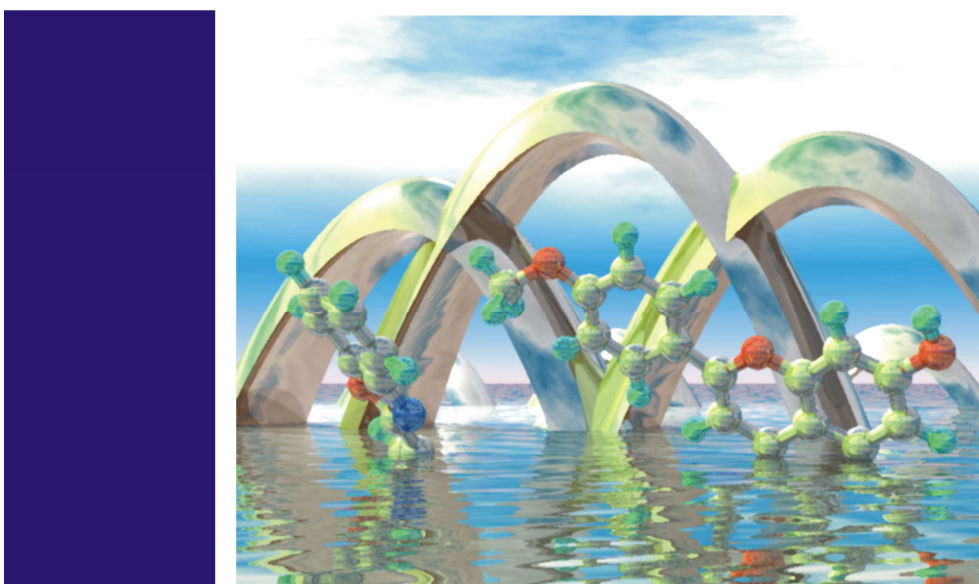


M^a Raquel Carballido Reboredo

Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides. Modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides.



Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides. Modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides.



Memoria que, para optar al Grado de Doctora en Química por la Universidad de Santiago de Compostela presenta:

M^a Raquel Carballido Reboredo

Diciembre 2007



FACULTADE DE CIENCIAS

Alfonso X O Sabio, s/n-E-27002 LUGO
CIF:ES-Q1518001A
Telf.: +34 982 285 871
Fax: +34 982 285 872

D. JULIO ANTONIO SEIJAS VÁZQUEZ Y DÑA. M^a PILAR VÁZQUEZ TATO PROFESORES TITULARES DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CERTIFICAN: que la memoria adjunta, titulada “*Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides. Modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides*” que, para optar al Grado de Doctora en Química presenta Dña. M^a Raquel Carballido Reboredo, ha sido realizada bajo su dirección, en los laboratorios de la Facultad de Ciencias y, considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste, firman el presente certificado en Lugo, 18 de diciembre de 2007.

Julio Antonio Seijas Vázquez

M^a Pilar Vázquez Tato

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a los profesores doctores D. Julio A. Seijas Vázquez y D^a. M^a Pilar Vázquez Tato su constante ayuda durante la realización de esta tesis, porque nunca han faltado palabras de ánimo bajo su dirección.

Igualmente, debo dar las gracias al apoyo ofrecido por la Xunta de Galicia en el desarrollo de este trabajo, a través de la financiación de la infraestructura (PR405 A 098/59-0) y de los Proyectos de Investigación (PGIDT01PXI26203PR, PGIDIT05PXIB26201PR); a la DGES por la adjudicación del Proyecto nº PB96-0932, así como a la Consellería de Innovación e Industria por la concesión de la Beca Predoctoral. Del mismo modo, merecen mi reconocimiento el Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA), la RIAIDT, por las facilidades ofrecidas para la obtención de cálculos y espectros, respectivamente.

Por otra parte, no debo olvidar a aquellos alumnos que han realizado su proyecto en el laboratorio de Orgánica; a los compañeros de la tercera planta de la Facultade de Ciencias de Lugo, y en especial a Beatriz, Belén y José, con los que he compartido estos años de investigación, y a todos aquellos que de alguna manera han contribuido en la elaboración de esta tesis.

Por último, a mi familia, por su respaldo incondicional.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	VII
CAPÍTULO I:	
1.1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1.1. Interacción onda-materia. Tecnología de microondas.	6
1.1.2. Espectro electromagnético.....	7
1.1.3. Energía.	8
1.1.4. Proceso del calentamiento inducido por microondas.	9
1.1.5. Incremento de la velocidad de reacción inducido por microondas.	13
1.1.6. Influencia de las microondas sobre una reacción.	14
1.1.7. Naturaleza del efecto microondas.....	17
1.1.8. Efecto en la selectividad.	23
1.2. DISEÑO DE REACTORES MICROONDAS.	25
1.2.1. Tipos de microondas: Monomodo y Multimodo.	28
1.2.2. Cavidades monomodo.	28
1.2.3. Cavidades multimodo.....	30
1.2.4. Límites de los hornos domésticos.....	31
1.3. DESARROLLO DE LA QUÍMICA ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS.....	32
1.3.1. Reacciones en disolución y en ausencia de disolvente.	32
1.3.2. Empleo de soportes sólidos.	33
1.3.3. Campos de aplicación.....	34
1.4. OPTIMIZACIÓN DE LOS PROCESOS POR MICROONDAS. DESARROLLO DE UN PROCESO SINTÉTICO.	37
1.4.1. Reacciones bajo presión o a presión atmosférica.	37
1.4.2. Elección de un disolvente.....	38
1.4.3. Temperatura, Tiempo y Potencia.....	39
1.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
CAPÍTULO II: OBJETIVOS	51

CAPÍTULO III: SÍNTESIS DE TRICLOROPIRROLIDONAS

3.1. INTRODUCCIÓN REACCIONES RADICALARIAS EN SÍNTESIS

ORGÁNICA: FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO.....57

3.1.1. Formación intramolecular de enlaces carbono-carbono. 58

3.1.2. Ciclación radicalaria con transferencia de átomo (ATRC).....63

3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....69

3.2.1. ATRC en ausencia de disolvente.....73

☞ Ciclación radicalaria de *N*-aliltricloroacetamida 74

☞ Ciclación radicalaria de *N,N*-dialiltricloroacetamida 75

☞ Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-ciclohexiltricloroacetamida 76

☞ Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-ciclopentiltricloroacetamida 77

☞ Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-feniltricloroacetamida 78

☞ Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-(4-metoxibencil)tricloroacetamida 79

☞ Ciclación radicalaria de *N*-tricloroacetil-2-(2-metoxycarboxietenil)
piperidina.....80

3.2.2. ATRC en presencia líquidos iónicos. 82

☞ Ciclación radicalaria de *N*-aliltricloroacetamida 83

☞ Ciclación radicalaria de *N,N*-dialiltrocloroacetamida 84

☞ Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-ciclohexiltricloroacetamida 85

☞ Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-ciclopentiltricloroacetamida 85

☞ Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-(4-metoxibencil)tricloroacetamida 86

☞ Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-feniltricloroacetamida 86

☞ Ciclación radicalaria de *N*-tricloroacetil-2-(2-metoxycarboxietenil)
piperidina.....87

3.2.3. Comparación de las reacciones ATRC potenciadas por microondas
con y sin líquido iónico. 89

3.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....92

CAPÍTULO IV: SÍNTESIS DE HALOARENOS

4.1. INTRODUCCIÓN. HALOGENACIÓN RADICALARIA DE

COMPUESTOS AROMÁTICOS 97

4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 99

4.2.1. Cloración radicalaria de compuestos aromáticos.....99

4.2.2. Cloración de compuestos aromáticos en presencia de grafito	103
4.2.3. Cálculo de la reactividad de la fluorenona en reacciones radicalarias.....	107
4.2.4. Bromación de compuestos aromáticos en presencia de grafito	109
4.2.5. Halogenación radicalaria de compuestos aromáticos en presencia de líquidos iónicos.....	113
4.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115

CAPÍTULO V: SÍNTESIS DE FULVENOS

5.1. INTRODUCCIÓN. REACCIONES DE KNOVENAGEL	119
5.1.1. Reacciones Knovenagel potenciadas con microondas.....	121
5.1.2. Aplicaciones de los dibenzofulvenos.....	124
5.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	127
5.2.1. Reacción de condensación entre fluoreno y benzaldehído	131
5.2.2. Reacción de condensación entre fluoreno y benzaldehídos sustituidos...	134
☞ Reacción de condensación de fluoreno con anisaldehído en disolución	134
☞ Comprobación de la influencia de las microondas en la reacción.....	134
☞ Reacción de condensación de fluoreno con benzaldehídos en ausencia de disolvente.....	135
5.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	141

CAPÍTULO VI: SÍNTESIS DE AZOLES

6.1. INTRODUCCIÓN.....	147
6.1.1. Procedimientos sintéticos para la preparación de benzoxazoles, benzotiazoles y bencimidazoles.....	147
6.1.2. Síntesis de azoles potenciada con microondas	152
6.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	157
6.2.1. Síntesis de azoles a partir de tioácidos en ausencia de disolvente	157
☞ Síntesis de benzoxazoles.....	157
☞ Síntesis de benzotiazoles.....	159
6.2.2. Síntesis de azoles a partir de ácidos carboxílicos y P_4S_{10} en ausencia de disolvente	160
☞ Síntesis de benzoxazoles.....	160
☞ Síntesis de benzotiazoles.....	161

6.2.3. Síntesis de azoles a partir de ácidos carboxílicos y reactivo de Lawesson en ausencia de disolvente	162
☞ Síntesis de benzoxazoles.....	163
☞ Síntesis de benzotiazoles.....	168
☞ Síntesis de bencimidazoles.....	170
6.2.4. Aspectos mecanísticos de la síntesis de azoles a partir de ácidos carboxílicos y reactivo de Lawesson	171
6.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	174

CAPÍTULO VII: SÍNTESIS DE FLAVONOIDES

7.1. INTRODUCCIÓN Y PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LOS FLAVONOIDES.....	181
7.1.1. Estructura y nomenclatura de los flavonoides.	182
7.1.2. Síntesis e interconversión de flavonoides.	186
7.1.3. Síntesis de flavonoides mediante irradiación con microondas	192
7.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	197
7.2.1. Síntesis de flavanonas.....	197
7.2.2. Síntesis de flavonas	199
☞ Síntesis de crisina.....	201
☞ Síntesis de 7,8-dihidroxiavona.....	204
☞ Síntesis de 7-hidroxiavona.....	205
7.2.3. Síntesis de flavonas a partir de diferentes β -cetoesteres.....	206
☞ Síntesis de β -cetoesteres	207
☞ Reacción de Mentzer con 4-metoxibenzoilacetato de etilo	207
☞ Reacción de Mentzer con 3,4-dimetoxibenzoilacetato de etilo	209
☞ Reacción de Mentzer entre floroglucinol y diversos β -cetoesteres	210
7.2.4. Estudios sobre el mecanismo de reacción	212
7.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	220

CAPÍTULO VIII: MODELADO DE ESPECTROS DE ABSORCIÓN ELECTRÓNICA DE FLAVONOIDES

8.1. INTRODUCCIÓN.....	227
8.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	231
8.2.1. Cálculo de las transiciones electrónicas de flavona.....	231
8.2.2. Influencia del disolvente.....	234
8.2.3. Aplicación a otros flavonoides	244
8.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	248

CAPÍTULO IX: CONCLUSIONES 253

CAPÍTULO X: EXPERIMENTAL

10.1 GENERAL	259
☞ Tricloropirrolidonas	262
☞ Haloarenos	288
☞ Fulvenos.....	301
☞ Azoles	313
☞ Flavonoides	360
10.2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	381

CAPÍTULO XI: BIBLIOGRAFÍA GENERAL 387

ABREVIATURAS

Δ	Calor
[BMIM][Cl]	Cloruro de 1-butil-3-metil imidazolio
[HBIM]	<i>N</i> -Butilimidazolio
[PMIM][Br]	Bromuro de propilmetil imidazolio
AM1	<i>Austin Model One</i>
ATRC	Ciclación radicalaria con transferencia de átomo
Bn	Bencilo
c	Cuadruplete
Cbz	Carboxibencilo
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
CNDO	<i>Complete Neglect of Differential Overlap</i>
COSY	Espectroscopia de RMN de correlación
CPK	<i>Corey Pauling Koltum</i>
cuatern	Cuaternario
d	Doblete
D	Momento dipolar
dd	Doble doblete
ddt	Doble doblete de tripletes
de	Exceso diastereoisomérico
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>

DFT:	Teoría del Funcional de la Densidad
DMAP	4-Dimetilamino piridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N, N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doblete de tripletes
E4	Zeolita Ersob-4
EM	Espectro de masas
E _p	Energía de productos
E _R	Energía de reactivos
E _T	Energía del estado de transición
GAMESS	<i>General Atomic and Molecular Electronic Structure System</i>
GEPOL	<i>Generating Polyhedra</i>
HMPA:	Hexametilfosforotriamida
HOMO:	Orbital molecular ocupado de más alta energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
INDO	<i>Intermediate Neglect of Differential Overlap</i>
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LI	Líquido iónico
LR	Reactivo de Lawesson
LUMO	Orbital molecular de menor energía no ocupado

m	Multiplete
MAOS	Síntesis orgánica asistida por microondas
MM2	<i>Molecular Mecanic 2</i>
MOPAC	<i>Molecular orbital package</i>
MORE	<i>Microwave-induced organic reaction enhancement</i>
MSA	Ácido metanosulfónico
MW	Microondas
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida
NCS	<i>N</i> -cloro succinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
nm	Nanometro
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
p.eb.	Punto de ebullición
P.f.	Punto de fusión
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PEG	Polietilén glicol
Ph	Fenilo
PM3	<i>Parameterized Model revision 3</i>
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
py	Piridina

quint	quintuplete
Rdto	Rendimiento
RHF	<i>Hartree Fock restringido</i>
RPA	<i>Random-Phase Approximation</i>
s	Singulete
SAS	<i>Solvent Accesible surface</i>
SES	<i>Solvent Excluded Surface</i>
S _N 2	Sustitución Nucleófila Bimolecular
SOMO	Orbital molecular de más alta energía con un único electrón
t	triplete
t.a.	Temperatura ambiente
td	triplete de dobles
TD-DFT modelación	Teoría del funcional de densidad dependiente del tiempo
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -tetrametiletilendiamina
UA0	<i>United Atom Topological Model</i>
UFF	<i>United Force Field</i>
UHF	<i>Hartree Fock</i> no restringido
UV-vis	Ultravioleta visible
W	Wattios
ZINDO	<i>Zerner 's Intermediate Neglect Diatomic Differential Overlap</i>

Capítulo I: *Introducción*

*plus simples. Mais comme l'expérience n'apprend absolument rien sur cela, on peut sans aucun inconvénient, on doit même regarder en Chymie le feu, l'air, l'eau, et la terre, comme des crops simples; parcequ'en effet ils agissent comme tels dans toutes les opérations de cet art"*¹

“Los cuerpos a los cuales se reconoció esta simplicidad son el fuego, el aire, el agua, y la tierra más pura;... ... Es muy posible que estas sustancias, aunque acreditadas como simples, no lo sean, sino el resultado de la unión de otras sustancias más simples. Pero como la experiencia no indica nada en contra, en química se puede decir sin ningún inconveniente que el fuego, el aire, el agua, y la tierra, son cuerpos simples; porque en efecto actúan como tales en todas las operaciones de este arte”.²

En las teorías modernas los *elementos* han cambiado pero la necesidad de suministrar energía a los *elementos* (o moléculas) para que reaccionen sigue siendo necesaria. De hecho el calentamiento ha permanecido como el primer método de inducción de reacciones químicas, a pesar de que se han desarrollado muchas otras técnicas para activar reacciones, como por ejemplo: fotoquímica, ultrasonidos, alta presión o plasma. Por ello, la búsqueda de nuevos métodos para suministrar calor a las reacciones ha sido una constante (lentes que permitían enfocar la luz del sol hacia los matraces de reacción, mechero Bunsen, manta calefactora, etc.). Bajo esta perspectiva surge y con fuerza el empleo de la energía microonda.

El primer dispositivo generador de radiación por microondas llamado magnetrón fue creado por Randall y Booth en la Universidad de Birmingham durante la Segunda Guerra Mundial. El magnetrón se fabricó en grandes cantidades durante la guerra ya que formaba parte fundamental del transmisor del radar (**R**adio **D**etection **a**nd **R**anging), particularmente en las aeronaves y en las baterías antiaéreas. Gracias al radar los aviones ingleses ganaron en la batalla de Inglaterra, a pesar de estar en menor número. Por aquel entonces ya era ampliamente conocido que la radiación infrarroja y la luz visible eran capaces de promover las reacciones químicas por lo que no sorprendió demasiado el comprobar que la radiación de microondas era capaz de calentar alimentos.

El primer anuncio de un horno microondas fue probablemente un artículo sobre un descubrimiento de Radarange para su empleo en las aerolíneas.^{3;4} Este dispositivo era capaz de cocinar un bizcocho en 29s. La leyenda cuenta que P. Spencer⁵ se percató del poder calorífico de las microondas mientras trabaja con una fuente de microondas para aplicación en radar y observó como una barra de chocolate que tenía en su bolsillo se derretía.⁶ La Compañía Raytheon firmó la primera patente de un microondas dieléctrico para calentamiento en 1946, y la comercialización de hornos microondas comenzó en 1947, al precio de 5000 \$; siendo sus dimensiones de 2m de altura y un peso aproximado de 350kg. Sin embargo en 1976 el 60% de los hogares americanos tenían un horno microondas.⁷

Las ventas de estos hornos de cocina representan hoy en día un multimillonario mercado anual. La difusión del empleo de los hornos microondas en los hogares se puede atribuir a la comercialización a nivel mundial, de la tecnología japonesa, que creó un producto bueno, barato, digno de confianza y de bajo consumo.

Desde el principio del desarrollo de esta tecnología, se observó la rapidez con la que se producía el calentamiento de los alimentos dentro de la cavidad de los hornos microondas. Fundamentalmente debido a su alto contenido en agua y la eficacia de conversión de la energía de microondas en energía térmica. Curiosamente las aplicaciones industriales se iniciaron a partir de los hornos domésticos. Los buenos resultados observados en las aplicaciones desarrolladas para el procesamiento industrial de alimentos a gran escala, condujeron a la expansión de la técnica de microondas para secado durante los años 1950 y 1960; por ejemplo, Du Pont construyó instalaciones a gran escala para el secado de nailon basado en la tecnología microondas. Dado que la radiación de microondas solo interaccionaba con el agua y no con el nailon, esta técnica tenía la ventaja de que el proceso de secado podía pararse una vez toda el agua se evaporaba, y el producto no se quemaba. En los últimos años han aparecido numerosos usos de las microondas principalmente en el secado de diferentes tipos de materiales (papel, goma, tabaco, cuero,...), en el

tratamiento de elastómeros, vulcanización, extracción, polimerización y además muchas aplicaciones en procesos industriales de alimentos.

El campo de la química orgánica asistida por microondas está en pleno desarrollo. El primer trabajo de aplicación de microondas en síntesis fue realizado por Vanderhoff⁸ en 1969 para la polimerización de monómeros vinílicos solubles en agua. Aunque no fue hasta 1986 cuando aparecen las primeras publicaciones en síntesis orgánica realizadas por R. Gedye⁹ y R. J. Giguere.¹⁰ Los autores describen varias reacciones llevadas a cabo en pocos minutos en cavidades selladas de (vidrio o teflón) en hornos domésticos. Si la fiabilidad del proceso era apreciable, también lo eran las explosiones que tenían lugar debido al rápido desarrollo de altas presiones en sistemas cerrados. Para prevenir estos inconvenientes se desarrollaron nuevos procedimientos más seguros. Las reacciones en recipientes abiertos y sin disolventes se comenzaron a emplear en Francia en 1987, en Caen (D. Villemin), Orsay (G. Bran y A. Loupy) y Rennes (J. Hamelin y F. Texier-Boulet). La combinación de procesos sin disolventes con la radiación microonda, constituye un interesante y generalmente bien aceptado acercamiento a la Química Verde (*“green chemistry”*). Esta unión de la ausencia de disolventes y las microondas presenta una serie de ventajas, entre las que se encuentran ser una técnica económica, eficaz y segura con la que además se minimizan los residuos y con ello la contaminación.

1.1.1. Interacción onda-materia. Tecnología de microondas

El calentamiento por microondas o calentamiento dieléctrico, es una alternativa al calentamiento por conducción/convección convencional, que permite aprovechar las propiedades de algunos compuestos (líquidos o sólidos) de transformar la energía electromagnética en calor. Este modo de conversión de energía *“in situ”* es muy atractivo para aplicaciones en química y en procesamiento de materiales.

Si el efecto que la temperatura causa en la velocidad de reacción es bien conocido, y fácil de explicar, el problema es más difícil en los efectos debidos a las ondas electromagnéticas.

1.1.2. Espectro electromagnético

En el espectro electromagnético, la radiación microonda está situada en un área de transición entre la radiación infrarroja y las ondas de radiofrecuencia, como se muestra en la figura 1.2.

Su longitud de onda está comprendida entre 1cm y 1m que corresponde a frecuencias entre 30 GHz y 300 MHz. La relación fundamental entre energía (E), frecuencia (ν) y longitud de onda (λ), viene dada por la ecuación (1.1):

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad \text{ec. (1.1)}$$

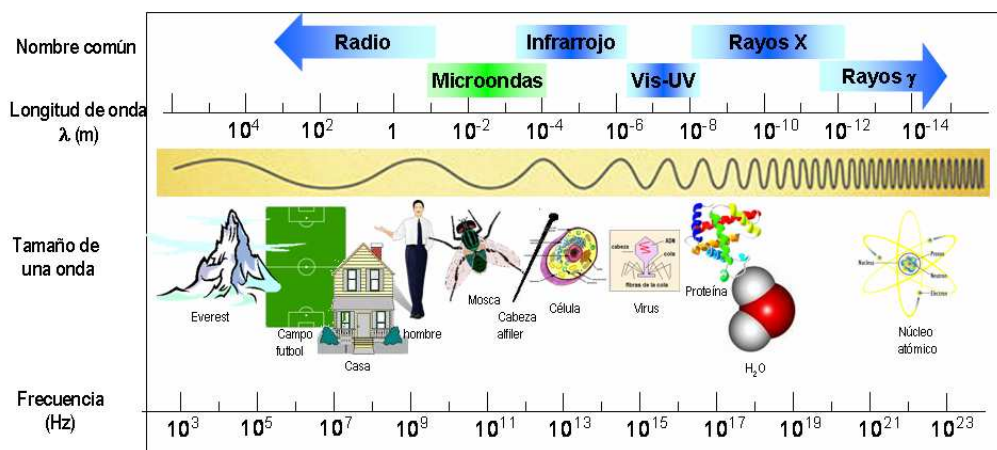


Figura 1.2
Espectro Electromagnético

La radiación microonda, como cualquier radiación electromagnética, está constituida por un campo eléctrico y un campo magnético, aunque sólo el campo eléctrico transfiere la energía que conduce al calentamiento de las sustancias (figura 1.3).¹¹

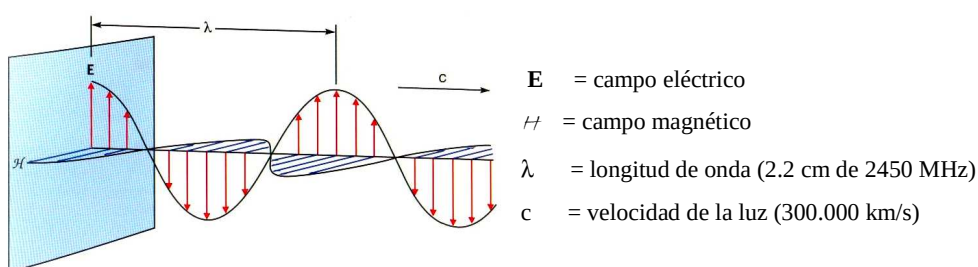


Figura 1.3
Onda Electromagnética

Para evitar interferencias con las telecomunicaciones en las aplicaciones de calentamiento se usan las bandas ISM (frecuencias industriales científicas y médicas), las cuales son 27,12 MHz, 915 MHz y 2,45 GHz, longitud de onda (11,05 m, 37,24 cm y 12,24 cm, respectivamente). Los hornos microondas y los sistemas de laboratorio generalmente trabajan a 2,45 GHz.

1.1.3. Energía

Es bien conocido que los fotones γ o X tienen energías capaces de producir la excitación de electrones internos. La radiación ultravioleta-visible que excita los electrones de la capa de valencia se puede usar para iniciar reacciones químicas (fotoquímica). A su vez la radiación infrarroja excita las vibraciones de los enlaces, mientras que las microondas excitan las rotaciones moleculares. En la tabla 1.1 se comparan las energías asociadas con los enlaces químicos, el movimiento browniano y el fotón de microondas correspondiente a la frecuencia empleada en sistemas de calentamiento por microondas tales como los hornos industriales o caseros (2,45 GHz, 12,2 cm).

TABLA 1.1 MOVIMIENTO BROWNIANO Y ENERGÍAS DE ENLACE					
	Movimiento browniano	Enlaces de hidrógeno	Enlaces covalentes	Enlaces iónicos	Microondas (2,45 GHz)
Energía (eV)	0.017 (200 K)	0.04 a 0.44	4.51 (C-H) 3.82 (C-C)	7.6	1.0×10^{-5}
Energía (KJ/mol)	1.64	3.8 a 42	435 (C-H) 368 (C-C)	730	0.00096

De acuerdo con estos valores, el fotón de microondas no es lo suficientemente energético como para romper enlaces de hidrógeno. Esta energía es además, mucho más pequeña que la del movimiento Browniano, y obviamente no puede inducir reacciones químicas. Entonces, si no rompe enlaces la pregunta es ¿cómo puede influir la absorción directa de la energía microonda? Los factores a considerar son los efectos de la orientación en presencia de un campo eléctrico, la pérdida dieléctrica, la transferencia entre los estados rotacionales y vibratorios en fase condensada, y los efectos termodinámicos del campo eléctrico en el equilibrio químico.

1.1.4. Proceso del calentamiento inducido por microondas

Los dos mecanismos que describen la interacción que se produce entre los materiales y las microondas son:

- ☞ **La interacción dipolar.** Se produce en presencia de moléculas polares. La rotación dipolar es una interacción que induce a las moléculas polares a alinearse con el campo eléctrico rápidamente cambiante de las microondas. El movimiento rotacional de las moléculas al intentar orientarse con el campo produce fricciones y colisiones responsables del calentamiento. La habilidad para acoplarse por este mecanismo está

relacionada con la polaridad de las moléculas y su habilidad para alinearse con el campo eléctrico.

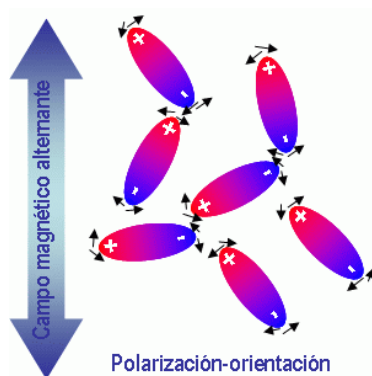


Figura 1.4
Interacción dipolar con el campo

- ❧ **La conducción iónica.** La segunda forma de transferencia de energía es la conducción iónica, que tiene lugar si hay iones libres o especies iónicas presentes en la sustancia. Según este mecanismo el calor se genera a través de pérdidas por fricción, que resultan de la migración de iones disueltos cuando sobre ellos actúa un campo electromagnético. Las pérdidas dependen del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos e interacción de estos últimos con el disolvente. La temperatura de la sustancia también afecta a la conducción iónica, cuanto mayor sea la temperatura más eficiente será la transferencia de energía.

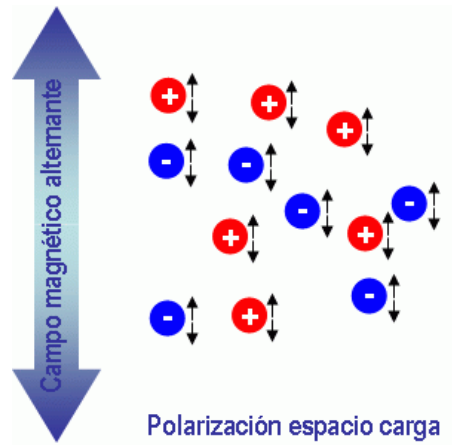


Figura 1.5
Conducción iónica

Estos mecanismos necesitan que el acoplamiento entre las componentes del material irradiado y el campo eléctrico de las microondas sea efectivo. Ambos están influenciados por varios factores:

- ↪ Longitud de onda de la radiación
- ↪ Propiedades físicas de la sustancia
 - Constante dieléctrica
 - Polaridad
 - Temperatura
 - Viscosidad
 - Capacidad térmica
- ↪ Características del ion
 - Tamaño
 - Concentración
 - Carga
 - Movilidad

Existen características de los materiales que son medibles y se pueden emplear para estimar el comportamiento de estos compuestos al ser sometidos a la radiación por microondas. Un parámetro que puede ser calculado es la pérdida tangencial, más comúnmente denominada factor de disipación, y que se obtiene del cociente entre el factor de pérdida (pérdida dieléctrica) y la constante dieléctrica, siendo las dos propiedades cuantificables. En la ecuación 1.2 se puede ver la relación.

$$\frac{\epsilon''}{\epsilon'} = \tan \delta \quad \text{ec. (1.2)}$$

siendo:

ϵ'' = Pérdida dieléctrica.

ϵ' = Constante dieléctrica.

δ = Factor de disipación.

Donde el parámetro ϵ'' , da la medida en que un compuesto puede absorber la energía electromagnética y mide la eficacia con la que el calor es generado por la radiación microonda; mientras que ϵ' permite estimar lo fácil o difícil que resulta polarizar un material.

Al irradiar con microondas una molécula, ésta va a sufrir un proceso de rotación tratando de alinearse con el campo aplicado, ya que la frecuencia de radiación microonda es parecida a la frecuencia de rotación de la molécula. De ese modo, a una determinada frecuencia y temperatura, la energía electromagnética se convierte en energía calorífica. Esta relación viene dada por la ecuación 1.2.

Cuando se emplean disolventes es necesario tener en cuenta dos factores: el acoplamiento con las microondas y la constante dieléctrica. Por lo que a la hora de elegir un disolvente para realizar una reacción hay que tener en cuenta si sufre calentamiento al irradiar con microondas. En la tabla 1.2 se recoge una clasificación de los diferentes tipos de disolventes en función de su comportamiento en presencia de microondas.

TABLA 1.2	
NIVEL DE ABSORCIÓN	DISOLVENTES
ALTO	DMSO; EtOH; MeOH; ácido fórmico; propanoles; etilenglicol; nitrobenzono.
MEDIO	Agua, NMP, butanoles; DMF, metil etil cetona, acetonitrilo; acetona y otras cetonas; HMPA; ácido trifluoracético; nitrometano; o-diclorobenceno; 1,2-dicloroetano; 2-metoxietanol.
BAJO	Diclorometano; cloroformo; 1,4-dioxano; tetracloruro de carbono; THF; hexano, y otros hidrocarburos; benceno; tolueno; acetato de etilo; piridina; pentano; xilenos; DME; otros éteres.

1.1.5. Incremento de la velocidad de reacción inducido por microondas

Tradicionalmente, la síntesis química se ha realizado proporcionando energía térmica a las moléculas empleando una fuente de calor externa. El calor se transmite a la sustancia pasando primero a través de las paredes del recipiente para posteriormente alcanzar al disolvente y a los reactivos (figura 1.6). Este es un método lento de transferir energía al sistema ya que depende de la conductividad de los materiales que deben ser atravesados. El resultado es que la temperatura del recipiente siempre es mayor que el de la mezcla de reacción mientras no transcurra el tiempo suficiente para que el contenedor y el contenido alcancen un equilibrio térmico; y este proceso puede ser largo. La conductividad térmica también dificulta el control de temperatura de la reacción, ya que las fuentes de calor se tienen que separar e incluso administrar frío para reducir la temperatura interna del núcleo de reacción.



Figura 1.6
Transferencia del calor desde las paredes al interior del recipiente

El calentamiento por microondas es un proceso muy diferente. Las microondas se acoplan directamente con las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción, permitiendo una rápida elevación de la temperatura. Como el mecanismo no depende de la conductividad térmica de los materiales de los recipientes, el resultado es un instantáneo y localizado calentamiento de cualquier sustancia que reaccione ante la **polarización dipolar** y/o la **conducción iónica** –los dos mecanismos fundamentales de transferencia energética por microondas a las sustancias que están siendo calentadas. El calentamiento por microondas también ofrece la facilidad del control de la reacción. Lo que se describe como **“encendido/apagado instantáneo”**. Cuando la energía de microondas está apagada, el calor latente es todo lo que permanece en el medio.

1.1.6. Influencia de las microondas sobre una reacción

En una típica reacción en la que se combinan dos reactivos A y B (figura 1.7) con un nivel de energía E_R . Éstos deben colisionar en la correcta orientación geométrica para ser activados hasta un nivel de energía que se denomina estado de transición (E_T). La diferencia entre la E_R y la E_T es la energía de activación E_a , es decir, la energía que el sistema debe absorber de su entorno para reaccionar. Una vez se ha absorbido suficiente energía, los reactivos pasan rápidamente a productos y en el caso de una reacción exotérmica a un estado de menor energía (E_P), siendo el

producto de la reacción A-B. No hay evidencias concluyentes de que la radiación microonda afecte a la energía de activación, pero si está aceptado que la energía necesaria para vencer esa barrera y completar la reacción, es suministrada más rápidamente que con el método de calentamiento convencional.

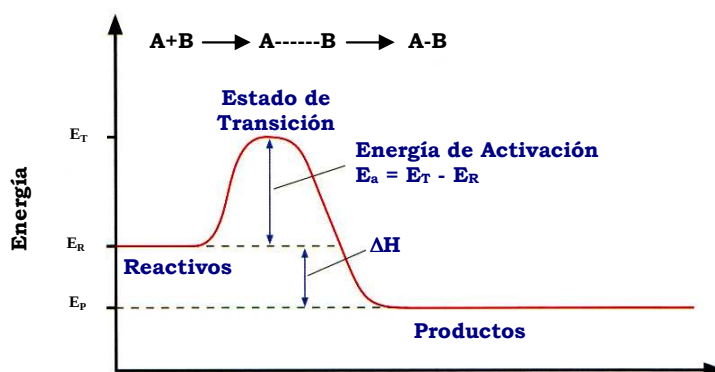


Figura 1.7
Reacción de coordinación

Pero la pregunta es ¿qué tipo de reacciones químicas se verían más favorecidas? Principalmente hay dos tipos de reacciones, las que ocurren bajo control cinético y las que ocurren bajo control termodinámico. Muchas reacciones químicas se realizan en condiciones suaves y por tanto bajo control cinético (reacción 1, figura 1.8). En este caso un intermedio tomaría el camino más fácil, el de menor energía de activación, hacia productos. La alternativa son las reacciones que ocurren a través de control termodinámico, las cuales tienen energías de activación mucho más elevadas y requieren condiciones más drásticas para completarse (reacción 2, figura 1.8). En las reacciones conducidas en presencia de energía microonda, a las moléculas se les suministra gran cantidad de energía instantáneamente, lo que les permite alcanzar los niveles de energía de activación más elevados y dirigirse a los productos termodinámicos. Este mecanismo es una explicación probable para algunos de los trabajos que recientemente han surgido y en los que se obtienen síntesis con diferente

diastereoselectividad (ver apartado 1.1.8), cuando se han realizado empleando radiación microonda en vez de calentamiento convencional.¹²

Claramente, el calentamiento por microondas es extremadamente útil en reacciones lentas donde se necesitan alcanzar elevadas energías de activación para hacer diversas transformaciones. Empíricamente las energías de activación como parámetro expresan la dependencia de la constante de velocidad con la temperatura. Energías de activación pequeñas se corresponden con constantes de velocidad que no aumentan rápidamente con la temperatura, mientras que las reacciones con energías de activación mayores necesitan temperaturas elevadas. Con lo que al elevar la energía molecular debido a la transferencia de la energía microonda, reacciones que requerían horas o incluso días se puedan completar en minutos.

Por otra parte, el empleo de disolventes no polares abre la oportunidad de trabajar con sustancias sensibles a la temperatura y con las cuales no es posible trabajar bajo un calentamiento tradicional. Esto es así, porque los disolventes no polares no interaccionan con las microondas y pueden actuar como un sumidero de calor para conducirlo lejos de los reactivos. De lo expuesto se deduce que la síntesis mediante microondas abre nuevos caminos y opciones a la química orgánica en la búsqueda de nuevos compuestos.

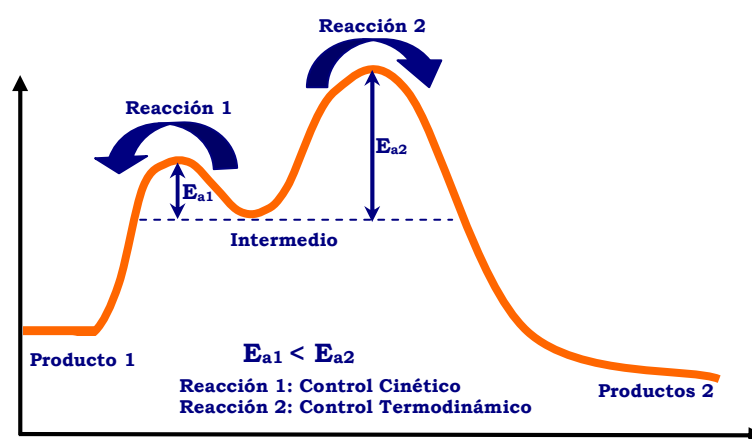


Figura 1.8
Comparativa entre el control cinético y el control termodinámico

1.1.7. Naturaleza del efecto microondas

El término *efecto microondas* o *efecto específico* de microondas ha sido empleado por algunos autores para referirse al efecto que provocan las microondas aparte del efecto térmico. Éste último es responsable de las mayores velocidades de reacción cuando se calienta con microondas que cuando se calienta por medios convencionales.^{13;14} El término efecto microondas también se emplea cuando la utilización de microondas lleva a un resultado distinto al del calentamiento convencional, como diferentes selectividades o rendimientos mayores.

Éste es un término polémico y de cierta controversia, ya que algunos autores demostraron que determinadas reacciones transcurren a la misma velocidad con ambos métodos de calentamiento.^{15;16} Es de mencionar que el estudio de la cinética en un horno de microondas doméstico es difícil, ya que no hay control de temperatura. Las publicaciones iniciales de reacciones aceleradas en horno microondas doméstico fueron posteriormente analizadas en reactores de microondas, verificándose que en algunos casos la velocidad era la misma si se comparaba con el calentamiento convencional. En éstos la diferencia de velocidad sería explicada por una medición inadecuada de la temperatura y de la presión. Otro ejemplo difícil de estudiar es la cinética en sistemas heterogéneos, como son las reacciones sin disolvente, donde muchas veces los reactivos están soportados en una matriz inorgánica o son simplemente mezclados.

Para entender la posible existencia de este efecto y su influencia en la cinética de una reacción es conveniente analizar como afectaría la irradiación microonda en la constante de velocidad. La constante de velocidad según la ley de Arrhenius tiene la expresión:

$$k = Ae^{\left(\frac{-E_a}{RT}\right)} \quad \text{ec. (1.3)}$$

Y por tanto su valor depende de tres factores:

☞ El factor A representa la probabilidad de impactos moleculares. Lógicamente la eficacia de la colisión puede estar influenciada por la orientación mutua de las moléculas polares involucradas en la reacción. Por tanto no sería de extrañar que las microondas afectasen a este factor ya que influye en la frecuencia de vibración de los átomos en la interfase de la reacción. De hecho se han realizado estudios sobre si las microondas afectan a la orientación en la colisión de las moléculas y a la energía de activación, pero todavía no hay estudios concluyentes.^{17;18}

☞ Otro factor es la temperatura. Parece claro que la energía microonda afecta al perfil de temperatura. Un incremento de ésta causa que las moléculas se muevan más rápidamente lo que provoca un mayor número de colisiones energéticamente favorables. Este fenómeno ocurre más rápidamente con la energía microonda, debido a la elevación instantánea de la temperatura de las sustancias, y es por tanto el factor más evidente por el que se observa un aumento de la velocidad. Mediante calentamiento con microondas se ha detectado la formación de puntos calientes (“hot spots”) lo cual podría generar una activación microonda.

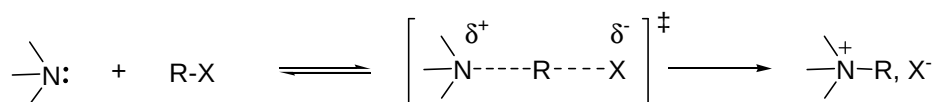
Una causa del aumento de velocidad podría ser el supercalentamiento de los disolventes orgánicos, como el acetonitrilo (p.e. 82°C) que cuando se calienta mediante microondas llega a 120°C sin ebullición. Este hecho, podría llevar a aumentos de 10 a 50 veces en la velocidad de la reacción.

☞ Por último un descenso en la energía de activación favorecería la reacción. A la energía de activación contribuye la entalpía y la entropía:

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger} \quad \text{ec. (1.4)}$$

Es de prever que la magnitud del término $-T\Delta S^\ddagger$ decrezca en una reacción inducida por microondas respecto a una reacción con calentamiento convencional, ya que está más organizada como consecuencia de la polarización dipolar. Este hecho ha sido evidenciado por Lewis¹⁹ mediante el estudio de las constantes de velocidad de la formación de una imida a partir del ácido ámico, en la cual al ser una reacción intramolecular el factor entrópico no es determinante. Sin embargo aparentemente la energía de activación se ha reducido sustancialmente.

Una plausible explicación a este efecto es la interacción onda-materia, la cual se ve incrementada cuanto más polar es la molécula.²⁰ En consecuencia el efecto microondas puede ser explicado para mecanismos polares, en los que la polaridad aumenta durante la reacción desde el estado inicial (reactivos) hacia el estado de transición.²¹ Un ejemplo son las reacciones que siguen un mecanismo S_N2 (esquema 1.1).



Esquema 1.1

La energía de activación para una reacción en la que el estado de transición es polar es de esperar que sea menor cuando el proceso se realiza por irradiación con microondas (figura 1.9).

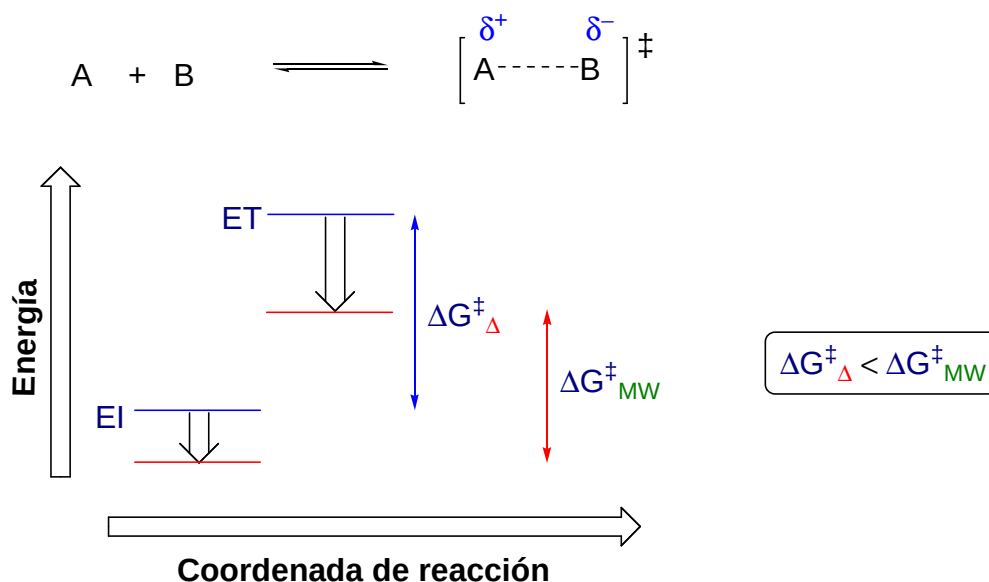


Figura 1.9
 $\Delta G_{\Delta}^{\ddagger}$ y $\Delta G_{MW}^{\ddagger}$, energías de activación para una reacción realizada mediante calentamiento convencional y mediante microondas, respectivamente.

Los efectos del campo eléctrico han sido determinados, mediante cálculos *ab initio*, por evaluación de la entalpía estándar de formación de diferentes pares iónicos (M^+X^-). Llegándose a establecer que los pares iónicos más polares (mayor momento dipolar) son más estabilizados por el campo eléctrico.²²

Aquellas reacciones en las que los estados iniciales y de transición tengan polaridad idéntica no deberían esperarse efectos microondas específicos (figura 1.10).

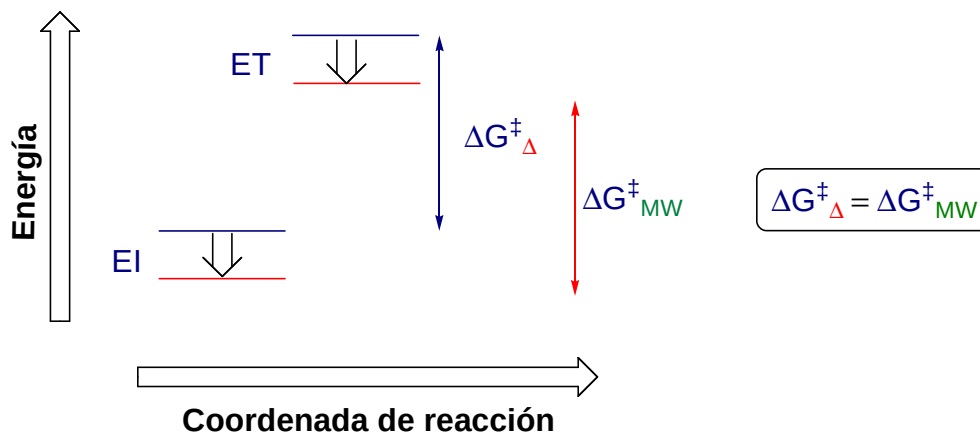
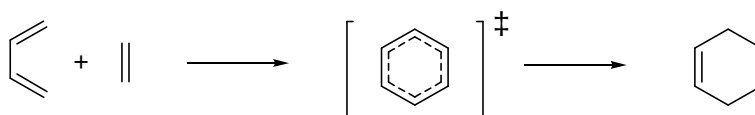


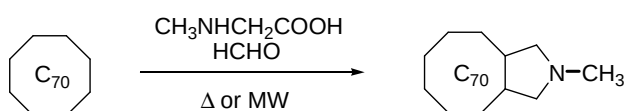
Figura 1.10
 $\Delta G^\ddagger_\Delta$ y $\Delta G^\ddagger_{MW}$, energías de activación para una reacción realizada mediante calentamiento convencional y mediante microondas, respectivamente.

Esta situación tiene lugar en las reacciones pericíclicas tales como la Diels-Alder y la transposición de Cope en las que el mecanismo es concertado (esquema 1.2).



Esquema 1.2

Efectivamente, se ha comprobado que cuando se realizan en disolventes apolares –los efectos del disolvente son despreciables–, no se observa efecto específico.²³ Sin embargo, si la formación de los dos enlaces no es simultánea como ocurre en las hetero Diels-Alder si es de esperar un efecto específico. Esto ha sido verificado experimentalmente y justificado mediante cálculos teóricos en la cicloadición del iluro de N-metilazometino al fullereno C_{70} (esquema 1.3).²⁴



Esquema 1.3

Otro aspecto a considerar es la posición del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción. Según el postulado de Hammond, si la diferencia de energía entre el estado inicial (EI) y el estado de transición (ET) es pequeña, el estado de transición será similar a los reactivos de partida. Es decir, la polaridad del EI y del ET sólo se modifica ligeramente durante el transcurso de la reacción, y es de prever que el efecto microondas sea pequeño bajo estas circunstancias (figura 1.11). Este es el caso de las reacciones exotérmicas.

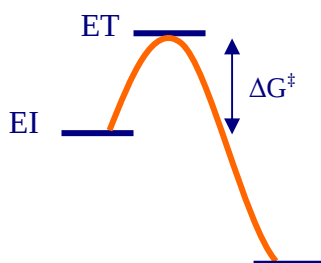


Figura 1.11
 $\Delta G^\ddagger$ pequeña $\rightarrow$ ET próximo a EI, cambio muy pequeño en la polaridad ET/EI $\rightarrow$ efecto microondas débil

En cambio, en las reacciones endotérmicas el estado de transición (ET), es tardío, es decir, está más próximo a los productos y consecuentemente los efectos debidos a la polaridad deben ser significativamente mayores. Por tanto se puede asumir que el efecto microondas debería ser más pronunciado cuando el estado de transición es tardío y por lo tanto más propenso a desarrollar un incremento de la polaridad (figura 1.12).

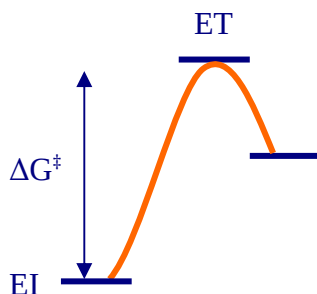


Figura 1.12
 $\Delta G^\ddagger$ grande $\rightarrow$ ET próximo a productos, cambio importante en la polaridad ET/EI $\rightarrow$ efecto microondas elevado

Esta conclusión está de acuerdo con la teoría de Lewis,²⁵ que propuso que “los sistemas que reaccionan más lentos tienden a mostrar un efecto mayor bajo radiación microonda que los más rápidos”.

De hecho la olefinación de Wittig con fosforanos en ausencia de disolvente se ve más beneficiada por las microondas, cuando los fosforanos están más estabilizados y por tanto son menos reactivos.²⁶ Asimismo, el efecto microondas puede ser importante en reacciones con gran impedimento estérico.

1.1.8. Efecto en la selectividad

La bibliografía recoge pocos ejemplos de reacciones en las que la estereo-, quimio- o regioselectividad pueda ser alterada bajo la acción de una fuente de microondas en comparación con el calentamiento convencional.^{14;27-31}

Un aspecto que ya ha sido comentado es la influencia que las microondas pueden ejercer en el control cinético o termodinámico de las reacciones (ver apartado 1.1.6).

Por otra parte, ha sido propuesto que cuando las reacciones competitivas transcurren a través de estados de transición de polaridad diferente, está favorecida la ruta que va través del estado de transición más polar, debido a su mayor interacción con la radiación microonda.³² Hipótesis que ha sido ratificada por Langa y col. en la síntesis de derivados de fullereno al comparar la selectividad de la reacción cuando se realiza por calentamiento convencional y por microondas (esquema 1.3).²⁴ Esta situación se esquematiza en la figura 1.13.

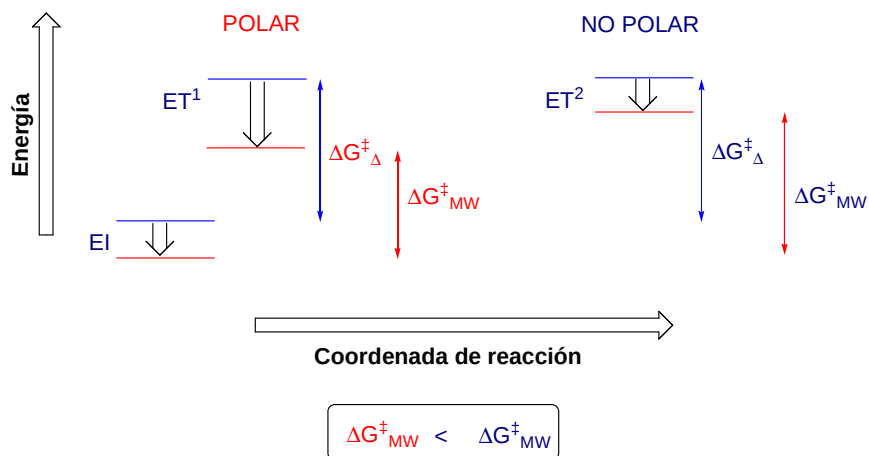


Figura 1.13

El estado de transición ET¹ es el más estable por las interacciones dipolo-dipolo con el campo eléctrico, por lo que es el más propicio al efecto microondas

El efecto podría potenciarse al aumentar la cantidad de energía microonda absorbida al irradiar los reactivos. Un método para incrementar la cantidad de energía microonda irradiada es el uso simultáneo de enfriamiento durante el proceso de irradiación, lo cual evita el sobre-calentamiento. Esta técnica se ha probado eficazmente en algunas reacciones en las que se ha conseguido aumentar la velocidad de reacción, si bien los efectos sobre la selectividad aún no se han establecido.^{33;34}

Faltan estudios más exhaustivos para investigar estos efectos de selectividad y velocidad, siendo precisa una mejor comprensión sobre lo que realmente ocurre. No obstante, es innegable que los hechos experimentales demuestran claramente que existen ventajas considerables en usar el calentamiento por microondas.

1.2. DISEÑO DE REACTORES MICROONDAS

La radiación de microondas³⁵ se genera en tubos de electrones especiales denominados magnetrones. Estos tubos llevan acoplados unos resonadores para controlar la frecuencia con osciladores o dispositivos de estado sólido especiales.

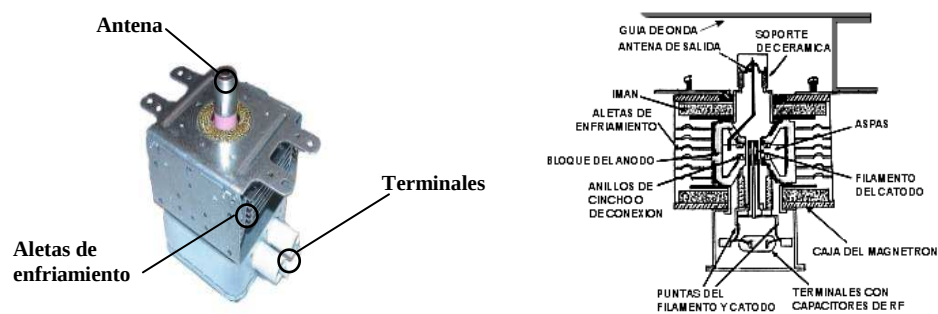


Figura 1.14
Fotografía y corte transversal de un magnetrón

Un magnetrón es una válvula de vacío que se emplea para generar microondas. Su funcionamiento se basa en que los electrones sometidos a un campo eléctrico y magnético describen órbitas circulares y esa circulación genera oscilaciones de alta frecuencia en cavidades metálicas.

En 1939 Boot y Randall trabajaron sobre la mejora del magnetrón. Se basaron en el principio de este dispositivo pero le añadieron otra idea ingeniosa fundamentada en el fenómeno de resonancia. Para entender lo que hicieron se puede considerar lo que ocurre cuando se sopla un silbato. Dentro del silbato hay un pequeño objeto duro que está suelto en la cavidad y al soplar se mueve de un lado a otro, choca con las paredes, y así genera ondas sonoras de muchas frecuencias. Sin embargo, debido a la resonancia, solamente aquellas ondas que tienen longitudes de onda comparables con las de la cavidad sobreviven, mientras que las otras se amortiguan. El resultado es que se oyen sonidos de ciertas frecuencias que quedan

determinadas por las dimensiones de la cavidad. Así, un silbato con una cavidad grande emite ondas de longitud de onda grande, o sea de frecuencia pequeña, y se oyen sonidos graves. Un silbato pequeño produce longitudes de onda pequeñas que corresponden a frecuencias grandes, así se oye un sonido agudo. Ellos aplicaron esta idea, construyendo en un pequeño bloque de cobre un magnetrón, pero dentro del ánodo hicieron cavidades de dimensiones muy precisas (figura 1.15). Al aplicar una corriente eléctrica entre el cátodo y el ánodo, y además un campo magnético a lo largo del eje del magnetrón, lograron que los electrones se movieran dentro del espacio de interacción. Estos electrones rebotan por el campo magnético y por tanto se aceleran. En consecuencia emiten ondas electromagnéticas de muchas frecuencias. Sin embargo, debido a que estas ondas entran en las cavidades, por resonancia solamente perduran las que tienen longitudes de onda comparables con las dimensiones de las cavidades, mientras que las otras desaparecen. Las cavidades tenían dimensiones de centímetros, por lo que produjeron ondas con longitudes de onda del orden de los centímetros, o sea microondas, que corresponden a frecuencias muy altas. Al emitir radiación, los electrones pierden energía; la energía que tienen las microondas proviene de estos electrones, que a su vez la adquieren de la fuente externa que provee el voltaje entre el cátodo y el ánodo. Este voltaje puede ser continuo y el aparato produce una radiación que varía con el tiempo.

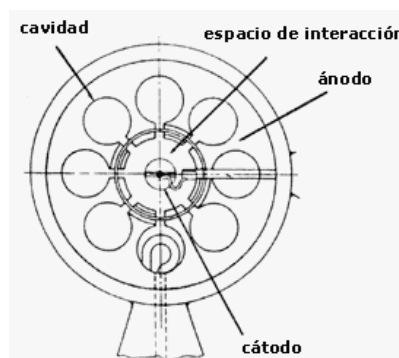


Figura 1.15
Esquema de un aparato que produce microondas.

Otra parte importante de los equipos de microondas es la guía de ondas que es un dispositivo formado por un conducto de lámina de hierro que conduce las microondas desde el magnetrón a la cavidad para irradiar la muestra. Las paredes del microondas son reflectoras, esta propiedad es necesaria para permitir incrementar la eficacia de radiación del horno, de tal forma que se consigue que al rebotar las microondas en las paredes atraviesen la muestra más veces. Para evitar dañar el magnetrón si se refleja demasiada energía, los microondas que se comercializan actualmente vienen equipados con un sistema automático de apagado. Sin embargo este sistema de control cuando se trabaja con muestras muy pequeñas puede presentar inconvenientes ya que el horno microondas se apaga impidiendo tiempos largos de irradiación, por eso a veces dentro de la cavidad se coloca un recipiente con agua que ayuda absorbiendo el exceso de energía que hay dentro del horno.

En la figura 1.16 se puede ver un esquema de un microondas doméstico. La principal desventaja que presentan los equipos domésticos es que debido a que emplean un ciclo de encendido y apagado del magnetrón no permiten que la potencia de irradiación sea variable.

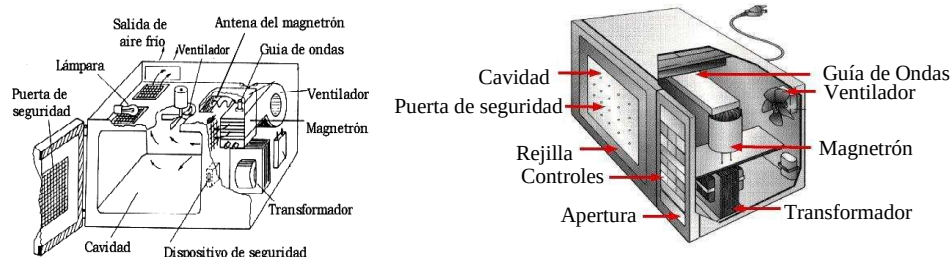


Figura 1.16
Horno microondas doméstico

En la actualidad el empleo de hornos microondas domésticos en investigación está decayendo frente a la aparición en el mercado de equipos diseñados especialmente para síntesis orgánica con sistemas de seguridad, controladores de

presión y temperatura, para la monitorización del proceso y que permiten realizar reacciones con disolventes acoplando refrigerantes u otros equipos desde el exterior. El uso de estos equipos se está extendiendo en gran parte debido a que los precios se han reducido en los últimos tiempos, en la figura 1.17 se pueden ver dos tipos distintos de microondas de laboratorio.



Figura 1.17
Equipos microondas de laboratorio

1.2.1. Tipos de microondas: Monomodo y Multimodo

El compartimento de trabajo donde los materiales se exponen a las microondas se denomina cavidad, resonador, etc. Las cavidades son muy variables en tamaños y forma, dependiendo del fabricante y de la aplicación.

A pesar de la variedad de cavidades disponibles, hay dos tipos básicos: monomodo, y multimodo. Es importante reconocer la diferencia principal entre los dos tipos, que no va a depender de los procesos que se vayan a realizar en la cavidad sino de las características de diseño.

1.2.2. Cavidades monomodo

La principal característica de las cavidades monomodo es la creación de un patrón de onda estática. Para hacer esto, las dimensiones de la cavidad deben ser cuidadosamente controladas para coincidir de forma sistemática con la longitud de onda característica de las microondas. Para 2,45 GHz, la longitud de onda es de 12,2

cm. Una cavidad monomodo para 2,45 GHz debería ser dimensionada tal que sea un múltiplo entero de la longitud de onda completa o de su mitad.

A la hora de realizar el diseño de la cavidad de un horno monomodo hay que tener en cuenta una serie de puntos:

- ✎ Los materiales dentro de la cavidad absorben microondas y se calientan. Por lo que si se puede controlar la intensidad del campo eléctrico, entonces el calentamiento también puede ser controlado.
- ✎ Hay posiciones específicas dentro de la cavidad de monomodo donde se deben colocar los recipientes para su irradiación. La intensidad del campo es mayor en los picos de las ondas estáticas, y tiende a cero en los nodos de estas ondas. Hay posiciones de la cavidad monomodo donde no se produce calentamiento (los nodos).
- ✎ La presencia de un objeto en la cavidad monomodo puede desactivar el patrón de onda estática. Por esta razón, en estas cavidades no se puede colocar más de un matraz para calentar a la vez. Además el empleo de este sistema puede producir un calentamiento no adecuado de las muestras debido a la variación de volumen, o la forma física de las muestras.
- ✎ Y finalmente este tipo de sistemas no se emplean en el escalado de procesos.

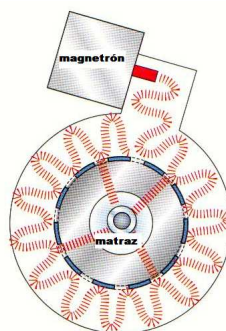


Figura 1.18
Cavidad monomodo

1.2.3. Cavidades multimodo

La principal característica de las cavidades multimodo es la de evitar los patrones de onda estática dentro de la cavidad de las microondas. En realidad se busca producir el mayor caos posible en el interior de la cavidad.

Para lograr este objetivo se necesitan cumplir dos principios. El primero, que las dimensiones de la cavidad deben estar cuidadosamente controladas para evitar múltiplos enteros o mitades de la longitud de onda de las microondas. Y el segundo, el empleo de medios para interrumpir algunas ondas estáticas que podrían formarse en la cavidad, para ello se usan agitadores o aspas metálicas que continuamente cambian el patrón de campo dentro de la cavidad. La forma del aspa y sus movimientos es lo que hace que el campo de microondas esté continuamente agitado, por lo que la intensidad de campo es homogéneo en todas las direcciones y en todos los lugares de la cavidad.

Como consecuencia del diseño de este tipo de cavidades, presentan una serie de características:

- ✎ Las muestras se pueden colocar en cualquier parte de la cavidad para que los reactivos absorban las microondas. No hace falta establecer una posición dentro de la cavidad para las muestras porque dentro de la cavidad en los sistemas multimodo el campo es homogéneo en todas las direcciones.
- ✎ Además al ser un campo homogéneo la radiación y el calentamiento de las muestras no vendrá influenciado por el tamaño o la forma de los objetos. Lo que además implica que en la cavidad se pueden colocar más de un objeto y la eficacia del proceso será la misma que si dentro de la cavidad solo hubiera uno.
- ✎ Finalmente el trabajar con sistemas multimodo permite un fácil escalado de los procesos, para producir a niveles de plantas piloto.

- ☞ Se puede controlar la velocidad de calentamiento mediante la regulación de la potencia irradiada, o bien mediante rápidos ciclos de encendido y apagado.

1.2.4. Límites de los hornos domésticos

La mayoría de las síntesis orgánicas desarrolladas con microondas han sido realizadas con hornos domésticos multimodo. En estos hornos, a pesar de que el nivel de potencia normalmente fluctúa debido a los ciclos de apagado y encendido y a que la energía es heterogénea, hay otros problemas relacionados con la seguridad. El calentamiento de disolventes orgánicos en recipientes abiertos puede conducir a violentas explosiones inducidas por los arcos eléctricos dentro de la cavidad o a chispas debido al encendido y apagado del magnetrón. Los reflujo empleados en la química tradicional se podrían emplear si el refrigerante se sitúa fuera de la cavidad. En este caso, es necesario emplear un dispositivo que una el recipiente de reacción y el refrigerante con unas medidas de seguridad que eviten las fugas de microondas. Mingos et al.³⁶ describen esta clase de hornos domésticos modificados para operar en condiciones de presión atmosférica.

1.3. DESARROLLO DE LA QUÍMICA ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS

1.3.1. Reacciones en disolución y en ausencia de disolvente

En este momento una de las principales preocupaciones de la química industrial es el desarrollo de procesos y productos de forma segura y la conservación del medio ambiente.³⁷⁻⁴¹ Las nuevas tecnologías y el desarrollo de métodos para una química verde y sostenible son objeto de muchos trabajos.⁴² Es por esto que el calentamiento por microondas dentro de la síntesis orgánica se considera un procedimiento muy interesante ya desde sus primeros pasos en 1986.^{10;43} En un principio las reacciones se llevaban a cabo en hornos microondas domésticos y las muestras se colocaban en los recipientes habituales en el laboratorio. Observándose un aumento de las velocidades de reacción de hasta tres veces, pero el acortamiento en los tiempos de reacción se veía contrarrestado con los riesgos por deformación de los envases y las explosiones.

De esta manera, el primer reto en la química de microondas fue el mantener o aumentar los beneficios de la tecnología al mismo tiempo que se evitaban los riesgos. Varios trabajos establecieron que el calentamiento por microondas era incompatible con el empleo de disolventes orgánicos e investigaron la posibilidad de no usar disolventes, usando matraces abiertos en hornos microondas domésticos.⁴⁴⁻⁴⁷ Este nuevo procedimiento se extendió rápidamente, debido a que los equipos de microondas eran económicamente accesibles además del reto que suponía una amplia variedad de reacciones por explorar.

La química sintética busca definir condiciones de reacción reproducibles. Sin embargo, el calentamiento no uniforme conjuntamente con las dificultades para medir la temperatura y un sistema de mezcla, eran restricciones técnicas que inicialmente limitaban el escalado de la química por microondas en ausencia de disolvente. Además también se observaba una baja reproducibilidad, probablemente como resultado de las diferencias de funcionamiento de los distintos hornos microondas

domésticos.⁴⁸⁻⁵⁰ Consecuentemente, muchas de esas aplicaciones en ausencia de disolvente son procesos a escala de laboratorio. Pero, ello no impide que sigan siendo procesos interesantes y útiles.

Un enfoque alternativo, desarrollado por Bose⁵¹⁻⁵⁴ y llamado “microwave-induced organic reaction enhancement” (MORE), emplea disolventes polares y de alto punto de ebullición en recipientes abiertos utilizando hornos microondas domésticos sin modificar. Estos disolventes tienen propiedades dieléctricas adecuadas para un acoplamiento efectivo de la energía de microondas y se produce un rápido calentamiento a temperaturas, las cuales han de ser controladas para permanecer entorno a 20-30° C por debajo de la temperatura de ebullición. Sin embargo, el empleo de disolventes polares de alto punto de ebullición, tales como dimetilsulfóxido, etilenglicol, diglimer, *N*-metilmorfolina, *N,N*-dimetilformamida y 1,2-diclorobenceno, presentan la desventaja de la dificultad de reciclado y de separación de los productos líquidos.

1.3.2. Empleo de soportes sólidos

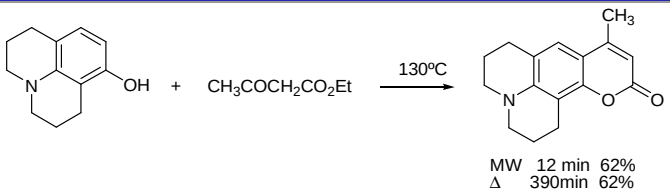
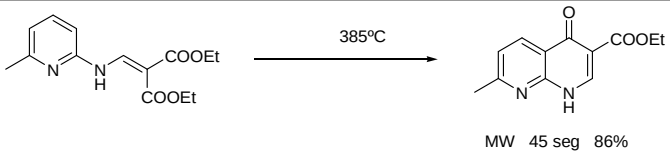
El calentamiento con microondas en presencia de un disolvente conlleva la necesidad de eliminarlo, contrarrestando así los beneficios medioambientales ganados con el empleo de las microondas (ahorro energético, reacciones más limpias, mejores rendimientos, etc.). Por ello las reacciones heterogéneas facilitadas por reactivos soportados sobre superficies de óxidos inorgánicos han despertado gran interés en los últimos años, tanto a nivel de laboratorio como industrial. La técnica de microondas para la aceleración de reacciones orgánicas utilizando soportes sólidos minerales –que a veces también actúan como catalizadores (alúmina, gel de sílice, arcillas y zeolitas son las más habituales)–, en ausencia de disolvente, ha provocado un profundo impacto en este tipo de reacciones heterogéneas. Estas reacciones son efectuadas con los reactivos inmovilizados sobre soportes sólidos porosos y presentan ventajas sobre las reacciones en disolución debido a la buena dispersión de los centros activos del reactivo que conlleva una mayor selectividad y una más fácil elaboración. La

posibilidad de reciclado de algunos de estos soportes sólidos hace que estos procesos sean respetuosos con el medio ambiente. Esta metodología ha sido extensamente utilizada en reacciones de protección-desprotección, condensación, reordenamientos, oxidación, reducción, síntesis de heterociclos, e incluso en la síntesis de una serie de precursores con utilidad industrial.⁵⁵

1.3.3. Campos de aplicación

Las microondas se han empleado para la realización de numerosas, transformaciones, incluidas las sustituciones nucleófilas, oxidaciones, adiciones, eliminaciones, isomerizaciones, esterificaciones, transesterificaciones, hidrólisis, oxidación, acetilación, decarboxilación y diversos acoplamientos. Reacciones tipo Michael, adiciones Diels-Alder y aza Diels-Alder, eterificación de Williamson, reordenamientos de Claisen y de Rupe, Finkelstein, Knoevenagel, ClaisenSchmidt, Mannich, Baylis-Hillman, Willgerodt, Meyer-Schuster, acoplamiento arílico de Heck y eliminación de Hofmann.

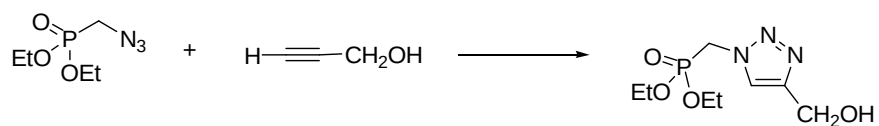
Dada la gran variedad de reacciones que se pueden llevar a cabo con microondas, se recogen una selección de ellas en la tabla 1.3

TABLA 1.3	
Nombre	Reacciones/Tiempos/ Rendimientos
Síntesis de aminocumarinas mediante la reacción de Pechman ⁵⁶	
Reacción de Jacobs-Gould sin disolventes ⁵⁷	

Reacción en soporte polimérico ⁵⁸	X=F, Cl, I
Dialquilaciones ⁵⁹	
Reacción de Indoles. Descarboxilación en agua ⁶⁰	100% Rendimiento
Reacción de formilación empleando el agente de Vilsmeier ⁶¹	
Reacción de Heck ⁶²	
Reacción multicomponente ⁶³	
Reacción multicomponente empleando soporte (PEG) ⁶⁴	

En muchas reacciones se observa una mejora en comparación con los métodos tradicionales, implicando una o más de las siguientes características: aumento de la simplicidad en los procedimientos, altos rendimientos, acortamiento en los tiempos de reacción, gran selectividad, necesidad de menos catalizador y empleo

de disolventes menos contaminantes. Un ejemplo de la ventaja de la utilización de las microondas se indica en el esquema 1.4.



Esquema 1.4

Método calentamiento	t (min)	T (°C)	Rendimiento (%)
Δ	30	100	40
MW	30	100	>98

1.4. OPTIMIZACIÓN DE LOS PROCESOS POR MICROONDAS. DESARROLLO DE UN PROCESO SINTÉTICO

A la hora de desarrollar un método eficaz de síntesis utilizando microondas, es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones y variables. Éstas son: la presión, la elección del disolvente (en caso de realizarse en disolución), el tiempo de irradiación, la temperatura y la potencia.

1.4.1 Reacciones bajo presión o a presión atmosférica

Una vez planteada la realización de una síntesis por medio de irradiación con microondas lo primero a determinar es si las reacciones se harán bajo presión o abiertas a la atmósfera. Cualquiera de las dos opciones presentan ventajas e inconvenientes. Un medio presurizado es un entorno ideal para el desarrollo de una gran cantidad de reacciones, pues permite elevar la temperatura de los disolventes por encima de sus temperaturas de ebullición del orden de dos a cuatro veces –en el caso del diclorometano (p.eb. 40°C) su temperatura trabajando a presión se puede elevar hasta los 180°C–. De ese modo se puede incrementar la velocidad del orden de 1000 veces. Además permite realizar reacciones en atmósfera inerte. Sin embargo, un factor a tener en cuenta a la hora de hacer reacciones a presión es la escala a la que se va a trabajar, ya que habitualmente se llevan a cabo en recipientes de pequeño volumen, en los que se debe dejar espacio para contener los posibles vapores de reacción.

Cuando la temperatura necesaria para la reacción no sea demasiado alta el método más cómodo es trabajar a presión atmosférica. Las reacciones a presión atmosférica, son más adecuadas para transformaciones a gran escala, y se pueden realizar en cualquier tipo de recipiente, siempre y cuando sean transparentes a las microondas (figura 1.19). Además permiten el empleo de refrigerantes, embudos de adición, trampas Dean-stark, etc. Con este procedimiento el aumento de la velocidad de reacción no es tan llamativo como en las reacciones bajo presión, pero comparándolas con el calentamiento convencional se consiguen que las reacciones

sean 10 veces más rápidas. Una gran ventaja es la posibilidad de observar directamente la reacción mientras se produce.

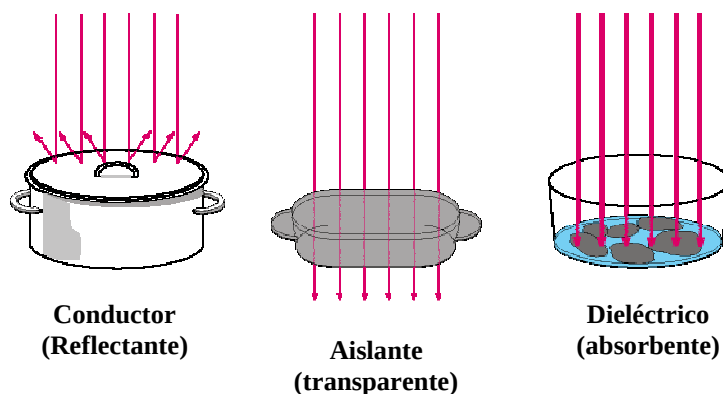


Figura 1.19

1.4.2. Elección de un disolvente

Para la realización de una reacción es necesario determinar la necesidad del empleo de disolvente. La posibilidad de no usar disolventes para las reacciones con microondas es una opción que en los últimos tiempos ha ido ganando adeptos siguiendo la filosofía de la *química verde*, permitiendo reacciones más respetuosas con el medio ambiente y reduciendo costes y tiempo. Además el no empleo de disolventes permite la detección de posibles *efectos microondas* que de otra manera quedarían enmascarados por la interacción de las microondas con los disolventes polares.

Hay otras razones para no necesitar añadir disolventes como puede ser que los reactivos sean líquidos, o bien que aunque sean sólidos fundan fácilmente a temperaturas bajas. Otra posibilidad es la de absorber los reactivos sobre un soporte sólido de tal manera que las reacciones se llevan a cabo en recipientes abiertos.

Para el caso en que sea indispensable el empleo de un disolvente, un factor crucial para su elección es su polaridad. Cuando los reactivos no absorben la radiación microonda, se ha de utilizar un disolvente polar. Cuanto mayor es la polaridad de un disolvente mayor es su capacidad para acoplarse con las microondas,

permitiendo un aumento más rápido de la temperatura interna. En la tabla 1.2 se puede ver una clasificación de disolventes orgánicos en función de su facilidad para acoplarse con las microondas.

El empleo de disolventes apolares (ejemplo: hexano, benceno, tolueno), que no se acoplan de manera efectiva con las microondas, evita una elevación excesiva de la temperatura del medio de reacción. Esta característica es interesante para trabajar con sustancias sensibles a temperaturas elevadas ya que estos disolventes disipan el calor que se produce cuando las microondas interaccionan con los reactivos polares.

1.4.3. Temperatura, Tiempo y Potencia

Una vez decidida la necesidad o no de un disolvente, y de ser el caso cual se va a emplear, existen otras variables a tener en cuenta la temperatura, el tiempo de irradiación y la potencia.

☞ **Temperatura:** Cuando se habla del calentamiento convencional el principal parámetro que se busca es optimizar la temperatura. En el caso de un calentamiento con microondas para una reacción a presión (con presencia o no disolvente), la mejor temperatura para empezar es 10 grados por debajo de la temperatura empleada en la reacción convencional. En el caso de reacciones a presión atmosférica hay que considerar la presencia o ausencia de disolvente:

- Si se trabaja sin un disolvente con los reactivos absorbidos sobre un soporte sólido se puede empezar a trabajar a temperaturas entorno a los 200°C pero no se deben superar los 250°C.
- Para reacciones que se producen en presencia de un disolvente, será necesario determinar si se harán con sistema de reflujo o por debajo de la

temperatura de ebullición. Para condiciones de reflujo la temperatura indicada es aproximadamente 50° por encima de la temperatura de ebullición. Así, en reacciones con microondas a presión atmosférica, los disolventes podrán alcanzar temperaturas del orden de 10 a 20 grados por encima de su punto de ebullición.

- Para reacciones que se lleven a cabo a temperaturas inferiores a la temperatura de ebullición del disolvente, el procedimiento a seguir será el mismo que en el caso de realizar la reacción por el procedimiento de calentamiento convencional con una manta térmica.

☞ **Tiempo:** Para decidir el tiempo de irradiación habrá que tener en cuenta el tipo de reacción. Para el caso de reacciones bajo presión un buen punto de partida es un intervalo de tiempo que vaya de los 5 a los 10 minutos tanto si se realiza la reacción en presencia o ausencia de un disolvente. Este mismo intervalo de tiempo es aplicable para el caso de reacciones hechas sobre soporte sólido. Si la reacción se desarrolla a presión atmosférica existen referencias orientativas que relacionan tiempos de calentamiento convencional con tiempos en microondas, por ejemplo 4h de calentamiento convencional son equiparables a 10min de calentamiento con microondas.

En la tabla 1.4 se indica una relación de temperaturas y tiempos de reacción que permite de una forma aproximada convertir las condiciones de reacción utilizando calentamiento convencional a las del calentamiento con microondas.⁶⁵

Así por ejemplo una reacción que mediante calentamiento convencional transcurre a 100°C en 11h, se desciende en esa columna hasta la zona de color azul indicando que requerirá 11 min a 160°C al irradiar con microondas (ver línea roja).

TABLA 1.4										
T(°C)	Tiempo de reacción									
20	1	2	4	6	8	12	24	48	96	172
30	30	1	2	3	4	6	12	24	48	86
40	15	30	1	1.5	2	3	6	12	24	43
50	8	15	30	45	1	1.5	3	6	12	22
60	4	8	15	23	30	45	1.5	3	6	11
70	2	4	8	11	15	23	45	1.5	3	5
80	56	2	4	6	8	11	23	45	1.5	3
90	28	56	2	3	4	6	11	23	45	1
100	14	28	56	1	2	3	6	11	23	40
110	7	14	28	42	56	1	3	6	11	20
120	4	7	14	21	28	42	1	3	6	10
130	2	4	7	11	14	21	42	1	3	5
140	53	2	4	5	7	11	21	42	1	3
150	26	53	2	3	4	5	11	21	42	1
160	13	26	53	1	2	3	5	11	21	38
170	7	13	26	40	53	1	3	5	11	19
180	3	7	13	20	26	40	1	3	5	9
190	2	3	7	10	13	20	40	1	3	5
200	1	2	3	5	7	10	20	40	1	2
210		1	2	2	3	5	10	20	40	1
220			1	1	2	2	5	10	20	35
230					1	1	2	5	10	18
240						1	1	2	5	9
250								1	2	4

Conversión de procedimiento convencional a microondas. Los cambios de color indican cambios en las unidades de tiempo (horas, minutos, segundos).

☞ **Potencia:** La potencia de irradiación es una de las variables más importantes cuando se trabaja con microondas. Obviamente, el trabajar a potencias de irradiación bajas puede no conducir a rendimientos satisfactorios. Sin embargo, trabajar a la máxima potencia tampoco es siempre necesario, hay que tener en cuenta que los reactivos y catalizadores que se emplean en las reacciones orgánicas pueden ser causantes de un elevado aumento de la eficacia de acoplamiento con las microondas. Esto

provocaría que las sustancias sensibles a la temperatura se descompusiesen. La selección de un valor de potencia de irradiación más baja y una ampliación en el tiempo de exposición a las microondas puede ser una opción más favorable.

Algunas reacciones requieren el empleo de programas de irradiación, en los que se desarrollan periodos de irradiación a distintas potencias buscando mejorar los rendimientos frente a un único calentamiento prolongado a una única potencia.

1.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.1. Macquer, P. In *Dictionnaire de Chymie contenant la théorie et la pratique de cette science*, Lacombe, Paris, 1766; Vol. II, p 503.
- 1.2. Wisniak, J. *Educación Química* **2004**, 15[3] , 300-311.
- 1.3. Anon. *Electronics* **1946**, 19(11) , 178.
- 1.4. Anon. *Elec. Eng.* **1946**, 65(12), 591.
- 1.5. Spencer, P. L. *US Patents* **1950** 245429, **1952**, 2593067, and **1952**, 2605383.
- 1.6. Decareau, R. V.; Peterson, R. A. In *Microwave Processing and Engineering* ; VCH, Weinheim., 1986.
- 1.7. Hillman, D. and Gibbs, D. In *Century Makers*, London, 98; p 120.
- 1.8. Vanderhoff, J. W. US Pat. **1969** 3432413.
- 1.9. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282.
- 1.10. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948.
- 1.11. Neas, E. D. and Collins, M. J. In *Introduction to microwave sample preparation theory and practice*, Kingston, H. M.; Jassie, L. B., **ACS** **1988**, cap.2, 7-32.
- 1.12. Kuhnert, N.; Danks, T. N. *Green Chem.* **2001**, 3, 68-70.
- 1.13. Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 1665.
- 1.14. Langa, F.; De la Cruz, P.; De La Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E. *Comtemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 373.
- 1.15. Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefeuvre, S.; Audhuy, M. *J. Org.*

Chem. **1992**, 57, 7099.

- 1.16. Stadler, A.; Kappe, C. O. *J. Chem. Soc.* **2000**, 2, 1363.
- 1.17. Jun, C. H.; Chung, J. H.; Lee, D. Y.; Loupy, A.; Chatti, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4803-4805.
- 1.18. Loupy, A.; Perreus, L.; Liagre, M.; Burle, K.; Moneuse, M. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 161-166.
- 1.19. Lewis, D. A.; Summers, J. D.; Ward, J. T. C.; McGrath, E. *J. Polym. Sci.* **1992**, 30^a, 1647-1653.
- 1.20. Gedye, R. N.; Smith, F. E.; West-Away, K. C. *Can. J. Chem.* **1998**, 66, 17-26.
- 1.21. Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223.
- 1.22. Marque, S., Laurel, F., and Loupy, A. Internacional Symposium on Microwave Science. Takamatsu Japón Julio 27th 2004.
- 1.23. Raner, K. D.; Strauss, C. R.; Vyskoc, F.; Mokbel, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 950-953.
- 1.24. Langa, F.; de la Cruz, P.; de la Hoz, A.; Espildora, E.; Cossio, F. P.; Lecea, B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2499-2507.
- 1.25. Lewis, D. A. *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **1992**, 269, 21-31.
- 1.26. Thiemann, T.; Watanabe, M.; Tanaka, Y.; Matatka, S. *New J. Chem.* **2004**, 28, 578-584.
- 1.27. Forfar, I.; Cabildo, P.; Claramunt, R. M.; Elguero *J. Chem. Lett.* **1994**, 2079-2080.
- 1.28. Herradon, B.; Morcuende, A.; Valverde, S. *Synlett*, **1995**, 455-458.
- 1.29. Carrillo-Muñoz, R.; Bouvet, D.; Guibé-Jampel, E.; Loupy, A.; Petit, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7746-7740.
- 1.30. Vega, J. A.; Cueto, S.; Ramos, A.; Vaquero, J. J.; García-Navio, J. L.; Álvarez-Builla, J.

- ; Ezquerro, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6413-6416.
- 1.31. Almena, I.; Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Loupy, A. *Chem. Lett.* **1996**, 333-334.
- 1.32. Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223.
- 1.33. Chen, J. J.; Deshpande, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8873-8876.
- 1.34. LeadBeater, N. E.; Pillsbury, S. J.; Williams, V. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3565-3585.
- 1.35. Mingos, M. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, 20, 1.
- 1.36. Michael, D.; Mingos, P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1-47.
- 1.37. Haggin, J. *Chem. Eng. News* **1996**, 74(23), 38.
- 1.38. Casumano, J. A. *J. Chem. Educ.* **1995**, 72, 959.
- 1.39. Collins, T. J. *J. Chem. Educ.* **1995**, 72, 965.
- 1.40. Tebo, P. V. *Chemtech* **1998**, 28(3), 8.
- 1.41. Strauss, C. R.; Scott, J. L. *Chem. Ind. (London)* **2001**, 610.
- 1.42. Strauss, C. R. *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 83.
- 1.43. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett* **1986**, 27, 279.
- 1.44. Loupy, A.; Bram, G.; Sansoulet, J. *New J. Chem.* **1992**, 16, 233.
- 1.45. Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathé, D. *Synthesis* **1998**, 1213.
- 1.46. Langa, F.; De la Cruz, P.; De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 373.

- 1.47. Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, *1*, 43.
- 1.48. Stadler A.; Kappe, C. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *2*, 1363.
- 1.49. Vidal, T.; Petit, A.; Loupy, A.; Gedye, R. N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5473.
- 1.50. Abramovitch, R. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 683.
- 1.51. Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Banik, B. K.; Robb, E. W. *Res. Chem. Intermed.* **1994**, *20*, 1.
- 1.52. Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Kaluza, Z.; Barakat, K. J.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3603.
- 1.53. Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ghosh, M.; Shah, M.; Raju, V. S.; Bari, S. S.; Newaz, S. N.; Banik, B. K.; Chaudhary, A. G.; Baraket, K. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6968.
- 1.54. Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Newaz, S. N.; Bose, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2363.
- 1.55. Varma, R. S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1235-1255.
- 1.56. Frère, S.; Thiéry, S.; Besson T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2791.
- 1.57. Cablewski, T.; Gulp, P. A.; Pajalic, P. J.; Strauss, C. R. *Green. Chem.* **2000**, *2*, 25.
- 1.58. Austin, R. E.; Waldraff, F.; Al-Obeidi, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2873-2875.
- 1.59. Chatti, S.; Bortolussi, M.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *141*, 3367-3370.
- 1.60. Styrauss, C. R. ; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 703.
- 1.61. Paul, S.; Gupta, M.; Gupta, R. *Synlett* **2000**, 1115-1118.
- 1.62. Stadler, A.; von Schenck, H.; Vallin, K. S. A.; Larhed, M.; Hallberg, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1773-1781.
- 1.63. Appukkuttan, P. ; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*,

4223-4225.

1.64. Cui, S. L.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2866-2869.

1.65. www.biotage.com .

Capítulo II: *Objetivos*

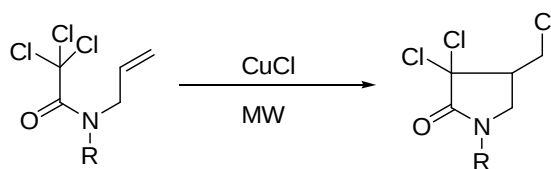
2. OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es el desarrollo de nuevos procedimientos sintéticos basados en la promoción de reacciones orgánicas por medio de la irradiación con microondas. Ésta es una metodología que permite generalmente acortar grandemente los tiempos de reacción, prescindir en muchas ocasiones del uso de disolventes, conseguir reacciones más limpias, disminuir el consumo energético y la generación de residuos. Estos aspectos implican un bajo impacto medioambiental y están de acuerdo con los principios de la *Química Verde*. Como objetivos concretos se pretende abordar la síntesis asistida por microondas de diversos compuestos de interés biológico e industrial como son los haloarenos, los fulvenos, las tricloropirrolidonas, los azoles y los flavonoides, para ello y siempre que sea posible se realizarán las reacciones en ausencia de disolvente o en presencia de líquidos iónicos, dada la capacidad de estos para interaccionar con las microondas y su bajo impacto medioambiental. Así, se estudiará:

A) Síntesis de tricloropirrolidonas por ciclación radicalaria con transferencia de átomo (ATRC).

Aplicación de la irradiación con microondas a la ciclación radicalaria con transferencia de átomo de N-aliltri haloacetamidas para la obtención de pirrolidin-2-onas. (esquema 2.1)

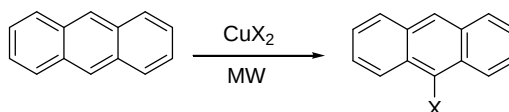
Una vez establecidas la viabilidad y condiciones de la reacción se tratará de aplicar a la síntesis del esqueleto presente en los alcaloides indolizidínicos.



Esquema 2.1

B) Síntesis de haloarenos mediante halogenación radicalaria

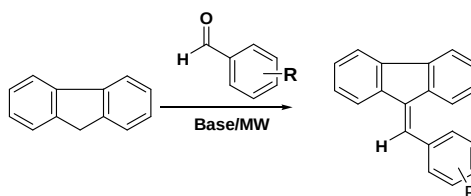
Desarrollar un procedimiento sencillo para la halogenación radicalaria de compuestos aromáticos promovido por las microondas. En la bibliografía hay descritos muy pocos procedimientos sintéticos para este tipo de reacciones.



Esquema 2.2

C) Síntesis de dibenzofulvenos

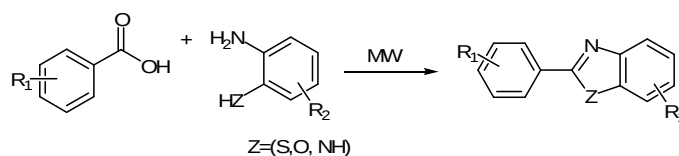
Desarrollo de un nuevo procedimiento sintético que favorezca la condensación de compuestos que presentan grupos metileno activados con aldehídos. Esta metodología se aplicará a la síntesis de compuestos derivados del dibenzofulveno, debido su gran interés farmacológico e industrial



Esquema 2.3

D) Síntesis de azoles

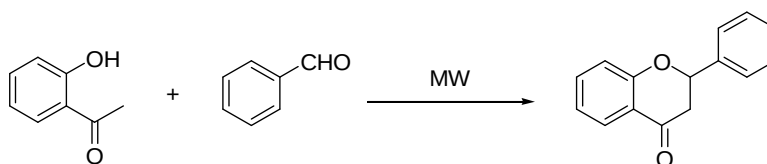
La preparación de 2-benzoxazoles, 2-benzotiazoles y 2-benzimidazoles por calentamiento directo de un ácido carboxílico y la correspondiente anilina *orto* sustituida, tanto por medios convencionales como por microondas conduce en general a bajos rendimientos. Se trata por ello de establecer un método sintético directo de azoles a partir de ácidos carboxílicos (esquema 2.4).



Esquema 2.4

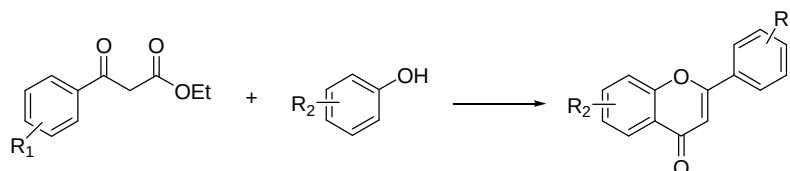
E) Síntesis de Flavonoides

Como planteamiento sintético para la obtención del esqueleto flavanona presente en muchos flavonoides, se realizará la condensación aldólica de *o*-hidroxiacetofenonas y aldehídos, seguida de ciclación intramolecular asistida por microondas.



Esquema 2.5

Por otra parte se estudiará la síntesis de flavonas mediante la condensación de fenoles con β -cetoésteres –conocida como la reacción de Mentzer–, mediante microondas. La razón de este estudio es comprobar la utilidad de las microondas en esta reacción, ya que cuando se realiza con calentamiento convencional se requieren unas condiciones de reacción muy drásticas y los rendimientos son muy bajos.



Esquema 2.6

F) Cálculos teóricos

Finalmente para la consecución de estos objetivos y siempre que sea necesario se recurrirá a la realización de estudios teóricos que justifiquen o permitan predecir los resultados. En particular estos estudios se aplicarán al modelado de los espectros de absorción electrónica de los flavonoides, dada la importancia que estos compuestos tienen en la naturaleza, en parte debido a que actúan como escudos frente a la radiación UV en las plantas. Los estudios previos realizados sobre el tema son escasos y no se ajustan a los espectros experimentales.

Capítulo III:
Síntesis de Tricloropirrolidonas

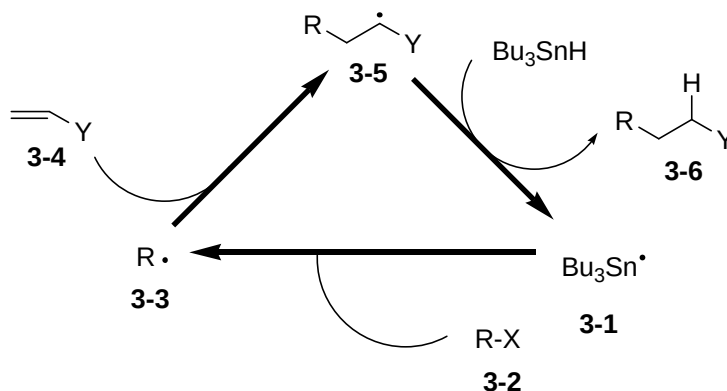
3.1. INTRODUCCIÓN. REACCIONES RADICALARIAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA: FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO

El inicio de la química de radicales data de 1900, cuando Gamberg¹ estudió la formación y reacciones del radical trifenilmetilo. Posteriormente en 1920, Paneth² demostró que los radicales alquilo menos estabilizados también existen, y determinó el tiempo de vida de estos en fase gaseosa. Pero no fue hasta 1937 cuando Hey y Waters³ publicaron las primeras síntesis orgánicas con radicales, en las que describían la introducción de grupos fenilo en compuestos aromáticos con peróxido de benzoílo como una reacción radicalaria. En este mismo año se reconoció que la adición anti-Markovnikov del bromuro de hidrógeno a alquenos es consecuencia de un proceso radicalario en cadena.⁴

En años posteriores se pusieron de manifiesto los principios de las reacciones radicalarias de copolimerización,⁵ así como las constantes de velocidad absolutas para gran número de las reacciones radicalarias en disolución. Fue sin embargo en 1970 cuando se inició el estudio de nuevos métodos sintéticos en los que se incluían radicales, particularmente en reacciones de sustitución de compuestos aromáticos.

En los últimos años, se ha observado un desarrollo importante en el empleo de radicales alquilo para la formación de enlaces C-C, sobre todo en el ámbito de la síntesis de compuestos heterocíclicos.⁶ A ello ha contribuido en gran medida las reacciones radicalarias promovidas por Bu_3SnH , en las que los radicales abstraen átomos de hidrógeno de los hidruros de estaño,⁷ a la vez que pueden ser empleados como atrapadores de radicales.

Así, los radicales de estaño resultantes, por ejemplo **3-1**, reaccionan con gran variedad de precursores (**3-2**) para dar un radical (**3-3**), que experimenta una reacción posterior con un sistema vinílico (esquema 3.1).



Esquema 3.1

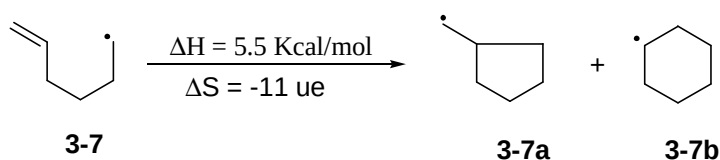
Como precursores radicalarios pueden ser utilizados gran variedad de compuestos, tales como: haluros, alcoholes, selenuros y nitrocompuestos, siendo de gran importancia el hecho de que el radical de estaño reaccione más rápidamente con el radical precursor 3-2 que con el alqueno 3-4.

3.1.1. Formación intramolecular de enlaces carbono-carbono.

Un aspecto de interés de la química sintética de radicales lo constituyen las reacciones de ciclación radicalaria, que han sufrido un amplio desarrollo en los últimos años, dado que este tipo de reacciones pueden ser llevadas a cabo empleando una gran variedad de grupos funcionales como atrapadores de radicales.

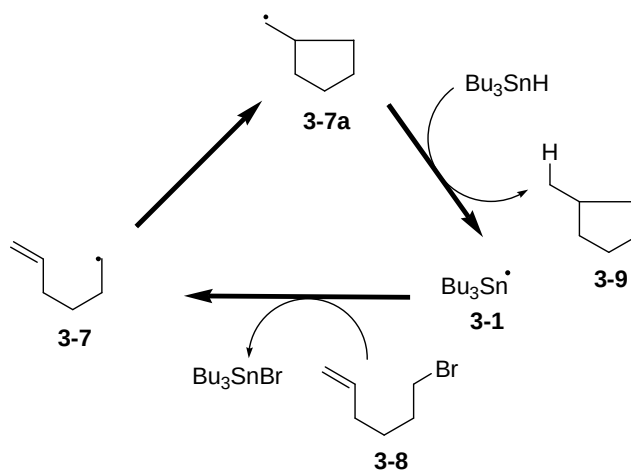
Al tratarse de reacciones intramoleculares, las entropías de activación que presentan son menos negativas que las que se observan en las reacciones intermoleculares. Sin embargo se observa que reaccionan de forma eficaz intramolecularmente con los radicales, esto no sólo sucede en el caso del enlace C-C, sino también en enlaces del tipo: C-O, C-N y en enlaces múltiples. Un ejemplo de este tipo de reacciones es la ciclación del radical 5-hexenilo 3-7, que presenta una entropía de 14 ue. menos negativa que la que corresponde a la adición intermolecular

del radical etilo al hexeno, aunque las entalpías de reacción no se diferencian significativamente.



Esquema 3.2

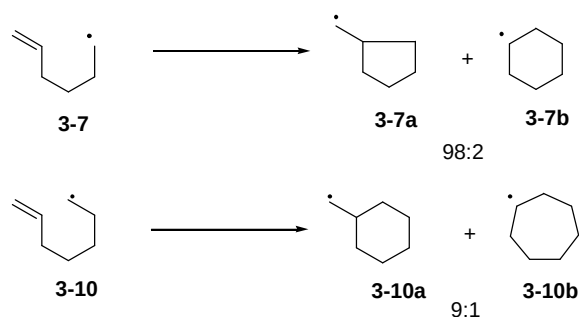
La constante de velocidad para la ciclación del radical **3-7** al radical ciclopentilo **3-7a** es de $10^{-6}(\text{s}^{-1})$ a 20°C , sin embargo ante la presencia de sustituyentes aceptores de electrones en el doble enlace,⁸ experimenta un incremento.



Esquema 3.3

Por lo tanto las reacciones de ciclación son útiles para su aplicación en síntesis, cuando ambos requerimientos, reactividad y selectividad se verifican.

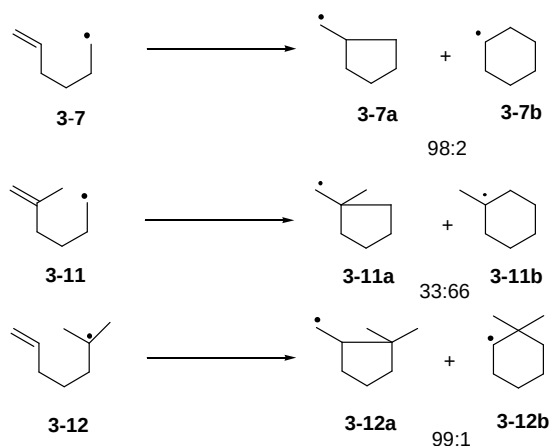
Se ha demostrado que los radicales 5-hexenilo y 5-heptenilo, **3-7** y **3-10** respectivamente, ciclan predominantemente hacia la formación de los anillos más pequeños **3-7a** y **3-10a**. Así el radical primario, menos estable se forma más rápidamente que el radical secundario más estable (esquema 3.4).



Esquema 3.4

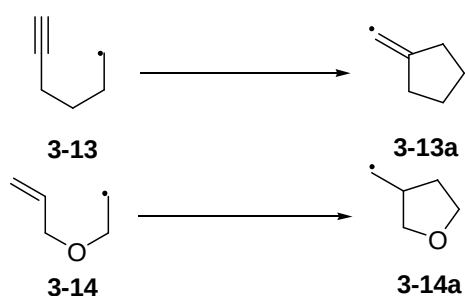
De acuerdo con las reglas de Baldwin,⁹ la formación **3-7a** y **3-10a** es consecuencia de una ciclación exocíclica, mientras que **3-7b** y **3-10b** están formados por una reacción de endociclación. La explicación para estas regioselectividades ha sido propuesta por varios autores y se debe a efectos estereoelectrónicos.¹⁰⁻¹²

Existe una gran dependencia entre la formación de anillos de 5 ó 6 miembros y los sustituyentes presentes en el enlace olefínico. Así, la presencia de un grupo metilo en el grupo vinilo reduce el ataque en ese átomo como consecuencia de los efectos estéreos; sin embargo la presencia de grupos metilo en el átomo que soporta el radical apenas si tiene efectos estéreos⁸ (esquema 3.5).



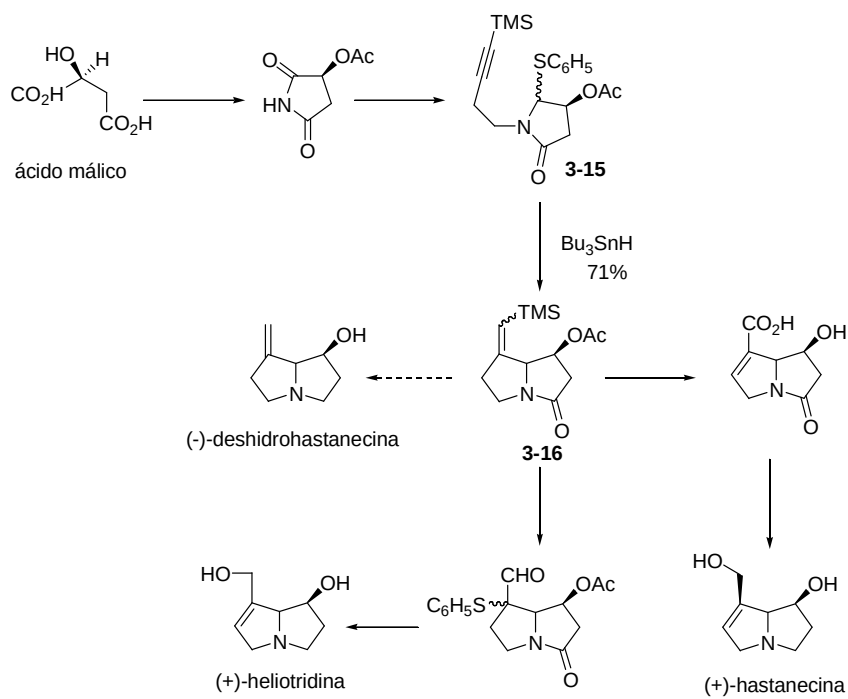
Esquema 3.5

Se observa que la formación de anillos de 5 miembros también predomina cuando son empleados como atrapadores intramoleculares de radicales los enlaces triples C-C, o si un átomo de oxígeno se encuentra dentro de la cadena^{8;13} (esquema 3.6).



Esquema 3.6

De las aplicaciones de las reacciones de ciclación radicalaria cabe destacar la desarrollada por Hart¹⁴ para la formación de los alcaloides pirrolizidínicos, en la cual la síntesis de (-)-deshidroasthanecina tiene lugar a partir del ácido málico que es transformado en el precursor radicalario **3-15** que cicla en presencia de Bu₃SnH para dar **3-16**, obteniéndose tras dos etapas adicionales el alcaloide deseado (esquema 3.7).

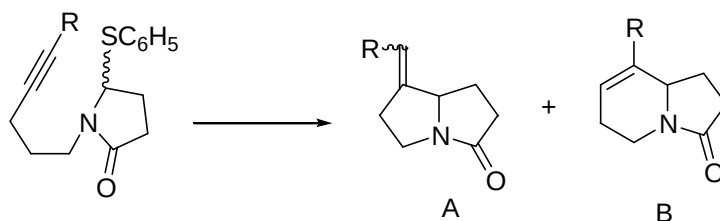


Esquema 3.7

Síntesis de los alcaloides (-)-deshidrohastanecina, (+)-heliotridina y (+)-hastanecina

El compuesto ciclado **3-16** es precursor además para (+)-heliotridina y (+)-hastanecina.

Se ha considerado de gran importancia para la síntesis de dichos alcaloides la utilización del alquino con un grupo Me₃Si terminal, ya que sustituyentes menos voluminosos conducen a un incremento considerable en la formación de anillos de 6 miembros (tabla 3.1).

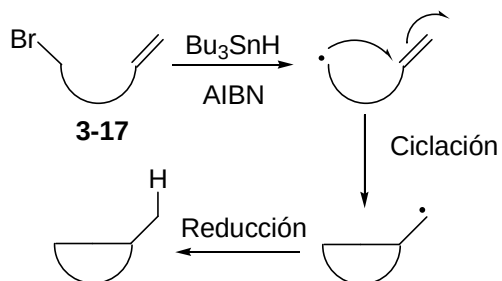


Esquema 3.8

TABLA 3.1	
R	A : B
H	<5 : >95
n-C ₃ H ₇	56 : 44
i- C ₃ H ₇	65 : 35
t-C ₄ H ₉	>95 : <5
SiMe ₃	>95 : <5

3.1.2. Ciclación radicalaria con transferencia de átomo.

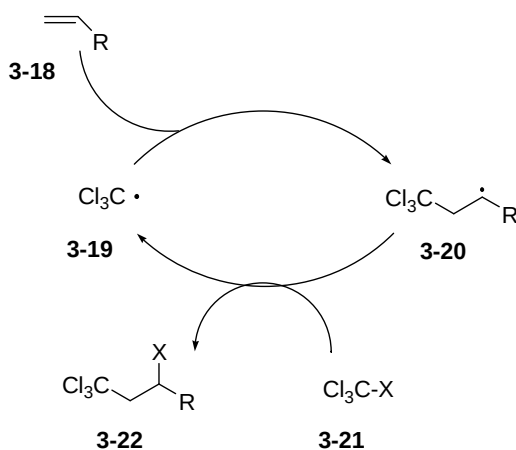
Como se ha indicado, la preparación de sistemas cíclicos, es un campo de investigación muy importante dentro de la química orgánica moderna y el número de trabajos que estudian la síntesis de estos sistemas mediante la formación de enlaces carbono-carbono se vieron incrementados por el empleo de radicales libres.¹⁵ La mayoría de estas reacciones son catalizadas por agentes como compuestos organoestannicos y organosilanos (ejemplo: Bu₃SnH o HSi(SiMe₃)₃), como se ha apuntado en el apartado anterior. (Esquema 3.9).



Esquema 3.9
Ciclación y reducción usando Bu_3SnH

La desventaja de este método es que los radicales se reducen, debido a que los radicales ciclados sufren un proceso de atrapado al ser capaces de captar átomos de hidrógeno del catalizador. Además, el uso de catalizadores de estaño es complicado por su alta toxicidad, su precio y los problemas de purificación que conlleva.

Varios estudios han demostrado¹⁶ que la luz o los peróxidos son iniciadores de la adición de compuestos polihalogenados a alquenos. En estas reacciones, los radicales alquilo polihalogenados (**3-19**) atacan a los alquenos (**3-18**) para dar radicales (**3-20**) (esquema 3.10).

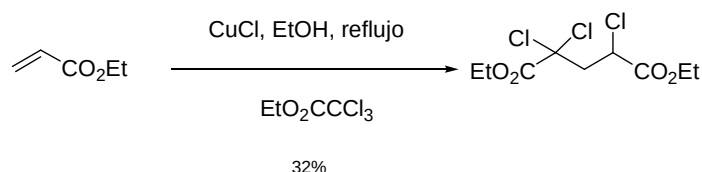


Esquema 3.10

Como en los compuestos polihalogenados las energías de enlace C-X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) son bajas, los radicales (**3-20**) son atrapados por polihaloalcanos (**3-21**) para

obtener los productos (**3-22**) y los radicales que continúan la reacción en cadena (**3-19**).

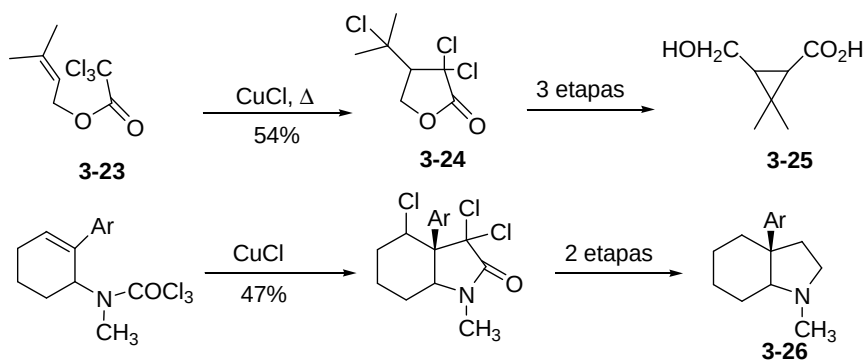
Las propiedades de los metales de transición como catalizadores en procesos de adición intermoleculares de derivados polihalocarbonados a alquenos, se conoce desde hace mucho tiempo (Esquema 3.11).¹⁷



Esquema 3.11

La versión intramolecular de esta reacción, Ciclación Radicalaria con Transferencia de Átomo (ATRC), puede proporcionar un método muy interesante para la construcción de algunos sistemas de anillos.

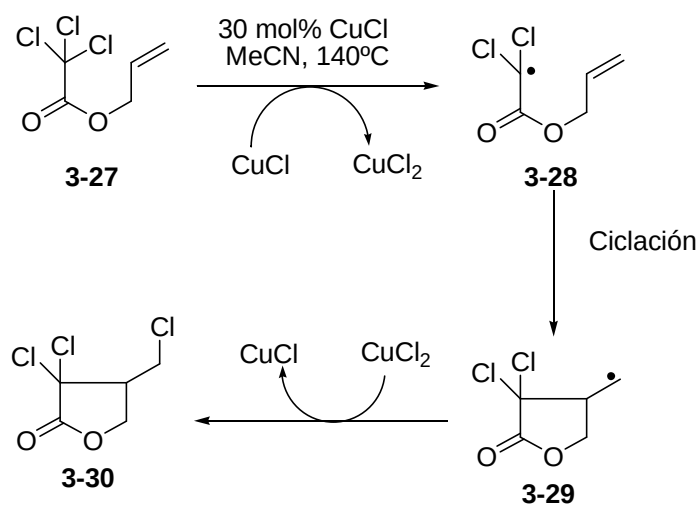
Así, esta metodología ha sido empleada en la síntesis^{18;19} del ciclopropano **3-25** y el mesembrano **3-26**. En el caso del derivado ciclopropanilo **3-25** su síntesis se realizó por tratamiento de **3-23** con CuCl en acetonitrilo a 140°C en una ampolla sellada, dando exclusivamente la triclora- γ -lactona **3-24**, como consecuencia de una ciclación radicalaria regioselectiva (esquema 3.12).



Esquema 3.12

Para el caso del 2,2,2-tricloroacetato de etilo se han llevado a cabo reacciones ATRC empleando catalizadores metálicos tales como: Ni metálico,²⁰ $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, y $\text{FeCl}_2(\text{P}(\text{OEt})_3)_3$.²¹ Sin embargo los mejores resultados se alcanzaron con derivados halogenados de cobre(I).¹⁸

Estas ciclaciones oxidantes de transferencia atómica involucran una serie de reacciones redox entre los complejos de cobre (I) y el cobre(II). Un ejemplo de este tipo de reacciones se recoge en el esquema 3.13²² donde se observa el proceso de activación del tricloroacetato (**3-27**) con CuCl en MeCN a 140°C a presión durante una hora para generar el radical **3-28** y CuCl_2 . Para posteriormente ciclar al radical **3-29**, que atrapa un átomo del CuCl_2 , regenerándose el catalizador CuCl y conduciendo al producto final **3-30**.



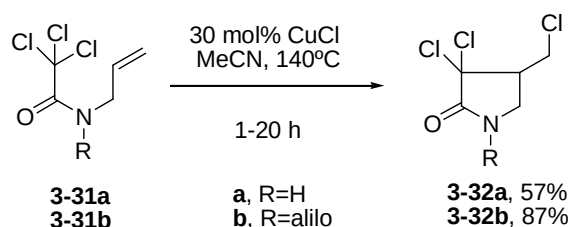
Esquema 3.13

El empleo de los haluros de cobre como catalizadores de las ciclaciones²³ tiene una serie de ventajas con respecto a los métodos clásicos de reducción como son:

- ☞ Los bajos costes de los haluros de cobre.
- ☞ La facilidad con que provocan la reacción.

La naturaleza catalítica del proceso.

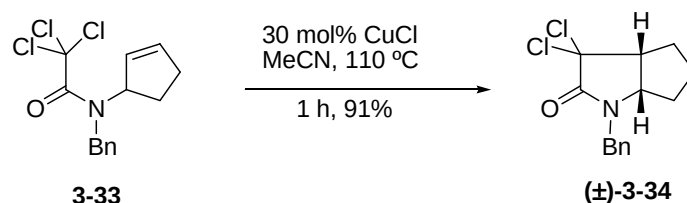
Las ciclaciones radicalarias por transferencia atómica que emplean como catalizador el CuCl se han empleado para preparar no sólo γ -lactonas sino también γ -lactamas.^{19;24} Calentando las tricloroacetamidas **3-31a-b** con CuCl en MeCN a 140 °C se obtiene la forma 5-exo **3-32a-b** con unos rendimientos del 57% y 87%, respectivamente (Esquema 3.14).²⁰



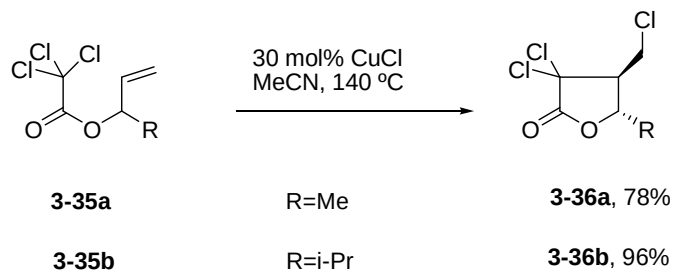
Esquema 3.14

En estas reacciones no se observa la formación de estructuras 6-*endo*. Este método permite la ciclación de amidas secundarias **3-31a** y de amidas terciarias **3-31b**, pero los rendimientos son más favorables en el caso de las terciarias, (esquema 3.14).

Este protocolo se ha empleado también con éxito para la obtención de biciclos (**3-34**), en los que se observa la predominancia de las formas cis (esquema 3.15).²¹ En el caso de los tricloroacetatos sustituidos en la posición alílica **3-35a-b** la reacción también presenta una gran diastereoselectividad obteniéndose el diastereoisómero trans (esquema 3.16).²⁵



Esquema 3.15



Esquema 3.16

3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El anillo pirrolidínico es una estructura que frecuentemente aparece en los esqueletos de metabolitos secundarios y en compuestos que presentan actividad biológica.²⁶ Muchas de las síntesis de estos compuestos requieren rutas sintéticas complejas y con varias etapas. Por ello la búsqueda de nuevos métodos de síntesis vía ciclación radicalaria se ha convertido en un campo muy estudiado.^{27;28} Uno de los métodos más empleados para este tipo de reacciones es la generación de un radical alquilo por tratamiento de un haluro de alquilo con un iniciador de radicales como el AIBN, en presencia de hidruro de tributilestano. Sin embargo, este tipo de reacciones, además de que requieren trabajar bajo atmósfera inerte presentan una serie de inconvenientes: la formación de productos secundarios, y el peligro que supone manipular un hidruro de estaño altamente tóxico. Frente a esta metodología surge la posibilidad de utilizar la ciclación de trihaluros mediante una reacción radicalaria con transferencia de átomo.²⁹ El método catalítico más extendido emplea cobre (I), y utiliza condiciones bastante drásticas: se lleva a cabo en recipientes cerrados en presencia de disolventes orgánicos (como el acetonitrilo), y se calienta a 140°C durante 2 horas.²² Condiciones de reacción menos agresivas utilizan TMEDA,³⁰ bipyridina³¹ o soportes sólidos derivados de piridina.^{32;33} Otros métodos alternativos emplean en vez de cobre el sistema Fe^0 - FeCl_3 , rutenio o níquel.³⁴⁻³⁶ Nuestro grupo de investigación había realizado la síntesis de pirrolizidinas³⁷ por homólisis de tricloroacetamidas en presencia de una cantidad catalítica de Cu (I), utilizando las condiciones anteriormente descritas.

Teniendo en cuenta el creciente interés del empleo de la irradiación con microondas para la potenciación de las reacciones orgánicas, tanto por su carácter de ahorro energético como por su mínimo impacto ambiental y la experiencia previa del grupo en este campo,³⁸⁻⁴³ se decidió estudiar la posibilidad de reemplazar el calentamiento usando métodos convencionales por la irradiación con microondas. Es de reseñar que a pesar del incremento de publicaciones que sobre la potenciación de

reacciones orgánicas mediante microondas ha habido en los últimos 20 años, no ha sido descrita hasta la fecha ninguna reacción que transcurra a través de radicales libres y en ausencia de disolvente, de ahí nuestro interés. Así, se decidió buscar unas condiciones de reacción para la ciclación de N-aliltricloroacetamidas que eviten el empleo de disolventes y la utilización de atmósfera inerte. Previamente, en el grupo de investigación se había realizado una primera prueba en la que se utilizaba caolín como soporte y a pesar de irradiar utilizando un horno microondas doméstico los resultados prometieron ser alentadores.⁴⁴

Para el estudio de la potenciación de reacciones radicalarias con transferencia de átomo mediante microondas se utilizó la ciclación de N-aliltricloroacetamidas como reacción modelo. Con el fin de tener un número representativo de N-aliltricloroacetamidas se eligieron los siguientes ejemplos:

- ☞ N-aliltricloroacetamida (3-37), tricloroacetamida primaria.
- ☞ N,N,-dialiltricloroacetamida (3-38), tricloroacetamida secundaria simétrica.
- ☞ N-alil-N-ciclohexiltricloroacetamida (3-39) y N-alil-N-ciclopentiltricloroacetamida (3-40), tricloroacetamidas secundarias.
- ☞ N-alil-N-(4-metoxibencil)tricloroacetamida (3-41) tricloroacetamida secundaria derivada de una bencilamina.
- ☞ N-alil-N-feniltricloroacetamida (3-42), tricloroacetamida secundaria derivada de anilina
- ☞ N-tricloroacetil-2-(2-metoxycarboxietenil) piperidina (3-43), tricloroacetamida en la que el grupo vinilo está conjugado con un grupo éster.

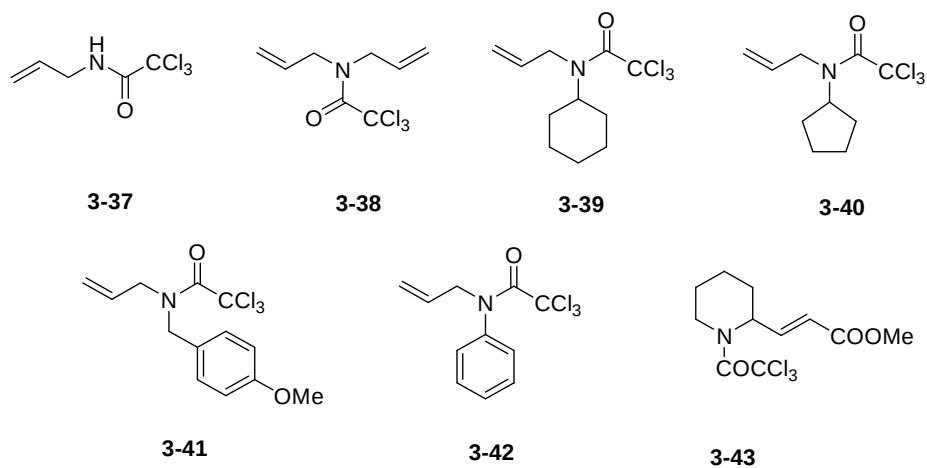
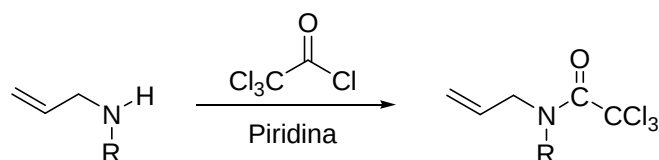


Figura 3.1

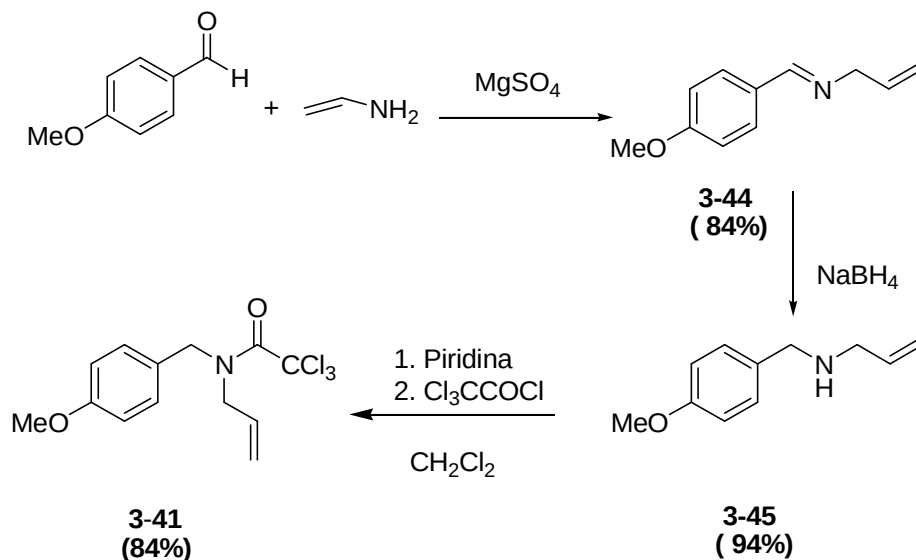
Los compuestos **3-37**, **3-38**, **3-39**, **3-40**, y **3-42** se sintetizaron a partir de las aminas comerciales por reacción con cloruro de tricloroacetilo y piridina en diclorometano seco en muy buenos rendimientos (60-89%), (esquema 3.17).



R= H, CH₂=CH-CH₂, ciclohexil, ciclopentil, 4-metoxibencil, fenil

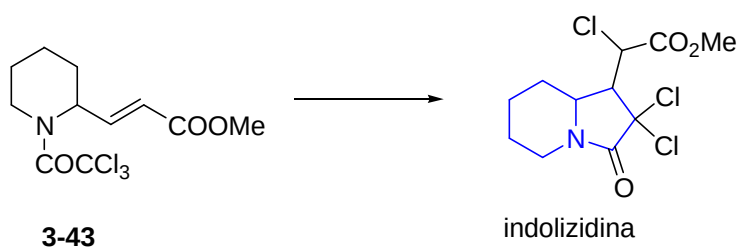
Esquema 3.17

La tricloroacetamida **3-41** se preparó a partir de la N-alil-4-metoxibencilamina. Esta se sintetizó como se indica en el esquema 3.18 por formación de la imina de anisaldehído y alilamina, seguida de reducción con NaBH₄ del doble enlace imínico.



Esquema 3.18

También se sintetizó la amina precursora para la obtención del compuesto 3-43, la razón es que su ciclación conduce a la formación del esqueleto indolizidínico presente en numerosos alcaloides.⁴⁵

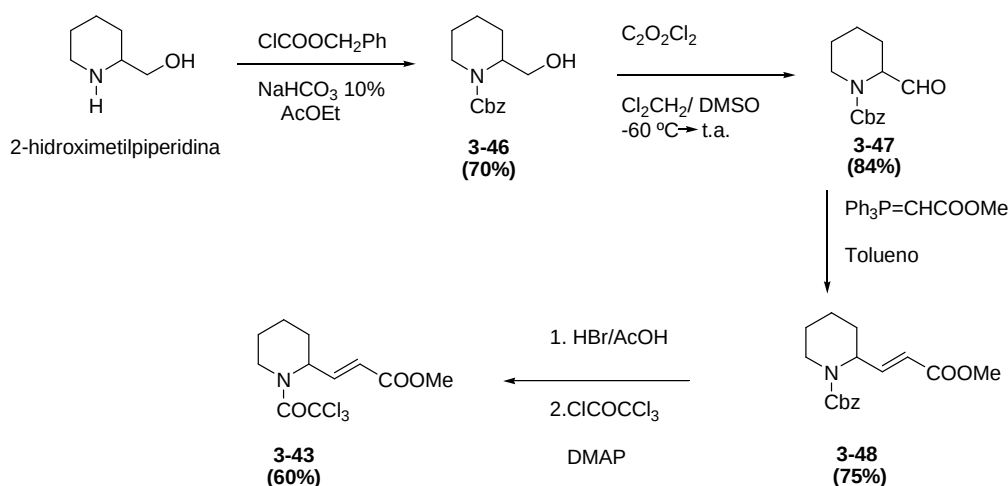


Esquema 3.19

La línea azul indica el esqueleto base de las indolizinas

Para su síntesis se utilizó como precursor la 2-hidroximetilpiperidina ya que la oxidación del grupo hidroxilo y posterior reacción de Wittig permite la obtención del sistema alilo. Sin embargo, es necesaria una protección previa del grupo amino de la 2-hidroximetilpiperidina ya que las tricloroacetamidas son grupos muy lábiles y no

resisten las condiciones de las etapas citadas. Como grupo protector se eligió el carboxibencilo. Una vez protegido el átomo de nitrógeno, se procedió a la oxidación del grupo alcohol mediante una reacción de Swern,⁴⁶ para posteriormente introducir mediante una reacción de Wittig el doble enlace necesario para llevar a cabo la ciclación radicalaria. Finalmente, la desprotección del grupo amino en condiciones ácidas, seguido de reacción con cloruro de tricloroacetilo llevó a la obtención de **3-43**, en los rendimientos que se indican en el esquema 3.20.



Esquema 3.20

3.2.1. ATRC en ausencia de disolvente.

Con el fin de encontrar las condiciones idóneas para llevar a cabo la ciclación radicalaria con transferencia de átomo potenciada por microondas, se llevaron a cabo una serie de experimentos en los que se consideraron las siguientes variables:

- ☞ Tiempos de reacción.
- ☞ Potencia de irradiación.
- ☞ Cantidad de catalizador (CuCl).
- ☞ Empleo de soportes (arcillas, gel de sílice, caolín, ...)

Se realizaron varios ensayos considerando esas variables, encontrando como principales dificultades el hecho de que o bien se producía la finalización de la reacción en cadena antes de que se consumiese todo el producto de partida, o bien tenía lugar la carbonización de la muestra. Por ello, también se contempló la utilización de soportes sólidos tales como arcillas, alúmina, gel de sílice o caolín.

A continuación se recogen para cada reacción los distintos resultados obtenidos.

Ciclación radicalaria de *N*-aliltricloroacetamida.

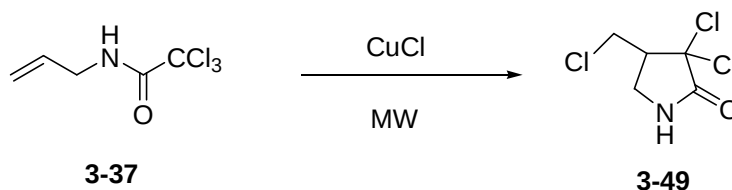


TABLA 3.1					
ENSAYOS REALIZADOS					
Ensayos	CuCl (mol%)	Tiempo (min)	Potencia ^a (W)	Soporte sólido	Rendimiento
1	100	2:30	800	-	5% ^b
2	100	8:30	500	-	No reaccionó
3	100	4:30	600	-	<5%
4	100	15:00	800	Montmorillonita K10	<5%
5	100	4:00	800	-	<5%
6	50	5:30	800	-	<5%
7	50	3:00	800	-	<5%
8	100	3:30	800	-	<5%

^aTodos los ensayos han sido realizados en un horno multimodo Milestone modelo ETHOS D.

^bRendimiento obtenido después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

En todos los experimentos realizados, una vez comprobados por capa fina y por RMN ^1H , se observó que las señales mayoritarias siempre coincidían con el producto de partida **3-37**. De todos ellos el que llevó a mejor resultados fue el ensayo número 1 (tabla 3.1), pero sólo se obtuvo una vez purificado un 5% de producto ciclado **3-47**.

Ciclación radicalaria de *N,N*-dialiltricloroacetamida.

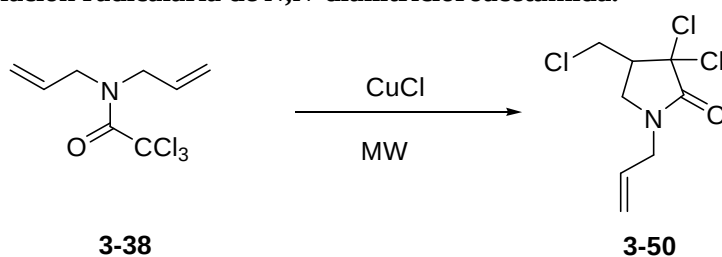


TABLA 3.2 ENSAYOS REALIZADOS					
Ensayos	CuCl (mol%)	Tiempo (min)	Potencia ^a (W)	Soporte sólido	Rendimiento
1	100	3:30	500	-	<5%
2	100	1:20	600	Montmorillonita K10	<5%
3	50	4:00	800	-	<5%
4	50	6:00	800	-	<5%
5	100	5:20	800	-	<5%
6	50	8:00	800	-	32%^b
7	50	11:00	800	-	<5%
8	100	1:00	800	-	<5%

^aTodos los ensayos han sido realizados en un horno multimodo Milestone modelo ETHOS D.
^bRendimiento obtenido después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

Una vez analizados los crudos de reacción de las distintas condiciones empleadas, se observó siempre la presencia mayoritaria de la tricloroacetamida de partida. El ensayo 6 fue el que mostró una mayor relación de producto ciclado, por lo que se procedió a su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose un 32% de conversión.

Es de mencionar que la ciclación con el segundo grupo alilo del compuesto **3-50** no tiene lugar, ya que el nitrógeno del grupo amida ocuparía una posición de cabeza de puente lo cual va en contra de la regla de Bredt.

Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-ciclohexiltricloroacetamida.

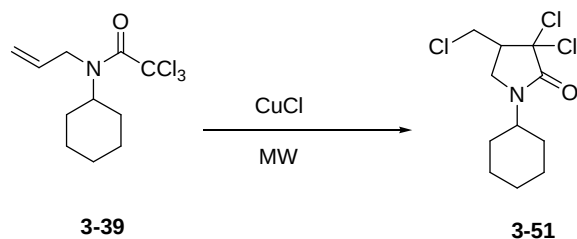


TABLA 3.3

Ensayos	CuCl (mol%)	Tiempo (min)	Potencia ^a (W)	Aspectos específicos	Rendimiento
1	100	1:30	800		<5%
2	100	3:00	800	Homogenizado en CH ₂ Cl ₂	<5%
3	100	4:30	800	Homogenizado en acetonitrilo	<5%
4	100	3:21	800		<5%
5	100	4:30	800		<5%
6	100	1)5:00 2)0:30	1)500 2)800		61% ^b
7	50	7:00	800		77% ^b

^aTodos los ensayos han sido realizados en un horno multimodo Milestone modelo ETHOS D.

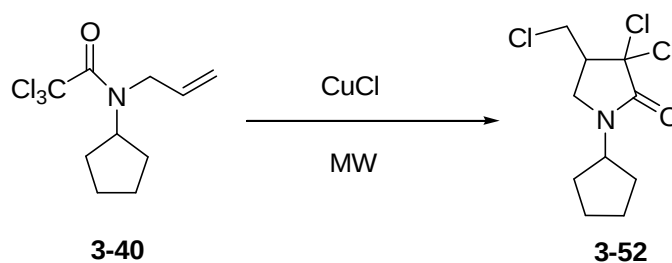
^bRendimiento obtenido después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

Una vez comprobadas las reacciones anteriores por capa fina y por RMN ^1H , los espectros revelaron que todavía quedaba producto de partida sin reaccionar, si bien en cantidad inferior a la de producto de reacción.

La relación de producto de partida/producto ciclado, estimada utilizando la relación de las integrales en RMN ^1H de las señales correspondientes a ambos compuestos, indujo a purificar las mezclas de reacción de los experimentos 6 y 7 utilizando cromatografía en columna de gel de sílice. De esta manera se aisló la γ -lactama **3-51** en un 61 y 77% de rendimiento, respectivamente. Como se observa el rendimiento más alto corresponde al tiempo de irradiación de 7 minutos y utilizando únicamente un 50 mol % de CuCl.

En los ensayos 2 y 3, previo a la irradiación con microondas se realizó una homogeneización de la N-aliltricloroacetamida con el CuCl en presencia de un disolvente. El propósito era conseguir una mayor interacción entre ambos reactivos previo a la irradiación con microondas, sin embargo, en contra de lo esperado los resultados fueron peores. Una explicación plausible es que en el proceso de evaporación del disolvente (diclorometano o acetonitrilo), dada la mayor solubilidad de la tricloroacetamida que la del CuCl en esos disolventes orgánicos, se produzca la cristalización de éste y no se obtenga el fin deseado.

Ciclación de N-alil-N-ciclopentiltricloroacetamida.



Al tratarse de un ejemplo cuya estructura es muy similar a la anterior únicamente se utilizó un 50 mol % de CuCl, por ser las condiciones que condujeron a los mejores resultados.

Los ensayos realizados con tiempos de irradiación superiores a 1 min. condujeron al producto ciclado, sin embargo se produjo una carbonización parcial de la muestra. Cuando la reacción se irradia únicamente 1min. (potencia de 800W) se aisló un 62% de compuesto después de su purificación mediante cromatografía en columna.

Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-feniltricloroacetamida

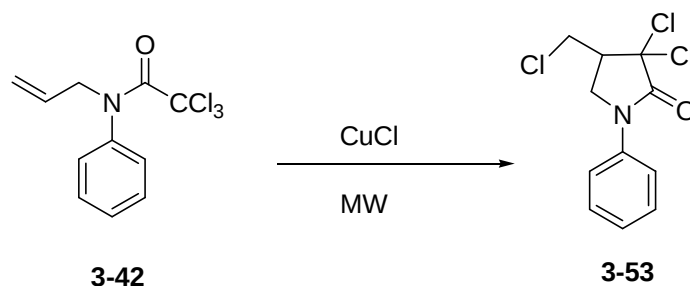


TABLA 3.4					
ENSAYOS REALIZADOS					
Ensayos	CuCl (mol%)	Tiempo (min)	Potencia ^a (W)	Soporte sólido	Rendimiento
1	100	2:30	800	-	<5%
2	100	2:00	800	-	<5%
3	100	3:00	500	-	63% ^b
4	50	3:00	800	-	82% ^b

^aTodos los ensayos han sido realizados en un horno multimodo Milestone modelo ETHOS D.

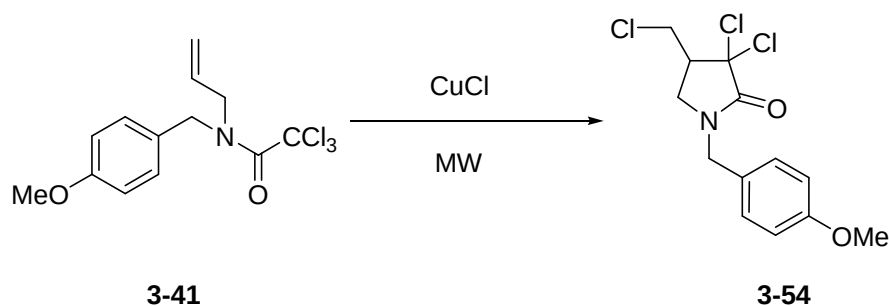
^bRendimiento obtenido después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

Para el estudio de la ciclación de la tricloroacetamida derivada de anilina se realizaron varios ensayos, ya que al tratarse de un derivado de un compuesto

aromático la reactividad podía verse modificada. En la tabla 3.4 se muestran los ensayos realizados.

Una vez comprobadas las reacciones anteriores por capa fina, y teniendo en cuenta la relación de integrales entre producto de partida y producto ciclado en los espectros de RMN ^1H , se purificaron las mezclas de reacción de los ensayos 3 y 4 comprobándose de nuevo que la relación molar tricloroacetamida: CuCl que da mejor rendimiento en producto ciclado es la 2:1, con un 82% de producto final, frente a un 63% que se obtiene con una relación 1:1.

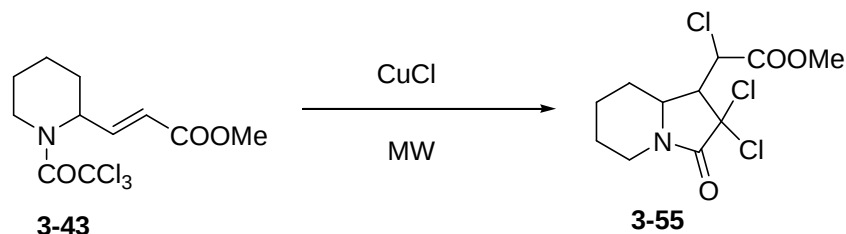
Ciclación de *N*-alil-*N*-(4-metoxibencil)tricloroacetamida.



Si bien este compuesto puede tener una reactividad ligeramente diferente a los anteriores por ser un derivado de una bencilamina, únicamente se realizaron ensayos con un 50 mol % de CuCl por ser la relación que en los ejemplos previos (tricloroacetamidas **3-38**, **3-39**, **3-42**) conducía a los mejores rendimientos.

Se ensayaron diversos tiempos de irradiación: 1:40, 2:15 y 3 minutos, pero en los dos primeros casos quedaba un porcentaje elevado de producto de partida sin reaccionar. La purificación por cromatografía en columna de la reacción irradiada durante 3 min. condujo a un 65% del compuesto deseado **3-54**.

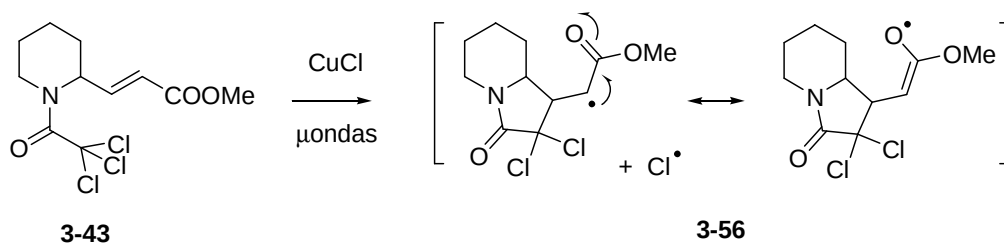
Ciclación de *N*-tricloroacetil-2-(2-metoxycarboxietenil) piperidina.



El estudio de la ciclación del compuesto **3-55** se realizó utilizando un 50 mol % de CuCl por considerar tras los ensayos anteriores, que esa era la relación más adecuada.

Al proceder a la irradiación con microondas se observó que se necesitaban tiempos de irradiación superiores a los anteriores. Esto puede ser atribuido a que la mayoría de las tricloroacetamidas ensayadas anteriormente eran aceites o de menor punto de fusión. Así, en un primer experimento se irradió durante 6 minutos a una potencia de 800W obteniéndose el producto ciclado, pero con una presencia importante de tricloroacetamida de partida. Se repitió la reacción irradiando durante 11 minutos y tras purificación mediante cromatografía en columna de la mezcla de reacción, se obtuvo un rendimiento del 84%.

De todas las tricloroacetamidas ensayadas ésta es la que condujo a los mejores resultados, ello no es de extrañar considerando la especial estabilidad del radical intermedio (**3-56**) al presentar estructuras resonantes (esquema 3.20)



Esquema 3.20

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede establecer que la irradiación por microondas ha resultado ser un método eficaz para promover la homólisis de los enlaces C-Cl en las reacciones de ciclación radicalaria con transferencia de átomo.

Además se deduce que la estequiometría más adecuada para llevar a cabo la reacción requiere una proporción molar tricloroacetamida: CuCl (2:1).

Este método reduce considerablemente los tiempos de reacción respecto a los métodos convencionales pasando de 2 o más horas a menos de 10 minutos. El proceso experimental es muy sencillo ya que permite trabajar en ausencia de disolventes, sin necesidad de atmósfera inerte y a presión atmosférica.

Es de mencionar que en el caso de la alilamina **3-37** y de la dialilamina **3-38** se obtuvieron las correspondientes pirrolidin-2-onas (**3-49**, **3-50**) en bajos rendimientos, ello puede ser debido a la elevada volatilidad de los productos de partida. Además la ciclación de la dialilamina **3-50** es muy exotérmica y no resulta controlable.

La utilización de soportes sólidos, tales como montmorillonita-K10, caolín, o gel de sílice no permitieron en ningún caso una mejora en los rendimientos, únicamente se observó que las reacciones requerían tiempos más prolongados.

En cuanto a las condiciones experimentales para llevar a cabo la reacción es de señalar que es importante una buena homogeneización de los reactivos previa a su irradiación con microondas, y controlar el tiempo de reacción, ya que tiempos prolongados únicamente llevan a una carbonización de la mezcla sin incremento en los rendimientos de los productos de reacción.

A continuación se indican las pautas a seguir para la realización de las reacciones:

- ☞ El reactivo y el catalizador CuCl se mezclan homogéneamente antes de introducirse en el microondas.
- ☞ El proceso de reacción se controla visualmente, mediante la observación del cambio de color de la mezcla de amarillo claro a marrón oscuro.
- ☞ Una vez que la mezcla de reacción está de color marrón oscura, se deja 30 segundos más y se detiene la irradiación, tiempos más prolongados producen la carbonización de la muestra.
- ☞ La evolución de la reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina y RMN ^1H . Dependiendo de la relación observada de producto de reacción y producto de partida, se decide si se realiza su purificación por cromatografía en columna.

3.2.2. ATRC en presencia de líquidos iónicos.

Un aspecto de reciente aparición en los estudios para potenciar reacciones dentro de la química orgánica es la utilización de líquidos iónicos (LI). Estas sales permiten acelerar y en muchos casos incrementar los rendimientos frente a otros disolventes más convencionales.

Con el fin de observar el efecto de un líquido iónico en las reacciones de ciclación radicalaria con transferencia de átomo, se estudió la influencia del cloruro de 1-butil-3-metil imidazolio en la misma.

En los siguientes apartados se recogen los distintos tipos de pruebas y los resultados obtenidos para cada una de las tricloroacetaminas. Las reacciones se realizaron siguiendo las mismas pautas que las descritas anteriormente (apartado 3.2.1), con la única diferencia de que los reactivos eran mezclados homogéneamente con el líquido iónico.

Ciclación radicalaria de *N*-aliltricloroacetamida.

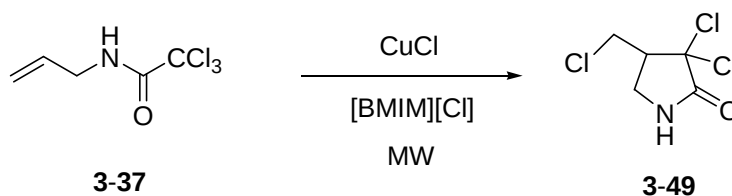


TABLA 3.5					
ENSAYOS REALIZADOS					
Ensayos	CuCl (mol%)	Tiempo (min)	Potencia ^a (W)	[BMIM][Cl] (mol%)	Rendimiento
1	50	2:30	800	10	-
2	50	2:00	800	50	-

^aTodos los ensayos han sido realizados en un horno multimodo Milestone modelo ETHOS D.

Ambos ensayos se analizaron por cromatografía en capa fina y por RMN ¹H, observando que las señales mayoritarias siempre coincidían con el producto de partida **3-37**. Estos resultados coinciden con los obtenidos en ausencia de líquido iónico.

Ciclación radicalaria de *N,N*-dialiltricloroacetamida.

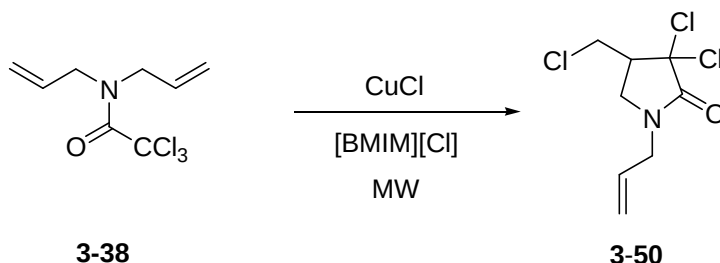
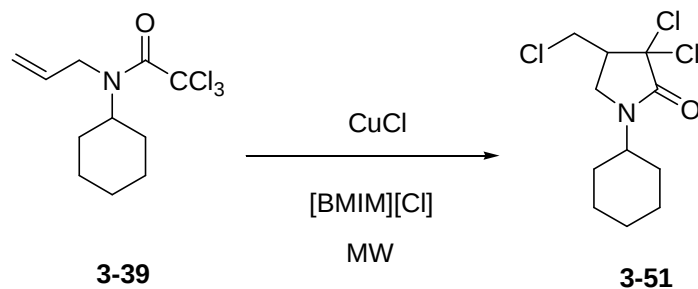


TABLA 3.6					
ENSAYOS REALIZADOS					
Ensayos	CuCl (mol%)	Tiempo (min)	Potencia ^a (W)	[BMIM][Cl] (mol%)	Rendimiento
1	20	0:24	800	20	<5%
2	50	0:30	800	10	56%
3	0	2:00	800	20	-

^aTodos los ensayos han sido realizados en un horno multimodo Milestone modelo ETHOS D.

Una vez comprobadas las reacciones anteriores por cromatografía en capa fina y por RMN ^1H , se aprecia una gran cantidad del compuesto de partida **3-38** sin reaccionar. El experimento que condujo a los mejores resultados fue el 2, por ello se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, permitiendo aislar un 56% de la lactama **3-50**. Es de mencionar que el resultado fallido obtenido en la prueba 3 viene a corroborar la necesidad del CuCl para que se produzca la reacción radicalaria, siendo el papel del líquido iónico únicamente el de acelerador de la reacción.

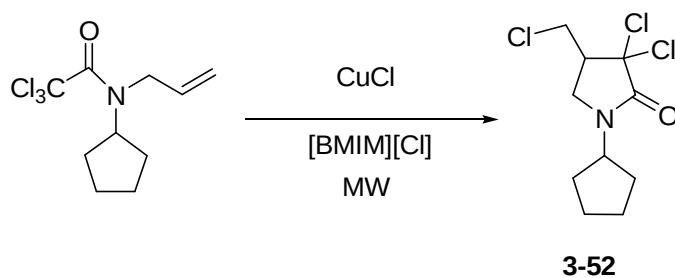
Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-ciclohexiltricloroacetamida.



La reacción se llevó a cabo utilizando las mismas condiciones que el ensayo 2 del apartado anterior (50 mol % de CuCl, 10 mol % de [BMIM][Cl], 800 W) y un tiempo de irradiación de 2:30 minutos. Una vez comprobada la reacción por capa fina y por RMN ^1H , las señales mayoritarias correspondían al producto ciclado **3-51**.

El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose un 83% de producto.

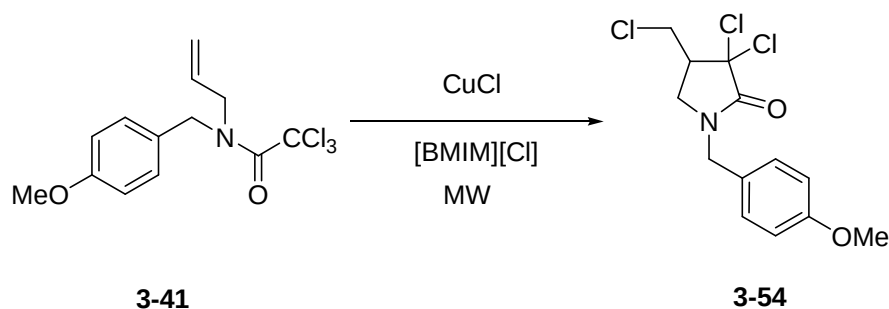
Ciclación de *N*-alil-*N*-ciclopentiltricloroacetamida.



La tricloroacetamida **3-40** en presencia de 50 mol % de CuCl y 10 mol % de [BMIM][Cl], se irradió con una potencia de 800 W durante 20 segundos. La cromatografía en capa fina indicó una gran cantidad de producto ciclado, lo que fue corroborado mediante espectroscopia de RMN ^1H del crudo.

La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniéndose el producto **3-52** en un 71%.

Ciclación de *N*-alil-*N*-(4-metoxibencil)tricloroacetamida.



La tricloroacetamida **3-41** en presencia de 50 mol % de CuCl y 10 mol % de [BMIM][Cl], se irradió con una potencia de 800 W durante 30 segundos. La cromatografía en capa fina indicó una gran cantidad de producto ciclado, lo que fue corroborado por espectroscopia de RMN ^1H del crudo.

La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniéndose el producto **3-54** en un 70%.

Ciclación radicalaria de *N*-alil-*N*-feniltricloroacetamida.

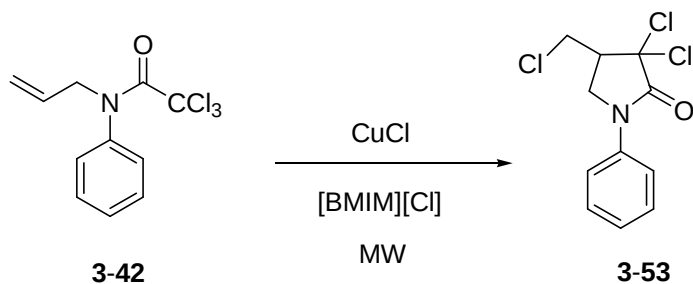


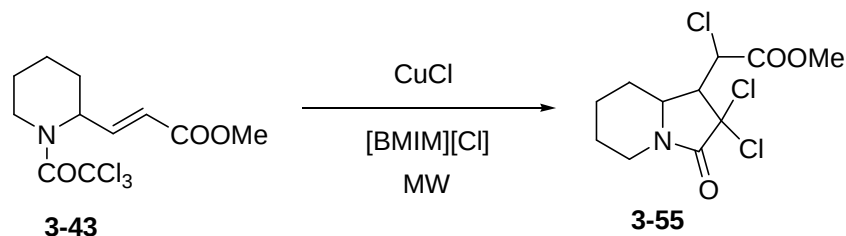
TABLA 3.7					
ENSAYOS REALIZADOS					
Ensayos	CuCl (mol%)	Tiempo (min)	Potencia ^a (W)	[BMIM][Cl] (mol%)	Rendimiento
1	50	0:20	800	100	<5%
2	50	0:50	800	10	77%
3	50	0:30	800	10 ^b	<5%

^aTodos los ensayos han sido realizados en un horno multimodo Milestone modelo ETHOS D.
^bLa homogeneización se realizó por adición de un disolvente (CH₂Cl₂) seguido de evaporación.

Una vez comprobadas las reacciones por cromatografía en capa fina y por RMN ¹H, se encontró que el ensayo 2 las señales mayoritarias coincidían con el producto **3-53**. En las otras aun había mucha presencia del compuesto de partida **3-42**, especialmente en la prueba **3** en la que en vez de realizar la reacción homogeneizando los reactivos con una espátula, éstos se disolvieron en CH₂Cl₂ y luego se evaporó el disolvente en el rotavapor previo a la irradiación con microondas. Este descenso del rendimiento cuando se utiliza un disolvente para homogeneizar la muestra ya fue observado anteriormente (ver tabla 3.3, ensayos 2-3, páginas 76-77).

La mezcla de reacción obtenida en la prueba 2 se purificó por cromatografía en columna, aislándose el producto ciclado en un 77%.

Ciclación de *N*-tricloroacetil-2-(2-metoxycarboxietenil) piperidina.

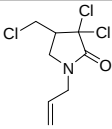
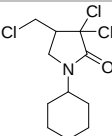
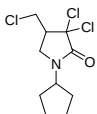
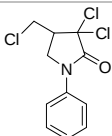
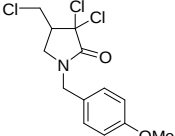
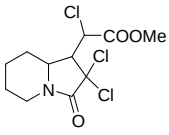


La tricloroacetamida **3-43** en presencia de 50 mol % de CuCl y 10% mol de [BMIM][Cl], se irradió con una potencia de 800 W durante 4:30 minutos. La

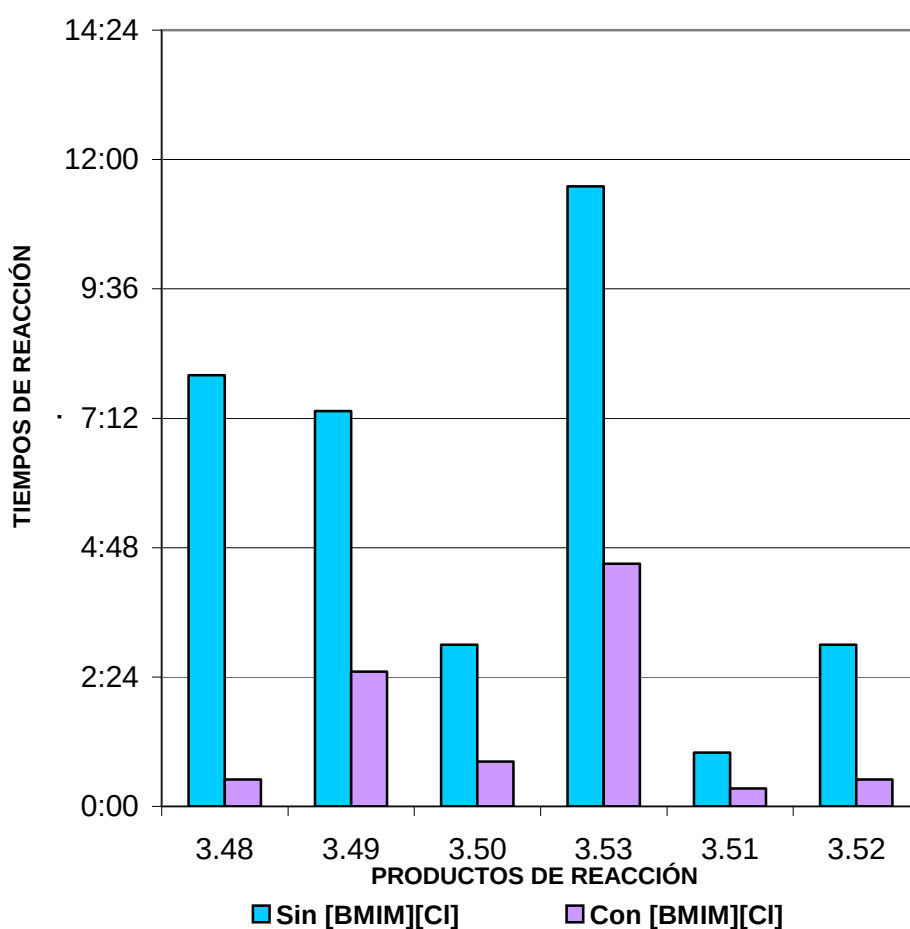
cromatografía en capa fina indicó una gran cantidad de producto ciclado, lo que fue corroborado por espectroscopia de RMN ^1H del crudo.

La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniéndose la triclorolactama **3-55** en un 70% de rendimiento.

3.2.3. Comparación de las reacciones ATRC potenciadas por microondas con y sin líquido iónico.

PRODUCTO	SIN [BMIM][Cl]		CON [BMIM][Cl]	
	Rendimiento (%)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	Tiempo (min)
 3-50	32	8:00	56	0:30
 3-51	77	7:00	83	2:30
 3-52	62	1:00	71	0:20
 3-53	82	3:00	77	0:50
 3-54	65	3	70	0:30
 3-55	84	11:00	70	4:30

^aTodos los ensayos han sido realizados en un horno multimodo Milestone modelo ETHOS D a una potencia de 800W.



GRÁFICA 1
COMPARACIÓN DE LOS TIEMPOS DE REACCIÓN CON Y SIN EMPLEO DE
[BMIM][Cl]

De los resultados obtenidos para la reacción de ciclación radicalaria con transferencia de átomo se observa que la adición de una pequeña cantidad (10 mol%) de líquido iónico acelera considerablemente la reacción, sin embargo la adición de

cantidades superiores (50 mol %) hace que la reacción sea tan rápida que no resulta controlable.

En cuanto a los rendimientos observados con y sin líquido iónico se puede extrapolar que son bastante similares a excepción de la dialiltricloroacetamida (**3-38**) que experimenta una considerable mejora cuando se realiza en presencia de líquido iónico.

En conclusión, de los resultados obtenidos se puede colegir que la potenciación por microondas de las reacciones de ciclación radicalaria con transferencia de átomo en ausencia de disolvente es posible. La reacción ocurre en unos tiempos de reacción muy cortos (1-11 min en ausencia de [BMIM][Cl] y 0:20-4:30 min en presencia de [BMIM][Cl]), obteniendo los productos en rendimientos aceptables. Se ha de indicar sin embargo que éstos no mejoran los obtenidos mediante calentamiento convencional.

3.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 3.1. Gamberh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.
- 3.2. Paneth, F.; Ofeditz W. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 1335.
- 3.3. Hey, D. H.; Waters, W. A. *Chem. Rev.* **1937**, 21, 169.
- 3.4. Karasch, M. S.; Margolis, E. T.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 393.
- 3.5. Mayo, F. R.; Lewis, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1594.
- 3.6. Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 1, 2747-2762.
- 3.7. Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 622.
- 3.8. Park, S. U.; Chung, S. K.; Mewcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 240.
- 3.9. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- 3.10. Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3925.
- 3.11. Spellmeyer, D. C.; Hank, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.
- 3.12. Canadell, E.; Igual, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1985**, 1331.
- 3.13. Beckwith, A. L. J.; Meijs, G. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1979**, 2, 1535.
- 3.14. Choi, J. K.; Hart, D. J. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3959.
- 3.15. Bowman, W. R.; Bridge and Brookes, C. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 1.
- 3.16. Karasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, 102, 128.
- 3.17. Murai, S.; Sonoda, N.; Tsutsumi, S. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2104.
- 3.18. Tacaño, S.; Nishizawa, S.; Akiyama, M.; Ogasawara, K. *Síntesis* **1984**, 949.

- 3.19. Nagashima, H.; Ara, K.; Wakamatsu, H.; Itoh, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 518.
- 3.20. Boivin J.; Yousfi M.; Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5629.
- 3.21. Iqbal J.; Bhatia B.; Nayyar N. K. *Chem. Rev.* **1994**, **94**, 519.
- 3.22. Nagashima, H.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2395.
- 3.23. Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 111.
- 3.24. Nagashima H.; Wakamatsu H.; Itoh K. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1984**, 652.
- 3.25. Nagashima, H.; Seji, K.; Ozaki, N.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 986.
- 3.26. O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435446.
- 3.27. Bowman, W. R.; Bookes, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2000**, 1-14.
- 3.28. Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 2747-2762.
- 3.29. Bellus, D. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 43, 1827-1838.
- 3.30. Clark, A. J.; De Campo, F.; Deeth, R. J.; Filik, R. P.; Gatard, S.; Hunt, N. A.; Lastecoueres, D.; Thomas, G. H.; Verlhac, J.-B.; Wongtap, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2000**, 671-680.
- 3.31. Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 1-11, y referencias citadas en él.
- 3.32. Benedetti, M.; Forti, K.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Ronzoni, R. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14031-14042.
- 3.33. Clark, A. J.; Filik, R. P.; Haddleton, D. M.; Radigue, A.; Sanders, C. J.; Thomas, H.; Smith, M. E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8954-8957.

- 3.34. Zhang, Q.-J.; Li, J.-H.; Cheng, J.-S.; Ouyang, X.-Y.; Sun, J.-H.; Jiang, H.-F. *Y. H. Chem. Abstr.* **2002**, 138:304103. **2002**, 22, 1044-1046.
- 3.35. Nagashima, H.; Ozaki, N.; Seki, K.; Ishii, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4497-4499.
- 3.36. Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8995-8998.
- 3.37. Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Castedo, L.; Estévez, R. J.; Ónega, M. G.; Ruíz, M. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1637-1642.
- 3.38. Vázquez-Tato, M. P. *Synlett*, **1993**, 506.
- 3.39. Seijas, J. A.; Vázquez Tato, M. P.; Núñez-Corredoira, G. *J. Chem. Research (S)*, **1999**, 420.
- 3.40. Seijas, J. A.; Vázquez Tato, M. P.; González-Bande, C.; Martínez, M. M.; López-Pacios B. *Synthesis*, **2001**, 999.
- 3.41. Seijas, J. A.; Vázquez Tato, M. P.; Martínez, M. M. *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 2215.
- 3.42. Seijas, J. A.; Vázquez Tato, M. P.; Martínez, M. M. *Synlett*, **2001**, 875.
- 3.43. Seijas, J. A.; Vázquez Tato, M. P.; Martínez, M. M.; Rodríguez-Parga, J. *Green Chemistry*, **2002**, 390.
- 3.44. Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Jover, M. *ECSOC-3 1999*, ISBN 3-906980-04-9 MDPI, Basel, Suiza.
- 3.45. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 625-649.
- 3.46. Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Castedo, L.; Estévez, R. J.; Ónega, M. G.; y Ruíz, M. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1637.

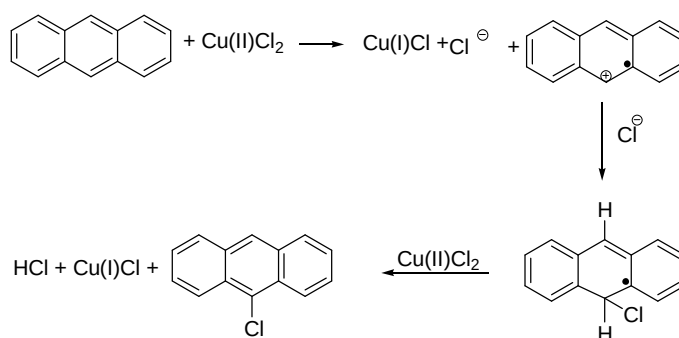
Capítulo IV:
Síntesis de Haloarenos

4.1. INTRODUCCIÓN. HALOGENACIÓN RADICALARIA DE COMPUESTOS AROMÁTICOS

Existen pocos métodos para la halogenación radicalaria de compuestos aromáticos, el método más habitual es la cloración o bromación con NCS¹ o NBS,² respectivamente. Una alternativa interesante es la halogenación de núcleos aromáticos por tratamiento con especies de Cu (II).¹⁻³

La halogenación de anillos aromáticos⁴ mediante este procedimiento es un proceso complejo que depende en gran parte del potencial de oxidación de las especies implicadas y de su potencial de ionización. Siendo el potencial de oxidación ($E_{1/2OX}$) una correlación lineal con el potencial de ionización. Cuanto más pequeño sea el potencial de ionización más posibilidades tiene el compuesto aromático de reaccionar con el haluro de cobre.

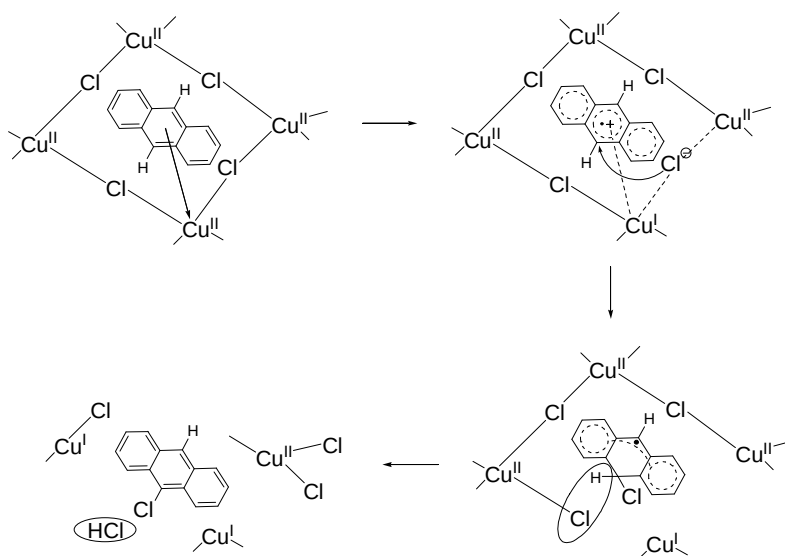
El mecanismo propuesto para la cloración de antraceno se indica en el esquema 4.1.



Esquema 4.1

El primer electrón transferido desde el sistema π aromático hasta el haluro de cobre es el paso determinante para que se produzca la reacción. Una vez transferido el electrón al haluro de cobre, el catión radical resultante ataca inmediatamente a un átomo de halógeno. Este proceso se corresponde con un mecanismo de transferencia de ligando, produciendo un radical intermedio estable. Por último, el radical pierde un hidrógeno dando el producto final.

El cloruro de cobre (II) anhidro en estado sólido está en estado covalente formando grupos CuCl_4 en disposición planar. En la cloración llevada a cabo en un disolvente no polar, los ligandos de cloro planares del cloruro de cobre (II) ocupan presumiblemente una posición favorable para la transferencia de un electrón desde los hidrocarburos a los clústers de Cu(II) . El plano del anillo aromático podría aproximarse al cloruro de Cu(II) sólido de manera paralela a la superficie de CuCl_4 y la transferencia del electrón desde el hidrocarburo ocurriría a una distancia crítica, donde el plano del anillo aromático estaría en contacto con el orbital aceptor del cloruro de cobre (II).



Esquema 4.2

4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

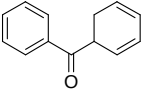
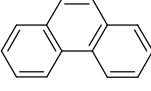
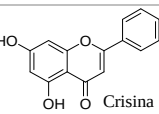
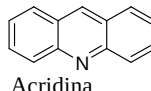
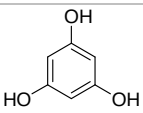
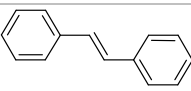
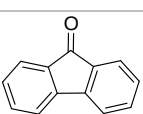
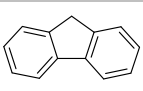
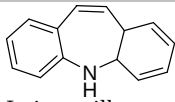
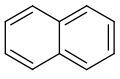
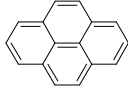
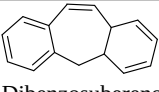
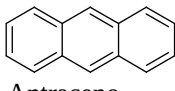
4.2.1. Cloración radicalaria de compuestos aromáticos

Como se ha indicado en la introducción de este capítulo los procedimientos tradicionales recurren al calentamiento del areno en presencia de CuCl_2 anhidro utilizando disolventes de punto de ebullición altos,⁴ tales como el clorobenceno o derivados de éste, siendo menos efectiva en ausencia de disolventes. Dichos disolventes, presentan un grave problema desde el punto de vista experimental y medioambiental ya que su eliminación del medio de reacción resulta dificultosa y genera residuos contaminantes. Por ello y dado que nuestro grupo ha venido desarrollando una línea de investigación de reacciones orgánicas en ausencia de disolvente mediante la utilización de la irradiación con microondas, se decidió abordar el estudio de este tipo de reacciones de halogenación de acuerdo con esta metodología.

Como se ha indicado (ver introducción de este capítulo) los reactivos reaccionan en mayor o menor proporción según sus potenciales de ionización,⁵ cuanto menor sea este potencial más fácilmente reaccionará. Por esto, se calcularon los correspondientes potenciales de ionización de una serie de compuestos aromáticos representativos de esta clase de compuestos. Los cálculos fueron realizados utilizando el programa Mopac 2000, sobre la estructura minimizada de las moléculas con el Hamiltoniano AM1. Las coordenadas sobre las que se realizaron los cálculos semiempíricos fueron previamente optimizadas empleando el método de mecánica molecular MM2. También se calcularon los momentos dipolares de las moléculas ya que la interacción con las microondas depende en gran medida de ese valor.

Los compuestos seleccionados junto con sus potenciales de ionización calculados figuran en la tabla 4.1, ordenados de mayor a menor:

TABLA 4.1

Compuesto	Potencial de ionización ^a (eV)	Momento dipolar ^b (D)	Compuesto	Potencial de ionización ^a (eV)	Momento dipolar ^b (D)
 Benzofenona	9.864429	2.61848	 Fenantreno	8.593020	0.01596
 Crisina	9.267932	4.99320	 Acridina	8.562732	1.84464
 Floroglucinol	9.234040	0.00148	 Estilbeno	8.498871	0.01227
 Fluorenona	9.12299	3.062	 Indol	8.403469	1.88258
 Fluoreno	8.72617	0.36726	 Iminoestilbeno	8.169843	1.04037
 Naftaleno	8.71138	0.00022	 Pireno	8.13167	0.00549
 Dibenzosubereno	8.709934	0.08280	 Antraceno	8.11205	0.060

^aCálculos realizados con el programa Mopac 2000, sobre la estructura minimizada de las moléculas con el Hamiltoniano AM1. Las coordenadas sobre las que se realizaron los cálculos semiempíricos fueron previamente optimizados empleando el método de mecánica molecular MM2.

^bCálculos de los momentos dipolares realizados con el programa MOPAC 2000 sobre la estructura minimizada de las moléculas con el Hamiltoniano AM1.

Como se puede observar el menor potencial de ionización corresponde al antraceno y es de esperar que sea el que mejor se comporte frente a la reacción de halogenación radicalaria.

En los apartados siguientes se exponen los resultados obtenidos variando las condiciones de reacción con el fin de conseguir los mejores resultados. Para ello se examinaron las variables:

- ☞ Tiempos de reacción.
- ☞ Empleo de soportes.
- ☞ Cantidad de catalizador.

El primer problema al intentar este tipo de reacciones fue experimental, ya que al hacer la reacción se observa que muchos de los reactivos y productos subliman muy fácilmente, produciéndose además una gran cantidad de vapores. Se intentó evitar la pérdida de los compuestos mediante la utilización de un refrigerante colocado en el exterior del microondas, ya que el agua de refrigeración si está en la cavidad del microondas se calienta. Sin embargo, el método no resultó efectivo. Para subsanar este problema se diseñó un montaje como el que se indica en la figura 4.2, en el cual se utiliza una trompa de agua para aspirar los vapores que emanan del matraz de reacción (una cápsula de porcelana). Para evitar que los productos sean aspirados por la trompa de vacío se coloca un matraz entre ésta y un refrigerante con hielo.

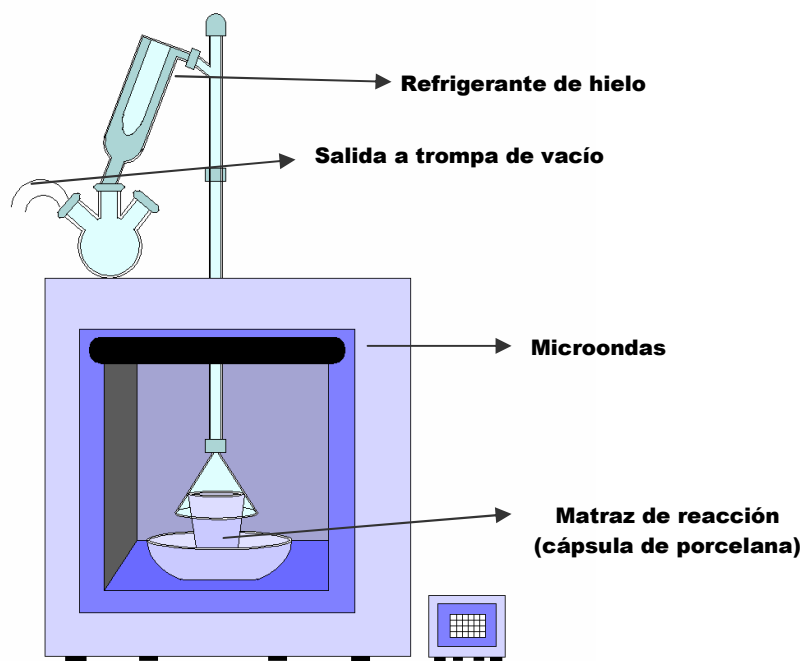


Figura 4.1

Montaje utilizado para la halogenación de compuestos aromáticos en un horno multimodo

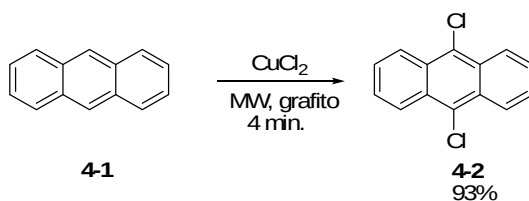
En base a los datos de potenciales de ionización y para establecer las condiciones de reacción se inició el estudio con un compuesto aromático sencillo como es el **antraceno**. Para ello se calentó el antraceno en presencia de CuCl_2 en un horno microondas, siendo necesarios veintinueve minutos para que aparecieran los primeros signos de reacción, pero aún así no transcurrió de forma completa. Esta baja reactividad se puede atribuir al pequeño momento dipolar del antraceno (0.060D) que es el responsable de su baja interacción con las microondas.

4.2.2. Cloración de compuestos aromáticos en presencia de grafito

Para solventar este problema se decidió adicionar una pequeña cantidad de grafito, el cual actúa como susceptible absorbiendo la energía microonda produciendo en consecuencia, una elevación de la temperatura.

En primer lugar, se determinó la cantidad de grafito más adecuada para la realización del experimento, ya que dosis bajas no condujeron al producto en buenos rendimientos. Mientras que si se utilizan cantidades elevadas se alcanzan temperaturas tan altas (el grafito llega a alcanzar la incandescencia) que se produce la rotura del matraz de reacción. Los mejores resultados se obtuvieron añadiendo 75 mg de grafito en polvo para la cloración de 300 mg de **antraceno**. En estas condiciones, y utilizando 500 mol% de CuCl_2 la reacción tuvo lugar en cuatro minutos dando 9,10-dicloroantraceno en un 93 % de rendimiento. La irradiación se realizó en un horno multimodo con una potencia de 800W.

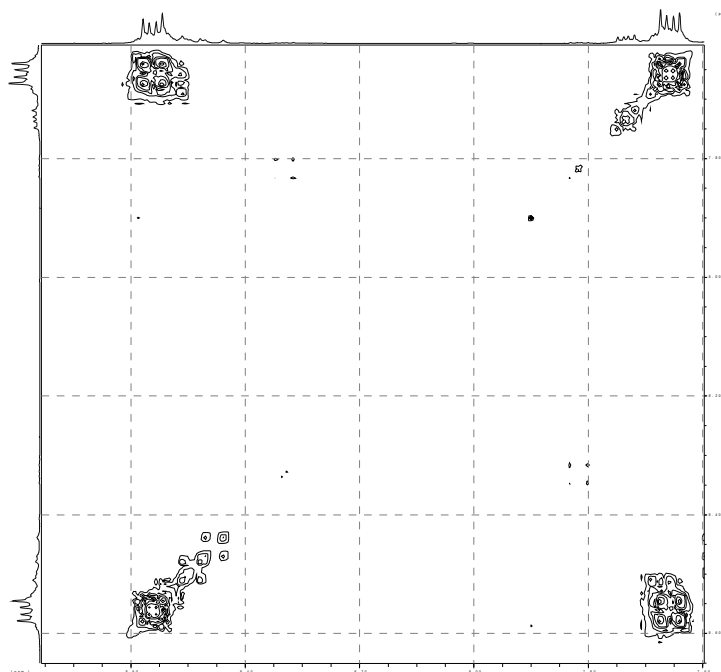
Se ensayaron varias relaciones de CuCl_2 y antraceno siendo la relación molar 5:1 la que mejores resultados proporcionaba. Relaciones menores llevan a la obtención de mezclas de producto diclorado y monoclorado.



Esquema 4.3

Es de destacar que los estudios previos⁶ utilizando grafito como soporte del cloruro cúprico y calentamiento convencional fueron infructuosos.

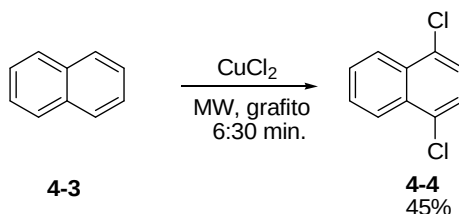
La estructura del producto de reacción se confirmó mediante el análisis de sus datos espectroscópicos. El espectro de RMN ^1H indica que es una molécula altamente simétrica con sólo dos multipletes, que se acoplan entre si como se observa en su espectro COSY 90, y por tanto se trata del 9,10-dicloroantraceno. Esta deducción se corrobora en su espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135), que muestra únicamente 2 señales. Es de señalar que el 9,10-dicloroantraceno es un compuesto que muestra una intensa fluorescencia bajo la luz de 256 nm.



Espectro COSY 90 del 9,10-dicloroantraceno

Con el fin de comprobar la generalidad del procedimiento se estudió la cloración de otros compuestos aromáticos, y así se ensayó la reacción con el **naftaleno**. Éste a pesar de tener un potencial de ionización superior al antraceno, su estructura es similar y de ahí que se esperase un comportamiento semejante. Se utilizó

grafito como susceptible al igual que en el caso del antraceno y en las mismas proporciones (75 mg de grafito para 300 mg de antraceno), aunque la reacción requirió tiempos más largos (seis minutos y treinta segundos) y se obtuvo el compuesto diclorado deseado en menor rendimiento (45 %). Al igual que en el ejemplo anterior se ensayaron distintas relaciones naftaleno: CuCl_2 siendo la relación molar 1:5 la que conduce al mejor rendimiento de 1,4-dicloronaftaleno. El análisis de los espectros de RMN y MS corroboran la estructura del compuesto.



Esquema 4.4

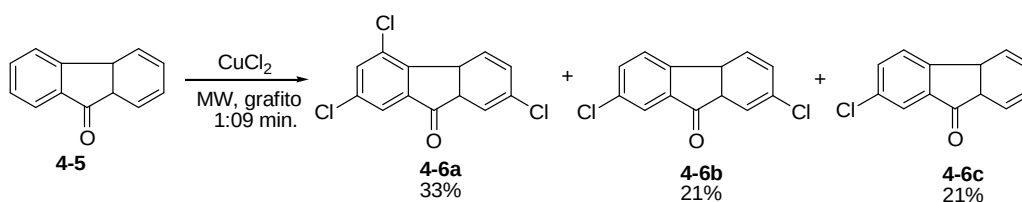
Los intentos de cloración del resto de los hidrocarburos de la tabla 4.1 **fluoreno**, **pireno**, **fenantreno**, **dibenzosubereno**^{*} y **trans-estilbeno** no llevaron a resultados positivos.

Se estudió también la cloración de compuestos aromáticos con heteroátomos. Así se ensayó la cloración de **fluorenona**, que aunque tiene un potencial de ionización más elevado que los anteriormente mencionados, su naturaleza polar (presenta un momento dipolar de 3.062 D frente a 0.060 D del antraceno, 0.00022 D del naftaleno, 0.00549 D del pireno y 0.36726 del fluoreno)^{**} hace que la interacción con las microondas sea más efectiva.

^{*} El dibenzosubereno se sintetizó a partir de dibenzosuberona por reducción con $\text{AlCl}_3 / \text{LiAlH}_4$ a reflujo durante 3 horas en un 62% de rendimiento.

^{**} Los momentos dipolares han sido calculados utilizando el programa MOPAC 2000 con el Hamiltoniano AM1.

La fluorenona (**4-5**) al ser tratada en condiciones de reacción similares a las anteriores condujo en un minuto y nueve segundos a una mezcla de compuestos: 33 % de triclorofluorenona (**4-6a**), 21 % de diclorofluorenona (**4-6b**) y 21 % de producto monoclorado (**4-6c**). Los intentos de obtener un único producto de reacción fueron infructuosos. Los compuestos se identificaron mediante el análisis de sus espectros de masas y de RMN, siendo el producto mayoritario el sustituido en 2,4,7 (**4-6a**).



Esquema 4.5

Se ensayaron el resto de los compuestos aromáticos que figuran en la tabla y de los que habíamos calculado los potenciales de ionización (**acridina**, **indol**, **iminoestilbeno**, **benzofenona**, **crisina** y **floroglucinol**), pero se encontró que o bien no reaccionaban o lo hacían en porcentaje muy pequeño. Es de mencionar el caso del iminoestilbeno, que a pesar de ser el compuesto con más bajo potencial de ionización, no reacciona.

En la siguiente tabla se muestran de forma resumida los resultados obtenidos. En todos los casos las condiciones empleadas fueron una mezcla de 300 mg de compuesto aromático, 75 mg de grafito y un 500 mol% de CuCl_2 respecto a la cantidad de compuesto aromático.

TABLA 4.2				
Producto de partida	Tiempo de reacción (minutos)	Rendimiento de producto monoclorado (%)	Rendimiento de producto diclorado (%)	Rendimiento de producto triclorado (%)
Antraceno	4	-----	93	-----
Naftaleno	6 : 30	-----	45	-----
Fluorenona	1 : 09	21	21	33

De los resultados obtenidos es de destacar que la obtención del 9,10-dicloroantraceno transcurre en rendimientos superiores a los previamente descritos en la bibliografía en ausencia de disolvente.⁷⁻⁹ Sólo son comparables a aquellos que realizan la cloración en presencia de disolventes, como el nitrobenzeno o el 3-clorotolueno, ambos de elevado impacto ambiental. Además, éstos requieren tiempos de reacción mucho más largos y una mayor dificultad experimental.

4.2.3. Cálculo de la reactividad de fluorenona en reacciones radicalarias

El hecho de que la reacción con fluorenona condujese a tres productos: tri-, di- y monohalogenados, no obteniéndose en ningún caso un único producto de reacción, nos llevó a realizar un estudio teórico sobre la reactividad relativa de las distintas posiciones de la fluorenona. Así, se minimizó la estructura con el hamiltoniano PM3 y se calculó la densidad de espín para el radical catión de fluorenona.

La densidad de espín existe en las moléculas que contienen un electrón desapareado. Los valores de la densidad indican las cantidades relativas de los electrones con espín alfa para un estado dado. Existen dos métodos para calcular la densidad de espín para las moléculas con electrones desapareados: UHF y RHF.

El método UHF elimina la restricción de capa cerrada, con ello separa las funciones de onda de los electrones alfa y beta a la hora de realizar los cálculos. La superficie de la densidad total de espín describe la diferencia entre las densidades de los espines hacia arriba y hacia abajo en una región del espacio ocupada por la molécula. Cuanto mayor es la diferencia en una región dada, mayor es la probabilidad de que en ella se localice un electrón desapareado.

En la figura 4.2 se representan para la fluorenona las superficies de isoespín (UHF) para un valor de 0.001 u.a. y como se puede observar coinciden con las posiciones más reactivas.

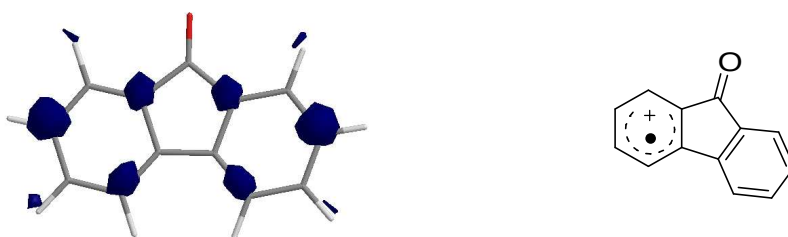


Figura 4.2

Cálculos similares para el antraceno y el naftaleno también concuerdan con los resultados experimentales. En las representaciones de estas superficies se observan cuáles son las posiciones más reactivas frente a radicales libres (figura 4.3).

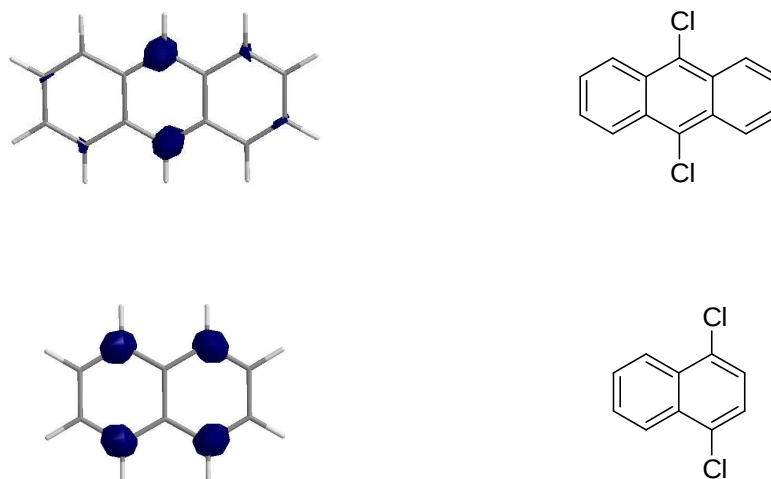
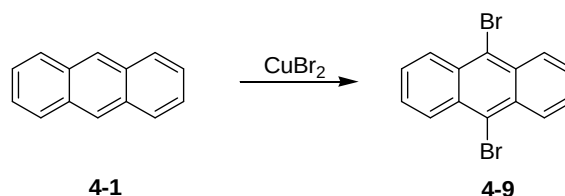


Figura 4.3

4.2.4. Bromación de compuestos aromáticos en presencia de grafito

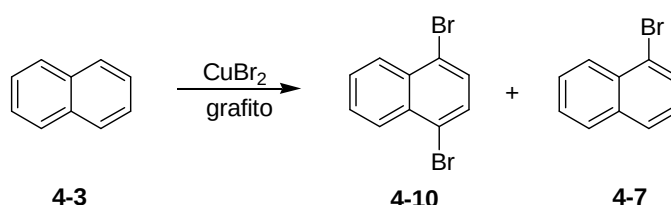
La reacción de halogenación de anillos aromáticos mediante radicales libres puede ser utilizada para introducir átomos de bromo, para ello se puede emplear como agente halogenante el CuBr_2 . A continuación se exponen los resultados obtenidos con este reactivo y los compuestos aromáticos que experimentaron la reacción de cloración (antraceno, naftaleno y fluorenona)

La bromación de **antraceno** se llevó a cabo irradiando, en las mismas condiciones que en el caso de la cloración, durante cincuenta y nueve segundos, obteniéndose un 40% de producto dibromado **4-9**. Tiempos más cortos de reacción llevaron a la formación de mezclas de productos mono y dibromado, y tiempos más largos no mejoraron los resultados.



Esquema 4.6

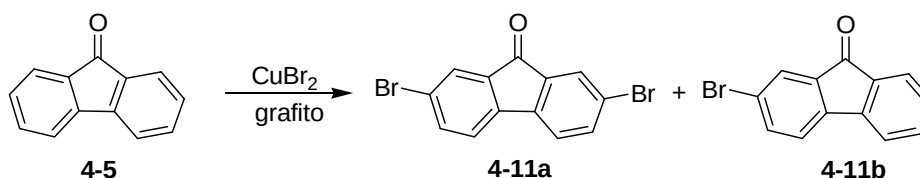
Cuando se estudió la reactividad de bromuro cúprico con **naftaleno** se obtuvieron también mezclas de producto di y mono bromados, si bien los rendimientos globales de reacción fueron altos, a diferencia de los obtenidos para la cloración. La irradiación durante un minuto y treinta segundos de una mezcla naftaleno: CuBr_2 (1:5) condujo a una mezcla de de naftaleno dibromado **4-10** (41%) y de producto monobromado **4-7** (57%). Cuando la relación de naftaleno: CuBr_2 fue de 1:1'5 se obtuvo exclusivamente un 41% de producto monobromado **4-7** (73% en función del producto de partida recuperado).



Esquema 4.7

También se estudió la bromación de la **fluorenona**, y así al ser tratada en las condiciones de reacción (fluorenona: CuBr_2 (1:5) y 75 mg de grafito para 300 mg de fluorenona), se obtuvo después de treinta y dos segundos de irradiación, un 52% de dibromofluorenona **4-11a** y un 18% de producto monosustituido **4-11b**. Al igual que en el caso de la cloración, el producto mayoritario es el de sustitución en las

posiciones más reactivas, es decir, posiciones 2 y 7 para el dibromado y la posición 2 para el monobromado.



Esquema 4.8

La identificación de estos compuestos fueron posibles gracias a los espectros de RMN de protón mono y bidimensionales (COSY 90). Es de destacar que en los espectros de RMN ^{13}C no aparece la señal del carbono del grupo carbonilo. Esto es debido a que, presenta tiempos de relajación superiores al resto de los carbonos. Sin embargo la señal del grupo carbonilo si está presente en el espectro de IR (1724 y 1716 cm^{-1} para el dibromado **4-11a** y el monobromado **4-11b**, respectivamente).

TABLA 4.3

Producto de partida	Tiempo de reacción (minutos)	Rendimiento de producto monobromado (%)	Rendimiento de producto dibromado (%)
Antraceno	0 : 59	-----	40
Naftaleno	1 : 30	57	41
Fluorenona	0 : 32	52	18

De forma general y como colofón se puede establecer que para las reacciones ensayadas se deben tener en cuenta una serie de características:

☞ Los reactivos y el grafito se deben homogeneizar correctamente antes de proceder a la irradiación mediante microondas.

☞ Una forma de comprobar la evolución de la reacción es seguir la cantidad de vapores formados.

☞ El grado de reacción se evalúa primero por capa fina y después por RMN ^1H . Los productos puros se obtienen mediante cromatografía en columna o capa fina preparativa sobre gel de sílice.

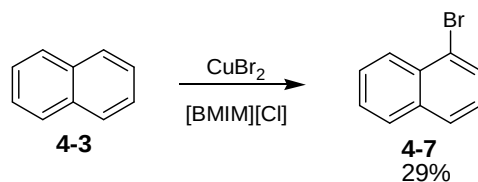
4.2.5. Halogenación radicalaria de compuestos aromáticos en presencia de Líquidos Iónicos

Los líquidos iónicos, tal y como se comentó anteriormente permiten disminuir el tiempo de reacción y aumentar los rendimientos de las reacciones orgánicas, en gran variedad de casos. Por ello, se estudió la influencia de los líquidos iónicos en las reacciones de halogenación, como sustitutos del grafito. Los líquidos iónicos usados fueron el cloruro de tetrabutilamonio y el cloruro de 1-butil-3-metil imidazolio ([BMIM][Cl]). A continuación se exponen únicamente los resultados obtenidos con este último ya que llevó siempre a los mejores rendimientos.

Para establecer las condiciones de reacción se comenzó el estudio realizando la cloración de **antraceno**. Se observó que una relación 1:1.5 de antraceno:CuCl₂, en presencia de 300 mg de cloruro de 1-butil-3-metil imidazolio y la misma cantidad de antraceno condujo a los mejores rendimientos: 58% de 9-cloroantraceno y 9% de 9,10-dicloroantraceno, al irradiar durante 54 segundos a 800W de potencia. Es de resaltar que aunque el rendimiento no es muy elevado, a diferencia de la reacción en presencia de grafito, es posible preparar el producto monoclorado de forma mayoritaria.

De igual manera se estudió la cloración del **naftaleno**. Pero desafortunadamente no se obtuvo el producto de reacción deseado aún después de 40 minutos de irradiación.

Para completar el estudio con líquidos iónicos se analizó la reacción de bromación. En el caso del **antraceno** la reacción no tuvo lugar. Sin embargo, con el **naftaleno** se obtiene, después de cincuenta y ocho segundos, un 29% de producto monobromado. Para su identificación, como en los casos anteriores se recurrió a los espectros de RMN y de masas, llegando a la conclusión de que el producto obtenido es el 1-bromonaftaleno (esquema 4.9).



Esquema 4.9

De los resultados obtenidos se puede concluir que la preparación de 9,10-dicloroantraceno se produce en muy buen rendimiento (93%) cuando se utiliza grafito como susceptor. Por el contrario si la reacción se hace en presencia de un líquido iónico ($[\text{BMIM}][\text{Cl}]$) se obtiene casi exclusivamente el producto monoclorado. Destacar que la síntesis previas¹⁰ de 9-cloroantraceno utilizan tetracloruro de carbono, el cual es una sustancia altamente nociva por su acción teratógena y cancerígena. Desafortunadamente con naftaleno y fluorenona siempre se obtienen o bien mezclas de compuestos o rendimiento muy bajos.

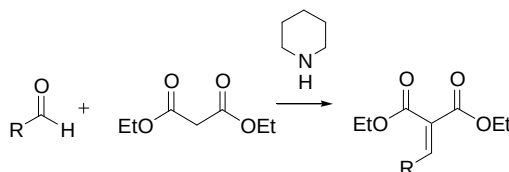
4.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 4.1. Ware, J. C.; Borchert, E. E. *J. Org. Chem.* **1960**, 26, 2267-2270.
- 4.2. Duan, S.; Turk, J.; Speigle, J.; Corbin, J.; Masnovi, J.; Baker, R. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3005-3009 .
- 4.3. Tsutomu Akama; Hiroyuki Ishida; Yasushi Shida; Uichiro Kimura; Katsushige Gomi; Hiromitsu Saito; Eiichi Fuse; Satoshi Kobayashi,; Nobuyuki Yoda; y Masaji Kasai, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1894-1900.
- 4.4. Tanimoto, I.; Kushioka, K.; Kitagawa, T.; Maruyama, K. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1979**, 52, 3586-3591.
- 4.5. Pryor, W. A. *Introducción a la química de los radicales libres* **1975**.
- 4.6. Kodomari, M.; Tamaru, Y.; Aoyama T. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3029-3026.
- 4.7. Kauffman, J. M. *Syntesis* **2001**, 197-9.
- 4.8. Wade, J.; Bouchert, E. E. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2267-70.
- 4.9. Wade, J.; Bouchert, E. E. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2263-7.
- 4.10. Nonhebel, D. C. *Organic Syntesis Coll.* **1973**, 5, 206.

*Capítulo V:
Síntesis de Fulvenos*

5.1. INTRODUCCIÓN. REACCIONES DE KNOEVENAGEL

Los hidrógenos en α a determinados grupos funcionales deben su acidez a la deslocalización de la carga negativa de la base conjugada de dichos compuestos. Un ejemplo clásico en el que se aprecia este fenómeno es la reacción de Knoevenagel, que consiste en la reacción entre un compuesto β -dicarbonílico y un aldehído o cetona. Las reacciones son catalizadas por aminas o sistemas tampón que contengan una amina y un ácido. Se cree que el mecanismo implica a los iones iminio, formados entre una amina y el aldehído, actuando como electrófilos. Esto es así porque la forma protonada de la imina es un electrófilo más reactivo que el correspondiente compuesto carbonílico.

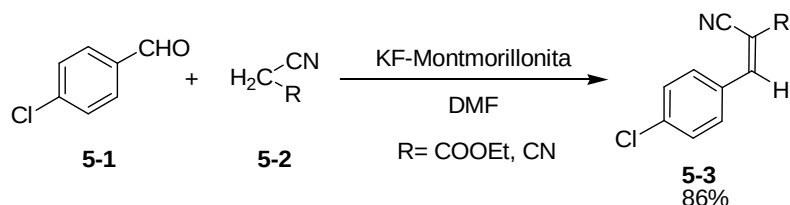


Esquema 5.1

Este tipo de condensación entre moléculas con hidrógenos débilmente ácidos y compuestos carbonílicos puede transcurrir también catalizada por hidróxidos de metales alcalinos (NaOH, KOH).

Las condensaciones de Knoevenagel entre compuestos con un grupo carbonilo y un grupo metileno ácido, es uno de los métodos más comunes de formación de alquenos. Estas reacciones están generalmente catalizadas por un ácido de Lewis,¹ aunque en los últimos años se han desarrollado procedimientos catalizados mediante soportes sólidos inorgánicos. Algunos de los catalizadores más comúnmente empleados son el óxido de aluminio,² $\text{AlPO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3$ ³ y KF-ZnCl_2 .⁴ Los trabajos llevados a cabo por Shi y colaboradores⁵ demostraron la utilidad del empleo de KF-montmorillonita como catalizador de las condensaciones Knoevenagel en fase heterogénea. El método experimental consiste en mezclar un aldehído aromático (5-1), malonitrilo o cianoacetato de etilo (5-2) y KF-montmorillonita durante 3 horas

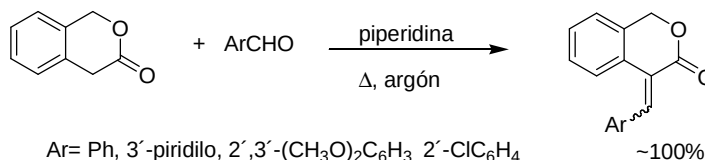
a 80°C en DMF, obteniéndose como productos finales alquenos sustituidos (5-3) en elevados rendimientos (esquema 5.2).



Esquema 5.2

Las 1-isocromanonas derivados de las (isocumarinas) presentan una amplia actividad biológica, actúan como antifúngicos contra hongos fitopatógenos,^{6;7} y algunas cetonas α,β -insaturadas poseen efectos antimicrobianos.⁸

La síntesis convencional empleada para la obtención de las isocromanonas con substituyentes en la posición 4, se basa en una condensación de tipo Knoevenagel, con control del pH, de 3-isocromanonas y aldehídos.⁹ Los productos obtenidos de estas reacciones son una mezcla de los isómeros *E* y *Z* con unos rendimientos que varían del 8~30%, debido a que la mayoría de la 3-isocromanona de partida se hidroliza al correspondiente ácido carboxílico. Sólo se consigue llegar a rendimientos del orden de 40~60% si se aumentan los tiempos de reacción y se trabaja con aldehídos alifáticos de cadena larga.¹⁰ Dado que este método no permite trabajar con una amplia variedad de aldehídos y no posibilita realizar experimentos a gran escala, Lóráud y colaboradores¹¹ desarrollaron un método sintético en un solo paso que consiste en mezclar la 3-isocromanona con el aldehído aromático y unas gotas de piperidina, calentando durante 1 hora a 140°C, lo que permite obtener rendimientos muy superiores (esquema 5.3).

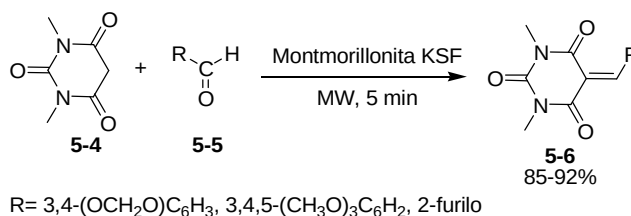


Esquema 5.3

5.1.1. Reacciones Knoevenagel potenciadas con microondas

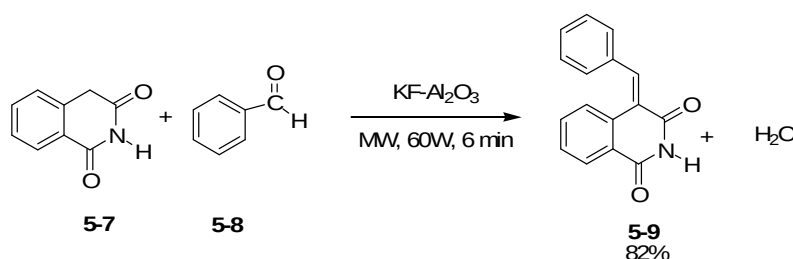
El interés por la síntesis orgánica sin disolventes^{12;13} o en agua,^{14;15,16} se ha visto incrementado en los últimos años dada la importancia que ha experimentado la química verde.¹⁷ Por lo que una reacción tan ampliamente estudiada como es la formación de enlaces carbono-carbono mediante la condensación de Knoevenagel no podía escapar a su estudio. De hecho estas reacciones han sido estudiadas bajo irradiación con microondas, y durante los últimos años se han llevado a cabo nuevos ensayos entre los que cabe destacar los que a continuación se relacionan.

Los derivados del ácido barbitúrico presentan propiedades terapéuticas sedantes y analgésicas.¹⁸ La reacción entre el ácido barbitúrico y un compuesto carbonílico se remonta a principios de 1864 y conduce a la formación de los productos mono y bicondensados.¹⁹ Estudios más recientes realizados por Villemain²⁰ demostraron la posibilidad de realizar este tipo de reacción mediante catálisis con montmorillonita-KSF, obteniendo además sólo el compuesto monocondensado. La reacción tiene lugar a temperatura ambiente aunque lo hace muy lentamente, en cambio bajo una fuente de microondas, se consigue aumentar la eficacia de la condensación del ácido barbitúrico con distintos aldehídos y sin el empleo de disolventes (esquema 5.4).



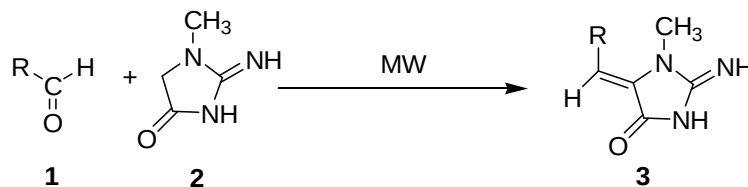
Esquema 5.4

Estos mismos autores²¹ realizaron la síntesis de 4-aryliden-1,3-(2H,4H) isoquinolindiones mediante la mezcla de un aldehído aromático y 1,2,3,4-tetrahidisoquinolin-1,3-diona (**5-7**), en presencia de un catalizador básico (KF/Al₂O₃). La reacción se hace por irradiación con microondas en ausencia de disolvente, obteniendo un alto rendimiento del producto condensado (**5-9**) (esquema 5.5). Si la misma reacción se realiza a temperatura ambiente, se obtienen rendimientos muy inferiores después de 24 horas de reacción.



Esquema 5.5

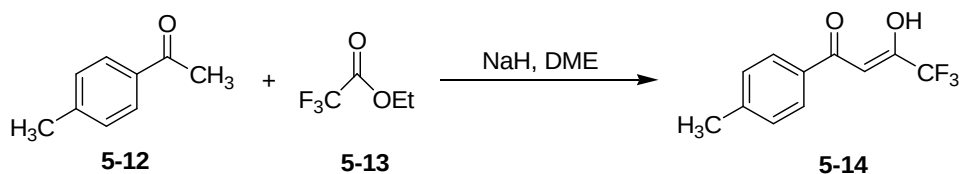
Los compuestos formados por anillos de cinco miembros tales como el ácido tetrónico,²² pirazolona,²³ cumaronas,²⁴ tiohidantoína²⁵ e indanona, presentan hidrógenos ácidos debido probablemente a su estructura pseudo-planar, lo que facilita la capacidad de estos compuestos para condensar fácilmente con aldehídos en presencia de un ácido débil. Los estudios realizados por Villemín²⁶ en 1995, demostraron que era posible realizar la condensación de la creatinina (**5-10**) con una serie de aldehídos en ausencia de disolvente y bajo una fuente de microondas (esquema 5.6). La reacción tiene lugar en tiempos de reacción muy cortos (del orden de 45 segundos a 4 minutos), debido posiblemente a que la creatinina es una molécula polar capaz de interaccionar muy eficazmente con las microondas. Los rendimientos son muy buenos (77-93%), observando tan sólo trazas de productos secundarios.



R= 3,4-(OCH₂O)-C₆H₃, 2-ClC₆H₄, 2-furilo, Ph, 4-OH-3-OCH₃C₆H₃, 2,6-Cl₂C₆H₃, 2-tienilo

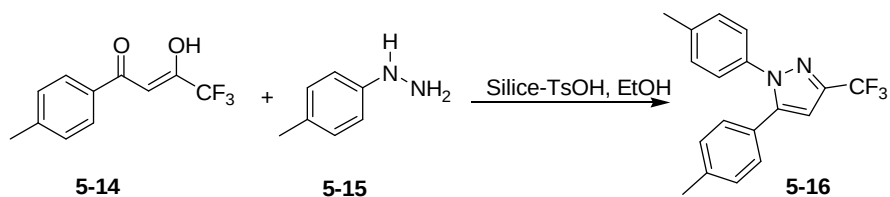
Esquema 5.6

Los arilpirazoles son estructuras que están presentes en gran cantidad de compuestos con importantes actividades biológicas y farmacológicas.^{27;28,29} La síntesis convencional de este tipo de pirazoles se basa en la condensación de hidracinas sustituidas con 1,3-dicetonas o sus equivalentes, tales como β-cetoésteres y β-cianocetonas. La limitación de este procedimiento es la poca disponibilidad de 1,3-dicetonas sustituidas. Como alternativa a este problema Humphries y Finefield³⁰ desarrollaron un método sintético en dos etapas. Primero se prepara la enol cetona **5-14** a partir de 4-metilacetofenona (**5-12**) y trifluoroacetato de etilo (**5-13**) en las condiciones que se recogen en el esquema 5.7. Para la segunda etapa se mezcla la enol cetona (**5-14**) con 4-metilfenilhidracina. En los esquemas 5.7 y 5.8 se pueden observar las condiciones de reacción y las diferencias entre realizar la síntesis con y sin microondas. El método con microondas es simple y rápido, permitiendo obtener una amplia variedad de compuestos a partir de reactivos comerciales.



Esquema 5.7

Método	Condiciones	Rendimiento %
Convencional	100°C/2h	60
microondas	160°C/10min	95



Esquema 5.8

Método	Condiciones	Rendimiento %
Convencional	100°C/6h	84
microondas	160°C/5min	95

5.1.2. Aplicaciones de los dibenzofulvenos

El fragmento dibenzofulveno presente en varios fármacos dota a éstos de una zona lipófila que interacciona con los centros receptores involucrados en diversos procesos metabólicos. Así por ejemplo, el derivado de piridina 5-17, tiene actividad antiinflamatoria,³¹ el benflumetol (5-18) actúa como antimalárico, la renitolina³² (5-19),³³ como antiviral, etc.

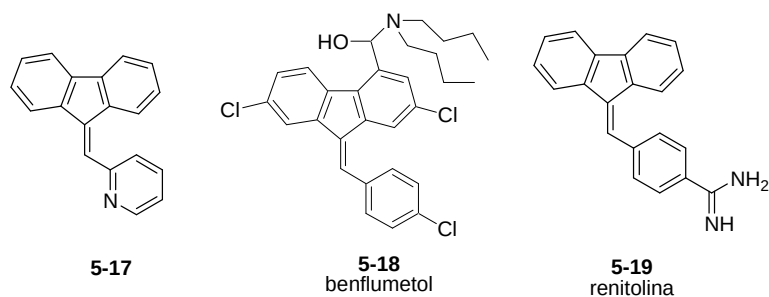


Figura 5.1

Muchos de los fotoconductores empleados en electrofotografía tienen esqueleto de fulveno, en especial de dibenzofulveno, aunque en realidad la parte estructural que permanece constante es la bifenilmetilénica ya que la parte tricíclica puede presentar un anillo intermedio de siete eslabones (dibenzosubereno) o bien carecer de él (bifenilmetileno) (figura 5.2).

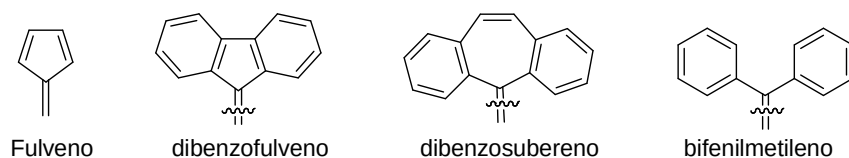


Figura 5.2

El otro fragmento de la molécula consiste en un arilo con diversa sustitución, algunos ejemplos generales se muestran en la figura 5.3.

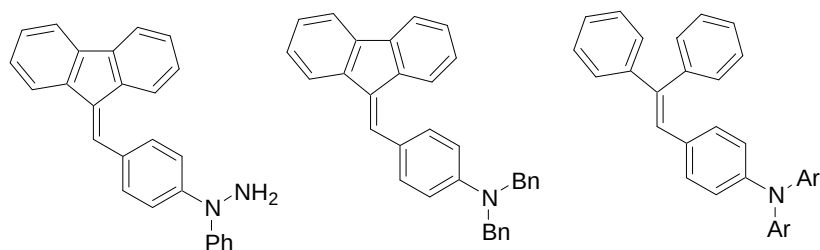
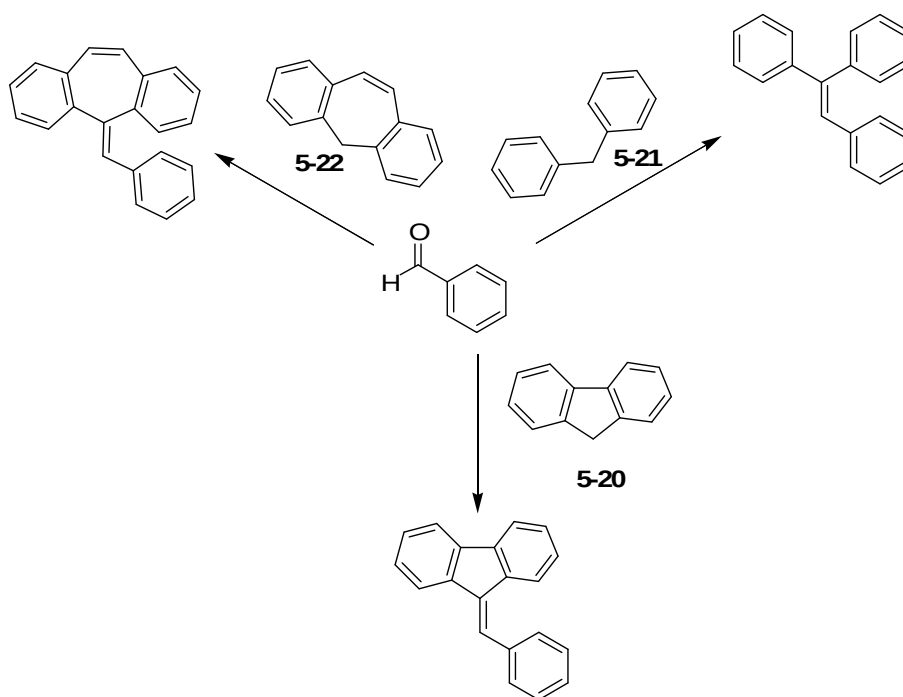


Figura 5.3

El desarrollo de nuevos compuestos fotoactivadores más efectivos para su empleo en el tambor de las fotocopiadoras e impresoras láser es de gran interés, tanto para una mayor definición en la impresión, como sobre todo para mejorar los métodos de impresión láser en color. De hecho, en la base de datos de patentes esp@cenet están registradas más de 5000 patentes sobre electrofotografía y 260 de éstas, en particular, sobre los fotoconductores empleados.

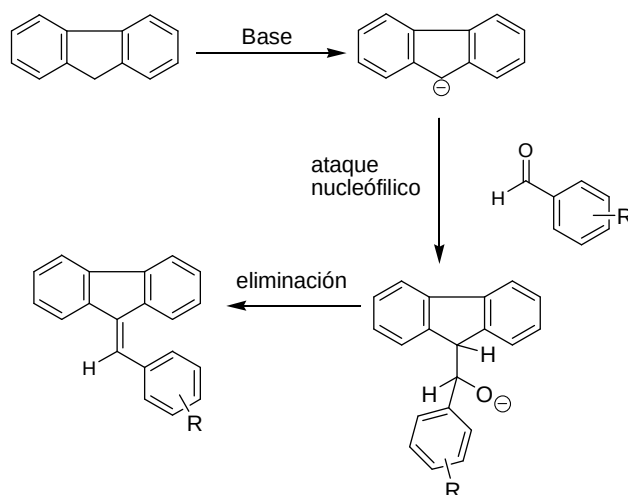
5.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ante la gran diversidad de aplicaciones que estos compuestos presentan tanto en el campo de la industria electrofotográfica (p.ej. impresoras láser) como en la industria farmacéutica, se estudió la aplicación de las microondas en la síntesis de este tipo de compuestos. Para ello se pensó en realizar una condensación mediante irradiación con microondas de compuestos aromáticos: fluoreno (5-20), difenilmetano (5-21) y dibenzosubereno (5-22) con distintos compuestos carbonílicos. Esto permitiría establecer un método sintético válido para los tres grandes grupos de esqueletos mencionados en la introducción. En el esquema 5.9 se indican los esqueletos y sus correspondientes precursores.



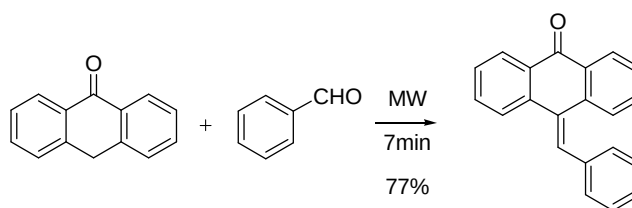
Esquema 5.9

La reacción de acoplamiento correspondería a un mecanismo como el que se indica para el fluoreno:



Esquema 5.10

Para estudiar la viabilidad de la reacción que se propone, se tuvo en cuenta el trabajo desarrollado por Zhou y col.³⁴ en el que se realiza una condensación entre antrona y benzaldehído en presencia de NaOH utilizando etanol absoluto como disolvente e irradiando con microondas (esquema 5.11).



Esquema 5.11

Esta síntesis presenta una diferencia fundamental con la que se plantea en esta Tesis para la síntesis de dibenzofulvenos debido a la naturaleza del anión. En el caso

de la antrona la formación del anión se ve favorecida ya que tiene una buena estabilización debido a los dos anillos aromáticos y al grupo carbonilo (figura 5.4).

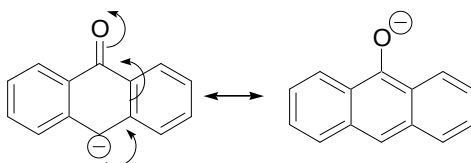
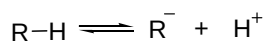


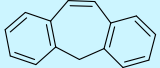
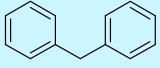
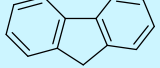
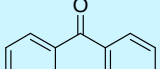
Figura 5.4

Mientras que en el caso de los compuestos aromáticos de tipo dibenzofulveno, el anión responsable del ataque nucleófilo sobre el grupo carbonilo, no está estabilizado. Por ello y como paso previo a la síntesis en el laboratorio, se realizaron cálculos teóricos para determinar la facilidad de formar esos aniones. Para ello se calcularon el calor de formación de la molécula neutra de partida y del anión formado. La diferencia entre ambos será un indicativo de lo favorable que es el equilibrio de disociación.



También se calcularon las cargas parciales sobre los hidrógenos metilénicos, dado que se puede establecer una correspondencia entre el valor de éstas y la acidez de los correspondientes hidrógenos.³⁵ Los resultados de estos cálculos se indican en la tabla 5.1.*

* CAChe 6.1 con hamiltoniano PM3, Fujitsu Ltd.

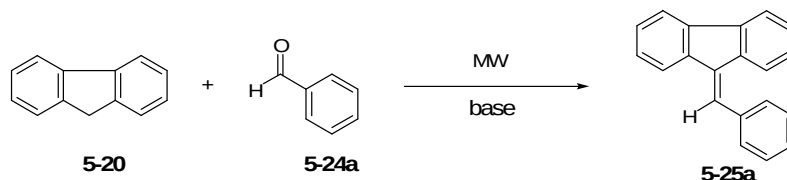
TABLA 5.1				
Estructura	H _f molécula neutra (kcal/mol)	H _f anión (kcal/mol)	ΔH _f anión-neutro (kcal/mol)	δ ⁺ hidrógenos metilénicos
 5-22	60,738	48,684	-12,054	0,067
 5-21	43,600	26,900	-16,700	0,063
 5-20	48,870	27,573	-21,297	0,073
 5-23	12,956	-19,8556	-32,811	0,078

Como era de suponer la formación del anión es más favorable en la antrona (5-23) que en el resto de los compuestos, tanto desde el punto de vista del equilibrio de disociación como teniendo en cuenta el del valor de las cargas parciales positivas. En segundo lugar figura el fluoreno (5-20), seguido del difenilmetano (5-21) y del dibenzosubereno (5-22).

Con estos resultados en la mano, se decidió abordar los estudios de laboratorio, ya que el fluoreno (5-20) parecía un buen candidato, y los otros dos, no indicaban unos resultados totalmente desfavorables.

5.2.1. Reacción de condensación entre fluoreno y benzaldehído

De acuerdo con lo establecido en el apartado anterior es necesaria la presencia de una base para arrancar uno de los hidrógenos metilénicos y realizar la condensación con el aldehído. Se estudiaron varias bases para ver cuál resultaba más adecuada para la reacción potenciada por microondas, utilizando como reacción modelo la condensación de fluoreno con benzaldehído. Como ya se ha indicado en la introducción, en muchos casos las microondas permiten llevar a cabo las reacciones en ausencia de disolvente, lo que minimiza el impacto ambiental de las síntesis, por tanto los primeros experimentos que se hicieron fueron en ausencia de disolvente.



Esquema 5.12

Las bases ensayadas fueron: trietilamina, piperidina, hidróxido sódico e hidróxido potásico. Encontrándose que por irradiación con microondas en las condiciones que se indican en la tabla 5.2 (entradas 1-4), ninguna de ellas llevaba al producto deseado.

A la vista de estos resultados se consideró el estudio de las condensaciones en presencia de un disolvente, y de acuerdo con los precedentes bibliográficos para la condensación de antrona, en un primer intento se utilizó etanol absoluto. En estas condiciones, bajo irradiación con microondas y utilizando como bases NaOH, KOH, o Ca(OH)_2 , si se obtuvo el producto deseado, pero en todos los casos en un rendimiento inferior al 50% (tabla 5.2, entradas 6-8).

TABLA 5.2					
Entrada	Base	Disolvente	Tiempo (min)	Potencia (W)	Rendimiento %
1	Piperidina	-	5	800	-
2	Trietilamina	-	10	800	-
3	NaOH	-	15	800	-
4	KOH	-	10	800	-
5	KF	Etanol	5	800	-
6	NaOH	Etanol	15	800	49
7	Ca(OH) ₂	Etanol	10	800	30
8	KOH	Etanol	5	800	30
9	NaOH	[BMIM][Cl]	5	800	48
10	KOH	Diglime/agua	5	800	79
11	<i>t</i> -BuOK	-	4	800	92

A raíz de que la reacción transcurría, pero en bajos rendimientos, se decidió cambiar el disolvente por un líquido iónico ([BMIM][Cl]), debido a la gran efectividad de acoplamiento de los líquidos iónicos con las microondas. Como base se empleó NaOH ya que era la que había producido los mejores resultados con el etanol. Así, al irradiar durante 5 minutos se obtuvo el producto de condensación en un 48% de rendimiento (tabla 5.2, entrada 9).

Se pensó entonces en utilizar un disolvente de un punto de ebullición elevado en el cual fuesen solubles los reactivos. El diglime (dietilén glicol dimetil éter, p.eb. 162°C) pareció un candidato adecuado dada su naturaleza polar, y como base se utilizó un hidróxido, siendo KOH el que condujo a los mejores resultados.

Para optimizar las condiciones de reacción se hicieron varios ensayos modificando las proporciones de los reactivos y se encontró que era necesario un pequeño exceso de base así como de benzaldehído. Así cuando se emplea una relación *benzaldehído:fluoreno:KOH* (1.2/1/1.2), el rendimiento es del 79% quedando

una pequeña cantidad de fluoreno sin reaccionar. Es de señalar que cuando se aumenta la proporción del benzaldehído, el rendimiento aumenta ligeramente, pero de acuerdo con la filosofía de la Química Verde de utilizar siempre que sea posible cantidades estequiométricas, el método no resulta recomendable.

Para llevar a cabo la reacción en disolución se introducen los reactivos en un balón provisto de un refrigerante de aire conectado a uno de agua situado fuera de la cavidad de irradiación multimodo. La evolución de las reacciones se sigue de manera visual al observar un cambio de color en el medio de reacción. El progreso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina ya que productos y reactivos muestran R_f 's bastante diferenciados. Posteriormente el análisis del crudo de reacción por RMN ^1H permite comprobar el grado en que la reacción ha transcurrido, ya que los benzaldehídos dan una señal característica del hidrógeno del grupo carbonilo a δ 10 ppm, que no es ocultada por ninguna otra.

Una vez purificada la reacción, el producto se identifica mediante RMN ^1H , ^{13}C y DEPT 135. Asimismo, para su total caracterización se obtienen espectros de masas, IR y UV y se mide su punto de fusión (en el caso de que se trate de un sólido).

Por lo tanto, se ha establecido que las microondas resultan adecuadas para realizar la condensación de benzaldehído y fluoreno utilizando KOH como base y diglimes como disolvente.

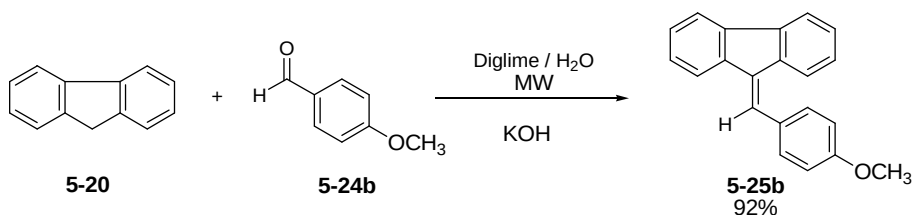
Estas mismas condiciones se utilizaron para el difenilmetano y el dibenzosubereno pero no se llegaron a aislar los productos de condensación esperados. Resultando coherente con la mayor dificultad para obtener el anión tal y como se había establecido mediante cálculos teóricos (tabla 5.1).

5.2.2. Reacción de condensación entre fluoreno y benzaldehídos sustituidos

Con el fin de comprobar la aplicación del método a otros aldehídos, se ensayaron estas mismas condiciones con benzaldehídos sustituidos. Como primer ejemplo se estudió la condensación de fluoreno con *p*-anisaldehído.

Reacción de condensación de fluoreno con *p*-anisaldehído en disolución

En las condiciones optimizadas para el 9-bencilidénfluoreno (*p*-anisaldehído:fluoreno:KOH, 1.2/1/1.2), se obtuvo un rendimiento del 92% del correspondiente dibenzofulveno, 9-(4-metoxibenciliden)fluoreno (tabla 5.6, entrada 2).



Esquema 5.13

Comprobación de la influencia de las microondas en la reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la condensación de fluoreno con *p*-anisaldehído, se consideró la posibilidad de realizar la misma reacción pero por calentamiento convencional con el fin de comprobar la influencia de las microondas. Para ello en un recipiente se colocaron las mismas cantidades de reactivos, catalizadores y disolventes que se emplearon en la reacción con microondas. Como fuente de calor se utilizó un baño de silicona, y el matraz de reacción se conectó a un refrigerante de agua. Los resultados indicaron que cuando se calienta durante tiempos similares a los necesarios para que la reacción transcurra en presencia de microondas, los rendimientos son muy inferiores (de un 92% baja a un

25%). Es necesario multiplicar por 10 ese tiempo para que los rendimientos se aproximen al método por microondas (tabla 5.3), y aún bajo estas condiciones se observa por ccf la presencia de productos de partida en la prueba realizada con calentamiento convencional. Se concluye por tanto que las microondas aceleran la reacción disminuyendo apreciablemente los tiempos de reacción y mejorando los rendimientos.

TABLA 5.3						
Reacción	Relación Fluoreno/aldehído/base	Base	Disolvente	Tiempo (min)	Temperatura	Rdto %
Convencional	1/1.2/1.2	KOH	Diglime/agua	5	175°C	25
MW	1/1.2/1.2	KOH	Diglime/agua	5	175°C	92
Convencional	1/1.2/1.2	KOH	Diglime/agua	55	175°C	80

Reacción de condensación de fluoreno con benzaldehídos en ausencia de disolvente

El hecho de que se precise realizar la reacción en un disolvente, lo cual no está de acuerdo con los principios de la Química Verde¹⁷, nos llevó a realizar una última prueba en ausencia de disolvente y utilizando como base *t*-butóxido potásico. Esta base ya había sido utilizada en ausencia de disolvente y con gran éxito en nuestro grupo de investigación para la síntesis de 4-aminoquinazolinas,³⁶ β -feniletilaminas, indolinas e isoquinolonas.³⁷ Al optimizar las condiciones de reacción se encontró que era suficiente con un exceso 120 mol% de *p*-anisaldehído y un 50 mol% de *t*-butóxido potásico para obtener buenos rendimientos. Así cuando la reacción se lleva a cabo utilizando una potencia de irradiación de 800W durante 1:10 min y una temperatura de 180°C, se obtiene un 68% del producto de condensación **5-25b**, pero si se aumenta el tiempo de irradiación a 3 min el rendimiento es casi cuantitativo (99%) (tabla 5.4).

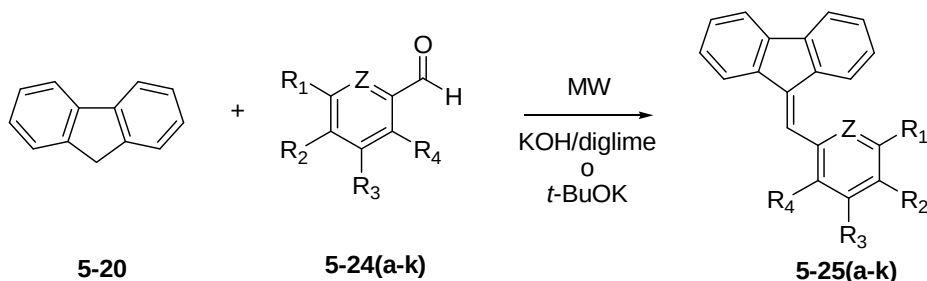
Dado el buen resultado obtenido en la reacción de *p*-anisaldehído con *t*-BuOK en ausencia de disolvente y utilizando únicamente un pequeño exceso de aldehído se

emplearon estas mismas condiciones para la reacción con benzaldehído. De esta manera se obtuvo un rendimiento del 92% (tabla 5.2, entrada 11)

TABLA 5.4							
Reacción	Relación Fluoreno/aldehído/base	Base	Disolvente	Tiempo (min)	Potencia (w)	Control de Temperatura	Rdto %
1	1/1,2/1,2	KOH	Diglime/agua	5	800	No	92
2	1/1,2/0,5		-----	1:10	800	180°C	68
3	1/1,2/0,5		-----	3	800	180°C	99

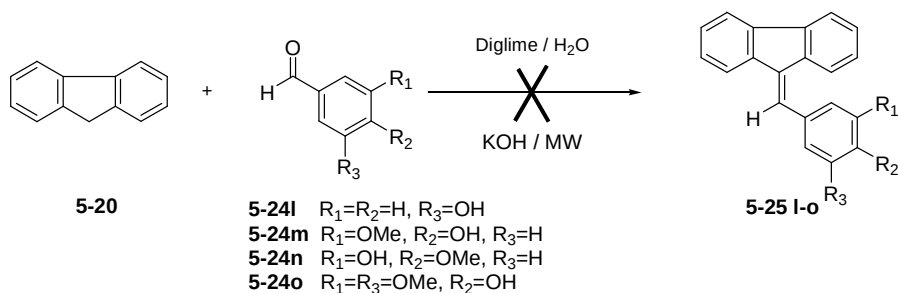
De los resultados obtenidos, es de destacar que los rendimientos son semejantes cuando se emplea KOH como base en diglime, que cuando se realiza en ausencia de disolvente pero utilizando *t*-BuOK como base. Por supuesto éste último procedimiento es más respetuoso con el medio ambiente al evitar el uso de disolvente y menor cantidad de base. Pero dado que ambos métodos conducen a muy buenos rendimientos se estudió la reacción de condensación de fluoreno con otros aldehídos por ambos métodos (esquema 5.14).

Así se amplió el estudio a benzaldehídos sustituidos con más de un grupo metoxilo (**5-24c-f**), obteniéndose los correspondientes dibenzofulvenos (**5-25c-f**), en muy buenos rendimientos, tanto utilizando diglime y KOH como con *t*-BuOK en ausencia de disolvente (tabla 5.5, entradas 3-6). El grupo metiléndioxi también demostró ser compatible con ambas condiciones de reacción (tabla 5.5, entrada 7).



Esquema 5.14

Por el contrario la presencia de grupos hidroxilo no condujo a los productos de condensación (esquema 5.15) en las condiciones descritas, e incluso en otras ensayadas en las que se utilizaron bases diferentes como el triton B y KF/Al₂O₃.



Esquema 5.15

Sin embargo, si el grupo hidroxilo se protege como bencilo, la reacción transcurre en buen rendimiento (tabla 5.5, entrada 8). Asimismo la presencia de grupos que retiran carga tales como el nitrilo o el cloro conduce a los productos esperados en buenos rendimientos (tabla 5.5, entradas 9-10).

Es de señalar que el 9-(4-cianobencilidén)fluoreno (5-25i) es un precursor para llevar a cabo la síntesis de renitolina (5-19) en muy buen rendimiento.³⁸ Asimismo, los derivados del 4-clorobenzaldehído son de gran interés, debido a que el producto de reacción presenta una gran similitud con el benflumetol (5-18), un

fármaco con actividad antimalárica, cuya síntesis podría ser abordada mediante esta metodología.

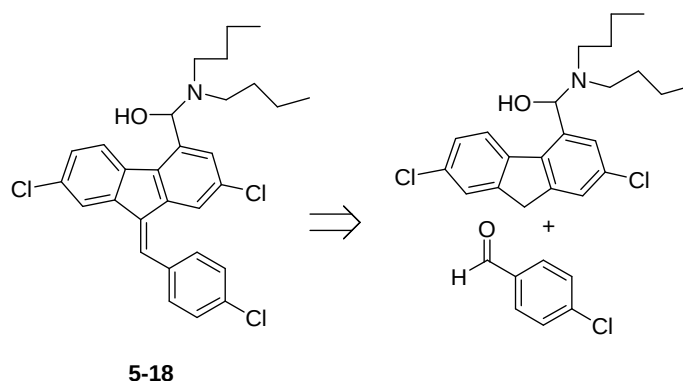
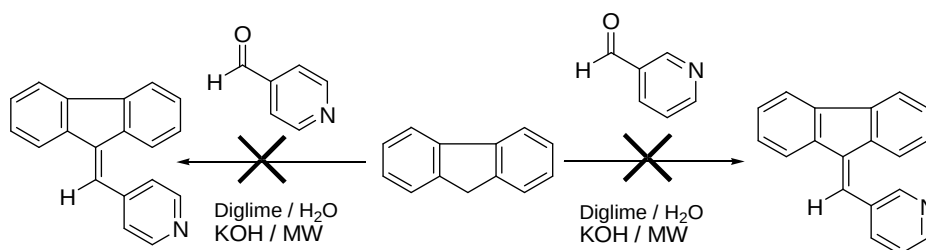


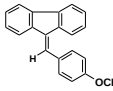
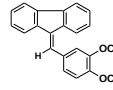
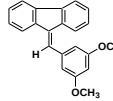
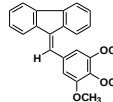
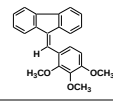
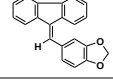
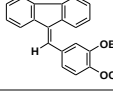
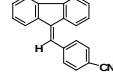
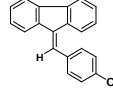
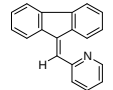
Figura 5.5

Finalmente se estudió la influencia de un heteroátomo en el anillo aromático del aldehído ya que como se comentó en la introducción existen compuestos de interés farmacológico que contienen un anillo de piridina en su estructura. Así, se encontró que para el 2-piridincarboxaldehído la reacción transcurre en buen rendimiento aunque ligeramente inferior a los anteriormente descritos (tabla 5.5, entrada 11). Sin embargo, los isómeros 3- y 4-piridincarboxaldehídos no reaccionaron en las condiciones de reacción ensayadas (esquema 5.16).



Esquema 5.16

En resumen, se ha establecido la síntesis de dibenzofulvenos a partir de fluoreno y benzaldehídos con diferentes patrones de sustitución mediante potenciación por microondas. El estudio de diversas condiciones de reacción ha llevado a establecer que los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza un disolvente de alto punto de ebullición como es el diglimes y KOH como base, o en ausencia de disolvente con *t*-BuOK. Las condiciones desarrolladas para la condensación son compatibles con la presencia en el anillo del aldehído de grupos metoxilo, halógenos y nitrilos pero no con la presencia de grupos hidroxilo, problema que se solventa empleando el grupo bencilo como protector. El procedimiento desarrollado se puede aplicar a la preparación de fotoconductores utilizados en electrofotografía y en fármacos.

TABLA 5.5							
Entrada	Producto de reacción (5-25)	diglime/H ₂ O/KOH			Sin disolvente <i>t</i> -BuOK		
		t/min	T/°C	Rend (%)	t/min	T/°C	Rend (%)
1	 5-25a	5		79	4	137	92
2	 5-25b	5	-	92	3	180°	99
3	 5-25c	5	-	85	4	150°	100
4	 5-25d	5	-	100	2	180°	87
5	 5-25e	5	-	89	6	174°	99
6	 5-25f	5	-	87	4	180°	97
7	 5-25g	5	-	76	4	140°	96
8	 5-25h	5	-	98	3	180°	95
9	 5-25i	5	-	81	4	180°	86
10	 5-25j	5	-	80	4:30	128°	86
11	 5-25k	5	-	69	3	150°	78
Las reacciones han sido realizadas en un horno multimodo ETHOS D a 800W de potencia, con control de la temperatura máxima (180°C) para las reacciones en ausencia de disolvente							

5.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 5.1. Jones, G. *Organic Reactions* Wiley, New York, **1976**, Vol 15, 204.
- 5.2. Jexier-Boullet, F.; Foucaud, A. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4297.
- 5.3. Cabello, J. A.; Campelo, J. M.; García, A.; Luna, D.; Marina, J. M. *J. Org. Chem* **1984**, 49 (46), 5195.
- 5.4. Villemin, D.; Martin, B. *J. Chem. Res.,(S)*, **1994**, 146.
- 5.5. Shi, X.-S.; Wang, C.-S.; Yao, L.-L. *J. Chem. Res.,(S)* **2002**, 344-345.
- 5.6. Yamamoto, Y. *Agr. Biol. Chem.* **1961**, 25, 400-404.
- 5.7. Sonnenbichler, J.; Dietrich, J.; Peipp, M. *Biol Chem. Hopper-Seleyler* **1994**, 375, 71-79.
- 5.8. Dimmock, J. R.; Wong, M. L. C.; Cau, J. *Pharm, Sci.*, **1976**, 11, 35-53.
- 5.9. Barbier, M. *Heterocycles*, **1987**, 26, 421-425.
- 5.10. Barbier, M. *Synth. Commun* **1989**, 19, 1661-1667.
- 5.11. Lóráud, T.; Forgó, P.; Földesi, A.; Ôsz, E.; Prokai, L. *J.Org. Chem* **2002**, 2996-3003.
- 5.12. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.
- 5.13. Loupy, A. *Top. Curr. Chem.* **2000**, 206, 153.
- 5.14. Li, C.-J., Chan, T.-H. *Organic Reactions in Aqueous Media*, and John Wiley & Sons: New York, **1997**.
- 5.15. Grieco, P. A., *Organic Synthesis in Water*, Ed., and Blackie Academic and Professional: London, **1998**.
- 5.16. Lubineau, A.; Augé, J. *Top. Curr. Chem.* **1999**, 206, 1.

- 5.17. Anastas, P. T. and Warner, J. C. *Green Chemistry Theory and Practice* Oxford University Press Oxford **1998**.
- 5.18. "The Merck Index", Windholz M. editor 10 ed. Merck Rahway **1983**.
- 5.19. Baeyer A., *Ann.* **1864** 130 129.
- 5.20. Villemin, D.; Labiad, B. *Synthetic Comm*, **1990**, 20(21), 3333-3337.
- 5.21. Villemin, D.; Martin, B.; Khalid, M. *Synthetic Comm* **1998**, 28 (17), 3195-3200.
- 5.22. Villemin, D.; Labiad, B. *Synthetic Comm* **1990**, 20, 3207.
- 5.23. Villemin, D.; Labiad, B. *Synthetic Comm*, **1990**, 20, 3213.
- 5.24. Varma, R. S.; Varma, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5937.
- 5.25. Villemin, D.; Ricard, M. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 283.
- 5.26. Villemin, D.; Martin, B. *Synth. Commun.* **1995**, 25(20), 3135-3140.
- 5.27. Pargellis, C.; Toug, L.; Churchill, L.; Cirillo, P. F.; Gilmore, T.; Graham, A. G.; Grob, P. M.; Hickey, E. R.; Moss, N.; Pav, S.; Regan, J. *Nature Struct. Biol.* **2002**, 9, 268-272.
- 5.28. Dumas, J.; HaToum-Mokdad, H.; Sibley, R.; Riedl, B.; Scott, W. J.; Monahan, M. K.; Lowiger, T. B.; Brenan, C.; Natero, R.; Turner, T.; Johnson, J. S.; Schoenleber, R.; Bhargava, A.; Wilhelm, S. M.; Housle, T. J.; Ranges, G. E.; Shrikhande, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2051-2054.
- 5.29. Menozzi, G.; Mostli, L.; Shenone, P.; Donnoli, D.; Schiarity, F.; Marmo, E. *Fármaco* **1990**, 45, 167-186.
- 5.30. Humphries, P. S.; Finefield, J. M. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 2443-2446.
- 5.31. Buu-Hoi, N. P.; Delbarre, F.; Jacquignon, P.; Brouilhet, H.; Rose, A.; Sabathier, J. F.; Sinh, M. P. *Rec.Trav. Chim. Pays-Bas* **1963**, 82, 9-10, 9-10.

- 5.32. Ludwig, K. A.; Ruchman, I.; Murray, F. J. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **1959**, *100*, 495-7 .
- 5.33. Ueda, T., Toyoshima, S., Takahashi, Y., Tsuji, T., and Koibuchi, H. Patente JP 42003773.
- 5.34. Zhou, J.-F.; Tu S.-J.; Feng, J.-C. *J. Chem. Research (S)* **2001**, 414-415.
- 5.35. Hand, C. W.; Blewitt, H. L.; *Acid-Base Chemistry*; Macmillan; New York **1986**.
- 5.36. Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Martínez, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2215-2217.
- 5.37. Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Martínez, M. M. *Synlett* **2001**, 875-877.
- 5.38. Allen, R. E.; Schumann, E. L.; Day, Wm. C.; Van Campen, M. G. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80* , 591-8.

Capítulo VI:
Síntesis de Azoles

6.1. INTRODUCCIÓN

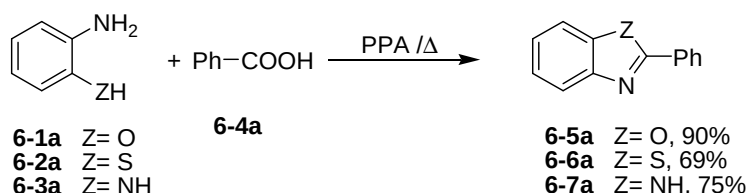
Los heterociclos bencimidazoles, benzoxazoles y benzotiazoles, son un grupo de compuestos ampliamente estudiado debido a que estos núcleos se encuentran en gran variedad de compuestos naturales y además son de gran importancia en el campo de la medicina.¹⁻⁵ Un ejemplo es el del benzoxazol que se encuentra formando parte de gran cantidad de compuestos con actividad biológica como agentes anticancerígenos,^{6;7} antibacterianos gram-positivos,^{8;9} antimicrobianos,^{10;11} antiinflamatorios,¹²⁻¹⁶ anti-convulsivos,¹⁷ agentes blanqueadores,¹⁸ fibras resistentes al calor,¹⁹ etc. Dada la gran variedad de compuestos en los que aparecen y el amplio abanico de funciones que desarrollan, es fácilmente explicable que los azoles, sus derivados y sus rutas sintéticas, sean objeto de gran cantidad de estudios en la industria química y farmacológica.

6.1.1. Procedimientos sintéticos para la preparación de benzoxazoles, benzotiazoles y bencimidazoles

Hay un elevado número de rutas sintéticas para llevar a cabo la síntesis de benzoxazoles, benzotiazoles y bencimidazoles.²⁰ Las más comúnmente empleadas para la síntesis de estos heterociclos son aquellas que involucran a un ácido carboxílico o sus derivados con el correspondiente 2-aminofenol, 2-aminotiofenol ó 1,2-fenilendiamina, en presencia de un ácido fuerte y elevadas temperaturas, para la obtención de benzoxazoles, benzotiazoles y bencimidazoles, respectivamente.^{21;22}

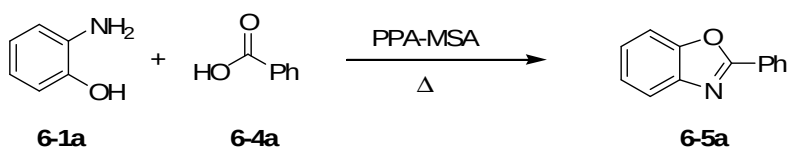
De hecho las primeras síntesis de bencimidazoles se realizaron por fusión térmica, calentando a temperaturas elevadas en disolventes, en presencia de ácidos concentrados como el clorhídrico o el sulfúrico, o bajo presión en presencia de ácido clorhídrico diluido. Sin embargo, los rendimientos alcanzados por estos métodos eran muy bajos. Ante esta situación Hein²³ y col. desarrollaron un nuevo método, en el que

a partir de la mezcla de la 1,2-fenilendiamina con el ácido carboxílico en presencia de ácido polifosfórico bajo agitación, después de 4h a 250°C, obtuvieron los correspondientes azoles en buenos rendimientos (esquema 6.1).



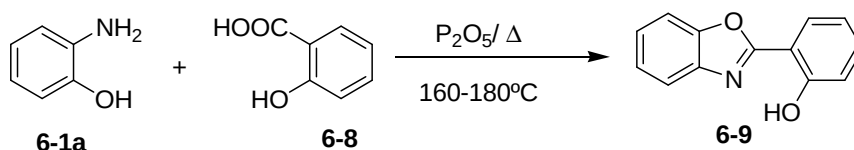
Esquema 6.1

Un método similar es el desarrollado por So y Heeschen en el que para la síntesis de benzoxazoles emplean una mezcla de ácido polifosfórico y ácido metanosulfónico.²⁴ (esquema 6.2).



Esquema 6.2

Otra forma de activar la reacción es utilizar P_2O_5 a temperaturas elevadas (esquema 6.3).²⁵

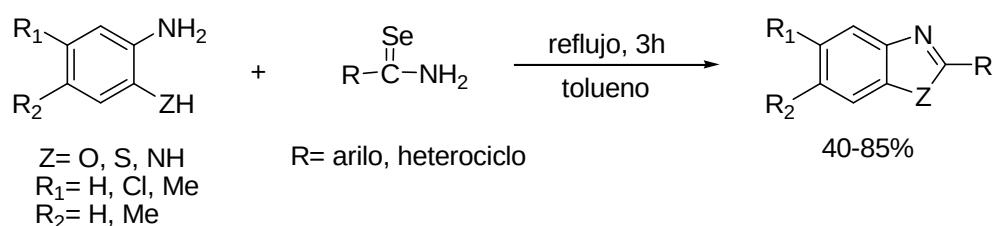


Esquema 6.3

Una alternativa es el empleo de una ruta sintética en dos pasos, para ello en primer lugar se trata la 1,2-fenilendiamina, el 2-aminofenol o el 2-aminotiofenol, con un equivalente de cloruro de ácido, obteniéndose como resultado el producto mono-acilado, que en la segunda etapa se somete a una ciclodeshidratación. Ésta se puede llevar a cabo bien calentando en ácidos acuosos,²⁶ o bien por pirolisis a 200-350°C.^{27;28} Este procedimiento además de que utiliza condiciones de reacción muy

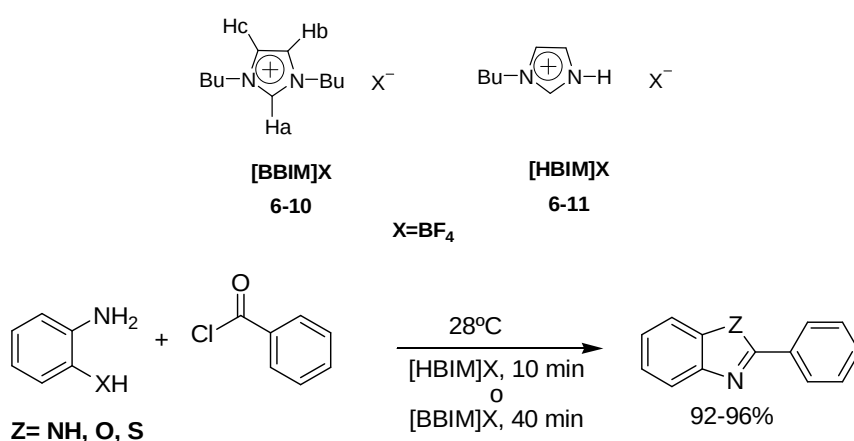
drásticas produce reacciones colaterales tales como acilaciones de Friedel-Craft²⁹ y reordenamientos de Fries.³⁰

Otros métodos utilizan selenoamidas como sustitutivos de los ácidos carboxílicos (esquema 6.4).³¹



Esquema 6.4

Muchos de estos métodos presentan la desventaja de los largos tiempos de reacción y el empleo de ácidos corrosivos. Como alternativa para evitar estas limitaciones Srinivasan y col.³² desarrollaron un nuevo método en el que empleando líquidos iónicos (6-8, 6-9) se consigue catalizar la reacción y obtener muy buenos rendimientos, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente con agitación.



Esquema 6.5

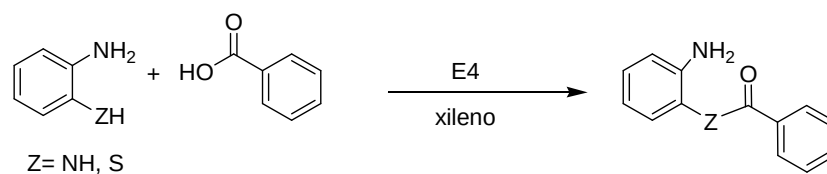
Hell y col.³³ estudiaron la capacidad de la zeolita Ersob-4 (E4), en la ciclación de derivados del ácido benzoico con aminoalcoholes. Así, calentando la

mezcla de reacción en xileno a 130°C durante 5h se obtuvieron los correspondientes benzoxazoles en buen rendimiento (esquema 6.6).



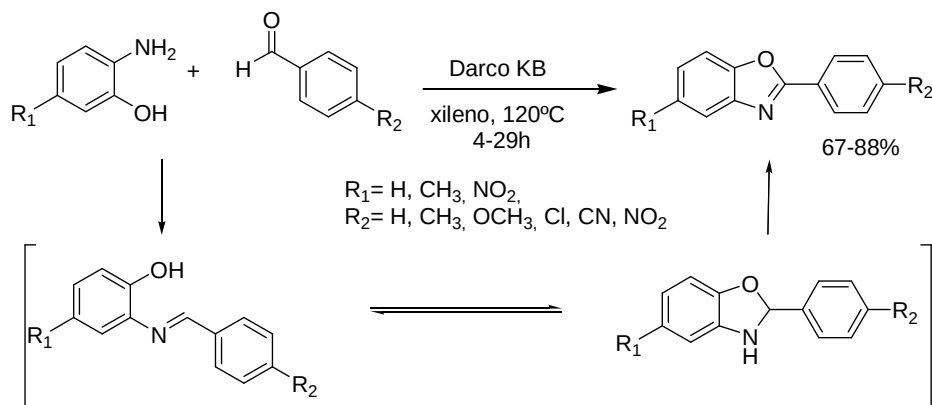
Esquema 6.6

Sin embargo, cuando se utiliza este mismo procedimiento con la 1,2-fenilendiamina o el 2-aminotiofenol tan sólo se produce la formación de las correspondientes monoamidas (esquema 6.7).



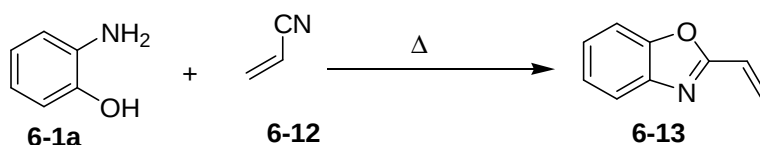
Esquema 6.7

Hayashi y col.³⁴ desarrollaron un método de síntesis de 2-aril-benzoxazoles partiendo de 2-aminofenoles y aldehídos en presencia de carbón activado (Darco KB, Aldrich), bajo atmósfera de oxígeno. Las reacciones se llevan a cabo en *m*-xileno a 120°C durante 3 horas, obteniéndose en buenos rendimientos los correspondientes 2-arilbenzoxazoles (Esquema 6.8).



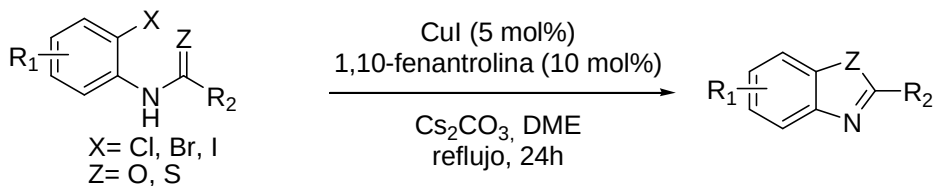
Esquema 6.8

Shodo y Oda³⁵ realizaron la síntesis de benzoxazoles por calentamiento de o-aminofenol con nitrilos (esquema 6.9)



Esquema 6.9

Por otra parte, Evindar ha desarrollado un método para la formación benzoxazoles y benzotiazoles vía ciclación catalizada con cobre sustituyendo los reactivos de partida más habituales, 2-amino o 2-aminotio fenoles, por o-haloanilidas³⁶ (esquema 6.10).

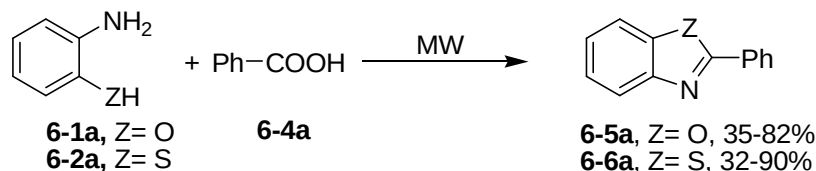


Esquema 6.10

6.1.2. Síntesis de azoles potenciada con microondas

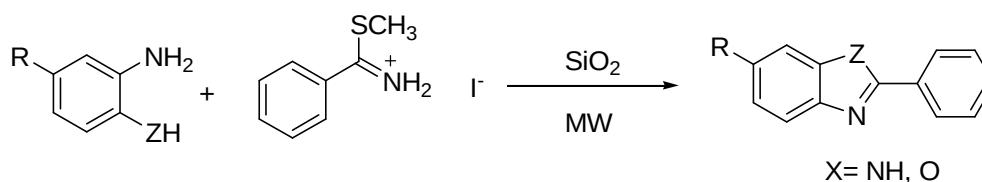
Como ya se ha comentado el método más clásico de preparación de benzoxazoles es por síntesis directa a partir del ácido carboxílico y el correspondiente 2-aminofenol. La reacción requiere altas temperaturas (160-220°C) y largos tiempos de reacción (12-18 horas), dando como resultado normalmente bajos rendimientos.³⁷ En otros casos se parte de nitrilos lo que requiere el empleo de un ácido de Lewis y altas temperaturas con eliminación de amoníaco.³⁸ Otros métodos emplean agentes complejantes³⁹⁻⁴¹ o condiciones de pH muy ácidas.⁴² El principal inconveniente de estos métodos son los prolongados tiempos de reacción.

Como solución a estos problemas, varios autores optaron por el empleo de las microondas.⁴³⁻⁴⁵ Así, Chakraborti^{46;47} y Loupy⁴⁸ prepararon benzoxazoles y benzotiazoles por calentamiento directo de ácidos carboxílicos y *o*-aminofenoles u *o*-aminotiofenoles, respectivamente (esquema 6.11).



Esquema 6.11^{46;47}

Otras aproximaciones a la síntesis de estos heterociclos emplean derivados de los ácidos carboxílicos u otras funcionalidades con o sin una amplia variedad de reactivos auxiliares. Por ejemplo, el método desarrollado por Toosi,⁴⁹ a partir del *o*-aminofenol u *o*-fenilendiamina en presencia de hidroyoduro de *S*-metilisotioamida en gel de sílice muestra el efecto favorable de las microondas^{46;47} (esquema 6.12, tabla 6.1).

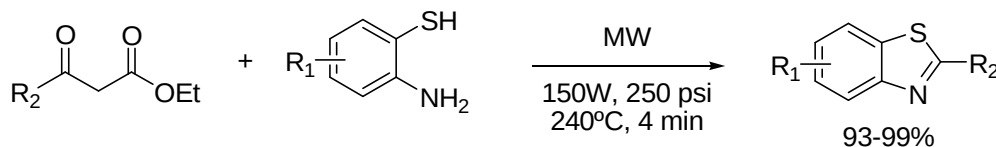


Esquema 6.12

TABLA 6.1					
Z	R	MW/SiO ₂ /850W		Reflujo (etanol)	
		Tiempo/min	Rto%	Tiempo /min	Rto%
NH	H	5	88	60	77
O	H	2	92	60	79

Otros métodos recurren a la irradiación de ácidos carboxílicos en presencia de agentes activantes tales como PPA⁵⁰ o PS-PPh₃.⁵¹ Los cloruros de ácido también han sido utilizados con este propósito, y Player preparó una biblioteca de 48 benzoxazoles irradiando con microondas una disolución del cloruro de ácido y el o-aminofenol en dioxano o xileno dentro de una ampolla sellada a 210-250°C durante 15 min. Los rendimientos oscilan del 46-96%.⁵²

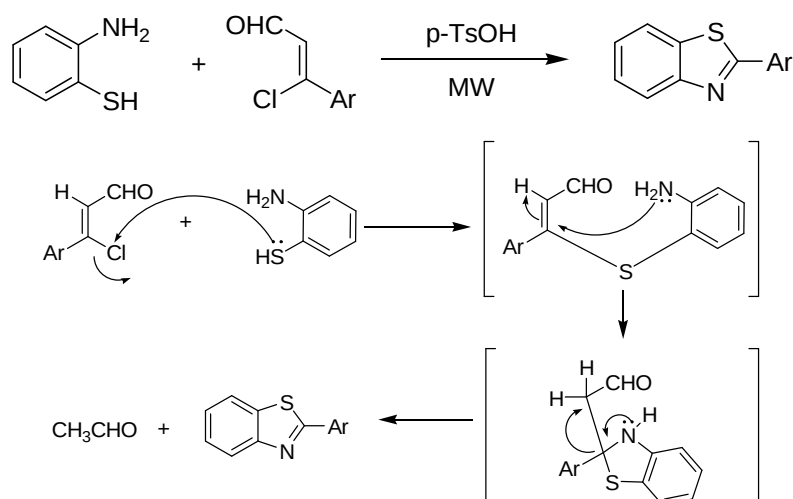
El método desarrollado por Biehl se realiza a partir de β-cetoésteres (esquema 6.13),⁵³ y se basa en la adición nucleófila del grupo tiol al grupo cetona del β-cetoéster seguido de eliminación de acetato de etilo del aducto resultante, que luego sufre una adición intramolecular del grupo amino al grupo carbonilo y posterior eliminación de agua.



Esquema 6.13

Los oxazoles también pueden ser sintetizados a partir de aldehídos y microondas. En 1991 G. Alverne y col.⁵⁴ descubrieron que cuando el o-aminotiofenol era tratado con 2-cloro-1-formil-2-trifluorometil-1-feniletano, se

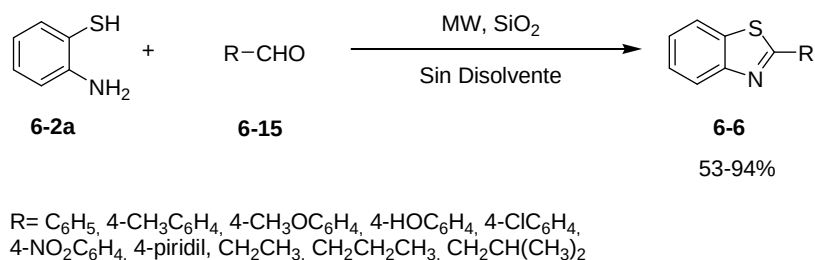
formaba el 2-trifluorometilbenzotiazol junto con benzotiazepina que a temperatura ambiente perdía el azufre dando quinolina. Aunque si el grupo trifluorometilo era reemplazado por un grupo metilo se formaba únicamente la benzotiazepina. Tomando como referencia este trabajo Gupta y col.,⁵⁵ desarrollaron la síntesis de 2-arilbenzotiazoles, a partir de la mezcla de *o*-aminotiofenol con β -clorocinamaldehído en ausencia de un grupo que retire carga como el trifluorometilo, y empleando *p*-TsOH, bajo irradiación con microondas sin disolvente (esquema 6.14). Los rendimientos alcanzados con microondas son superiores a los obtenidos mediante calentamiento convencional (baño de aceite). Para alcanzar rendimientos similares es necesario aumentar drásticamente los tiempos de reacción (ver tabla 6.2).



Esquema 6.14

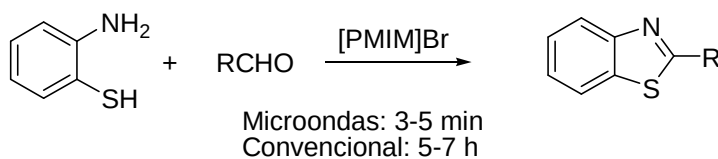
TABLA 6.2				
Ar	MW/ 300W		Δ /baño de aceite	
	Tiempo/min	Rto%	Tiempo /min	Rto%
4-OMeC ₆ H ₄	2.5	52	2.5	22
			60	45
C ₆ H ₅	2	65	2	33
			65	53
4-ClC ₆ H ₄	2	74	2	30
			65	55
4-NO ₂ C ₆ H ₄	1.5	85	1.5	38
			75	68

Loupy también utiliza aldehídos en presencia de $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$, o sus derivados oxima en presencia de $\text{Ca}(\text{OCl}_2)/\text{Al}_2\text{O}_3$ para la síntesis de azoles en buenos rendimientos.⁴⁸ Mitsuo Kodomari y col.⁵⁶ realizaron pruebas de irradiación con microondas de aldehídos alifáticos y aromáticos con o-aminotiofenol en presencia de gel de sílice y en ausencia de disolvente. Encontraron que en el caso de los aldehídos aromáticos eran necesarios 5 minutos a 600W para completar la reacción, obteniendo rendimientos elevados (93% para el 2-arilbenzotiazol **6-16**). Sin embargo para los aldehídos alifáticos eran necesarios dos intervalos de 5 minutos, cada uno a 600W, con un intermedio entre ambos de 2 minutos para homogeneizar la reacción (esquema 6.15).



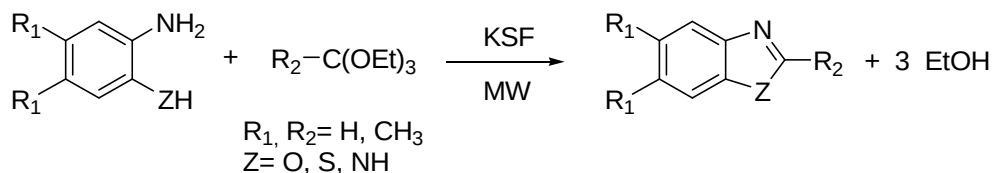
Esquema 6.15

Con este mismo fin han sido utilizados por Ranu y col. los líquidos iónicos (esquema 6.16).⁵⁷



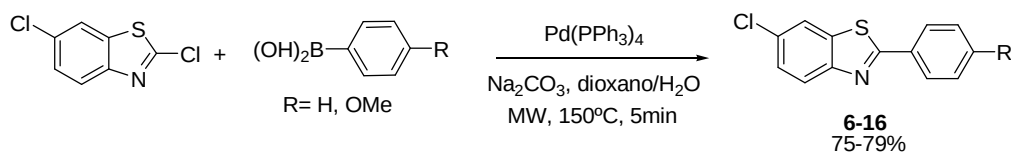
Esquema 6.16

Otros métodos en ausencia de disolvente son la condensación de o-aminofenoles con ortoésteres en presencia de la arcilla KSF (esquema 6.17)⁵⁸



Esquema 6.17

Una aproximación totalmente diferente se basa en el acoplamiento de Suzuki, en el que se sintetizan 2-arilbenzotiazoles a partir de 2-bromobenzotiazoles mediante calentamiento convencional.⁵⁹ Tomando esta síntesis como antecedente Heo y col.⁶⁰ propusieron la posibilidad de cambiar el calentamiento convencional por el empleo de microondas. Las estructuras ensayadas aparecen en el esquema 6.18, los productos se obtienen en altos rendimientos y elevada regioselectividad.



Esquema 6.18

6.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Loupy⁴⁸ y Chakraborti^{46;47} publicaron un procedimiento muy sencillo para la preparación de benzoxazoles y benzotiazoles por condensación directa del *o*-aminofenol u *o*-aminotiofenol con ácidos benzoicos bajo irradiación con microondas, en un amplio rango de rendimientos (35-97%). Cuando nosotros tratamos de reproducir esas condiciones, no obtuvimos los resultados esperados. Por ello, consideramos de gran interés el desarrollo de un nuevo método basado en MAOS.

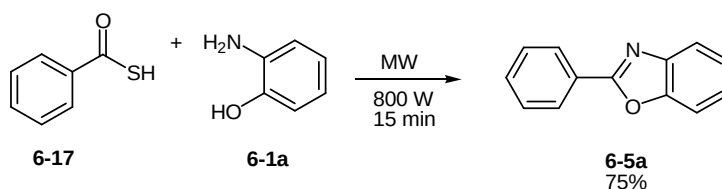
6.2.1 Síntesis de azoles a partir de tioácidos en ausencia de disolvente

Síntesis de benzoxazoles

De lo expuesto hasta ahora, se observa que muchos de los métodos desarrollados para la síntesis de los benzoxazoles y benzotiazoles, emplean grupos carboxilo activados o catalizadores (ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, P₂O₅, etc.), para que la reacción ocurra con éxito.

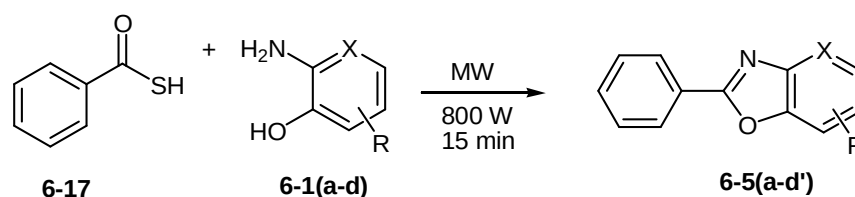
Generalmente para activar el grupo carboxilo se emplean cloruros de acilo o anhídridos pero es menos habitual el empleo de tioácidos. En vista de que no existían precedentes bibliográficos del empleo de los mismos en la síntesis de benzoxazoles se planteó estudiar su utilización y potenciación con microondas.⁶¹

Así, cuando se calentó una mezcla de ácido tiobenzoico y 2-aminofenol (1:1) en un horno multimodo a 800W durante 15 min., se obtuvo el correspondiente 2-fenilbenzoxazol en un 75% de rendimiento de compuesto puro.



Esquema 6.19

La reacción se aplicó, en las mismas condiciones, a otros derivados del *o*-aminofenol variando la naturaleza y la posición del sustituyente (Cl, Me, NO₂), e incluso se substituyó el anillo aromático por un heterociclo. En todos los casos la formación del benzoxazol tuvo lugar con éxito (tabla 6.3, entradas 1-4).



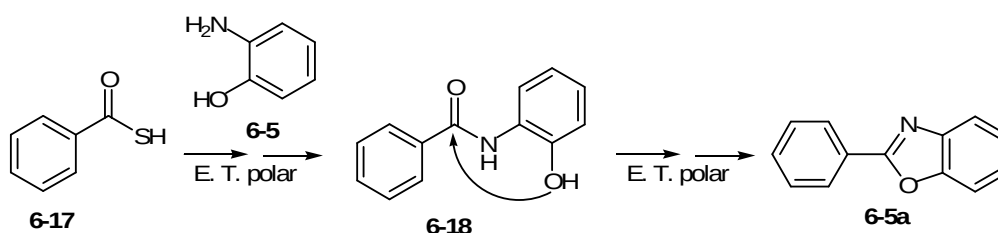
Esquema 6.20

TABLA 6.3					
<i>o</i> -aminofenol (6-1)			Benzoxazol (6-5)		Rdt (%)
1		6-1a		6-5a	75
2		6-1b		6-5b'	88
3		6-1c		6-5c'	75
4		6-1d		6-5d'	65

Con el fin de comprobar la existencia de un efecto específico de microondas se hicieron dos ensayos en los que se utilizaron exactamente las mismas condiciones de tiempo y temperatura de reacción, encontrándose que mediante calentamiento convencional el rendimiento era inferior al 20%. (tabla 6.4)

TABLA 6.4			
Reactivos	Producto	Rendimiento (%)	
		MW	Convencional
6-17 + 6-1a	6-5a	75	<20
6-17 + 6-1c	6-5c'	75	<15

Resultado que viene a corroborar que cuando se generan estados de transición polares la reacción se puede ver favorecida por las microondas (esquema 6.21).

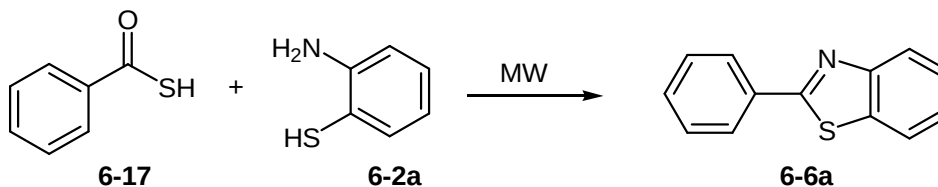


Esquema 6.21

La misma reacción se ensayó en un reactor de microondas monomodo, irradiando una mezcla de ácido tiobenzoico y 2-aminofenol (1:1) durante 1 minuto (300W, 190°C), conduciendo al 2-fenilbenzoxazol en rendimiento prácticamente cuantitativo.

Síntesis de benzotiazoles

De forma similar a la síntesis de 2-fenilbenzoxazol se puede sintetizar el 2-fenilbenzotiazol de forma cuantitativa a partir del ácido tiobenzoico y 2-aminotiofenol. La reacción se hace en un horno microondas multimodo a una potencia de 800 W durante 5 min (esquema 6.22).



Esquema 6.22

Estos resultados muestran que la utilización de ácidos tiobenzoicos es una buena opción para preparar 2-arilbenzoxazoles y 2-arilbenzotiazoles.

6.2.2. Síntesis de azoles a partir de ácidos carboxílicos y P_4S_{10} en ausencia de disolvente

El procedimiento desarrollado es una muy buena alternativa para preparar 2-arilbenzoxazoles. Sin embargo, presenta el inconveniente de que el número de tioácidos comercialmente asequibles es muy reducido, ello conlleva la preparación previa de los mismos a partir de los ácidos carboxílicos,⁶² y aunque existen varios procedimientos suelen resultar tediosos.

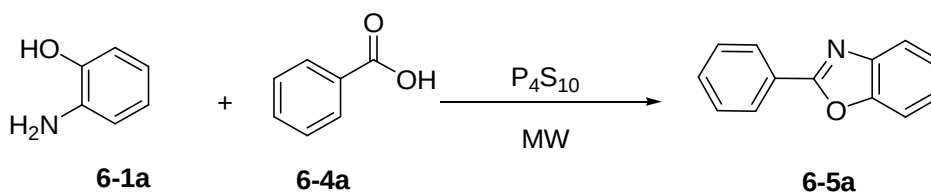
Un método en el que se utilicen los ácidos benzoicos como compuestos de partida resultaría más adecuado. Por ello, se pensó en añadir P_4S_{10} en el medio de reacción, con el fin de que se produzca in situ el tioácido o que actúe de agente activador de forma similar a como lo hace el P_2O_5 .²⁵

Síntesis de benzoxazoles

Como reacción modelo para establecer las condiciones de reacción se estudió la condensación del ácido benzoico con *o*-aminofenol. Las variables a estudiar fueron la proporción de reactivos y catalizador, temperatura, tiempos de reacción y potencia de irradiación.

Los primeros ensayos se realizaron en un microondas Milestone modelo ETHOS D. Se variaron las relaciones de ácido benzoico/*o*-aminofenol/ P_4S_{10} : (1/1/1),

(1/1/0.4) y (1/1/0.2), encontrando que los mejores rendimientos se obtenían con la relación (1/1/0.2), dado que con las otras relaciones las muestras se calcinaban. La potencia de reacción fue 800W y después de irradiar durante 7.2 minutos, se obtuvo un rendimiento de producto final del 66%. Si se prolonga el tiempo de irradiación a 14 minutos, el rendimiento se incrementa al 70%.



Esquema 6.23

La misma reacción se ensayó en un horno microondas monomodo. Se mantuvieron las cantidades de reactivos empleadas en las pruebas anteriores, y se utilizó una potencia de irradiación de 150W, durante 5 minutos (temperatura máxima 195°C), el rendimiento obtenido fue del 77%. Por tanto el empleo de un microondas monomodo mejoró ligeramente el rendimiento.

Con el fin de comprobar la generalidad de la reacción, se ensayaron ácidos benzoicos con distintos patrones de sustitución (metoxilos, metilo y Cl) pero los rendimientos nunca superaron los anteriormente descritos e incluso algunas de las reacciones resultaron poco reproducibles.

Síntesis de benzotiazoles

La síntesis de benzotiazoles se abordó de manera análoga. En un horno microondas Milestone modelo ETHOS D se irradió la mezcla de ácido benzoico/*o*-aminotiofenol/ P_4S_{10} , empleando la misma relación molar ensayada para los benzoxazoles (1/1/0.2), y una potencia de 800W, durante 2 minutos (temperatura alcanzada 148°C). En estas condiciones el rendimiento fue del 82%.

Al igual que en la síntesis de benzoxazoles se realizaron ensayos en un microondas monomodo. Así, cuando se utilizó una potencia de irradiación de 150 W, durante 2 minutos (temperatura alcanzada 166°C), el rendimiento fue algo inferior (70%). Cuando se elevó la potencia a 300W, y se utilizó una rampa de calentamiento con un máximo de tiempo de 5 minutos y 1 minuto de irradiación a 190°C, el rendimiento fue prácticamente el mismo que en el horno multimodo (81%).

Al igual que en el caso de los benzoxazoles, se realizaron diferentes ensayos con ácidos benzoicos con distintos patrones de sustitución (metoxilos, metilo y Cl), pero los rendimientos nunca superaron los anteriormente descritos, siendo muy fluctuantes en función de la sustitución e incluso algunas de las reacciones resultaron poco reproducibles.

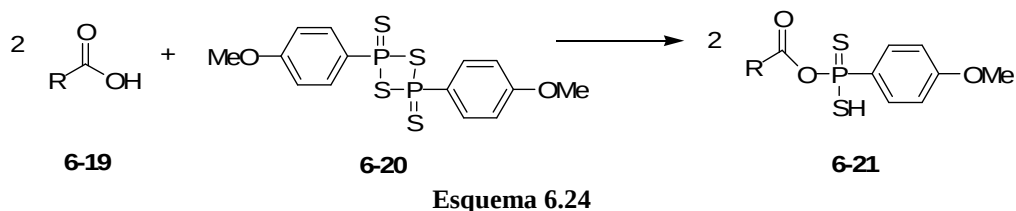
6.2.3. Síntesis de azoles a partir de ácidos carboxílicos y reactivo de Lawesson en ausencia de disolvente

El reactivo de Lawesson es bien conocido por actuar como agente tionante frente a ésteres, amidas, cetonas y aldehídos, así como para la transformación de alcoholes en tioles.⁶³

Recientemente el reactivo de Lawesson (LR) ha sido aplicado en MAOS para la tionación de compuestos carbonílicos,⁶⁴ desoxigenación de alcoholes,⁶⁵ síntesis de isocianatos,⁶⁶ 1,3,2-diazafosforinas y 1,3,2-oxazafosforinas,⁵² 1,3,4-tiadiazoles⁶⁷ tiofenos y 1,3-tiazoles.⁶⁸

Tal y como ha sido propuesto, el reactivo de Lawesson sufre mediante calentamiento ruptura del enlace fósforo-azufre del anillo de 4 miembros para dar dos iluros de ditiofosfina muy reactivos. De hecho muchas de las reacciones del reactivo de Lawesson implican a estos intermedios.⁶³ Así, ha sido utilizado para activar ácidos carboxílicos en la formación de enlaces peptídicos,^{63;69} por formación de un anhídrido mixto entre el reactivo de Lawesson y el ácido carboxílico (esquema 6.24). Es más, el

reactivo de Lawesson puede generar *in situ* el tioácido, tal y como ha sido comunicado por Rothenberger y colaboradores.⁷⁰



Sin embargo, el reactivo de Lawesson nunca ha sido utilizado en la síntesis de benzoxazoles o benzotiazoles, y dada su capacidad para formar anhídridos mixtos podría ser un buen candidato para facilitar esta reacción. Si a esto se le une la capacidad de las microondas para promover reacciones se podría convertir en un buen método para sintetizar este tipo de heterociclos. Por ello y en vista de que el empleo de P_4S_{10} no llevaba a rendimientos muy elevados, se planteó como alternativa la utilización de este reactivo.

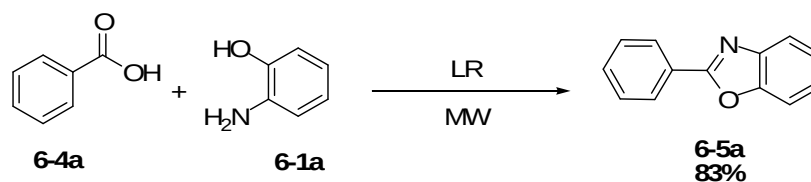
Síntesis de benzoxazoles

Como reacción modelo para establecer las condiciones de reacción se utilizó la síntesis de 2-fenilbenzoxazol a partir de ácido benzoico y *o*-aminofenol. Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor microondas monomodo y para su optimización se manejaron varias variables:

- ☞ La potencia de irradiación
- ☞ La temperatura de reacción (150-190°C)
- ☞ Los tiempos de reacción y
- ☞ la cantidad de LR (25, 35, 40 y 50 mol%)

Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando la reacción se hace irradiando durante 4 min a una potencia de 300W y una temperatura de 190°C, una mezcla equimolecular de ácido benzoico y *o*-aminofenol utilizando un 35 mol% de reactivo de Lawesson. En estas condiciones se obtuvo el 2-fenilbenzoxazol puro por RMN.

Una purificación adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice condujo a un 83% del producto deseado (esquema 6.25). Rendimiento muy elevado si se compara con el 35% obtenido por Chakraborti⁴⁷ cuando la reacción se hace con microondas pero en ausencia de reactivo de Lawesson.



Esquema 6.25

Es de señalar, que aunque se aumente la cantidad de reactivo de Lawesson no se consiguen mejores rendimientos, lo cual sugiere que algún subproducto procedente del reactivo de Lawesson puede actuar como agente activante, aunque este punto nunca había sido propuesto con anterioridad.

Con el fin de comprobar la compatibilidad de la reacción con la síntesis de otros benzoxazoles sustituidos en la posición 2, se escogieron diversos ácidos carboxílicos. Así, se ensayaron derivados del ácido benzoico con distintos sustituyentes (cloro, metilo y grupos metoxilo), en diferentes posiciones y con distinto grado de sustitución; ácidos aromáticos policíclicos condensados (figura 6.1); ácidos heterocíclicos aromáticos, ácidos carboxílicos α,β -insaturados, ácidos carboxílicos no conjugados y ácidos carboxílicos alifáticos (figura 6.2)

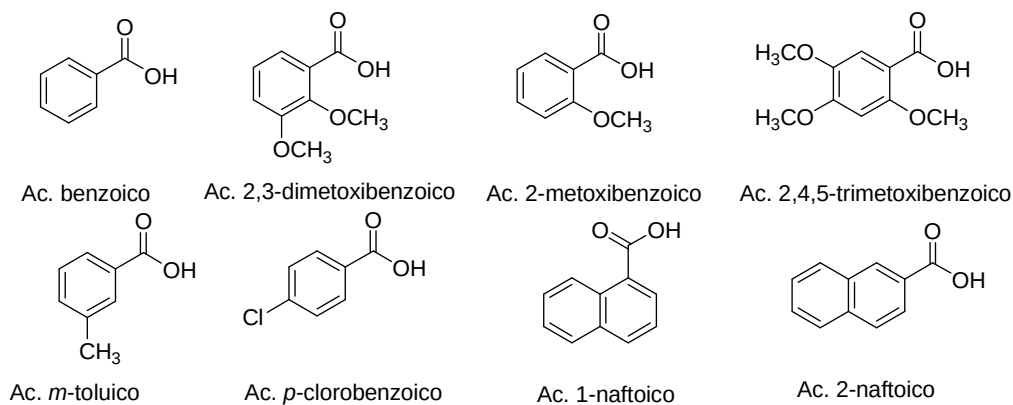


Figura 6.1

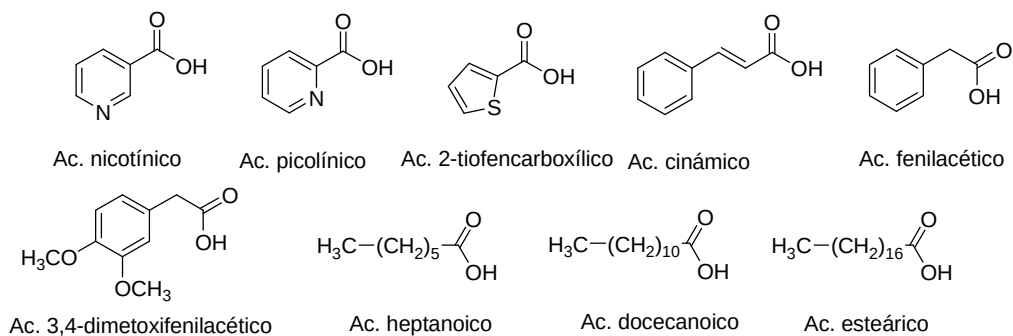
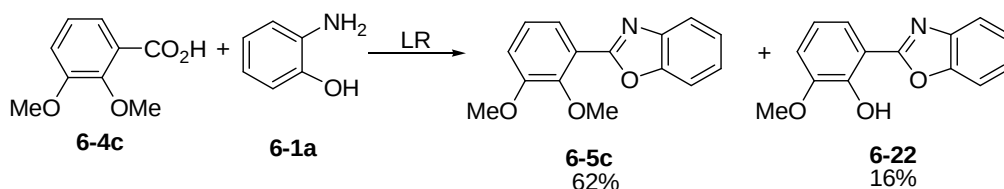
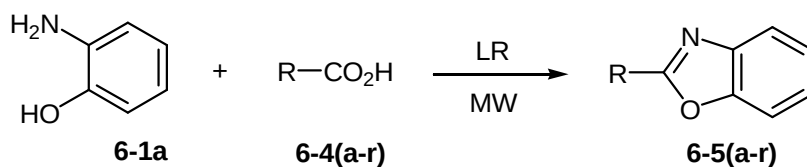


Figura 6.2

Para los derivados del ácido benzoico los rendimientos obtenidos fueron muy buenos (tabla 6.5, entradas 1-7). Únicamente señalar el bajo rendimiento obtenido en la reacción del ácido 2,3-dimetoxibenzoico para dar **6-5c** (62%), esto es debido a que se produce una desmetilación parcial en la posición *orto*, por el impedimento estéreo ejercido por los dos sustituyentes en *orto*. De hecho, se aisló un 16% del 2-(2-hidroxí-3-metoxifenil)benzoxazol (**6-22**).



Esquema 6.26



Esquema 6.27

TABLA 6.5					
Entrada	Ácido	R	Producto	t (min)	Rdto (%)
1	6-4a	Ph	6-5a	4	83
2	6-4b	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	6-5b	4	79
3	6-4c	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	6-5c	4	62 ^a
4	6-4d	2-MeOC ₆ H ₄	6-5d	4	78
5	6-4e	2,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	6-5e	4	74
6	6-4f	3-MeC ₆ H ₄	6-5f	4	90
7	6-4g	4-ClC ₆ H ₄	6-5g	4	75
8	6-4h	1-naftil	6-5h	4	87
9	6-4i	2-naftil	6-5i	4	86
10	6-4j	2-piridinil	6-5j	4	71
11	6-4k	3-piridinil	6-5k	4	57
12	6-4l	2-tienil	6-5l	4	80
13	6-4m	2-fenileténil	6-5m	4	59
14	6-4n	C ₆ H ₄ CH ₂	6-5n	2	90
15	6-4o	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	6-5o	2	80
16	6-4p	C ₆ H ₁₃	6-5p	2	90
17	6-4q	C ₁₁ H ₂₃	6-5q	2	88
18	6-4r	C ₁₇ H ₃₅	6-5r	2	84

^aDesmetilación parcial en la posición *orto* para dar un 16% de 2-(2-hidroxi-3-metoxifenil)benzoxazol.

Los ácidos aromáticos policíclicos condensados **6-4h** y **6-4i**, también fueron transformados con éxito en los correspondientes benzoxazoles (86-87%, tabla 6.5,

entradas 8-9). El ácido 9-antracenocarboxílico, de igual manera, se convirtió eficazmente en el correspondiente benzoxazol, prácticamente puro tal como se comprobó mediante RMN del crudo de reacción, pero el compuesto sublima muy fácilmente y resulta difícil su manipulación.

Los ácidos derivados de los heterociclos aromáticos, ácido nicotínico, ácido picolínico y ácido 2-tiofencarboxílico también condujeron a los correspondientes benzoxazoles (tabla 6.5, entradas 10-12). Así como el ácido carboxílico α,β -insaturado, ácido cinámico, aunque en este caso el rendimiento fue inferior (59%, tabla 6.5, entrada 13).

Los ácidos carboxílicos no conjugados, tales como el fenilacético y homoverátrico condujeron a los benzoxazoles **6-5m** y **6-5n** en muy buen rendimiento (tabla 6.5, entradas 14 y 15), así como los ácidos alifáticos heptanoico, dodecanoico y esteárico (tabla 6.5, entradas 16-18). En todos éstos la reacción necesitó un tiempo de reacción menor (2 min).

Condiciones de reacción

A modo de resumen se especifican a continuación las condiciones utilizadas para la preparación de los benzoxazoles sustituidos en la posición 2.

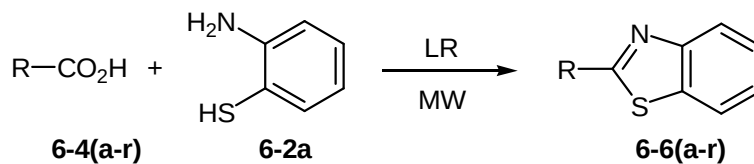
- ☞ Microondas monomodo.
- ☞ Mezclado de los reactivos.
- ☞ Empleo de una barra agitadora, como medio mecánico de homogenización de la reacción.
- ☞ Relación molar de los reactivos ácido carboxílico:o-aminofenol:LR (1:1:0.35).
- ☞ Potencia de irradiación 300 W.
- ☞ Temperatura de reacción 190 °C.
- ☞ Rampa de calentamiento máximo 5 minutos.
- ☞ Tiempo de irradiación 4 minutos a 190 °C, excepto en los ácidos carboxílicos no conjugados que el tiempo se reduce a 2 min.

- ☞ El crudo se elabora mediante lavado con diclorometano (30 mL) y NaOH al 10% (2x20mL), secado y concentrado del producto final.
- ☞ Purificación del benzoxazol por cromatografía en columna de gel de sílice, y finalmente caracterización del producto obtenido.

Síntesis de benzotiazoles

El procedimiento desarrollado se extendió a la síntesis de benzotiazoles. De nuevo se utilizó como reacción modelo la reacción de ácido benzoico con *o*-aminotiofenol, encontrando que igual que en los benzoxazoles la cantidad de reactivo de Lawesson que llevaba a los mejores rendimientos era una proporción equimolecular de ambos reactivos y un 35 mol% de reactivo de Lawesson. Las condiciones de reacción son las mismas (300 W, 190 °C), con la única excepción de que los tiempos se reducen a la cuarta parte.

Se ensayaron los mismos ácidos que para la obtención de los benzoxazoles (figuras 6.1 y 6.2), y los rendimientos obtenidos son siempre superiores al 80%, excepto para los derivados del ácido cinámico (59%, tabla 6.6, entrada 13) y del ácido 2,4,5-trimetoxibenzoico (70%, tabla 6.6, entrada 5). Resultados que mejoran sensiblemente los obtenidos por Chakraborti⁴⁷ mediante irradiación con microondas durante 20 min de los ácidos carboxílicos y el *o*-aminotiofenol, ya que según ese procedimiento el 2-fenilbenzotiazol (**6-6a**) se obtiene en un 12% de rendimiento. Con la utilización del reactivo de Lawesson ese rendimiento pasa a ser de un 91% (tabla 6.6, entrada 1).

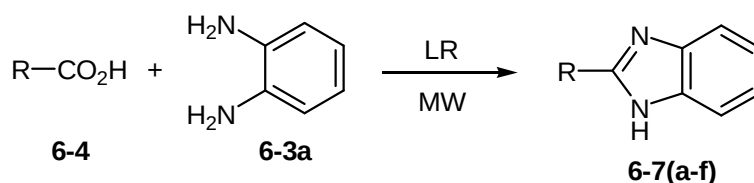


Esquema 6.28

TABLA 6.6					
Entrada	Ácido	R	Producto	t (min)	Rdto (%)
1	6-4a	Ph	6-6a	1	91
2	6-4b	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	6-6b	1	85
3	6-4c	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	6-6c	1	81
4	6-4d	2-MeOC ₆ H ₄	6-6d	1	81
5	6-4e	2,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	6-6e	1	70
6	6-4f	3-MeC ₆ H ₄	6-6f	1	85
7	6-4g	4-ClC ₆ H ₄	6-6g	1	86
8	6-4h	1-naftil	6-6h	1	88
9	6-4i	2-naftil	6-6i	1	90
10	6-4j	2-piridinil	6-6j	1	88
11	6-4k	3-piridinil	6-6k	1	75
12	6-4l	2-tienil	6-6l	1	85
13	6-4m	2-fenileténil	6-6m	1	59
14	6-4n	C ₆ H ₄ CH ₂	6-6n	0.5	91
15	6-4o	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	6-6o	0.5	85
16	6-4p	C ₆ H ₁₃	6-6p	0.5	90
17	6-4q	C ₁₁ H ₂₃	6-6q	0.5	91
18	6-4r	C ₁₇ H ₃₅	6-6r	0.5	84

Síntesis de bencimidazoles

Una vez establecido que el reactivo de Lawesson favorece la formación de benzoxazoles y benzotiazoles mediante irradiación con microondas en ausencia de disolvente, se amplió este estudio a la síntesis de bencimidazoles. Se realizaron las pruebas con 1,2-fenilendiamina y los mismos ácidos de la figura 6.1 y 6.2, pero la reacción no resultó tan general como para los benzoxazoles y los benzotiazoles ya que muchas de las reacciones presentaron problemas de solubilidad que dificultaba su elaboración. Sin embargo, aquellas reacciones cuya elaboración no presentó problemas condujeron a rendimientos similares a los obtenidos en los casos del benzoxazol y benzotiazol. En la tabla 6.7 (entradas 1-6) se recogen las reacciones que bajo las mismas condiciones anteriormente descritas (horno monomodo a 300W y 190°C, 4 min de irradiación), condujeron en buenos rendimientos a los productos finales **6-7(a-f)**.

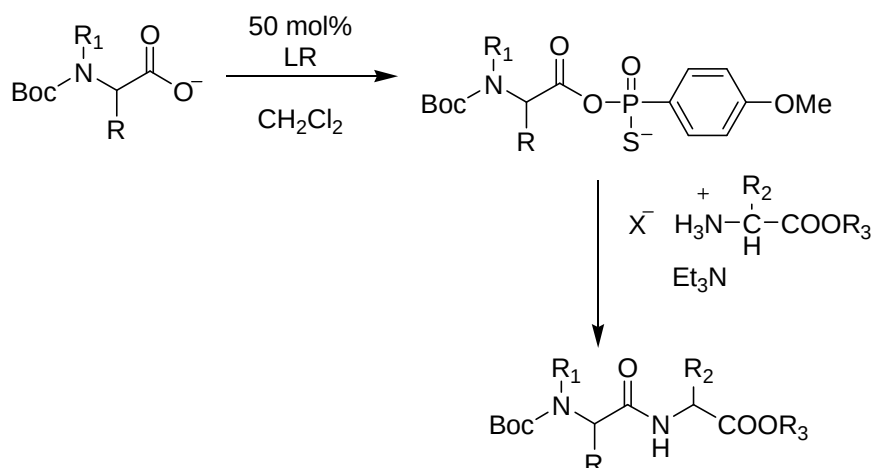


Esquema 6.29

TABLA 6.7					
Entrada	Ácido	R	Producto	t (min)	Rdto (%)
1	6-4a	Ph	6-7a	4	85
2	6-4f	3-MeC ₆ H ₄	6-7b	4	95
3	6-4h	1-naftil	6-7c	4	52
4	6-4i	2-naftil	6-7d	4	99
5	6-4j	2-piridinil	6-7e	4	87
6	6-4n	C ₆ H ₄ CH ₂	6-7f	4	77

6.2.4. Aspectos mecanísticos de la síntesis de azoles a partir de ácidos carboxílicos y el reactivo de Lawesson

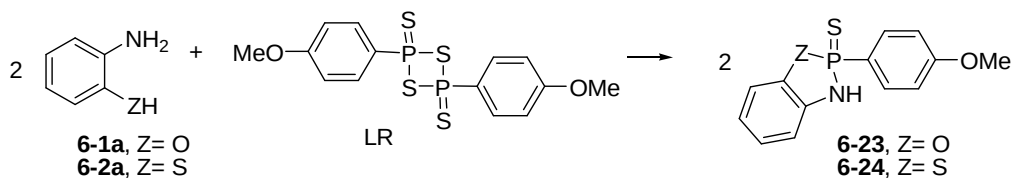
El papel del reactivo de Lawesson en la síntesis de azoles no está todavía del todo claro. Es de suponer que tal y como ha sido descrito con anterioridad se forme un derivado activado del ácido carboxílico que favorezca la reacción (esquema 6.30).⁶⁹



Esquema 6.30

De hecho, cuando se irradia mediante microondas una mezcla de ácido benzoico y reactivo de Lawesson, en las mismas condiciones que en la síntesis de benzoazoles, el ácido carboxílico se consume en su totalidad, sin embargo no se detecta la formación de ácido tiobenzoico. Por lo tanto, es de suponer que ésa no es la forma activada del ácido carboxílico.

Por otra parte, en las condiciones descritas, el 2-aminofenol y el 2-aminotiofenol reaccionan con el reactivo de Lawesson para dar los 2-sulfuros de 1,3,2-oxazafosfolina⁷¹ o 1,3,2-tiazafosfolina, respectivamente (esquema 6.31)



Esquema 6.31

Estos resultados sugieren que ambos reactivos, el ácido benzoico y el 2-amino- ó el 2-aminotio- fenol, pueden ser activados por el reactivo de Lawesson.

En resumen se ha desarrollado un método general, rápido y eficaz para la síntesis de benzoxazoles y benzotiazoles a partir de ácidos carboxílicos y o-aminofenol u o-aminotiofenol, respectivamente. El procedimiento se realiza en ausencia de disolventes y emplea reactivo de Lawesson para activar el ácido carboxílico, lo cual amplía la gama de aplicación del reactivo de Lawesson. El método es competitivo con los anteriormente descritos, tanto con calentamiento convencional como con microondas, ya que conduce a buenos rendimientos en tiempos muy cortos de reacción.

El proceso puede ser usado para la síntesis paralela de benzoxazoles o benzotiazoles ya que las condiciones de reacción (potencia de irradiación, tiempo de reacción, y temperatura) son similares para cada tipo de ácido carboxílico. Cuando se aplica el mismo procedimiento para la síntesis de bencimidazoles la reacción no es de aplicación tan general, ya que depende del ácido carboxílico empleado.

Por otra parte, se ha establecido que el ácido tiobenzoico constituye una buena alternativa para la síntesis asistida por microondas de 2-arilbenzoxazoles y 2-fenilbenzotiazol en ausencia de disolvente.

Asimismo, el P_4S_{10} ha resultado ser una opción viable para la síntesis de este tipo de compuestos, si bien con una eficacia menor cuando se compara con el reactivo de Lawesson.

6.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 6.1. W.A. Denny, G. W. R. B. B. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 814.
- 6.2. Kondo, J.; Suzuki, N.; Imaoka, T.; Kawasaki, T.; Nakanishi, A.; Kawahara, Y. *Anal. Sci.* **1990**, 10, 17.
- 6.3. Zhao, M.; Samoa, M.; Prasad, P. N.; Reinhardt, B. A.; Sinky, M. *Chem. Mater* **1992**, 2, 670.
- 6.4. Cassidy, P. E. *Thermally Stable Polymers*, Marcel Dekker, New York, **1980**.
- 6.5. Frachy, G.; Crestini, C.; Berini, R.; Saladino, R.; Micione, E. *Heterocycles* **1994**, 38, 2621.
- 6.6. Kumar, D.; Jacob, M. R. R. M. B.; Kerwin, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3997.
- 6.7. Pinar, A.; Yurdakul, P.; Yildiz, I.; Temiz-Arpaci, O.; Acan, N. L.; Aki-Sener, E.; Yalcin, I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 317, 670-674.
- 6.8. Kusimi, T.; Ooi, T.; Walchi, M. R.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2954.
- 6.9. Suto, M. J.; Turner, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7213.
- 6.10. Temiz, O.; Sener, E. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi* **1993**, 21, 36; CAN 120:212097; AN 1994:212097 CAPLUS.
- 6.11. Rida, S. M.; Ashour, F. A.; El-Hawash, S. A. M.; ElSemary, M. M.; Badr, M. H.; Shalaby, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 949-959.
- 6.12. Dunwell, D. W.; Evans, D.; Hicks, T. A.; Cashin, C. H.; Kitche, A. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 53.
- 6.13. Sondhi, S. M.; Singh, N.; Kumar, A.; Lozach, O.; Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**,

- 14, 3758-3765.
- 6.14. Dunwell, D. W.; Evans, D.; Hicks, T. A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1158.
- 6.15. Evans, D.; Smith, C. E.; Williamson, W. R. N. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 169.
- 6.16. Dunwell, D. W.; Evans, D. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 797.
- 6.17. Bywater, W. G.; Coleman, W. R.; Kamm, O.; Merritt, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 905-907.
- 6.18. Reiser, A.; J. Leyshon, L.; Saunders, D.; Mijovic, M. V.; Bright, A.; Bogie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2014-2421.
- 6.19. Zlatev, V. B.; Petrinska, I. V.; Balukov, I. P.; Dimova, I. A. *khimiya Industriya* **1974**, *46*, 313; CAN: 82: 126403v; AN 1975: 126403 CAPLUS.
- 6.20. Kumar, R. V. *Asian J. Chem.* **2004**, *16*, 1241-1260.
- 6.21. Preston, P. N. A. Wiessberger, E.C. Taylor (Eds.), *Benzimidazoles and Congenetic Tricyclic Compounds. Part 1. The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York, **1981**, 5.
- 6.22. Terashima, M.; Ishii, M. *Síntesis* **1982**, 1484, y referencias citadas en él.
- 6.23. Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 427.
- 6.24. So, Y.-H.; Heeschen, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3552-3561.
- 6.25. Wronski, M. *Roczniki Chemii* **1959**, *33*, 809; CAM 54: 16923; AN 1960: 16923 CAPLUS.
- 6.26. Philips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2839.
- 6.27. Kudryashova, N. ; Piotrovskii, L. B.; Naumov, V. A.; Brovtsyna, N. B.; Khromov-Borisov, N. V. *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 1542.
- 6.28. Ramana, D. V.; Kantharaj, E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 485.

- 6.29. Tseitlin, G. M. ; Tokarev, B. V.; Kulagin, V. N. *Zh. Org. Khim.* **1982**, 18, 931.
- 6.30. Kanaoka, Y.; Hamada, T.; Yonemistu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, 18, 587.
- 6.31. Cohen, V. I. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 13-16.
- 6.32. Srinivasan, K. V. y col., *J. of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2004**, 214, 155-160.
- 6.33. Hegedüs, A.; Vigh, I.; Hell, Z. *Heteroatom Chemistry* **2004**, 15, 428-431.
- 6.34. Kawashita, Y. M.; Nakamichi, N.; Kawabata, H.; Hayashi, M. *Organic Letters* **2003**, 5, n° 20, 3713-3715.
- 6.35. Shodo, T.; Oda, R. *Kogyo Kagaku Zasshi* **1956**, 59, 385; CAN 51: 62300 AN 1957: 62300 CAPLUS.
- 6.36. Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1802-1808.
- 6.37. Lion, C.; Dubois, J. E. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 3417.
- 6.38. Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1173.
- 6.39. Vorbrüggen, H.; Krolikiewicz, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 9353.
- 6.40. Lafarque, P.; Guenot, P.; Lellouche, J.-P. *Synlett*, **1995**, 171.
- 6.41. Mahler, S. G.; Serra, G. L.; Antonow, D.; Manta, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8143.
- 6.42. Bandgar, B. P.; Pandit, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2331.
- 6.43. Marrero-Terrero, A. L. A. *Synlett* **1996**, 245.
- 6.44. Oussaid, B.; Berlan, J.; Soufiaoui, M.; Garrigues, B. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 659.
- 6.45. Jnaneshwara, G. K.; Deshpande, V. H.; Lalithambika, M.; Ravindranathan, T.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 459.
- 6.46. Chakraborti, A. K.; Selvam, C.; Kaur, G.; Bhagat, S. *Synlett* **2004**, 851-855.

- 6.47. Kumar, R.; Selvam, C.; Kaur, G.; Chakraborti, A. K. *Synlett* **2005**, 1401-1404.
- 6.48. Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **1998**, 8055-8064.
- 6.49. Toosi, K. N. *J. Chem. Research (S)* **2001**, 227-228.
- 6.50. Njoya, Y.; Gellis, A.; Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Sulfur Lett.* **2003**, 26, 67-75.
- 6.51. Wan, Y.; Sarris, K.; Saner, D. R.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett* **2006**, 47, 4823-4826.
- 6.52. Pottorf, R. S.; Chadha, N. K.; Katkevics, M.; Ozola, V.; Suna, E.; Ghane, H.; Regberg, T.; Player, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 175-178.
- 6.53. Kamila, S.; Zhang, H.; Biehl, E. R. *Heterocycles* **2005**, 65, 2119-2126.
- 6.54. Alverne, G. L. B. L. A. L. I. S. A. *Tetrahedron Lett* **1991**, 32, 643.
- 6.55. Paul, S.; Gupta, M.; Gupta, R. *Synth. Comm.* **2002**, 32, 3541-3547.
- 6.56. Kodomari, M.; Tamaru, Y.; Aoyama T. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3029-3026.
- 6.57. Ranu, B. C.; Jana, R.; Dey, S. S. *Chemistry Lett.* **2004**, 33, 274-275.
- 6.58. Villemin, D.; Hammadi, M.; Martin, B. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 2895-2899.
- 6.59. Majo, V. J.; Prabhakaran, J.; Mann, J. J.; Kumar, J. S. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8535.
- 6.60. Yeon Heo; Young Seob Song; Bum Tae Kim, J.-N. H. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 3091-3094.
- 6.61. Seijas, J. A.; Vázquez-Tato, M. P.; Carballido-Reboredo, M. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2855-2858.
- 6.62. Janssen, M. J. In *The chemistry of carboxylic acid and esters*; Patai, S. ed.; Wiley: Chichester, 1969; pp 705-764.
- 6.63. Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis* **2003**, 1929-1958.

- 6.64. Filippi, J.-J.; Fernandez, X.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6647-6650.
- 6.65. Wu, X.; Mahalingam, A. K.; Alterman, M. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 1501-1504.
- 6.66. Valette, L.; Poulain, S.; Fernandez, X.; Lizzani-Cuvelier, L. *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 155-161.
- 6.67. Huang, H.-M.; Yu, H.-T.; Chen, P.-L.; Han, J.; Meng, J.-B. *Youji Huaxue* **2004**, *24*, 502-505. chem abstr. CAN 141:295952.
- 6.68. Kiryanov, A. A.; Sampson, P.; Seed, A. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7925-7929.
- 6.69. Pedersen, U.; Thorsen, M.; El-Khrisy, E. E. A. M.; Clausen, K.; Lawesson, S. O. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3267-3269.
- 6.70. Shi, W.; Shafaei-Fallah, M.; Anson, C. E.; Rothenberger, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2005**, 3909-3912.
- 6.71. Shabana, R.; Atrees, S. S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *105*, 57-62.

Capítulo VII:
Síntesis de Flavonoides

7.1. INTRODUCCIÓN Y PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LOS FLAVONOIDES.

Los flavonoides, son uno de los grupos de productos naturales más diverso y extenso ocupando un importante lugar entre los fenoles naturales. Inicialmente el interés en los flavonoides surgió debido a que son pigmentos presentes en gran número de plantas, pero además tienen aplicación en numerosos campos como el curtido del cuero, la fermentación del té, el procesado del cacao y poseen propiedades nutricionales, siendo compuestos con un amplio abanico de actividades biológicas.

La primera sugerencia de la existencia de estas sustancias en la naturaleza se remonta al siglo XVII. Nehemiah Grew (1682), en documentos recopilados en la Royal Society en Londres, mencionó las diferencias en las propiedades de solubilidad de pigmentos de plantas; algunos eran solubles en aceites, otros en agua, así como de su distinto comportamiento frente a los ácidos y álcalis.

El término antocianina (un tipo particular de flavonoide) fue empleado por vez primera por Marquart¹ para describir pigmentos rojos, azules y violetas solubles en agua. Marquart consideró que estos pigmentos se formaban a partir de la deshidratación de la clorofila. Otros investigadores consideraban que sólo existía un único tipo de pigmento y la variedad de color observada en las flores procedía de la interacción con otras sustancias en la célula.

Estos primeros estudios que relacionaban los flavonoides con los pigmentos buscaron las posibles funciones que dichos pigmentos podían cumplir en las plantas:

- ☞ protección contra animales (Kuntze, 1877)
- ☞ atracción de polinizadores (Ludwing, 1889)
- ☞ protección contra la luz de alta energía (Johow, 1884)
- ☞ conversión de la luz en calor (Kny, 1892)

Sin embargo, fue en el siglo XX cuando se produjeron la mayor parte de los descubrimientos en el campo de los flavonoides.

El término flavona apareció por primera vez en un documento de von Kostanecki y Tambor² que realizaron estudios pioneros sobre la estructura de este tipo de compuestos. Finckh³ definió la primera estructura de una isoflavona, y la primera chalcona fue descubierta en las flores del azafrán (*Carthamus tinctorius*). La relación isomérica entre las flavanonas y las chalconas implica la apertura de un anillo y fue descubierta por Dean y Nierenstein.⁴ Las auronas y los biflavonoides fueron descritos con posterioridad.

7.1.1. Estructura y nomenclatura de los flavonoides.

La estructura básica de los flavonoides consta de un esqueleto de 15 carbonos. La estructura más simple consiste en 2 anillos fenólicos conectados entre sí por un puente de 3 carbonos (compuestos C₆C₃C₆). Se encuentran ampliamente distribuidos en los vegetales y son biosintetizados a partir del ácido shikímico y de la acetilcoenzima A vía malonilCoA.

La inmensa mayoría de los flavonoides tienen un grupo carbonilo localizado en el primer carbono del puente, por lo que se pueden considerar como derivados del compuesto 1,3-difenilpropan-1-ona

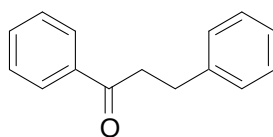


Figura 7.1
1,3-difenilpropan-1-ona

Sin embargo, en la estructura básica de la mayoría de los flavonoides el puente de 3 carbonos se encuentra ciclado mediante un enlace con un oxígeno (figura 7.2)

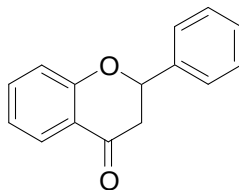


Figura 7.2
Flavanona

Nomenclatura.

Los nombres comunes son ampliamente empleados en la bibliografía de flavonoides. Muchos de esos nombres proceden del nombre del género de la planta de la cual fueron obtenidos:

Apigenina	_____	Apio
Acacetina	_____	Acacia
Malvidina	_____	Malva
Petunidina	_____	Petunia

Aunque estos nombres no dan pistas sobre las estructuras de los compuestos sí que resulta sencillo reconocer las plantas de las que se obtuvieron originalmente.

De forma general el anillo de la izquierda, que deriva de la ruta acetato/malonato, se denota como anillo A. El anillo de la derecha, que deriva de la fenilalanina se denomina anillo B. El anillo heterocíclico, cuando está presente entre el anillo A y B, se denota como anillo C.

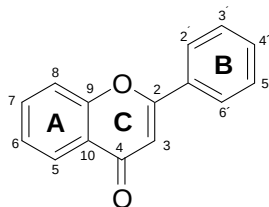


Figura 7.3
Numeración del núcleo flavona

En el caso particular de las auronas y auronoles, al anillo C no es de seis miembros sino de cinco y el anillo B suele estar unido mediante un doble enlace y con un carbono puente al anillo C:

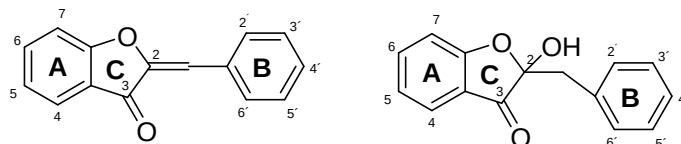


Figura 7.4
Numeración de auronas y auronoles

Clases de flavonoides.

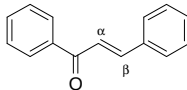
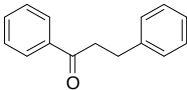
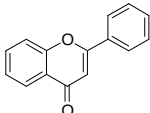
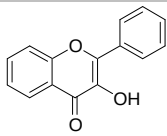
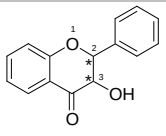
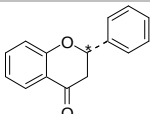
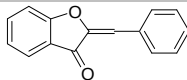
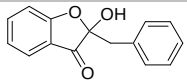
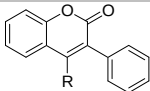
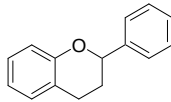
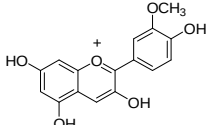
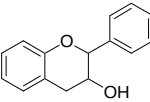
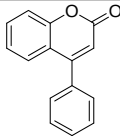
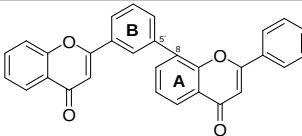
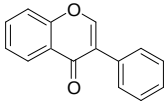
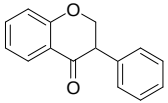
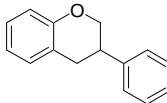
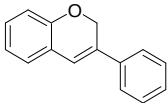
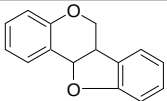
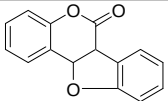
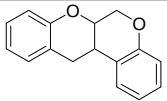
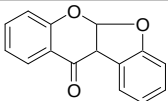
			
Chalconas	Dihidrochalconas	Flavonas	
			
Flavonoles	Dihidroflavonoles	Flavanonas	
			
Auronas	Auronoles	3-Arilmumarinas	
			
Flavanos	Antocianidina	Proantocianidinas	
			
Neoflavonoides	Biflavonoides		
Isoflavonoides			
			
Isoflavonas	Isoflavanonas	Isoflavanos	Isoflavenos
Isoflavonoides Tetracíclicos			
			
Pterocarpanos	Cumestanos	Rotenoides	Cumaronocromonas

Figura 7.5

Estructuras de los Flavonoides

Figura 7.5
Estructuras de los Flavonoides

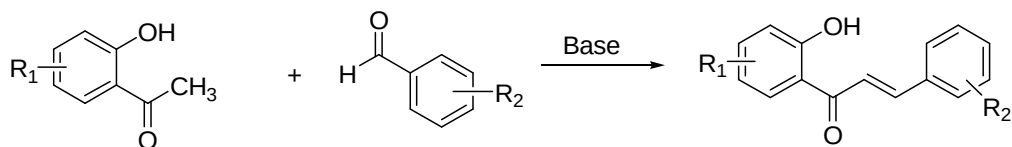
7.1.2. Síntesis e interconversión de flavonoides

Es un requerimiento generalmente aceptado que la estructura de un compuesto natural no se establece con certeza hasta que es sintetizado a partir de reactivos conocidos y usando métodos que dan resultados inequívocos. Esta *regla* es aplicada con no menos rigor a los flavonoides. Hay varios casos en la bibliografía en los que las estructuras, deducidas a partir de datos espectroscópicos, demostraron ser erróneas cuando los compuestos en cuestión fueron sintetizados. Hay, por supuesto, otras razones para la síntesis de estos compuestos en el laboratorio. Por ejemplo, la síntesis de flavonoides, y de precursores de flavonoides, con átomos marcados isotópicamente en posiciones definidas, permitió la elucidación de las rutas biosintéticas. Además, varios derivados de flavonoides fueron preparados para estudiar su utilidad como aditivos en los alimentos, su uso potencial como fármacos o su utilidad como agentes contra plagas de plantas.

Uno de los mayores retos en la síntesis de flavonoides es construir el esqueleto del flavonoide. Esto supone establecer el puente de tres carbonos (o de dos en el caso de los isoflavonoides) que une los dos anillos aromáticos. Otra faceta importante en su síntesis es la preparación de los precursores de los anillos A y B con la sustitución adecuada. A continuación se recoge una breve descripción de las síntesis clásicas de flavonoides.

Condensación de Claisen-Schmidt

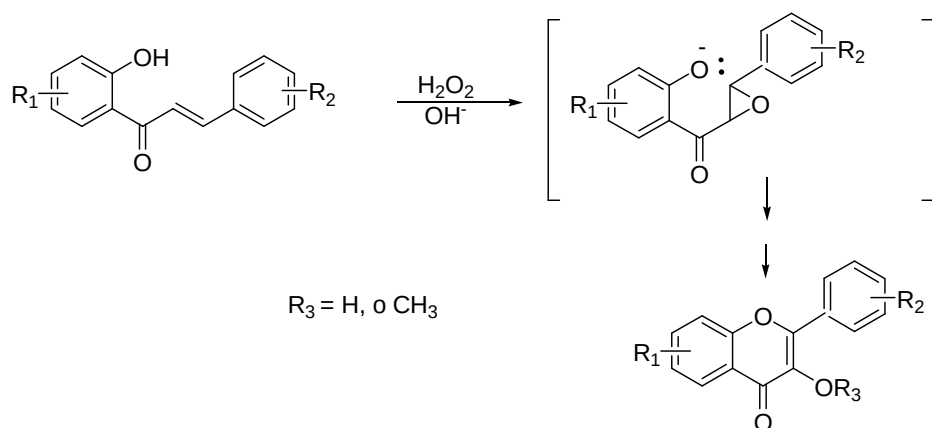
Uno de los métodos más usados para establecer el núcleo flavonoide implica la reacción de Claisen-Schmidt⁵ entre 2-hidroxiacetofenonas y derivados de benzaldehídos para dar 2'-hidroxichalconas. La reacción se realiza en medio básico, hidróxido sódico o potásico acuoso o etóxido sódico en etanol, calentando a 50°C por un período de varias horas. El mayor problema de este procedimiento es establecer la sustitución deseada en los reactivos.



Esquema 7.1
Síntesis de chalconas, reacción de Claisen-Schmidt

Reacción de Algar-Flynn-Oyamada⁶

Permite convertir chalconas en flavonoles o 3-metil éteres de flavonoles en un único paso. Se somete la chalcona a oxidación con H_2O_2 en medio alcalino, formándose un epóxido en el doble enlace de la chalcona que es atacado por el grupo fenóxido.

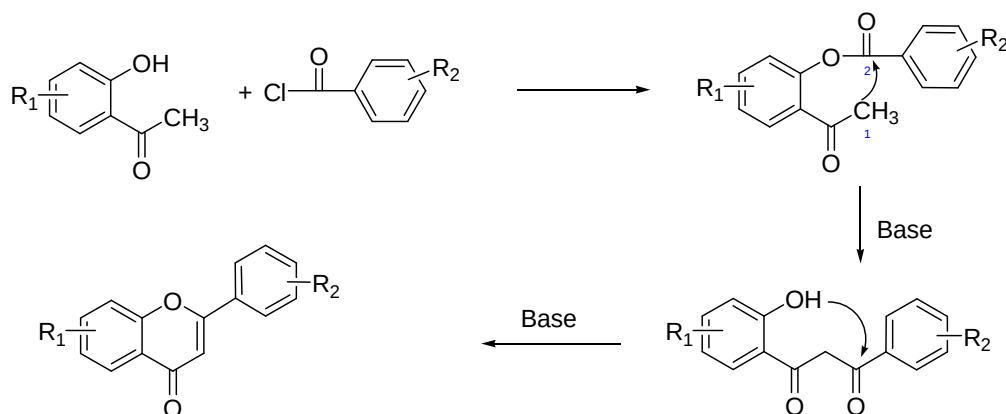


Esquema 7.2
Síntesis de flavonas mediante la reacción de Algar-Flynn-Oyamada⁷

Reordenamiento de Baker-Venkataraman

El reordenamiento de Baker-Venkataraman⁵ implica la acilación de una 2-hidroxiacetofenona con un cloruro de ácido aromático, en presencia de una base (carbonato potásico o piridina). El éster resultante es tratado con una base fuerte (hidróxido potásico o hidruro sódico), que induce la reacción entre el grupo metilo de

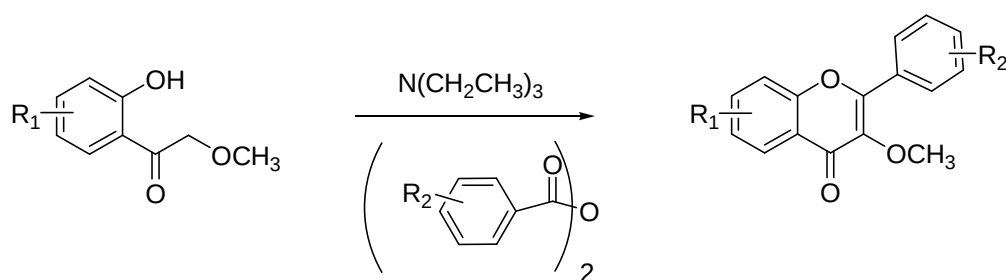
la acetofenona y el carbono carbonílico del éster. Finalmente la formación intramolecular de un hemiacetal, seguido de deshidratación conduce a la flavona.



Esquema 7.3
Síntesis de flavonas, reordenamiento de Baker-Venkastaraman

Síntesis de Allan-Robinson⁸

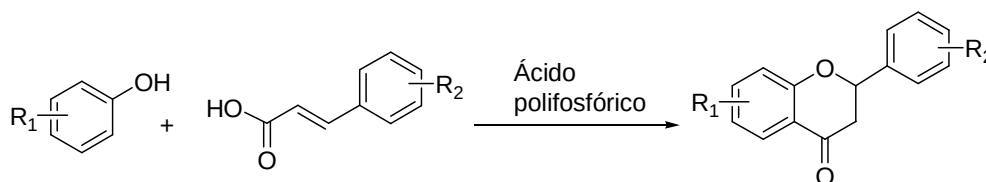
Se realiza por calentamiento de un derivado de 2-hidroxiacetofenona con un anhídrido de un ácido aromático y la sal sódica de ese ácido, como alternativa a ésta se puede utilizar piridina o trietilamina.



Esquema 7.4
Síntesis de Allan-Robinson de flavonas

Acilación de Fenoles.

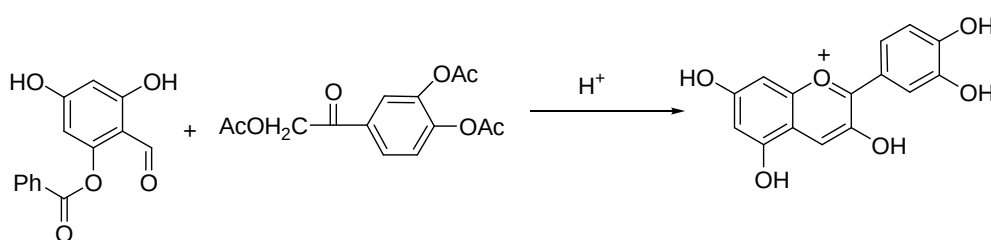
Las flavanonas pueden sintetizarse directamente mediante la acilación de un fenol. El fenol da lugar al anillo A, y el agente acilante al anillo B y el puente de tres carbonos. Como catalizador se usa ácido polifosfórico o tricloruro de aluminio.⁹



Esquema 7.5
Síntesis de flavanonas a partir de la acilación de fenoles

Síntesis de antocianidinas

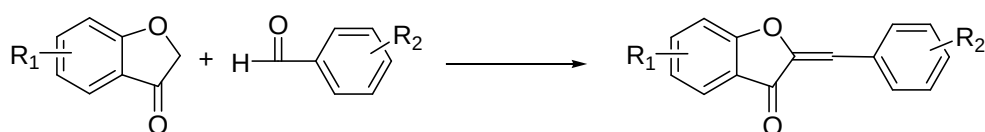
El método más conveniente, y el más empleado, para la síntesis de antocianidinas es la condensación de un hidroxibenzaldehído adecuadamente sustituido con un derivado de acetofenona, ésta proporciona el anillo B y los 2 carbonos puente. La reacción se lleva a cabo con HCl en un disolvente adecuado.¹⁰



Esquema 7.6
Un ejemplo de síntesis de antocianidinas^{11;12}

Síntesis de auronas

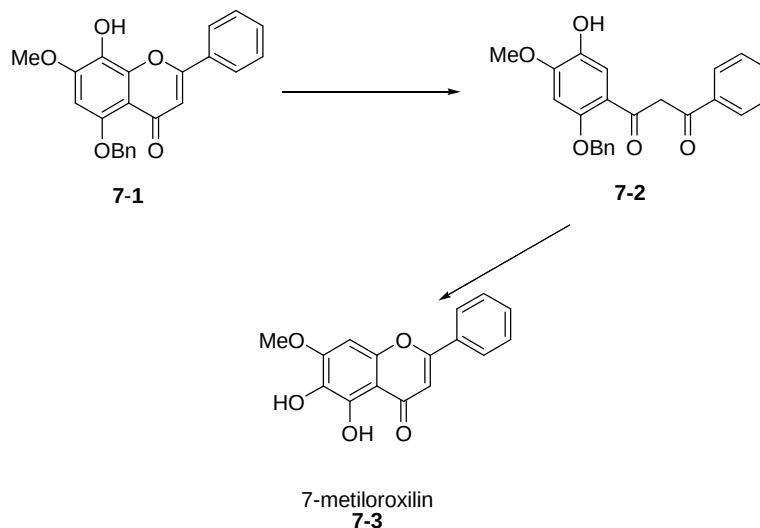
Aunque se sintetizaron auronas a partir de otros flavonoides, principalmente chalconas, la vía más práctica es la condensación entre una cumaranona adecuadamente sustituida y un benzaldehído.¹³



Esquema 7.7
Síntesis de auronas

Isomerización

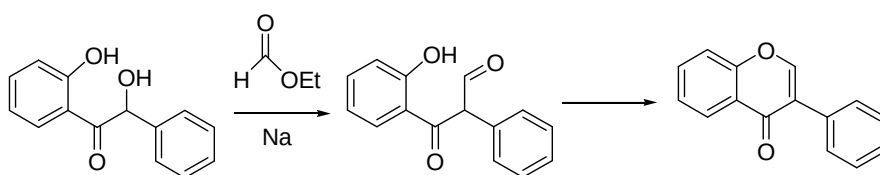
Wessely y Moser¹⁴ observaron la isomerización en el anillo A durante la desmetilación de 7-hidroxi-5,8,4'-trimetoxiflavona. Posteriormente Farkas¹⁵ y colaboradores desarrollaron esta reacción como un método general para la preparación de 5,6,7-, flavonas trisustituidas. La primera flavona ensayada fue la 7-metilwogonina-5-bencil éter (**7-1**) que se convirtió en un derivado del dibenzoilmetano **7-2** por tratamiento con etóxido potásico. El dibenzoilmetano se transforma cuantitativamente en 7-metiloxilin (**7-3**) por desbencilación catalítica, seguida de una ciclación por calentamiento a vacío (esquema 7.8).



Esquema 7.8

Síntesis de isoflavonoides

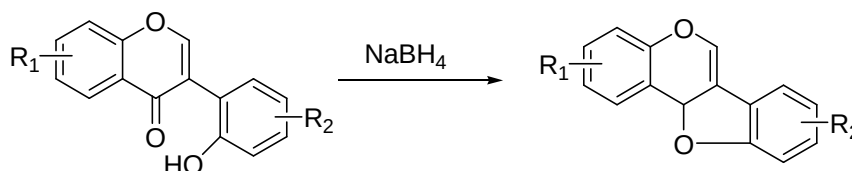
Uno de los métodos para su obtención consiste en la adición de una unidad de carbono a una molécula preformada de 14 átomos de carbono. Como reactivo se usa 2-hidroxibenzoina y un agente que proporcione un grupo formilo (formiato de etilo, ortoformiato de etilo, etc.). El oxígeno del fenol pasa a ser el oxígeno del anillo C formando un hemiacetal y produciéndose la eliminación de agua¹⁶ (esquema 7.9).



Esquema 7.9
Síntesis de isoflavonoides

La síntesis de pterocarpanos, isoflavonoides tetracíclicos ampliamente extendidos en los miembros de la familia *Fabaceae*, sirve como ejemplo de preparación de derivados a partir de flavonoides más sencillos. Como señaló Dewick,¹⁷ una de las rutas de síntesis más simple es la reducción con borohidruro

sódico de una 2'-hidroxiflavona con el patrón de sustitución adecuada (esquema 7.10).



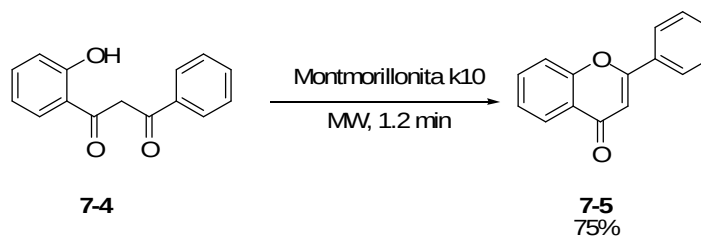
Esquema 7.10
Síntesis de pterocarpanos

7.1.3. Síntesis de flavonoides mediante irradiación con microondas

Recientemente se han publicado trabajos en los que se recogen síntesis con microondas de flavonoides,¹⁸⁻²⁰ neoflavonoides y 4-cumarinas.²⁰⁻²⁴

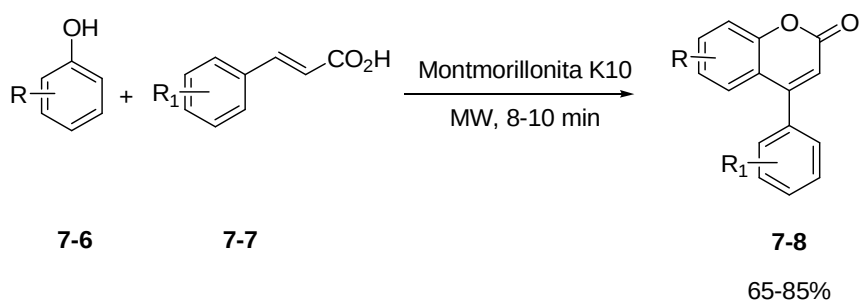
Dentro de los estudios sobre la aplicación de la irradiación con microondas a la promoción de reacciones orgánicas, la síntesis de flavonoides es un campo en el que esta metodología ha sido aplicada, tanto en presencia como en ausencia de disolvente.

Algunas de las síntesis descritas hasta la fecha figuran en los esquemas 7.11 al 7.17. Así, Varma y col.²⁵ sintetizaron el esqueleto flavona a partir de la 1,3-dicetona **7-4** utilizando Montmorillonita como soporte sólido.



Esquema 7.11

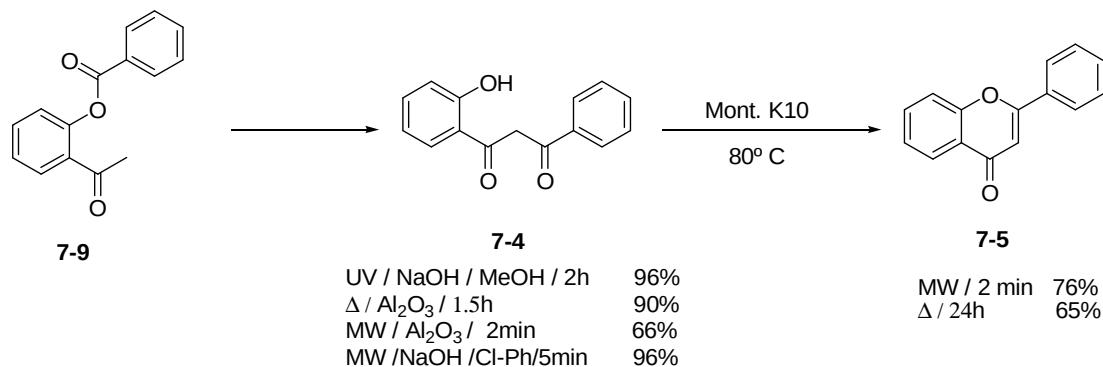
Por otra parte, la irradiación con microondas también ha permitido preparar neoflavonoides a partir de fenoles y ácidos cinámicos, en presencia de un soporte sólido (Montmorillonita K10) y en medio ácido con buenos rendimientos (esquema 7.12).²⁶



Esquema 7.12

Reordenamiento de Baker-Venkataraman

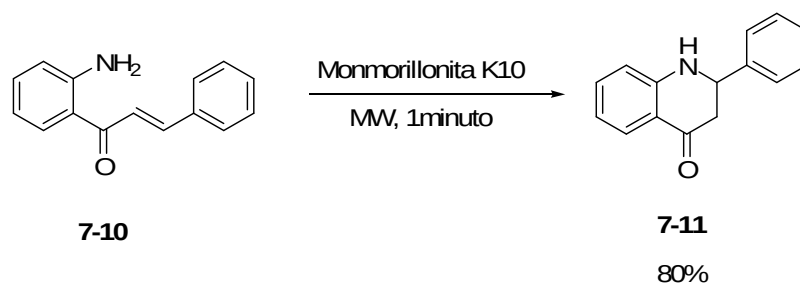
Esta reacción, descrita en el apartado 7.1.2 de este capítulo, para la síntesis de flavonas, también fue ensayada por Bansal²⁷ y col., abordando la síntesis de la dicetona **7-4** mediante diferentes métodos. Así, cuando utiliza ultravioleta o calentamiento convencional en baño de aceite, son necesarios tal y como se recoge en el esquema 7.14 tiempos de reacción del orden de dos horas, sin embargo la misma reacción realizada con microondas durante 5 minutos conduce a similares rendimientos si se emplea NaOH/Cl-Ph como catalizador. Varma²⁸ finalizó la ruta hacia la flavona (esquema 7.13) calentando a una temperatura de 80° C durante 24 h en presencia de montmorillonita K10, cuando se irradió con microondas se observó una mejora en el rendimiento del producto final (**7-5**) y una disminución del tiempo de reacción pasando de 24 horas a 2 minutos.



Esquema 7.13

Síntesis de flavonoides vía chalcona.

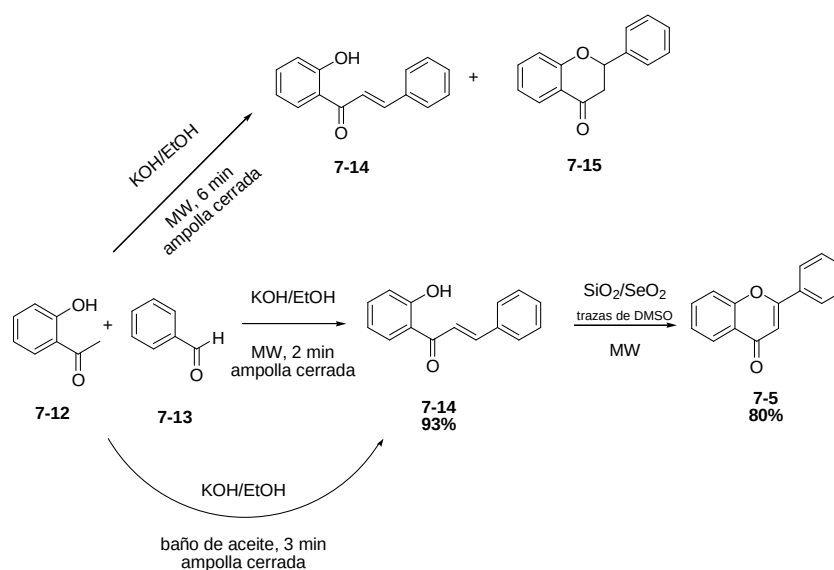
La formación de flavonoides vía chalcona, es otro método de síntesis de flavonoides que también ha sido probado empleando como fuente de energía las microondas. De este modo Varma²⁹ realizó la ciclación del compuesto **7-10** en presencia de montmorillonita K10, mediante irradiación con microondas durante un minuto, obteniendo el compuesto **7-11** con un 80% de rendimiento (esquema 7.14).



Esquema 7.14

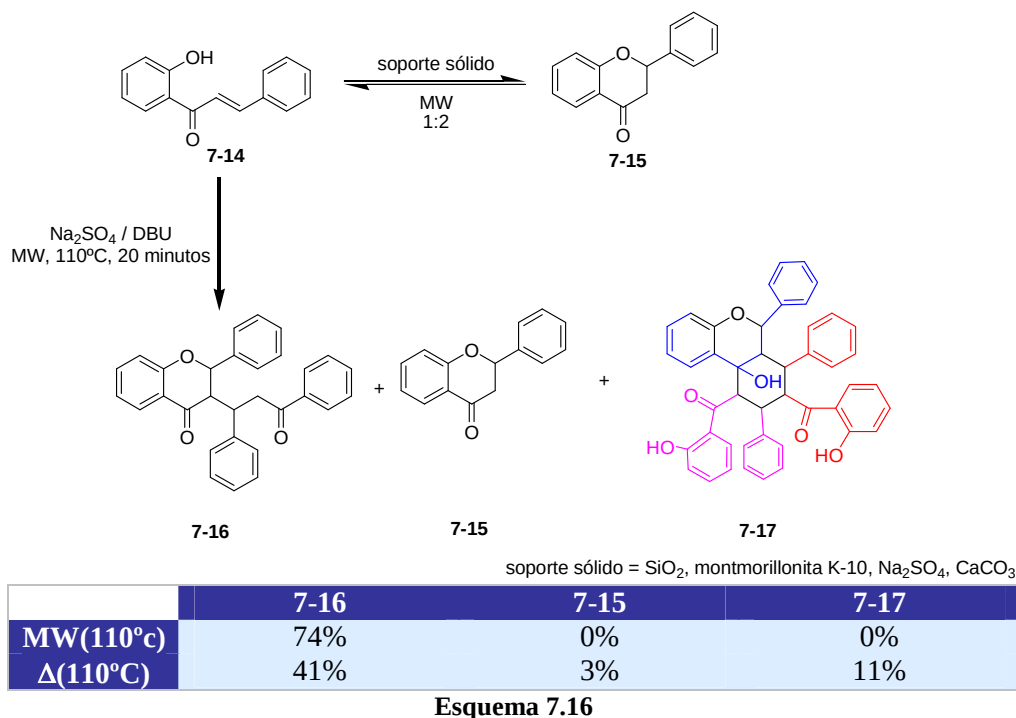
Otro método de síntesis de flavonoides a partir de chalconas ha sido desarrollado por Gupta³⁰ y col. Consiste en la irradiación del compuesto **7-14** en presencia de DMSO/SeO₂/SiO₂, produciéndose en buen rendimiento la ciclación seguida de oxidación a la flavona **7-5**. La chalcona **7-14** a su vez ha sido sintetizada

por Stoyanov³¹ y col., habiendo comprobado que tanto la reacción con calentamiento convencional como la irradiación con microondas conducen a rendimientos similares en los mismos tiempos de reacción, es más al prolongarlos (6 min) conduce a mezclas de chalcona **7-14** y flavanona **7-15** (esquema 7.15).

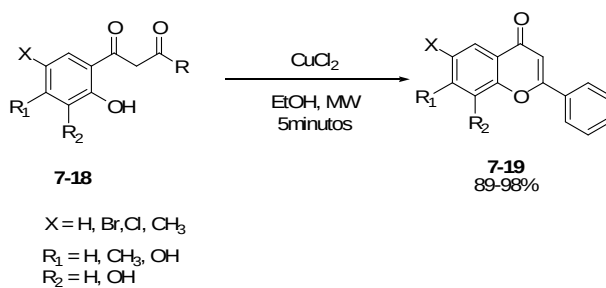


Esquema 7.15

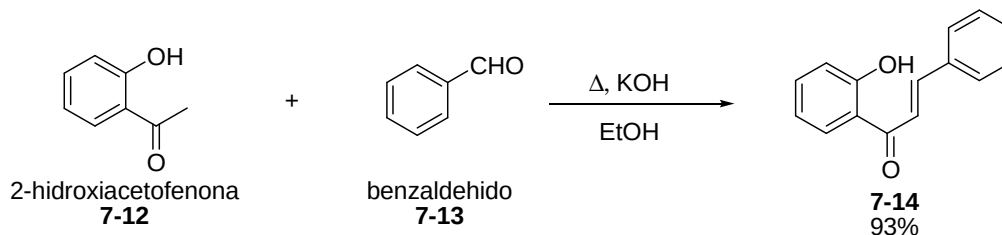
Del mismo modo Patonay³² y col. consiguieron mediante el empleo de microondas mejorar considerablemente la síntesis de flavonoides sustituidos (**7-16**), frente a los rendimientos alcanzados con calentamientos convencionales. (Esquema 7.16).



Por otra parte Kabalka³³ desarrolló un método de síntesis de flavonas (7-19) por microondas mediante la ciclación y deshidratación en etanol de los intermedios 7-18 y en presencia de CuCl₂ (esquema 7.17).



Ante los bajos rendimientos obtenidos se optó por realizar la síntesis en dos pasos. Para ello es necesario obtener en primer lugar la chalcona **7-14**, la cual se sintetizó en un 93% de rendimiento mediante calentamiento convencional en una ampolla sellada (Esquema 7.20).³⁰

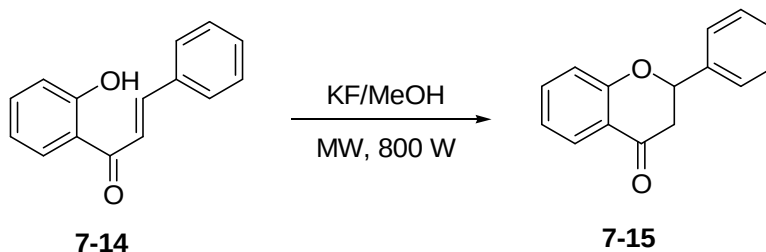


Esquema 7.20

Una vez sintetizada y purificada la chalcona, se buscaron las condiciones más adecuadas para la obtención de la flavanona utilizando microondas. Para ello se emplearon diferentes tipos de catalizadores, bien en presencia de un disolvente, o bien utilizando un soporte sólido:

- ☞ KF/Metanol.
- ☞ Piperidina.
- ☞ KF/Caolín.
- ☞ KF/Zeolita.

Los mejores resultados se obtuvieron cuando se empleó KF/Metanol. Pero aún así los rendimientos están en el rango del 21~49% en función del tiempo de irradiación. Tal y como se recoge en la tabla 7.1 el mejor rendimiento se obtuvo para un tiempo de irradiación de 20 minutos y una potencia de 800W (70% en función de producto de partida recuperado). Tiempos superiores o inferiores conducen a una disminución de la cantidad de producto final sintetizado.



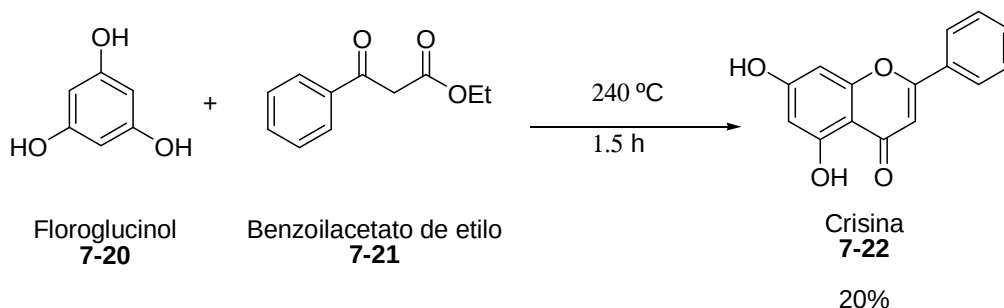
Esquema 7.21

Tabla 7.1				
ENSAYO	TIEMPO	POTENCIA(W)	RDTO(%)	RDTO(%) [*]
1	35min	400	--	--
2	25min	800	21	32
3	20min	800	49	70
4	15min	800	35	58
*Rendimiento en función del producto de partida recuperado Multimodo Milestone modelo ETHOS D				

7.2.2. Síntesis de flavonas

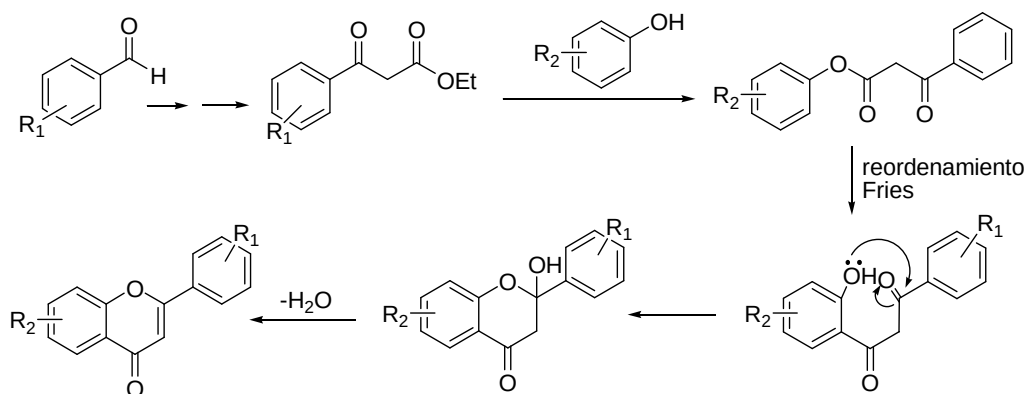
Ante la imposibilidad de mejorar los rendimientos en la síntesis de flavanonas por el procedimiento anteriormente descrito, se optó por variar la estrategia sintética planteándose como objetivo la síntesis del producto oxidado, es decir, la flavona.

Para ello nos basamos en la síntesis desarrollada por Mentzer³⁴ para flavonas a partir de fenoles y β -cetoésteres. Este método utiliza condiciones muy drásticas de reacción (calentamiento a 240°C durante tiempos prolongados de reacción), y se obtienen las correspondientes flavonas pero en muy bajos rendimientos. Por ejemplo crisina (**7-22**) y acacetina (**7-29a**) se preparan en un 20 y 21% de rendimiento, respectivamente (esquema 7.22).



Esquema 7.22

Molho³⁵ propuso que esta reacción de dos componentes incluye varios pasos: transesterificación, reordenamiento de Fries térmico para dar una β -dicetona y finalmente ciclación a una γ -pirona (esquema 7.23). Estas etapas ocurren a través de estados de transición dipolares y podría esperarse un efecto microondas. Por lo tanto este método parece ser un buen candidato para comprobar la efectividad de las microondas.



Esquema 7.23

Además esta síntesis es de gran aplicación ya que variando la naturaleza del fenol y del β -cetoéster permite la síntesis de un amplio número de flavonas, de ahí nuestro interés en el estudio de su potenciación mediante microondas.

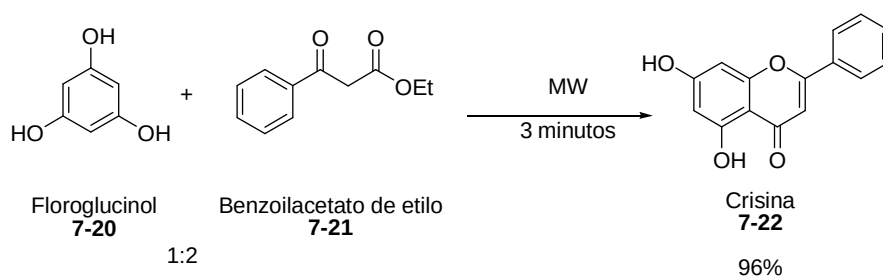
Síntesis de crisina (7-22).

Con el fin de establecer las condiciones óptimas de irradiación con microondas, se utilizó como reacción modelo la síntesis de crisina a partir de floroglucinol y benzoilacetato de etilo. Para ello se tuvieron en cuenta distintas variables: tiempo de reacción, potencia de irradiación, necesidad de utilizar catalizadores y relación molar de los reactivos.

Se analizaron varias potencias de irradiación, y se concluyó que la potencia más adecuada para llevar a cabo la reacción era la de 800W (regulador al 80%).

Con esta potencia de irradiación se realizaron varios ensayos variando la relación molar de los reactivos y los tiempos de reacción. Así, se estableció que los mejores rendimientos se obtenían cuando se utilizaba un exceso 200 mol % de β -cetoéster respecto al floroglucinol.

En cuanto al tiempo de reacción, se hicieron ensayos a 2, 3, 5 y 7 min., obteniendo en todas ellas rendimientos similares de crisina. De estos experimentos se dedujo que las condiciones más idóneas para la reacción consisten en la irradiación por microondas de una mezcla de los dos reactivos en un matraz abierto hasta que se observa un oscurecimiento de la mezcla de reacción (3 min. en el caso de la reacción entre floroglucinol y benzoilacetato de etilo).



Esquema 7.24

En todos los experimentos la elaboración de la reacción se realizó por disolución de la mezcla de reacción en NaOH ac., seguida de un lavado con éter para

eliminar el exceso de benzoilacetato de etilo y precipitación con HCl(c). El producto así obtenido se identificó como crisina en base a sus datos espectroscópicos y comparación con los de la bibliografía.

Una vez establecido que la síntesis de crisina basada en la reacción de Mentzer y utilizando microondas se producía en muy buen rendimiento (96%), se consideró la opción de comparar los resultados obtenidos con la síntesis convencional empleando una fuente de calor externa. Para ello, en primer lugar se midió la temperatura alcanzada por la muestra en la reacción con microondas (figura 7.6), observándose que la temperatura alcanzada después de 3 minutos de irradiación era similar a la empleada en condiciones convencionales.³⁶ Por ello se realizó la reacción mediante calentamiento convencional en un baño de silicona, a esa temperatura. Después de 20 minutos se observó que el crudo de reacción presentaba una mayor cantidad de subproductos y el rendimiento final fue del 60% (similar al obtenido por Teoule y col.³⁷).

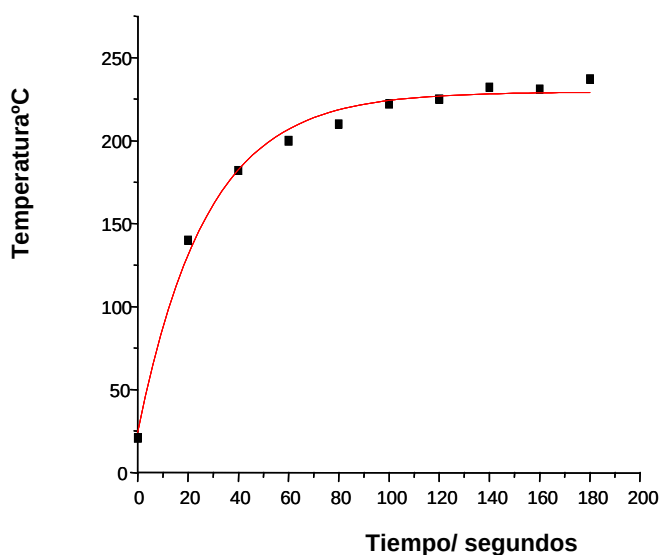


Figura 7.6

En vista de que los rendimientos eran buenos, pero que las condiciones de reacción exigían temperaturas elevadas, se pensó en utilizar catalizadores y/o soportes sólidos que podrían disminuir la temperatura necesaria para que tenga lugar la reacción. A continuación se exponen de forma resumida los ensayos realizados:

- ↻ Se añadió a la mezcla de reacción un líquido iónico ([BMIM][Cl]) para facilitar la interacción de los compuestos con las microondas. Pero se encontró que aún añadiéndolo en muy pequeña cantidad la reacción resulta difícil de controlar debido a las altas temperaturas que se alcanzan dentro del recipiente, y el producto final se obtiene en menor rendimiento.
- ↻ Con el fin de conseguir un mayor control de la reacción se añadió junto al líquido iónico ([BMIM][Cl]), un soporte sólido (el caolín), pero los rendimientos siguieron siendo bajos, y se aprecia en cromatografía en capa fina una gran cantidad de subproductos.
- ↻ Si se utiliza hyflosupercel en lugar del caolín los rendimientos son todavía inferiores.
- ↻ Igualmente cuando se utiliza un sistema básico, KF/caolín, se forma producto de reacción, pero en muy pequeña cantidad.
- ↻ La mezcla KF/hyflosupercel, conduce al producto final en rendimientos en torno al 20%.
- ↻ Cuando se emplea acetato sódico/ hyflosupercel, se observa por cromatografía en capa fina la presencia de una gran cantidad de subproductos.
- ↻ La utilización de un catalizador de naturaleza ácida, como el ácido alcanforsulfónico, no mejora los rendimientos.

A la vista de estos resultados se deduce que a pesar de las elevadas temperaturas alcanzadas en la reacción la mejor opción es realizar la síntesis por irradiación directa de una mezcla de los compuestos de partida (el β -cetoéster y el floroglucinol). Como

ya se indicó el procedimiento experimental es muy sencillo, simplemente consiste en la mezcla del fenol y el β -cetoéster en un tubo abierto y se irradia con microondas en ausencia de disolvente o de soporte sólido. La reacción puede escalarse a cantidades de multigramo con rendimientos similares. Por ejemplo, se pueden preparar 6 g de crisina (**7-22**), en una única reacción, en un 98% de rendimiento. Estos factores hacen de éste, un procedimiento benigno con el medio ambiente para la producción de flavonas a gran escala.

Estos estudios se ampliaron a otros fenoles: pirocatequina, resorcina, hidroquinona y pirogalol (figura 7.7).

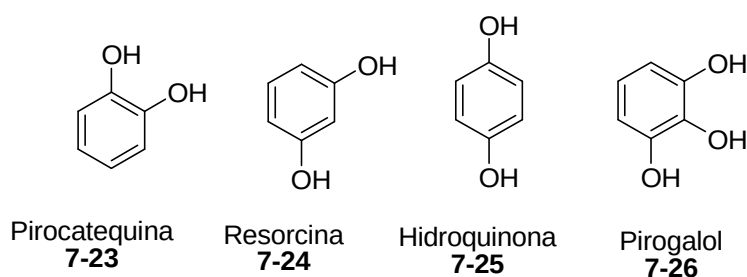
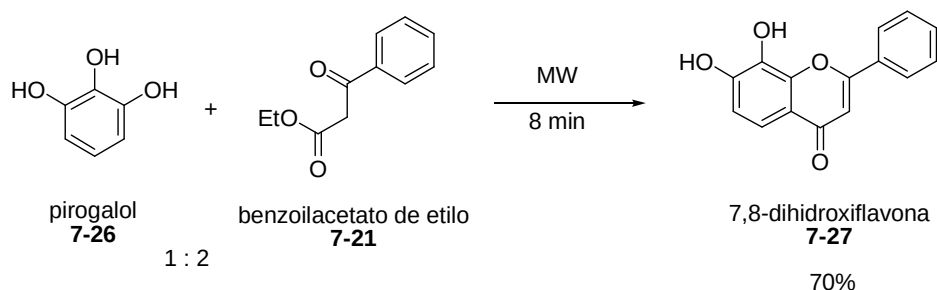


Figura 7.7

Sin embargo, la pirocatequina y la hidroquinona no condujeron a las correspondientes flavonas. Se exponen a continuación los resultados obtenidos con el pirogalol y la resorcina.

Síntesis de 7,8-dihidroxiavona

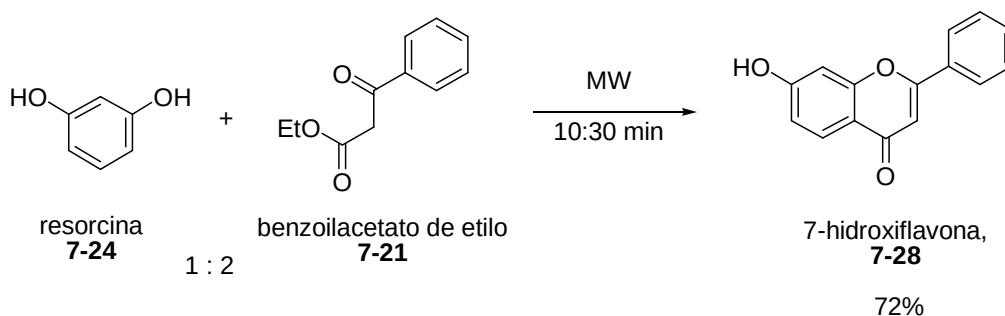
De manera análoga se abordó la síntesis de la 7,8-dihidroxiavona (**7-27**), para ello se utilizaron como productos de partida el pirogalol y el benzoilacetato de etilo. Realizando un estudio similar al de la reacción anterior se establecieron las condiciones para la síntesis de la correspondiente flavona, aislándola en un 70% de rendimiento después de 8 min de irradiación a una potencia de 800W.



Esquema 7.25

Síntesis de 7-hidroxiflavona

Asimismo, a partir de resorcina se abordó la síntesis de 7-hidroxiflavona (7-28), obteniéndola en un rendimiento del 72% después de un tiempo de irradiación de 10:30 min. La necesidad de un tiempo mayor de reacción se puede entender teniendo en cuenta que el anillo de resorcina está menos activado, al tener sólo 2 grupos hidroxilo.

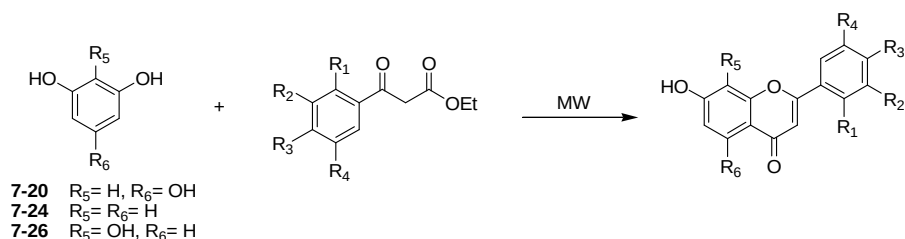


Esquema 7.26

Con estos resultados el paso siguiente fue ensayar las tres estructuras que reaccionan con el benzoilacetato de etilo (floroglucinol, resorcina y pirogalol) con otros β -cetoésteres sustituidos y obtener así flavonoides con distintas sustituciones.

7.2.3. Síntesis de flavonas a partir de diferentes β -cetoésteres.

Con el fin de comprobar la generalidad del método se estudió la reacción de Mentzer potenciada por microondas, utilizando β -cetoésteres con distintos patrones de sustitución (Cl, NO₂, OH, CH₃, OCH₃, etc.) y los fenoles que mostraron reaccionar (floroglucinol (7-20), pirogalol (7-26) y resorcina (7-24)), ver esquema 7.27.



Flavona		R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
7-29	a	H	OH	H	H	OCH ₃	H
	b	H	H				
	c	OH	H				
7-30	a	H	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	H
	b	H	H				
	c	OH	H				
7-31	a	H	OH	H	H	OH	H
	b	H	H				
	c	OH	H				
7-32	a	H	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
	b	H	H				
	c	OH	H				
7-33	a	H	OH	H	OCH ₂ O		H
	b	H	H				
	c	OH	H				
7-34	a	H	OH	OCH ₃	H	H	H
	b	H	H				
	c	OH	H				
7-35	a	H	OH	H	H	Cl	H
	b	H	H				
	c	OH	H				
7-36	a	H	OH	H	H	NO ₂	H
	b	H	H				
	c	OH	H				
7-37	a	H	OH	H	H	CH ₃	H
	b	H	H				
	c	OH	H				

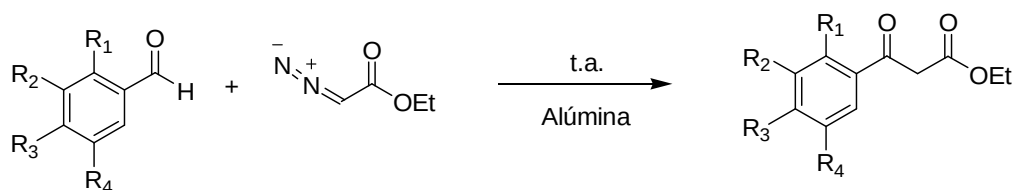
Esquema 7.27

Para ello, antes de abordar la síntesis fue necesario preparar los β -cetoésteres ya que hay muy pocos comerciales.

Síntesis de β -cetoésteres

La síntesis clásica de β -cetoésteres se basa en la condensación de Claisen entre dos ésteres derivados del ácido benzoico y del ácido acético. Existen diversas variantes de este procedimiento, sin embargo en la presente Tesis utilizamos la síntesis desarrollada por Dhavale³⁸ ya que presenta la ventaja de que a partir del mismo reactivo, el diazoacetato de etilo, se pueden sintetizar diversos β -cetoésteres. Además resulta muy cómoda desde el punto de vista experimental -la reacción se hace a temperatura ambiente-, y únicamente requiere una activación previa de la alúmina a 200°C durante 4 horas en una estufa a vacío. Una vez activada se añade sobre la mezcla de reactivos con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno.

De este modo se sintetizaron los β -cetoésteres que se indican en el esquema 7.28.



β -cetoéster	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdto%
7-38	H	H	OCH ₃	H	66
7-39	H	OCH ₃	OCH ₃	H	63
7-40	H	H	OH	H	40
7-41	H	OCH ₂ O		H	45
7-42	H	H	Cl	H	43
7-43	H	H	NO ₂	H	47
7-44	H	H	CH ₃	H	47

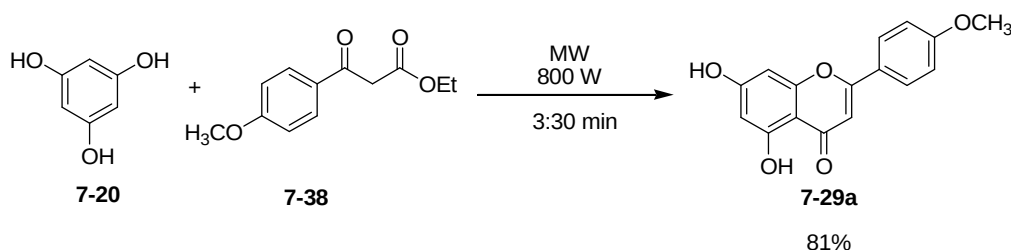
Esquema 7.28

Reacción de Mentzer con 4-metoxibenzoilacetato de etilo.

La reacción de floroglucinol con 4-metoxibenzoilacetato de etilo conduce al flavonoide natural acacetina (7-29a). La síntesis se llevó a cabo empleando las condiciones desarrolladas para la síntesis de crisina, es decir, se irradió una mezcla de

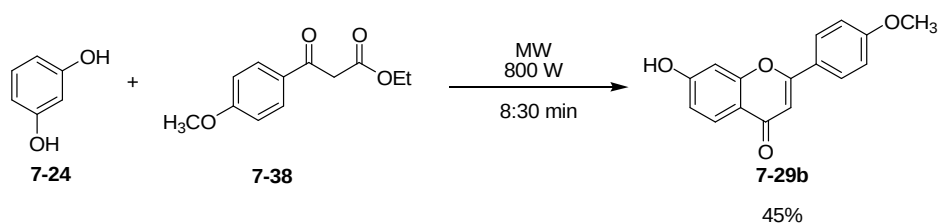
floroglucinol y β -cetoéster en una relación 1:2 a una potencia de 800W. Se realizaron dos ensayos variando los tiempos de reacción, 3:30min y 2:30min, obteniéndose el producto final con rendimientos del 81% y 45% respectivamente.

Señalar que el procedimiento de elaboración fue idéntico al empleado para crisina, el crudo de reacción se disolvió en NaOH ac., seguido de lavado con éter para eliminar el exceso de β -cetoéster y precipitación con HCl(c), filtrado y secado a vacío.



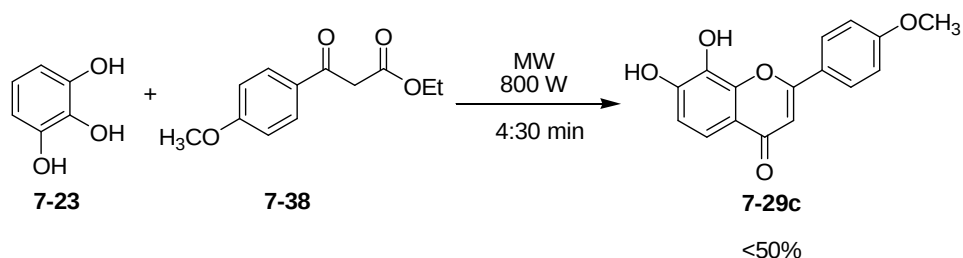
Esquema 7.29

Cuando se sustituye el floroglucinol por resorcina, los rendimientos alcanzados, aun variando los tiempos de irradiación no superaron el 45%.



Esquema 7.30

Para el pirogalol los mejores resultados se obtienen irradiando durante 4:30 minutos, pero el rendimiento es inferior al 50%.

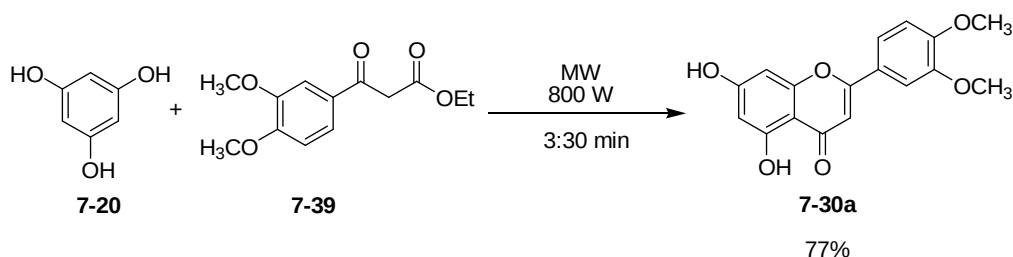


Esquema 7.31

Reacción de Mentzer con 3,4-dimetoxibenzoilacetato de etilo.

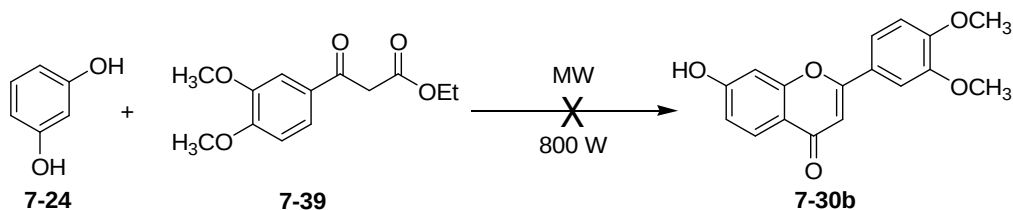
Siguiendo el protocolo anterior se realizaron las reacciones de los tres fenoles (floroglucinol, resorcina y pirogalol) con un β -cetoéster que presenta dos grupos metoxilo en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático.

Para el floroglucinol la reacción se comportó de manera similar a las anteriores, obteniéndose el flavonoide natural 3',4'-dimetil éter de luteolina (7-30a), en un 77% de rendimiento después de 3:30 minutos de irradiación.



Esquema 7.32

Sin embargo, la resorcina no condujo al resultado esperado y aunque se hicieron varios ensayos variando los tiempos de irradiación no se obtuvo el flavonoide, observándose por ccf la formación de subproductos.



Esquema 7.33

Con el pirogalol la obtención de la flavona correspondiente se obtuvo en moderado rendimiento después de 4 minutos de irradiación, tiempos superiores (5:30 min) o inferiores (2:30 min) no optimizaron el rendimiento.

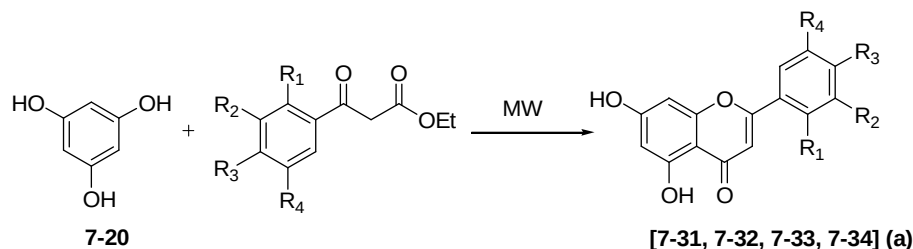


Esquema 7.34

Comprobado que tanto la resorcina como el pirogalol presentan una reactividad más baja que el floroglucinol y que los crudos de reacción no resultan ser tan limpios, se centró el estudio de la reactividad de los distintos β -cetoésteres únicamente con el floroglucinol. Además, existen muchos flavonoides naturales que presentan en el anillo A la misma sustitución que el floroglucinol, es decir, 5,7-dihidroxisustituidos.

Reacción de Mentzer entre floroglucinol y diversos β -cetoésteres

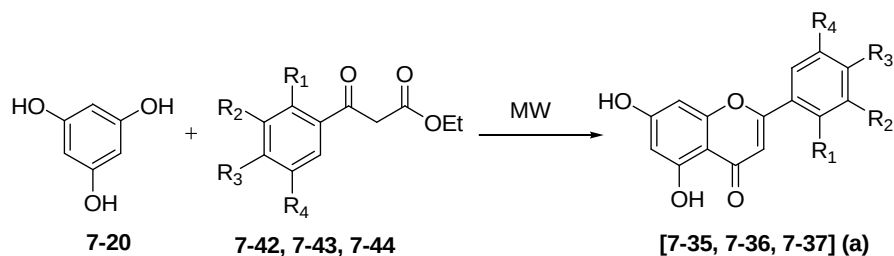
Además de los flavonoides crisina (7-22), acetina (7-29a) y 3',4'-dimetil éter de luteolina (7-30a), se sintetizaron a partir de floroglucinol y los correspondientes benzoilacetatos de etilo otros flavonoides naturales como: apigenina (7-31a), 3',4',5'-trimetil éter de tricetina (7-32a), 5,7-dihidroxi-3',4'-metilendioxi-2'-metoxiflavona (7-33a) y 5,7-dihidroxi-2'-metoxiflavona (7-34a). Los tiempos de irradiación oscilan entre 2-7 min y los rendimientos entre 66-95% (tabla 7.2). Es de señalar que para la reacción del 3,4,5-trimetoxibenzoilacetato de etilo el tiempo de reacción es superior a los demás, debido al elevado punto de fusión de este compuesto.



Esquema 7.35

Tabla 7.2 Rendimientos y tiempos de reacción para la ciclocondensación de floroglucinol con β -cetoésteres promovida mediante irradiación con microondas							
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Producto	Tiempo de irradiación (min)	Rdto.(%)
1	H	H	OH	H	7-31a	3.8	66
2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	7-32a	7.0	95
3	H	OCH ₂ O		H	7-33a	3.5	91
4	OCH ₃	H	H	H	7-34a	2.0	86

Asimismo se sintetizaron otros derivados de flavona no naturales ([7-35, 7-36, 7-37]a), dado el interés de estos compuestos³⁹ (tabla 7.3).



Esquema 7.36

Tabla 7.3 Rendimientos y tiempos de reacción para la ciclocondensación de floroglucinol con β -cetoésteres promovida mediante irradiación con microondas							
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Producto	Tiempo de irradiación (min)	Rdto.(%)
1	H	H	Cl	H	7-35a	4.5	75
2	H	H	NO ₂	H	7-36a	12	68
3	H	H	CH ₃	H	7-37a	2.3	80

7.2.4. Estudios sobre el mecanismo de reacción.

Con el fin de encontrar evidencias de la existencia del efecto microondas se comparó la preparación de crisina mediante reacción de Mentzer por ambos métodos: calentamiento convencional y microondas, pero a temperaturas más bajas que las descritas anteriormente. Con ello se pretende apreciar si existe una activación mediante microondas, ya que como la reacción se hace en ausencia de disolvente los posibles efectos específicos no quedan enmascarados.

Así, ambos experimentos se hicieron durante el mismo tiempo (10 min) y con la misma rampa de temperaturas (desde 25 hasta 152°C). En estas condiciones, y tras análisis por HPLC,* se encontró que se obtenía un rendimiento 4 veces superior irradiando con microondas.

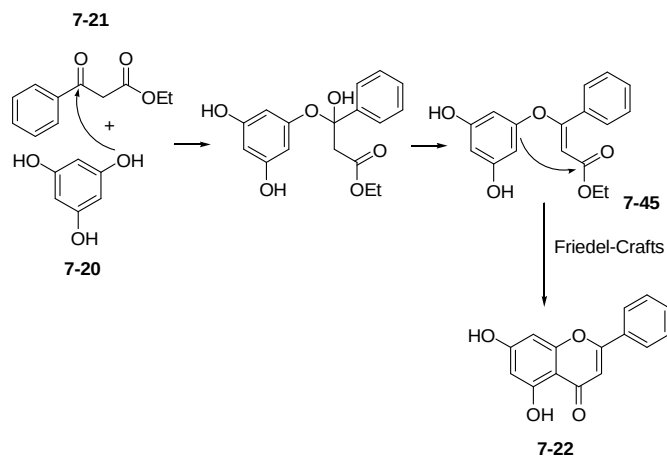
Una razón para este efecto se puede encontrar en el mecanismo de la reacción. Tal y como se indicó anteriormente Molho³⁵ propuso que esta reacción incluye varios pasos:

- ☞ transesterificación,
- ☞ reordenamiento de Fries térmico para dar una β -dicetona y
- ☞ ciclación a una γ -pirona

Alguna de estas etapas, e incluso todas, tienen los elementos necesarios para ser promocionadas por microondas ya que transcurren a través de estados de transición más polares que los reactivos.⁴⁰

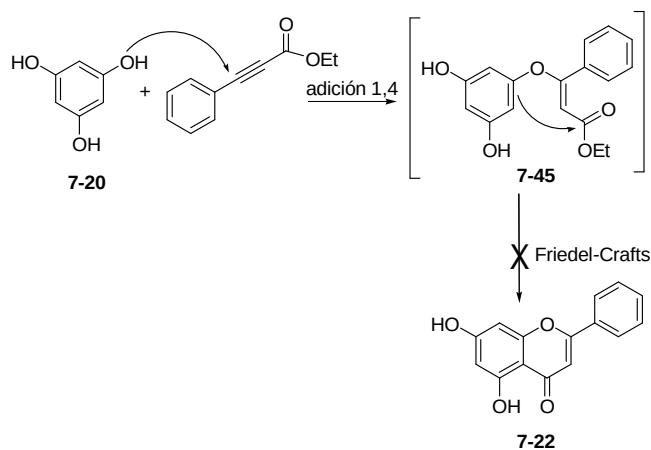
Una alternativa que pudiera resultar viable y también susceptible de experimentar efecto microondas es que se produzca la adición del fenol al grupo cetona del benzoilacetato seguida de deshidratación y una acilación de Friedel-Crafts (esquema 7.37).

* Los crudos de reacción se analizaron por HPLC usando una columna Discovery HS PEG, con un gradiente de 15% CH₃CN/85% agua (10mM acetato amónico) a CH₃CN, flujo= 1 mL min⁻¹. Las absorbancias se registraron a 268 nm.



Esquema 7.37

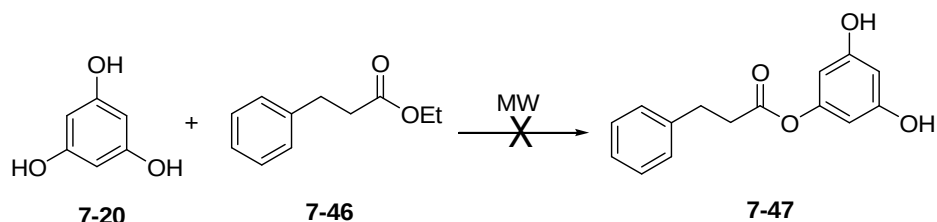
Con el fin de comprobar la validez de esta alternativa, se ensayó la reacción de floroglucinol con el éster del ácido fenilpropiónico ya que la adición de tipo Michael conduciría a un intermedio 7-45 que, por posterior acilación de Friedel-Crafts, produciría crisina (esquema 7.38). Esta transformación no tuvo lugar por lo que es de suponer que este mecanismo no es válido.



Esquema 7.38

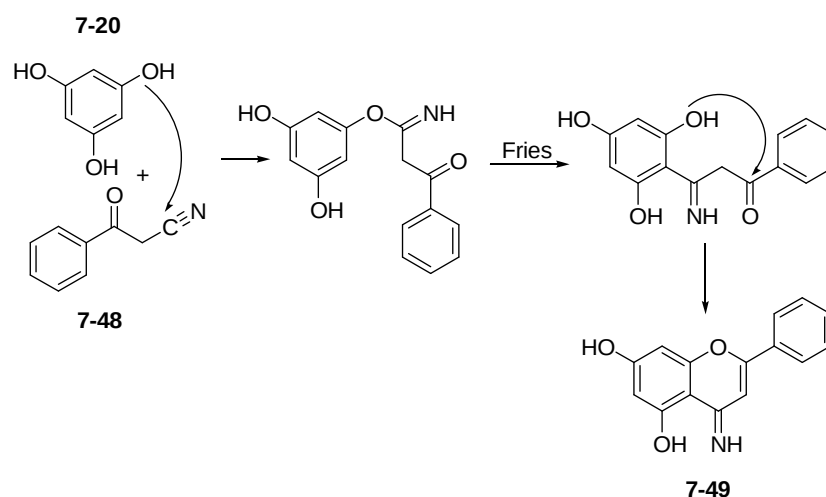
En el mecanismo propuesto por Molho³⁵ el primer paso de la síntesis es la formación del éster mediante una transesterificación. Sin embargo, esta hipótesis no está de acuerdo con el hecho de que cuando se irradió floroglucinol en presencia de

fenilpropionato de etilo (**7-46**) por un largo periodo de tiempo, no se produjo reacción entre ambos, recuperando intactos los compuestos de partida.



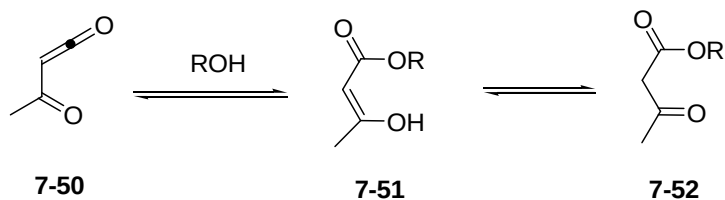
Esquema 7.39

Con el mismo fin se probó la reacción del floroglucinol con el benzoilacetoneitrilo pero no se obtuvo ningún derivado de flavona (esquema 7.40).



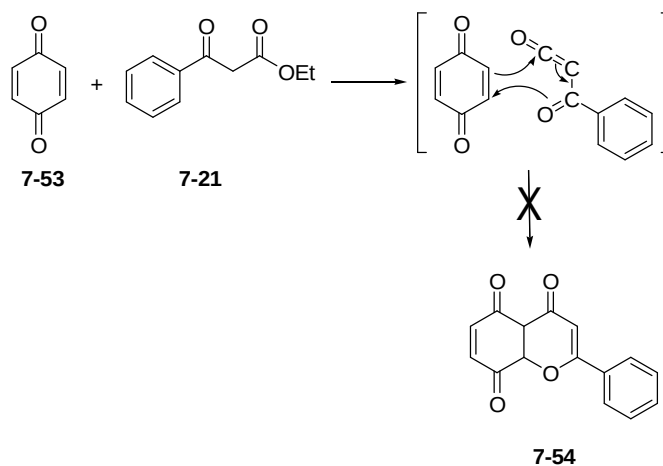
Esquema 7.40

Por otra parte, es conocido que los β -cetoésteres dan α -oxo cetenas cuando se calientan a temperaturas elevadas,⁴¹ y éstas -al contrario que las cetenas y vinilcetenas las cuales dan cicloadiciones [2+2]-, dan fácilmente cicloadiciones [4+2].⁴² Por ello el intermedio éster podría formarse mediante una cicloadición [4+2] entre el floroglucinol y la α -oxo cetena generada *in situ*, de forma similar a la adición de alcoholes a acetilcetena (**7-50**) descrita por Birney y colaboradores⁴³ (esquema 7.41).



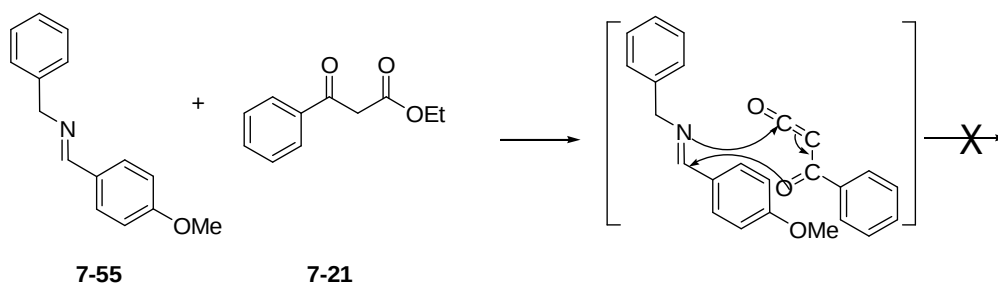
Esquema 7.41

Con el fin de comprobar la formación de la α -oxo cetena, se intentó la cicloadición [4+2] entre el benzoilacetato de etilo y quinona, actuando ésta como dienófilo. Sin embargo, no se llegó a identificar el producto de cicloadición (7-54).



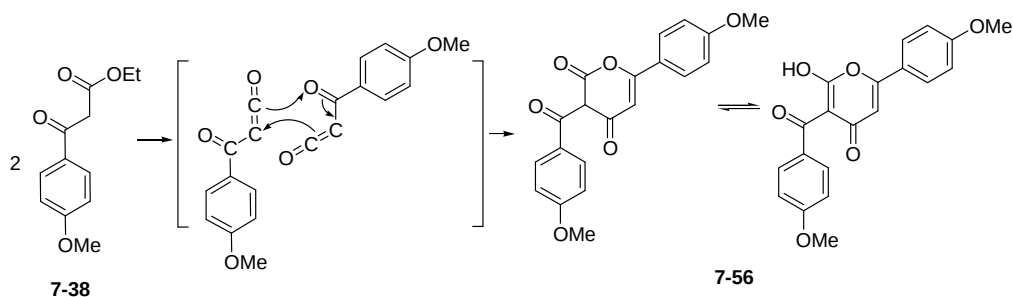
Esquema 7.42

Tampoco la imina 7-55 resultante de la condensación de bencilamina con anisaldehído (MgSO_4 , CH_2Cl_2), condujo al producto de cicloadición (esquema 7.43).



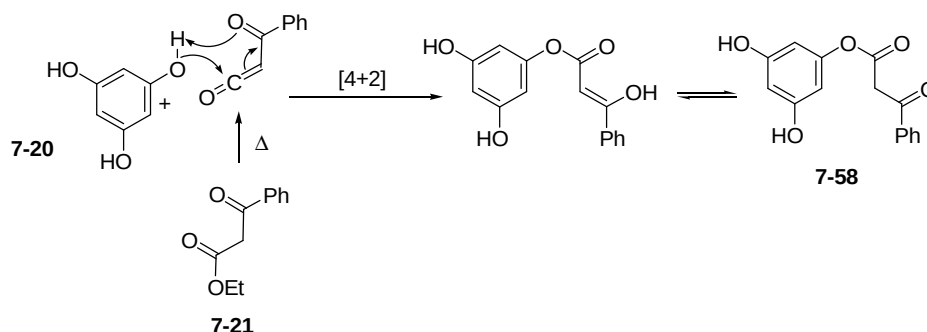
Esquema 7.43

Sin embargo, la irradiación de fenol y el 4-metoxibenzoilacetato de etilo confirmó la formación del intermedio α -oxo cetena, ya que aunque no se obtuvo el éster esperado, si se llegó a identificar el producto resultante de la cicloadición con otra molécula de α -oxo cetena, aislándose el dímero **7-56**⁴⁴ (esquema 7.44). En esta reacción también se obtuvo 4-metoxiacetofenona como subproducto, pero no se aisló la flavona correspondiente. Resultado esperable teniendo en cuenta que el fenol debe ser menos reactivo que el floroglucinol, y que es coherente con la falta de reactividad encontrada para la pirocatequina. En la bibliografía existen numerosos ejemplos de cicloadiciones que son promocionadas mediante microondas,⁴⁵ por tanto está también puede serlo.



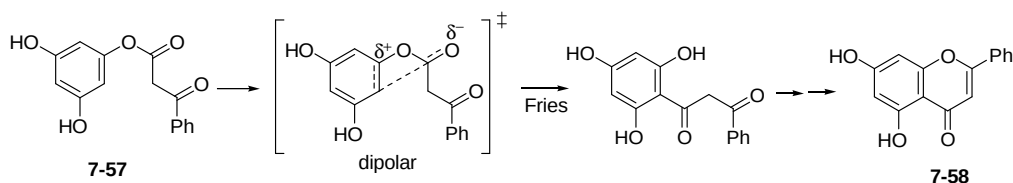
Esquema 7.44

Una vez que se ha formado el éster (esquema 7.45), sufre un reordenamiento de Fries térmico no catalizado (esquema 7.46), de manera similar a lo que ocurre para el acetoacetato de α -naftol cuando se calienta a 200°C.³⁵ Esta etapa, al tratarse de una reacción unimolecular donde la adición intramolecular genera un incremento en la polaridad, también debe verse favorecida por las microondas, a pesar de que no existe contribución entrópica.⁴⁶



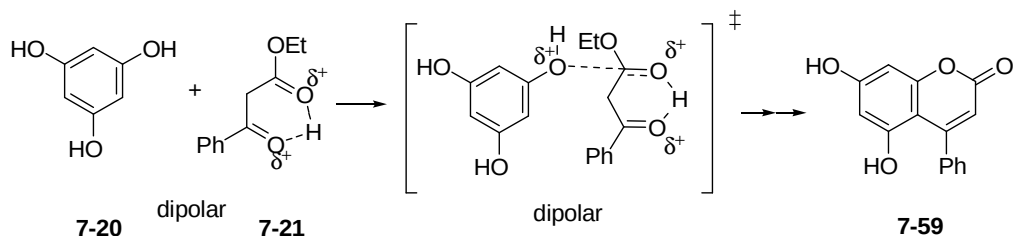
Esquema 7.45

Las etapas finales, formación del hemiacetal y deshidratación, deben de producirse muy fácilmente en las condiciones de reacción.



Esquema 7.46

Por el contrario, cuando se compara la reacción entre un β -cetoéster y un fenol en medio ácido (condensación de von Pechmann) mediante calentamiento convencional con la realizada por microondas, no se observa incremento en el rendimiento.⁴⁷ De hecho, cuando se calienta a reflujo floroglucinol y benzoilacetato de etilo en ácido trifluoroacético, da la 4-fenilcumarina en 85% de rendimiento.⁴⁸ Resultado que se puede explicar considerando que cuando el compuesto de partida es polar, tal como ocurre en el cetoéster protonado, no deben de esperarse efectos específicos de microondas, sino únicamente efectos térmicos, que es lo sucede cuando se realiza la reacción de Pechmann por irradiación con microondas (esquema 7.47).⁴⁹

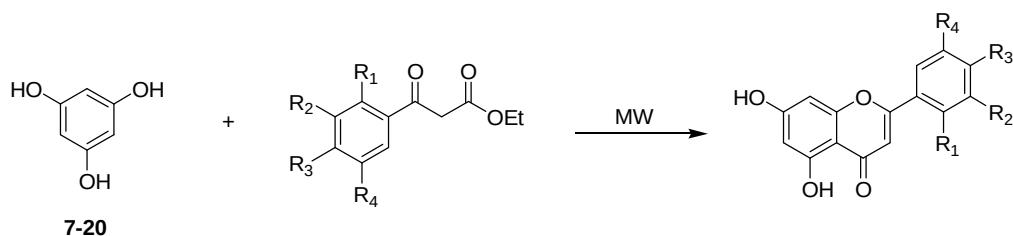


Esquema 7.47

En resumen, en la presente Tesis Doctoral se ha desarrollado un método eficaz y en ausencia de disolvente para la síntesis de flavonas, en el cual la irradiación con microondas facilita grandemente el acceso a este tipo de compuestos. El método es válido para flavonas con o sin sustituyentes en el anillo B, éste último actúa como inhibidor de la ciclooxigenasa-2.⁵⁰

Además, es la primera vez que se obtienen α -oxo cetenas por irradiación con microondas en ausencia de disolvente. El éxito de la irradiación de microondas en esta síntesis en comparación con los procedimientos clásicos, es un dato a favor de que la diferencia de la polaridad entre los estados de transición y los reactivos puede indicar cuando las reacciones pueden ser promovidas por las microondas.

En la tabla 7.4 se indican a modo de resumen las flavonas sintetizadas junto con los rendimientos y los tiempos de reacción empleados.



Flavona	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Tiempo de Irradiación (min)	Rdto%
7-22	H	H	H	H	3.0	96
7-29 a	H	H	OCH ₃	H	3.5	81
7-30 a	H	OCH ₃	OCH ₃	H	3.5	77
7-31 a	H	H	OH	H	3.8	66
7-32 a	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	7.0	95
7-33 a	H	OCH ₂ O		H	3.5	91
7-34 a	OCH ₃	H	H	H	2.0	86
7-35 a	H	H	Cl	H	4.5	75
7-36 a	H	H	NO ₂	H	12.0	68
7-37 a	H	H	CH ₃	H	2.3	80

Tabla 7.4

7.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 7.1. Marquart, L. C. *Die Farben der Blüten. Eine chemisch-physiol.* **1835**, Abhandlung, Bonn.
- 7.2. von Kostanechi, S.; Tambor, J. 2. *Ber.* **1895**, 28, 230.
- 7.3. Finnemore, H. *Pharm. J.* **1910**, 85, 604.
- 7.4. Dean, H. F. ; Nierenstein, M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1925**, 47, 1676.
- 7.5. Wagner, H.; Farkas, L. *Synthesis of Flavonoids. In the Flavonoids*, J. B. Harborne, T. J. Mabry & H. Mabry (Eds.), Chapman & Hall, **1975**, London, 127-213.
- 7.6. Algar, J.; Flynn, J. P. *Proc. Roy. Irish. Acad* **1934**, 42B, 1.
- 7.7. Oyamada, T. *J. Chem. Soc. Japan* **1934**, 55, 1256.
- 7.8. Allan, J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1924**, 2192.
- 7.9. Talapatra, B.; Deb, T.; Talapatra, S. *Ind. J. Chem.* **1986**, 25B, 112-1125.
- 7.10. Seshadri, T. R. *Isolation of flavonoid compounds from plant materials. In The Chemistry of Flavonoids Compounds*, T. A. Geissman (ed.), The Macmillan Company, **1962a**, New York, 6-33.
- 7.11. Seshadri, T. R. *Interconversions of flavonoid compounds. In The Chemistry of Flavonoids Compounds*, T. A. Geissman (ed.), The Macmillan Company, **1962b**, New York, 156-196.
- 7.12. Hayashi, K. *The anthocyanins. In The Chemistry of Flavonoids Compounds*, T. A. Geissman (ed.), The Macmillan Company, **1962**, New York, 248-285.
- 7.13. Geissman, T. A.; Moje, W. *J. Amer. Chem. Soc.* **1951**, 5765-5768.
- 7.14. Wessely, F.; Moser, G. H. *Monatsh. Chem.* **1930**, 56, 97.

- 7.15. Farkas, L. ; Major, A.; Strelisky, J. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1684.
- 7.16. Mahal, H. S.; Rai, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1120-1122.
- 7.17. Dewick, P. M. *Isoflavonoids. In The Flavonoids: Advances in Research since 1986*, J.B. Harborne(Ed.), Chapman & Hall, **1994**, London, 117-238.
- 7.18. Varma, R. S.; Saini, R. K.; Kumar, D. *J. Chem Res (S)* **1998**, 348-349.
- 7.19. Moghaddam, F. M.; Ghaffarzadeh, M.; Abdi-Oskoui, S. H. *J. Chem Res (S)* **1999**, 574-575.
- 7.20. Helavi, V. B.; Solabannavar, S. B.; Salunkhe, R. S.; Mane, R. B. *J. Chem. Res. (S)* **2003**, 279-280.
- 7.21. Mogilaiah, K.; Reddy, N. V.; Prashanthi, M.; Reddy, G. R.; Reddy, Ch. S. *Indian J. Het. Chem.* **2002**, 11, 343-344.
- 7.22. Barby, D.; Champagne, P. *J. Chem. Res. (S)* **2001**, 78-79.
- 7.23. Frere, S.; Hiery, V.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2791-2794.
- 7.24. Singh, J.; Kaur, J.; Nayyar, S.; Kad, G. L. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 280-281.
- 7.25. Varma, R. S.; Dahiya, S. R. *J. Chem. Rev. (S)* **1998**, 348.
- 7.26. Singh, J.; Kaur, J.; Nayyar, S.; Kad, G. L. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 280-281.
- 7.27. Bansal, V. ; Singh, P. K.; Khanma, R. N. *Indian J. Chem.* **1996**, 35BK, 586-587.
- 7.28. Varma, R. S.; Saini, R. K.; Kumar, D. *J. Chem Res (S)* **1998**, 348-349.
- 7.29. Varma, R. S. ; Saini, R. K. *Synlett* **1997**, 857-858 .
- 7.30. Gupta, M.; Paul, S.; Gupta, R.; Loupy, A. *Org. Prep. Proc Int.* **2000**, 32 , 280-283.
- 7.31. Stoyanov, E. V.; Champavier, Y.; Simon, A.; Balsy, J. P. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2685-2687 .

- 7.32. Patonay, T.; Varma, R. S.; Vass, A.; Lévaia, A.; Dudás J. *Tetrahedron Lett* **2001**, 42, 1403-1406.
- 7.33. Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 6315-6317.
- 7.34. Mentzer, C.; Pillon, D. *Compt. Rend.* **1952**, 234, 444.
- 7.35. Molho, D.; Aknin, J. *Compt. Rend. Acad. Sc.* **1964**, 259, 1645-1648.
- 7.36. Mentzer, C.; Pollon, D. *comp.. Rend.* **1952**, 234, 444-6.
- 7.37. Teoule, R. ; Grenier, G.; Pacheco, H.; Chopin, J. *Bull. Soc. Chmi. Fr.* **1961**, 259, 1645-1648.
- 7.38. Dhavale, D. D.; Patil, P. N.; Maki, R. S. *J.Chem. Research (S)* **1994**, 152-153.
- 7.39. Chen, Z.; Hu, Y.; Wu, H.; Jiang, H. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2004**, 14, 3949-3952. (b) Thakur, A.; Vishwakarma, S.; Thakur, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1209-1214. (c) Dao, T. T.; Chi, Y. S.; Kim, J.; Kim, H. P.; Kim, S.; Park, H. *Arch. Pharm. Res.* **2003**, 26, 345-350. (d) Hu, C.-Q.; Chen, K.; Shi, Q.; Kilkuskie, R. E.; Cheng, Y.-C.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 42-51.
- 7.40. Abramovich, R. A. *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23, 683-711.
- 7.41. Freiermuth, B.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2286-2289.
- 7.42. Tidwell, T. T. ; Ketenes, John Wiley & Sons: New York, 1995.
- 7.43. Birney, D. M.; Xu, X.; Ham, S.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7114-7120.
- 7.44. Sayito, T. ; Oyama, T.; Horiguchi, Y.; Toda, J.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1298-1304.
- 7.45. De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Langa F. In *Microwaves in Organic Synthesis*; Loupy, A. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; p 295-343.
- 7.46. Lewis, D. A.; Summers, J. D.; Ward, J. T. C.; . McGrath, E. *J. Polym. Sci.* **1992**, 30,

1647-1653.

- 7.47. Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossio, F. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 3, 5869-5876.
- 7.48. Woods, L. L.; Sapp, J. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3703-5.
- 7.49. Singh, V.; Singh, J.; Kaur, K. P.; Kad, G. L. *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 58-59.
- 7.50. Jia, Q.; Nichols, T. C.; Rhoden, E. E.; Waite, S. Patent US 2003165588, *Chem. Abstr.* **2003**, 139:191432.

*Capítulo VIII:
Modelado de Espectros de
Absorción Electrónica de
Flavonoídes*

8.1. INTRODUCCIÓN

Una de las propiedades interesantes de los flavonoides es su capacidad de absorber la luz ultravioleta. De hecho los flavonoides, que aparecieron por primera vez en los ancestros de las embriofitas -las cuales comprende al grupo monofilético de todas las plantas terrestres: musgos, helechos, gimnospermas y angiospermas- se cree que fueron una de las adaptaciones clave para la transición a la vida terrestre desde el alga verde primigenia, debido a su capacidad de absorber la radiación ultravioleta, mucho más intensa en la atmósfera que en el agua.

Los flavonoides incoloros suelen acumularse en las capas más superficiales de las plantas y captan hasta el 90% de las radiaciones UV, impidiendo los efectos nocivos de estas radiaciones en los tejidos internos. Además, los flavonoides desempeñan también un importante factor en la atracción de insectos y pájaros, que a diferencia del ser humano y la mayoría de los mamíferos, ven en la zona ultravioleta del espectro electromagnético.

Por otra parte muchas de las determinaciones analíticas de flavonoides se hacen mediante HPLC y para ello utilizan como detector un ultravioleta-visible (diode-array). La espectroscopia ultravioleta-visible es una herramienta que si bien se usa en determinación estructural, no aporta tanta información como la resonancia magnética nuclear o la difracción de rayos-X, sin embargo es una técnica de relativo bajo coste y de fácil disponibilidad y es por ello por lo que se utiliza como detector en cromatografía. De ahí que una herramienta que permita predecir los espectros UV-vis podría resultar útil (junto con el espectro de masas) para la identificación de los flavonoides sin necesidad de su aislamiento.

Por otra parte, en los últimos años tanto los soportes informáticos como los programas de cálculo molecular han evolucionado proporcionando a los investigadores herramientas de cálculo fácilmente disponibles. Éstos permiten predecir diversas propiedades moleculares, entre ellas las espectroscópicas: desplazamientos en RMN, vibraciones en IR y también absorciones UV-vis.

Para realizar los cálculos UV-vis generalmente se utiliza el programa ZINDO (*Zerner 's Intermediate Neglect Diatomic Differential Overlap*)¹ que incorpora el hamiltoniano INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*). Aunque pueden utilizarse otros, como el CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*) para calcular estas transiciones.

En el campo de los flavonoides los antecedentes bibliográficos sobre el cálculo de las absorciones UV-visible no han sido tan abundantes como cabría esperar, a pesar del gran auge experimentado en los modelos de cálculo. Los primeros trabajos realizados emplearon métodos semiempíricos, utilizando modelos HMO (Hückel MO)² y PPP(Pariser-Parr-Pople).³ Así, Roshal y col.⁴ utilizaron el método PPP SCF CI (*PPP Self Consistent Field Configuration Interaction*), utilizando parámetros semiempíricos para calcular las bandas de absorción de flavona (figura 8.1).

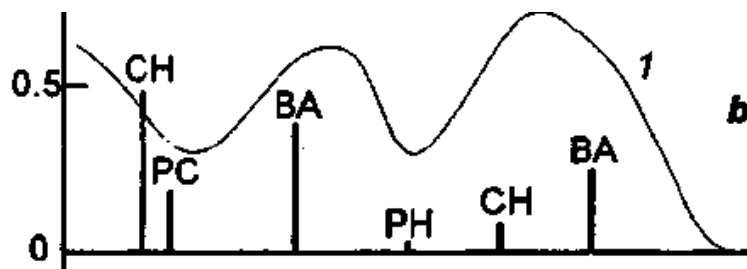


Figura 8.1

Espectro de flavona experimental (línea continua), transiciones calculadas por Roshal y col. (líneas verticales, la altura de las líneas es proporcional a la fuerza del oscilador).

De igual modo Cornard y col. empleando métodos semiempíricos calcularon mediante un cálculo CI sobre una estructura optimizada usando AM1 las bandas de absorción de quercetina (figura 8.2),⁵ 3',4'-dihidroxiflavona⁶ y de 2'-metoxiflavona⁷.

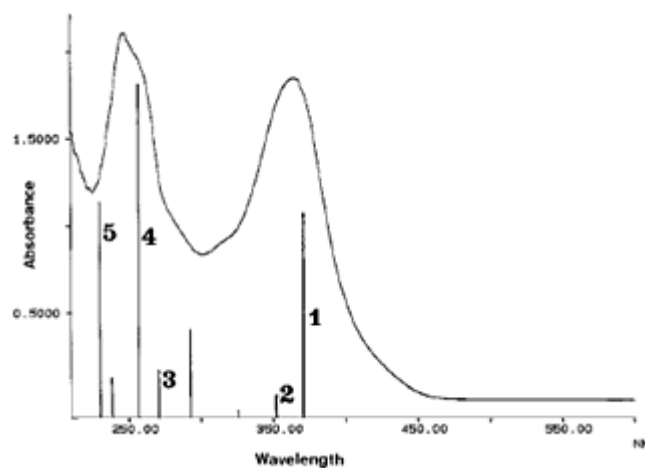


Figura 8.2

Espectro UV-vis de quercetina en MeOH (línea continua) y bandas de absorción calculadas por Cornard y col. (líneas verticales).

Mitnik y col.⁸ calcularon mediante métodos *ab initio* el espectro UV-vis de quercetina, utilizando para ello el método CHIH-DFT con una base 3-21G*(figura 8.3).

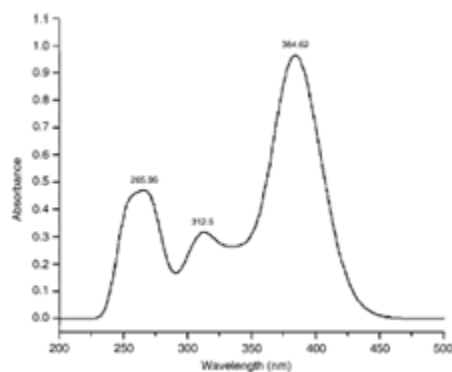


Figura 8.3

Espectro UV-vis de quercetina calculado con el modelo CHIH.

Asimismo, Cornard y col.⁹ calcularon las bandas de absorción del complejo Zn(II)–3-hidroxi flavona empleando métodos TD-DFT (B3LYP con bases 6-31G(d, p)) para obtener los estados excitados (figura 8.4).

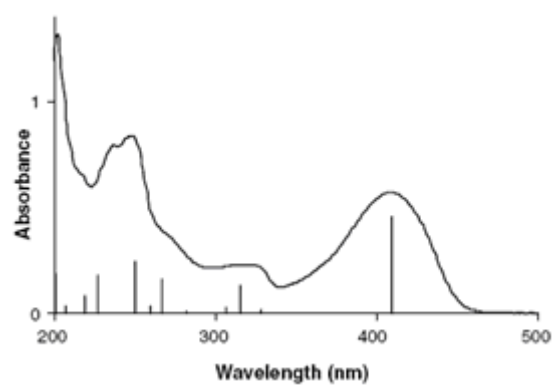


Figura 8.4
Espectro UV-vis del complejo Zn(II)–3-hidroxiﬂavona en metanol (línea continua).
Posiciones de las transiciones electrónicas calculadas (líneas verticales).

8.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.2.1. Cálculo de las transiciones electrónicas de flavona

A la vista de las escasas publicaciones previas sobre el cálculo de las transiciones electrónicas UV-vis de los flavonoides, y que los resultados no se ajustan a los espectros obtenidos experimentalmente, se decidió realizar un estudio más exhaustivo utilizando diversos métodos teóricos.

Como primera aproximación se utilizó el programa ZINDO, implementado en el programa CAChe.¹⁰ Así, la estructura de la flavona (figura 8.5) se minimizó mediante el Programa MOPAC 2002 integrado en CAChe utilizando el Hamiltoniano PM3. Se consideraron cuatro geometrías, las cuales difieren en el ángulo diedro ϕ entre el anillo B y el C: 0, 30, 60 y 90 grados y se calcularon los espectros de absorción para cada una de ellas usando el método semiempírico ZINDO con el Hamiltoniano INDO/1. En la figura 8.6 se muestran en diferentes colores los espectros calculados (AB0-PM3, AB30-PM3, AB60-PM3 y AB90-PM3), y en la figura 8.7 el espectro de flavona en metanol:¹¹ $\lambda_{\text{máx}}$. 250, 294 y 307 (hombro) nm. En todos los casos se observan que los espectros difieren bastante del experimental.

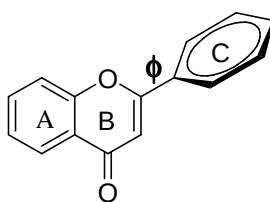


Figura 8.5

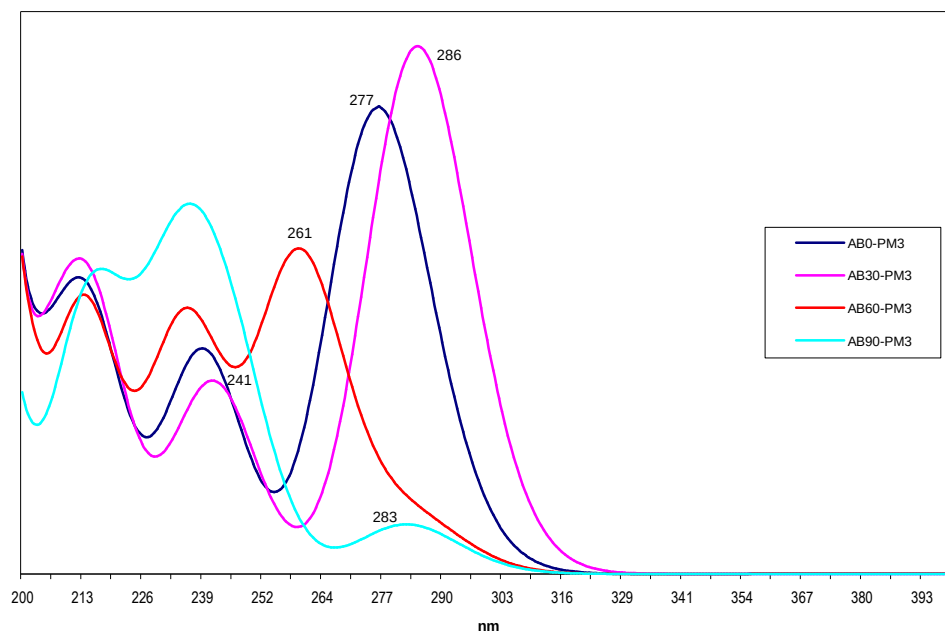


Figura 8.6.

Espectros UV-vis calculados con ZINDO/INDO1 para flavona a distintos valores de ϕ .

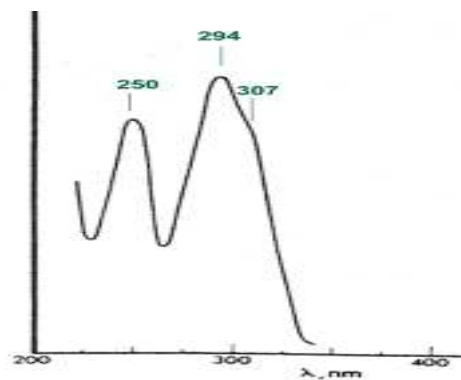


Figura 8.7

Espectro de UV-vis de flavona en metanol.

Otra posibilidad con el método ZINDO es usar una aproximación ZINDO-RPA (*Random-Phase Approximation*). Así, para el cálculo de los espectros se utilizó el programa Arguslab,¹² debido a que el programa CAChe no implementa este

modelo. De esta forma, se obtuvieron los valores de λ_{max} : 222, 251 y 295 nm (figura 8.8). La línea del espectro se generó con el programa SWizard.¹³

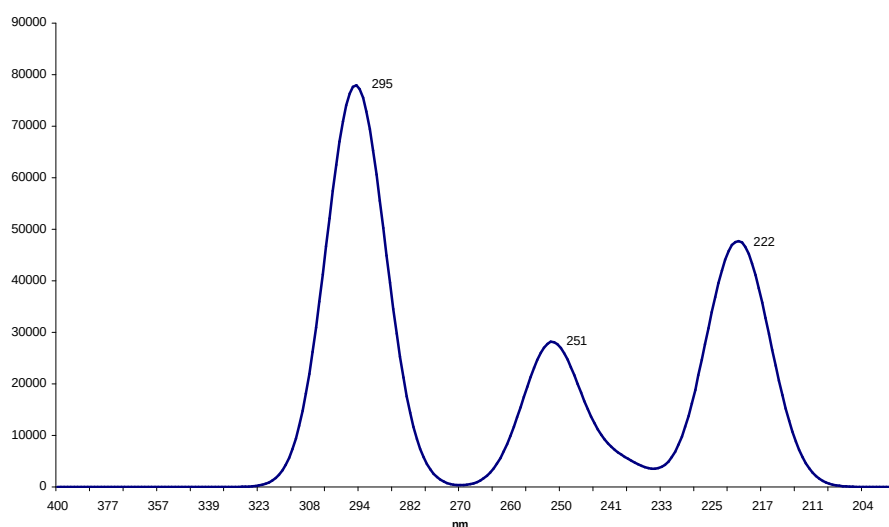


Figura 8.8
Espectro UV-vis calculado con ZINDO/RPA para flavona

Al no obtener resultados satisfactorios se consideró la posibilidad de utilizar ZINDO para refinar las estructuras obtenidas mediante minimización con PM3. Cuando esto se llevó a cabo con la estructura $\phi=30$ las transiciones calculadas fueron 239, 275, 283 nm (figura 8.10, — AB30-Z), mientras que cuando se minimizó la estructura $\phi=0$ se obtuvieron absorciones a mayor longitud de onda: 249, 292 y 302 nm, más próximas a los valores experimentales (figura 8.10, — AB0-Z).

8.2.2. Influencia del disolvente

Con el fin de mejorar estos resultados se decidió considerar la influencia del disolvente, hay que tener en cuenta que la inmensa mayoría de las mediciones de las propiedades moleculares se hacen en presencia de él. El papel del disolvente puede ser muy variado, siendo en ocasiones muy importante, por ejemplo en reacciones donde se producen rupturas de enlaces con aparición de cargas, el fenómeno de solvatación de las especies cargadas hace que la reacción sea mucho menos costosa energéticamente que en el vacío, e incluso puede hacer variar el mecanismo de reacción. Este fenómeno se conoce como efecto electrostático del disolvente, y es el efecto más importante a tratar.

Una aproximación para valorar sus efectos consiste en considerar al disolvente como un continuo y caracterizarlo por su constante dieléctrica ϵ_0 . Para ello se genera una cavidad donde se aloja la molécula, lo cual requiere una energía que se calcula según la electrostática clásica. El disolvente como medio continuo (sin estructura), se polariza por efecto del soluto provocando una respuesta electrostática que afecta a la energía, la estructura y las propiedades de este último. Para considerar el efecto del disolvente se pueden utilizar varios modelos:

El **modelo de Onsager**, es el más simple y considera la cavidad del disolvente esférica, de esta forma el potencial que genera el disolvente queda perfectamente definido por el radio de la esfera (R) y ϵ_0 . Como resulta obvio, este modelo no proporciona buenos resultados en moléculas que se alejan de esta geometría.

El **modelo del continuo polarizable** (PCM, *Polarizable Continuum Model*), fue desarrollado originalmente por Tomasi, Miertus y Scrocco. En él, el solvente es tratado como un dieléctrico continuo infinito, mientras que el soluto se localiza en una cavidad molecular obtenida en términos de esferas que rodean a cada átomo con un radio r , y se suman espacialmente todas. A este procedimiento también se le

conoce como generador de poliedros (GEPOL, *Generating Polyhedra*), y garantiza que la cavidad mantenga la forma real de la molécula. La superficie divisoria entre el solvente y el soluto se divide en pequeños elementos utilizados para calcular las integrales de la superficie como sumas finitas. Estos elementos, llamados *tesserae* se definen como proyecciones en la superficie de las caras del poliedro inscrito en cada esfera. Cada *tesserae* está caracterizado por sus vértices, su área y su número de puntos representativos (el promedio de vértices en la superficie). Cuanto mayor sea el número de *tesseraes* utilizado (y menor el área que los define), más preciso será el cálculo de las integrales de la superficie, aunque lógicamente se incrementará el coste computacional.

Los modelos continuos no son capaces sin embargo de describir las interacciones químicas específicas entre el soluto y el disolvente, como por ejemplo la formación de enlaces de hidrógeno. De esta manera, cuando sea importante tener en cuenta estas interacciones solvente-soluto, es necesario la inclusión específica de algunas moléculas reales de disolvente junto con la molécula de soluto y calcular todo el sistema como un clúster o supermolécula, junto con el dieléctrico continuo. Esta aproximación, aunque es mucho más precisa, dificulta y aumenta los cálculos a realizar, por lo que no se ha utilizado.

El modelo de Tomasi es mucho más adecuado ya que genera una buena representación de la geometría molecular. Sin embargo, tiene un problema común con el modelo de Onsager y es que la cavidad es fija, y la optimización de la geometría molecular introduce un error, debería permitirse por tanto que la cavidad varíe en la optimización. Esta es la base del siguiente modelo.

El **modelo de isodensidades** ajusta la cavidad a las líneas de isodensidad electrónica de la molécula de soluto, hasta que consigue la autoconsistencia en la cavidad. Esto se hace a la vez que se resuelve la ecuación de Schrödinger del sistema. Es un modelo muy costoso computacionalmente, pero es el único que permite considerar el efecto del disolvente de forma cuántica.

A la vista de estas consideraciones, una primera aproximación se realizó utilizando el modelo de Onsager. Para estimar el radio de la cavidad se utilizó el programa Gaussian 03,¹⁴ el cual calcula el volumen molecular en un contorno de 0,001 electrones/bohr³. A partir de este dato se determina el radio para el modelo de Onsager, el cual es superior en 0,5Å al radio correspondiente al volumen calculado. Así, el valor del radio de Onsager resultó ser de 4,85 Å.

En la figura 8.9 se compara la molécula (representada utilizando el modelo CPK), con una esfera azul que representa la cavidad correspondiente al radio calculado con gaussian 03 y una esfera roja con un radio de 7.0 Å que contiene a la molécula en su totalidad.

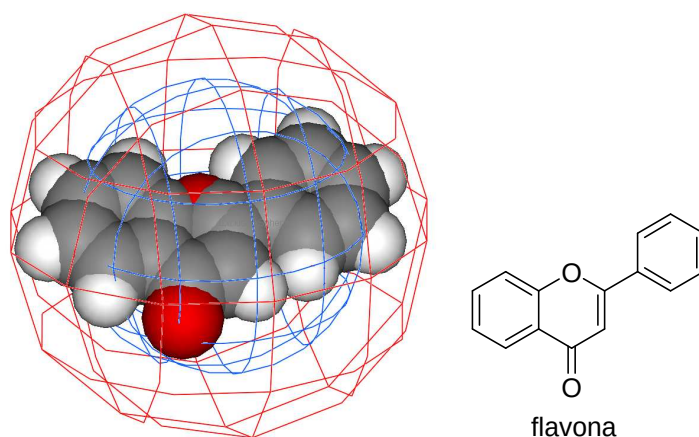


Figura 8.9

Con el fin de establecer si distintos valores de R ejercían alguna influencia y en que sentido, los cálculos se realizaron considerando ambos radios ($R = 4,85 \text{ Å}$ y 7 Å), y se aplicaron a las estructuras $\phi=0^\circ$ (AB0) y $\phi=30^\circ$ (AB30).

Los valores obtenidos para la estructura AB0 y una cavidad de radio 4,85Å, coincidieron con los obtenidos cuando no se consideraba la presencia de disolvente (figura 8.10, — AB0-Z). En cambio para un radio de la cavidad de 7Å los valores de las absorciones fueron: 251, 293, 300 nm (figura 8.10, — AB0-7).

Para la estructura AB30 los valores calculados coinciden para ambas cavidades, siendo: 248, 290 y 294 nm (figura 8.10, — AB30-4,85).

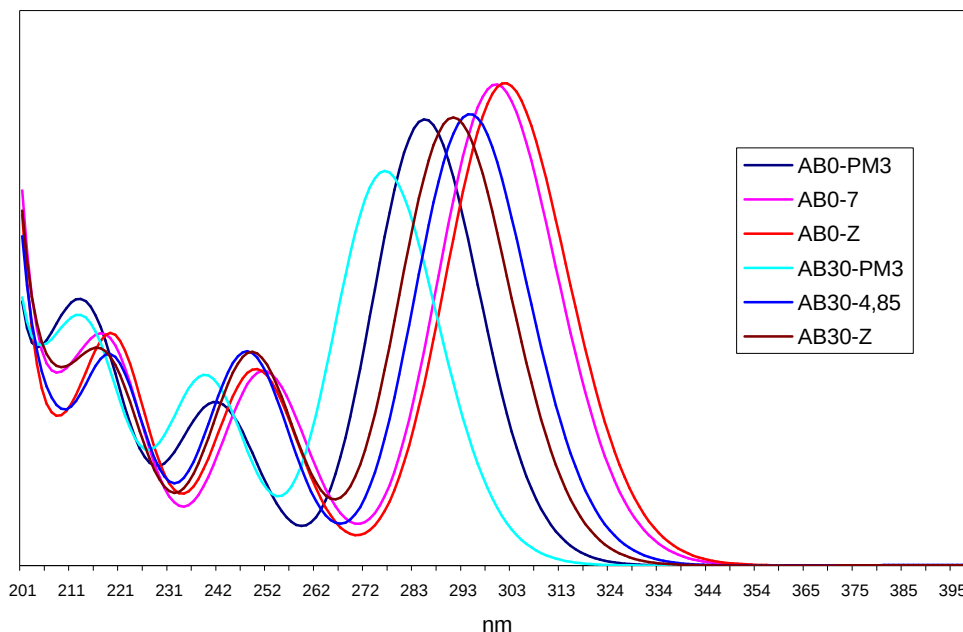


Figura 8.10

Comparación de los espectros UV-vis para distintos valores de R y ϕ .

A la vista de que se obtenían resultados aproximados, pero no totalmente coincidentes, se decidió aumentar el nivel de los cálculos utilizando el programa Gaussian 03. Así, de nuevo tomando flavona como referencia se llevó a cabo una minimización empleando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y sin ninguna restricción geométrica. Para ello se utilizó el funcional híbrido triparamétrico de Becke, el cual tiene en cuenta los efectos de correlación local y correcciones según el gradiente de Lee, Yang y Parr (B3LYP), con una base 3-21g. Sobre esta estructura minimizada se realizaron cálculos TD-DFT (*Time domain-DFT*) para el estado excitado lo que permitió calcular las absorciones correspondientes a las transiciones electrónicas permitidas.

Estos cálculos se realizaron con simulación del disolvente utilizando un modelo de polarización continua (PCM). Dentro de este modelo se pueden introducir diversos parámetros para definir la cavidad. Por defecto, el método que emplea G03

en los cálculos PCM es el UA0 (*United Atom Topological Model*), en el que se sitúa una esfera entorno a cada átomo pesado del soluto, incluyendo los átomos de hidrógeno en la esfera del átomo al cual están unidos. La cavidad se puede modificar incluyendo esferas alrededor de cada uno de los átomos de hidrógeno.*

En un primer estudio se decidió utilizar una base 3-21g, que significa una función de 3 gaussianas (para orbitales internos) y una función que emplea dos gaussianas y otra función (para orbitales atómicos de valencia).

La estructura molecular de la flavona se optimizó utilizando esta base y el modelo de polarización continua (PCM) para simular el efecto del disolvente (MeOH). Con estos parámetros el cálculo de las transiciones electrónicas indicó máximos a longitudes de onda de 266 y 280 nm, los cuales difieren bastante de los experimentales (250, 294 y 307 nm). A continuación se introdujo una modificación UFF (*United Force Field*) que considera esferas individuales en los átomos de hidrógeno, obteniendo unas longitudes de onda de 255, 281 y 293 nm. Una modificación adicional de este modelo es la construcción de la superficie de la cavidad añadiendo el radio del disolvente (SAS, *solvent accessible surface*) al de los átomos. De este modo los resultados fueron $\lambda_{\text{máx}}$: 254, 275 y 291 nm.

Los modelos que utilizan los radios establecidos por Bondi para construir las esferas en torno a los átomos de la molécula de soluto condujeron a los máximos 254, 275, 291 nm. Si se utiliza el modelo que usa los radios determinados por Pauling los resultados son 255, 283, 295 nm.

* Modelo de superficie denominado SES (Solvent Excluding Surface) en el que se añaden esferas para suavizar la superficie en función del radio del disolvente. Este modelo se utiliza por defecto en los cálculos PCM.

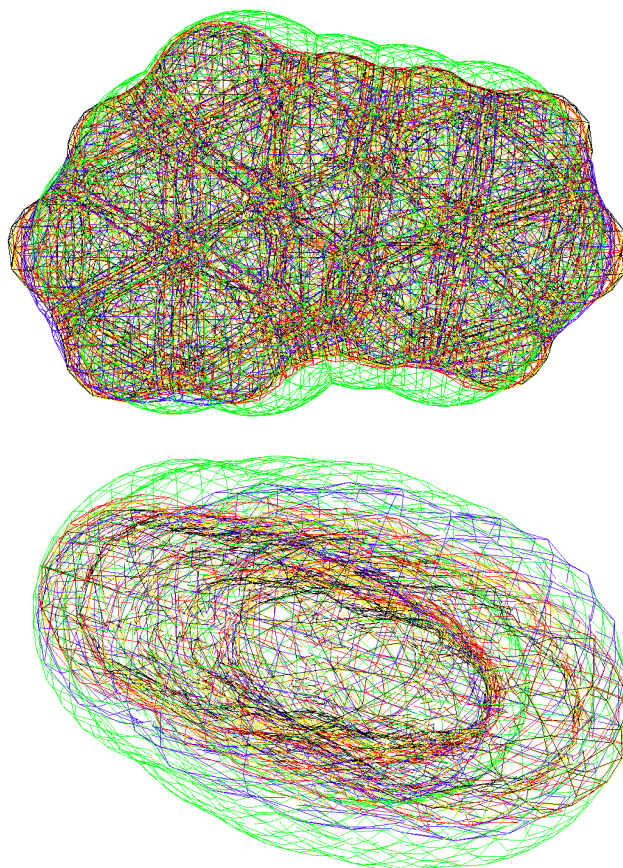


Figura 8.11

Cavidades del soluto según los distintos modelos empleados: PCM (azul), UFF-SAS (verde), UFF-SSES (rojo), Pauling-SSES (negro), Bondi-SSES (amarillo).

En las figuras 8.12 y 8.13 se muestran las diferentes cavidades Pauling-SSES, Pauling-SAS y Bondi-SSES.

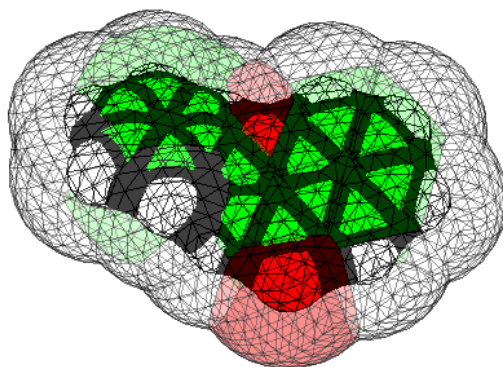


Figura 8.12

Cavidades del soluto según los distintos modelos empleados: Pauling-SES (color sólido), Pauling-SAS (color translúcido)

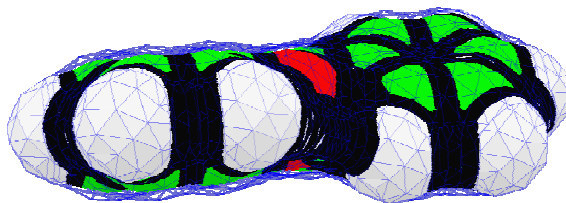


Figura 8.13

Cavidades del soluto según los distintos modelos empleados: Pauling-SES (color sólido), Bondi-SES (red azul).

A la vista de que con la base 3-21g los resultados eran aproximados pero no del todo coincidentes, se decidió cambiar a una base más refinada, aunque esto implicase un mayor consumo de recursos de cálculo, pasando de apenas 1 h a 24 h. Para ello se empleó una base 6-311++g(2d,2p) en la que la capa interior se define con seis gaussianas. Y cada base de la capa de valencia se divide en tres partes que se definen con tres, una y una gaussianas.

Los resultados para los diversos modelos de cavidad del soluto se muestran en la tabla 8.1 y figura 8.14. Se puede observar que el cambio de base conduce a resultados más aproximados a los experimentales. En concreto, el modelo que mejor

se ajusta es el que considera los radios de Pauling y la aproximación SES (*Solvent Excluded Surface*) para construir la superficie.

Tabla 8.1 Abs. máxima (nm)			
Experimental (MeOH)	250	294	307 hombro
B3LYP/3-21g, PCM	256	266	281
B3LYP /3-21g, PCM UFF- SES	255	281	293
B3LYP /3-21g, PCM UFF-SAS	254	275	291
B3LYP /3-21g, PCM Bondi- SES	255	283	295
B3LYP /3-21g, PCM Pauling- SES	255	284	295
B3LYP /6-311++g(2d,2p), PCM	248	289	299
B3LYP /6-311++g(2d,2p), PCM UFF- SES	248	288	299
B3LYP /6-311++g(2d,2p), PCM Pauling- SES	247	292	305
B3LYP /6-311++g(2d,2p), PCM Pauling- SAS	250	280	295
B3LYP /6-311++g(2d,2p), PCM Bondi-SES	247	290	300
B3LYP /6-311++g(2d,2p), PCM Bondi- SAS	250	280	294

Tabla 8.1 Resumen de los resultados con los distintos modelos de cálculo para flavona.

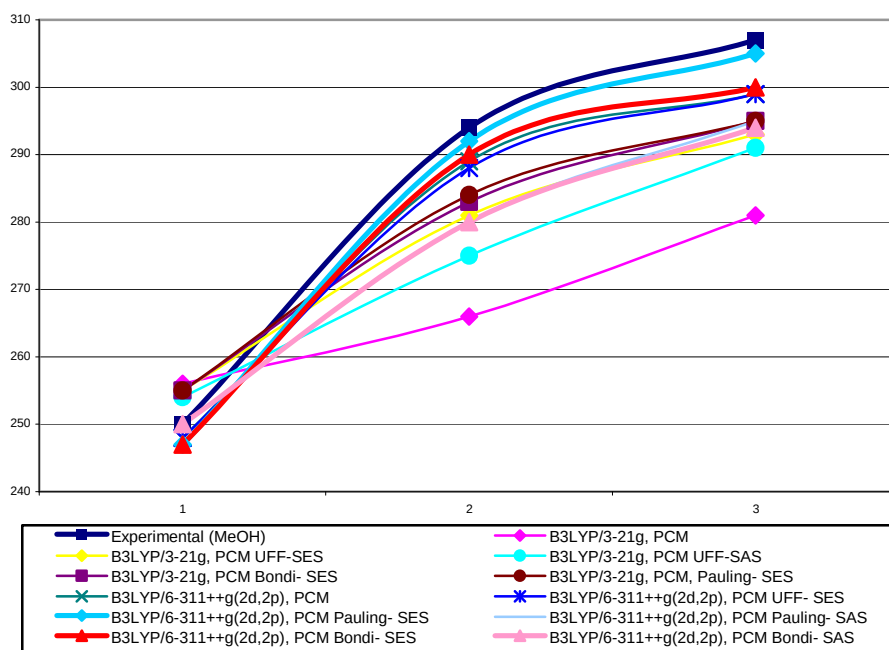


Figura 8.14

Comparación de las absorciones de flavona calculadas junto con la experimental (azul oscuro)

Las absorciones calculadas con los modelos Pauling-SES y Bondi-SES son similares, siendo también muy parecidas las cavidades generadas, tal y como se puede observar en la figura 8.14.

En la figura 8.15 se muestra el espectro UV-vis calculado a partir de la fuerza del oscilador para las distintas transiciones utilizando B3LYP/6-311++g(2d,2p), Pauling-SES.^{15;16} Como se observa, los resultados obtenidos se ajustan grandemente a los valores experimentales, tanto en la longitud de onda como en la forma de las bandas de absorción.

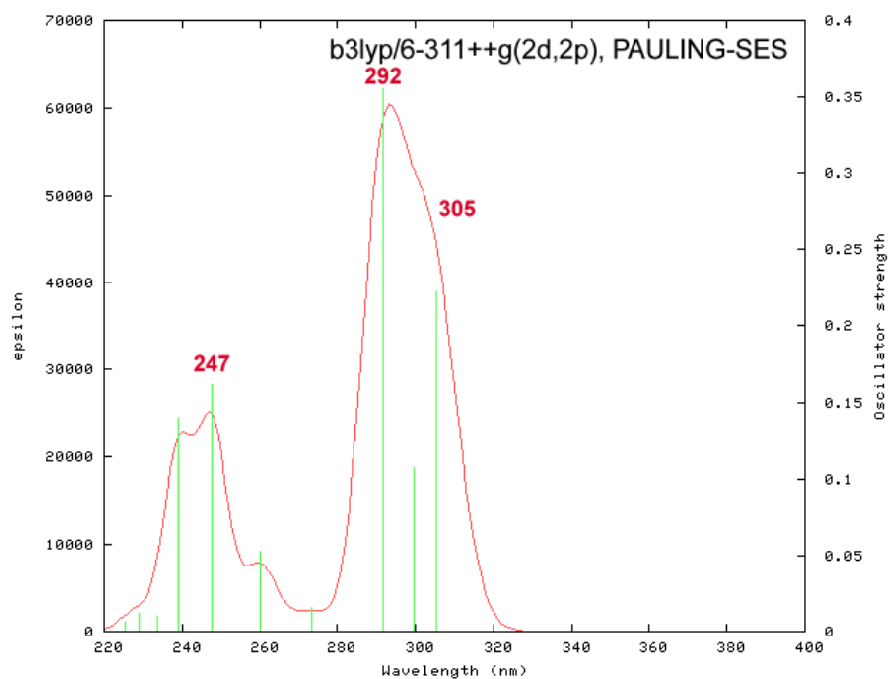


Figura 8.15

Espectro calculado para flavona mediante B3LYP/6-311++g(2d,2p), Pauling-SES

8.2.3. Aplicación a otros flavonoides

Con el fin de comprobar la validez de esta metodología a la hora de predecir la absorción de otras flavonas, se estudió la **3',4'-dimetoxiflavona**. Su espectro UV-vis en metanol se indica en la figura 8.16

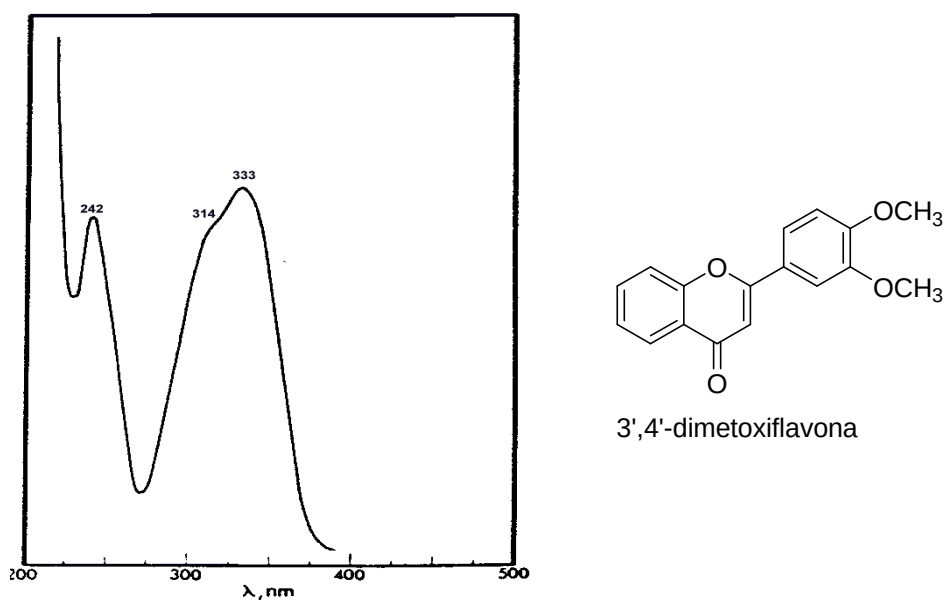


Figura 8.16

Espectro UV-vis (MeOH) de la 3',4'-dimetoxiflavona

Los resultados obtenidos se indican en la tabla 8.2. Sorprende que el método que añade el radio del disolvente para estimar la cavidad de solvatación (Pauling-SAS o Bondi-SAS), es la que da resultados más aproximados a los experimentales. Esto difiere de los resultados obtenidos para la flavona, donde el resultado más ajustado era el obtenido cuando no se tenía en cuenta el radio del disolvente (Pauling-SES).

TABLA 8.2			
Abs. máxima (nm)			
Experimental	242	314	333
Bondi-SES	239	296	322
Bondi-SAS	243	309	325
Pauling-SES	243	284	320
Pauling-SAS	243	309	325

Tabla 8.2. Resumen de los resultados con los distintos modelos de cálculo para la 3',4'-dimetoxiflavona.

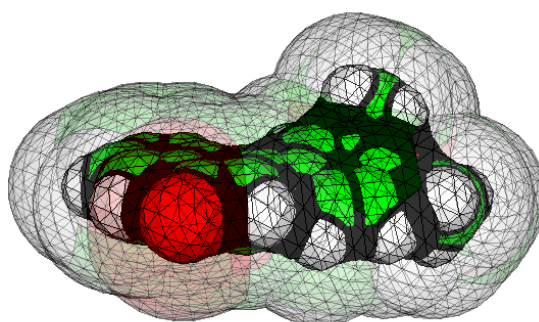


Figura 8.17

Representación de las cavidades de la 3',4'-dimetoxiflavona calculadas con radios Bondi, SAS (transparente), SES (sólido).

Con el fin de ampliar estos estudios se realizaron cálculos para un esqueleto de flavonoide diferente como es la isoflavona, en particular se analizó la **5,7-dimetoxiisoflavona**. La estructura de este compuesto es lo suficientemente distinta de la de los dos ejemplos anteriores como para introducir nuevas variables que pudiesen arrojar alguna luz sobre el comportamiento de los métodos de cálculo. En la tabla 8.3 se muestran los resultados. Observando que al igual que en el caso de flavona los

resultados que mejor se ajustan a los experimentales son los obtenidos mediante los modelos Bondi-SES y Pauling-SES.

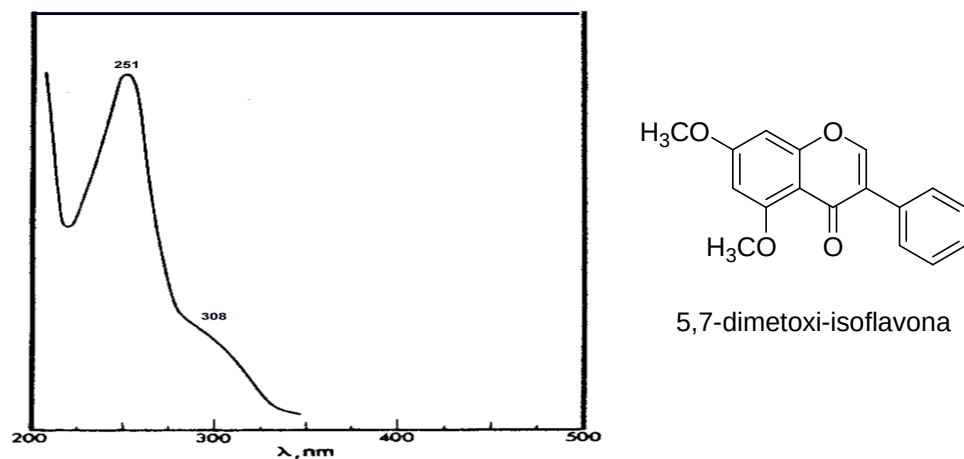


Figura 8.18

Espectro UV-vis (MeOH) de 5,7- dimetoxiisoflavona

TABLA 8.3. Abs. máxima (nm)		
Experimental	251	308 hombro
rb3lyp/6-311++g(2d,2p) Pauling-SAS	268	299
rb3lyp/6-311++g(2d,2p) Pauling-SES	263	311
rb3lyp/6-311++g(2d,2p) Bondi-SAS	261	300
rb3lyp/6-311++g(2d,2p) Bondi-SAS	263	311

Tabla 8.3. Resumen de los resultados con los distintos modelos de cálculo para la 5,7-dimetoxiisoflavona.

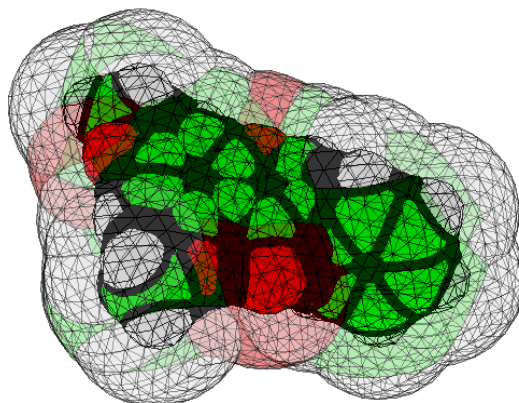


Figura 8.19
Representación de las cavidades de la 5,7-dimetoxiisoflavona calculadas con radios Pauling, SAS (transparente), SES (sólido).

Los resultados obtenidos para los tres flavonoides estudiados llevan a pensar que hay que realizar estudios más detallados. Debe existir algún tipo de condicionamiento estructural o de índole electrónico que justifique el que para la flavona y la 5,7-dimetoxiisoflavona la superficie SES sea la que lleve a resultados más coincidentes con los experimentales, mientras que para la 3',4'-dimetoxiflavona sea la SAS. Sobre todo si se tiene en cuenta que la diferencia de tamaño entre las cavidades SES y las SAS es bastante considerable (figuras 8-12, 8.17 y 8.19).

A la vista de los anteriores resultados se puede concluir que para predecir de forma fiable los espectros de absorción electrónica de los flavonoides hay que recurrir a métodos que exigen un fuerte esfuerzo computacional (aprox. 24 horas en ordenadores del CESGA), y que es necesario utilizar modelos en los que se tiene en cuenta el efecto del disolvente. Entre las posibilidades exploradas, el uso de métodos TD-DFT B3LYP con un modelo PCM para el disolvente, con radios establecidos por el modelo de Pauling o el de Bondi son los más adecuados cuando se utiliza el programa Gaussian 03.

8.3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 8.1. Zerner, M. C.; Lowe, G. H.; Kirchner, R. F.; Mueller-Westerhoff, U. T. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 589 (1980). Zerner, M.C.; Correa de Mello, P.; Hehenberger, M. *Int. J. Quant. Chem.* 21, 251 (1982). Zerner, M.C. en *Reviews of Computational Chemistry*, Ed. K.B. Lipkowitz y D.B. Boyd (VCH Publishing, New York, 1991), vol. 2, 313.
- 8.2. Grouiller, A.; Thomassery, P.; Pacheco, H.; Decoret, C.; Tinland, B. *Bull. Soc. Chim. Fr. Pt. 2* **1973**, 12, 3454-3458, *Chem. Abstr.* CAN 106:137685. Rybachenko, A. I.; Sukhorukov, A. A.; Georgievskii, V. P.; Titov, E. V *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **1981**, 307-12 *Chem. Abstr.* CAN 95:131843. Remko, M.; Polcin, J. *Coll. of Czech. Chem. Comm.* **1980**, 45(1), 201-9.
- 8.3. Dinya, Z.; Kiss, S.; Balint, J.; Bogнар, R. *Studies in Organic Chemistry (Amsterdam)* **1986**, 23, 93-101.
- 8.4. Roshal, A. D.; Mitina, V. G.; Orlov, V. D.; Ponomarev, O. A.; Sukhorukov, A. A.; Fialkova, S. V. *Functional materials* **1997**, 4, 121-127.
- 8.5. Cornard, J. P.; Merlin, J. C.; Boudet, A. C.; Vrielynck, L. *Biospectroscopy* **1997**, 3, 183-193.
- 8.6. Cornard, J. P.; Merlin, J. C.; Boudet, A. C. *Spectrochimica Acta Part A* **2001**, 57, 591602.
- 8.7. Cornard, J. P.; Merlin, J. C. *Asian J. Spectroscopy* **1999**, 3, 97-104.
- 8.8. Mendoza-Wilson, A. M.; Glossman-Mitnik, D. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **2004**, 681, 7176.
- 8.9. Cornard, J. P.; Dangleterre, L.; Lapouge, C. *Chemical Physics Letters* **2006**, 419, 304308.

- 8.10. CAChe Worksystem Pro 6.1 , Fujitsu Ltd. © 2000-2003.
- 8.11. Los espectros de los productos han sido obtenidos de : “The systematic Identification of Flavonoids” Mabry, T.J.; Markham, K. R.; Thomas. M. B., Springer-Verlag, Berlin 1970.
- 8.12. ArgusLab 4.0.1, M. A. Thompson. Planaria Software LLC, Seattle, WA.
<http://www.arguslab.com>.
- 8.13. Gorelsky, S. I. *SWizard program*, <http://www.sg-chem.net/>, CCRI, University Of Ottawa, Ottawa, Canada, **2008**.
- 8.14. Gaussian 03 Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; y Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- 8.15. O'Boyle, N. M. GaussSum 2.1, **2007**. Available at <http://gausssum.sf.net>.
- 8.16. O'Boyle, N. M.; Tenderholt, A. L.; Langner, K. M. *J. Comp. Chem.*, **2007**.

Capítulo IX: *Conclusiones*

9. CONCLUSIONES

1. Se ha estudiado la ciclación radicalaria con transferencia de átomo de N-aliltricloroacetamidas con Cu(I) en ausencia de disolvente e irradiación con microondas. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se encuentra que únicamente es necesario un 50 mol% de CuCl y que la reacción conduce a las correspondientes pirrolidin-2-onas en rendimientos aceptables, en tiempos de reacción muy cortos (1-11 min) y sin necesidad de utilizar atmósfera inerte. Los resultados obtenidos demuestran la viabilidad de la irradiación con microondas para potenciar reacciones radicalarias. El procedimiento se ha aplicado a la síntesis del esqueleto presente en los alcaloides indolizidínicos. La utilización de un 10 mol% de líquido iónico (cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio) acortan un mínimo de tres veces los tiempos de reacción.
2. Se ha realizado el estudio de la halogenación radicalaria de compuestos aromáticos con CuX₂ mediante potenciación con microondas. Se establece que la halogenación de antraceno necesita de un susceptor como el grafito, obteniéndose, cuando se utiliza CuCl₂, el 9,10-dicloroantraceno en muy buen rendimiento. Si en su lugar se emplea un líquido iónico (cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio), la selectividad de la reacción varía y se forma mayoritariamente el 9-cloroantraceno. El procedimiento de halogenación radicalaria se extiende a la halogenación de otros sistemas aromáticos, concluyendo que el proceso transcurre de forma más efectiva cuando el potencial de ionización de los compuestos es bajo, excepto cuando éste presenta un átomo de nitrógeno.
3. Se ha abordado la síntesis de dibenzofulvenos a partir de fluoreno y benzaldehídos con diferentes patrones de sustitución mediante irradiación con microondas. El estudio de diversas condiciones de reacción ha llevado a establecer que los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza un disolvente

de alto punto de ebullición como es el diglime y KOH como base, o en ausencia de disolvente con *t*-BuOK. Las condiciones desarrolladas para la condensación son compatibles con la presencia en el anillo del aldehído de grupos metoxilo, halógenos y nitrilos pero no con la presencia de grupos hidroxilo, problema que se solventa empleando el grupo bencilo como protector. El procedimiento desarrollado se puede aplicar a la preparación de fotoconductores utilizados en electrofotografía y en fármacos.

4. Se han establecido las bases para la síntesis de flavonas mediante la reacción de Mentzer a partir de fenoles y benzoilacetatos con diferentes patrones de sustitución, por irradiación con microondas. La reacción transcurre en tiempos muy cortos y en muy buenos rendimientos (66-96%). Se realiza un estudio comparativo entre el procedimiento convencional y el potenciado por microondas y de forma general se puede establecer que los rendimientos obtenidos mediante microondas triplican los descritos con anterioridad por métodos convencionales y que los tiempos de reacción se reducen en 50 veces. Los estudios realizados sobre el mecanismo de la reacción demuestran que la reacción transcurre a través de la formación de una α -oxo cetena, y constituye un ejemplo de la existencia de efecto específico de microondas.
5. Se ha demostrado que el ácido tiobenzoico, un grupo más activado que el ácido carboxílico, constituye una buena alternativa para la síntesis asistida por microondas de 2-arilbenzoxazoles, y 2-fenilbenzotiazol en ausencia de disolvente.
6. Se ha desarrollado un método general, rápido y eficaz para la síntesis de benzoxazoles y benzotiazoles a partir de ácidos carboxílicos y *o*-aminofenol, *o*-aminotiofenol, u *o*-fenilendiamina respectivamente. La reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente y necesita de un reactivo tal como el P_4S_{10} o el reactivo de Lawesson para activar el grupo carboxilo, siendo mucho más efectivo el último. Estos resultados contribuyen a ampliar la gama de aplicaciones del

reactivo de Lawesson. El método es competitivo con los anteriormente descritos en la bibliografía, tanto con calentamiento convencional como con microondas, conduciendo a buenos rendimientos en tiempos muy cortos de reacción.

7. Se han modelado los espectros UV-vis de flavona, 3',4'-dimetoxiflavona y 5,7-dimetoxiisoflavona utilizando diversos métodos semiempíricos y *ab initio*. Se demuestra la necesidad de considerar el efecto del disolvente con un modelo de polarización continua, estudiándose la influencia de los distintos tipos de cavidades moleculares. La base de cálculo más adecuada resultó ser la B3LYP 6-311g, que aunque requiere un esfuerzo computacional elevado proporciona valores de λ_{max} para las transiciones electrónicas muy aproximados a los experimentales.

Capítulo X:
Experimental

10.1. GENERAL

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro BRUKER AC-300 (300.13 MHz para ^1H y 75.47 para ^{13}C), o en un espectrómetro Varian Mercury 300M. Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz, y como referencia la frecuencia de la señal del disolvente.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Gallemkamp y no están corregidos.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro BOMEN sobre pastillas de KBr para los productos líquidos, y en un “goldengate” para los productos sólidos.

Los espectros de masas de baja resolución se midieron en un sistema Hewlett-Packard 59970 –GC/MS operando a 70 eV, o en un TRACE DSQ TERMO FINNIGAN.

Los espectros de UV se realizaron en un equipo Cary 100 de Varian.

Los análisis elementales han sido realizados en un equipo CARLOHERBA EA 1108.

Para la cromatografía en capa fina se empleó gel de sílice GF-254 Merck y las manchas se visualizaron bajo luz (254 nm) para los compuestos que absorben a dicha longitud de onda, y también por revelado empleando yodo, fosfomolibdico, FeCl_3 (para compuestos fenólicos).

Como revelador de las capas finas para los flavonoides se empleó una disolución de MeOH al 1% de difenilborato de etanolamina, y se fijan con una

disolución de polietilenglicol (PEG 6000) al 5% en etanol. Para su visualización se utiliza una luz UV de 360 nm.

La purificación por cromatografía se refiere siempre a cromatografía en columna a media presión con gel de sílice 230-400 *mesh*.

Para la cromatografía en preparativa se emplearon placas de 20 x 20 cm de 1mm de espesor, utilizando una mezcla de 60 g de gel de sílice GF-254 de Fluka, 20 g de Kieselgel 60-Gde Merck y 160 g de agua destilada.

La alúmina activada empleada en la formación de los cetoesteres se introdujo durante 4 horas en una estufa de vacío a 180°C.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 140 °C durante 12 horas y posterior enfriamiento en corriente de argón seco.

Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, en atmósfera de argón inmediatamente antes de su uso. Los agentes desecantes utilizados fueron P_2O_5 (CH_2Cl_2), KOH (piridina), Na/Benzofenona (Tolueno), CaH_2 y se mantiene sobre tamices moleculares en atmósfera inerte (DMSO).

Las adiciones de disoluciones y disolventes se llevaron a cabo vía jeringa.

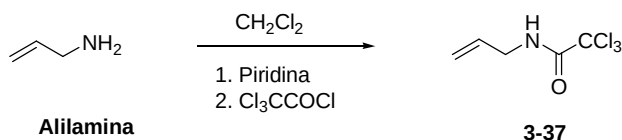
El secado de las disoluciones obtenidas tras la elaboración de cada reacción se llevó a cabo con Na_2SO_4 ó $MgSO_4$ anhidros.

El catalizador cloruro cuproso empleado en las síntesis de las tricloroacetamidas se recrystalizó por disolución en HCl concentrado y posterior precipitación con abundante agua, después se filtró y lavó con etanol y éter etílico.

El cloruro cúprico empleada en la síntesis de antraceno y derivados se deshidrata durante veinticuatro horas en una estufa a 100°C cambiando el color azul de la forma hidratada a un color castaño correspondiente a la forma anhidra.

Para las reacciones en microondas de tricloroacetamidas, antraceno, flavonoides y fluoreno se empleó un Milestone modelo ETHOS D de potencia máxima 1000W, y en el caso de los oxazoles se empleó un horno monomodo, Discover, CEM Corp de potencia máxima 300W.

N-ALILTRICLOROACETAMIDA



En un balón seco y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió alilamina (1 g, 17.51mmol) en diclorometano seco a 0°C (10 mL). Sobre la disolución se añadió piridina seca (2.12 mL, 52.53mmol), y el cloruro de tricloroacetilo (1.95 mL, 35.03 mmol) gota a gota. La reacción se dejó 24 horas en atmósfera inerte, a temperatura ambiente y con agitación. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL), y se lavó sucesivamente la fase orgánica con agua (10 mL), una disolución de HCl al 10% (10 mL), y salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía con AcOEt/ hexano (2:8) como eluyente para obtener **3-37** (3.01 g, 85 %) como un sólido cristalino.

P.f. 30.8-31.2 °C (hexano)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.07 (s ancho, 1H, NH), 5.92-5.79 (m, 1H, CH=CH₂), 5.25 (d, 1H, CH₂=CH, *J*= 18.2 Hz), 5.20 (d, 1H, CH₂=CH, *J*= 10.2 Hz), 3.97 (t, 2H, CH₂N, *J*= 5.7 Hz).

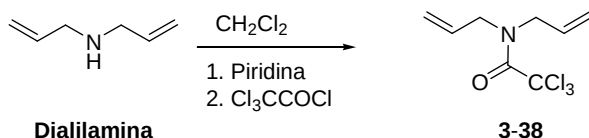
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.9 (C=O), 132.2 (CH=CH₂), 117.6 (CH=CH₂), 92.5 (CCl₃), 43.5 (NCH₂).

IR (KBr) ν: 3268 (NH), 1690 (C=O) 1535 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%):168 (M⁺+2-HCl, 3); 166 (M⁺+1-HCl, 7); 84 (100), 81 (74).

Análisis Elemental: Calculado para C₅H₆NOCl₃: C, 29.66; H, 2.99; N, 6.92, encontrado C, 29.40; H, 3.36; N, 6.79.

N,N-DIALILTRICLOROACETAMIDA



En un balón seco y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió la dialilamina (5 g, 0.0515 moles) en diclorometano seco a 0°C (15 mL). Sobre la mezcla se añadió piridina seca (12.45 mL, 0.154 moles), y el cloruro de tricloroacetilo (11.5 mL, 0.103 moles) gota a gota. La reacción se dejó 24 horas en atmósfera inerte, a temperatura ambiente y con agitación. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL), y se lavó sucesivamente la fase orgánica con agua (10 mL), una disolución de HCl al 10% (10 mL), y salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía con AcOEt/ hexano (2:8) como eluyente para obtener **3-38** (8.8 g, 71%) como un aceite amarillento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.91-5.72 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.37-5.15 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.40-4.28 (m, 2H, NCH_2), 4.09-3.98 (m, 2H, NCH_2).

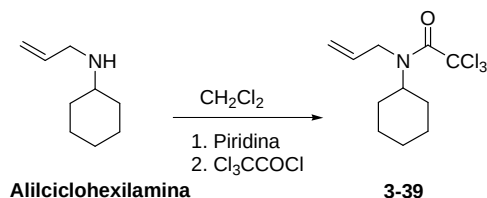
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 163.1 y 161.45 (C=O), 131.9 y 130.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 120.3 y 118.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 92.9 (CCl_3), 52.4 y 50.6 (CH_2N).

IR (Goldengate) ν : 1675 (C=O), 1408 (C=C) cm^{-1} .

EM m/z (%): 243 ($\text{M}^+ + 2$, 3); 241 (M^+ , 3); 208 ($\text{M}^+ + 2 - \text{Cl}$, 27); 206 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 41), 124 (86), 82 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NOCl}_3$: C, 39.62; H, 4.16; N, 5.78., encontrado: C, 39.93; H, 3.92; N, 5.46.

N-ALIL-N-CICLOHEXILTRICLOROACETAMIDA



En un balón seco y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió la alilciclohexilamina (1 g, 7.23mmol) en diclorometano seco a 0°C (10 mL). Sobre la disolución se añadió piridina seca (2.2 mL, 0.021mol), y el cloruro de tricloroacetilo (2 mL, 0.014 mol) gota a gota. La reacción se dejó 24 horas en atmósfera inerte, a temperatura ambiente y con agitación. La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (10 mL) mL, y se lavó sucesivamente la fase orgánica con agua (2×10 mL), una disolución de HCl al 10% (10 ml), y salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía con AcOEt/ hexano (2:8) como eluyente para obtener **3-39** (1.75 g, 86%) como un sólido.

P.f. 55.7-56.9 °C (hexano)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.90-5.77 (m, 1H, CH=CH₂), 5.21 (d, 1H, CH=CH₂, *J*= 17.4 Hz), 5.16 (d, 1H, CH=CH₂, *J*= 11.0 Hz), 4.33 (t, 1H, CHN, *J*= 11.5 Hz), 3.94 (d, 2H, CH₂N, *J*= 5.1 Hz), 1.88 (t ancho, 4H, CH₂CH₂, *J*= 15 Hz), 1.69 (d, 1H, CH₂CH₂, *J*= 13.2 Hz), 1.51 (c, 2H, CH₂CH₂, *J*= 12 Hz), 1.32 (c, 2H, CH₂CH₂, *J*= 13 Hz), 1.13 (t, 1H, CH₂CH₂, *J*= 12.7 Hz)

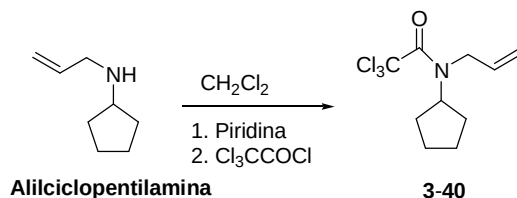
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.7 (C=O), 133.2 (CH=CH₂), 116.9 (CH=CH₂), 93.8 (CCl₃), 59.1 (CH-CH₂), 47.1 (CH₂N), 30.7, 25.6 y 25.2 (CH₂CH₂).

IR (KBr) ν: 1656 (C=O) cm⁻¹.

EM m/z (%): 287 (M⁺+4, 2); 285 (M⁺+2, 8); 283 (M⁺, 8), 250 (M⁺+2-Cl, 28); 248 (M⁺-Cl, 43); 166 (39), 83 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₆NOCl₃: C, 46.42; H, 5.67, N, 4.92, encontrado C, 46.16; H, 5.75, N, 4.99.

N-ALIL-N-CICLOPENTILTRICLOROACETAMIDA



En un balón seco y bajo atmósfera de nitrógeno se disuelve alilciclopentilamina (600 mg, 4.79mmol en diclorometano seco a 0°C (10 mL). Sobre la disolución se añade piridina seca (1.07 mL, 9.58 mmol), y el cloruro de tricloroacetilo (1.15mL, 14,37 mmol) gota a gota. La reacción se deja 24 horas en atmósfera inerte, a temperatura ambiente y con agitación. La mezcla de reacción se disuelve en diclorometano (10 mL), y se lava sucesivamente la fase orgánica con agua (10 mL), una disolución de HCl al 10% (10 mL), y salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos se secan, y concentran. El residuo se purifica por cromatografía con AcOEt/ hexano (0.4:9.6) como eluyente para obtener **3-40** (1.14 g, 89%) como un aceite.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.95-5.82 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J= 17.7$ Hz), 5.18 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J= 9.7$ Hz), 4.92 (s ancho, 1H, CHN), 3.92 (s ancho, 2H, CH_2N), 2.06-1.58 (m, 8H, CH_2CH_2).

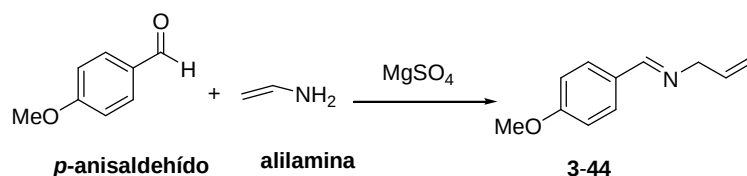
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :160.0 (C=O), 133.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 116.2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 93.7 (CCl_3), 60.8 (CHN), 46.9 (CH_2N), 29.1 y 24.1 (CH_2CH_2).

IR (KBr, film): 1677 (C=O), 1417 (C=C) cm^{-1} .

EM m/z (%): 275 (M^++6 , 1), 273 (M^++4 , 6); 271 (M^++2 , 10); 269 (M^+ , 17); 236 (M^++2-Cl , 41); 234 (M^+-Cl , 61), 152 (63), 84 (97), 69 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOCl}_3$: C, 44.38; H, 5.22; N, 5.18. y encontrado: C,44.24; H, 5.63; N, 5.27.

N-(4-METOXIBENCILIDEN)PROP-2-EN-1-AMINA



Sobre una disolución de *p*-anisaldehído (5.45 g, 0.04 mmoles) en diclorometano seco (20 mL), se añade MgSO₄ (1.3 g), tamices moleculares de 3Å activados mediante calor (1.2 g), y alilamina (2.51g, 0.04 mmoles). La mezcla se mantiene con agitación mecánica durante 24 horas, se filtra y se concentra para eliminar el diclorometano, y posteriormente se destila a vacío (0.05 mmHg, a 78°C). El producto final es un aceite **3-44** (5.9g, 84%), empleado en la siguiente etapa, sin purificar.

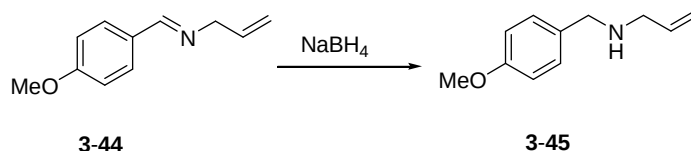
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (s, 1H, CH=N), 7.71 (d, 2H, ArH, *J*=8.5 Hz), 6.94 (d, 2H, ArH, *J*= 8.5 Hz), 6.07 (ddt, 1H, CH=CH₂, *J*= 17.1, 10.2 y 5.9 Hz), 5.24 (dc, 1H, CH₂=CH, *J*= 17.1 y 1.6 Hz), 5.16 (dc, 1H, CH₂=CH, *J*= 10.2 y 1.6 Hz), 4.23 (dc, 2H, CH₂N, *J*=5.8 y 1.6 Hz), 3.85, (s, 3H, OMe).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.7 (C-OMe), 161.3 (CH=N), 136.1 (CH=CH₂) 129.7 (CH, Ar), 129.1 (C cuatern. arom.), 115.9 (CH=CH₂), 114.0 (CH arom.), 63.4 (CH₂N), 55.3 (OMe).

IR (KBr, film): 1649, 1608, 1511 cm⁻¹.

EM m/z (%): 175 (M⁺, 55), 174 (100), 147 (21), 136 (49), 135 (67), 121 (27).

N-ALIL-4-METOXIBENCILAMINA



Sobre una disolución en etanol (20 mL) de *N*-(4-metoxibenciliden)prop-2-en-1-amina (**3-44**) (2 g) preparada en el paso anterior, se añade en pequeñas dosis NaBH_4 (521 mg, 13.8 mmol). Transcurridas 48 horas, se evapora el disolvente, el crudo se disuelve en éter etílico (20 mL), y se extrae con una disolución de HCl al 10% (3x15 mL). La fase acuosa se basifica con NaOH al 10% y se extrae con diclorometano (3x10mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y se evapora. El producto final *N*-alil-4-metoxibencilamina **3-45** (1.9 g, 94%) es un aceite de alta pureza, válido para RMN, y que se emplea en la siguiente etapa sin ningún tipo de purificación.

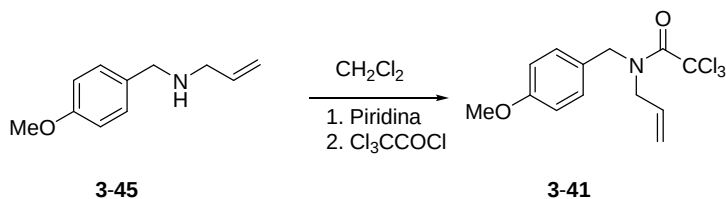
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (d, 2H, ArH, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (d, 2H, ArH, $J = 8.6$ Hz), 5.93 (ddt, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.1, 10.7$ y 5.9 Hz), 5.20 (dd, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 17.2$ y 1.1 Hz), 5.12 (dd, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$ y 1.1 Hz), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 2H, ArCH_2), 3.27 (d, 2H, NCH_2CH , $J = 5.9$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 158.6 ($\text{C}-\text{OMe}$), 136.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.4 (cuart. arom.), 129.3 (CH arom.), 115.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 113.8 (CH arom.), 55.2 (OMe), 52.7 y 51.7 ($2\times\text{CH}_2$).

IR (KBr, film): 1611, 1513 cm^{-1} .

EM m/z (%): 177 (M^+ , 35), 176 (62), 148 (35), 135 (37), 121 (100).

N-ALIL-N-(4-METOXIBENCIL)TRICLOROACETAMIDA



En un balón seco y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió a N-alil-4-metoxibencilamina (**3-45**) (1.5 g, 8.47mmol) en diclorometano seco a 0°C (10 mL). Sobre la disolución se añadió piridina seca (2.04 mL, 0.025mol), y el cloruro de tricloroacetilo (1.9 mL, 0.016 mol) gota a gota. La reacción se dejó 24 horas en atmósfera inerte, a temperatura ambiente y con agitación. La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (10 mL), y se lavó sucesivamente la fase orgánica con agua (2×10 mL), una disolución de HCl al 10% (10 mL), y salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía con AcOEt/ hexano (0.5:9.5) como eluyente para obtener **3-41** (2.28g, 84%) como un aceite.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.20 (d, 2H, ArH, *J*= 8.8 Hz), 6.89 (d, 2H, ArH, *J*= 7.2 Hz), 5.90- 5.70 (m, 1H, CH=CH₂), 5.38-5.10 (m, 2H, CH=CH₂), 4.92, 4.62, 4.26, 3.92 (s ancho, 4H, CH₂NCH₂), 3.82 (s, 3H, OMe).

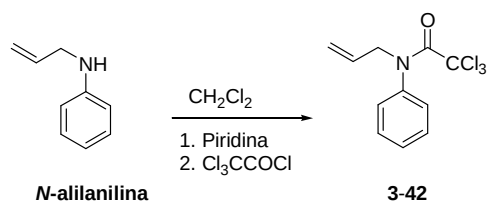
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.0 y 160.8 (C=O), 159.2 (C-OMe), 132.0, 130.8, 129.5, 128.5 (Ar, CH=CH₂), 119.7 y 118.4 (CH=CH₂), 114.2 (Ar), 93.2 (CCl₃), 55.3 (OCH₃), 51.9, 50.9, 49.5 (CH₂).

IR (Goldengate) ν: 1678 (C=O), 1613, 1513 cm⁻¹.

EM m/z (%): 325 (M⁺+4, 0.6); 323 (M⁺+2, 1.7); 321 (M⁺, 1.8); 288 (M⁺+2-Cl, 36); 286 (M⁺-Cl, 47), 252 (27), 250 (57), 121 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₃H₁₄NO₂Cl₃: C, 48.40; H, 4.37; N, 4.34, encontrado C, 47.96; H, 4.01; N, 4.42.

N-ALIL-N-FENILTRICLOROACETAMIDA



En un balón seco y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió *N*-alililina (1 g, 7.5mmol) en diclorometano seco a 0°C (10 mL). Sobre la disolución se añadió piridina seca (1.77 mL, 0.022mol), y el cloruro de tricloroacetilo (1.67 mL, 0.015 mol) gota a gota. La reacción se dejó 24 horas en atmósfera inerte, a temperatura ambiente y con agitación. La mezcla de reacción se disolvió en diclorometano (10 mL), y se lavó sucesivamente la fase orgánica con agua (10 mL), una disolución de HCl al 10% (10 mL), y salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía con AcOEt/ hexano (2:8) como eluyente para obtener **3-42** (1.83 g, 88%) como un aceite.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.41-7.31 (m, 5H, Ph), 6.01-5.88 (m, 1H, CH=CH₂), 5.22 (d, 1H, CH=CH₂, *J*_{cis} = 9.9 Hz), 5.13 (d, 1H, CH=CH₂, *J*_{trans} = 17.0 Hz), 4.39 (d, 2H, CH₂N).

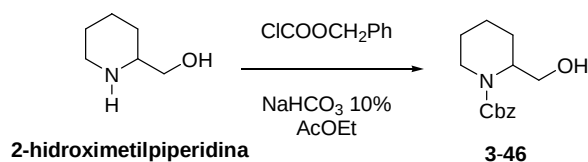
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.6 (C=O), 141.5 (cuaternario, Ar), 131.5, 130.0, 129.3 y 129.0 (Ar y CH=CH₂), 120.0 (CH=CH₂), 93.6 (CCl₃), 58.2 (NCH₂).

IR (Goldengate) ν: 1678 (C=O), 1595, 1493 (C=C) cm⁻¹

EM m/z (%): 283 (M⁺+6, 0.3); 281 (M⁺+4, 4); 279 (M⁺+2, 13); 277 (M⁺, 14); 244 (M⁺+2-Cl, 7); 242 (M⁺-Cl, 12); 160 (92), 132 (60), 119(43), 77 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₀NOCl₃: C, 47.43; H, 3.62; N, 5.03, encontrado: C, 47.87; H, 3.11; N, 5.15.

N-BENCILOXICARBONIL-2-HIDROXIMETILPIPERIDINA



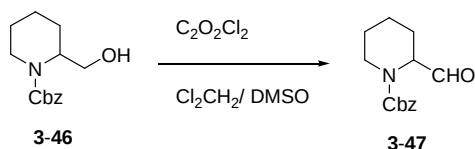
Sobre una disolución de 2-hidroximetilpiperidina (5 g, 43.41 mmol) en 50 mL de una disolución acuosa de NaHCO_3 del 10% (8 g, 83 mL) y 50 mL de AcOEt, enfriado a 0°C , se añadió gota a gota carboxibencilo (18.6 mL, 130.22 mmol). Una vez finalizada la adición, la reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se separan las dos fases. Y la fase acuosa se lava con 20 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con 20 mL de HCl del 10%, posteriormente con 20 mL de agua, se secan y concentran. El residuo se purificó por cromatografía en acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente obteniéndose **3-46** (7.5 g, 70%) como un aceite.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (s, 5H, ArH); 5.13 (s, 2H, CH_2Ph); 4.40-4.33 (m, 1H, CHN); 4.03 (d ancho, 1H, CH_2N); 3.8 (dd, 1H, CH_2OH , $J=11.1$ y 6.0 Hz); 3.63 (dd, 1H, CH_2OH , $J=11.1$ y 6.0 Hz); 2.94 (t ancho, 1H, CH_2N); 1.69-1.45 (m, 6H, $\text{CH}_2\times 3$).

IR (KBr) ν : 1680 (C=O) cm^{-1} .

EM m/z (%): 218 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$, 17), 174 (27), 142 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{Ph}$, 0.5), 114 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_2\text{Ph}$, 1), 115 (100).

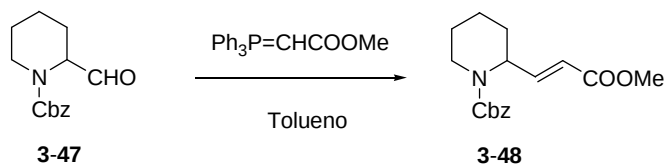
N-BENCILOXICARBONIL-2-FORMILPIPERIDINA



Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (0.29 mL, 3.32 mmol) en diclorometano seco (10 mL) a -60° C y bajo argón, se añadió DMSO seco (0.22 mL) en diclorometano (3 mL). Transcurridos 10 min fue añadida una disolución de **3-46** (710 mg, 2.85 mmol) en diclorometano seco (6 mL), manteniéndose con agitación durante 15 min. Se adicionó trietilamina (2.2 mL, 15.8 mmol) y se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se añadió agua (13 mL), se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl del 1%, Na₂CO₃ del 4% y NaCl saturado, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto **3-47** como un aceite (590 mg, 84%) que sin posterior purificación fue empleado en la reacción siguiente.

IR (KBr) ν : 1732 (C=O), 1698 (C=O) cm⁻¹.

N-BENCILOXICARBONIL-2-(2-METOXICARBOXIETENIL) PIPERIDINA



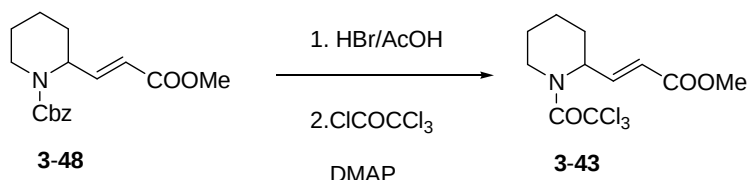
El aldehído **3-47** (20.8 mmol) se disolvió en tolueno seco (275 mL) y se añadió $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ (8.4 g, 24.96 mmol), manteniéndose a 80°C bajo argón durante 12 h. Se retiró la reacción, se concentró el tolueno a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía con acetato de etilo/hexano (2:8) como eluyente, obteniendo **3-48** (4.7 g, 75%) como un aceite.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 5H, ArH), 6.89 (dd, 1H, $J=15.9$ y 4.1 Hz, $\underline{\text{CH}}=\text{CHCOOMe}$), 5.83 (dd, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{COOMe}$), 5.13 (s, 2H, CH_2Ph), 5.04 (s ancho, 1H, CHN), 4.08 (d ancho, 1H, $J=12.7$ Hz, CH_2N), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.90 (t ancho, 1H, CH_2N , $J=11.5$ Hz), 2.84 (m, 1H, CH_2N), 1.84-1.39 (m, 6H, $-\text{CH}_2-$).

IR (KBr) ν : 1725 (C=O), 1696 (C=O) cm^{-1} .

EM m/z (%): 303 (M^+ , 4), 244 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 0.2), 212 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$, 10), 168 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, 58), 136 (11), 115 (CH_2Ph , 100).

N-TRICLOROACETIL-2-(2-METOXICARBOXIETENIL) PIPERIDINA



Sobre la solución de HBr-HOAc del 33% (2 mL) se adicionó el producto **3-48** (370 mg, 1.22 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0°C, agitándose durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano seco (6 mL). Se añadió, a 0°C, DMAP (1.2 g, 9.9 mmol) y cloruro de tricloroacetilo (0.46 mL, 3.8 mmol), manteniéndose a temperatura ambiente 24 h. Se diluyó con diclorometano (6 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (10 mL), HCl del 10% (10 mL) y NaCl saturado (10 mL), se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía con acetato de etilo/hexano (5:95) como eluyente para obtener el producto **3-43** (210 mg, 60%).

P.f. 60.1-60.4°

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.90 (dd, 1H, CH=CHCOMe, *J*= 16 y 3.8 Hz); 5.88 (d ancho, 1H, CH=CHCOOMe, *J*= 15.2 Hz); 5.42 (s ancho, 1H, CHN); 4.44 (d ancho, 1H, *J*= 13.2 Hz, CH₂N), 3.75 (s, 3H, COOMe); 3.35-2.85 (m, 1H, CH₂N); 2.05-1.47 (m, 6H, CH₂×3).

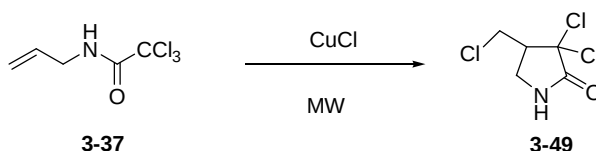
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7 y 160.3 (C=O), 146.1 y 123.3 (CH=CH), 93.4 (CCl₃), 53.4 (CH-CH₂), 52.2 (OCH₃), 45.5, 29.3, 25.6 y 20.0 (CH₂).

IR (KBr) ν: 1725 (C=O), 1767 (C=O) cm⁻¹.

EM m/z (%): 319 (M⁺+6, 0.1); 317 (M⁺+4, 1), 315 (M⁺+2, 3); 313 (M⁺, 3); 280 (53), 278 (73), 242 (41), 168 (81), 136 (100).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₄NO₃Cl₃: C, 42; H, 4.49; N, 4.45. y encontrado: C, 41.67; H, 4.32; N, 4.56.

4-CLOROMETIL-3,3-DICLOROPIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO A

En un balón se mezcla **3-37** (100 mg, 0.494 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (24.4 mg, 0.247 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 5:30 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero el componente mayoritario es producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:8) identificándose el producto **3-49** (5 mg, 5%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (s, 1H, NH), 4.00 (dd, 1H, CH₂, *J*= 11.2, 4.4 Hz), 3.79-3.69 (m, 2H, CH₂), 3.32-3.25 (m, 2H, CH₂), 3.24-3.17 (m, 1H, CH).

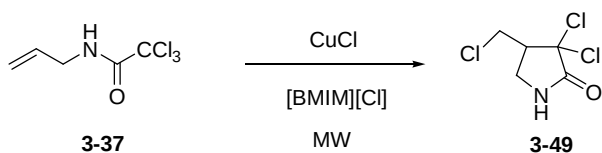
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.2 (C=O), 83.0 (CCl₂), 53.5 (CH), 43.5 y 40.9 (2xCH₂).

IR (KBr) ν: 3248 (NH), 1715 cm⁻¹.

EM m/z (%): 205 (M⁺+4, 6); 203 (M⁺+2, 18); 201 (M⁺, 18); 168 (M⁺+2-Cl, 6), 166 (M⁺-Cl, 9); 111 (64), 109 (100), 96 (27).

Análisis Elemental: Calculado para C₅H₆NOCl₃: C, 29.66; H, 2.99, N, 6.92, encontrado C, 30.02, H, 2.80, N, 7.02.

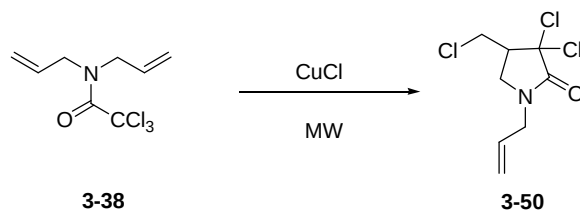
4-CLOROMETIL-3,3-DICLOROPIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO B

En un balón se procede a mezclar **3-37** (100 mg, 0.494 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (24.4 mg, 0.247 mmoles) y el cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][Cl] (8.68mg, 0.049mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 59 segundos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero el componente mayoritario es producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:8) identificándose el producto **3-49**. Se aisló en muy pequeñas cantidades.

1-ALIL-4-CLOROMETIL-3,3-DICLOROPIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO A

En un balón se mezcla **3-38** (100 mg, 0.412 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (20.4 mg, 0.206 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 8 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero aun queda producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-50** (aceite amarillo, 32 mg, 32%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.73 (ddt, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J= 16.5, 10.4, 6.0$ Hz), 5.27 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.97 (m, 3H, CH_2), 3.73 (dd, 1H, CH_2 , $J= 11.3, 10.0$ Hz), 3.57 (dd, 1H, CH_2 , $J= 10.0, 7.0$ Hz), 3.22 (dd, 1H, CH_2 , $J= 10.0, 8.3$ Hz), 3.15-3.05 (m, 1H, CHCH_2Cl).

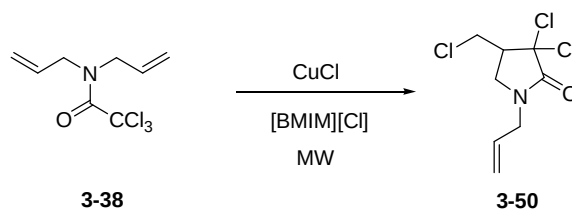
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.7 (C=O), 130.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 83.7 (CCl_2), 51.6 (CH), 47.4, 46.4 y 41.1 ($3\times\text{CH}_2$).

IR (KBr) ν : 1741 (C=O) cm^{-1} .

EM m/z (%): 245 (M^++4 , 3); 243 (M^++2 , 9); 241 (M^+ , 9); 208 ($\text{M}^++2\text{-Cl}$, 65), 206 (M^+-Cl , 100), 111(25), 109 (41).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NOCl}_3$: C, 39.62; H, 4.16; N, 5.78, encontrado C, 39.62; H, 4.28; N, 5.79.

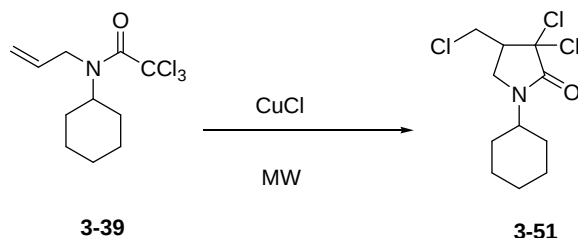
1-ALIL-4-CLOROMETIL-3,3-DICLOROPIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO B

En un balón se mezcla **3-38** (100 mg, 0.412 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (20.4 mg, 0.206 mmoles) y el cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][Cl] (8.68mg, 0.049mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 30 segundos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero aun hay producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-50** (56 mg, 56%).

1-CICLOHEXIL-4-CLOROMETIL-3-3-DICLORO-PIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO A

En un balón se mezcla **3-39** (100 mg, 0.351 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (17.4 mg, 0.176 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 7 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero aun queda algo de producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-51** (77 mg, 77%).

P.f.: 74 – 75 °C (hexano)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.01-3.92 (m, 2H, CHCH₂), 3.71 (t, 1H, CH₂, *J*= 10.5 Hz), 3.60 (dd, 1H, CH₂, *J*= 10.0 y 6.4 Hz), 3.13 (t, 1H, CH₂, *J*= 9 Hz), 3.07-2.97 (m, 1H, CHCH₂Cl), 1.80-1.65 (m, 5H, CH₂), 1.47-1.31 (m, 4H, CH₂), 1.11-1.07 (m, 1H, CH₂).

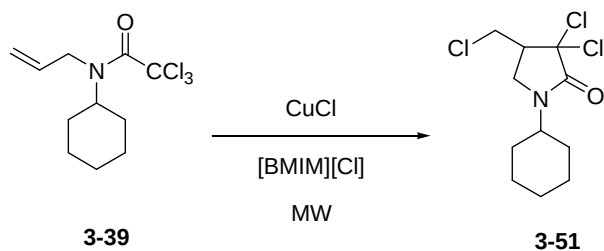
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.3 (C=O), 84.2 (C(Cl)₂), 52.2 y 51.7 (2xCH), 43.9, 41.2, 29.7, 29.6 y 25.2 (5xCH₂).

IR (KBr) ν: 1713 cm⁻¹.

EM m/z (%): 287 (M⁺+4, 2); 285 (M⁺+2, 5); 283 (M⁺, 5); 250 (M⁺+2-Cl, 15); 248 (M⁺-Cl, 23), 206 (33), 204 (98), 202 (100), 83 (39).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₆NOCl₃: C, 46.42; H, 5.67; N, 4.92, encontrado C, 46.78; H, 5.24; N, 5.33.

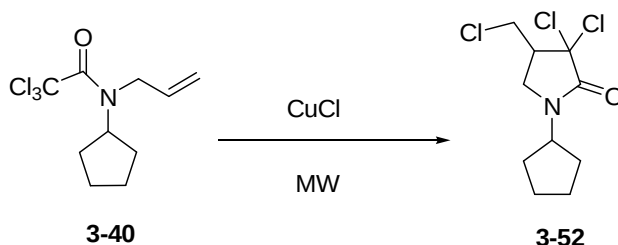
1-CICLOHEXIL-4-CLOROMETIL-3-3-DICLORO-PIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO B

En un balón se mezcla **3-39** (100 mg, 0.351 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (17.4 mg, 0.176 mmoles) y el cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][Cl] (6.11 mg, 0.035mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 2:30 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero aun queda algo de producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-51** (83 mg, 83%).

1-CICLOPENTIL-4-CLOROMETIL-3,3-DICLOROPIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO A

En un balón se mezcla **3-40** (100 mg, 0.37 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (18.31 mg, 0.18 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 1 minuto a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (1:9), se observa la formación de producto de reacción pero aun queda algo de producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-53** (sólido blanco, 62 mg, 62%).

P.f. 59.8-60.1°C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.48 (quint, 1H, CH₂CHCH₂, *J*= 8 Hz), 4.01 (dd, 1H, CH₂, *J*= 11.5 and 4.2 Hz), 3.75 (t, 1H, *J*= 10.8 Hz), 3.61 (dd, 1H, CH₂, *J*= 10.0 y 6.8 Hz), 3.18 (dd, 1H, CH₂, *J*= 10.0 y 8.0 Hz), 3.11-3.01 (m, 1H, CH), 1.95-1.86 (m, 2H, CH₂), 1.82-1.51 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂).

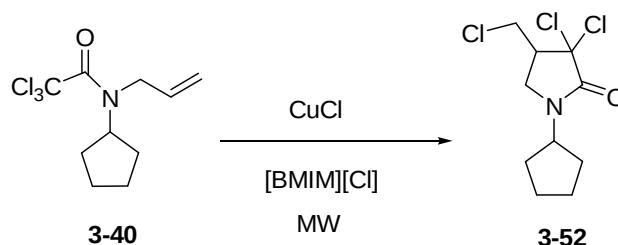
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.7 (C=O), 84.1 (CCl₂), 54.0 y 51.7 (2xCH), 44.1, 41.2, 28.9, 28.6 y 24.2 (CH₂).

IR (KBr) ν: 1703 cm⁻¹.

EM m/z (%): 275 (M⁺+6, 0.6), 273 (M⁺+4, 6); 271 (M⁺+2, 18); 269 (M⁺, 20); 236 (M⁺+2-Cl, 40); 234 (M⁺-Cl, 56), 206 (60), 204 (90), 202 (100), 125 (31), 123 (43).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₀H₁₄NOCl₃: C, 44.39; H, 5.22; N, 5.18. y encontrado: C, 44.49 ; H, 5.69 ; N, 5.37.

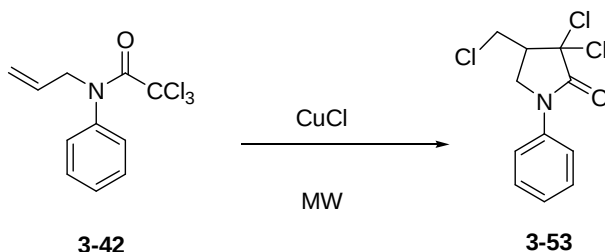
1-CICLOPENTIL-4-CLOROMETIL-3,3-DICLOROPIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO B

En un balón se mezcla **3-40** (100 mg, 0.37 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (18.31 mg, 0.18 mmoles) y el cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][Cl] (6.46 mg, 0.037 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 0:20 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (1:9), se observa la formación de producto de reacción pero todavía hay producto de partida. Se procede a la eliminación del ClCu por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-53** (71 mg, 71%).

4-CLOROMETIL-3,3-DICLORO-1-FENILPIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO A

En un balón se mezcla **3-42** (100 mg, 0.36 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (17.7 mg, 0.18 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 3 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero aun queda algo de producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-52** (sólido blanco, 82 mg, 82%).

P.f. 138.3-141 °C (hexano)¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (dd, 2H, ArH, *J* = 7.7 y 1.3 Hz), 7.46 (t, 2H, ArH, *J* = 7.8 Hz), 7.29 (t, 1H, ArH, *J* = 7.4 Hz), 4.13 (2 dd, 2H, *J* = 11.5 y 4.0 Hz y *J* = 9.6 y 7.0 Hz), 3.87 (dd, 1H, *J* = 11.2 y 10.2 Hz), 3.76 (dd, 1H, CH₂, *J* = 9.9 y 8.3 Hz), 3.27 (m, 1H, CH).

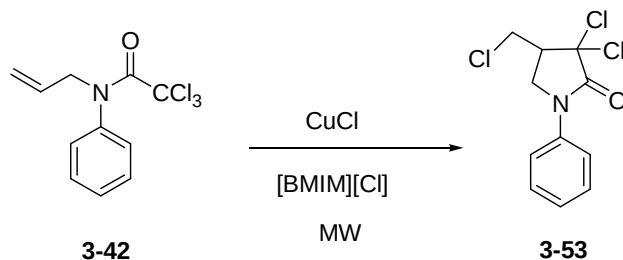
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.4 (C=O), 137.9, 129.2, 126.2 y 120.2 (Ar), 84.0 (C₂Cl₂), 51.1 (CH), 49.1 (CH₂Cl) y 41.0 (CH₂N).

IR (KBr) ν: 1708 (C=O), 1595, 1495 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 283 (M⁺+6, 1); 281 (M⁺+4, 12); 279 (M⁺+2, 39); 277 (M⁺, 39); 244 (M⁺+2-Cl, 5); 242 (M⁺-Cl, 7), 119 (100), 104 (35), 77 (59).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₀NOCl₃: C, 47.44; H, 3.62; N, 5.03, encontrado C, 47.33; H, 3.55; N, 4.88.

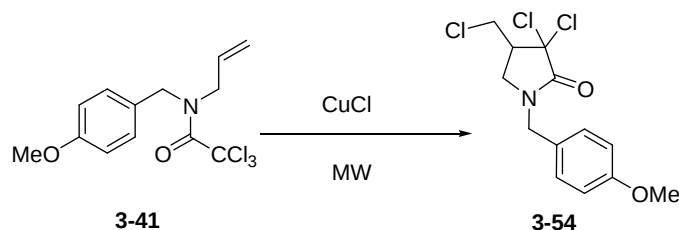
4-CLOROMETIL-3,3-DICLORO-1-FENILPIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO B

En un balón se mezcla **3-42** (100 mg, 0.36 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (17.7 mg, 0.18 mmoles) y el cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][Cl] (6.28 mg, 0.036mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 50 segundos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero todavía hay producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-52** (77 mg, 77%). Rendimiento en función del producto de partida recuperado 84%.

4-CLOROMETIL-3,3-DICLORO-1-(4-METOXIBENCIL)PIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO A

En un balón se mezcla **3-41** (100 mg, 0.31 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (15.34 mg, 0.155 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 3 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (1:9), se observa la formación de producto de reacción pero aun queda algo de producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-54** (aceite, 65 mg, 65%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (d, 2H, ArH, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (d, 2H, ArH, $J = 8.8$ Hz), 4.58 (d, 1H, ArCH₂, $J = 14.4$ Hz), 4.39 (d, 1H, ArCH₂, $J = 14.4$ Hz), 3.98 (dd, 1H, CH₂, $J = 11.2$ y 4.0 Hz), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.68 (dd, 1H, CH₂, $J = 11.2$ y 9.6 Hz), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H).

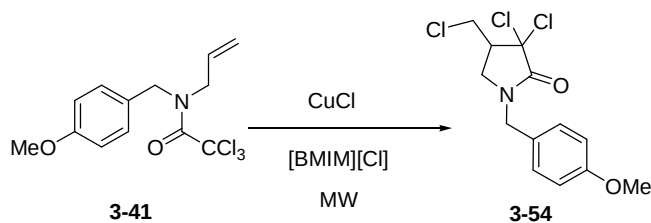
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.9 (C=O), 159.6 ($\underline{\text{C}}$ -OMe), 129.6 (CH arom.), 126.5 (cuart. arom.), 114.4 (CH arom.), 83.8 (CCl_2), 55.3 (OMe), 51.5 (CH_2CHCH_2), 47.3, 47.1 y 41.0 ($3\times\text{CH}_2$).

IR (KBr) ν : 1729 (C=O), 1612, 1514 cm^{-1} .

EM m/z (%): 327 ($\text{M}^+ + 6$, 0.08), 325 ($\text{M}^+ + 4$, 0.1); 323 ($\text{M}^+ + 2$, 0.3); 321 (M^+ , 0.3); 288 ($\text{M}^+ + 2\text{-Cl}$, 61); 286 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 97), 236 (18), 121 (100).

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}_3$: C, 48.40; H, 4.37; N, 4.34. y encontrado: C, 48.73; H, 4.66; N, 4.51.

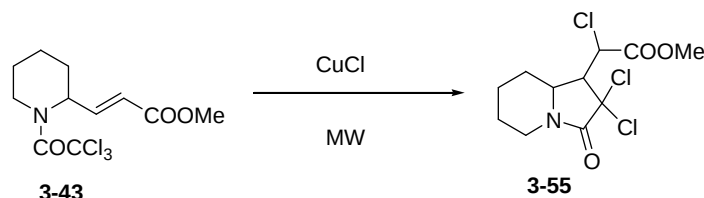
4-CLOROMETIL-3,3-DICLORO-1-(4-METOXIBENCIL)PIRROLIDIN-2-ONA



MÉTODO B

En un balón se mezcla **3-41** (100 mg, 0.31 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (15.34 mg, 0.155 mmoles) y el cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][Cl] (5.41 mg, 0.031 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 0:30 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (1:9), se observa la formación de producto de reacción pero todavía hay producto de partida. Se procede a la eliminación del ClCu por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **3-54** (70 mg, 70%).

2-CLORO-2-(2,2 -DICLORO-3-OXOOCTAHIDROINDOLIZIN-1-IL) ACETATO DE METILO



MÉTODO A

En un balón se mezcla **3-43** (100 mg, 0.32 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (15.7 mg, 0.16 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 11 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero aun queda algo de producto de partida. Se procede a la eliminación del CuCl por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:8) identificándose el producto **3-55** (sólido blanco, mezcla de diastereoisómeros, 84 mg, 84%).

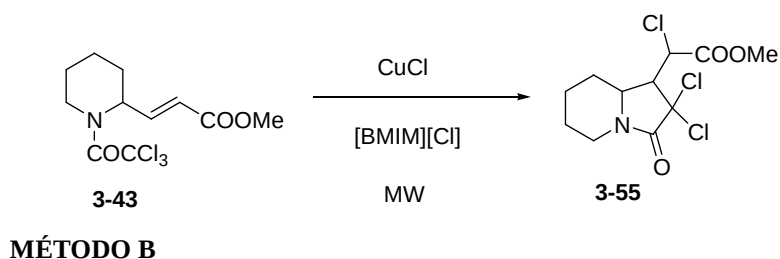
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, diastereoisómero mayoritario) δ: 4.78 (d, 1H, CHClCOOMe, *J*= 7.6 Hz); 4.20 (d ancho, 1H, *J*=11.3); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.58-3.47 (m, 1H, CH₂N); 3.24 (td, 1H, CH₂N, *J*= 7.5 y 6.3 Hz); 2.80 (td, 1H, CHCCl₂, *J*= 12.8 y 3.6 Hz); 2.33 (d ancho, 1H, *J*= 12.4 Hz), 1.96 (m, 1H), 1.77 (d ancho, 1H, *J*= 11.7 Hz), 1.57-1.35 (m, 3H).

IR (KBr) v: 1740 (C=O), 1670 (C=O) cm⁻¹.

EM m/z (%): 318 (14), 316 (44), 314 (M⁺+1, 51), 242 (95); 241 (100); 170 (69).

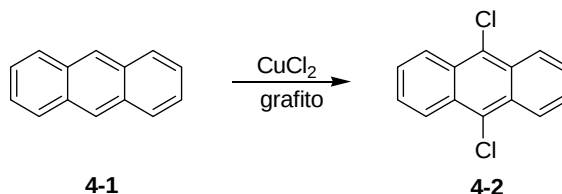
Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₄NO₃Cl₃: C, 42.00; H, 4.49; N, 4.45, encontrado C, 42.28; H, 4.51; N, 4.33.

2-CLORO-2-(2,2 -DICLORO-3-OXOOCTAHIDROINDOLIZIN-1-IL) ACETATO DE METILO



En un balón se mezcla **3-43** (100 mg, 0.32 mmoles), que previamente ha estado en la línea de vacío para eliminar trazas de disolvente, con el catalizador cloruro cuproso (15.7 mg, 0.16 mmoles) y el cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][Cl] (5.59 mg, 0.032 mmoles). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 4:30 minutos a una potencia del 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente acetato de etilo-hexano (2:8), se observa la formación de producto de reacción pero todavía hay producto de partida. Se procede a la eliminación del ClCu por filtración. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:8) identificándose el producto **3-55** (70 mg, 70%).

CLORACIÓN DE ANTRACENO



MÉTODO A.

En una cápsula de cerámica se mezcla el antraceno (**4-1**) (300 mg, 1.683 mmol) con cloruro cúprico anhidro (1.130 g, 8.404 mmol) y 75 mg de grafito. La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia en el microondas a 800W hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y con 75 mL de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen **4-2** (sólido amarillo, 371 mg, 93%).

P.f.: 201-203 °C (bibliografía 212-213°C).²

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.58-8.49 (m, 4H), 7.68-7.64 (m, 4H).

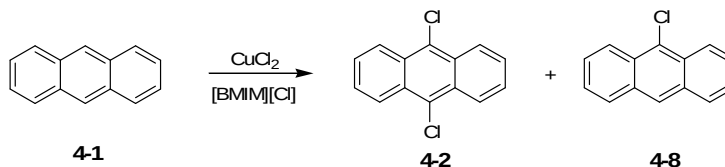
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 129.0 (s), 127.1 (d), 125.2 (d).

IR (Goldengate) ν: 747 (C-Cl), 1619 (C=C), 3020 (-C=C- H) cm⁻¹.

EM m/z (%): 248 (M⁺+2, 65), 246 (M⁺, 100), 210 (M⁺-Cl, 12), 176 (M⁺-2Cl, 45).

UV λ_{máx}: 403, 381, 362, 345 nm.

CLORACIÓN DE ANTRACENO



MÉTODO B.

En una cápsula de cerámica se mezclan el antraceno (**4-1**) (300 mg, 1.683 mmol) con 1.5 cloruro cúprico anhidro (339 mg, 2.521 mmol) y 300 mg de líquido iónico. La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia en el microondas a 800W hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y con 75 mL de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 143 mg de un sólido amarillo producto monoclorado **4-8** (58%). Además se obtienen 25 mg del compuesto diclorado **4-2** (9%), siendo este un sólido amarillo.

Datos espectrocópicos de 9-cloroantraceno (**4-8**):

P.f.: 104.5-107 °C (bibliografía 101-102 °C).³

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.52 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.62 (t, 2H, *J*=0.03 Hz), 7.53 (t, 2H, *J*=0.03 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 131.9 (s), 128.9 (s), 128.5 (d), 126.7 (d), 126.0 (d), 125.6 (d), 124.7 (d).

IR (Goldengate) ν: 725 (C-Cl), 1619 (C=C), 3046 (-C =C-H) cm⁻¹.

EM m/z (%) : 213 (M⁺+2, 42), 211 (M⁺, 100), 176 (M⁺-Cl, 45).

UV λ_{máx} : 391, 370, 352, 335 nm.

Datos espectrocópicos de 9,10-dicloroantraceno (**4-2**):

P.f.: 213-214 °C (bibliografía 212-213°C).²

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.58-8.49 (m, 4H), 7.68-7.64 (m, 4H).

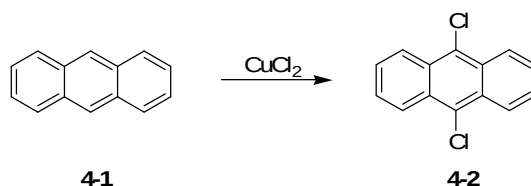
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 129.0 (s), 127.1 (d), 125.2 (d).

IR (Goldengate) ν : 747 (C-Cl), 1619 (C=C), 3020 (-C=C-H) cm^{-1} .

EM m/z (%): 246 (M^+ , 100), 248 (M^{+2} , 65), 210 (M^+ -Cl, 12), 176 (M^+ -2Cl, 45).

UV $\lambda_{\text{máx}}$: 403, 381, 362, 345 nm.

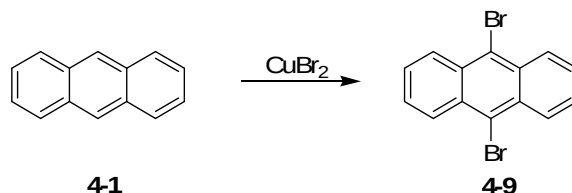
CLORACIÓN DE ANTRACENO



MÉTODO C.

En una cápsula de cerámica se mezclan el antraceno (**4-1**) (300 mg, 1.683 mmol) con 5 equivalentes de cloruro cúprico anhidro (1.130 g, 8.404 mmol). La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia a 800W en el microondas hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y con 75 mL de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 348 mg de **4-2** (sólido amarillo, 83%).

BROMACIÓN DE ANTRACENO



MÉTODO A.

En una cápsula de cerámica se mezcla el antraceno (**4-1**) (300 mg, 1.683 mmol) con 5 equivalentes de bromuro cúprico anhidro (1.880 g, 8.417 mmol) y 75 mg de grafito. La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia a 800 W en el microondas hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) con 75 mL de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 222 mg de **4-9** (sólido amarillo 40%).

P.f.: 193-196 °C (bibliografía 212-213°C).⁴

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.62-8.59 (m, 4H), 7.67-7.60 (m, 4H).

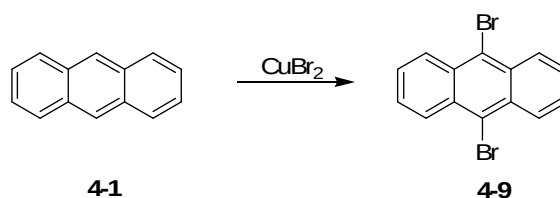
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 128.3 (d), 128.2 (s), 127.4 (d), 127.4 (s).

IR (Goldengate) ν: 665 (C-Br), 1441 (C=C), 3073 (-C=C-H) cm⁻¹.

EM m/z (%): 338 (M⁺+2, 62), 336 (M⁺, 100), 334 (M⁺+4, 80), 256 (M⁺-Br, 34), 176 (M⁺-2Br, 82).

UV λ_{máx} : 404, 382, 362, 346 nm.

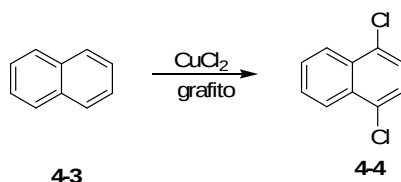
BROMACIÓN DE ANTRACENO



MÉTODO C.

En una cápsula de cerámica se mezclan el antraceno (**4-1**) (300 mg, 1.683 mmol) con 5 equivalentes de bromuro cúprico anhidro (1.880 g, 8.417 mmol). La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia a 800 W en el microondas hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y con 75 mL de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 190 mg de **4-9** (sólido amarillo, 33%).

CLORACIÓN DE NAFTALENO



MÉTODO A.

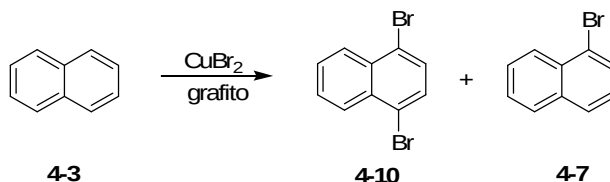
En una cápsula de cerámica se mezclan el naftaleno (**4-3**) (300 mg, 2.334 mmol) con 5 equivalentes de cloruro cúprico anhidro (1.575 g, 11.714 mmol) y 75 mg de grafito. La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia a 800 W en el microondas hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y 75 mL de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 170 mg de **4-4** (aceite amarillo claro, 45 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.30-8.26 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.50 (s ancho, 2H).

IR (Goldengate) ν : 757.23 (C-Cl), 1579.61 (C=C), 3078 (-C=C-H) cm^{-1} .

EM m/z (%): 200 ($\text{M}^+ + 4$, 17), 198 ($\text{M}^+ + 2$, 62), 196 (M^+ , 100), 162 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 53), 126 ($\text{M}^+ - 2\text{Cl}$, 31).

BROMACIÓN DE NAFTALENO



MÉTODO A.

En una cápsula de cerámica naftaleno (**4-3**) (300 mg, 2.344 mmol) con 5 de bromuro cúprico anhidro (2.615 g, 11.708 mmol) y 75 mg de grafito. La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia a 800 W en el microondas hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y con 75 mL de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 348 mg de un aceite amarillo claro **4-7** (57%). Se obtuvieron también, 241 mg del compuesto dibromado **4-10** (aceite amarillo, 41%).

Datos espectrocópicos de 1-bromonaftaleno (**4-7**):

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.62 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J=7.7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 134.6 (s), 132.0 (s), 122.8 (s), 129.9 (d), 128.3 (d), 128.3 (d), 127.9 (d), 127.3 (d), 127.1 (d), 126.7 (d), 126.2 (d).

IR (Goldengate) ν : 651 (C-Br), 1501 (C=C), 3054 (-C=C-H) cm^{-1} .

EM m/z (%): 208 ($\text{M}^+ + 2$, 76), 206 (M^+ , 100), 127 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 75).

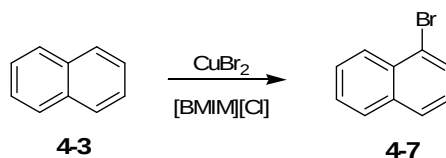
Datos espectrocópicos de 1,4-dibromonaftaleno (**4-10**):

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.26-8.23 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 4H).

IR (Goldengate) ν : 501 (C-Br), 1604 (C=C), 3075 (-C=C-H) cm^{-1} .

EM m/z (%): 288 ($\text{M}^+ + 2$, 47), 286 (M^+ , 100), 284 ($\text{M}^+ - 2$, 53), 207 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 44), 126 ($\text{M}^+ - 2\text{Br}$, 63).

BROMACIÓN DE NAFTALENO



MÉTODO B.

En una cápsula de cerámica se mezclan el naftaleno (**4-3**) (300 mg, 2.344 mmol) con 1.5 de bromuro cúprico anhidro (785 mg, 3.515 mmol) y 300 mg de líquido iónico. La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia a 800 W en el microondas hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y con 75 mL de agua, se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 141 mg de **4-7** (aceite amarillo, 29%).

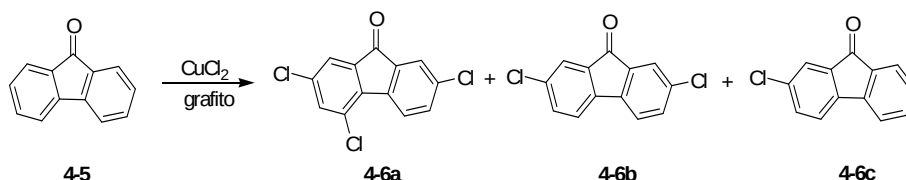
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.62 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J=7.7$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 134.6 (s), 132.0 (s), 122.8 (s), 129.9 (d), 128.3 (d), 128.3 (d), 127.9 (d), 127.3 (d), 127.1 (d), 126.7 (d), 126.2 (d).

IR (Goldengate) ν : 651 (C-Br), 1501 (C=C), 3054 (-C=C-H hibridación sp^2) cm^{-1} .

EM m/z (%): 208 ($\text{M}^+ + 2$, 76), 206 (M^+ , 100), 127 ($\text{M}^+ - \text{Br}$, 75).

CLORACIÓN DE FLUORENONA



MÉTODO A.

En una cápsula de cerámica fluorenona (**4-5**) (300 mg, 1.667 mmol) con 5 equivalentes de cloruro cúprico anhidro (1.120 g, 8.330 mmol) y 75 mg de grafito. La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia a 800 W en el microondas hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y con 75 mL de agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 93 mg de un sólido amarillo, triclorado **4-6a** (33%). También se obtuvieron los productos diclorados **4-6b** (53mg, 21%) y monoclorados **4-6c** (45 mg, 21%).

Datos espectrocópicos de 2-clorofluorenona (**4-6c**):

P.f.: 115-119°C (bibliografía 121-123°C).⁵

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.63 (s ancho, 1H), 7.52 (d, 2H, $J=4$ Hz), 7.46 (sa, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 192.4 (s, C=O), 142.54 (s), 135.62 (s), 135.0 (d), 134.5 (s), 134.1 (d), 129.3 (d), 124.66 (d), 124.60 (d), 121.3 (d), 120.4 (d).

IR (Goldengate) ν : 730, 1597 (C=C), aprox. 1720 (C=O), 3063 (-C=C-H hibridación sp^2) cm^{-1} .

EM m/z (%) : 216 ($\text{M}^+ + 2$, 32), 214 (M^+ , 100), 179 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 2).

Datos espectrocópicos de 2,7-diclorofluorenona (**4-6b**):

P.f.: 191.3-194.2°C (bibliografía 192-194°C)*

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.64-7.63 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 4H).

* Producto comercial de Aldrich.

IR (Goldengate) ν : 708, 1597 (C=C), 1716 (C=O), 3083 (-C=C-H hibridación sp^2) cm^{-1} .

EM m/z (%): 252 ($M^+ + 4$, 20), 250 ($M^+ + 2$, 65), 248 (M^+ , 100), 213 ($M^+ - Cl$, 3), 178 ($M^+ - 2Cl$, 3).

Datos espectroscópicos de 2,4,7-triclorofluorenona (4-6a):

P.f.: 128-131 °C (bibliografía. 122-123°C).⁶

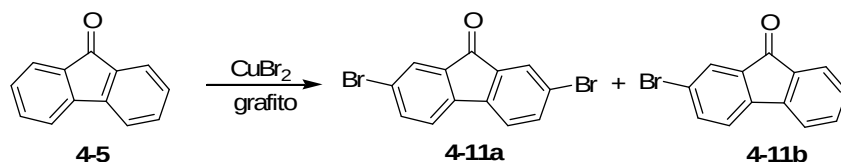
RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7.51 (dd, 1H, $J=8$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J=2$ Hz)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 189.8 (s, C=O), 140.6 (s), 136.9 (s), 135.9 (s), 135.4 (d), 135.3 (s), 134.7(d), 129.9 (s), 125.0(d), 124.9 (d), 124.13 (s), 123.4 (d).

IR (Goldengate) ν : 724, 1575, 1722 (C=O), 1593 (C=C), 3070 (-C=C-H hibridación sp^2) cm^{-1} .

EM m/z (%): 288 ($M^+ + 6$, 9), 286 ($M^+ + 4$, 34), 284 ($M^+ + 2$, 88), 282 (M^+ , 100), 247 ($M^+ - Cl$, 4), 212 ($M^+ - 2Cl$, 12), 177 ($M^+ - 3Cl$, 4).

BROMACIÓN DE FLUORENONA



MÉTODO A.

En una cápsula de cerámica se mezclan la fluorenona (**4-5**) (300 mg, 1.667 mmol) con 5 equivalentes de bromuro cúprico anhidro (1.861 g, 8.332 mmol) y 75 mg de grafito. La mezcla en polvo se tritura y a continuación se irradia a 800 W en el microondas hasta que los vapores formados al calentar disminuyen hasta casi desaparecer. El crudo de reacción se lava con 100 mL de diclorometano y se filtra. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 75 mL) y con 75 mL de agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y, se concentra en rotavapor. Se obtienen 52 mg de **4-11a** (sólido amarillo, 52%). También se obtienen 16 mg del producto monobromado **4-11b** (sólido amarillo, 18%).

Datos espectrocópicos de 2-bromofluorenona (**4-11b**):

P.f.: 180-183°C (bibliografía 191-193°C)⁷

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J=7.1$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J_1=8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.37-7.31 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 143.6 (s), 142.9 (s), 137.1 (d), 135.0 (d), 133.7 (s), 129.4 (d), 127.6 (d), 124.6 (d), 122.9 (s), 121.7 (d), 120.4 (d).

IR (Goldengate) ν : 670, 1582, 1597 (C=C), 1716 (C=O), 3068 (C=C-H hibridación sp^2) cm^{-1} .

EM m/z (%): 260 (M^+ , 100), 258 (M^+-2 , 98), 180 (M^+-Br , 92).

Datos espectrocópicos de 2,7-dibromofluorenona (4-11a):

P.f.: 201.5-202.4 °C (bibliografía 201-202°C)⁸

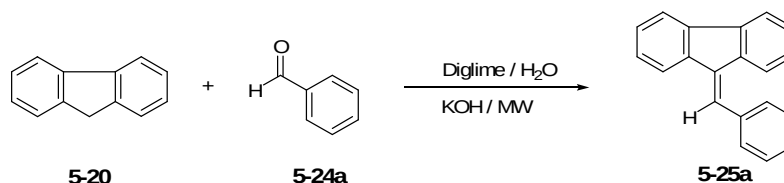
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, 2H, *J*=3 Hz), 7.64 (dd, 1H, *J*₁=8.1 Hz, *J*₂=2 Hz), 7.40 (d, 2H, *J*=8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 142.2 (s), 137.4 (d), 135.2 (s), 127.8 (d), 121.8 (d).

IR (Goldengate) ν: 683 (C–Br), 1443, 1593 (C=C), 1724 (C=O), 3041 (–C = C–H hibridación sp²) cm^{–1}.

EM m/z (%): 340 (M⁺+4, 53), 338 (M⁺, 100), 336 (M⁺–2, 50), 259 (M⁺–Br, 23), 180 (M⁺–2Br, 10).

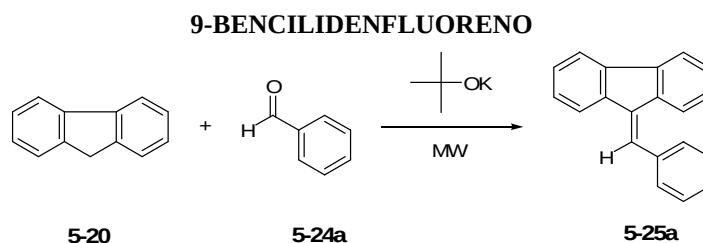
9-BENCILIDENFLUORENO



MÉTODO GENERAL A

En un balón de 100 mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (**5-20**), 127.34 mg (1.2 mmoles) de benzaldehído (**5-24a**) y 67.33 mg (1.2 mmoles) de KOH. Se adicionan 4 mL de dietilén glicol dimetil éter y unas gotas de agua (1 mL aprox.) hasta la total disolución del KOH. Al matraz de reacción, provisto de plato poroso, una vez introducido en el horno microondas se le une un refrigerante de agua provisto de un tubo alargadera con el fin de situar el refrigerante de agua en el exterior del microondas. Se irradia energía a 800W durante 5 minutos a lo largo de los que la disolución experimenta cambios de color de transparente a naranja claro. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL) y se lava con agua (2 x 25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.2:9.8) como eluyente (para la adición del producto sobre la columna es preciso añadir una mínima cantidad de MeOH). Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto **5-25a** (sólido naranja, 206 mg, 79%)



MÉTODO GENERAL B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 127.34 mg (1.2 mmoles) de benzaldehído (5-24a) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, y sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 4 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto 5-25a (sólido naranja, 254 mg, 92%).

P.f. : 75-78 °C (bibliografía 75-76 °C).⁹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (dd, ¹H, *J*=1.2, *J*=6.7 Hz), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.59-7.39 (m, 7H), 7.16 (td, 1H, *J*=6.3, *J*=0.8 Hz).

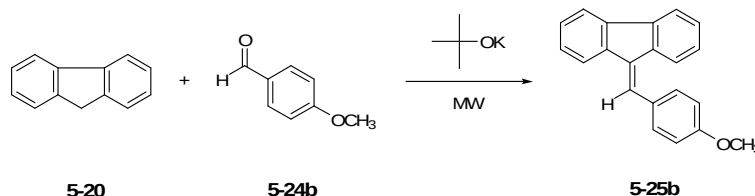
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 141.28, 139.53, 139.23, 136.93, 136.59, 136.53 (cuatern, Ar), 129.31, 128.56, 128.25, 128.06, 127.32, 127.02, 126.70, 124.44 (=CH, Ar)

IR ν_{máx} (goldengate): 3055.81 (=C-H), 728.011 (=C-H), 1595.65, 1490.67 (C=C), 1434.18 (C=C) cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 204, 227, 249, 257, 298, 324 nm.

EM m/z (%): 254(M⁺, 82), 253(M⁺-1, 100), 126(22).

9-(4-METOXIBENCILIDEN)FLUORENO



MÉTODO B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 163.4 mg (1.2 mmoles) de *p*-anisaldehído (5-24b) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 3 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto 5-25b (sólido naranja, 281mg, 99%).

P.f.: 131-133 °C (bibliografía 132-133 °C)⁹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.79 (d, 3H, *J*=8.0 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.59 (dd, 2H, *J*=8.8, *J*=2.0 Hz), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.02 (d, 2H, *J*=8.5 Hz), 3.91 (s, 3H, OMe)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.54, 141.11, 139.68, 138.95, 136.63, 135.45, 129.09 (Ar cuaternario), 130.86, 128.28, 127.89, 127.35, 126.90, 126.59, 124.18, 120.07, 119.70, 119.53, 113.94 (=CH, Ar), 55.34 (OCH₃).

IR ν_{máx} (goldengate): 732 (=C-H), 1601 (C=C), 1506, 1447 (C=C) cm⁻¹.

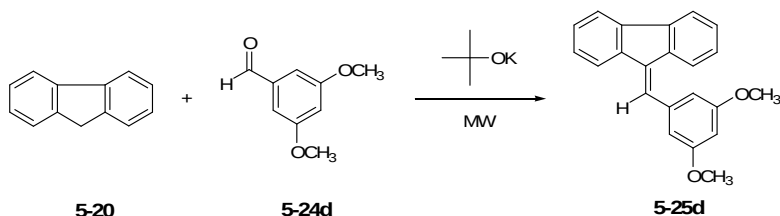
UV λ_{máx} (MeOH): 206, 211, 226, 233, 256, 297, 343 nm.

EM m/z (%): 285 (M⁺+1, 50), 284 (100), 283 (53), 269 (M⁺-15,42), 253 (M⁺-OMe, 50), 239 (70), 120 (52).

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (**5-20**), 199.4 mg (1.2 mmoles) de veratraldehído (**5-24c**) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 4 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

P.f. : 113-116 °C (bibliografía 113-116 °C)⁹
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.81-7.73 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.11 (td, 1H, *J*=8.9, *J*=1.2 Hz), 6.97 (d, 1H, *J*=8 Hz), 3.98 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe)
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.74, 153.29, 141.36, 139.53, 139.06, 136.45, 136.17, 132.53 (Ar cuaternario), 128.70, 128.28, 127.49, 127.10, 126.65, 124.67, 106.59 (=CH, Ar), 61.02, 56.12(OCH₃).
IR ν_{máx} (goldengate): 727 (=C-H), 1597 (C=C), 1509, 1440 (C=C), 3058 (=C-H), 1238, 1130 (C-O), 2955 (C-H) cm⁻¹.
UV λ_{máx} (MeOH): 204, 231, 248, 256, 296, 350 nm.
EM m/z (%): 315 (M⁺+1, 39), 314 (100), 299 (M⁺-15, 32), 283 (M⁺-OMe, 38), 239 (47), 151 (57).

9-(3,5-DIMETOXIBENCILIDEN)FLUORENO



MÉTODO B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 199.4 mg (1.2 mmoles) de 3,5-dimetoxibenzaldehído (5-24d) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 2 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto 5-25d (aceite amarillo, 272 mg, 87%).

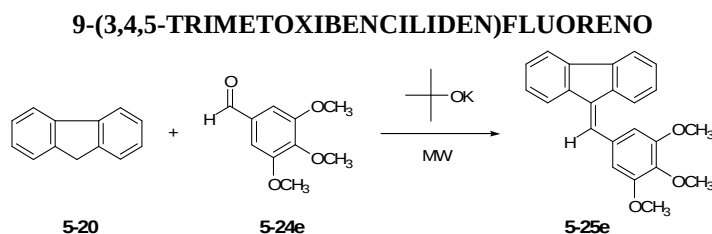
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7.89 (d, 1H, *J*=7.2 Hz) 7.82 (d, 2H, *J*=7.3 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 6.94-6.93 (m, 2H), 6.71-6.70 (m, 1H), 3.90 (s, 6H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.08, 141.50, 139.60, 139.37, 138.94, 136.82, 136.65 (cuatern, Ar), 128.83, 128.50, 127.43, 127.22, 126.90, 125.06, 120.52, 119.98, 119.81, 107.15, 100.77 (=CH, Ar), 55.77 (OCH₃)

IR ν_{máx} (goldengate): 3063 (=C-H), 2956 (C-H), 1588 (C=C), 1449, 1422 (C=C), 1203, 1151 (C-O) cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 206, 228, 249, 256, 297, 326 nm.

EM m/z (%): 314 (M⁺, 100), 313 (M⁺-1, 53), 283 (M⁺-OMe, 46), 239 (39).



MÉTODO B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 235.45 mg (1.2 mmoles) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (5-24e) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 6 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto 5-25e (aceite amarillo, 340 mg, 99%).

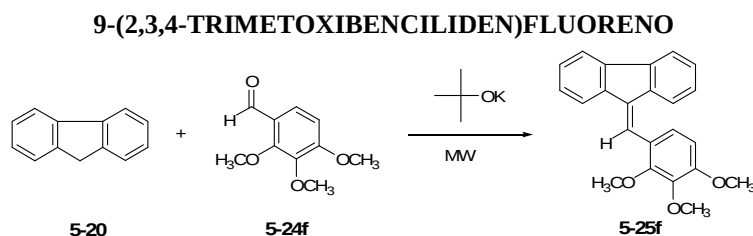
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.75 (d, 1H, *J*=7.2 Hz), 7.68 (d, 2H, *J*=6.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.12 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 6.8 (s, 2H), 4.00 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 6H, 2xOMe)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.29, 141.36, 139.53, 139.06, 136.45, 136.17, 132.16, 128.7 (Ar cuaternario), 128.28, 127.49, 127.42, 127.10, 126.65, 124.67, 120.27, 119.91, 119.67, 106.59 (=CH, Ar), 61.02, 56.12 (OCH₃).

IR ν_{máx} (goldengate): 3058 (=C-H), 2934 (C-H), 1502 (C=C), 1577, 1449 (C=C), 1235, 1121 (C-O), 728 (=C-H) cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 206, 248, 256, 297, 301, 341 nm.

EM m/z (%): 344 (M⁺, 100), 329 (M⁺-15, 57), 215 (20), 181 (27)



MÉTODOS

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 235.45 mg (1.2 mmoles) de 2,3,4-trimetoxibenzaldehído (5-24f) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 4 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto 5-25f (sólido amarillo, 335 mg, 97%).

P.f. : 127-129 °C (bibliografía 127-129 °C)⁹

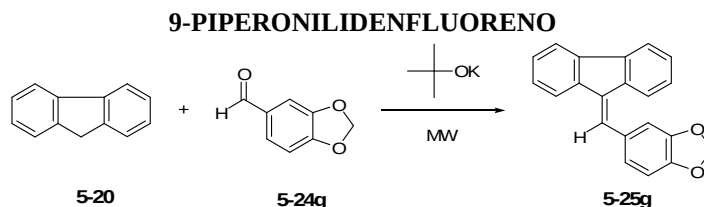
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.8-7.74 (m, 6H), 7.42-7.39 (m, 5H), 7.18 (da, 1H, *J*=7.2), 6.75 (da, 1H, *J*=8.4), 4.02, 3.95, 3.94 (3xs, 9H, 3xOMe)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 154.24, 152.58, 142.44, 141.21, 139.71, 139.01, 136.82, 135.95 (Ar cuaternario), 128.38, 128.03, 127.02, 126.66, 125.73, 124.29, 123.63, 123.51, 120.46, 119.81, 119.59, 107.21 (=CH, Ar), 61.61, 61.17, 56.09 (OCH₃).

IR ν_{máx} (goldengate): 2936 (=C-H), 2835 (C-H), 1729, 1738, 1492 (C=C), 1460, 1435 (C=C), 1294, 1102 (C-O) cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 206, 231, 249, 256, 340 nm.

EM m/z (%): 344 (M⁺, 100), 254 (66), 253 (78), 252 (45), 215 (27), 178 (28), 165 (32).



MÉTODO B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 180 mg (1.2 mmoles) de piperonal (5-24g) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 4 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto 5-25g (aceite amarillo, 287 mg, 96%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (d, 1H, *J*=7.2), 7.74 (d, 3H, *J*=8.1), 7.61 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H) 7.15-7.10 (m, 3H), 6.92 (d, 1H, *J*=7.6) 6.06 (s, 2H)

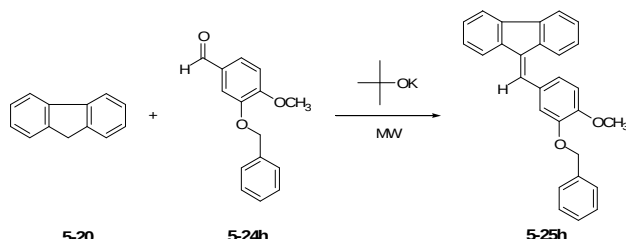
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 147.79, 147.51, 141.18, 139.56, 139.01, 136.42, 135.89, 130.58 (Ar cuaternario) 128.41, 128.05, 127.74, 127.12, 126.93, 126.66, 124.36, 123.45, 120.10, 119.73, 119.56, 109.60, 108.51 (=CH, Ar) 101.27 (O-CH₂-O)

IR ν_{máx} (goldengate): 3060 (=C-H), 1495 (C=C), 1499, 1443 (C=C), 726 (=C-H) cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 202, 230, 248, 256, 295, 307, 353 nm

EM m/z (%): 298 (M⁺, 100), 240 (47), 239 (84), 120 (40)

9-(3-BENCILOXI-4-METOXIBENCILIDEN)FLUORENO



MÉTODO B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 273.78 mg (1.2 mmoles) de 3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído (5-24h) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 4 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto **5-25h** (aceite amarillo, 370 mg, 95%).

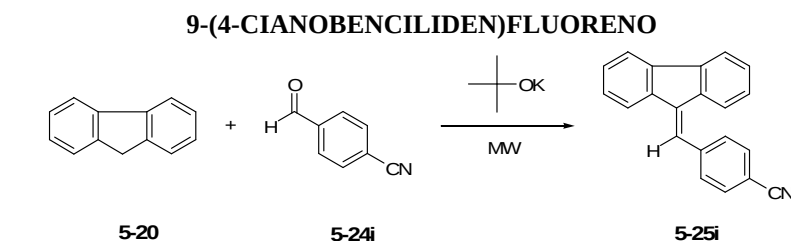
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.81-7.76 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (da, 2H, *J*=6.4 Hz), 7.49-7.34 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.11 (dt, 1H, *J*=1.2, *J*=8.1 Hz), 7.01 (d, 1H, *J*=8 Hz), 5.19 (s, 2H, ArCH₂), 4.00 (s, 3H, OMe)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 149.78, 148.08, 141.19, 139.70, 139.03, 136.98, 136.59, 135.62 (cuatern, Ar.) 129.34, 129.34, 128.66, 128.41, 128.05, 127.99, 127.47, 127.41, 127.01, 124.38, 122.96, 120.19, 119.81, 119.63, 115.03, 111.73 (=CH, Ar.), 126.71 (=CH), 71.05 (O-CH₂), 56.07 (OCH₃).

IR ν_{máx} (goldengate): 3029 (=C-H), 2930 (C-H), 150.6, 1449, 1439 (C=C), 1252, 1131 (C-O), 727 (=C-H) cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 204, 229, 248, 256, 279, 295, 349 nm.

EM m/z (%): 390 (M⁺, 67), 271 (30), 227 (25), 165(26), 91 (100).



MÉTODO B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 157.35 mg (1.2 mmoles) de 4-cianobenzaldehído 5-24i y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia energía a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 4 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto 5-25i (sólido de color beige, 239 mg, 86 %).

P.f.: 156-158°C (acetato de etilo).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.77-7.65 (m, 7H), 7.56 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.07 (td, 1H, *J*= 1.03, *J*=7.7 Hz)

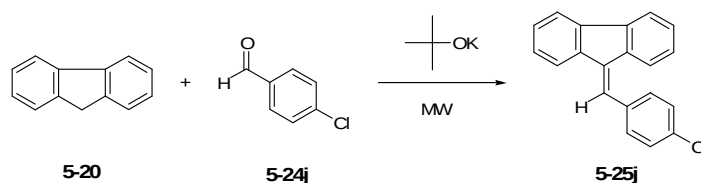
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 142.1, 141.9, 139.7, 139.2, 138.7, 111.7 (cuatern. Ar), 136.1, 111.72 (cuatern.), 132.5, 130.3, 129.7, 129.2, 127.5, 127.1, 124.6, 124.5 (=CH, Ar), 120.3 (CH), 119.0 (C≡N)

IR ν_{máx} (KBr): 3062 (=CH), 2224 (C≡N), 1600, 1495 (C=C), 1436 (C=C), 729 (=CH)

UV λ_{máx} (MeOH): 227, 253, 332 nm.

EM m/z (%): 281 (M⁺+2, 100), 279 (M⁺, 89), 126(55).

9-(4-CLOROBENCILIDEN)FLUORENO



MÉTODO B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (5-20), 168 mg (1.2 mmoles) de 4-clorobenzaldehído (5-24j) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 6 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto 5-25j (sólido amarillo, 247 mg, 86%).

P.f. : 147-149 °C (bibliografía 146-148 °C)⁹

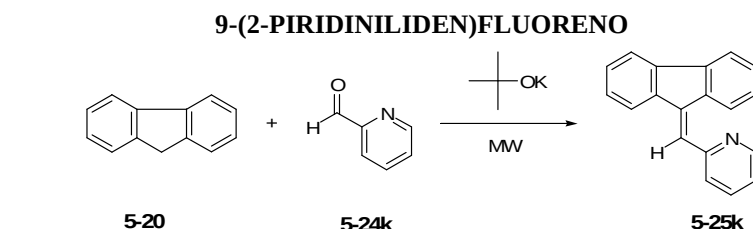
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.73 (d, 2H, *J*=6.9 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.52 (s, 2H), 7.47-7.32 (m, 5H), 7.1 (td, 1H, *J*=7.6, *J*=1.2 Hz)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 141.38, 139.25, 137.07, 136.28, 135.33, 133.87 (Ar cuaternario), 130.66, 128.80, 128.44, 127.07, 126.74, 125.64, 124.32, 120.27, 119.84, 119.63 (=CH, Ar)

IR ν_{máx} (goldengate): 729 (=C-H), 1486 (C=C), 1447, 1435 (C=C) cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 202, 227, 250, 257, 299, 327, 331 nm.

EM m/z (%): 290 (M⁺, 50), 289 (49), 288 (M⁺, 89), 254 (47), 253 (M⁺-Cl, 98), 252 (100), 250 (56), 126 (71), 125 (49), 113 (44).



MÉTODO B

En un vial de 10mL seco se pesan 166.22 mg (1 mmol) de fluoreno (**5-20**), 128.53 mg (1.2 mmoles) de 2-piridinaldehído (**5-24k**) y 56 mg (0.5 mmoles) de *t*-butóxido potásico. Se muele el fluoreno con el *t*-butóxido potásico, sobre la mezcla se añade el aldehído. La muestra se coloca en el microondas, se irradia a 800W, marcando un control de temperatura a 180°C, durante 3 minutos a lo largo de los que la mezcla experimenta cambios de color. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (60 mL), se lava con disolución de HCl al 10% (25 mL) y se vuelve a lavar con agua (25 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto **5-25k** (aceite de color beige, 200 mg, 78 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.82 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 8.42 (d, 1H, *J*=8 Hz), 7.82 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.62 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.27-7.15 (m, 2H)

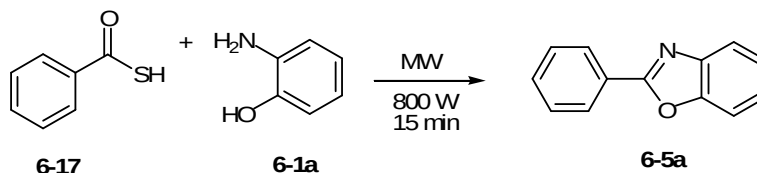
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 155.61, 149.65, 141.77, 139.96, 139.68, 138.78, 136.32 (Ar cuaternario), 136.26, 129.29, 128.73, 127.08, 126.43, 125.72, 122.42, 120.55, 119.63 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 3054 (=C-H), 1720 (C=C), 1580, 1449 (C=C), 728 (=C-H) cm⁻¹.

UV λ_{máx} (MeOH): 224, 257, 286, 298, 327, 341 nm.

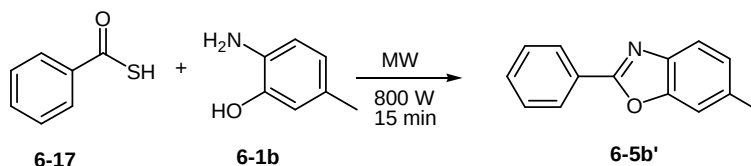
EM m/z (%): 255 (M⁺,30), 254 (M⁺-1,100), 127 (13.)

2-FENILBENZOXAZOL



Una mezcla de ácido tiobenzoico (**6-17**) (90 mg, 0.652 mmol) y 2-aminofenol (**6-1a**) (79 mg, 0.724 mmol) se irradia con microondas durante 15 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente AcEOt:Hexano (2:8), observandose la ausencia de producto de partida. El crudo de reacción se disuelve en diclorometano y se lava con NaOH al 10% (3x25 mL) y con agua (3x25 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra a gravedad y se concentra en el rotavapor. Se obtiene el compuesto **6-5a** (102 mg, 75%).

6-METIL-2-FENILBENZOXAZOL



Una mezcla de ácido tiobenzóico (**6-17**) (90 mg, 0.652 mmol) y 2-amino-5-metilfenol (**6-1b**) (88 mg, 0.717 mmol) se irradia con microondas durante 15 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente AcEOt:Hexano (2:8), observándose la ausencia de producto de partida. El crudo de reacción se disuelve en diclorometano y se lava con NaOH al 10%(3x25 mL) y con agua (3x25 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra a gravedad y se concentra en el rotavapor. Se obtiene el compuesto **6-5b'** (119 mg, 88%).

P.f.: 90-93 °C (bibliog 90-92 °C)¹⁰

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (dd, 2H, *J*=6.59, *J*=3.08), 7.64 (d, *J*=8.35), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, *J*=8.35), 2.51 (s, 3H, CH₃-Ar)

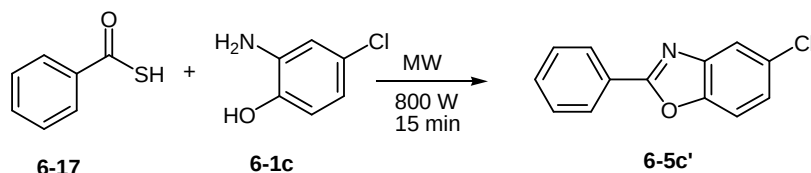
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.8 (s), 151.2 (s), 140.1 (s), 135.8 (s), 131.5 (d), 129.1 (d), 127.7 (d), 127.5 (s), 126.1 (d), 119.8 (d), 110.9 (d), 22.0 (q).

IR (KBr, film) ν_{máx}: 1605 (C=N), 1551 (C=C), 1478 (C=C), 1051 cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 203, 303 nm.

EM m/z (%): 209 (M⁺, 12), 104 (20), 79 (100), 63 (40), 75 (100).

5-CLORO-2-FENILBENZOXAZOL



Una mezcla de ácido tiobenzoico (**6-17**) (100 mg, 0.725 mmol) y 2-amino-4-clorofenol (**6-1c**) (114 mg, 0.797 mmol) se irradia con microondas durante 15 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente AcEOt:Hexano (2:8), observandose la ausencia de producto de partida. El crudo de reacción se disuelve en diclorometano y se lava con NaOH al 10%(3x25 mL) y con agua (3x25 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra a gravedad y se concentra en el rotavapor. Se obtiene el compuesto **6-5c'** (124 mg, 75%).

P.f. : 99~102 °C (bibliog 100~101 °C) ¹¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (dd, 2H, *J*=1.97, *J*=7.8), 7.75 (d, 1H, *J*=1.76), 7.51 (d, 1H, *J*=8.8), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.32 (d, H-6).

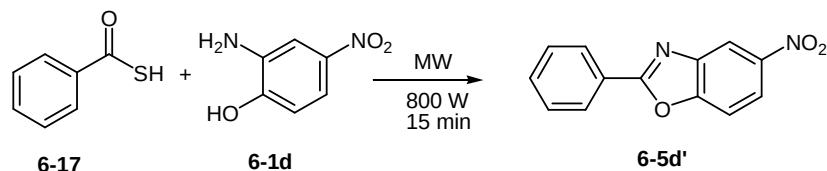
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.6 (s), 149.6 (s), 143.5 (s), 132.1 (d), 130.5 (d), 130.3 (s), 129.2(d), 127.9(d), 127.1 (d), 126.9(s), 125.6(d), 120.2(d), 111.5(d).

IR (KBr, film) ν_{máx}: 1605 (C=N), 1552 (C=C), 1489 (C=C), 1052 cm⁻¹

UV λ_{máx} (MeOH): 209, 303 nm.

EM m/z (%): 229 (M⁺, 100), 78 (45), 63 (100), 51 (40).

5-NITRO-2-FENILBENZOXAZOL



Una mezcla de ácido tiobenzoico (**6-17**) (100 mg, 0.725 mmol) y 2-amino-4-nitrofenol (**6-1d**) (123 mg, 0.797 mmol) se irradia con microondas durante 15 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente AcEOt:Hexano (2:8), observandose la ausencia de producto de partida. El crudo de reacción se disuelve en diclorometano y se lava con NaOH al 10%(3x25 mL) y con agua (3x25 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra a gravedad y se concentra en el rotavapor. Se obtiene el compuesto **6-5d'** (aceite, 112 mg, 65%).

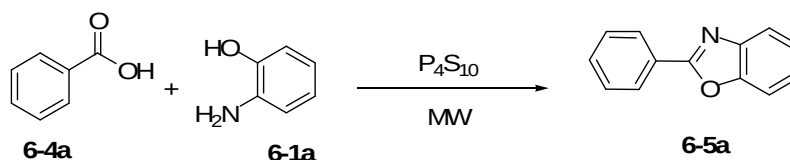
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (dd, 2H, *J*=2.19, *J*=5.78), 7.78 (dd, 1H, *J*=3.5, *J*=6.6), 7.70 (d, 1H, *J*=8.79), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.39- 7.34 (m, 2H).

IR (KBr, film) ν_{máx}: 3098 (-C=C-H), 1616 (C=N), 1553 (C=C), 1527 (NO₂), 1482 (C=C), 1350 (NO₂ cm⁻¹).

UV λ_{máx} (MeOH): 210, 309 nm.

EM m/z (%): 240 (M⁺, 6), 195 (5), 106 (12), 92 (32), 78 (35), 64 (100), 51 (60).

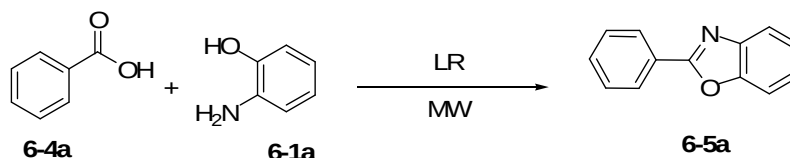
MÉTODO GENERAL DE SÍNTESIS DE AZOLES A PARTIR DE P_4S_{10}
 APLICADO A 2-FENILBENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 123 mg (1 mmol) de ácido benzoico (**6-4a**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 88 mg (0.2 mmoles) de P_4S_{10} . La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 5 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando hexano como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones el producto sólido **6-5a** (150 mg, 77%).

2-FENILBENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 123 mg (1 mmol) de ácido benzoico (**6-4a**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando hexano como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5a** (162mg, 83%).

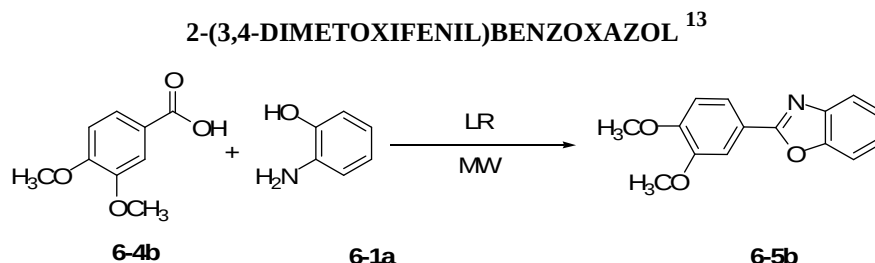
P.f. : 104-105°C (etanol), (bibliografía 104-105 °C).¹²

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (m, 2H, ArH), 7.78 (m, 1H, ArH), 7.58 (m, 1H, ArH), 7.52 (m, 3H, ArH), 7.35 (m, 2H, ArH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.2 (C=N), 151.0, 142.4 y 127.4 (Ar. cuater.), 131.7, 129.1, 127.8, 125.3, 124.8, 120.3 y 110.8 (CH, Ar).

IR ν_{máx} (KBr): 1616, 1553, 1489, 1450, 1242, 1053 cm⁻¹.

EM m/z (%): 195 (M⁺, 100), 167 (16).



En un vial seco se pesan 196.2 mg (1 mmol) de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (**6-4b**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (2:8) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5b** (201 mg, 79%).

P.f.: 116-118°C (hexano).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.4, 1.6 Hz), 7.66-7.63 (m, 2H, ArH), 7.43 (d ancho, 1H, ArH, *J*= 8.5 Hz), 7.26-7.20 (m, 2H, ArH), 6.82 (d, 1H, ArH, *J*= 8.4 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃).

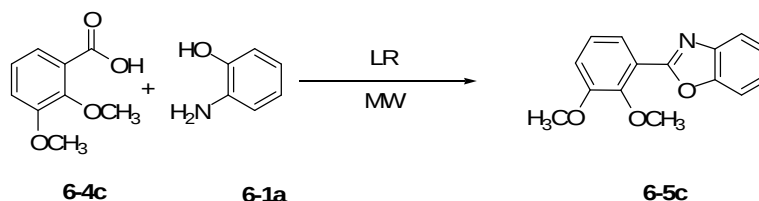
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.3 (C=N), 152.2, 150.9, 149.5, 142.4 y 120.0 (Ar cuaternario), 124.9, 124.7, 121.4, 119.8, 111.2, 110.6 y 110.3 (=CH, Ar), 56.3 y 56.2 (OCH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 1620, 1603, 1506, 1456, 1251, 1024 cm⁻¹

EM m/z (%): 255 (M⁺, 100), 240 (19), 212 (28), 197 (4), 169 (11).

Análisis elemental: Calculado para C₁₅H₁₃NO₃: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49, y encontrado 70.45; H, 5.28; N, 5.43.

2-(2,3-DIMETOXIFENIL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 182 mg (1 mmol) de ácido 2,3-dimetoxibenzoico (**6-4c**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (1.5:8.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5c** (158 mg, 62%).

P.f. : 75-76°C (hexano).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.83-7.77 (m, 1H, ArH), 7.69 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.9, 1.5 Hz), 7.60-7.53 (m, 1H, ArH), 7.35-7.29 (m, 2H, ArH), 7.14 (t, 1H, ArH, *J*= 8.0 Hz), 7.03 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.2, 1.4 Hz), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

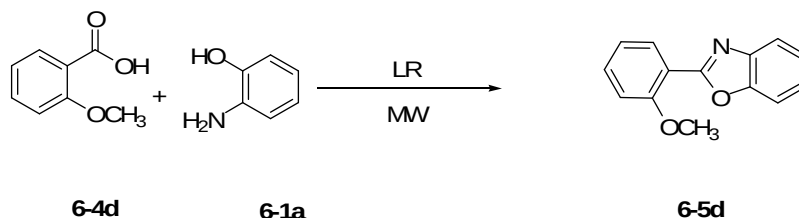
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.7 (C=N), 154.0, 150.9, 149.0, 142.2 y 122.0 (Ar cuaternario), 125.3, 124.6, 124.5, 122.6, 120.4, 115.6 y 110.8 (=CH, Ar), 61.7 y 56.3 (OCH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 1581, 1541, 1479, 1454, 1265, 1248, 1041 cm⁻¹.

EM m/z (%): 255 (M⁺, 100), 240 (18), 226 (56), 212 (10), 197 (13), 169 (2).

Análisis elemental: Calculado para C₁₅H₁₃NO₃: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49, y encontrado 70.41; H, 5.09; N, 5.38.

2-(2-METOXIFENIL)BENZOXAZOL ¹⁴



En un vial seco se pesan 152 mg (1 mmol) de ácido 2-metoxibenzoico (**6-4d**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (2:8) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5d** (171 mg, 78%).

P.f. : 67°C (etil eter), (bibliografía 66°C).¹⁵

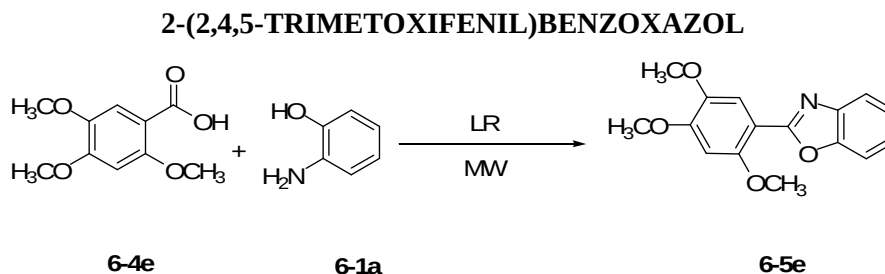
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.7, 1.3 Hz), 7.82 (1H, m, ArH), 7.57 (m, 1H, ArH), 7.46 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz), 7.34-7.30 (m, 2H, ArH), 7.10-7.03 (m, 2H, ArH), 3.98 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.8 (C=N), 158.7, 150.5, 142.4 y 116.3 (Ar cuaternario), 133.0, 131.5, 125.1, 124.5, 120.9, 120.4, 112.3 y 110.7 (=CH, Ar), 56.3 (OCH₃).

IR *v*_{máx}(goldengate): 1617, 1582, 1548, 1495, 1454, 1430, 1281, 1266, 1260, 1014 cm⁻¹.

EM *m/z* (%): 225 (M⁺, 100), 196 (94), 120 (3).

Análisis elemental: Calculado para C₁₄H₁₁NO₂: C, 74.65; H, 4.92; N, 6.22, y encontrado 74.26; H, 4.98; N, 6.12.



En un vial seco se pesan 212 mg (1 mmol) de ácido 2,4,5-trimetoxibenzoico (**6-4e**), 109 mg (1 mmol) de o-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (4:6) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (4:6) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5e** (211 mg, 74%).

P.f.: 146-148°C (hexano).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.72-7.69 (m, 1H, ArH), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.50-7.46 (m, 1H, ArH), 7.26-7.21 (m, 2H, ArH), 6.53 (s, 1H, ArH), 3.91, 3.87 y 3.86 (3 s, 3x3H, 3xOCH₃).

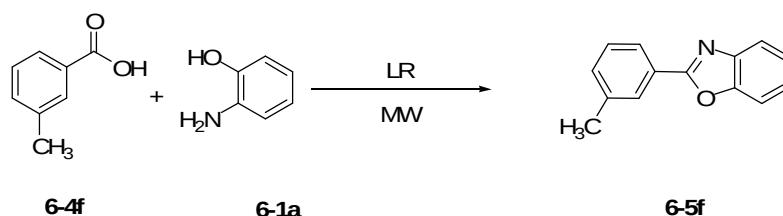
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.3 (C=N), 155.2, 154.2, 149.1, 143.0, 140.5 y 101.5 (Ar cuaternario), 125.0, 124.9, 118.9, 110.5, 108.3 y 100.9 (=CH, Ar), 56.7, 56.2 (OCH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 1614, 1510, 1454, 1216, 1030 cm⁻¹.

EM m/z (%): 285 (M⁺, 100), 271 (29), 256 (76), 242 (19), 240 (17), 227 (7), 212 (13).

Análisis elemental: Calculado para C₁₆H₁₅NO₄: C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91 y encontrado, C, 67.66; H, 4.96; N, 5.11.

2-(3-METILFENIL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 136 mg (1 mmol) de ácido *m*-toluico (**6-4f**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5f** (188 mg, 90%).

P.f. : 82-83°C (etanol), (biblio 81-82°C).¹⁰

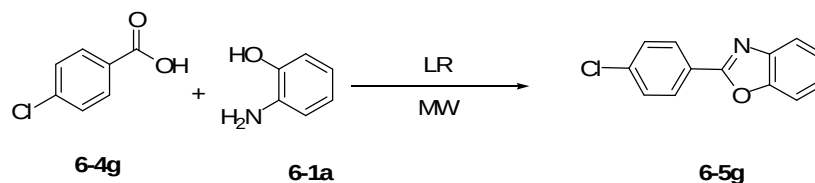
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (s, 1H, ArH), 8.05 (d, 1H, ArH, *J*= 7.6Hz), 7.79-7.76 (m, 1H, ArH), 7.58-7.55 (m, 1H, ArH), 7.40 (t, 1H, ArH, *J*= 7.6 Hz), 7.35-7.32 (m, 2H, ArH), 2.45 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.5 (C=N), 151.0, 142.3, 139.0 y 127.2 (Ar cuaternario), 132.6, 129.1, 128.4, 125.3, 125.0, 124.8, 120.2 y 110.8 (=CH, Ar), 21.6 (CH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 1601, 1552, 1454, 1246, 1059 cm⁻¹.

EM m/z (%): 209 (M⁺, 100), 180 (7).

2-(4-CLOROFENIL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 156.5 mg (1 mmol) de ácido 4-clorobenzoico (**6-4g**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5g** (171 mg, 75%).

P.f.: 151-152°C (hexano), (bibliografía 151-152°C).¹⁶

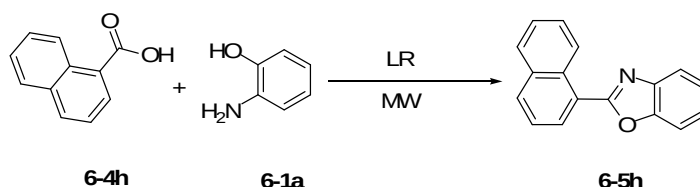
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, 2H, ArH, *J*= 8.8 Hz), 7.73 (m, 1H, ArH), 7.51 (m, 1H, ArH), 7.43 (d, 2H., ArH. *J*= 8.8 Hz), 7.31 (m, 2H, ArH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 62.2 (C=N), 150.9, 142.2, 137.90 y 125.8 (Ar cuaternario), 129.4, 129.0, 125.5, 124.9, 120.3 y 110.8 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1615, 1483, 1452, 1243, 1091 cm⁻¹.

EM m/z (%): 231 (M⁺+2, 32), 229 (M⁺, 100), 203 (9), 201 (25), 166 (26), 100 (29), 92 (32).

2-(1-NAFTIL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 172 mg (1 mmol) de ácido 1-naftoico (**6-4h**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5h** (213 mg, 87%).

P.f.: 103-105°C (etanol), (bibliografía⁵ 104-105°C).

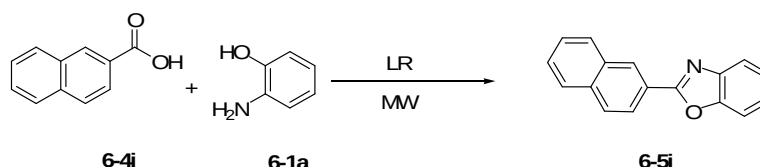
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.55 (d, 1H, ArH, *J*= 8.7 Hz), 8.44 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.3, 1.1 Hz), 8.01 (d, 1H, ArH, *J*= 8.2 Hz), 7.95-7.92 (m 2H, ArH), 7.74 (td, 1H, ArH, *J*= 7.5, 1.3 Hz), 7.66-7.56 (m, 3H, ArH), 7.43-7.39 (m, 2H, ArH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.1 (C=N), 150.4, 142.6, 134.2, 130.9, 123.9 (Ar cuaternario), 132.5, 119.6, 128.9, 128.1, 126.7, 126.5, 125.5, 125.2, 124.7, 120.5 y 110.7 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (KBr): 1539, 1452, 1244 cm⁻¹.

EM m/z (%): 245 (M⁺, 83), 244 (100), 216 (8), 189 (3), 153 (7), 127 (3), 126 (3).

2-(2-NAFTIL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 172 mg (1 mmol) de ácido 2-naftoico (**6-4i**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5i** (211 mg, 86%).

P.f. : 113-115°C (etanol), (bibliografía 113-115°C).¹⁷

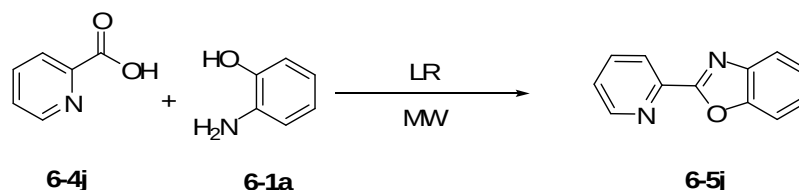
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.77 (s, 1H, ArH), 8.31 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.7, 1.8 Hz), 7.99-7.94 (m, 2H, ArH), 7.90-7.86 (m, 1H, ArH), 7.83-7.80 (m, 1H, ArH), 7.63-7.59 (m, 1H, ArH), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.3(C=N), 151.0, 142.5, 134.9, 133.1 y 124.5 (Ar cuaternario), 129.1, 128.9, 128.3, 128.1, 127.9, 127.0, 125.4, 124.8, 124.1, 120.3 y 110.8 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (KBr): 1616, 1551, 1454, 1246 cm⁻¹.

EM m/z (%): 245 (M⁺, 100), 244 (19), 216 (7), 189 (3), 153 (15), 127 (16), 126 (9).

2-(PIRIDIN-2-IL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 123 mg (1 mmol) de ácido picolínico (**6-4j**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5j** (139 mg, 71%).

P.f.: 111-112°C (hexano), bibliografía 109-110°C.¹⁸

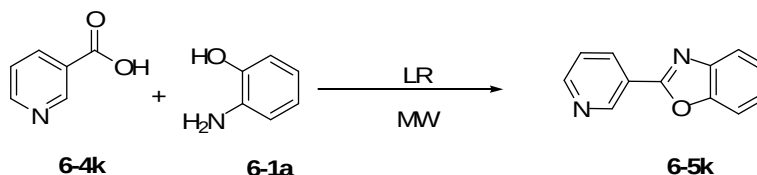
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.80 (d, 1H, *J*= 4.9 Hz), 8.35 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.45- 7.34 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.6 (C=N), 151.2, 146.2 y 141.9 (Ar cuaternario), 150.4, 137.2, 126.2, 125.7, 125.1, 123.6, 120.8, 111.4 (CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1554, 1451, 1439, 1243, 1076, 737 cm⁻¹.

EM m/z (%): 196 (M⁺, 100), 195 (65), 170 (23), 168 (20), 142 (12), 117 (16), 98 (14), 92 (19).

2-(PIRIDIN-3-IL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 123 mg (1 mmol) de ácido nicotínico (**6-4k**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5k** (112 mg, 57%).

P.f. : 107-111°C (hexano), bibliografía 110.5-111.5°C.¹⁹

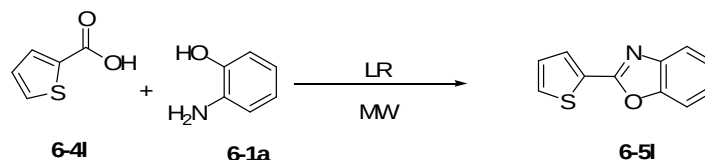
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.48 (s, 1H), 8.77, 8.76 (dt, 1H, *J*=1.3 y *J*= 3.1 Hz), 8.53, 8.49(dc, 1H, *J*=2 y *J*= 4 Hz), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.49-7.442 (m, 1H), 7.41-7.37(m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.69 (C=N), 150.10, 141.86 y 123.56 (Ar cuaternario), 152.10, 148.83, 134.73, 125.81, 125.01, 123.77, 120.37, 110.87 (CH, Ar).

IR ν_{máx} (KBr): 1574, 1449, 1407, 1061, 745.16 cm⁻¹.

EM m/z (%):196 (M⁺, 100), 195 (32), 170 (22), 92 (8).

2-(2-TIENIL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 128 mg (1 mmol) de ácido 2-tiofencarboxílico (**6-4I**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5I** (157 mg, 80%).

P.f.: 105-106°C (hexano), (bibliografía 105-106°C).²⁰

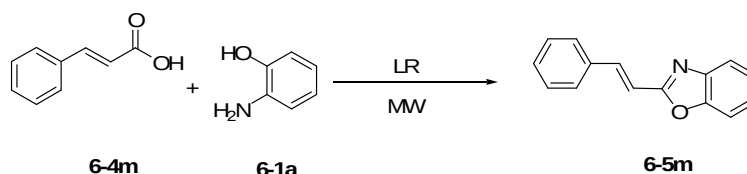
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (dd, 1H, *J*= 4.0 y 1.4 Hz), 7.71 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, *J*= 5.0, 3.7 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.2 (C=N), 150.6, 142.2 y 129.8 (Ar cuaternario), 130.5, 130.1, 128.5, 125.3, 124.9, 120.0 y 110.6 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1616, 1569, 1494, 1450, 1419, 1245, 1227, 1007 cm⁻¹.

EM m/z (%): 203 (M⁺+2, 7), 202 (M⁺+1, 18), 201 (M⁺, 100), 173 (22), 172 (16), 92 (17), 86 (22).

2-(2-FENILETENIL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 148 mg (1 mmol) de ácido cinámico (**6-4m**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5m** (130 mg, 59%).

P.f : 83°C (hexano), (bibliografía 84 °C).¹⁷

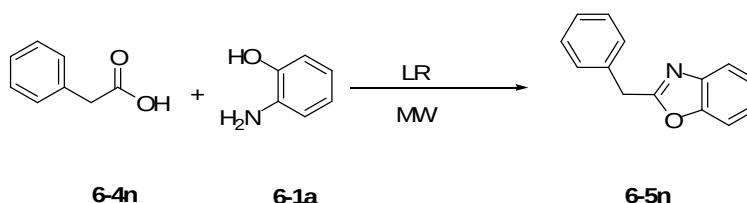
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, 1H, CH=CH, *J*= 16.3 Hz), 7.72 (dd, 1H, ArH, *J*= 6.0, 3.2 Hz), 7.57 (dd, 2H, ArH, *J*= 7.7, 1.4 Hz), 7.51 (dd, 1H, ArH, *J*= 5.9, 3.3 Hz), 7.40 (m, 3H, ArH), 7.31 (dd, 2H, ArH, *J*= 5.9, 3.3 Hz), 7.06 (d, 1H, CH=CH, *J*= 16.4 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.0 (C=N), 150.7, 142.5 y 135.4 (Ar cuaternario), 139.7, 130.0, 129.2, 127.8, 125.4, 124.7, 120.1, 114.2, 114.2 y 110.5 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1641, 1533, 1448, 1235, 1177, 932 cm⁻¹.

EM m/z (%): 221 (M⁺, 27), 219 (100), 191 (9), 165 (5), 85 (56), 83 (99).

2-BENCILBENZOXAZOL²¹



En un vial seco se pesan 136 mg (1 mmol) de ácido fenilacético (**6-4n**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un aceite **6-5n** (188 mg, 90%).

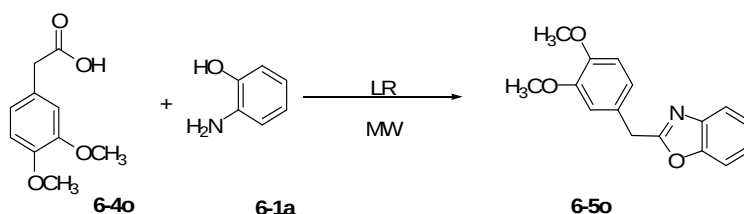
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.75-7.71 (m, 1H, ArH), 7.48-7.45 (m, 1H, ArH), 7.43-7.26 (m, 7H), 4.28 (s, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.4 (C=N), 151.3, 141.7 y 135.1 (Ar cuaternario), 129.3, 129.1, 127.6, 124.9, 124.4, 120.1, 110.7 (=CH, Ar), 35.5 (CH₂).

IR ν_{máx} (goldengate): 1614, 1569, 1496, 1454, 1240, 1139 cm⁻¹.

EM m/z (%): 209 (M⁺, 73), 208 (55), 206 (22), 180 (33), 91 (100).

2-(3,4-DIMETOXIBENCIL)BENZOXAZOL



En un vial seco se pesan 196mg (1 mmol) de ácido 3,4-dimetoxifenilacético (**6-4o**), 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (2:8) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (2:8) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5o** (215 mg, 80%).

P.f.: 66-68°C (hexano).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.68-7.64 (m, 1H, ArH), 7.43- 7.40 (1H, m, ArH), 7.27-7.22 (m, 2H, ArH), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, ArH, 8.0 Hz), 4.17 (s, 2H, CH₂), 3.83 y 3.81 (2 s, 2x3H, 2xOCH₃).

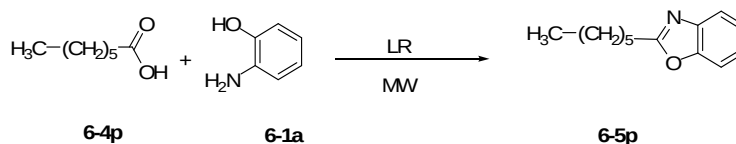
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.7 (C=N), 151.2, 149.4, 148.6, 141.6 y 127.4 (Ar cuaternario), 124.9, 124.4, 121.4, 120.0, 112.4, 111.7, 110.6 (=CH, Ar), 56.1 (OCH₃), 35.0 (CH₂).

IR ν_{máx} (KBr): 1607, 1576, 1517, 1456, 1259, 1141, 1024 cm⁻¹.

EM m/z (%): 269 (M⁺, 100), 254 (42), 226 (7), 183 (5), 151 (20).

Análisis elemental: Calculado para C₁₆H₁₅NO₃: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20 y encontrado, C, 71.05; H, 5.73; N, 5.16.

2-HEXILBENZOXAZOL ²²



En un vial seco se pesan 130 mg (1 mmol) de ácido heptanoico (**6-4p**) 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un aceite **6-5p** (183 mg, 90%).

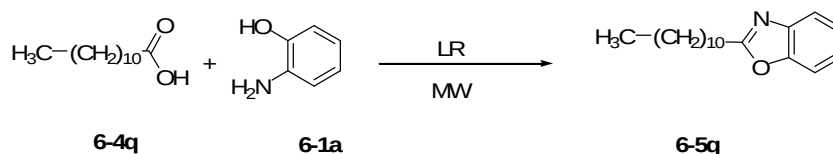
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (m, 1H, ArH), 7.46 (m, 1H, ArH), 7.28 (m, 2H, ArH), 2.92 (t, 2H, α-CH₂, *J*= 7.7 Hz), 1.88 (quint., 2H, β-CH₂, *J*= 7.6 Hz), 1.43 (m, 2H, γ-CH₂), 1.34 (m, 4H, CH₂), 0.89 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.6 (C=N), 151.0 y 141.6 (Ar cuaternario), 124.6, 124.2, 119.7 y 110.4 (=CH, Ar), 31.6, 29.1, 28.9, 27.0 y 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 2930, 1616, 1571, 1456, 1242, 1151, 929, 744 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 203 (M⁺, 27), 188 (9), 175 (3), 160 (13), 149 (42), 146 (78), 133 (100).

2-UNDECILBENZOXAZOL ²³



En un vial seco se pesan 200 mg (1 mmol) de ácido laurico (**6-4q**) 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5q** (240 mg, 88%).

P.f.: 31-32°C (etanol).

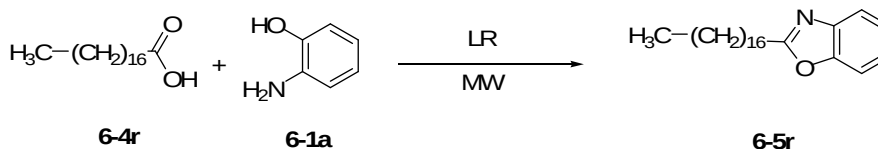
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (m, 1H, ArH), 7.47 (m, 1H, ArH), 7.28 (m, 2H, ArH), 2.92 (t, 2H, α-CH₂, *J*= 7.5 Hz), 1.89 (quint., 2H, β-CH₂, *J*= 7.5 Hz), 1.44 (m, 2H, γ-CH₂), 1.27 (s ancho, 14H, CH₂), 0.88 (t, 3H, CH₃, *J*= 6.8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.6 (C=N), 151.0 y 141.6 (cuarter., Ar), 124.6, 124.2, 119.7 y 110.5 (=CH, Ar), 32.1, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.9, 27.0 y 22.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 2926, 1616, 1574, 1456, 1242, 744 cm⁻¹.

EM m/z (%): 273 (M⁺, 57), 230 (2), 189 (29), 188 (32), 175 (66), 146 (74), 133 (100).

2-HEPTADECILBENZOXAZOL ²⁴



En un vial seco se pesan 284 mg (1 mmol) de ácido esteárico (**6-4r**) 109 mg (1 mmol) de *o*-aminofenol (**6-1a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-5r** (300 mg, 84%).

P.f.: 49-50°C (etanol).

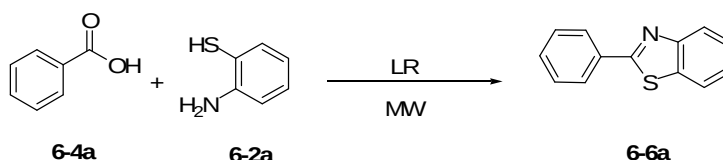
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (m, 1H, ArH), 7.47 (m, 1H, ArH), 7.29 (m, 2H, ArH), 2.92 (t, 2H, α-CH₂, *J*= 7.7 Hz), 1.88 (quint., 2H, β-CH₂, *J*= 7.5 Hz), 1.39 (m, 2H, γ-CH₂), 1.25 (s ancho, 26H, CH₂), 0.88 (t, 3H, CH₃, *J*= 6.6 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.6 (C=N), 151.0 y 141.6 (Ar cuaternario), 124.6, 124.2, 119.7 y 110.5 (=CH, Ar), 32.1, 29.92, 29.88, 29.86, 29.81, 29.7, 29.6, 29.4, 29.39, 28.9, 27.0 y 22.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 2922, 2850, 1616, 1570, 1472, 1458, 1244, 1144, 756, 746 cm⁻¹.

EM m/z (%): 357 (M⁺, 4), 189 (26), 188 (16), 175 (59), 146 (52), 133 (100).

2-FENILBENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 123 mg (1 mmol) de ácido benzoico (**6-4a**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando hexano como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6a** (192 mg, 91%).

P.f. : 115-116°C (etanol), (bibliografía 115-116°C).²⁵

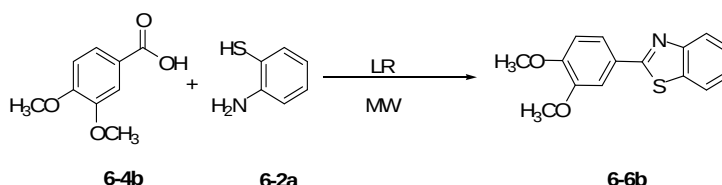
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.97-7.94 (m, 3H, ArH), 7.80 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.9, 1.3 Hz), 7.42-7.37 (m, 4H, ArH), 7.28 (td, 1H, ArH, *J*= 7.5, 1.2 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.3 (C=N), 154.3, 135.3 y 133.8 (cuatern, Ar), 131.2, 129.3, 127.8, 126.6, 125.4, 123.5 y 121.8 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (KBr): 1608, 1510, 1479, 1433, 1313, 1225, 964 cm⁻¹.

EM m/z (%): 211 (M⁺, 100), 108 (2).

2-(3,4-DIMETOXIFENIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 196.2 mg (1 mmol) de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (**6-4b**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6b** (230 mg, 85%).

P.f. : 138-140°C (etanol), (bibliografía 141-143°C).²⁶

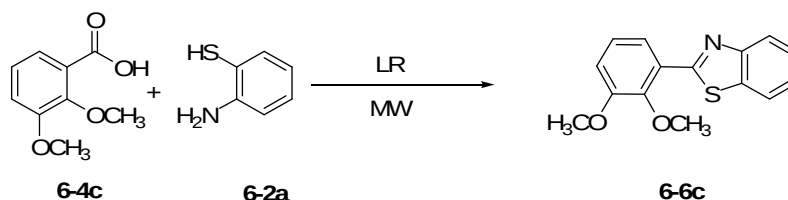
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (ddd, 1H, ArH, *J*= 8.0, 1.2, 0.6 Hz), 7.86 (ddd, 1H, ArH, *J*= 8.0, 1.2, 0.6 Hz), 7.71 (d, 1H, ArH, *J*= 2.1 Hz), 7.59 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.5, 2.0 Hz), 7.47 (ddd, 1H, ArH, *J*= 8.3, 7.3, 1.2 Hz), 7.35 (ddd, 1H, ArH, *J*= 7.9, 7.3, 1.1 Hz), 6.92 (d, 1H, ArH, *J*= 8.5 Hz), 4.01 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.2 (C=N), 154.4, 151.8, 149.6, 135.1 y 126.9 (Ar cuaternario), 126.5, 125.1, 123.1, 121.7, 121.4, 111.2 y 110.0 (CH, Ar), 56.3 y 56.2 (2xOCH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 1601, 1522, 1483, 1433, 1263, 1147, 1020 cm⁻¹.

EM m/z (%): 271 (M⁺, 100), 256 (18), 228 (29), 213 (7), 185 (22), 159 (5).

2-(2,3-DIMETOXIFENIL)BENZOTIAZOL¹⁴



En un vial seco se pesan 182 mg (1 mmol) de ácido 2,3-dimetoxibenzoico (**6-4c**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6c** (219 mg, 81%).

P.f. : 84-85°C (etanol).

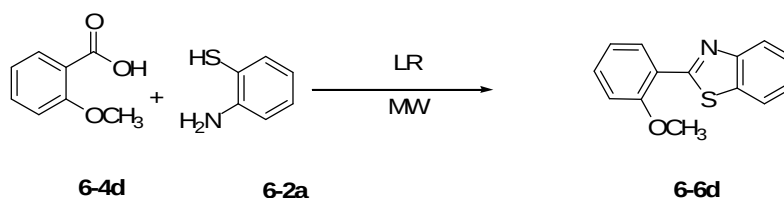
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, 2H, ArH, *J*= 8.1 Hz), 7.93 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 7.49 (t, 1H, ArH, *J*= 7.6 Hz), 7.38 (t, 1H, ArH, *J*= 7.6 Hz), 7.19 (t, 1H, ArH, *J*= 8.1 Hz), 7.02 (d, 1H, ArH, *J*= 8.0 Hz), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.1 (C=N), 153.3, 152.5, 148.0, 136.5 y 127.3 (Ar cuaternario), 126.2, 125.2, 124.5, 123.2, 121.6, 120.9 y 114.5 (=CH, Ar), 60.8 y 56.2 (2xOCH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 1581, 1495, 1259, 1097, 999 cm⁻¹.

EM m/z (%): 271 (M⁺, 100), 256 (49), 228 (25), 185 (28), 159 (11).

2-(2-METOXIFENIL)BENZOTIAZOL ¹⁴



En un vial seco se pesan 152 mg (1 mmol) de ácido 2-metoxibenzoico (**6-4d**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6d** (195 mg, 81%).

P.f.: 105-106°C (etanol).

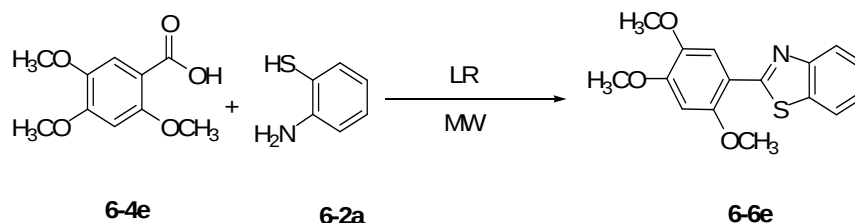
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.8, 1.7 Hz), 8.11 (d, 1H, ArH, 7.6 Hz), 7.93 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz) 7.52-7.42 (m, 2H, ArH), 7.37 (t, 1H, ArH, *J*= 7.5 Hz), 7.14 (t, 1H, ArH, *J*= 7.7 Hz), 7.05 (d, 1H, ArH, *J*= 8.2 Hz), 4.04 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.4 (C=N), 157.5, 152.5 136.4 y 122.5 (Ar cuaternario), 132.1, 129.8, 126.2, 124.9, 123.1, 121.5, 121.4 y 111.9 (=CH, Ar), 55.9 (OCH₃).

IR ν_{máx}(KBr): 1597, 1581, 1460, 1250 cm⁻¹.

EM m/z (%): 241 (M⁺, 100), 212 (35), 136 (31).

2-(2,4,5-TRIMETOXIFENIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 212 mg (1 mmol) de ácido 2,4,5-trimetoxibenzoico (**6-4e**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (4:6) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (4:6) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6e** (211 mg, 70%).

P.f.: 200-201°C (etanol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (s, 1H, ArH), 8.04 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 7.89 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz), 7.46 (ddd, 1H, ArH, *J*= 8.2, 7.0, 1.2 Hz), 7.34 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.9, 0.9 Hz), 6.62 (s, 1H, ArH), 4.04, 4.01 y 3.97 (3 s, 3x3H, OCH₃).

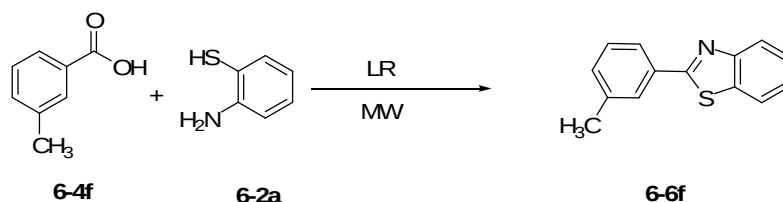
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.3 (C=N), 153.0, 152.4, 152.3, 143.0, 136.0 y 114.6 (Ar cuaternario), 126.0, 124.4, 122.5, 121.4, 111.5 y 97.4 (=CH, Ar), 56.8, 56.7 y 56.3 (OCH₃).

IR ν_{máx} (goldengate): 1610, 1509, 1456, 1425, 1401, 1276, 1207, 1022 cm⁻¹.

EM m/z (%): 301 (M⁺, 100), 286 (11), 272 (30), 256 (11), 228 (11), 215 (4), 186 (5), 160 (2).

Análisis elemental: Calculado para C₁₆H₁₅NO₃S: C, 63.77; H, 5.02; N, 4.65 y encontrado, C, 64.05 ; H, 4.73; N, 4.87.).

2-(3-METILFENIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 136 mg (1 mmol) de ácido *m*-toluico (**6-4f**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (2:8) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (2:8) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6f** (188 mg, 85%).

P.f. : 72-72.5°C (etanol), (bibliografía 72°C).²⁷

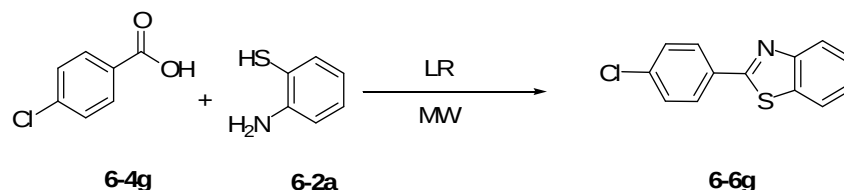
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (ddd, 1H, ArH, *J*= 8.8, 1.2, 0.6 Hz), 7.95 (d, 1H, ArH, *J*= 0.6 Hz), 7.88 (t ancho, 2H, ArH) 7.49 (td, 1H, ArH, *J*= 8.3, 1.2 Hz), 7.38 (t ancho, 2H, ArH, *J*= 8 Hz), 7.29 (ddd, 1H, ArH, *J*= 7.6, 1.2, 0.6 Hz), 2.45 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.6 (C=N), 154.3, 139.1, 135.3, 133.7 (Ar cuaternario), 132.1, 129.2, 128.2, 126.5, 125.4, 125.1, 123.4, y 121.9 (=CH, Ar), 21.6 (CH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 1608, 1483, 1435, 1311, 791, 758 cm⁻¹.

EM m/z (%): 225 (M⁺, 100), 210 (2).

2-(4-CLOROFENIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 156.5 mg (1 mmol) de ácido 4-clorobenzoico (**6-4g**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (5:95) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6g** (211 mg, 86%).

P.f.: 118-119°C (hexano), (bibliografía 117-119°C).¹⁴

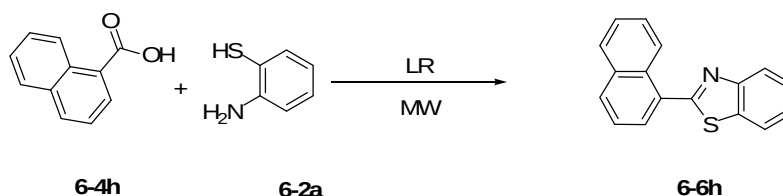
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 7.94 (d, 2H, ArH, *J*= 8.4 Hz), 7.81 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 7.47 (td, 1H, ArH, *J*= 7.5, 1.2 Hz), 7.39 (d, 2H, ArH, *J*= 8.8 Hz), 7.34 (td, 1H, ArH, *J*= 7.1, 0.9 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7 (C=N), 154.3, 137.2, 135.3, 132.3 (Ar cuaternario), 129.4, 128.9, 126.7, 125.6, 123.5 y 121.9 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1589, 1505, 1458, 1436, 1399, 1315, 1228, 1089, 964 cm⁻¹.

EM m/z (%):(%) 247 (M⁺+2, 40), 245 (M⁺, 100), 243 (75), 210 (23), 122 (22), 108 (92), 105 (27).

2-(1-NAFTIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 172 mg (1 mmol) de ácido 1-naftoico (**6-4h**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (5:95) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6h** (229.68 mg, 88%).

P.f. : 82-83°C (hexano), (bibliografía 126°C).²⁸

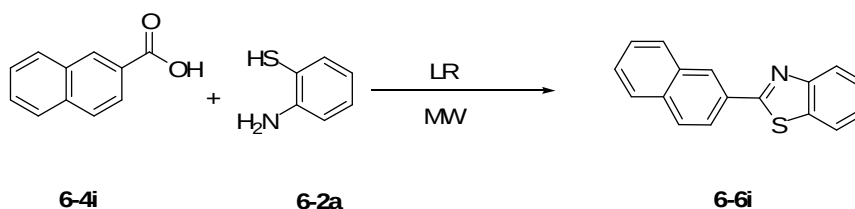
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.96 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.4, 0.9 Hz), 8.21 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.4, 1.1 Hz), 7.97 (m, 4H, ArH), 7.66-7.54 (m, 4H, ArH), 7.45 (t ancho, 1H, ArH, *J*= 7.8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:168.0 (C=N), 154.6, 135.8, 134.4, 131.1 y 131.0 (Ar cuaternario), 131.4, 129.8, 128.8, 128.0, 126.9, 126.6, 126.3, 125.7, 125.3, 123.9 y 121.8 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (KBr): 1608, 1591, 1504 cm⁻¹.

EM m/z (%): 261 (M⁺, 58), 260 (100), 153 (1), 130 (1).

2-(2-NAFTIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 172 mg (1 mmol) de ácido 2-naftoico (**6-4i**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (5:95) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6i** (234.9 mg, 90%).

P.f.: 132-133°C (etanol), (bibliografía 140.5-141.5°C).²⁹

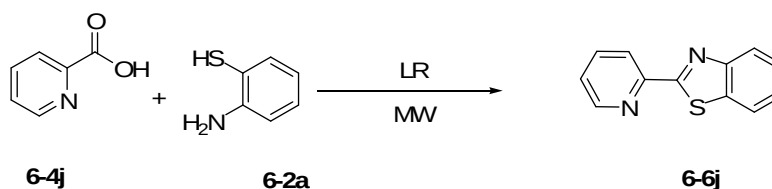
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (d, 1H, ArH, *J*= 1.8 Hz), 8.20 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.4, 1.8 Hz), 8.14 (d, 1H, ArH, *J*= 8.4 Hz), 7.96-7.84 (m, 4H, ArH), 7.56-7.48 (m, 3H, ArH), 7.39 (td, 1H, ArH, *J*= 7.5, 1.3 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.3 (C=N), 154.5, 135.4, 134.9, 133.4 y 131.2 (cuatern, Ar), 129.1, 129.0, 128.1, 127.8, 127.7, 127.1, 126.6, 125.5, 124.7, 123.5 y 121.9 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1600, 1497, 1454, 1431, 1364, 1312, 1274, 1186, 1121, 983, 933, 729 cm⁻¹.

EM m/z (%): 261 (M⁺, 100), 260 (48), 153 (3), 126 (1), 108 (3).

2-(PIRIDIN-2-IL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 123 mg (1 mmol) de ácido picolínico (**6-4j**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6j** (187 mg, 88%).

P.f : 136-137 °C (hexano), (bibliografía 136°C).³⁰

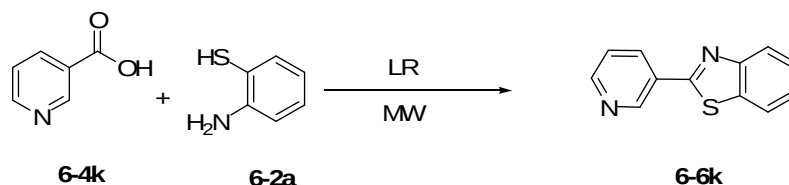
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.62 (dd, 1H, *J*= 4.8, 0.9 Hz), 8.31 (dd, 1H, *J*= 7.9, 0.9 Hz), 8.06 (d, 1H, *J*= 8.4Hz), 7.90 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz), 7.75 (td, 1H, *J*= 7.7, 1.8 Hz), 7.45 (td, 1H, *J*= 7.6, 1.3 Hz), 7.35 (td, 1H, *J*= 7.7, 0.9 Hz), 7.28 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.6 (C=N), 154.5, 151.6 y 136.4 (Ar cuaternario), 149.8, 137.2, 126.5, 125.9, 125.4, 123.8, 122.2 y 121.0 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1585, 1458, 1433, 1317, 979 cm⁻¹.

EM m/z (%): 212 (M⁺, 100), 211 (93), 186 (19), 184 (15), 168 (6), 140 (7), 110 (35), 108 (44), 106 (31).

2-(PIRIDIN-3-IL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 123 mg (1 mmol) de ácido nicotínico (**6-4k**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 1 minuto. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6k** (158 mg, 75%).

P.f. : 127-131.1 °C (Acetato de etilo), (bibliografía 129-131°C).³¹

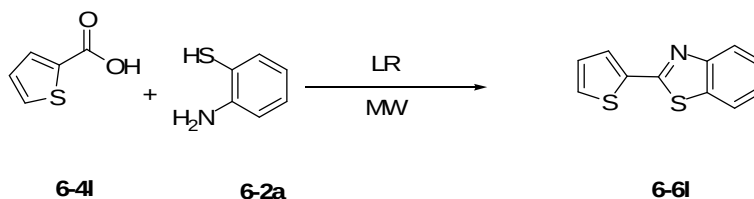
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.25 (s, CH-Ar), 8.66 (d, *J*=4.8, CH-Ar), 8.29 (d, *J*=6.15, CH-Ar), 8.05 (d, *J*=8, CH-Ar), 7.85 (d, *J*=7, CH-Ar), 7.49-7.33 (3H, CH-Ar)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.58(C=N), 154.03, 135.06, 129.70 (Ar cuaternario), 151.71, 148.69, 134.66, 126.78, 125.87, 123.93, 123.65, 121.90 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1568, 1455, 1425, 1306, 959.76 cm⁻¹.

EM m/z (%): 212 (M⁺, 100), 211 (42), 186 (32), 108 (16).

2-(2-TIENIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 128 mg (1 mmol) de ácido 2-tiofencarboxílico (**6-4I**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6I** (184 mg, 85%).

P.f. : 98-99°C (hexano), (bibliografía 98°C).³²

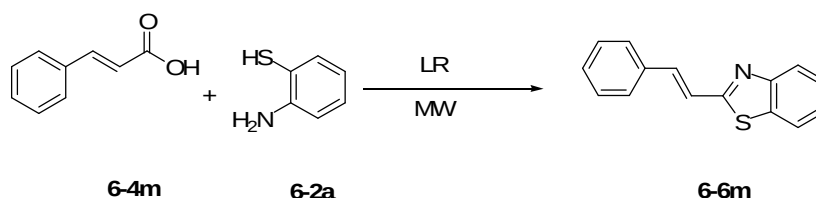
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (dd, 1H, *J*= 8.8, 1.4 Hz), 7.80 (dt, 1H, *J*= 7.5, 1.0 Hz), 7.61 (dd, 1H, *J*= 3.5, 1.3 Hz), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.33 (td, 1H, *J*= 7.7, 1.3 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J*= 5.0, 3.7 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.6 (C=N), 153.9, 137.6 y 135.0 (Ar cuaternario), 129.5, 128.9, 128.3, 126.7, 125.5, 123.2 y 121.7 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1540, 1472, 1435, 1416, 1311, 1223, 1078 cm⁻¹.

EM m/z (%): 217 (M⁺, 100), 215 (70), 184 (7), 173 (15), 108 (70), 82 (30).

2-(2-FENILETENIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 148 mg (1 mmol) de ácido cinámico (**6-4m**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (5:95) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6m** (140 mg, 59%).

P.f. : 110-111°C (hexano), (bibliografía 110-111°C).³³

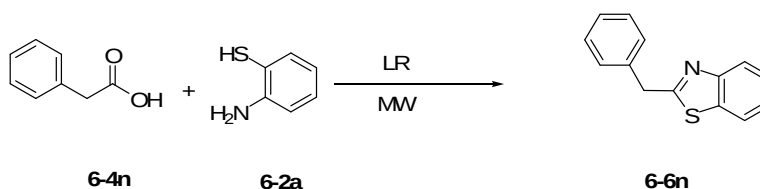
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (d, 1H, ArH, *J*= 8.2 Hz), 7.81 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 7.56-7.33 (m, 9H, ArH, CH=CH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.2 (C=N), 154.1, 135.6 y 134.6 (Ar cuaternario), 137.9, 129.7, 129.2, 127.6, 126.6, 125.6, 123.2, 122.3 y 121.8 (CH, Ar).

IR ν_{máx} (goldengate): 1506, 1495, 1453, 1372, 1310, 1142, 1108 cm⁻¹.

EM m/z (%):237 (M⁺, 40), 236 (100).

2-BENCILBENZOTIAZOL¹⁴



En un vial seco se pesan 136 mg (1 mmol) de ácido fenilacético (**6-4n**), 25109 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (0.5:9.5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (5:95) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un aceite **6-6n** (205 mg, 91%).

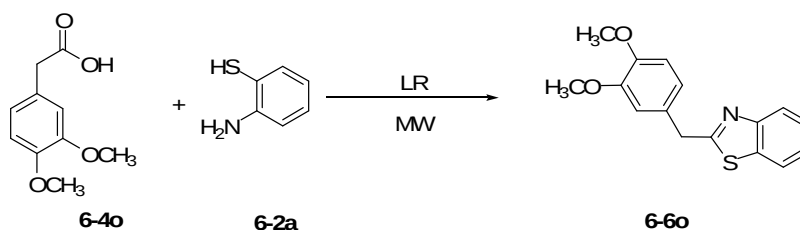
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.8, 1.3 Hz), 7.75 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.7, 1.1 Hz), 7.44 (td, 1H, ArH, *J*= 7.5, 1.3 Hz), 7.40-7.28 (m, 6H, ArH), 4.44 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.4 (C=N), 153.6, 137.5 y 136.0 (Ar cuaternario), 129.5, 129.2, 127.6, 126.3, 125.1, 123.1 y 121.8 (=CH, Ar), 40.9 (CH₂).

IR ν_{máx} (goldengate): 1646, 1594, 1515, 1494, 1454, 1436, 1311, 1288, 1103 cm⁻¹.

EM m/z (%): 225 (M⁺, 80), 224 (100), 111 (25), 105 (28), 91 (82).

2-(3,4-DIMETOXIBENCIL)BENZOTIAZOL



En un vial seco se pesan 196mg (1 mmol) de ácido 3,4-dimetoxifenilacético (**6-4o**), 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (3:7) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6o** (242 mg, 85%).

P.f. : 68-69°C (hexano).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.8, 0.9 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J*= 7.9, 1.3 Hz), 7.40 (td, 1H, ArH, *J*= 7.9, 1.2 Hz), 7.28 (t, 1H, ArH, 7.6 Hz), 6.90-6.85 (m, 2H, ArH), 6.80 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 4.34 (s, 2H, CH₂), 3.82 y 3.81 (2 s, 2x3H, 2xOCH₃).

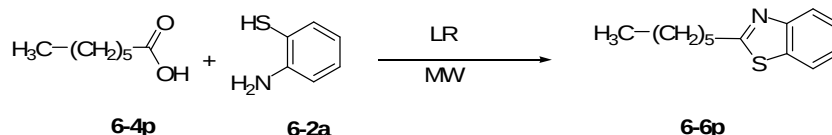
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.9 (C=N), 153.5, 149.4, 148.6, 135.8 y 129.9 (Ar cuaternario), 126.1, 125.0, 122.9, 121.7, 121.5, 112.6, 112.6 y 111.6 (=CH, Ar), 56.03, y 56.00 (OCH₃), 40.4 (CH₂).

IR ν_{máx} (KBr): 1589, 1518, 1454, 1236, 1142 cm⁻¹.

EM m/z (%): 285 (M⁺, 100), 270 (9), 242 (13), 227 (11), 199 (14), 151 (10).

Análisis elemental: Calculado para C₁₆H₁₅NO₂S: C, 67.34; H, 5.30; N, 4.91 y encontrado, C, 67.14; H, 5.28; N, 4.85.

2-HEXILBENZOTIAZOL ³⁴



En un vial seco se pesan 130 mg (1 mmol) de ácido heptanoico (**6-4p**) 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (5:95) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un aceite **6-6p** (197 mg, 90%).

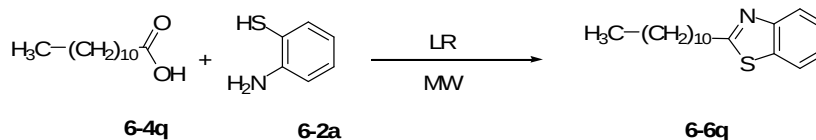
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 7.82 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9, 1.4 Hz), 7.43 (t, 1H, ArH, *J*= 7.7 Hz), 7.32 (t, 1H, ArH, *J*= 7.7 Hz), 3.10 (t, 2H, α-CH₂, *J*= 7.7 Hz), 1.87 (quint., 2H, β-CH₂, *J*= 7.5 Hz), 1.44 (m, 2H, γ-CH₂), 1.33 (m, 4H, CH₂), 0.87 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.0 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.6 (C=N), 153.5 y 135.4 (Ar cuaternario), 126.1, 124.8, 122.7 y 121.7 (=CH, Ar), 34.6, 31.7, 29.9, 29.1 y 22.7 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 2957, 2928, 2856, 1522, 1456, 1437, 758, 729 cm⁻¹.

EM m/z (%): 219 (M⁺, 38), 190 (21), 176 (41), 162 (82), 149 (100).

2-UNDECILBENZOTIAZOL³⁵



En un vial seco se pesan 200 mg (1 mmol) de ácido laurico (**6-4q**) 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (5:95) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un aceite **6-6q** (263 mg, 91%).

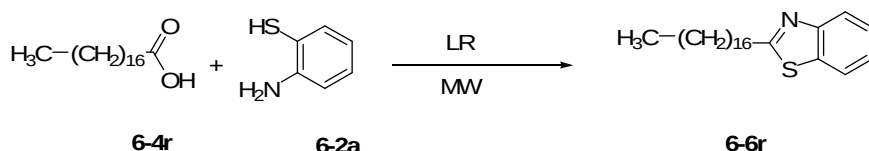
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 7.82 (d, 1H, ArH, *J*= 7.9 Hz), 7.44 (t, 1H, ArH, *J*= 8.0 Hz), 7.33 (t, 1H, ArH, *J*= 8.0 Hz), 3.11 (t, 2H, α-CH₂, *J*= 7.7 Hz), 1.88 (quint., 2H, β-CH₂, *J*= 7.5 Hz), 1.45 (m, 2H, γ-CH₂), 1.27 (s ancho, 14H, CH₂), 0.88 (t, 3H, CH₃, *J*= 6.6 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.7 (C=N), 153.5 y 135.4 (Ar cuaternario), 126.1, 124.8, 122.7 y 121.7 (=CH, Ar), 34.6, 32.1, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4 y 22.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 2924, 2854, 1522, 1456, 1437, 758, 729 cm⁻¹.

EM m/z (%): 289 (M⁺, 5), 246 (3), 204 (6), 176 (4), 162 (39), 149 (100).

2-HEPTADECILBENZOTIAZOL³⁵



En un vial seco se pesan 284 mg (1 mmol) de ácido esteárico (**6-4r**) 125 mg (1 mmol) de 2-aminotiofenol (**6-2a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando AcOEt:hexano (1:9) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando AcOEt:hexano (5:95) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-6r** (300 mg, 84%).

P.f.: 38-40°C (etanol).

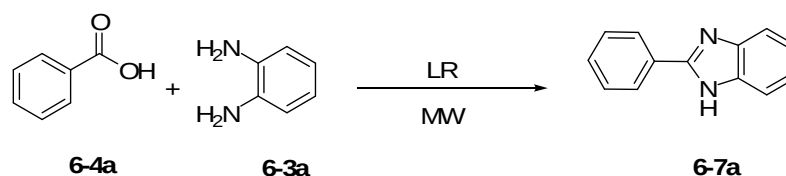
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (dd, 1H, ArH, *J*= 7.5, 1.4 Hz), 7.82 (dd, 1H, ArH, *J*= 8.0, 1.4 Hz), 7.44 (td, 1H, ArH, *J*= 7.3, 1.4 Hz), 7.33 (td, 1H, ArH, *J*= 7.5, 1.4 Hz), 3.11 (t, 2H, α-CH₂, *J*= 7.7 Hz), 1.88 (quint., 2H, β-CH₂, *J*= 7.5 Hz), 1.44 (m, 2H, γ-CH₂), 1.26 (s ancho, 26H, CH₂), 0.88 (t, 3H, CH₃, *J*= 6.8 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.7 (C=N), 153.5 y 135.3 (Ar cuaternario), 126.1, 124.8, 122.7 y 121.7 (=CH, Ar), 34.6, 32.2, 29.95, 29.93, 29.89, 29.86, 29.82, 29.69, 29.59, 29.52, 29.4 y 22.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IR ν_{máx} (KBr): 2924, 2852, 1522, 1456, 1437, 758, 729 cm⁻¹.

EM m/z (%): 373 (M⁺, 78), 330 (17), 204 (10), 176 (4), 162 (12), 149 (100).

2-FENILBENCIMIDAZOL



En un vial seco se pesan 122 mg (1 mmol) de ácido benzoico (**6-4a**), 108 mg (1 mmol) de 1,2-fenilendiamina (**6-3a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos a 190°C. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando diclorometano:metanol (2%) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando diclorometano:metanol (9:1) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-7a** (165 mg, 85%).

P.f. : 298.4-304.2°C (isopropanol), (bibliografía 294-295°C).³⁶

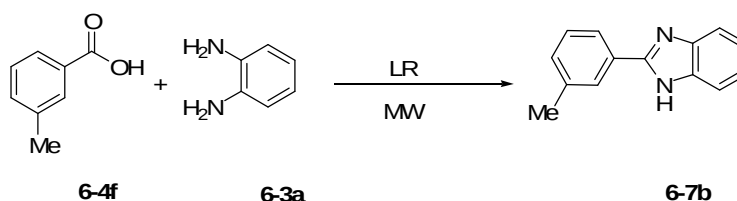
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.04-7.98 (m, 2H, ArH), 7.524 (d, 2H, *J*= 3.1 Hz, ArH), 7.36-7.283 (m, 3H, ArH), 7.12 (d, 2H, *J*=3.1 Hz, ArH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+MeOH) δ: 152.24, 138.98, 129.73 (Ar cuaternario), 130.22, 129.10, 129.06, 126.86, 122.91, 115.05(=CH, Ar)

IR ν_{máx} (KBr): 2837, 2677, 1591, 1541, 1445, 1277 cm⁻¹.

EM m/z (%):195.1 (M⁺+1, 47), 194.1 (M⁺, 100), 193.1(M⁺-1, 60), 104 (14).

2-(3-METILFENIL)BENCIMIDAZOL



En un vial seco se pesan 136 mg (1 mmol) de ácido 3-metil-benzoico (**6-4f**), 108 mg (1 mmol) de 1,2-fenilendiamina (**6-3a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos a 190°C. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando diclorometano:metanol (1.5%) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando diclorometano:metanol (98:2) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-7b** (197 mg, 95%).

P.f. : 220.0-222.1°C (isopropanol), (bibliografía 218-220°C).³⁶

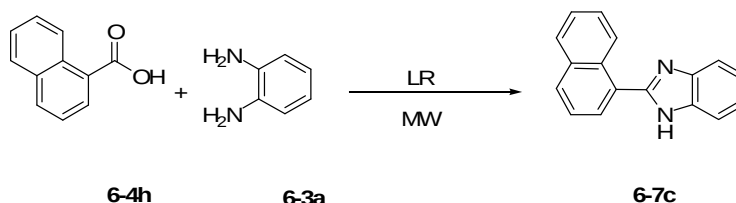
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.32-7.16 (m, 4H), 4.41 (s, 1H, NH), 2.35 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+MeOH) δ : 152.67, 139.7, 129.77 (Ar cuaternario), 131.3, 126.1, 127.6, 123.9, 114.96 (=CH, Ar), 21.9 (CH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3053, 2920, 1610, 1446, 1275 cm⁻¹.

EM m/z (%): 209 (M⁺+1, 54), 208 (M⁺, 100), 207 (M⁺-1, 78), 103 (20).

2-(1-NAFTIL)BENCIMIDAZOL



En un vial seco se pesan 172 mg (1 mmol) de ácido 1-naftoico (**6-4h**), 108 mg (1 mmol) de 1,2-fenilendiamina (**6-3a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos a 190°C. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando diclorometano:metanol (98'5:1'5) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando diclorometano:metanol (98:2) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-7c** (127 mg, 52%).

P.f. : 272.3-276.3°C (isopropanol), (bibliografía 272-274°C).²⁹

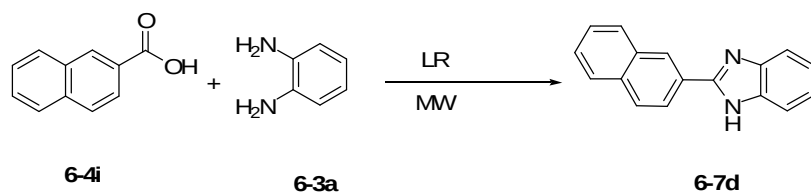
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+MeOH) δ: 7.81-7.17(m, 11H, H-Ar), 4.15 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+MeOH) δ: 134.06, 131.37, 129.05, 128.07, 119.84, 109.86 (Ar cuaternario), 130.67, 130.61, 128.57, 128.17, 127.36, 126.55, 125.91, 125.16, 123.01, 115.35 (=CH, Ar).

IR ν_{máx} (KBr): 3047, 1526, 1281 cm⁻¹.

EM m/z (%):245 (M⁺+1, 49), 244 (M⁺, 56), 243(M⁺-1, 100), 242(M⁺-2, 50).

2-(2-NAFTIL)BENCIMIDAZOL



En un vial seco se pesan 172 mg (1 mmol) de ácido 2-naftoico (**6-4i**), 108 mg (1 mmol) de 1,2-fenilendiamina (**6-3a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos a 190°C. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando diclorometano:metanol (2%) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando diclorometano:metanol (9:1) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-7d** (242 mg, 99%).

P.f. : 210-211.4°C (isopropanol), (bibliografía 210-212°C).³⁷

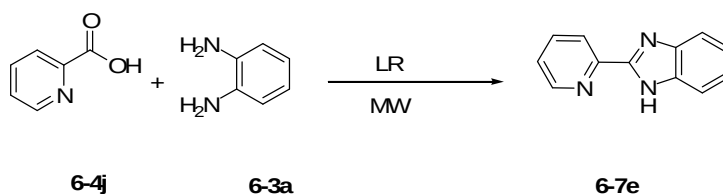
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+MeOH) δ: 8.54 (s-ancho, 1H, CH-Ar), 8.16 (dd, 1H, *J*=1.8 y 8.4 Hz, CH-Ar) 7.88-7.19(m, 9H, H-Ar), 3.914 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+MeOH) δ: 152.13, 139.15, 134.26, 133.35 (Ar cuaternario), 128.93, 128.71, 127.88, 127.27, 126.90, 126.81, 124.03, 123.31, 123.26, 123.00, 115.35 (C-Ar)

IR ν_{máx} (KBr): 3057, 1504, 1283 cm⁻¹.

EM m/z (%):245 (M⁺+1, 51), 244 (M⁺, 100), 243(M⁺-1, 72), 242(M⁺-2, 31).

2-(PIRIDIN-2-IL)BENCIMIDAZOL



En un vial seco se pesan 123 mg (1 mmol) de ácido picolínico (**6-4j**) (108 mg, 1 mmol) de 1,2-fenilendiamina **6-22** y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 4 minutos a 190°C. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando diclorometano:metanol (1.5%) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando diclorometano:metanol (98:2) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-23e** (169 mg, 87%).

P.f. : 215.2-219.0°C (isopropanol), (bibliografía 218°C).³⁸

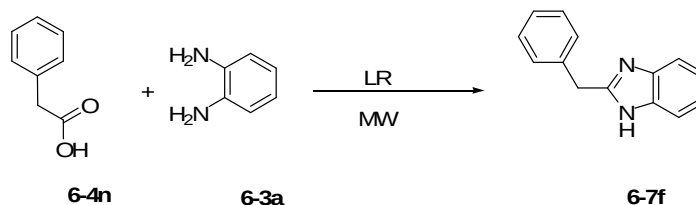
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+MeOH) δ: 8.62 (d, 1H, *J*=4.9 Hz), 8.47 (dt, 1H, *J*=8.4, *J*=1.2 Hz), 7.86 (td, 1H, *J*=7.7, *J*=1.8 Hz), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.33 (ddd, 1H, *J*=7.5, *J*=4.8, *J*=1.3 Hz), 7.3 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+MeOH) δ: 148.44, 147.92 (Ar cuaternario), 149.38, 137.73, 124.95, 123.73, 122.165 (C-Ar).

IR ν_{máx} (KBr): 1592, 1443, 1311, 739.20 cm⁻¹.

EM m/z (%): 196 (M⁺+1, 16), 195 (M⁺, 100), 105 (7), 78 (16).

2-BENCILBENCIMIDAZOL



En un vial seco se pesan 136 mg (1 mmol) de ácido fenilacético (**6-4n**), 108 mg (1 mmol) de 1,2-fenilendiamina (**6-3a**) y 141 mg (0.35 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla de reacción se homogeneiza y provisto de una barra agitadora se introduce en la cavidad de reacción, del microondas monomodo. Se irradia energía a 300W durante 2 minutos a 190°C. Para comprobar que la reacción ha finalizado se realiza una cromatografía en capa fina utilizando acetato de etilo: hexano (7:3) como eluyente.

El crudo de reacción se disuelve en diclorometano (30mL) y se lava con una disolución de sosa al 10% (2 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna, usando diclorometano:metanol (98:2) como eluyente. Obteniéndose, después de concentrar las correspondientes fracciones un producto sólido **6-7f** (161 mg, 77%).

P.f. : 188.6-192.3°C (isopropanol), (bibliografía 179-180°C)³⁹

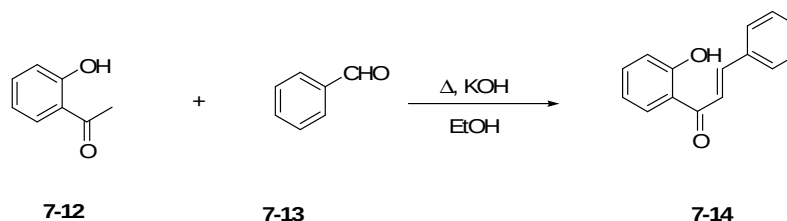
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (dd, 1H, *J*=3.2, *J*=9.2 Hz CH-Ar), 7.26-7.18(m, 7H, CH-Ar), 4.27 (s, 1H, NH), 4.20 (s, 2H, C-CH₂-C).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 153.77, 138.89, 136.77 (Ar cuaternario), 129.12, 127.24, 127.19, 122.46, 114.96 (=CH, Ar), 30.18(C-CH₂-C).

IR ν_{máx} (KBr): 3049, 1624, 1465, 1456, 1269 cm⁻¹.

EM m/z (%):209 (M⁺+1, 45), 208 (M⁺, 91), 207(M⁺-1, 100), 206(M⁺-2, 56), 91(33).

(E)-2'-HIDROXICALCONA



En una ampolla se introducen, la 2-hidroxiacetofenona (**7-12**) (1.36 g, 10 mmol) y benzaldehído (**7-13**) (1.06 g, 10 mmol). Sobre los reactivos se añaden KOH (2g) y etanol (10 g). La mezcla se mantiene con agitación y bajo calentamiento, hasta que hierva, y a partir de ese momento se dejó 8 minutos. Se disuelve en diclorometano (20 mL) y agua (20 mL), y se acidifica la disolución. Se separan las dos fases, la acuosa se vuelve a lavar con diclorometano (10 mL). Se juntan las dos fases orgánicas que se lavan con una disolución de HCl al 10% (10 mL), finalmente la fase orgánica se lava con agua para retirar los restos de ácido, se seca con sulfato sódico

Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 4:96) identificándose el producto **7-14**, (sólido, 2.03 mg, 93%)

P.f.: 86.4-87.7°C (acetato de etilo), (bibliografía 86-88°C).⁴⁰

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (d, CH=CH, *J*=15.4 Hz), 7.94 (dd, 1H, CH-Ar, *J*_{orto}=8.2, *J*_{trans}=1.6 Hz), 7.67 (d, 1H, CH=CH, *J*=15.4 Hz), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.51 (td, 1H, *J*=7.5, *J*=1.5 Hz), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.04 (dd, 1H, *J*=8.4 y *J*=1.3 Hz), 6.95 (td, 1H, *J*=8.1 y *J*=1.1 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 193.97 (s, C=O), 163.83 (s, C-OH), 145.69, 119.08 (CH=C), 136.62, 131.14, 129.87, 120.37, 118.88 (CH-Ar), 129.27, 128.88 (2CH-Ar), 134.84, 120.47 (Ar cuaternario).

IR (golden gate) v: 3033 (CH), 1636 (C=O), 1571 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 225 (M⁺+1, 10), 224 (M⁺, 97), 223 (M⁺-1, 100), 147 (92), 103 (53).

FLAVANONA



En un balón se introducen, la (*E*)-2'-hidroxichalcona de la etapa anterior (**7-14**) (224 g, 1 mmol) con KF (58 mg, 1 mmol), todo ello disuelto en metanol (5 mL). La mezcla se mantiene en el ultrasonidos, hasta que se consigue la completa disolución de los reactivos. Finalmente se evapora el disolvente. El crudo se introduce en el horno microondas durante 20 minutos, al 800 W de la potencia. La reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente (AcOEt/hexano, 4:6), observando la formación de un producto, pero con presencia de reactivo de partida. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 4:6) identificándose el producto **7-15** (sólido, 109 mg, 49%). Rendimiento en función de producto de partida recuperado 70%.

P.f.: 76.1-76.9 (acetato de etilo), (bibliografía 76-78°C)⁴¹

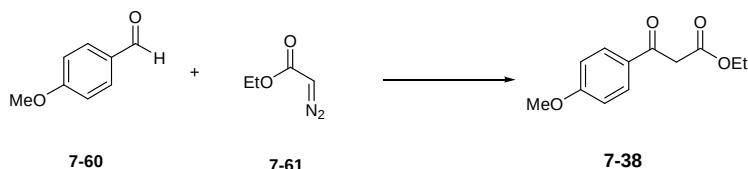
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (dd, 1H Ar, *J*=1.9 y 8.3 Hz), 7.55-7.39 (m, 6H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.49 (dd, 1H, *J*=3.1 y 13.2 Hz), 3.10 (dd, 1H, *J*=13.2 y 17.1 Hz), 2.90 (dd, 1H, *J*=2.85 y 16.1 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 192.19 (s, C=O), 136.42, 129.07, 129.00, 127.28, 126.37, 121.85, 118.36 (=CH, Ar), 161.78, 138.96, 121.17 (Ar cuaternario), 79.84 (CH-C), 44.91 (CH₂-C).

IR (goldengate) v: 3043 (CH), 1685 (C=O), 1604 (C=C), 1300, 1225 (C-O) cm⁻¹.

EM m/z (%): 225 (M⁺+1, 16), 224 (M⁺, 85), 223 (M⁺-1, 100), 147 (64).

(4-METOXIBENZOIL)ACETATO DE ETILO



En un balón se introducen, el *p*-anisaldehído (**7-60**) (2 g, 14.6 mmol) y diazoacetato de etilo (**7-61**) (1.84 g, 16.1 mmol). La mezcla se mantiene con agitación y bajo atmósfera inerte 10 minutos, transcurrido ese tiempo se añade la alúmina activada (20 g) (10 veces el peso del aldehído), la reacción se deja con agitación 24 horas. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 8% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. Se procede a la eliminación de la alúmina por filtración a través de una placa con celita para evitar obturaciones, empleando como disolvente una mezcla de diclorometano-metanol al 50%. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 15:85) identificándose el producto **7-38** (aceite, 2.15 g, 66%)

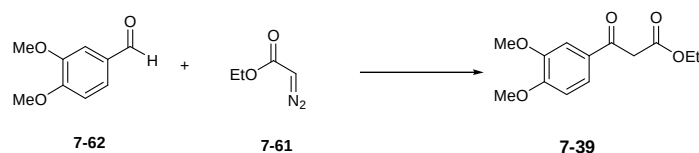
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (d, 2H, *J*=11.1 Hz, CH- Ar), 6.96 (d, 2H, *J*=8.9 Hz, CH- Ar), 4.22 (c, 2H, *J*=7, *J*=14.4 Hz, CH₃CH₂O), 3.96 (s, 2H, OC-CH₂-CO), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 1.27 (t, 3H, *J*=7.2 Hz, CH₃CH₂O).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 191.04, 167.78 (s, C=O), 130.89, 113.86 (2CH-Ar), 129.07 (Ar cuaternario), 61.25 (s, OCH₂CH₃), 55.53 (s, OCH₃), 45.78 (s, OC-CH₂-CO), 14.09 (OCH₂CH₃).

IR (goldengate) ν: 2989 (CH), 1675.6 (C=O), 1599 (C=C), 1257, 1214 (C-O) cm⁻¹.

EM m/z (%): 223 (M⁺+1, 26), 222 (M⁺, 46), 135 (100).

(3,4-DIMETOXIBENZOIL)ACETATO DE ETILO



En un balón se introducen, el veratraldehído (**7-62**) (2 g, 12 mmol) y diazoacetato de etilo (**7-61**) (1.84 g, 16 mmol). La mezcla se mantiene con agitación y bajo atmósfera inerte 10 minutos, transcurrido ese tiempo se añade la alúmina activada (20 g) (10 veces el peso del aldehído), la reacción se deja con agitación 24 horas. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 8% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. Se procede a la eliminación de la alúmina por filtración a través de una placa con zelita para evitar obturaciones, empleando como disolvente una mezcla de diclorometano-metanol al 50%. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:8) identificándose el producto **7-39** (aceite, 1.92 g, 63%).

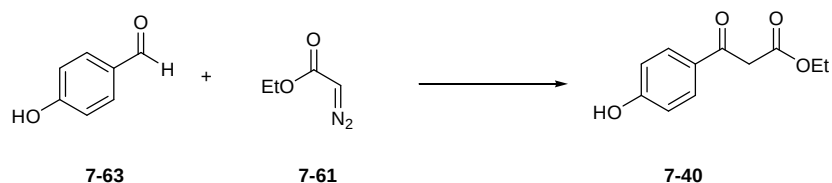
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (d, 1H, $J=8.23$ Hz, CH- Ar), 7.55 (s, 1H, CH- Ar), 6.91(d, 1H, $J=8$ Hz, CH-Ar), 4.23(c, 2H, $J=7$, $J=14$ Hz, OCH₂CH₃), 3.97 (s, 6H, OCH₃), 3.94 (s, 2H, OC-CH₂-CO), 1.27 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH₃CH₂O).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 191.07, 167.77 (s, C=O), 123.6, 110.31, 110.26 (3CH-Ar), 153.82, 149.17, 134.97 (Ar cuaternario), 61.48 (s, OCH₂CH₃), 56.11 (2, OCH₃), 45.78 (s, OC-CH₂-CO), 14.11 (OCH₂CH₃)

IR (golden gate) v: 2989 (CH), 1670 (C=O), 1585 (C=C), 1255, 1242 (C-O) cm⁻¹.

EM m/z (%): 253 (M⁺+1, 19), 252 (M⁺, 25), 165 (100), 137 (30).

(4-HIDROXIBENZOIL)ACETATO DE ETILO



En un balón se introducen, el 4-hidroxibenzaldehído (**7-63**) (1.5 g, 12.2 mmol) y diazoacetato de etilo (**7-61**) (1.54 g, 13.4 mmol). La mezcla se mantiene con agitación y bajo atmósfera inerte 10 minutos, transcurrido ese tiempo se añade la alúmina activada (15 g) (10 veces el peso del aldehído), la reacción se deja con agitación 24 horas. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 8% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. Se procede a la eliminación de la alúmina por filtración a través de una placa con zelita para evitar obturaciones, empleando como disolvente una mezcla de diclorometano-metanol al 50%. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:8) identificándose el producto **7-40** (aceite, 1.02 g, 40%).

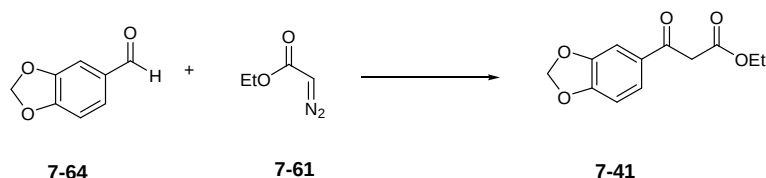
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (d, 2H, *J*= 10.4 Hz, CH- Ar), 6.89 (dd, 2H, *J*=6 y 16 Hz, CH- Ar), 6.81(s, 1H, OH), 4.23(c, 2H, *J*=1.8, *J*=7 Hz, OCH₂CH₃), 3.96 (s, OC-CH₂-CO), 1.27 (t, 3H, *J*=7 Hz, CH₃CH₂O).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.04, 160.84 (C=O), 131.27, 115.44 (CH- Ar), 128.03 (Ar cuaternario), 61.77 (OCH₂CH₃), 151.11 (C-OH), 45.79 (OC-CH₂-CO), 14.07 (OCH₂CH₃)

IR (golden gate) ν: 3379 (OH), 2983 (CH), 1668 (C=O), 1582 (C=C), 1271 (C-O) cm⁻¹.

EM m/z (%): 209 (M⁺+1, 14), 208 (M⁺, 45), 121 (100), 93 (34).

(3,4-METILENDIOXIBENZOIL)ACETATO DE ETILO



En un balón se introducen, el piperonal (**7-64**) (1.5 g, 9.9 mmol) y diazoacetato de etilo (**7-61**) (1.25 g, 10.9 mmol). La mezcla se mantiene con agitación y bajo atmósfera inerte 10 minutos, transcurrido ese tiempo se añade la alúmina activada (15 g) (10 veces el peso del aldehído), la reacción se deja con agitación 24 horas. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 8% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. Se procede a la eliminación de la alúmina por filtración a través de una placa con zelita para evitar obturaciones, empleando como disolvente una mezcla de diclorometano-metanol al 50%. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 2:8) identificándose el producto **7-41** (aceite, 1.05 g, 44.6%).

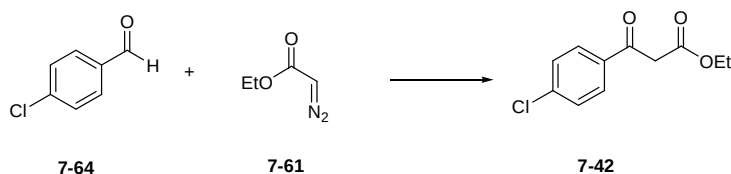
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (dd, 1H, $J=1.6$ y 8 Hz, CH- Ar), 7.44 (s, CH-Ar), 6.87 (d, 1H, $J=8$ Hz, CH- Ar), 6.07(s, 2H, O-CH₂-O), 4.22(c, 2H, $J=7$, $J=14.4$ Hz, CH₂CH₂O), 3.92(s, 2H, OC-CH₂-CO), 1.27 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH₃CH₂O).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.49, 151.92 (C=O), 125.19, 108.11, 107.99 (CH-Ar), 148.16, 142.01, 130.89 (Ar cuaternario), 61.03 (OCH₂CH₃), 102.03 (OC-CH₂-CO), 45.89(s, OCH₂O), 14.09 (OCH₂CH₃)

IR (goldengate) ν: 2983 (CH), 1673 (C=O), 1488 (C=C), 1241 (C-O) cm⁻¹.

EM m/z (%): 237 (M⁺+1, 11), 236 (M⁺, 52), 148 (100), 121 (43).

(4-CLOROBENZOIL)ACETATO DE ETILO



En un balón se introducen, el 4-clorobenzaldehído (**7-64**) (1.5 g, 10.6 mmol) y diazoacetato de etilo (**7-61**) (1.33 g, 11.6 mmol). La mezcla se mantiene con agitación y bajo atmósfera inerte 10 minutos, transcurrido ese tiempo se añade la alúmina activada (15 g) (10 veces el peso del aldehído), la reacción se deja con agitación 24 horas. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 8% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. Se procede a la eliminación de la alúmina por filtración a través de una placa con zelita para evitar obturaciones, empleando como disolvente una mezcla de diclorometano-metanol al 50%. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:9) identificándose el producto **7-42** (aceite, 1.02 g, 43%).

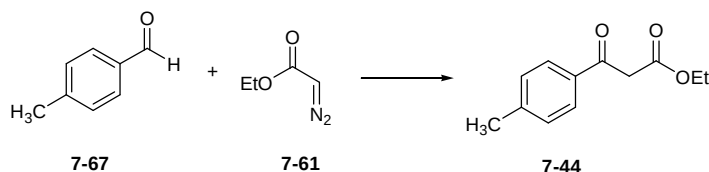
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 12.58 (s, 1H, OH), 7.91(d, 2H, *J*=8.6 Hz, CH- Ar), 7.47(dd, 2H, *J*=1.8, *J*=6.4 Hz, CH- Ar) 5.65(s, 1H, =CH), 4.23(c, 2H, *J*=7, *J*=17 Hz, CH₃CH₂O), 3.97 (s, 2H, OC-CH₂-CO), 1.27 (t, 3H, *J*=7 Hz, CH₃CH₂O).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 191.36, 167.23 (s, C=O), 140.20 (C-Cl), 125.19, 129.66, 129.01 (CH-Ar), 134.28 (Ar cuaternario), 87.63 (s, CH), 61.33 (s, O-CH₂CH₃), 45.88(s, OC-CH₂-CO), 14.04 (OCH₂CH₃).

IR (goldengate) v: 2983 (CH), 1686 (C=O), 1490 (C=C), 1263 (C-O), 841 (C-Cl) cm⁻¹.

EM m/z (%): 228 (M⁺+2, 11), 227 (M⁺+1, 10), 226 (M⁺, 32.4), 181 (12), 139 (100), 111 (44).

(4-METILBENZOIL)ACETATO DE ETILO



En un balón se introducen, el 4-metilbenzaldehído (**7-67**) (2 g, 16.6 mmol) y diazoacetato de etilo (**7-61**) (2.1 g, 18.4 mmol). La mezcla se mantiene con agitación y bajo atmósfera inerte 10 minutos, transcurrido ese tiempo se añade la alúmina activada (20 g) (10 veces el peso del aldehído), la reacción se deja con agitación 24 horas. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 8% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. Se procede a la eliminación de la alúmina por filtración a través de una placa con zelita para evitar obturaciones, empleando como disolvente una mezcla de diclorometano-metanol al 50%. Posteriormente se aísla por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 5:95) identificándose el producto **7-44** (aceite, 1.6 g, 46.6%).

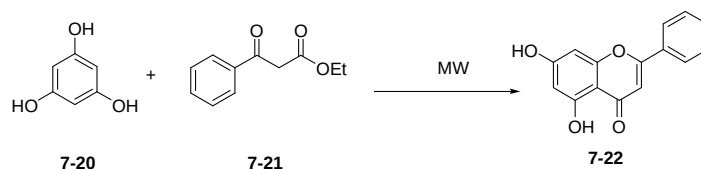
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.85(dd, 1H, $J=1.6$, $J=6.4$ Hz, CH- Ar), 7.29 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, CH- Ar), 4.22(c, 2H, $J=7$, $J=14.4$ Hz, CH₃CH₂O), 3.97 (s, 2H, OC-CH₂-CO), 2.43 (s, 3H, C-CH₃), 1.27 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH₃CH₂O).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 191.11, 167.63 (s, C=O), 129.44, 129.23 (CH-Ar), 144.68, 133.60 (Ar cuaternario), 87.63 (s, CH), 61.41 (s, O-CH₂CH₃), 45.95(s, OC-CH₂-CO), 21.69 (s, C-CH₃), 14.31 (OCH₂CH₃).

IR (goldengate) v: 2981 (CH), 1681 (C=O), 1465 (C=C), 1267 (C-O)cm⁻¹.

EM m/z (%): 207 (M⁺+1, 19), 206 (M⁺, 32), 161 (10), 119 (100).

CRISINA



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y benzoilacetato de etilo (**7-21**) (384 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 3 minutos a una potencia de 800W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-22** (243 mg, 96%)

P.f.: 288-290°C (diclorometano-metanol), (bibliografía ⁴² pf 290°C).

RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12.8 (s, H, OH-5), 11 (s, H, OH-7), 8.07 (br d, 2H, H-2', H-6', *J*= 8.1 Hz), 7.63-7.57 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 6.98 (s, 1H, H-3), 6.56 (d, 1H, H-8, *J*= 2.1 Hz), 6.25 (d, 1H, H-6, *J*= 2.2 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ: 181.8 (C4), 164.6 (C7), 163.1 (C2), 161.3 (C5), 157.3 (C9), 131.9 (C4'), 130.7 (C1'), 129.1 (C2',C6'), 126.3 (C3', C5'), 105.1 (C3), 103.8 (C10), 99.1 (C6), 94.1 (C8).

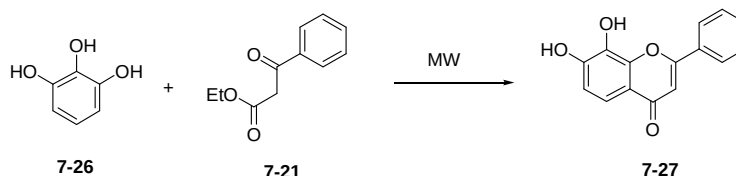
IR (KBr) ν: 3527 (OH), 3083 (OH, "puente"), 1656 (C=O), 1609, 1580, 1556, 1445 (C=C) cm⁻¹.

UV: λ_{max} (MeOH), 247 hombro, 268, 313 nm.

UV: λ_{max} (MeONa), 238, 263 hombro, 277, 361 nm.

EM m/z (%): 254 (M⁺), 226 (69 %), 152 (47 %), 105 (13 %), 102 (13 %), 77 (20 %).

7,8-DIHIDROXIFLAVONA



En un balón se mezclan, pirogalol (**7-26**) (0.3 g, 2.4 mmol) y benzoilacetato de etilo (**7-21**) (0.915 g, 4.76 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 5 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-27** (396 mg, 65.41 %).

P.f.: 248-251°C (diclorometano-metanol 50%), (bibliografía⁴³ pf. 250-251°C).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8.15 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.60-7.57 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.40 (d, 1H, H-5, *J* = 8.6 Hz), 6.99 (d, 1H, H-6, *J* = 8.7 Hz), 6.89 (s, 1H, H-3).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ: 176.9 (C4), 161.7 (C2), 150.5 (C7), 146.6 (C9), 133.1 (C8), 131.4 (C1', C4'), 129.0 (C3', C5'), 126.3 (C2', C6'), 116.9 (C10), 115.0 (C5), 114.1 (C6).

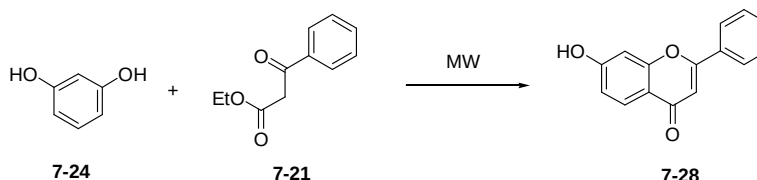
IR (KBr) ν: 3194 (OH), 3078 (OH), 1623 (C=O), 1549, 1470, 1444 (C=C) cm⁻¹.

UV: λ_{max} (MeOH), 267, 295 hombro, 316 hombro nm.

UV: λ_{max} (MeONa), 234 hombro, 283, 398 nm.

EM m/z (%): 254 (M⁺), 226 (10 %), 152 (13 %), 105 (7 %), 102 (9 %), 77 (5 %).

7-HIDROXIFLAVONA



En un balón se mezclan, resorcina (**7-24**) (0.3 g, 2.73 mmol) y benzoilacetato de etilo (**7-21**) (1.04 g, 5.4 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 10:30 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-28** (463 mg, 72 %).

P.f.: 240-242°C (diclorometano-metanol 50%), (bibliografía⁴⁴ pf. 241-242°C).

RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ : 11.1(s, H, OH), 8.05 (dd, 2H, H-2', H-6', $J=7.5$, 2 Hz), 7.87 (d, 1H, H-5, $J=8.6$ Hz), 7.59-7.56 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.09 (d, 1H, H-8, $J=2.2$ Hz), 6.98 (dd, 1H, H-6, $J=9.2$ y 2.2 Hz), 6.89 (s, 1H, H-3).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ : 176.4 (C4), 163.0 (C2), 161.0 (C7), 157.4 (C9), 131.5 (C1'), 131.3 (C4'), 129.1 (C3', C5'), 126.4 (C5), 126.1 (C2', C6'), 116.0 (C10), 115.1 (C6), 106.6 (C3), 102.5 (C8).

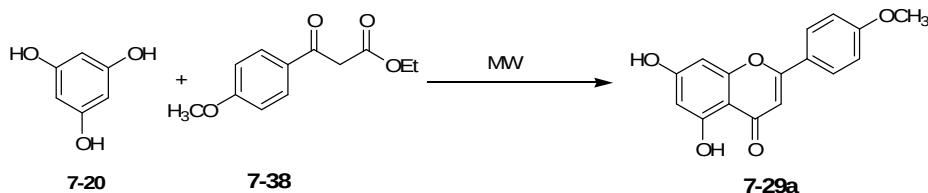
IR (goldengate) v: 3000-2500 (OH, C-H), 1625 (C=O), 1606, 1575, 1546, 1510, 1454 (C=C) cm⁻¹.

UV: λ_{max} (MeOH), 252, 268, 307 nm.

UV: λ_{max} (MeONa), 266, 307, 359 nm.

EM m/z (%): 238 (M⁺), 210 (25), 136 (17), 105 (8), 102 (3), 77 (5).

ACACETINA



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y 4-metoxibenzoilacetato de etilo (**7-38**) (444 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 3:30 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-29a** (229 mg, 81%)

P.f. 271-273°C (diclorometano-metanol), bibliografía⁴⁵ 274 °C.

RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12.91 (s ancho, 1H, OH-5), 11.02 (s ancho, 1H, OH-7), 8.03 (d, 2H, H-2', H-6', *J*= 8.7 Hz), 7.11 (d, 2H, H-3', H-5', *J*= 8.6 Hz), 6.87 (s, 1H, H-3), 6.55 (d, 1H, H-8, *J*= 2.1 Hz), 6.24 (d, 1H, H-6, *J*= 1.6 Hz), 3.35 (s, 3H, OMe).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ: 181.7 (s, C-4), 164.4 (s, C-7), 163.2 (s, C-2), 162.2 (s, C-4'), 161.3 (s, C-5), 157.3 (s, C-9), 128.3 (d, C-2', C-6'), 122.8 (s, C-1'), 114.5 (d, C-3', C-5'), 103.6 (s, C-10), 103.5 (d, C-3), 98.9 (d, C-6), 94.0 (d, C-8), 55.5 (q, OCH₃).

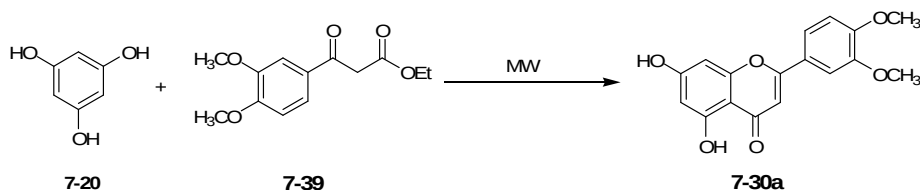
IR (golden gate) ν: 3153 (OH), 1652 (C=O), 1606, 1507 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 284 (M⁺, 100), 256 (41), 152 (22), 135 (34), 132 (41), 107 (9).

UV: λ_{max} (MeOH), 251, 268, 327 nm.

UV: λ_{max} (MeONa), 255, 276, 382 nm.

LUTEOLINA 3',4'-DIMETIL ETER



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y 3,4-dimetoxibenzoilacetato de etilo (**7-39**) (504 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 3:30 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-30a** (242 mg, 77%)

P.f. 291-294°C (diclorometano-metanol), (bibliografía⁴⁵ 291°C).

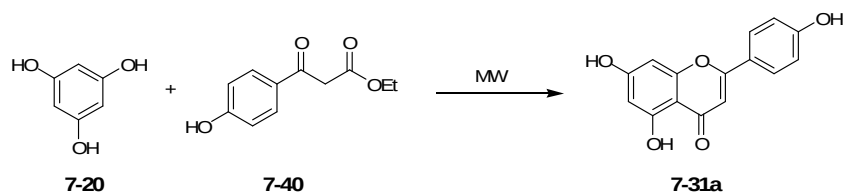
RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12.92 (s ancho, 1H, OH-5), 10.98 (s ancho, 1H, OH-7), 7.68 (dd, 1H, H-6', $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 7.56 (d, 1H, H-2', $J = 2.1$ Hz), 7.13 (d, 1H, H-5', $J = 8.7$ Hz), 6.97 (s, 1H, H-3), 6.57 (d, 1H, H-8, $J = 2.2$ Hz), 6.24 (d, 1H, H-6, $J = 2.2$ Hz), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ: 181.8 (s, C-4), 164.4 (s, C-7), 163.2 (s, C-2), 161.3 (s, C-5), 157.3 (s, C-9), 152.1 (s, C-4'), 149.0 (s, C-3'), 122.9 (s, C-1'), 120.0 (d, C-6'), 111.7 (d, C-5'), 109.4 (d, C-2'), 103.8 (d, C-3), 103.6 (s, C-10), 98.9 (d, C-6), 94.1 (d, C-8), 55.8 and 55.7 (OCH₃).

IR (golden gate) v: 3140 (OH), 1653 (C=O), 1610, 1500 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 314 (M⁺, 100), 286 (7), 271 (26), 165 (4), 162 (21), 153 (45).

APIGENINA



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y 4-hidroxibenzoilacetato de etilo (**7-40**) (448 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 3:45 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-31a** (178 mg, 66%)

P.f.: 356-357°C (diclorometano-metanol), (bibliografía⁴⁶ 351°C).

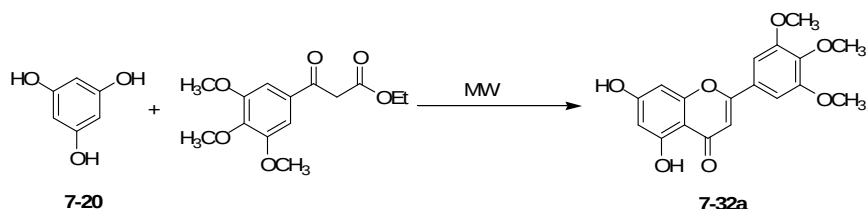
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 7.69 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.84 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, H-3', H-5'), 6.43 (s, 1H, H-3), 6.35 (d, 1H, *J*= 1.2 Hz, H-8), 6.18 (d, 1H, *J*= 1.3 Hz, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 182.4 (s, C-4), 164.6 (s, C-7), 163.9 (s, C-2), 161.2 (s, C-4'), 160.8 (s, C-5), 157.7 (s, C-9), 127.9 (d, C-2', C-6'), 121.7 (s, C-1'), 115.6 (d, C-3', C-5'), 103.9 (s, C-10), 102.5 (d, C-3), 98.8 (d, C-6), 93.8 (d, C-8).

IR (golden gate) ν: 3076 (OH), 1652 (C=O), 1605, 1500 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 270 (M⁺, 100), 242 (40), 153 (31), 152 (24), 121 (23).

TRICETINA 3',4',5'-TRIMETIL ETER



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y 3,4,5-trimetoxibenzoilacetato de etilo (comercial), (564 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 7 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-32a** (327 mg, 95%)

P.f.: 277-278°C (diclorometano-metanol), (bibliografía⁴² 274°C).

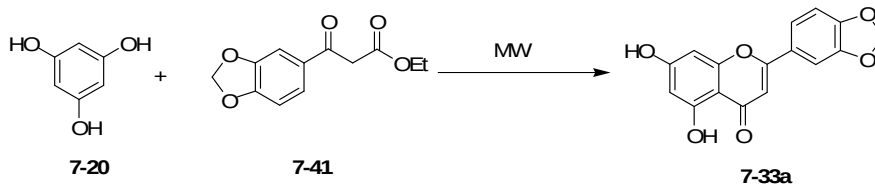
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 7.0 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.47 (s, 1H, H-3), 6.36 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, H-8), 6.18 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, H-6), 3.85 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 182.3 (s, C-4), 164.3 (s, C-2), 163.8 (s, C-7), 161.5 (s, C-5), 157.9 (s, C-9), 153.4 (C-3', C-5'), 141.1 (s, C-4'), 126.5 (s, C-1'), 104.9 (d, C-2', C-6', C-10), 103.7 (d, C-3), 99.3 (d, C-6), 94.2 (d, C-8).

IR (golden gate) v: 3240 (OH), 1654 (C=O), 1620, 1591, 1502 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 344 (M⁺, 100), 329 (52), 301 (18), 268 (42), 195 (41), 153 (39).

5,7-DIHIDROXI-3',4'-METILENDIOXIFLAVONA



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y benzoilacetato de etilo (**7-41**) (472 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 3:30 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-33a** (271 mg, 91%)

P.f.: 261-264°C (diclorometano-metanol), (bibliografía⁴⁷ 267°C).

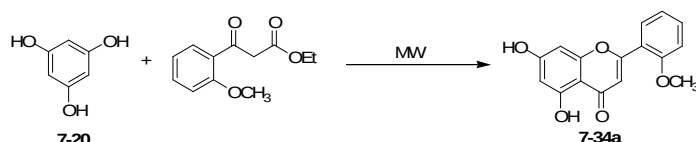
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.86 (s, 1H, OH-5), 10.87 (s, 1H, =H-7), 7.65 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-6'), 7.64 (s, 1H, H-2'), 7.08 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-5'), 6.86 (s, 1H, H-3), 6.50 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, H-8), 6.20 (br s, 1H, H-6), 6.15 (s, 2H, OCH₂O).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 182.2 (s, C-4), 164.2 (s, C-7), 163.7 (s, C-2), 161.3 (s, C-5), 157.6 (s, C-9), 150.7 (s, C-4'), 148.3 (s, C-3'), 124.6 (s, C-1'), 121.3 (d, C-6'), 108.2 (d, C-5'), 105.7 (d, C-2'), 104.0 (s, C-10), 103.5 (d, C-3), 101.7 (t, CH₂), 98.9 (d, C-6), 93.8 (d, C-8).

IR (golden gate) ν: 3090 (OH), 1654 (C=O), 1604, 1500 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 299 (M⁺+1, 80), 298 (M⁺, 94), 270 (35), 236 (37), 152 (10), 149 (100), 146 (53), 121 (36).

5,7-DIHIDROXI-2'-METOXIFLAVONA



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y 2-metoxibenzoilacetato de etilo (comercial) (444 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 2 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-34a** (244 mg, 86%)

P.f. 283-285°C (diclorometano-metanol).

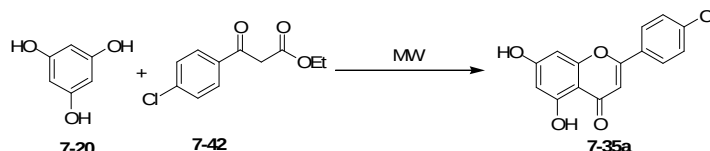
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 7.66 (dd, 1H, *J*= 8.7, 1.3 Hz, H-6'), 7.31 (dt, 1H, *J*= 7.2 Hz, 1.2 Hz, H-4'), 6.91 (t, 1H, H-5'), 6.89 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, H-3'), 6.77 (s, 1H, H-3), 6.23 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, H-8), 6.08 (d, 1H, *J*= 1.6 Hz, H-6), 3.75 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 182.1 (s, C-4), 164.5 (s, C-7), 161.4 (s, C-2), 161.0 (s, C-5), 157.6 (s, C-9), 156.8 (s, C-2'), 133.0 (d, C-4'), 129.0 (d, C-6'), 120.7 (d, C-5'), 117.4 (s, C-1'), 117.1 (d, C-3'), 109.6 (d, C-3), 103.9 (s, C-10), 98.8 (d, C-6), 93.9 (d, C-8), 55.9 (q, OCH₃).

IR (golden gate) ν: 3088 (OH), 1648 (C=O), 1611, 1500 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 284 (M⁺, 100), 255 (21), 153 (74), 152 (25), 135 (9), 132 (21), 131 (40).

5,7-DIHIDROXI-4'-CLOROFLAVONA



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y 4-clorobenzoylacetato de etilo (**7-42**) (452 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 4:30 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-35a** (216 mg, 75%)

P.f.: 276-278°C (diclorometano-metanol), (bibliografía⁴⁸ 298-300°C).

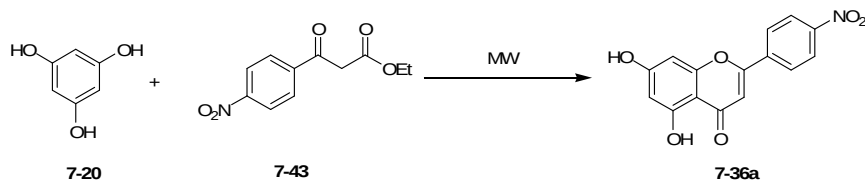
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 7.73 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.37 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, H-3', H-4'), 6.50 (s, 1H, H-3), 6.33 (d, 1H, *J*= 1.7 Hz, H-8), 6.17 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 182.3 (s, C=O), 164.4 (s, C-7), 162.8 (s, C-2), 161.5 (s, C-5), 157.9 (s, C-9), 138.0 (s, C-4'), 129.5 (s, C-1'), 129.2 (d, C-2', C-6'), 127.4 (d, C-3', C5'), 105.2 (d, C-3), 104.5 (s, C-10), 99.4 (d, C-6), 94.2 (d, C-8).

IR (golden gate) ν: 3347, 3094 (OH), 1656 (C=O), 1618, 1490 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 290 (M⁺ + 2, 57), 288 (M⁺, 100), 262 (22), 260 (60), 152 (50), 141 (29), 139 (68).

5,7-DIHIDROXI-4'-NITROFLAVONA



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y 4-clorobenzoilacetato de etilo (**7-43**) (474 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 12 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-36a** (203 mg, 68%)

P.f.: 296-299°C (diclorometano-metanol), (bibliografía⁴⁵ 298°C).

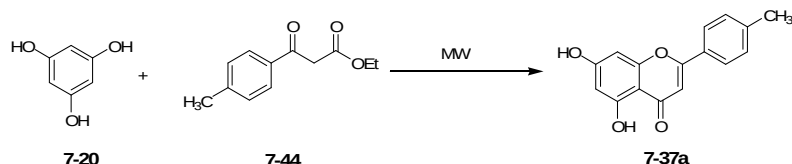
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 8.19 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.93 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.59 (s, 1H, H-3), 6.30 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, H-8), 6.12 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, H-6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 181.9 (s, C-4), 164.9 (s, C-7), 161.6 (s, C-2), 161.0 (s, C-5), 157.8 (s, C-9), 149.3 (s, C-4'), 136.9 (s, C-1'), 127.1 (d, C-2', C-6'), 123.9 (d, C-3', C-5'), 107.3 (d, C-3), 104.6 (s, C-10), 99.6 (d, C-6), 94.2 (d, C-8).

IR (golden gate) ν: 3074, 1656, 1597, 1518, 1344 cm⁻¹.

EM m/z (%): 299 (M⁺, 100), 284 (32), 271 (9), 253 (46), 152 (14).

5,7-DIHIDROXI-4'-METILFLAVONA



En un balón se mezclan, floroglucinol (**7-20**) (126 mg, 1 mmol) y 4-metilbenzoilacetato de etilo (**7-44**) (412 mg, 2 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 2:30 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un 7% de metanol en diclorometano, observando la formación mayoritaria de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con éter etílico (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 con HCl concentrado, y se filtra el precipitado amarillo así formado que se identifica como **7-37a** (214mg, 80%)

P.f.: 263-265°C (diclorometano-metanol).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 7.68 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, H-2', H-6'), 7.22 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.51 (s, 1H, H-3), 6.36 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, H-8), 6.18 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, H-6), 2.33 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 182.4 (s, C-4), 164.3 (s, C-7), 164.2 (s, C-2), 161.4 (s, C-5), 157.9 (s, C-9), 142.5 (s, C-4'), 129.5 (d, C-2', C-6'), 128.1 (s, C-1'), 126.0 (d, C-3', C-5'), 104.4 (s, C-10), 104.2 (d, C-3), 99.1 (d, C-6), 94.1 (d, C-8), 21.0 (q, CH₃).

IR (golden gate) ν: 2900 (OH), 1645 (C=O), 1615, 1606, 1511 (C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%): 268 (M⁺, 100), 240 (57), 152 (58), 124 (39), 119 (18), 115 (38), 91 (14).

2-HIDROXI-3-(4-METOXIBENZOIL)-6-(4-METOXIFENIL)-4H-PIRAN-4-ONA



En un balón se mezclan, fenol (47 mg, 0.5 mmol) y 4-metoxibenzoilacetato de etilo (**7-38**) (222.24 mg, 1 mmol). La mezcla se homogeneiza bien antes de introducirlo en el horno microondas durante 30 minutos a una potencia de 800 W. El crudo de reacción se analiza por cromatografía en capa fina empleando como eluyente un acetato de etilo: hexano 7:3, observando la formación de un producto. La reacción se elabora disolviéndola en 20 mL de NaOH(ac) al 10%, y se extrae con diclorometano (15 mL). La fase acuosa se acidifica hasta $\text{pH} \leq 7$ con HCl concentrado, y se seca el compuesto extraído que se identifica como (**7-56**) (14 mg, 14%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (dd, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH-Ar), 7.77 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH-Ar), 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH-Ar), 6.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, CH-Ar), 6.54 (s, 1H, CH), 3.90, 3.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H, OCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 198.24, 180.80, 165.65, 163.28, 163.24, 160.70, 136.20, 122.54, 98.79 (s, C-cuater.), 131.78 (d, C-Ar), 128.56 (d, C-Ar), 114.58 (d, C-Ar), 113.12 (d, C-Ar), 96.47 (s, CH), 55.57, 55.43 (s, OCH_3)

10.2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 10.1. Teach, E. G. Patent DE 2612731 (1976), *Chem. Abstr.* **1997**, 86:5308.
- 10.2. Kajigaeshi, S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* **1989**, 62 (6), 2096-2098.
- 10.3. Applequist, D. E. *Journal of Organic Chemistry.* **1965**, 30 (7), 2126-2130.
- 10.4. Boyer, J. H. *Journal of the Chemical Society* **1989**, 8, 1381-1385.
- 10.5. Coffen, D. L. *Journal of Organic Chemistry* **1984**, 49 (2), 296-300.
- 10.6. Sengupta, S. K. *Indian Journal of Chemistry* **1966**, 4 (5), 235-238.
- 10.7. Ishihara, T. *Biorganic & Medicinal Chemistry.* **2003**, 11(11), 2403-2414.
- 10.8. Minabe, M. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* **1975**, 48(4), 1301-1303.
- 10.9. Tewari, R. S. *Indian Journal of chemistry, section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1978**, V16B(5), 431-432.
- 10.10. El-Sheikh, M. I.; Marks, A.; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3256-3259.
- 10.11. Kim, Y. H. *Heterocycles* **1989**, 29(2), 213-215.
- 10.12. Yoshifuji, M.; Nagase, R.; Kawashima, T.; Inamoto, N. *Heterocycles* **1978**, 10, 57-60.
- 10.13. Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **1998**, 8055-8064.
- 10.14. Chakraborti, A. K.; Selvam, C.; Kaur, G.; Bhagat, S. *Synlett* **2004**, 851-855.
- 10.15. Brewster, K.; Chittenden, R. A.; Harrison, J. M.; Inch, T. D.; Brown, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1291-6.
- 10.16. Yoshifuji, M.; Nagase, R.; Inamoto, N. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1982**, 55, 873-6.

- 10.17. Tauer, E.; Grellmann, K. H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4252-4258.
- 10.18. Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trecourt, F.; Queguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5190-5196.
- 10.19. Terashima, M.; Ishii, M. *Síntesis* **1982**, 1484, y referencias citadas en él.
- 10.20. Prakash, O.; Batra, A.; Sharma, V.; Saini, R. K.; Verma, R. S. *J. Ind. Chem. Soc.* **2003**, 80, 1031-1034.
- 10.21. Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1802-1808.
- 10.22. Shimada, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6646-6647.
- 10.23. Itoya, K.; Sawada, H.; Kakimoto, M.; Imai, Y. *Macromolecules* **1995**, 28, 2611-2617.
- 10.24. Bywater, W. G.; Coleman, W. R.; Kamm, O.; Merritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 905-907.
- 10.25. Osuka, A.; Uno, Y.; Horiuchi, H.; Suzuki, H. *Synthesis* **1984**, 145-146.
- 10.26. Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J.-P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 179-185.
- 10.27. In *Science of Synthesis*; Ulrich, H.; Thieme: 2002; Vol. 11, pp 835-912.
- 10.28. Deligeorgiev, T. C. *Dyes and Pigments* **1990**, 12, 243-248.
- 10.29. Itoh, T.; Nagata, K.; Ishikawa, H.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **2004**, 63, 2769-2783.
- 10.30. Tzanopoulou, S.; Pirmettis, I. C.; Patsis, G.; Raptopoulou, C.; Terzis, A.; Papadopoulos, M.; Pelecanou, M. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 902-909.
- 10.31. Hideg, K. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1965**, 43(3), 263-269.
- 10.32. Cohen, V. I. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 13-16.

- 10.33. Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2296-7.
- 10.34. Elderfield, R. C.; McClenachan, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1982-1988.
- 10.35. DuBrow, P. L.; Hoerr, C. W.; Harwood, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 6241-6245.
- 10.36. Zhming, Z.; Weifa, Y.; Jun, Z.; Xinqi, Z. C. Y. *J. Heterocyclic Chem* **2004**, 41, 621-625.
- 10.37. Chakrabarty, M. *Heterocycles* **2006**, V68(5), 967-974.
- 10.38. Abdelkrim, B. A. *Tetrahedron Letters* **2003**, V44(31), 5935-5937.
- 10.39. Charton, J. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2005**, V53(5), 492-497.
- 10.40. Sekizaki, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* **1988**, V61(4), 1407-1409.
- 10.41. Ibrahim, A. R. K. *Jornal of Natural Products* **1990**, V53(3), 644.
- 10.42. Gaydou, E. M.; Bianchini, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 43-47.
- 10.43. Cushman, M. *Tetrahedron Letters* **1990**, V31(45), 6497-6500.
- 10.44. Ganguly, A. K. *Tetrahedron Letters* **2005**, V46(23), 4119-4121.
- 10.45. Le Floch, Y.; Lefevre, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5503-4.
- 10.46. Ha, T. J.; Hwang, S. W.; Jung, H. J.; Park, K. H.; Yang, M. S. *Agric. Chem. and Biotech. (English Ed.)* **2002**, 45, 170-172.
- 10.47. Gupta, V.; Agrawal, A.; Singh, J.; Tiwari, H. P. *Ind. J. Chem.* **1989**, 28B, 92-94.
- 10.48. Hu, C.-Q.; Kilkuskie, R. E.; Cheng, Y.-C.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 42-51.

Capítulo XI: *Bibliografía*

11. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Barlow, S.; Marder, S. R. *Adv. Funct. Mater* **2003**, 7, 517-518.
2. Bose, A.K.; Manhas, M.S.; Ganguly, S.N.; Sharma, A.H.; Banik, B.K. *Synthesis*, **2002**, 11, 1578-1591.
3. Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, **2005**, 6, 139-167.
4. Cave, G.W.V.; Raston, C.L.; Scott, J-L. *Chem. Commun.*, **2001**, 2159-2169.
5. de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 164-178.
6. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed*, **2004**, 43, 6250-6284.
7. Kremsner, J.M.; Kappe, C.O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3672-3679.
8. Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, 41, 1863-1866.
9. Leadbeater, N.E.; Pillsbury, S.J.; Shanaban, E.; Williams, V.A. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 3565-3585.
10. Lew, A.; Krutzik, P.O.; Hart, M.E.; Chamberlin, A.R. *American Chemical Society*, **2004**, 4, 95-105.
11. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9255-9283.
12. Loupy, A.; *C.R. Chimie* 7, **2004**, 103-112.

13. *Methods and Principles in Medicinal Chemistry: Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Kappe, C. O.; Stadler, A.; Mannhold, R.; y Kubinyi, H. Hardcover, **2005**.
14. *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Ed Jason P. Tierney & P. Lidström, Blackwell Publishing L.td., **2005**.
15. *Microwave Synthesis, chemistry at the speed of light*, Brittany L. Hayes, Ph. D., CEM Publishing, **2002**.
16. *Microwave-assisted Organic Synthesis, Volume 25: One Hundred Reaction Procedures (Tetrahedron Organic Chemistry)*, Bogdal D., Paperback , **2006**.
17. *Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles (Topics in Heterocyclic Chemistry)*, Van der Eycken, E.; Kappe, C.O., Hardcover, **2006**.
18. *Microwaves in Organic Synthesis* Loupy, A., Hardcover, Vol(1-2), **2006**.
19. Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chem.*, **2004**, 6, 128-141.
20. Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9199-9223.
21. Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res* **2005**, 38, 653-661.
22. Roy, I.; Gupta, M.N. *Current Science*, **2003**, 85, 1685-1693.
23. Seijas, J.A.; Vázquez-Tato, M.P.; *Chemistry Today*, **2007**, 25, 20-24.
24. *Solvent-free Organic Synthesis*, Tanaka K, Wiley-VCH, **2003**.
25. Varma, R.S. *Indian J. Chem.*, **2006**, 45B, 2305-2312.
26. Yu Xu, Quing-Xiang Guo, *Heterocycles*, **2004**, 63, 903-974.

