

Tesis Doctoral

Ciclación Intramolecular por Reacciones de Transferencia Electrónica: Aplicación en la Síntesis de Sistemas Policíclicos

Lic. Gloria Patricia Camargo Solorzano

**Instituto de Investigación en Fisicoquímica de Córdoba
Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba
-2018-**

*Ciclación Intramolecular por Reacciones de
Transferencia Electrónica:
Aplicación en la Síntesis de Sistemas Policíclicos*

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Directoras:

Dra. Adriana B. Pierini
2013 - 2016

Dra. Liliana B. Jimenez
2016 - 2018

Comisión Evaluadora:

Dra. Gabriela Lacoconi
(Comisión Asesora)

Dra. María Laura Uhrig
(Evaluador Externo)

Dr. Mariano Teruel
(Comisión Asesora)

Dr. Marcelo Puiatti
(Comisión Asesora)

**Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba**

-2018-

*A Jorgito y Adelita,
A Mi Vida,
Lo que amo con toda mi alma
Lo que amo con todo mi corazón.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente a la vida y a su magia por darme la oportunidad realizar este proceso de crecimiento académico y personal, por brindarme la oportunidad de vivir todas y cada una de las experiencias que durante estos últimos años dejaron en mi

Gran Felicidad Y Grandes Enseñanzas

Que Dejaron en mi

🐾 *Huellas* 🐾

Agradezco a las instituciones que subsidiaron e hicieron posible la realización de esta Tesis Doctoral:

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - CONICET, al Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba - INFIQC, a la Universidad Nacional de Córdoba – UNC y al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC.

Agradezco a las personas que contribuyeron al proceso de elaboración de esta Tesis formando parte de las comisiones asesora y evaluadora: Dra. Adriana B. Pierini, Dra. Liliana Jiménez, Dra. Gabriela Lacconi, Dr. Marcelo Puiatti, Dr. Mariano Teruel y Dra. Ma. Laura Uhrig (Evaluador Externo).

Agradezco, a mi Familia por ser el **AMOR, LA FUERZA y LA ESPERANZA** en mi vida:

Jorge Camargo y Adelina Solorzano.

Orlando Camargo, Christopher Camargo, Javier Camargo y Albanix Ramirez.

Simón Camargo y BB Camargo.



Agradezco, a las personas que iniciaron conmigo este viaje desde antes de comprar el pasaje y que aún continúan cariñosamente cerca de mi sin importar los kilómetros:

My Mary, My Princess, My liniss one, My Lauri, Mi munito y Mi Profe Ricaurte.



Agradezco, a las personas que amablemente me brindaron una casa y el calor de una familia cuando recién me baje del avión en Córdoba-Argentina:
Majito Parodi “la veci” y a toda su familia, Noelia Ayassa y Lucas Peisino.



Agradezco a los que se han convertido en mis ***Hermanos del Camino***, los que me cobijan con su cariño y sus mimos, los que me soportan los ataques de euforia, nostalgia y chiquilinadas, los compañeros de viajes, risas y lágrimas “Los Bati-Amigos”:
Daniel Caminos y Diana Pinilla.



Agradezco a mi compañera de grandes momentos de empatía y conexión entre almuerzos, cafes, patagonias y cocteles:
Cynthia Rivela



Agradezco al guaricho más guaricho por ser tan guaricho y siempre guarichondearse para robarme una carcajada en medio de las tertulias de pasillo y de viajes:
Jhon Jairo Pinzon



Agradezco a mi compañera de meriendas, reflexiones, risas y chusmeo; por brindarme su colaboración y compartir conmigo sus chocolates ecuatorianos, “shots de ron” y a sus peludines y felines tesoritos:
Sol Ballari



Agradezco al mejor compañero de “Partylab” y “yesiumperreo” que pude tener en el 101, por nuestras jornadas enteras de trabajo entre fenoles, carcajadas, buena música y c#####.... jajaja:
Federico Brigante



Agradezco a mi “casi alma gemela” por compartir conmigo los abrazos que llegan al alma, el gusto por la música electrónica y el Vodka. Por las risas y los Pasillos de Besos:
Santiago Salas



Agradezco a “vos por ser cordóobes, cuartéetero y fernéetero”, por la complicidad entre carcajadas y mates, por las historias de los diablos, por los “Skypes and Wines”:

Jose Borioni “el amorchi”



Agradezco a la familia que me dio el tango, por el calor y las buenas mesas de las juntadas, por las risas, los vinos, el fernet y las milongas:

Vale y a la Familia Saavedra, Naza, Juli, Vir, y Ale.



Agradezco al teatro por ser la posibilidad de ser todas las que soy y no soy pero que habitan en la misma cabeza; por permitirme aprender sobre el arte y sobre mí misma, por divertirme tanto y seguir jugando con mi niña interna a pesar de los años.



Agradezco por mi compañera de escenario, por estar conmigo en las escenas que conforman la obra de mi vida:

Lucia Macagno



Agradezco a las compañeritas de mates, folclore, viajes y milongas, por hacer amenas y divertidas las tardes psicoterapia grupal...jajaja:

Maca, Vale, Nadia y Caro.



Agradezco las personas que hacen que la jornada diaria y las tareas en el Laboratorio vengam acompañadas de anécdotas, risas y mates, por el cálido y glotón grupo del 101:

Tomas Tempesti, Dafne Saporito, Mariana Miretti, Leandro Mena,

Ma. Teresa Baumgartner, Liliana Jimenez, Marcelo Puiatti.



Agradezco a ustedes por compartir diálogos, risas, ideas, facturas, mates y seminarios, por los vinos y por los chulengos, porque de forma directa o indirecta, de manera académica y no académica, incluso a veces sin saberlo; también contribuyeron al proceso de

construcción de esta tesis y de esta tesista:

INTEGRANTES DE LOS LABORATORIOS 107, 108 Y 002.



Agradezco a los que con su afectuoso saludo roban sonrisas y siempre están dispuestos a colaborar:

Laura Buyulaqui, Gloria Ariza, Julio Diaz, Victor Caramello, Raul Caranza, Guillermo Blanco, Eze Falchi y Marcela Palacio.



Agradezco, por todos los dulces viernes de risas que compartimos con café y postres: ex-integrantes del club de postes de Química Orgánica



Agradezco en general a todas las personas, nombres que aparecen en estas páginas y otros tantos que de momento se me escapan, que compartieron conmigo logros y sonrisas, días de verano, pero también días de invierno, los ascensos y la cima de la montaña,

a **TODOS** y por **TODO**

..... **GRACIAS TOTALES!!!!**



INDICE DE CONTENIDOS

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACLARACIONES

RESUMEN

PARTE I

CAPÍTULO 1:

MARCO CONCEPTUAL GENERAL DE REACCIONES POR $S_{RN}1$ Y REACCIONES POR FOTÓLISIS 3

1.1. INTRODUCCIÓN A LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA 7

- 1.1.1. Sustitución Nucleofílica Aromática ($S_{N}Ar$): Mecanismo de Adición – Eliminación 7
- 1.1.2. Sustitución Nucleofílica Aromática ($S_{N}Ar$): Mecanismo Bencino 8
- 1.1.3. Sustitución Nucleofílica Unimolecular ($S_{N}1$) 9
- 1.1.4. Sustitución Nucleofílica por Intercambio Metal - Halógeno 9
- 1.1.5. Sustitución Nucleofílica Aromática Catalizada por Metales de Transición 10
- 1.1.6. Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($S_{RN}1$) 14
 - 1.1.6.1 Sustratos y Nucleófilos en $S_{RN}1$ 15
 - 1.1.6.2 Inhibidores de la Reacción $S_{RN}1$ 16
 - 1.1.6.3 Etapas de las Reacciones por $S_{RN}1$ 17
- 1.1.7. Síntesis de Compuestos Heterocíclicos por Reacciones de $S_{RN}1$ 23

1.2. INTRODUCCIÓN A LAS REACCIONES INICIADAS POR FOTÓLISIS 26

- 1.2.1. Reacciones Radicalarias Fotoinducidas 26
 - 1.2.1.1 Rupturas Heterolíticas 26
 - 1.2.1.2 Rupturas Homolíticas 27
- Fotólisis y fotociclación de haloarenos 28

1.2.1.3 Rupturas Mesolíticas.....	29
1.3. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS - PARTE I	30
1.4. BIBLIOGRAFÍA	31
CAPÍTULO 2:	
SÍNTESIS DE DIBENZOFURANOS POR REACCIONES DE TE	35
2.1. INTRODUCCIÓN	39
2.1.1. Estudios en la Síntesis de Dibenzofuranos.....	40
2.1.1.1. Síntesis de Dibenzofuranos Mediada por Metales de Transición.....	40
2.1.1.2. Síntesis de Dibenzofuranos por Mecanismos Clásicos	42
2.1.1.3. Formación del Núcleo Furano por Mecanismos Radicalarios.....	43
2.2. OBJETIVOS	45
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
2.3.1. Síntesis de Compuestos 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol Sustituídos	46
2.3.1.1 Bromación de Fenoles <i>p</i> -Sustituídos.....	46
2.3.1.2. Reacciones de Acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre <i>o</i> -bromofenoles Sustituídos y Ácido 2-cloro-fenil borónico	48
2.3.2. Síntesis de Dibenzofuranos por Ciclación Intramolecular de los Compuestos 2'-cloro- [1,1'-bifenil]-2-ol Sustituídos	52
2.3.3. Síntesis de Dibenzofuranos por Reacciones Bimoleculares entre Fenoles <i>p</i> -Sustituídos y <i>o</i> -Dihalobencenos	56
2.4. CONCLUSIONES	65
2.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL	66
2.5.1. Instrumental de Análisis	66
2.5.2. Métodos de Cuantificación	67
2.5.3. Materiales Generales y Reactivos.....	67

2.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Bromación de Fenoles	68
2.5.5. Métodos Sintéticos Generales para Reacciones de Suzuki-Miyaura	69
2.5.6. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Compuestos Derivados de Dibenzofurano	70
2.5.7. Caracterización de Compuestos Sintetizados	72
 2.6. BIBLIOGRAFÍA	 79
 CAPÍTULO 3:	
 SÍNTESIS DE COMPUESTOS AZA-HETEROCÍCLICOS POR REACCIONES DE FOTÓLISIS	
	81
 3.1. INTRODUCCIÓN	 85
3.1.1. Estudios en la Síntesis de Fenantridinas	86
3.1.1.1. Síntesis de Fenantridinas por el Mecanismo del Bencino	86
3.1.1.2. Síntesis de Fenantridinas por Mecanismo de Adición-Eliminación	89
3.1.1.3. Síntesis de Fenantridinas por Reacciones que Involucran el Empleo de Metales de Transición	89
3.1.1.4. Síntesis de Fenantridinas por el Mecanismo de $S_{RN}1$	91
3.1.1.5. Síntesis de Fenantridinas por Reacciones de Fotólisis	92
 3.2. OBJETIVOS	 93
 3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	 94
3.3.1. Síntesis de Aza-Compuestos Empleados como Sustratos.....	94
3.3.2. Reacciones de Fotólisis para Obtención de Aza-Heterociclos	96
 3.4. CONCLUSIONES	 100
 3.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL	 101
3.5.1. Instrumental de Análisis	101
3.5.2. Métodos de Cuantificación	101

3.5.3. Materiales Generales y Reactivos.....	101
3.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Aza-Compuestos.....	102
3.5.5. Métodos Generales para Reacciones de Fotólisis	103
3.5.6. Caracterización de los Compuestos Sintetizados.....	104
3.6. BIBLIOGRAFÍA	107

PARTE II

CAPÍTULO 4:

MARCO CONCEPTUAL GENERAL DE REACCIONES INTRAMOLECULARES POR CICLODESHIDROGENACIÓN

111

4.1. INTRODUCCIÓN	115
4.1.1. Reacciones de Scholl: Mecanismo del Complejo σ	115
4.1.2. Reacciones de Acople Oxidativo Aromático: Mecanismo de Radicales Cationes	118
4.1.3. Diferencias entre Reacciones de Acople Oxidativo Aromático y Reacciones de Scholl	120
4.2. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS - PARTE II	124
4.3. BIBLIOGRAFÍA	125

CAPÍTULO 5:

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DERIVADOS DE PERILENO POR REACCIONES DE SCHOLL Y ACOPLA OXIDATIVO AROMÁTICO

129

5.1. INTRODUCCIÓN	133
--------------------------	------------

5.1.1. Estudios en la Síntesis del Núcleo Perilénico	134
5.1.1.1. Síntesis de Compuestos Perilénicos por Ciclodeshidrogenación.....	134
5.2. OBJETIVOS	138
5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	139
5.3.1. Síntesis de los Compuestos 1,1'-Binaftaleno Sustituídos	139
5.3.2. Síntesis de Compuestos Derivados de Perileno por Reacciones de Scholl y por Reacciones de Acople Oxidativo Aromático	141
5.3.3. Estudio Mecánico y Modelado Molecular de la Síntesis de Compuestos Derivados de Perileno por Vía de Complejo Sigma y Vía de Radical Cation	149
5.4. CONCLUSIONES	161
5.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL	162
5.5.1. Instrumental de Análisis	161
5.5.2. Métodos de Cuantificación	162
5.5.3. Materiales Generales y Reactivos	162
5.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Bi- y Ter- Naftalenos	163
5.5.5. Métodos Sintéticos Generales para Reacciones de Ciclodeshidrogenación	164
5.5.6. Procedimiento Computacional	166
5.5.7. Caracterización de los Compuestos Sintetizados.....	166
5.6. BIBLIOGRAFÍA	171
 CAPÍTULO 6:	
CONCLUSIONES GENERALES	173
6.1. CONCLUSIONES GENERALES	175
 ANEXOS	 179

ANEXO A: Información Espectroscópica del Capítulo 2

2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol (1a)	179
2'-cloro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-ol (1b)	184
2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (1c)	190
2'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol (1d)	192
5-(<i>tert</i> -butil)-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol (1f)	197
3,5- <i>di-tert</i> -butil-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol (1g)	202
2'-cloro-4',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-ol (1i)	207
Dibenzo[<i>b,d</i>]furano (2a)	212
2-metildibenzo[<i>b,d</i>]furano (2b)	217
2-metoxidibenzo[<i>b,d</i>]furano (2c)	219
2-fluorodibenzo[<i>b,d</i>]furano (2d)	224
2-(<i>tert</i> -butil)dibenzo[<i>b,d</i>]furano (2f)	230
2,4- <i>di-tert</i> -butildibenzo[<i>b,d</i>]furano (2g)	235
Dibenzo[<i>b,d</i>]furano-2-carbonitrilo (2h)	240
2,7-dimetildibenzo[<i>b,d</i>]furano (2i)	245

ANEXO B: Información Espectroscópica del Capítulo 3

N ¹ ,N ⁴ -bis(2-iodobencil)benceno-1,4-diamina (1)	246
N ⁴ ,N ^{4'} -bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina (2)	250
N ² ,N ⁶ -bis(2-iodobencil)piridina-2,6-diamina (3)	256
Dibenzo[<i>a,k</i>][4,7]fenantrolina (14)	261
Isoquinolino[3,4- <i>b</i>]fenantridina (15)	266
2,2'-bifenantridina (16)	271
N-bencilbenzo[<i>c</i>][1,8]naftiridin-3-amina (17)	276

ANEXO C: Información Espectroscópica del Capítulo 5

[1,1'-binaftalen]-2-amina (1)	278
N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-2-amina (2)	279

2-metoxi-1,1'-binaftil (3).....	281
1,1':4',1''-ternaftaleno (4)	282
Perilen-1-amina (5)	283
Perileno (6).....	287
N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-1-amina (7).....	289
Terrileno (10)	294

ANEXO D: Presentaciones a Congresos y Publicaciones Generadas

Presentaciones a Congresos	295
Publicaciones Generadas	296

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACLARACIONES

A: Aceptor

Ar: Arilo

Boc: *tert*-butiloxicarbonilo

°C: grados centígrados

CG: Cromatografía gaseosa

CG-EM: Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas

COSY: Espectroscopía de Correlaciones, siglas en inglés de "*Correlated Spectroscopy* ¹H-¹H".

C-X: Enlace carbono -halógeno

D: Donor

DFT: Teoría del Funcional de la Densidad, siglas en inglés de "*Density Functional Theory*".

DCM: Diclorometano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

e⁻: Electrón

E: Energía

E_a: Energía de activación

ec.: Ecuación

Ed.: Editor

EM: Espectro de Masas

E_p: Energía Potencial

eq.: Equivalente

ESI: Ionización por Electro Spray, siglas en inglés de "*Electro Spray Ionization*".

Et: Etilo

eV: Electrón Voltio

ΔG: Energía de reacción.

GDE: Grupo donador de electrones

GTE: Grupo tomador de electrones

h: hora

hν: Reacción fotoestimulada

HMBC: Correlación Heteronuclear de Enlace Múltiple ¹H-¹³C, siglas en inglés de "*Heteronuclear Multiple Bond Correlation* ¹H-¹³C".

HOMO: Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía, siglas en inglés de "*Higest Occupied Molecular Orbital*".

HOTf: Acido triflico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) o ácido trifluorometansulfónico (TFMSA).

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia, siglas en inglés de “*High Performance Liquid Chromatography*”.

HRMS: Espectrometría de Masas de Alta Resolución, siglas en inglés de “*High Resolution Mass Spectrometry*”.

HSQC: Espectrometría de Correlación Heteronuclear de Cuanto, siglas en inglés de “*Heteronuclear Single Quantum Coherence ^1H - ^{13}C* ”.

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

kcal/mol: Kilocaloría por mol de compuesto

L: Ligando

Liq. : Líquido

LUMO: Orbital Molecular Desocupado de Menor Energía, siglas en inglés de “*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*”.

M: Metal

Me: Metilo

MeCN: Acetonitrilo

MeO: Grupo Metoxi

MeOH: Metanol

min.: Minutos

MW: Microondas

m-DNB: *meta*-dinitrobenceno

NBS: N-bromosuccinimida

$\text{N}(\text{But})_4^+\text{Br}^-$: Bromuro de tetrabutilamonio

$\text{NH}_3(l)$: Amoniac Líquido

nm: Nanómetros

Nu: Nucleófilo

[O]: Oxidación

OM: Orbital Molecular

OTf: Triflato

Pd: Catalizador de Paladio [Pd]. Catalizador de Paladio soportado sobre carbono [Pd/C].

$\text{Pd}(\text{DBA})_2$: bis(dibencilidenacetona)paladio(0)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: acetato de paladio(II)

p-DNB: *para*-dinitrobenceno

P.f.: Punto de fusión

Ph: Fenilo

PI: Potencial de Ionización
R: Sustituyente Alquilo
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
SEAr: Sustitución Electrofílica Aromática
SEP: Superficie de Energía Potencial
SET: Transferencia de un solo electrón, siglas en inglés de “*Single Electron Transfer*”.
S_N1: Sustitución Nucleofílica Unimolecular
S_N2: Sustitución Nucleofílica Bimolecular
S_NAr: Sustitución Nucleofílica Aromática
SOMO: Orbital Molecular Semi-Ocupado, siglas en inglés “*Single Occupied Molecular Orbital*”.
S_N1Ar: Sustitución Nucleofílica Aromática Unimolecular
S_{RN}1: Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular
t-Butil: *tert*-butilo
t-BuOH: *tert*-butanol
t-BuOK: *tert*-butóxido de Potasio
TE: Transferencia de Electrón
TED: Transferencia de Electrón Disociativa
TE_{inter}: Reacción de Transferencia de Electrón intermolecular
TE_{intra}: Reacción de Transferencia de Electrón intramolecular
TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil-N-óxido
THF: Tetrahidrofurano
TLC: Cromatografía de capa fina, siglas en inglés de “*Thin-layer chromatography*”.
TPP: Trifenilfosfina
TS: Estado de Transición, siglas en inglés de “*Transition State*”.
UV: Ultravioleta ó UV-Vis: Ultravioleta-Visible
X: Halógeno o X⁻: Halogenuro
X-Phos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

RESUMEN

Esta Tesis doctoral se enfocó en el estudio de reacciones de transferencia de electrones (TE) y su aplicación en la síntesis de sistemas policíclicos por ciclación intramolecular. El trabajo tiene dos ejes principales: el primero es la síntesis de compuestos heterocíclicos por reacciones de TE (PARTE I) y el segundo, la síntesis de policiclos derivados del perileno por reacciones de ciclodeshidrogenación intramolecular (PARTE II).

La PARTE I está compuesta por los capítulos 1, 2 y 3.

En el capítulo 1 se presenta el marco conceptual de los dos temas generales abordados en la PARTE I. Se describen los aspectos comunes de las reacciones radicalarias fotoinducidas, realizando énfasis en las reacciones de sustitución nucleofílica por transferencia de electrón y reacciones de fotólisis. En el capítulo 2 se expone el primer tema general de la PARTE I que consiste en la aplicación de reacciones de TE, específicamente reacciones del tipo $S_{RN}1$ para la obtención de dibenzofuranos sustituidos. Este estudio se llevó a cabo realizando una comparación entre dos tipos diferentes de sustratos: 1) La síntesis de derivados de dibenzofuranos a partir de diarilfenoles sustituidos y 2) La síntesis de derivados de dibenzofuranos a partir de fenoles y dihalobencenos. En el capítulo 3 se presenta el segundo tema abordado de la PARTE I; en este capítulo se muestran los resultados obtenidos en la generación de compuestos aza-heterocíclicos por reacciones de fotólisis.

La PARTE II está compuesta por los capítulos 4 y 5.

En el capítulo 4 se indican las referencias conceptuales que enmarcan a las reacciones de ciclodeshidrogenación por las vías mecanísticas del complejo σ y acople oxidativo aromático. En el capítulo 5 se exponen los resultados para la obtención de compuestos policíclicos derivados del perileno tras ciclación intramolecular por dos rutas mecanísticas diferentes. Las dos metodologías comparadas fueron: Ciclación intramolecular por mecanismo del catión arenio (complejo σ) y ciclación intramolecular por mecanismo de radicales cationes (acople oxidativo aromático). Los resultados obtenidos experimentalmente fueron complementados con estudios computacionales. A su vez, las dos metodologías estudiadas de forma experimental se compararon con los resultados de

estudios realizados por otros autores en la síntesis de compuestos perilénicos por ciclación intramolecular a través de dianiones radicales.

En el Capítulo 6 se presentan las conclusiones generales del presente trabajo de Tesis Doctoral.

En los anexos A, B y C se adjunta la información espectroscópica de los compuestos sintetizados en los capítulos 2, 3 y 5 respectivamente; y en el anexo D se informan las publicaciones y participaciones en congresos generadas a partir de este trabajo.

PARTE

I



]

CAPÍTULO

1



“No tenía miedo a las dificultades: lo que la asustaba era la obligación de tener que escoger un camino. Escoger un camino significaba abandonar otros.”

Paulo Cohelo

CAPÍTULO 1:

MARCO CONCEPTUAL GENERAL DE REACCIONES POR $S_{RN}1$ Y REACCIONES POR FOTÓLISIS

TABLA DE CONTENIDOS

- 1.1. INTRODUCCIÓN A LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA**
 - 1.1.1. Sustitución Nucleofílica Aromática (S_{NAr}): Mecanismo de Adición – Eliminación
 - 1.1.2. Sustitución Nucleofílica Aromática (S_{NAr}): Mecanismo Bencino
 - 1.1.3. Sustitución Nucleofílica Unimolecular (S_N1)
 - 1.1.4. Sustitución Nucleofílica por Intercambio Metal - Halógeno
 - 1.1.5. Sustitución Nucleofílica Aromática Catalizada por Metales de Transición
 - 1.1.6. Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($S_{RN}1$)
 - 1.1.6.1 Sustratos y Nucleófilos en $S_{RN}1$
 - 1.1.6.2 Inhibidores de la Reacción $S_{RN}1$
 - 1.1.6.3 Etapas de las Reacciones por $S_{RN}1$
 - 1.1.7. Síntesis de Compuestos Heterocíclicos por Reacciones de $S_{RN}1$
- 1.2. INTRODUCCIÓN A LAS REACCIONES INICIADAS POR FOTÓLISIS**
 - 1.2.1. Reacciones Radicalarias Fotoinducidas
 - 1.2.1.1 Rupturas Heterolíticas
 - 1.2.1.2 Rupturas Homolíticas
 - Fotólisis y fotociclación de haloarenos
 - 1.2.1.3 Rupturas Mesolíticas
- 1.3. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS - PARTE I**
- 1.4. BIBLIOGRAFÍA**

1.1. INTRODUCCIÓN A LAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Una reacción de sustitución nucleofílica consiste en el reemplazo de un grupo saliente por un nucleófilo (cargado o no) en un sustrato adecuado (Esquema 1.1). Este tipo de reacción ha sido estudiada, y es conocido que puede ocurrir por diferentes mecanismos, dependiendo del sustrato, del nucleófilo, del grupo saliente y de las condiciones de reacción. Los halogenuros orgánicos (R-X) juegan un rol muy importante en el estudio de estas reacciones, debido a que los halogenuros (X⁻) son especies que se comportan muy bien como grupo saliente en una gran variedad de condiciones.

Esquema 1.1. Reacción general de la sustitución nucleofílica



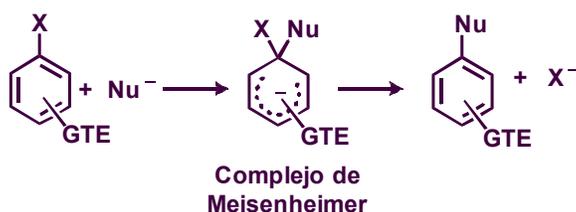
Por su parte, el grupo R puede ser tanto de naturaleza alifática como aromática. Cuando R es alifático, las sustituciones nucleofílicas pueden ocurrir mediante mecanismos polares clásicos como Sustitución Nucleofílica Unimolecular (S_N1), Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2) y por mecanismos relacionados, en los cuales los procesos de ruptura y formación de enlaces involucran la transferencia de un par de electrones. Por lo general, en el caso de sustratos donde el grupo R es aromático o heteroaromático, y el carbono unido al halógeno tiene hibridación sp², las reacciones de sustitución no pueden ocurrir por estos mecanismos; pero si lo hacen a través de la Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr). Existen seis mecanismos principales por los que pueden ocurrir estas reacciones de S_NAr: Adición-Eliminación o Sustitución Nucleofílica Aromática, Eliminación-Adición o mecanismo Bencino, Sustitución Nucleofílica Aromática Unimolecular (S_N1Ar), Intercambio Metal-Halógeno (IMH), Sustitución Nucleofílica Aromática Catalizada por Metales de Transición y Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular (S_{RN}1).¹

1.1.1. Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr): Mecanismo de Adición - Eliminación

El mecanismo de S_NAr es quizás el más importante en sustratos aromáticos. Este consta de dos pasos, la adición del nucleófilo al halogenuro de arilo deficiente de electrones (sustrato adecuado), formando un intermediario cargado negativamente y estabilizado por resonancia, el cual es denominado *complejo de Meisenheimer*. En la

mayoría de las reacciones, este es el paso determinante de la velocidad. Al generarse un carbono con hibridación sp^3 se interrumpe la aromaticidad del anillo, por ello este paso requiere superar una barrera de energía alta. En el segundo paso el carbanión intermediario formado, experimenta la eliminación del grupo saliente para dar el producto de sustitución.¹ Las reacciones de S_NAr ocurren generalmente mediante el mecanismo presentado en el Esquema 1.2.

Esquema 1.2. Mecanismo general de sustitución nucleofílica aromática S_NAr .



Para que ocurra la reacción es necesaria la presencia de un GTE (Grupo tomador de electrones) en las posiciones *orto* o *para*, el cual estabiliza el intermediario aniónico (un sustituyente en *meta* no ofrece tal estabilización). A su vez, en compuestos heteroaromáticos como la piridina, el anillo se encuentra activado para esta sustitución. Si el anillo no posee este tipo de sustituyentes, normalmente la reacción no ocurre.²

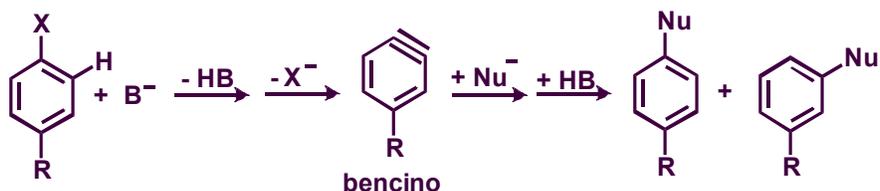
Debido a que la salida del grupo saliente se produce en una etapa posterior a la determinante de la velocidad de la reacción, no se observan diferencias demasiado marcadas al cambiar el grupo saliente. Si bien estos efectos no son muy importantes, en forma general se puede establecer que los grupos más electronegativos causan una mayor deficiencia electrónica en el sitio de ataque y esto favorece la entrada del nucleófilo, incrementando la velocidad de reacción.³

1.1.2. Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr): Mecanismo Bencino

En sistemas donde el anillo aromático no se encuentra sustituido con un GTE, la reacción puede ocurrir en condiciones muy básicas. La sustracción de un protón (medio básico) en posición *orto* al grupo saliente seguida de la eliminación de éste, conduce a la formación de un intermediario muy reactivo llamado bencino (o arino) (Esquema 1.3). La posterior reacción con el nucleófilo es rápida, por lo que en general, la formación del bencino es el paso determinante de la velocidad de reacción. Por este mecanismo se obtienen mezclas de productos de sustitución, ya que el nucleófilo puede reaccionar con

los dos átomos de carbono sp del intermediario, por lo cual en muchos casos no hay selectividad en la reacción.⁴

Esquema 1.3. Reacción de eliminación-adición ó mecanismo bencino



Es interesante aclarar que por este mecanismo no sólo reaccionan los compuestos aromáticos, sino también compuestos heteroaromáticos, tales como derivados de piridinas y pirimidinas. Es importante resaltar que si el halobenceno presenta dos sustituyentes en posición *orto* respecto al grupo saliente, este mecanismo no ocurre.

1.1.3. Sustitución Nucleofílica Unimolecular (S_N1)

Este mecanismo es importante en sales de arildiazonio, donde se forma un carbocatión arilo muy inestable⁵ como intermediario, por pérdida de nitrógeno molecular, que a su vez actúa como fuerza impulsora de la reacción (Esquema 1.4.). En el caso de halobenzenos y sulfonatos, la sustitución nucleofílica aromática unimolecular (S_N1Ar) es muy poco frecuente y sólo ha sido observada con ariltriflatos sustituidos con grupos voluminosos tales como *t*-Bu ó SiR₃.

Esquema 1.4. Reacción de sustitución nucleofílica unimolecular

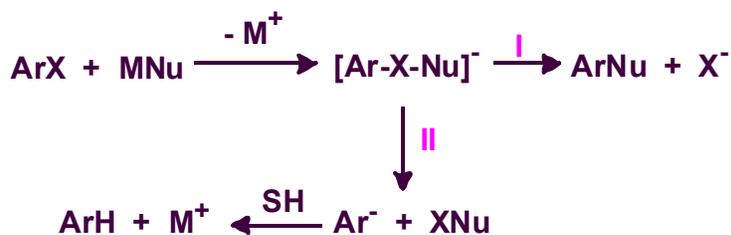


1.1.4. Sustitución Nucleofílica por Intercambio Metal - Halógeno

El mecanismo de Intercambio Metal-Halógeno (IMH) es otra vía por la cual tiene lugar la sustitución nucleofílica de halogenuros de arilo y de alquilo con GTE, generalmente con nucleófilos organometálicos derivados de estaño, silicio y germanio.

El IMH involucra el ataque nucleofílico del compuesto organometálico (MNu) sobre el halogenuro orgánico (ArX), dando lugar al anión producto de la sustitución y a un catión metálico (Esquema 1.5.). Este proceso también se suele decir como halogenofílico. Dependiendo de las condiciones de reacción el anión puede dar el producto de sustitución (vía I en Esquema 1.5.) o también pueden generarse las especies ArM y XNu (vía II en Esquema 1.5.). Cuando la vía II ocurre en solventes próticos (SH) el sustrato puede protonarse dando el producto de deshalogenación.⁶

Esquema 1.5. Reacción de sustitución por IMH



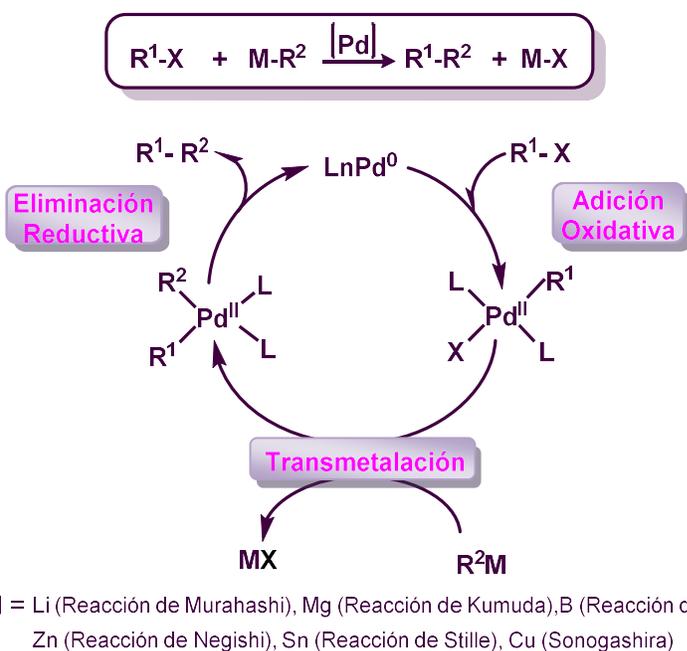
1.1.5. Sustitución Nucleofílica Aromática Catalizada por Metales de Transición

Entre las técnicas comúnmente empleadas para producir el acoplamiento de anillos aromáticos, resaltan por su versatilidad aquellas que utilizan metales de transición.⁷ Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición,⁸ que involucran un reactivo organometálico y halogenuros orgánicos u otros electrófilos, han demostrado ser una de las herramientas más importantes y empleadas en la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo.

Las reacciones de acoplamiento cruzado se llevan a cabo en presencia de un catalizador metálico (donde el Pd es uno de los ampliamente utilizados por sobre catalizadores de Cu, Ni, Fe y Co), entre un electrófilo orgánico (que puede ser un halogenuro o pseudohalogenuro orgánico) y un nucleófilo. El nucleófilo corresponde a un reactivo organometálico derivado de Sn, B, Si, entre otros (Esquema 1.6.). Dentro de las reacciones catalizadas por Pd, pueden mencionarse las reacciones de: Hiyama (M = SiR₃),⁹ Kumuda (M=MgX),¹⁰ Negishi (M=ZnX),¹¹ Stille (M=SnR₃),¹² Suzuki (M=B(OH)₂),¹³ entre otras.¹⁴

El mecanismo general de las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd consta de tres etapas fundamentales (Esquema 1.6.): La primera es la adición oxidativa de una especie de Pd(0) al halogenuro de arilo; la segunda etapa es la transmetalación con el compuesto órgano-metálico, que da lugar a la formación de un complejo con dos grupos orgánicos diferentes (R¹ y R²). Finalmente, la tercera etapa es la eliminación reductiva de estos grupos, que conduce a la formación del producto y la recuperación del catalizador de Pd(0).

Esquema 1.6. Mecanismo general de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd



Desde los primeros reportes de estas reacciones ha existido un gran esfuerzo para entender el mecanismo de las mismas, siendo que cada etapa del mecanismo general descrito en el Esquema 1.6., comprende numerosos pasos de reacción que poseen requerimientos particulares y son susceptibles a las condiciones de reacción empleadas.^{8,15}

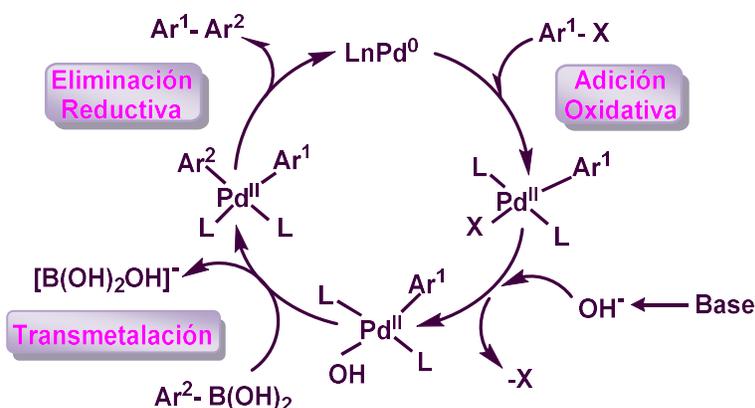
Particularmente, en este trabajo de tesis se realizaron reacciones de acoplamiento de Suzuki, por lo que a continuación se explica de forma más detallada algunos de los aspectos mecanísticos de este tipo de reacción.

Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura

La reacción de Suzuki-Miyaura es una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por principalmente por Pd entre organoboranos y halogenuros de alquilo, vinilo o arilo o pseudohalogenuros, que requiere la presencia de una base, ya sea orgánica o inorgánica.¹⁶ El mecanismo general de esta reacción comparte las tres etapas fundamentales del ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento cruzado mencionadas en el Esquema 1.6.

En lo que respecta a la síntesis de biarilos a partir de ácidos borónicos (ArB(OH)_2) y halogenuros de arilo, el rol específico de la base ha sido intensamente estudiado. Históricamente se consideró que la base interaccionaba con el reactivo organometálico para generar especies más nucleofílicas del tipo $[\text{ArB(OH)}_3]^-$, facilitando la etapa de transmetalación,¹⁶ no obstante estudios mecanísticos recientes descartan esta posibilidad. En este sentido, Amatore y Jutand¹⁷ caracterizaron los intermediarios involucrados en las etapas de transmetalación y eliminación reductiva entre diferentes ácidos borónicos y halogenuros de arilo con distintas bases. Estos complejos fueron caracterizados por RMN y por sus potenciales de óxido-reducción empleando técnicas electroquímicas. Los estudios cinéticos llevados a cabo en el sistema indicaron que la base se coordina al Pd sustituyendo al halógeno X en el complejo que surge tras la adición oxidativa (Esquema 1.7.), generando complejos oxo-Pd que aceleran la transmetalación del ácido borónico. La especie $[\text{ArB(OH)}_3]^-$, si bien está presente en el medio de reacción, es menos reactiva que la especie neutra ArB(OH)_2 para realizar la transmetalación. Otros estudios cinéticos empleando ^{31}P y espectroscopia de UV-Visible arribaron a las mismas conclusiones.¹⁸

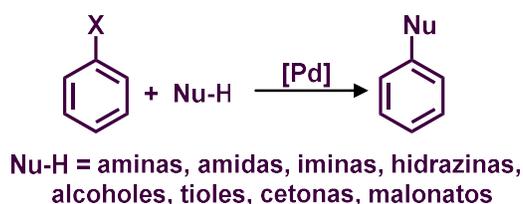
Esquema 1.7. Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura



Otras Sustituciones Nucleofílicas Aromáticas Catalizadas por Metales De Transición

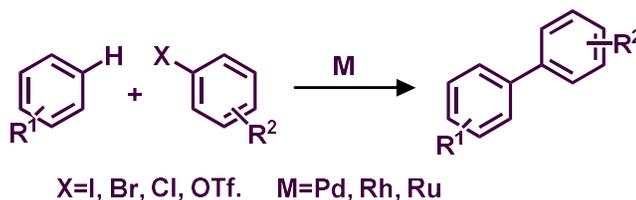
Las reacciones de acoplamiento cruzado de ArX con nucleófilos organometálicos catalizadas por Pd, probaron ser una de las herramientas más importantes en la síntesis orgánica en las últimas décadas.¹⁹ Sin embargo, su contraparte, las reacciones de acoplamiento con nucleófilos no organometálicos (Esquema 1.8.), permanecieron prácticamente inexploradas hasta los estudios pioneros realizados paralelamente por Buchwald y Hartwig.²⁰ Este tipo de reacciones también pueden ser consideradas como sustituciones nucleofílicas aromáticas catalizadas principalmente por Pd. En este caso, el halogenuro de arilo es el electrófilo y el nucleófilo el grupo amino, alcohol, tiol, etc.

Esquema 1.8. Reacciones de acoplamiento con nucleófilos no organometálicos



Si bien las reacciones de acoplamiento son una poderosa herramienta sintética para la obtención de moléculas complejas, en muchos casos se emplean reactivos organometálicos pre-funcionalizados, lo que resulta poco atractivo económicamente por requerirse reactivos costosos y la síntesis de precursores especiales. Como una alternativa, la activación de enlaces C-H en moléculas orgánicas catalizada por Pd, Rh y Ru ha sido intensamente estudiada. Habitualmente este tipo de reacciones se denominan como arilación catalítica directa debido a que permite definir el acoplamiento de un areno activado al enlace C-H de un areno desactivado.²¹ (Esquema 1.9.).

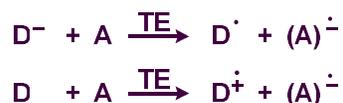
Esquema 1.9. Reacción general de sustituciones por arilación catalítica directa



1.1.6. Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($S_{RN}1$)

El mecanismo de Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($S_{RN}1$)²² es un proceso en el que la sustitución se produce a través de una reacción de Transferencia Electrónica (TE). Lo que caracteriza a este mecanismo es la participación de radicales y radicales aniones como especies intermediarias. Las reacciones de TE, son procesos donde una especie donora o donador (**D**) cede un electrón a una especie aceptora o aceptor (**A**), tal como se muestra en el Esquema 1.10.

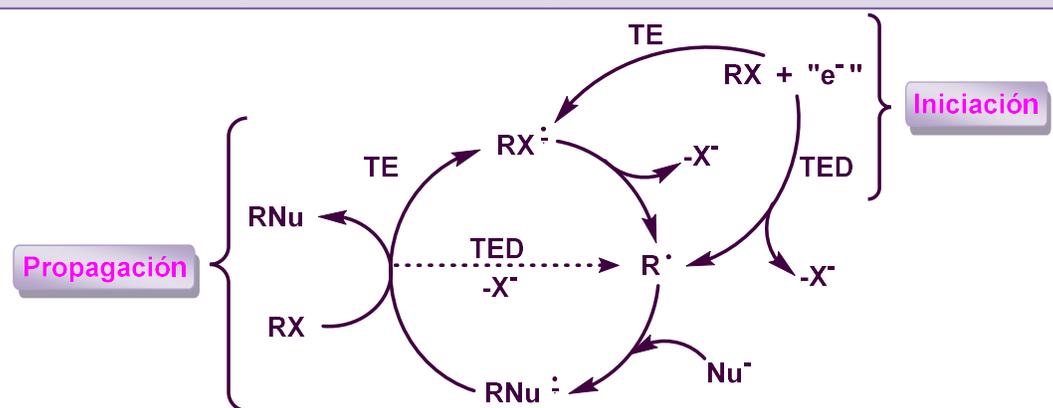
Esquema 1.10. Interacción donador - aceptor en reacciones por TE



Si el donador es un anión (como un nucleófilo cargado), al ceder un electrón se transforma en un radical, mientras que el aceptor, al recibir un electrón, forma un radical anión. Por otro lado, si el donador es una especie neutra, al ceder el electrón formará un radical catión. A través de estos intermediarios radicalarios, pueden llevarse a cabo reacciones de sustitución en compuestos aromáticos sin grupos tomadores de electrones y con sustratos alifáticos que no reaccionan, o lo hacen muy lentamente, por mecanismos clásicos polares.

El mecanismo de la $S_{RN}1$ tiene lugar a través de un proceso en cadena. Las etapas principales del mecanismo comprenden una etapa de **iniciación**, los pasos de **propagación** de la cadena y las reacciones de **terminación**, como se presenta en el Esquema 1.11.

Esquema 1.11. Mecanismo general de reacción $S_{RN}1$



La etapa de **iniciación** involucra la formación del primer intermediario reactivo: el radical anión del sustrato, que se forma al recibir un electrón por una transferencia electrónica (TE) desde un donador apropiado.

El ciclo de **propagación** consta de varios pasos. En primer lugar, ocurre la fragmentación del radical anión del sustrato que conduce a la formación del radical arilo o alquilo y el anión del grupo saliente (Esquema 1.11). En algunos sistemas, la TE al sustrato y la fragmentación se producen simultáneamente (Transferencia de Electrón Disociativa, TED). En el siguiente paso, el radical formado se acopla con el nucleófilo para formar el radical anión del producto de sustitución. Por último, tiene lugar una TE del radical anión del producto al sustrato, dando el producto de sustitución y regenerando los intermediarios responsables de propagar la cadena. Nuevamente una reacción de TED puede ocurrir en esta etapa, dando lugar al radical que propaga (o continua) la cadena y al anión del grupo saliente.

Pueden considerarse etapas de **terminación** todas aquellas que conduzcan a la destrucción de cualquiera de las especies responsables de promover la continuación del ciclo de propagación. Entre ellas, se encuentran las reacciones de abstracción de hidrógeno del medio de reacción y el acoplamiento radical-radical.

Debido a que el mecanismo $S_{RN}1$ es una reacción en cadena, la reactividad total depende de la iniciación, la propagación, y los pasos de terminación. Para que el proceso funcione de manera eficiente no es necesario tener muchas etapas de iniciación, pero el ciclo de propagación debe ser rápido y eficiente, para tener así un gran número de ciclos. Cuando la cadena de propagación es interrumpida reiteradamente el rendimiento global de la reacción disminuye.

1.1.6.1 Sustratos y Nucleófilos en $S_{RN}1$

Una gran variedad de sustratos participan en reacciones de $S_{RN}1$. Los principales grupos incluyen halogenuros de alquilo con grupos tomadores de electrones en el carbono α (-NO₂, -CN), halogenuros de cicloalquilo y policicloalquilo, halogenuros de perfluoroalquilo, halogenuros de vinilo, compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Como grupos salientes, los halógenos (Cl, Br, I) son los más utilizados, aunque existen ejemplos en los que se han utilizado OP(O)(EtO)₂, SR, SOAr, SO₂Ar, SePh, ⁺SPh₂, ⁺NR₃, ⁺N₂, N₂SR, N₂BF₄, N₃, NO₂ y HgX.^{22c}

Muchos sustituyentes son compatibles, reacciones en presencia de grupos OR, OAr, SAr, CF₃, CO₂R, NH₂, NHCOR, NHBoc, SO₂R, CN, COAr, NR₂F y COO⁻, se han llevado a cabo con buenos rendimientos. En sustratos aromáticos, la presencia del ión carboxilato no interfiere con la reacción, pero la presencia de un oxoanión unido directamente al anillo aromático no es compatible. Además, la presencia del sustituyente nitro (-NO₂) en compuestos aromáticos impide generalmente que la reacción ocurra, debido principalmente a que la velocidad de fragmentación del radical anión formado es demasiado lenta.^{22c}

Gran cantidad de nucleófilos pueden ser empleados en estas reacciones, para la formación de enlaces C-C se pueden citar carbaniones derivados de hidrocarburos conjugados, cetonas, nitroalcanos, nitrilos, ésteres, N,N-dialquilacetamidas y tioacetamidas, mono- y dianiones de compuestos dicarbonílicos, entre otros. Por ejemplo, dentro de los nucleófilos derivados de elementos del grupo 15 se puede mencionar a los aniones derivados de N, P, As y Sb. Mientras que, los aniones derivados de fósforo, arsénico y antimonio reaccionan por el heteroátomo para formar nuevas uniones C-heteroátomo,^{22c} los nucleófilos derivados de aminas aromáticas (anilinas, pirroles, indoles) reaccionan dando uniones C-C y no C-N.²³

Con los aniones derivados de elementos del grupo 16 se encuentra un comportamiento similar. Los aniones de S, Se y Te reaccionan por el heteroátomo para dar uniones C-heteroátomo.²⁴ Sin embargo, con sustratos aromáticos, los iones fenóxidos reaccionan para dar uniones C-C en lugar de C-O. Esto principalmente se debe a que la formación del enlace C-O está desfavorecido termodinámicamente (5 kcal/mol) en comparación con la formación del enlace C-C a partir de su enolato (-19 kcal/mol).²⁵

1.1.6.2 Inhibidores de la Reacción S_{RN}1

La inhibición de la reacción de S_{RN}1 con atrapadores de radicales ha sido extensamente utilizada para obtener evidencias mecanísticas. Los reactivos comúnmente empleados son: di-*tert*-butilnitróxido (DTBN), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) y galvinoxil (Figura 1.1). Estos reactivos son radicales estables que, al ser agregados al medio, reaccionan con el radical intermediario mediante un acople radical-radical dando un producto que corta el ciclo de propagación. Por otro lado, compuestos como dinitrobenzenos (*p*-, *m*- y *o*-DNB) presentan una alta afinidad electrónica y son, por lo tanto, buenos aceptores de electrones, interfiriendo en las reacciones de TE, afectando específicamente a los radicales aniones presentes en el medio de reacción.

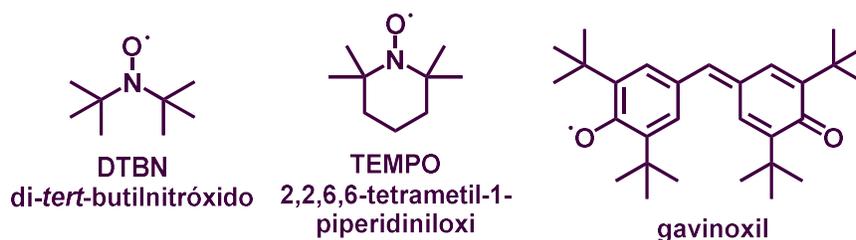


Figura 1.1. Compuestos atrapadores de radicales

1.1.6.3 Etapas de las Reacciones por $S_{RN}1$

ETAPA DE INICIACIÓN ($S_{RN}1$)

En algunos casos la TE es espontánea (iniciación térmica), sin embargo, el método de iniciación más ampliamente utilizado es la transferencia de electrón fotoestimulada (TEF), desde el nucleófilo en estado electrónicamente excitado al sustrato (fotoiniciación). Entre otras formas de iniciar estas reacciones pueden mencionarse: el empleo de electrones solvatados en amoníaco líquido a partir de metales alcalinos (Na, K y Li), amalgama Na/Hg en amoníaco líquido, métodos electroquímicos (electrones provenientes de un cátodo a un potencial eléctrico determinado) y el empleo de ciertas sales de Fe^{+2} y Sml_2 .²²

Con sustratos aromáticos y sustratos alquílicos que poseen un sistema aceptor π , generalmente la TE forma un radical anión del tipo π , y posteriormente una TE intramolecular (TE_{intra}) del sistema π^* al σ^* (C-X), seguida de la fragmentación correspondiente, se forma el radical σ el cual reacciona con el nucleófilo. Esta TE_{intra} tiene lugar de este modo, siempre y cuando la geometría del sustrato lo permita. En sustratos alquílicos que no poseen un orbital π estabilizante, por ejemplo, en los halogenuros de alquilmercurio y en los halogenuros de perfluoroalquilos, se ha propuesto que las etapas de TE son disociativas.^{22c}

❖ INICIACIÓN ESPONTÁNEA O TÉRMICA

La iniciación espontánea puede ocurrir dependiendo de la relación que existe entre la afinidad electrónica (AE) del sustrato y el potencial de ionización (PI) del nucleófilo. Este mecanismo es posible siempre que el sustrato sea un muy buen aceptor de electrones y el nucleófilo un muy buen donador. Por ejemplo, los iones enolatos de cetonas alifáticas reaccionan en la oscuridad con iodobenceno en DMSO.²⁶ El hecho de que ocurran estas

iniciaciones espontáneas está facilitado por la afinidad electrónica de los sustratos y por el incremento de 55°C en la temperatura del solvente en comparación con el amoníaco líquido, en el cual la reacción oscura no ocurre.

Entre los sustratos que reaccionan con nucleófilos de cetonas por esta vía, se pueden mencionar los ioduros de arilo y los sustratos clorados o bromados que poseen un sistema π deficiente de e^- como pirimidinas, pirazinas, piridacinas, quinoxalinas, etc.²⁷

❖ **INICIACIÓN FOTOESTIMULADA**

Ciertos sustratos o nucleófilos que no reaccionan espontáneamente, lo hacen cuando son irradiados con luz de frecuencias correspondientes al UV-cercano. En las reacciones fotoinducidas, la reactividad del par sustrato-nucleófilo puede ser modificada cambiando el solvente y el origen de la irradiación. La fotoinducción ha sido ampliamente utilizada como método de iniciación y dependiendo de la reacción, se proponen diferentes postulados para el mecanismo:

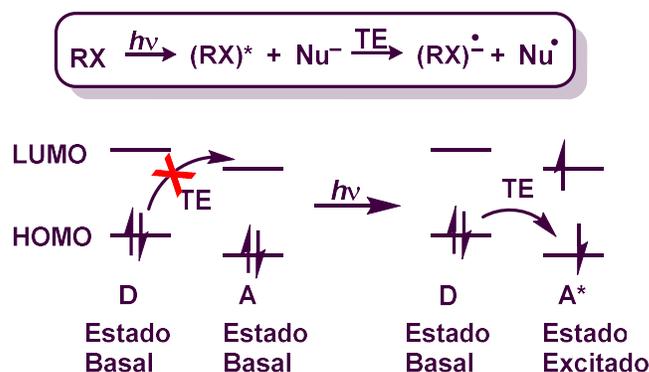
- Disociación homolítica del sustrato.
- Foto-eyección de electrones del nucleófilo.
- Formación de un Complejo de Transferencia de Carga (CTC).
- Transferencia de electrones desde estados excitados.

Considerando que la TE desde estados excitados es uno de los postulados más importantes y que fue el método de iniciación usado en el desarrollo de esta tesis, sólo este mecanismo será descrito con detalle a continuación.

Transferencia de Electrones desde Estados Excitados: En este mecanismo, una molécula que absorbe un fotón pasa a un estado electrónico excitado, en donde se comportaría como mejor donador (o aceptor) de electrones que en el estado basal, catalizando de esta forma la reacción de TE. Dos posibles situaciones se han encontrado para la TE en el estado excitado. Una alternativa ocurre cuando el sustrato absorbe un fotón y es excitado electrónicamente, de esta forma puede ser mejor aceptor de electrones y recibe un electrón del nucleófilo generando el radical anión del sustrato necesario para que inicie la reacción (Esquema 1.12).²⁸ Planteando un esquema de Orbitales Moleculares (OM), se puede observar que la reacción de TE en el estado basal sería muy endotérmica (TE desde el HOMO del donador **D** al LUMO del aceptor **A**). Cuando se excita selectivamente al aceptor (en este caso el sustrato), éste se convierte en un mejor aceptor de electrones,

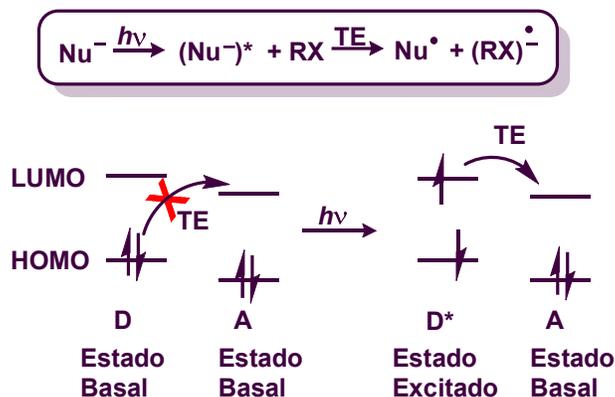
permitiendo llevar a cabo la reacción de TE desde el HOMO del donador al SOMO del aceptor de una manera exotérmica.

Esquema 1.12. Reacciones de TE por excitación selectiva del sustrato



La otra posibilidad puede observarse cuando el nucleófilo es el que absorbe luz y desde un estado excitado transfiere el electrón al sustrato, iniciando de esta forma la reacción.²⁹ Siguiendo el mismo razonamiento explicado anteriormente, el donador excitado electrónicamente es mucho mejor donador de electrones. En este caso la TE desde el SOMO del donador **D** al LUMO del aceptor **A** es un proceso exergónico (Esquema 1.13).

Esquema 1.13. Reacciones de TE por excitación selectiva del nucleófilo



Sin embargo, algunos nucleófilos no pueden transferir un electrón al sustrato de manera espontánea o fotoinducida, y no son capaces de reaccionar aún cuando las etapas de propagación del mecanismo sean favorables. En tales casos, la presencia de pequeñas

cantidades de otro nucleófilo que sea reactivo en la etapa de iniciación y poco efectivo en la reacción de acople, daría lugar a que la reacción ocurra. Estos reactivos se denominan “*entrainment*”.³⁰ Las reacciones que son demasiado lentas por la baja reactividad del sustrato o nucleófilo en la etapa de iniciación pueden ser catalizadas en estas condiciones.

❖ **INICIACIÓN ELECTROQUÍMICA**

Este mecanismo consiste en la TE desde un cátodo hacia el sustrato RX que recibe un electrón para dar el radical anión del sustrato ($RX^{\bullet-}$). De acuerdo a la diferencia de potenciales estándar (E°) entre las cuplas $RX/RX^{\bullet-}$ y $RNu/RNu^{\bullet-}$ se pueden describir dos situaciones diferentes. Si el potencial estándar $E^{\circ}_{RX/RX^{\bullet-}}$ es mucho mayor que el $E^{\circ}_{RNu/RNu^{\bullet-}}$ y, a su vez el radical anión $RX^{\bullet-}$ fragmenta lentamente, tanto el R^{\bullet} como el radical anión $RNu^{\bullet-}$ son formados lejos de la superficie del electrodo. El $RNu^{\bullet-}$ formado puede ser oxidado tanto por la superficie del electrodo como por el sustrato en el seno de la solución, continuando así el ciclo de propagación. Otra situación completamente diferente se plantea cuando el $E^{\circ}_{RX/RX^{\bullet-}}$ es mucho menor que el $E^{\circ}_{RNu/RNu^{\bullet-}}$. En estos casos, el radical anión del producto de sustitución es extremadamente estable frente al sustrato y la etapa de TE, para continuar el ciclo de propagación, es muy lenta y, por lo tanto, la determinante de la velocidad. Bajo estas condiciones, las reacciones inducidas electroquímicamente no son catalíticas.³¹

❖ **INICIACIÓN POR ELECTRONES SOLVATADOS Y AMALGAMA DE SODIO EN AMONÍACO LÍQUIDO**

Los métodos de iniciación con metales disueltos en amoníaco líquido y la amalgama de Na(Hg) son esencialmente similares a la iniciación electroquímica, con la diferencia de que no se puede variar el potencial del electrodo, es decir actúan como “electrodos” de potencial fijo.

Este tipo de iniciación es importante cuando se utilizan sustratos capaces de reaccionar por el mecanismo bencino, es decir, cuando el mecanismo bencino prevalece sobre las reacciones de $S_{RN}1$. La principal desventaja de este tipo de iniciación es la formación del producto de reducción del sustrato y la reducción de los productos de sustitución.³²

❖ **INICIACIÓN POR SALES INORGÁNICAS**

Aunque muchas sales inorgánicas fueron estudiadas, las más utilizadas son las sales de Fe(II), tales como $FeSO_4$ en amoníaco líquido y $FeCl_2$ o $FeBr_2$ en DMSO. Tres posibles

mecanismos de iniciación han sido propuestos: TE desde los iones Fe^{+2} al ArX ; TE desde el nucleófilo al sustrato mediada por Fe^{+2} o la abstracción directa del halogenuro del RX para dar el radical R^\bullet .³³ El rol del Fe^{+2} en la reacción todavía no se ha podido establecer claramente, pero sí se ha comprobado que la presencia de esta sal de Fe^{+2} es requerida desde cantidades catalíticas hasta estequiométricas, dependiendo del grupo saliente y del nucleófilo utilizado.

ETAPA DE PROPAGACIÓN EN $\text{S}_{\text{RN}}1$

Cualquier intermediario de la reacción puede iniciar la cadena. El radical anión del sustrato o su radical, si el sustrato reacciona mediante una TED. Las etapas de propagación son básicamente tres: fragmentación del radical anión del sustrato, acople radical-nucleófilo y transferencia de electrón del $(\text{ArNu})^\ominus$ al sustrato.

❖ *FRAGMENTACIÓN DEL RADICAL ANIÓN DEL SUSTRATO*

El radical anión del sustrato debe fragmentar para dar el radical y el anión del grupo saliente. En muchos sistemas, la etapa de fragmentación del radical anión del sustrato ha sido propuesta como la etapa determinante de la velocidad. Sin embargo, cuando en el radical anión del sustrato la fragmentación es eficiente, la etapa de acople entre el radical y el nucleófilo y la TE desde el radical anión del producto de sustitución al sustrato pueden ser los pasos cruciales o determinantes. Si estas últimas dos reacciones no son eficientes, la cadena de la reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$ es corta y la sustitución fracasa en ausencia de una buena iniciación.

En general, tanto con los halogenuros de arilo como con halogenuros de alquilo con grupos aceptores π , el radical anión π^* del sustrato es un intermediario dentro del ciclo. En estos casos, la disociación del radical anión del sustrato procede a través de una TE intramolecular desde el sistema π^* al OM σ^* correspondiente al enlace C-X.

En el caso de los halogenuros de arilo, si se mantiene constante el grupo aromático, la velocidad de fragmentación del radical anión se correlaciona con el potencial de reducción de los halogenuros de arilo. En general, la velocidad de fragmentación tiene el siguiente orden $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$.

Las constantes de velocidad para la fragmentación del enlace C-X en radicales aniones aromáticos halo-sustituidos depende de la posición del sustituyente; el orden es usualmente *orto* > *para* > *meta*. Este orden experimental fue explicado teóricamente

mediante cálculos computacionales para una serie de halo-acetofenonas y halo-benzonitrilos, lo que permitió descubrir que el radical anión π^* está desestabilizado respecto al σ^* cuando se encuentra sustituido en *orto*. Este comportamiento se debe al impedimento estérico presente en estos sustratos y no tiene lugar cuando la sustitución es *para*.³⁴

❖ **ACOPLE RADICAL-NUCLEÓFILO**

Una vez formado el radical, éste puede acoplarse con el anión del nucleófilo, formando el radical anión del producto de sustitución (ver $(ArNu)^\bullet$ en Esquema 1.11). La velocidad de este acople dependerá de la naturaleza de ambas especies.

Las constantes de velocidad absoluta de las reacciones de acople entre radicales arilo (Ar^\bullet) con diferentes nucleófilos han sido determinadas electroquímicamente y la mayoría de ellas son cercanas al límite difusional. Por ejemplo, las constantes de acople de radicales 2-, 3- y 4-cianofenilo, 1-naftilo, 3-piridilo, 3- y 4-quinolilo con aniones de $-SPh$, $-OP(OEt)_2$ ó $-CH_2COMe$, en amoníaco líquido, se encuentran entre 10^9 y $10^{10} M^{-1} s^{-1}$.³⁵ El radical Ph^\bullet es menos reactivo que otros radicales Ar^\bullet y por ello, las velocidades de acople con diferentes nucleófilos son menores al límite difusional. Las constantes de velocidad para estas reacciones con los nucleófilos antes mencionados están en el orden de 10^7 y $10^8 M^{-1} s^{-1}$.³⁶

❖ **TRANSFERENCIA DE ELECTRÓN DESDE $(ArNu)^\bullet$ AL SUSTRATO**

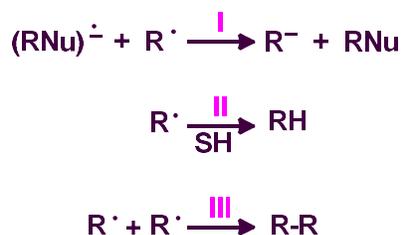
Finalmente, para continuar el ciclo de propagación el $(ArNu)^\bullet$ debe transferir su electrón al sustrato. Para que dicha transferencia se lleve a cabo, el potencial de reducción del sustrato debe ser menos negativo que el potencial de reducción del producto de sustitución (es decir, el sustrato debe ser mejor aceptor de electrones) y así el proceso se encontrará favorecido termodinámicamente. El proceso es termodinámicamente desfavorable cuando ocurre lo contrario, transformándose en la etapa determinante de la velocidad. Cuando esto ocurre se hacen más favorables las reacciones laterales de terminación.

ETAPA DE TERMINACIÓN EN $S_{RN}1$

El proceso de terminación consiste en la destrucción o el consumo de cualquiera de los intermediarios de la cadena de propagación. Las etapas de terminación dependen del

método de iniciación empleado, del nucleófilo, del sustrato y del solvente empleado. Por ejemplo, en amoníaco líquido (el cual es un mal donador de H), la principal etapa de terminación es la TE desde cualquier radical anión al radical R• para formar el anión R⁻ (I en Esquema 1.14). En otros solventes como el DMSO, la abstracción de H• del solvente^{22c} es una etapa posible de terminación (II en Esquema 1.14); como efecto final de estas reacciones de terminación se tiene la formación del producto de reducción del sustrato. Además, la dimerización de radicales (III en Esquema 1.14) ha sido observada en reacciones inducidas electroquímicamente, aunque no es una etapa de terminación importante.³⁷

Esquema 1.14. Reacciones de terminación del proceso de S_{RN}1



La fragmentación del radical anión del producto de sustitución en radicales no reactivos es otra etapa posible de terminación y ha sido observada, por ejemplo, en la reacción de halobencenos con iones $^{-}\text{CH}_2\text{NO}_2$ ó $^{-}\text{CH}_2\text{CN}$ como nucleófilos.³⁸

1.1.7. Síntesis de Compuestos Heterocíclicos por Reacciones de S_{RN}1

La síntesis de heterociclos, puede ser llevada a cabo mediante reacciones de cierre de anillo por el mecanismo de S_{RN}1; ya sea durante el ciclo de propagación o por una reacción polar una vez formado el producto de sustitución. Así, la síntesis de indoles, aporfina y un gran número de productos naturales han sido obtenidos mediante este procedimiento.³⁹ Existen varias estrategias para la síntesis de heterociclos con la participación de reacciones de S_{RN}1 entre las cuales se pueden mencionar:

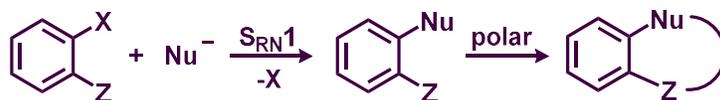
- Reacción de S_{RN}1 intermolecular-Cierre Polar.
- Cierre radicalario intramolecular-S_{RN}1.
- Reacciones de S_{RN}1 intramoleculares.

A continuación, se describirán algunos ejemplos, fundamentalmente los relacionados a la construcción de anillos de 5 miembros mediante reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular, que es el tema abordado en el Capítulo II de esta Tesis.

❖ **REACCIÓN DE $S_{RN}1$ INTERMOLECULAR-CIERRE POLAR**

La aproximación que quizá ha mostrado la mayor aplicabilidad en la síntesis de compuestos cíclicos por $S_{RN}1$, es la reacción de compuestos aromáticos que poseen un sustituyente apropiado en la posición *orto* al grupo saliente (**Z** en Esquema 1.15.). Una vez ocurrida la reacción de $S_{RN}1$, el nucleófilo reacciona espontáneamente en el medio de reacción con el sustituyente en *orto* (en general condensaciones) para dar lugar a compuestos cíclicos. Esta estrategia permite obtener anillos de 5 y 6 miembros⁴⁰ como por ejemplo: indoles,^{41,42} benzofuranos,⁴³ isoquinolinas,⁴⁴ isoquinolonas,^{45,46} entre otros.

Esquema 1.15. Reacción de $S_{RN}1$ intermolecular-Cierre polar



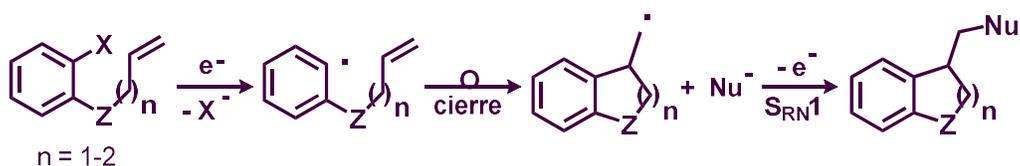
❖ **REACCIÓN DE CIERRE RADICALARIO INTRAMOLECULAR- $S_{RN}1$**

Es bien conocido que los radicales se pueden adicionar a dobles o triples enlaces para formar una nueva unión C-C.⁴⁷ Un tipo especial de adición ocurre cuando el radical y el doble enlace se encuentran unidos por un puente, obteniéndose compuestos cíclicos, lo cual significa que ha ocurrido una reacción de cierre de anillo radicalaria.

Debido a que el cierre de anillo es una reacción intramolecular, controlando las condiciones de reacción es posible que ocurra el cierre radicalario y que posteriormente, este radical pueda reaccionar con el nucleófilo para dar el producto de sustitución (Esquema 1.16). Por esta vía también se pueden sintetizar anillos de 5 y 6 miembros, como por ejemplo, dihidroindoles y dihidrobenzofuranos,⁴⁸ cromanos y benzocromanos⁴⁹ ó azepinas.⁵⁰

Las reacciones de ciclación radicalaria ofrecen todas las ventajas y versatilidad de las reacciones intermoleculares de adición. Además, la gran versatilidad de grupos funcionales junto con altos niveles de regio- y estéreselectividad hacen de esta metodología una herramienta importante.⁵¹

Esquema 1.16. Reacciones de cierre radicalario intramolecular- $S_{RN}1$



❖ **REACCIÓN DE $S_{RN}1$ INTRAMOLECULARES**

Existen casos en que tanto el grupo saliente como el nucleófilo forman parte de una misma molécula; si las propiedades estructurales lo permiten, estos dos centros pueden acoplar por una reacción de $S_{RN}1$ *intramolecular* para dar los correspondientes compuestos cíclicos, que pueden ser anillos de 5, 6 y 7 miembros (Esquema 1.17).^{23c}

Esquema 1.17. Reacciones de $S_{RN}1$ - intramoleculares



En el Capítulo II se amplía información sobre estas reacciones y se presenta esta metodología para lograr la síntesis de compuestos heteroaromáticos policíclicos por medio de una metodología “*one-pot*”. Cabe acotar que una síntesis “*one-pot*” es una estrategia para mejorar la eficiencia de una reacción química mediante la cual un compuesto se somete a sucesivas reacciones químicas en un solo reactor. Este tipo de reacciones son muy deseadas en la química sintética porque evitan largos procesos de separación y purificación de los compuestos químicos intermedios; con lo cual se ahorran recursos, se disminuyen tiempos de síntesis y se aumentan los rendimientos de los productos de interés.

1.2. INTRODUCCIÓN A LAS REACCIONES INICIADAS POR FOTÓLISIS

Como se mencionó anteriormente, las reacciones radicalarias son una poderosa herramienta usada en la química orgánica para la síntesis de compuestos.⁵² En síntesis orgánica el uso de especies radicalarias requiere de métodos eficientes que generen los radicales de forma conveniente según las condiciones de reacción seleccionadas y el producto de reacción requerido. Generalmente las fisiones de enlaces son activadas por una inyección de energía sobre la molécula que se desea modificar; por tanto son numerosas las formas en que se pueden obtener radicales a partir de moléculas neutras. Los procedimientos convencionales para generar especies radicalarias en síntesis orgánica consisten en:

- Reacciones termoinducidas
- Reacciones Fotoinducidas (Fotólisis)
- Radiólisis
- Reacciones de oxido-reducción

En el Capítulo III de esta tesis se aborda la síntesis de fenantridinas por fotólisis. Por tanto de los métodos mencionados, a continuación sólo se abordará brevemente el proceso de generación de radicales inducido por la luz, que es adicionalmente una de las formas más empleadas para generarlos.

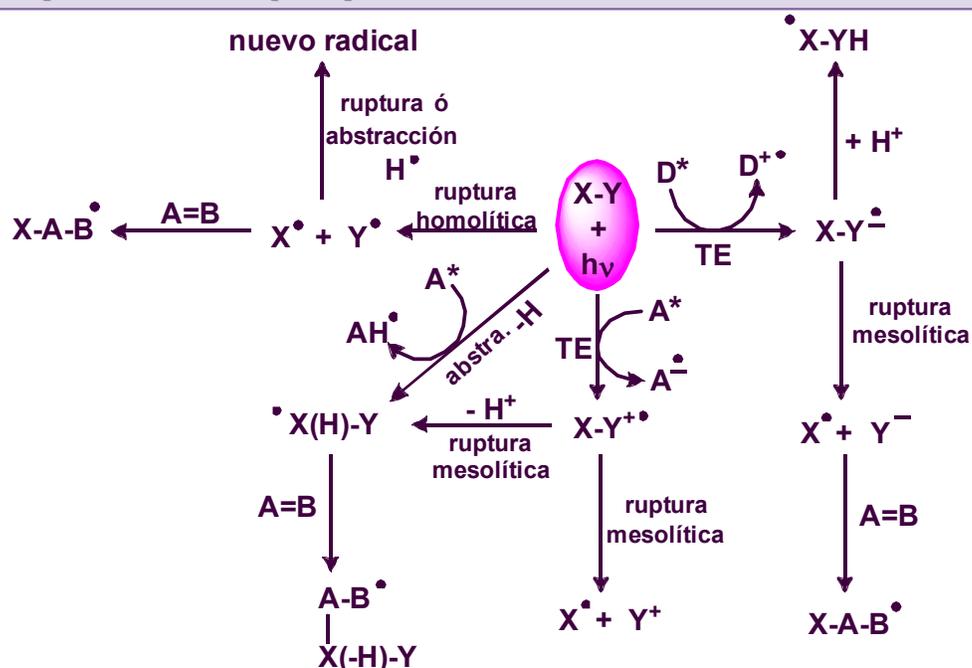
1.2.1. Reacciones Radicalarias Fotoinducidas

En las reacciones fotoinducidas, los radicales se generan a partir de procesos en un solo paso como rupturas heterolíticas y homolíticas; o por procesos que involucran la transferencia de electrones (ruptura mesolítica). Todos estos fenómenos pueden ocurrir después de la absorción de luz o en presencia de un fotosensibilizador que absorbe luz y transfiere la energía posteriormente. Finalmente el proceso resulta en la eliminación de grupos o generación de nuevos enlaces como carbono-carbono o carbono-heteroátomo (Esquema 1.18).⁵³

1.2.1.1 Rupturas Heterolíticas

En la escisión heterolítica, se forma un par de iones mediante la transferencia completa de ambos electrones del enlace a uno de los fragmentos. Las rupturas heterolíticas han sido ampliamente exploradas en reacciones fotoinducidas de sustitución nucleofílica aromática.⁵⁴

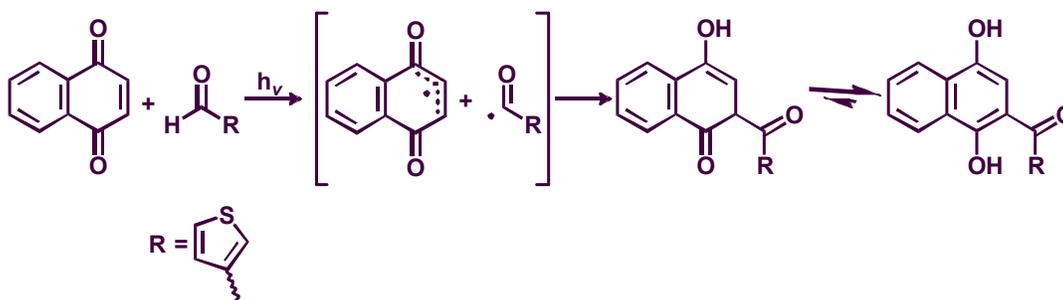
Esquema 1.18. Principales procesos de reacciones radicalarias fotoinducidas.



1.2.1.2 Rupturas Homolíticas

Dentro de este tipo de reacciones fotoinducidas se describen comúnmente dos grandes grupos. El primer grupo implica las reacciones en donde un compuesto que exhibe reactividad en el estado excitado, puede abstraer un átomo de hidrógeno de un enlace C-H cercano produciendo un radical alquílico tras ruptura homolítica.⁵⁵ Por ejemplo, la reacción de fotoacilación de Friedel-Crafts se basa en la abstracción de hidrógeno de aldehídos alifáticos y aromáticos mediante el estado excitado triplete 1,4-quinona para generar un par de radicales, que se combinan dando como fotoproducto, una hidroquinona acilada (Esquema 1.19).⁵⁶

Esquema 1.19. Fotoacilación de Friedel-Crafts de 1,4-naftoquinona



El segundo grupo, se conoce como reacciones de fotólisis y describe la generación de radicales libres por ruptura homolítica de un enlace químico tras absorción de radiación visible o ultravioleta. Se ha descrito la síntesis por fotólisis directa de diversos compuestos orgánicos policíclicos, en donde evitando el uso de metales, se forman especies radicalarias que posteriormente interaccionan con enlaces insaturados presentes en la misma molécula.⁵⁷

Debido a que en el capítulo III de esta tesis se realizó la fotólisis de halogenuros de arilo, a continuación se describen los estudios más relevantes que emplean la fotólisis de enlaces C-Halógeno en compuestos aromáticos.

Fotólisis y fotociclación de haloarenos

La división homolítica de los enlaces carbono-halógeno en compuestos aromáticos produce radicales arilo, que pueden participar en una sustitución aromática radicalaria o abstraer del medio un átomo de hidrógeno (deshalogenación reductiva). Un ejemplo de deshalogenación reductiva es el que presenta la fotólisis de 1,4-diclorobenceno en ausencia de oxígeno; que produce 4,4'-diclorobifenilo y 2,4',5-triclorobifenilo como productos de reacción.⁵⁸

En general la homólisis de los haluros de arilo requiere que la energía de la especie excitada reactiva (generalmente estado triplete T_1) sea mayor que la energía de disociación del enlace C-X. En los derivados simples del benceno, la energía de los estados excitados es similar a la de muchos enlaces halógeno-arilo. Sin embargo, el proceso es menos probable en compuestos aromáticos policíclicos debido a la menor energía de sus estados excitados.

Los haluros de arilo tienden a ser químicamente no reactivos y algunos son contaminantes ambientales persistentes como por ejemplo el dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), bifenilos policlorados (PCB), dibenzo-*p*-dioxinas (PCDD), dibenzofuranos policlorados (PCDF) y éteres de difenilo polibromados (PBDE). Muchos estudios de la fotoquímica de compuestos aromáticos halogenados han sido estimulados por preocupaciones ambientales.⁵⁹

La homólisis de ioduros y bromuros de arilo fotoexcitados se ha explorado como un medio para producir radicales arilo. En algunos casos, estas reacciones tienen potencial sintético para la formación de biarilos, incluido el uso de arilación intramolecular para construir sistemas policíclicos.⁶⁰ Especialmente, se han realizado estudios sobre procesos

de ciclación radicalaria por fotólisis en donde el material de partida son compuestos aromáticos iodados⁶¹ y algunos derivados α -funcionalizados como α -iodoenonas,⁶² α -iodoésteres⁶³ y α -iodoamidas.⁶⁴

1.2.1.3 Rupturas Mesolíticas

Para este tipo de reacciones la escisión mesolítica implica una fotoionización inicial que conduce a la formación de un ion radical, que se escinde adicionalmente para dar un radical y un fragmento iónico.⁶⁵ Las reacciones fotoinducidas de transferencia de electrones (TEF) son una ruta interesante en la fotoquímica orgánica sintética. Por ejemplo, los cromóforos de carbonilo (cetonas, aldehídos, quinonas, amidas, imidas) y compuestos aromáticos con grupos tomadores de electrones (nitrilos aromáticos, piridinio y sales de pirilio) son aceptores de electrones fuertes en sus estados excitados y pueden oxidar sustratos tales como alquenos, compuestos aromáticos, aminas, tioéteres y carboxilatos, entre otros. Adicionalmente, compuestos aromáticos con grupos donadores de electrones, pueden actuar como reductores y subsecuentemente generar intermediarios radicalarios.⁵³

La TEF seguida de la fragmentación del radical catión es una estrategia suave y selectiva para generar radicales a partir de sustratos neutros. Se ha demostrado que cuanto más difícil es oxidar un sustrato, más energía se acumula en el catión radical y, por lo tanto, el enlace se escinde más fácilmente.⁶⁶ En el caso de radicales aniones, su reactividad depende de la naturaleza del aceptor y existen informes interesantes sobre su potencial en la síntesis orgánica selectiva. Por ejemplo la generación de radicales en las reacciones de sustitución por TE ($S_{RN}1$).

1.3. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS - PARTE I

El objetivo general establecido para la PARTE I del presente trabajo de Tesis es aportar nuevos conocimientos en el campo de la síntesis de compuestos heterocíclicos por ciclación intramolecular empleando reacciones radicalarias fotoestimuladas.

A su vez, este objetivo general de la PARTE I se subdivide en dos partes a desarrollar:

1. La primera se centra en el estudio de una nueva metodología sintética que permita obtener dibenzofuranos sustituidos con diversos grupos sustituyentes empleando reacciones de TE. El estudio hace énfasis en la comparación entre la ciclación intramolecular fotoestimulada de biarilfenoles para obtener dibenzofuranos mediante el mecanismo de $S_{RN}1$ y la formación de dibenzofuranos a partir de una reacción bimolecular entre el fenol sustituido y un dihalobenceno, también mediante el mecanismo de $S_{RN}1$ (Capítulo II).
2. La segunda parte explora la síntesis de diazaheterociclos derivados de fenantridinas por reacción de fotólisis de aminas aromáticas halogenadas. El estudio se orienta en la fotociclación intramolecular de aminas aromáticas que poseen dos grupos salientes dentro de la misma molécula, a fin de lograr un doble cierre de anillo tras la ruptura homolítica de enlaces C-Iodo (Capítulo III).

1.4. BIBLIOGRAFÍA

1. Wade, L. G. Capítulo 17. Reacciones de los compuestos aromáticos. En *Química Orgánica* (Séptima Edición, Parte 2); López Ballesteros, G., Ed.; Pearson Educación: México DF, México, 2011; 751-806.
2. Zoltewicz, J. A. New directions in aromatic nucleophilic substitution. En *Topics in Current Chemistry*; Springer: Berlin Heidelberg, Alemania, 1975; Vol. 59, 33-64.
3. Paradisi, C. Capítulo 2.1. Arene Substitution via Nucleophilic Addition to Electron Deficient Arenes. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Elsevier: Amsterdam, Holanda, 1991; Vol. 4, 423-450.
4. **(a)** March, J.; Smith, M. B. Capítulo 13. Aromatic Substitution, Nucleophilic and Organometallic. En *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (Sexta Edición, Parte 2); John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, USA, 2007; 853-933. **(b)** Roberts, J. D.; Semenow, D. A.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 601-611.
5. **(a)** Ambroz, H. B.; Kemp, T. *J. Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 353-365. **(b)** Glaser, R.; Horan, C. J.; Lewis, M.; Zollinger, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 902-913. **(c)** Glaser, R.; Horan, C. J.; Nelson, E. D.; Hall, M. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 215-228.
6. **(a)** Sazonov, P. K.; Artamkina, G. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 317-335. **(b)** Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1-46.
7. Para una recopilación completa de diversas metodologías para la síntesis de biarilos ver: Capanec, I. *Synthesis of biaryls*; Elsevier: Amsterdam, Holanda, 2004.
8. Para una recopilación general de las reacciones de acoplamiento cruzado ver: *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Diederich, F., de Meijere, A., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004.
9. Hiyama, T.; Shirakawa, E. Organosilicon compounds. En *Topics in Current Chemistry*; Springer: Berlin, Heidelberg, 2002; Vol. 219, 61-85.
10. Tamao, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 23-26.
11. Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233-257.
12. Espinet, P.; Echavarren, A.M. *Angew Chem Int Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
13. Suzuki, A.; Yamamoto, Y. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 894-901.
14. **(a)** Molnár, Á. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251-2320. **(b)** Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133-173. **(c)** Stanforth, S. P. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 263-303 y referencias allí citadas.
15. Colacot, T., Ed. *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*; RSC Catalysis Series N° 21, The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2015.
16. **(a)** Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. **(b)** Miyaura, N. Capítulo 2. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004. **(c)** Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 3047-3101. **(d)** Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737. **(e)** Lennox, A.; Lloyd-Jones, G. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.
17. Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093.
18. **(a)** Carrow, B.; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119. **(b)** Schmidt, A.; Kurokhtina, A.; Larina, E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1573-1574.
19. Prim, D.; Campagne, J-M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 2041-2075.
20. **(a)** Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348-1350. **(b)** Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708-4709.
21. **(a)** Dyker, G., Ed. *Handbook of C-H Transformations: Applications in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2005. **(b)** Ackermann, L.; Vicente, R.;

- Kapdi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9827. **(c)** Beck, E.; Gaunt, M. *Top Curr. Chem.* **2010**, *292*, 85-121. **(d)** Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.
- 22. (a)** Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. Capítulo 24. *The Chemistry of Funtional Groups*; Patai S., Rappoport, Z. Eds.; Supl. D2; Wiley: Chichester, U.K.; 1995; 1395-1485. **(b)** Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Santiago, A. N. Aromatic Substitution by the S_{RN}1 Reaction. En *Organic Reactions*. Paquette, L. A., Bittman, R., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, USA, 1999; Vol. 54, 1-271. **(c)** Rossi, R. A.; Peñeñory, A. B.; Pierini, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71-167.
- 23. (a)** Chahma, M.; Combellas, C.; Thiébault, A. *Synth. Stuttgart* **1994**, 366-368. **(b)** Chahma, M.; Combellas, C.; Marzouk, H.; Thiébault, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6121-6124. **(c)** Chahma, M.; Combellas, C.; Thiébault, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8015-8022. **(d)** Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4653-4656.
- 24. (a)** Argüello, J.E.; Schmidt, L.C. y Peñeñory A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4133-4136. **(b)** Bouchet, L. M.; Peñeñory A. B.; Argüello, J.E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 969-972.
- 25. (a)** Amatore, C.; Combellas, C.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébault, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 7-8. **(b)** Alam, N.; Amatore, C.; Combellas, C.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébault, A.; Verpeaux, J. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1496-1504. **(c)** Petrillo, G.; Novi, M.; Dell'Erba, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6911-6912. **(d)** Petrillo, G.; Novi, M.; Dell'Erba, C.; Tavani, C.; Berta, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7977-7990.
- 26. (a)** Scamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, L. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4881-4883. **(b)** Scamehorn, R. G.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1449-1457.
- 27. (a)** Carver, D. R.; Komin, A. P.; Hubbard, J. S.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 294-299. **(b)** Carver, D. R.; Hubbard, J. S.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1036-1040.
- 28. (a)** Schmidt, L.C.; Argüello, J.E.; Peñeñory A. B. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2936-2944. **(b)** Savvina, V. S.; Ivanov, V. L. *High Energy Chem.* **1990**, *24*, 205-210.
- 29. (a)** Argüello, J.E.; Peñeñory A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2362-2368. **(b)** Tolbert, L. M.; Siddiqui, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1744-1751. **(c)** Tolbert, L. M.; Ashby, E. C.; Xiao-Jing, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2681-2685.
- 30.** Braslavsky, S. E. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 293-465.
- 31. (a)** Amatore, C.; Savéant, J.-M.; Combellas, C.; Robveille, S.; Thiébault, A. *J. Electroanal. Chem.* **1985**, *184*, 25-40. **(b)** Amatore, C.; Combellas, C.; Robveille, S.; Savéant, J.-M.; Thiébault, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4754-4760.
- 32. (a)** Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 683-684. **(b)** Rossi, R. A.; H. de Rossi, R.; Lopez, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1252-1256. **(c)** Austin, E.; Ferrayoli, C. G.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4495-4502. **(d)** Austin, E.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4486-4489.
- 33.** Galli, C.; Gentili, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1135-1140.
- 34.** Pierini, A. B.; Duca, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1821-1828.
- 35. (a)** Amatore, C.; Oturan, M. A.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébault, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3451-3459. **(b)** Amatore, C.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébault, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6930-6937. **(c)** Amatore, C.; Oturan, M. A.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébault, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6318-6321.
- 36.** Amatore, C.; Combellas, C.; Pinson, J.; Oturan, M. A.; Robveille, S.; Savéant, J.-M.; Thiébault, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4846-4853.
- 37.** Ettayeb, R.; Savéant, J. M.; Thiébault, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10990-10991.
- 38. (a)** Amatore, C.; Gareil, M.; Oturan, M. A.; Pinson, J.; Savéant, J. M.; Thiébault, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3757-3761. **(b)** Borosky, G. B.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 247-252. **(c)** Rossi, R. A.; H. De Rossi, R.; Pierini, A. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2662-2667. **(d)** Bunnett, J. F.; Gloor, B. F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4156-4163.

39. Bardagí, J. I.; Budén, M. E.; Rossi, R. A. Recent developments in the synthesis of aromatic heterocycles by $S_{RN}1$ and related mechanisms. En *Targets in Heterocyclic Systems*; Attanasi, O.A.; Merino, P.; Spinelli, D. Eds.; Società Chimica Italiana: Roma, Italia, 2016; Vol. 20, 247 – 282.
40. Rossi, R. A.; Baumgartner, M. T. Synthesis of Heterocycles by the $S_{RN}1$ Mechanism. En *Targets in Heterocyclic System: Chemistry and Properties*; Attanasi, O.A., Spinelli, D., Eds.; Soc. Chimica. Italiana: Roma, Italia, 1999; Vol. 3, 215-243.
41. (a) Beugelmans, R.; Roussi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 950-951. (b) Beugelmans, R.; Roussi, G. *Tetrahedron* **1981**, 37, 393-397.
42. (a) Barolo, S. M.; Lukach, A. E.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2807-2811. (b) Barolo, S. M.; Rosales, C.; Guio, J. E. A.; Rossi, R. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 695-99
43. (a) Beugelmans, R.; Ginsburg, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 508-509. (b) Beugelmans, R.; Bois-Choussy, M. *Heterocycles* **1987**, 26, 1863-1871.
44. (a) Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Roussi, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2313-2314. (b) Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Roussi, G. *Tetrahedron* **1984**, 40, 311-314.
45. Beugelmans, R.; Bois-Choussy, M. *Synthesis* **1981**, 729-731.
46. Guastavino, J. F.; Barolo, S. M.; Rossi, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 17, 3898-3902.
47. Chatgililoglu, C.; Studer, A. Eds.; *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, USA, 2012.
48. Vaillard, S. E.; Postigo, A.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8500-8506.
49. Bardagí, J. I.; Vaillard, S. E.; Rossi, R. A. *Arkivoc* **2007**, Part iv, 73-83.
50. Peisino, L. E.; Pierini, A. B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4719-4729.
51. (a) Giese, B.; Kopping, B.; Gobel, T.; Dickhaut, J.; Thoma, G.; Kuliche, K. J.; Trach, F. Capítulo 2. Radical cyclization reactions. En *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, USA, 1995; Vol. 48, 303-853.
52. (a) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions: Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications*; VCH: Weinheim, Alemania, 1996. (b) Renaud, P., Sibi, M. P., Eds. *Radicals in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2001. (c) Tumanskii, B.; Kalina, O. *Radical Reactions of Fullerenes and Their Derivatives*; Kluwer Academic: Dordrecht, Holanda, 2001. (d) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University: Oxford, U.K., 2003. (e) Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*; Elsevier: Oxford, U.K., 2004. (f) Perchyonok, V. T. *Radical Reactions in Aqueous Media*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2010.
53. Pérez-Prieto, J.; Miranda, M. A. Capítulo 12. Photo Induced Radical Reactions Basic Concepts and Methodologies. En *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*; Chatgililoglu, C.; Studer, A., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, USA, 2012; 275-300.
54. Peñéñory, A. B.; Argüello, J. E. Capítulo 10. Aromatic and Heteroaromatic Substitution by $S_{RN}1$ and S_N1 Reactions. En *Handbook of Synthetic Photochemistry*; Albin, A. Fagnoni, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2009; 319-352.
55. (a) Wessig, P. Capítulo 57. Regioselective photochemical synthesis of carbo- and heterocyclic compounds: The Norrish/Yang reaction. En *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*; Lenci, F., Horspool, W., Eds.; CRC Press: Berlin, Alemania, 2004; Vols. 1 y 2, 57 1- 57 20. (b) Turro, N. J.; Dalton, J. C.; Dawes, K.; Farrington, G.; Hautala, R.; Morton, D.; Niemczyk, M.; Schore, N. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, 5, 92-101.
56. Murphy, B.; Goodrich, P.; Hardacre, C.; Oelgemöller, M. *Green Chem.* **2009**, 11, 1867
57. (a) Alonso, R.; Campos, P. J.; García, B.; Rodríguez, M. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3521-3523. (b) Alonso, R.; Campos, P. J.; Rodríguez, M. A.; Sampedro, D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73,

- 2234-2239. **(c)** Alonso, R.; Caballero, A.; Campos, P. J.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8828-8831.
- 58. (a)** Meunier, L.; Pilichowski, J. F.; Boule, P. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1179-1186.
(b) Schutt, L.; Bunce, N. J. Capítulo 38. Photodehalogenation of aryl halides, En *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*; Lenci, F., Horspool, W., Eds.; CRC Press: Berlin, Alemania, 2004; Vols. 1 y 2, 38 1-38 12.
- 59. (a)** Dulin, D.; Drossman, H.; Mill, T. *Environ. Sci. Technol.* **1986**, *20*, 72-77. **(b)** Choudhry, G. G.; Webster, G. R. B.; Hutzinger, O.; *Toxicol. Environ. Chem.* **1986**, *13*, 27-83. **(c)** Pagni, R. M.; Sigman, M. E. Capítulo 6. The photochemistry of PAHs and PCBs in water and on solids. En *The Handbook of Environmental Chemistry, Environmental Photochemistry Part II*; Boule, P., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. 2, 139-180. **(d)** Bunce, N. J.; Landers, J. P.; Langshaw, J. A.; Nakai, J. S. *Environ. Sci. Technol.* **1989**, *23*, 213-218.
- 60.** Grimshaw, J.; de Silva, A. P. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 181-203.
- 61. (a)** Clyne, M. A.; Aldabbagh, F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 268-277. **(b)** Linsenmeier, A. M.; Williams, C. M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9127-9132.
- 62.** Sha, C. K.; Santhosh, K. C.; Tseng, C. T.; Lin, C. T. *Chem. Commun.* **1998**, *0*, 395-396.
- 63.** Curran, D. P.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140-3157.
- 64.** Curran, D. P.; Guthrie, D. B.; Geib, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8437-8445.
- 65.** Maslak, P.; Narvaez, J. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 283-285.
- 66.** Mella, M.; Freccero, M.; Fasani, E.; Albin, A. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 81-89.

CAPÍTULO

2



“Ser ignorante no da tanta pena como ser alguien que no está dispuesto a aprender”

Benjamin Franklin

CAPÍTULO 2:

SÍNTESIS DE DIBENZOFURANOS POR REACCIONES DE TE

TABLA DE CONTENIDOS

2.1. INTRODUCCIÓN

2.1.1. Estudios en la Síntesis de Dibenzofuranos

2.1.1.1. Síntesis de Dibenzofuranos Mediada por Metales de Transición

2.1.1.2. Síntesis de Dibenzofuranos por Mecanismos Clásicos

2.1.1.3. Formación del Núcleo Furano por Mecanismos Radicalarios

2.2. OBJETIVOS

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.3.1. Síntesis de Compuestos 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol Sustituídos

2.3.1.1 Bromación de Fenoles *p*-Sustituídos

2.3.1.2. Reacciones de Acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre *o*-bromofenoles Sustituídos y Ácido 2-cloro-fenil borónico

2.3.2. Síntesis de Dibenzofuranos por Ciclación Intramolecular de los Compuestos

2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol Sustituídos

2.3.3. Síntesis de Dibenzofuranos por Reacciones Bimoleculares entre Fenoles

***p*-Sustituídos y *o*-Dihalobencenos**

2.4. CONCLUSIONES

2.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

2.5.1. Instrumental de Análisis

2.5.2. Métodos de Cuantificación

2.5.3. Materiales Generales y Reactivos

2.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Bromación de Fenoles

2.5.5. Métodos Sintéticos Generales para Reacciones de Suzuki-Miyaura

2.5.6. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Compuestos Derivados de Dibenzofurano

2.5.7. Caracterización de Compuestos Sintetizados

2.6. BIBLIOGRAFÍA

2.1. INTRODUCCIÓN

El núcleo dibenzofurano proporciona características químicas excepcionales que le permiten posicionarse como una molécula versátil en diferentes campos de la investigación química. Dentro de sus aplicaciones, se conoce el estudio de sus propiedades como anticancerígeno,¹ antioxidante,² antibacterial³ e inhibidor enzimático.⁴ Por ejemplo la Vialinina C (**A** en Figura 2.1.), un compuesto que se aisló a partir del hongo *Thelephora vialis*, es considerado un nuevo inhibidor de la producción de la proteína TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral Alfa con $IC_{50} = 0,89 \mu M$).² También se conocen compuestos del tipo dibenzofurano polisustituido como los Boletopsin 7, 11 y 12 (**B** en Figura 2.1.), aislados en primera instancia del hongo medicinal *Papua New Guinean Boletopsis sp* y que posteriormente fueron sintetizados con el fin de realizar investigaciones acerca de su actividad biológica frente a patógenos bacterianos.³

Además, se ha reportado la síntesis del compuesto 8-(3-(9*H*-carbazol-9-il)fenil)dibenzo[*b,d*]furan-2-carbonitrilo (**C** en Figura 2.1.), un derivado de dibenzofurano que exhibe excelentes propiedades optoelectrónicas, incluso para aplicaciones en tecnología OLED.⁵ (Figura 2.1)

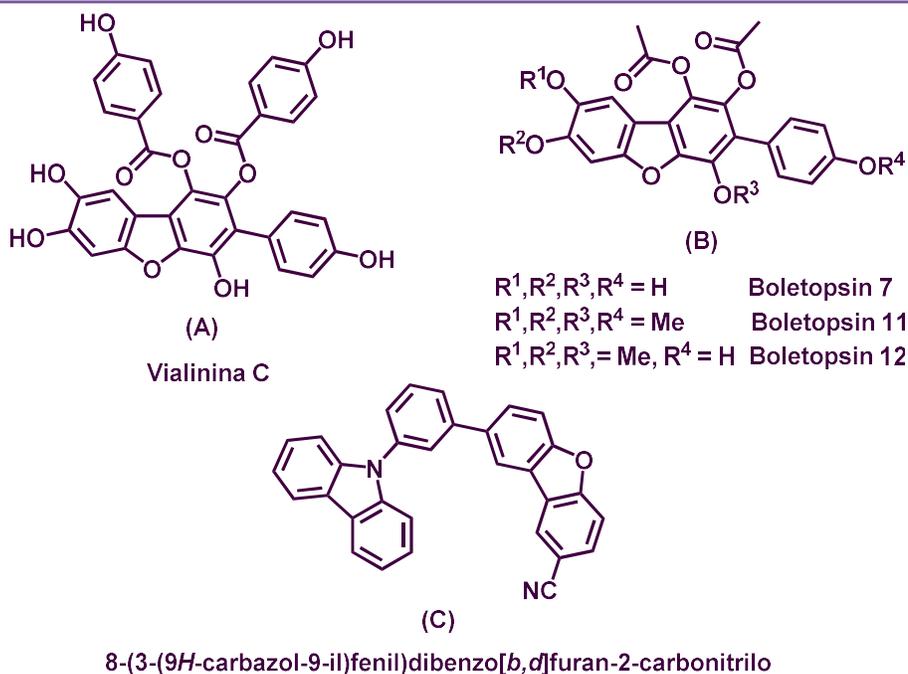


Figura 2.1. Compuestos de interés que presentan el núcleo dibenzofurano

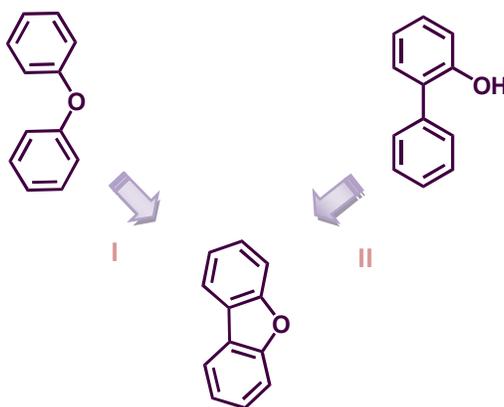
Debido a su prometedora actividad en el desarrollo de materiales optoelectrónicos y a sus propiedades biológicas, la comunidad sintética ha puesto su atención en optimizar metodologías que permitan el acceso al núcleo dibenzofurano sustituido de manera más selectiva y eficiente. En la actualidad las metodologías de síntesis de dibenzofurano pueden clasificarse en dos enfoques diferentes según la formación del núcleo furano: que provenga por mecanismos que implican la formación de complejos entre el sustrato y metales pesados usados en la reacción como catalizadores ó por mecanismos clásicos que no implican el uso de metales pesados.

2.1.1. Estudios en la Síntesis de Dibenzofuranos

2.1.1.1. Síntesis de Dibenzofuranos Mediada por Metales de Transición

La obtención de dibenzofuranos como producto de reacciones que emplean metales de transición se puede separar en dos grandes grupos (Esquema 2.1). Uno de ellos implica la construcción del dibenzofurano a partir de éteres diarílicos (ruta I) y el otro grupo se refiere a las metodologías que usan 2-biarilfenoles como sustratos (ruta II).

Esquema 2.1. Rutas sintéticas de dibenzofuranos mediada por metales de transición

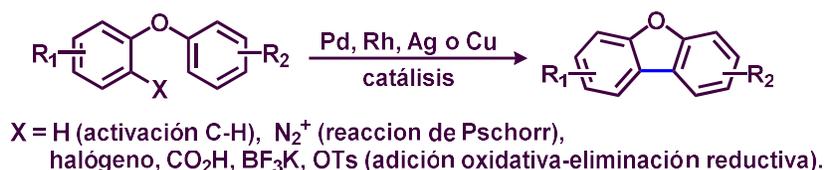


OBTENCIÓN DE DIBENZOFURANOS A PARTIR DE ÉTERES DIARÍLICOS (RUTA I)

De forma general, para estos casos se emplean diariléteres sin grupos salientes en la posición *orto*⁶ o éteres diarílicos sustituidos con un grupo saliente en la posición *orto* que puede ser un halógeno, CO₂H, BF₃K, OTs, entre otros (Esquema 2.2.). La formación de dibenzofurano mediante la constitución de un enlace C-C se realiza a través de la activación C-H intramolecular o por la adición oxidativa al enlace C-X y subsecuente

eliminación reductiva⁷ en presencia de un catalizador de Pd,⁸ Rh,⁹ o Ag.¹⁰ Otra forma clásica para la síntesis de dibenzofuranos es por medio de la reacción de Pschorr, en donde se usan como sustratos éteres diarílicos que poseen una sal de diazonio (N₂⁺) en posición *orto* con respecto al sustituyente ariloxi y Cu como catalizador. La interacción entre el catalizador de Cu y la sal de diazonio conduce a la formación del enlace C-C que da origen al núcleo dibenzofurano.¹¹

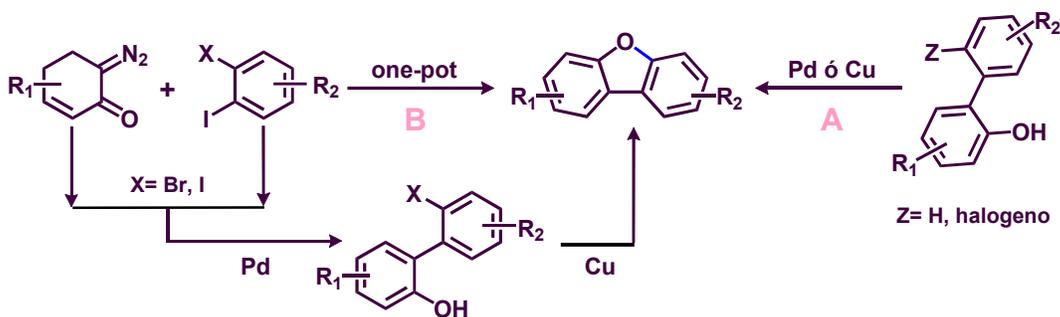
Esquema 2.2. Síntesis de dibenzofuranos a partir de éteres diarílicos



OBTENCIÓN DE DIBENZOFURANOS A PARTIR DE ARILFENOLES (RUTA II)

La otra categoría se refiere a *o*-arilación intramolecular de 2-arilfenoles (Esquema 2.3.). En general el método se basa en la activación de los enlaces C-H ó C-halógeno catalizada por Pd¹² o Cu¹³ con posterior eterificación intramolecular (vía A) o por la eterificación a partir de 2'-haloaril-fenoles en reacciones catalizadas por metales de transición.¹⁴ También se pueden obtener dibenzofuranos por procesos “one-pot” a partir de 6-diazo-2-ciclohexenona y *orto*-halo-iodobenceno (vía B), que involucran el acoplamiento cruzado y aromatización catalizada con Pd y el acoplamiento de Ullmann catalizado con Cu.¹⁵

Esquema 2.3. Síntesis de dibenzofuranos a partir de arilfenoles



2.1.1.2. Síntesis de Dibenzofuranos por Mecanismos Clásicos

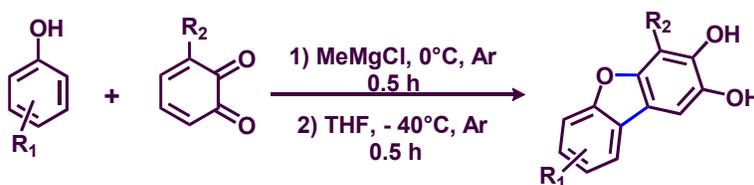
Recientemente, se reportó la construcción de dibenzofuranos a partir de sustratos más simples junto con metodologías sintéticas más eficientes que las descritas en los puntos anteriores. Por ejemplo, se describió la obtención de dibenzofuranos por reacciones de *o*-arilaciones intramoleculares a través de un mecanismo típico de S_NAr en presencia de *tert*-butóxido de potasio (Esquema 2.4.). Aunque esta metodología es libre de metales, posee numerosas desventajas como tiempos de reacción extensos y temperaturas superiores a los 130°C, siendo una metodología incompatible con una gran variedad de sustituyentes. Por lo expuesto anteriormente, solo se registra con este método la síntesis exitosa del dibenzofurano.¹⁶

Esquema 2.4. Síntesis de dibenzofurano por mecanismo S_NAr



También se realizó la obtención de numerosos compuestos dibenzo[*b,d*]furano polioxigenados a partir de la unión de fenoles sustituidos y *o*-benzoquinonas por reacciones en cascada de adición de Michael con posterior oxidación (Esquema 2.5.).¹⁷ Este método permitió la síntesis de un gran número de compuestos derivados de dibenzofuranos ricos en oxígeno; sin embargo el manejo de temperaturas inferiores a los -35°C y lo complejo de los métodos experimentales que requiere, hacen que se convierta en una estrategia de síntesis poco aplicable.

Esquema 2.5. Síntesis de dibenzofuranos por reacciones de Michael- [O] -oxa-Michael



2.1.1.3. Formación del Núcleo Furano por Mecanismos Radicalarios

Como se describió en el Capítulo I, la síntesis de heterociclos, puede ser llevada a cabo mediante reacciones de cierre de anillo por el mecanismo de $S_{RN}1$, ya sea a lo largo de los ciclos de propagación ó por una reacción polar una vez formado el producto de sustitución. Muchos heterociclos de gran interés fueron obtenidos de manera eficiente mediante esta metodología entre los que se pueden mencionar compuestos tales como pirido-[1,2-*a*]-benzimidazoles (D),¹⁸ 9*H*-carbazoles (E),¹⁹ y 2-indolil benzoxazoles (F).²⁰

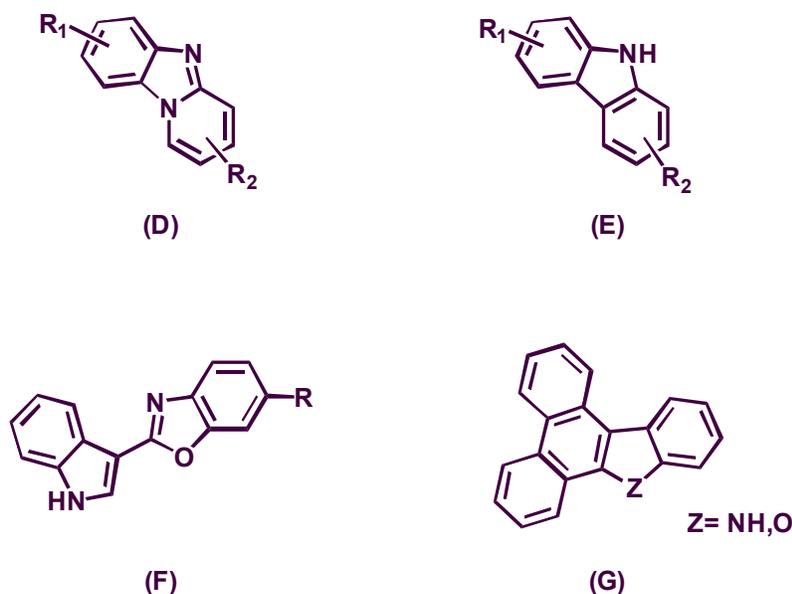
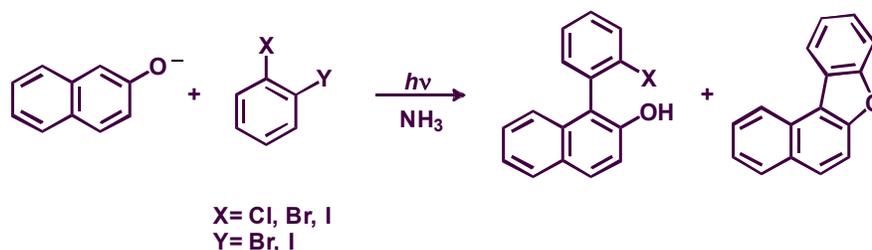


Figura 2.2. Heterociclos de interés sintetizados por mecanismos radicalarios

Aunque la reacción intramolecular $S_{RN}1$ ha demostrado ser una poderosa herramienta para la síntesis de heterociclos; específicamente se encontraron pocos antecedentes sobre ciclaciones intramoleculares, para formar el núcleo dibenzofurano tras generar un nuevo enlace C-O por vía radicalaria. Por ejemplo, el compuesto fenantril-[9,10-*b*]-benzofurano (G en Figura 2.2.) se obtuvo por reacción fotoestimulada entre *o*-dihalobencenos y el anión de fenantren-9-ol.²¹ Además, se informó que la reacción fotoestimulada del ión 2-naftóxido con *o*-bromiodobenceno (Esquema2.6), dió el producto de sustitución sobre el carbono 1 del resto naftilo con retención de halógeno (X=I, Br y Cl) y el producto de cierre de anillo

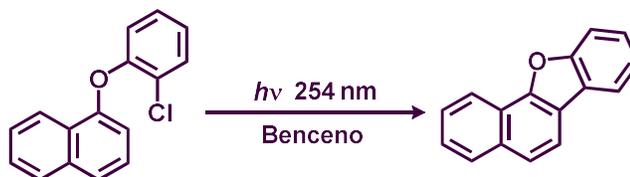
benzo-[b]-naftil [1,2-*d*]-furan; siendo el producto halogenado un intermediario para la formación del furano.²²

Esquema 2.6. Reacciones fotoestimuladas de *o*-dihalobencenos con 2-naftóxido



Bajo este mismo contexto de reacciones promovidas por la luz y libres de metales de transición; en el año 1969 se reportó la fotólisis directa del compuesto *o*-cloro-fenil-1-naftil éter y se obtuvo como resultado, el compuesto benzo-[b]-naftil-[2,1-*d*]-furan con rendimiento aislado del 45% (Esquema2.7).²³

Esquema 2.7. Fotólisis de *o*-cloro-fenil-1-naftil éter



En resumen, hasta el momento la gran mayoría de los métodos sintéticos usados presentan numerosos inconvenientes. En consecuencia, se consideró continuar con la exploración de otros métodos sintéticos que fuesen más prácticos, económicos y que permitieran ampliar el estudio de los dibenzofuranos. Se buscó un método libre de metales de transición, procedimientos simples, tiempos cortos de reacción y bajas temperaturas. Es por eso que nos interesó desarrollar un enfoque complementario que permitiera la síntesis de dibenzofuranos por reacciones de TE fotoestimulada, realizando una comparación entre dos tipos diferentes de materiales de partida. En una instancia, mediante una reacción intramolecular (unimolecular) de diarilfenoles sustituidos y análogamente, por reacción intermolecular (bimolecular) entre fenoles sustituidos y dihalobencenos, siendo esta una metodología del tipo “one-pot” para la síntesis de dibenzofuranos.

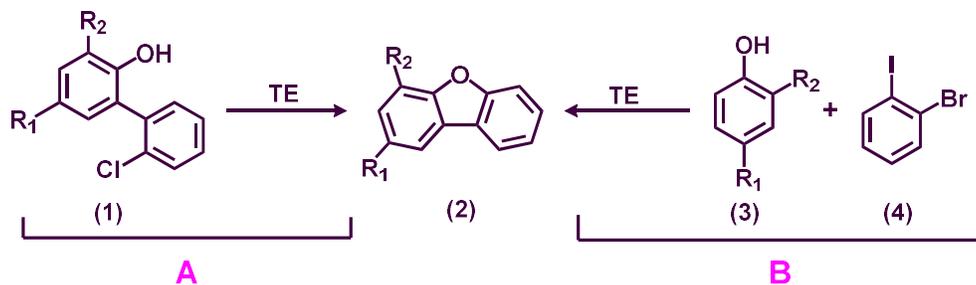
2.2. OBJETIVOS

El objetivo general de este capítulo es desarrollar nuevas metodologías sintéticas para obtener dibenzofuranos sustituidos con diversos grupos sustituyentes empleando reacciones de TE.

Por tanto, se proponen como objetivos específicos:

- I. Realizar la síntesis de halo-arilfenoles (**1**) sustituidos; los cuales serían precursores para una reacción de cierre de anillo intramolecular fotoinducida.
- II. Obtener el heterociclo dibenzofurano (**2**) sustituido por reacciones de TE intramolecular, a partir de los halo-arilfenoles sustituidos (**A** en Esquema 2.8).
- III. Sintetizar dibenzofuranos sustituidos por reacciones bimoleculares que involucren reacciones de TE, utilizando como sustratos fenoles *p*-sustituidos (**3**) y *o*-dihalobencenos (**4**) (**B** en Esquema 2.8).

Esquema 2.8. Propuesta general de síntesis de dibenzofuranos sustituidos por reacciones con TE

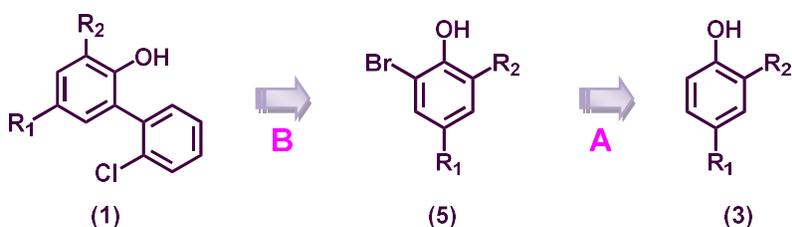


2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.3.1. Síntesis de Compuestos 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol Sustituídos

Para dar respuesta al primer objetivo específico planteado, se procedió a sintetizar los diarilfenoles del tipo 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol sustituidos. La metodología empleada fue: primero, bromación de fenoles *p*-sustituídos o 2,4-sustituídos (**A** en Esquema 2.9.) y segundo, desarrollo de reacciones tipo Suzuki-Miyaura catalizadas por Pd usando como sustratos a los fenoles bromados junto con el ácido 2-cloro-fenilborónico (**B** en Esquema 2.9.).

Esquema 2.9. Retrosíntesis de compuestos 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol sustituidos



2.3.1.1 Bromación de Fenoles *p*-Sustituídos

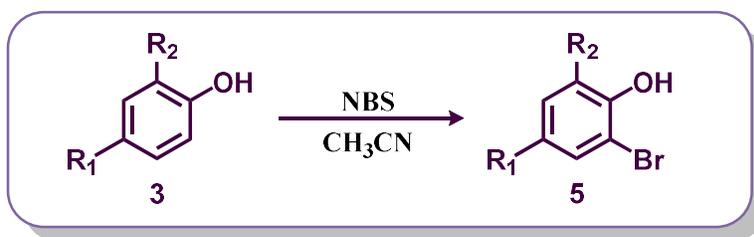
Se sintetizaron 2-bromo-fenoles sustituidos (**5** en Tabla 2.1.) por reacciones de bromación y a través de un mecanismo clásico como es la sustitución electrofílica aromática (SEAr). Se examinaron diferentes condiciones de reacción a fin de encontrar las condiciones óptimas para la bromación de cada fenol-*p*-sustituído (**3**). Los resultados más relevantes se muestran en la Tabla 2.1.

Todas las reacciones se realizaron empleando como solvente acetonitrilo (MeCN) y como agente bromante N-bromosuccinimida (NBS).²⁴ Para algunas reacciones se usó acetato de amonio^{24b} o ácido triflico (HOTf)^{24c} como catalizador. En todos los ensayos se utilizó una relación fenol: NBS de 1:1,05 a fin de evitar la disustitución, ya que el producto de la monosustitución puede reaccionar nuevamente con otra molécula de NBS para dar un fenol dibromado en las posiciones 2 y 6. El mismo efecto también se contrarrestó en algunos casos disminuyendo la temperatura.

En general, todas las condiciones probadas dieron rendimientos entre buenos y muy buenos. A excepción del 2-bromo-4-metoxifenol (entrada 2, Tabla 2.1.), que aunque se esperaba fuera uno de los productos bromados con mejores resultados, experimentalmente presentó el menor rendimiento. Los fenoles bromados **5c** y **5d** se generaron tras un tiempo largo de reacción (entradas 2 y 3, Tabla 2.1); en ambos casos no se utilizó catalizador y se descendió la temperatura a 0°C para disminuir la reactividad y aumentar la selectividad (prevalecer el producto monobromado frente al dibromado).^{24a}

Para los ensayos descritos en las entradas 4 y 7 de la Tabla 2.1., la sustitución se dió en forma lenta y se requirió el empleo de un ácido muy fuerte para dar inicio a la reacción. Lo anterior se atribuye a la presencia en el sustrato aromático de grupos fuertemente desactivantes para la SEAr.²⁵

Tabla 2.1. Reacciones de bromación de fenoles.^a



ENTRADA	SUSTRATO	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (h)	PRODUCTO
1	3b ^b (R ₁ = Me, R ₂ = H)	20	0,25	5b (55%)
2	3c ^c (R ₁ = OMe, R ₂ = H)	0	10	5c (25%)
3	3d ^c (R ₁ =F, R ₂ = H)	0	5	5d (70%)
4	3e ^{c,d} (R ₁ = NO ₂ , R ₂ = H)	-20	10	5e (76%)
5	3f ^b (R ₁ = <i>t</i> -bu, R ₂ = H)	20	3	5f (58%)
6	3g ^b (R ₁ y R ₂ = <i>t</i> -bu)	20	0,25	5g (60%)
7	3h ^{c,d} (R ₁ = CN, R ₂ = H)	-20	5	5h (57%)

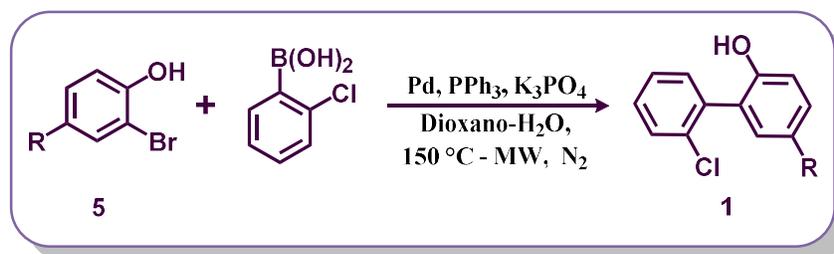
^a Para todos los ensayos se empleó 1 eq. del fenol correspondiente, 1.05 eq. de NBS y se reporta % de rendimiento aislado del producto. Los rendimientos se calcularon en base a los moles de sustrato inicial. ^b Se adicionó como catalizador 10% de CH₃COONH₄. ^c Atmósfera de N₂. ^d Se adicionó como catalizador 1 eq. de CF₃SO₃H.

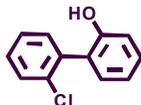
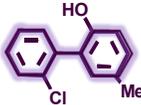
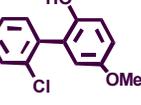
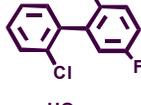
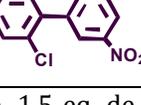
De esta forma se obtuvieron diferentes fenoles bromados *p*-sustituídos, aislados con alto grado de pureza. Los que fueron posteriormente empleados en la síntesis de cloro-biarilfenoles sustituidos.

2.3.1.2. Reacciones de Acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre *o*-bromofenoles Sustituidos y Ácido 2-cloro-fenilborónico

Se utilizó como metodología la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura (ver Capítulo I) para sintetizar 2-halo-biarilfenoles sustituidos. Inicialmente se intentó optimizar una única metodología de reacción que permitiera sintetizar de manera uniforme y con buenos rendimientos los halo-arilfenoles de interés. Desafortunadamente esto no fue posible, ya que experimentalmente se encontró que la variación del sustituyente en la posición *para* del fenol cambiaba la reactividad del sustrato, demandando consigo amplias modificaciones en el proceso metodológico (por ejemplo cambios en la fuente de Pd, en la temperatura de reacción, en las bases y solventes usados, entre otros). Al mismo tiempo, la síntesis de biarilos con ácidos borónicos *orto*-sustituidos constituye un desafío importante para la reacción de Suzuki-Miyaura, por lo que se han estudiado diferentes sistemas catalíticos para optimizar dichas transformaciones.²⁶ Por lo anterior, los resultados de las optimizaciones para las reacciones de síntesis de 2-halo-biarilfenoles son extensos y muy variados. En las tablas que se muestran a continuación se presentan los mejores resultados obtenidos para cada uno de los compuestos. Los datos se organizaron en dos grupos, tomando como criterio de clasificación la utilización de ligando (presencia o ausencia de ligando) y el tipo de calentamiento (convencional ó MW) implementados para la reacción de Suzuki-Miyaura.

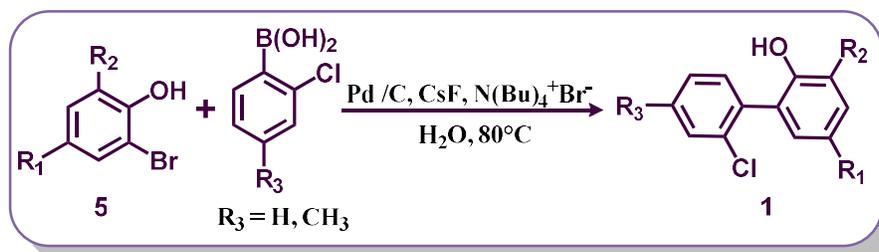
Teniendo en cuenta que ligandos fosfina estéricamente impedidos y ricos en electrones tienen una gran influencia en la reacción de Suzuki-Miyaura y que han sido empleados para la síntesis de biarilos con alto impedimento estérico,²⁷ se usó PPh₃ como ligando para la obtención de los compuestos tipo **1a-e**. En estos casos la construcción del esqueleto biarilo se llevó a cabo empleando la reacción de Suzuki-Miyaura asistida por microondas (MW).²⁸ Se usó un método de irradiación por MW dinámico a temperatura constante de 150°C mientras que la potencia de irradiación fue modificada, decreciendo durante el transcurso del tiempo. Además, se implementó un sistema cerrado a fin de lograr condiciones más reproducibles.²⁹ Los resultados más relevantes para estas reacciones se muestran en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2. Reacciones de Suzuki-Miyaura para la obtención de halobiarilfenoles con uso de ligando PPh₃ y asistidas por MW.^a


SUSTRATO	Pd (%)	PPh ₃ (%)	TIEMPO (h)	PRODUCTO
5a ^b (R=H)	Pd(OAc) ₂ 2	4	0,25	 1a (58%)
5b (R=Me)	Pd(OAc) ₂ 15	30	0,5	 1b (67%)
5c (R=OMe)	Pd(DBA) ₂ 5	10	0,5	 1c (15%)
5d (R=F)	Pd(DBA) ₂ 5	10	0,5	 1d (10%)
5e (R=NO ₂)	Pd(DBA) ₂ 5	10	0,5	 1e (<5%)

^a En todos los ensayos se usó 1 eq. de sustrato, 1,5 eq. de ácido 2-clorofenilborónico y 3 eq. de K₃PO₄. Se usó como solvente la mezcla dioxano: H₂O en proporciones 4:1. Se reporta porcentaje de rendimiento aislado del producto entre paréntesis (%). ^b El sustrato usado fue el *o*-iodofenol.

En los casos en los cuales no se empleó ningún tipo de ligando, la metodología consistió en el uso de una fuente de Pd soportada sobre carbono,²⁸ utilizando fluoruro de cesio (CsF) como base de Lewis y bromuro de tetra-butilamonio (N(Bu)₄⁺Br⁻) como catalizador de transferencia de fase, ya que en las reacciones se empleó agua como solvente. El calentamiento se realizó de forma convencional y los resultados con mejores rendimientos se muestran en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3. Reacciones de Suzuki-Miyaura para la obtención de halo-biarilfenoles en ausencia de ligando y por calentamiento convencional.^a


SUSTRATO	Pd/C (%)	CsF (eq.)	TIEMPO (hs)	PRODUCTO
5f ($R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$)	2	4	2,5	1f (40%)
5g (R_1 y $R_2 = t\text{-Bu}$)	6	12	120	1g (20%)
5h ($R_1 = \text{CN}$, $R_2 = \text{H}$)	10	4	3	1h (<10%)
5b^b ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$)	10	4	3	1i (25%)

^a En todos los ensayos se usó 1 eq. de fenol bromado, 1,1 eq. de ácido 2-clorofenilborónico ($R_3 = \text{H}$) y 6% de $\text{N(Bu)}_4^+\text{Br}^-$. Se usó como solvente 5 mL de H_2O . Se reporta porcentaje de rendimiento aislado del producto entre paréntesis (%). ^b Se usó como agente borónico al ácido 2-cloro-4-metilfenilborónico ($R_3 = \text{Me}$).

En todos los casos, independientemente de las condiciones de reacción, se observó como subproducto y en gran proporción, el resultado del homoacoplamiento del ácido borónico (2,2'-dicloro-1,1'-bifenil).^{26a,30} En forma general los sustratos con grupos tomadores de electrones (GTE) como sustituyentes, por ejemplo **5d**, **5e** (Tabla 2.2) y **5h** (Tabla 2.3), dieron los rendimientos más bajos para los compuestos 2-halo-arilfenoles de interés (productos **1d**, **1e** y **1h**).

Por su parte, los compuestos que no tenían grupos tomadores de electrones (GTE) dentro de su estructura dieron mejores rendimientos, como por ejemplo los productos **1a**, **1b** (Tabla 2.2) y **1f** (Tabla 2.3). Las excepciones a la tendencia general fueron dadas por los productos **1c** y **1g**, que pese a no tener grupos tomadores de electrones como sustituyentes, mostraron porcentajes bajos en los rendimientos de reacción.

Con frecuencia, los efectos electrónicos se han utilizado para racionalizar diferentes reactividades de haloarenos en las reacciones de acoplamiento cruzado, tales como las de Suzuki-Miyaura, lo cual es particularmente importante para las transformaciones regioselectivas de compuestos aromáticos polihalogenados.³¹ Por su parte, Fauvarque y colaboradores,³² realizaron una analogía entre la sustitución nucleofílica aromática (SNAr) y la adición oxidativa de metales de transición al enlace C-halógeno de haloarenos. Se postula, que los fenoles bromados se comportarían como nucleófilos, y que el desempeño de éstos estaría determinado por el efecto inductivo, el efecto mesomérico o el impedimento estérico que cada sustituyente ejerza sobre la molécula.

Para el caso del sustrato **5c** se puede atribuir que la presencia del grupo -OMe ejerce un efecto inductivo en la molécula, convirtiéndola en un sustrato deficiente (analogía con un nucleófilo débil) para generar la adición oxidativa con el paladio. A su vez, la presencia de los dos grupos *t*-Butilo en el sustrato **5g** generaría una dificultad por impedimento estérico que disminuye la adición oxidativa del sustrato al complejo paladio-ligando y consecuentemente, la disminución en el porcentaje de formación del producto **1g**.

Puntualmente para los casos de los productos **1e** y **1h** los rendimientos fueron tan bajos que aunque se evidenció por CG-MS la presencia de los compuestos en los crudos de reacción; procedimentalmente no conviene sintetizarlos y aislarlos, para usarlos posteriormente como sustratos en reacciones de ciclación intramolecular en la obtención de dibenzofuranos.

Se debe resaltar que los compuestos **1b**, **1f**, **1g** y **1i** no se encuentran aún reportados en bibliografía, por lo que en este trabajo se aporta un método sintético para la obtención de estos compuestos y la caracterización completa de los mismos (Ver anexo A).

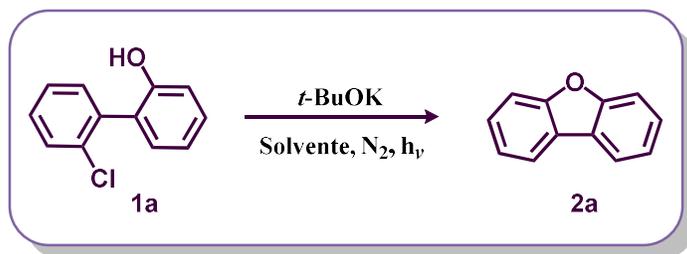
2.3.2. Síntesis de Dibenzofuranos por Ciclación Intramolecular de los Compuestos 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol Sustituídos

Para abordar el segundo objetivo específico planteado para este trabajo, se consideraron como referencia los reportes bibliográficos de las condiciones óptimas para la formación de carbazoles¹⁹ mediante ciclación intramolecular mediada por reacciones de TE; y se realizó la síntesis de dibenzofurano empleando como sustrato modelo al 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol.

En la reacción de 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol en presencia de un exceso de *t*-BuOK, usando como solvente $\text{NH}_3(l)$ y bajo fotoestimulación, se obtuvo dibenzofurano como único producto en un 89% de rendimiento. Bajo estas mismas condiciones pero cambiando el solvente a DMSO se obtuvo el mismo producto con un rendimiento del 84%. Debido a que la variación en los rendimientos del producto no fue significativa bajo las dos condiciones experimentadas y a que la metodología es mucho más sencilla cuando se usa DMSO como solvente en lugar de $\text{NH}_3(l)$ (ver numeral 2.5.6. en sección experimental), se decidió emplear DMSO en los ensayos posteriores (entradas 1 y 2, Tabla 2.4).

Se realizaron ensayos disminuyendo el tiempo de irradiación. Con 1 hora de irradiación (entrada 3, Tabla 2.4) no se detectó la presencia del producto y se encuentra mayoritariamente sustrato sin reaccionar. Al aumentar el tiempo de irradiación a 2 horas, se encontró en el crudo de reacción la presencia de sustrato en mayor proporción que el dibenzofurano formado (entrada 4, Tabla 2.4). Por tanto, se establece 3 horas de irradiación como el tiempo estándar para realizar las reacciones. La reacción no ocurrió en ausencia de irradiación o de *t*-BuOK (entradas 5 y 6, Tabla 2.4), lo cual descartó cualquier tipo de sustitución nucleofílica clásica como posible mecanismo de reacción. Además, la reacción fotoestimulada de **1a** se inhibió en presencia del atrapador de radicales *m*-DNB (entrada 7, Tabla 2.4); lo cual indicaría que hay radicales aniones presentes en el mecanismo de reacción. Se observó que al adicionar 30% de moles de *m*-DNB a la reacción de **1a**, la inhibición en la formación del producto **2a** fue aproximadamente de un 30% (comparar entradas 2 y 7, Tabla 2.4).

En consecuencia, los resultados demostraron que la formación del nuevo enlace C-O ocurre por reacciones de TE con radicales y radicales aniones como intermediarios y por tanto, se postuló la formación del dibenzofurano por la vía del mecanismo de sustitución radicalaria nucleofílica $S_{RN}1$.

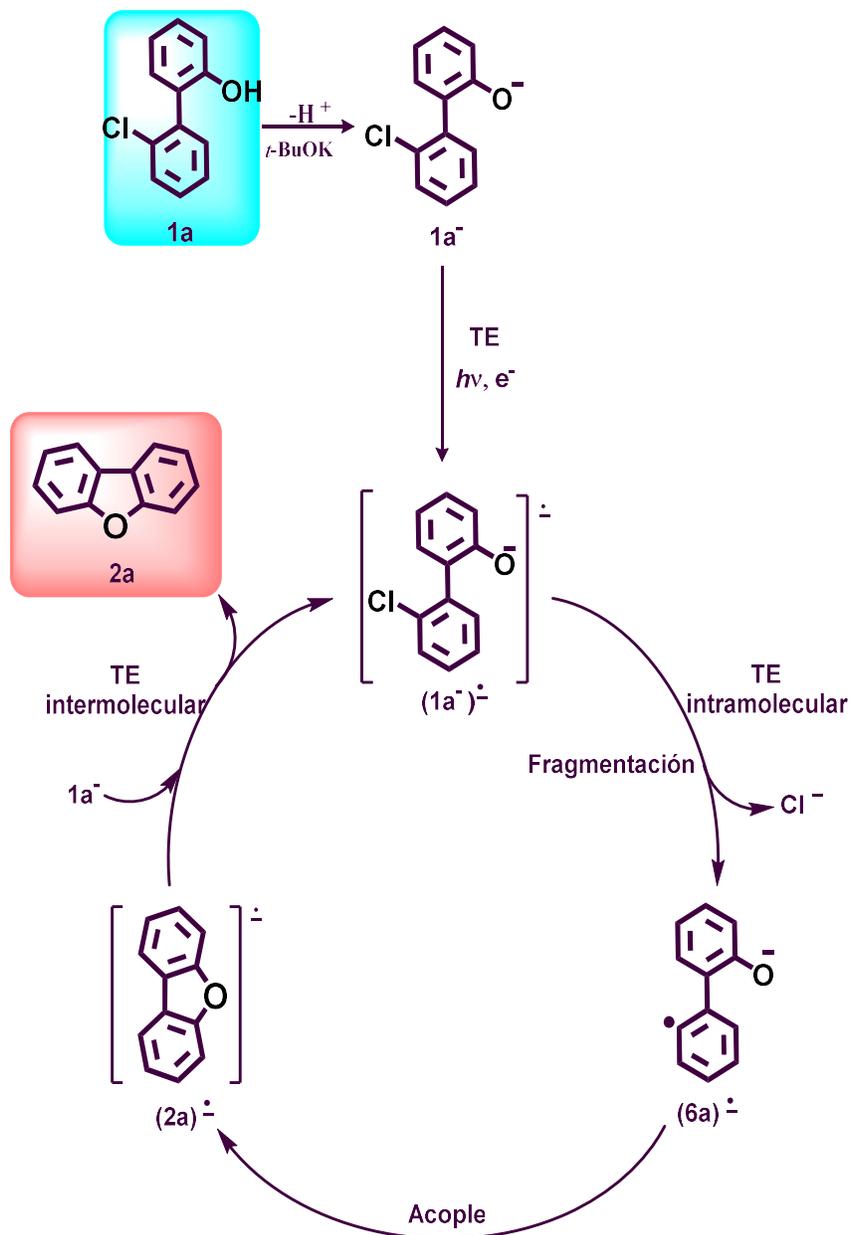
Tabla 2.4. Síntesis de dibenzofurano fotoestimulada.^a


ENTRADA	SOLVENTE	<i>t</i> -BuOK (eq.)	TIEMPO (h)	PRODUCTO	<i>Cl</i>
1	NH ₃	2	3	89%	93%
2	DMSO	2	3	84%	88%
3	DMSO	2	1	--	--
4	DMSO	2	2	38%	55%
5	DMSO	2	oscura	--	--
6	DMSO	--	3	--	--
7 ^b	DMSO	2	3	53%	60%

^a Concentración de sustrato en NH₃= 4 mM, concentración de sustrato en DMSO= 49 mM. En todos los casos se utilizó 1 eq. (50mg) de sustrato y para los ensayos con DMSO se usó 5 mL del solvente. Cloruros cuantificados potenciométricamente y referidos a moles de sustrato empleado ^b Se adicionó 30% (0,3 eq.) de *m*-DNB. Se observa sustrato remanente.

El mecanismo de reacción planteado se representa en el Esquema 2.10. Después de generado el anión **1a**⁻ con *t*-BuOK; la primera etapa del mecanismo es el paso de **iniciación**, que consiste en una TE a **1a**⁻ para dar el radical dianión (**1a**⁻)[•]. La **fragmentación** del enlace C-Cl en (**1a**⁻)[•] genera el radical anión distónico (**6a**)[•]. El radical anión (**6a**)[•] se **acopla** para formar el radical anión conjugado (**2a**)[•]. Una transferencia de electrón intermolecular desde (**2a**)[•] hacia **1a**⁻ generaría el producto **2a** y el radical dianión (**1a**⁻)[•], el cuál es el encargado de propagar la reacción. La detención de la propagación de la reacción se lleva a cabo tras la acidificación del medio con NH₄NO₃.

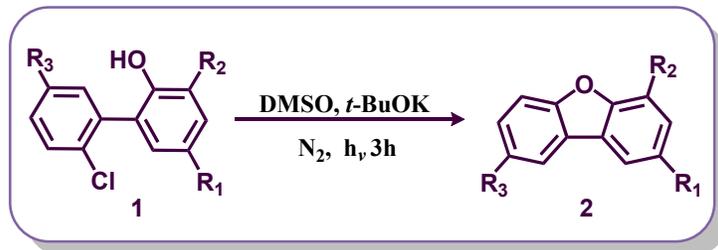
Esquema 2.10. Mecanismo propuesto para la obtención de dibenzofurano por reacción de $S_{RN}1$ intramolecular



Posteriormente se procedió a sintetizar los dibenzofuranos sustituidos por reacciones de TE fotoestimuladas, usando los arilfenoles tipo **1** como sustratos. En todos los casos se

irradió 3 horas, se utilizó 1 eq. de sustrato y 2 eq. de *t*-BuOK, bajo atmósfera de N₂. Los rendimientos aislados referidos a moles de sustrato utilizado se muestran en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5. Obtención de dibenzofuranos por ciclación intramolecular de 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-fenoles.^a



ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	Cl ^b
1	1a (R ₁ , R ₂ , R ₃ = H)		2a (84%) 88%
2	1b (R ₁ =Me, R ₂ y R ₃ = H)		2b (51%) 90%
3	1c (R ₁ =OMe, R ₂ y R ₃ = H)		2c (49%) 73%
4	1d (R ₁ =F, R ₂ y R ₃ = H)		2d (60%) 92%
5	1f (R ₁ = <i>t</i> -Bu, R ₂ y R ₃ = H)		2f (67%) 84%
6	1g (R ₁ y R ₂ = <i>t</i> -Bu, R ₃ = H)		2g (50%) 84%
7	1i (R ₁ y R ₃ = Me, R ₂ =H)		2i (78%) 79%

^a Para todas las reacciones concentración de sustrato en DMSO= 50 mM. Se utilizó 1 eq. de sustrato y 2 eq. de *t*-BuOK, bajo atmósfera de N₂. Se reporta porcentaje de rendimiento aislado del producto entre paréntesis (%) referido a moles de sustrato utilizado. ^b Cloruros cuantificados potenciométricamente y referidos a moles de sustrato empleado.

Siguiendo el procedimiento descrito se obtuvieron dibenzofuranos monosustituídos con rendimientos de buenos a muy buenos por reacción de los compuestos **1a -1i** (con excepción de **1e** y **1h**). El mejor rendimiento lo presentó el producto **2a** con un 84% de producto aislado. En ninguno de los casos se evidenció el producto proveniente de la pérdida de halógeno y consecuente abstracción del átomo de hidrógeno. Adicionalmente, como en ninguno de los casos se encontró al compuesto biaril-fenol sin halógeno como subproducto de reacción, se sugiere que una vez formado el intermediario radical anión distónico (**6a**)^{-•} (Esquema 2.9), la etapa de acople intramolecular es más rápida (como es esperado) que la reacción intermolecular en la que se puede abstraer un átomo de hidrógeno del medio para dar la reducción de sustrato.

En general, las reacciones tienen procesos de purificación rápidos y sencillos debido a que la formación de subproductos es escasa. Los únicos subproductos observados fueron el resultado de la descomposición del sustrato en clorobenceno y el fenol correspondiente. La determinación potenciométrica de iones cloruros indicó para todos los casos buenos porcentajes de conversión del sustrato, pero porcentajes más bajos para la formación de producto ciclado.

2.3.3. Síntesis de Dibenzofuranos por Reacciones Bimoleculares entre Fenoles *p*-Sustituídos y *o*-Dihalobencenos

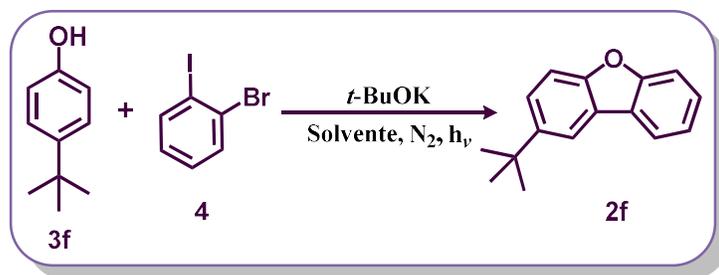
Para cumplir con el tercer objetivo específico propuesto en este capítulo, se buscó ampliar las condiciones de la síntesis de dibenzofuranos por reacciones que sean libres de metales y con metodologías más sencillas. Se propuso una metodología “*one-pot*” para la obtención de dibenzofuranos sustituidos por reacciones de S_{RN}1 utilizando como sustratos fenoles *p*-sustituídos y 2-bromoiodobenceno.

Considerando las condiciones óptimas establecidas previamente para la síntesis del producto nafto[2,1-*b*]benzofurano por reacción entre el ión 2-naftóxido con *o*-dihalobencenos;²² se examinó la reactividad de 4-(*t*-butil)fenol (**3f**) bajo condiciones de reacciones fotoestimuladas. Cuando se llevó a cabo la irradiación por 3 horas de un exceso de **3f** con 2-bromoiodobenceno en presencia de *t*-BuOK en amoníaco líquido como solvente; se obtuvo el correspondiente dibenzofurano **2f** con un rendimiento del 15% y adicionalmente se observó la presencia de sustrato remanente. Por tanto, se llevó a cabo el mismo procedimiento, pero irradiando durante 6 horas; en este último caso el producto **2f** se formó en un 55% (entradas 1 y 2, Tabla 2.6). Además del amoníaco líquido, uno de los

solventes más utilizados para este tipo de reacciones es el DMSO. Al realizar las reacciones en DMSO se encontró como producto el dibenzofurano **2f** (52%). Teniendo en cuenta que el uso de DMSO, no modificó el rendimiento del producto deseado drásticamente (<5%) con respecto a la reacción realizada en amoníaco líquido; y debido a que el objetivo es el desarrollo de una metodología sencilla; se decidió continuar con el empleo de DMSO como solvente. (entrada 3, Tabla 2.6).

En la oscuridad ó en ausencia de *t*-BuOK no se evidenció reacción, lo cual descartó cualquier mecanismo de sustitución clásica polar para la formación de los productos; y la formación de **2f** fue inhibida con la adición de *m*-DNB, lo que confirmó la participación de radicales aniones como intermediarios en el mecanismo de esta reacción (entradas 4, 5 y 6, Tabla 2.6).

Tabla 2.6. Síntesis de 2-(*t*-butil)dibenzo[*b,d*]furano fotoestimulada.^a



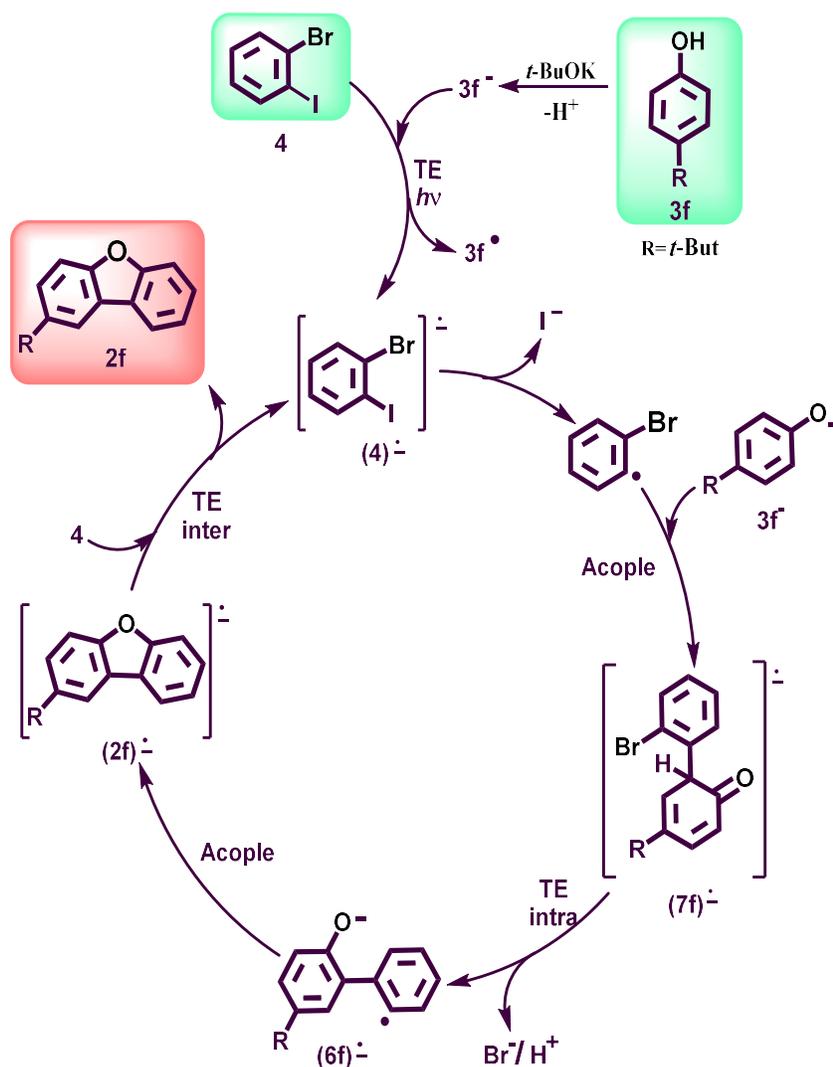
ENTRADA	SOLVENTE	<i>t</i> -BuOK (eq.)	TIEMPO (h)	PRODUCTO	I ⁻	Br ⁻
1	NH ₃	3,3	3	15%	<5 %	<5 %
2	NH ₃	3,3	6	55%	79%	76%
3	DMSO	3,3	6	52%	75%	69%
4	DMSO	3,3	oscura	--	-- %	-- %
5	DMSO	--	6	--	-- %	-- %
6 ^b	DMSO	3,3	6	18%	77%	20%

^a En todos los casos se utilizó 3 eq. de 4-(*t*-butil)fenol, 1 eq. de 2-bromiodobenceno como sustrato con una concentración de sustrato en NH₃= 5,8 mM y en DMSO= 50 mM. Los halogenuros fueron cuantificados potenciométricamente. ^b Se adicionó 30% (0,3 eq.) de *m*-DNB.

En este caso, el mecanismo que se plantea (Esquema 2.11.) es una TE intermolecular inicial que genera el radical anión del sustrato (**4**)^{-•}, el cual fragmenta produciendo la

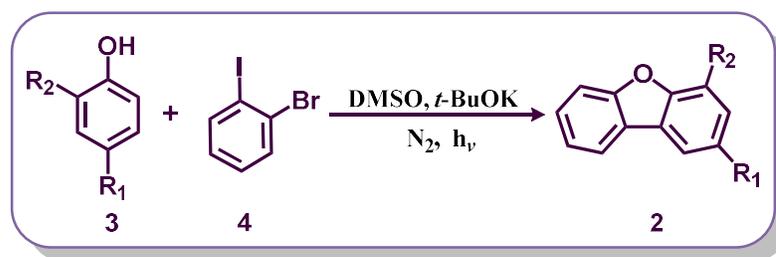
eliminación de yoduro y el radical correspondiente. El radical formado se acopla con el nucleófilo **3f**⁻ proveniente del fenol para dar el radical anión del compuesto monosustituido (**7f**)⁻. A continuación, la pérdida de un protón favorecida por el medio básico y una transferencia de electrón intramolecular (TE_{intra}) con posterior eliminación de Br⁻, forma el radical anión distónico (**6f**)⁻, el cual se acopla para generar el radical anión conjugado (**2f**)⁻. Finalmente una transferencia de electrón intermolecular (TE_{inter}) desde (**2f**)⁻ hacia el sustrato dihalogenado **4** puede formar el producto dibenzofurano **2f** y el radical anión (**4**)⁻, el que es el responsable de continuar la etapa de propagación del mecanismo planteado. La acidificación del medio empleando NH₄NO₃ detiene la cadena de propagación, con lo que se finaliza la reacción.

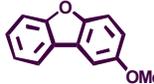
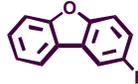
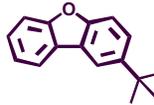
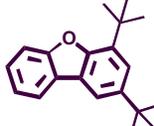
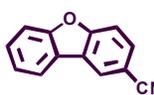
Esquema 2.11. Mecanismo propuesto para la obtención de dibenzofurano por reacción de S_{RN}1 bimolecular



Se evaluó la capacidad de ampliar esta metodología del tipo “one-pot” para la síntesis de dibenzofuranos monosustituídos; usando como sustrato 2-bromiodobenceno (**4**) y diferentes fenoles *p*-sustituídos (**3**). Los rendimientos de estas reacciones van desde bajos a buenos y se presentan en la Tabla 2.7.

Tabla 2.7. Obtención de dibenzofuranos por reacción tipo “one-pot” de S_{RN}1.^a



Ent.	FENOL	TIEMPO (h)	PRODUCTO	I ⁻	Br ⁻
1	3a	6	 2a (20%)	93%	74%
2	3b (R ₁ = Me, R ₂ = H)	6	 2b (57%)	88%	69%
3	3c (R ₁ = OMe, R ₂ = H)	4	 2c (40%)	99%	96%
4	3d (R ₁ =F, R ₂ = H)	7	 2d (15%)	20%	15%
5	3f (R ₁ = <i>t</i> -Bu, R ₂ = H)	6	 2f (52%)	75%	69%
6	3g (R ₁ y R ₂ = <i>t</i> -Bu)	4	 2g (40%)	98%	70%
7	3h (R ₁ = CN, R ₂ = H)	8	 2h (31%)	65%	32%

^a En todas las reacciones se utilizó 1 eq. de 2-bromiodobenceno, 3 eq. de fenol (**3 a-h**) y 3,3 eq. de *t*-BuOK en 7 mL de DMSO, bajo atmósfera de N₂. Se reporta porcentaje de rendimiento aislado del producto entre paréntesis (%). Ioduros y bromuros cuantificados potenciométricamente. Los porcentajes de rendimientos de producto y halogenuros reportados están referidos a moles de sustrato utilizado.

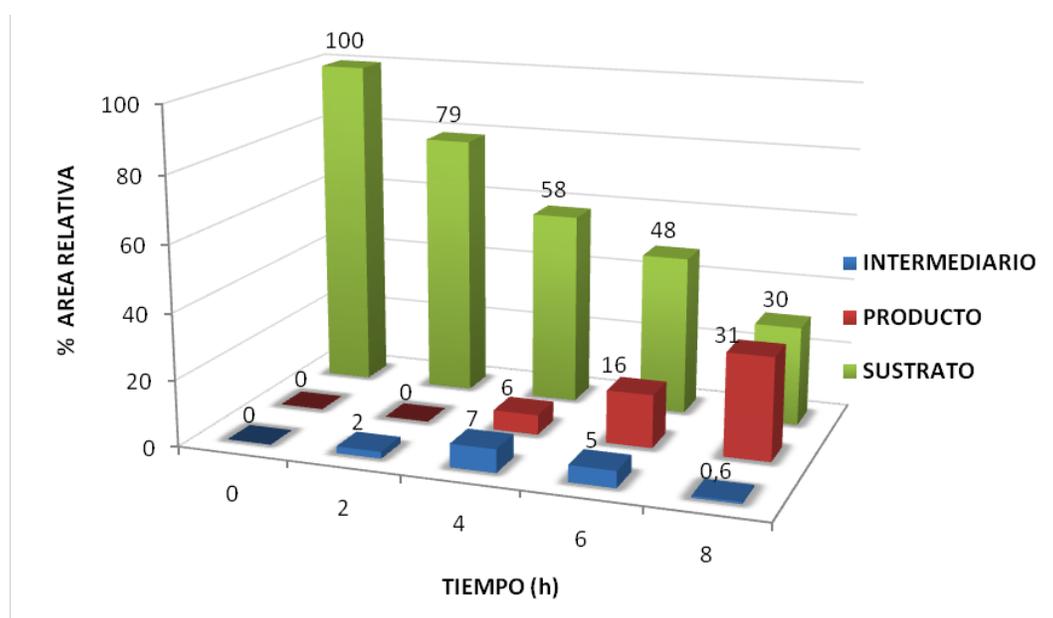
En primera instancia, al examinar los porcentajes de I^- y Br^- se puede apreciar que la generación del radical del sustrato **4** y su posterior fragmentación es eficiente bajo esta metodología. Este hecho es acorde con los principales subproductos encontrados para todas las reacciones, los cuales consisten en los compuestos resultantes de las reducciones del sustrato: benceno y bromobenceno.

Al observar los resultados presentados en la Tabla 2.7, se puede notar que el producto **2b** (entrada 2, Tabla 2.7.) presentó el mejor rendimiento de los dibenzofuranos sintetizados por la metodología “one pot”. En general, los fenoles sustituidos con grupos que no son tomadores de electrones presentaron mejores rendimientos que los fenoles que tienen GTE como sustituyentes, como por ejemplo los compuestos **2d** y **2h** (entradas 4 y 7, Tabla 2.7.) aislados con rendimientos aceptables. Por otra parte, se observó que el producto **2a** (compuesto que no posee sustituyente) presentó un rendimiento del 20% (entrada 1, Tabla 2.7.). Este resultado concuerda con estudios previos donde se mostró que bajo iniciación electroquímica o fotoestimulada, los rendimientos de sustitución sobre sustratos arilados aumentan cuando el ion fenóxido (PhO^-) tiene grupos donadores de electrones (por ejemplo: *p*-MeO y 2,4-di-*t*-Butilos) como sustituyentes (debido a su capacidad para iniciar la reacción mediante fotoestimulación).³³ De la misma manera, se puede suponer que un grupo tomador de electrones en la posición *para* del fenol, genera una menor reactividad hacia el acople del anión fenóxido convirtiéndolo en un nucleófilo (Nu^-) deficiente. Siempre que el radical anión del sustrato tenga una velocidad de fragmentación eficaz, las etapas cruciales pueden ser: la reacción de acoplamiento entre el Nu^- y el radical del sustrato y la TE desde el radical anión del producto de sustitución hacia el sustrato. Si estas etapas no son eficientes por factores como nucleófilos deficientes, la cadena será corta o incluso inexistente y el alcance de la sustitución fracasará.³⁴ Por lo tanto, para estos casos es necesario que la cadena sea constantemente reiniciada bajo el estímulo de luz; lo que conlleva a mayores tiempos de irradiación. Este hecho también se observó experimentalmente ya que las formaciones de los productos **2d** y **2h** necesitaron mayores tiempos de fotoestimulación.

En las reacciones “one-pot” de los fenoles tipo **3** con el sustrato **4** no se observó como subproducto el compuesto resultante de monosustitución con retención de halógeno, excepto en las reacciones de los fenoles **3d** y **3h**. Para estos dos casos particulares, además de la formación de los productos tipo **2** (**2d** y **2h**) se encontraron los correspondientes productos de monosustitución con retención de bromo (Esquema 2.12.).

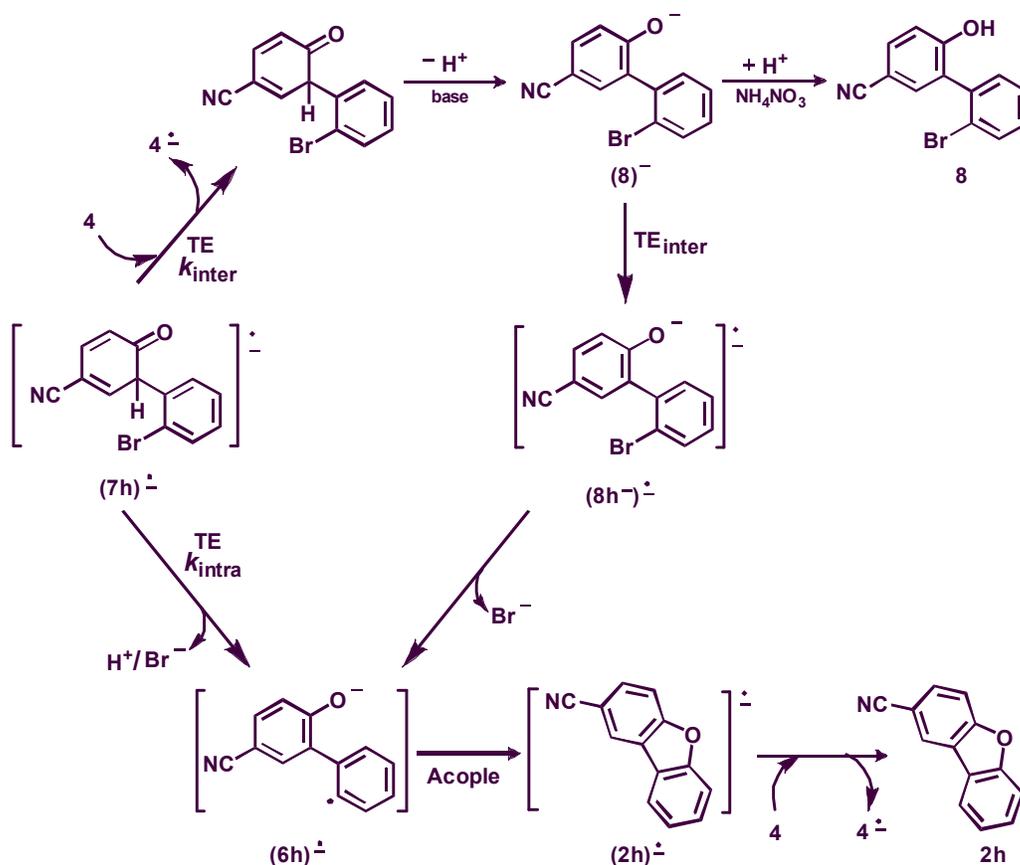
Usualmente cuando el sustrato posee dos grupos salientes halogenados, al recibir un electrón se fragmenta el enlace C-halógeno más lábil para dar un radical tipo σ , el cual por reacción con el nucleófilo forma el anión radical del compuesto monosustituido. Este anión radical puede transferir su electrón extra a otra molécula de sustrato y en este caso, se formaría el compuesto monosustituido con retención de un grupo saliente (TE intermolecular). Otra posibilidad es que el anión radical realice una TE intramolecular al segundo enlace C-halógeno; en este caso la fragmentación formará un nuevo radical que puede abstraer un átomo de hidrógeno del solvente y generar el compuesto reducido, ó realizar un segundo acople a una molécula de nucleófilo (disustitución), que en este caso sería intramolecular y generaría el producto ciclado. La relación entre la monosustitución y la disustitución depende de las constantes de velocidad relativa para las reacciones intramoleculares (TE-intra) e intermoleculares (TE-inter).³³ Para realizar una observación más detallada de los fenómenos presentados en las reacciones de los compuestos **3d** y **3h**; se realizó el seguimiento continuo por CG- FID de la reacción del fenol **3h** como se muestra en el gráfico 2.1. El monitoreo permitió determinar que la concentración en solución del sustrato y el subproducto monosustituido disminuía con el paso del tiempo mientras que la formación del producto aumentaba; evidenciando que el compuesto 2'-bromo-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (subproducto monosustituido, **8** en Esquema 2.12.) es un intermediario en la formación del producto ciclado **2h**.

Gráfico 2.1. Estudio cinético de la formación del producto dibenzo[*b,d*]furano-2-carbonitrilo (2h)



Es factible que la presencia del sustituyente $-\text{CN}$ proporcione una mayor estabilidad al anión radical del compuesto monosustituido ($7\text{h}^{\cdot-}$), favoreciendo así una TE_{inter} desde el radical anión ($7\text{h}^{\cdot-}$) hacia el sustrato **4** (Esquema 2.12). Esto explicaría la observación del compuesto **8** mediante cromatografía gaseosa. Por otra parte, el anión del compuesto 2'-bromo-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (**8** $^-$) generado, podría recibir una segunda transferencia electrónica y formar el dianión radical ($8\text{h}^{\cdot-}$); la subsecuente pérdida del bromuro daría el radical anión distónico ($6\text{h}^{\cdot-}$) que finalmente acoplaría intramolecularmente para dar el compuesto **2h**. Asimismo, la TE_{intra} podría ocurrir de manera simultánea y conllevaría a la formación del producto **2h** a través de la estructura intermediaria ($6\text{h}^{\cdot-}$). Se propone que el mismo fenómeno ocurre al realizar la reacción fotoestimulada entre el fenol **2d** y el sustrato **4**.

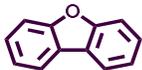
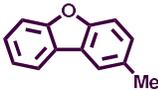
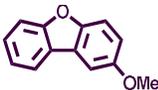
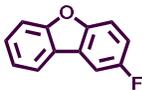
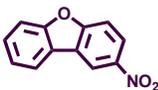
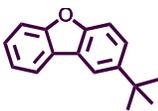
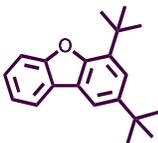
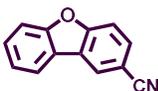
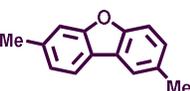
Esquema 2.12. Reacciones de TE_{inter} y TE_{intra} en la formación del compuesto dibenzo[b,d]furano-2-carbonitrilo



Para realizar un trabajo comparativo frente a la propuesta de síntesis de dibenzofuranos expuesta en el apartado 2.4.2.; los fenoles *p*-sustituídos **3** que se usaron

como sustrato en la metodología “one-pot” poseen los mismos grupos sustituyentes que los sustratos 2-halo-biarilfenoles tipo **1**. En la Tabla 2.8. se muestran los rendimientos de los dibenzofuranos sustituidos obtenidos por reacciones de TE partiendo de fenoles *p*-sustituídos y *o*-dihalobenceno en una metodología “one-pot” (II en Esquema y Tabla 2.8) y los resultados obtenidos a partir de halobiarilfenoles en una metodología que implica reacciones de Suzuki-Miyaura para la síntesis de los precursores y posterior reacción de ciclación intramolecular vía mecanismo $S_{RN}1$ (I en Esquema y Tabla 2.8).

Tabla 2.8. Obtención de dibenzofuranos a partir de dos diferentes tipos de sustratos.

Ent.	PRODUCTO	FORMACIÓN POR VÍA $S_{RN}1$ INTRAMOLECULAR (I) (%)	RENDIMIENTO GLOBAL DEL PRODUCTO SUZUKI- $S_{RN}1$ (%)	FORMACIÓN VIA “ONE-POT” $S_{RN}1$ INTERMOLECULAR (II) (%)
1	 2a	84	49	20
2	 2b	51	34	57
3	 2c	49	7	40
4	 2d	60	6	15
5	 2e	--	--	--
6	 2f	67	27	52
7	 2g	50	10	40
8	 2h	--	--	31
9	 2i	78	20	--

Al comparar los rendimientos obtenidos para los productos **2a-i**, se observa que la ruta sintética que implica la formación de dibenzofuranos sustituidos a partir de clorobiarilfenoles (reacción intramolecular, **I** en Tabla 2.8.) ofrece, en la mayoría de los casos, mejores porcentajes de rendimiento para los productos ciclados que la metodología “one-pot” (reacción intermolecular, **II** en Tabla 2.8.). Sin embargo, es importante aclarar que aunque la metodología unimolecular otorga mejores resultados para los compuestos ciclados, la síntesis de los precursores clorobiarilfenoles implica la bromación de fenoles y acoplamientos de Suzuki-Miyaura catalizados por metales de transición. Por tanto, esta metodología se convierte en una ruta costosa y compleja por requerir mayor cantidad de reactivos y múltiples procesos de purificación de los precursores de sustrato; conduciendo en definitiva a rendimientos globales bajos (columna Rendimiento Global del producto Suzuki-S_{RN}1 de la Tabla 2.8.). Por el contrario, la metodología de síntesis “one-pot” es sencilla y económica, se encuentra libre del uso de metales de transición y el producto dibenzofurano sustituido se obtiene aislado con un sólo paso de purificación; razón por la cual los rendimientos globales de esta vía son mejores (**II** en Tabla 2.8.).

De forma general, la formación y purificación de los productos **1a-i** se dio con bajos rendimientos; se planteó que en muchos de los casos esto se deba a la descomposición de los arilfenoles halogenados en la sílica gel. Por ejemplo, para los compuestos **1e** y **1h** en primera instancia, se observó la formación en mínimas cantidades de estos productos al realizar la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y en segunda instancia, los productos no se pudieron aislar; convirtiendo esta metodología en una ruta sintética inviable para la obtención de los compuestos **2e** y **2h**.

En contraste, la obtención del producto **2h** aislado se da a través de la metodología “one-pot” de una manera simple; por lo que no se justifica desarrollar métodos engorrosos de síntesis y purificación del biarilfenol halogenado **1h** para después obtener el producto ciclado **2h**. De la misma manera no fue posible aislar el compuesto **1e** para posteriormente realizar la ciclación intramolecular y obtener **2e**. El compuesto **2e** no se visualiza al realizar la metodología “one-pot” porque a pesar de que la TE del anión radical del producto al sustrato es generalmente exergónico, los fenóxidos *p*-sustituidos con -NO₂ y -CN no son buenos donadores de electrones. Debido a la estabilidad del anión fenóxido (NO₂PhO⁻); este no transfiere el electrón al sustrato y la etapa de iniciación sería principalmente inhibida, evitando a su vez la propagación de la cadena.³⁴

El producto **2i** se formó con buen rendimiento por medio de la vía Suzuki-S_{RN}1, sin embargo, dentro de los recursos sintéticos disponibles no se pudo realizar la síntesis de

este compuesto por la vía “*one-pot*” para realizar una comparación directa. Por lo que se sugiere realizar posteriormente la reacción entre el fenol **3b** y el compuesto 2-bromo-4-metil-iodobenceno (no disponible comercialmente) para examinar cómo influye la presencia de un sustituyente sobre el arilo dihalogenado al momento de realizar la reacción “*one-pot*” para la obtención de dibenzofuranos.

2.4. CONCLUSIONES

Como conclusión, en este trabajo se ha desarrollado una novedosa estrategia del tipo “*one-pot*”, para la síntesis de dibenzofuranos sustituidos por reacciones de TE. La ruta sintética se puede realizar libre de metales de transición, a partir de reactivos comerciales sencillos como fenoles *p*-sustituidos y 2-bromiodobenceno en condiciones fotoestimuladas, siendo los rendimientos entre buenos a muy buenos en cortos tiempos de reacción. Esta vía sintética es una opción más rápida, económica y eficiente que la vía sintética que implica reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura para la formación de difenilarilos halogenados como sustratos.

A su vez, pruebas mecanísticas, indicaron que tanto en las reacciones “*one-pot*” de los aniones de fenoles con dihalogenuros de arilo, como en las reacciones de ciclación intramolecular de halo-diarilfenoles, el mecanismo operante es el mecanismo de $S_{RN}1$. Esto puede concluirse por la inhibición que presentan las reacciones de formación de los productos **2a** y **2f** en presencia de *m*-DNB, por que la reacción no ocurre en la oscuridad y por los resultados obtenidos al realizar el seguimiento de intermediarios en la formación de del producto **2h**.

Se sintetizaron siete compuestos del tipo 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol por reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd entre diversos *o*-bromofenoles y el ácido 2-clorofenilborónico. Cinco de estos compuestos no se encuentran reportados bibliográficamente. Así mismo, al estudiar las reacciones promovidas por TE de ciclaciones unimoleculares (a partir de arilfenoles halogenados) y bimoleculares (a partir de fenoles y dihalobenceno), se obtuvo como resultado la síntesis de dibenzofurano y siete de sus derivados que poseen en la posición 4 como sustituyentes a grupos tomadores y donadores de electrones. Uno de estos compuestos derivados del dibenzofurano no se encuentra reportado bibliográficamente.

2.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

2.5.1. Instrumental de Análisis

Las reacciones fotoestimuladas se llevaron a cabo en un reactor equipado con dos lámparas de mercurio de alta presión (modelo Philips HPI-T plus) de 400 W, refrigeradas por agua, con máximos de emisión dentro del rango UV-visible (el espectro de la lámpara puede encontrarse en www.luz.philips.cl/archives/lamps_hid_hpiplus.pdf).

Las reacciones con irradiación de microondas (MW) fueron realizadas en un reactor CEM Focused Microwave Synthesis System, modelo Discover, equipado con un sensor infrarrojo para la medición de temperatura, control directo de presión y un sistema de refrigeración por aire comprimido.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un cromatógrafo Varian 3900 equipado con detector de ionización de llama (FID) y equipado con columna capilar VF-5ms, 30 m x 0.25 mm x 0.25 mm. Los análisis de Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-EM QP 5050A con una fuente de ionización electrónica de 70 eV equipado con una columna capilar VF-5 ms (5% fenil 95% dimetilpolimetilpolisiloxano) de 30 m de largo x 0,25 mm de diámetro interno x 0,25 μm de espesor *film*. Los Espectros de Masas de Alta Resolución HRMS (*High Resolution Mass Spectrometry*) se realizaron en un equipo Bruker MicroTOF Q II, equipado con una fuente de iones ESI (*Electro Spray Ionization*) operando en modo positivo y usando formiato de sodio 10 mM como calibrante interno y nitrógeno como gas de nebulización y secado. Los análisis por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) fueron realizados en un equipo Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000, equipado con detector de espectroscopia UV-vis y columna analítica Zorbax Eclipse XDB-C18 5- μm de 4.6 x 150 mm. Para purificación por HPLC semipreparativo se usó una columna analítica Zorbax Eclipse XDB-C18 5- μm de 9.4 x 250 mm. Todos los solventes empleados fueron grado HPLC.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C y los de dos dimensiones se realizaron en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker FT-400, operando a 400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C , empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) o acetona deuterada (CD_3COCD_3) como solvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un fusiómetro Büchi 510, calentando con aceite y se informan sin corrección.

2.5.2. Métodos de Cuantificación

Para los análisis cuantitativos por cromatografía de gases se utilizó el método del estándar interno. Se empleó fenantreno (adquirido comercialmente) para la determinación de los factores de respuesta.

Los iones halogenuro de las fases acuosas fueron determinados potenciométricamente empleando una solución estándar de AgNO_3 . El electrodo es selectivo de plata-sulfuro y el pHmetro es Orion 420A.

2.5.3. Materiales Generales y Reactivos

Como solventes de reacción se utilizaron acetonitrilo y dioxano comerciales grado analítico, agua Mili-Q, NH_3 previamente secado con Na metálico en atmósfera de nitrógeno y dimetilsulfóxido de alta pureza (>99,9%) secado con tamices moleculares de 4Å.

Para las purificaciones por cromatografía en columna se utilizó sílica gel (0,063-0,200 mm) y para purificación por cromatografía en placa preparativa se utilizaron placas de 1 ó 2mm de sílica gel 60 PF₂₅₄ con sulfato de calcio.

Los solventes orgánicos, éter etílico, éter de petróleo, pentano, acetato de etilo, diclorometano y acetona fueron purificados por destilación fraccionada. Se utilizaron metanol y etanol de fuentes comerciales con grado analítico o superior sin purificación extra. Se utilizó agua Mili-Q y gotas de una solución diluida de H_2SO_4 en todas las extracciones. Las fases orgánicas fueron secadas con sulfato de sodio anhidro comercial.

Los siguientes reactivos fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin tratamiento previo: N-bromosuccinimida (NBS) (Sigma-Aldrich grado de pureza 99%), acetato de amonio (Merck Millipore grado de pureza $\geq 98\%$), ácido trifluorometansulfónico (TFMSA), bicarbonato de sodio, *p*-cresol (99%), 4-metoxifenol ($\geq 98.0\%$), 4-fluorofenol (99%), 4-nitrofenol (Sigma-Aldrich grado de pureza 97%), 4-*tert*-butilfenol (Merck Millipore grado de pureza 99%), 2,4-di-*tert*-butilfenol (99%), 4-cianofenol (Sigma-Aldrich grado de pureza 95%), 2-bromofenol (Sigma-Aldrich grado de pureza 98%), 2-iodofenol (Sigma-Aldrich grado de pureza 98%), ácido 2-clorofenilborónico (Sigma-Aldrich grado de pureza $\geq 95.0\%$), ácido (2-cloro-4-metilfenil) borónico (Sigma-Aldrich grado de pureza 98%), acetato de paladio(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (Sigma-Aldrich grado de pureza 98%), bis(dibencilidenacetona)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{DBA})_2$) (Sigma-Aldrich grado de pureza 98%),

trifenilfosina (TPP) (Sigma-Aldrich grado de pureza 99%), 2-bromiodobenceno (Sigma-Aldrich grado de pureza 99%), sodio metálico, nitrato de amonio (NH_4NO_3), *tert*-butóxido de potasio (Sigma-Aldrich grado de pureza 97%), 1,3-dinitrobenceno (Sigma-Aldrich grado de pureza 97%), fenantreno (98%), fluoruro de cesio (Merck Millipore grado de pureza 99%), bromuro de tetrabutilamonio (Merck Millipore grado de pureza $\geq 98.0\%$) y paladio sobre carbono (Merck Millipore grado de pureza 10% Pd). El fosfato de potasio (Sigma-Aldrich grado de pureza $\geq 98\%$) fue obtenido comercialmente y secado antes de ser usado.

2.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Bromación de Fenoles

La síntesis de *o*-bromofenoles se realizó con base en los procedimientos descritos en literatura para la obtención de los halofenoles de interés o de compuestos similares.²⁴

Para la síntesis de los productos **5b**, **5f** y **5g** en un matraz de fondo redondo de 25 mL, se añadieron 3 mL de acetonitrilo y 1 eq. (1 mmol) del fenol correspondiente (**3b**, **3f** y **3g**). Se dejó agitar por algunos minutos y luego se añadió 0,1 eq. de acetato de amonio. Finalmente se adicionó 1,05 eq. de NBS disueltos en 2 mL de acetonitrilo a la mezcla del balón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y atmósfera de aire hasta que no se observó la presencia de sustrato en la mezcla (seguimiento realizado por GC-FID).

Para la síntesis de los productos **5c** y **5d**, se realizó bajo atmósfera de nitrógeno una solución de los fenoles **3c** y **3d** en acetonitrilo (4mL) que se enfrió a 0 °C. No se añadió acetato de amonio y la solución de 1,05 eq. de NBS en acetonitrilo (2 mL) se adicionó lentamente. La mezcla del balón se mantuvo bajo nitrógeno y se dejó alcanzar la temperatura ambiente hasta observar la conversión total del sustrato. Para los casos de **5e** y **5h**, las soluciones en 1 mL de acetonitrilo de los respectivos fenoles **3e** y **3h**, se enfriaron a -20 °C bajo atmósfera nitrógeno. No se añadió acetato de amonio y como catalizador se adicionaron lentamente 1,2 eq. de ácido trifluorometansulfónico. Posteriormente se adicionó lentamente la solución de 1,05 eq de NBS en acetonitrilo (2 mL). La mezcla se dejó en agitación bajo atmósfera de nitrógeno hasta observar la conversión total del sustrato. Para finalizar la reacción se adicionó muy lentamente una solución saturada de NaHCO_3 hasta alcanzar pH=7. A todos los crudos de reacción se les realizó extracción por triplicado con CH_2Cl_2 y H_2O y la fase orgánica se secó con NaSO_4 anhidro. Se filtró y se evaporó el exceso de solvente en un evaporador rotatorio. El crudo de reacción fue analizado por CG-FID y CG-EM. Los productos se aislaron por cromatografía en columna

usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de pentano y acetato de etilo 80/20 como fase móvil.

2.5.5. Métodos Sintéticos Generales para Reacciones de Suzuki-Miyaura

Método A: Sobre una plancha de agitación y bajo atmósfera de N₂ se adicionaron a un tubo para reacción en microondas Pd(OAc)₂ (2% para el caso de **5a** y 15% para **5b**) ó Pd(DBA)₂ (5% para **5c**, **5d** y **5e**), TPP (% indicado en la tabla 2.2) y 4 mL de dioxano. Se agitó durante 10 minutos; después se adicionó 1 eq. (1 mmol) del correspondiente fenol bromado, 1,5 eq. de ácido 2-clorofenilborónico, 3 eq. de fosfato de potasio y finalmente se añadió 1 mL de agua. El sistema se llevó al horno de microondas y se calentó entre 15 a 30 minutos (ver Tabla 2.2) a temperatura constante de 150 °C con un método de irradiación dinámico y potencia de irradiación decreciente en el transcurso del tiempo. Además, se implementó un sistema cerrado a fin de lograr condiciones reproducibles.^{28 a, b, c, d}

Método B: en un tubo Schlenk colocado sobre una plancha de calentamiento con agitador se adicionaron 1 eq. (0,25 mmol) del correspondiente fenol bromado **5** (**5b**, **5f**, **5g** y **5h**), paladio sobre carbono (2% para el caso de **1f**, 6% para **1g** y 10% para **1b** y **1h**), fluoruro de cesio (12 eq. para el caso de **1g** y 4 eq. para **1b**, **1f** y **1h**), 6% de bromuro de tetrabutilamonio y 5 mL de agua destilada. Se dejó en agitación por algunos minutos y finalmente se adicionaron 1,1 eq. de ácido 2-clorofenilborónico para todas las reacciones a excepción del producto **1i** en el cual se usó como agente borónico 1,1 eq. de ácido (2-cloro-4-metilfenil) borónico. El sistema se calentó a 90 °C durante algunas horas (ver Tabla 2.3).^{28 e, f, g}

Una vez finalizadas las reacciones, se realizó un proceso de extracción con agua Milli-Q a pH 5 y CH₂Cl₂. La fase orgánica de cada reacción se secó con NaSO₄ anhidro, se filtró y se analizó por CG-FID y CG-EM. Los productos fueron aislados por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de pentano y acetato de etilo como fase móvil. Para los casos específicos de 2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (**1c**) y 2'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol (**1d**) los compuestos se aislaron mediante HPLC con una columna de fase inversa semi-preparativa usando acetonitrilo y agua de grado HPLC (60/40). El método usado para la purificación fue isocrático y el flujo fue de 2,5 mL. Los productos obtenidos bajo estas metodologías que no se han reportado previamente en la literatura se caracterizaron por CG, RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN 2D y GC-MS. (ver anexo A).

2.5.6. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Compuestos Derivados de Dibenzofurano

Procedimiento general para la ciclización unimolecular a partir de 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol sustituidos

En un tubo Schlenk previamente secado al vacío y colocado sobre una placa con agitador se adicionaron 5 mL de DMSO. Se gasificó con N₂ el solvente por 10 minutos y posteriormente se adicionaron 1 eq. del compuesto halodiarilfenol tipo **1** y 2 eq. de *tert*-butóxido de potasio (ver cantidades en las tablas correspondientes). El sistema se mantuvo en atmósfera de N₂, se llevó al fotorreactor y se irradió durante 3 horas. El producto se extrajo con 3 porciones de 20 mL de CH₂Cl₂ y H₂O Mili-Q (ligeramente acidificada a pH 5 con H₂SO₄) en la misma cantidad. La fase orgánica se secó con NaSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente en un evaporador rotatorio.

Todos los productos fueron aislados por placa semipreparativa, usado una mezcla de pentano y diclorometano como fase móvil. Los productos se identificaron por CG, ¹H-RMN y ¹³C-RMN. Los productos no reportados en bibliografía se caracterizaron por ¹H-RMN, ¹³C-RMN, COSY, HSQC, HMBC y GC-MS (ver anexo A).

Procedimiento general para la ciclización bimolecular a partir de fenoles *p*-sustituidos por metodología one-pot.

En un tubo Schlenk previamente secado al vacío y colocado sobre una placa con agitador se adicionaron 7 mL de DMSO. El solvente se gasificó con N₂ por 10 minutos y posteriormente se adicionó, en este orden: 3 eq. de *tert*-butóxido de potasio, 3 eq. del fenol correspondiente (**3 a-h**) y 1 eq. (0,353 mmol) de 2-bromiodobenceno. El sistema se mantuvo en atmósfera de N₂ y se llevó al fotorreactor para ser irradiado, variando los tiempos de irradiación (ver Tabla 2.3). El producto se extrajo con 3 porciones de 20 mL de CH₂Cl₂ y H₂O Mili-Q (ligeramente acidificada a pH 5 con H₂SO₄). La fase orgánica se secó con NaSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente en un evaporador rotatorio.

Para eliminar el exceso de DMSO en los crudos de reacción se realizó una precolumna usado sílica gel y una mezcla de pentano y acetato de etilo (50:50) como eluyente. Posteriormente todos los productos fueron aislados por TLC semipreparativa, usado una

mezcla de pentano y CH_2Cl_2 como fase móvil. La identidad de los productos fue confirmada por CG-MS y ^1H -RMN. Para **2h** se realizó ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, COSY, HSQC, HMBC y GC-MS, ya que no se había aislado por la metodología de ciclación unimolecular (ver anexo A).

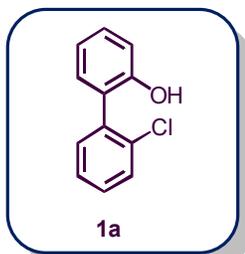
Procedimiento general para reacciones fotoestimuladas en amoníaco líquido

El equipo empleado para estas reacciones se muestra en la Fotografía 1. Para las reacciones llevadas a cabo en amoníaco líquido como solvente, un balón de tres bocas de 250 mL, equipado con un condensador de tipo Dewar, una entrada de nitrógeno, una entrada para el amoníaco y un agitador magnético fue secado al vacío. Luego, el condensador tipo Dewar fue enfriado con etanol y N_2 líquido. En el balón se condensaron 160 mL de NH_3 previamente secado con Na metálico en atmósfera de nitrógeno. Se agregó *t*-BuOK, se esperó 5 minutos hasta su disolución y se agregó el sustrato correspondiente. Las reacciones fueron irradiadas por los tiempos que se indican en las tablas en un reactor equipado con dos lámparas de mercurio Philips de 400 W refrigeradas con agua. Transcurrido este tiempo, se retiró el equipo del reactor fotoquímico y se detuvo la reacción con el agregado de NH_4NO_3 en exceso. Se dejó evaporar el NH_3 , se agregó H_2O (50 mL) y se procedió a extraer con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). La fase acuosa se reservó para la determinación potenciométrica de los halogenuros. Las fracciones orgánicas se secaron sobre NaSO_4 anhidro. Se filtró y se evaporó el exceso de solvente en un evaporador rotatorio. El crudo de reacción fue analizado por CG-FID y CG-EM.



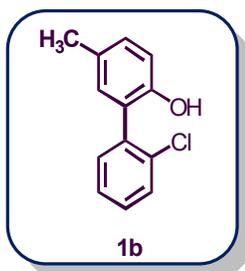
Fotografía 1. Equipo empleado para las reacciones realizadas en $\text{NH}_3(\text{l})$.

2.5.7. Caracterización de Compuestos Sintetizados



2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol (1a).^{14b} El compuesto **1a** fue purificado como líquido oleoso incoloro utilizando cromatografía en columna con sílica gel y eluyendo con un gradiente de solventes de pentano/acetato de etilo (100:0→90:10). Rendimiento aislado 58% (118 mg). **EM (IE):** ión molecular (m/z): 204.

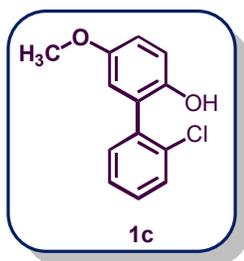
En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT. **¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 8.28 (s, 1H, OH); 7.48 (m, 1H); 7.36-7.34 (m, 3H); 7.235 (td, 1H, ¹J= 7.4 Hz, ²J= 1.6 Hz); 7.12 (dd, 1H, ¹J= 7.6 Hz, ²J= 1.6 Hz); 6.97 (dd, 1H, ¹J= 8.0 Hz, ²J= 0.8 Hz); 6.91 (td, 1H, ¹J= 7.4 Hz, ²J= 0.8 Hz). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 155.1 (q, C-OH); 138.6 (q, C-Cl); 134.3 (q); 132.8 (C-H); 131.6 (C-H); 129.91 (C-H); 129.88 (C-H); 129.4 (C-H); 127.3 (C-H); 127.3 (q); 120.0 (C-H); 116.4 (C-H).



2'-cloro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-ol (1b).³⁵ El compuesto **1b** fue purificado como un sólido blanco, utilizando cromatografía en columna con sílica y eluyendo con un gradiente de solventes de pentano/acetato de etilo (100:0→90:10). Rendimiento aislado 67% (37 mg). P.f.: 163-165 °C.

HRMS (ESI) m/z: [M+Na]⁺ calcd. para [C₁₃H₁₁ClO+Na]⁺: 241.0391, encontrado: 241.0364.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT. **¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 8.04 (s, 1H, OH); 7.47 (m, 1H); 7.34-7.33 (m, 3H); 7.04 (dd, 1H, ¹J= 8.2 Hz, ²J= 1.6 Hz); 6.93 (sd, 1H, ²J= 1.6 Hz); 6.86 (d, 1H, ¹J= 8.0 Hz); 2.27 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 153.1 (q, C-OH); 139.05 (q, C-Cl); 134.6 (q); 132.9 (C-H); 132.1 (C-H); 130.49 (C-H); 130.1 (C-H); 129.5 (C-H); 128.9 (q); 127.5 (C-H); 127.3 (q); 116. (C-H); 20.5 (CH₃).

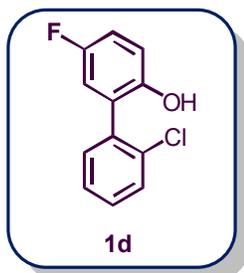


2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (1c). El compuesto **1c** no se encuentra reportado en la bibliografía y fue purificado como un líquido oleoso utilizando HPLC semipreparativo de fase reversa, eluyendo con un gradiente de solventes de MeCN/H₂O (50:50→90:10) grado HPLC. Rendimiento aislado 15% (18 mg).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd. para [C₁₃H₁₁ClO₂+Na]⁺: 257.0340, encontrado: 257.0319.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H y ¹³C.

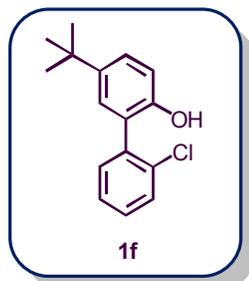
¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ: 7.83 (s, 1H, OH); 7.49-7.43 (m, 1H); 7.37-7.33 (m, 3H); 6.90 (d, 1H, ¹J= 8.2 Hz); 6.83 (dd, 1H, ¹J= 8.0 Hz, ²J= 2.8 Hz); 6.706 (d, 1H, ¹J= 8.0 Hz); 3.75 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ:** 153.6 (q, C-OH); 149.2 (q, C-O); 138.8 (q, C-Cl); 134.4 (q); 132.9 (C-H); 130.1 (C-H); 129.6 (C-H); 127.9 (q); 127.5 (C-H); 117.3 (C-H); 116.8 (C-H); 115.4 (C-H); 55.9 (CH₃).



2'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol (1d). El compuesto **1d** no se encuentra reportado en la bibliografía y fue purificado como un líquido oleoso. El compuesto **1d** fue aislado mediante HPLC semipreparativo de fase reversa, eluyendo con un gradiente de solventes de MeCN/H₂O (70:30→90:10) grado HPLC. Rendimiento aislado 10% (22 mg).

HRMS (ESI) m/z: [M-H]⁻ calcd. para [C₁₂H₈ClFO-H]⁻: 221.0164; encontrado: 221.0109.

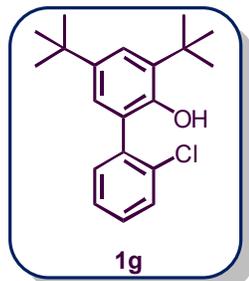
En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT. **¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ:** 8.27 (s, 1H, OH); 7.51-7.49 (m, 1H); 7.38-7.37 (m, 3H); 7.04-6.95 (m, 2H); 6.91 (dd, 1H, ¹J= 9.0 Hz, ²J= 2.9 Hz). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ:** 156.9 (q, C-F,d, ¹J_{F-C}= 234.0 Hz); 151.7 (q, C-OH); 137.8 (q); 134.4 (q, C-Cl); 132.9 (C-H); 130.3 (C-H); 130.0 (C-H); 128.7 (q, d, ³J_{F-C}= 7.8 Hz); 127.7 (C-H); 117.9 (C-H, d, ²J_{F-C}= 23.1 Hz); 117.6 (C-H, d, ³J_{F-C}= 8.1 Hz); 116.2 (C-H, d, ²J_{F-C}= 22.7 Hz).



5-(*tert*-butil)-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol (1f). El compuesto **1f** no se encuentra reportado en la bibliografía. Se purificó como un sólido blanco utilizando cromatografía en columna con sílica y eluyendo con un gradiente de solventes de pentano/CH₂Cl₂ (90:10→50:50). Rendimiento aislado 40% (52 mg).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M-H]⁻ calcd. para [C₁₆H₁₇ClO-H]⁻: 259.0884; encontrado: 259.0886.

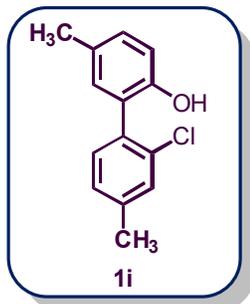
En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT. **¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 8.04 (s, 1H, OH); 7.49-7.47 (m, 1H); 7.36-7.31 (m, 3H); 7.28 (dd, 1H, ¹J= 8.4 Hz, ²J= 2.4 Hz); 7.17 (sd, 1H, ²J= 2.4 Hz); 6.90 (d, 1H, ¹J= 8.4 Hz); 1.31 (s, 9H, 3xCH₃). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 153.0 (q, C-OH); 142.5 (q, C-Cl); 139.3 (q); 134.6 (q); 133.2 (C-H); 130.2 (C-H); 129.4 (C-H); 128.7 (C-H); 127.4 (C-H); 126.8 (C-H); 116.2 (C-H); 116.1 (q); 34.6 (q); 31.9 (3C, CH₃).



3,5-di-*tert*-butil-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol (1g). El compuesto **1g** no se encuentra reportado en la bibliografía. Se purificó como un aceite blanquecino utilizando cromatografía en columna con sílica y eluyendo con un gradiente de solventes de pentano/acetato de etilo (100:0→95:5). Rendimiento aislado 20% (32 mg).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M-H]⁻ calcd. para [C₂₀H₂₅ClO-H]⁻: 315.1510; encontrado: 315.1504.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT. **¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 7.52-7.49 (m, 1H); 7.38-7.37 (m, 4H); 6.7 (sd, 1H, ²J= 2.4 Hz); 6.85 (s, 1H, OH); 1.46 (s, 9H, 3xCH₃); 1.31 (s, 9H, 3xCH₃). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 150.9 (q, C-OH); 142.0 (q, C-Cl); 138.4 (q); 136.8 (q); 135.1 (q); 133.6 (C-H); 130.7 (C-H); 130.1 (C-H); 128.1 (C-H); 127.5 (q); 126.0 (C-H); 124.4 (C-H); 35.8 (q); 34.8 (q); 32.0 (3C, CH₃); 30.2 (3C, CH₃).



2'-cloro-4',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-ol (1i). El compuesto **1i** no se encuentra reportado en la bibliografía, fue purificado como líquido oleoso blanquecino utilizando cromatografía en columna con sílica y eluyendo con un gradiente de solventes de pentano/acetato de etilo (100:0→97:3). Rendimiento aislado 25% (29 mg).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M-H]⁻ calcd. para [C₁₄H₁₃ClO-H]⁻: 231.0571; encontrado: 231.0536.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT.

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ: 7.97 (s, 1H, OH); 7.29 (s, 1H); 7.20 (d, 1H, ¹J= 8.0 Hz); 7.15 (d, 1H, J= 7.6 Hz); 7.02 (dd, 1H, ¹J= 8.4 Hz, ²J= 2.0 Hz); 6.90 (s, 1H); 6.84 (d, 1H, J= 8.0 Hz); 2.36 (s, 3H, CH₃); 2.56 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ:** 153.2 (q, C-OH); 139.5 (q, C-Cl); 135.9 (q); 134.2 (q); 132.7 (C-H); 132.2 (C-H); 130.5 (C-H); 130.3 (C-H); 128.8 (q); 128.2 (C-H); 127.2 (q); 116.4 (C-H); 20.8 (CH₃); 20.5 (CH₃).

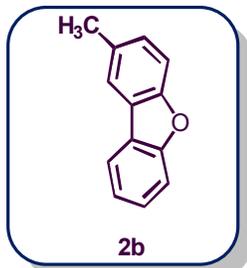


Dibenzobenzofurano (2a).^{6b} Sólido blanco. Aislado por TLC semipreparativa usando una mezcla de pentano/CH₂Cl₂ (90:10) como eluyente. P.f.: 80-83 °C.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT.

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ: 8.11 (d, 2H, J= 7.8 Hz); 7.64 (d, 2H, J= 8.2 Hz); 7.52 (t, 2H, J= 7.8 Hz); 7.39 (t, 1H, J= 7.5 Hz).

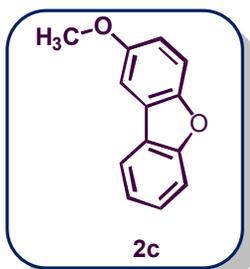
¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO) δ: 157.0 (q, 2C, C-O); 128.3 (2C, C-H); 125.0 (q, 2C); 123.8 (2C, C-H); 121.7 (2C, C-H); 112.4 (2C, C-H).



2-metildibenzo[b,d]furano (2b).^{6b, 9, 36} Sólido blanquecino con aspecto húmedo. Aislado por TLC semipreparativa usando pentano como eluyente. P.f.: 42-44 °C.

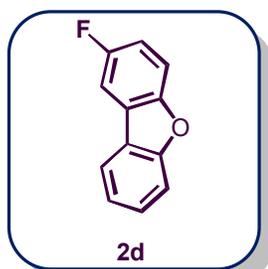
En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H y ¹³C.

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ: 8.05 (d, 1H, J= 8.0 Hz); 7.88 (s, 1H); 7.60 (d, 1H, J= 8.0 Hz); 7.51-7.47 (m, 2H); 7.39-7.31 (m, 2H); 2.48 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 157.2 (q, C-O); 155.3 (q, C-O); 133.3 (q); 129.3 (C-H); 128.1 (C-H); 125.0 (q); 124.9 (q); 123.7 (C-H); 121.6 (2C, C-H); 112.3 (C-H); 111.9 (C-H); 21.3 (CH₃).



2-metoxidibenzo[b,d]furano (2c).^{6b,9} Sólido blanquecino con aspecto húmedo. Aislado por TLC semipreparativa usando una mezcla de pentano/CH₂Cl₂ (90:10) como eluyente. P.f.: 45-47°C.

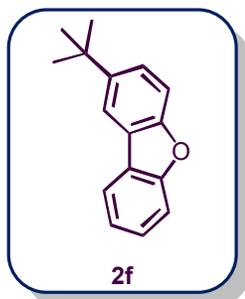
En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT. **¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 8.07 (d, 1H, J= 7.7 Hz); 7.65 (sd, 1H, J= 2.6 Hz); 7.59 (d, 1H, J= 8.8 Hz); 7.54-7.47 (m, 2H); 7.36 (t, 1H, J= 7.4 Hz); 7.10 (dd, 1H, J= 8.9 Hz, 2.6 Hz); 3.90 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 157.7 (q, C-O); 157.2 (q, C-O); 151.6 (q, C-O); 128.2 (C-H); 125.5 (q); 125.4 (q); 123.5 (C-H); 121.8 (C-H); 116.3 (C-H); 112.9 (C-H); 112.4 (C-H); 104.8 (C-H); 56.3 (CH₃).



2-fluorodibenzo[b,d]furano (2d).^{6b,9} Sólido blanco. Aislado por TLC semipreparativa usando una mezcla de pentano/CH₂Cl₂ (90:10) como eluyente. P.f.: 87-89 °C.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HMBC y HSQC-DEPT. **¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 8.11 (d, 1H, J= 7.7 Hz); 7.86 (dd, 1H, J= 8.4 Hz, J= 2.7 Hz); 7.65-7.62 (m, 2H); 7.55 (td, 1H, J= 7.8 Hz, J= 1.3 Hz); 7.40 (t, 1H, J= 7.7 Hz); 7.29 (td, 1H, J= 9.0 Hz, 2.7 Hz). **¹³C RMN (100 MHz, (CD₃)₂CO)** δ: 160.0 (d, q, C-F, J_{C-F} = 236.2 Hz); 158.1 (q, C-O); 153.1 (q, C-O); 129.0 (C-H); 126.05 (d, q, J_{C-F} = 10.5 Hz); 124.7 (q); 123.9

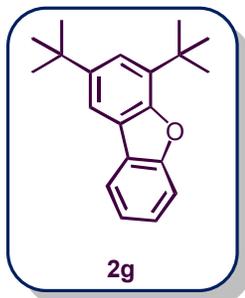
(C-H); 122.2 (C-H); 115.4 (d, C-H, $J_{C-F} = 26.0$ Hz); 113.4 (d, C-H, $J_{C-F} = 9.3$ Hz); 112.6 (C-H); 107.7 (d, C-H, $J_{C-F} = 25.4$ Hz).



2-(tert-butyl)dibenzo[b,d]furano (2f). El compuesto se aisló como un sólido blanco por TLC semipreparativa, usando una mezcla de pentano/ CH_2Cl_2 (90:10) como eluyente.

HRMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}+\text{Na}]^+$: 247.1093, encontrado: 247.1042.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ^1H , ^{13}C , COSY y HMBC. **^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)** δ : 8.16 (sd, 1H, $J = 1.6$ Hz); 8.12 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz); 7.62-7.59 (m, 2H); 7.55-7.47 (m, 2H); 7.37 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz); 1.43 (s, 9H). **^{13}C RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)** δ : 157.4 (q, C-O); 155.2 (q, C-O); 147.0 (q); 128.0 (C-H); 126.0 (C-H); 125.4 (q); 124.6 (q); 123.6 (C-H); 121.6 (C-H); 118.1 (C-H); 112.3 (C-H); 111.7 (C-H); 35.5 (q); 32.2 (3C, CH_3).

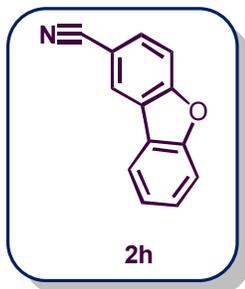


2,4-di-tert-butildibenzo[b,d]furano (2g). El compuesto **2g** no se encuentra reportado en la bibliografía y fue purificado como un sólido blanco. Se aisló por TLC semipreparativa, usando una mezcla de pentano/ CH_2Cl_2 (90:10) como eluyente.

HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}+\text{H}]^+$: 281.1900, encontrado: 281.1910.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC y HSQC-DEPT.

^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 8.09 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz); 8.00 (s, 1H); 7.64 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz); 7.52-7.46 (m, 2H); 7.35 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz); 1.58 (s, 9H); 1.43 (s, 9H). **^{13}C RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$)** δ : 156.9 (q, C-O); 153.4 (q, C-O); 146.7 (q); 134.8 (q); 127.7 (C-H); 125.4 (q); 125.0 (q); 123.5 (C-H); 122.6 (C-H); 121.4 (C-H); 115.9 (C-H); 112.3 (C-H); 35.6 (q); 35.3 (q); 32.2 (3C, CH_3); 30.2 (3C, CH_3).



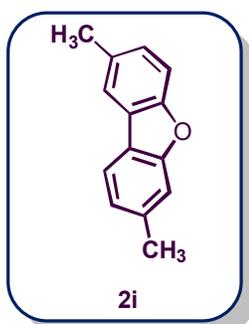
Dibenzob[d]furan-2-carbonitrilo (2h).^{12a} Sólido blanco.

Aislado por TLC semipreparativa, usando una mezcla de pentano/CH₂Cl₂ (80:20) como eluyente. P. F.: 139-141 °C.

En el anexo A se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, y HMBC.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.61 (sd, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.6 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.73 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 7.64 (td, 1H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz); 7.50 (td, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.8 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ: 158.8 (C-O), 157.6 (C-O), 132.1 (C-H), 129.9 (C-H), 126.8 (C-H), 126.1 (q), 124.8 (C-H), 123.5 (q), 122.5 (C-H), 119.6 (q), 111.9 (C-H), 113.0 (C-H), 107.7 (q, C≡N).



2,7-dimetildibenzob[d]furan (2i).¹⁵ Sólido blanco.

Rendimiento aislado 78% (24 mg) por TLC semipreparativa, usando una mezcla de pentano/CH₂Cl₂ (90:10) como eluyente.

P.f.: 72-74 °C.

En el anexo A se adjuntan el espectro de RMN ¹H.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.91 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz); 2.40 (s, 3H); 2.47 (s, 3H).

2.6. BIBLIOGRAFÍA

1. **(a)** Takahashi, S.; Suda, Y.; Nakamura, T.; Matsuoka, K.; Koshino, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3159–3166. **(b)** Watanabe, K.; Ohtsuki, T.; Yamamoto, Y.; Ishibashi, M. *Heterocycles.* **2007**, *71*, 1807–1814. **(c)** Love, B.E. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 377–387.
2. Ye, Y.Q.; Negishi, C.; Hongo, Y.; Koshino, H.; Onose, J.; Abe, N.; Takahashi, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2442–2446.
3. **(a)** Beekman, A.M.; Barrow, R.A.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1017–1024. **(b)** Ye, Y.Q.; Koshino, H.; Yoshikawa, K.; Onose, J.; Abe, N.; Takahashi, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5074–5077. **(c)** Beekman, A.M.; Wossa, S.W.; Kevo, O.; Ma, P.; Barrow, R.A. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2133–2135. **(d)** Wossa, S. W.; Beekman, A. M.; Ma, P.; Kevo, O.; Barrow, R. A. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 565–567.
4. **(a)** Chen, X.-Z.; Lu, S.-M.; Li, G.-Y.; Jiao, W.; Huang, T.F.; Yang, T.; Fang, D.M. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 127–130. **(b)** Teng, H.; Thakur, G. A.; Makriyannis, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5999–6002.
5. Deng, L.; Li, J.; Wang, G.-X.; Li, Z.-W.; *J. Mater. Chem. C.* **2013**, *1*, 8140–8145.
6. **(a)** Lié gault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022–5028. **(b)** Nervig, C.S.; Waller, P.J.; Kalyani, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4838–4841.
7. Du, Z.; Zhou, J.; Si, C.; Ma, W. *Synlett.* **2011**, 3023–3025.
8. **(a)** Ferguson, D. M.; Rudolph, S. R.; Kalyani, D. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2395–2401. **(b)** Panda, N.; Mattan, I.; Nayak, D. K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6590–6597. **(c)** Kartick, P.; Swapnadeep, J.; Sandip, K.; Umasish, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1164–1174.
9. Maetani, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2754–2757.
10. Lockner, J. W.; Dixon, D.D.; Risgaard, R.; Baran P. S.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5628–5631.
11. Laali, K.K.; Shokouhimehr, M. *Current Organic Synthesis.* **2009**, *6*, 193–202.
12. **(a)** Xiao, B.; Gong, T.; Liu, Z.; Liu, J.; Luo, D.; Xu, J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250–9253. **(b)** Wei, Y.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5504–5507. **(c)** Schmidt, B.; Riemer, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54*, 1287–1297.
13. **(a)** Zhao, J.; Wang, Y.; He, Y.; Liu, Y.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1078–1081. **(b)** Zhao, J.; Zhang, Q.; Liu, L.; He, Y.; Li, J.; Li, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5362–5365.
14. **(a)** Liu, J.; Fitzgerald, A. E.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2951–2954. **(b)** Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5119–5128.
15. Zhao, H.; Yang, K.; Zheng, H.; Ding, R.; Yin, F.; Wang, N.; Li, Y.; Cheng, B.; Wang, H.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5744–5747.
16. Singha, R.; Ahmed, A.; Nuree, Y.; Ghosh, M.; Ray, J. K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 50174–50177.
17. Zhang, M.Y.; Barrow, R.A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2302–2305.
18. Barolo, S. M.; Wang, Y.; Rossi, R. A.; Cuny, G. D. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 5487–5494.
19. Guerra, W. D.; Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Barolo, S. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 928–941.
20. **(a)** Vaillard, V. A.; Guastavino, J. F.; Budén, M. E.; Bardagí, J. I.; Barolo, S. M.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1507–1519. **(b)** Vaillard, V. A.; Rossi, R. A.; Arguello, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9255–9261.
21. Tempesti, T. C. Pierini, A. B.; Baumgartner; M. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6508–6511.
22. Baumgartner, M. T.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2593–2598.
23. Henderson, W. A.; Zweig, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *8*, 625–626.
24. **(a)** Zysman-Colman et al. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 440–447. **(b)** Das, B. et. al. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *267*, 30–33. **(c)** Oberhauser, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4504–4506.
25. Wade, L. G. Capítulo 17. Reacciones de los compuestos aromáticos. En *Química Orgánica* (Séptima Edición, Parte 2); López Ballesteros, G., Ed.; Pearson Educación: México D.F, México, 2011; 751–806.

26. **(a)** Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737. **(b)** Lennox, A.; Lloyd-Jones, G. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 412. **(c)** Littke, A.; Dai, C.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.
27. **(a)** Martin, R.; Buchwald, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461. **(b)** Yin, J.; Rainka, M.; Zhang, X.-X.; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1162. **(c)** Fu, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555.
28. **(a)** Sambasivarao, K.; Kakali, L.; Dhurke, K. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 9633-9695. **(b)** Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. *ChemSusChem* **2010**, 3, 502-522. **(c)** Anderson, K.; Buchwald, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6173-6177. **(d)** Wawrzyniak, P.; Heinicke, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8921-8924. **(e)** Hidehiro, S.; Tatsuya, T.; Toshikazu, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2721-2722. **(f)** Schmidt, B.; Riemer, M.; Karras, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8680-8688. **(g)** Arvela, R.; Leadbeater, N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2101-2104.
29. **(a)** Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem.* **2013**, 52, 1088. **(b)** Kappe, C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284.
30. Miyaura, N. Capítulo 2. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction*. Diederich, F., de Meijere, A., Eds.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004; 41-124.
31. **(a)** Schmidt, B.; Riemer, M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4104-4118. **(b)** Manabe, K.; Yamaguchi, M. *Catalysts.* **2014**, 4, 307-320. **(c)** Wang, J. R.; Manabe, K. *Synthesis.* **2009**, 9, 1405-1427. **(d)** Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 2245-2267.
32. Fauvarque, J. F.; Pflüger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 208, 419-427.
33. **(a)** Amatore, C.; Combellas, C.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébaud, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 7-8. **(b)** Alam, N.; Amatore, C.; Combellas, C.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébaud, A.; Verpeaux, J. N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1496-1504. **(c)** Petrillo, G.; Novi, M.; Dell'Erba, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6911-6912. **(d)** Petrillo, G.; Novi, M.; Dell'Erba, C.; Tavani, C.; Berta, G. *Tetrahedron.* **1990**, 46, 7977-7990.
34. Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñéñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71-168.
35. Long, R.; Yan, X.; Wu, Z.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3571-3574.
36. Wang, J.; Ferguson, D. M.; Kalyani, D. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 5780-5790.

CAPÍTULO

3



“La única moneda verdadera en este mundo en bancarrota, es lo que compartes con otra persona cuando pierdes la compostura”

Cita de la película “Casi Famosos”

CAPÍTULO 3:

SÍNTESIS DE COMPUESTOS AZA-HETEROCÍCLICOS POR REACCIONES DE FOTÓLISIS

TABLA DE CONTENIDOS

3.1. INTRODUCCIÓN

3.1.1. Estudios en la Síntesis de Fenantridinas

3.1.1.1. Síntesis de Fenantridinas por el Mecanismo del Bencino

3.1.1.2. Síntesis de Fenantridinas por Mecanismo de Adición-Eliminación

3.1.1.3. Síntesis de Fenantridinas por Reacciones que Involucran el Empleo de Metales de Transición

3.1.1.4. Síntesis de Fenantridinas por el Mecanismo de $S_{RN}1$

3.1.1.5. Síntesis de Fenantridinas por Reacciones de Fotólisis

3.2. OBJETIVOS

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.3.1. Síntesis de Aza-Compuestos Empleados como Sustratos

3.3.2. Reacciones de Fotólisis para Obtención de Aza-Heterociclos

3.4. CONCLUSIONES

3.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.5.1. Instrumental de Análisis

3.5.2. Métodos de Cuantificación

3.5.3. Materiales Generales y Reactivos

3.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Aza-Compuestos

3.5.5. Métodos Generales para Reacciones de Fotólisis

3.5.6. Caracterización de los Compuestos Sintetizados

3.6. BIBLIOGRAFÍA

3.1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos fusionados derivados del sistema fenantrénico presentan un gran interés por ser constituyentes de una gran variedad de productos naturales con importantes propiedades farmacológicas.¹ Parte de la actividad biológica de estos compuestos está relacionada con la planaridad del sistema, y debido a esta característica a su habilidad de intercalarse en las cadenas de ADN por ejemplo, lo que los convierte en interesantes agentes con aplicaciones antineoplásicas o mutagénicas.²

Por estos motivos, los alcaloides con el núcleo benzo[*c*]fenantridínico (A en Figura 3.1), han resultado muy atractivos en el ámbito de la química orgánica sintética y de la química medicinal durante los últimos 20 años, lo cual conduce a una búsqueda permanente de nuevas metodologías más selectivas y eficientes para su síntesis. Particularmente, Nitidina (B) y Fagaronina (C) son alcaloides naturales que presentan un amplio rango de actividad farmacológica, que incluye actividad antiviral y antitumoral, debido a que inhiben la topoisomerasa I del ADN.³ Sin embargo, estos compuestos son aislados de las plantas en muy poca cantidad. Por ejemplo, Nitidina puede ser aislada en 0,003-0,07% de las variedades *Zanthoxylum* y *Fagara*.⁴

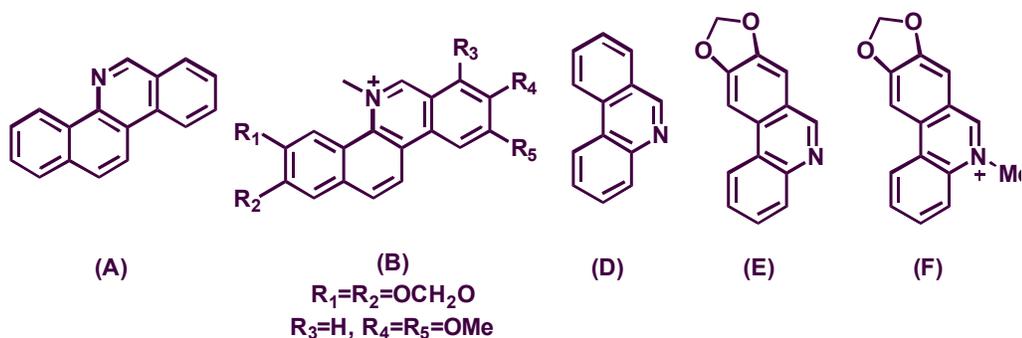


Figura 3.1. Compuestos de interés que presentan el núcleo fenantridínico

El núcleo de fenantridina (**D**), también se encuentra en una variedad de productos naturales y presenta importantes aplicaciones y actividades biológicas, incluyendo agentes antibacterianos, antiprotozoos, y antitumorales.⁵ A su vez, muchos productos naturales presentan en su estructura base el anillo de fenantridina. Dos ejemplos representativos lo constituyen: trisferidina y bicolorina (**E** y **F**, Figura 3.1).

Al presente se han informado numerosos procesos sintéticos que presentan grandes desventajas por ser poco generales, requerir numerosos pasos y largos tiempos de reacción con bajos rendimientos.⁶ Con el fin de obtener este tipo de heterociclo, se han diseñado diferentes estrategias para la construcción del anillo de fenantridina. A continuación se describirán algunas metodologías sintéticas para la obtención de este núcleo, particularmente aquellas que involucran ciclaciones intramoleculares.

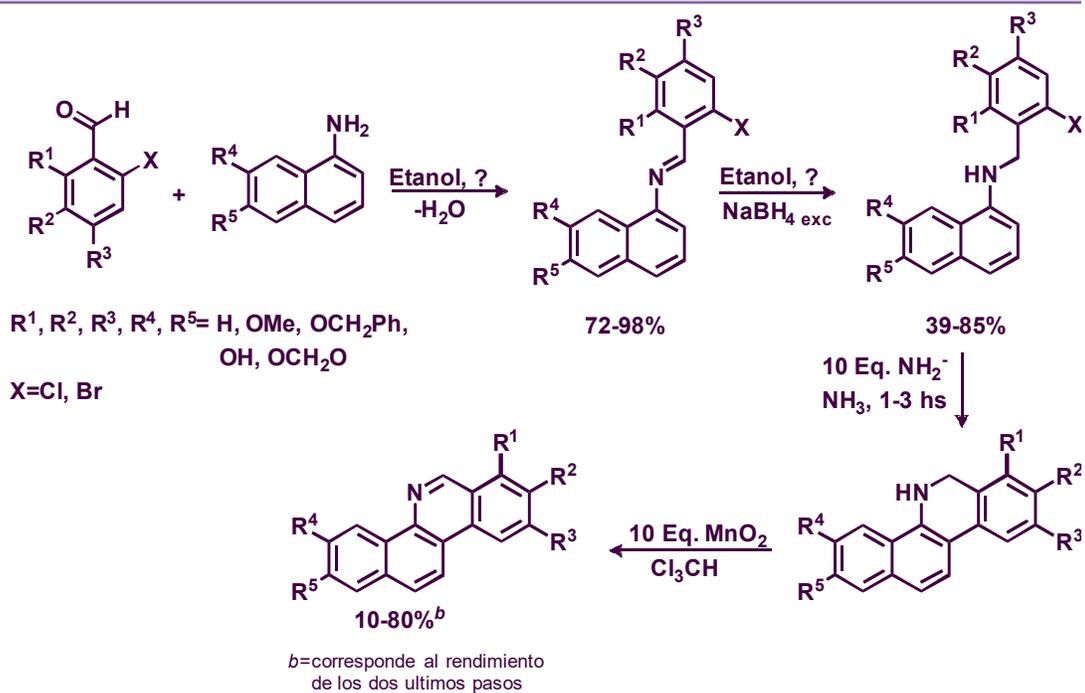
3.1.1. Estudios en la Síntesis de Fenantridinas

3.1.1.1. Síntesis de Fenantridinas por el Mecanismo del Bencino

La obtención de fenantridinas por el mecanismo bencino fue desarrollado por Kessar y colaboradores en el año 1973.⁷ En esta metodología se parte de *o*-cloro u *o*-bromobencil anilinas en medio fuertemente básico para dar las correspondientes fenantridinas. Si bien los rendimientos son muy buenos (57-90%), esta metodología involucra un medio fuertemente básico (10 equivalentes de iones amiduros) que limita el uso de una variedad de grupos funcionales. A su vez, bases como KOH, *t*-BuOK, *t*-BuONa fracasan para dar el producto de ciclación, tanto en NH₃ líquido como en DMSO.

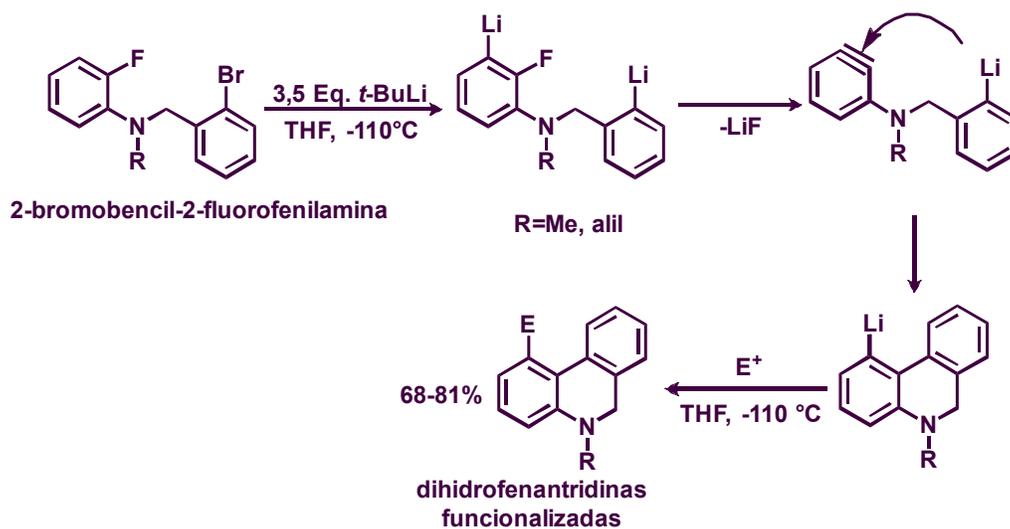
En el año 1988, el mismo grupo de investigación llevó a cabo la síntesis de celeritina, decarina y nitidina (alcaloides derivados del núcleo benzo[*c*]fenantridina) mediante esta misma metodología.⁸ En la síntesis (Esquema 3.2), se parte de derivados de 1-naftilamina y 2-halobenzaldehído que por una reacción de condensación forman una imina, la cual es reducida con NaBH₄. Posteriormente, se lleva a cabo una sustitución nucleofílica aromática y finalmente una oxidación con MnO₂ en cloroformo para dar el compuesto completamente oxidado. Esta metodología involucra 4 etapas y los rendimientos de reacción son bajos.

Esquema 3.2. Síntesis de benzo[c]fenantridinas por el mecanismo bencino



Otra alternativa que involucra el mecanismo bencino para la síntesis de dihidrofenantridinas fue desarrollada por Barluenga y colaboradores. (Esquema 3.3).^{9, 10}

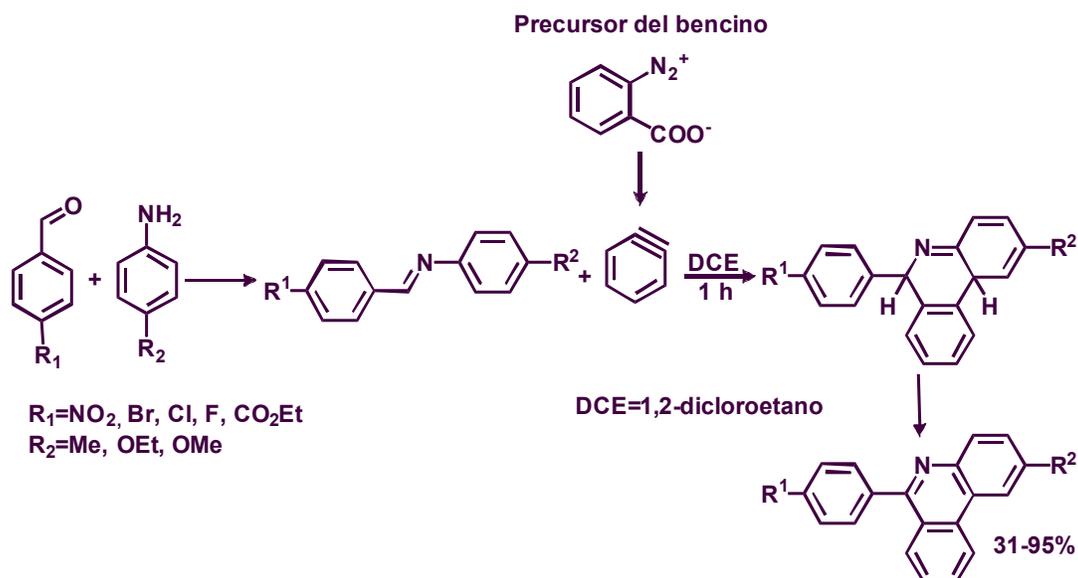
Esquema 3.3. Obtención de dihidrobenzo[c]fenantridinas a partir de 2-bromobencil-2-fluorofenilamina



En este trabajo se presentó el desarrollo de un nuevo método para la síntesis regioespecífica de dihidrofenantridinas funcionalizadas en la posición 1 del anillo que es muy difícil de obtener con otras estrategias sintéticas. En estos casos se parte de 2-bromobencil-2-fluorofenilamina que reacciona con 3,5 equivalentes de *t*-BuLi en THF a $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ para dar el correspondiente intermediario bencino (Esquema 3.3). El compuesto bencino experimenta posteriormente una ciclación nucleofílica intramolecular para dar el compuesto organolítico, que reacciona con una variedad de electrófilos para dar una amplia variedad de dihidrofenantridinas funcionalizadas con rendimientos que van de buenos a muy buenos (68-81%).

También se informó la síntesis de fenantridinas en un proceso en cascada, que involucra el bencino como intermediario, utilizando como sustratos aldehídos aromáticos y anilinas (Esquema 3.4).¹¹ El bencino es generado *in situ* a partir de una sal de diazonio con un grupo carboxílico en posición *orto* (precursor del bencino) y reacciona en procesos de cicloadición [4+2] con una imina para dar 6-arilfenantridinas con buenos rendimientos en un proceso one-pot.

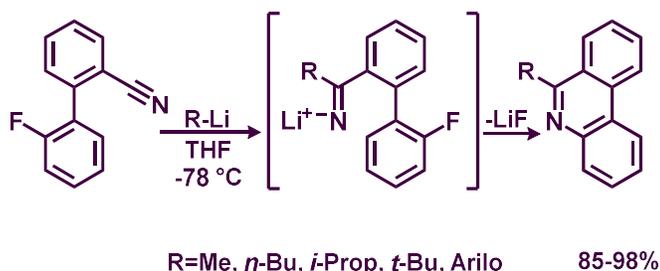
Esquema 3.4. Síntesis de fenantridinas a partir de sales de diazonio



3.1.1.2. Síntesis de Fenantridinas por Mecanismo de Adición-Eliminación

La adición de reactivos organometálicos al grupo ciano en el sustrato 2-(2-fluorofenil)benzocnitrilo genera el anión intermediario de la imina, el cual por una sustitución nucleofílica aromática intramolecular da fenantridinas sustituidas en la posición 6 (Esquema 3.5).¹² El sustrato de estas reacciones puede ser generado mediante dos vías que incluyen la reacción de Suzuki: ya sea mediante la reacción de acoplamiento cruzado de 1-bromo-2-fluorobenceno y un ácido borónico sustituido en posición *orto* con un grupo ciano, ó bien, entre 2-bromobenzonitrilo y un ácido borónico sustituido en posición *orto* con un grupo fluoruro.

Esquema 3.5. Síntesis de fenantridinas por S_NAr



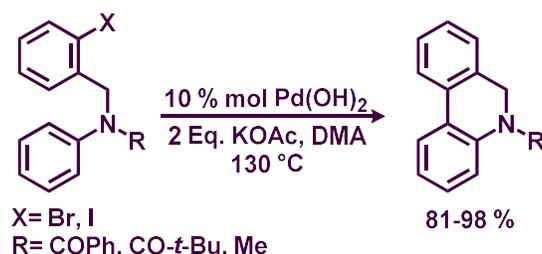
Con el objetivo de sintetizar 6-aminofenantridinas sustituidas de manera “*one-pot*”, se estudió la condensación de 2-halobenzonitrilos con aminas aromáticas en presencia de amiduro de sodio y amiduro de litio en amoníaco líquido.¹³ Si bien el procedimiento es en un solo paso, los rendimientos de las reacciones son moderados (17-62%).

3.1.1.3. Síntesis de Fenantridinas por Reacciones que Involucran el Empleo de Metales de Transición

Las bencilanilinas, ó bencilarilaminas, dan lugar a procesos de ciclación directa catalizadas por Pd(0) formando dihidrofenantridinas. En el año 2005, el grupo de Fagnou demostró que el catalizador heterogéneo de Pd(OH)₂/C (catalizador de Pearlman), es efectivo para preparar este tipo de heterociclo mediante reacciones de arilación directa de *o*-halobencilarilaminas *N*-sustituidas libres de ligando auxiliar (Esquema 3.6).^{14,15} La ventaja de usar un catalizador heterogéneo es que el mismo puede ser fácilmente removido por filtración una vez finalizada la reacción. A su vez, por esta vía muchos

grupos funcionales pueden ser empleados. No obstante, se presenta como desventaja que las aminas deben estar protegidas para que la reacción de ciclación ocurra.

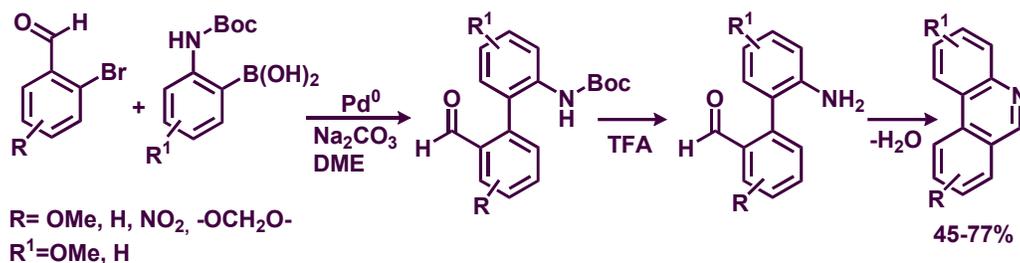
Esquema 3.6. Síntesis de dihidrofenantridinas por arilación catalítica directa



Otras alternativas para obtener fenantridinas en reacciones de arilación catalítica directa implican el empleo de sustratos como *N*-iodo-*N*-fenilbenzamida sustituidas ó de *N*-(2-iodofenil)benzamida sustituidas usando Pd(OAc)₂ como catalizador.^{16, 17} También se reportó la síntesis de diversas fenantridinas sustituidas por una ruta que implica la arilación catalítica directa (*N*-arilación) de halogenuros de arilo con diferentes derivados de iminas.¹⁸

Uno de los primeros ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado para la síntesis de fenantridinas fue llevado a cabo en el año 1988 por el grupo de Snieckus (Esquema 3.7.).¹⁹ Los compuestos organoborónicos dan los correspondientes bi-arilos a través de una reacción de Suzuki con diferentes *o*-bromobenzaldehídos. El producto de la reacción de acoplamiento cruzado no es aislado y de manera “*one-pot*”, en presencia de ácido trifluoroacético (TFA), se lleva a cabo la hidrólisis del grupo protector del grupo amino. Finalmente por una reacción de ciclación (condensación) se forma la fenantridina. Compuestos similares también pueden ser preparados por reacciones de acoplamiento cruzado de organoestannanos nitrados en la posición *orto* (reacción de Stille) y *o*-bromobenzaldehídos.²⁰ El grupo nitro es posteriormente reducido a amino en presencia de Zn en ácido acético y después espontáneamente se lleva a cabo la reacción de ciclación en estas condiciones para dar las correspondientes fenantridinas.

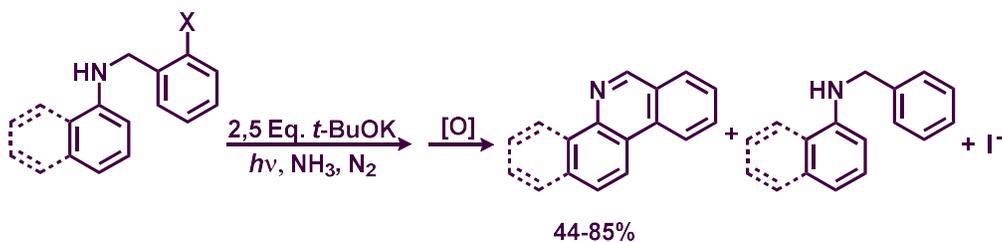
Si bien las reacciones de arilación catalítica directa son regioespecíficas y producen fenantridinas con muy buenos rendimientos, se utilizan metales de transición costosos como por ejemplo el uso de Pd.

Esquema 3.7. Síntesis de fenantridinas por acoplamiento cruzado

3.1.1.4. Síntesis de Fenantridinas por el Mecanismo de $S_{RN}1$

Como se muestra en el Capítulo I, la síntesis de heterociclos, puede ser llevada a cabo mediante reacciones de cierre de anillo por el mecanismo de $S_{RN}1$, ya sea a lo largo de los ciclos de propagación ó por una reacción polar una vez formado el producto de sustitución.

Beugelmans y colaboradores reportaron la síntesis de benzo[*c*]fenantridinas por reacción de iodobencilaminas sustituidas con tetralonas obteniendo rendimientos globales de moderados a buenos.²¹ Para ello emplearon la siguiente metodología: reacción de $S_{RN}1$ intermolecular-cierre de anillo vía mecanismo clásico. Así se obtuvieron nitidina, avicina y fargaronina entre otros productos naturales.

De igual forma, Buden y colaboradores propusieron un nuevo enfoque para la síntesis de fenantridinas y benzofenantridinas por *ortho*-arilación intramolecular de (2-halobencil)-*N*-arilaminas (Esquema 3.8).²² En estas reacciones, la ciclación intramolecular de los sustratos da muy buenos rendimientos de los derivados de fenantridina.

Esquema 3.8. Síntesis de fenantridinas por Mecanismo $S_{RN}1$


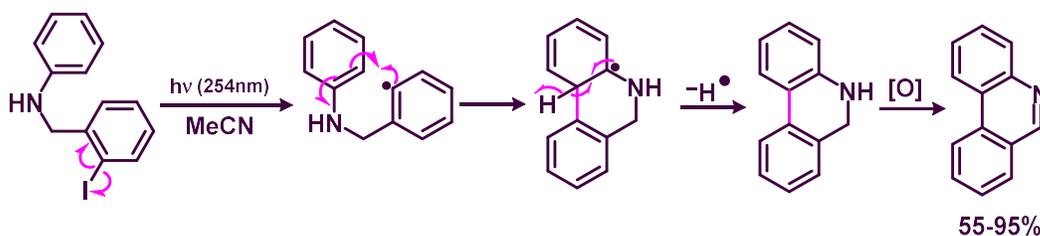
Recientemente, se estudiaron nuevas reacciones de $S_{RN}1$ intramoleculares de doble ciclación a partir de diaminas aromáticas. Esta ciclación proporciona diazaheterociclos aromáticos con buenos rendimientos. El mecanismo propone radicales y aniones radicales como intermediarios. La regioquímica se estudió utilizando cálculos computacionales y se encontró que la distribución de los productos dependía de las energías de activación de la ciclación y de la proporción de conformeros neutros. Este es el único informe en el que ocurren dos reacciones intramoleculares consecutivas de $S_{RN}1$ para dar productos derivados de fenantridina mediante una doble ciclación.²³

3.1.1.5. Síntesis de Fenantridinas por Reacciones de Fotólisis

Una estrategia muy interesante para producir derivados de fenantridinas mediante reacciones de cierre de anillo fue la desarrollada por Linsenmeier y colaboradores,²⁴ donde emplean sustratos similares que en el reporte de Buden,²² pero en estos casos la reacción se lleva a cabo con irradiación a 254 nm con el fin de lograr la ruptura homolítica del enlace C-I (Esquema 3.9).²⁵ De ese modo se forma el radical arilo (que es la especie reactiva), el cuál posteriormente reacciona con el anillo aromático dando el producto de ciclación. Como en esta reacción no participan aniones como intermediarios, no es necesario agregar una base fuerte en el medio.

Empleando esta estrategia se sintetizaron derivados de fenantridina con muy buenos rendimientos. En algunos casos particulares (con sustituyentes -OMe ó -SMe) los rendimientos fueron bajos, del orden del 60 %, lo cual se debe a que en las condiciones de reacción (radiación UV) los productos poseen cierta inestabilidad y es posible la fotodescomposición de las dihidrofenantridinas formadas. Un fenómeno similar ocurre cuando se tiene un sustituyente Br, donde la ruptura homolítica del enlace C-Br tiene lugar y se forma solo un 31% del producto deseado.

Esquema 3.9. Síntesis de fenantridinas por Fotólisis



3.2. OBJETIVOS

El objetivo general de este capítulo es explorar la síntesis de diazaheterocíclos derivados de fenantridinas por reacción de fotólisis de aminas aromáticas que posean dos grupos salientes dentro de la misma molécula. Cabe mencionar que este capítulo de tesis se desarrolló en colaboración con el Dr. Lucas Peisino en su último año de tesis doctoral dentro del grupo de investigación.

Por lo anterior, se propuso como objetivos específicos:

- I. Realizar la síntesis de los aza-compuestos N^1, N^4 -bis(2-iodobencil)benzeno-1,4-diamina (**1**), N^4, N^4' -bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina (**2**) y N^2, N^6 -bis(2-iodobencil)piridina-2,6-diamina (**3**) para su posterior uso como sustratos en reacciones de fotólisis. (Figura 3.2.).
- II. Optimizar las condiciones de reacción de fotólisis que favorezcan la formación de productos derivados de fenantridina tras el doble cierre de anillo intramolecular.

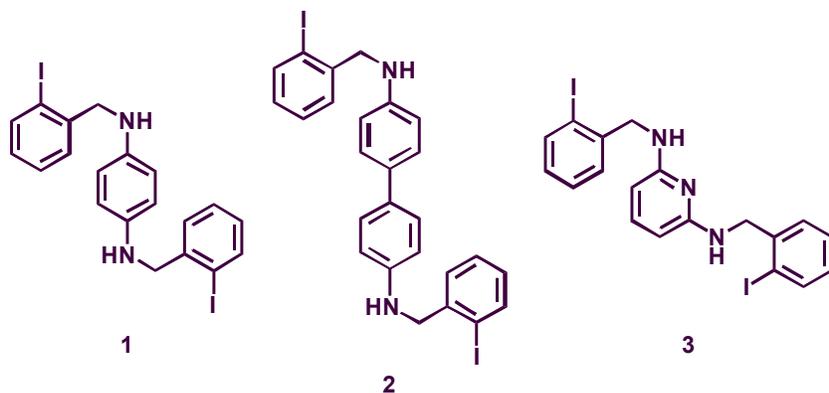


Figura 3.2. Aza compuestos empleados como sustratos en reacciones de fotólisis

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

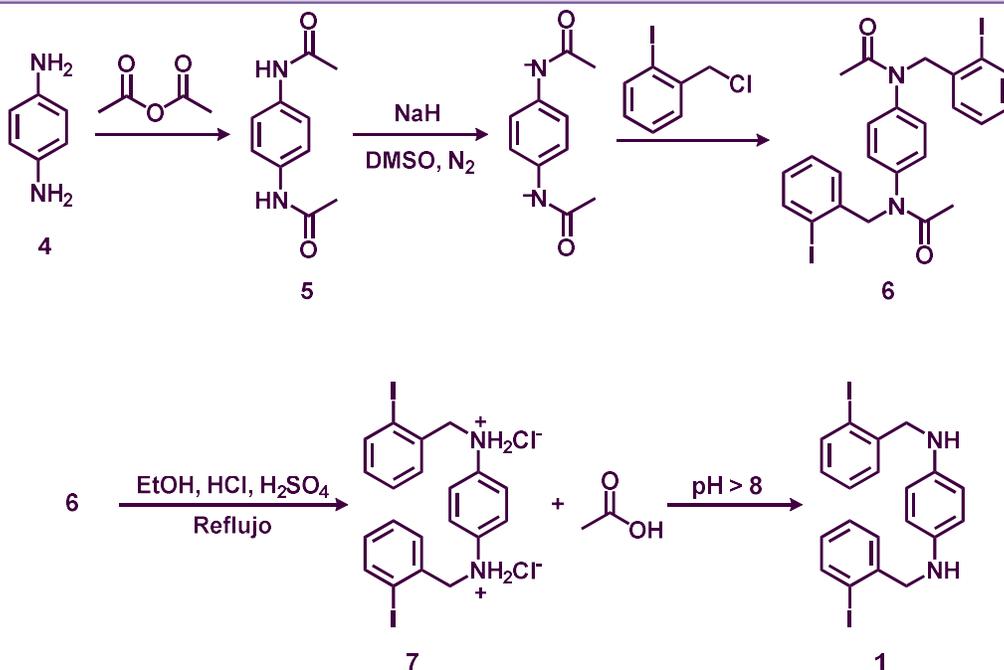
3.3.1. Síntesis de Aza-Compuestos Empleados como Sustratos

Para dar respuesta al primer objetivo específico de este capítulo se procedió a sintetizar los sustratos N^1,N^4 -bis(2-iodobencil)benceno-1,4-diamina (**1**), $N^4,N^{4'}$ -bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina (**2**) y N^2,N^6 -bis(2-iodobencil)piridina-2,6-diamina (**3**). Para ello, se realizó la acetilación de grupos amino sobre las arilaminas precursores de sustrato; posteriormente se hizo una *N*-*o*-halobencilación y finalmente se produjo una hidrólisis ácida de los grupos amida.

Síntesis de N^1,N^4 -bis(2-iodobencil)benceno-1,4-diamino

En primer lugar se realizó la acetilación del compuesto 1,4-diaminobenceno **4** por reacción con un exceso de anhídrido acético, para dar el derivado acetamida **5**. En una reacción ácido-base posterior se formó el anión de la amida con NaH (2 eq.), al cual se le agregó cloruro de *o*-iodobencilo (2 eq.). Por ataque nucleofílico se obtuvo el intermediario sintético diacetil dibencilado **6** (Esquema 3.10).

Esquema 3.10. Síntesis del sustrato N^1,N^4 -bis(2-iodobencil)benceno-1,4-diamino

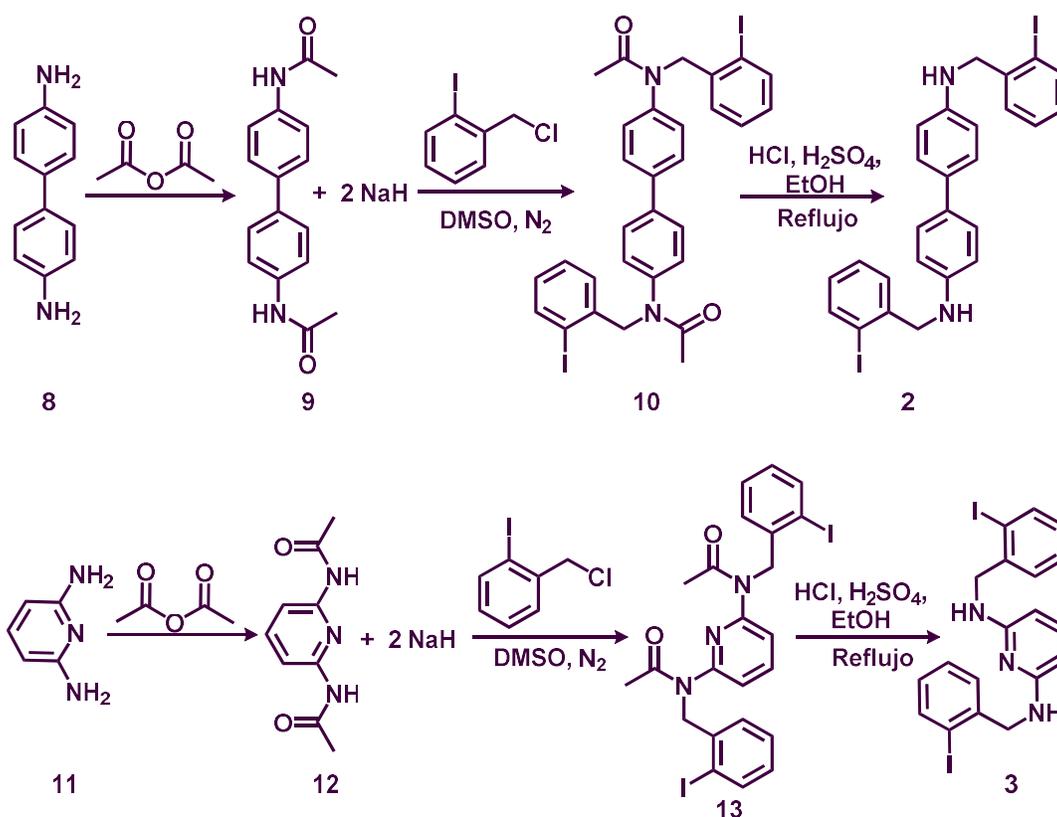


La hidrólisis ácida del grupo acetamida permitió obtener el clorhidrato **7** en un rendimiento global del 53 %. Al realizar una extracción en medio básico se obtiene como producto el compuesto N^1,N^4 -bis(2-iodobencil)benzeno-1,4-diamina **1** (Esquema 3.10).

Síntesis de N^4,N^4' -bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina y N^2,N^6 -bis(2-iodobencil)piridina-2,6-diamina

Siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente, a partir de las arildiaminas 4,4'-diaminobifenilo y 1,3-diaminopiridina, se obtuvieron los sustratos **2** y **3** con rendimientos globales del 26% y 65% respectivamente (Esquema 3.11).

Esquema 3.11. Síntesis de los compuestos **2** y **3**



De esta forma se obtuvieron tres aza-compuestos que tienen dentro de su estructura dos grupos salientes, con el fin de emplearlos como sustratos en reacciones radicalarias que generen un doble cierre de anillo intramolecular.

3.3.2. Reacciones de Fotólisis para Obtención de Aza-Heterociclos

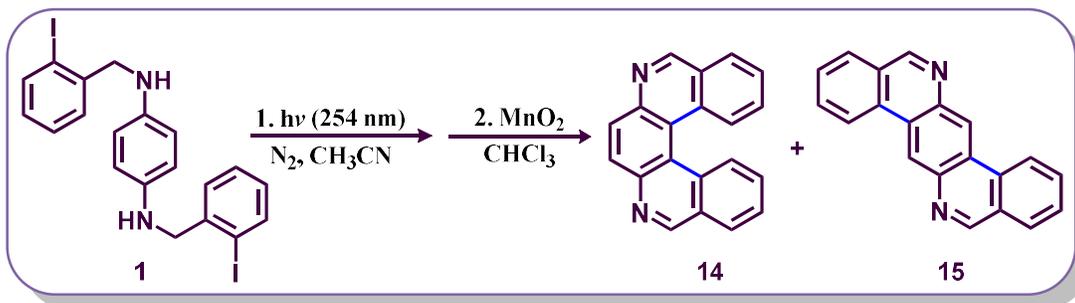
Para abordar el segundo objetivo específico propuesto en este capítulo, se evaluó la posibilidad de que los compuestos **1**, **2** y **3** dieran reacciones de doble cierre de anillo por fotólisis directa. Las reacciones se realizaron en tubos de cuarzo con acetonitrilo anhidro como solvente y se irradió a 254 nm de longitud de onda máxima. En la Tabla 3.1 se presenta la optimización de condiciones de reacción desarrolladas para el sustrato **1**.

Inicialmente se irradiaron tres soluciones del compuesto **1** con concentraciones de 2mg/mL a 30, 60 y 120 minutos. El cambio de atmósfera de la soluciones se realizó por burbujeo con nitrógeno durante 20 minutos antes de la irradiación. Se encontró la presencia de sustrato sin reaccionar a los 30 minutos y similitud entre los porcentajes de los productos generados en las soluciones irradiadas a 60 y 120 minutos. Por lo que se continuaron haciendo pruebas con tiempo de irradiación de 60 minutos (entradas 1, 2 y 3, Tabla 3.1).

Al irradiar una solución del compuesto **1** con la mitad de concentración (1 mg/mL) a 60 minutos, se observó un aumento en la formación de los productos de interés (entrada 4, Tabla 3.1.). Adicionalmente, se encontró que la formación de los productos disminuyó al disminuir el número de lámparas de irradiación y que el burbujeo constante de nitrógeno no produjo un cambio significativo en los rendimientos de los productos. Sin embargo, se decidió llevar a cabo las demás reacciones con burbujeo del gas inerte durante todo el tiempo de irradiación con el objetivo de agitar la solución (entradas 4, 5, 6 y 7, Tabla 3.1.).

Respecto al gas inerte empleado, la reacción evoluciona de manera similar cuando este es nitrógeno o argón, por tanto, se seleccionó nitrógeno. También es importante destacar que cuando se emplean 16 lámparas en lugar de 9 los rendimientos decrecen, lo cual se puede atribuir a la absorción de radiación UV (254 nm) por parte de los intermediarios y productos de reacción con su consiguiente descomposición. Se encontró, que cuando el tiempo de reacción se incrementó a 120 minutos con burbujeo constante del gas inerte, el rendimiento de los productos aumentó levemente (entradas 8, 9, 10 y 11, Tabla 3.1).

En las entradas 13 y 15 de la Tabla 3.1. se puede observar que cuando se estimula con ultrasonido el cambio de atmósfera previa a la irradiación, los rendimientos del producto **14** aumentaron un 10 %. Esto puede deberse a una mejora en la solubilidad de los compuestos en acetonitrilo.

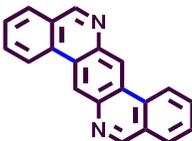
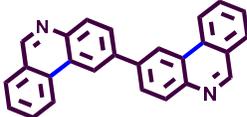
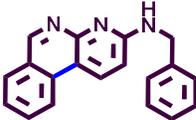
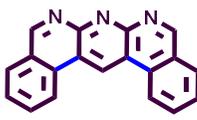
Tabla 3.1. Optimización de condiciones para reacciones de fotólisis directa del compuesto 1.^a


ENTRADA	ATMÓSFERA	TIEMPO (min)	N° LAMPARAS	PRODUCTOS
1 ^{b, e}	N ₂	30	9	14 (12%) 15 (7%)
2 ^b	N ₂	60	9	14 (14%) 15 (7%)
3 ^b	N ₂	120	9	14 (12%) 15 (3%)
4	N ₂	60	9	14 (26%) 15 (8%)
5 ^c	N ₂	60	9	14 (24%) 15 (7%)
6	N ₂	60	4	14 (11%) 15 (<5%)
7 ^c	N ₂	60	4	14 (23%) 15 (5%)
8 ^c	Ar	60	9	14 (24%) 15 (--)
9 ^c	Ar	60	16	14 (14%) 15 (--)
10 ^c	Ar	120	9	14 (28%) 15 (5%)
11 ^c	Ar	120	16	14 (17%) 15 (8%)
12 ^{c, d}	Ar	60	9	14 (30%) 15 (<5%)
13 ^{c, d}	Ar	120	9	14 (37%) 15 (5%)
14 ^{c, d}	N ₂	60	9	14 (28%) 15 (<5%)
15 ^{c, d}	N ₂	120	9	14 (36%) 15 (5%)
16 ^{c, d}	N ₂	60	16	14 (11%) 15 (7%)
17 ^{c, d}	N ₂	120	16	14 (11%) 15 (7%)

^a Para todas las reacciones la concentración de sustrato = 1 mg/mL. Se usó MeCN anhidro como solvente (7 mL) en un tubo de cuarzo. Las reacciones de oxidación se realizaron mediante agitación de los crudos de reacción con MnO₂ en CHCl₃. El rendimiento de los productos se cuantificó por ¹H-RMN. ^b Reacciones fotoestimuladas con concentración de sustrato= 2 mg/mL. ^c Burbujeo constante durante todo el tiempo de irradiación. ^d Sonicación durante el cambio de atmósfera. ^e Se observó sustrato sin reaccionar.

Teniendo en cuenta lo presentado anteriormente, es posible decir que las mejores condiciones para desarrollar la reacción de fotólisis de este tipo de sustratos son las que se encuentran informadas en las entradas 13 y 15 de la Tabla 3.1. Debido a la diferencia en costos del gas inerte, se decide trabajar con atmosfera de N₂. Posteriormente, se efectuó la fotólisis de los compuestos **2** y **3** hasta conversión total del sustrato. Los resultados de las reacciones para los tres sustratos estudiados en las mejores condiciones encontradas se muestran en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2. Reacciones de fotólisis directa para los compuestos 1, 2 y 3.^a

ENTRADA	SUSTRATO	TIEMPO (min)	PRODUCTOS	
				
1	1	60	14 (28%)	15 (<5%)
2	1	120	14 (36%)	15 (5%)
				
3^b	2	60	16 (3%)	
4^b	2	120	16 (9%)	
5	2	180	16 (6%)	
				
6	3	60	17 (32%)	18 (<3%)
7	3	120	17 (<5%)	18 (--)

^a Para todas las reacciones la concentración de sustrato = 1 mg/mL. Se usó MeCN anhidro como solvente (7 mL) en un tubo de cuarzo y la solución del sustrato se sonicó antes de irradiarse. La irradiación se realizó en un reactor fotoquímico con máximo de emisión en 254 nm, equipado con 9 lámparas de alta presión de Hg y con burbujeó de N₂ durante todo el tiempo de irradiación. Las reacciones de oxidación se llevaron a cabo mediante agitación de los crudos de reacción con MnO₂ en CHCl₃. El rendimiento de los productos fue determinado por ¹H-RMN. ^b Se observa sustrato sin reaccionar.

El producto principal en la reacción del compuesto **1** es la dibenzo[*a,k*][4,7]fenantrolina **14**, formándose en poca cantidad el isómero isoquinolino[3,4-*b*]fenantridina **15**, con lo que se evidencia una mayor selectividad hacia el producto **14** (entradas 6 y 7, Tabla 3.2). La fotólisis del sustrato **2** solo produjo el producto de doble cierre de anillo 2,2'-bifenantridina (**16**) con un rendimiento que no supera el 10 % y la descomposición del sustrato (entradas 3, 4 y 5, Tabla 3.2). Lo cual muy probablemente se deba a la inestabilidad de los intermediarios y productos formados durante la reacción bajo la radiación UV. No se observó la formación de subproductos como la doble reducción del sustrato o el cierre de un solo anillo junto con reducción. Para el compuesto **3** se observó la formación del producto de doble cierre de anillo **18** en trazas. El producto principal de esta reacción es el compuesto de cierre de anillo sobre carbono junto con reducción *N*-bencilbenzo[*c*][1,8]naftiridin-3-amina **17** (entradas 6 y 7, Tabla 3.2).

Se postula que para los sustratos estudiados, la iniciación de la reacción se produce por la excitación del sustrato y la fragmentación homolítica del enlace C-I inducida por la radiación. Con lo cual se forman los radicales arilos capaces de reaccionar con el sistema π del anillo aromático central para dar lugar a los diazaheterociclos formados.²⁵

Este estudio se realizó en simultáneo con el estudio que buscó realizar la doble ciclación de los mismos sustratos por vía radicalaria $S_{RN}1$.²³ De manera comparativa, se encontró que mediante reacciones de $S_{RN}1$ intramoleculares se obtienen mejores rendimientos de los diazaheterociclos producto del doble cierre de anillo (**14**, 46 %; **15**, 25 %, **16**, 17%; **17**, 22% y **18**, 13%).

Tabla 3.3. Obtención de diazaheterociclos por diferentes métodos de doble ciclación intramolecular.

ENTRADA	FORMACIÓN DE PRODUCTO POR VÍA FOTÓLISIS	FORMACIÓN DE PRODUCTO POR VÍA $S_{RN}1$
1	14 (36%)	14 (46%)
2	15 (5%)	15 (25%)
3	16 (9%)	16 (17%)
4	17 (32%)	17 (22%)
5	18 (<3%)	18 (13%)

3.4. CONCLUSIONES

Como conclusión, en este trabajo se realizó la síntesis satisfactoria de los compuestos N^1,N^4 -bis(2-iodobencil)benceno-1,4-diamino (**1**), $N^4,N^{4'}$ -bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina (**2**) y N^2,N^6 -bis(2-iodobencil)piridina-2,6-diamina (**3**) con buenos rendimientos globales. Cabe destacar, que estos rendimientos se obtienen para cada sustrato después de tres pasos consecutivos de síntesis con sus respectivos procesos de purificación, y que además, cada paso de síntesis implica una doble reacción por cada molécula.

Se encontró de forma experimental que una concentración de sustrato de 1mg/mL, la irradiación con 9 lámparas por 120 minutos, la sonicación durante 20 minutos previos a la irradiación y el burbujeo constante de N_2 durante todo el tiempo de reacción, son las mejores condiciones para llevar a cabo la fotólisis de los compuestos **1**, **2** y **3**.

A su vez, al realizar la fotólisis directa de las aminas N^1,N^4 -bis(2-iodobencil)benceno-1,4-diamino (**1**) y $N^4,N^{4'}$ -bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina (**2**) se observó la formación de los productos **14**, **15**, y **16** como resultado de dos ciclaciones intramoleculares en simultáneo sobre la misma molécula.

Al comparar los resultados de los estudios realizados por reacciones de fotólisis y por reacciones de $S_{RN}1$ para los sustratos 1, 2 y 3; se determinó que las dos vías conducen a la formación de los productos de doble cierre de anillo; pero en las reacciones de fotólisis los productos se forman en porcentajes menores a los obtenidos por vía $S_{RN}1$, lo cual puede deberse a la descomposición de los sustratos y a la inestabilidad de los intermediarios de reacción formados, bajo las condiciones de radiación UV empleadas.

3.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.5.1. Instrumental de Análisis

Las reacciones de fotólisis se llevaron a cabo en el fotoreactor Luzchem LZC-ORG (9 o 4 lámparas) o Rayonet RPR-100 (16 lámparas), equipados con lámparas de vapor de mercurio de baja presión de 8W que con λ_{max} : 254 nm.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un cromatógrafo Varian 3900 equipado con detector de ionización de llama (FID) y columna capilar VF-5ms, 30 m x 0.25 mm x 0.25 mm. Los análisis de Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-EM QP 5050A con una fuente de ionización electrónica de 70 eV. Se utilizó una columna capilar VF-5 ms (5% fenil 95% dimetilpolimetilpolisiloxano) de 30 m de largo x 0,25 mm de diámetro interno x 0,25 μm de espesor *film*. Los Espectros de Masas de Alta Resolución HRMS (High Resolution Mass Spectrometry) se realizaron en un equipo Bruker MicroTOF Q II, equipado con una fuente de iones ESI (Electro Spray Ionization) operando en modo positivo y usando formiato de sodio 10 mM como calibrante interno y nitrógeno como gas de nebulización y secado.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C y en dos dimensiones se realizaron en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker FT-400, operando a 400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C , empleando cloroformo deuterado (CDCl_3), acetona deuterada (CD_3COCD_3) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como solvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, relativos a tetrametilsilano ($\delta = 0$ ^1H , ^{13}C). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz.

3.5.2. Métodos de Cuantificación

Para los análisis cuantitativos por ^1H RMN se utilizó el método del estándar interno integrando las áreas de señales en los espectros. Se empleó testosterona ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$) adquirida comercialmente como compuesto estándar.

3.5.3. Materiales Generales y Reactivos

Como solventes de reacción se utilizaron acetonitrilo destilado y seco²⁶ y DMSO de alta pureza (>99,9%) secado con tamices moleculares de 4Å.

Los solventes orgánicos, éter etílico, éter de petróleo, pentano, diclorometano y acetona fueron purificados por destilación fraccionada. Etanol con grado analítico, HCl y H₂SO₄ de fuentes comerciales fueron utilizados sin purificación extra. Se utilizó agua de calidad Mili-Q en todas las extracciones. Las fases orgánicas fueron secadas con sulfato de sodio anhidro comercial. Para purificaciones por cromatografía de columna se utilizó sílica gel (0,063-0,200 mm).

Los siguientes reactivos fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin tratamiento previo: 1,4-fenil-diamina (Sigma-Aldrich grado de pureza >99%), 1,1'-bifenil-4,4'-diamina (Sigma-Aldrich grado de pureza >98%), 2,6-diaminopiridina (Sigma-Aldrich grado de pureza 98%), anhídrido acético (Merck Millipore grado de pureza >99,9%), Hidruro de sodio (Sigma-Aldrich grado de pureza 60% en aceite mineral) y cloruro de 2-iodobencilo.²⁷

3.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Aza-Compuestos

La estrategia sintética empleada para la obtención de los sustratos consta de tres pasos de síntesis, en cada uno de los cuales el producto precipita en el medio de reacción.

Síntesis de N¹,N⁴-bis(2-iodobencil)benzeno-1,4-diamina (1).

En un balón equipado con un condensador de reflujo y barra magnética se agregó 1,4-diaminobenceno (9,25 mmol; 1 g) y luego se adicionó un exceso de anhídrido acético (3 eq.). La mezcla es agitada durante 15 minutos, luego se agregó agua y se llevó a reflujo durante una hora para luego dejarla enfriar a temperatura ambiente. El sólido obtenido (5) se filtró al vacío y se lavó con agua fría, luego se dejó secar al aire.

En un tubo de Shlenk de 50 mL previamente seco, con atmósfera de nitrógeno y barra de agitación magnética se adicionó el compuesto 5 (5,2 mmol; 1 g) disuelto en DMSO anhidro (10 mL). Luego se agregó hidruro de sodio (10,5 mmol) en pequeñas proporciones, teniendo cuidado entre cada agregado de realizar vacío a la mezcla de reacción para favorecer la evolución del gas formado y luego dejar en atmósfera de nitrógeno nuevamente. Una vez formado el anión, se agregó cloruro de 2-iodobencilo (11,0 mmol; 2,7 g) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se observó la precipitación de un sólido blanco (6), favorecida por la adición de agua. Luego se filtró el sólido al vacío y se lavó con abundante agua fría.

Para llevar a cabo la hidrólisis de la acetamida, se empleó un balón equipado con un condensador de reflujo y barra magnética se agregó el compuesto **6** (1 mmol; 624 mg). Luego se adicionaron etanol (20 mL), ácido clorhídrico 37% (10 mL) y ácido sulfúrico concentrado (10 gotas); la mezcla fue agitada y calentada a reflujo durante 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado correspondiente al clorhidrato **7** (53% de rendimiento global) fue filtrado al vacío y lavado con etanol frío. Para obtener la amina libre **1** se realizó una extracción con CH₂Cl₂ y H₂O en medio básico (pH=9). La fase orgánica se secó con NaSO₄ anhidro. El crudo de reacción fue analizado por CG y CG-EM. El producto se aisló por cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de éter de petróleo y diclorometano (30:70) como fase móvil. El sustrato **1** fue caracterizado por CG, ¹H RMN, ¹³C RMN, RMN 2D y GC-MS (ver anexo B).

Síntesis de N⁴,N^{4'}-bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina (2) y N²,N⁶-bis(2-iodobencil)piridina-2,6-diamina (3)

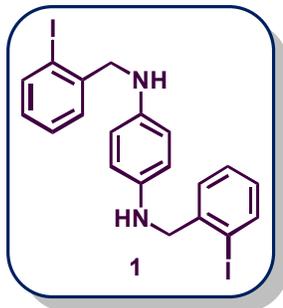
Estos procedimientos se realizaron de manera similar al descrito para la obtención del compuesto **1**, pero en estos casos se emplearon como aminas precursoras de los compuestos **2** y **3** a 1,1'-bifenil-4,4'-diamina (10 mmol) y 2,6-diaminopiridina (10 mmol) respectivamente. Los compuestos **2** (26% de rendimiento global) y **3** (65% de rendimiento global) fueron extraídos, aislados y caracterizados de forma similar a como se realizó con el compuesto **1**.

3.5.5. Métodos Generales para Reacciones de Fotólisis

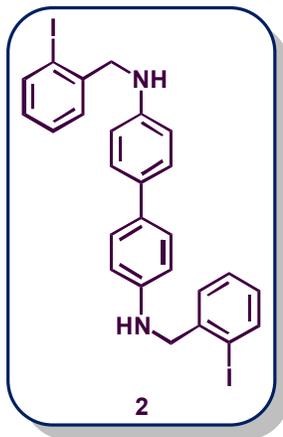
En un tubo de cuarzo de 8 mL se adicionó el sustrato (7 mg) y se agregó acetonitrilo anhidro (7 mL), luego se tapó con un “septum” y la mezcla de reacción se burbujeó con un gas inerte (nitrógeno o argón) y en los casos indicados, además del burbujeo se sonicó durante 20 minutos. Luego se irradió la muestra (con burbujeo constante del gas inerte empleado) con luz de λ_{max} : 254 nm durante los tiempos indicados en las tablas 3.1. y 3.2.

Luego de transcurrido el tiempo de irradiación, se evaporó el solvente en un evaporador rotatorio y el crudo de reacción fue disuelto en 10 mL de cloroformo. Se agregó un exceso (0.5 g) de MnO₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El MnO₂ separó por filtración y el sobrenadante oxidado se analizó y cuantificó por ¹H-RMN.

3.5.6. Caracterización de los Compuestos Sintetizados

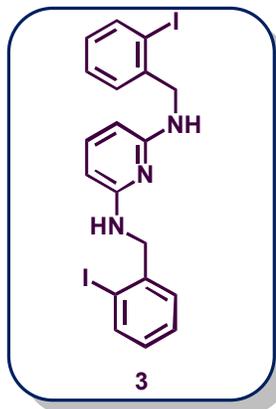


N¹,N⁴-bis(2-iodobencil)benzene-1,4-diamina (1). Sólido blanco. Aislado (328 mg, 53% de rendimiento) por cristalización como clorhidrato en el medio de reacción (etanol:ácido). En el anexo B se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HSQC. **RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D)** δ H: 3.82 (br s, 2H); 4.24 (s, 4H); 6.53 (s, 4H); 6.95 (td, 2H, J=7.5Hz, 1.6Hz); 7.28 (td, 2H, J=7.5Hz, 1.1Hz); 7.37 (dd, 2H, J=7.7Hz, 1.6Hz); 7.82 (dd, 2H, J=7.9Hz, 1.1Hz). **RMN ¹³C (100 MHz, CCl₃D)** δ C: 54.3; 98.6; 114.8; 128.4; 128.8; 129.0; 139.4; 140.2; 141.5. **ESI- HRMS m/z [M + H]⁺** calculado para C₂₀H₁₉I₂N₂ 540.9632, encontrado 540.9638.

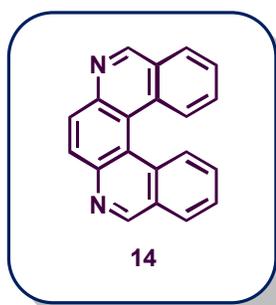


N⁴,N^{4'}-bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina (2) Sólido amarillo. Aislado (430 mg, 26% de rendimiento) por cromatografía en columna con sílica, eluyendo con un mezcla de solventes éter de petróleo/diclorometano (30:70). En el anexo B se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HSQC y HMBC. **RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D)** δ H: 4.20 (br s, 2H); 4.35 (s, 4H); 6.64 (br d, 4H, J=6.5Hz); 6.98 (td, 2H, J=7.6Hz, 1.6Hz); 7.30 (td, 2H, J=7.6Hz, 1.1Hz); 7.35 (br d, 4H, J=8.0Hz); 7.41 (dd, 2H, J=7.7Hz, 1.6Hz); 7.86 (dd, 2H, J=7.9Hz, 1.1Hz). **RMN ¹³C (100 MHz, CCl₃D)** δ C: 53.4; 98.5; 113.3; 127.2; 128.4; 128.8; 129.0; 131.1; 139.5; 141.0; 146.2. **ESI - HRMS m/z [M + H]⁺** calculado para C₂₆H₂₃I₂N₂ 616.9945, encontrado 616.9950.

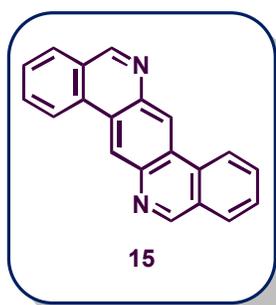
N²,N⁶-bis(2-iodobencil)piridina-2,6-diamina (3) Sólido blanco. Aislado (1,2 g, 65% de rendimiento) por cristalización como clorhidrato en el medio de reacción (etanol:ácido). En el anexo B se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HSQC y HMBC.



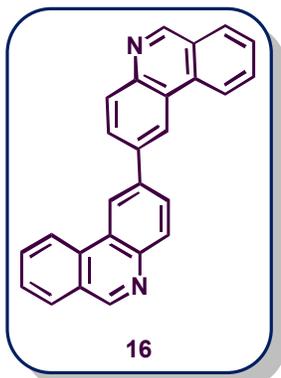
RMN ^1H (400 MHz, CCl_3D) δ H: 4.44 (d, 2H, $J=6.3\text{Hz}$); 4.81 (t, 2H, $J=6.2\text{Hz}$); 5.71 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 6.94 (td, 2H, $J=7.6\text{Hz}$, 1.7Hz); 7.18 (t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$); 7.25 (td, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, 1.1Hz); 7.35 (br d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$); 7.82 (dd, 2H, $J=7.9\text{Hz}$, 1.2Hz). **RMN ^{13}C (100 MHz, CCl_3D)** δ C: 51.1; 95.6; 98.6; 128.3; 128.7; 128.9; 139.1; 139.3; 141.5; 157.6. **ESI - HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{N}_3$ 541.9585, encontrado 541.9600.



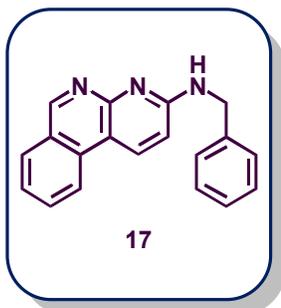
Dibenzo[*a,k*][4,7]fenantrolina (14). (36%) Sólido blanco.²⁸ Aislado por cromatografía radial en placa con mezcla de elución pentano-acetato de etilo (80:20). En el anexo B se adjuntan los espectros de RMN: ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC y HMBC. **RMN ^1H (400 MHz, CCl_3D)** δ H: 7.55 (ddd, 2H, $J=8.5\text{Hz}$, 7.0Hz , 1.4Hz); 7.67 (ddd, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, 7.0Hz , 1.0Hz); 8.13 (dd, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, 0.8Hz); 8.29 (s, 2H); 8.51 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$); 9.43 (s, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CCl_3D)** δ C: 120.1; 126.6; 127.0; 127.6; 128.1; 129.0; 130.8; 132.9; 145.1; 153.4. **ESI - HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2$ 281.1073, encontrado 281.1085.



Isoquinolino[3,4-*b*]fenantridina (15). (5%) Sólido blanco.²⁹ Aislado por cromatografía radial en placa con mezcla de elución pentano-acetato de etilo (80:20). En el anexo B se adjuntan los espectros de RMN: ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC y HMBC. **RMN ^1H (400 MHz, CCl_3D)** δ H: 7.78 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.94 (td, 2H, $J=7.0\text{Hz}$, 1.1Hz); 8.07 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 8.79 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 9.32 (s, 2H); 9.33 (s, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CCl_3D)** δ C: 122.5; 123.4; 124.8; 126.2; 128.2; 129.0; 131.5; 132.4; 142.6; 154.9. **ESI - HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2$ 281.1073, encontrado 281.1065.



2,2'-bifenantridina (16). (9%) Sólido blanco.²³ Aislado por cromatografía radial en placa con mezcla de elución diclorometano- etanol (98:2). En el anexo B se adjuntan los espectros de RMN: ¹H, ¹³C, COSY, HSQC y HMBC. **RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D)** δ H: 7.76 (t, 2H, J=7.4Hz); 7.92 (td, 2H, J=7.7Hz, 1.1Hz); 8.10 (d, 2H, J=7.9Hz); 8.16 (dd, 2H, J=8.5Hz, 1.9Hz); 8.33 (d, 2H, J=8.5Hz); 8.76 (d, 2H, J=8.3Hz); 8.92 (d, 2H, J=1.6Hz); 9.32 (s, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CCl₃D)** δ C: 121.1; 122.0; 124.5; 126.7; 127.8; 128.4; 129.0; 130.8; 131.2; 132.6; 139.6; 144.1; 153.8. **ESI - HRMS m/z [M + H]⁺** calculado para C₂₆H₁₇N₂ 357.1386, encontrado 357.1399.



N-bencilbenzo[c][1,8]naftiridin-3-amina (17). (32%) Sólido amarillo.²³ Aislado por cromatografía radial en placa con mezcla de elución diclorometano- metanol (98:2 - 97:3). En el anexo B se adjuntan los espectros de RMN: ¹H y ¹³C. **RMN ¹H (400 MHz, CCl₃D)** δ H: 4.81 (d, 2H, J=5.4Hz); 5.81 (br s, 1H); 6.81 (d, 1H, J=8.9Hz); 7.30 (br d, 1H, J=7.3Hz); 7.35 (br t, 2H, J=7.3Hz); 7.44 (br d, 2H, J=7.7Hz); 7.59 (td, 1H, J=7.1Hz, 0.8Hz); 7.80 (ddd, 1H, J=8.3Hz, 7.0Hz, 1.3Hz); 8.02 (br d, 1H, J=8.0Hz); 8.34 (d, 1H, J=8.4Hz); 8.57 (d, 1H, J=8.9Hz); 9.32 (s, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CCl₃D)** δ C: 46.1; 110.4; 111.1; 120.7; 125.1; 125.9; 127.5; 127.8; 128.8; 129.0; 131.3; 133.1; 133.4; 138.8; 153.5; 156.4; 158.3. **ESI - HRMS m/z [M + H]⁺** calculado para C₁₉H₁₆N₃ 286.1339, encontrado 286.1352.

3.6. BIBLIOGRAFÍA

1. Li, Z.; Jin, Z.; Huang, R. *Synthesis*. **2001**, 2365-2378 y referencias allí citadas.
2. (a) Chen, K.-X.; Gresh, N.; Pullman, B. *Nucleic Acid Res.* **1986**, 14, 9103-9115. (b) Kumar, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8535-8539. (c) Komatsu, H.; Watanabe, M.; Ohyama, M.; Enya, T.; Koyama, K.; Kanazawa, T.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1833-1836. (d) Strk, D.; Lykkeberg, A. K.; Christensen, J.; Budnik, B. A.; Abe, F.; Jaroszewski, J. W. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1299-1302.
3. Nakanishi, T.; Masuda, A.; Suwa, M.; Akiyama, Y.; Hoshino-Abe, N.; Suzuki, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2321-2323.
4. Cushman, M.; Cheng, L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 286-288 y referencias 5-13 allí citadas.
5. (a) Phillips, S. D.; Castle, R. N. *J. Heterocycles Chem.* **1981**, 18, 223-232. (b) Ishikawa, T. *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 61-72. (c) Denny, W. A. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1655-1665.
6. (a) Jie, X.; Qing-Li, D.; Guan-Sai, L.; Shaozhong, W.; Lin, C.; Zhu-Jun, Y. *Synlett.* **2010**, 11, 1674-1678. (b) Mandadapu, A. K.; Saifuddin, M.; Agarwala, P.K.; Kundu, B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2796-2803. (c) Kock, I.; Clement, B. *Synthesis*. **2005**, 1052-1054.
7. (a) Kessar, S. V.; Gopal, R.; Singh, M. *Tetrahedron.* **1973**, 29, 167-175. (b) Kessar, S. V.; Pal, D.; Singh, M. *Tetrahedron.* **1973**, 29, 177-184.
8. Kessar, S.; Gupta, Y.; Balakrishnam, P.; Sawal, K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1708-1713.
9. Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Fernández, Y. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2034-2046.
10. Sanz, R.; Fernández, Y.; Castroviejo, M. P.; Pérez, A.; Fañanás, F. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 8, 62-69.
11. Shou, W-G.; Yang, Y-Y; Wang, Y-G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9241-9243.
12. (a) Lysén, M.; Kristensen, J. L.; Vedsø, P.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 257-259. (b) Pawls, J.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2687-2690. (c) Lysén, M.; Madden, M.; Kristensen, J. L.; Vedsø, P.; Zøllner, C.; Begtrup, M. *Synthesis*. **2006**, 3478-3484.
13. Gug, F.; Bach, S.; Blondel, M.; Vierfond, J-M.; Martin, A-S.; Galons, H. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 4705-4708.
14. Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7578-7584.
15. Campeau, L-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581-590.
16. Fatemeh Rafiee, F. *Appl Organometal Chem.* **2017**;31:e3820.
17. (a) Harayama, T.; Akiyama, T.; Nakano, Y.; Shibaike, K.; Akamatsu, H.; Hori, A.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Synthesis*. **2002**, 237-241. (b) Harayama, T.; Akamatsu, H.; Okamura, K.; Miyagoe, T.; Akiyama, T.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 523-528.
18. Candito, D. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6713-6716.
19. Snieckus, V.; Siddiqui, M.A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5463-5466.
20. Li, D.; Zhao, B.; LaVoie, E. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2802-2805.
21. Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Ginsburg, H.; Quinteros-Cortes, L.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4933.
22. (a) Budén, M. E.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8739-8742. (b) Budén, M.E.; Dorn, V. B.; Gamba, M.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2206-2218.
23. Peisino, L.E.; Camargo Solorzano, G. P.; Budén, M.E.; Pierini, A. B. *RSC Adv.* **2015**, 5, 36374-36384.
24. (a) Linsenmeier, A. M.; Williams, C. M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9127-9132. (b) Linsenmeier, A. M.; Williams, C. M.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3847-3856.
25. Campos-Gómez, E.; Campos, Pedro J.; González, H.F.; Rodríguez, M. A. *Tet. Lett.* **2012**, 68, 4292-4295.

26. **(a)** Bradley, D.; Williams, G.; Lawton, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8351-8354. **(b)** Burfield, D. R.; Lee, K. H.; Smithers, R. H. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3060-3065
- 27 En algunas reacciones se empleó bromuro de 2-iodobencilo, el cual fue sintetizado a partir de 2-iodotolueno y N-bromosuccinimida como se describe en bibliografía: Furnis, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R., Eds. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. (5^{ta} ed.). John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1989.
28. **(a)** Pahwa, P. S.; Gupta, Y. P.; Jain, V.; Singh, P. y Kessar, S. V. *J. Chem. Soc. of Pakistan.* **1979**, 1, 129-130. **(b)** Caronna, T.; Gabbiadini, S.; Mele, A.; Recupero, F. *Helv. Chim. Acta.* 2002, vol. 85, 1-8. **(c)** Bazzini, C.; Brovelli, S.; Caronna, T.; Gambarotti, C.; Giannone, M.; Macchi, P.; Meinardi, F.; Mele, A.; Panzeri, W.; Recupero, F.; Sironi, A.; Tubino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 7, 1247-1257.
29. Klemm, L. H.; Weisert, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1965**, 2, 140-143.

PARTE

II



」

CAPÍTULO

4



“Concédeme serenidad para aceptar las cosas que no puedo cambiar, coraje para cambiar las cosas que puedo cambiar y sabiduría para poder distinguirlas”

Plegaria de la Serenidad

CAPÍTULO 4:

MARCO CONCEPTUAL GENERAL DE REACCIONES INTRAMOLECULARES POR CICLODESHIDROGENACIÓN

TABLA DE CONTENIDOS

4.1. INTRODUCCIÓN

4.1.1. Reacciones de Scholl: Mecanismo del Complejo σ

4.1.2. Reacciones de Acople Oxidativo Aromático: Mecanismo de Radicales Cationes

4.1.3. Diferencias entre Reacciones de Acople Oxidativo Aromático y Reacciones de Scholl

4.2. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS - PARTE II

4.3. BIBLIOGRAFÍA

4.1. INTRODUCCIÓN

Dentro del estudio de las reacciones de ciclación intramolecular de compuestos aromáticos mediada por ácidos de Lewis, se ha intentado enmarcar la diferenciación entre dos posibles mecanismos a través de los cuales se pueden generar los productos ciclados. Uno de los mecanismos es el conocido como reacciones de Scholl y se caracteriza por tener como intermediario de reacción un complejo sigma del sustrato, generado por el ácido de Lewis presente en el medio (o el ácido de Lewis empleado como catalizador). El otro mecanismo es el acople oxidativo aromático que implica la formación de un radical catión en el sistema aromático del sustrato.¹ En ambos casos, se puede considerar un ácido de Lewis a toda especie química que puede aceptar un par solitario de electrones de otra molécula.² Los ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, cloruro de estaño (IV), cloruro de zinc y cloruro de hierro (III), son catalizadores sumamente importantes de ciertas reacciones orgánicas. Por ejemplo, en el desarrollo de esta tesis se emplearon ácidos de Lewis como medios y catalizadores de reacciones de ciclodeshidrogenación de compuestos del tipo binaftaleno para obtener derivados de perileno.

4.1.1. Reacciones de Scholl: Mecanismo del Complejo σ

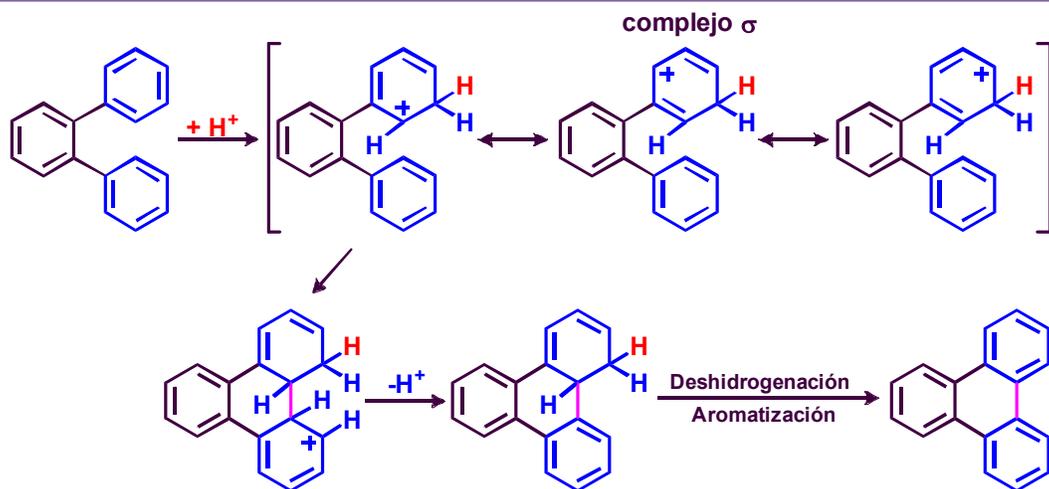
En 1910 se mencionó por primera vez el término de Reacción de Scholl,³ gracias a los trabajos desarrollados por el químico alemán Roland Scholl y sus colaboradores.⁴ En estos trabajos el procedimiento requería que la mezcla del sustrato orgánico (sistema aromático a ciclar) y el AlCl_3 se llevaran a temperaturas por encima de los 140 °C, y los principales productos de reacción eran polihidrocarburos aromáticos condensados (PAH). Años después Krönzlein y Vollmann⁵ utilizaron una mezcla equimolar de AlCl_3 y NaCl , lo que permitió descender la temperatura de reacción a 100°C a bajas presiones. Finalmente, en trabajos posteriores se sugirió como optimización de la reacción usar la mezcla de sales en una relación de 5 eq. a 1 eq. con temperaturas que van desde los 130°C a los 170°C,⁶ este último procedimiento es el que predomina en la literatura. Adicionalmente, se han reportado variantes metodológicas para este procedimiento entre las que se cuentan, por ejemplo: el uso de AlCl_3 en solventes con punto de ebullición elevado como diclorobenceno

y triclorobenceno⁷ o el uso de complejos de bajo punto de fusión como $\text{AlCl}_3/\text{SO}_2$ ⁸ o de ZrCl_4 .⁹

Sin embargo, las discusiones sobre el mecanismo operante en el acoplamiento deshidrogenativo de compuestos aromáticos por tratamiento con AlCl_3 anhidro son relativamente escasas. Al inicio los fundamentos mecanísticos se basaron principalmente en similitudes con las reacciones de Friedel Crafts.¹⁰ Años más tarde, la reacción de Scholl se definió como una deshidrogenación de núcleos aromáticos bajo la influencia del AlCl_3 que da como resultado un sistema de anillo condensado.¹¹ A esta definición se sumaron los trabajos de otros autores, quienes postularon que mecanísticamente la reacción de Scholl implica la formación de un complejo σ (catión arenio), generado por el ácido de Lewis y el compuesto aromático, un ataque electrofílico y finalmente una deshidrogenación.¹² En 1964 los autores Balaban y Nenitzescu redefinieron el concepto de reacción de Scholl como "la eliminación de dos enlaces hidrógeno-arilo acompañados por la formación de un enlace arilo-arilo bajo la influencia de los catalizadores de Friedel-Crafts".¹³

Actualmente la teoría más aceptada para este mecanismo es la que postula la protonación de las especies de arilo para formar un complejo electrofílico ó complejo σ (mostrado con H^+ por simplicidad en Esquema 4.1., pero esto también podría ser un complejo σ con un ácido de Lewis). Posteriormente, ocurre el ataque de esta última especie al otro anillo aromático para formar un nuevo enlace carbono-carbono y culminar con la eliminación de hidrógeno, que regenera el sistema aromático dando el nuevo ciclo dentro de la molécula.¹

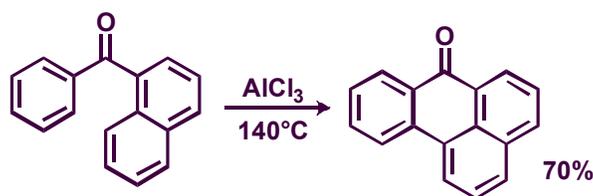
Esquema 4.1. Mecanismo general de Reacción de Scholl¹



Dentro de los estudios realizados que apoyan este mecanismo se encuentran, además de los trabajos previos realizados con AlCl_3 y ácidos de Lewis similares,¹¹⁻¹³ la deshidrogenación de compuestos aromáticos en medios tales como HF anhidro¹⁴ o PhSO_3H .¹⁵ También se destacan los trabajos que discuten las posibles vías de re-aromatización bajo el marco de este mecanismo.¹⁶

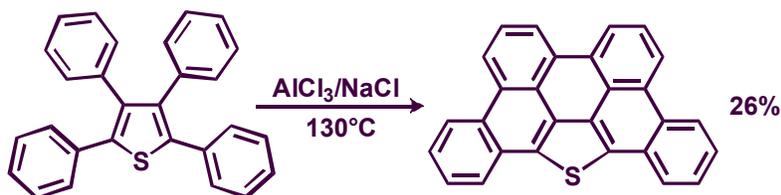
Por otro lado, la reacción en presencia de AlCl_3 aparentemente no es sensible a la distribución electrónica presente en la molécula del sustrato. La ciclación puede ocurrir en posiciones que no son las más ricas en electrones dentro de la molécula o incluso cuando la densidad electrónica total es significativamente menor, como por ejemplo la transformación de la fenilnaftilcetona en 7*H*-benzo[*de*]antracen-7-ona (Esquema 4.2).¹⁷

Esquema 4.2. Obtención de policiclos funcionalizados por reacción de Scholl



Dentro de las aplicaciones de la reacción de Scholl se cuenta la obtención de sistemas de policiclos fusionados como el naftil[1,2-*a*]perileno en un 60%¹⁸ y policiclos funcionalizados como el benzo[*ghi*]perileno-1-amino, que se forma en un excelente rendimiento en reacción en “*tándem*” que implica una sustitución electrófila seguida de una reacción de Scholl.¹⁹ También se puede aplicar a la síntesis de sistemas heterocíclicos, como se mostró en la obtención de dibenzo[5,6:7,8]pentafeno[13,14-*bcd*]tiofeno (Esquema 4.3.), por reacción de 2,3,4,5-tetrafenil-tiofeno en condiciones clásicas de Scholl ($\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ 4/ 1).²⁰

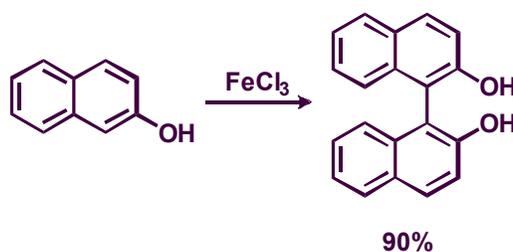
Esquema 4.3. Síntesis de dibenzo[5,6:7,8]pentafeno[13,14-*bcd*]tiofeno por reacción de Scholl



4.1.2. Reacciones de Acople Oxidativo Aromático: Mecanismo de Radicales Cationes

Uno de los ejemplos más clásicos y conocidos de acoplamiento aromático oxidativo es la síntesis del binol 1,1'-binaftalen-2,2'-diol mediante la oxidación de 2-naftol con FeCl_3 reportado en 1873 (Esquema 4.4).^{21a} Otros ejemplos de la misma década mostraron que una variedad de compuestos aromáticos ricos en electrones tales como fenoles, alquil éteres y éteres de fenilo se pueden acoplar oxidativamente usando oxidantes como FeCl_3 o $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.^{21b}

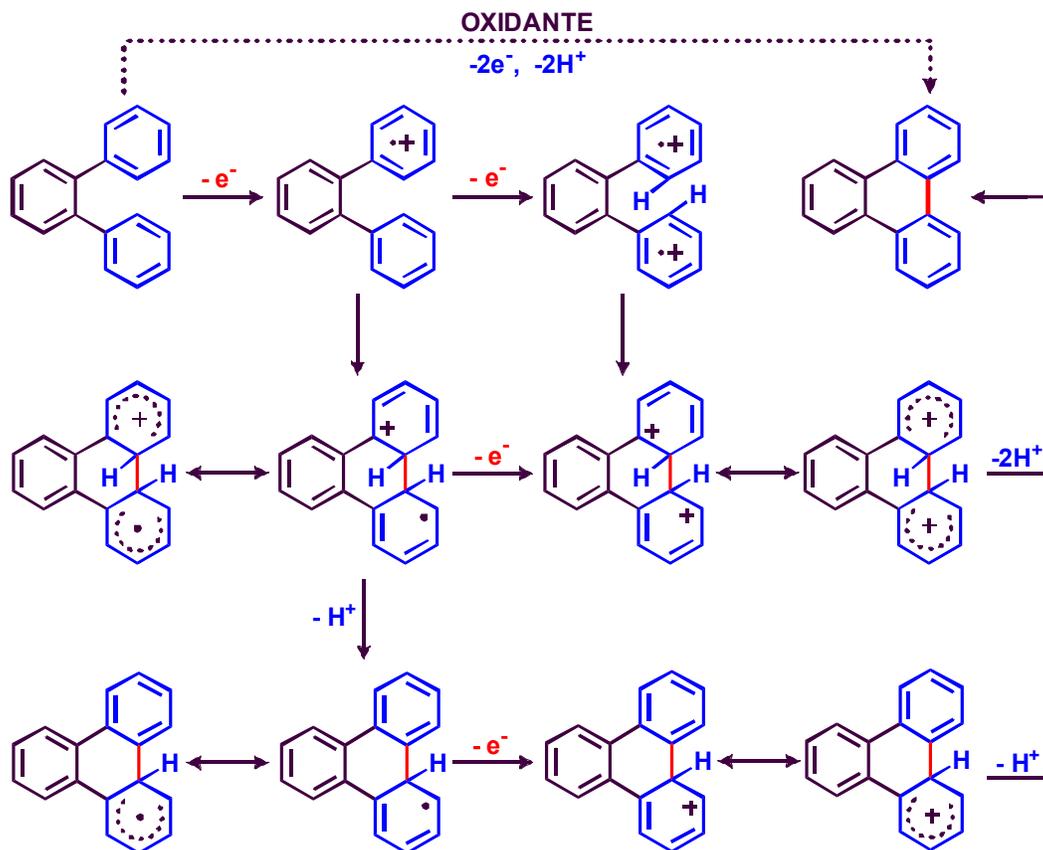
Esquema 4.4. Síntesis de 1,1'-bi-2-naftol mediante acople oxidativo aromático



Este tipo de reacciones es una de las rutas formadoras de enlaces C-C más conocida y se ha utilizado ampliamente para la ciclodeshidrogenación intramolecular (oxidativa) de una variedad de *o*-terfenilos y hexa-arilbencenos para producir los correspondientes hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs).²² Entre los oxidantes más comúnmente usados para este tipo de reacciones se encuentran el FeCl_3 ,²³ CuCl_2 ²⁴ y AlCl_3 ,²⁵ MoCl_5 ,²⁶ entre otros.

Kenner²⁷ fue el primero en proponer un mecanismo de catión radical para las reacciones entre dos anillos benzenoides para producir un enlace biarilo utilizando ácidos de Lewis. Este concepto pronto fue apoyado por Rooney y Pink²⁸ y más tarde por Clowes.²⁹ Parker y colaboradores³⁰ también han realizado aportes que fundamentan la participación de radicales cationes como intermediarios en la síntesis de biarilos.

El mecanismo ampliamente aceptado postula la formación de un catión radical a partir de una molécula del sustrato, seguida por la sustitución intramolecular y finalmente la convergencia al producto policíclico tal y como se muestra en el Esquema 4.5. Este mecanismo implica que: 1) el sustrato debe ser razonablemente rico en electrones y 2) el ataque del catión radical electrófilo ocurre en la posición más rica en electrones de la segunda molécula de sustrato.

Esquema 4.5. Mecanismo general de Reacción de Acople Oxidativo Aromático³⁶


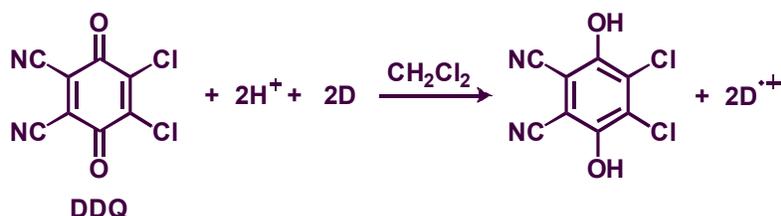
Durante las últimas décadas se generó la controversia sobre el mecanismo a través del cual procedía el acople arilo-arilo en presencia de ácidos de Lewis ocurría por intermedio de la formación del complejo σ o por medio de radicales cationes. Al respecto se ha acumulado mayor evidencia experimental en favor de la vía de acople del radical catión³¹ en oposición a la vía del complejo σ .³² Por ejemplo, la existencia de radicales cationes se ha establecido por métodos espectroscópicos mediante la observación de espectros ESR³³ y también por cristalografía de rayos X de cationes radicales de sales cristalinas³⁴ o de intermediarios dicatiónicos.³⁵

Los trabajos realizados por Rathore y colaboradores³⁶ muestran en detalle la reacción de compuestos aromáticos ricos en electrones en presencia de diversos oxidantes. Los autores notaron que una serie de precursores altamente reactivos, es decir con alta densidad electrónica, no sufren ciclodeshidrogenación ni producen derivados de ciclohexadieno no aromáticos (Esquema 4.1.) cuando se exponen frente a ácidos fuertes como HCl, CF_3CO_2H , CH_3SO_3H , HBF_4 o ácidos de Lewis tales como el complejo trifluoruro

de boro-éter dietílico ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) o AlCl_3 , durante períodos prolongados de tiempo (1 a 24 h). Sin embargo, varios de estos mismos precursores sufren en poco tiempo una ciclodeshidrogenación oxidativa eficiente si las mezclas anteriores se tratan con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona). Por lo anterior, estos autores afirman que la necesidad de usar oxidantes fuertes para que ocurra esta reacción, refuerza el hecho de que la reacción procede a través de intermedios catiónicos radicalarios y es inconsistente con el mecanismo del complejo σ ; ya que la oxidación de compuestos intermediarios del tipo dihidro (formados a través del mecanismo de complejo σ , ver Esquema 4.1) puede lograrse fácilmente incluso con oxígeno. Sin embargo, no ampliaron su estudio para incluir sistemas aromáticos más grandes como los examinados bajo condiciones de reacción de Scholl.

Es importante aclarar que en ausencia de ácido, el DDQ forma complejos aceptor-donor de electrones con diversos compuestos aromáticos con sustituyentes donores de electrones,³⁷ y la reacción de transferencia de electrones que es altamente endotérmica se acelera al adicionar un ácido (Esquema 4.6).³⁸

Esquema 4.6. Reacción entre el DDQ y compuestos orgánicos donores de electrones (D)



En resumen, queda expuesto que el acoplamiento aromático oxidativo se produce a través de radicales cationes y es muy sensible a la distribución de densidad de electrones dentro de la molécula del sustrato.

4.1.3. Diferencias entre Reacciones de Acople Oxidativo Aromático y Reacciones de Scholl

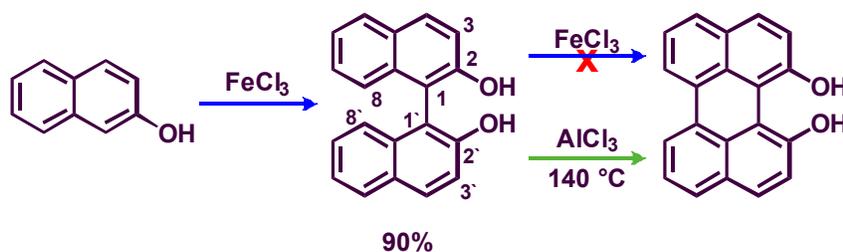
Recientemente se han publicado numerosos ejemplos de reacciones de acoplamiento deshidrogenativo de compuestos aromáticos en presencia de diversos ácidos de Lewis.³⁹ Sin embargo, en varias ocasiones no se distingue el mecanismo que actúa. Esta confusión se ha generado principalmente porque al acoplamiento oxidativo de compuestos

aromáticos que son ricos en electrones a menudo se menciona que ocurre bajo la reacción de Scholl. También, porque actualmente no se ha logrado hacer una distinción clara entre si estas reacciones siguen el camino de iones de arenio (complejo σ) o el camino del radical catión (transferencia e-), debido a las reactividades químicas similares de los radicales catiónicos paramagnéticos y los iones de arenio.³⁶

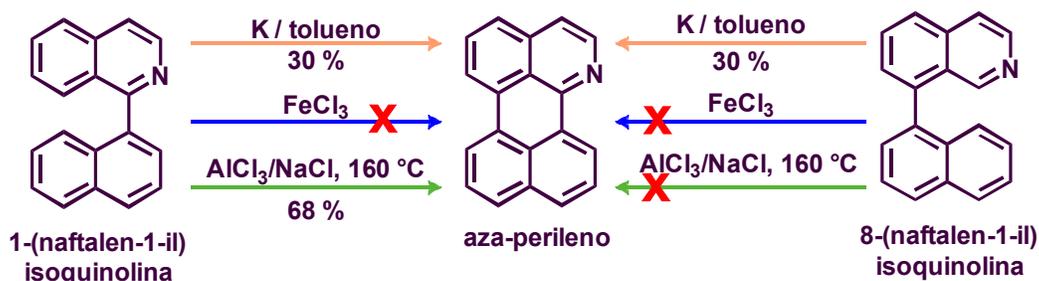
A lo anterior se suma el hecho de que la mayoría de los ácidos de Lewis utilizados en la reacción de Scholl son también oxidantes suaves usados en reacciones de acople oxidativo aromático. Concretamente para el caso del FeCl_3 por ejemplo, es tanto un ácido de Lewis como un oxidante capaz de catalizar o mediar gran variedad de reacciones.⁴⁰ Por esta razón, los experimentos con FeCl_3 o MoCl_5 no pueden dar la respuesta definitiva a la pregunta mecanística clave de si existe una diferencia entre el acoplamiento aromático oxidativo y la reacción de Scholl.¹ Uno de los complejos de hierro ampliamente utilizados en el acoplamiento oxidativo aromático,⁴¹ que no puede considerarse un ácido de Lewis, es $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, pero su potencial de oxidación relativamente bajo no permite estudios comparativos directos en muchos casos.

Otros sistemas permiten realizar una diferencia más marcada entre las reacciones de acople oxidativo aromático y las reacciones de Scholl. Por ejemplo, la reacción del compuesto 2-naftol en presencia de FeCl_3 forma el 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno por reacción de acoplamiento oxidativo aromático (Esquema 4.7.), pero no es posible la obtención del compuesto 1,12-perilen-diol bajo las mismas condiciones, aunque se sumen al sistema porciones adicionales de FeCl_3 . Por el contrario, la obtención del compuesto 1,12-perilen-diol si es posible por reacción de 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno con AlCl_3 entre 140 °C - 150 °C.⁴²

Realizando un análisis sobre las densidades electrónicas, se puede decir que en binol la densidad de electrones más alta está presente en los carbonos cercanos a los átomos de oxígeno (1 a 3 y 1' a 3') y no sobre los carbonos 8 y 8' que es donde se desea generar el acople C-C (Esquema 4.7). Por esto, aunque se formen los intermediarios radicales cationes del sustrato en presencia de FeCl_3 , éstos no podrían generar el enlace carbono-carbono en las posiciones 8 y 8' debido, como se mencionó anteriormente, a que la reacción del radical catión ocurre sobre la posición más rica en electrones del mismo compuesto o sobre una segunda molécula del sustrato. En contraste, la reacción mediada por AlCl_3 a altas temperaturas parece no presentar este tipo de restricción electrónica y permite el acople entre los carbonos de la posición 8 y 8' menos ricos en electrones para dar el producto ciclado.

Esquema 4.7. Reacción de Scholl y Acople oxidativo aromático para el compuesto 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo


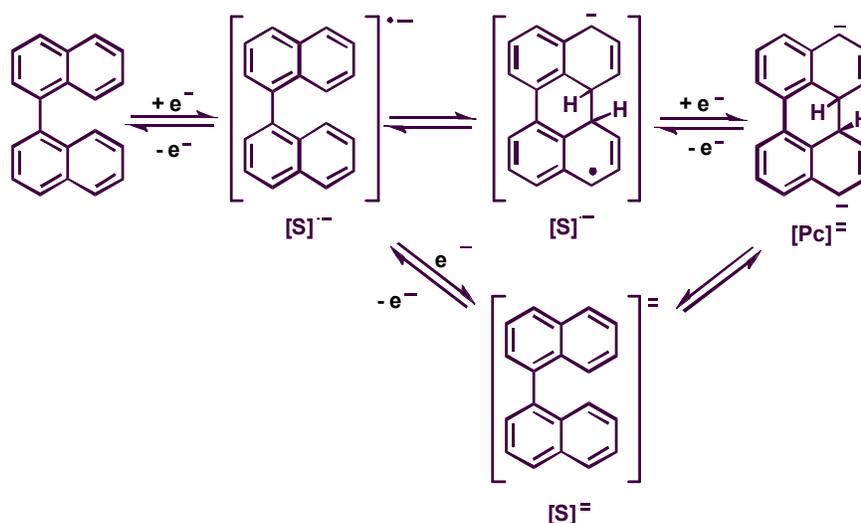
Otro sistema que permite entender las diferencias entre la reacción de Scholl y el acoplamiento oxidativo aromático es el presentado por naftil-isoquinolinas.⁴³ El compuesto 1-(naftalen-1-il)-isoquinolina reacciona con una masa fundida de $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ (5:1) a 160 °C para proporcionar 1-azaperileno con un rendimiento del 68%; pero no ocurre lo mismo cuando el compuesto 8-(naftalen-1-il)-isoquinolina se somete a las mismas condiciones. Por otra parte, la síntesis de 1-azaperileno por acoplamiento en medio aniónico (K/tolueno) ocurre para las dos naftilisoquinolinas isoméricas usadas como sustratos; pero ninguno de los dos sustratos isoméricos naftilisoquinolinas presentan reacción ante cantidades estequiométricas ó en exceso de FeCl_3 a 25 °C y 80 °C (Esquema 4.8.).⁴³

Esquema 4.8. Obtención de 1-aza-perileno por reacciones de ciclodeshidrogenación


En el mecanismo de acoplamiento aniónico, la ciclación deshidrogenativa es mediada por electrones. Básicamente, para que se desarrolle este mecanismo se requiere como primer paso la reducción del sustrato para producir el anión radical $[\text{S}]^{\cdot-}$ (Esquema 4.9.);

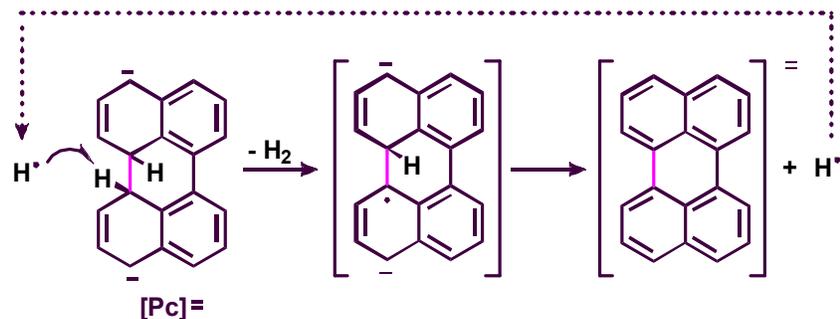
este intermediario forma un nuevo anillo por acople C-C para generar el radical anión del producto ciclado $[Pc]^{\bullet-}$. La especie ciclada $[Pc]^{\bullet-}$ podría sufrir una segunda transferencia de electrón para convertirse en el correspondiente dianión $[Pc]^{2-}$. El dianión del compuesto ciclado $[Pc]^{2-}$ también podría formarse por dos reducciones consecutivas del sustrato, seguidas por la ciclación formando el enlace C-C.⁴⁴

Esquema 4.9. Síntesis de perileno por acoplamiento aniónico



Finalmente se producen las rupturas de los enlaces C-H y se plantea la formación de un enlace H-H con la ayuda de un radical H^{\bullet} como se muestra en el Esquema 4.10. La liberación al medio de una molécula de H_2 da como resultado un intermediario dianión radical que sufre una segunda ruptura C-H. En principio, los dos pasos de ruptura de enlaces C-H y el paso de formación de enlaces H-H podrían ser todos concertados, pero pueden no serlo; el orden de los pasos nunca ha sido determinado.⁴⁴ Sin embargo, este paso de rearomatización, se postula que sería el limitante de velocidad, siendo favorecido por agentes oxidantes como O_2 ó el aire.⁴⁵

Esquema 4.10. Intermediario dianión radical en la síntesis de perileno



En resumen, las ciclodeshidrogenaciones mediadas por ácidos de Lewis pueden ocurrir por dos mecanismos diferentes. La estructura del sustrato (efectos electrónicos y estéricos), la naturaleza del ácido de Lewis empleado (ácidos de Lewis suaves como FeCl₃ y MoCl₅ ó un ácido de Lewis fuerte como AlCl₃) y las condiciones de reacción determinan el/los mecanismo por el cual se produce la reacción.

4.2. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS - PARTE II

El objetivo general establecido para la PARTE II del presente trabajo de Tesis es explorar la síntesis por ciclación intramolecular de compuestos derivados del núcleo perilénico. Se propone realizar la exploración sintética por dos metodologías diferentes; una de las metodologías apunta a la formación de un complejo σ como intermediario y la otra a la formación de radicales cationes.

4.3. BIBLIOGRAFÍA

1. Grzybowski, M.; Skonieczny, K.; Butenschön, H.; Gryko, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2-33.
2. Lewis, G.N. En *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, 1923, 142.
3. Scholl, R.; Mansfeld, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1734-1746.
4. (a) Scholl, R.; Neumann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, 55, 118-126. (b) Scholl, R.; Schwarzer, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, 55, 324-330. (c) Seer, C.; Dishendorfer, O. *Monatsh. Chem.* **1913**, 34, 1493-1502. (d) Scholl, R.; Dishendorfer, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51, 452-453.
5. (a) Kranzlein, G.; Vollmann, H. Germ. Pat. 518,316 (Dec. 31, 1931); *Chem. Zentr.*, II, 3267 (1932); (b) Kranzlein, G.; Vollmann, H.; Diefenbach, E. Germ. Pat. 555,180, (July 19, 1932); *Chem. Zentral.*, II, 3267 (1932).
6. (a) Clar, E.; Kelly, W.; Stewart, D. G.; Wright, J. W. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2652-2656. (b) Vingiello, F. A.; Ojakaar, L. *Tetrahedron.* **1966**, 22, 847-860.
7. (a) Morgenroth, F.; Reuther, E.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 631-634. (b) Smith, G. M.; Cullinan, J. F. U.S. Patent. 2,434,056 (Jan 6, 1948); C. A. 1948, 42, 2113. (c) Soc. For Chem. Ind. In Basle, Br. Pat. 585,798 (Feb. 25, 1947); C. A. 1947, 41, 7128.
8. (a) Simpson, C.D.; Brand, J.D.; Berresheim, A.J.; Przybilla, L.; Räder, H. J.; Müllen, K. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1424-1429. (b) Müller, M.; Mauermann-Düll, H.; Wagner, M.; Enkelmann, V.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1583-1586. (c) Wiener, F.; Mieg, W. U.S. Pat. 2212965 (Aug. 27, 1941); C. A. 35, 1941, 1240.
9. Lecher, H. Z.; Scalera, M.; Forster, W. S. U.S. Patent, 2416931 (Mar. 4, 1947); C. A. 1947, 41, 5151.
10. Scholl, R.; Seer, C.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 111-177.
11. (a) Kranzlein, G. *Aluminium chlorid in der organischen Chemie*, 3rd ed.; Chemie: Berlin, 1939; 146. (b) Thomas, C. A. *Anhydrous Aluminium Chloride in Organic Chemistry*; Reinhold: New York, 1941; 648.
12. (a) Baddeley, G.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1935**, 303-309. (b) Baddeley, G. *J. Chem. Soc.* **1950**, 994-997.
13. Balaban, A. T.; Nenitzescu, C. D. Dehydrogenation Condensation of Aromatics (Scholl and Related Reactions). En *Friedel – Crafts and Related Reactions*, Vol. 2; Olah, G., Ed.; Wiley: New York, 1964; 979-1047.
14. (a) Simons, J. H.; McArthur, R. E. *J. Ind. Eng. Chem.* **1947**, 39, 364-367. (b) Tinker, J. M.; Weinmar, V. M.; Linch, A. L. U.S. Patent 2,258,394 (Oct. 7, 1942); C. A. 36, 492.
15. Nenitzescu, C. D.; Balaban, A. T. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 2109-2116.
16. (a) Vollmann, H.; Becker, H.; Corell, M.; Streeck, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1937**, 531, 1-159. (b) Scholl, R.; Seer, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, 55, 330-341.
17. (a) Scholl, R.; Seer, C. *Monatsh. Chem.* **1912**, 33, 1-8. (b) Scholl, R.; Seer, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 111 -177.
18. Vingiello, F. A.; Ojakaar, L. *Tetrahedron.* **1966**, 22, 847-860.
19. Pieters, G.; Gaucher, A.; Prim, D.; Besson, T.; Planas, J. G.; Teixidor, F.; Viças, C.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7725-7727.
20. Badger, G. M.; Christie, B. J.; Pryke, J. M.; Sasse, W. H. F. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4417-4419.
21. (a) Dianin, A. P. *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1874**, 183. (b) Von Richter, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, 6, 1249 - 1260.
22. (a) Berresheim, A. J.; Müller, M.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1747-1786. (b) Watson, M. D.; Fechtenkotter, A.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1267-1300. (c) Harvey, R. G. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*; Wiley-VCH: New York, 1996.

23. **(a)** Sarhan, A. A. O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2730-2744. **(b)** Boden, N.; Bushby, R. J.; Headdock, G.; Lozman, O. R.; Wood, A. *Liq. Cryst.* **2001**, 28, 139-144. **(c)** Boden, N.; Bushby, R. J.; Cammidge, A. N.; Duckworth, S.; Headdock, G. *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 601-605. **(d)** Percec, V.; Wang, J. H.; Okita, S. *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* **1991**, 29, 1789-1800.
24. **(a)** Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M.C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500-5511. **(b)** Smrcina, M.; Vyskocil, S.; Maca, B.; Polasek, M.; Claxon, T. A.; Abbott, A. P.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2156 - 2163. **(c)** Hovorka, M.; Günterová, J.; Závada, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 413 - 416.
25. **(a)** Simpson, C. D.; Mattersteig, G.; Martin, K.; Gherghel, L.; Bauer, R. E.; Räder, H. J.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3139-3147. **(b)** Kübel, C.; Eckhardt, K.; Enkelmann, V.; Wegner, G.; Müllen, K. *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 879-886.
26. **(a)** Kramer, B.; Fröhlich, R.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3549-3554. **(b)** Waldvogel, S. R.; Aits, E.; Holst, C.; Fröhlich, R. *Chem. Commun.* **2002**, 1278-1279. **(c)** Kovacic, P.; Lange, R. M. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 968-972. **(d)** Waldvogel, S. R. *Synlett.* **2002**, 622-624.
27. Kenner, J. *J. Soc. Chem. Ind.* **1933**, 42, 470.
28. Rooney, J. J.; Pink, R. C. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 142-143.
29. Clowes, G. A. *J. Chem. Soc. C.* **1968**, 2519-2526.
30. Hammerich, O.; Parker, V. D. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1984**, 20, 55-189, y referencias allí incluidas.
31. **(a)** Rathore, R.; Kumar, A. S.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5847-5856. **(b)** Mori, T.; Shinkuma, J.; Sato, M.; Saito, H.; Wada, T.; Inoue, Y. *Enantiomer.* **2002**, 7, 115-118. **(c)** Ronlan, A.; Hammerich, O.; Parker, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7132-7138. **(d)** Ronlan, A.; Parker, V. D. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1014-1016. **(e)** Rathore, R.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7479-7490. **(f)** Wadumethrige, S. H.; Rathore, R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5139-5142. **(g)** Rathore, R.; Wygand, U.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5246-5256.
32. **(a)** Rempala, P.; Kroulik, J.; King, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15002-15003. **(b)** Rempala, P.; Kroulik, J.; King, B. T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5067-5081. **(c)** King, B. T.; Kroulik, J.; Robertson, C. R.; Rempala, P.; Hilton, C. L.; Korinek, J. D.; Gortari, L. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2279-2288. **(d)** Dou, X.; Yang, X. Y.; Bodwell, G. J.; Wagner, M.; Enkelmann, V.; Mullen, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2485-2488.
33. **(a)** Kochi, J. K.; Rathore, R.; Le Magueres, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6826-6836. **(b)** Erickson, R.; Benetis, N. P.; Lund, A.; Lindgren, M. *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 2390-2396. **(c)** Howarth, O. W.; Fraenkel, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4514-4515. **(d)** Lewis, L. C.; Singer, L. S. *Chem. Phys.* **1965**, 43, 2712-2727.
34. **(a)** Le Magueres, P.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3567-3570. **(b)** Olovsson, G.; Olovsson, I. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1991**, 47, 355-362. **(c)** Fritz, H. P.; Gebauer, H.; Friedrich, P.; Ecker, P.; Artes, R.; Schubert, U. Z. *Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1978**, 33, 498-506. **(d)** Endres, H.; Keller, H. J.; Müller, B.; Schweitzer, D. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1985**, 41, 607-613.
35. Rathore, R.; Le Magueres, P.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 809-812.
36. Zhai, L.; Shukla, R.; Wadumethrige, S. H.; Rathore, W. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4748-4760.
37. Rathore, R.; Lindeman, S. V.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9393-9404, y referencias allí incluidas.
38. **(a)** Chaolumen; Murata, M.; Wakamiya, A.; Murata, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5082-5086. **(b)** Rathore, R.; Kochi, J. K. *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 114-130. **(c)** Ebersson, L.; Hartshorn, M. P.; Persson, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 195-202. **(d)** Handoo, K. L.; Gadru, K. *Curr. Sci.* **1986**, 55, 920-922, y referencias allí

- incluidas. **(e)** Fukuzumi, S.; Ishikawa, K.; Hironaka, K.; Toshio, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 751-760, y referencias allí incluidas.
- 39. (a)** Little, M. S.; Yeates, S. G.; Alwattar, A. A.; Heard, K. W. J.; Raftery, J.; Edwards, A. C.; Parry, A. V. S.; Quayle, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1694-1703. **(b)** Fujikawa, T.; Segawa, Y.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7763-7768. **(c)** Ip, H-W.; Ng, C-F.; Chow, H-F.; Kuck, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 13778-13781. **(d)** King, B. T.; Kroulík, J.; Robertson, C.R.; Rempala, P.; Hilton, C. L.; Korinek, J. D.; Gortari, L. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2279-2288.
- 40.** Sarhan, A. A. O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2730-2744.
- 41.** Rappoport, Z., Ed. Oxidation of phenols. En *The Chemistry of Phenols Chemistry of Functional Groups*; Wiley-Interscience: Chichester, 2003; 234-345.
- 42.** Zinke, A.; Dengg, R. *Monatsh. Chem.* **1922**, 43, 125-128.
- 43.** Gryko, D. T.; Piechowska, J.; Gałeczowski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1297-1300.
- 44.** Rickhaus, M.; Belanger, A. P.; Wegner, H. A.; Scott, L. T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7358-7364.
- 45.** Firmansyah, D.; Banasiewicz, M.; Deperasińska, I.; Makarewicz, A.; Kozankiewicz, B.; Gryko, D. T. *Chemistry - An Asian Journal.* **2014**, 9, 2483-2493.

CAPÍTULO

5



"Cerrar un ciclo es estar en paz con las decisiones que se han tomado, comprendiendo que las decisiones tienen validez solo por el momento en el que se toman"

Shulamit Graber

CAPÍTULO 5:

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DERIVADOS DE PERILENO POR REACCIONES DE SCHOLL Y ACOPLE OXIDATIVO AROMÁTICO

TABLA DE CONTENIDOS

5.1. INTRODUCCIÓN

5.1.1. Estudios en la Síntesis del Núcleo Perilénico

5.1.1.1. Síntesis de Compuestos Perilénicos por Ciclodeshidrogenación

5.2. OBJETIVOS

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.3.1. Síntesis de los Compuestos 1,1'-Binaftaleno Sustituídos

5.3.2. Síntesis de Compuestos Derivados de Perileno por Reacciones de Scholl y por Reacciones de Acople Oxidativo Aromático

5.3.3. Estudio Mecanístico y Modelado Molecular de la Síntesis de Compuestos Derivados de Perileno por Vía de Complejo Sigma y Vía de Radical Cation

5.4. CONCLUSIONES

5.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.5.1. Instrumental de Análisis

5.5.2. Métodos de Cuantificación

5.5.3. Materiales Generales y Reactivos

5.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Bi- y Ter- Naftalenos

5.5.5. Métodos Sintéticos Generales para Reacciones de Ciclodeshidrogenación

5.5.6. Procedimiento Computacional

5.5.7. Caracterización de los Compuestos Sintetizados

5.6. BIBLIOGRAFÍA

5.1. INTRODUCCIÓN

En la última década se ha dedicado especial interés en el área de fotoquímica y nanotecnología al desarrollo de estructuras cromofóricas específicas por su posible aplicación en diferentes dispositivos moleculares como antenas colectoras de luz, diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs), entre otras aplicaciones.¹ Un ejemplo particular de estas estructuras es la molécula del perileno, un importante cromóforo orgánico que presenta excelentes propiedades electrónicas y ópticas.²

El perileno (**A** en figura 5.1.), debido a su rigidez posee una fluorescencia característica con un alto rendimiento cuántico, el cual varía de acuerdo a los sustituyentes que posea el policiclo. Aunque inicialmente se estudiaron sus aplicaciones como tintes y pigmentos,³ sus aplicaciones recientes abarcan el campo de la electrónica orgánica, donde los derivados de perileno se emplean frecuentemente en dispositivos que incluyen transistores de efecto de campo,⁴ células fotovoltaicas,⁵ conmutadores ópticos,⁶ y cables moleculares.⁷

La estructura rígida y aromática del perileno ha permitido su derivatización química, tanto en sus posiciones axiales como ecuatoriales (Figura 5.1.). El núcleo de perileno se puede extender axialmente como en el dianhídrido de perileno-3,4,9,10-tetracarboxílico (**B**). Mediante la funcionalización adicional con aminas primarias (aromáticas o alifáticas), se pueden obtener cromóforos del género de la perilendiimida (PDI, **C**).⁸ Además, la modificación química también puede tener lugar en la región ecuatorial, tanto en la posición orto como en la bahía.⁹ Todos estos compuestos derivados del núcleo perileno aumentan su campo de aplicación en el desarrollo de la nanotecnología,¹⁰ por lo que resultan de gran interés para la comunidad especializada en la síntesis orgánica.

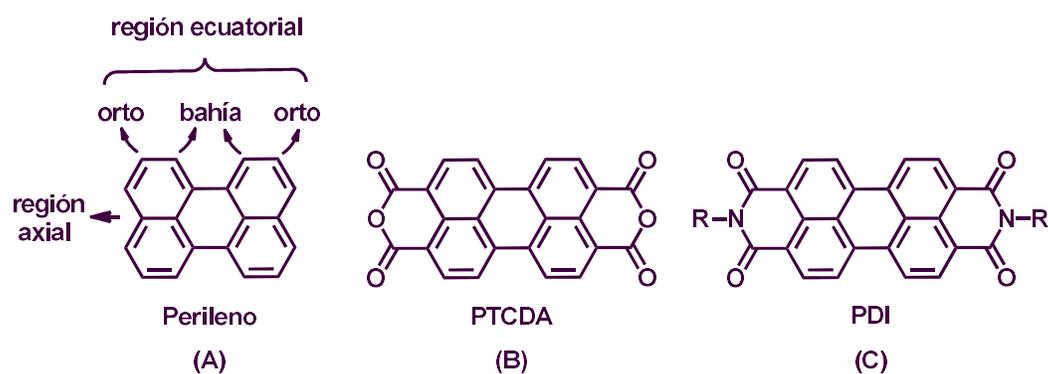
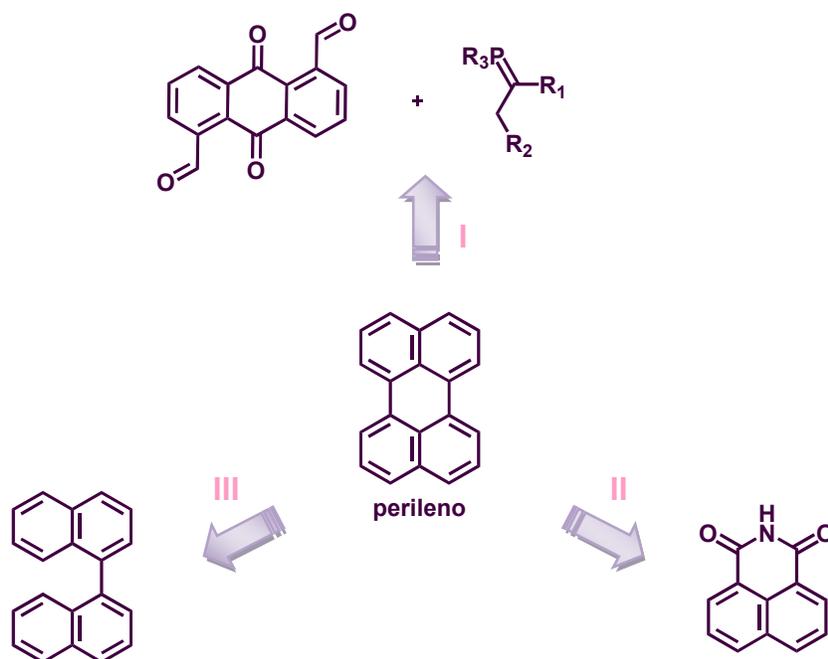


Figura 5.1. Compuestos de interés que presentan el núcleo perileno

5.1.1. Estudios en la Síntesis del Núcleo Perilénico

En la actualidad pueden clasificarse en tres enfoques generales las metodologías de síntesis que dan lugar a la formación del núcleo perileno (Esquema 5.1.): por condensaciones intramoleculares de derivados de quinona (generación de derivados sustituidos en las posiciones orto y bahía, tipo I),¹¹ por dimerización con álcali fundido de la correspondiente benzoisoquinolina diona o benzoisocromeno diona (II),¹² y por ciclodeshidrogenación de compuestos binaftalénicos (tipo III). De estas tres metodologías, desarrollamos en este trabajo la metodología tipo III.

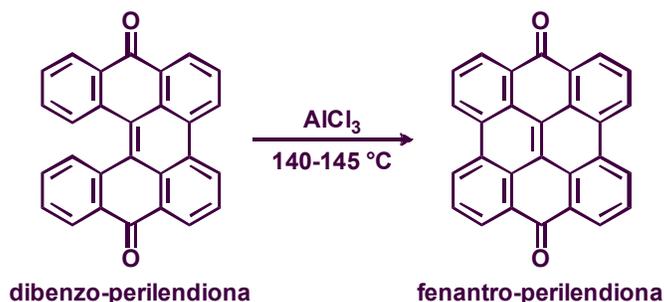
Esquema 5.1. Retrosíntesis del núcleo perileno



5.1.1.1. Síntesis de Compuestos Perilénicos por Ciclodeshidrogenación

La reacción de Scholl se mencionó por primera vez en 1910, cuando Scholl y Mansfeld¹³ informaron la transformación de la dibenzo-perilendiona en la fenantro-perilendiona π -extendida por tratamiento con un exceso de cloruro de aluminio anhidro puro (AlCl₃) durante 45 minutos entre 140 °C – 145 °C (Esquema 5.2), se informó como una reacción limpia, aunque no se informó el rendimiento. Los autores mencionaron que tal reacción se había observado antes, por ejemplo, en la formación de 1,1'-binaftaleno calentando naftaleno con cloruro de aluminio.

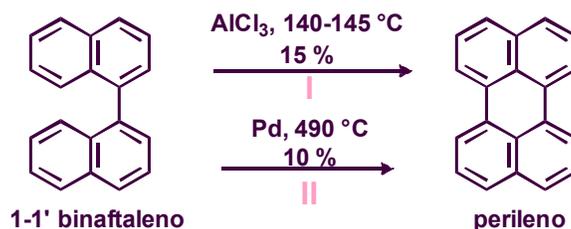
Esquema 5.2. Formación de quinona π -extendida por reacción de Scholl



En una publicación posterior, esta reacción se aplicó a la síntesis de perileno con un rendimiento del 15% a partir de 1,1'-binaftaleno (I en Esquema 5.3.). Curiosamente, Homer describió la misma reacción al mismo tiempo, pero sin la verdadera fórmula del producto.¹⁴

Años después se informó que por ciclación unimolecular de binaftaleno mediada por Li^{15} se logró sintetizar perileno después de múltiples pasos y con rendimientos de hasta un 3%. También se postuló como alternativa sintética la reacción de 1,1'-binaftaleno sobre un catalizador de paladio a 490°C , donde se obtuvo perileno en un solo paso con un rendimiento aprox. del 10% (II en Esquema 5.3).¹⁶

Esquema 5.3. Formación de perileno a partir de 1,1'-binaftaleno



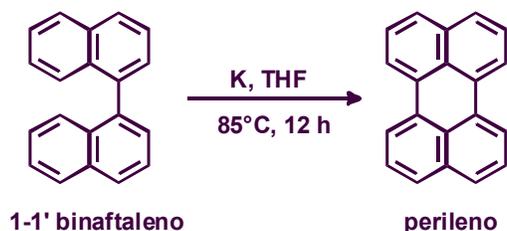
En 1988, mediante reacción de pirólisis se realizaron estudios cinéticos para la competencia de los procesos de ciclación, isomerización y disociación en fase condensada de los hidrocarburos biarilos: 1,1'-binaftilo, 1,2'-binaftilo, 1-fenilnaftaleno y 9-fenilntraceno.¹⁷ Se utilizaron donantes capaces de proporcionar solo un átomo de H como xanteno, fluoreno y difenilmetano. Si bien, los detalles de los pasos unimoleculares que conducen a la condensación ó a la isomerización no se presentaron de forma clara, se

propuso que la variabilidad entre condensación y/o isomerización es el resultado de la competencia entre dos vías para la transferencia de H. Una vía implica una simple transferencia selectiva de H del donante a una molécula de biarilo. La otra vía, implica un intermedio de H libre presente en el medio (generado por una transferencia de H no selectiva), sobre todo cuando la concentración del donador, o su capacidad de donar, es baja.

En el 2009 se reportaron reacciones en microondas sensibilizadas con grafito dentro de las que se incluían: la conversión de 2-etinilbifenilo a fenantreno y cicloaromatización de *o*-ternaftalenos y 1,1'-binaftalenos.¹⁸ En este último caso se observó que el 1,1'-binaftilo se cicló para dar perileno (5%) y benzo[*j*]fluoranteno (0,6%) y el principal producto de reacción fue naftaleno (28%). Asimismo, Amick y Martin¹⁹ describieron un nuevo proceso para facilitar la ciclodeshidrogenación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) por pirólisis instantánea al vacío (FVP sus siglas en inglés), incrementando la conversión de diversos productos empleando una fuente externa de radicales, por ejemplo hexanos. En este trabajo también se observó perileno y benzo[*j*]fluoranteno como productos principales de FVP, ambos con un rendimiento del 19%.

La obtención del núcleo perilénico por ciclación intramolecular también fue descrita por Rickhaus y colaboradores en el año 2010.²⁰ En esta metodología la ciclación de 1,1'-binaftilo a perileno se logró con un rendimiento esencialmente cuantitativo mediante la acción de tres o más equivalentes de potasio metálico en tetrahidrofurano a 85 °C. Se propone un mecanismo de reacción en el que participan dianiones radicales como intermediarios. (Esquema 5.4. y Esquema 4.9.).

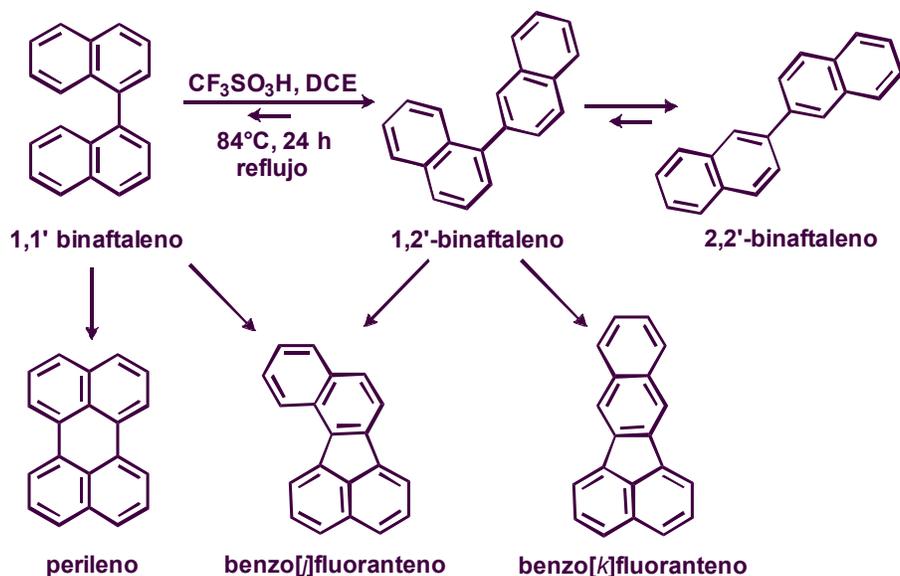
Esquema 5.4. Ciclodeshidrogenación aniónica de 1,1'-binaftaleno por metales alcalinos



Por otra parte, en 2015 Johnson postuló que cuando el 1,1'-binaftaleno se somete a altas temperaturas en condiciones de Scholl se generarían reacciones de isomerización secuenciales y reversibles de 1,2'- y 2,2'-binaftaleno, los cuales serían subproductos de reacción además del perileno (Esquema 5.5.). El súper ácido triflico (TfOH) en

dicloroetano (DCE), catalizaría los reordenamientos con ciclación más lenta a perileno. Los cálculos de DFT, con inclusión de la solvatación, apoyaron el esquema mecanístico en el que los iones ipso-arenio son responsables de los reordenamientos; sin embargo, no se logró diferenciar entre el mecanismo de ion arenio y el de radicales cationes aromáticos para los pasos de ciclación.²¹

Esquema 5.5. Reordenamientos y ciclación de 1,1'-binaftaleno



Se conocen además algunas patentes bajo las cuales se han realizado ciclodeshidrogenaciones de compuestos binaftalénicos con el fin de obtener derivados del perileno, sin embargo, los procedimientos y rendimientos específicos no fueron informados.²²

En conjunto, hasta el momento son escasos los métodos sintéticos estudiados para llevar a cabo la formación del núcleo perilénico tras ciclación intramolecular o con sustituyentes sobre la región ecuatorial. Muchas de sus posibles aplicaciones se ven desfavorecidas por que la síntesis y el manejo de los derivados del perileno son complicados y generalmente poseen bajos rendimientos globales de reacción.²⁰ Por lo anterior, se consideró estudiar las vías sintéticas de ciclodeshidrogenación para obtener el núcleo perilénico derivatizado en la zona de la bahía de manera asimétrica.

5.2. OBJETIVOS

El objetivo general de este capítulo es sintetizar compuestos derivados del núcleo perilénico tras ciclación intramolecular generada por reacciones de Scholl o reacciones de acople oxidativo aromático.

Por lo anterior, se proponen como objetivos específicos:

- I. Realizar la síntesis de los sustratos [1,1'-binaftil]-2-amina, N,N-dimetil-[1,1'-binaftil]-2-amina, 2-metoxi-1,1'-binaftaleno y 1,1':4', 1''-ternaftaleno.
- II. Obtener sistemas policíclicos perilénicos con propiedades fotofísicas de interés, como por ejemplo los compuestos N,N-dimetilperilen-1-amina, perilen-1-amina, 1-metoxiperileno y terrileno, por reacciones de ciclodeshidrogenación.
- III. Comparar los resultados experimentales que se obtienen al emplear las rutas mecánísticas de acople oxidativo aromático y la reacción de Scholl, en la síntesis de compuestos derivados del núcleo perilénico a partir de sustratos del tipo binaftilo. Realizar una tercera comparación con los datos reportados en la bibliografía para la ruta mecánística de la ciclodeshidrogenación aniónica; (Esquema 5.6)
- IV. Examinar mediante técnicas de modelado computacional las energías requeridas para la formación de los productos N,N-dimetilperilen-1-amina, perilen-1-amina, 1-metoxiperileno y terrileno por las vías de reacción de Scholl y acople oxidativo aromático; con el fin de comprender o proponer el/los mecanismos participantes y aportar así a la vía de síntesis.

Esquema 5.6. Propuesta general para la síntesis de compuestos derivados de perileno por reacciones de ciclación intramolecular



5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

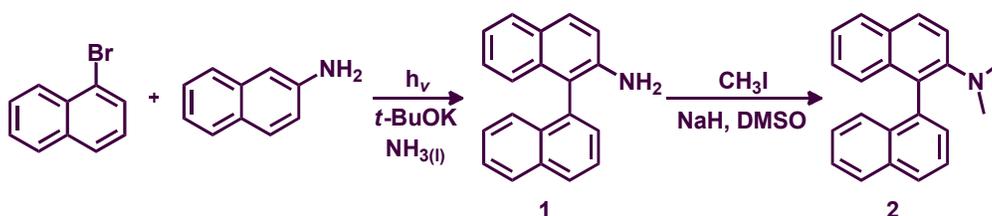
5.3.1. Síntesis de los Compuestos 1,1'-Binaftaleno Sustituídos

Para dar respuesta al primer objetivo específico planteado, se sintetizaron los compuestos del tipo 1,1'-binaftaleno sustituidos, los cuales se emplearon como sustratos en el desarrollo del trabajo que aborda este capítulo.

SÍNTESIS DE [1,1'-BINAFTIL]-2-AMINA Y N,N-DIMETIL-[1,1'-BINAFTIL]-2-AMINA

Se sintetizó el precursor 2-naftilamina por reacción entre el ácido 2-naftóico e hidroxilamina.^{23,24} Posteriormente con métodos descritos en bibliografía,²⁵ usando como sustrato bromonaftaleno y como nucleófilo al anión de la 2-naftilamina (Esquema 5.7), por reacciones de transferencia de electrón (TE) que implican el mecanismo $S_{RN}1$; se obtuvo el compuesto [1,1'-binaftil]-2-amina (**1**) con un rendimiento del 50%.

Esquema 5.7. Síntesis [1,1'-binaftalen]-2-amina (**1**) y N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-2-amina (**2**)

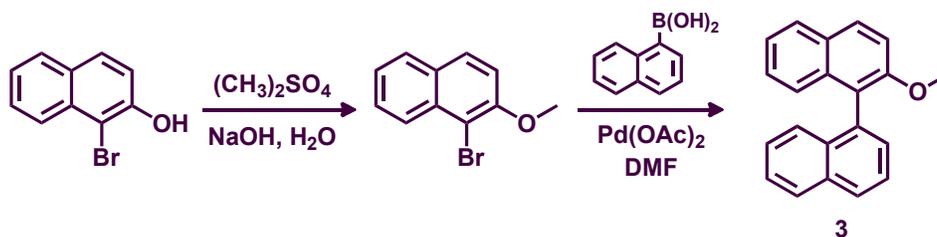


Para la síntesis del compuesto N,N-dimetil-[1,1'-binaftil]-2-amina (**2**), se realizó la metilación de la amina **1** mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular con ioduro de metilo.²⁶ Este último paso es prácticamente cuantitativo y el producto **2** se obtiene aislado con un rendimiento global del 47% (Esquema 5.7).

SÍNTESIS DE 2-METOXI-1,1'-BINAFTALENO

Inicialmente se realizó la metilación del compuesto 1-bromonaftalen-2-ol mediante reacción de sustitución nucleofílica bimolecular con sulfato de dimetilo,²⁷ con lo cual se obtuvo el precursor de sustrato 1-bromo-2-metoxinaftaleno con un rendimiento del 90%. Posteriormente, se utilizó el precursor previamente bromado junto con el ácido 1-naftilborónico para realizar la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura²⁸ (Esquema 5.8). Como resultado dió la formación del compuesto 2-metoxi-1,1'-binaftaleno (**3**) con un rendimiento global del 50%.

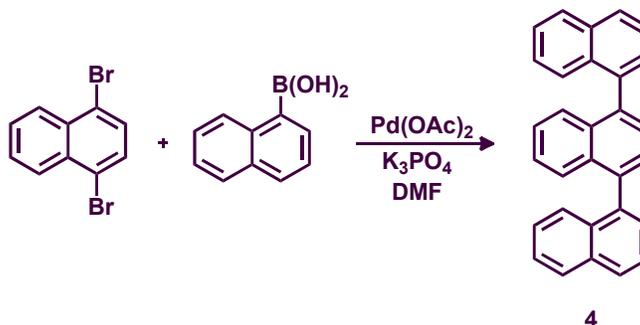
Esquema 5.8. Síntesis 2-metoxi-1,1'-binaftaleno (**3**)



SÍNTESIS DE 1,1':4',1''-TERNAFTALENO

Con base en referencias bibliográficas que reportaron el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura para dihalogenuros de arilo,^{28,29} se utilizaron como sustratos 1,4-dibromonaftaleno y ácido 1-naftilborónico para sintetizar el compuesto 1,1':4',1''-ternaftaleno (**4**) con un rendimiento aislado del 65%. (Esquema 5.9).

Esquema 5.9. Síntesis 1,1':4',1''-ternaftaleno (**4**)



5.3.2. Síntesis de Compuestos Derivados de Perileno por Reacciones de Scholl y por Reacciones de Acople Oxidativo Aromático

Con el fin de desarrollar los objetivos específicos II y III propuestos para este capítulo, se evaluó la posibilidad de que los sustratos **1**, **2**, **3** y **4** proporcionaran los correspondientes productos de ciclación intramolecular. Los sustratos se llevaron experimentalmente a ensayos bajo condiciones de reacción de Scholl y bajo condiciones de acople oxidativo aromático.

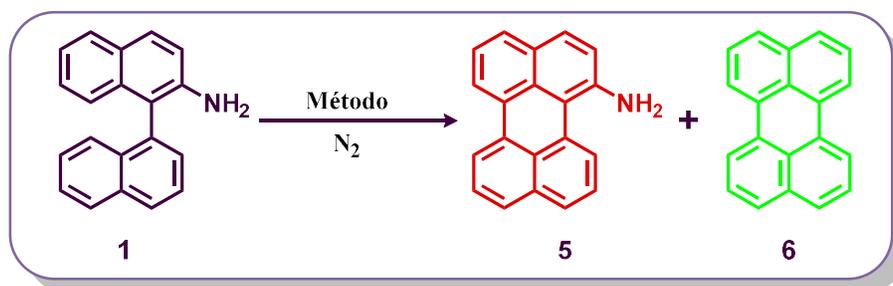
Los ensayos en condiciones de reacción de Scholl (ver capítulo IV) se realizaron en tubos de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno usando como solvente una mezcla de AlCl_3 y NaCl fundida a $170\text{ }^\circ\text{C}$. Debido a las condiciones empleadas para estas pruebas, fue común encontrar restos de material descompuesto como subproducto en todos los crudos de reacción (este comportamiento fue común en todos los sustratos). En algunos casos, debido a las propiedades fisicoquímicas de los sustratos, fue necesario usar condiciones de Scholl más suaves, que permitieran el desarrollo de la reacción por este mecanismo pero a temperaturas más bajas.

Para los ensayos por reacciones de acople oxidativo aromático (ver capítulo IV) se implementaron dos metodologías diferentes. En una de ellas, para generar el intermediario radical catión se adicionó una solución de FeCl_3 en CH_3NO_2 lentamente sobre una solución del sustrato en diclorometano seco y se dejó con agitación durante 40 minutos a una temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$.³⁰ Por su parte, el otro método usado que transita la misma vía mecanística, consistió en adicionar una solución 10 % v/v de ácido triflico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) a una solución del sustrato en diclorometano seco. Tras algunos minutos de agitación a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se adicionó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) como agente oxidante para formar el producto de cierre intramolecular.³¹

Una tercera comparación mecanística se hizo con los resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación.³² En el estudio se buscó generar el acople C-C intramolecular por la vía mecanística que implica la formación de radicales dianiones como intermediarios (ver capítulo IV); para ello se examinó el comportamiento de los 4 sustratos objeto de estudio, cuando estos fueron mezclados con una solución de potasio en tolueno anhidro.

En la Tabla 5.1. se presentan los resultados de las reacciones realizadas mediante las rutas mecanísticas de complejo sigma (reacción de Scholl), acople oxidativo aromático y radical anión del sustrato [1,1'-binaftil]-2-amina.

Tabla 5.1. Reacciones de ciclación intramolecular para el compuesto [1,1'-binaftil]-2-amina.^a



ENTRADA	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTOS (%)		SUSTRATO REMANENTE (%)
1 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 60 min	5 (<5)	6 (20)	1 (<5)
2 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 30 min	5 (12)	6 (39)	1 (10)
3 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 20 min	5 (16)	6 (23)	1 (19)
4 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 15 min	5 (27)	6 (21)	1 (12)
5 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 10 min	5 (9)	6 (7)	1 (78)
6 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 5 min	5 (<5)	6 (<5)	1 (84)
7 ^c	FeCl ₃ /CH ₃ NO ₂ , 0 °C, 60 min	5 (--)	6 (--)	1 (79)
8 ^c	DDQ/CF ₃ SO ₃ H, 0 °C, 60 min	5 (--)	6 (--)	1 (84)
9 ^d	K/tolueno, 95 °C, 5 h	5 (--)	6 (--)	1 (99)

^a Todos los ensayos se desarrollaron bajo atmósfera de N₂ y los porcentajes (%) de productos y sustrato remanente se cuantificaron por CG-FID con método de estándar interno. ^b **Ensayos por Reacción De Scholl:** se usó como solvente AlCl₃/NaCl en proporciones 5:1 eq. y 0,2 eq. de sustrato (0,1 mmol). ^c **Ensayos por Acople Oxidativo Aromático:** se requirió una solución del sustrato (1 eq.) en CH₂Cl₂ seco. Según el caso, la solución de sustrato fue tratada con FeCl₃ (0,32 mmol) disuelto en CH₃NO₂ (1mL) ó con CF₃SO₃H (10% v/v) y DDQ (1 eq.). Se reportan (%) de sustrato remanente aislado. ^d **Ensayos por Ciclodeshidrogenación Aniónica:** una solución de sustrato (0,1 mmol) en tolueno seco (1,5 mL) fue tratada con K (10 eq.). El "work up" requirió 12 horas adicionales en atmósfera de O₂.

Para los ensayos por reacción de Scholl, inicialmente se dejó reaccionar el sustrato con la mezcla de sales por 60, 30, 20 y 15 minutos. Estos ensayos permitieron apreciar la

formación del producto de interés **5** y la formación de perileno **6** como subproducto de reacción, junto con un buen porcentaje de conversión del sustrato. Además, se evidenció que la disminución en el tiempo de reacción favorecía la formación del producto ciclado de interés **5** y disminuía la formación del subproducto **6** (entradas 1, 2, 3 y 4, Tabla 5.1). Cuando se disminuyeron los tiempos de reacción a 10 ó 5 minutos, sólo se observaron trazas de formación de los compuestos **5** y **6**, sumado a una baja conversión del sustrato **1** (entradas 5 y 6, Tabla 5.1).

De lo anterior, se puede deducir que durante los primeros minutos de reacción se da la formación del producto ciclado **5**, el cual posteriormente pierde al grupo amino en el medio de reacción convirtiéndose en el subproducto **6**; hecho que explicaría porque al aumentar el tiempo de reacción el rendimiento del producto **5** decae mientras que la formación de perileno aumenta (entradas 1 a 4, Tabla 5.1.). Por tanto, se estableció que la mezcla del sustrato junto con la fundición de $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ a $170\text{ }^\circ\text{C}$ por durante 15 minutos, es la condición óptima para formar el producto perilen-1-amina (**5**) por este método. Es de resaltar que, aunque por este método la cuantificación para el producto **5** fue de 27%, el rendimiento aislado fue de 7%; debido a que el compuesto descompone durante el proceso de purificación.

En la búsqueda por querer inducir la ciclación intramolecular por acople oxidativo aromático, se realizaron pruebas del sustrato frente a soluciones de FeCl_3 en nitrometano (entradas 7, Tabla 5.1) ó la reacción con ácido triflico en presencia de DDQ (entradas 8, Tabla 5.1). Ambas reacciones se desarrollaron por 60 minutos con monitoreo por TLC en intervalos de 15 minutos; recuperando en ambos casos el material de partida. Los ensayos se hicieron por duplicado. Al examinar la bibliografía³² los resultados reportados para las pruebas por la ruta mecanística de radicales aniones, se encontró que la agitación del compuesto **1** con potasio disuelto en tolueno seco a $95\text{ }^\circ\text{C}$ tampoco condujo a ningún tipo de reacción, recuperándose el sustrato de partida en un 99% (entrada 9, Tabla 5.1.).

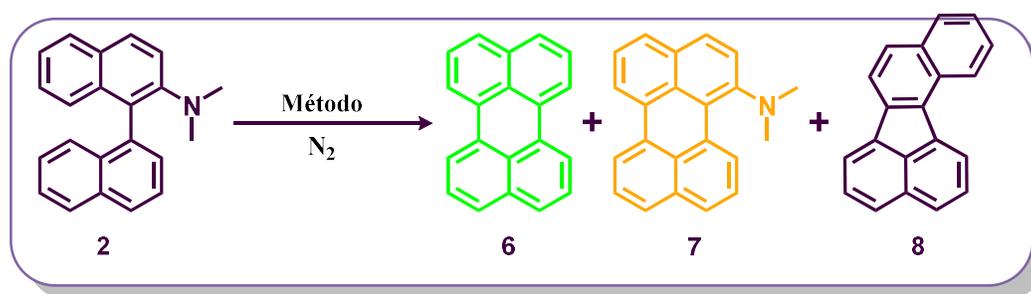
En consecuencia, de las tres rutas mecanísticas contempladas, solo las condiciones de reacción de Scholl permitieron la transformación del sustrato **1** en el producto **5**.

Para el sustrato N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-2-amina (**2**) en los ensayos por reacción de Scholl, inicialmente se dejó reaccionar el sustrato con la mezcla de sales durante 60 y 30 minutos; lo que conllevó a la conversión total del sustrato y a la formación en pequeñas cantidades de perileno **6** y del compuesto **7** (entradas 1 y 2, Tabla 5.2.). La prueba realizada a 20 minutos permitió apreciar la formación del producto de interés en mayor

cantidad y por tanto, se realizaron ensayos a 10 y 5 minutos. A los 10 minutos de reacción, el producto **7** se formó en un 50 % y la formación de perileno disminuyó a 10%.

Por su parte la agitación durante 5 minutos del sustrato y las sales fundidas condujo a una menor conversión del sustrato y por ende a una disminución en la formación de los productos **6** y **7** (entradas 3,4 y 5, Tabla 5.2.). Por lo anterior, se establece que 10 minutos es el tiempo óptimo de síntesis para el producto N,N-dimetilperilen-1-amina (**7**) por este método; ya que al aumentar el tiempo de reacción por encima de los 10 minutos el compuesto **7** descompone en tanto que el rendimiento de **6** persiste.

Tabla 5.2. Reacciones de ciclación intramolecular para el compuesto N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-2-amina.^a



Entr.	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTOS (%)			SUSTRATO REMANENTE (%)
1 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 60 min	6 (16)	7 (<5)	8 (--)	2(--)
2 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 30 min	6 (16)	7 (7)	8 (--)	2(--)
3 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 20 min	6 (18)	7 (40)	8 (--)	2(<5)
4 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 10 min	6(12)	7(50)	8 (--)	2(<5)
5 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 5 min	6 (10)	7 (20)	8 (--)	2 (30)
6 ^c	FeCl ₃ /CH ₃ NO ₂ , 0 °C, 60 min	6 (--)	7 (--)	8 (--)	2(96)
7 ^c	DDQ/CF ₃ SO ₃ H, 0 °C, 60 min	6 (--)	7 (--)	8 (--)	2(95)
8 ^d	K/tolueno, 95 °C, 5 h	6 (<5)	7 (50)	8 (20)	2(<5)

^a Todos los ensayos se desarrollaron bajo atmósfera de N₂ y los porcentajes (%) de productos y sustrato remanente se cuantificaron por CG-FID con método de estándar interno. ^b **Ensayos por Reacción De Scholl:** se usó como solvente AlCl₃/NaCl en proporciones 5:1 eq. y 0,2 eq. de sustrato (0,1 mmol). ^c **Ensayos por Acople Oxidativo Aromático:** se requirió una solución del sustrato (1eq.) en CH₂Cl₂ seco. Según el caso, la solución de sustrato fue tratada con FeCl₃ (0,32 mmol) disuelto en CH₃NO₂ (1 mL) ó con CF₃SO₃H (10% v/v) y DDQ (1 eq.). Se reportan (%) de sustrato remanente aislado. ^d **Ensayos por Ciclodeshidrogenación Aniónica:** una solución de sustrato (0,1 mmol) en tolueno seco (1,5 mL) fue tratada con K (10 eq.). El “work up” requirió 12 horas adicionales en atmosfera de O₂.

Las pruebas del sustrato **2** bajo condiciones de reacción por acople oxidativo aromático (entradas 6 y 7, Tabla 5.2.) no condujeron a la formación de ningún producto. En ambas pruebas se recuperó por completo el compuesto **2** (los ensayos se realizaron por duplicado).

Por su parte, la reacción del compuesto **2** con potasio disuelto en tolueno anhídrido, dió como productos a los compuestos **6** (<5%), **7**(50%) y adicionalmente se formó benzo[j]fluoranteno **8** (20%), un isómero del perileno con un ciclo de cinco miembros que une los anillos naftalénicos (entrada 8, Tabla 5.2.).

En resumen, el sustrato **2** reacciona por vía del complejo σ (reacción de Scholl) y por el mecanismo de radicales dianiones para formar el compuesto **7** en mayor proporción que el perileno. Adicionalmente, se postula que la vía de radicales dianiones ocasionaría que el sustrato pierda el sustituyente amino dimetilado y cicle formando el isómero **8**.

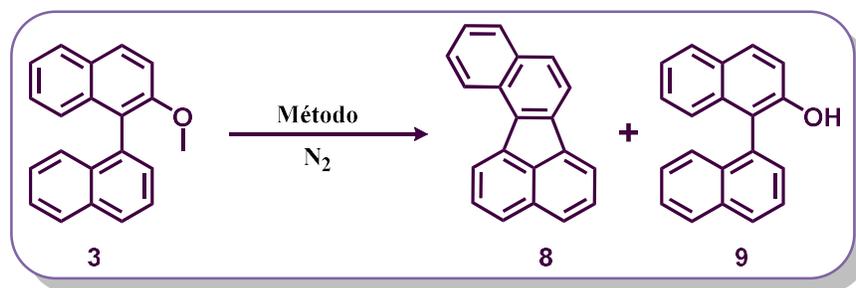
La reacción del sustrato **3** con la mezcla fundida de $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$ conllevó a la descomposición instantánea del sustrato, ya que el compuesto **3** tiene un punto de fusión de 113 °C y continúa en estado líquido hasta los 125-127 °C, temperatura en la que se descompone (entrada 1, Tabla 5.3.). Por tal motivo se buscaron condiciones de reacción de Scholl más suaves a menores temperaturas.³³ Se procedió a dejar reaccionar **3** con una solución de AlCl_3 en clorobenceno seco por 6 horas realizando seguimiento por TLC con intervalos de tiempo de 1 hora. Lamentablemente no se obtuvo ningún producto de ciclación intramolecular. Por el contrario, lo que se produjo en el crudo de reacción fue 2-metoxinaftaleno como prueba de la ruptura del sustrato, subproductos de acople entre el grupo naftilo y el solvente de reacción (clorobenceno), homoacoplamiento del solvente, entre otros compuestos clorados (entrada 2, Tabla 5.3.).

Los métodos por acople oxidativo aromático no produjeron ningún tipo de reacción y en ambos ensayos se recuperó el sustrato **3**. Todos los ensayos se realizaron por duplicado (entradas 3 y 4, Tabla 5.3.).

En el caso de las pruebas realizadas para el 2-metoxi-1,1'-binaftaleno (**3**) por la metodología de radicales dianiones se encontró el producto benzo[j]fluorantreno (**8**) mayoritariamente. También se encontró el compuesto **9** como resultado de la pérdida del grupo metilo sobre el sustrato (entrada 5, Tabla 5.3.).³²

En síntesis, el sustrato **3** no produjo el compuesto ciclado 1-metoxiperileno por ninguna de las tres rutas mecanísticas estudiadas experimentalmente. El único producto de ciclación intramolecular que se observó experimentalmente tras la reacción de este sustrato fue el compuesto **8**.

Tabla 5.3. Reacciones de ciclación intramolecular para el compuesto 2-metoxi-1,1'-binaftaleno.^a



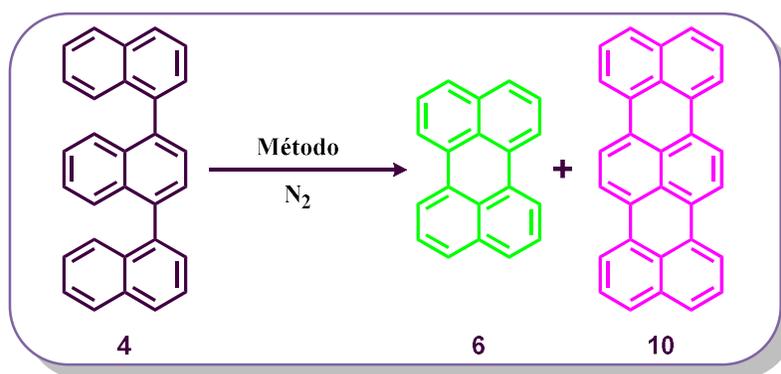
ENTRADA	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTOS (%)		SUSTRATO REMANENTE (%)
1 ^b	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 10 min	8 (--)	9 (--)	3 (--)
2 ^b	AlCl ₃ /C ₆ H ₅ Cl, 80 °C, 6 h	8 (--)	9 (--)	3 (<5)
3 ^c	FeCl ₃ /CH ₃ NO ₂ , 0 °C a 20 °C, 18 h	8 (--)	9 (--)	3 (76)
4 ^c	DDQ/CF ₃ SO ₃ H, 0 °C a 20 °C, 18 h	8 (--)	9 (--)	3 (87)
5 ^d	K/tolueno, 95 °C, 2 h	8 (60)	9 (40)	3 (--)

^a Todos los ensayos se desarrollaron bajo atmósfera de N₂ y los porcentajes (%) de productos y sustrato remanente se cuantificaron por CG-FID con método de estándar interno. ^b **Ensayos por Reacción De Scholl:** se usó como solvente AlCl₃/NaCl en proporciones 5:1 eq. y 0,2 eq. de sustrato (0,1 mmol) ó sustrato (0,2 mmol) y AlCl₃ (1,8 mmol) disueltos en C₆H₅Cl anhidro (10 mL). ^c **Ensayos por Acople Oxidativo Aromático:** se requirió una solución del sustrato (1 eq.) en CH₂Cl₂ seco. Según el caso, la solución de sustrato fue tratada con FeCl₃ (0,32 mmol) disuelto en CH₃NO₂ (1 mL) ó con CF₃SO₃H (10% v/v) y DDQ (1 eq.). Se reportan (%) de sustrato remanente aislado. ^d **Ensayos por Ciclodeshidrogenación Aniónica:** una solución de sustrato (0,1 mmol) en tolueno seco (1,5 mL) fue tratada con K (10 eq.). El "work up" requirió 3 horas adicionales en atmósfera de O₂.

En la Tabla 5.4 se presentan los resultados de las pruebas realizadas para el sustrato 1,1':4', 1''-ternaftaleno (**4**) por la vía mecanísticas del complejo sigma (reacción de Scholl). Se dejó reaccionar el sustrato 1,1':4',1''- ternaftaleno (**4**) con la mezcla de sales durante 60 y 30 minutos. En ambos ensayos se consumió todo el sustrato y además se confirmó la presencia de los productos ciclados terrileno **10** y perileno **6**. Se encontró además como subproductos materiales de descomposición del sustrato y un gran número de

compuestos, que no se pudieron caracterizar debido a las mínimas cantidades en que se formaron (entradas 1 y 2, Tabla 5.4). Visto que a menor tiempo se daba un mejor rendimiento para el producto de interés **10**, se continuaron realizando ensayos del sustrato **4** con la mezcla fundida a 20, 10 y 5 minutos. A los 20 minutos de reacción (entrada 3, Tabla 5.4.), los productos **6** y **10** se formaron en cantidades similares a los rendimientos observados a 30 minutos; la diferencia entre estos dos ensayos se encontró en los porcentajes remanentes hallados para el sustrato **4**. La reacción a 10 y 5 minutos muestra mayores cantidades de material de partida sin reaccionar, por lo cual el rendimiento de los productos **6** y **10** decae (entradas 4 y 5, Tabla 5.4). Por tanto, se estableció que la mezcla del sustrato junto con la fundición de AlCl₃/NaCl a 170 °C por durante 20 minutos, es la condición óptima para generar dos nuevos enlaces C-C, y por consiguiente dos ciclaciones en una sola reacción del sustrato **4**, formando el producto terileno **10**.

Tabla 5.4. Reacciones de ciclación intramolecular para el compuesto 1,1':4', 1''-ternaftaleno.^a

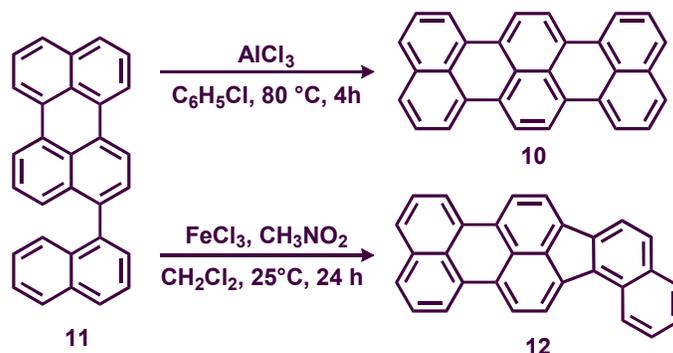


Entr.	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTOS (%)	SUSTRATO REMANENTE (%)
1	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 60 min	6 (20) 10 (25)	4 (<5)
2	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 30 min	6 (29) 10 (40)	4 (<5)
3	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 20 min	6 (23) 10 (38)	4 (20)
4	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 10 min	6 (15) 10 (13)	4 (60)
5	AlCl ₃ /NaCl, 170 °C, 5 min	6 (<5) 10 (<5)	4 (70)

^a Todos los ensayos se desarrollaron bajo atmósfera de N₂ y se reportan los porcentajes (%) de productos y sustrato remanente aislados. Se usó como solvente AlCl₃/NaCl en proporciones 5:1 eq. y 0,2 eq. de sustrato (0,1 mmol).

Los ensayos por acople oxidativo aromático no se realizaron experimentalmente ya que, según Müllen y colaboradores,³⁴ cuando al sustrato 3-(1-naftil)perileno **11** se le adiciona a una solución de FeCl₃ en nitrometano, se forma selectivamente por cierre intramolecular un pentaciclo, por lo que se tiene como resultado el compuesto benzo[4,5]indeno[1,2,3-*cd*]perileno **12** (Esquema 5.10.). Por lo anterior, se analizó que si el sustrato 1,1':4',1''-ternaftaleno **4** se llevará a condiciones de acople oxidativo aromático, en los mejores casos, se pueden dar las siguientes dos posibilidades: la primera, que el sustrato forme inicialmente un hexaciclo (como por ejemplo el compuesto **11**) como estructura intermediaria a causa del primer cierre de anillo y que posteriormente, se obtenga el producto benzo[4,5]indeno[1,2,3-*cd*]perileno **12** como ya fue descrito por Müllen.³⁴ La segunda posibilidad es que el sustrato **4** bajo las condiciones de reacción de acople oxidativo, en primera instancia forme un pentaciclo, con lo cual automáticamente se excluye la formación del compuesto terrileno **10**. Por ende, se asumió que es poco probable obtener experimentalmente terrileno a partir del sustrato **4** bajo condiciones de acople oxidativo aromático.

Esquema 5.10. Reacciones de Scholl y acople oxidativo aromático para el sustrato 3-(1-naftil)perileno (11**)**



La agitación del compuesto **4** con potasio disuelto en tolueno anhídrido a 95°C, condujo a una mezcla de compuestos solubles en diferentes solventes, pero no se detectó la formación de terrileno.³²

Por consiguiente, la vía mecanística del complejo σ fue la única ruta que permitió la transformación del sustrato **4** en el producto **10**. Presentando como ventaja adicional, que por este método se consigue una doble ciclación en un solo paso de reacción.

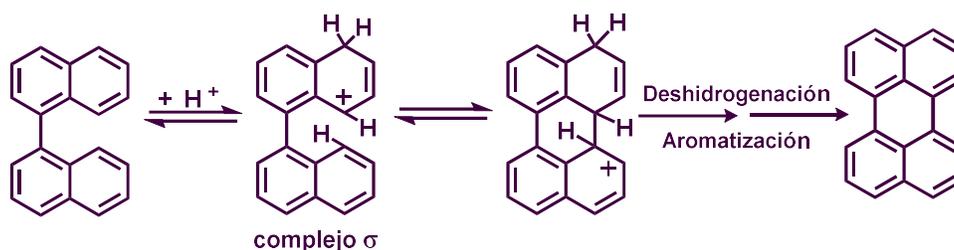
5.3.3. Estudio Mecanístico y Modelado Molecular de la Síntesis de Compuestos Derivados de Perileno por Vía de Complejo Sigma y Vía de Radical Catión

Para comprender el comportamiento experimental de los compuestos **1**, **2**, **3** y **4** se realizaron estudios de modelado molecular para las vías mecanísticas de complejo σ y acople oxidativo aromático utilizando el método DFT (Teoría del Funcional de la Densidad) con el funcional B3PW91³⁵ y la base 6-31+G* para todos los sustratos. Se trabajó empleando el modelo de solvente PCM, utilizando diclorometano como solvente.

ESTUDIOS REALIZADOS PARA ACOPLE POR VÍA DE COMPLEJO σ

Descrito de una manera general, para que ocurra la ciclodeshidrogenación de compuestos aromáticos por el mecanismo del complejo σ (capítulo IV), se puede dar en primera instancia la protonación del anillo aromático, seguido del acople intramolecular con la subsecuente rearomatización. (En el Esquema 5.11. por simplificación en la representación del mecanismo la formación del complejo σ con un ácido de Lewis se muestra con H^+ y se plantea solo una estructura de resonancia para el complejo σ).³⁶

Esquema 5.11. Mecanismo general implicado en las reacciones de Scholl

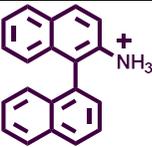
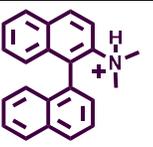
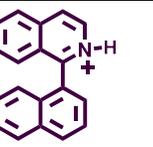
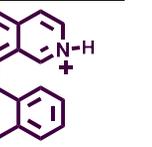


Con el propósito de reunir una mayor cantidad de información en relación a los resultados obtenidos experimentalmente para este mecanismo; se realizaron estudios computacionales que podrían explicar la posibilidad de iniciar la reacción, para lo cual se examinaron las diferencias de energías relativas requeridas para formar el complejo σ (ΔG). También, se buscó explicar la posibilidad de acople intramolecular por vía de reacciones de Scholl para los sustratos **1**, **2**, **3** y **4**, a partir de los cálculos de la energía de activación (ΔG^\ddagger) y la energía de reacción (ΔG_r) implicadas en el cierre de anillo. Se debe mencionar que aunque existen varias posibilidades de formación del complejo sigma en otras posiciones del anillo aromático, en todos los casos se toma como referencia la

formación del complejo sigma en la posición *para*, con respecto al sitio donde se busca generar el nuevo acople C-C, por que es la posición que conllevaría a la formación del producto de interés.

Debido a que las reacciones se desarrollaron en un medio ácido, se determinaron los valores de las energías requeridas para la formación del catión amonio para los sustratos **1** y **2**. Lo mismo se realizó para los iones isoquinolinio de los compuestos **13** y **14**, que fueron usados respectivamente como testigos de compuestos que forman y no forman ciclación a través del complejo σ (Tabla 5.5.).³⁶

Tabla 5.5. Energías de formación de estructuras iónicas N⁺ para los compuestos 1, 2, 13 y 14.

COMPUESTOS	1	2	13	14
FORMACIÓN DE IÓN N ⁺ (kcal/mol)				
	$\Delta G=9,61$	$\Delta G=3,88$	$\Delta G=-0,74$	$\Delta G=0,09$

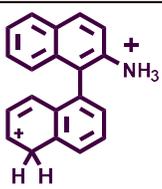
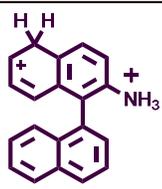
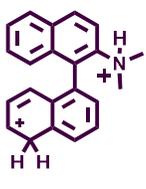
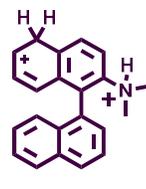
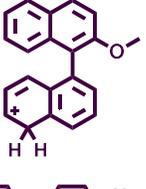
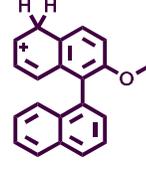
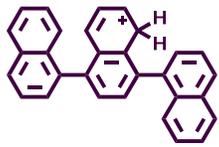
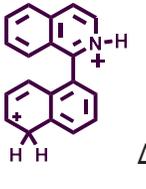
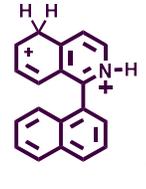
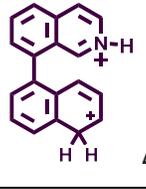
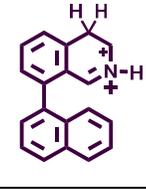
Modelado molecular realizado con el método DFT-B3PW91/6-31+G* usando CH₂Cl₂ como solvente, el cual se modeló con PCM, implementado en Gaussian09.

Luego, se buscaron los valores de energías requeridas para formar los complejos σ_1 y σ_2 a partir de los iones amonio para el caso de **1** y **2**, de los iones isoquinolinio para los testigos **13** y **14**, y de los compuestos neutros para el caso de los sustratos **3** y **4** (Tabla 5.6.). Se realizó una comparación de la estabilidad de los intermediarios. Para ΔG mayores al encontrado para **13** (fijado arbitrariamente como cero, puesto que es un compuesto que forma producto de ciclación por este mecanismo) se postuló que sería menos favorable formar el complejo σ . Si por el contrario el ΔG es cercano a cero ó negativo, esto indicaría que se podría formar el complejo sigma.

Si bien los valores energéticos son elevados para la formación de los complejos σ en todos los casos modelados; al realizar una comparación entre los ΔG de σ_1 y σ_2 , se encontró que, para cada uno de los compuestos, tiene menor costo energético realizar la formación del complejo σ en un átomo de carbono del grupo naftilo sin sustituyente (ΔG de σ_1 , Tabla 5.6.).

Tabla 5.6. ΔG de formación de complejo σ_1 Vs. ΔG de formación de complejo σ_2 para los compuestos 1 a 4, 13 y 14.



SUSTRATO	FORMACIÓN COMPLEJO σ_1 (kcal/mol)	FORMACIÓN COMPLEJO σ_2 (kcal/mol)
1	 $\Delta G=44,03$	 $\Delta G=47,08$
2	 $\Delta G=40,14$	 $\Delta G=45,81$
3	 $\Delta G=31,35$	 $\Delta G=36,11$
4	 $\Delta G=32,70$	 $\Delta G=32,92$
13	 $\Delta G=45,43$	 $\Delta G=56,83$
14	 $\Delta G=41,43$	 $\Delta G=70,35$

Modelado molecular realizado con el método DFT-B3PW91/6-31+G* usando CH_2Cl_2 como solvente, el cual se modeló con PCM, implementado en Gaussian09.

Por lo anterior, se puede postular que formar el complejo σ_1 para promover la reacción de Scholl en los sustratos **1** a **4** es un paso viable, aunque conlleva un costo energético alto. Lo cual es coherente con los requerimientos experimentales de estas reacciones de Scholl. Los resultados también mostraron que el compuesto **14** (testigo que no genera producto de ciclación) podría formar el complejo σ , por lo cual es viable suponer que la formación del complejo no es un paso energético determinante para este tipo de reacciones. Por consiguiente, una vez evaluada la viabilidad de iniciar la reacción de Scholl (formación de complejo σ_1) se procedió a examinar ΔG^\ddagger y ΔG_r (cierre de anillo a partir del complejo σ_1), con la finalidad de interpretar mejor los resultados experimentales encontrados para cada uno de los sustratos y de los testigos (Tabla 5.7.).

Tabla 5.7. ΔG^\ddagger y ΔG_r de reacción para el cierre de anillo intramolecular por reacción de Scholl.

SUSTRATO σ_1	ΔG^\ddagger (kcal/mol)	ΔG_r (kcal/mol)	INTERMEDIARIO
1 σ_1	21,18	16,38	
2 σ_1	21,46	16,17	
3 σ_1	17,45	6,84	
4 σ_1	17,47	9,16	
13 σ_1	24,47	23,21	
14 σ_1	40,41	40,06	

Modelado molecular realizado por método DFT-B3PW91/6-31+G* usando CH₂Cl₂ como solvente con modelo PCM implementado en Gaussian09.

Se encontró que los sustratos **1**, **2** y **4**, que experimentalmente generan acople por reacción de Scholl, tienen ΔG^\ddagger con valores menores al que presentó el compuesto **13** (testigo que si forma producto de ciclación por vía de complejo σ). A su vez, los valores para las ΔG^\ddagger y ΔG_r de los sustratos tienen valores mas bajos que los encontrados para **14**, usado como testigo de compuestos que no generan acople intramolecular por esta metodología; la diferencia energética hallada supera las 15 kcal/mol. En la Figura 5.2. se muestra, a modo de ejemplo, la coordenada de reacción para la ciclación intramolecular del compuesto complejo $1\sigma_1$.

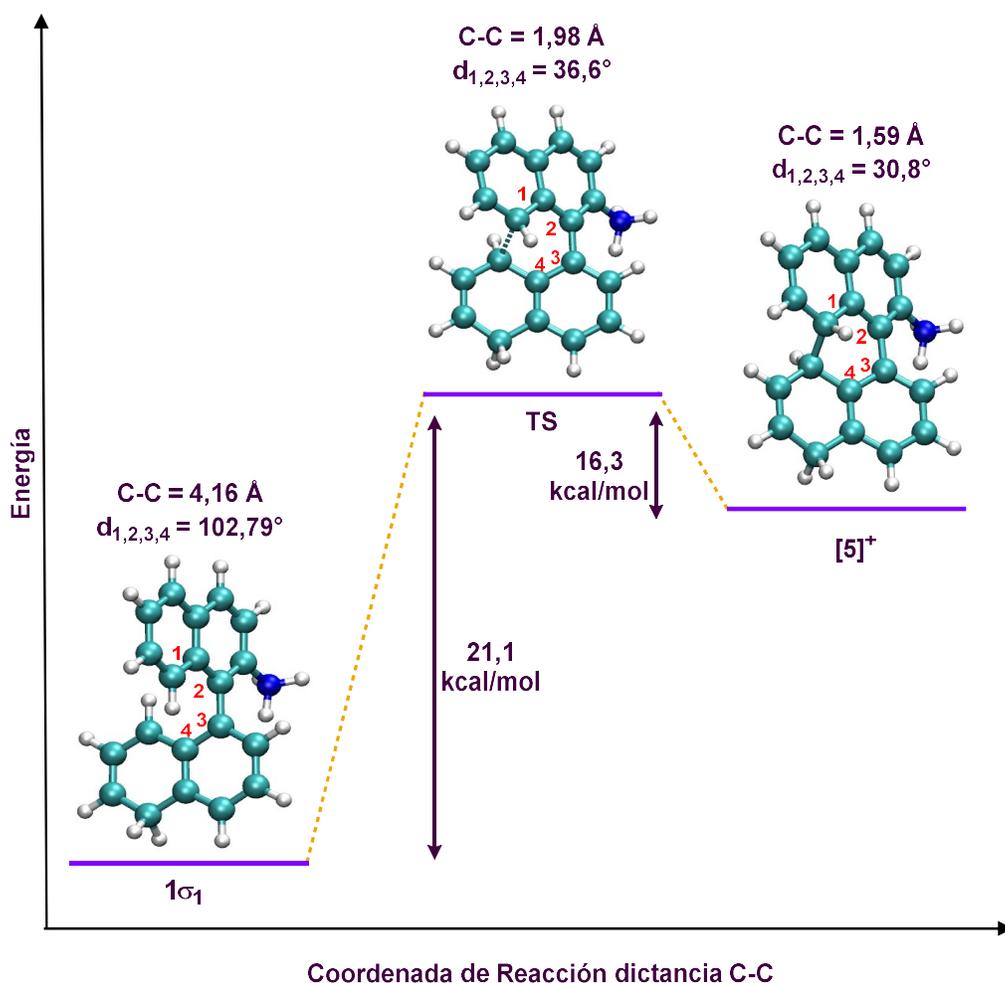
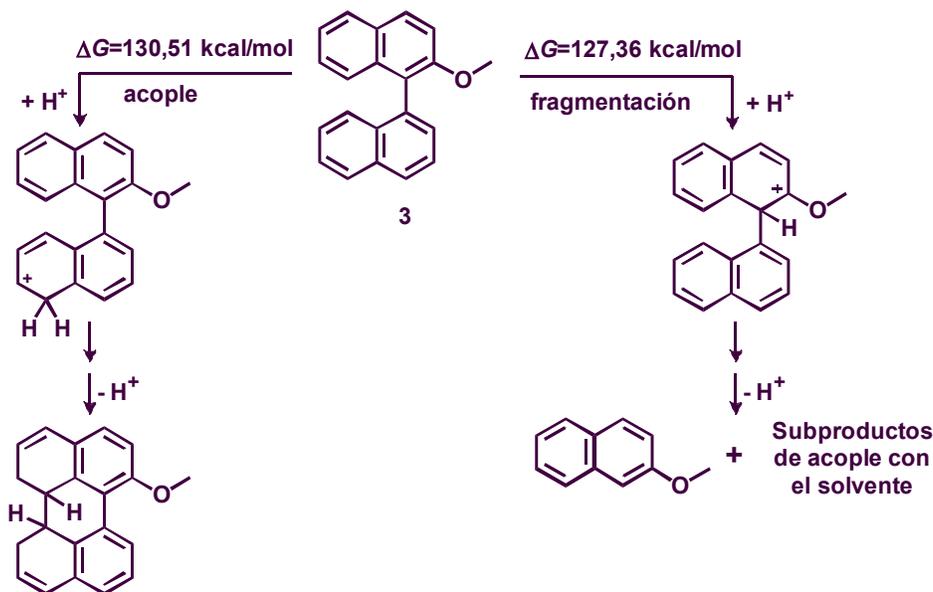


Figura 5.2. Energías de activación y reacción de ciclación intramolecular para el complejo $1\sigma_1$

Particularmente, para el compuesto **3** los estudios de modelado computacional indicaron que este sustrato puede generar el complejo σ_1 para iniciar la reacción por este mecanismo y que además, posee una ΔG^\ddagger y un ΔG_r con valores similares a los de los compuestos **1**, **2**, **4** y **13** (sustratos que formaron producto de ciclación). No obstante, en los ensayos experimentales realizados para este compuesto por reacción de Scholl (ver Tabla 5.3.) no se observó el producto ciclado, pero si se identificó la fragmentación del sustrato produciendo 2-metoxinaftaleno (Esquema 5.12.). Por consiguiente, se examinaron los valores de energía para la escisión del sustrato **3** y se compararon con los valores hallados para producir el acople C-C dentro de la molécula. Como se puede observar en el Esquema 5.12. la formación del complejo σ para dar el producto de fragmentación 2-metoxinaftaleno, está favorecida sobre la formación del complejo σ_1 que daría posteriormente el producto ciclado derivado de perileno.

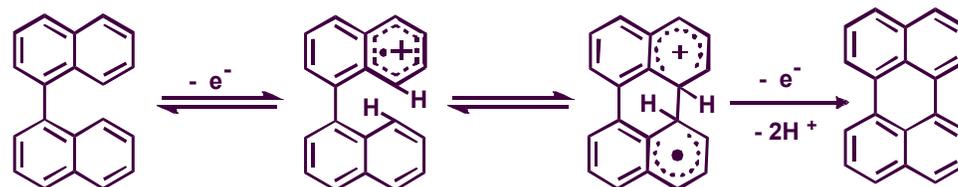
Esquema 5.12. Vía de acople Vs. Vía de fragmentación para el sustrato 2-metoxi-1,1'-binaftaleno



ESTUDIOS REALIZADOS PARA EL ACOPLA POR VÍA DE RADICALES CATIONES

Otro de los mecanismos abordados experimentalmente en esta tesis con el fin de generar derivados del perileno fue el mecanismo del acople oxidativo aromático (Esquema 5.13). El intermediario característico de este mecanismo es el radical catión del sustrato, generado por un agente oxidante, el cual posteriormente genera por acople intramolecular un nuevo ciclo (Capítulo IV).

Esquema 5.13. Mecanismo general de reacción por acople oxidativo aromático



A fin de interpretar los resultados obtenidos experimentalmente por esta metodología, se llevaron a cabo estudios computacionales buscando explicar la factibilidad de iniciar la reacción y de producir la ciclación intramolecular para los sustratos **1**, **2**, **3** y **4** bajo condiciones de acople oxidativo aromático. En primera instancia, para evaluar la factibilidad de inicio de reacción se estudió el potencial de oxidación de los sustratos; y por otra parte, la viabilidad de ciclación intramolecular se evaluó con el estudio de las energías implicadas en el cierre de anillo que conducen al derivado perilénico.

Se determinó teóricamente el potencial de oxidación de cada uno de los sustratos y se comparó con los potenciales de oxidación (también calculados teóricamente) de un grupo de moléculas, que según reportes bibliográficos, experimentalmente produjeron ciclación intramolecular en condiciones de acople oxidativo aromático. También se realizó la comparación con los potenciales de oxidación calculados para un grupo de moléculas que no reaccionan por esta vía. Las moléculas usadas como testigos se muestran en la Figura 5.2.

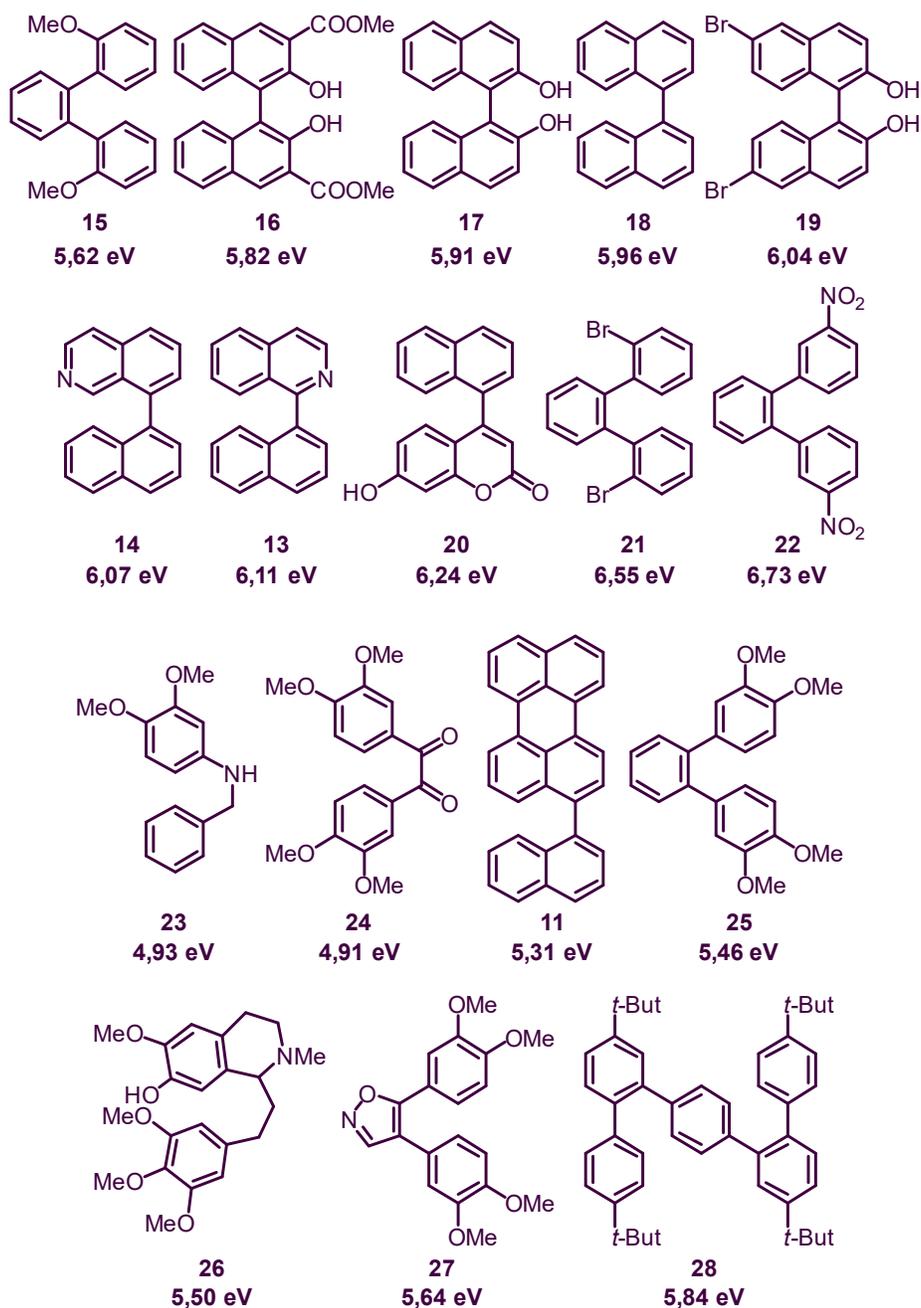


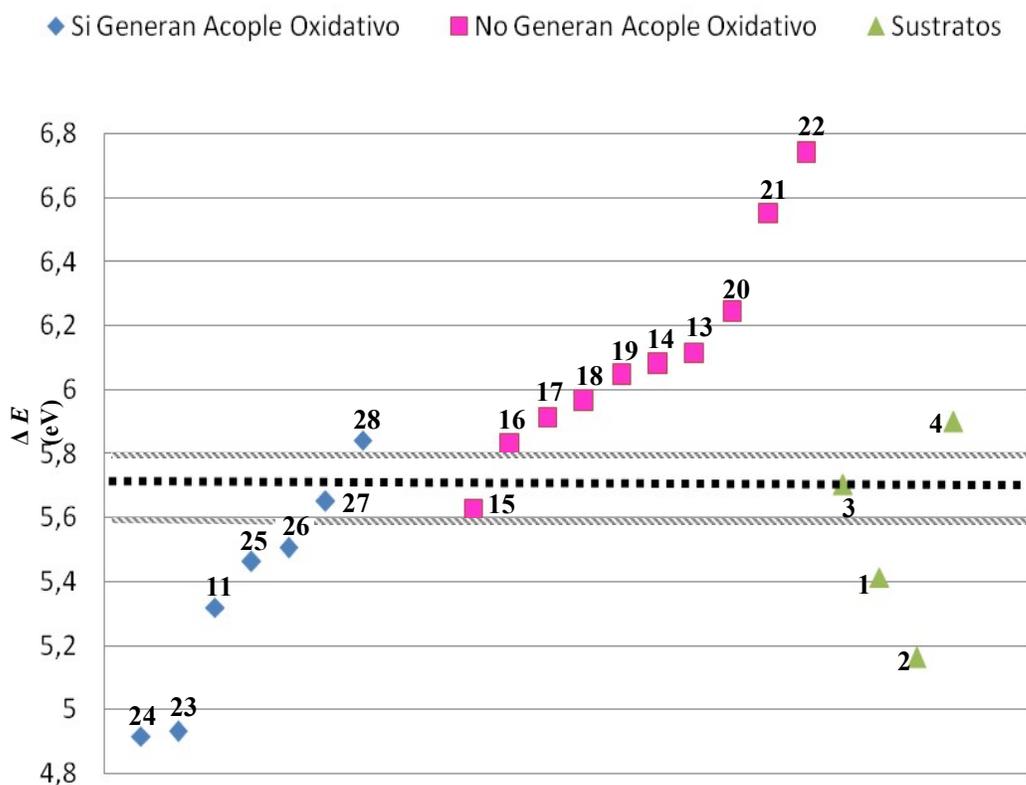
Figura 5.2. Estructuras moleculares de testigos para Acople Oxidativo Aromático

En el Gráfico 5.1. se muestra el resultado de los potenciales de oxidación calculados para los sustratos **1**, **2**, **3** y **4** y los calculados para los compuestos testigos. Se establece como línea de corte entre las dos tendencias 5,72 eV (línea punteada en Gráfico 5.1.), que

fue el valor calculado teóricamente para el potencial de reducción del compuesto DDQ, usado como un agente oxidante en reacciones por acople oxidativo aromático.³¹

Los resultados muestran como tendencia general que los compuestos que no generan producto por acople oxidativo aromático tienen potenciales de oxidación con valores por encima de los 5,72 eV. Asimismo, para los compuestos que si generaron experimentalmente producto de ciclación, se encontraron potenciales de oxidación con valores inferiores a los 5,72 eV. Cabe mencionar que algunos de los potenciales de oxidación hallados para los compuestos testigos no se pueden clasificar tan fácilmente dentro de las tendencias encontradas; ya que caen dentro de un rango muy cercano (alrededor de 0,2 eV aproximadamente) del límite de corte entre los dos grupos.

Gráfico 5.1. Relación potencial de oxidación - reactividad para cierre por acople oxidativo aromático



Para el sustrato 4 se encontró un potencial de oxidación de 5,89 eV, por lo cual directamente se establece dentro del grupo de los compuestos que difícilmente generarían un intermediario radical catión, para posteriormente generar producto por acople

oxidativo aromático (valores de potenciales de oxidación por encima de los 5,72 eV). Por tanto, se puede descartar al compuesto **4** como un posible sustrato para desarrollar ciclación intramolecular por acople oxidativo aromático. Este resultado apoyaría la suposición realizada anteriormente en el apartado 5.3.2, en la que se asumió que es poco probable obtener terrileno **10** a partir de ternaftilo **4** por la metodología del acople oxidativo aromático.

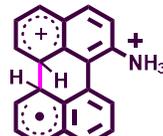
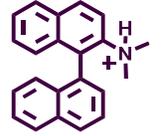
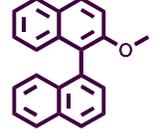
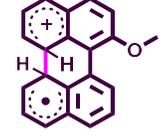
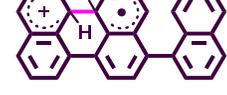
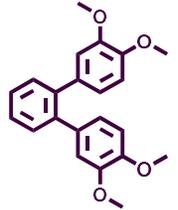
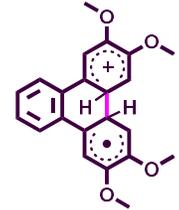
El sustrato **3** con valor de potencial de oxidación de 5,70 eV, estaría dentro del rango de valores intermedio de las dos tendencias; por lo cual no se puede discriminar notoriamente para este caso desde el valor de potencial de oxidación, si la reacción puede o no proceder a través de la formación de un radical catión. Por otra parte, para los sustratos **1** y **2** se calcularon valores de potencial de oxidación de 5,41 eV y 5,16 eV respectivamente, esto significaría que bajo las condiciones dadas se formaría el radical catión de estos sustratos. Sin embargo, experimentalmente los sustratos **1** y **2** no generaron ningún tipo de reacción bajo las condiciones de acople oxidativo aromático empleadas.

En consecuencia, los estudios realizados sobre los potenciales de oxidación aportan al conocimiento del comportamiento de los sustratos **1**, **2**, **3** y **4** bajo condiciones oxidativas; pero no son suficientes para explicar porqué los sustratos **1**, **2** y **3** experimentalmente no dieron producto de ciclación en estas condiciones. Por tal motivo, se procedió a estudiar las energías de activación (ΔG^\ddagger) y ΔG_r de acople, para comprender de forma más completa el comportamiento de los sustratos estudiados.

Los valores determinados para las ΔG^\ddagger y ΔG_r de los sustratos **1** a **3** (Tabla 5.8., Figura 5.3.) son similares a los valores de las energías para el compuesto **25**, utilizado como testigo por ser una molécula que genera ciclación intramolecular por la metodología del acople oxidativo aromático. Estos valores indicarían que los sustratos **1** a **3** teóricamente, bajo las condiciones dadas, además de generar un intermediario radical catión (iniciar reacción por acople oxidativo aromático) podrían generar la ciclación intramolecular (viabilidad de acople C-C). Los estudios computacionales realizados para las dos etapas iniciales de la vía por acople oxidativo aromático, no permitieron determinar por qué experimentalmente no se obtiene el producto de ciclación a partir de los sustratos **1**, **2** y **3**. Por lo anterior, se sugiere analizar el último paso de la reacción por esta vía, que consiste en la rearomatización de la molécula ciclada, ya que podría ser la etapa determinante en este tipo de reacciones. Como aún no hay mecanismos claros descritos en la literatura que especifiquen la secuencia de rearomatización para los productos ciclados, este

proceso debería ser considerado con mayor profundidad en el futuro mediante modelado computacional.

Tabla 5.8. ΔG^\ddagger y ΔG_r de reacción para el cierre intramolecular mediante el mecanismo de acople oxidativo aromático.

[SUSTRATO] ^{•+}	ΔG^\ddagger (kcal/mol)	ΔG_r (kcal/mol)	[INTERMEDIARIO] ^{•+}
	21,17	20,43	
	15,17	13,16	
	20,89	18,03	
	17,51	15,74	
	28,46	23,10	
	21,79	19,31	

Modelado molecular realizado por método DFT-B3PW91/6-31+G* usando CH₂Cl₂ como solvente con modelo PCM implementado en Gaussian09. Para todos los casos las estructuras de partida y estructuras finales, corresponden a los intermediarios radicales cationes de los sustratos y de los productos.

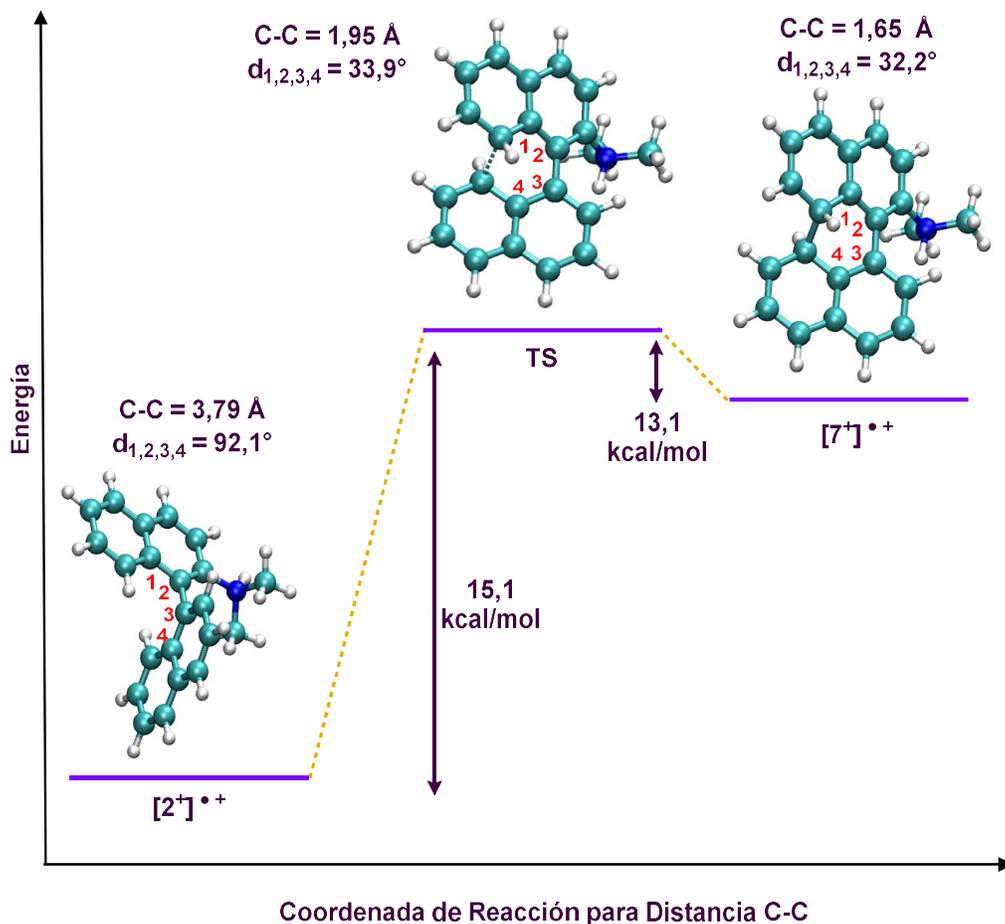


Figura 5.3. Energías de activación y reacción de ciclación intramolecular para el compuesto $[2^+]^{\bullet+}$ por reacción de acople oxidativo aromático

Partiendo del supuesto de que se encontrarán condiciones de reacción capaces de generar el radical catión del sustrato **4**; se examinaron los valores de las energías de activación y de reacción, requeridas por este sustrato para llevar a cabo las dos ciclizaciones y convertirse en terrileno **10** bajo las condiciones de acople oxidativo aromático. Como se muestra en la Tabla 5.8. se encontró que la formación del primer cierre de anillo (**4'**) requiere menor energía que la segunda ciclación sobre la misma molécula para dar el producto **10**. A su vez, las energías calculadas para obtener el compuesto **10** son superiores a las energías requeridas por el compuesto **25** para generar el producto de ciclación por acople oxidativo aromático; estos valores también respaldan el postulado bajo el cual se sugiere que el sustrato **4** no produciría el terrileno **10** por vía mecanística del radical catión.

5.4. CONCLUSIONES

Para realizar el estudio de ciclodeshidrogenación a partir de compuestos del tipo binaftilo, se realizó la síntesis satisfactoria de los sustratos [1,1'-binaftil]-2-amina, N,N-dimetil-[1,1'-binaftil]-2-amina, 2-metoxi-1,1'-binaftaleno y 1,1':4', 1''-ternaftaleno con buenos rendimientos globales.

En sumatoria, experimentalmente se encontró que la vía que implicaría la formación del complejo σ es la metodología que de manera común generó por ciclación intramolecular los compuestos derivados de perileno: N,N-dimetilperilen-1-amina (50%), perilen-1-amina (27%) y terrileno (38%). En cambio, no se observó la formación de compuestos derivados del núcleo perilénico al realizar reacciones de ciclodeshidrogenación por la vía mecanística de radicales cationes con ninguno de los sustratos objeto de este estudio. Por su parte, la vía mecanística que involucra la formación de radicales dianiones solo permitió la formación de N,N-dimetilperilen-1-amina (50%).

Se determinó por métodos de la química orgánica computacional que los sustratos **1**, **2** y **4**, que experimentalmente generan acople por reacción de Scholl, tienen una ΔG^\ddagger y un ΔG de reacción con valores similares a los que presenta el compuesto **13** (testigo que si forma producto de ciclación intramolecular por vía mecanística del complejo σ). A su vez, la ΔG^\ddagger y ΔG_r halladas para los sustratos **1**, **2**, **3** y **4** tienen valores mas bajos que los encontrados para **14**, usado como testigo de compuestos que no generan acople intramolecular por esta metodología. Los estudios realizados sugieren que la reacción de fragmentación del sustrato **3**, para producir 2-metoxinaftaleno, se encuentra energéticamente favorecida frente a la reacción que formaría el producto ciclado por el mecanismo de reacción de Scholl.

Finalmente, para la reacción de acople oxidativo aromático se encontró que posiblemente el sustrato **4** no formaría el radical catión necesario para comenzar la reacción. Mientras que **1**, **2** y **3**, presentan potenciales de oxidación bajos (formarían el radical catión) y barreras activación ΔG^\ddagger y ΔG_r para el acople similares al testigo empleado como control positivo de la reacción. Por lo cual, se sugiere analizar el paso de rearomatización, que quizás podría ser la determinante de reacción para los sustratos **1**, **2** y **3**.

5.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.5.1. Instrumental de Análisis

Las reacciones fotoestimuladas que se realizaron para sintetizar los sustratos se llevaron a cabo utilizando dos lámparas Hg de alta presión (modelo Philips HPI-T plus) de 400 W, con un rango de emisión entre 300 nm y 200 nm (el espectro de emisión de la lámpara utilizada puede encontrarse en www.luz.philips.cl/archives/lamps_hid_hpiplus.pdf).

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en cromatógrafos Shimadzu GC-2014 y Varian 3900 equipados con detector de ionización de llama (FID) y columna capilar VF-5 ms. Los análisis de Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-EM QP 5050A con una fuente de ionización electrónica de 70 eV; equipado con una columna capilar VF-5 ms (5% fenil 95% dimetilpolimetilpolisiloxano) de 30 m de largo x 0,25 mm de diámetro interno x 0,25 μm de espesor *film*. Los análisis elementales se determinaron en un equipo Perkin Elmer 2400 Serie II CHNS/O. Los análisis por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) fueron realizados en dos equipos: Waters Breeze 1525 con detector de fluorescencia y detector de arreglo de diodos multilambdas UV-visible y HPLC Thermo Scientific Ultimate 3000 con detector de absorción UV-visible. Se emplearon columnas para cromatografía líquida de alta presión analíticas y semipreparativas (Agilent) del tipo C-18 y Rx-SIL. Para purificación por HPLC semipreparativo se usó una columna Zorbax RX-SIL 5- μm de 9.4 x 250 mm. Todos los solventes empleados fueron grado HPLC.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C y de dos dimensiones se realizaron en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker FT-400, operando a 400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C , empleando cloroformo deuterado (CDCl_3), acetona deuterada (CD_3COCD_3) o DMSO deuterado (DMSO-d_6) como solvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, relativos a tetrametilsilano. ($\delta= 0$ ^1H , ^{13}C). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz.

5.5.2. Métodos de Cuantificación

Para los análisis cuantitativos por cromatografía de gases se utilizó el método del estándar interno. Se empleó octacosano adquirido comercialmente para la determinación de los tiempos de retención y factores de respuesta. Los compuestos que no se cuantificaron por CG, fueron aislados para determinar su rendimiento.

5.5.3. Materiales Generales y Reactivos

Como solventes de reacción se utilizó NH_3 destilado y secado con Na metálico en atmósfera de nitrógeno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, clorobenceno y diclorometano comerciales destilados y secados con tamices moleculares de 4 Å y nitrometano grado analítico.

Para las purificaciones por cromatografía en columna se utilizó sílica gel (0,063-0,200 mm) y para purificación por cromatografía en placa preparativa se utilizaron placas de 1 ó 2 mm de sílica gel 60 PF₂₅₄ con sulfato de calcio o por TLC de sílica gel 60F₂₅₄ soportada en aluminio.

Los solventes orgánicos, éter etílico, pentano, acetato de etilo, diclorometano y acetona fueron purificados por destilación fraccionada. Se utilizaron tolueno, metanol y etanol de fuentes comerciales con grado analítico o superior sin purificación extra. Se utilizó agua Mili-Q en todas las extracciones. Las fases orgánicas fueron secadas con sulfato de sodio anhidro comercial.

Los siguientes reactivos fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin tratamiento previo: *tert*-butóxido de potasio (Sigma-Aldrich grado de pureza 97%), iodonaftaleno (Sigma-Aldrich grado de pureza $\geq 98\%$), NH_4NO_3 , NaH (60% en mineral), iodometano (Sigma-Aldrich grado de pureza 99%), NaOH grado de pureza ($\geq 98\%$), 1-Br-2-naftol ($\geq 97\%$), Me_2SO_4 ($\geq 98\%$), acetato de paladio(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (Sigma-Aldrich grado de pureza 98%), XPHOS (Sigma-Aldrich grado de pureza 97%), ácido 1-naftilborónico (Sigma-Aldrich grado de pureza ≥ 95), cloruro de sodio (NaCl) grado de pureza ($\geq 98\%$), tricloruro de hierro (FeCl_3 , Merck Millipore grado de pureza grado de pureza $\geq 99\%$), DDQ (Sigma-Aldrich grado de pureza 98.0%), ácido trifluorometansulfónico (TFMSA) (95%),

diisopropilamina (Sigma-Aldrich grado de pureza $\geq 95.0\%$), bicarbonato de sodio (NaHCO_3) grado de pureza ($\geq 95.0\%$). El tricloruro de aluminio (AlCl_3) se obtuvo comercialmente y fue sublimado antes de ser usado. El fosfato de potasio (Sigma-Aldrich grado de pureza $\geq 98\%$) fue obtenido comercialmente y secado antes de ser usado.

5.5.4. Métodos Sintéticos Generales para Obtención de Bi- y Ter- Naftalenos

Síntesis de [1,1'-binaftalen]-2-amina (1) y N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-2-amina (2)

Para obtener el producto [1,1'-binaftalen]-2-amina (1), en primer lugar se realizó la síntesis de naftilamina con base en procedimientos descritos en la literatura.²⁴ Posteriormente un balón de tres bocas de 500 mL, equipado con un condensador de tipo Dewar, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético fue secado al vacío. Luego, el Dewar fue enfriado con etanol y aire líquido; mientras que en el balón se condensaron aproximadamente 350 mL de NH_3 previamente secado con Na metálico en atmósfera de nitrógeno. Se agregó *t*-BuOK, (4 eq.) se esperó 5 minutos hasta su disolución y se agregó la 2-naftilamina (3 eq.) para generar el nucleófilo. Al observar el color naranja (propio del anión), se adicionó iodonaftaleno (1 eq.) y a continuación se llevó el balón al fotorreactor para irradiación por durante 3 horas. La reacción se detuvo con el agregado de NH_4NO_3 en exceso. Se dejó evaporar el NH_3 , se agregó agua MQ (50mL) y se procedió a extraer con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Las fracciones orgánicas se secaron sobre NaSO_4 anhidro. Se filtró y se evaporó el exceso de solvente en un evaporador rotatorio. El crudo de reacción fue analizado por CG y CG-EM.

Para la síntesis del compuesto 2, en un balón de 50 mL con barrita magnética se disolvió 270 mg (1 eq.) de [1,1'-binaftalen]-2-amina (1) en 10 mL de DMSO. A continuación, agregaron 202 mg de NaH (60% en mineral – 5 eq.) y por último 315 μL de Iodometano (5 eq.). La reacción se dejó agitando 12 hs. La extracción se realizó con agua MQ (50mL) y CH_2Cl_2 (3 x 25 mL).

El producto fué separado por columna cromatográfica de sílica gel, usando una mezcla de pentano y acetato de etilo 90:10 como fase móvil de polaridad creciente.

Síntesis de [1,1'-binaftalen]-2-ol (3)

En un balón de 50 mL con barrita magnética se disolvieron 60 mg (1,5 mmol - 1eq.) de NaOH en 1 mL de H_2O , manteniendo la temperatura a 10°C . A la solución básica se

adicionó 335 mg (1,5 mmol - 1eq.) de 1-Br-2-naftol y se dejó en agitación por algunos minutos. Finalmente se agregó gota a gota Me_2SO_4 142 μL (1,5 mmol - 1eq.) y se dejó en agitación por durante 1 hora a 80 °C. El crudo de reacción fue monitoreado por CG y CG-EM. La extracción se realizó con agua MQ (50mL) y éter-etílico (3 x 25 mL). Para obtener el producto puro se realizó recristalización en metanol.

Posteriormente, sobre una plancha de agitación y bajo atmosfera de N_2 se adicionaron a un tubo Schlenk, previamente secado con vacío y calor, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4% - 0.04 mmol), XPHOS (8% - 0.08 mmol) y 4 ml de dimetilformamida (DMF). Se agitó durante 10 minutos y después se adicionó 237 mg de 1-Br-2-metoxinaftaleno (1 mmol - 1 eq.) sintetizado previamente, K_3PO_4 634 mg (3 mmol - 3 eq.) y ácido 1-naftilborónico 260 mg (1,5 mmol - 1,5 eq.). La reacción se dejó en agitación por 24 h a 130 °C. Se frenó la reacción por adición de agua MQ (50mL) y se realizó una extracción con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). El producto fue purificado por columna cromatográfica de sílica gel usando pentano como fase móvil.

Síntesis de 1,1':4',1''-ternaftaleno (4)

Bajo atmósfera de N_2 en un tubo Schlenk sobre una plancha de calentamiento con agitador, se adicionó, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8% - 0.08 mmol), XPHOS (16% - 0.16 mmol) y 5 ml de DMF. Se agitó durante 10 minutos y después se adicionó 286 mg de 1,4-dibromonaftaleno (1 mmol - 1 eq.), K_3PO_4 1,27 g (6mmol - 6 eq.) y ácido 1-naftilborónico 513 mg (3 mmol - 3 eq.). La reacción se dejó en agitación por 24 h a 130 °C. Se frenó la reacción por adición de agua MQ (50mL) y se realizó la extracción con CH_2Cl_2 (3 x 25mL). El producto fue purificado por columna cromatográfica de sílica gel usando pentano como fase móvil.

Todos los productos obtenidos se caracterizaron por RMN ^1H .

5.5.5. Métodos Sintéticos Generales para Reacciones de Ciclodeshidrogenación

Los productos que no se han reportado previamente en la literatura y que fueron obtenidos bajo los métodos que se describen a continuación se caracterizaron por CG, RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN 2D y GC-MS (ver anexo C).

Procedimiento general para la ciclización por reacciones de Scholl

Método A: Sobre una plancha de agitación y bajo atmósfera de N_2 se adicionaron a un tubo Schlenk AlCl_3 (333 mg - 5 eq.) y NaCl (30 mg - 1 eq.). La mezcla se dejó secar al vacío durante 4 horas antes de iniciar la reacción. Posteriormente, se restableció la atmósfera de

N₂ en el tubo Schlenk que contenía la mezcla de sales, se sumergió en un baño de glicerina y se llevó a una temperatura de 170 °C. Cuando las sales se fundieron, se agregó 0,2 eq (0,1 mmol) del sustrato correspondiente (**1**, **2**, **3** ó **4**) y se dejó en agitación.

Una vez finalizadas las reacciones para los sustratos **1**, **2** y **3** se realizó un proceso de extracción con agua Mili-Q y CH₂Cl₂ (3 x 25mL). Las fases orgánicas se secaron con NaSO₄ anhidro, se filtraron y se analizaron por CG y CG-EM. Los productos **5**, **6** y **7** fueron aislados por cromatografía en TLC semipreparativa con una mezcla de pentano y acetato de etilo como fase móvil. Para el caso específico del producto perilen-1-amina **5** se realizó una segunda TLC consecutiva.

Únicamente para realizar la purificación del producto terrileno **10**, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó HCl 10% (5 mL). El precipitado obtenido fue filtrado al vacío. El papel de filtro que contenía el sólido precipitado se llevó a un equipo de soxhlet por 48 horas, incrementando en ese período la polaridad de los solventes de lavado; se inició con pentano, continuando después con acetato de etilo y finalizando con tolueno.

Método B: Sobre una plancha de agitación y bajo atmosfera de N₂ se adicionaron a un balón de 50 mL el sustrato **3** (0,2 mmol - 1 eq.) y AlCl₃ (1,8 mmol - 9 eq.) disueltos en C₆H₅Cl anhidro (10 mL). La mezcla se dejó en agitación a 80°C bajo atmósfera de N₂ durante 6 horas. Los procesos de extracción, análisis y purificación se realizaron igual que en el método A.

Procedimiento general para la ciclación por reacciones de acople oxidativo aromático

Método A: En un balón de 50 mL y bajo atmósfera de N₂ se realizó una solución del correspondiente sustrato (0,2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 mL). La solución de sustrato fue tratada con FeCl₃ (0,32mmol) disuelto en CH₃NO₂ (1mL). La mezcla de reacción fue dejada en agitación por 40 minutos, iniciando a 0°C y dejando alcanzar la temperatura ambiente. Para finalizar la reacción se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL).

Los productos se extrajeron con 3 porciones de 20 mL de CH₂Cl₂ y con H₂O MQ. La fase orgánica se secó con NaSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente en un evaporador rotatorio. El material de partida se recuperó por cromatografía en TLC semipreparativa con una mezcla de pentano y acetato de etilo como fase móvil.

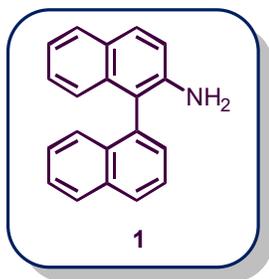
Método B: En un balón de 50 mL y bajo atmósfera de N₂ se realizó una solución del correspondiente sustrato (0.1 mmol - 1eq) en CH₂Cl₂ seco (9 mL). La solución de sustrato fue tratada con CF₃SO₃H (10% v/v - 1mL) y DDQ (0.1 mmol - 1eq). La mezcla de reacción fue dejada en agitación por 5 horas, iniciando a 0°C y dejando alcanzar la temperatura ambiente. Para finalizar la reacción se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL). Los procesos de extracción, análisis y purificación se realizaron igual que en el método A.

5.5.6. Procedimiento Computacional

Los cálculos de DFT se realizaron con el programa Gaussian09 – Rev E.01, utilizando el funcional B3PW91^{35a} y la base 6-31+G*. En los cálculos se llevó a cabo la optimización completa de geometrías, y en todos los casos se incluyó el efecto del solvente a través del modelo del continuo polarizado de Tomasi (PCM)³⁷ implementado en Gaussian09.

Se empleó CH₂Cl₂ como modelo de solvente.³⁸ Los TS (estados de transición) e intermediarios fueron localizados mediante el barrido de la coordenada distinguida de reacción. Luego del refinamiento, la caracterización de los puntos estacionarios se llevo a cabo mediante el cálculo de la matriz Hessiana, con todos los autovalores positivos para los mínimos y solo uno negativo para los TSs. La energía informada para cada especie incluye la corrección de punto cero.

5.5.7. Caracterización de los Compuestos Sintetizados

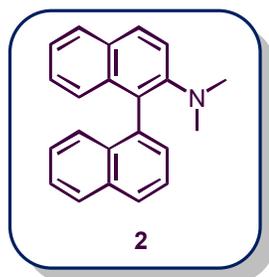


[1,1'-binaftalen]-2-amina (1).³⁹;Error! Marcador no definido. El

compuesto **1** fue purificado como un sólido de color amarillo tenue utilizando cromatografía en columna con sílica gel y eluyendo con un gradiente de solventes de pentano/acetato de etilo (100:0→90:10). Rendimiento aislado 50%.

En el anexo C se adjuntan los espectros de RMN ¹H.

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ: 8.01 (dd, 2H, J = 8.0 Hz); 7.76 (dd, 2H, J = 6.8, 8.0 Hz); 7.66 (dd, 1H, J = 6.8, 8.0 Hz); 7.49-7.53 (m, 1H); 7.44 (d, 1H, J= 8.4 Hz); 7.32 – 7.33 (td, 2H, J= 8.4, 1.2 Hz); 7.25 (d, 1H, J= 8.0 Hz); 7.09-7.16 (m, 2H); 6.85 (dd, 1H, J= 8.0 Hz); 2.92 (s, 2H).

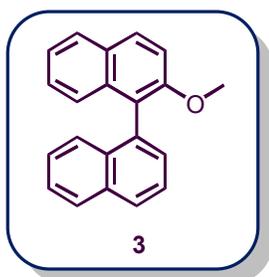


N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-2-amina (2).⁴⁰ El compuesto **2** fue purificado como un sólido de color naranja tenue utilizando cromatografía en columna con sílica gel y eluyendo con un gradiente de solventes de pentano/acetato de etilo (100:0→90:10). Rendimiento aislado 47%.

En el anexo C se adjuntan los espectros de RMN: ¹H y ¹³C.

¹H RMN (400 MHz, (CDCl₃) δ: 7.90 (m, 3H); 7.83 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz); 7.59 (dd, 1H, *J* = 8.0, 7.2 Hz); 7.49 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz); 7.48 - 7.44 (m, 2H); 7.31 - 7.27 (m, 2H); 7.36 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); 7.19 - 7.14 (m, 1H); 7.08 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); 2.51 (s, 6H).

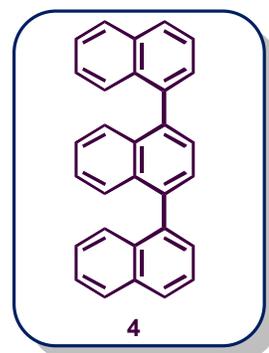
¹³C RMN (100 MHz, (CDCl₃) δ: 149.9 (1 C); 137.26 (1 C); 134.39 (1 C); 133.91 (1 C); 133.21 (1 C); 129.73 (1 C); 129.08 (1 C); 128.91 (1 C); 128.34 (1 C); 127.84 (1 C); 127.8 (1 C); 127.57 (1 C); 126.73 (1 C); 126.12 (1 C); 125.93 (1 C); 125.84 (1 C); 125.75 (2 C); 123.72 (1 C); 119.88 (1 C); 44.05 (2 C, CH₃).



2-metoxi-1,1'-binaftil (3).⁴¹ El compuesto **3** fue purificado como un sólido blanco utilizando cromatografía en columna con sílica gel y eluyendo con pentano. Rendimiento aislado 50%. m.p. 106–107 C (lit. 106–107 C).

En el anexo C se adjuntan los espectros de RMN ¹H.

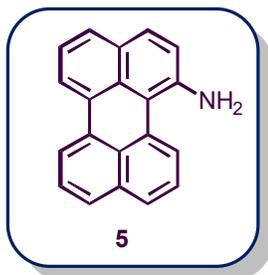
¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ: 3.76 (s, 3H); 7.05 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz); 7.22 - 7.35 (m, 4H); 7.39 - 7.50 (m, 2H); 7.60 - 7.66 (m, 2H); 7.93 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); 7.99 - 8.10 (m, 3H).



1,1':4',1''-ternaftaleno (4).²⁹ El compuesto **4** fue purificado como un sólido de color blanco utilizando cromatografía en columna con sílica gel y eluyendo con pentano como fase móvil. Rendimiento aislado 65%.

En el anexo C se adjuntan los espectros de RMN ¹H.

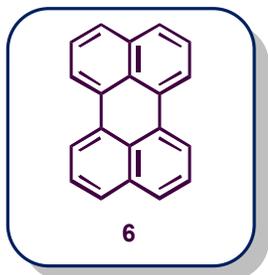
¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 7.33 - 7.46 (m, 8H); 7.54 - 7.74 (m, 8H); 8.07 - 8.12 (m, 4H).



Perilen-1-amina (5). El compuesto **5** fue purificado como un sólido de color amarillo utilizando TLC semipreparativa con una mezcla de pentano/acetato de etilo (90:10) como fase móvil. Rendimiento aislado 7%.

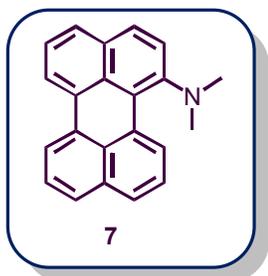
En el anexo C se adjuntan los espectros de RMN: ^1H , COSY, HMBC y HSQC-DEPT.

^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ : 8.40 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 8.15 (t, 2H, J = 6.6 Hz); 7.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz); 7.61-7.54 (m, 3H); 7.50 -7.43 (m, 2H); 7.25 (t, 1H, J = 7.7 Hz); 7.16 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.02 (s, 2H, NH_2). ^{13}C RMN (100 MHz, acetona- d_6) δ : 145.5 (q, C-N); 134.6 (q); 132.2 (q); 131.6 (q, 2C); 130.5 (q); 129.6 (q); 128.9 (C-H); 128.1 (C-H); 127.7 (q); 127.0 (C-H); 126.7 (2C, C-H); 124.8 (C-H); 122.9 (C-H); 122.3 (C-H); 121.6 (C-H); 121.4 (C-H); 118.9 (C-H); 109.6 (q).



Perileno (6). El compuesto **6** fue purificado como un sólido de color naranja utilizando TLC semipreparativa con una mezcla de pentano/acetato de etilo (90:10) como fase móvil. En el anexo C se adjuntan los espectros de RMN: ^1H y ^{13}C .

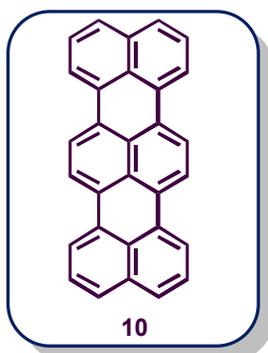
^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d_1) δ : 8.18 (d, 4H, J = 7.8 Hz); 7.67 (d, 7H, J = 8.0 Hz); 7.48 (t, 4H, J = 7.7 Hz). ^{13}C RMN (100 MHz, cloroformo- d_1) δ : 134.9 (q, 2C); 131.4 (q, 2C); 129.0 (q, 4C); 128.0 (4C, C-H); 126.7 (4C, C-H); 120.4 (4C, C-H).



N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-2-amina (7). El compuesto **7** fue purificado como un sólido de aspecto oleoso de color naranja tenue utilizando TLC semipreparativa eluyendo con un gradiente de solventes de pentano/acetato de etilo (100:0→90:10). Rendimiento aislado 50%.

En el anexo C se adjuntan los espectros de RMN: ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC y HSQC-DEPT.

^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ : 9.21 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.0$ Hz); 8.22 (dd, 2H, $J = 7.5, 1.0$ Hz); 7.73-7.64 (m, 4H); 7.54-7.46 (m, 3H); 7.39 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz); 2.86 (s, 6H). **^{13}C RMN (100 MHz, acetona- d_6)** δ : 151.9 (q, C-N); 135.6 (q); 132.5 (q); 132.4 (q); 131.9 (q); 131.6 (q); 131.6(q); 130.8 (q); 129.5 (C-H); 128.5 (C-H); 128.2 (C-H); 127.5 (C-H); 127.1 (C-H); 127.0 (C-H); 125.2 (C-H); 124.5 (C-H); 122.1 (C-H); 121.5 (C-H); 120.1 (C-H); 119.6 (q); 43.4 (2C, CH_3).



Terrileno (10).³⁴ El compuesto **10** fue purificado como un sólido de color violeta oscuro utilizando un equipo de soxhlet por 48 horas. Como solventes de lavado se utilizaron por separado y en un orden de polaridad creciente: pentano (100 mL), acetato de etilo (100 mL) y tolueno (100 mL). Rendimiento aislado 38%.

En el anexo C se adjuntan espectro UV-Visible obtenido.

λ_{max} (diclorometano)/nm): 550.4, 508.9, 476.1. Análisis elemental: Encontrado: C 95.82, H 4.18. Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{16}$: C 95.72%, H 4.28%

5.6. BIBLIOGRAFÍA

1. Balzani, V. C., A.; Venturi, M. *Molecular Devices and Machines. Concepts and Perspectives for the Nanoworld* (2nd ed.); Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2008.
2. (a) Gryko, D. T.; Piechowska, J.; Galezowski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1297. (b) Würthner, F.; Stepanenko, V.; Chen, Z.; Saha-Möller, C. R.; Kocher, N.; Stalke, D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7933. (c) Mikroyannidis, J. A.; Stylianakis, M. M.; Roy, M. S.; Suresh, P.; Sharma, G. D. *Journal of Power Sources* **2009**, *194*, 1171. (d) Sotero, P.; Arce, R. J.; *Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2000**, *136*, 1524. (e) Jiang, W.; Zhou, Y.; Geng, H.; Jiang, S.; Yan, S.; Hu, W.; Wang, Z.; Shuai, Z.; Pei, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1.
3. (a) Zollinger, H. *Color Chemistry* (3rd ed.); Wiley-VCH: Weinheim, 2003. (b) Herbst, W.; Hunger, K.; Gerhard, W.; Heinfred, O.; Rainer, W. *Industrial Organic Pigments* (3rd ed.); Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004.
4. (a) Jones, B. A.; Ahrens, M. J.; Yoon, M.; Facchetti, A.; Marks, T. J.; Wasielewski, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6363. (b) Gsanger, M.; Oh, J. H.; Konemann, M.; Hoffken, H. W.; Krause, A.-M.; Bao, Z.; Würthner, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 740.
- 5 (a) Kim, J. Y.; Chung, I. J. *Physica B: Condensed Matter.* **2018**, *533*, 1–4. (b) : Kumar, S.; Panigrahi, D.; Dhar, A. *Applied Surface Science.* **2018**, *435*, 855-862. (c) Zhang, T.; Lu, M.; Wang, W.; Lv, W.; Cui, J.; Feng, W.; Ling, Q. *Dyes and Pigments.* **2017**, *146*, 169-177. (d) Schmidt-Mende, L.; Fechtenkotter, A.; Müllen, K.; Moons, E.; Friend, R. H.; Mackenzie, J. D. *Science* **2001**, *293*, 1119.
- 6 Sharma, V., Chandra, F., Sahoo, D., Koner, A.L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6901–6905.
- 7 Elemans, J. A. A. W.; van Hameren, R.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1251-1266.
8. Schmidt, C. D.; Boettcher, C.; Hirsch, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5497.
9. (a) Battagliarin, G.; Davies, M.; Mackowiak, S.; Li, C.; Müllen, K. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 923. (b) Schmidt, C. D.; Lang, N. N.; Jux, N.; Hirsch, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5289.
10. (a) Marcia, M.; Hirsch, A.; Hauke, F. *FlatChem* **2017**, *1*, 89. (b) Kozma, E.; Catellani, M. *Dyes and Pigments* **2013**, *98*, 160.
11. (a) Rao, B. B.; Wei, J.-R.; Lin, C.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3640. (b) Ilhan, F.; Tyson, D. S.; Stasko, D. J.; Kirschbaum, K.; Meador, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 702.
12. Langhals, H. *Heterocycles.* **1995**, *40*, 477.
13. Scholl, R.; Mansfeld, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1734.
14. Homer, A. *J. Chem. Soc.* **1910**, *97*, 1141.
15. Gilman, H.; Brannen, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 657.
16. Orchin, M.; Friedel, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 573.
17. Senthilnathan, V. P.; Stein, S. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3000.
18. Cho, H. Y.; Ajaz, A.; Himali, D.; Waske, P. A.; Johnson, R. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4137.
19. Amick, A. W.; Martin, S. E. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 1338.
20. Rickhaus, M.; Belanger, A. P.; Wegner, H. A.; Scott, L.T. *J. Org. Chem.* **2010**, *21*, 7358.
21. Skraba-Joiner, S. L.; McLaughlin, E. C.; Ajaz, A.; Thammatam, R.; Johnson, R. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *19*, 9578.
22. (a) Tobia, Alfonso; Cabana, Bernard; Vadlapatla, Venkata; Connolly, Ronald. WO2011/34922, 2011, A1. (b) Imada, Hiroshi; Hanato, Hiroyuki; Tamura, Toshihiro. US2008/312463, 2008, A1.
23. Snyder, H. R.; Elston, C. T.; Kellom, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2014-2015.
24. Jimenez, L.; Torres, N. V.; Borioni, J. L.; Pierini, A. B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3614.
25. (a) Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *40*, 4653. (b) Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 580.

26. Wade, L. G. Capítulo 17. Reacciones de los compuestos aromáticos. En *Química Orgánica* (Séptima Edición, Parte 2); López Ballesteros, G., Ed.; Pearson Educación: México DF, México, 2011; 751-806
27. Furnis, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R., Eds. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. (5^{ta} ed.). John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1989.
28. Guillen, E.; Hierrezuelo, J.; Martínez-Mallorquín, R.; Lopez-Romero, J. M.; Rico, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2555.
29. Guo, W.; Faggi, E.; Sebastian, R. M.; Vallribera, A.; Pleixats, R.; Shafir, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8169–8175.
30. Wadumethrige, S. H.; Rathore, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5139.
31. Zhai, L.; Shukla, R.; Wadumethrige, S. H.; Rathore, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4748.
32. Jimenez, L.; Medrano, C.; Pierini, A. B. Resultados no publicados.
33. Nagarajan, S.; Barthes, C.; Girdhar, N. K.; Dang, T. T.; Gourdon, A. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 9371.
34. Müllen, K.; Avlasevich, Y.; Kohl, C. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 1053.
35. (a) Perdew, J. P.; *Electronic Structure of Solids*; Ziesche, P.; Eschrig, H. Eds. Akademie Verlag: Berlin, 1991. (b) Burke, K.; Perdew, J. P.; Wang, Y. *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions*; Dobson, J. F.; Vignale, G.; Das, M. P. Eds. Plenum Press: New York, 1998.
36. Grzybowski, M.; Skonieczny, K.; Butenschön, H.; Gryko, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2-33.
37. (a) Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117. (b) Miertus, S.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239. (c) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys. Lett.* **1996**, 255, 327.
38. <http://dev.gaussian.com/scrf/?tabid=7>
39. Ito, M.; Kubo, H.; Itani, I.; Morimoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14078–14081.
40. Schaarschmidt, D.; Grumbt, M.; Hildebrandt, A.; Lang H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 6676–6685.
41. Hong, L.; Yangjie, W.; Weibo, Yan. *Journal of Organometallic Chemistry.* **2006**, 691, 5688–5696.

CAPÍTULO

6



*“No se trata de entender por qué se acabó,
sino de comprender para que he quedado libre”*

La Doc !!!

6.1. CONCLUSIONES GENERALES

En este trabajo de Tesis se han investigado distintos métodos para la síntesis de nuevos compuestos heterocíclicos y policíclicos que involucran reacciones de transferencia de electrón y/o transferencia de protón/electrón como pasos claves en el mecanismo. A continuación, se resumen las conclusiones generales junto con los resultados más relevantes de cada capítulo.

Durante el desarrollo del **Capítulo II** se estudió la síntesis de dibenzofuranos mediada por reacciones de transferencia de electrón. Se siguieron dos metodologías para la síntesis de los dibenzofuranos, una constituida por dos etapas (síntesis del precursor y posterior acople intramolecular) y otra del tipo “*one-pot*” (acople intermolecular). En la primera parte de la vía en etapas, por medio de reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura se realizó la síntesis de halo-biarilfenoles sustituidos con rendimientos que van de aceptables a buenos. En la segunda parte de esta vía, se realizó la síntesis de dibenzofuranos por reacción de acople intramolecular usando como sustratos los halo-biarilfenoles previamente obtenidos. Los rendimientos obtenidos en esta etapa fotoinducida son muy buenos en general, sin observación de subproductos. Estos resultados globales se compararon con los obtenidos al usar una novedosa metodología “*one-pot*”, desarrollada en este trabajo de tesis, para la síntesis de dibenzofuranos por reacción de acople intermolecular entre fenoles *p*-sustituidos y 2-bromoiodobenceno (reactivos comerciales). En ambos casos (acople intermolecular e intermolecular), las ciclaciones se llevaron a cabo por reacciones fotoestimuladas de los sustratos en presencia de un exceso de t-BuOK, utilizando DMSO como solvente y bajo atmosfera de N₂. Se demostró experimentalmente que estas reacciones ocurren a través del mecanismo de S_{RN}1. De esta forma se obtuvieron dibenzofuranos sustituidos en la posición 4 con grupos sustituyentes tomadores y donadores de electrones, con rendimientos entre moderados y muy buenos. La comparación entre los rendimientos globales de las reacciones en una y en dos etapas evidenció que la metodología “*one-pot*” desarrollada en esta tesis es una opción más rápida, económica, eficiente y libre de metales de transición para llevar a cabo la síntesis de dibenzofuranos 4-sustituidos. En resumen, se reporta una novedosa síntesis de dibenzofuranos sustituidos, con rendimientos moderados, bajo un mecanismo de reacciones por transferencia de electrones. Incluso algunos compuestos ya reportados bajo otro método sintético se obtienen con rendimientos comparables de reacción, como son los casos de 2-metildibenzo[*b,d*]furano, 2-metoxidibenzo[*b,d*]furano y 2-fluordibenzo[*b,d*]furano.

En este capítulo se sintetizaron por primera vez los halo-biarilfenoles: 2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (**1c**), 2'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol (**1d**), 5-(*tert*-butil)-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol (**1f**), 3,5-di-*tert*-butil-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-ol (**1g**) y 2'-cloro-4',5-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-ol (**1i**). Por lo tanto, en este trabajo se describe por primera vez un método para su síntesis, además de su caracterización espectroscópica completa por RMN de ^1H y ^{13}C . Lo mismo ocurre para el 2,4-di-*tert*-butildibenzo[*b,d*]furano (**2g**) que no se encuentra reportado bibliográficamente.

En el **Capítulo III** se llevó a cabo la obtención de fenantridinas por reacciones de doble ciclación intramolecular mediadas por fotólisis. Para tal fin se realizó la síntesis de tres aminas aromáticas que tenían dos grupos salientes dentro de la misma molécula, con rendimientos globales de buenos a muy buenos. A su vez, la fotociclación de las aminas aromáticas dihalogenadas condujo, con rendimientos moderados, a la formación de tres derivados de fenantridinas como resultado de dos cierres de anillos en un solo paso sobre la misma molécula. Lo interesante de este estudio, es que es el primer ejemplo de dos ciclaciones intramoleculares fotoinducidas para producir fenantridinas.

Finalmente, en el **Capítulo V** se exploró la síntesis de compuestos derivados del núcleo perileno por medio de reacciones de transferencia de electrón y transferencia de protón (ciclodeshidrogenación). En primer lugar, se obtuvieron por medio de reacciones de $\text{S}_{\text{RN}}1$ y de acoplamiento catalizadas por Pd los sustratos del tipo bi y ternaftalenos con buenos rendimientos. Se realizó una comparación experimental entre, reacciones de ciclación por el mecanismo de Scholl y reacciones de ciclación por el mecanismo de acople oxidativo aromático, con la finalidad de producir la ciclodeshidrogenación de los sustratos di y ternaftalenos sintetizados. Se encontró, que, de las dos vías experimentales investigadas, la vía del complejo σ , denominada como Reacción de Scholl, es la metodología que permite la obtención por ciclación intramolecular de terrileno y de dos compuestos derivados del núcleo perileno funcionalizados en la posición de bahía, con rendimientos aislados que van desde bajos hasta buenos. Por su parte, la vía mecanística por acople oxidativo aromático no condujo a la formación de ninguno de los productos de interés. Se realizó una comparación adicional entre los resultados obtenidos experimentalmente en este trabajo de tesis, frente a datos reportados previamente para la obtención de compuestos perilénicos a partir de los mismos sustratos binaftilos, por una vía mecanística que procede a través de radicales dianiones. La vía mecanística de radicales dianiones solo permitió la formación de un compuesto perilénico sustituido, siendo nuevamente el mecanismo de Scholl el más adecuado para la obtención de derivados perilénicos sustituidos en la bahía. El compuesto N,N-dimetil-[1,1'-binaftalen]-2-amina (**7**) sintetizado

por las vías mecanísticas de complejo σ y de radicales dianiones, no se encuentra reportado bibliográficamente.

Los resultados experimentales obtenidos fueron complementados con cálculos computacionales utilizando el método DFT B3PW91. Se calcularon los valores de ΔG^\ddagger y ΔG_r requeridos para la ciclación intramolecular de los sustratos bi y ternaftalenos en condiciones de reacción de Scholl y de reacción por acople oxidativo aromático. Los resultados mostraron que los sustratos 1,1':4',1''-ternaftaleno, [1,1'-binaftil]-2-amina y N,N-dimetil-[1,1'-binaftil]-2-amina presentan ΔG^\ddagger y ΔG_r de reacción con valores similares a los valores del compuesto testigo que si forma producto de ciclación intramolecular por esta vía; y que además, los valores hallados para los sustratos son más bajos que los valores del compuesto testigo que no genera acople intramolecular por reacción de Scholl. Específicamente para el sustrato 2-metoxi-1,1'-binaftaleno, la formación del complejo σ sobre el sustrato que produce la fragmentación en 2-metoxinaftaleno y el radical 1-naftilo esta favorecida por sobre la formación del complejo σ que daría posteriormente el producto ciclado derivado de perileno.

Por otra parte, los resultados indicaron que el sustrato 1,1':4',1''-ternaftaleno no es un compuesto apto para generar el correspondiente radical catión intermediario, por lo que se deduce que este sustrato no iniciaría reacción por la vía de los radicales cationes. Los estudios realizados para los sustratos 2-metoxi-1,1'-binaftaleno, [1,1'-binaftil]-2-amina y N,N-dimetil-[1,1'-binaftil]-2-amina mostraron que estos sustratos pueden iniciar reacción y generar el acople C-C intramolecular (ΔG^\ddagger y ΔG_r de acople); sin embargo como experimentalmente no se observó el producto de ciclación por este mecanismo, se sugiere analizar el paso de rearomatización, que quizás podría ser la etapa determinante para la reacción de ciclación intramolecular por acople oxidativo aromático de estos sustratos. Cabe destacar que los dos mecanismos principales abordados en este capítulo actualmente son tema de discusión entre la comunidad científica, ya que en la mayoría de los reportes publicados no se puede hacer una distinción clara y generalizada del mecanismo involucrado. Por tanto, los estudios realizados con los sustratos bi y ternaftalenos aportan de manera positiva a la elucidación mecanística en cuestión.

En suma, se ha estudiado de manera exhaustiva mecanismos de transferencia de electrones y de protón/electrón en reacciones de ciclación intramolecular. Estos estudios aportan mayor información tanto en el aspecto sintético como mecanístico de los sistemas policíclicos involucrados, cumpliendo con los objetivos generales propuestos para este trabajo de tesis.

