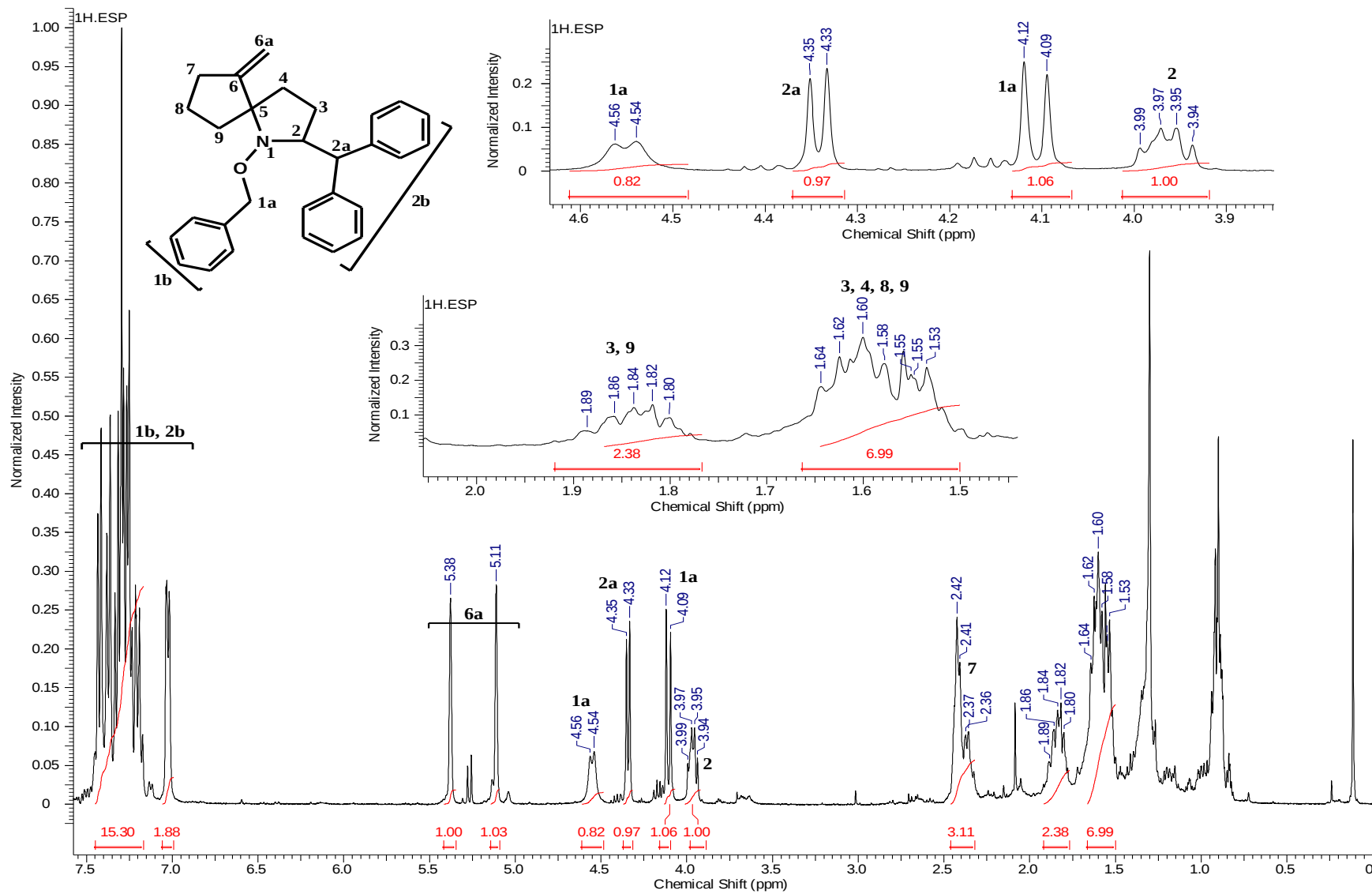


Figura 19. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (**59**).

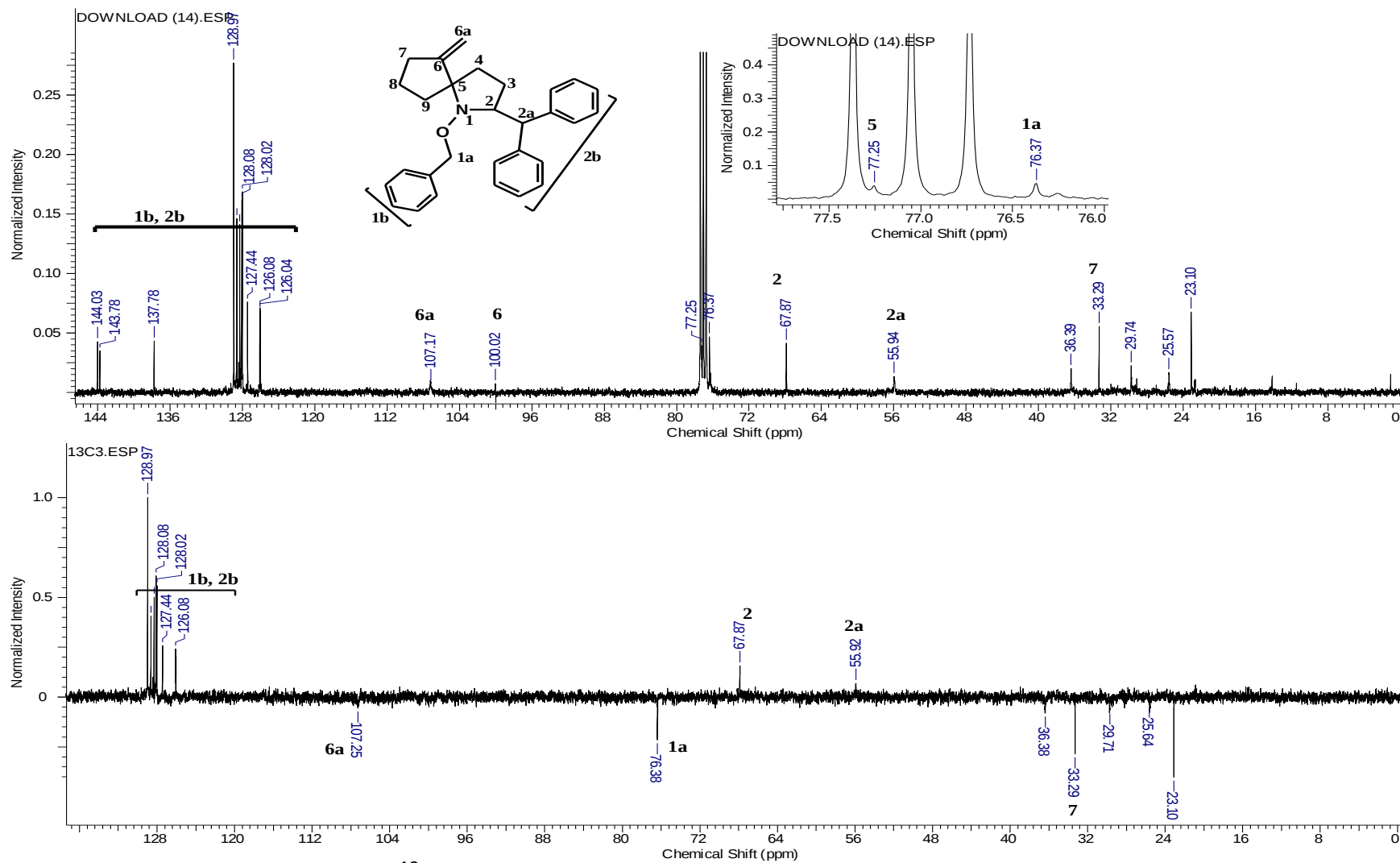


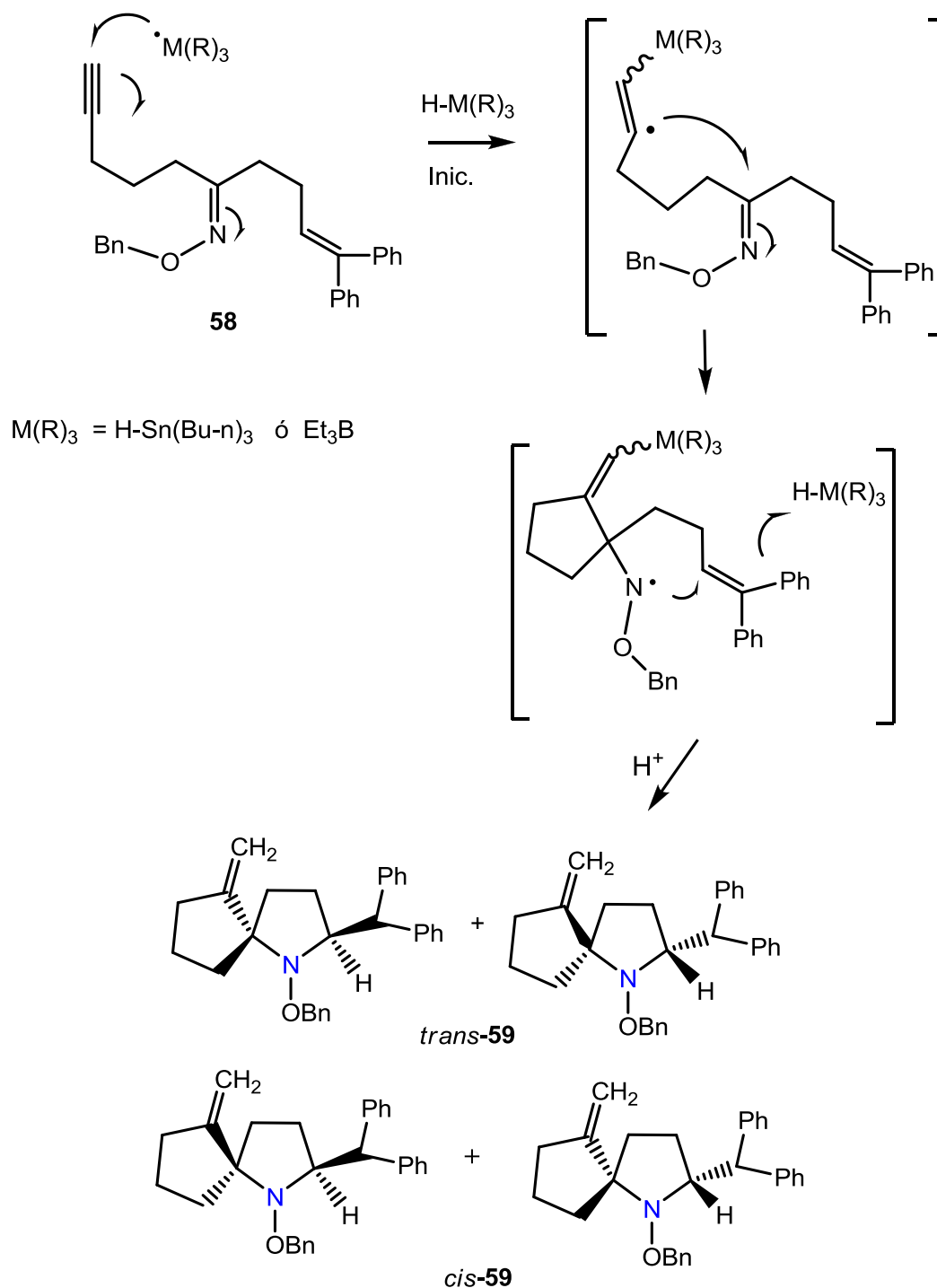
Figura 20. Espectros RMN ^{13}C y DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (59).

De esta forma, se obtuvo el compuesto espirano esperado **59** con un porcentaje de rendimiento del 18% de producto puro, después de las reacciones en secuencia mediante un proceso por radicales, que involucró tres etapas en cascada (Esquema 33), donde se generó un radical vinilo por adición intermolecular de radicales estanilo al triple enlace y luego se efectuaron dos cierres 5-exo ocurriendo el último, por adición de radicales alquioxiaminilo sobre un doble enlace activado con dos grupos fenilo, donde se destaca que las ciclaciones en la forma 5-exo son viables en términos energéticos y cinéticos para procesos *vía* radicales centrados en nitrógeno y carbono.⁴⁷ Finalmente en medio ácido, se liberó el TBTH para generar la *N*-alcoxiamina **59**, la cual se esperaría como una mezcla de diastereómeros discernibles por RMN como ha ocurrido en otros ejemplos similares preparados en nuestro grupo de investigación, no obstante sin participación de radicales vinilo.^{61, 62}

Si se examina el Esquema 33 puede observarse que en la generación de los dos anillos en cascada del sistema espiro, tanto el radical vinilo inicialmente formado y adicionado sobre el doble enlace imino del éter de oxima, como el radical alquioxiaminilo generado a continuación y luego atrapado por el doble enlace activado, lo hacen sobre dos caras planares donde lo más probable es que tales ciclaciones ocurran aleatoriamente. De tal forma, que se generarían dos pares de diastereómeros (*cis* y *trans*, respecto del doble enlace exocíclico) porque se producen dos centros estereogénicos: el carbono espiro C-5 y el carbono asimétrico C-2.

No obstante, el resultado de las señales en los espectros de RMN ¹H y ¹³C no presentan dobletes en los diferentes desplazamientos químicos de los protones y los carbonos, además, las integrales de las diferentes señales solo integran para los protones de un tipo de compuesto. Lo anterior sugiere que la reacción ocurrió de manera diastereoselectiva produciendo solo un par de enantiómeros, el par *cis* o el par *trans* de los compuestos mostrados en el Esquema 33.

Esquema 33. Adición-biciclación en cascada del éter de oxima (**58**) vía radicales.



Este resultado según Wille,⁴³ se puede explicar por el hecho de que cuando ocurre una adición intermolecular a alquinos para desencadenar una reacción en cascada

por reacciones intramoleculares, la geometría del doble enlace formado es gobernada principalmente por efectos estéricos y conformacionales particulares de la molécula, y que en el caso de alquinos terminales (formación de radicales vinilos tipo σ) las reacciones subsiguientes pueden ocurrir con un solo tipo de configuración, en nuestro caso la configuración *cis* o *trans* respecto al doble enlace exocíclico.

4.8.3 Tercer ensayo de ciclación

Por otro lado, se tiene que la reacción se realizó empleando Et_3B y O_2 a 25°C como iniciador en lugar de AIBN a reflujo, con el objetivo de comparar los resultados obtenidos por ambas metodologías. En este caso se desgasificó previamente antes de añadir el Et_3B y el $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ya que los trialquilboranos pueden llegar a ser muy reactivos con el aire, por lo que a lo largo de la reacción se adicionó mediante una jeringa de vidrio aire cada 30 minutos, la reacción se comenzó con 0.5 eq de Et_3B y a lo largo de la reacción se añadió hasta completar 2.0 eq, la reacción se continuó por 32 h donde al final se evidencio por CCD un compuesto minoritario poco polar aunque al parecer el material de partida permanecía intacto, se detuvo la reacción y se realizó la remoción de los residuos estanilados de igual forma que para las reacciones anteriores y se tomó un espectro de RMN ^1H para observar la presencia de posibles señales correspondientes al compuesto esperado **59**, sin embargo, no se observaron señales significativas de la formación del compuesto, no obstante, al separar los compuestos por cromatografía de columna en sílica gel 70-230 mesh se obtuvo material de partida mayoritariamente, por lo que se concluyó que la reacción no procedió adecuadamente con estas condiciones, y se decidió no continuar los ensayos debido a la poca cantidad de precursor.

5. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

5.1 Instrumentación.

5.1.1 Cromatografía de capa delgada (CCD).

Se utilizó sílica gel 60F 254 con espesor de 0.25 mm para la verificación de la pureza de los productos y el monitoreo de las reacciones, estableciendo su finalización por desaparición del material de partida o por estancamiento de la misma. Para el revelado se usó una lámpara Spectroline serie E con dos longitudes de onda: 254 y 363 nm, solución alcohólica de vainillina, cámara de yodo ó ácido fosfomolibdico. La purificación de los productos se realizó por cromatografía relámpago empleando sílica gel 230-400 mesh y por cromatografía normal con sílica gel 70-230 mesh.

5.1.2 Espectroscopia infrarroja.

Se empleó un espectrofotómetro SHIMADZU FTIR 8400, tomando los espectros en estado sólido utilizando pastillas de KBr.

5.1.3 Espectrometría de masas.

Para la toma de los espectros de Masas se recurrió a un espectrómetro SHIMADZU GC-MS 2010 con analizador de cuadrupolo.

5.1.4 Espectroscopia RMN mono y bidimensional.

Para los espectros de RMN ^1H (400 MHz), RMN ^{13}C (100 MHz), DEPT-135 y experimentos bidimensionales, se dispuso de un espectrómetro BRUKER DPX operado a 400 MHz, usando como disolvente CDCl_3 y TMS como estándar interno. En todos los casos se utilizó la escala (ppm) de desplazamiento químico.

5.1.5 Microondas.

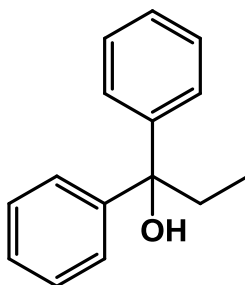
La síntesis de los compuestos vía radiación microondas se realizaron con un equipo de microondas CEM modelo Discover 300 W para síntesis orgánica.

5.2 Reactivos y disolventes.

Los disolventes se secaron según los procedimientos reportados en la literatura. En particular, el THF, el éter y el tolueno se secaron por la metodología de agitación con sodio y posterior destilación después de verificar la ausencia de agua con benzofenona como indicador. Los hexanos utilizados para la separación de los productos por cromatografía de columna, fueron purificados por destilación fraccionada. La piridina y la trietilamina, se secaron con KOH a reflujo seguido de destilación. Para eliminar el agua de la acetona se utilizó K_2CO_3 , para secar el CH_2Cl_2 se utilizó P_2O_5 a reflujo y luego destilación. El TsCl se recrystalizó de éter de petróleo/cloroformo, etc. Los reactivos restantes se adquirieron comercialmente y fueron utilizados sin previa purificación.

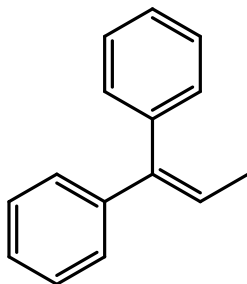
5.3 Trabajo Sintético.

5.3.1 Síntesis de 1,1-difenilpropan-1-ol (61).



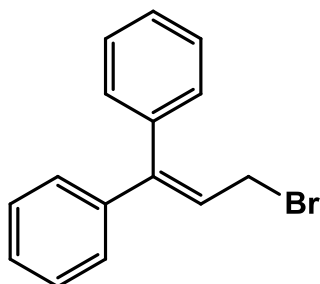
En un balón de dos bocas previamente flameado bajo argón acoplado a una barra magnética, un condensador con un rubber septum en su extremo y un rubber septum para el desprendimiento lateral y bajo atmosfera de argón, se pesó Mg (878.3 mg, 36.6 mmol), se añadió bromobenceno (7.2 mL, 35.7 mmol) y 18.0 mL de éter seco, y se puso en reflujo por 30 minutos con agitación constante, luego de lo cual la solución se tornó marrón por la generación del reactivo de Grignard. Posteriormente, se agregó gota a gota propiofenona (4.0 mL, 30.1 mmol) disuelta en 11.0 mL de éter seco, se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en agitación por 2 horas en atmosfera de argón, luego de lo cual se adicionó hielo picado y 25.0 mL de HCl 2.0M para hidrolizar el magnesio resultante. Finalmente, la fase acuosa fue extraída con cloroformo y los extractos combinados orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se destiló a presión reducida para remover el exceso de disolvente, obteniendo un sólido cristalino al que se le realizaron lavados con hexano para eliminar impurezas, obteniendo un 51.4% de producto puro. p.f: 95.1-96.4°C. IR (pastilla, KBr): ν (cm⁻¹) 3545.16, 1167.11, 700.9, y 756.32. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.25-7.48 (m, 10H, Ar-H), 2.38 (c, 2H, -CH₂), 2.14 (s, 1H, -OH) 0.94 (t, 3H, -CH₃). RMN ¹³C (100.1 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.22 (-CH₃), 34.51 (-CH₂), 78.52 (C-1), 126.18, 126.80, 128.16 (-CH, Ar), 146.98 (C_i, Ar).

5.3.2 Síntesis de 1,1-difenilpropeno (62).



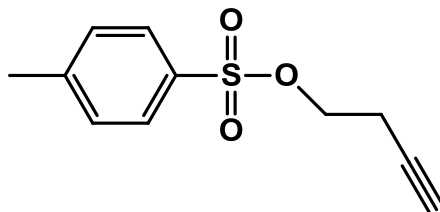
En un balón de dos bocas acoplado a una barra magnética, un condensador con trampa de CaCl_2 en su extremo y un rubber septum, se adicionó 1,1-difenilpropan-1-ol (4.0 g, 18.84 mmol), ácido acético glacial (9.5 mL, 165.8 mmol) y se sometió a reflujo con agitación durante 4 horas a 90°C . Luego de lo cual se observó la desaparición del material de partida y la aparición de un compuesto menos polar correspondiente al alqueno. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de NaHCO_3 . Finalmente, la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (4 x 40.0 mL) y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro y se destiló a presión reducida para remover el solvente, obteniendo un sólido blanco en un 99.1% de rendimiento. p.f: $49.6\text{-}51.2^\circ\text{C}$. IR (pastilla, KBr): ν (cm^{-1}) 1659.4, 759.0, 700.95. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.22-7.45 (m, 10H, Ar-H), 6.22 (c, 1H, $=\text{C}(\text{H})\text{-CH}_3$), 1.81 (d, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 15.74 ($-\text{CH}_3$), 124.17 ($=\text{C}(\text{H})\text{-CH}_3$), 126.75, 126.86, 127.23, 128.09, 128.17, 130.09 ($-\text{CH}$, Ar), 140.07 ($\text{Ph}_2\text{-C=}$), 142.50, 143.01 (C_i , Ar).

5.3.3 Síntesis de 3-bromo-1,1-difenilpropeno (**63**).



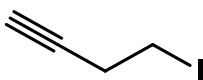
En un balón de 50 mL acoplado a una barra magnética y un condensador con trampa de CaCl_2 en su extremo se adicionó 1,1-difenilpropeno (957.7 mg, 4.93 mmol), NBS recristalizada (879.9 mg, 4.94 mmol), 5.0 mL de CCl_4 y una cantidad catalítica de benzoil peróxido. La mezcla de reacción se llevó a reflujo con agitación a 90°C por 12 horas, luego de lo cual el alqueno (**62**) de partida se había consumido en su totalidad según la CCD. Posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró la succinimida precipitada y la solución resultante se destiló a presión reducida para remover el exceso de disolvente obteniendo un aceite naranja en un 95% de rendimiento, (la purificación del compuesto fue imposible por cromatografía, dada la inestabilidad y la reactividad hacia la sílica y la alumina). IR: ν (cm^{-1}) 1659.4, 699.76, 765.47. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.14-7.35 (m, 10H, Ar-**H**), 6.26 (t, 1H, $=(\text{C}-\text{H})-\text{CH}_2\text{Br}$), 3.97 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{Br}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 31.19 ($-\text{CH}_2\text{Br}$), 123.80 ($=(\text{C}-\text{H})-\text{CH}_2\text{Br}$), 127.75, 127.93, 128.14, 128.28, 128.48, 129.55 ($-\text{CH}$, Ar), 138.18 ($\text{Ph}_2-\text{C}=\text{C}$), 146.22, 141.21 (C_i , Ar).

5.3.4 Síntesis de *p*-toluensulfonato de 3-butinilo (66).



En un balón de dos bocas previamente flameado bajo argón acoplado a una barra magnética y dos rubber septum, se adicionó 3-butin-1-ol (3.2 g, 44.74 mmol), cloruro de *p*-toluensulfonilo recristalizado (10.4 g, 53.46 mmol) disuelto en 78 mL de CH₂Cl₂ seco, el sistema se enfrió a 0°C en baño de agua-hielo saturado con sal y se adicionó lentamente trietilamina (8.03 g, 78.56 mmol), luego de 30 minutos la solución se volvió turbia, se agitó por una hora y el sistema se dejó en la nevera por 3 horas. Luego se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y se realizó la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), las fases orgánicas se colectaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna en sílica gel 70-230 mesh, empleando acetato de etilo/hexano como fase móvil, obteniendo un 98.4% de rendimiento.

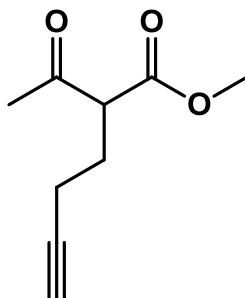
5.3.5 Síntesis de 4-yodo-1-butino (67).



En un balón de dos bocas previamente flameado bajo argón acoplado a una barra magnética y dos rubber septum, se pesó NaI (10.025 g, 66.88 mmol), *p*-toluensulfonato de 3-butinilo (10.0 g, 44.59 mmol) y 35 mL de acetona seca. La mezcla de reacción se dejó en agitación bajo argón por 24 horas, luego de lo cual se añadió solución saturada de cloruro de sodio y se realizó la extracción con *n*-pentano (3 x 40 mL), los extractos combinados se secaron sobre cloruro de calcio, el compuesto obtenido se purificó mediante destilación sencilla recogiendo la

fracción entre 135-136°C obteniendo un 78.3% de rendimiento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.17 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{I}$), 2.72 (dt, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 2.10 (t, 1H, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 22.96 ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 41.22 ($-\text{CH}_2\text{I}$), 69.45 ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 81.95 ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$).

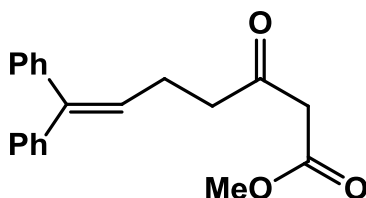
5.3.6 Síntesis de 2-acetilhex-5-inoato de metilo (68).



En un balón de 2 bocas previamente flameado bajo argón acoplado a una barra magnética, un condensador con un rubber septum en su extremo y un rubber septum para el desprendimiento lateral y bajo atmosfera de argón, se adicionó NaH (112 mg, 2.79 mmol) y se realizaron lavados con THF seco, luego de lo cual se agregó 5.1 mL de THF y se puso en agitación, pasados 15 minutos se adicionó lentamente acetoacetato de metilo (300 mg, 2.53 mmol) y se dejó en agitación 15 minutos formándose una solución traslucida, se adicionó 4-yodo-1-butino (528 mg, 2.79 mmol). La reacción se sometió a reflujo a una temperatura de 80°C en el baño de aceite, pasadas 48 horas se adicionó solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con éter etílico (4 x 20 mL), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se purificó por cromatografía de columna en sílica gel 70-230 mesh, empleando acetato de etilo/hexano como fase móvil, obteniendo un 40.9% de producto puro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.68 (s, 3H, solapado, $-\text{OCH}_3$), 3.67 (t, 1H, solapado, $\text{CO}-\text{CH}-\text{CO}$), 2.21 (s, 3H, solapado, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2.19 (dt, 2H, solapado, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 1.99 (c, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 1.93 (t, 1H, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 16.37 ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 26.45 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 29.48 ($\text{CH}_3\text{CO}-$), 52.54 ($-\text{OCH}_3$), 57.68

(CO-CH-CO), 69.89 (-CH₂-C≡C-H), 82.50 (-CH₂-C≡C-H), 169.76 (-CO-OCH₃), 202.52 (CH₃CO-).

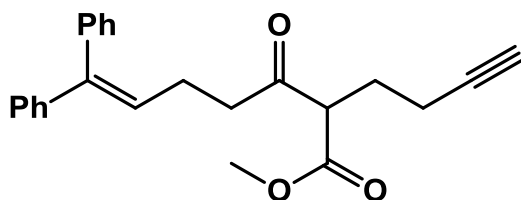
5.3.7 Obtención de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64).



En un balón de 2 bocas previamente flameado bajo argón, acoplado a 2 rubber septum, una barra magnética y bajo atmosfera de argón se pesó NaH (884.7 mg, 22.12 mmol) y se realizaron lavados con THF seco. Posteriormente se añadieron 50 mL de THF seco y se agregó acetoacetato de metilo (2.398 g, 20.25 mmol) y se dejó en agitación por 15 min, al cabo de los cuales se estableció la temperatura del sistema entre -25°C y -50°C, mediante un baño de nitrógeno líquido/hexano y se adicionó lentamente el butillitio 2.5M (1.297 g, 20.25 mmol) observandose la solución de color naranja; la mezcla se dejó en agitación durante 15 min y pasado este tiempo se adicionó 3-bromo-1,1-difenilpropeno (4.48 g, 15.58 mmol) previamente disuelto en 40 mL de THF seco, y se continuó la agitación por 2 horas manteniendo la temperatura baja, luego de lo cual se retiró el baño de nitrógeno líquido/hexano y luego de 1 hora de agitación se detuvo la reacción mediante la adición de solución saturada de NH₄Cl. Se realizó la extracción con éter etílico (3 x 70 mL) y los extractos orgánicos obtenidos se secaron con sulfato de sodio. El producto se purificó con cromatografía de columna en sílica gel 70-230 mesh empleando acetato de etilo/hexano como fase móvil, obteniendo un 36% de rendimiento de producto puro. IR: ν (cm⁻¹) 3055.37, 3024.51, 2953.14, 1746.62, 1716.72, 1493.93, 1440.88, 1319.36, 1270.18, 764.81, 701.15. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.20-7.43 (m, 10H, Ar-H), 6.07 (t, 1H, =(C-H)-CH₂-), 3.75 (s, 3H, -OCH₃), 3.45 (s, 2H, CO-CH₂-CO), 2.70 (t, 2H, H-4), 2.45 (c, 2H, =C-H-CH₂-CH₂-). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 23.90 (=C-H-CH₂-CH₂-), 43.03 (C-4), 49.01

(CO-CH₂-CO), 52.39 (-OCH₃), 127.08, 127.13, 127.20, 127.25, 128.14, 128.35, 129.77 (-CH, Ar y C-6), 139.71 (Ph₂C=), 142.31, 143.12 (C_i, Ar), 167.55 (-CO-OCH₃), 201.81 (-CH₂CO-CH₂-COOCH₃). GC-MS: (m/z) 308 [M⁺].

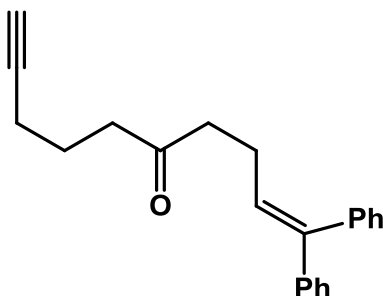
5.3.8 Síntesis de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (56).



En un balón de 2 bocas previamente flameado bajo argón acoplado a una barra magnética, un condensador con un rubber septum en su extremo y un rubber septum para el desprendimiento lateral y bajo atmosfera de argón, se adicionó NaH (216.8 mg, 5.42 mmol) y se realizaron lavados con THF seco, luego de lo cual se agregó 10 mL de THF seco y se puso en agitación, pasados 15 minutos se adicionó lentamente el β-cetoester (**64**) (1.550 g, 4.92 mmol) y se dejó en agitación 15 minutos formándose una solución traslúcida de color amarillo, se adicionó 4-yodo-1-butino (1026.7 mg, 5.42 mmol). La reacción se sometió a reflujo a una temperatura de 80°C en el baño de aceite, pasadas 48 horas se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter etílico (3 x 20 mL), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se purificó por cromatografía de columna en sílica gel 70-230 mesh, empleando acetato de etilo/hexano como fase móvil, obteniendo un 44.2% de producto puro. IR: ν (cm⁻¹) 3290.82, 3055.41, 3024.50, 2951.39, 1744.74, 1716.72, 1493.52, 1440.88, 1240.15, 1161.16, 765.86, 700.86, 633.57. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.09-7.32 (m, 10H, Ar-H), 5.96 (t, 1H, =(C-H)-CH₂-), 3.67 (t, 1H, solapado, CO-CH-CO), 3.62 (s, 3H, -OCH₃), 2.55-2.72 (m, 2H, H-4), 2.34 (c, 2H, =C-H-CH₂-CH₂-), 2.15 (dt, 2H, -CH₂-C≡C-H), 1.98 (c, 2H, -CH₂-CH₂-C≡C-H), 1.88 (t, 1H, -CH₂-C≡C-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 16.39 (-CH₂-C≡C-H), 23.95 (=C-H-CH₂-

CH₂-), 26.48 (-CH₂-CH₂-C≡C-H), 42.55 (C-4), 52.53 (-OCH₃), 56.97 (CO-CH-CO), 69.97 (-CH₂-C≡C-H), 82.52 (-CH₂-C≡C-H), 127.07, 127.12, 127.18, 127.24, 128.14, 128.34, 129.79 (-CH, Ar y C-6), 139.76 (Ph₂C=), 142.37, 143.06 (C_i, Ar), 169.68 (-CO-OCH₃), 203.96 (-CH₂CO-CH-COOCH₃). GC-MS: (m/z) 360 [M⁺].

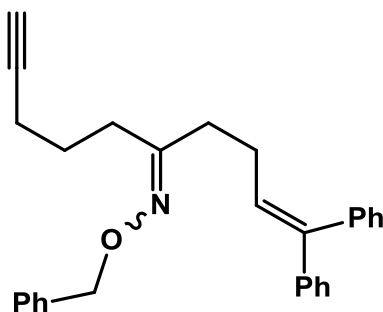
5.3.9 Obtención de la 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (57).



En un tubo de ensayo apto para el equipo de microondas se adicionó el β-cetoéster **56** (200 mg, 0.549 mmol) y una cantidad de sílica gel 70-230 mesh necesaria para cubrirlo completamente. Después, se agregó cloruro de litio (106.6 mg, 2.3 mmol), 0.1 mL de agua, se vertieron 3 gotas de DMF y se homogenizó la mezcla. Finalmente, durante 6 minutos en un equipo CEM modelo Discover 300 W, a 200W de potencia y 110°C. En la CCD se observó la formación de un producto mayoritario menos polar que el material de partida y un compuesto menos polar que el compuesto desalcoxycarbonilado. El crudo se purificó en una columna cromatográfica con sílica gel 230-400 mesh (6-10% acetato de etilo/hexanos, 1% gradiente), obteniendo un rendimiento del 60.3% de producto puro. IR: ν (cm⁻¹) 3294.19, 3055.45, 3024.07, 2956.79, 2934.24, 1712.76, 1493.23, 1442.46, 1369.08, 764.77, 700.55, 633.46. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.20-7.43 (m, 10H, Ar-H), 6.07 (t, 1H, H-2), 2.54-2.59 (m, 4H, H-4 y H-6 solapados), 2.44 (c, 2H, H-3), 2.24 (dt, 2H, H-8), 1.97 (s, 1H, H-10), 1.78-1.85 (m, 2H, H-7). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 17.80 (C-8), 22.25 (C-7), 24.24 (C-3), 41.08 (C-6), 42.93 (C-4), 69.12 (C-10), 83.60 (C-9), 127.07, 127.14, 127.26,

127.74, 128.14, 128.33 (-CH, Ar y C-2), 139.82 (C-1), 142.44, 142.77 (C_i, Ar), 209.48 (C-5). GC-MS: (m/z) 302 [M⁺].

5.3.10 Síntesis del éter de óxima, 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (58).



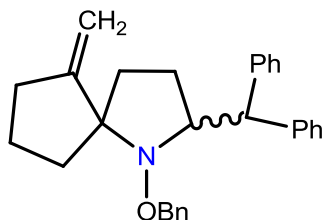
En un balón de 2 bocas previamente flameado bajo argón acoplado a una barra magnética, un condensador con un rubber septum en su extremo y un rubber septum para el desprendimiento lateral y bajo atmosfera de argón, se adicionó hidrocloreuro de O-benciloxilamina (98.2 mg, 0.61 mmol), piridina seca (101.3 mg, 1.268 mmol) y 25 mL de metanol seco, la mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo argón y luego de 30 minutos se agregó la cetona (**57**) (155 mg, 0.507 mmol) y la reacción se continuó por 10 horas. Finalmente, se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las fases orgánicas se colectaron y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto se purificó por cromatografía de columna en silica gel 70-230 mesh empleando acetato de etilo/hexano como fase móvil, obteniendo un 85.8% de la mezcla de isómeros E/Z del compuesto. IR: ν (cm⁻¹) 3305.75, 2982.53, 2917.93, 2873.70, 2849.86, 1705.42, 1446.68, 1373.40, 1239.71, 1046.56, 700.40. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) (todas las señales se encuentran dobles) 7.20-7.41 (m, 30H, Ar-H), 6.10 (t, 2H, H-2), 5.06 (s, 2H, -OCH₂Ph), 5.10 (s, 2H, -OCH₂Ph), 2.49 (t, 2H, H-4), 2.33-2.40 (m, 8H, H-3, H-4 y H-6 solapadas), 2.24 (t, 2H, H-6), 2.16-2.21 (m, 4H, H-8), 1.94-1.96 (m, 2H, H-10), 1.68-1.76 (m, 4H, H-7). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) (todas las señales se encuentran dobles), 18.03, 18.62 (C-8), 24.75, 25.11

(C-7), 26.16, 26.70 (C-3), 27.53, 28.55 (C-4), 33.18, 34.40 (C-6), 68.78, 68.88 (C-10), 75.47 (-OCH₂Ph), 83.79, 83.95 (C-9), 126.98, 127.01, 127.04, 127.06, 127.27, 127.29, 127.58, 127.92, 128.02, 128.12, 128.23, 128.26, 128.29, 129.88 (-CH, Ar y C-2), 138.28, 138.36, 139.89, 140.02, 142.47, 142.48, 142.54 (C_i, Ar y C-1), 159.67, 159.83 (C-5). GC-MS: (m/z) 407 [M⁺].

5.3.11 Ensayos reacción vía radicales.

Estas reacciones fueron desgasificadas con flujo de argón durante 1 hora, previo al calentamiento. Además, para el proceso de purificación se rotaevaporó el solvente y se realizó el tratamiento para la remoción del estaño empleando sílica gel, diclorometano y unas gotas de ácido acético para promover la dehidroestanilación y se dejó la mezcla en agitación por 18 horas, luego de lo cual se agregó cloroformo y se filtró al vacío sobre célite, luego de lo cual se rotaevaporó el solvente y el crudo se solubilizó en acetato de etilo, a esta mezcla se adicionó con una solución al 20 % de CsF y se dejó en agitación por 12 horas, posteriormente se filtró y se extrajo con acetato de etilo. Finalmente las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, obteniendo así, el crudo para el proceso de columna.

5.3.11.1 Ciclación vía radicales de 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima: Síntesis de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (59).



En un balón de dos bocas de 25 mL se adicionaron AIBN (7.9 mg, 0.048 mmol), éter de oxima **58** (100 mg, 0.243 mmol), 10 mL de ciclohexano y n-Bu₃SnH (77.8 mg, 0.267 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo por 14 horas (Ver sección 4.8.2) y luego del tratamiento previo el crudo obtenido se puso en una columna cromatográfica con sílica 230-400 mesh, obteniendo 36 mg del compuesto **59** junto con un compuesto adicional, por lo que se realizó una cromatografía preparativa para obtener 18.1 mg del compuesto heteroespirocíclico **59** para un rendimiento del 18.2 %. IR: ν (cm⁻¹) 3059.65, 3028.45, 2918.76, 2850.20, 1660.34, 1446.94, 1277.30, 700.65. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.02-7.43 (m, 15H, Ar-H), 5.38, 5.11 (dos s, 1H c/u, =CH₂), 4.55, 4.11 (dos d, 1H c/u, -OCH₂Ph), 4.34 (d, 1H, Ph₂CH-), 3.94-3.99 (m, 1H, H-2), 2.36-2.42 (m, 2H, solapado, H-7) 1.80-1.89 (m, 2H, H-3 y H-9 solapadas), 1.53-1.64 (m, 6H, H-3, H-4, H-8 y H-9 solapadas). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 23.10, 25.57, 29.74, 36.39 (C-3, C-4, C-8 y C-9), 33.29 (C-7), 55.94 (Ph₂CH-), 67.87 (C-2), 76.37 (-OCH₂Ph), 77.25 (C-5), 100.02 (C-6), 107.17 (=CH₂), 126.04, 126.08, 127.44, 128.02, 128.08, 128.31, 128.63, 128.97 (-CH, Ar), 137.78, 143.78, 144.03 (C_i, Ar). GC-MS: (m/z) [M⁺] no se observa.

6. CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se logró sintetizar el éter de oxima 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona *O*-benciloxima (**58**), mediante una ruta sintética que se inició con una alquilación por el método del dianion con 3-bromo-1,1-difenilpropeno, seguida de una alquilación en el metileno activado con 4-yodo-1-butino para la obtención del β -cetoéster **56**, el cual se sometió a una desalcoxycarbonilación y finalmente una condensación en el grupo carbonilo.

Se establecieron las condiciones adecuadas para la desalcoxycarbonilación *vía* microondas del β -cetoéster **56**, generando la cetona 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona (**57**) en tiempos cortos de reacción (6 min), en ausencia de disolvente y con rendimientos relativamente altos, comparados con la metodología tradicional.

Se realizaron 3 ensayos de ciclación en cascada *vía* radicales con el éter de oxima precursor **58**, obteniendo un par de enantiómeros del compuesto espirocíclico 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (**59**), lo que determina que esta reacción resultó diastereoselectiva. En este punto debe resaltarse además, que la estrategia sintética utilizada en esta investigación para obtener *N*-alcoxiaminas con estructuras novedosas, involucra una ruta muy diferente a las conocidas hasta la fecha, y en esta dirección, nuestra investigación reviste un buen grado de originalidad. Por último, reduce efectos de contaminación ambiental, dado que se emplean procesos de adición inter e intramolecular en cascada *vía* radicales, donde ocurren tres eventos en un mismo balón de reacción.

7. REFERENCIAS

- [1] Rowlands, G. Radicals in organic synthesis, Part 1. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8603-8655.
- [2] Braun, D. Origins and development of initiation of free radical polymerization processes. *Int. J. Polymer Science* **2009**, 2009, 1-10.
- [3] Fisher, H. The persistent radical effect: A principle for selective radical reactions and living radical polymerizations. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3581-3610.
- [4] Hicks, R.G. Stable radicals: Fundamentals and applied aspects of odd-electron compounds. New York: John Wiley & Sons, Ltd. 2010, Cap. 5, p 173-204.
- [5] Likhtenshtein, G.; Yamauchi, N.; Smirnov, A.; Tamura, R. Nitroxides: Applications in chemistry, biomedicine and material science. Weinheim: WILEY-VCH, 2008, p. 53-69.
- [6] Braunecker, A.; Matyjaszewski, K. Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspective. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32, 93-146.
- [7] Gimes, D.; Gaudel-Siri, A.; Marque, S.; Bertin, D.; Tordo, P.; Astolfi, P.; Greci, L.; Rizzoli, C. Alkoxyamines of stable aromatic nitroxides: N–O vs. C–O bond homolysis. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 2312–26.
- [8] Ingold, K.U.; Bowman, D.F.; Gillan, T. Kinetic applications of electron paramagnetic resonance spectroscopy. III. Self-reactions of dialkyl nitroxide radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6555–61.
- [9] Studer, A., Harms, K., Knoop, C., Muller, C.; Schulte, T. New sterically hindered nitroxides for the living free radical polymerization: X-ray structure of a α -H-bearing nitroxide. *Macromolecules* **2004**, 37, 27-34.
- [10] Braslau, R.; O'Brian, G.; Nilsen, A.; Henise, J.; Thongpaisanwong, T.; Murphy, E.; Mueller, L.; Ruehl, J. The synthesis and evaluation of new alfa-hydrogen nitroxides for "living" free radical polymerization. *Synthesis* **2005**, 32, 1496-1506.
- [11] Reznikov, V.A.; Guturov, I.A.; Gatlov, Y.V.; Volodarsky, L.B. Stable nitroxyl radicals with a hydrogen atom at α -carbon atom of nitroxyl group. *Rus. Chem. Bul.* **1996**, 45, 384.

- [12] Braslau, R.; Burrill, L. C.; Siano, M.; Naik, N.; Howden, R. K.; Mahal, L.; Low, K. Temperature preparations of unimolecular nitroxide initiators for "living" free radical polymerizations. *Macromolecules* **1997**, 30, 6445-6450.
- [13] Nicolas, J.; Guillaneuf, Y.; Lefay, C.; Bertin, D.; Gigmes, D.; Charleux, B. Nitroxide-mediated polymerization. *Prog. Polym. Sci.* **2013**, 38, 63–235.
- [14] Hawker, C. J.; Barclay, G.C.; Orellana, A.; Dao, J.; Devonport, W. Initiating systems for nitroxide-mediated "living" free radical polymerizations: synthesis and evaluation. *Macromolecules* **1996**, 29, 5245–54.
- [15] Catala, J. M.; Bubel F.; Hammouch, S. O. Living radical polymerization: kinetic results. *Macromolecules* **1995**, 28, 8441–3.
- [16] Bergbreiter, D.E.; Walchuk, B. Meisenheimer rearrangement of allyl N-oxides as a route to initiators for nitroxide-mediated "living" free radical polymerizations. *Macromolecules* **1998**, 31, 6380–6382.
- [17] Endo, T.; Takata, T.; Tsujino, Y.; Nakanishi, S.; Nakamura, K.; Yoshida, E. Electrophilic 1,2 addition of oxoammonium salts to olefins. *Chem. Lett.* **1999**, 9, 937–8.
- [18] Hawker, C. J.; Hedrick, J. L. Accurate control of chain ends by a novel "living" free radical polymerization process. *Macromolecules* **1995**, 28, 2993–5.
- [19] Walling, C. Some aspects of the chemistry of alkoxy radicals. *Pure Appl. Chem.* **1967**, 15, 69.
- [20] Miura, Y.; Hirota, K.; Moto, H.; Yamada, B. High-yield Synthesis of alkoxyamine initiators carrying a functional group by reaction of ethylbenzenes with di-*tert*-butyl diperoxalate in presence of nitroxides. *Macromolecules* **1998**, 31, 4659-4661
- [21] Miura, Y.; Hirota, K.; Moto, H.; Yamada, B. High-yield Synthesis of functionalized alkoxyamine initiators and approach to well-controlled block copolymers using them. *Macromolecules* **1999**, 32, 8356-8362.
- [22] Nagashima, T.; Curran, D. P. Reactions of tempo with alkylsamarium and other organometallic reagents. *Synlett* **1996**, 4, 330–2.

- [23] Wetter, C.; Jantos, K.; Woithe, K.; Studer, A. Intermolecular radical addition and addition/cyclization reactions of alkoxyamines onto nonactivated alkenes. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2899–902.
- [24] Krause, T.; Habicher, W. D.; Messerschmidt, M.; Voit, B. I. A novel method for the synthesis of alkoxyamine initiators for nitroxide-mediated radical polymerization using $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ as electron-transfer reagent. *Des. Monomers Polym.* **2004**, 4, 391–7.
- [25] Dao, J.; Benoit, D.; Hawker, C. J. A versatile and efficient synthesis of alkoxyamine LFR initiators via manganese based asymmetric epoxidation catalysts. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1998**, 36, 12, 2161–7.
- [26] Wang, D.; Wu, Z. Facile synthesis of new unimolecular initiators for living radical polymerizations. *Macromolecules* **1998**, 31, 6727–9.
- [27] Guillaneuf, Y.; Couturier, J. L.; Gigmès, D.; Marque, S.; Tordo, P.; Bertin, D. Synthesis of highly labile SG1-based alkoxyamines under photochemical conditions. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4728–31.
- [28] Doi, T.; Matsumoto, A.; Otsu, T. Elucidation of mechanism for Irp of styrene with N,N-dithiocarbamate derivatives as iniferters by the use of spin trapping technique. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1994**, 32, 2241–9.
- [29] Matyjaszewski, K.; Woodworth, B. E.; Zhang, X.; Gaynor, S. G.; Metzner, Z. Simple and efficient synthesis of various alkoxyamines for stable free radical polymerization. *Macromolecules* **1998**, 31, 5955.
- [30] Harrisson, S.; Couvreur, P.; Nicolas, J. Simple and efficient copper metal-mediated synthesis of alkoxyamine initiators. *Polym. Chem.* **2011**, 2, 1859–65.
- [31] Braslau, R.; Tsimelzon, A.; Gewandter, J. Novel methodology for the synthesis of N-alkoxyamines. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2233–6.
- [32] Greene, A. C.; Grubbs, R. B. “Current methods for N-alkoxyamine synthesis” En: Matyjaszewski, K. “Controlled/living radical polymerization: Progress in RAFT, DT, NMP & OMRP”. American Chemical Society Books. 2009, Cap. 6. 91–83.
- [33] Nesvadba, P. N-alkoxyamines: synthesis, properties, and applications in polymer chemistry, organic synthesis, and materials science. *Chimia* **2006**, 60, 832–40.

[34] Grubbs, R. B. Nitroxide-mediated radical polymerization: Limitations and versatility *Polym. Rev.* **2011**, 51, 104-37.

[35] Marque, S.; Bertin, D.; Gimes, D.; Tordo, P. Kinetics subtleties of nitroxide mediated polymerization. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2189-98.

[36] Hsia, J-C. "Composición y métodos que usan nitróxidos para evitar la toxicidad de oxígeno". Madrid: España, patente 2114227, 16/08/**1994**.

http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/11/42/ES-2114227_T3.pdf, Octubre 17, 2012

[37] Soule, B. P.; Hyodo, F.; Matsumoto, K.; Simone, N. L.; Cook, J. A.; Krishana, M. C.; Mitchell, J. B. The chemistry and biology of nitroxide compounds. *Free Radic. Biol. Med.* **2007**, 42, 1632-50.

[38] Queiroz, R.; Jordao, A.; Cunha, A.; Ferreira, V.; Brigagao, M.; Malvezzi, A.; Do Amaral, A.; Ohara, A. Nitroxides attenuate carrageenan-induced inflammation in rat paws by reducing neutrophil infiltration and the resulting myeloperoxidase-mediated damage. *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, 53, 1-12.

[39] Trnka, J.; Blaikie, F.; Smith, R.; Murphy, M. A mitochondria-targeted nitroxide is reduced to its hydroxylamine by ubiquinol in mitochondria. *Free Radic. Biol. Med.* **2008**, 44, 1406-19.

[40] Zeng, X. Recent advances in catalytic sequential reactions involving hydroelement addition to carbon-carbon multiple bonds. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6864-900.

[41] Marson, C. Multicomponent and sequential organocatalytic reactions: diversity with atom-economy and enantiocontrol. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7712-22.

[42] Horvath, I. T.; Anastas, P. T. Innovations and green chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2169-2173.

[43] Wille, U. Radical cascades initiated by intermolecular radical addition to alkynes and related triple bond systems. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 813-853.

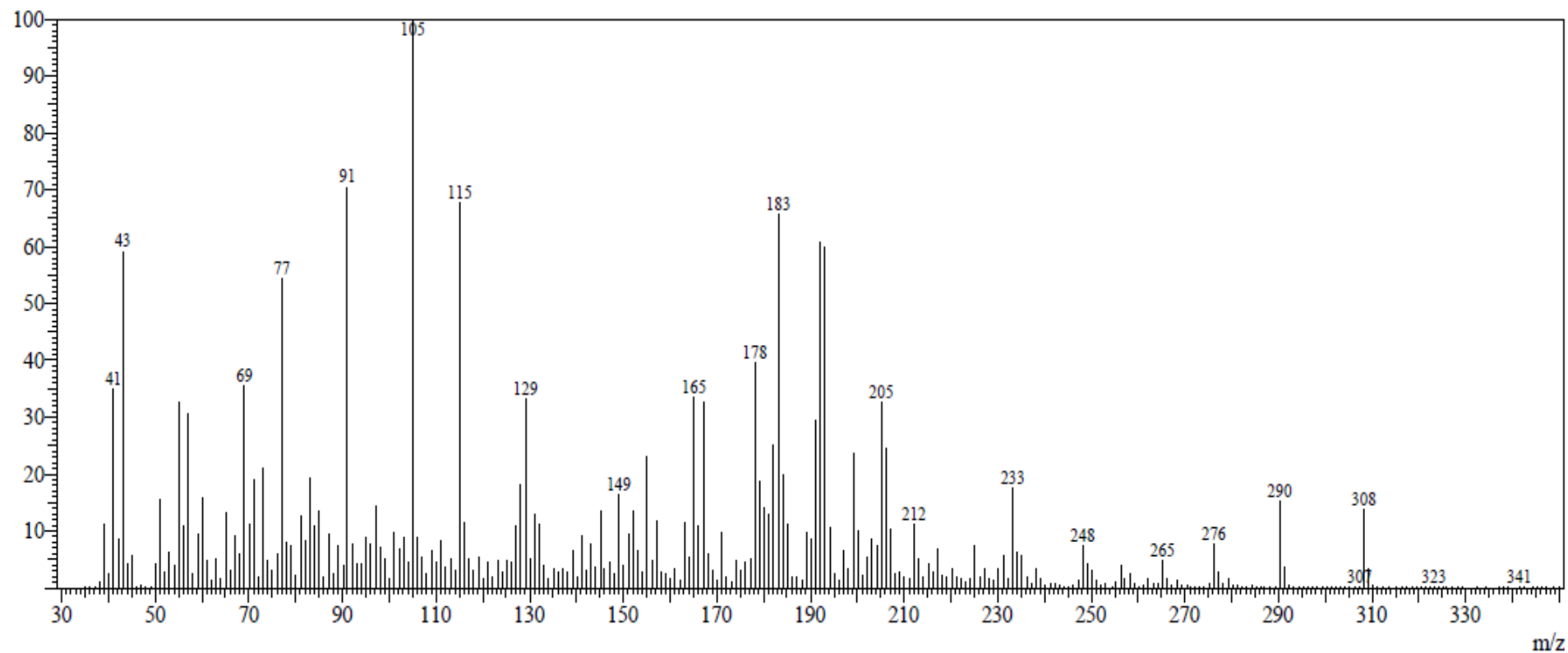
[44] Sibi, M. P.; Yang, Y. H.; Lee, S. Tin-free enantioselective radical reactions using silanes. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5349.

- [45] Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. Tandem reactions in organic synthesis: Novel strategies for natural product elaboration and the development of new synthetic methodology. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195.
- [46] Albert, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. Tandem radical reactions. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 1.
- [47] Gilmore, K.; Alabugin, I. V. Cyclizations of alkynes: Revisiting Baldwin's rules for ring closure. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6513.
- [48] Beckwith, A.; O'Shea, D. M. Kinetics and mechanism of some vinyl radical cyclizations. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4525.
- [49] Heiba, E. I.; Dessau, R. M. Free-radical isomerization. I. A novel rearrangement of vinyl radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3772.
- [50] Gowrisankar, S.; Lee, K. Y.; Kim, T. H.; Kim, J. N. Regio- and stereoselective synthesis of methyl 5-methylenetetrahydropyran-3-carboxylates from Baylis–Hillman adducts via allyltributylstannane-mediated radical cyclization. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5785.
- [51] a) Ko, H. M.; Lee, C. W.; Kwon, H. K.; Chung, H. S.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. Total synthesis of (-)-amphidinolide K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2364. b) Stork, G.; Tang, P. C.; Casey, M.; Goodman, B.; Toyota, M. Regiospecific and stereoselective syntheses of (+)-reserpine and (-)-reserpine. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16255. c) Yun, S. Y.; Zheng, J. C.; Lee, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6201. d) Ghosh, A. K.; Chapsai, B. D.; Baldrige, A.; Ide, K.; Koh, Y.; Mitsuya, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5135.
- [52] Esker, J. L.; Newcomb, M. En: Advances in heterocyclic chemistry: The generation of nitrogen radicals and their cyclizations for the construction of the pyrrolidine Nucleus. Katritzky A. R. San Diego: Academic Press, 1993, Vol. 58, 1-45.
- [53] Zard, S. Z. Radical reactions in organic synthesis. Oxford: Oxford University Press, 2003. p. 135.
- [54] Kim, S.; Kim, Y.; Yoon, K. S. Aproximate rate constants for cyclizations of alkyl radicals onto benzyl oxime ethers. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2487-90.

- [55] Enholm, E.; Burroff, J.; Jaramillo, L. M. Free radical cyclizations of terminal alkynes with oxime ethers. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3727-30.
- [56] Friestad, G. K. Addition of carbon-centered radicals to imines and related compounds. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5461-96.
- [57] Fernandez, M.; Alonso, R. Tandem radical addition and cyclization of ε -substituted δ -yne ketimines. *Org. Lett.* **2005**, 7, 11-14.
- [58] Jaramillo-Gómez, L. M.; Loaiza, A. E.; Martin, J.; Ríos, L. A.; Wang, P. G. Sequenced cyclizations involving intramolecular capture of alkyl-oxyaminyl radicals. Synthesis of heterocyclic compounds. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3909-12.
- [59] Rowlands, G. J. Radicals in organic synthesis: Part 2. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1593-636.
- [60] El Bialy, S.; Braun, H.; Tietze, L. F. Synthesis of azaspiro[4.4] nonanes as key structures of several bioactive natural products. *Synthesis* **2004**, 2249-62.
- [61] Jaramillo-Gómez, L. M.; Loaiza, A.; Martin, J.; Rios, L. Synthesis of chromanols by tandem radical addition/cyclization mediated by tris(trimethylsilyl)silane. *J. Chil. Chem. Soc.* **2007**, 4(52), 1277-80.
- [62] Moreno-Fuquen, R.; Soto, D.; Jaramillo-Gómez, L. M.; Ellena, J.; Tenorio, J. C. 2-[1' benzyloxy spiro[indane-1,2'-pyrrolidine]-5'-yl]acetonitrile. *Acta Cryst. Section E* **2013**, E69(8), 1192-1193.
- [63] Yosuke, I.; Shunsuke, J.; Noriko, F.; Ryo, O.; Hiroshi, N. Manganese(III)-assisted specific intramolecular addition. *Synthesis* **2011**, 9, 1365-1374.
- [64] Trost, B.; Silverman, S. Enantioselective construction of pyrrolidines by palladium-catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition of trimethylenemethane with imines. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8238-40.

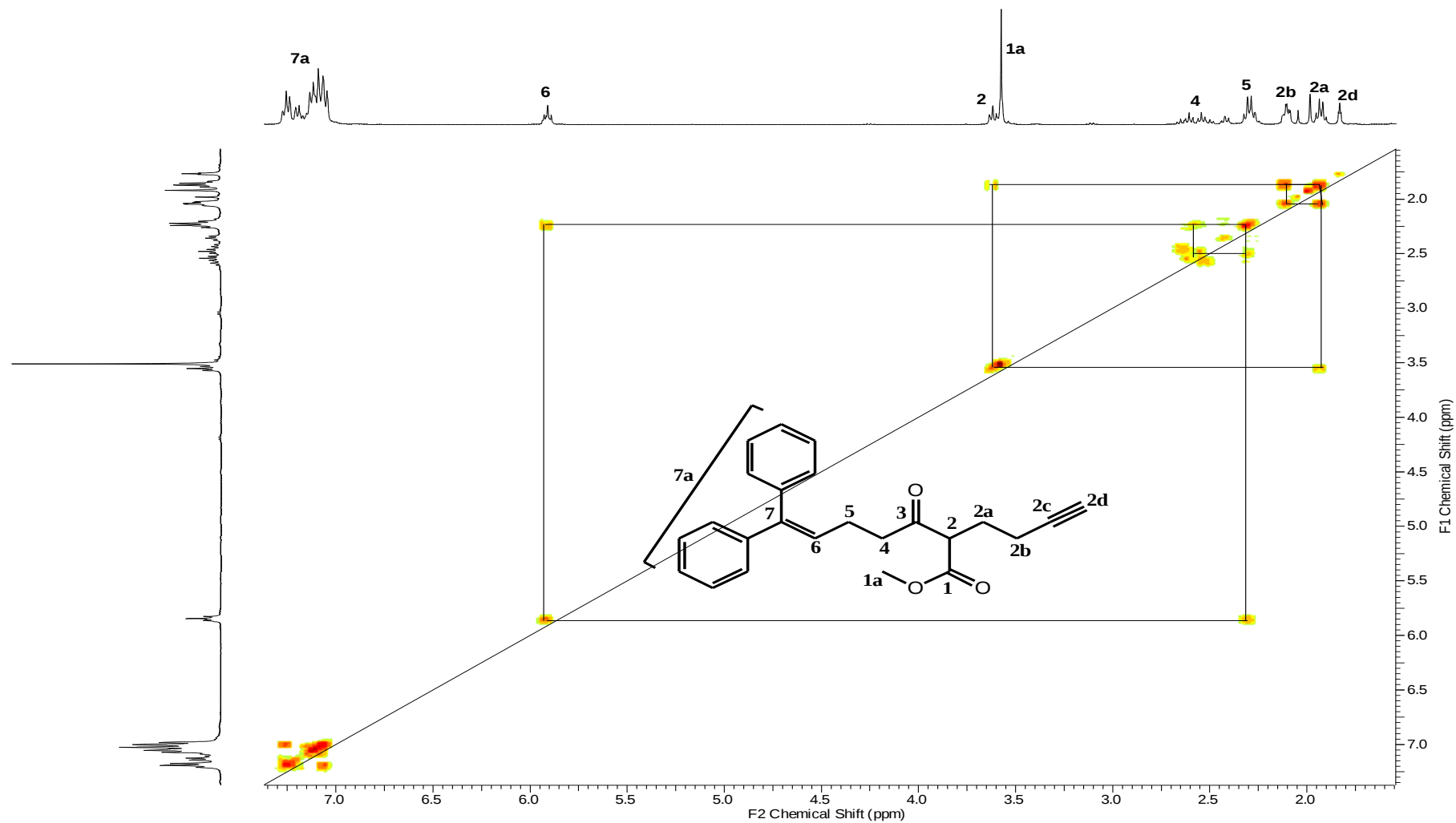
8. ANEXOS

Anexo 1. Espectro de masas de 3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (64).



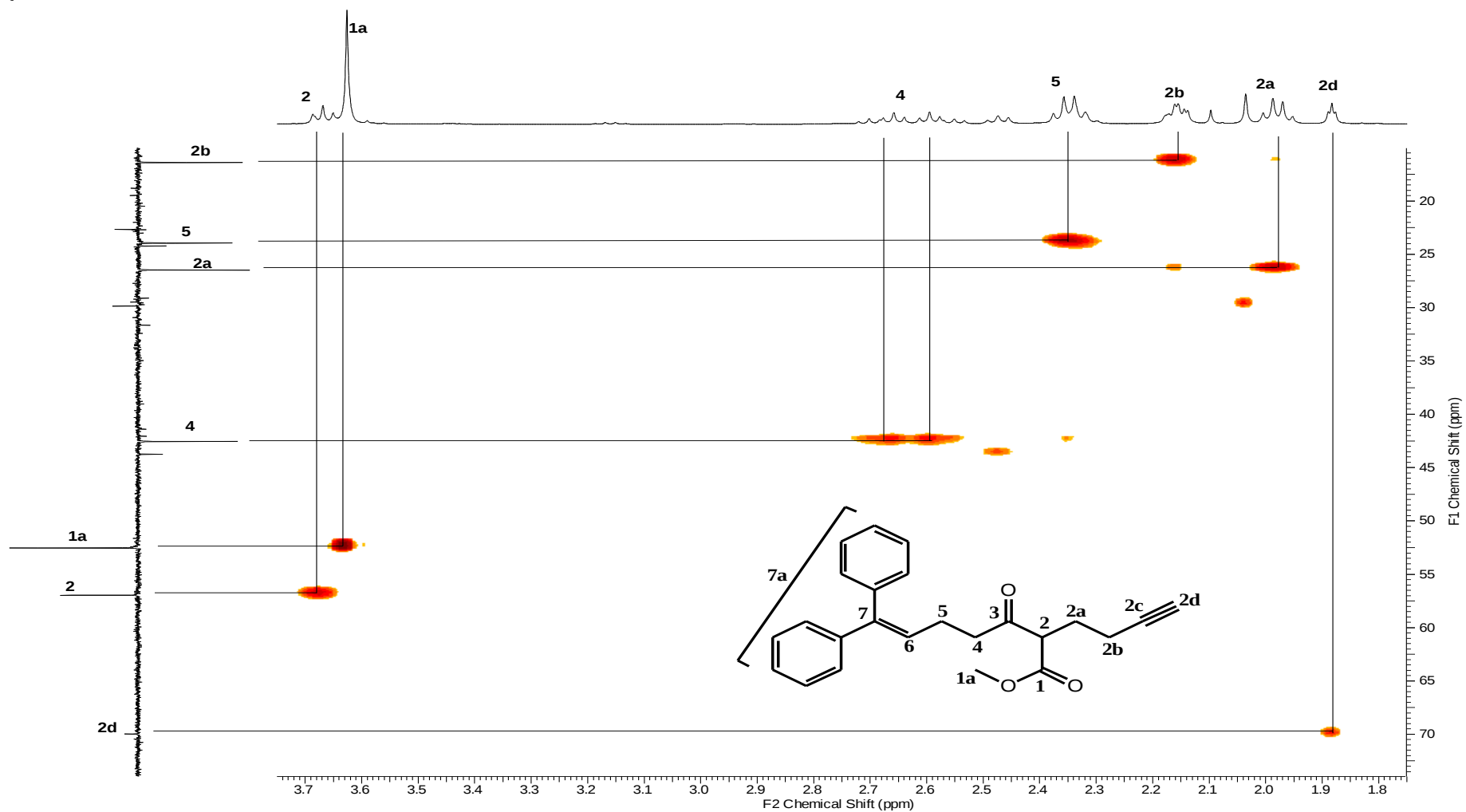
Anexo 2. Espectro COSY de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**56**).

COSY.ESP

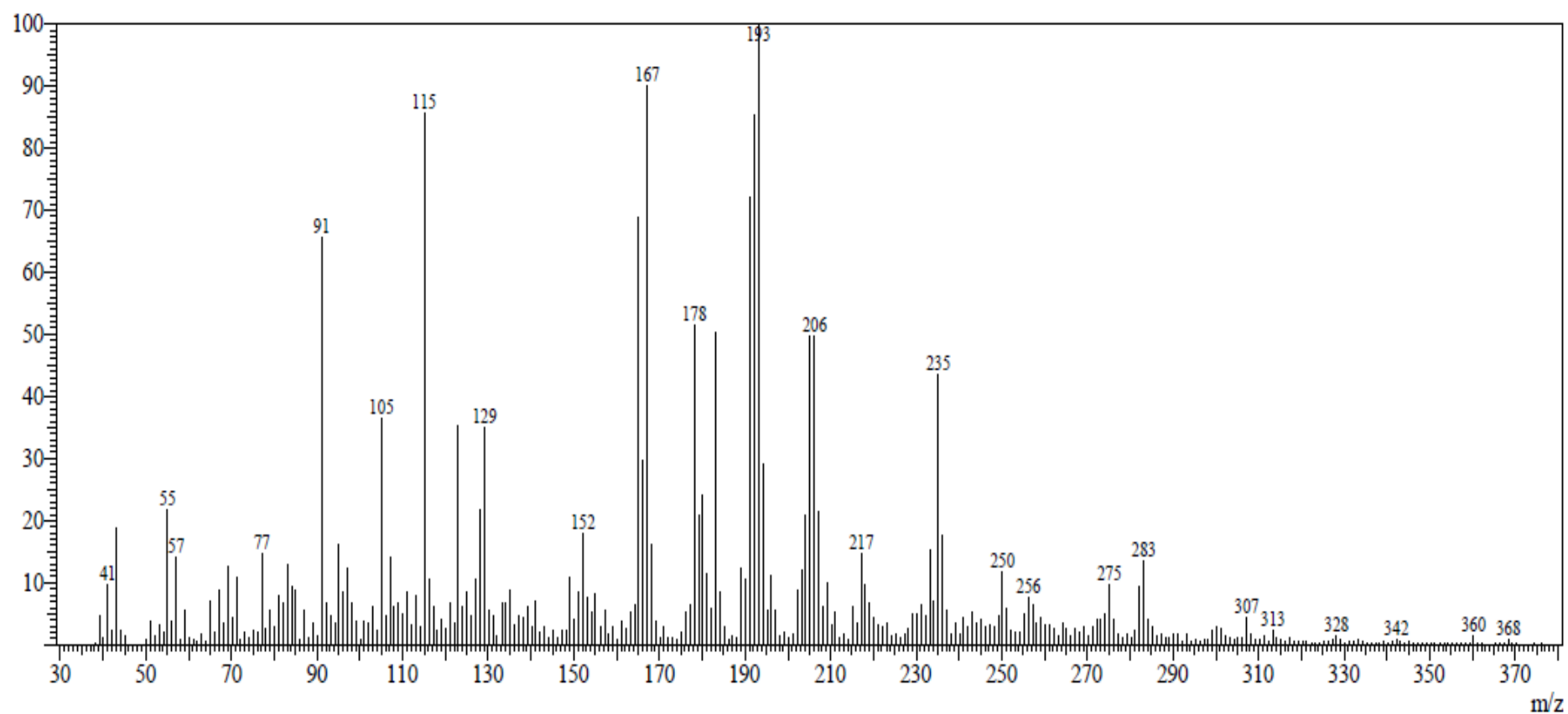


Anexo 3. Expansión del espectro HSQC de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**56**).

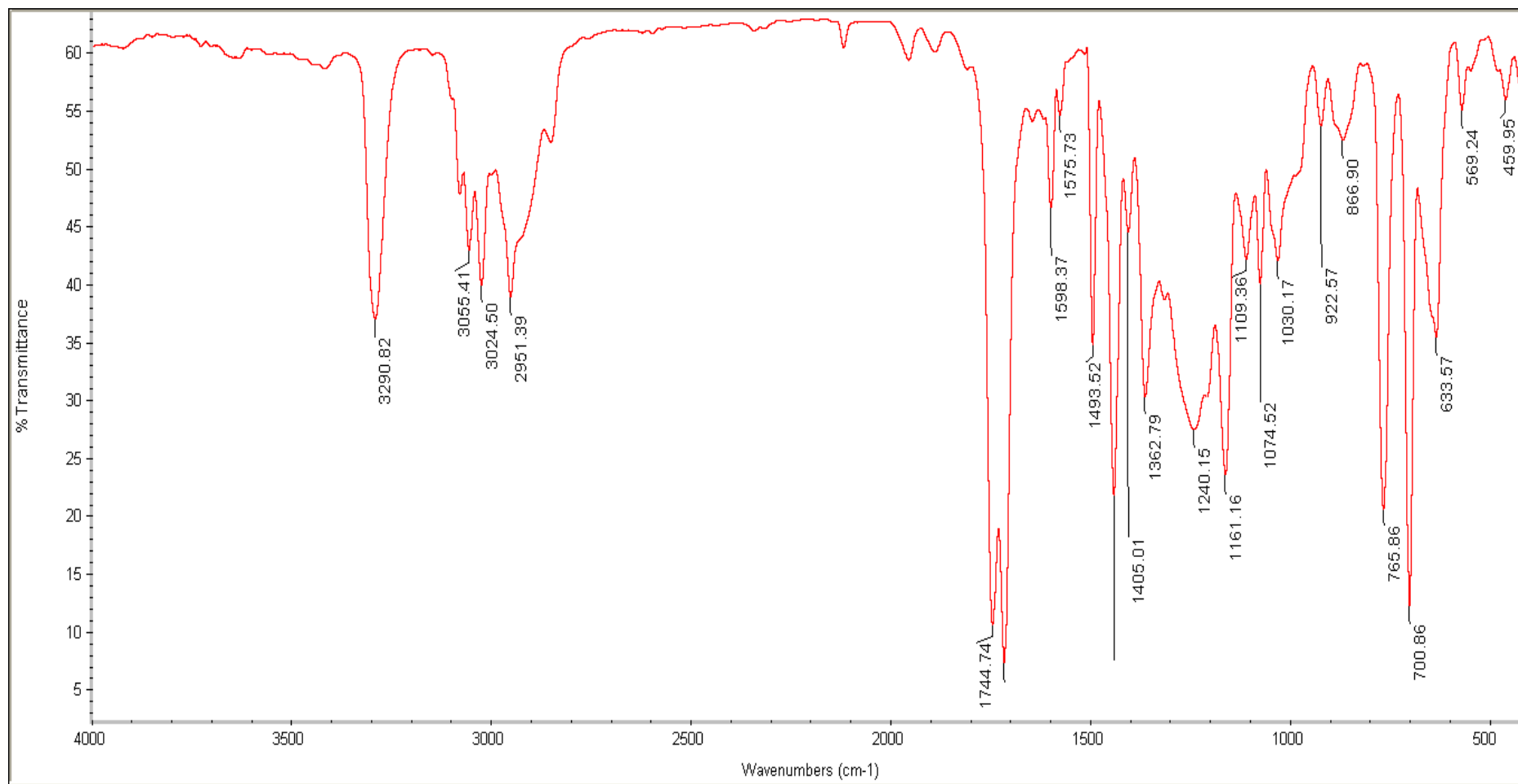
HSQC.JDX



Anexo 4. Espectro de masas de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**56**).

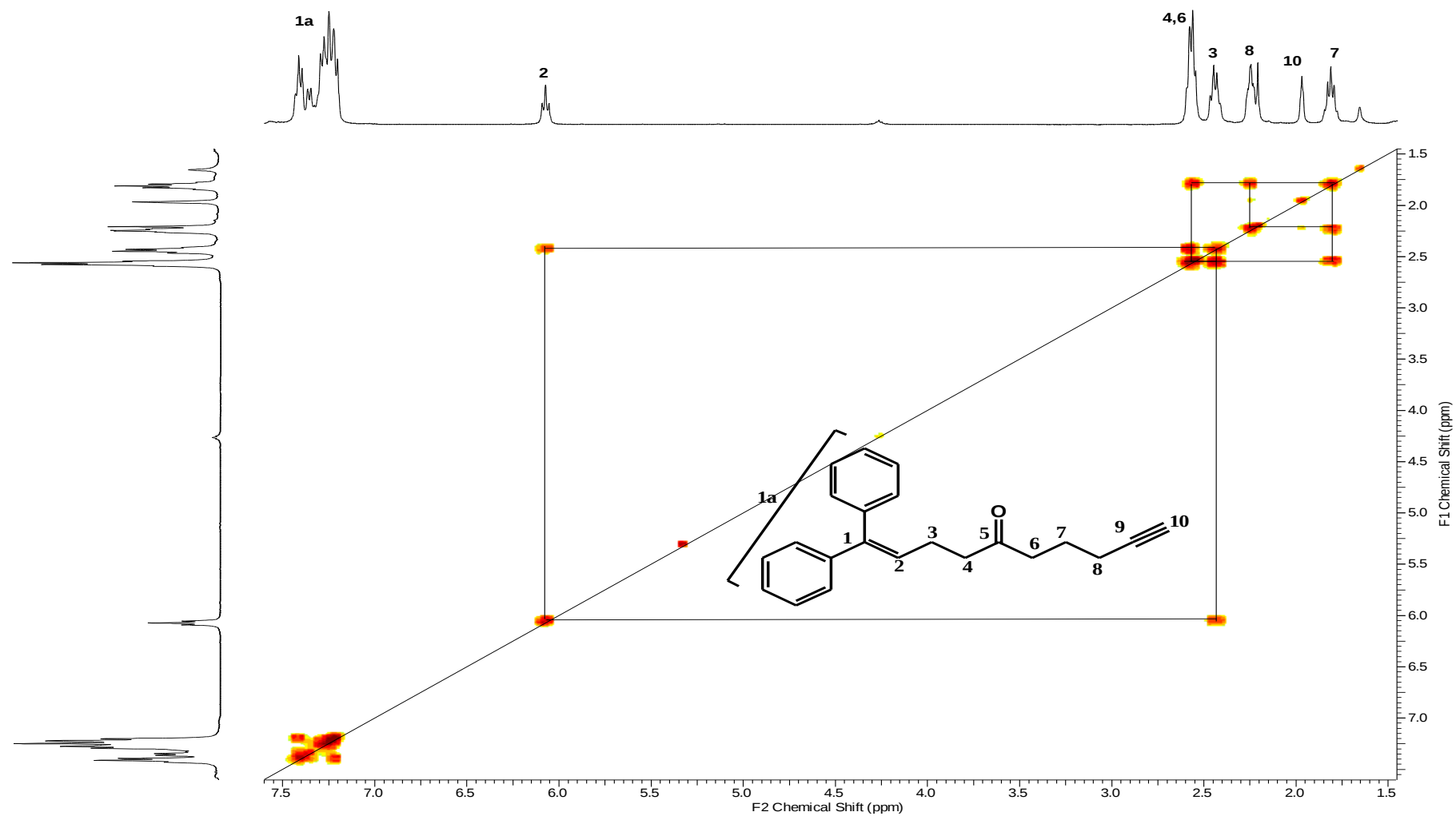


Anexo 5. Espectro IR (Pastilla KBr) de 2-(but-3-in-1-il)-3-oxo-7,7-difenilhept-6-enoato de metilo (**56**).



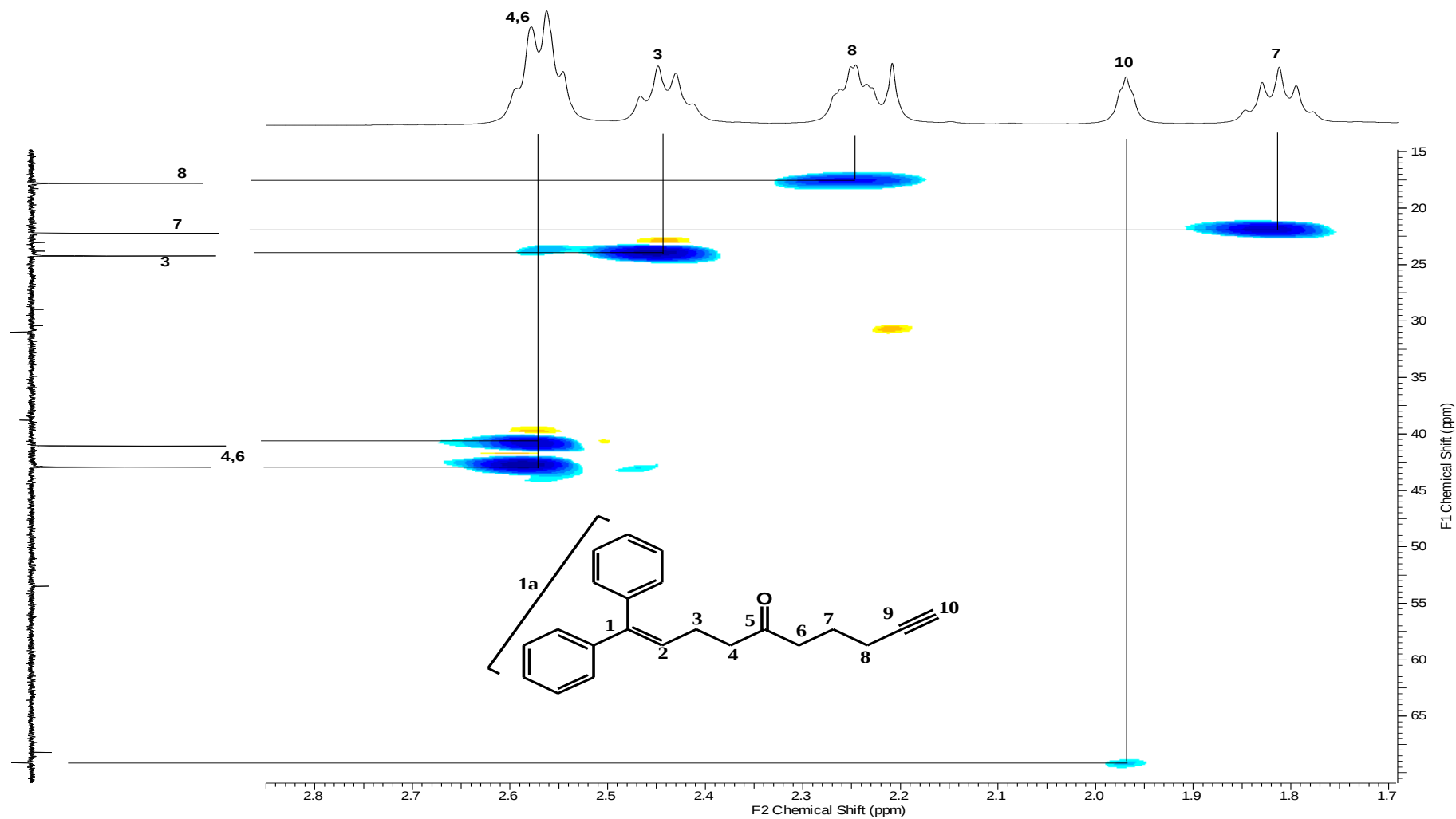
Anexo 6. Espectro COSY de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**57**).

COSY.ESP



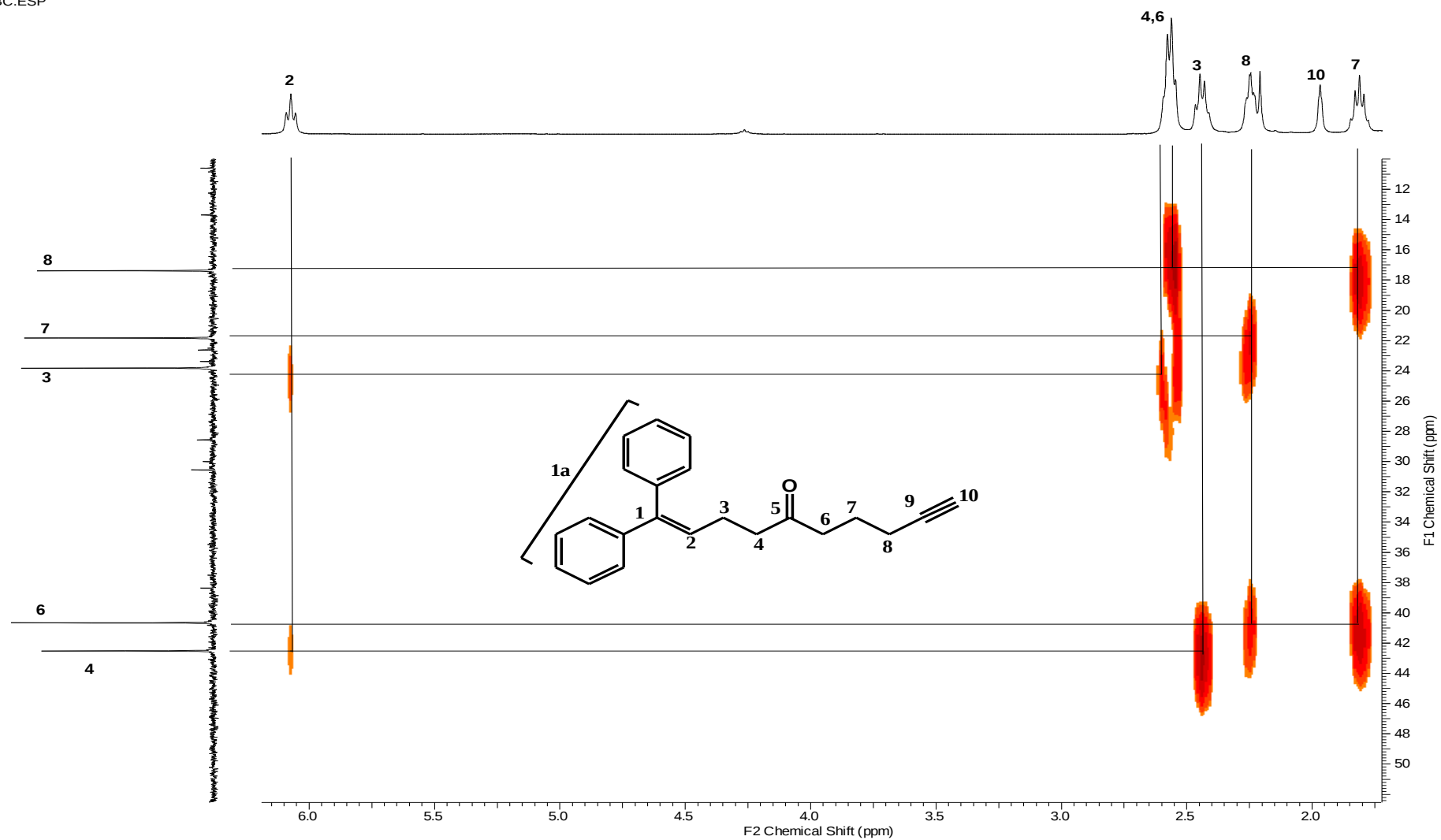
Anexo 7. Expansión del espectro HSQC de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**57**).

1H-3.ESP

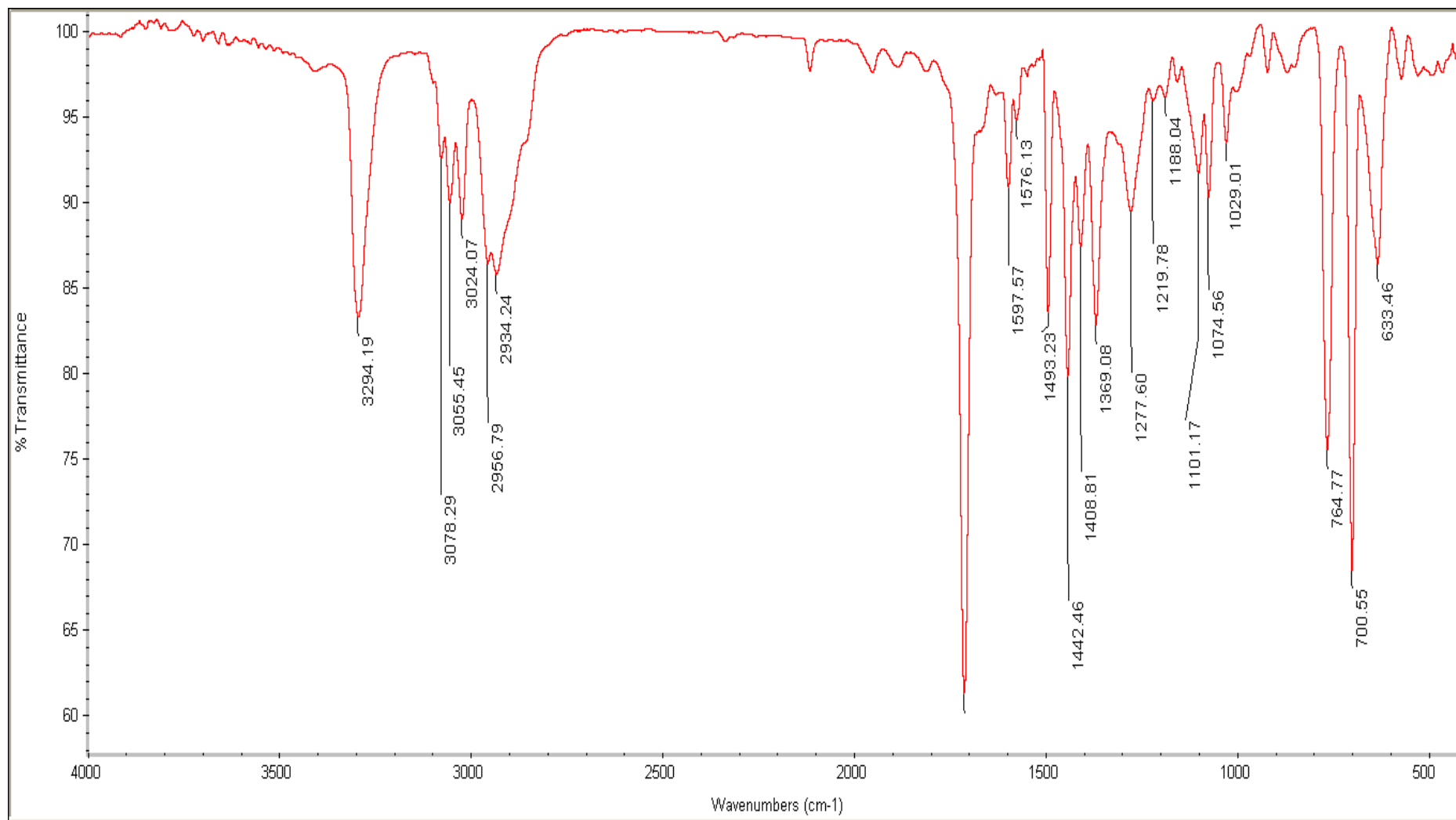


Anexo 8. Expansión del espectro HMBC de 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**57**).

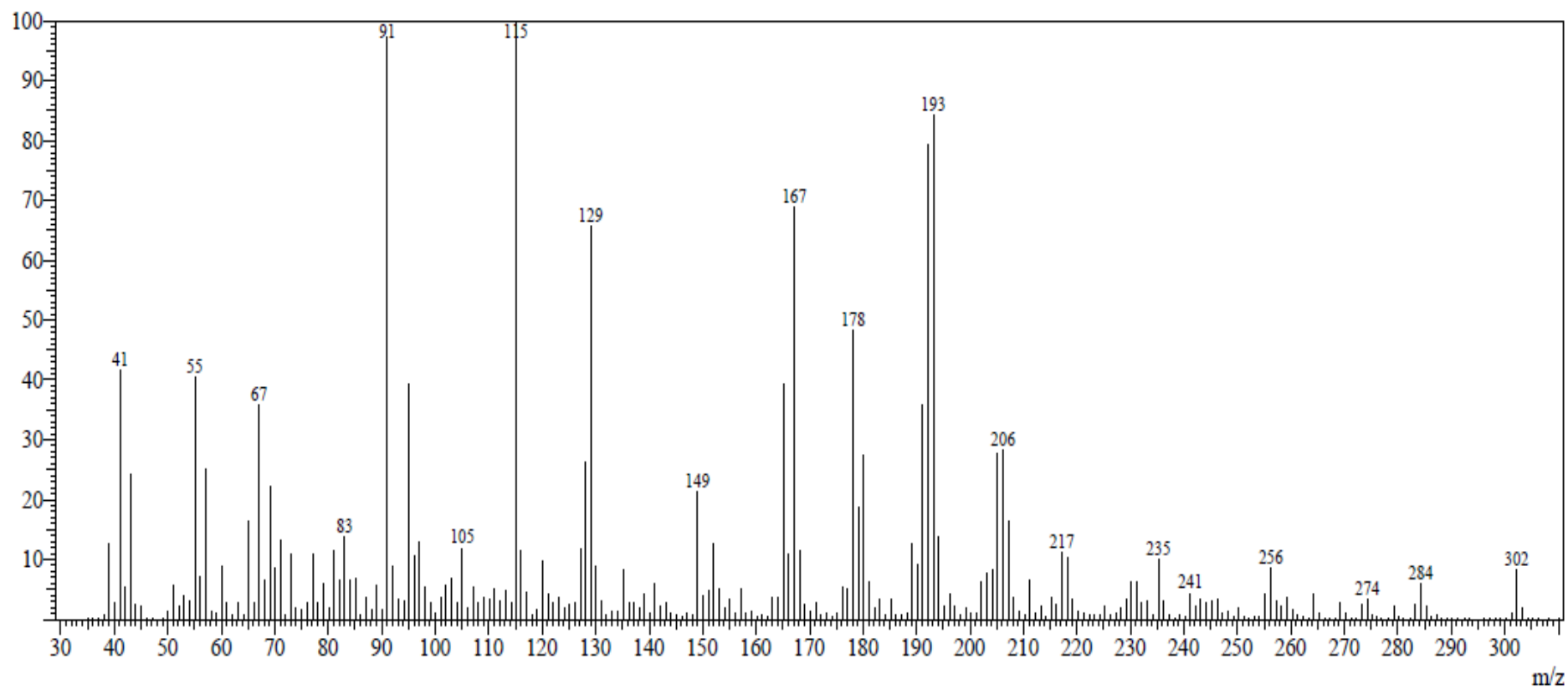
HMBC.ESP



Anexo 9. Espectro IR (Pastilla KBr) de la 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**57**).

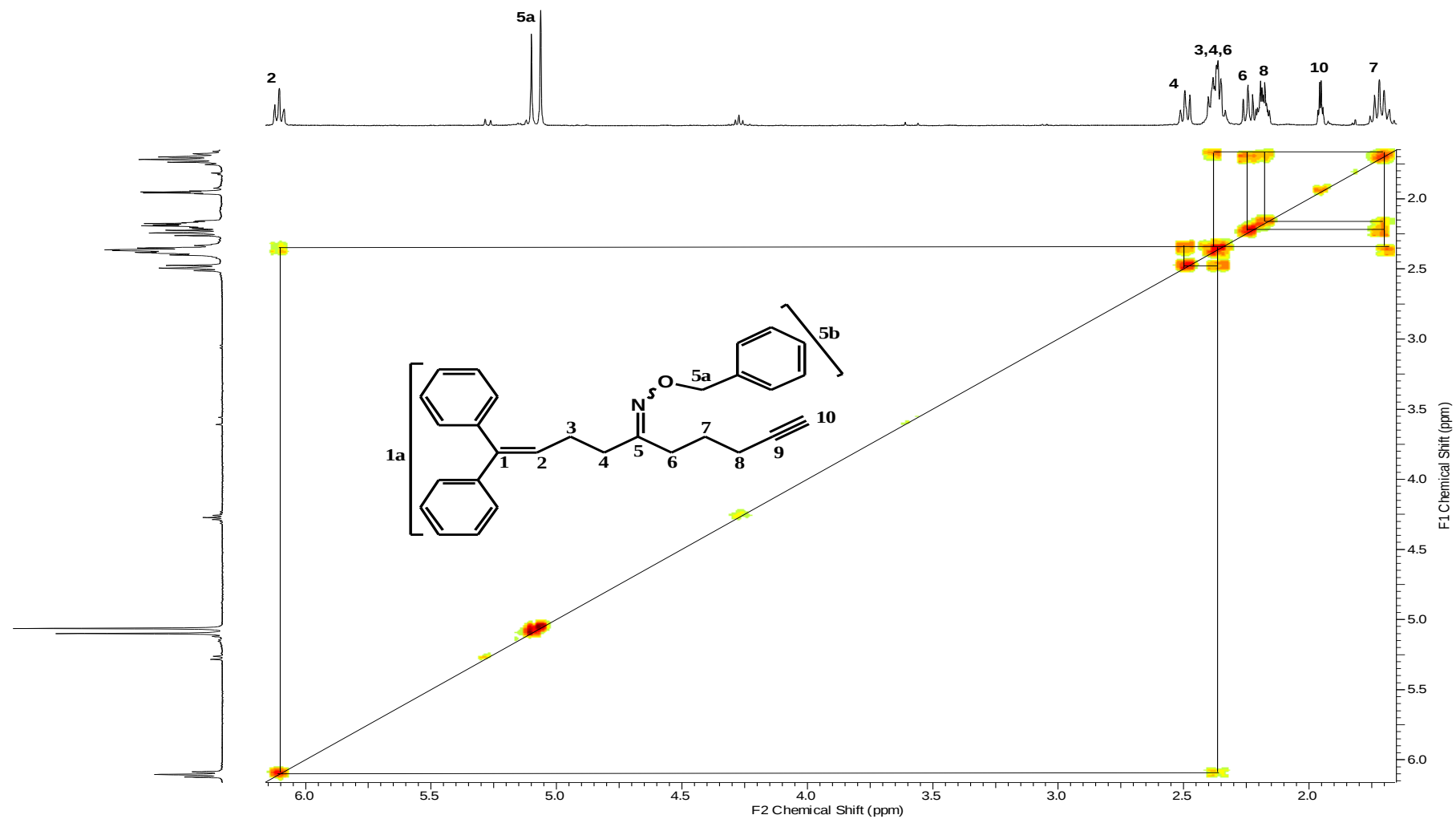


Anexo 10. Espectro de masas de la 1,1-difenil-1-decen-9-in-5-ona (**57**).



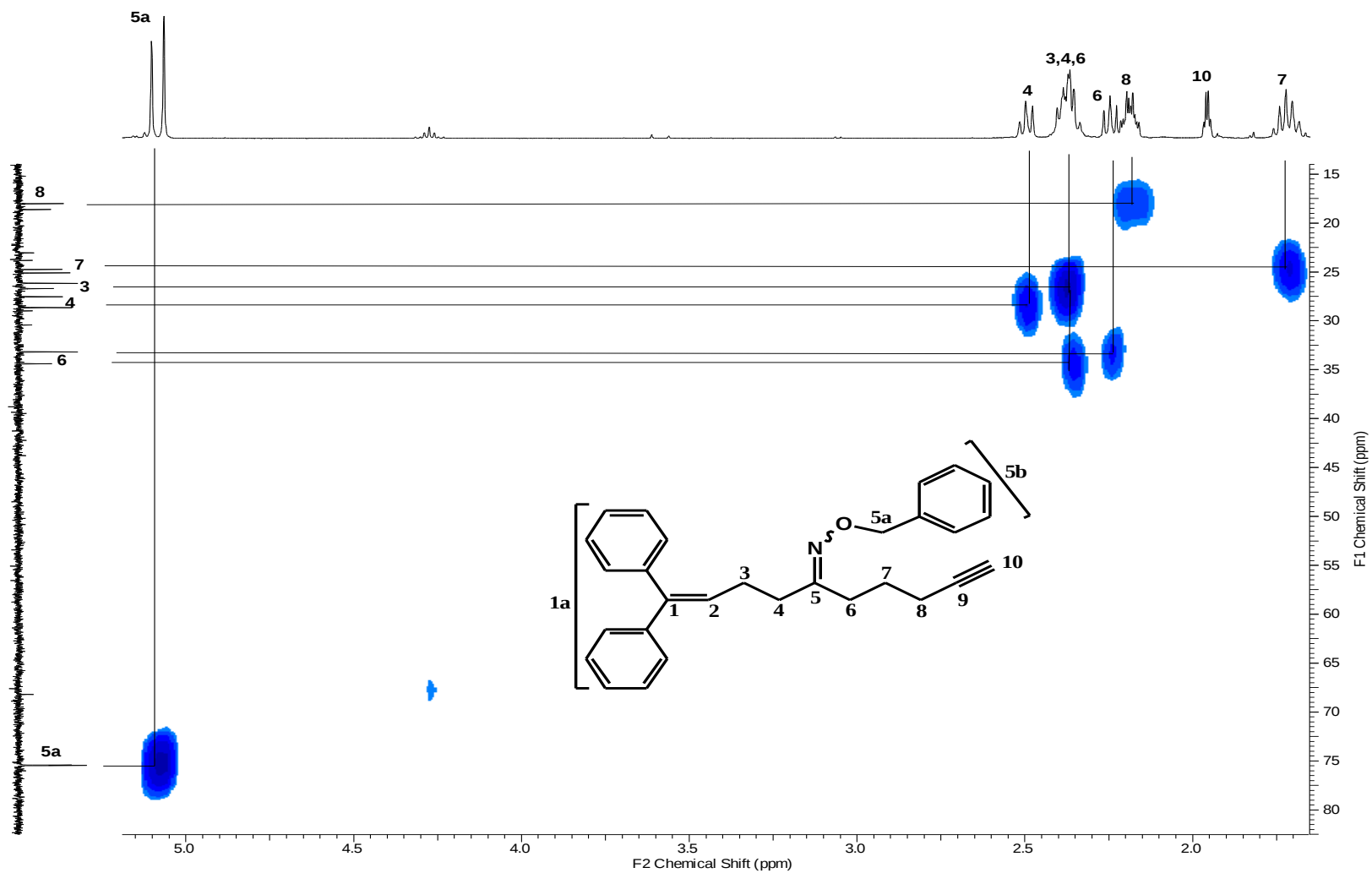
Anexo 11. Expansión del espectro COSY del éter de óxima, 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona O-benciloxima (**58**).

COSY.ESP

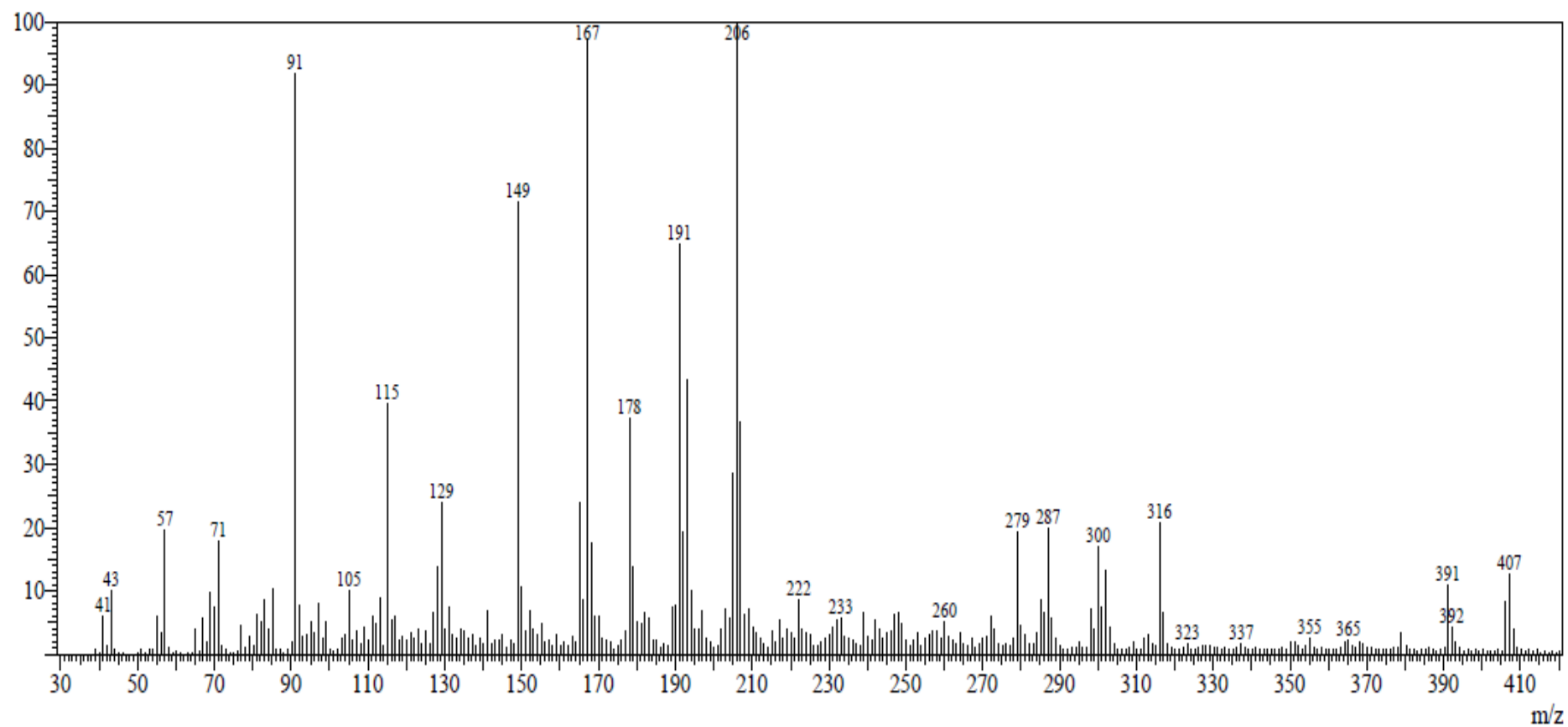


Anexo 12. Expansión del espectro HSQC del éter de óxima, 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona *O*-benciloxima (**58**).

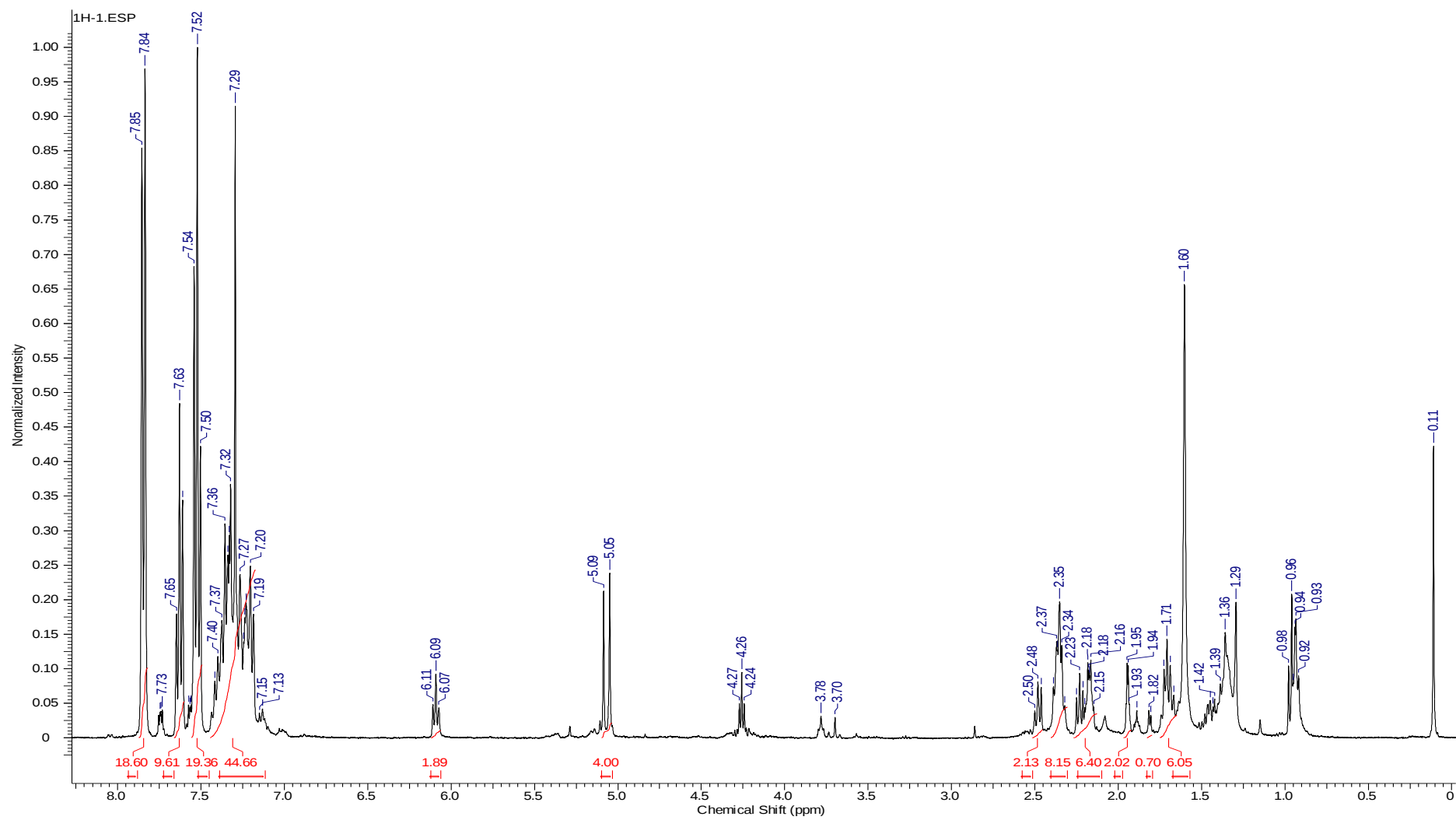
HSQC.ESP



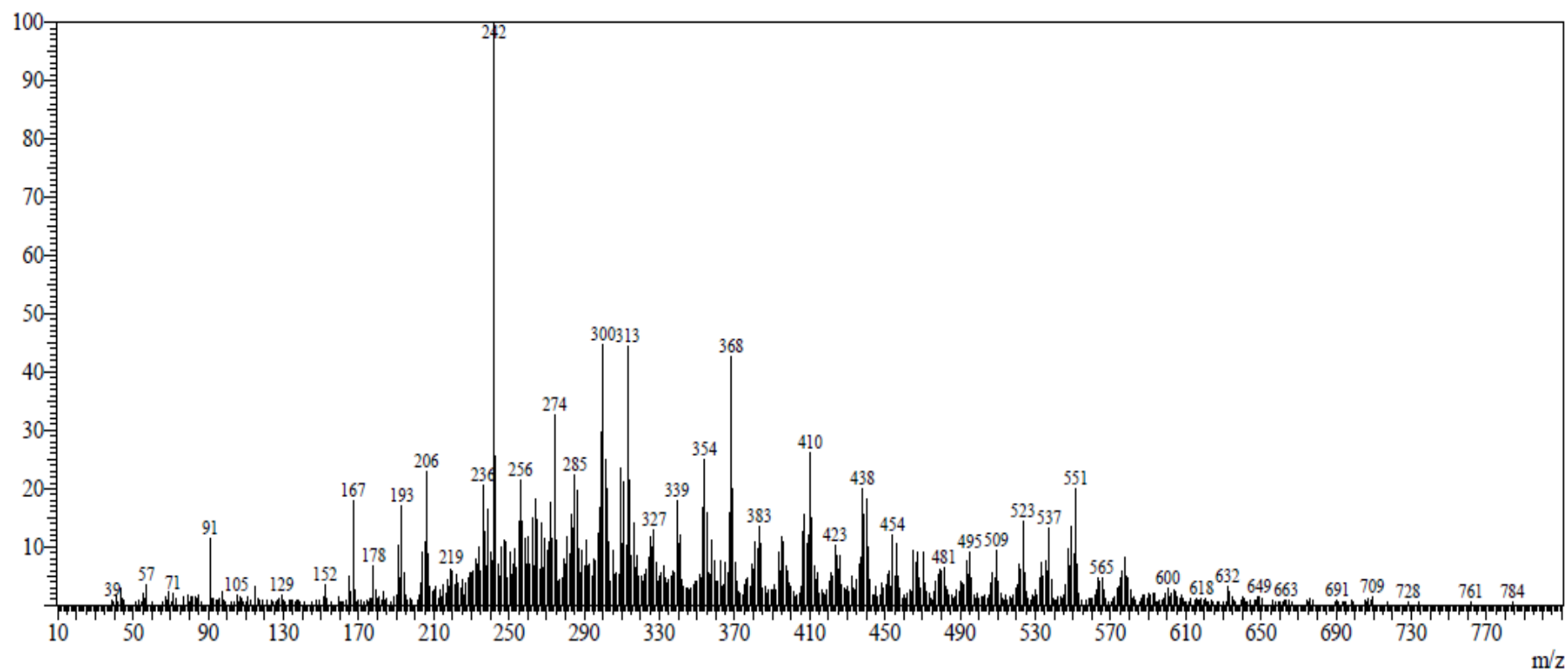
Anexo 13. Espectro de masas del éter de óxima, 1,1-difenildec-1-en-9-in-5-ona *O*-benciloxima (**58**).



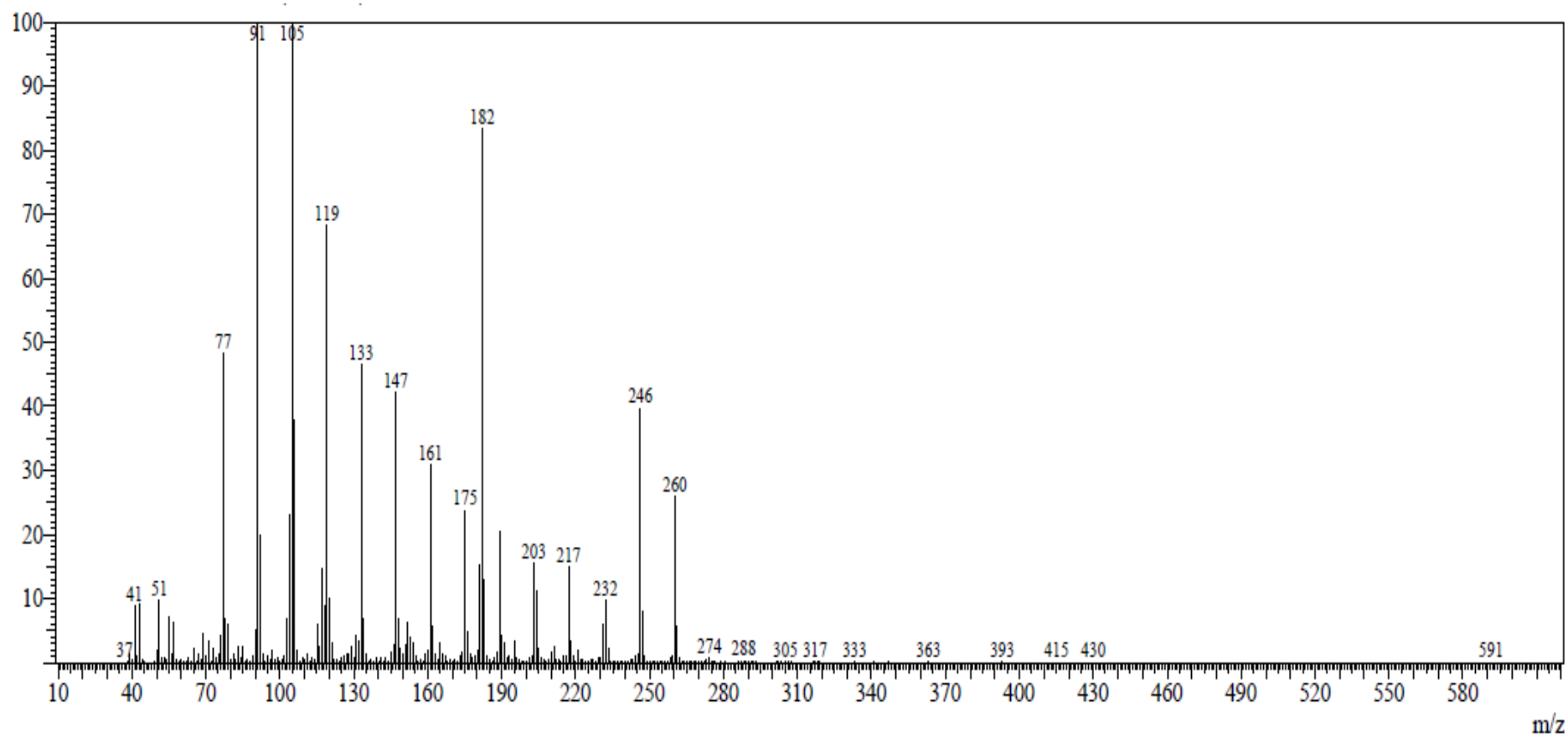
Anexo 14. Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del subproducto obtenido en la ciclación *vía* radicales.



Anexo 15. Espectro de masas del subproducto obtenido en la ciclación *vía* radicales.

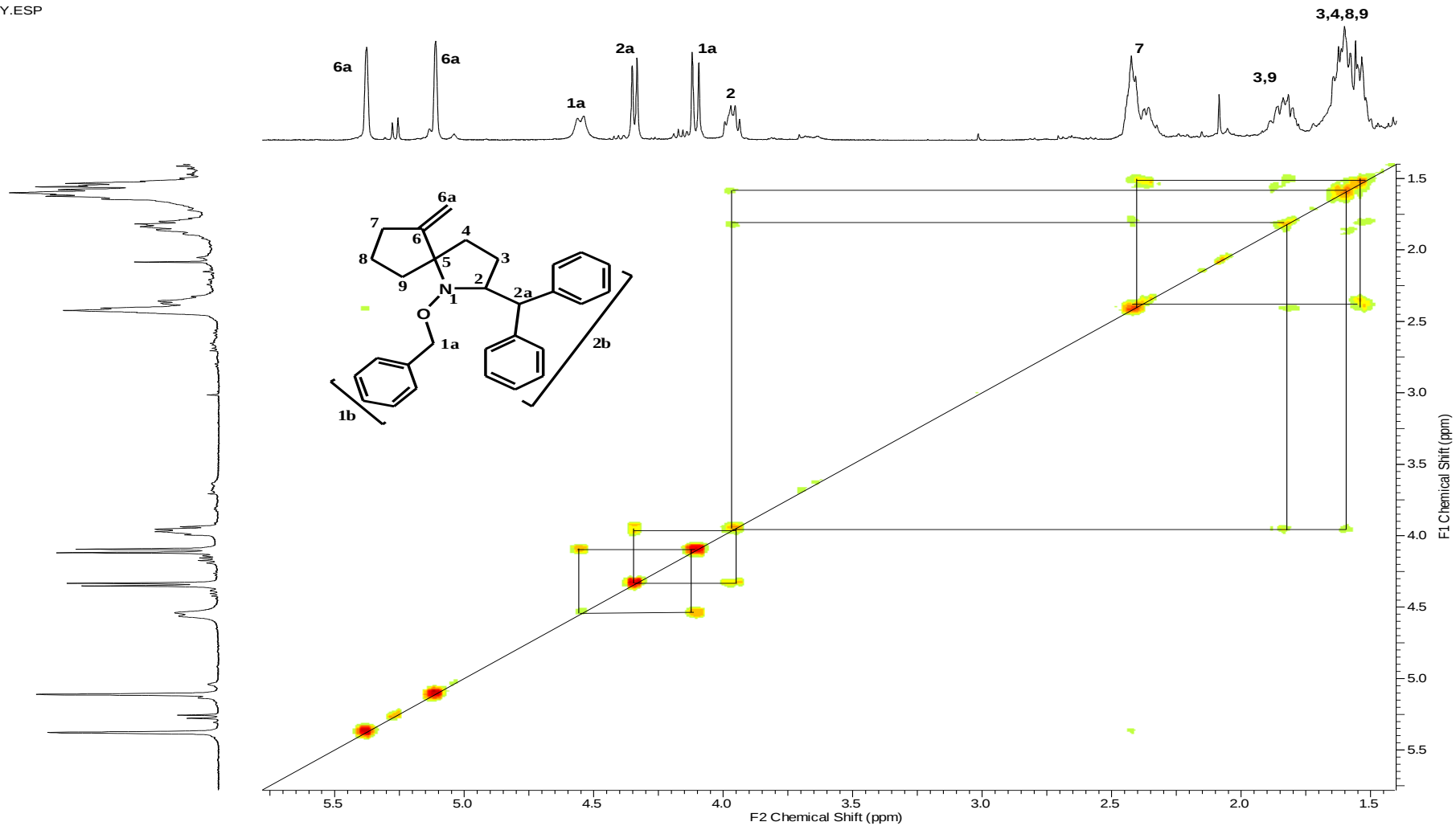


Anexo 16. Espectro de masas de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (**59**).



Anexo 17. Expansión del espectro COSY de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (**59**).

COSY.ESP



Anexo 18. Expansión del espectro HSQC de 2-benzhidril-1-(benciloxi)-6-metilen-1-azaespiro[4.4]nonano (**59**).

1H3.ESP

