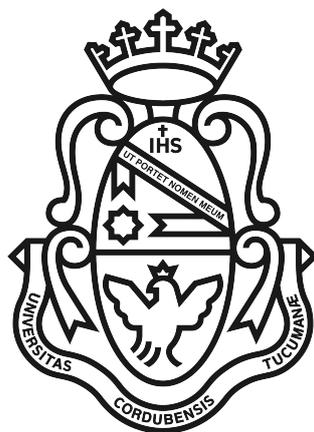

Síntesis de Aza-heterociclos por
Reacciones de Transferencia de
Electrones. Empleo como Ligandos
en Nanopartículas de Oro



TESIS DOCTORAL

Lucas Ernesto Peisino

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

Diciembre 2014

Documento maquetado con T_EX_IS v.1.0.

Síntesis de Aza-heterociclos por Reacciones de Transferencia de Electrones. Empleo como Ligandos en Nanopartículas de Oro

Tesis para optar al título de Doctor en Ciencias Químicas

Lucas Ernesto Peisino

Dirigida por la Doctora

Adriana Beatriz Pierini

Comisión de Tesis

Dra. Gabriela Inés Lacconi

Dra. Maria Rosa Mazzieri

Dra. Alicia Beatriz Peñéñory

Evaluador Externo

Dr. Gerardo Burton

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

Diciembre 2014

A mis Padres

Agradecimientos

No somos más que una mezcla de todo lo que conocemos.
Seres compuestos por las personas y las situaciones que nos han tocado en la vida.
Gracias...!!

Cogito ergo sum...

Mais, aussitôt après, je pris garde que, pendant que je voulois ainsi penser que tout étoit faux, il falloit nécessairement que moi qui le pensois fusse quelque chose. Et remarquant que cette vérité: je pense, donc je suis, étoit si ferme et si assurée, que toutes les plus extravagantes suppositions des sceptiques n'étoient pas capables de l'ébranler, je jugeai que je pouvais la recevoir sans scrupule pour le premier principe de la philosophie que je cherchois.

Pero enseguida advertí que mientras de este modo quería pensar que todo era falso, era necesario que yo, quien lo pensaba, fuese algo. Y notando que esta verdad: *yo pienso, por lo tanto soy* era tan firme y cierta, que no podían quebrantarla ni las más extravagantes suposiciones de los escépticos, juzgué que podía admitirla, sin escrúpulo, como el primer principio de la filosofía que estaba buscando.

René Descartes (1596-1650)

Pero enseguida advertí que mientras de este modo quería *SENTIR* que todo era falso, era necesario que yo, quien lo *SENTÍA*, fuese algo. Y notando que esta verdad: ***yo SIENTO, por lo tanto soy*** era tan firme y cierta, que no podían quebrantarla ni las más extravagantes suposiciones de los escépticos, juzgué que podía admitirla, sin escrúpulo, como el primer principio de la *VIDA*.

Gracias...

Resumen

Las reacciones de transferencia de electrones poseen una gran importancia en la ciencia y la tecnología. En los últimos treinta años fueron ampliamente estudiadas desde muchas áreas del conocimiento como la biología, la física y la química. Se encontró que este tipo de procesos puede emplearse eficientemente en síntesis orgánica con el fin de obtener nuevos compuestos o bien obtener compuestos conocidos, utilizando una estrategia diferente.

En la presente tesis doctoral se abordó la síntesis de diversos aza-heterociclos, empleando básicamente dos estrategias que involucran tanto reacciones de transferencia de electrones como sustituciones nucleofílicas. Adicionalmente, se utilizaron compuestos aza-heterociclos, tales como bases del ADN, que actúan como ligandos en nanopartículas de oro y se estudiaron sus propiedades ópticas.

En el primer capítulo de resultados (capítulo 2) se estudió la reacción de *N*-alil-*N*-(2-halobencil)-acetamidas y derivados, en amoníaco líquido y bajo irradiación con los nucleófilos Me_3Sn^- , Ph_2P^- y O_2NCH_2^- . Mediante este procedimiento se obtuvieron rendimientos que van desde el 25 al 65 % de novedosas 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y 2-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepinas sustituidas. Se propone que las reacciones ocurren a través de un intermediario radical arilo. Este reacciona intramolecularmente con el doble enlace de manera exocíclica o endocíclica para dar radicales alquílicos, que reaccionan en el ciclo de propagación de $S_{RN}1$ para dar los compuestos ciclados-sustituidos como productos principales. Las reacciones de ciclación fueron modeladas con funcionales de DFT para proveer una comprensión racional sobre la distribución de productos, a través de la cinética de formación de los radicales alifáticos propuestos como intermediarios.

Si bien se conocen actualmente numerosas reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular empleando diferentes nucleófilos, hasta la fecha solo se ha informado un sistema en el que dos reacciones de este tipo ocurren de manera iterativa y en la misma molécula. En el capítulo 3 se presenta una investigación detallada de este tipo de reacciones mediante las que se sintetizaron tanto compuestos diaza-heterocíclicos ya descritos en literatura, como otros con estructura novedosa. Se emplearon aniones derivados de aminas aromáticas, los cuales pueden acoplar por el C_{orto} con el radical arilo intramolecular. El mecanismo por el cual transcurre la reacción no es trivial, por ello se proponen varias vías por las cuales puede ocurrir. En base a datos experimentales y teóricos se propuso el camino más probable para estas reacciones. Además, se realizaron reacciones de fotólisis de los sustratos estudiados por $S_{RN}1$, con el objetivo de poder comparar estas dos vías sintéticas. Se observaron rendimientos menores, lo cual puede atribuirse a la inestabilidad bajo la radiación UV de los intermediarios y productos formados.

Las bases del ADN, son compuestos aza-heterocíclicos de gran interés, tanto en el área de la bioquímica como de la química en general. En el capítulo 4 se describe un estudio

realizado con derivados de adenosina, utilizados como ligandos de nanopartículas de oro. Las nanopartículas sintetizadas poseen la propiedad de formar agregados estables en el solvente en que se realiza la síntesis (cloroformo). La hipótesis planteada sobre estos agregados se centra en que los ligandos forman enlaces puente hidrógeno entre los restos adenina que poseen en su estructura. Estas interacciones inter-nanopartículas se vieron desestabilizadas por la presencia de metanol y etanol, lo cual se evidenció por el corrimiento ipsocrómico de la banda de plasmón superficial luego de la adición de estos compuestos. Se propone a este sistema como promisorio en el área de sensado molecular de estos alcoholes.

Abstract

The electron transfer reactions are very important in science and technology. In the last thirty years these kind of reactions were studied from diverse areas of knowledge such as biology, physics and chemistry. It was found that these process can be efficiently employed in organic synthesis to obtain new compounds or different strategies of production.

In this thesis the synthesis of various aza-heterocycles was addressed using two strategies that involve electron transfer reactions and nucleophilic substitutions. Additionally, aza-heterocyclic compounds (such as DNA bases) were used as ligands on gold nanoparticles. Moreover, the optical properties of these nanoparticles were studied.

In the first chapter of results (chapter 2), the reactions of *N*-alil-*N*-(2-halobenzyl)-acetamide derivatives with the nucleophiles Me_3Sn^- , Ph_2P^- and O_2NCH_2^- , under irradiation in liquid ammonia as solvent, were studied. By means of this procedure it was obtained a yield rate from 25 to 65% of the novel 2-acetyl-1,2,3,4- tetrahydroisoquinolines and 2-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepines substituted. We propose that these reactions occur through aryl radical intermediate. This intermediate reacts intramolecularly with the double bond in exocyclic or endocyclic manner, to give alkyl radicals. These radicals react in the cycle of propagation of the $\text{S}_{\text{RN}}1$ to give cyclized-substituted compounds as main products. The cyclization reactions were modelled with the DFT methods to give an rational understanding about distribution of products. For this, kinetics of formation of the alkyl radicals was analyzed.

Many intramolecular $\text{S}_{\text{RN}}1$ reactions are known using different nucleophiles, but so far, only it was reported one system in that occur two of this reactions in iterative mode and in the same molecule. In the chapter 3, a detailed investigation of these kind of reactions, $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular that occur, is presented. This strategy was used to produce aromatic diaza-heterocyclic compounds. Anions employed were obtained from aromatic amines. These can coupling by the *ortho* carbon with the intramolecular aryl radical, which are located into the same molecule. Finally, the products were oxidized to obtain a totally conjugated structure. The mechanism by which the reaction proceeds is not trivial, therefore several pathways through which can occur are proposed. They are based on experimental and theoretical data. We propose the most likely path for these reactions. Also, photolysis reactions were conducted in order to compare two different synthetic routes (photolysis *vs.* $\text{S}_{\text{RN}}1$). Lower yields were observed which can be attributed to the instability under UV radiation of the products formed.

DNA bases are aza-heterocyclic compounds of great interest in fields of biochemistry and chemistry. In chapter 4, it is described an study with adenosine derivatives which are used as ligands in gold nanoparticles.

The nanoparticles synthesized have the property of forming stable aggregates in the synthesis solvent (chloroform). The hypothesis considered about these aggregate is centered by

the fact that adenosine derivatives (ligands) can form hydrogen bonds with the rest of adenine, which is included inside their structure. These interactions are destabilized by the presence of methanol and ethanol. This is evidenced by the ipsocromic shifting of the surface plasmon band after the addition of these compounds. Finally, this system is seen as promising in the area of molecular sensing of these alcohols.

Lista de acrónimos

ACN	1,1'-azo-bis(ciclohexanocarbonitrilo)
AD	adenosina
AIBN	azo-bis(isobutironitrilo)
AuNP	nanopartículas de oro
BPS	Banda de Plasmón Superficial
CG	Cromatografía Gaseosa
CG-EM	Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas
CTC	Complejo de Transferencia de Carga
DEAD	azodicarboxilato de dietilo, por sus siglas en inglés <i>diethyl azodicarboxylate</i>
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad, por sus siglas en inglés <i>Density Functional Theory</i>
DLS	Dispersión Dinámica de la Luz, por sus siglas en inglés <i>Dinamyc Light Scattering</i>
DMSO	dimetilsulfóxido
E_a	Energía de activación
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil aminopropil) carbodiimida
ESI	Ionización por Electro Spray, por sus siglas en inglés <i>Electro Spray Ionization</i>
GDE	Grupo Donor de Electrones
GTE	Grupo Tomador de Electrones
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía, por sus siglas en inglés <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>

HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Desempeño, por sus siglas en inglés <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución, por sus siglas en inglés <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HRTEM	Microscopía de Transmisión Electrónica de Alta Resolución, por sus siglas en inglés <i>High Resolution Transmission Electron Microscopy</i>
IR	Infrarrojo
LAM	laurilamina
LDA	diisopropilamida de litio, por sus siglas en inglés <i>lithium diisopropylamide</i>
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energía, por sus siglas en inglés <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
<i>m</i> -DNB	<i>m</i> -dinitrobenceno
NP	nanopartículas
NU	nucleófilo
OA	oleilamina
ODA	octadecilamina
PMMA	polimetacrilato de metilo
PVP	polivinilpirrolidona
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SEM	Microscopía de Barrido Electrónico, por sus siglas en inglés <i>Scanning Electron Microscopy</i>
SEP	Superficie de Energía Potencial
S_N1	Sustitución Nucleofílica Unimolecular
S_N2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
S_NAR	Sustitución Nucleofílica Aromática
SOMO	Orbital Molecular Semi-Ocupado, por sus siglas en inglés <i>Single Occupied Molecular Orbital</i>
$S_{RN}1$	Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular

TE	Transferencia de Electrón
TED	Transferencia de Electrón Disociativa
TEM	Microscopía de Transmisión Electrónica, por sus siglas en inglés <i>Transmission Electron Microscopy</i>
TEMPO	radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
THF	tetrahidrofurano
THT	tetrahidrotiofeno
TOAB	bromuro de tetraoctilamonio, por sus siglas en inglés <i>tetraoctilammonium bromide</i>
TOPO	óxido de tris(<i>n</i> -octil)-fosfina, por sus siglas en inglés <i>tris(n-octil)phosphine oxide</i>
TS	Estado de Transición, por sus siglas en inglés <i>Transition State</i>
UV	Ultravioleta
UV-VIS	Ultravioleta-Visible

Índice

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Abstract	XI
Lista de acrónimos	XIII
I Síntesis de Heterociclos	1
1. Introducción General	3
1.1. Sustitución Nucleofílica Aromática	3
1.2. Mecanismo bencino	4
1.3. Sustitución Nucleofílica Unimolecular	4
1.4. Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular	5
1.4.1. Etapa de iniciación	6
1.4.1.1. Iniciación fotoinducida	6
1.4.2. Sustratos y nucleófilos	7
1.4.3. Síntesis de compuestos cíclicos	7
1.4.3.1. Reacción de $S_{RN}1$ seguida de ciclación polar	7
1.4.3.2. Reacción de $S_{RN}1$ intramolecular	8
1.4.3.3. Cierre de anillo radicalario en el ciclo de propagación de $S_{RN}1$	8
1.4.3.4. Cierre de anillo por ataque de un radical a un sistema aromático	9
1.5. Objetivos generales	9
2. Reacciones en Tándem de Cierre de Anillo – $S_{RN}1$	11
2.1. Introducción	11
2.1.1. Reglas de Baldwin	13
2.1.2. Cierres de anillo radicalario	14
2.1.2.1. Cierre 6- <i>exo</i> y 7- <i>endo</i> en radicales arilo	15
2.1.3. Cierre de anillo – $S_{RN}1$	20
2.1.4. Importancia de la síntesis de heterociclos:	
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y benzo[<i>c</i>]azepinas	23

2.2.	Objetivos	24
2.3.	Resultados y Discusión	25
2.3.1.	Síntesis de sustratos	25
2.3.2.	Reacciones en tándem de ciclación radicalaria- $S_{RN}1$	25
2.3.3.	Modelado de la reacción de cierre de anillo	30
2.3.3.1.	Radicales estudiados en esta tesis	32
2.3.3.2.	Radicales estudiados experimentalmente por otros grupos de investigación	33
2.4.	Conclusiones	34
3.	Reacciones de Ciclación por $S_{RN}1$ Intramolecular	37
3.1.	Introducción	37
3.1.1.	Reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular. Variedad de nucleófilos	38
3.1.2.	Aminas aromáticas como nucleófilos. Aspectos mecanísticos	43
3.1.2.1.	Reacciones de $S_{RN}1$ intermolecular	43
3.1.2.2.	Reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular	46
3.1.3.	Reacciones de cierre de anillo por fotólisis directa. Síntesis de derivados de fenantridinas	47
3.1.4.	Reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular consecutivas. Doble cierre de anillo	48
3.1.5.	Importancia de los compuestos diazadibenzo policíclicos	48
3.2.	Objetivos	49
3.3.	Resultados y Discusión	50
3.3.1.	Síntesis de sustratos	50
3.3.2.	Reacciones fotoestimuladas, $S_{RN}1$ intramolecular	51
3.3.2.1.	Discusión del mecanismo y cálculos teóricos	55
3.3.2.2.	Comparación con otras vías de síntesis	62
3.3.3.	Reacciones de fotólisis directa	63
3.3.4.	Aminofenoles	65
3.4.	Conclusiones	66
II	Nanopartículas de Oro	67
4.	Síntesis de Nanopartículas de Oro Funcionalizadas con Aza-heterociclos	69
4.1.	Introducción	69
4.1.1.	Nanopartículas de oro	70
4.1.2.	Síntesis de nanopartículas de oro	71
4.1.2.1.	Tipos de ligando	72
4.1.2.2.	Intercambio de ligandos	75
4.1.3.	Caracterización de nanopartículas de oro	76
4.1.3.1.	Microscopía de transmisión electrónica	76
4.1.3.2.	Resonancia magnética nuclear	76

4.1.4.	Aplicaciones de las nanopartículas de oro	77
4.1.4.1.	Sensores de alcoholes	77
4.1.4.2.	Agregados de nanopartículas de oro	79
4.2.	Objetivos	79
4.3.	Resultados y Discusión	80
4.3.1.	Síntesis de ligandos derivados de adenosina	80
4.3.2.	Síntesis de AuNP funcionalizadas con oleilamina	82
4.3.2.1.	Caracterización de AuNP funcionalizadas con oleilamina	82
4.3.3.	Intercambio de ligandos	83
4.3.4.	Desagregación de las AuNP@AD. Empleo como sensores de MeOH	85
4.3.4.1.	Comparación con otros alcoholes	86
4.3.4.2.	Mecanismo de desagregación	90
4.4.	Conclusiones	91
5.	Conclusiones Generales	93
6.	Parte Experimental	97
6.1.	Procedimientos y métodos generales	97
6.1.1.	Instrumental de análisis y caracterización de compuestos	97
6.1.2.	Métodos de cuantificación	98
6.1.3.	Materiales generales	99
6.1.4.	Reacciones de $S_{RN}1$ en amoníaco líquido	99
6.1.4.1.	Preparación de iones Me_3Sn^-	99
6.1.4.2.	Preparación de iones Ph_2P^-	99
6.2.	Parte experimental del capítulo 2	100
6.2.1.	Procedimiento computacional	100
6.2.2.	Materiales	100
6.2.2.1.	Sustratos y muestras auténticas sintetizadas	100
6.2.3.	Reacciones en amoníaco líquido	103
6.2.4.	Productos	103
6.3.	Parte experimental del capítulo 3	109
6.3.1.	Procedimiento computacional	109
6.3.2.	Materiales	109
6.3.2.1.	Sustratos y muestras auténticas sintetizadas	109
6.3.3.	Reacciones	111
6.3.3.1.	Reacciones de $S_{RN}1$	111
6.3.3.2.	Reacciones de fotólisis	112
6.3.4.	Productos	112
6.4.	Parte experimental del capítulo 4	113
6.4.1.	Síntesis de los ligandos derivados de adenosina (H₂N-AD₁ , HS-AD₁ y HS-AD₂)	113

6.4.2. Síntesis de AuNP funcionalizadas con derivados de adenosina (Au@H ₂ N-AD ₁ , Au@S-AD ₁ y Au@S-AD ₂)	115
6.4.3. Procedimiento general para el ensayo colorimétrico	115
A. Espectros de los Nuevos Compuestos Sintetizados	117
A.1. Nuevos compuestos sintetizados del capítulo 2	117
A.2. Nuevos compuestos sintetizados del capítulo 3	142
A.3. Nuevos compuestos sintetizados del capítulo 4	153
Bibliografía	155

Índice de figuras

1.1. Mecanismo de $S_{RN}1$	5
1.2. Mecanismos mas probables de iniciación fotoinducida en reacciones de $S_{RN}1$	6
1.3. Secuencia $S_{RN}1$ - reacción de ciclación polar.	7
1.4. Reacción de $S_{RN}1$ intramolecular.	8
1.5. Ataque de un radical a un doble enlace.	8
1.6. Cierre de anillo radicalario dentro del ciclo de propagación del mecanismo $S_{RN}1$	8
1.7. Cierre de anillo por ataque de un radical a un sistema aromático.	9
2.1. Ataque de un radical a un enlace múltiple y posterior conversión a producto.	12
2.2. Diagrama de orbitales moleculares para la reacción entre un radical y un alqueno que posee un GTE y un alqueno que posee un GDE.	13
2.3. Reacciones radicalarias que compiten con el cierre de anillo.	14
2.4. Constantes de velocidad para cierres de anillo 5- <i>exo</i>	15
2.5. Cierres de anillo del radical fenilo <i>o</i> -sustituído.	15
2.6. Cierre de anillo <i>exo vs. endo</i>	16
2.7. Cierre de anillo 6- <i>exo</i>	17
2.8. Obtención de un derivado de tetrahidroisoquinolina por cierre de anillo radicalario.	17
2.9. Síntesis de bencimidazolquinonas por ciclación 6- <i>exo</i>	18
2.10. Cierre de anillo radicalario a partir de sales de arildiazonio.	18
2.11. Cierre de anillo 7- <i>endo</i> regioselectivo.	19
2.12. Cierre de anillo 7- <i>endo</i>	19
2.13. Síntesis de lenoxamina por reacción de cierre de anillo radicalario 7- <i>endo</i>	20
2.14. Estudio mecanístico de las reacciones de cierre de anillo 7- <i>endo</i>	20
2.15. Ataque de un radical alquílico a un doble enlace.	21
2.16. Evidencia mecanística de un proceso de $S_{RN}1$	21
2.17. Competencia entre la reacción de cierre de anillo y el acople de Nu^- con el radical arilo.	22
2.18. Reacción en la cual no se forma el compuesto cíclico.	22
2.19. Reacciones de cierre de anillo- $S_{RN}1$ con sales de arildiazonio.	22
2.20. Reacción en tándem ciclación 5- <i>exo</i> - $S_{RN}1$	23
2.21. Reacción en tándem ciclación 6- <i>exo</i> - $S_{RN}1$	23
2.22. Núcleos de interés en este trabajo. Algunos ejemplos de compuestos que poseen propiedades importantes.	24

2.23. Síntesis de los sustratos 2.23a y 2.23b	25
2.24. Síntesis de los sustratos 2.24a , 2.24b , 2.25a y 2.26a	25
2.25. Reacción entre 2.22a y Me_3Sn^-	26
2.26. Reacción de 2.23a y 2.23b con los diferentes Nu.	26
2.27. Reacción de 2.24a y 2.24b con los diferentes Nu.	26
2.28. Reacción de 2.25a con los diferentes Nu.	27
2.29. Productos provenientes de las reacciones de abstracción de hidrógeno.	28
2.30. Diferentes caminos que puede seguir la reacción de cierre de anillo – $\text{S}_{\text{RN}}1$ para el compuesto 2.23a	29
2.31. Reacción del sustrato 2.26a , y sus correspondientes productos de reducción.	29
2.32. Perfil esquemático de energía potencial para la reacción de cierre de anillo. El radical arilo puede ciclar de manera 6- <i>exo</i> o 7- <i>endo</i>	30
2.33. Radicales propuestos en estudios experimentales previos.	31
2.34. Diferentes conformeros del radical 2.25\bullet propicios para ciclar.	32
2.35. Conformeros del radical 2.25\bullet apropiados para la reacción de abstracción de hidrógeno.	33
2.36. TS del cierre de anillo 7- <i>endo</i> . La densidad de spin se encuentra deslocalizada sobre el sistema π	34
3.1. Mecanismo de $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular.	38
3.2. $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular.	38
3.3. Reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular, con aniones enolatos como Nu.	39
3.4. $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular a partir de aniones oxazolinas.	39
3.5. Reacción intramolecular de 2-bromofenilalquil-2-oxazolinas. El producto que se obtiene depende de la longitud de la cadena alquílica.	39
3.6. $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular, aniones derivados de fenoles.	40
3.7. $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular. Síntesis de alcaloides.	40
3.8. $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular. Aniones de cetonas.	41
3.9. $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular. Aniones de cetonas.	41
3.10. Carboxamidas (sustratos) y benzoxazoles (productos).	42
3.11. Síntesis de carbazoles por reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular.	42
3.12. Síntesis de benzimidazoles por reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular.	43
3.13. Síntesis de fenantridinas por reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$ intramolecular.	43
3.14. Anión derivado de la anilina, reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$ con iodobenceno.	44
3.15. Anión derivado de 2-naftilamina, reacción de $\text{S}_{\text{RN}}1$ con sustratos iodados y bromados.	44
3.16. Energías de estabilización (eV) para el acople en las diferentes posiciones de los aniones derivados de aminas aromáticas. Entre paréntesis se muestran los rendimientos experimentales.	45
3.17. Anión de 9-aminofenantreno.	45
3.18. Anión de 2-aminopirimidina y de 2,6-dimetilanilina	46
3.19. Anión derivado de la <i>N,N</i> -difenilamina.	46

3.20. Mecanismo de $S_{RN}1$ intramolecular propuesto para el compuesto 3.19a	47
3.21. Mecanismo propuesto para la reacción de fotólisis seguida del cierre de anillo para el compuesto 3.19a	47
3.22. Reacción de $S_{RN}1$ intramolecular. Doble cierre de anillo.	48
3.23. Síntesis del sustrato 3.28b	50
3.24. Esquema retrosintético de las diaminas 3.29a y 3.31a	51
3.25. Perfil cromatográfico de la reacción de 3.28b , con exceso de <i>t</i> -BuOK, bajo fotoestimulación en DMF como solvente (%I ⁻ = 73 %). Ver condiciones en el apartado 6.1.1	54
3.26. Etapa de iniciación y primer reacción de ciclación para el sustrato 3.28a	56
3.27. Camino de TE intramolecular de [3.42 ⁻] ^{•-}	56
3.28. Potencial electrostático de los radicales aniones distónicos 3.43 ^{•-} , [3.46 ⁻] ^{•-} , 3.49 ^{•-} y [3.52 ⁻] ^{•-}	57
3.29. Camino de TE intermolecular [3.42 ⁻] ^{•-}	57
3.30. SEP para la ciclación del radical anión 3.46 ^{•-}	59
3.31. Camino de TE intramolecular de 3.48 ^{•-}	60
3.32. Camino de TE intermolecular de 3.48 ^{•-}	61
3.33. SEP para la reacción de ciclación del radical anión 3.52 ^{•-}	62
3.34. La desprotonación ocurre selectivamente sobre el grupo -OH del 1,3-aminofenol.	65
3.35. $S_{RN}1$ intramolecular del derivado de 1,3-aminofenol.	65
4.1. Generación de un radical arilo por reacción con AuNP.	70
4.2. Propiedades ópticas de las AuNP y la relación con su tamaño.	71
4.3. Partes de una nanopartícula de oro.	71
4.4. Esquema general de síntesis de AuNP con ligandos tipo tiol.	73
4.5. Síntesis de AuNP utilizando ligandos tipo amina.	73
4.6. Síntesis de AuNP utilizando fosfinina como ligando.	74
4.7. Síntesis de AuNP con polímero (PMMA) como ligando.	74
4.8. Esquema de una reacción de intercambio de ligandos del tipo tiol en AuNP.	75
4.9. Naturaleza de los ligandos: polar y apolar.	75
4.10. Imágenes de TEM de AuNP funcionalizadas con oleilamina, a diferentes escalas.	76
4.11. Espectro de ¹ H-RMN: Ligando orgánico libre (A) y la correspondiente NP funcionalizada (B).	77
4.12. Fotoisomerización de un sensor de metanol.	79
4.13. Ligandos derivados de adenosina H₂N-AD₁ , HS-AD₁ y HS-AD₂	80
4.14. Síntesis del ligando H₂N-AD₁	81
4.15. Síntesis del ligando HS-AD₁	81
4.16. Síntesis del ligando HS-AD₂ a partir del compuesto H₂N-AD₁	82
4.17. Reducción del Au(I) a Au(0) con formación de AuNP.	82
4.18. Espectro de ¹ H-RMN de OA (rojo) y de Au@OA (azul).	83
4.19. Caracterización de nanopartículas Au@OA.	83
4.20. Espectro de ¹ H-RMN de H₂N-AD₁ (rojo) y de Au@ H₂N-AD₁ (azul).	84

4.21. Comparación de los espectros de absorción UV-Vis de las diferentes nanopartículas sintetizadas.	84
4.22. Adiciones de MeOH a las nanopartículas Au@S-AD ₂	86
4.23. a,c,e) Espectros de absorción UV-Vis de los diferentes agregados de NP en cloroformo, en ausencia y en presencia de cantidades crecientes de etanol. Las flechas indican el cambio de la absorbancia con el incremento de la [EtOH]. b,d,f) Comparación entre los gráficos de la relación Abs ₇₀₀ /Abs ₅₂₀ vs. [alcohol] para metanol (●) y etanol(▲).	87
4.24. Comparación entre los gráficos de la relación Abs ₇₀₀ /Abs ₅₂₀ vs. [alcohol] para a) Au@S-AD ₂ y b) Au@S-AD ₁ en cloroformo empleando diferentes alcoholes: metanol (●), etanol (▼), <i>i</i> -propanol (○) y <i>t</i> -butanol (▽).	88
4.25. Imágenes que muestran el efecto en el color con la adición de volúmenes crecientes de alcoholes livianos a las soluciones de Au@S-AD ₂ en cloroformo.	89
4.26. Espectros de DLS de las NP Au@S-AD ₂ en cloroformo (1 mL) comparados luego de la adición de cantidades crecientes de MeOH; la concentración se indica sobre cada curva.	89
4.27. Imágenes de HRTEM (barras escalas de 100 y 2 nm) de las NP Au@S-AD ₂ en cloroformo, y en presencia de cantidades crecientes de MeOH (0, 30, 40, 60, 80 y 100 μL; en la esquina superior izquierda de cada imagen se muestra la concentración molar).	90
4.28. Representación pictórica de la acción cooperativa entre las moléculas de metanol y las unidades de adenina para abrir los canales formados por los nucleósidos en los agregados de NP en cloroformo.	91
5.1. Reacciones en tándem de cierre de anillo – S _{RN} 1.	94
5.2. Diaza-heterociclos sintetizados en el capítulo 3.	94

Índice de Tablas

2.1. Reacciones fotoestimuladas de los compuestos 2.23-2.25 en $\text{NH}_3(l)$ con los aniones Me_3Sn^- , Ph_2P^- , O_2NCH_2^- . ^a	27
2.2. Diferencias de E_a para los cierres de anillo 6- <i>exo</i> y 7- <i>endo</i> (kcal/mol). ^a	31
2.3. E_a de la reacción de abstracción de hidrógeno para los conformeros del radical 2.25• (kcal/mol). ^a	33
3.1. Reacciones fotoestimuladas de los compuestos 3.28b , 3.29a y 3.31b en presencia de <i>t</i> -BuOK. ^a	52
3.2. Reacciones de fotólisis directa del compuesto 3.28a , optimización de condiciones. ^a	64
3.3. Reacciones de fotólisis directa de los compuestos 3.28a , 3.29a y 3.31a en las mejores condiciones encontradas. ^a	64
4.1. Diferentes tipos de síntesis de nanopartículas de oro	72

Parte I

Síntesis de Heterociclos

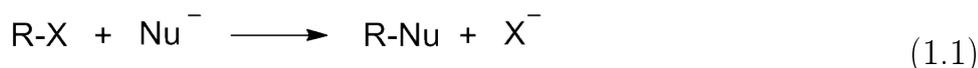
Capítulo 1

Introducción General

La locura radica en comportarse siempre de la misma manera y esperar resultados diferentes.

Albert Einstein

En una reacción de sustitución nucleofílica se produce el reemplazo de un grupo saliente por un nucleófilo (Nu) (cargado o no) en un sustrato adecuado (ec. 1.1).



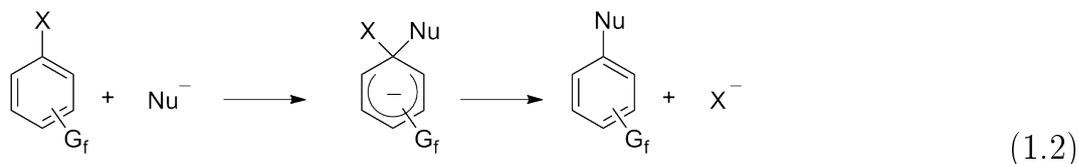
Este tipo de reacción ha sido ampliamente estudiada y es conocido que puede ocurrir por diferentes mecanismos. La ocurrencia de uno u otro depende principalmente de las especies intervinientes (R-X, Nu⁻ y X⁻) y de las condiciones de reacción. Los halogenuros orgánicos juegan un rol muy importante en su estudio debido a que los haluros son especies que se comportan muy bien como grupo saliente en gran variedad de condiciones. El grupo R puede ser de naturaleza alifática o aromática. En el primero de los casos, las reacciones de sustitución transcurren, en general, mediante los ampliamente estudiados y conocidos mecanismos de Sustitución Nucleofílica Unimolecular (S_N1) y Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2). Para sustratos en los que R es aromático o heteroaromático, las reacciones de sustitución, no pueden ocurrir por estos mecanismos, pero si lo hacen a través de una serie de mecanismos de sustitución nucleofílica aromática. Los cuatro principales¹ son: Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr), bencino, S_N1 (mediante el catión arilo) y Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular (S_{RN}1).

1.1. Sustitución Nucleofílica Aromática

El mecanismo de S_NAr consta de dos pasos, la adición del nucleófilo al sistema aromático para dar el complejo de Meisenheimer, y un segundo paso en el que se elimina el grupo saliente (ec. 1.2). Para que ocurra la reacción es necesaria la presencia de un Grupo Tomador de Electrones (GTE) en las posiciones *orto* o *para*, el cual estabiliza el intermediario aniónico.

¹ Otros mecanismos de sustitución nucleofílica aromática son la Sustitución por Apertura y Cierre de Anillo (S_N(ANROC)) y el Intercambio Metal Halogeno

A su vez, en compuestos heteroaromáticos como la piridina, el anillo se encuentra activado para esta sustitución. Sin la presencia de este tipo de sustituyentes, la reacción no ocurre [1].

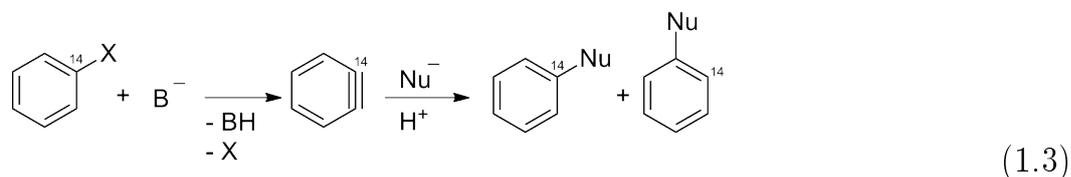


La adición del nucleófilo es, en general, la etapa determinante de la velocidad de reacción. Como la eliminación del grupo saliente se da en una etapa posterior, no se observan diferencias marcadas al cambiarlo. En forma general, los grupos más electronegativos, al generar mayor deficiencia electrónica en el sitio de ataque, aumentan la velocidad de la reacción ya que se incrementa la velocidad del ataque por parte del Nu. Así, en la reacción de 2,4-dinitro-X-benceno con piperidina, cuando X es Cl, Br, I, SPh, SO₂Ph o *p*-NO₂C₆H₄O, las velocidades difieren solo en un factor de 5 pero cuando X es F, la velocidad es 3300 veces mayor (comparado con I, que es 1) [2].

Las reacciones en las que el grupo saliente forma parte del nucleófilo constituyen un caso especial de S_NAr, que se ha denominado Sustitución Nucleofílica Vicaria [3].

1.2. Mecanismo bencino

En sistemas en los que el anillo aromático no se encuentra sustituido con un GTE, la reacción puede ocurrir en condiciones muy básicas. La sustracción de un protón *orto* al grupo saliente seguida de su eliminación, conduce a la formación de un intermediario inestable llamado bencino (o arino) (ec. 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. Una característica que cabe notar sobre este mecanismo, es que se obtienen mezclas de productos de sustitución por ataque a ambos carbonos del intermediario [4].

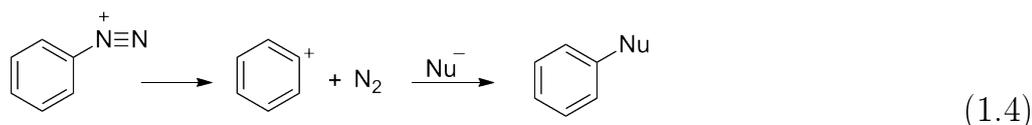


1.3. Sustitución Nucleofílica Unimolecular

El mecanismo de S_N1 es importante en sales de arildiazonio, en las que se forma un carbocatión arilo muy inestable como intermediario [5, 6]. La pérdida de nitrógeno molecular actúa como fuerza impulsora de la reacción (ec. 1.4).

También es posible generar el carbocatión arilo fotoquímicamente. En este caso se obtiene el estado triplete del mismo, el cual es inaccesible térmicamente. Este reacciona selectivamente con sistemas π de olefinas, alquinos y anillos aromáticos ricos en electrones para formar nuevos

enlaces Ar-C [7].



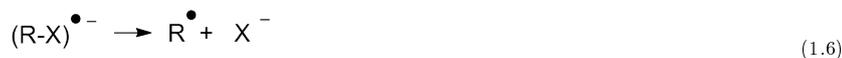
1.4. Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular

Además de los mecanismos polares clásicos, existen reacciones de sustitución nucleofílica que ocurren a través de Transferencia de Electrón (TE). Uno de los mecanismos más importantes, y que se presenta en gran variedad de sistemas, es el de $S_{RN}1$ [3, 8]. Este es un proceso en cadena en el que intervienen radicales y radicales aniones como especies intermediarias (Figura 1.1) [8, 9]. En el paso de iniciación ocurre una TE desde una fuente adecuada para dar el radical anión del sustrato (ec. 1.5), el cual luego fragmenta formando el anión del grupo saliente (X^-) y el radical (R^\bullet), el que es el intermediario reactivo. El radical puede acoplarse con el nucleófilo y originar un nuevo radical anión, el del producto de sustitución (ec. 1.7), que por TE al sustrato resulta en la formación del producto de reacción y regeneración del radical anión del sustrato que continúa el mecanismo en cadena (ec. 1.8).

Iniciación:



Propagación:



Terminación:

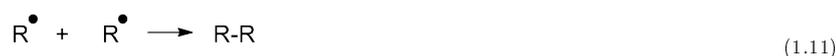


Figura 1.1: Mecanismo de $S_{RN}1$.

Sustratos alifáticos que no reaccionan por los mecanismos polares antes mencionados, pueden dar lugar al radical y el anión del grupo saliente mediante una Transferencia de Electrón Disociativa (TED), sin la formación del radical anión del sustrato. En este caso, en la ecuaciones 1.5, 1.6 y 1.8, $(R-X)^{\bullet-}$ representa un estado de transición.

Cualquier reacción que elimine uno de los intermediarios, constituye un evento de terminación en el mecanismo. Estos dependen en gran medida de las condiciones. Las principales

reacciones de terminación son la reducción del radical por parte del solvente (ec. 1.9), que da lugar al sustrato reducido; y la reducción por TE que finalmente conduce al mismo producto (ec. 1.10). En las condiciones más comunes en que se llevan a cabo estas reacciones, el acople radical-radical (ec. 1.11) es poco frecuente.

Como el mecanismo es un proceso en cadena, la eficiencia global depende tanto de la etapa de iniciación como del ciclo de propagación y de las reacciones de terminación.

1.4.1. Etapa de iniciación

Distintas fuentes de electrones pueden participar en la reacción representada en la ec. 1.5 de la Figura 1.1. Si bien se ha informado la iniciación térmica (espontánea) por TE desde Nu, esta es poco frecuente. La metodología más utilizada es la iniciación fotoquímica. La iniciación química por metales alcalinos (Na, K) [10] o por métodos electroquímicos [11, 12] son utilizadas también con bastante frecuencia. Otros métodos incluyen iniciaciones promovidas por sales de Fe(II) [13, 14], SmI₂ [15, 16] o Na(Hg) [17]. La TE desde el Nu (espontánea o fotoinducida) es uno de los métodos más convenientes, ya que no necesita otros aditivos para que la reacción ocurra. Sin embargo, hay nucleófilos que no pueden transferir un electrón al sustrato en reacciones fotoestimuladas y, por lo tanto, no son capaces de reaccionar aún cuando las etapas de propagación del mecanismo sean favorables. En tales casos, se agrega una pequeña cantidad de otro Nu, que es reactivo en la etapa de iniciación pero no compite en la propagación (ec. 1.7), generándose así las especies involucradas en las etapas de propagación; este tipo de reacciones se dice que ocurren en condiciones de *entrainment* [8].

1.4.1.1. Iniciación fotoinducida

La iniciación por TE fotoinducida es una de las metodologías más comúnmente utilizadas. A pesar de la amplia aplicabilidad que posee esta metodología, estudios sobre este tipo de iniciación son escasos. La ruptura homolítica, la fotoexcitación de un Complejo de Transferencia de Carga (CTC) (ec. 1.12), la TE desde el Nu excitado (ec. 1.13) [8] y la TE desde el R-X excitado (ec. 1.14) [18] se presentan como posibles mecanismos. Sin embargo, cuando la longitud de onda de la irradiación se encuentra por arriba de 300-350 nm, lo que corresponde a las condiciones más utilizadas,² los tres últimos son los más probables (Figura 1.2) ya que la energía de la radiación no es suficiente para que se produzcan rupturas homolíticas.

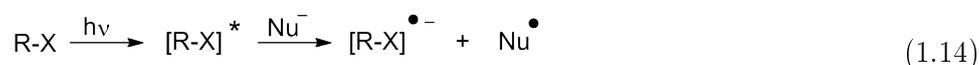
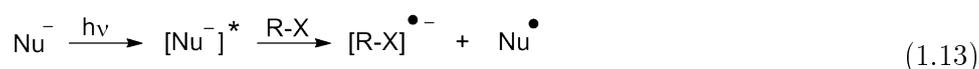
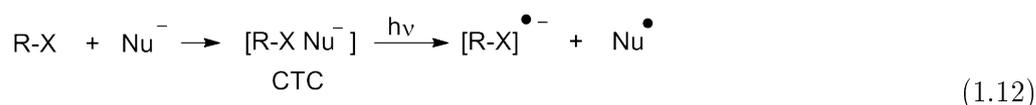


Figura 1.2: Mecanismos más probables de iniciación fotoinducida en reacciones de S_{RN}1.

²Corte de radiación del vidrio pyrex

1.4.2. Sustratos y nucleófilos

Una gran variedad de sustratos participan en reacciones de $S_{RN}1$, como ser halogenuros de alquilo con GTE en el carbono α (NO_2 , 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 $\text{OP}(\text{O})(\text{EtO})_2$, SR , SOAr , SO_2Ar , SePh , $^+\text{SPh}_2$, $^+\text{NR}_3$, $^+\text{N}_2$, N_2SR , N_2BF_4 , N_3 , NO_2 y HgX . Muchos sustituyentes son compatibles, reacciones en presencia de grupos OR , OAr , SAr , CF_3 , CO_2R , NH_2 , NHCOR , NHBoc , SO_2R , CN , COAr , NR_2F y COO^- se han llevado a cabo con buenos rendimientos [8, 9].

En sustratos aromáticos, la presencia del ión carboxilato no interfiere con la reacción, pero la de un oxoanión unido directamente al anillo aromático no es compatible. Además, el sustituyente nitro, por lo general, impide que la reacción ocurra, debido principalmente a que la velocidad de fragmentación del radical anión formado es demasiado lenta.

Gran cantidad de Nu pueden ser empleados en estas reacciones. Así, para la formación de enlaces C–C se pueden utilizar carbaniones derivados de hidrocarburos conjugados, cetonas, nitroalcanos, nitrilos, ésteres, *N,N*-dialquilacetamidas y tioacetamidas, mono- y dianiones de compuestos dicarbonílicos, entre otros. Asimismo, también se han utilizado aniones derivados de fenoles, aminas aromáticas, pirroles y núcleos similares los que, en general, dan lugar a la formación de uniones C–C. Enlaces C–N pueden formarse por reacción con el ión amiduro o con aniones derivados de las aminas nombradas anteriormente siempre que, con el segundo tipo de aniones, se empleen sustratos bencílicos con GTE. Otras uniones C–heteroátomo se han construido utilizando aniones derivados de estaño, fósforo, arsénico, antimonio, azufre, selenio y telurio.

1.4.3. Síntesis de compuestos cíclicos

Una de las aplicaciones más interesantes del mecanismo de $S_{RN}1$, y que ha recibido un importante impulso recientemente, es la síntesis de compuestos cíclicos. Las estrategias sintéticas para la obtención de este tipo de compuestos han sido principalmente tres: una secuencia de reacción $S_{RN}1$ – reacción de ciclación polar, reacción de $S_{RN}1$ intramolecular y, por último un cierre de anillo radicalario dentro del ciclo de propagación.

1.4.3.1. Reacción de $S_{RN}1$ seguida de ciclación polar

La aproximación que quizá ha mostrado la mayor aplicabilidad en la síntesis de compuestos cíclicos es la reacción de sustratos aromáticos que poseen un sustituyente apropiado en la posición *orto* al grupo saliente. Una vez ocurrida la sustitución, el nucleófilo reacciona espontáneamente con el sustituyente en posición *orto* (en general condensaciones) para dar lugar a compuestos cíclicos fusionados (Figura 1.3) [8].

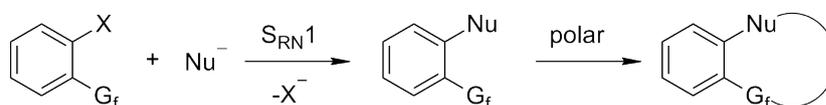


Figura 1.3: Secuencia $S_{RN}1$ – reacción de ciclación polar.

1.4.3.2. Reacción de $S_{RN}1$ intramolecular

Existen casos en los que tanto el grupo saliente como el Nu forman parte de una misma molécula. Si las propiedades estructurales lo permiten, estos dos centros pueden reaccionar por un mecanismo de $S_{RN}1$ para dar los correspondientes compuestos cíclicos (Figura 1.4) [8]. En el capítulo 3 se amplía sobre este tema y se presenta la metodología para lograr la síntesis de compuestos heteroaromáticos policíclicos, mediante dos reacciones de sustitución nucleofílica intramolecular consecutivas.

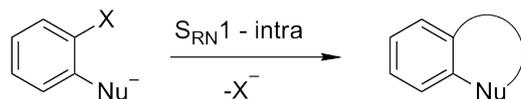


Figura 1.4: Reacción de $S_{RN}1$ intramolecular.

1.4.3.3. Cierre de anillo radicalario en el ciclo de propagación de $S_{RN}1$

Es bien conocido que los radicales se pueden adicionar a dobles o triples enlaces para formar una nueva unión C-C [19, 20, 21]. Un tipo especial de adición ocurre cuando el radical y el doble enlace se encuentran unidos por un puente, obteniéndose compuestos cíclicos (Figura 1.5). Las ciclaciones radicalarias ofrecen todas las ventajas y versatilidad de las reacciones intermoleculares de adición, y se han utilizado en la síntesis de mono- y policiclos. Gran tolerancia de grupos funcionales y condiciones suaves de reacción, junto con altos niveles de regio- y estereoselectividad, hacen de esta metodología una herramienta importante [20, 21].



Figura 1.5: Ataque de un radical a un doble enlace.

Es posible que el cierre de anillo ocurra con un radical intermediario en el ciclo de propagación de $S_{RN}1$ (ec. 1.6, 1.7 y 1.8 de la Figura 1.1). Debido a que el cierre de anillo es una reacción intramolecular, mediante el control de las condiciones es posible que se produzca el cierre, y que el radical cíclico formado acople con el Nu. De esta forma se obtiene el radical anión del producto de ciclación-sustitución (Figura 1.6), que por una posterior TE da el producto neutro [8].

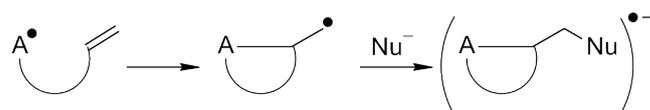


Figura 1.6: Cierre de anillo radicalario dentro del ciclo de propagación del mecanismo $S_{RN}1$.

En el capítulo 2 se emplean reacciones de este tipo con el fin de sintetizar heterociclos de nitrógeno, y se lleva a cabo un importante análisis de la reacción de ciclación, la cual es determinante de la distribución de productos.

1.4.3.4. Cierre de anillo por ataque de un radical a un sistema aromático

Es posible que una vez formado el radical, este reaccione con el sistema π de un anillo aromático. Si bien estas reacciones no se encuentran en el marco de un mecanismo de $S_{RN}1$, es importante mencionar que existe la posibilidad de generar un radical mediante la ruptura homolítica de un enlace C–X. Como se muestra en la Figura 1.7, si las condiciones estructurales lo hacen posible, este radical es capaz de atacar al sistema aromático, formando un nuevo compuesto cíclico [22].

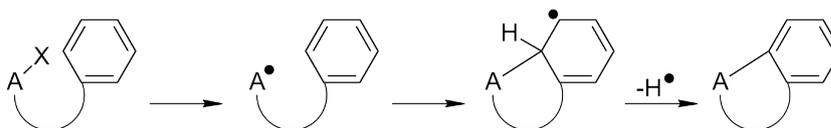


Figura 1.7: Cierre de anillo por ataque de un radical a un sistema aromático.

1.5. Objetivos generales

Como objetivo general de esta primer parte del trabajo de tesis se planteó llevar a cabo la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos de interés sintético y biológico. La metodología elegida se basó en la utilización de compuestos halogenados y adecuadamente sustituidos con sistemas π (olefínicos y aromáticos). De esta manera es factible generar radicales arilo mediante reacciones de TE, para que estos reaccionen intramolecularmente con dicho sistema.

Las estrategias de trabajo propuestas, se basaron en el tipo de reacciones presentadas en los apartados 1.4.3.2 y 1.4.3.3.

Además de los aspectos sintéticos, es de interés realizar un estudio sobre el mecanismo por el cual transcurren estas reacciones tanto desde el punto de vista experimental como del modelado computacional.

Capítulo 2

Reacciones en Tándem de Cierre de Anillo – $S_{RN}1$

Todos nosotros sabemos algo. Todos nosotros ignoramos algo. Por eso, aprendemos siempre.

Paulo Freire

RESUMEN:

Se investigó la reacción de *N*-alil-*N*-(2-halobencil)-acetamidas y derivados, en amoníaco líquido y bajo irradiación con los nucleófilos Me_3Sn^- , Ph_2P^- y O_2NCH_2^- . Siguiendo este procedimiento, se obtuvieron rendimientos que van desde el 25 al 65 % de novedosas 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y 2-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepinas sustituidas. Las evidencias experimentales indicaron que las reacciones ocurren a través de un intermediario radical arilo el cual reacciona intramolecularmente con el doble enlace de manera 6-*exo* o 7-*endo*, para dar radicales alquílicos, que reaccionan en el ciclo de propagación de $S_{RN}1$ formando los compuestos ciclados – sustituidos como productos principales.

Las reacciones de ciclación fueron modeladas con métodos de DFT para proveer una comprensión racional sobre la distribución de productos, la que puede explicarse a través de la cinética de formación de los radicales alifáticos propuestos como intermediarios.

2.1. Introducción

Los radicales son especies que tienen uno o más electrones desapareados. Desde el descubrimiento del radical trifenilmetilo por Gomberg [23] y durante buena parte del siglo XX, los radicales fueron considerados por los químicos orgánicos como una curiosidad, ya que se creía que eran intermediarios demasiado reactivos para ser usados en síntesis orgánica.

En los últimos 30 años los químicos reconocieron la gran potencialidad de las reacciones mediadas por radicales. Desde principios de la década del 80 la química radicalaria ha tenido un desarrollo muy grande y sostenido. Las reacciones radicalarias son consideradas una herramienta poderosa para la síntesis de diversas familias de compuestos como polímeros, alcaloides y una variedad de productos naturales y compuestos bioactivos [19]. Particularmente, las ciclaciones radicalarias son muy útiles y versátiles para la construcción de compuestos cíclicos [20].

Las ventajas de estas reacciones incluyen la gran tolerancia a grupos funcionales, condiciones suaves de reacción y elevada regio- y estereo-selectividad si se emplea un adecuado auxiliar quiral. Por lo general, comprenden tres etapas básicas: generación del radical, ciclación y conversión del radical reordenado al producto final (Figura 2.1).

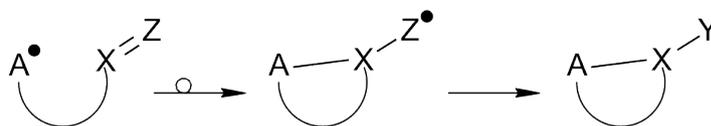


Figura 2.1: Ataque de un radical a un enlace múltiple y posterior conversión a producto.

Como precursores de radicales puede emplearse una amplia variedad de sustratos tales como halogenuros, tio y selenoésteres, aldehídos y alcoholes, entre otros [19]. La etapa de ciclación generalmente implica la adición intramolecular del radical a un enlace doble o triple. Dependiendo del método que se emplee, el radical ciclado es convertido en el producto deseado por reacción con atrapadores de radicales, por fragmentación del radical reordenado o por TE [20, 21]. En principio, existen dos posibilidades para que se produzca el cierre de anillo: ataque del radical a la posición terminal del doble enlace para dar lugar a un radical endocíclico (*endo*), o bien que el radical se adicione en la otra posición del doble enlace dando lugar a un radical exocíclico (*exo*). Las ciclaciones del tipo *exo* son, en general, más favorables por lo que el ciclo más pequeño es el que se forma preferentemente [19, 20, 21].

Las ciclaciones de radicales 5-hexenilo y 6-heptenilo son los métodos de elección para la síntesis de compuestos cíclicos de 5 y 6 miembros y representan la clase más útil de ciclación radicalaria [20]. Estas reacciones se destacan porque son usualmente irreversibles y regioselectivas; son tan eficientes, rápidas y selectivas que, si en un sustrato están presentes varias dobles ligaduras ubicadas a distancias adecuadas, puede obtenerse más de un cierre de anillo en un solo paso.

La adición de radicales centrados en carbono a alquenos y alquinos es un proceso termodinámicamente favorable, ya que se forma un enlace σ a expensas de un enlace π más débil. Si bien las reacciones de adición de radicales a dobles o triples enlaces ocurre a una velocidad apreciable sin la presencia de grupos funcionales, ésta se puede ver modificada por la presencia de sustituyentes tanto en el alqueno (o alquino) como en el radical; estos efectos se pueden describir adecuadamente por la teoría de orbitales frontera. En el estado de transición es necesario considerar la interacción del Orbital Molecular Semi-Ocupado, por sus siglas en inglés *Single Occupied Molecular Orbital* (SOMO) del radical y el Orbital Molecular Desocupado de Menor Energía, por sus siglas en inglés *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO) del alqueno (orbital antienlazante π^*). La presencia de un GTE en el alqueno produce la disminución de la energía del LUMO, aumentando así la interacción con el SOMO del radical (Figura 2.2), con un consiguiente aumento de la velocidad. Cuando hay presente un Grupo Donor de Electrones (GDE) se observa que la velocidad aumenta, debido a la mayor interacción entre el SOMO del radical y el Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía, por sus siglas en inglés *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) (orbital enlazante π) del alqueno. En este caso la presencia del GDE aumenta la energía del HOMO del alqueno (Figura 2.2).

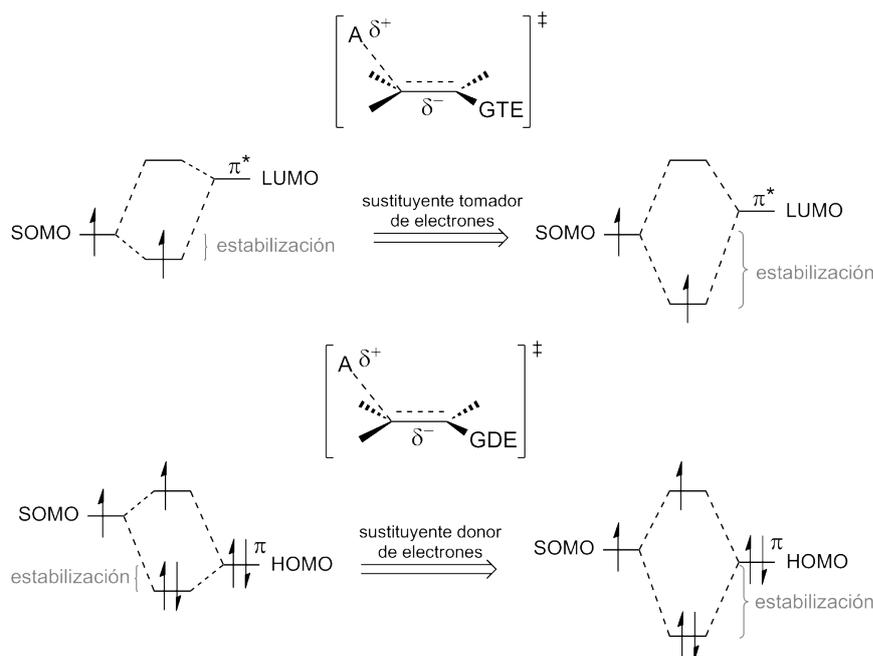


Figura 2.2: Diagrama de orbitales moleculares para la reacción entre un radical y un alqueno que posee un GTE y un alqueno que posee un GDE.

De acuerdo al tipo de interacción predominante, los radicales pueden catalogarse como radicales nucleofílicos (interacción SOMO-LUMO) o electrofílicos (interacción SOMO-HOMO).

Las reacciones radicalarias de cierre de anillo responden, de forma análoga que las adiciones intermoleculares, a los factores termodinámicos, estéricos y de los sustituyentes, pero además, deben considerarse otras restricciones particulares. Por ejemplo, la tensión anular tiene una contribución directa al cambio de entalpía (ΔH) de una reacción de adición intramolecular y esto se refleja en la energía del estado de transición. La formación de ciclos de tres y cuatro miembros está desfavorecida por la tensión ocasionada en los productos. Los cambios de entropía (ΔS) también tienen una contribución importante al cambio de energía libre (ΔG).

Otro factor que afecta a estas reacciones es el estereoelectrónico, con lo cual el cierre de anillo procede más rápidamente cuando el solapamiento de los orbitales involucrados en la formación del enlace es mayor. En la siguiente sección se presentan las reglas de Baldwin [24], las cuales sientan las bases para el análisis de estas interacciones. También, se presentan los principios fundamentales introducidos por Beckwith para procesos radicalarios [25, 26].

2.1.1. Reglas de Baldwin

Las reglas de Baldwin [24] distinguen dos tipos de ciclación: *exo* y *endo* (Figura 1.5 de la página 8). Además, si el átomo sobre el que se produce la adición es sp^3 (tetrahédrico) el cierre de anillo se denomina *tet*, si está hibridizado sp^2 (trigonal) se denomina *trig* y finalmente, si está hibridizado sp (digonal) se denomina *dig*. Las reglas de Baldwin indican que los cierres de anillo 3, 4, 5 y 6 *exo* están favorecidos respecto a las ciclaciones 4, 5, 6 y 7 *endo*, mientras que para anillos de 8 o más miembros está favorecida la ciclación *endo*. El término “desfavorecido”, no significa que no puedan ocurrir, sólo que es más difícil que ocurra.

Estas reglas son empíricas y las rutas favorables son aquellas en las que la longitud y la

naturaleza de las cadenas son tales que permiten una geometría adecuada para que transcurra la reacción. Los casos desfavorecidos requieren distorsión de ángulos y distancias para que se produzcan.

2.1.2. Cierres de anillo radicalario

Para que una ciclación radicalaria posea utilidad sintética, la constante de velocidad del cierre de anillo (k_c) debe ser mayor que la de transformación del radical (k_{r1}). Asimismo, la ciclación debe ser más rápida que las reacciones no deseadas que pueden sufrir los radicales, como por ejemplo la reacción con el solvente (k_H , reducción) o recombinación entre radicales (Figura 2.3).

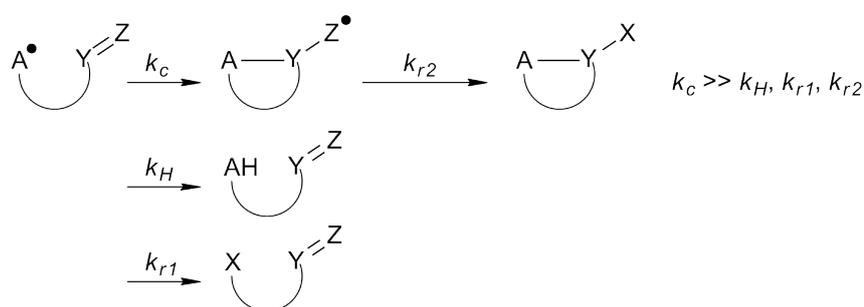
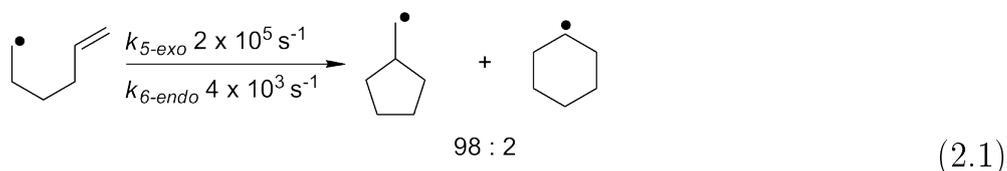


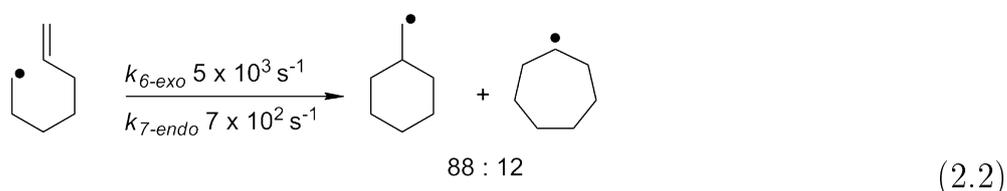
Figura 2.3: Reacciones radicalarias que compiten con el cierre de anillo.

El límite inferior para la constante k_c es aproximadamente de 10^2 - 10^3 s^{-1} , aunque para aplicaciones sintéticas los valores son usualmente mayores ($k_c > 10^5$ s^{-1}). Como se mencionó anteriormente, la ciclación puede ocurrir sobre cualquiera de los dos átomos de carbonos de la doble ligadura, en el carbono más cercano al radical (k_{exo}) o sobre el carbono terminal (k_{endo}) dando el producto *exo* o *endo*, respectivamente.

Las reacciones de ciclación de los radicales 5-hexenilo y 6-heptenilo son exotérmicas e irreversibles, con preferencia para la formación del anillo más pequeño por cierre *exo*. Para el radical 5-hexenilo la relación de productos *exo:endo* es de 98:2 (ec. 2.1).



Si bien para el radical 6-heptenilo también se encuentra favorecido el cierre *exo*, la ciclación es mucho más lenta que para el radical 5-hexenilo. Por lo tanto, comienzan a tener importancia reacciones que compiten con la ciclación, como puede ser la reducción. También se observa un aumento en la proporción de la ciclación *endo* (ec. 2.2).



De todos modos, la relación *exo:endo* puede ser modificada tanto por efectos estéricos como electrónicos en el doble enlace, como así también por el tipo de radical (alquilo, alqueno, arilo, etc.) utilizado.

La sustitución de carbonos de la cadena por heteroátomos como oxígeno o nitrógeno, favorece aún más la formación de radicales exocíclicos, además de aumentar las velocidades de ciclación (Figura 2.4). Por otro lado, radicales arilo y vinilo se adicionan siguiendo, en general, las mismas reglas antes descriptas, también con regioselectividades y poseen velocidades mayores que los radicales alquílicos [20, 21].

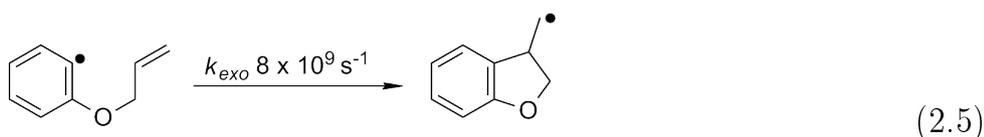
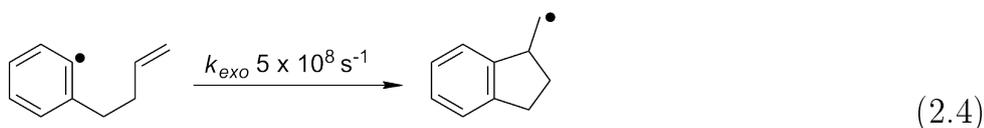
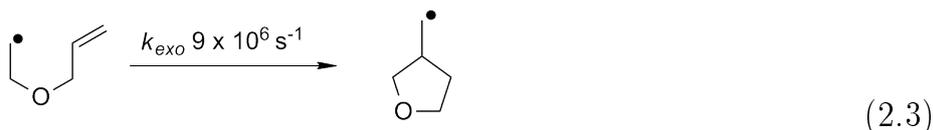


Figura 2.4: Constantes de velocidad para cierres de anillo 5-*exo*.

2.1.2.1. Cierre 6-*exo* y 7-*endo* en radicales arilo

Los radicales arilo son capaces de adicionarse intramolecularmente a dobles enlaces para dar compuestos cíclicos fusionados, con rendimientos muy buenos [27, 28]. Como se puede observar en la Figura 2.5, la estrategia sintética general involucra la generación del radical arilo intermediario **2.1**, el cual cicla para dar, en este caso, el radical exocíclico **2.2** mediante una ciclación 5-*exo* ($n=1$) o 6-*exo* ($n=2$). El radical **2.2** luego, reacciona con un donador de hidrógeno para dar los compuestos reducidos **2.3-r**, o bien con otros reactivos para dar los compuestos sustituidos **2.3-s**.

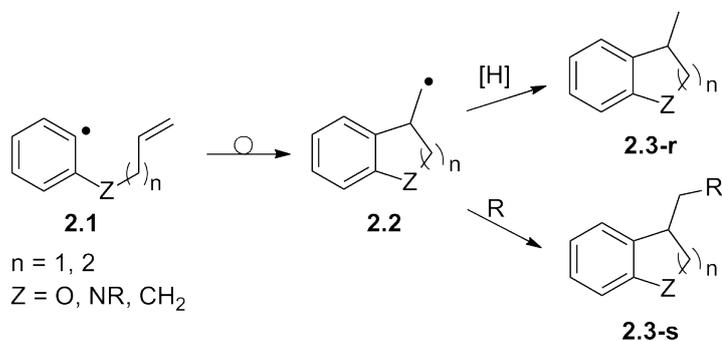


Figura 2.5: Cierres de anillo del radical fenilo *o*-sustituído.

La reacción de ciclación 5-*exo* de radicales arilo (rápida y eficiente) ha sido ampliamente

estudiada [20]. Por el contrario, el desarrollo de las reacciones de ciclación 6-*exo* (más lentas) no ha sido tan importante [29, 30, 31, 32, 33]. Posiblemente, esto último se deba a que el diseño de las condiciones de reacción a fin de obtener buenos resultados, es más complicado [21].

Por otra parte, en estos sistemas la distribución de productos viene dada por la velocidad relativa de las ciclaciones *exo* y *endo*, encontrándose que la forma *exo* (5-*exo* o 6-*exo*) está en general más favorecida que la ciclación *endo* (6-*endo* o 7-*endo*, respectivamente, Figura 2.6).

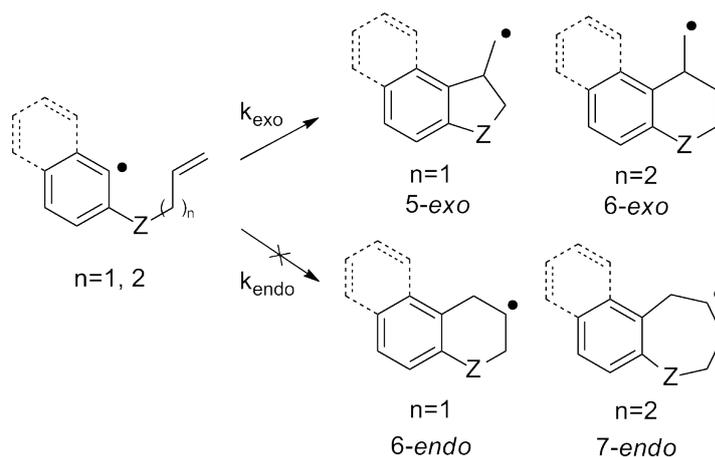
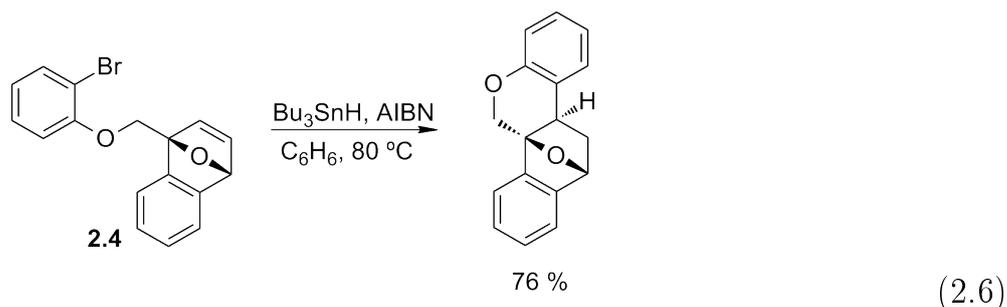


Figura 2.6: Cierre de anillo *exo vs. endo*.

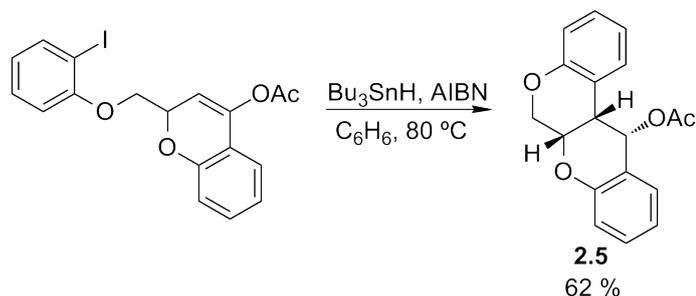
Respecto de los sistemas en los que ocurren ciclaciones 6-*exo* o 7-*endo*, si bien en general la ciclación más favorecida es la primera, hay varios ejemplos en los que la ciclación más rápida es la endocíclica. Además, es posible mencionar algunos sistemas en los que el cierre de anillo es regioselectivo y otros en los que se obtienen mezclas de productos.

Ciclación 6-*exo* La reacción llevada a cabo en condiciones estándar de reducción radicalaria, con Bu_3SnH y azo-bis(isobutironitrilo) (AIBN) del compuesto **2.4** da como resultado el producto de ciclación 6-*exo* con muy buen rendimiento (ec. 2.6) [34].



La síntesis de **2.5** se ha llevado a cabo con buenos rendimientos (ec. 2.7) por medio de la

misma metodología [21].



(2.7)

En condiciones de reacción similares a las de obtención de **2.5**, ocurre la adición del radical arilo sobre el alqueno terminal de **2.6**. La ciclación ocurre de manera 6-*exo* para dar un muy buen rendimiento del producto cuando el sustituyente es tiofenil. No ocurre lo mismo cuando el sustituyente es hidrógeno, observándose un bajo rendimiento del producto de ciclación y un 17 % del producto de reducción (Figura 2.7) [35].

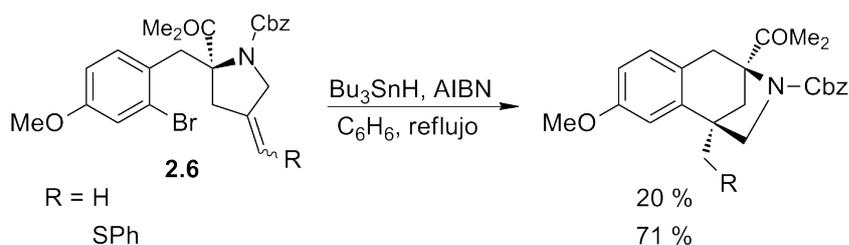


Figura 2.7: Cierre de anillo 6-*exo*.

En la Figura 2.8, se puede observar cómo el compuesto **2.7** cicla con éxito para dar el derivado tetrahidroisoquinolina **2.8**. La eficiencia de la adición del radical arilo al sistema olefínico de **2.7**, es fuertemente dependiente de la baja concentración de Bu_3SnH . Si la concentración del hidruro aumenta, la reducción del radical es una reacción de competencia importante (42 % de **2.8** y 49 % de reducción) [36].

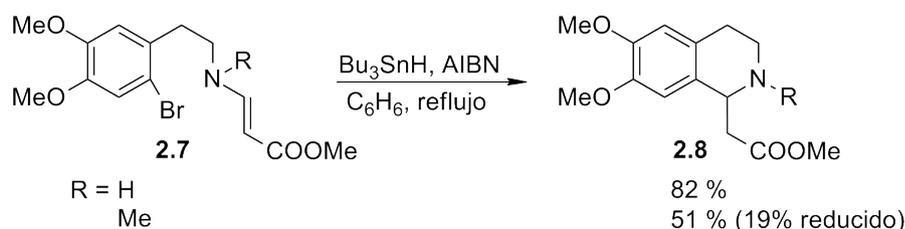
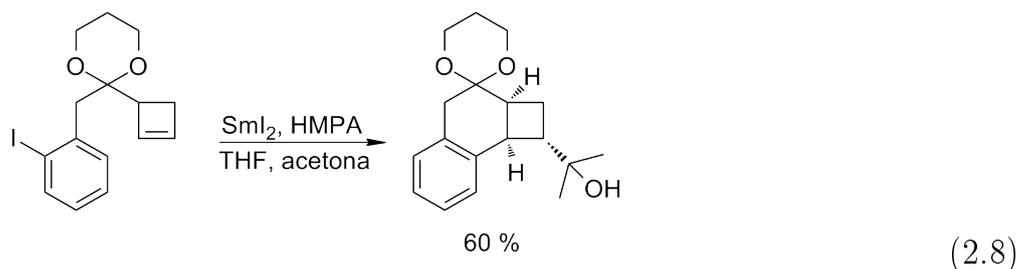


Figura 2.8: Obtención de un derivado de tetrahidroisoquinolina por cierre de anillo radicalario.

En la reacción llevada a cabo por Rivkin y col. la adición del radical arilo, formado por reacción con SmI_2 , ocurre sobre un doble enlace de forma 6-*exo* (ec. 2.8) [37]. Si bien los rendimientos son buenos, cuando el sustituyente es el cetal cíclico de etilo, se observa la

formación del producto de reducción del radical arilo en un 19 %.



Moriarty y col. llevaron a cabo la síntesis de una nueva clase de bencimidazolquinonas, mediante la ciclación 6-*exo* de un radical arilo sobre una doble ligadura, empleando Bu_3SnH y 1,1'-azo-bis(ciclohexanocarbonitrilo) (ACN) en tolueno a reflujo. Además de obtener el producto ciclado, observaron la formación del compuesto de reducción directa del radical arilo, en un 5 % (Figura 2.9) [38].

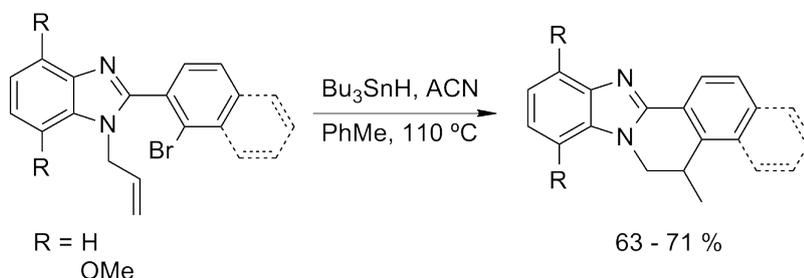


Figura 2.9: Síntesis de bencimidazolquinonas por ciclación 6-*exo*.

Recientemente, Jasch y col. realizaron cierres de anillo 6-*exo* a partir de sales de arildiazonio, mediadas por radicales arilo, seguida de una reacción de adición intramolecular a un alqueno sustituido, formando dos enlaces C–C en una reacción en cascada (Figura 2.10) [39].

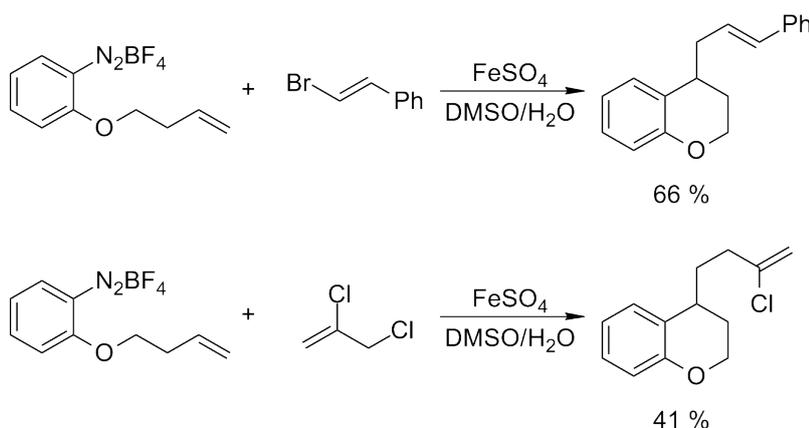


Figura 2.10: Cierre de anillo radicalario a partir de sales de arildiazonio.

Ciclación 7-*endo* Existen algunos sistemas en los que el cierre preferido es el 7-*endo*. El aumento de la velocidad de este modo de ciclación se debe, principalmente, a las características del puente. Así, es posible obtener el derivado *exo* o *endo* realizando cambios en el puente.

A su vez, se han publicado trabajos en los que derivados de enaminas con potenciales radicales arilo en su estructura, ciclan solo de manera *7-endo*. Casi simultáneamente, en 1993, Rigby y Fidalgo informaban que el cierre de anillo *7-endo* ocurre de manera regioselectiva, en la adición intramolecular del radical arilo al doble enlace de una enamida. Tanto el compuesto **2.9** como el **2.10** dan el cierre *7-endo* de manera regioselectiva y en muy buen rendimiento (Figura 2.11) [40, 41].

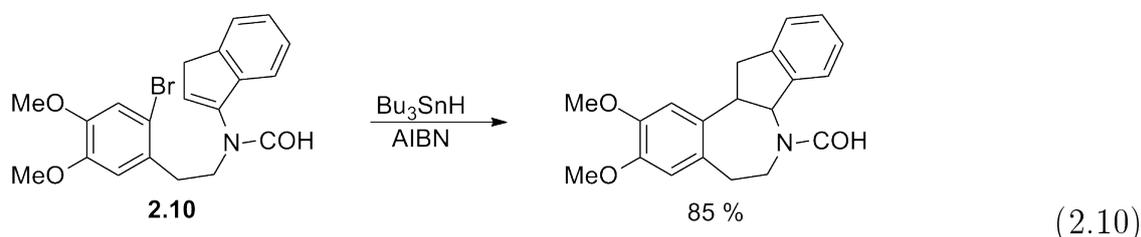
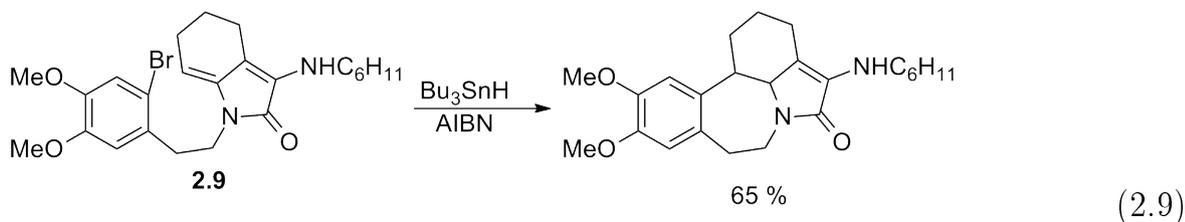


Figura 2.11: Cierre de anillo *7-endo* regioselectivo.

El tratamiento del compuesto **2.11** con Bu_3SnH y ACN, da como resultado una mezcla de lactamas de seis y siete miembros (48 % de rendimiento) en una relación 3:1 (Figura 2.12). Por otra parte, el compuesto **2.12** solo conduce a la formación del producto cíclico de siete miembros [42].

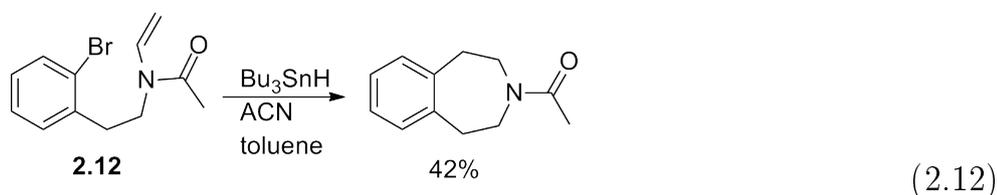
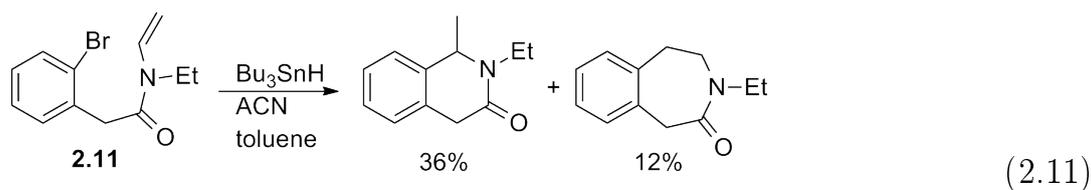


Figura 2.12: Cierre de anillo *7-endo*.

Mediante una estrategia similar, se realizó la síntesis del alcaloide lenoxamina. En este caso, el sustrato **2.13** experimenta dos reacciones en cascada; la primera es una ciclación *7-endo* del radical arilo sobre el sistema vinílico, y la segunda es una sustitución homolítica aromática por parte del radical alquilo formado (Figura 2.13) [43].

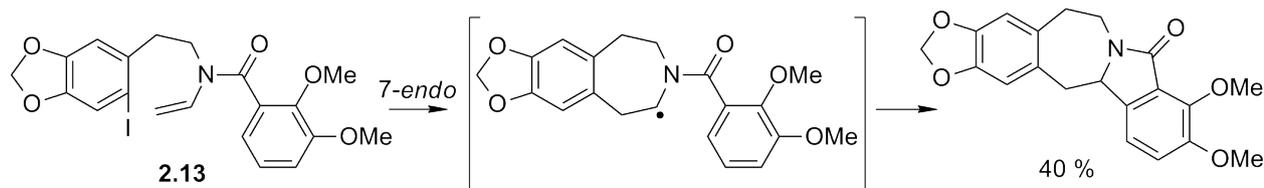


Figura 2.13: Síntesis de lenoxamina por reacción de cierre de anillo radicalario *7-endo*.

De la Fuente y Domínguez llevaron a cabo la síntesis de las pirrolo- y pirido[1,2-*a*]xanten[1,9-*de*]azepinas por ciclación radicalaria *7-endo* [44]. Estudios mecanísticos sobre esta reacción han sido realizados por Curran y col. en 2003 [45] y, más recientemente, por Kamimura y col. [46, 47]. Estos últimos estudiaron la cinética de la reacción de cierre de anillo radicalario del compuesto **2.14** por reacción con $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$. Para $\text{R} = \text{Me}$, el anillo de siete miembros es el principal derivado de ciclación, y el producto principal de la reacción es el compuesto reducido de cadena abierta (Figura 2.14) [46]. Por otro lado, para $\text{R} = t\text{-Bu}$ [47] la distribución de productos cambia y el mayoritario posee el ciclo de siete miembros (Figura 2.14).

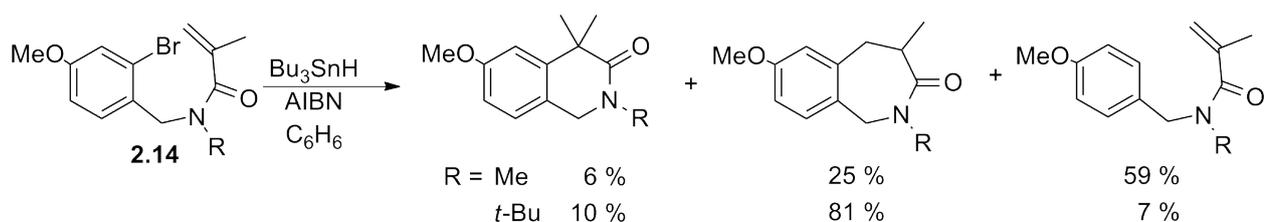


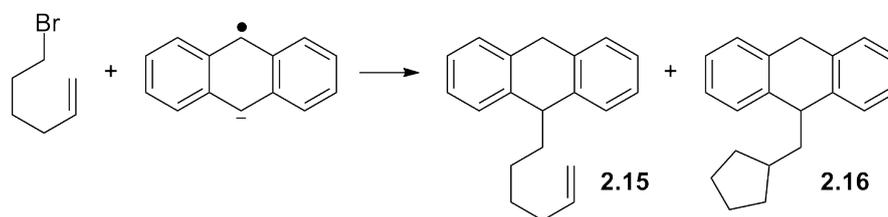
Figura 2.14: Estudio mecanístico de las reacciones de cierre de anillo *7-endo*.

2.1.3. Cierre de anillo – $S_{RN}1$

Diversos radicales que pueden sufrir una reacción de cierre de anillo, se han utilizado en procesos de $S_{RN}1$.

En muchos casos, las reacciones se realizaron con el objeto de estudiar el mecanismo, es decir, como prueba de la presencia de radicales. Halogenuros de alqueno, alquencilmercurio y arilo *orto*-sustituídos se han empleado para comprobar la ocurrencia de radicales y/o medir las velocidades de acople radical-Nu, a través del análisis de los porcentajes de productos cíclicos y de cadena abierta [8, 9].

El 6-bromo-1-hexeno se ha utilizado para reaccionar con el radical anión del antraceno, obteniéndose dos productos (ec. 2.13) [48]. El radical alquílico inicial reacciona directamente con el nucleófilo para dar el producto de acople directo **2.15**. También da lugar a un nuevo radical cíclico, por una ciclación intramolecular *5-exo*, el que finalmente da el producto **2.16**.



(2.13)

De manera similar, la reacción de 6-cloro-6-metil-1-hepteno con iones difenilfosfuro da lugar a un producto de sustitución cíclico. En este caso, la velocidad de cierre de anillo es lo suficientemente alta para que no se produzca el acople del radical inicial con el nucleófilo (Figura 2.15) [49]. La reacción de sustratos análogos con aniones de Sn y Ge se ha empleado para comprobar la ocurrencia de un mecanismo de TE; halogenuros secundarios dan buenos rendimientos del producto de ciclación con aniones de Sn (Figura 2.15) [50, 51].

Cuando se lleva a cabo la reacción de compuestos mercuriales con aniones de nitroalcanos, se obtiene solo el producto de cierre de anillo sustituido (ec. 2.14) [52].

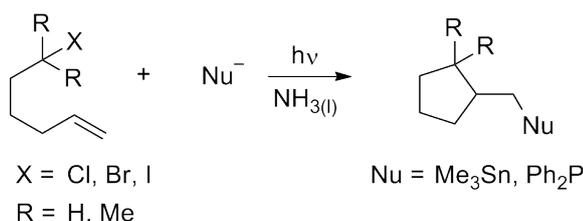
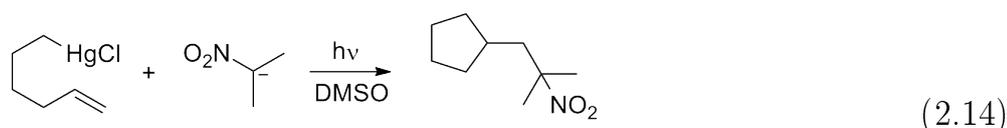


Figura 2.15: Ataque de un radical alquílico a un doble enlace.



También, con el fin de obtener evidencias de un mecanismo de $S_{RN}1$, se han llevado a cabo reacciones fotoestimuladas de iones PhS^- con sustratos tipo **2.17**. Estos compuestos han originado productos cíclicos y de cadena abierta en diferentes solventes (Figura 2.16) [53].

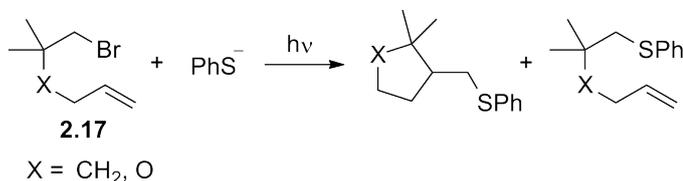


Figura 2.16: Evidencia mecanística de un proceso de $S_{RN}1$.

Por reacción de 1-iodo-2-(3-buteniloxi)benceno se han determinado las velocidades de acople del radical fenilo *o*-sustituído con diferentes nucleófilos (Ph_2P^- , PhS^- , $(\text{EtO})_2\text{OP}^-$) en diferentes solventes ($\text{NH}_3(l)$, MeCN y DMSO, Figura 2.17) [53]. Dadas las condiciones de reacción, los rendimientos de los cromanos sustituidos **2.18** es baja en la mayoría de los casos, ya que la velocidad de cierre de anillo es lenta en relación al acople directo del radical arilo con el nucleófilo para dar **2.19**.

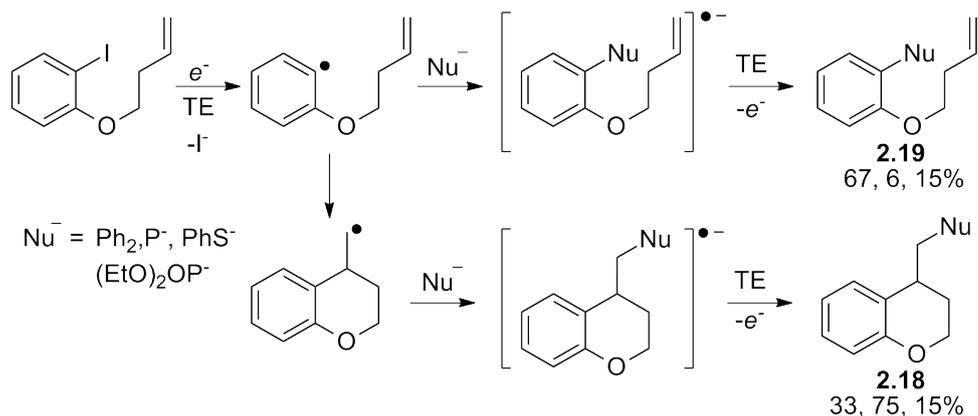


Figura 2.17: Competencia entre la reacción de cierre de anillo y el acople de Nu^- con el radical arilo.

Los valores absolutos de las constantes de velocidad para la reacción de radicales arilo con nucleófilos han sido determinadas electroquímicamente para un gran número de compuestos, obteniendo en la mayoría de los casos valores muy cercanos al límite de difusión. Por ejemplo, las constantes de velocidad para el acople de radicales 2-, 3-, ó 4-cianofenil; 1-naftil; 3-piridil; y 3- y 4-quinolilo con iones PhS^- , $(EtO)_2PO^-$, y $MeCOCH_2^-$ se encuentran en el orden de 10^9 - $10^{10} M^{-1} s^{-1}$ en $NH_3(l)$ [54, 55, 56], y la velocidad de cierre de anillo del radical *o*-aliloxi fenilo es de $4,9 \times 10^8 s^{-1}$ (en benceno, a $50^\circ C$) [57].

En la reacción del anión de la pinacolona con 1-iodo-2-aliloxibenceno en DMSO y bajo fotoestimulación, solo se obtienen los productos derivados del acople del nucleófilo sobre el anillo aromático **2.20** y 1-(1-propeniloxi)benceno **2.21** (Figura 2.18) [58].

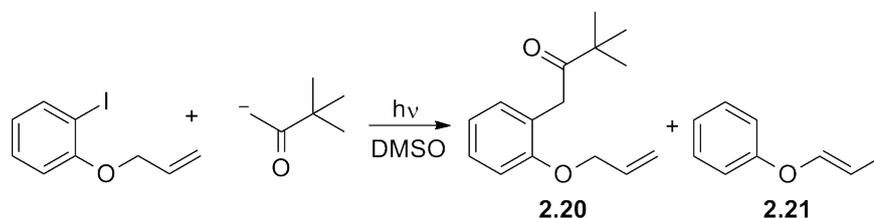


Figura 2.18: Reacción en la cual no se forma el compuesto cíclico.

Reacciones de iones $n-BuS^-$ y PhS^- con sales de arildiazonio sustituidas adecuadamente, han dado lugar a los productos ciclados-sustituídos, con buenos rendimientos. La reacción transcurre por un mecanismo de $S_{RN}1$ con un de cierre de anillo 5-*exo* dentro del ciclo de propagación (Figura 2.19) [59, 60, 61, 62].

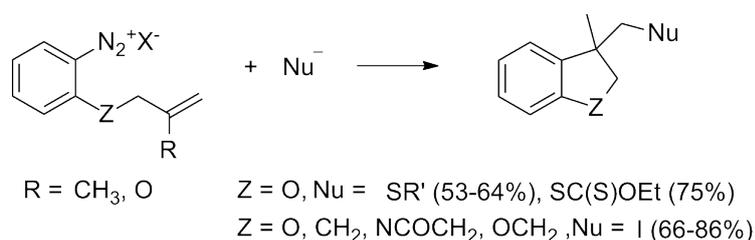


Figura 2.19: Reacciones de cierre de anillo- $S_{RN}1$ con sales de arildiazonio.

Reacciones de iodo-desdiazotación de los mismos sustratos ($\text{Nu} = \text{I}$), dan lugar a ioduros cíclicos, a través de un mecanismo que se asemeja al de $\text{S}_{\text{RN}}1$, actuando el anión I_3^- como nucleófilo. El bajo potencial de reducción de la sal de arildiazonio, permite que el ioduro actúe como donador de electrones y sea capaz de iniciar la reacción en cadena. Cuando se realizan iodo-desdiazotaciones con sulfamidas ($\text{Z} = \text{SO}_2\text{NR}$) se obtienen 50-57% de productos de cierre de anillo 6-*endo* [63].

Reacciones de ferroceno con sales de diazonio ($\text{Z}=\text{O}$, OCH_2 , Figura 2.19) dan lugar a productos ciclados-sustituídos con rendimientos buenos (49-65%) [64]. Por otro lado, el 1-iodo-2-aliloxibenceno reacciona con el anión BuTe^- para dar un 50% de producto ciclado-sustituído [65]. Recientemente, Vaillard y col. demostraron que, controlando las condiciones, la reacción en tándem de ciclación 5-*exo*- $\text{S}_{\text{RN}}1$, en haluros de arilo que están *o*-aliloxi o alilamino sustituidos, es muy adecuada para la preparar dihidrobenzofuranos, dihidronaftofuranos e indolinas sustituidas (Figura 2.20) [66].

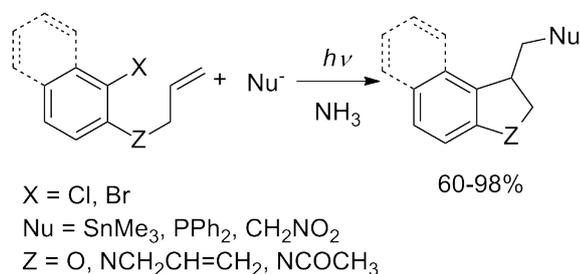


Figura 2.20: Reacción en tándem ciclación 5-*exo*- $\text{S}_{\text{RN}}1$.

Si bien la mayoría de los estudios existentes son especialmente mecanísticos, Bardagí y col. se focalizaron en la utilidad sintética de esta reacción para obtener cromanos y benzo[*f*]cromanos 4-sustituídos con diferentes nucleófilos (Me_3Sn^- , Ph_2P^- y NO_2CH_2^-) con rendimientos de buenos a muy buenos (Figura 2.21) [67].

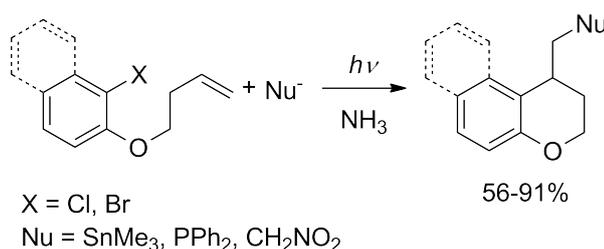


Figura 2.21: Reacción en tándem ciclación 6-*exo*- $\text{S}_{\text{RN}}1$.

2.1.4. Importancia de la síntesis de heterociclos: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y benzo[*c*]azepinas

El esqueleto 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Figura 2.22) es una unidad estructural presente en un gran número de alcaloides de origen natural [68], los cuales presentan muy buena actividad biológica como antitumorales [69], antimicrobianos [70], antiinflamatorios [71], anti-VIH [72] y como analgésicos [73] (Figura 2.22).

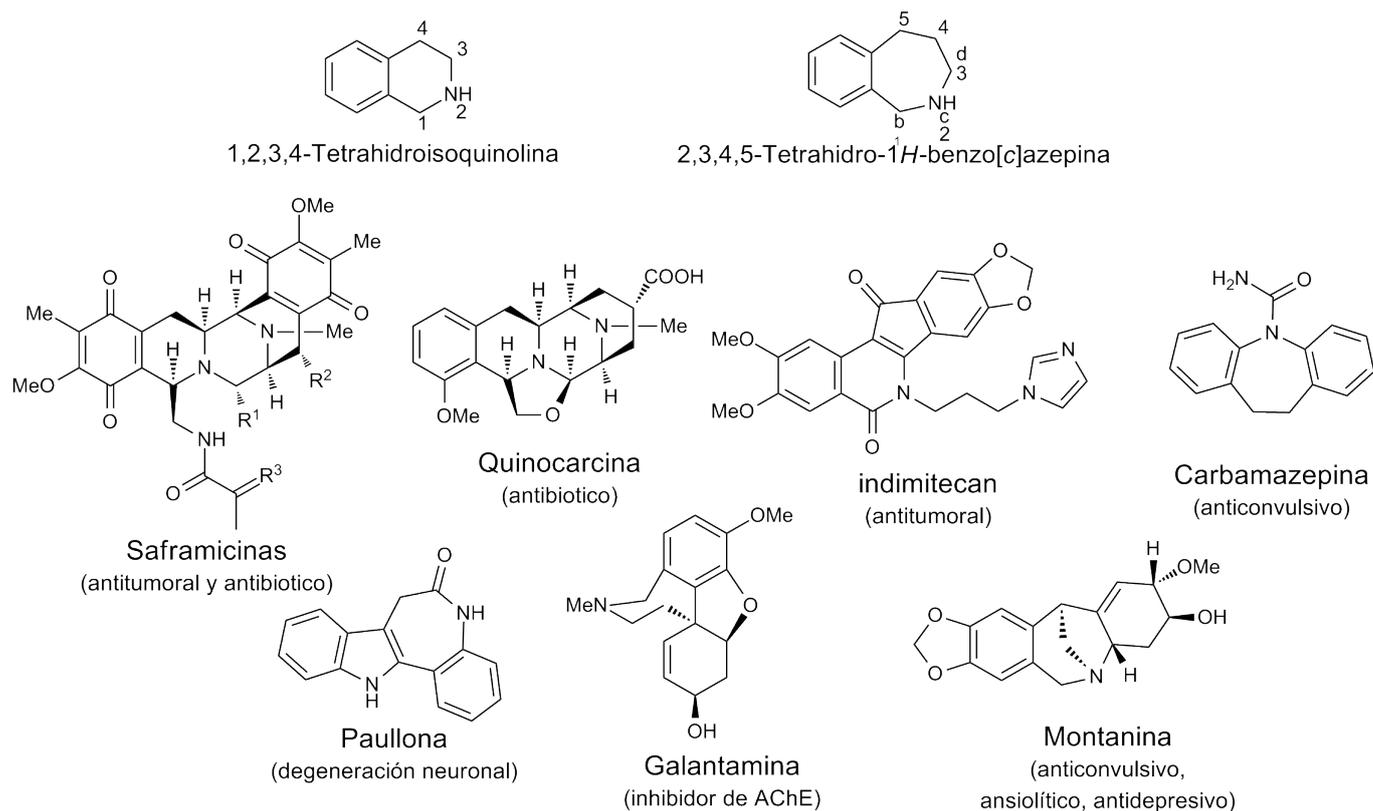


Figura 2.22: Núcleos de interés en este trabajo. Algunos ejemplos de compuestos que poseen propiedades importantes.

Por su parte, como también se puede ver en la Figura 2.22, el núcleo de 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepina está formada por un aza-heterociclo de siete miembros fusionado con un anillo aromático. Esta unidad también se encuentra en una amplia variedad de compuestos bioactivos de origen natural y sintético [74, 75, 76, 77, 78]. Por ejemplo, paullonas han mostrado una actividad inhibitoria de la quinasa dependiente de ciclina, actividad inhibitoria de sirtuina [78] (Figura 2.22).

2.2. Objetivos

Los antecedentes presentados y el hecho de que la reacción de cierre de anillo sea un proceso unimolecular que no depende de la concentración del nucleófilo, nos ha llevado a proponer que en condiciones diluídas de reacción es posible realizar la preparación de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas y 4,5-dihidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-2(3*H*)-il etanonas por reacción en tándem de ciclación radicalaria- $S_{RN}1$ empleando derivados de *N*-alil-*N*-(2-halobencil)-acetamidas como material de partida.

Así, en este capítulo se plantea la realización de reacciones de radicales arilo con un doble enlace que se encuentra en la misma molécula. El cierre de anillo puede ocurrir de manera 6-*exo* ó 7-*endo*, dando los respectivos radicales heterocíclicos, los cuales en un paso de reacción posterior acoplan con el Nu que se encuentra en el medio de reacción. La relación relativa de dichos productos se estudió mediante modelado computacional, empenado la Teoría del Funcional de la Densidad, por sus siglas en inglés *Density Functional Theory* (DFT).

2.3. Resultados y Discusión

2.3.1. Síntesis de sustratos

Las *N*-alil-*N*-(2-halobencil)-acetamidas utilizadas para llevar adelante los objetivos propuestos, se prepararon por sustitución nucleofílica de halogenuros de *o*-halobencilo con alilamina o bien mediante la sustitución nucleofílica de bromuros de alilo con *o*-halobencilaminas. Estas reacciones se encuentran descriptas en literatura como un método para la obtención de bencil alilaminas [79].

Con este propósito, se llevó a cabo la reacción de cloruro de 2-clorobencilo con alilamina, en presencia de Na_2CO_3 como base, obteniéndose un 72 % de la *N*-alil-*N*-(2-clorobencil)-amina (**2.22a**). Para obtener finalmente el derivado acetilado, el crudo fue tratado con anhídrido acético; el producto **2.23a** fue aislado en un 53 % de rendimiento global (Figura 2.23).

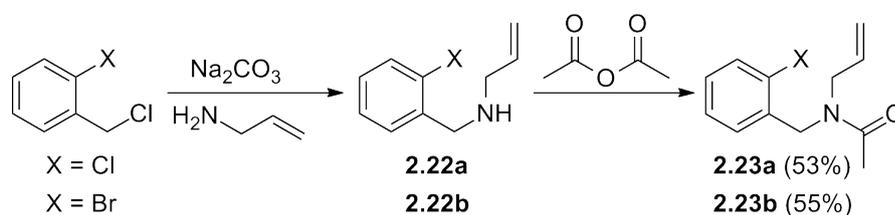


Figura 2.23: Síntesis de los sustratos **2.23a** y **2.23b**.

Siguiendo esta metodología, se sintetizaron las correspondientes *N*-alil-*N*-(2-halobencil)-acetamidas (**2.24a**, **2.24b**, **2.25a** y **2.26a**) con rendimientos de alrededor del 50 % (Figura 2.24).

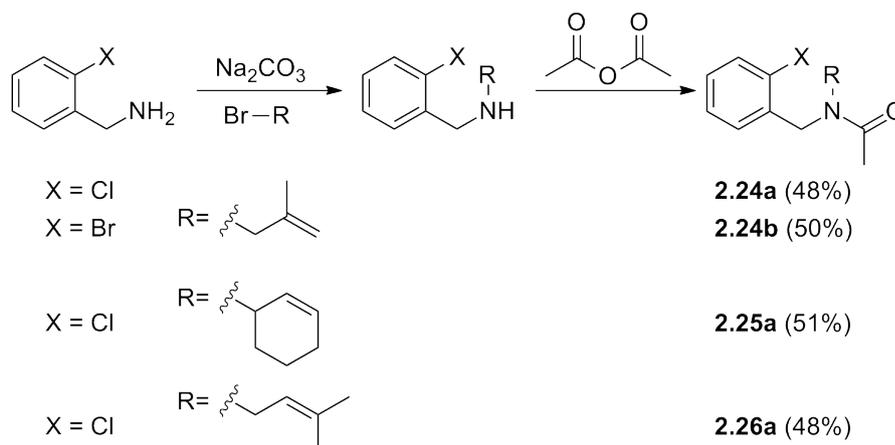


Figura 2.24: Síntesis de los sustratos **2.24a**, **2.24b**, **2.25a** y **2.26a**.

2.3.2. Reacciones en tándem de ciclación radicalaria- $\text{S}_{RN}1$

A continuación se presentan los resultados obtenidos de las reacciones, que ocurren en condiciones de TE, para los sustratos **2.22-2.26** con los aniones Me_3Sn^- , Ph_2P^- y O_2NCH_2^- .

Cuando se realizó la reacción entre el compuesto **2.22a** y el anión Me_3Sn^- , se obtuvo un bajo rendimiento (ca. 30 %, Figura 2.25) de los productos ciclados–sustituídos **2.27a-*exo*** y **2.28a-*endo***. Además, se observaron productos provenientes de la fragmentación del sustrato.

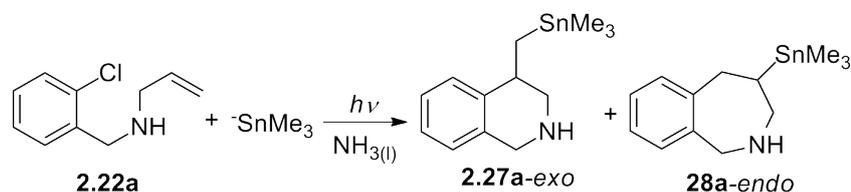


Figura 2.25: Reacción entre **2.22a** y Me_3Sn^- .

Para proteger el sustrato y evitar su posible desprotonación en las condiciones básicas de reacción,¹ todos los estudios presentados en este capítulo se realizaron con los derivados acetilados **2.23-2.26**. Los resultados de las reacciones fotoestimuladas de estos compuestos en $\text{NH}_3(l)$, con los nucleófilos estudiados, se presentan en la Tabla 2.1.

N-alil-*N*-(2-clorobencil)-acetamida (**2.23a**) reacciona con los iones Me_3Sn^- para dar como producto los compuestos ciclados–sustituídos **2.29a-*exo*** and **2.30a-*endo*** en un 50 % y 26 % de rendimiento, respectivamente (Figura 2.26; Tabla 2.1, entradas 1 y 2).

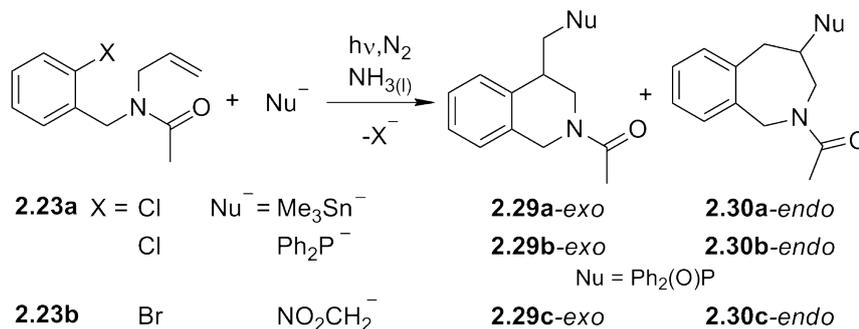


Figura 2.26: Reacción de **2.23a** y **2.23b** con los diferentes Nu.

La reacción fotoestimulada de **2.24a**, sustrato en el que el doble enlace está sustituido por un grupo metilo, da un buen rendimiento (65 %) del compuesto **2.32a-*endo*** (Figura 2.27). En este caso, el producto principal no se encuentra contaminado con el compuesto de ciclación 6-*exo* (Tabla 2.1, entrada 7), siendo ésta una reacción totalmente regioselectiva.

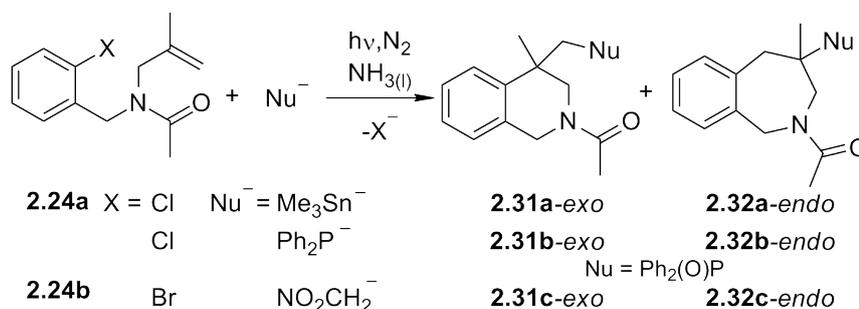


Figura 2.27: Reacción de **2.24a** y **2.24b** con los diferentes Nu.

¹El valor de pK_a del trimetilestannano es de 23.5; Petrov, E. S.; Terekhova, M. I.; Mirskov, R. G.; Voronkov, M. G.; Shatenstein, A. I.; *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1975**, *221*, 111; *Chem. Abstr.* **1975**, *8*, 155040.

Tabla 2.1: Reacciones fotoestimuladas de los compuestos **2.23-2.25** en $\text{NH}_3(l)$ con los aniones Me_3Sn^- , Ph_2P^- , O_2NCH_2^- .^a

Entrada	Sustrato	Nu ⁻	Rendimiento (%)	
			ArH ^b	Ciclado-sustituído
1	2.23a (X=Cl)	Me_3Sn^-	(7)	2.29a-<i>exo</i> (49) 2.30a-<i>endo</i> (26)
2 ^c	2.23a (X=Cl)	Me_3Sn^-	(3)	2.29a-<i>exo</i> (50) 2.30a-<i>endo</i> (26)
3 ^d	2.23a (X=Cl)	Me_3Sn^-	—	(1 %)
4 ^e	2.23a (X=Cl)	Me_3Sn^-	—	(2 %)
5	2.23a (X=Cl)	Ph_2P^-	(3)	2.29b-<i>exo</i> (45) 2.30b-<i>endo</i> (22) ^f
6	2.23b (X=Br)	O_2NCH_2^- ^g	—	2.29c-<i>exo</i> (35) 2.30c-<i>endo</i> (28)
7	2.24a (X=Cl)	Me_3Sn^-	(10)	2.31a-<i>exo</i> (—) 2.32a-<i>endo</i> (65)
8	2.24a (X=Cl)	Ph_2P^-	—	2.31b-<i>exo</i> (—) 2.32b-<i>endo</i> (63) ^f
9	2.24b (X=Br)	O_2NCH_2^- ^g	—	2.31c-<i>exo</i> (—) 2.32c-<i>endo</i> (53)
10	2.25a	Me_3Sn^-	(13)	2.33a-<i>exo</i> (54) 2.34a-<i>endo</i> (—) ^h
11 ^d	2.25a	Me_3Sn^-	—	2.33a-<i>exo</i> (—) 2.34a-<i>endo</i> (—)
12	2.25a	Ph_2P^-	—	2.33b-<i>exo</i> (39) 2.34b-<i>endo</i> (—) ^{f,i}

^a Las reacciones fotoestimuladas fueron llevadas a cabo con [sustrato] = $1,66 \times 10^{-3}$ M y [Nu⁻] = $1,83 \times 10^{-3}$ M. Tiempos de reacción: Me_3Sn^- (15 min); Ph_2P^- (60 min); O_2NCH_2^- (240 min). La irradiación se llevó a cabo en un reactor equipado con dos lámparas de alta presión de Hg modelo Philips HPI-T plus 400-W, halogenadas (refrigeradas con aire y agua), con un máximo de emisión a 530 nm. Los rendimientos de los productos fueron determinados por CG usando el método del estándar interno, a no ser que se indique otra metodología. El producto de ataque directo del nucleófilo al radical arilo se observó en todas las reacciones en no mas del 10% de rendimiento.

^b Se forma por abstracción de hidrógeno del radical arilo intermediario. Rendimiento relativo por áreas de CG.

^c [sustrato] = $8,3 \times 10^{-4}$ M y [Nu⁻] = $9,2 \times 10^{-4}$ M.

^d Reacción oscura. Solo se observa sustrato sin reaccionar.

^e A la solución se agregó 20 mol% de *m*-DNB, **2.23a** fue recuperado en un 88% de rendimiento.

^f Rendimiento determinado por ³¹P-RMN.

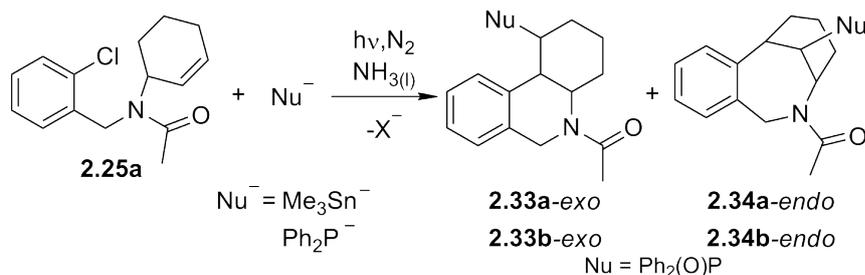
^g [O_2NCH_2^-] = $5,00 \times 10^{-3}$ M y [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2^-$] = $3,33 \times 10^{-3}$ M.

^h Subproductos **2.35a** (12%) y **2.36a** (23%).

ⁱ Subproductos **2.35b** y **2.36b**, no fueron cuantificados.

Por otro lado, el producto proveniente de la ciclación 7-*endo* no se observa en la reacción de **2.25a**; y el producto principal es **2.33a-*exo*** (54%, Figura 2.28), el cual se forma a partir de la ciclación 6-*exo* con fusión de anillos *cis* (Tabla 2.1, entrada 10).²

En esta reacción también se forman los productos de sustitución **2.35a** y **2.36a** (Figura 2.29), los cuales derivan de la abstracción de hidrógeno por parte del radical arilo, en el C₆ y C₇ (desde el centro radicalario) del anillo de ciclohexeno, como se especificará en la próxima sección (Figura 2.35).

Figura 2.28: Reacción de **2.25a** con los diferentes Nu.

²Determinado por experimentos de NOE

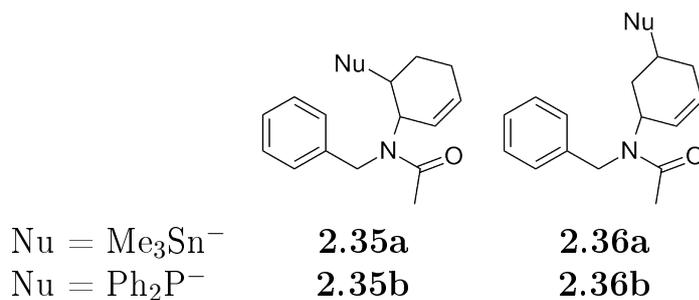


Figura 2.29: Productos provenientes de las reacciones de abstracción de hidrógeno.

En condiciones de oscuridad, los productos de ciclación–sustitución no se forman (Tabla 2.1, entradas 3 y 11). Además, la reacción fotoestimulada es inhibida por la presencia de *m*-dinitrobenceno (*m*-DNB), el cual es un conocido inhibidor de especies intermediarias radical aniónicas (Tabla 2.1, entrada 4) [8]. Esto es una evidencia de la formación de radicales arilo como especies intermediarias y de que, en este sistema, opera un mecanismo del tipo $S_{RN}1$.

Alentados por los resultados obtenidos con el nucleófilo de estaño, se decidió llevar a cabo las reacciones con los aniones Ph₂P⁻ y O₂NCH₂⁻, los cuales, según se ha demostrado previamente, son muy buenos nucleófilos [8].

Luego de la reacción de los iones Ph₂P⁻ con los sustratos **2.23a-2.25a** en NH_{3(l)}, se realizó la oxidación del crudo de reacción para obtener las correspondientes fosfinas óxido. Los rendimientos de estas reacciones fueron similares a las del anión Me₃Sn⁻ (Tabla 2.1, entradas 5, 8 y 12).

De la familia de los carbaniones, es conocido que el O₂NCH₂⁻ es uno de los más reactivos en el acople con radicales [80]. Sin embargo, no es eficiente en la etapa de iniciación. Por lo tanto, para las reacciones con este nucleófilo, los sustratos fueron **2.23b** y **2.24b** (contienen Br, el cual es mejor grupo saliente que Cl) y se agregó al medio de reacción el anión acetato como reactivo de *entrainment*³ [8]. Al igual que con los aniones Me₃Sn⁻ y Ph₂P⁻, en la reacción del sustrato **2.23b** se obtuvo como resultado una mezcla de los productos de ciclación 6-*exo* y 7-*endo*. Por otro lado, para el sustrato **2.24b** solo se obtuvo el producto de ciclación 7-*endo* (Tabla 2.1, entradas 6 y 9). En estas reacciones se forman dos nuevos enlaces C–C, y los productos poseen en su estructura el grupo nitro, el cual es susceptible de posteriores transformaciones, con lo que sería posible extender su alcance sintético [81, 82].

En la Figura 2.30 se esquematiza el mecanismo propuesto para el compuesto **2.23a** tomado como representativo. Bajo fotoestimulación, **2.23a** recibe un electrón desde el nucleófilo para formar el radical anión del sustrato, el cual fragmenta para dar el anión del grupo saliente (Cl⁻) y el radical **2.23•**. Este puede ciclar para formar el radical exocíclico **2.29-*exo*•**, o bien lo puede hacer de manera endocíclica, con lo cual se forma el radical **2.30-*endo*•**. Finalmente, los radicales alquilo acoplan con el nucleófilo para dar los respectivos radicales aniones de los productos de ciclación–sustitución **2.29-*exo*** y **2.30-*endo*** (Figura 2.30). En estas condiciones de reacción es posible también, que el radical arilo **2.23•** reaccione directamente con el nucleófilo, para dar el producto de acople directo sobre el anillo aromático (se determinaron rendimientos de no más del 10 % de este producto).

³Hace posible la iniciación de la reacción de $S_{RN}1$, pero no compete con O₂NCH₂⁻ en la reacción de acople con el radical (ver capítulo 1, sección 1.4.1)

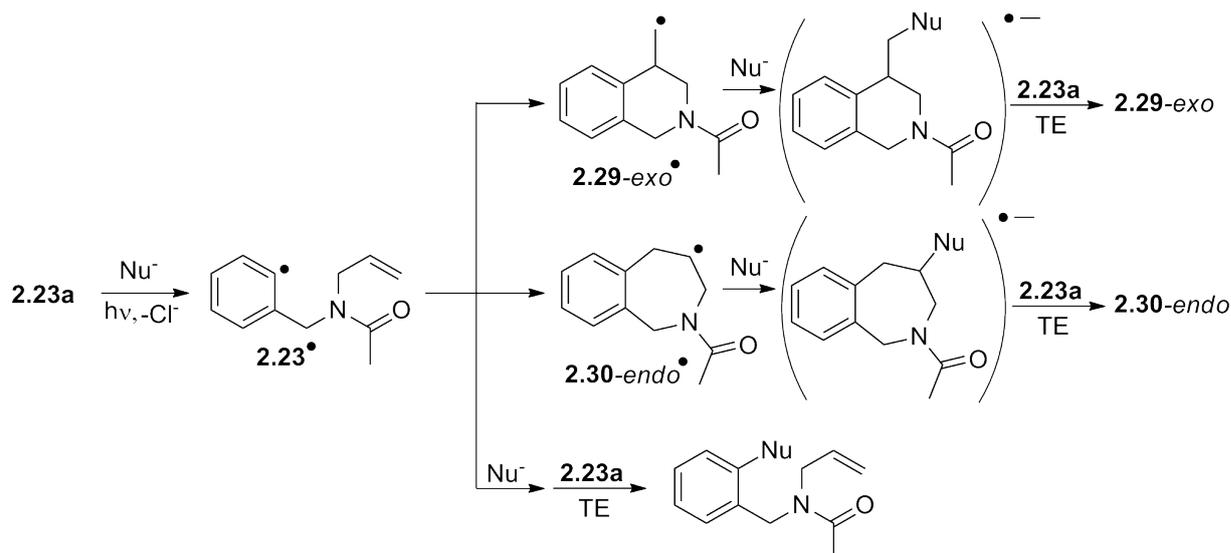


Figura 2.30: Diferentes caminos que puede seguir la reacción de cierre de anillo – $\text{S}_{\text{RN}}1$ para el compuesto **2.23a**.

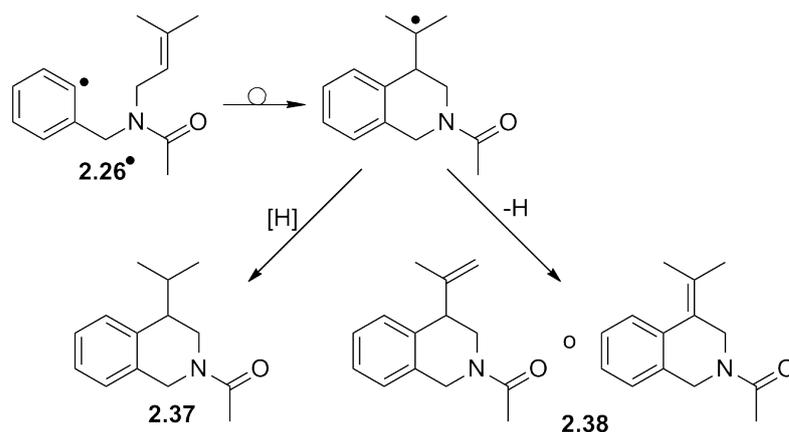


Figura 2.31: Reacción del sustrato **2.26a**, y sus correspondientes productos de reducción.

Cuando se llevó a cabo la reacción con el sustrato **2.26a** (Figura 2.24) y el anión Me_3Sn^- , luego de 15 minutos de irradiación se obtuvo como resultado la formación del producto de cierre de anillo exocíclico reducido **2.37** en un 18 % de rendimiento, una mezcla no resuelta de alquenos **2.38** en un 13 % (Figura 2.31), y se recuperó un 44 % de sustrato **2.26a**.

Proponemos que en esta reacción se forma el radical **2.26•**, el cual cicla de manera exocíclica para dar un radical alquilo terciario muy poco reactivo para el acople con el nucleófilo [49, 83]. Como se puede observar en la Figura 2.31, este radical puede abstraer un átomo de hidrógeno del solvente para dar el producto reducido, o bien puede dar una reacción de desproporción formando las olefinas [80]. Debido a que en esta reacción el ciclo de propagación se ve interrumpido, es necesario emplear mayores tiempos para que el sustrato se consuma por completo (60 minutos).⁴

⁴ Al irradiar durante más tiempo, ocurre una mayor cantidad de eventos de iniciación, con lo cual se hace posible el consumo total del sustrato. El compuesto **2.37** se forma en un 42 % y los alquenos **2.38** en un 27 %. En base a los resultados obtenidos, se propone que esta reacción ocurre sin pasos de propagación

2.3.3. Modelado de la reacción de cierre de anillo

Con el fin de racionalizar las observaciones experimentales presentadas, se llevó a cabo un estudio computacional de la reacción de cierre de anillo de los radicales arilo propuestos como intermediarios reactivos. Se empleó DFT, y los funcionales B3LYP y B3LYP-D⁵ en combinación con la base 6-31+G*. En la Figura 2.32 se presenta de manera esquemática la Superficie de Energía Potencial (SEP) de la reacción de ciclación estudiada para el radical **2.23**[•], también es posible observar la densidad de spin desapareado de los diferentes intermediarios y de sus respectivos estados de transición.

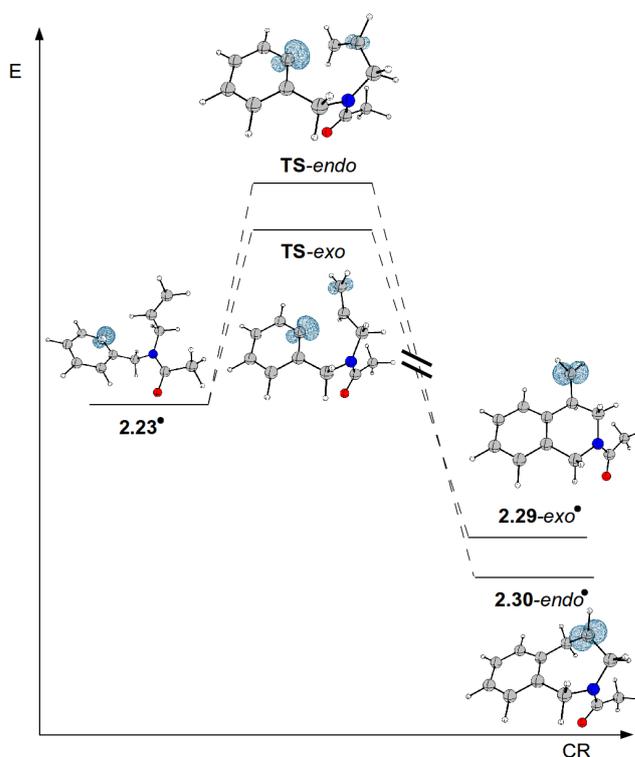


Figura 2.32: Perfil esquemático de energía potencial para la reacción de cierre de anillo. El radical arilo puede ciclar de manera *6-exo* o *7-endo*.

Con el objeto de validar los cálculos y poder establecer una relación entre la naturaleza del puente, que separa el centro radicalario del doble enlace, y la regioquímica del cierre de anillo, también se modeló esta reacción para una serie de radicales que previamente se han estudiado experimentalmente (ver Figura 2.33) [40, 42, 46, 67].

⁵ Funcional que posee una corrección de las interacciones dispesivas, de larga distancia (van der Waals) [84].

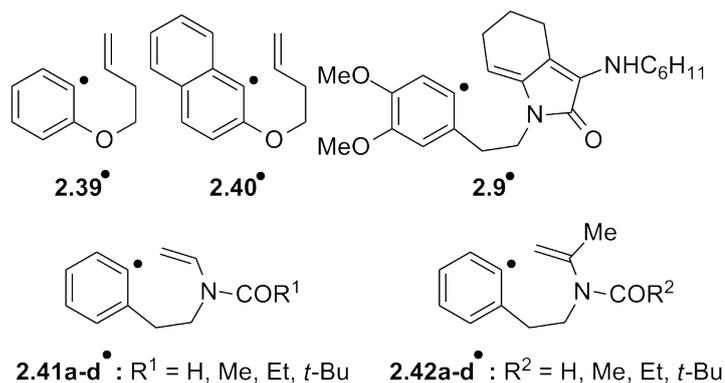


Figura 2.33: Radicales propuestos en estudios experimentales previos.

Tabla 2.2: Diferencias de E_a para los cierres de anillo 6-*exo* y 7-*endo* (kcal/mol).^a

Entrada	Radical	$\Delta E_{a_{exo-endo}}$		k_{exo}/k_{endo} estimada ^b	% <i>exo:endo</i> experimental
		B3LYP-D (B3LYP)	B3LYP-D (B3LYP)		
1	2.23[•]	-0,67 (-1,51)		4 (24) ^c	67:33
2	2.24[•]	1,20 (2,13)		$8,0 \times 10^{-2}$ ($1,1 \times 10^{-2}$) ^c	—:100
3	2.26[•]	-2,70 (-5,75)		$3,0 \times 10^2$ ($1,8 \times 10^5$) ^c	100:—
4	2.39[•]	-2,61 (-2,84)		$2,5 \times 10^2$ ($3,9 \times 10^2$) ^c	100:—
5	2.40[•]	-3,08 (-3,09)		$6,5 \times 10^2$ ($6,6 \times 10^2$) ^c	100:—
6	2.9[•]	4,65 (4,31)		$2,2 \times 10^{-3}$ ($3,4 \times 10^{-3}$) ^d	—:100
7	2.41a[•]	0,97 (1,53)		$2,8 \times 10^{-1}$ ($1,3 \times 10^{-1}$) ^d	3:97
8	2.41b[•]	1,60 (1,88)		$1,2 \times 10^{-1}$ ($8,3 \times 10^{-2}$) ^d	—:100
9	2.41c[•]	1,57 (1,83)		$1,3 \times 10^{-1}$ ($8,9 \times 10^{-2}$) ^d	2:98
10	2.41d[•]	3,59 (4,45)		$8,8 \times 10^{-3}$ ($2,8 \times 10^{-3}$) ^d	6:94
11	2.42a[•]	2,30 (3,71)		$4,8 \times 10^{-2}$ ($7,5 \times 10^{-3}$) ^d	3:97
12	2.42b[•]	1,65 (5,66)		$1,1 \times 10^{-1}$ ($5,8 \times 10^{-4}$) ^d	—:100
13	2.42c[•]	1,75 (4,17)		$1,0 \times 10^{-1}$ ($4,0 \times 10^{-3}$) ^d	—:100
14	2.42d[•]	2,57 (5,04)		$3,8 \times 10^{-2}$ ($1,3 \times 10^{-3}$) ^d	—:100

^a B3LYP-D ó B3LYP/6-31+G*. Solvente implícito, Modelo del Continuo Polarizado.

^b $k_{exo}/k_{endo} = e^{-(E_{a_{exo}} - E_{a_{endo}})/RT}$, asumiendo el mismo factor de frecuencia. $R = 1,98 \times 10^{-3}$ kcal mol⁻¹K⁻¹, la temperatura depende del solvente de reacción.

^c Solvente=metanol, T=240,5 K.

^d Solvente=tolueno, T=383,3 K.

En la Tabla 2.2 se presentan los resultados obtenidos del modelado de las reacciones de cierre de anillo, es decir, las diferencias de energía de los estados de transición calculados ($\Delta E_{a_{exo-endo}}$). Sabiendo que la regioquímica de la ciclación viene dada por la Energía de activación (E_a) de cada cierre (*exo vs. endo*), con los valores de $\Delta E_{a_{exo-endo}}$ es posible predecir qué producto será el mayoritario. Se puede observar que para todos los radicales estudiados, tanto B3LYP como B3LYP-D predicen los modos de ciclación observados experimentalmente. Con excepción del radical **2.23[•]**, B3LYP otorga, en general, mejores relaciones *exo:endo* que B3LYP-D.

2.3.3.1. Radicales estudiados en esta tesis

Para el radical **2.23**[•] la relación de constantes de velocidad para el cierre de anillo *exo/endo* es menor en un orden de magnitud (B3LYP-D, Tabla 2.2, entrada 1). Esto indica que el cierre de anillo 6-*exo* se encuentra favorecido frente al 7-*endo*, lo que está de acuerdo con lo observado experimentalmente. También, se logró predecir la regioquímica de la ciclación del radical **2.24**[•], en el que el cierre 7-*endo* se encuentra favorecido por 1.20 ó 2.13 kcal/mol (B3LYP-D y B3LYP respectivamente, Tabla 2.2, entrada 2). La ciclación 6-*exo* fue propuesta como la preferida para el radical **2.26**[•] (Tabla 2.2, entrada 3), lo cual se observa experimentalmente (ver Figura 2.31).

La SEP conformacional del radical **2.25**[•] es muy compleja, está formada por diecisiete conformeros. Un 40 % de la población (7 conformeros) corresponde a estructuras propicias para el ataque al doble enlace (Figura 2.34), mientras que otro 40 % son adecuadas para dar la reacción de abstracción de hidrógeno sobre el resto ciclohex-2-enilo.

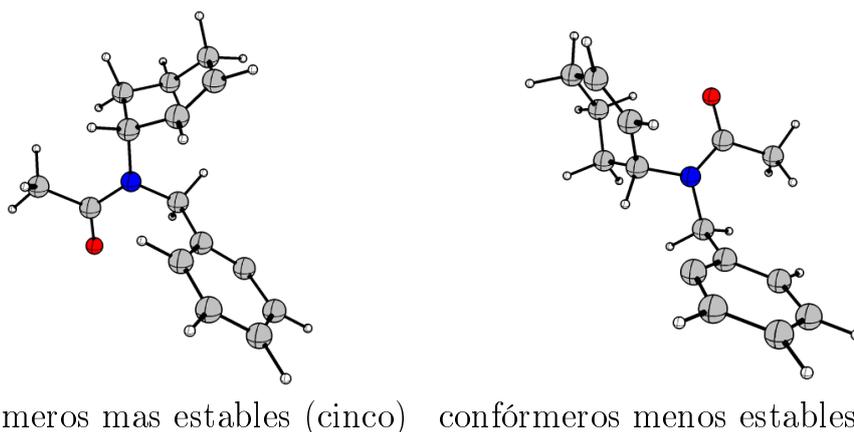
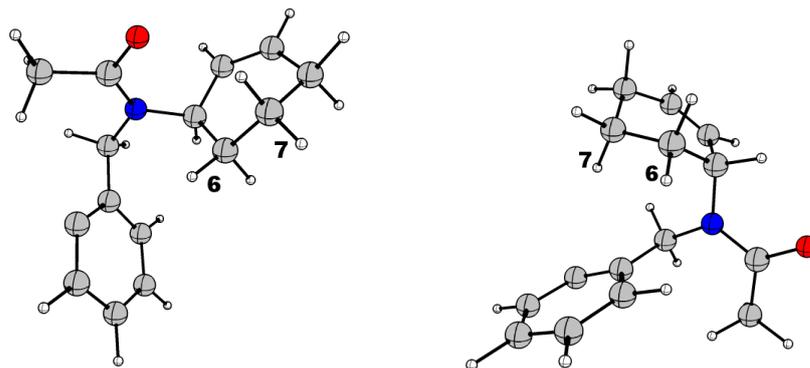


Figura 2.34: Diferentes conformeros del radical **2.25**[•] propicios para ciclar.

Respecto a la reacción de ataque al doble enlace, de acuerdo con la distribución de Maxwell-Boltzmann (en condiciones de equilibrio), los cinco conformeros más estables representan el 99 % de la población ($\Delta E_{conformeros} = 3,0$ kcal/mol). Estos, poseen la orientación adecuada para dar el cierre de anillo 6-*exo*; mientras que las dos estructuras menos estables, tienen una orientación propicia dada para formar el radical 7-*endo*.

Por otro lado, se estudió la reacción de abstracción de hidrógeno desde el C₆ y C₇ del anillo de ciclohexeno de los siete conformeros restantes (Figura 2.35).

Hay tres estructuras en la que la abstracción de hidrógeno desde el C₆ es posible con una E_a promedio de 4,9 kcal/mol. Por otro lado, en los cuatro restantes esta favorecida la abstracción desde el C₇ con una E_a promedio de 2,9 kcal/mol (Tabla 2.3). Estos resultados explican el hecho de que se observe la formación de un 12 % y 23 % de los productos de abstracción de hidrógeno desde las posiciones 6 y 7, respectivamente (Tabla 2.1, entrada 10).



abstracción de hidrógeno 1,6 abstracción de hidrógeno 1,7

Figura 2.35: Conformeros del radical **2.25•** apropiados para la reacción de abstracción de hidrógeno.

Tabla 2.3: E_a de la reacción de abstracción de hidrógeno para los conformeros del radical **2.25•** (kcal/mol).^a

entrada	conformero	posición	ΔE_a
1	A	6	4,87
2	B	6	5,11
3	C	6	4,71
4	D	7	2,63
5	E	7	3,13
6	F	7	3,16
7	G	7	2,65

^a B3LYP-D/6-31++G**. Solvente implícito, Modelo del Continuo Polarizado (metanol).

2.3.3.2. Radicales estudiados experimentalmente por otros grupos de investigación

Respecto a la reacción de ciclación de los radicales presentados en la Figura 2.33, la relación de constantes de velocidad para el cierre *6-exo* y *7-endo* se encuentra en la Tabla 2.2. Para los radicales **2.39•** y **2.40•**, se predijo correctamente la regioquímica de la reacción (Figura 2.21). En este sistema solo se observa la formación de los productos de cierre de anillo exocíclico en un 56 % y 90 %, respectivamente [67]. La relación calculada para las constantes de velocidad favorece el modo *6-exo* por aproximadamente dos órdenes de magnitud.

Cuando el radical **2.9•** se forma en tolueno a reflujo, solo se observa el producto de ciclación *7-endo* [40]. La constante de velocidad estimada para esta ciclación fue mayor que para el cierre *6-exo* (aproximadamente tres órdenes de magnitud mayor, Tabla 2.2, entrada 6). Los radicales **2.41a•-2.41d•** y **2.42a•-2.42d•** en tolueno a reflujo ciclan de manera *7-endo* para dar los correspondientes radicales [42]. El cálculo de relaciones de constantes de velocidad refleja estas observaciones experimentales (Tabla 2.2, entradas 7-14).

En base a los resultados presentados se puede concluir que el cierre de anillo *6-exo* es el camino a seguir cuando es posible la formación de un radical exocíclico terciario o primario.

Un ejemplo de este comportamiento se observa en la reacción del sustrato **2.23a** en el que la ciclación 6-*exo* da como resultado un radical primario, y ésta prevalece sobre la 7-*endo* que produce un radical endocíclico secundario.

Así, para este tipo de radicales, en los que el puente no se encuentra sustituido, la estabilización estructural del Estado de Transición, por sus siglas en inglés *Transition State* (TS) para la formación del anillo de 6 miembros, es el factor clave que determina la regioquímica de la reacción. Un resultado similar se observa para los radicales **2.39[•]** y **2.40[•]**.

Por otra parte, el cierre de anillo 7-*endo* es totalmente regioselectivo cuando se forma un radical endocíclico terciario. Un comportamiento similar se observa para el radical **2.9[•]**. Su ciclación ocurre a través de un TS en el que la densidad de spin desapareado se encuentra estabilizada por un sistema π adyacente (ver Figura 2.36). El mismo fenómeno ocurre con el radical **2.41** para el cual el cierre de anillo 7-*endo* es regioespecífico. En este caso, se forma un radical endocíclico secundario. Sin embargo, la ciclación 7-*endo* está favorecida respecto de la 6-*exo* porque el radical secundario se encuentra estabilizado por resonancia con el sistema π adyacente, como se puede ver en la Figura 2.36.

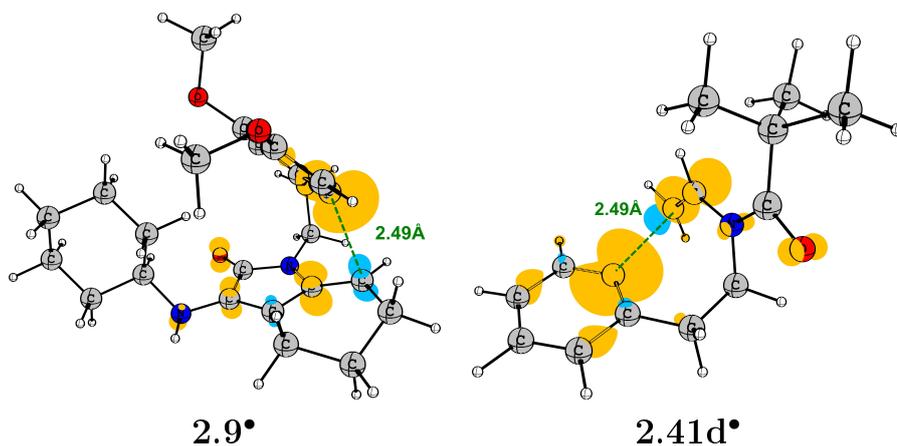


Figura 2.36: TS del cierre de anillo 7-*endo*. La densidad de spin se encuentra deslocalizada sobre el sistema π .

2.4. Conclusiones

En este capítulo se han presentado los resultados de la síntesis de once nuevos heterociclos, sustituidos con los grupos Me_3Sn , Ph_2P y O_2NCH_2 . En las reacciones del compuesto **2.23** prevalece el producto de ciclación *exo* (50 % de rendimiento), acompañado por el producto de cierre de anillo 7-*endo* (25 % de rendimiento). Para el sustrato **2.25** la reacción de cierre de anillo ocurre de manera regioespecífica para dar el producto 6-*exo* (39-54 % de rendimiento), mientras que para el compuesto **2.24** ésta ocurre de forma 7-*endo* totalmente regioselectiva (53-65 % de rendimiento). Se pudo observar que, la distribución de productos depende fuertemente de la estructura del puente entre el centro radicalario y el doble enlace. Además, se demostró que la regioquímica del cierre de anillo puede ser controlada por el cambio en la sustitución del doble enlace (ver Tabla 2.1). Asimismo, esta regioquímica fue determinada por la estabilidad relativa del TS de cada uno de los modos de ciclación (*exo* ó *endo*).

Principalmente hay dos factores que afectan la estabilidad relativa de los TS de este tipo de sistemas experimentales (los que **no** poseen estabilización del TS por resonancia): el efecto conformacional (reglas de Baldwin) y la estabilidad del radical que se está formando. El cierre de anillo exocíclico para dar un radical primario, secundario o terciario, está favorecido frente a un cierre endocíclico para dar radicales secundarios. En el primero de los casos, los factores conformacionales compensan la menor estabilidad del radical primario y la reacción es parcialmente selectiva. En los otros dos casos (formación de radicales cíclicos secundarios y terciarios), tanto los factores conformacionales como la estabilidad del radical son responsables de la regioespecificidad hacia la ciclación *exo*. Por otro lado, la estabilidad de un radical endocíclico terciario predomina sobre los factores conformacionales y éste se forma siempre que sea posible.

Los cálculos computacionales fueron empleados para predecir la distribución de productos, y cálculos similares pueden llevarse a cabo para predecir la regioquímica de reacciones de este tipo.

Capítulo 3

Reacciones de Ciclación por $S_{RN}1$ Intramolecular

Es ignorancia no saber distinguir entre lo que necesita demostración y lo que no la necesita.

Aristoteles

RESUMEN:

Si bien se han llevado a cabo numerosas reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular empleando diferentes nucleófilos, hasta la fecha existen pocos ejemplos en los que dos reacciones de este tipo ocurren de manera iterativa y en la misma molécula. Aquí se presenta una investigación detallada de este tipo de reacciones, mediante las que se sintetizaron tanto compuestos diaza-heterocíclicos ya descritos en literatura como otros con estructura novedosa. Los aniones empleados son derivados de aminas aromáticas, los cuales pueden acoplar por el C_{orto} con el radical arilo generado en la misma molécula. Luego de finalizada la reacción, los productos son oxidados para obtener las estructuras totalmente conjugadas. El mecanismo por el cual transcurre la reacción no es trivial, por ello es que se analizaron varias vías por las cuales puede ocurrir y, en base a datos experimentales y teóricos se propuso el camino más probable.

Por último, se realizaron reacciones de fotólisis de los sustratos estudiados, con el objetivo de poder comparar esta metodología con la reacción de $S_{RN}1$. Observamos que los rendimientos empleando fotólisis son menores, lo cual puede atribuirse a la inestabilidad de los intermediarios y productos formados, frente a la radiación UV.

3.1. Introducción

Como se mencionó en el apartado 1.4.3.2, es posible llevar a cabo una reacción de $S_{RN}1$ intramolecular con un sustrato que posea en su estructura tanto el grupo saliente como el nucleófilo y así obtener un producto de ciclación (Figura 3.1) [85]. Para estas reacciones se propone que el sustrato tipo **3.1** recibe un electrón mediante una reacción de TE para formar el radical dianión **3.2**, el cual luego fragmenta en el enlace C–X para dar el anión del grupo saliente (X^-) y el radical anión distónico **3.3**.¹ Este es un intermediario de alta energía, que

¹ La carga negativa y el centro radicalario se encuentran separados e independientes uno del otro.

puede formar el radical anión conjugado cíclico (más estable), el cual luego de una TE forma el producto de ciclación **3.4** (Figura 3.1).

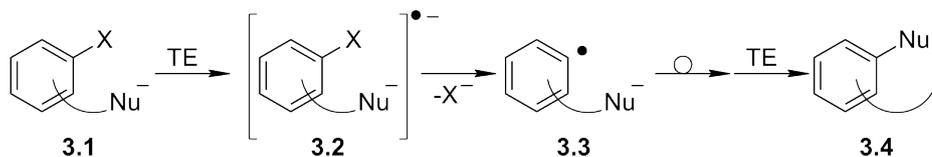
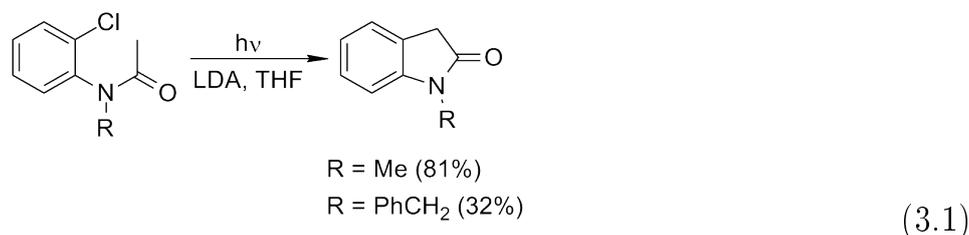


Figura 3.1: Mecanismo de $S_{RN}1$ intramolecular.

3.1.1. Reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular. Variedad de nucleófilos

Mediante las reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular se han preparado variados compuestos heterocíclicos de 5, 6, 7, 8, 9 y 10 miembros y a su vez, se han empleado varios tipos de centros nucleofílicos. Por ejemplo, se han obtenido oxi-indoles por ciclación intramolecular del anión de *N*-alquil-*N*-acil-*o*-haloanilinas en presencia de diisopropilamida de litio, por sus siglas en inglés *lithium diisopropylamide* (LDA) en tetrahydrofurano (THF) (ec. 3.1) o KNH_2 en amoníaco líquido [86, 87, 88]. Los mejores resultados se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo bajo fotoestimulación en presencia de KNH_2/NH_3 .



En una aproximación similar, se sintetizaron 3-alkilidenoxi-indoles a partir de *N*-metilanilidas α,β -insaturadas en rendimientos muy buenos (63-100 %) (Figura 3.2) y 1,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-3-onas por fotociclación de *N*-acil-*N*-metil-*o*-clorobencilaminas (54-62 %) [87].

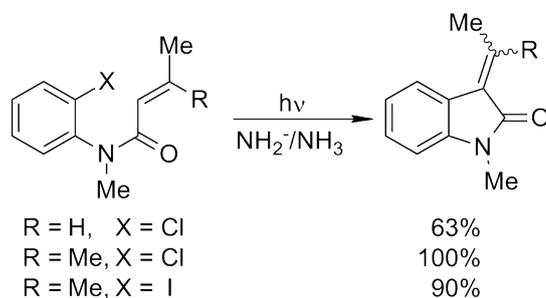


Figura 3.2: $S_{RN}1$ intramolecular.

El mismo grupo de investigación ha sintetizado derivados de indanos y tetralinas mediante una metodología similar a la mostrada en la Figura 3.2 [89]. En este caso, los sustratos utilizados fueron del tipo **3.5**, donde nuevamente el anión es formado en el $\text{C}\alpha$ al grupo amida (Figura 3.3)

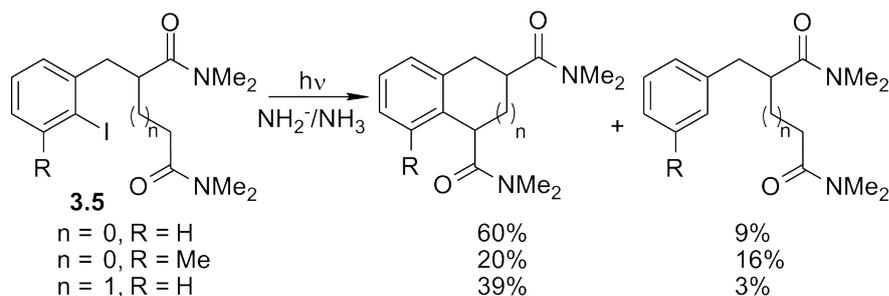


Figura 3.3: Reacción de $S_{RN}1$ intramolecular, con aniones enolatos como Nu.

Aniones de oxazolininas también reaccionan por el mecanismo antes mencionado (Figura 3.4 y Figura 3.5). Cuando las ω -(2-bromofenil)alquil-2-oxazolininas del tipo **3.6** son tratadas con LDA, en THF, se forma el anión **3.6⁻** [90], el cual bajo irradiación da lugar a los 1-fenilindanos **3.7a** ($n=1$, $R=H$, 58%), **3.7b** ($n=1$, $R=Ph$, 57%) y derivados de tetralinas **3.7c** ($n=2$, $R=Ph$, 50%), provenientes de la reacción de cierre de anillo (Figura 3.4).

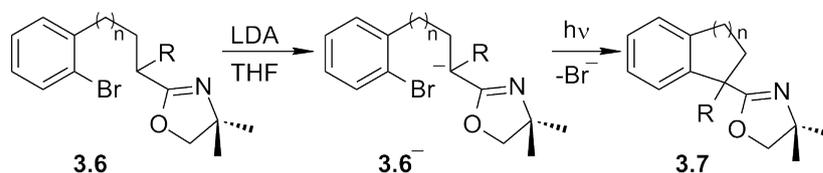


Figura 3.4: $S_{RN}1$ intramolecular a partir de aniones oxazolininas.

Marshall y col. estudiaron el efecto de la longitud de la cadena alquímica que funciona como espaciador entre el grupo saliente y el nucleófilo (Figura 3.5). Cuando $n=1$ ó 2 , se obtienen los productos de ciclación. Para $n=3$ ó 4 , el producto principal es un derivado benzocicloalcano en el que la oxazolinina sufre una migración arenotrópica desde el final del espaciador hacia el anillo aromático, mientras que con $n=0$, el producto principal es el derivado 9-oxalinofenantreno [91].

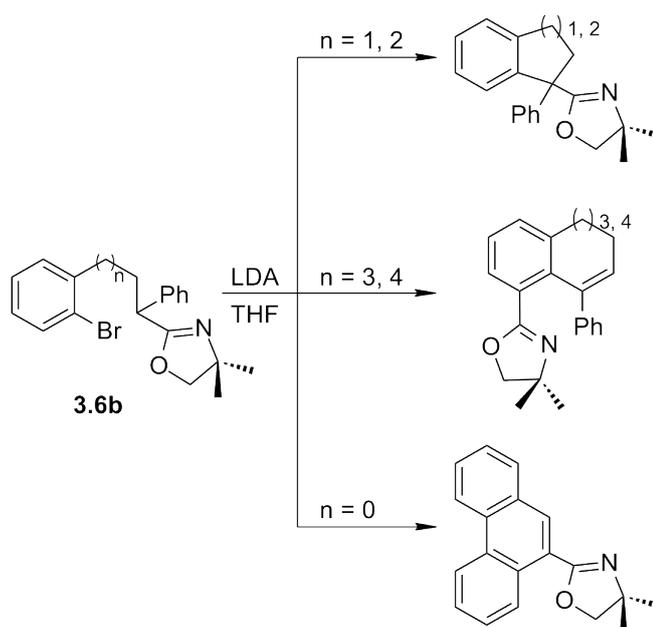
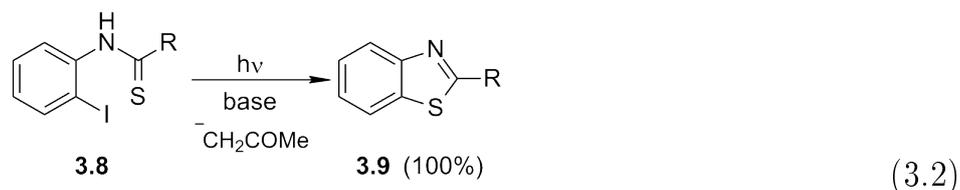


Figura 3.5: Reacción intramolecular de 2-bromofenilalquil-2-oxazolininas. El producto que se obtiene depende de la longitud de la cadena alquímica.

Benzotiazoles del tipo **3.9** se pueden preparar con excelentes rendimientos, por reacción de **3.8** ($R=Me, Ph$) e iones acetato como reactivo de *entrainment* (ec. 3.2) [92].



Aniones derivados de fenoles también han sido empleados en reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular, como es el caso del compuesto **3.10** el cual, en presencia de *t*-BuOK como base, en dimetilsulfóxido (DMSO) y bajo irradiación, forma en primera instancia el anión, el cual cicla sobre el carbono *para* del núcleo fenólico para dar el benzo[*c*]cromeno **3.11** con muy buen rendimiento (Figura 3.6) [93].

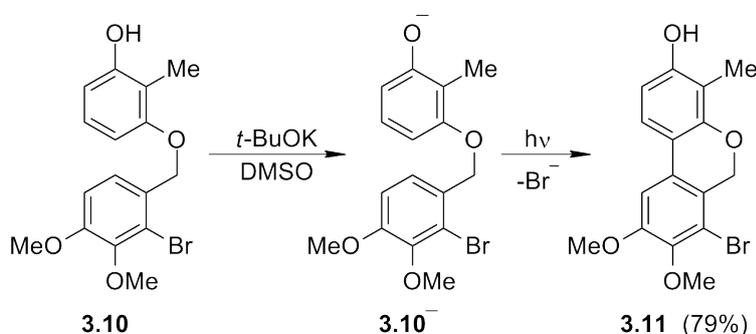


Figura 3.6: $S_{RN}1$ intramolecular, aniones derivados de fenoles.

La reacción fotoestimulada de los sustratos **3.12** lleva a la *orto*-arilación intramolecular de estos compuestos, en los que el anión es nuevamente derivado de un alcohol aromático. Particularmente, en estas reacciones los productos **3.13**, obtenidos con buenos rendimientos, son derivados del alcaloide aporfina (Figura 3.7). Esta estrategia fue luego extendida para la síntesis del alcaloide homoaporfina **3.14** ($n=2$) con un 40 % de rendimiento [94].

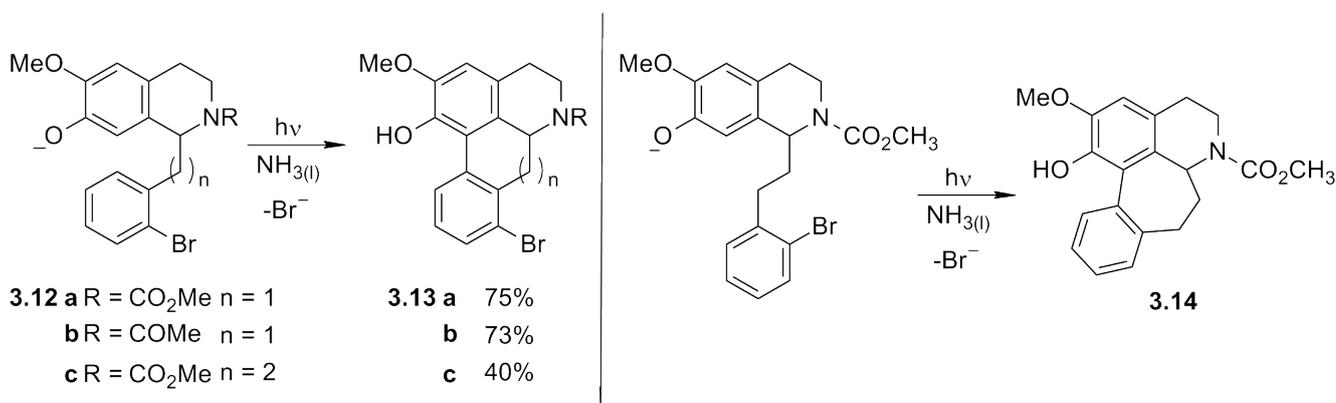


Figura 3.7: $S_{RN}1$ intramolecular. Síntesis de alcaloides.

Los enolatos de cetonas también se han utilizado para la construcción de anillos de 6 a 10 miembros. Los resultados presentados por Semmelhack y col. [95, 96, 97, 98], demuestran

que la reacción de $S_{RN}1$ intramolecular puede ser utilizada con varios enolatos de cetonas. Una limitación es que los hidrógenos en posición α al grupo carbonilo pueden dar el producto de reducción del sustrato mediante migraciones de hidrógeno 1,5. Es por ello que al bloquear esta posición, los rendimientos se vieron incrementados. De esta manera, los sustratos **3.15** generan las cetonas cíclicas **3.16** con rendimientos de moderados a muy buenos (Figura 3.8).

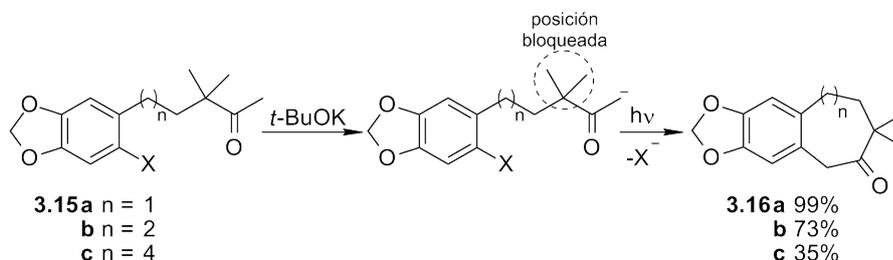
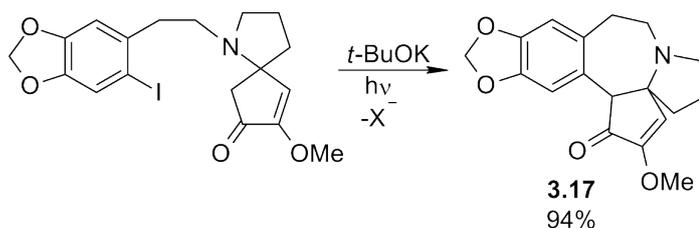


Figura 3.8: $S_{RN}1$ intramolecular. Aniones de cetonas.

Siguiendo la misma metodología, los autores demostraron que pueden formar un compuesto tetracíclico **3.17** (*Cefalotaxus*, alcaloide natural) en un solo paso de reacción partiendo de una cetona cíclica y mediante fotoestimulación (ec. 3.3) [97, 98].



(3.3)

Recientemente, se ha llevado a cabo la construcción de heterociclos fusionados de 6 a 9 miembros que contienen N, O y S empleando como nucleófilo un enolato de cetona [99]. Los compuestos obtenidos son de naturaleza muy amplia (Figura 3.9), pudiéndose mencionar derivados de isoindoles, pirrolo-azepinonas y oxepinonas, entre otros.

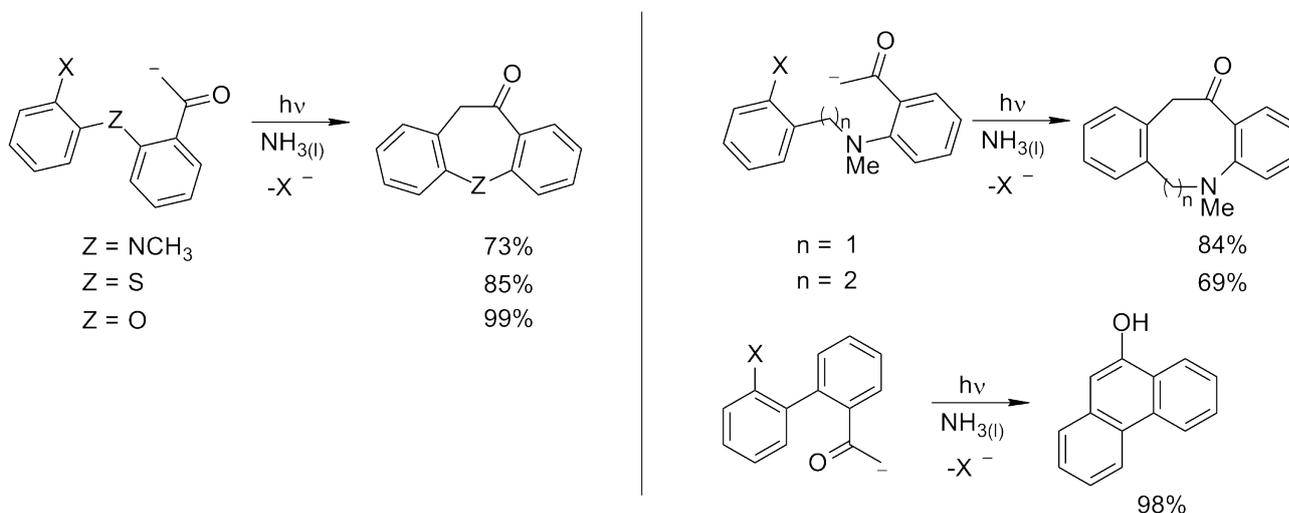


Figura 3.9: $S_{RN}1$ intramolecular. Aniones de cetonas.

Las síntesis de otros productos naturales como son eupolauramina [100], tortuosamina [101] y alcaloides de la familia del *Ergot* [102, 103] también se han logrado mediante reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular con nucleófilos derivados de enolatos de cetonas y con rendimientos de buenos a muy buenos.

Finalmente, además de los nucleófilos presentados anteriormente, los aniones derivados de amidas se han empleado con muy buenos resultados. Derivados de pirrol- e indol-carboxamidas se utilizaron como sustratos, dando los correspondientes 2-pirrolil e indolil benzoxazoles con rendimientos que van de buenos a excelentes [104, 105, 106]. Cabe destacar que las reacciones se realizaron tanto en DMSO, como en $NH_3(l)$ como solvente (Figura 3.10).

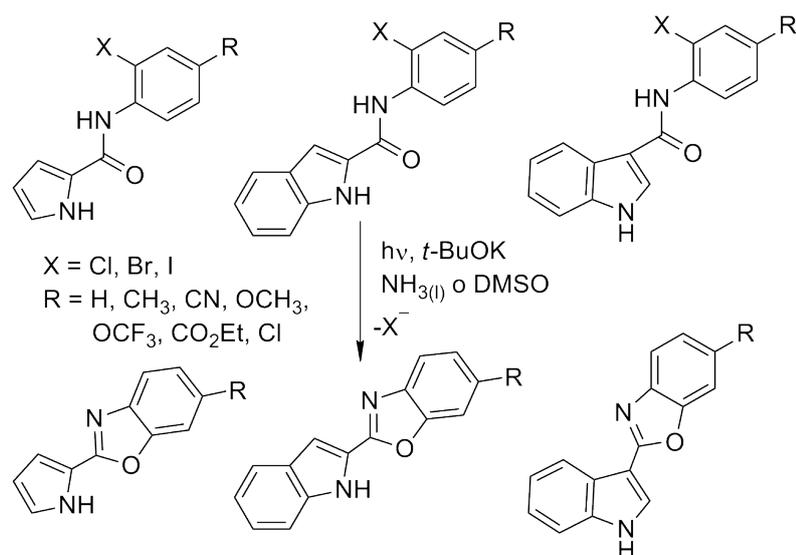


Figura 3.10: Carboxamidas (sustratos) y benzoxazoles (productos).

Aniones derivados de anilinas dan muy buenos resultados, obteniéndose como productos aza-heterociclos fusionados. Bajo fotoestimulación, el anión **3.18** (generado por reacción entre la amina y $t-BuOK$) es capaz de ciclar por el carbono *orto* al grupo amino, para dar los correspondientes $9H$ -carbazoles, con rendimientos muy buenos (Figura 3.11) [107].

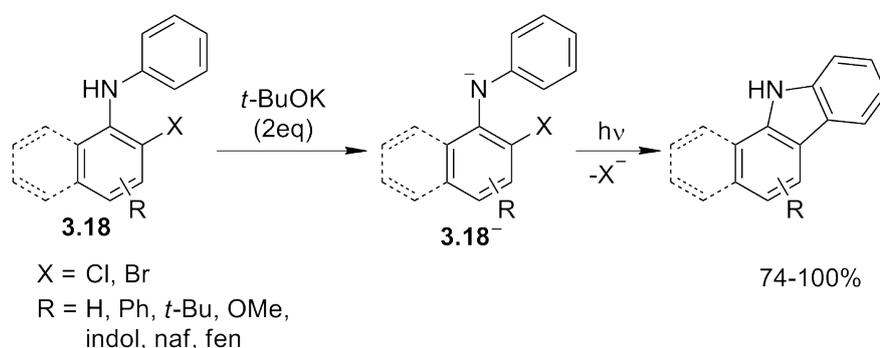


Figura 3.11: Síntesis de carbazoles por reacción de $S_{RN}1$ intramolecular.

Otros aza-heterociclos fusionados de cinco miembros, como los pirido[1,2-*a*]benzimidazoles han sido recientemente preparados con muy buenos rendimientos (Figura 3.12) [108].

De manera análoga, el compuesto **3.19** bajo irradiación y con exceso de $t-BuOK$, da la reacción de ciclación intramolecular con altos rendimientos (Figura 3.13), obteniéndose en

una primera instancia las dihidrofenantridinas, que posteriormente reaccionan con el oxígeno del aire para oxidarse a las respectivas fenantridinas totalmente aromáticas [109, 110]

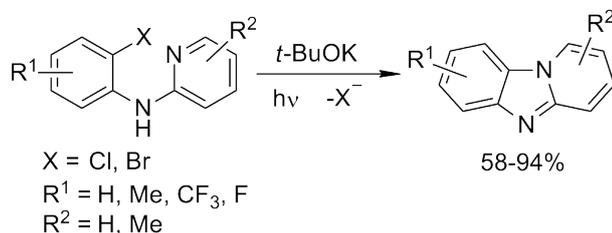


Figura 3.12: Síntesis de benzimidazoles por reacción de $S_{RN}1$ intramolecular.

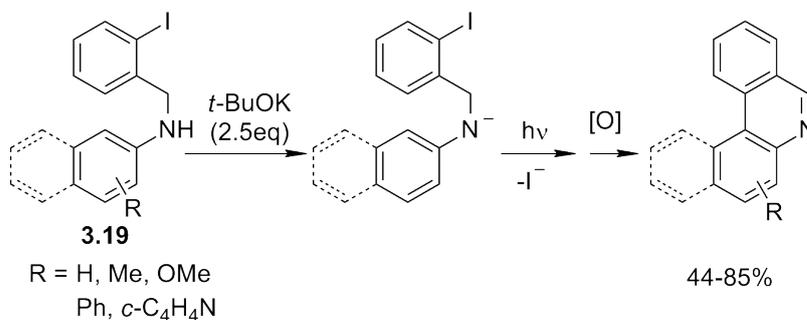


Figura 3.13: Síntesis de fenantridinas por reacción de $S_{RN}1$ intramolecular.

3.1.2. Aminas aromáticas como nucleófilos. Aspectos mecanísticos

3.1.2.1. Reacciones de $S_{RN}1$ intermolecular

El mecanismo de $S_{RN}1$ fue descubierto para sistemas aromáticos en las reacciones de halogenuros de arilo (más específicamente en la reacción de 5- y 6-halopseudocúmenes) con el anión amiduro (NH_2^-) en amoníaco líquido [111]. Otros halogenuros de arilo o sustratos que reaccionan con iones amiduro, utilizando K en $\text{NH}_3(l)$, son 2-iodo-1,3-xileno, difenil éter, 3-bromotiofeno, *o*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{X}$ ($\text{X}=\text{Br, I}$) para dar los amino derivados correspondientes en 53-79 % de rendimiento [112].

La reacción de PhI con el anión KNHPh (**3.20**) en amoníaco líquido no ocurre. Sin embargo, cuando se agrega K como iniciador (fuente de electrones) la reacción da una mezcla de productos de sustitución, tanto en posición *orto* como *para* al grupo amino y sobre el átomo de nitrógeno. Esto puede explicarse teniendo en cuenta las estructuras de resonancia del anión, las cuales muestran claramente como la carga negativa se encuentra deslocalizada en dichas posiciones (Figura 3.14) [112].

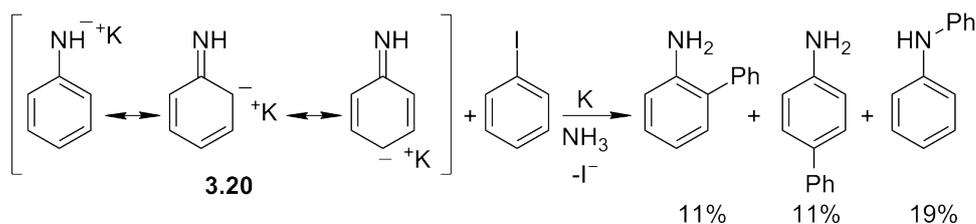


Figura 3.14: Anión derivado de la anilina, reacción de $S_{RN}1$ con iodobenceno.

Por otro lado, la reacción de 2-naftilamina con PhI da un 47 % de 1-fenil-2-naftilamina como producto principal, conjuntamente con trazas del producto de acople sobre N (Figura 3.15). Las reacciones fotoestimuladas de este anión con otros sustratos como *p*-iodoanisol y 1-iodonaftaleno forman principalmente el producto de acople en la posición 1 del anillo naftalénico con 62 % y 65 % de rendimiento, respectivamente. Las reacciones fotoestimuladas de los análogos bromados dan rendimientos menores (12 % y 25 %); esto está de acuerdo con la mayor reactividad que presentan los electrófilos iodados frente a los bromados en este tipo de reacciones [113, 114].

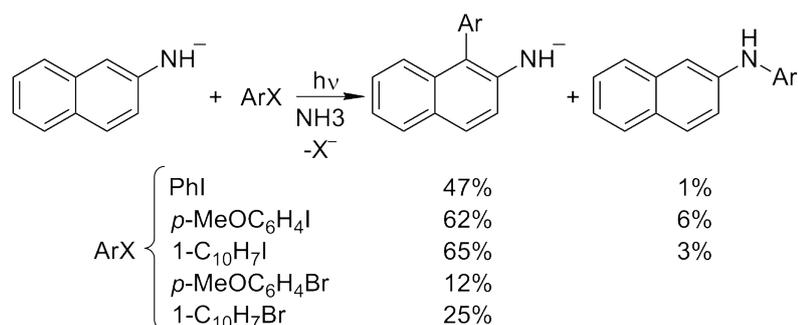
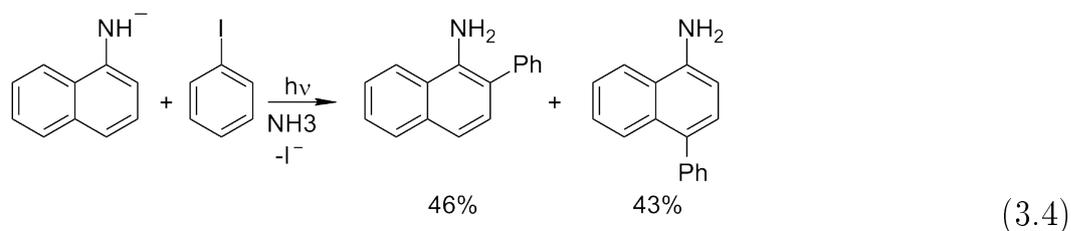


Figura 3.15: Anión derivado de 2-naftilamina, reacción de $S_{RN}1$ con sustratos iodados y bromados.

En cambio, como se puede ver en la ec. 3.4, la reacción de 1-naftilamina como nucleófilo con *p*-iodoanisol en $\text{NH}_3(l)$ bajo fotoestimulación, da una mezcla de los productos de sustitución en las posiciones 2 y 4 del anillo naftalénico, en una relación cercana a uno (2- y 4-aryl-1-naftilamina se forman en un 46 % y 43 % de rendimiento, respectivamente) [114].



Para explicar la regioquímica de acople de los aniones mencionados se han realizado estudios computacionales utilizando la teoría de los orbitales frontera [114]. De acuerdo a ésta, el sitio preferido para el acople es aquél que presenta mayor coeficiente en el HOMO. De esta manera, la densidad orbital es útil como criterio para explicar la regioquímica. Con el objetivo de determinar la densidad orbital, se llevó a cabo el modelado molecular de los aniones

de anilina, 1-naftilamina y 2-naftilamina, utilizando el método semi-empírico MNDO [115]. Así, se encontró que el acople en la posición *orto* del anión de la anilina tiene prácticamente la misma estabilización que el acople sobre N (Figura 3.16-A), mientras que el acople en la posición *para* es ligeramente superior a los otros dos sitios.

Para el anión derivado de la 2-naftilamina (Figura 3.16-B) se encuentra que existe una fuerte estabilización si el acople ocurre en la posición 1, mientras que con 1-naftilamina, tanto el acople en la posición 2 como en la posición 4 tienen prácticamente la misma posibilidad de ocurrir (Figura 3.16-C). Como se observa en los coeficientes del HOMO, para estos dos aniones el acople sobre el C se encuentra favorecido respecto al acople sobre el N.

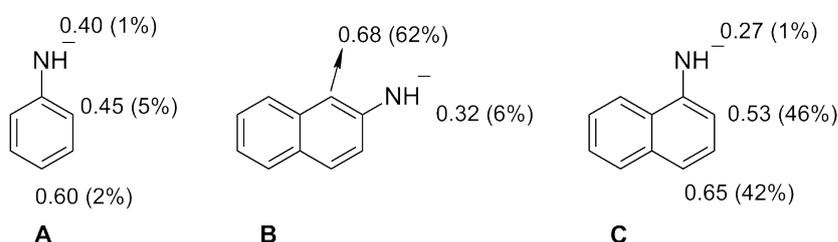


Figura 3.16: Energías de estabilización (eV) para el acople en las diferentes posiciones de los aniones derivados de aminas aromáticas. Entre paréntesis se muestran los rendimientos experimentales.

La reacción fotoestimulada del anión del 9-aminofenantreno con halogenuros de arilo presentó un comportamiento similar al del anión de 2-naftilamina [116]. Los productos de sustitución son obtenidos con muy buenos rendimientos (75 %-100 %) cuando se utiliza un equivalente del halogenuro de arilo con 3 equivalentes de amina y 6-7 equivalentes de *t*-BuOK, bajo irradiación, durante 180 minutos, en $\text{NH}_3(l)$ como solvente (Figura 3.17).

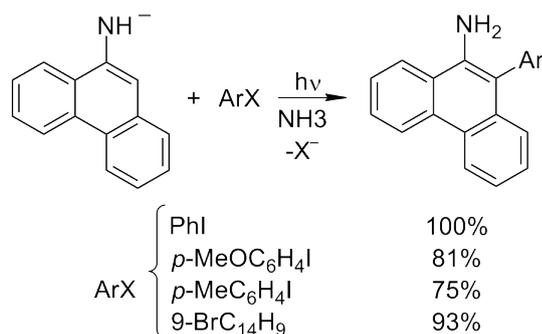


Figura 3.17: Anión de 9-aminofenantreno.

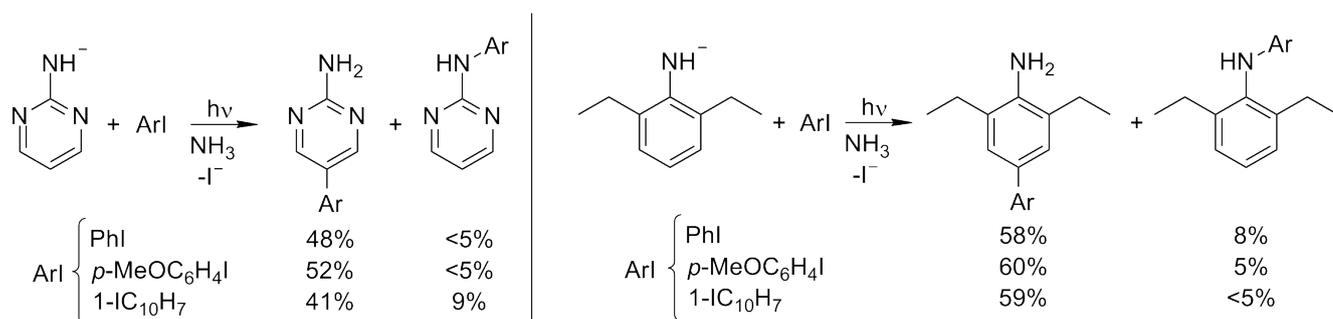


Figura 3.18: Anión de 2-aminopirimidina y de 2,6-dimetilanilina

En condiciones similares de reacción se han empleado nuevos nucleófilos derivados de aminas aromáticas, como el anión de 2-aminopirimidina y de 2,6-dietilanilina (Figura 3.18), los cuales dan buenos rendimientos de sustitución con los sustratos iodobenceno, 4-iodoanisol y 1-iodonaftaleno. Cabe notar que, el producto mayoritario en estas reacciones (41 %-60 %) es el proveniente del acople del radical arilo con el C nucleofílico del anión, en tanto el producto de acople sobre N, se obtiene con un rendimiento mucho menor (<9 %) [117].

Cuando la reacción se llevó a cabo con el anión de una amina secundaria como difenilamina, en DMSO como solvente, se forman selectivamente los dos productos de acople sobre el C, no observándose reacción sobre el N del nucleófilo (Figura 3.19) [118].

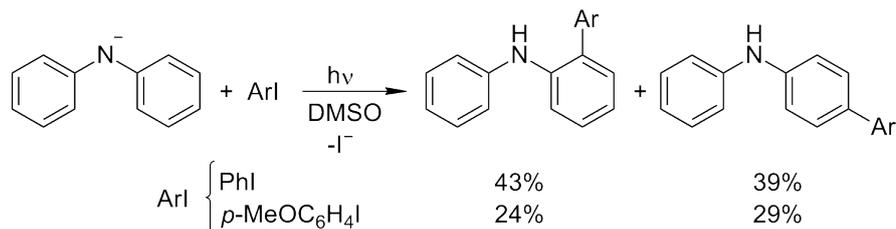


Figura 3.19: Anión derivado de la *N,N*-difenilamina.

3.1.2.2. Reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular

Como es discutido en la sección 3.1.1 (Figuras 3.11 y 3.13), los aniones de aminas aromáticas son capaces de dar reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular cuando las condiciones de reacción son las adecuadas, y con ellas pueden obtenerse interesantes estructuras aza-heterocíclicas como lo son las fenantridinas y carbazoles.

Respecto de la reacción para dar fenantridinas, Budén y col. propusieron un mecanismo por el cual transcurre esta reacción, el cual es presentado en la Figura 3.20 [110]. El anión del compuesto **3.19a** (generado por reacción con *t*-BuOK) sufre una reacción de TE fotoinducida dando el radical dianión [**3.19a**]^{•-}. Este radical dianión fragmenta a nivel de su enlace C-I, dando el anión del grupo saliente y el radical anión distónico **3.21a**^{•-}, el cual es la especie reactiva (derivado de un radical arilo). Este cicla formando el radical anión conjugado **3.22a**^{•-}, más estable, el que, en una reacción posterior, transfiere su electrón extra a otra molécula de **3.19a**⁻ para cerrar el ciclo de propagación y dar el compuesto **3.22a**. Este reacciona con la base (que se encuentra en exceso) para formar así el anión de la dihidrofenantridina aromática **3.23a**⁻. Luego de una reacción ácido-base y posterior oxidación, se forma la fenantridina totalmente aromática **3.24a**.

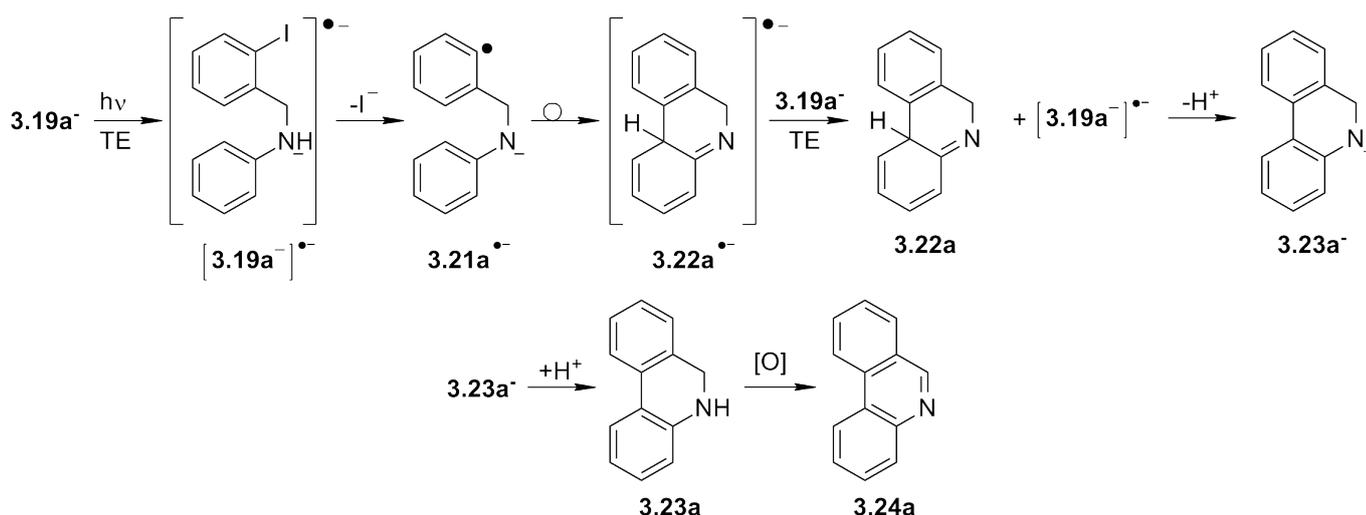


Figura 3.20: Mecanismo de $S_{RN}1$ intramolecular propuesto para el compuesto **3.19a**.

3.1.3. Reacciones de cierre de anillo por fotólisis directa. Síntesis de derivados de fenantridinas

Una estrategia muy interesante para llevar a cabo la preparación de derivados de fenantridinas mediante reacciones de cierre de anillo es la desarrollada por Linsenmeier y col. [119, 120], en la que emplean los mismos sustratos que en la sección anterior [110] pero en este caso, la reacción se lleva a cabo en ausencia de base y la irradiación se realiza con lámparas de 254 nm con el fin de lograr la ruptura homolítica del enlace C–I y así formar el radical arilo (que es la especie reactiva) el que posteriormente reacciona con el anillo aromático dando el producto de ciclación (Figura 3.21).

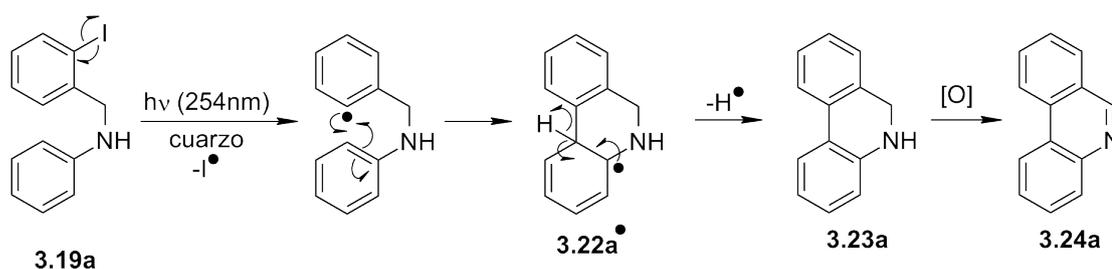


Figura 3.21: Mecanismo propuesto para la reacción de fotólisis seguida del cierre de anillo para el compuesto **3.19a**.

Empleando esa estrategia se han sintetizado derivados de fenantridina con rendimientos entre el 31 % y 95 % [119]. Resultados similares se obtuvieron cuando el grupo saliente es Br. dando solo un 31 % del producto deseado. En algunos casos particulares (con sustituyentes –OMe, –SMe) los rendimientos fueron del orden del 60 %, lo cual se debe a que en las condiciones de reacción (radiación Ultravioleta (UV)) los productos poseen cierta inestabilidad y es posible la fotodescomposición de las dihidrofenantridinas formadas.

3.1.4. Reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular consecutivas. Doble cierre de anillo

Con los antecedentes presentados en este capítulo, se ha demostrado que en todas las reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular se puede obtener una estructura con un anillo más que el sustrato que le dió origen. Por lo tanto, si es posible preparar un sustrato adecuado para una reacción de $S_{RN}1$ intramolecular, en el que en la misma molécula se encuentra tanto el nucleófilo como el grupo saliente, es posible partir de sustratos que posean dos centros nucleofílicos y dos grupos salientes y, con esto lograr dos reacciones de cierre de anillo consecutivas en el mismo balón de reacción.

El concepto de doble cierre de anillo fue empleado como prueba de la versatilidad del proceso de $S_{RN}1$ intramolecular para la obtención de carbazoles, en el que están involucrados cinco centros [109]. El sustrato, derivado de la diamina aromática, es el presentado en la ec. de la Figura 3.22. El esqueleto elegido fue un bifenilo (en el cual los pares de centros reactivos son independientes el uno del otro). Se observó que el rendimiento del dicarbazol (diazaheterociclo) fue del 67%, muy alto teniendo en cuenta que se forman dos enlaces C–C en una misma reacción.

Sin embargo, es el único informe de este tipo de reacciones y, hasta la fecha, no se ha llevado a cabo un análisis del mecanismo ni se han estudiado sus posibles alcances preparativos.

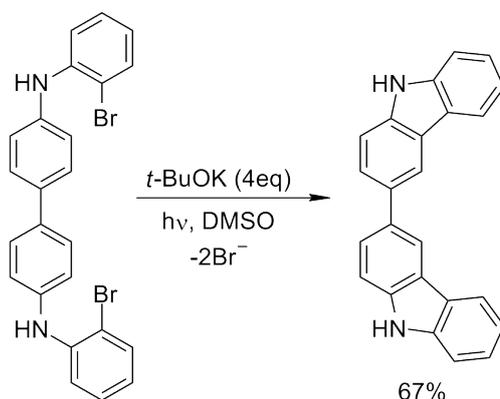


Figura 3.22: Reacción de $S_{RN}1$ intramolecular. Doble cierre de anillo.

3.1.5. Importancia de los compuestos diazadibenzo policíclicos

Los compuestos nitrogenados, y particularmente los dinitrogenados poseen una gran importancia tanto desde el punto de vista biológico como en la química de materiales. Estos compuestos están ganando importancia debido a que son especies capaces de coordinar metales de transición. De esta forma, presentan interesantes propiedades de absorción de luz visible o reemisión de ésta a una longitud de onda que depende del ión metálico empleado [121, 122], con lo cual es posible desarrollar dispositivos de emisión de luz, quimiosensores y dispositivos fotovoltaicos, entre otros.

Además, si los ligandos heteroaromáticos poseen más de un átomo de nitrógeno, es posible formar grandes complejos supramoleculares, y las propiedades de estos sistemas son el foco de interés de muchos grupos de investigación [123, 124, 125, 126, 127, 128].

3.2. Objetivos

Teniendo en cuenta los antecedentes presentados, es que en el presente capítulo se plantea la síntesis de diazadibenzo policiclos, los cuales son compuestos que poseen dos núcleos fenantridina fusionados en su estructura, a los que llamaremos difenantridinas.

Se plantea como objetivo llevar a cabo reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular con Nu derivados de aminas aromáticas. La particularidad de este sistema, es que dentro de la misma molécula hay dos grupos salientes y dos centros nucleofílicos ubicados de manera tal que sea posible que ocurran dos reacciones de cierre de anillo consecutivas.

Además se estudió el mecanismo de reacción, tanto experimental como teóricamente, el cual no es trivial.

3.3. Resultados y Discusión

3.3.1. Síntesis de sustratos

Para llevar a cabo la preparación de los sustratos se planteó un estrategia sintética en tres pasos (Figura 3.23):

- Acetilación de grupos amino
- *N*-*o*-halobencilación
- Hidrólisis ácida de los grupos amida

El primer paso que se llevó a cabo, fue la acetilación de 1,4-diaminobenceno (**3.25**) por reacción con un exceso de anhídrido acético, para dar el derivado diacetamida **3.26**. En una reacción ácido-base posterior se formó el anión de la amida, utilizando NaH (2 eq.), al que se le agregaron 2 equivalentes de cloruro de *o*-iodobencilo. Por ataque nucleofílico se obtuvo el intermediario sintético diacetil dibencilado **3.27**. Finalmente, se llevó a cabo la hidrólisis ácida del grupo acetamida, para obtener el clorhidrato **3.28b** con un rendimiento global del 53 %. Para obtener la amina correspondiente **3.28a** se realizó una extracción en medio básico.

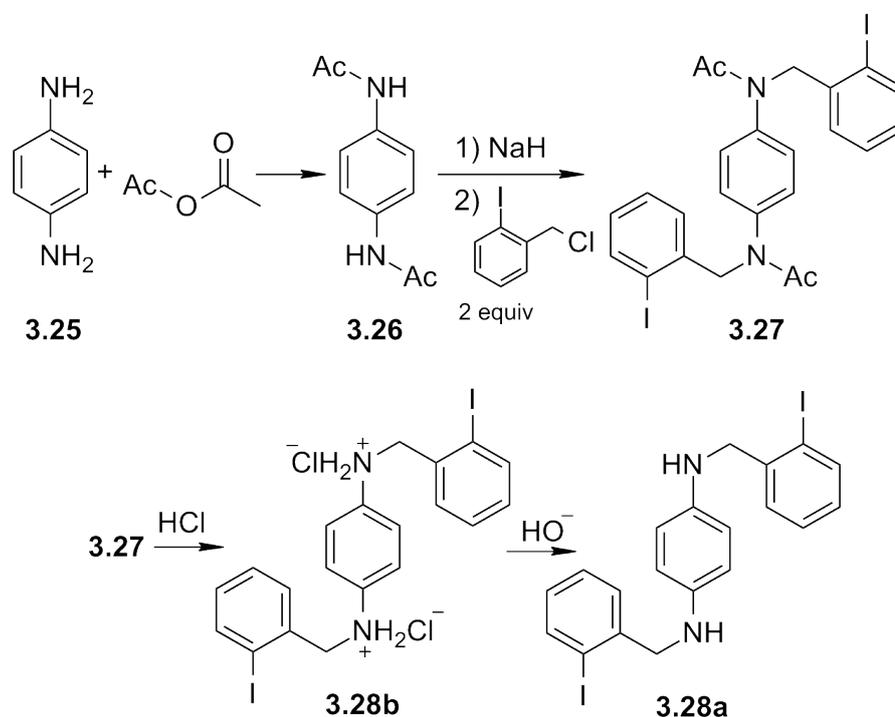


Figura 3.23: Síntesis del sustrato **3.28b**.

Siguiendo el procedimiento de síntesis mencionado anteriormente, se obtuvieron los sustratos **3.29a** y **3.31b** (el clorhidrato de **3.31a**) con rendimientos globales del 26 % y 65 %, respectivamente a partir de 4,4'-diaminobifenilo y 1,3-diaminopiridina. Para ello se sintetizaron los nuevos intermediarios **3.30** y **3.32** respectivamente (Figura 3.24).

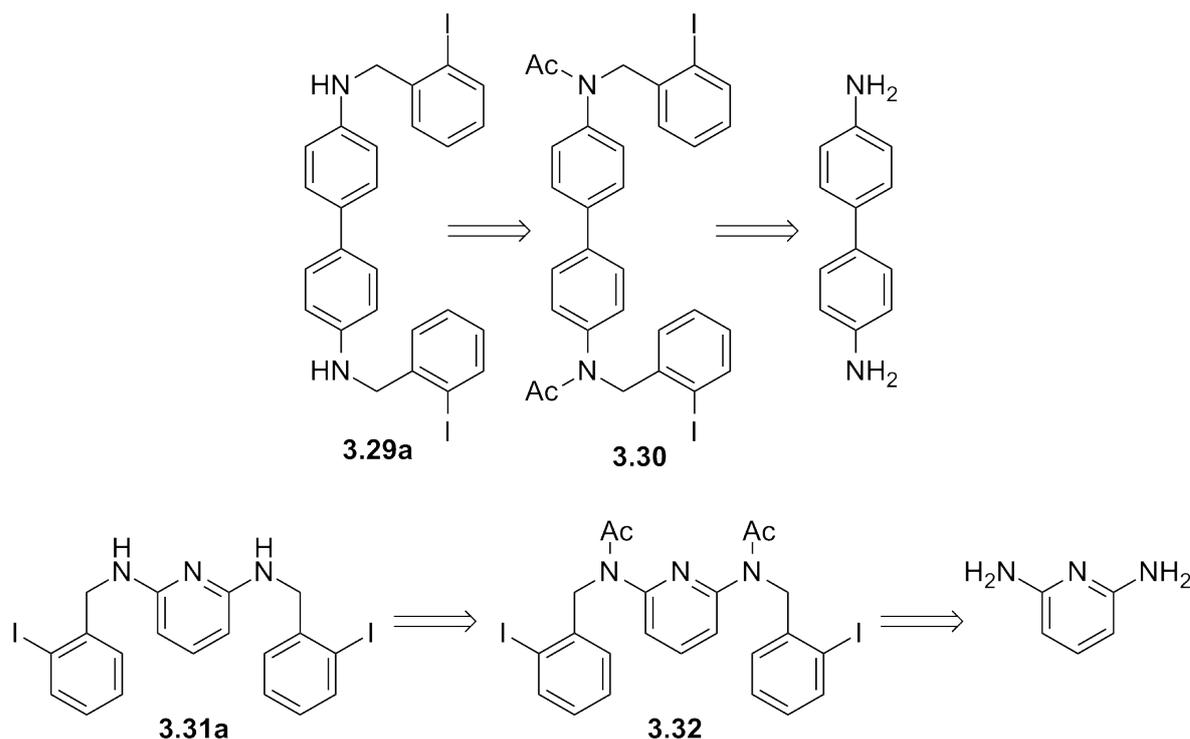
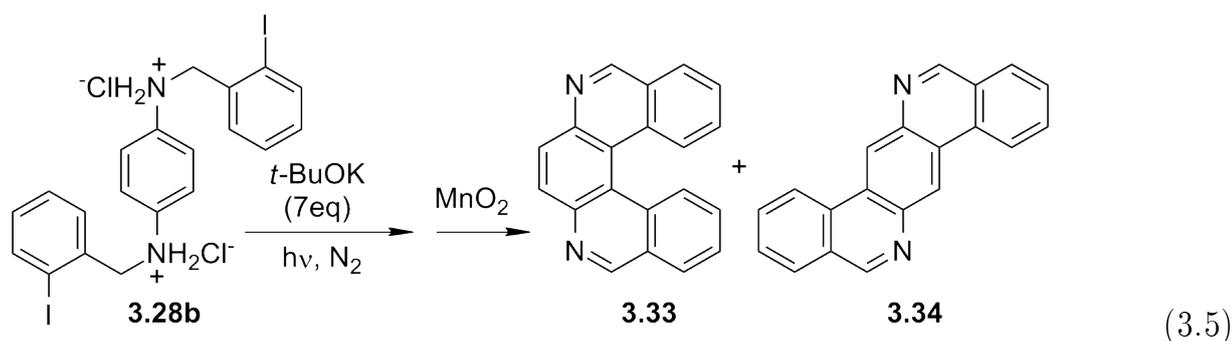


Figura 3.24: Esquema retrosintético de las diaminas **3.29a** y **3.31a**.

3.3.2. Reacciones fotoestimuladas, $S_{RN}1$ intramolecular

En la Tabla 3.1 se presentan los resultados de las reacciones fotoestimuladas (180 minutos) de las sales de amonio **3.28b** y **3.31b**, y la diamina **3.29a**, en presencia de un exceso de *t*-BuOK (5 eq.),² y en atmósfera de nitrógeno. Bajo estas condiciones de reacción y cuando el solvente es $\text{NH}_3(l)$, el sustrato **3.28b** dió buenos rendimientos de las difenantridinas **3.33** (46 %) y **3.34** (25 %) (Tabla 3.1, entradas 1-3 y ec. 3.5).

En condiciones de oscuridad (sin fotoestimulación), no se observó la formación de los productos antes mencionados, obteniéndose un 95 % de sustrato (**3.28a**) sin reaccionar (Tabla 3.1, entrada 4). Esto indica que, para que la reacción se inicie y se formen las especies reactivas, es necesaria la irradiación.



² Para los sustratos agregados como sales de amonio, se adicionaron 2 equivalentes más para obtener primero la amina libre.

Tabla 3.1: Reacciones fotoestimuladas de los compuestos **3.28b**, **3.29a** y **3.31b** en presencia de *t*-BuOK.^a

Entrada	Sustrato	Solvente	Rendimiento de productos(%)			I ⁻ (%) ^b
1	3.28b	NH _{3(l)}	3.33 (42)	3.34 (20)		88
2 ^c	3.28b	NH _{3(l)}	3.33 (46)	3.34 (25)		91
3	3.28b	NH _{3(l)}	3.33 (46) ^d	3.34 (17) ^d		88
4 ^e	3.28b	NH _{3(l)}	3.33 (—)	3.34 (—)		<5
5 ^f	3.28b	NH _{3(l)}	3.33 (3)	3.34 (<1)		32
6 ^g	3.28b	NH _{3(l)}	3.33 (18)	3.34 (5)		79
7 ^h	3.28b	DMSO	3.33 (<5)	3.34 (<2)		89
8 ⁱ	3.28b	DMSO	3.33 (5)	3.34 (2)		92
9 ^j	3.28b	diglima	3.33 (11)	3.34 (5)		90
10 ⁱ	3.28b	DMF	3.33 (21)	3.34 (8)		73
11 ^k	3.28b	DMF	3.33 (23)	3.34 (6)		93
12 ^l	3.29a	NH _{3(l)}	3.35 (11)			40
13 ^l	3.29a	NH _{3(l)}	3.35 (17) ^d			42
14 ^j	3.29a	diglima	3.35 (—)			91
15 ^k	3.29a	DMF	3.35 (—)			99
16	3.31b	NH _{3(l)}	3.36 (13)	3.37 (13)	3.38 (22)	94
17 ^c	3.31b	NH _{3(l)}	3.36 (14)	3.37 (11)	3.38 (23)	90
18 ^k	3.31b	DMF	3.36 (—)	3.37 (—)	3.38 (—)	78

^a Las reacciones fotoestimuladas fueron llevadas a cabo con [sustrato] = 1,33 x 10⁻³ M y [*t*-BuOK] cinco veces mayor, a no ser que se indique lo contrario. El sustrato se agregó al balón de reacción disuelto en DMSO. El tiempo de reacción es de 180 minutos, a no ser que se indique lo contrario. La irradiación se llevó a cabo en un reactor equipado con dos lámparas de alta presión de Hg modelo Philips HPI-T plus 400-W, halogenadas (refrigeradas con aire y agua), con un máximo de emisión a 530 nm. Los rendimientos de los productos fueron determinados por ¹H-RMN. La reacción de oxidación se llevó a cabo mediante la agitación del crudo de reacción con MnO₂ en CHCl₃, a temperatura ambiente.

^b Los halogenuros se determinaron potenciométricamente.

^c El sustrato no se agregó disuelto en DMSO.

^d Rendimiento de producto aislado.

^e Reacción oscura. Solo se observó sustrato sin reaccionar (95%).

^f Se agregó *m*-DNB (30 mol %).

^g Se agregó TEMPO (30 mol %).

^h [sustrato] = 200 x 10⁻³ M y [*t*-BuOK] = 140 x 10⁻² M.

ⁱ [sustrato] = 100 x 10⁻³ M y [*t*-BuOK] = 70 x 10⁻² M.

^j [sustrato] = 20 x 10⁻³ M y [*t*-BuOK] = 140 x 10⁻³ M.

^k [sustrato] = 50 x 10⁻³ M y [*t*-BuOK] = 350 x 10⁻³ M.

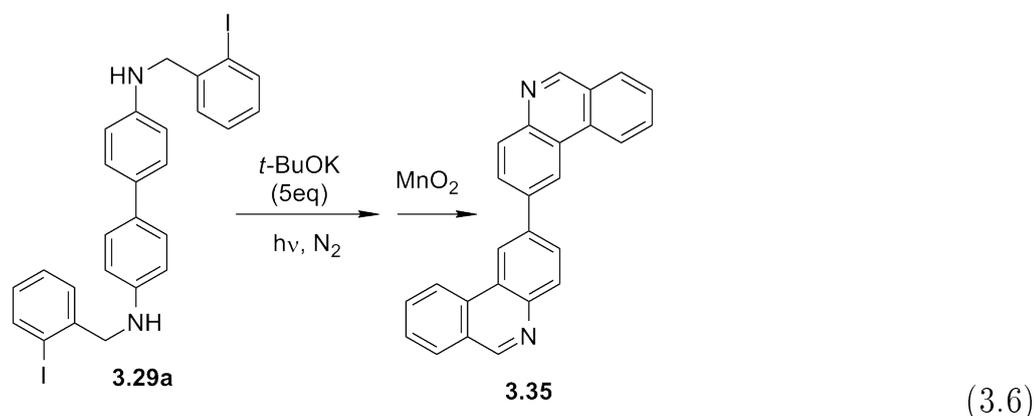
^l Tiempo de reacción 240 min. Se observó sustrato sin reaccionar (48 %).

La reacción fue inhibida por la presencia de *m*-DNB (Tabla 3.1, entrada 5), el cual posee un bajo potencial de reducción y, por lo tanto, una alta afinidad por los electrones, compitiendo en las reacciones de TE como un muy buen aceptor. Este compuesto es un conocido inhibidor de reacciones con radicales aniones intermediarios como la $S_{RN}1$ [8], donde ocurren TE intermoleculares e intramoleculares.

Cuando se realizó la reacción fotoestimulada en presencia del radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO), el cual es un conocido atrapador de radicales, el rendimiento de los productos de ciclación **3.33** y **3.34** se vió reducido a un 18 % y 5 %, respectivamente (Tabla 3.1, entrada 6).

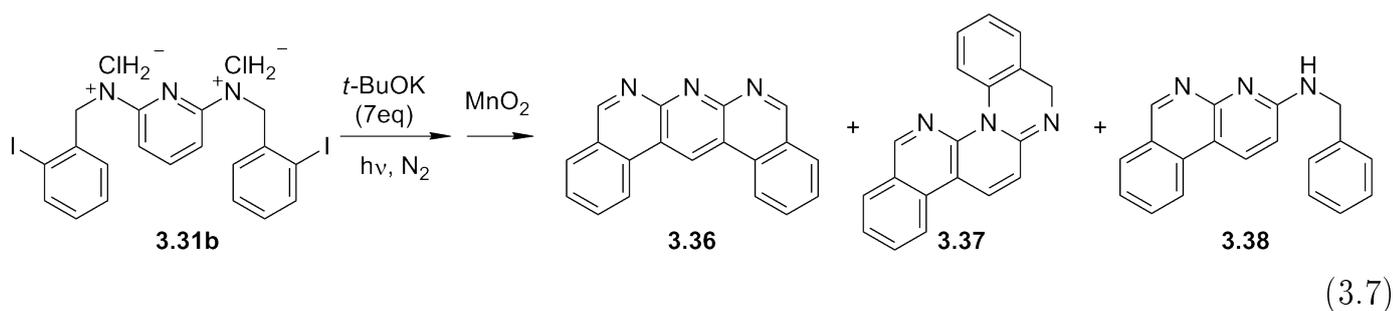
El compuesto **3.29a** resultó tener una baja solubilidad en NH_{3(l)} y por lo tanto, da un rendimiento de producto relativamente bajo (Tabla 3.1, entrada 12). Este reaccionó en NH_{3(l)}

bajo irradiación para dar el producto de doble cierre **3.35** (17 % de rendimiento) el que posee una estructura novedosa (Tabla 3.1, entrada 13 y ec. 3.6). En este caso, a diferencia de la reacción con el sustrato **3.28b**, se cuantificó un 48 % de sustrato sin reaccionar, y sólo un 40 % de deshalogenación; lo que podría atribuirse a la baja solubilidad de **3.29a** en el medio de reacción ($\text{NH}_3(l)$). Por este motivo se decidió llevar a cabo las reacciones en solventes orgánicos adecuados para este tipo de procesos, como son DMSO, DMF y diglima [8]. Como reacciones de prueba, en una primera instancia se realizó un estudio del sustrato **3.28b**. En los tres solventes orgánicos ensayados, el rendimiento de las difenantridinas fue menor que en $\text{NH}_3(l)$, esto se debe a la mayor capacidad donora de hidrógeno, propia de estos medios de reacción [8]. Por ejemplo, para la reacción en DMF, los productos **3.33** y **3.34** se formaron en un 23 % y 6 %, respectivamente (Tabla 3.1, entrada 11). Cuando el solvente fue diglima, el rendimiento de **3.33** fue de 11 % y de **3.34** el 5 % (Tabla 3.1, entrada 9). Solo el 5 % de **3.33** se obtuvo en DMSO (Tabla 3.1, entradas 7 y 8), lo cual significa que estas reacciones, a diferencia de las $S_{RN}1$ intramolecular que dan un solo cierre de anillo [110], no son factibles en medios orgánicos.



Cuando la reacción de **3.29a** se realizó en solventes orgánicos, como diglima y DMF, el porcentaje de deshalogenación aumentó hasta el 90-99 %, lo que indica que el sustrato se consumió por completo. Sin embargo, no se observa la formación del diazaheterociclo **3.35** y, el único producto observado es el proveniente de la reducción del sustrato (Tabla 3.1, entradas 14 y 15).

En $\text{NH}_3(l)$ y bajo fotoestimulación, el compuesto **3.31b** fue reactivo y se obtuvieron dos productos provenientes del doble cierre de anillo (**3.36** y **3.37**) con rendimientos moderados, y un producto de cierre de anillo y reducción, **3.38** (ec. 3.7, Tabla 3.1, entradas 16 y 17). Cuando se cambió el solvente por DMF, no se formó ninguno de los productos de ciclación.



Los resultados presentados en la Tabla 3.1, junto con los informados previamente [109, 110], sugieren que el mecanismo que opera es del tipo $S_{RN}1$ y, en todas las reacciones, se obtuvieron los productos de doble ciclación. Además, el resultado de la reacción oscura (Tabla 3.1, entrada

4), la adición de TEMPO y *m*-DNB (Tabla 3.1, entradas 5 y 6), los que bloquean la reacción, y la presencia del producto reducido son consistentes con la formación de radicales arilo y radicales aniones como intermediarios [105, 106].

Con el objeto de obtener más información acerca del mecanismo de estas reacciones de doble cierre de anillo, se llevó a cabo un estudio de los crudos de reacción por Cromatografía Líquida de Alto Desempeño, por sus siglas en inglés *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) acoplado a un espectrómetro de masas. Una de las reacciones seleccionadas fue la que se presenta en la entrada 10 de la Tabla 3.1, en la que la deshalogenación del sustrato **3.28b** fue del 73 % [129]. El hecho de elegir esta reacción y no una con deshalogenación completa, se debió a que es más probable observar una mayor cantidad de productos correspondientes a especies intermediarias (por ejemplo, moléculas con átomos de iodo en su estructura).

En el perfil cromatográfico de la Figura 3.25, se observaron los dos productos obtenidos por doble cierre de anillo (**3.33** y **3.34**) presentados en la ec. 3.5. Además, como era de suponer, se detectó la presencia de un producto reducido. Este no proviene de la reacción directa del sustrato con el solvente, sino que corresponde a un producto de monociclación y posterior reducción **3.39** (ec. 3.8). En dicho cromatograma, también es posible observar el producto correspondiente a un intermediario en el que ocurrió el primer cierre de anillo, y que retiene el segundo átomo de iodo (**3.40**). Este producto entrega una información muy valiosa, indicando que primero ocurre una reacción de cierre de anillo, con retención de iodo, y luego ocurre la fragmentación del enlace C-I, para dar el segundo cierre de anillo. En principio, tanto el primer como el segundo cierre compiten con la reacción de abstracción de hidrógeno del solvente. Pero, a diferencia del primer cierre, la segunda ciclación muestra ser más lenta debido a que se observó el producto **3.39** y no el producto de reducción, totalmente abierto. También, en el cromatograma, es posible detectar el compuesto **3.41**, proveniente de la monociclación y posterior fragmentación del enlace $C_{benzilico}-N$. Todos los productos observados provienen de la reacción de monociclación, y el segundo cierre de anillo puede o no ocurrir en estas condiciones.

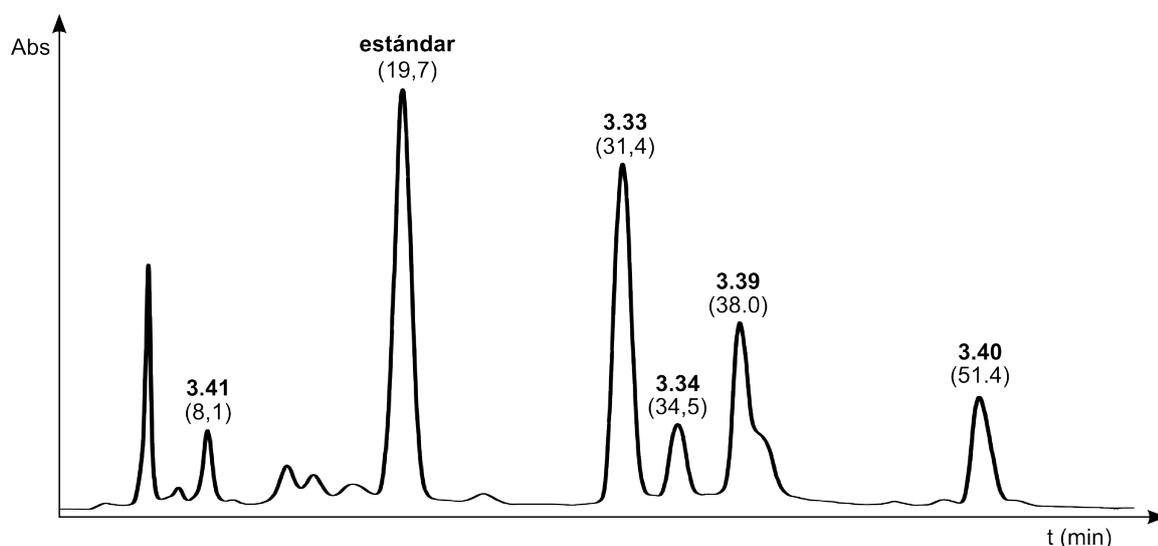
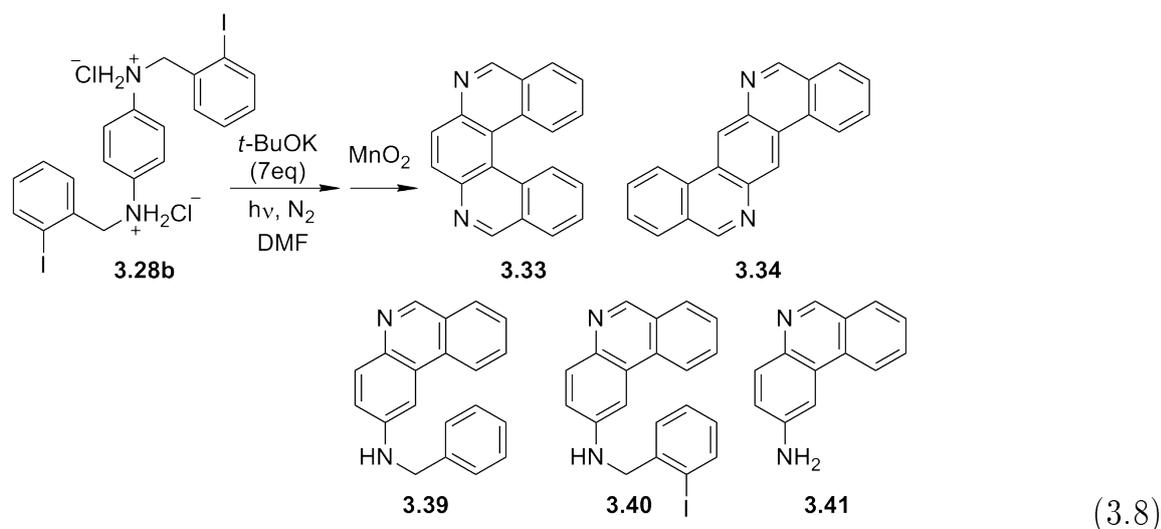
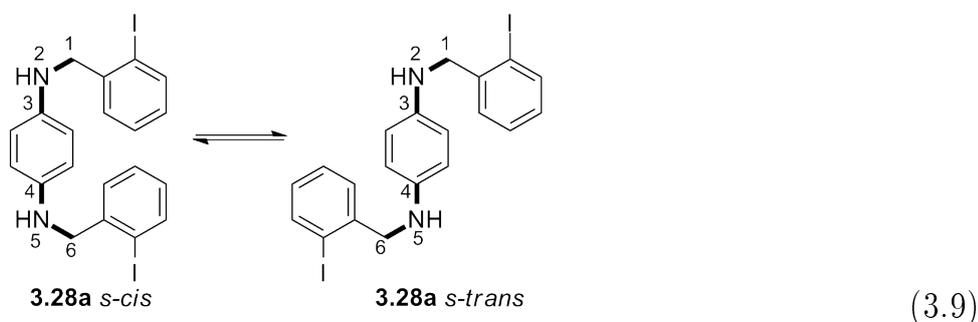


Figura 3.25: Perfil cromatográfico de la reacción de **3.28b**, con exceso de *t*-BuOK, bajo fotoestimulación en DMF como solvente (%I⁻ = 73 %). Ver condiciones en el apartado 6.1.1



3.3.2.1. Discusión del mecanismo y cálculos teóricos

Diamina 3.28a Para comprender la distribución de productos obtenida y evaluar el comportamiento experimental de este sistema, se llevó a cabo el modelado computacional de estas reacciones empleando DFT, el funcional B3LYP y la base 6-31++G**. La inspección sistemática y minuciosa de la SEP conformacional de la diamina **3.28a** condujo a establecer que hay dos tipos de conformeros principales, **3.28a** *s-cis* y **3.28a** *s-trans*, los cuales se encuentran en el equilibrio (ec. 3.9). La distribución de Boltzmann (T =240 K) muestra que la relación de los mismos es 1,2:1 para **3.28a***s-cis*:**3.28a***s-trans*.



En el medio de reacción extremadamente básico, se formarían los dianiones **3.28** *s-cis*²⁻ y **3.28** *s-trans*²⁻. La barrera de energía para la isomerización *s-cis*/*s-trans* de estos aniones es muy alta, debido a que involucra la rotación alrededor del enlace C_{4(phenyl)}-N₅, el cual posee un carácter de doble enlace parcial. Teniendo en cuenta esto, es correcto considerar que la distribución de los aniones **3.28** *s-cis*²⁻:**3.28** *s-trans*²⁻ se encuentra directamente relacionada con la proporción de conformeros de la molécula neutra (**3.28a***s-cis*:**3.28a***s-trans*).

La etapa de iniciación es atribuida a una reacción de TE fotoinducida, desde un donador de electrones (puede ser el anión *t*-BuOK, o un CTC que forme éste con otra molécula de sustrato) [18, 110] hacia el dianión **3.28**²⁻ seguida de la fragmentación de uno de los enlaces C-I para dar el radical dianión distónico [**3.28**⁻]^{•-} (*s-cis* y *s-trans*) y el anión I⁻. El intermediario [**3.28**⁻]^{•-} cicla muy rápidamente formando un enlace C-C para dar el radical dianión conjugado monociclado [**3.42**⁻]^{•-} (*s-cis* y *s-trans*), el cual posee el electrón impar separado del resto *o*-iodoarilo por la presencia de un C_{sp³} (ver Figura 3.26). El radical dianión

$[3.42^-]^{\bullet-}$ puede seguir dos caminos reactivos: reaccionar por TE intramolecular (Figura 3.27) o por reacción de TE intermolecular (Figura 3.29).

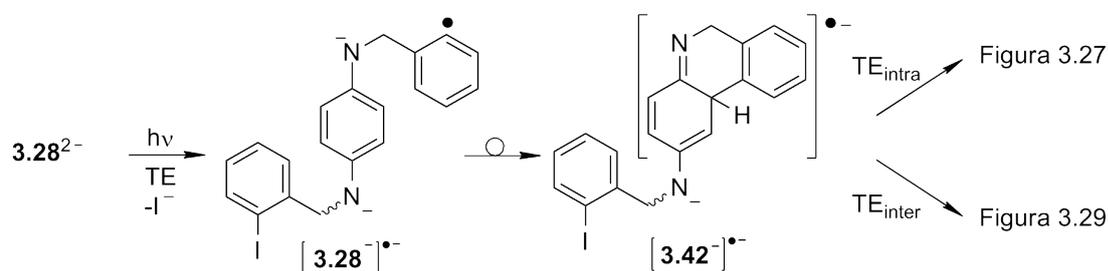


Figura 3.26: Etapa de iniciación y primer reacción de ciclación para el sustrato **3.28a**.

Si el camino seguido por el sistema es de TE intramolecular, se forma el radical anión distónico **3.43^{•-}** (*s-cis* y *s-trans*) (Figura 3.27). Sin embargo, solo el isómero **3.43 *s-cis*^{•-}** es capaz de ciclar para dar el radical anión **3.44^{•-}**. Como se puede observar en el mapa de potencial electrostático de la Figura 3.28, la carga negativa en el radical anión **3.43^{•-}** se encuentra localizada en el C vecinal al C_{sp^3} del anillo central. Así, el isómero **3.43 *s-trans*^{•-}** tiene menos probabilidades de ciclar. Su reacción más importante sería la reducción por abstracción de hidrógeno a partir del solvente para dar el producto de monociclación-reducción **3.39** (Figura 3.27). Luego del cierre de anillo se obtiene el radical anión **3.44^{•-}**, el cual transfiere su electrón extra a **3.28²⁻** formando **3.44** y $[3.28^-]^{\bullet-}$, y de este modo se propaga el ciclo de reacción. La desprotonación de **3.44** en el medio básico, la protonación posterior en la etapa de procesado de la reacción y una oxidación final, da el producto **3.33**. Por lo tanto, si solo tuviera lugar el proceso de TE intramolecular, los productos principales deberían ser **3.33** y el producto reducido **3.39**.

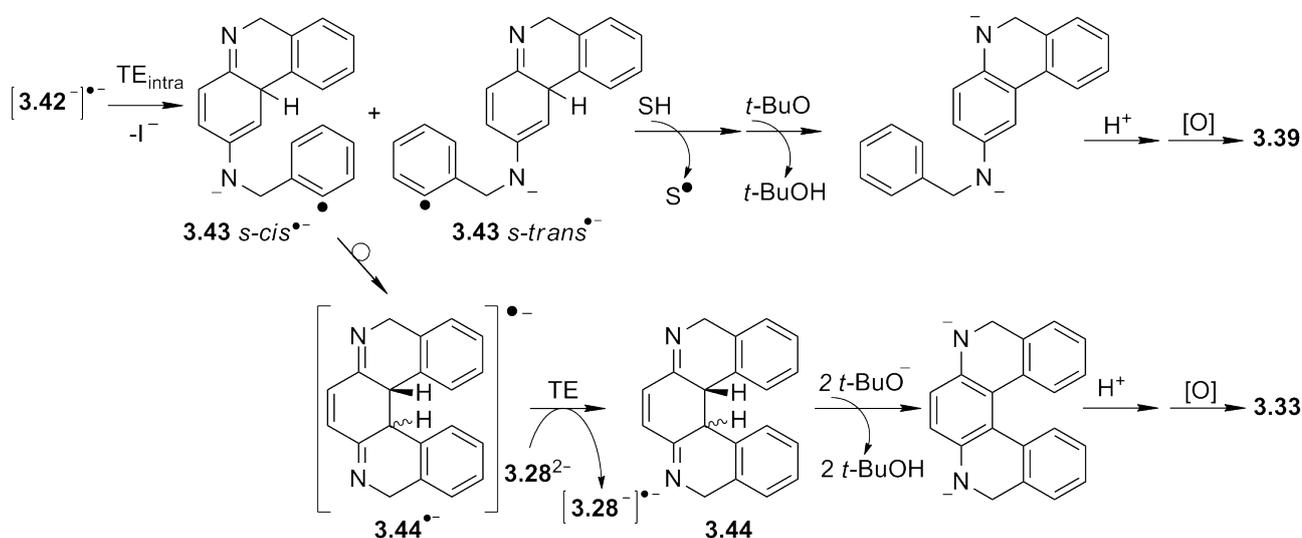


Figura 3.27: Camino de TE intramolecular de $[3.42^-]^{\bullet-}$.

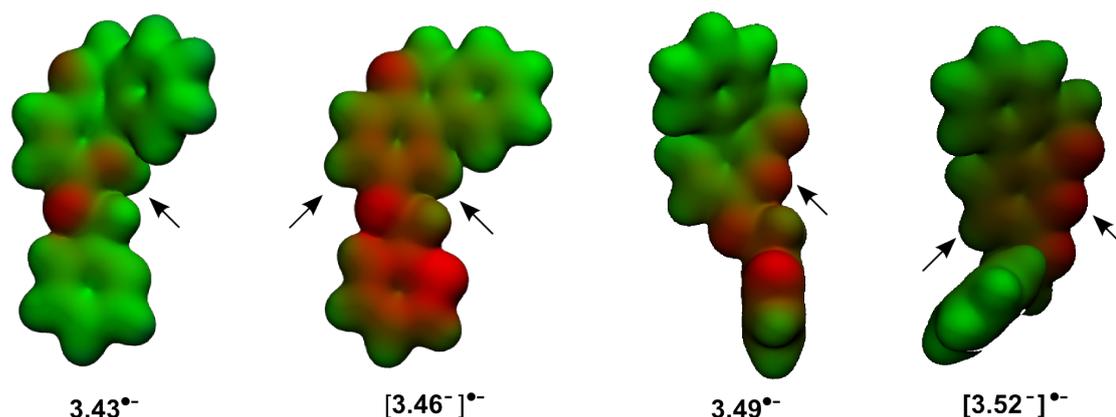


Figura 3.28: Potencial electrostático de los radicales aniones distónicos $3.43^{\bullet-}$, $[3.46^-]^{\bullet-}$, $3.49^{\bullet-}$ y $[3.52^-]^{\bullet-}$.

Por otro lado, si el camino a seguir es la TE intermolecular desde $[3.42^-]^{\bullet-}$ hacia 3.28^{2-} , se forman las especies intermedias 3.42^- (*s-cis* y *s-trans*) y $[3.28^-]^{\bullet-}$ (Figura 3.29). El anión 3.42^- se rearomatiza en el medio de reacción básico, para dar el intermediario 3.45^{2-} (*s-cis* y *s-trans*), el cual comienza un segundo ciclo de $S_{RN}1$ a través de la formación del radical anión distónico $[3.46^-]^{\bullet-}$ (*s-cis* y *s-trans*).

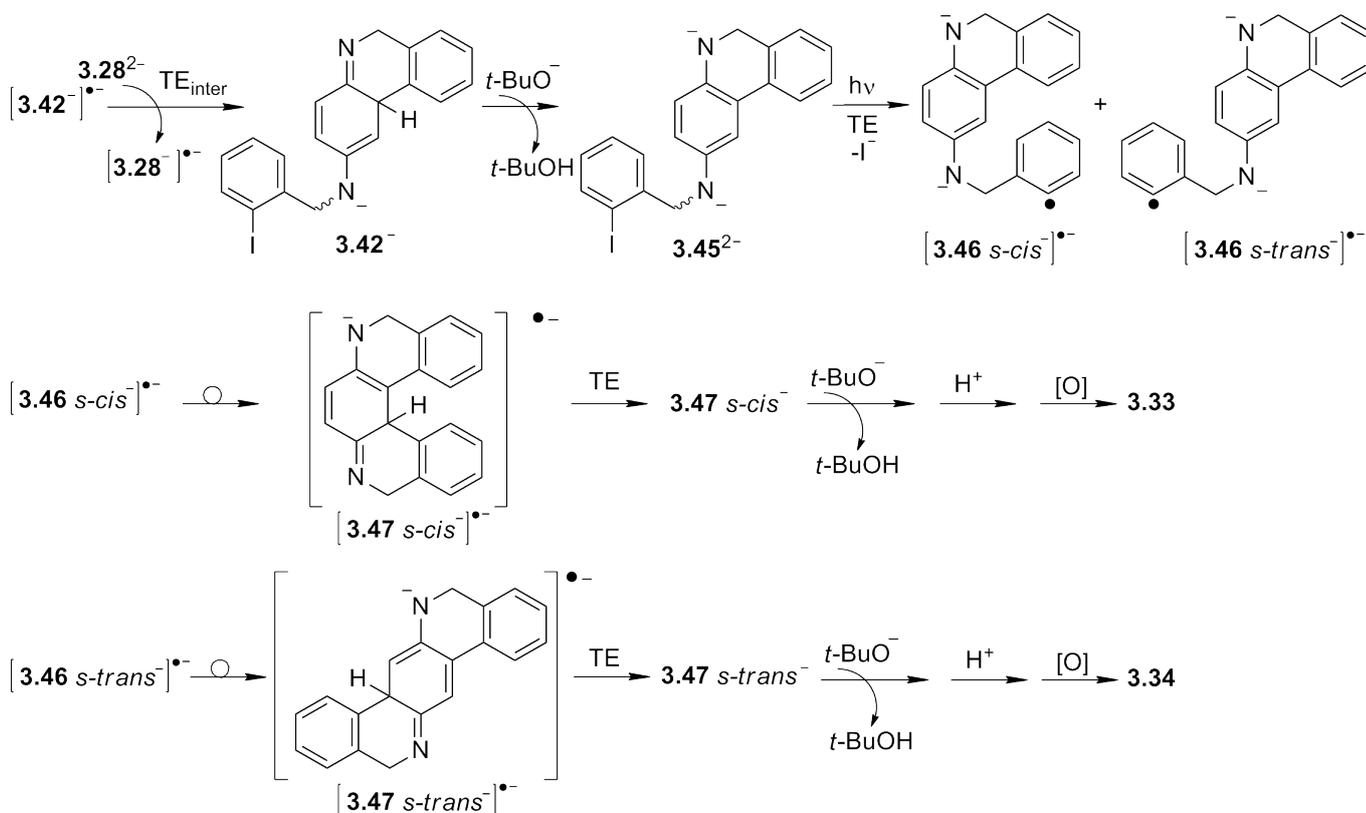
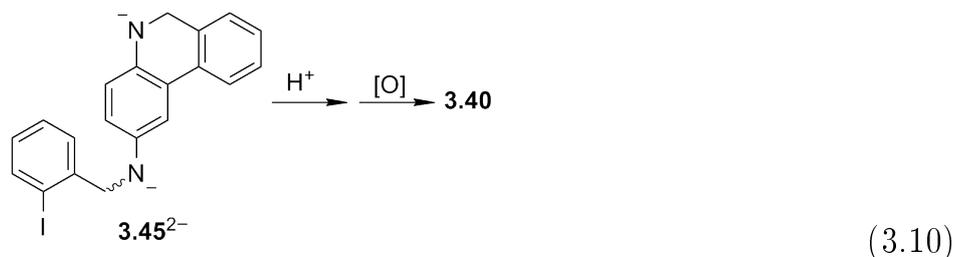


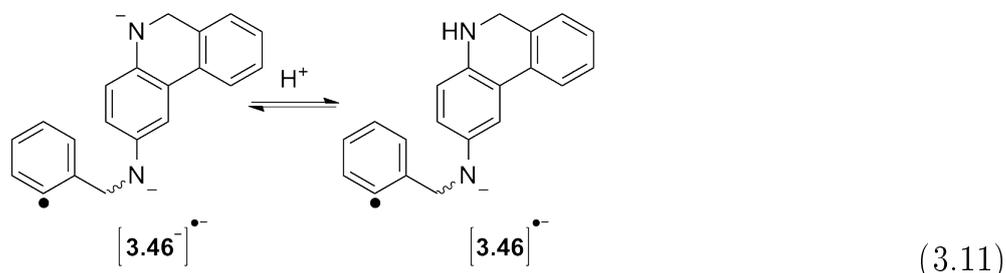
Figura 3.29: Camino de TE intermolecular $[3.42^-]^{\bullet-}$.

En este caso, la distribución electrónica de la especie $[3.46^-]^{\bullet-}$ (*s-cis* y *s-trans*) muestra que las dos posiciones *orto* al grupo amino se encuentran favorecidas para el acople con el radical arilo (ver Figura 3.28). En este camino, la especie $[3.46^-]^{\bullet-}$ *s-cis* cicla para dar el

radical dianión conjugado [**3.47** *s-cis*] $^{\bullet-}$ el cual finalmente evoluciona al producto **3.33** y el intermediario [**3.46** *s-trans*] $^{\bullet-}$ cicla para dar el producto **3.34**. Experimentalmente, se observa la formación de estos dos compuestos provenientes de la reacción de doble ciclación, junto con los productos **3.39** y **3.40** (ec. 3.8). Además, el producto **3.40** puede formarse a través de la reacción de protonación–oxidación del intermediario **3.45 $^{2-}$ (ec. 3.10). La formación de estos productos es evidencia de que la TE intermolecular estaría operando en la ciclación de **3.28 $^{2-}$.****



Si se considera la energía de ciclación del radical dianión [**3.46**] $^{\bullet-}$ (*s-cis* y *s-trans*), la cual es muy elevada (16,5 y 19,1 kcal/mol, respectivamente), se propone que la reacción de ciclación ocurre vía el radical anión distónico **3.46 $^{\bullet-}$ (*s-cis* y *s-trans*), el cual puede estar presente, en las condiciones de reacción, a través de un equilibrio ácido-base (ec. 3.11).**



En la Figura 3.30 se presenta la SEP³ para la ciclación del radical anión **3.46 $^{\bullet-}$ (*s-cis* y *s-trans*). Como se puede ver, las energías de activación para las ciclaciones a partir de ambos conformeros *s-cis* y *s-trans* son similares, y con valores de 3,8 kcal/mol y 3,9 kcal/mol, respectivamente. Considerando que la cinética de estos cierres de anillo son similares y que la interconversión entre los conformeros es muy lenta (implica la rotación de un enlace C–N que posee carácter de doble ligadura⁴), la distribución de productos en este camino de reacción se encuentra gobernada por la relación de conformeros, aproximadamente igual a 1,2:1. Debido a que la relación de productos *s-cis*:*s-trans* encontrada experimentalmente es 1,8:1, se concluye que ambos caminos de reacción (TE intramolecular e intermolecular) están ocurriendo en este sistema. De esta forma, el camino de TE intramolecular aportaría el producto diciclado *s-cis* y el monociclado–reducido y, el camino de TE intermolecular los productos diciclados *s-cis* y *s-trans*.**

³ B3LYP/6-31++G**, corregido con la energía de punto cero.

⁴La barrera de rotación se estima cercana a 17 kcal/mol, a partir de cálculos semiempíricos (AM1).

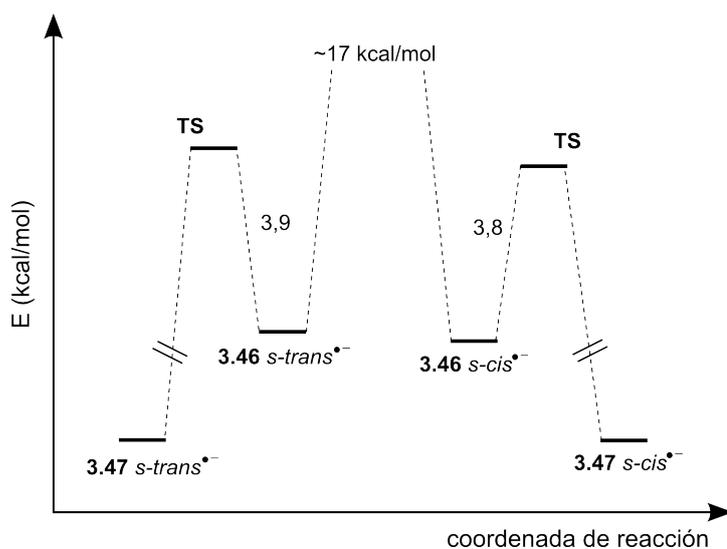
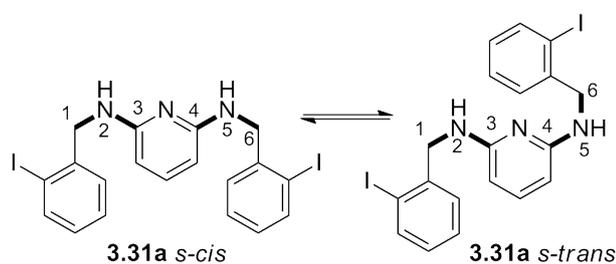


Figura 3.30: SEP para la ciclación del radical anión $3.46^{\bullet-}$.

Diamina 3.31a De manera análoga que para la diamina **3.28a**, se analizó el mecanismo de reacción a proponer para la amina **3.31a**. La inspección sistemática de la SEP conformacional de la diamina **3.31a** muestra que existen dos conformeros principales, **3.31a***s-cis* y **3.31a***s-trans*, los cuales se interconvierten mediante un equilibrio (ec. 3.12). La distribución de Boltzmann ($T = 240$ K) refleja una relación **3.31a***s-cis*:**3.31a***s-trans* de 1:1,8.



(3.12)

Como se mencionó anteriormente, la presencia del producto **3.38** (ec. 3.7) indica que la primera ciclación (acoplamiento C–C) se encuentra favorecida con respecto a la segunda (acoplamiento C–C ó C–N).

En principio, el radical dianión $3.48^{\bullet-}$ podría evolucionar por los caminos de TE intramolecular (Figura 3.31) o de TE intermolecular (Figura 3.32). De modo similar que el analizado para el compuesto **3.28a**, si la reacción toma el camino intramolecular (Figura 3.31), sólo se obtiene un producto de doble cierre, y en este caso el compuesto **3.37** (acoplamiento C–N), se forma a partir del intermediario 3.49 *s-trans* $^{\bullet-}$. Esta propuesta se sustenta en el hecho de que la carga negativa de $3.49^{\bullet-}$ se encuentra sobre el átomo de N del anillo de piridina (ver Figura 3.28).

Por otro lado, la ciclación no está favorecida para el isómero 3.49 *s-cis* $^{\bullet-}$, intermediario que se reduce por una reacción de abstracción de hidrógeno a partir del solvente, para, finalmente dar el producto de monociclación–reducción **3.38** (Figura 3.31). Cabe notar que si sólo ocurre el camino de la TE intramolecular, el producto **3.36** (ec. 3.7) no debería formarse.

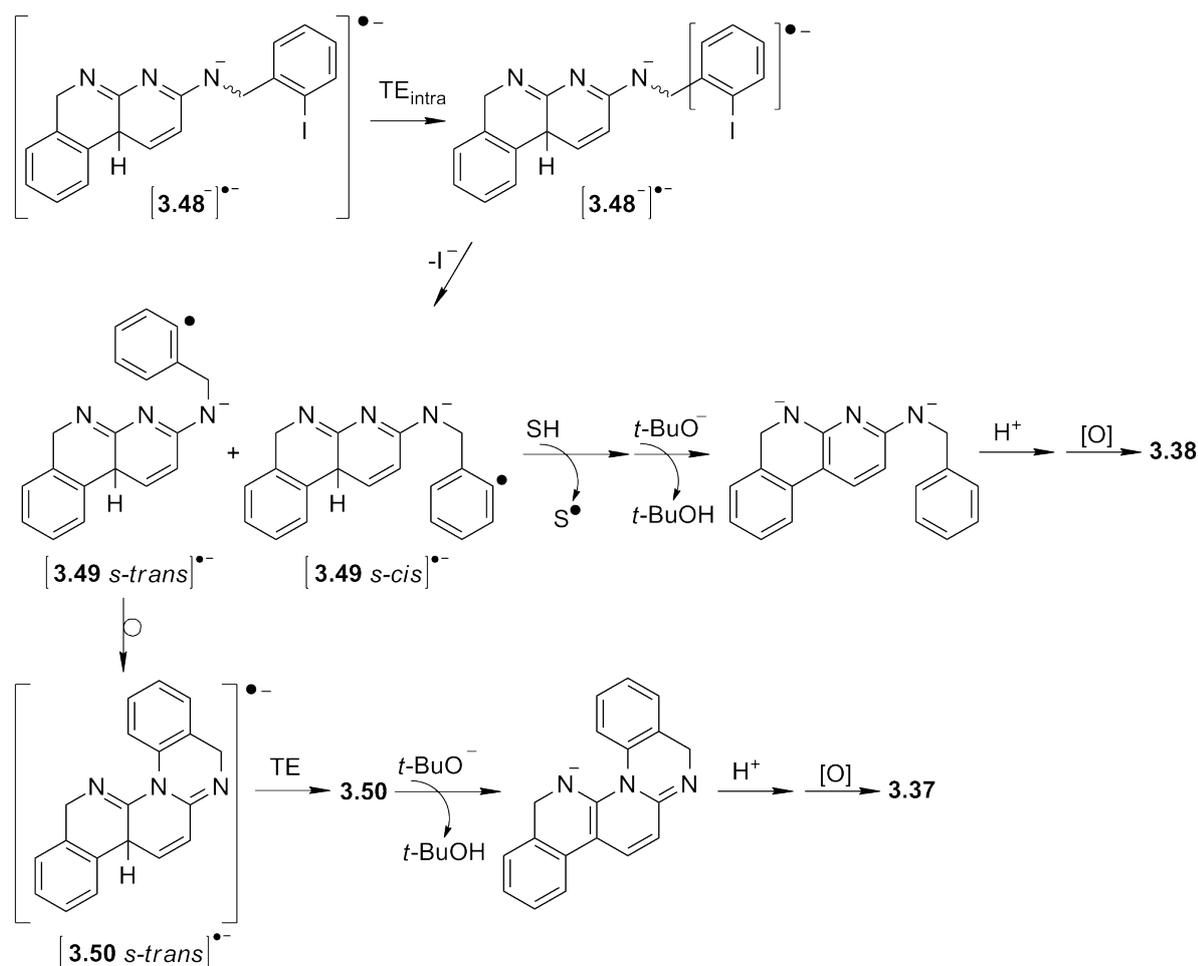


Figura 3.31: Camino de TE intramolecular de $3.48^{\bullet-}$.

Si la TE intermolecular tiene lugar (Figura 3.32) es posible la formación tanto del producto **3.36** como **3.37**. Debido a que la relación de conformeros *s-cis*:*s-trans* del anión 3.31^{2-} es 1:1,8, la relación de los radicales aniones $3.52\ s-cis^{\bullet-}$ y $3.52\ s-trans^{\bullet-}$ será la misma.⁵ Teniendo en cuenta esto y, de manera similar a lo realizado para el derivado de 1,4-diaminobenceno, se decidió estudiar, mediante modelado computacional, la SEP de la segunda reacción de ciclación.

La SEP⁶ para este sistema muestra que la energía de activación para el cierre de anillo sobre N es de 10,4 kcal/mol, mientras que para el acople sobre C es solo de 2,0 kcal/mol (Figura 3.33). Por otro lado, la energía de activación para la reacción de abstracción de hidrógeno desde $3.52^{\bullet-}$ para dar el producto ciclado-reducido **3.38**, es 6,5 kcal/mol. Esto indica que esta reacción compite con el cierre de anillo sobre N, con lo cual a partir del radical anión $3.52\ s-trans^{\bullet-}$ se obtienen el producto ciclado-reducido **3.38** y el producto de ciclación **3.36** es formado a partir de $3.52\ s-cis^{\bullet-}$. Teniendo en cuenta esto, el producto de diciclación **3.37** se formaría a través del camino de TE intramolecular (Figura 3.31). De forma similar a la diamina **3.28a**, este sistema debería evolucionar a través de los dos mecanismos de TE.

⁵La barrera de rotación se estima cercana a 23 kcal/mol, a partir de cálculos semiempíricos (AM1).

⁶ B3LYP/6-31++G**, corregido con la energía de punto cero.

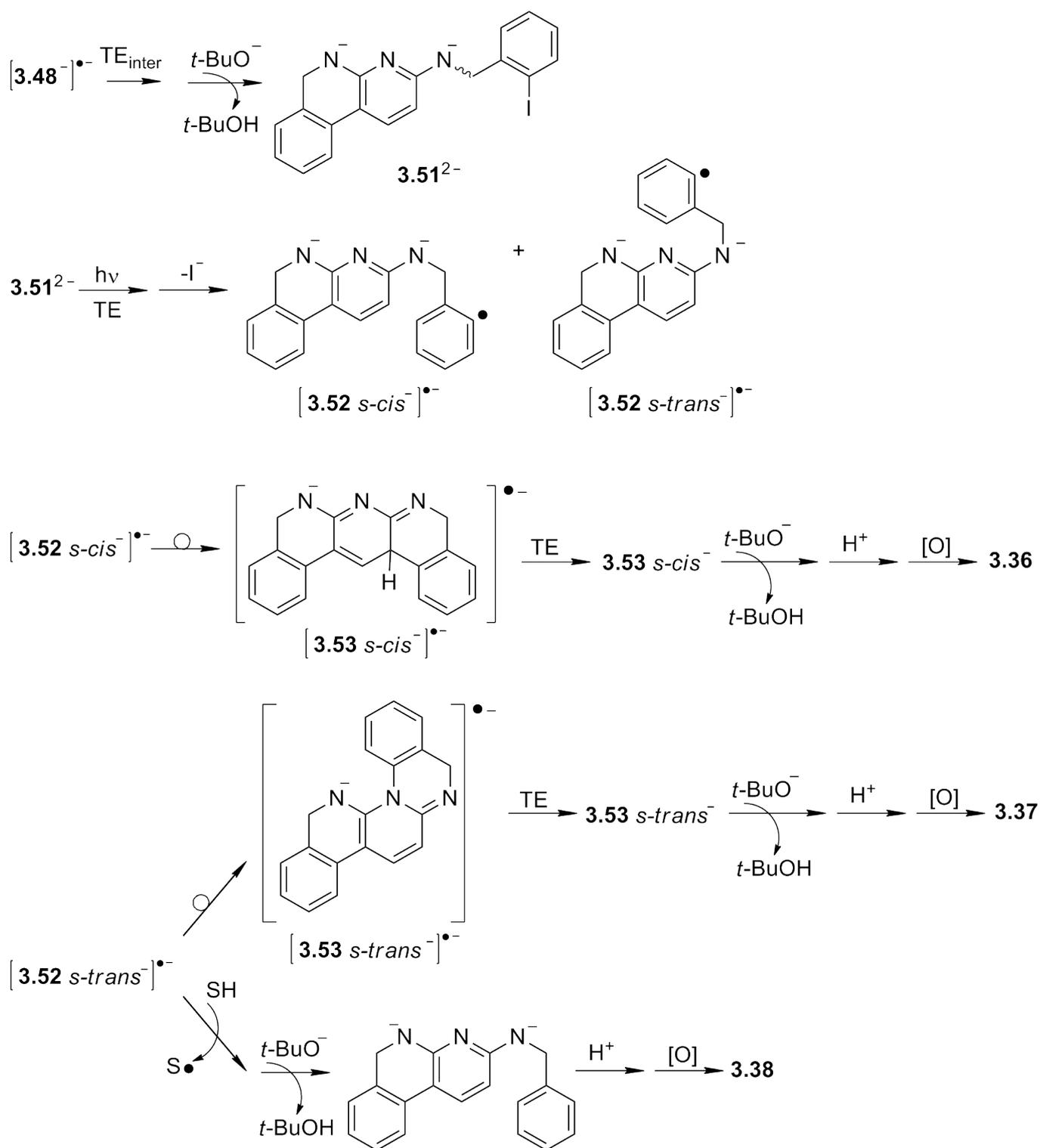


Figura 3.32: Camino de TE intermolecular de $3.48^{•-}$.

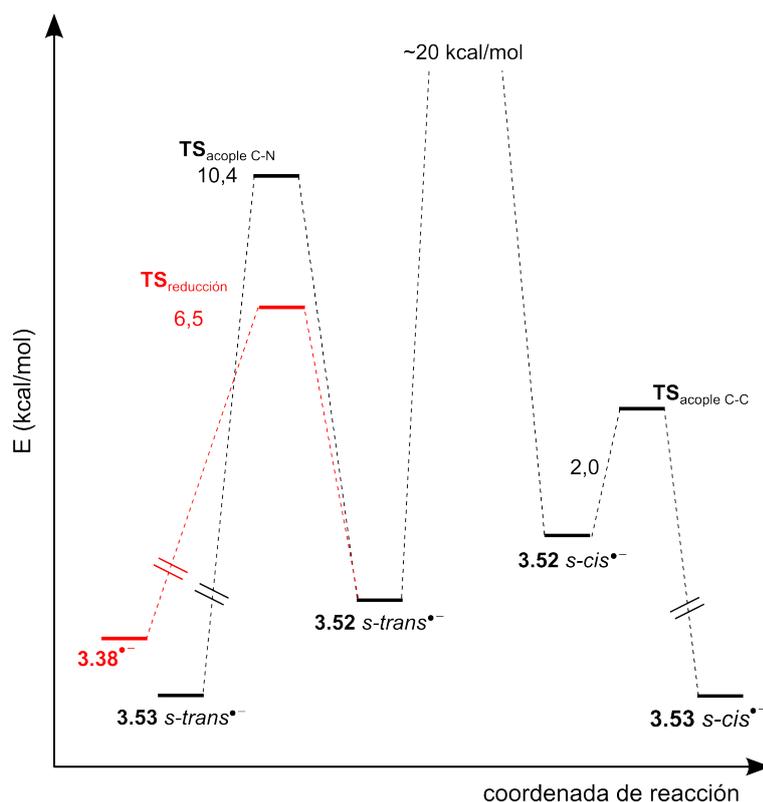


Figura 3.33: SEP para la reacción de ciclación del radical anión $3.52^{\bullet-}$.

3.3.2.2. Comparación con otras vías de síntesis

De los diaza-heterociclos sintetizados, tres presentan estructura novedosa (**3.35**, **3.37** y **3.38**) y los restantes (**3.33**, **3.34** y **3.36**) han sido obtenidos previamente [130, 131, 132, 133, 134].

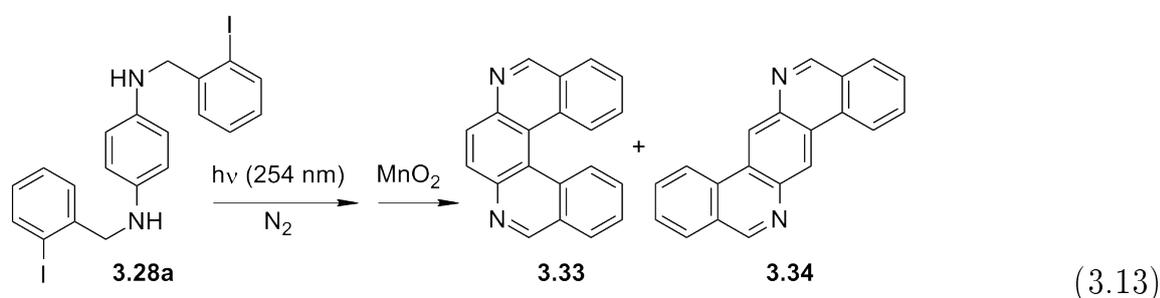
En este trabajo se obtuvo un rendimiento del compuesto **3.33** del 46 %, con un rendimiento global del 24 % (teniendo en cuenta toda la ruta sintética, desde la diamina **3.25**). Existen tres informes previos de la síntesis de este compuesto. En el primero, los autores informaron que la reacción de cierre de anillo mediante un mecanismo tipo bencino da un 40 % de **3.33**, pero no indicaron el rendimiento del precursor, el cual no es una molécula sencilla [130]. En el segundo artículo, la reacción de cierre de anillo es similar a la anterior (bencino), pero el rendimiento global del compuesto **3.33** es solo del 4 % [131]. Finalmente, el trabajo más reciente presenta la síntesis empleando una metodología fotoquímica (irradiación durante 24 a 36 horas) con un rendimiento global del 49 %, que es el más alto informado para este compuesto [132].

Sobre la síntesis del diaza-heterociclo **3.34** solo existe un informe, en el que luego de cuatro reacciones, se obtuvo un 14 % de rendimiento [133], el cual es comparable al rendimiento global del 9 % obtenido en este trabajo de tesis.

Por último, es necesario mencionar que, si bien el producto **3.36** se cuantificó en un 14 % (Tabla 3.1, entrada 17), el rendimiento aislado fue menor (4 %). Realizando una síntesis en dos pasos a partir de 1,3-diamonipiridina Djurdjevic y col. obtuvieron este derivado con un 68 % de rendimiento [134], mediante una iodación del anillo aromático, una posterior reacción de Zuzuki doble con ácido 2-formilfenil borónico. El cierre de anillo ocurre de manera espontánea en el mismo balón de reacción, por un ataque nucleofílico del grupo amino al carbonilo.

3.3.3. Reacciones de fotólisis directa

Con el objetivo de ampliar el estudio sobre la reactividad de los compuestos **3.28a**, **3.29a** y **3.31a**, y evaluar la posibilidad de que éstos den reacciones de doble cierre de anillo consecutivas, se llevó a cabo el estudio de fotólisis directa del enlace C–I. Luego de la excitación del sustrato y la fragmentación homolítica del enlace C–I, se forman los radicales arilo capaces de reaccionar con el sistema π del anillo aromático central, para dar lugar a los diazaheterociclos buscados. Las reacciones se realizaron en tubos de cuarzo, acetonitrilo anhidro como solvente y la irradiación se llevó a cabo con luz de longitud de onda de 254 nm. A diferencia de las reacciones de $S_{RN}1$ presentadas en la sección 3.3.2, aquí no hay presencia de base y la iniciación se produce por la ruptura homolítica del enlace C–I inducida por la radiación. En la Tabla 3.2 se presentan las reacciones llevadas a cabo con el sustrato **3.28a** (ec. 3.13) con el fin de optimizar las condiciones de reacción. En todas las condiciones analizadas no se observó sustrato sin reaccionar.



Inicialmente, las reacciones se realizaron desgasificando la mezcla de reacción mediante burbujeo de nitrógeno, durante 20 minutos antes de la irradiación (Tabla 3.2, entradas 1 y 2). Luego, con el objetivo de agitar la solución, el burbujeo del gas inerte se realizó durante todo el tiempo de irradiación (Tabla 3.2, entradas 3 y 4). Bajo las dos condiciones mencionadas anteriormente, los rendimientos son comparables, y se encuentran dentro del 25 % para el producto **3.33**. Sin embargo, se decidió llevar a cabo las demás reacciones con burbujeo constante del gas inerte. También, es importante destacar que cuando se emplean 16 lámparas, en lugar de 9, los rendimientos bajan (Tabla 3.2, entradas 6, 8, 13 y 14), lo cual se atribuye a la absorción de radiación UV (254 nm) por parte de los intermediarios y productos de reacción, con su consiguiente descomposición. Cuando el tiempo de reacción se incrementa a 120 minutos, el rendimiento de productos aumenta levemente (Tabla 3.2, entradas 5 y 7). Respecto al gas inerte, la reacción evoluciona de manera similar cuando es nitrógeno o argón, por lo tanto el seleccionado fue nitrógeno. En las entradas 9 y 10 de la Tabla 3.2, se puede apreciar que cuando la desgasificación previa a la irradiación se estimula con ultrasonido, ésta es más eficiente y los rendimientos de producto **3.33** aumentan un 10 %.

Teniendo en cuenta todo lo presentado anteriormente, es posible concluir que las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de fotólisis y cierre de anillo son las que se encuentran resumidas en la entrada 12 de la Tabla 3.2:

- Desgasificación mediante burbujeo de N_2 y ultrasonido por 20 minutos.
- Burbujeo de N_2 durante todo el tiempo de irradiación.
- Irradiación con 9 lámparas, durante 120 minutos.

Tabla 3.2: Reacciones de fotólisis directa del compuesto **3.28a**, optimización de condiciones.^a

Entrada	Atmósfera	Tiempo (min), Lámparas	Rendimiento (%)	
1	N ₂	60, 4	3.33 (11)	3.34 (<5)
2	N ₂	60, 9	3.33 (26)	3.34 (8)
3	N ₂ ^b	60, 4	3.33 (23)	3.34 (5)
4	N ₂ ^b	60, 9	3.33 (24)	3.34 (7)
5	Ar ^b	60, 9	3.33 (24)	3.34 (nc)
6	Ar ^b	60, 16	3.33 (14)	3.34 (nc)
7	Ar ^b	120, 9	3.33 (28)	3.34 (5)
8	Ar ^b	120, 16	3.33 (17)	3.34 (8)
9 ^c	Ar ^b	60, 9	3.33 (30)	3.34 (<5)
10 ^c	Ar ^b	120, 9	3.33 (37)	3.34 (5)
11 ^c	N ₂ ^b	60, 9	3.33 (28)	3.34 (<5)
12 ^c	N ₂ ^b	120, 9	3.33 (36)	3.34 (5)
13 ^c	N ₂ ^b	60, 16	3.33 (11)	3.34 (7)
14 ^c	N ₂ ^b	120, 16	3.33 (11)	3.34 (7)

^a Las reacciones fotoestimuladas se llevaron a cabo con [sustrato] = 1 mg/mL y acetonitrilo anhidro como solvente (7 mL) en un tubo de cuarzo. La irradiación se realizó en un reactor fotoquímico equipado con lámparas de alta presión de Hg, con su máximo de emisión en 254 nm. 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 Burbujeo constante durante todo el tiempo de irradiación.

^c Desgasificación por ultrasonido.

En la Tabla 3.3 se presentan los resultados de las reacciones para los tres sustratos estudiados, en las mejores condiciones encontradas. Como se observa en la entrada 2 de dicha Tabla, el producto principal en la reacción del compuesto **3.28a** es **3.33**, formándose muy poca cantidad del isómero **3.34**. Si bien los rendimientos de productos obtenidos en la reacción de $S_{RN}1$ para este sustrato fueron mayores (Tabla 3.1), aquí se evidencia una mayor selectividad hacia el producto **3.33**.

Tabla 3.3: Reacciones de fotólisis directa de los compuestos **3.28a**, **3.29a** y **3.31a** en las mejores condiciones encontradas.^a

Entrada	Sustrato	Tiempo (min)	Rendimiento (%)		
1	3.28a	60	3.33 (28)	3.34 (<5)	
2	3.28a	120	3.33 (36)	3.34 (5)	
3	3.29a	60	3.35 (3) ^b		
4	3.29a	120	3.35 (3) ^b		
5	3.29a	180	3.35 (6)		
6	3.31a	60	3.36 (—)	3.37 (—)	3.38 (32)
7	3.31a	120	3.36 (—)	3.37 (—)	3.38 (—)

^a Las reacciones fotoestimuladas se llevaron a cabo con [sustrato] = 1 mg/mL y acetonitrilo anhidro como solvente (7 mL) en un tubo de cuarzo, bajo atmósfera de nitrógeno y burbujeo durante todo el tiempo de reacción; previamente la mezcla de reacción se desgasificó mediante ultrasonido por 20 minutos. La irradiación se realizó en un reactor fotoquímico equipado con 9 lámparas de alta presión de Hg, con su máximo de emisión en 254 nm. 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 sustrato **3.29a** presentaba un gran problema de solubilidad en las condiciones de reac-

ción de $S_{RN}1$; y este hecho fue uno de los que motivó llevar a cabo la reacción de cierre de anillo empleando otra metodología. Inicialmente, se observó que el sustrato **3.29a** se disolvió completamente en el acetonitrilo. Pero, como se ve en las entradas 3 a 5 de la Tabla 3.3 el rendimiento de producto de doble cierre de anillo no superó el 10 %, lo cual muy probablemente se deba a la inestabilidad de los intermedios y productos formados durante la reacción bajo radiación UV. Para el sustrato **3.31a**, se observó la formación de los productos de doble cierre de anillo **3.36** y **3.37** en trazas. El producto principal de esta reacción es el compuesto de acople sobre carbono y reducción **3.38** (Tabla 3.3, entradas 6 y 7).

3.3.4. Aminofenoles

Otro sistema estudiado en esta tesis fue el derivado del 1,3-aminofenol, siguiendo la estrategia sintética de la alquilación del grupo hidroxilo con cloruro de *o*-iodobencilo, quimioselectivamente y con alto rendimiento. Para lograr esto, se disolvió el 1,3-aminofenol en DMSO, y se agregó exactamente 1 equivalente de *t*-BuOK. De esta forma, se desprotona selectivamente el grupo -OH y se obtiene el anión sobre dicha posición⁷, el cual es más nucleofílico que el grupo -NH₂, que solo posee el par de electrones no enlazantes (Figura 3.34).

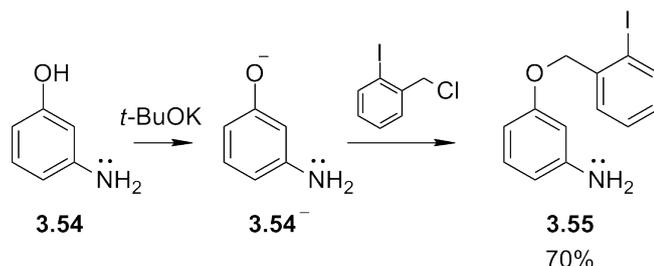


Figura 3.34: La desprotonación ocurre selectivamente sobre el grupo -OH del 1,3-aminofenol.

La posterior reacción de cierre de anillo tuvo lugar tanto en $\text{NH}_3(l)$ como en DMSO. En ambos solventes ocurrió de manera eficiente obteniéndose cerca de un 50 % de rendimiento del producto **3.57** y un 10 % de **3.56** (Figura 3.35). Como es de esperar, en DMSO el producto de reducción **3.58** fue más importante que en $\text{NH}_3(l)$. Además de estos productos, se observó en bajo rendimiento un compuesto proveniente de la fragmentación del enlace C-O **3.59**.

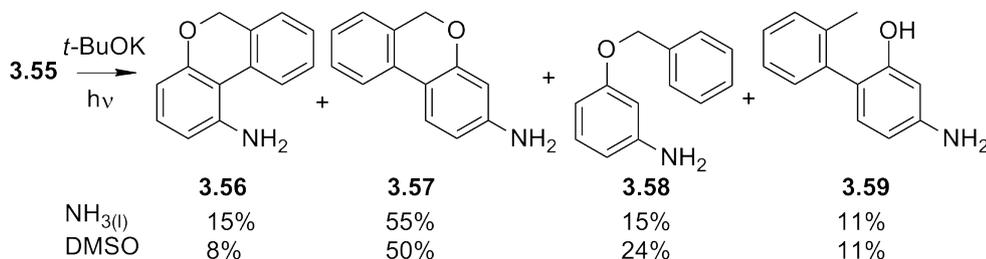


Figura 3.35: $S_{RN}1$ intramolecular del derivado de 1,3-aminofenol.

Al observar que la reacción se desarrolló normalmente en DMSO, y considerando que la síntesis del sustrato se realizó en condiciones similares que el cierre de anillo, se llevó a cabo

⁷ $\text{pK}_{a_{\text{fenol}}}$ =18,0 *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1424.

$\text{pK}_{a_{\text{anilina}}}$ =30,6 *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2964.

una estrategia tipo *one-pot* para estos dos pasos de reacción, obteniéndose el mismo resultado que cuando se realiza la purificación de **3.55**. Una limitación importante, y que nos decidió no continuar con este tema de trabajo, es que el sustrato debe cumplir con la condición que el grupo amino y el oxidrilo se encuentren en posición *meta* para que el anión pueda dar el cierre de anillo (Figura 3.14, página 43).

3.4. Conclusiones

En este capítulo se ha presentado la síntesis de novedosos diaza-heterociclos, mediante reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular. En dichas reacciones ocurren dos cierres de anillo consecutivos, y este es el primer trabajo que explora detalladamente dichas reacciones y el mecanismo por el cual transcurren. Se han obtenido buenos rendimientos de los diaza-heterociclos buscados (**3.33**, 46 %; **3.34**, 25 %; **3.35**, 17 %; **3.36**, 13 % y **3.37**, 13 %) teniendo en cuenta que en el medio de reacción se forman dos nuevas uniones C–C ó C–N, las cuales dan lugar a la formación de dos nuevos heterociclos aromáticos dentro de la misma molécula.

Con el objetivo de lograr una comprensión integral del sistema y de su comportamiento, se realizaron experimentos focalizados en aspectos mecanísticos, los cuales indican que bajo la condiciones de reacción evaluadas, los productos obtenidos vienen de un mecanismo radicalario como lo es el de $S_{RN}1$ intramolecular. Con esta evidencia experimental se plantearon las posibles vías mecanísticas por las cuales puede evolucionar el sistema.

El mecanismo se discutió además empleando cálculos de DFT, los cuales indican que el segundo cierre de anillo ocurre a partir de radicales aniones distónicos. La distribución de productos no sólo depende de la relación de conformeros en la molécula neutra, sino también de la naturaleza de la reacción de TE y las energías de activación relativas para el segundo cierre de anillo. Luego de la primera ciclación (la cual es muy rápida), la reducción del radical arilo siempre se encuentra en competencia con la segunda ciclación. Además, se sugiere que para las diaminas **3.28a** y **3.31a** ocurre tanto la reacción de TE intramolecular como la intermolecular.

Finalmente, se llevaron a cabo reacciones de fotólisis de los sustratos empleados en la $S_{RN}1$ intramolecular, observándose la formación de los productos de doble cierre de anillo pero en porcentajes menores a los obtenidos por $S_{RN}1$. Esto puede atribuirse a la inestabilidad de los intermediarios y productos formados durante la reacción, bajo las condiciones de radiación empleadas.

Parte II

Nanopartículas de Oro

Capítulo 4

Síntesis de Nanopartículas de Oro Funcionalizadas con Aza-heterociclos

Un científico conservador se contradice en sus términos.

Anonimus

RESUMEN:

Se sintetizaron nanopartículas de oro funcionalizadas con derivados de adenosina, las cuales forman agregados coloidales en solventes de baja polaridad. Los resultados sugieren la formación de canales constituidos por las unidades de adenosina, que se forman debido a los enlaces puente hidrógeno entre la bases de una NP con las de otras. Estos agregados no se ven afectados por las adiciones de *n*-propanol, *i*-propanol y *t*-butanol, mientras que presentan un comportamiento similar hacia la adición de metanol o etanol, y una selectividad alta a metanol. Las adiciones de nucleósidos de ADN tales como 2',3'-*O*-isopropiliden adenosina, 1-(2-deoxy- β -D-ribofuranosil)-5-metiluracilo y timina; y otros compuestos aromáticos como pireno, 1-cloropireno, 1-hidroxipireno, (1-pirenil)metanol y 2-hidroxinaftaleno no producen la desagregación de las NP. Los resultados sugieren que los canales formados por los nucleósidos permiten el acceso a los alcoholes de acuerdo a su tamaño. Una interacción eficiente entre el alcohol y las unidades de adenina desestabilizan los enlaces puente hidrógeno inter-nanopartículas, causando su eventual desagregado.

4.1. Introducción

Las nanopartículas (NP) esféricas pueden emplearse como una plataforma para la incorporación de un considerable número de funcionalidades específicas. La elevada relación superficie/volumen crea la posibilidad de producir una alta concentración local de grupos funcionales en una solución muy diluída de NP. En particular, las nanopartículas de oro (AuNP) poseen un interés especial, debido a sus peculiares propiedades electrónicas y químicas, las cuales dependen fuertemente del tamaño de partícula [135, 136, 137]. Las partículas nanométricas

de oro presentan colores intensos en la región visible del espectro electromagnético, y pueden ser observadas a simple vista, en concentraciones del orden nanomolar.

Las NP han demostrado ser eficientes en la catálisis de una serie importante de reacciones [138]. En esta tesis, la propuesta inicial fue emplear AuNP como iniciadoras de reacciones radicalarias, por reacción con un halogenuro de arilo, debido a su alta afinidad por los átomos de halógeno [139]. El objetivo fue llevar a cabo las reacciones de cierre de anillo radicalario presentados en el capítulo 2, y evaluar este posible método de iniciación, como generador de especies radicales, es decir especies reactivas intermediarias (Figura 4.1). Luego surgió la posibilidad de trabajar con AuNP y llevar a cabo la funcionalización con aza-heterociclos como son los nucleósidos del ADN, más específicamente con derivados de adenosina. Logrando, de esta manera, estudiar la posibilidad de atrapar u ocluir compuestos afines a dichos ligandos tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos y de estructura similar a los sintetizados en el capítulo 3.

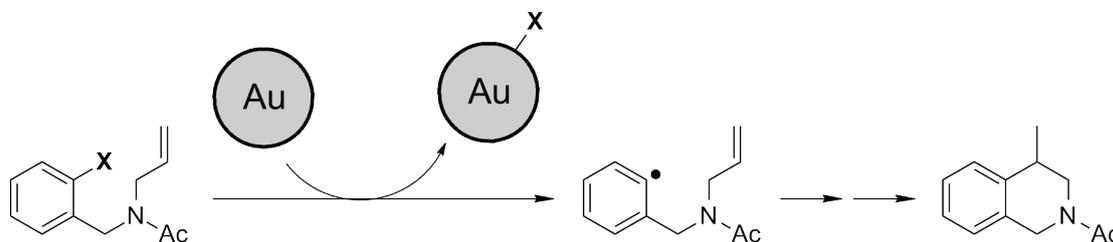


Figura 4.1: Generación de un radical arilo por reacción con AuNP.

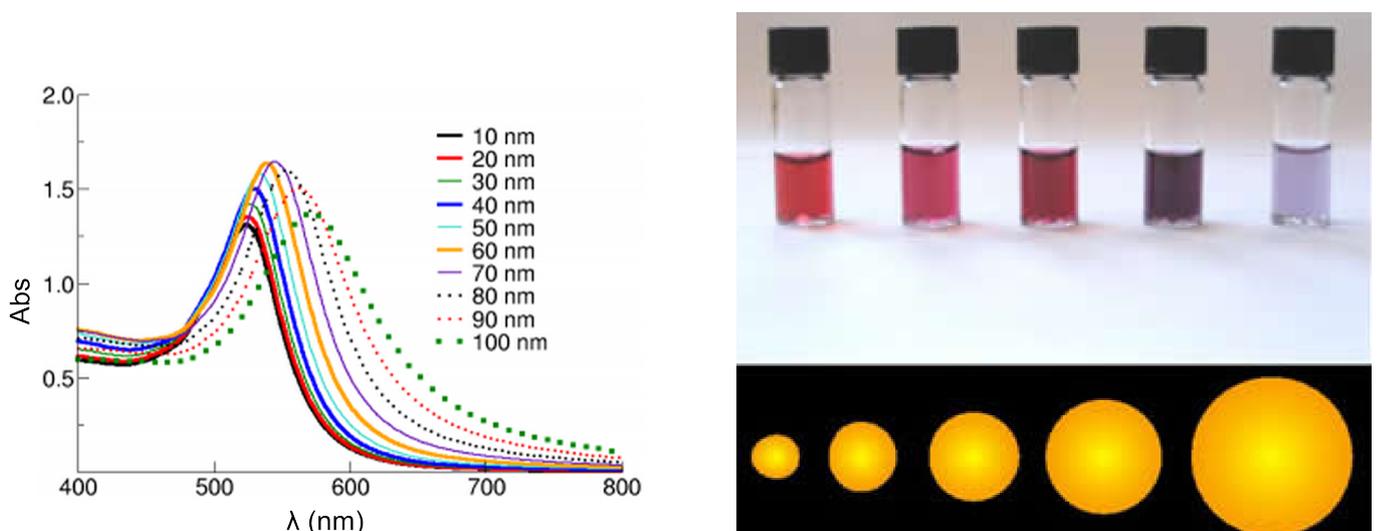
4.1.1. Nanopartículas de oro

Una nanoestructura puede ser definida como un material cuya característica principal es su dimensión en un intervalo de 1-100 nm, la cual es clave en sus propiedades. Las NP de metales nobles, más específicamente las AuNP, presentan propiedades ópticas, electrónicas y catalíticas que están relacionadas con el tamaño, forma y distancia entre ellas [140]. Las AuNP forman coloides y aquellas que son esféricas presentan un espectro de absorción con una banda en la región visible alrededor de 520 nm, llamada Banda de Plasmón Superficial (BPS). Este fenómeno óptico se produce como consecuencia de la fotoexcitación de los electrones libres en la superficie de la NP [141]. La posición, forma e intensidad de la banda depende de diferentes factores: la constante dieléctrica del medio, el tamaño y la geometría de la NP, y de las interacciones electrónicas entre ellas y la capa orgánica estabilizadora que las rodea [142].

En la Figura 4.2 se presenta un ejemplo de la relación del tamaño de AuNP esféricas y la longitud de onda del máximo de la BPS, la cual se desplaza a valores mayores al ir aumentando el tamaño de la NP, dando lugar a coloides con diferentes tonalidades [143, 144].

Las AuNP constan de dos partes principales, la NP propiamente dicha y la capa exterior orgánica, formada por los ligandos (Figura 4.3a). La NP metálica está constituida por átomos de oro, los cuales le confieren las propiedades ópticas y eléctricas. Los ligandos orgánicos, la estabilizan y evitan su agregación. El ligando se compone de un “grupo de anclaje” que se une a la superficie de la NP a través de enlaces dativos, covalentes o por una atracción electrostática, un “grupo espaciador” y un “grupo terminal” (Figura 4.3b). Este último puede ser o no un grupo funcional, se encuentra lejos de la superficie metálica y, al estar en contacto

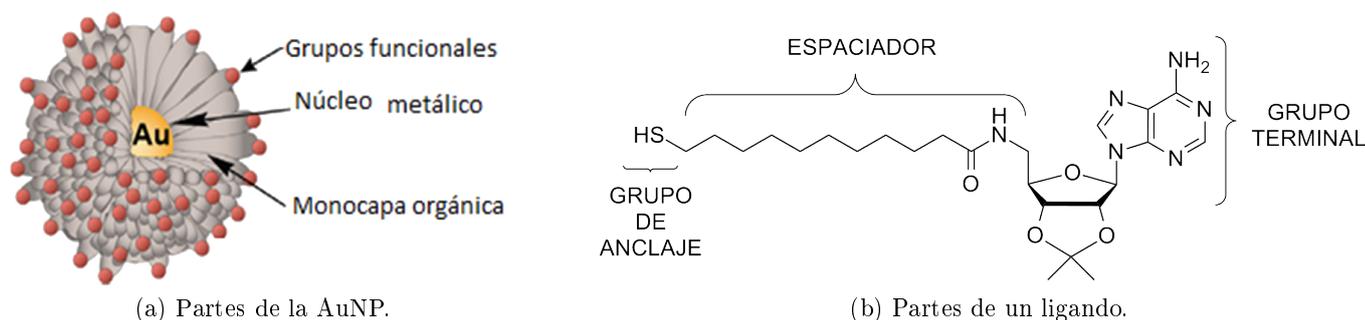
con el medio de disolución, es el que otorga las propiedades de solubilidad [145].



(a) Al cambiar el tamaño de las NP, varía el máximo de la BPS.

(b) Al aumentar el tamaño de las NP, su color en una dispersión acuosa cambia desde el rojo al azul.

Figura 4.2: Propiedades ópticas de las AuNP y la relación con su tamaño.



(a) Partes de la AuNP.

(b) Partes de un ligando.

Figura 4.3: Partes de una nanopartícula de oro.

4.1.2. Síntesis de nanopartículas de oro

La síntesis de NP, así como las estrategias para controlar su tamaño, forma, estabilidad, solubilidad, monodispersidad y funcionalidad de la superficie, se han estudiado ampliamente durante los últimos dos siglos. El método más común para su preparación, es la reducción química de sales de metales, en presencia de agentes estabilizadores. La primera síntesis de AuNP fue desarrollada hace 150 años por Michael Faraday, que utilizó fósforo para reducir los iones de AuCl_4^{-1} [146]. Desde entonces, se han desarrollado diferentes métodos basados en la reducción de sales de Au(III). Por ejemplo, Turkevich empleó un reductor suave (citrato de sodio) para formar coloides de oro en solución acuosa a partir de $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ [147]. Brust y col. [148] obtuvieron AuNP, con polidispersidad reducida y control riguroso de tamaños, reduciendo HAuCl_4 con NaBH_4 en presencia de dodecanotiol y un agente de transferencia de fase como el bromuro de tetraoctilamonio, por sus siglas en inglés *tetraoctilammonium bromide* (TOAB). La presencia de un agente estabilizante evita la aglomeración de las NP, a

la vez que interviene en el control de su tamaño y forma. Algunos de los métodos sintéticos comunes se presentan en forma resumida en la Tabla 4.1.

Los estudios informados en la literatura, se han centrado en determinar el efecto de la concentración y naturaleza del agente reductor, concentración inicial de la sal de oro, la velocidad de mezcla, el medio de disolución, la temperatura y el tiempo de reacción, con el fin de controlar el tamaño, forma, estabilidad, solubilidad y funcionalidad superficial en las AuNP [148, 149, 150].

Tabla 4.1: Diferentes tipos de síntesis de nanopartículas de oro

Diámetro aprox. de NP (nm)	Método de Síntesis	ref.
2-8	Reducción AuCl(PPh ₃) utilizando terbutilamino borano como agente reductor.	[151]
2	Reacción del complejo Au(I) tetrahidrotiofeno, con aminas primarias de cadena larga (C _n H _{2n+1} NH ₂ ; n = 8, 12, 16) para la formación de complejos AuCl(NH ₂ R) (R = C ₈ H ₁₇ , C ₁₂ H ₂₅ , C ₁₆ H ₃₃), seguido de reacción con CO o H ₂ en presencia de un polímero como polivinilpirrolidona o nitrocelulosa.	[152]
4-12	Reducción de sales de AuCl y AuBr en presencia de alquilaminas en cloroformo a 60°C.	[153]
1,5-5	Reducción bifásica de HAuCl ₄ por NaBH ₄ , en sistema bifásico (agua-tolueno) y en presencia de un alcanotiol.	[148]
5-8	Reducción de HAuCl ₄ por NaBH ₄ en presencia de TOAB.	[154]
8-20	Reducción de HAuCl ₄ en agua, por calentamiento en OA.	[155]
~26	Termólisis a 180°C de complejos de tiolato de Au(I) [C ₁₄ H ₂₉ (CH ₃) ₃ N][Au(SC ₁₂ H ₂₅) ₂], en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas.	[156]
10-40	Reducción de HAuCl ₄ con citrato de sodio en agua.	[147]

4.1.2.1. Tipos de ligando

A continuación, se presenta una breve descripción de los ligandos más usados para la síntesis de AuNP, ligandos de tipo tiol, amino, fósforo y polímeros [157].

Ligando tipo tiol Los tioles son el grupo funcional que forma uno de los enlaces más fuertes con las AuNP y, existe un gran variedad de síntesis que usan este tipo de ligandos (Figura 4.4). Desarrolladas a partir del método descrito por Faraday y denominado sistema de dos fases. Este encontró la forma de obtener soluciones de oro coloidal mediante la reducción en fase acuosa del ácido cloroaúrico usando fósforo en CS₂ [146]. A partir de esta estrategia, se han desarrollado diferentes metodologías de síntesis de AuNP, tales como la técnica de Mulvaney y Giersig publicada en 1993 [158], que demostró la posibilidad de utilizar tioles de diferentes longitudes de cadena, o el método de Brust-Schiffrin, que permite la síntesis de AuNP térmicamente estables, de poca dispersidad y tamaño controlado (diámetros aproximados de 1,5 a 5,2 nm) [159]. Se han utilizado otros ligandos que contienen azufre, tales como xantatos y

disulfuros, di- y tri-tioles, con el fin de estabilizar AuNP. Se ha demostrado que los disulfuros y los tioéteres no son buenos agentes estabilizadores como los tioles, pero son útiles para el empleo de AuNP de aplicación en catálisis, ya que no se unen fuertemente a la NP [159].

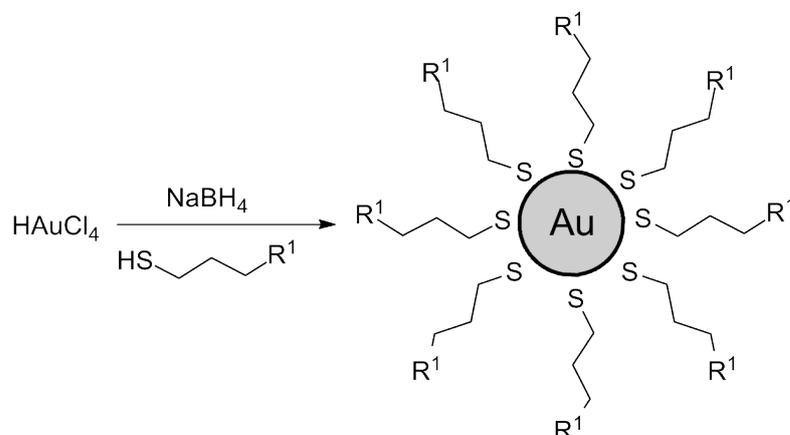


Figura 4.4: Esquema general de síntesis de AuNP con ligandos tipo tiol.

Ligando tipo amina Las aminas permiten el control de la dispersidad y autoorganización de AuNP. Estas pueden ser sintetizadas a partir de complejos oro(I) con aminas. La adición de laurilamina (LAM) u octadecilamina (ODA) en lugar de tioles, generaron AuNP monodispersas de unos 5,3 nm de diámetro (Figura 4.5) [160].

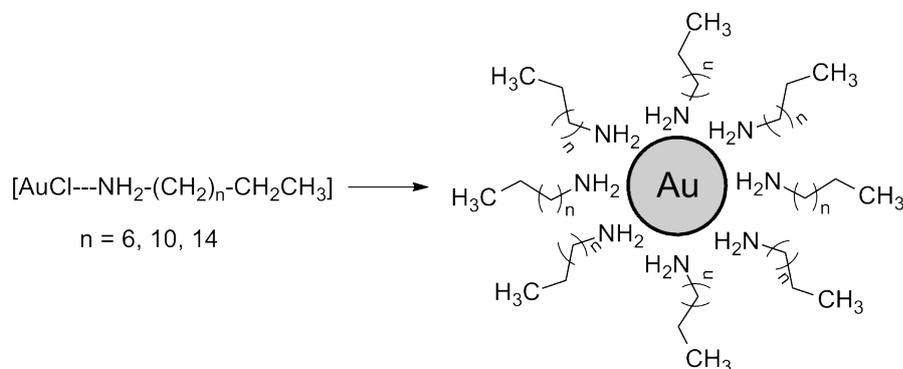


Figura 4.5: Síntesis de AuNP utilizando ligandos tipo amina.

Por otra parte, los ligandos amina también se han usado como estabilizadores en presencia de otros ligandos. Un ejemplo de ello es el uso del óxido de tris(*n*-octil)-fosfina, por sus siglas en inglés *tris(n-octil)phosphine oxide* (TOPO), ligando que sirve como medio de reacción y, junto con ODA, pueden pasivar la superficie de la NP. Esta estrategia permite el crecimiento de AuNP con un diámetro de unos 8,6 nm [157].

Ligandos tipo fosfina Las fosfinas son menos utilizadas como ligandos. Una modificación del método de Brust-Schiffrin permite la síntesis de AuNP pequeñas (1,5 nm), llevando a cabo una síntesis bifásica en presencia de TOAB. Este facilita la transferencia de iones cloroaurato desde una solución acuosa a la fase orgánica (tolueno) que contiene la fosfina [161]. Otra manera interesante para la preparación de AuNP, estabilizadas con fosfinas consiste en llevar

a cabo la reducción del precursor $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ empleando el radical anión del naftaleno en presencia de dos ligandos fosfina diferentes (Figura 4.6) [157, 162].

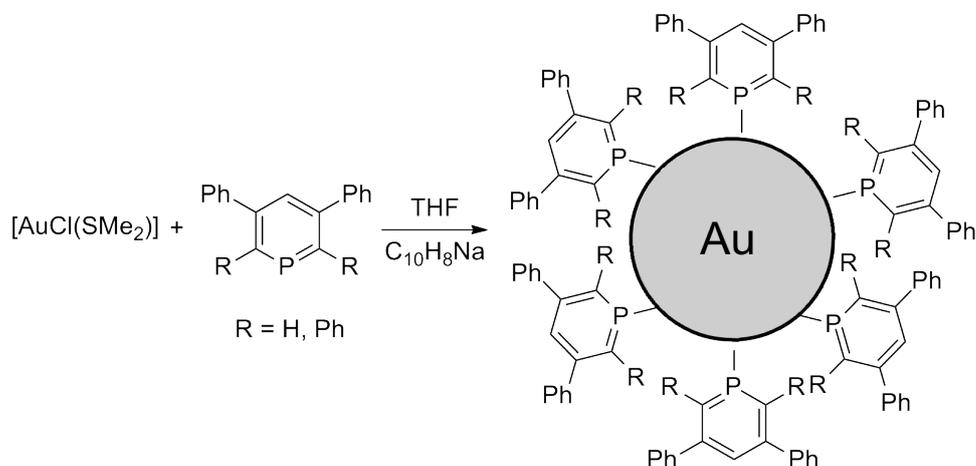


Figura 4.6: Síntesis de AuNP utilizando fosfinina como ligando.

Polímeros Finalmente, los polímeros pueden ser utilizados como ligandos, estabilizando las AuNP y proporcionándoles solubilidad en el medio, compatibilidad y procesabilidad [159] (Figura 4.7). Por ejemplo, Mandal y col. [163] desarrollaron una síntesis de AuNP con un diámetro entre 50-70 nm, utilizando polimetacrilato de metilo (PMMA) como ligando estabilizante.

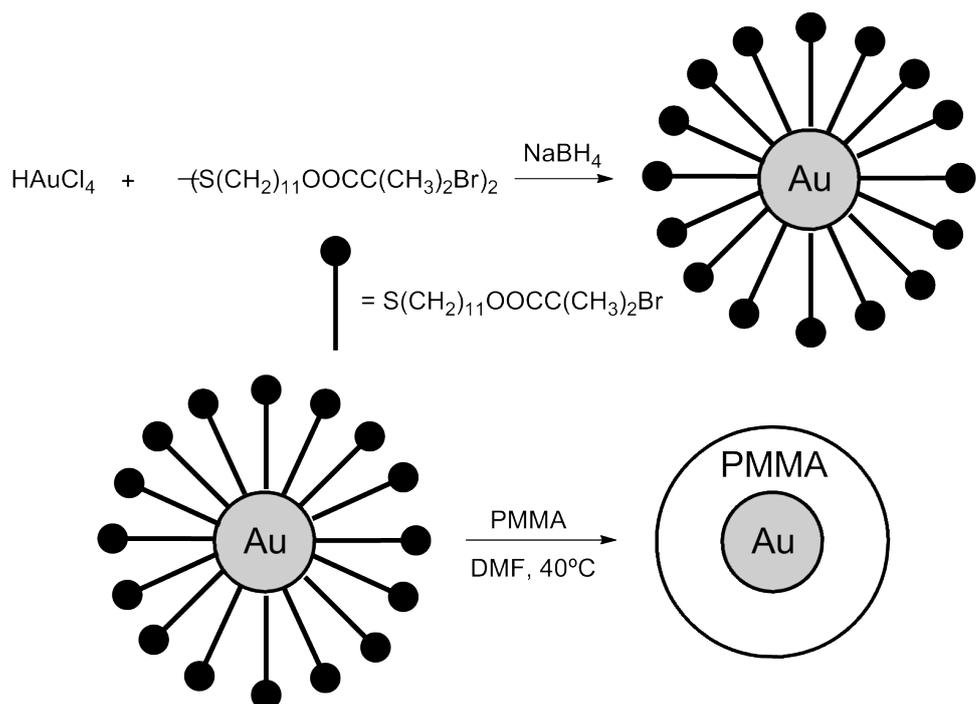


Figura 4.7: Síntesis de AuNP con polímero (PMMA) como ligando.

4.1.2.2. Intercambio de ligandos

El intercambio de ligandos permite la sustitución de ligandos unidos a la superficie de las NP por otros. La utilización de moléculas con grupos funcionales con mayor capacidad de anclaje que la de los que tiene unida la NP, permite el desplazamiento de los ligandos iniciales por los nuevos y por lo tanto, una nueva funcionalización de la NP (Figura 4.8). Esta reacción se puede incluso utilizar para la sustitución de compuestos que poseen el mismo grupo de anclaje. Este es un proceso de equilibrio y se ve favorecido por la fuerza del enlace grupo de anclaje-metal, como así también por un exceso del nuevo ligando [164].

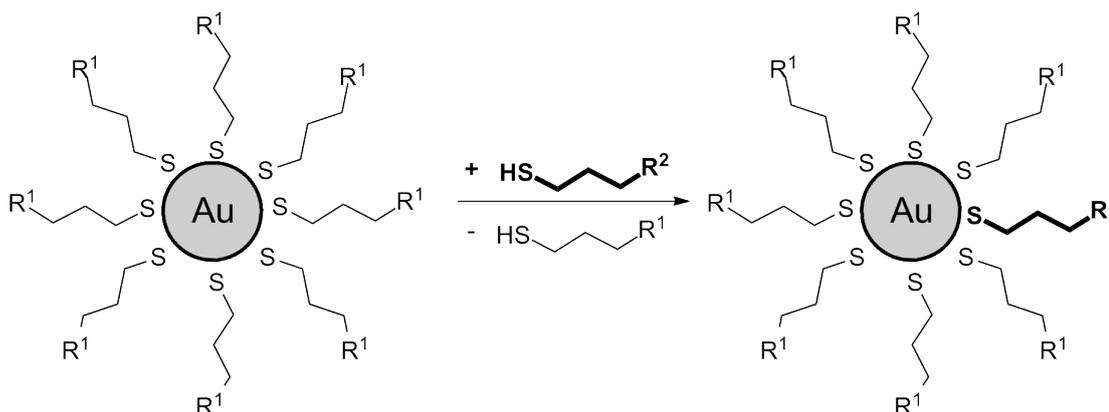


Figura 4.8: Esquema de una reacción de intercambio de ligandos del tipo tiol en AuNP.

El intercambio de ligandos es un proceso básico para la modificación de las propiedades de las AuNP, ya que permite su derivatización con grupos funcionales que no pueden ser introducidos durante la síntesis (por ejemplo, por ser químicamente incompatibles con las condiciones de reacción). Este proceso permite, además, la introducción de uno o varios tipos de grupos funcionales, lo que puede aplicarse en el campo de la detección [165].

Solubilidad de las nanopartículas y dependencia con el ligando La solubilidad de las AuNP en un determinado medio depende de la naturaleza polar o apolar de su periferia, en particular, de la polaridad del grupo terminal de los ligandos (Figura 4.9). Los grupos están expuestos al medio, por lo que otras propiedades de las AuNP, tales como la reactividad química y su unión supramolecular, también dependen de estos grupos terminales [166].

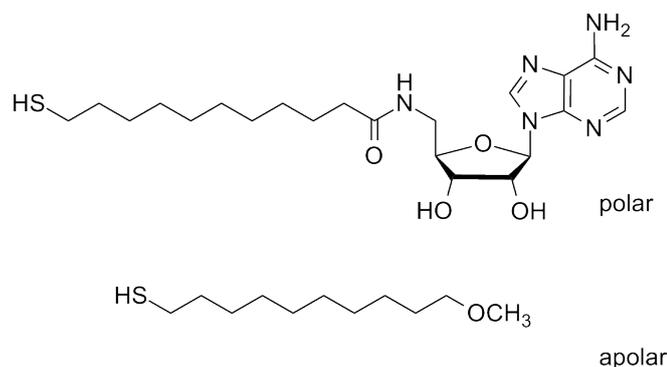


Figura 4.9: Naturaleza de los ligandos: polar y apolar.

4.1.3. Caracterización de nanopartículas de oro

Existen diferentes técnicas para caracterizar las AuNP, tales como Microscopía de Transmisión Electrónica, por sus siglas en inglés *Transmission Electron Microscopy* (TEM), Microscopía de Barrido Electrónico, por sus siglas en inglés *Scanning Electron Microscopy* (SEM), espectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y técnicas de rayos X, entre otras. Todas ellas permiten realizar un análisis global en relación al tamaño, las propiedades electrónicas y ópticas de la NP, así como su funcionalización por el ligando [167].

4.1.3.1. Microscopía de transmisión electrónica

La técnica de TEM permite una visualización directa de las AuNP depositadas sobre un film (grilla) de carbón y permite determinar su forma, tamaño y distribución. La imagen se forma a partir de un flujo de electrones que atraviesa el film. En la Figura 4.10 se muestran imágenes de AuNP, específicamente NP funcionalizadas con oleilamina (Au@OA) a diferentes escalas de visualización.

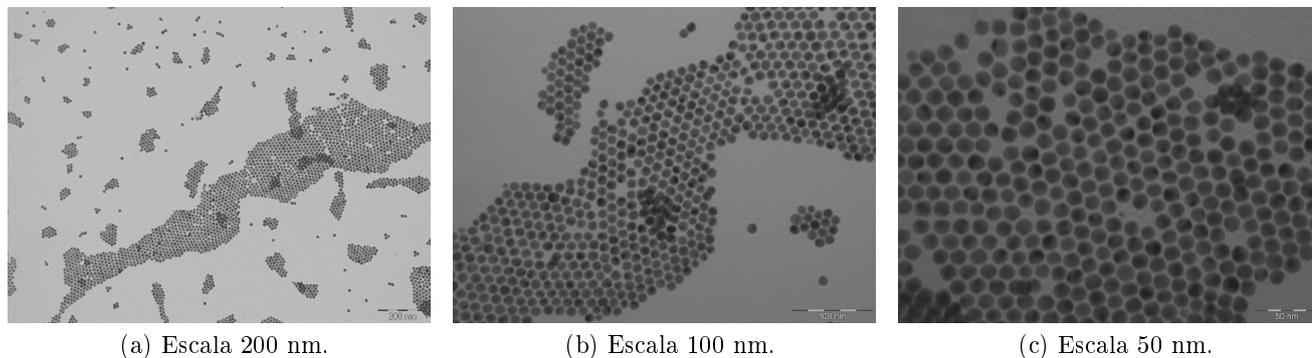


Figura 4.10: Imágenes de TEM de AuNP funcionalizadas con oleilamina, a diferentes escalas.

4.1.3.2. Resonancia magnética nuclear

El espectro de ^1H -RMN del ligando unido a la AuNP experimenta un ensanchamiento de las señales (Figura 4.11). Las de los protones más cercanos a la superficie de la NP son las más ensanchadas, e incluso desaparecen. Esto puede ser atribuido a las interacciones intermoleculares dentro de la capa del ligando (también observado en materiales en estado sólido o en polímeros) así como a una distribución de desplazamientos químicos debido a la heterogeneidad en los sitios de unión en una mezcla de NP de distintos tamaños. Esta técnica espectroscópica se utiliza para evidenciar un intercambio de ligandos, así como la modificación del ligando orgánico luego de una reacción química [167].

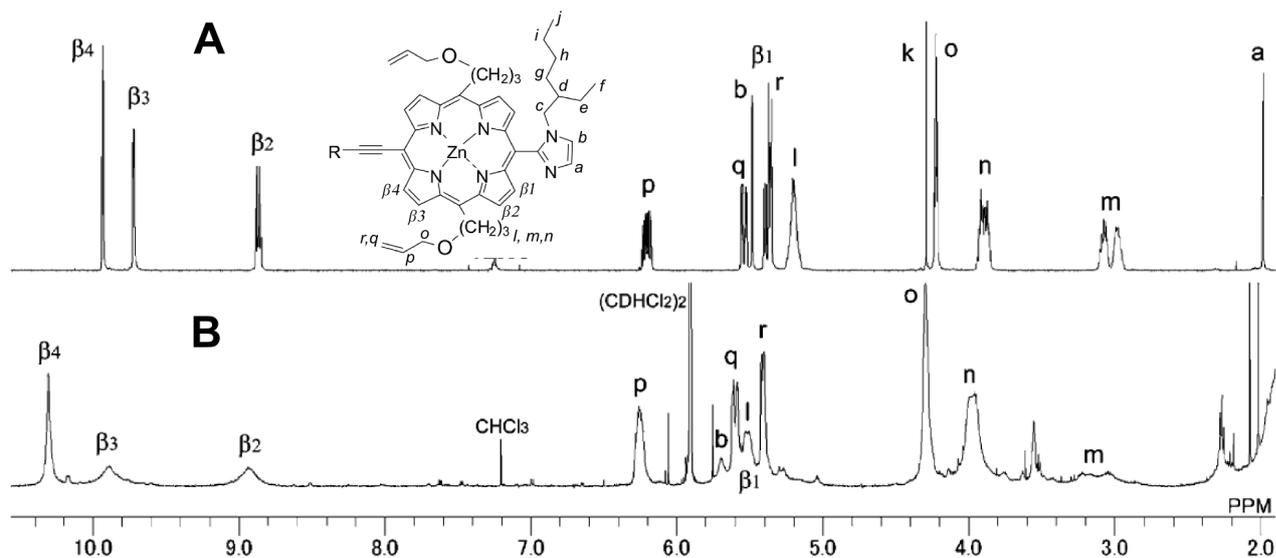


Figura 4.11: Espectro de ¹H-RMN: Ligando orgánico libre (A) y la correspondiente NP funcionalizada (B).

4.1.4. Aplicaciones de las nanopartículas de oro

El empleo de las AuNP ha experimentado un rápido crecimiento debido a sus propiedades ópticas únicas, dependientes de su tamaño y forma. Estos sistemas se están utilizando en diferentes áreas, tales como la electrónica (microelectrónica), medicina (terapia fotodinámica), farmacología (agentes terapéuticos), sensores (detección molecular), sondas (imágenes biológicas), diagnóstico (biomarcadores) y catalizadores (reacciones químicas) [168, 169]. En la siguiente sección se describirán brevemente datos de sensores de alcoholes así como las referencias bibliográficas correspondientes.

4.1.4.1. Sensores de alcoholes

Los sensores y la nanotecnología El avance de la ciencia, la industria y las tecnologías conlleva la aplicación de sensores cada vez más avanzados, con mayor sensibilidad, mayor especificidad, menor tamaño y mínimo consumo de energía. Esta exigencia demanda el desarrollo de nuevos materiales funcionales nanoestructurados con propiedades únicas a nivel electrónico, óptico y magnético, entre otras. [170, 171]. Las técnicas modernas de desarrollo de sensores se basan en el funcionamiento de los sentidos humanos: la visión, el gusto, el olor, la audición, el tacto. Una señal física o química, detectada por las células receptoras, es convertida por un proceso de transducción adecuado, en una señal eléctrica que es procesada por el sistema nervioso y, finalmente, llega al cerebro. Los sensores son dispositivos diseñados para recibir un tipo de información específica de una magnitud exterior y transformarla en otra (eléctrica, óptica, etc) que se pueda cuantificar o manipular [170].

Características de un sensor Las características del sensor se clasifican en estáticas y dinámicas [170]. Las estáticas indican la actuación del sensor en régimen permanente o con cambios muy lentos de la variable a medir.

- Resolución, capacidad de detectar los valores próximos a la medida real.
- Rango de medida, valores máximos y mínimos de los valores detectados por el sensor.
- Precisión.
- Repetibilidad en relación a la mínima variabilidad de los datos obtenidos en series de experimentos.
- Linealidad: debe poseer una constante de proporcionalidad única que relaciona los incrementos de la señal de salida con los respectivos incrementos de la señal de entrada en todo el rango de medida.
- Sensibilidad: indica la mayor o menor variación de la señal de salida por unidad de la magnitud de entrada.
- Ruido: es cualquier perturbación aleatoria del propio sistema de medida que afecta la señal.
- Posibilidades de alta sensibilidad a la miniaturización y la integración.
- Alta especificidad, minimizando el número de interferentes.

Las características dinámicas, que describen el comportamiento del sensor en régimen transitorio son: velocidad de respuesta, respuesta frecuencial y estabilidad de la medida.

Sensores de alcoholes Los alcoholes presentan una elevada importancia ya que son materia prima para diferentes procesos en la industria, ya sea como solvente de reacción o componente principal de los productos (producción de bebidas alcohólicas, aditivo de combustibles, solvente de barnices, en medicamentos y fármacos, como desinfectante, etc). El desarrollo de diversos sensores de alcoholes se basa en los siguientes métodos de detección [172, 173, 174]:

- ópticos: espectroscopía de infrarrojo cercano e infrarrojo lejano, UV-Vis, colorimetría,
- electroquímicos: polímeros conductores, TEM, Microscopía de Fuerza Atómica,
- cromatográficos.

Se ha desarrollado una gran variedad de sensores que permiten una detección directa del alcohol. Entre ellas se destacan técnicas miniaturizadas y electroquímicas. Así, Zhao y col. [175] desarrollaron una estrategia basada en la dependencia de la concentración de metanol con la densidad, viscosidad, constante dieléctrica e índice de refracción de una solución acuosa. Se han utilizado pequeñas celdas de combustible para producir una electrooxidación del metanol a dióxido de carbono, utilizando catalizadores de Pt/Ru [172]. Existen, además, métodos basados en fibras ópticas, las cuales generan una señal en el UV-Vis y permiten determinar las concentraciones de metanol y etanol en agua [173]. La detección de metanol y propanol se ha realizado a través de un sensor metal-óxido-semiconductor [174]. También, se han desarrollado sensores fotocromáticos para metanol y etanol, los cuales hacen uso de un indicador

fotosensible el cual, tras la absorción de radiación electromagnética, se transforma de manera reversible entre dos estructuras que presentan distintos espectros de absorción (Figura 4.12) [176, 177]. Además, existen sensores basados en sondas fluorescentes, que emplean la desactivación de su fluorescencia en presencia de diferentes concentraciones de etanol o metanol, como consecuencia de una atracción electrostática del sensor y el alcohol [178, 179].

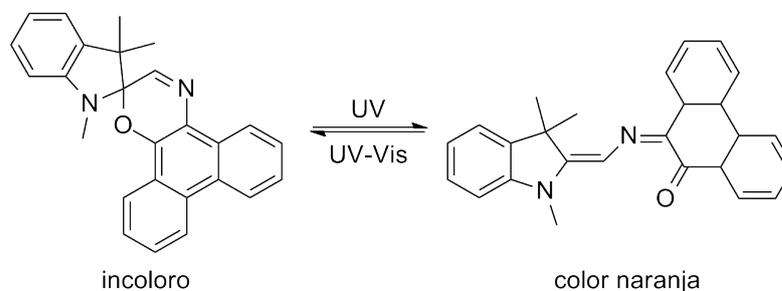


Figura 4.12: Fotoisomerización de un sensor de metanol.

4.1.4.2. Agregados de nanopartículas de oro

La aglomeración de AuNP específicamente derivatizadas, conlleva a un desplazamiento batocrómico de la BPS, obteniéndose soluciones coloidales de AuNP con coloración azul. Muchos de los sistemas donde ocurre este fenómeno poseen en la periferia de la NP grandes biomoléculas como oligonucleótidos, ADN o proteínas [180, 181, 182, 183, 184, 185, 186].

Las interacciones que ocurren entre los ligandos de diferentes NP son las responsables de la formación de estos agregados estables. A su vez, el proceso puede estar facilitado por la presencia de alguna molécula pequeña. Por lo tanto, la estrategia resulta una herramienta práctica para el desarrollo de un sensor colorimétrico de dicha molécula. A su vez, agregados de NP pueden ser desestabilizados por la presencia de iones metálicos u otros analitos, y el color del coloide cambia gradualmente de azul a rojo. Por lo tanto, coloides de NP agregadas también pueden ser empleados en el sensado colorimétrico [183, 186]. Sensores basados en NP metálicas funcionalizadas con ligandos pequeños son menos comunes y la estrategia empleada para el sensado es la agregación inducida por el analito [187, 188, 189, 190, 191].

4.2. Objetivos

Como objetivos de esta segunda parte de la tesis, nos planteamos llevar a cabo la síntesis y caracterización de AuNP, y su posterior funcionalización con compuestos aza-heterocíclicos tales como los nucleósidos del ADN. Más precisamente, la funcionalización se llevó a cabo empleando derivados de adenosina.

Finalmente, teniendo en cuenta las propiedades ópticas de las AuNP, se estudió una posible aplicación como sensores de compuestos de diferente naturaleza. Entre ellos, alcoholes de bajo peso molecular.

4.3. Resultados y Discusión¹

En este trabajo de tesis se sintetizaron AuNP siguiendo la metodología publicada por Lu y col. [153]. Estas NP resultan funcionalizadas con oleilamina (OA), designados como Au@OA. Posteriormente, se realizó un intercambio de ligandos con los compuestos aza-heterocíclicos **H₂N-AD₁**, **HS-AD₁** y **HS-AD₂** previamente sintetizados, obteniendo las NP funcionalizadas con derivados de adenosina. El espectro de absorción UV-Vis evidenció la formación de las NP, las imágenes de TEM permitieron determinar el diámetro promedio de las AuNP y el espectro de ¹H-RMN evidenció la unión con el ligando.

4.3.1. Síntesis de ligandos derivados de adenosina

Se sintetizaron tres derivados de adenosina: adenosina-NH₂ con espaciador de cadena corta, **H₂N-AD₁**, adenosina-SH con espaciador de cadena corta **HS-AD₁** y adenosina-SH con espaciador de cadena larga **HS-AD₂** (Figura 4.13).

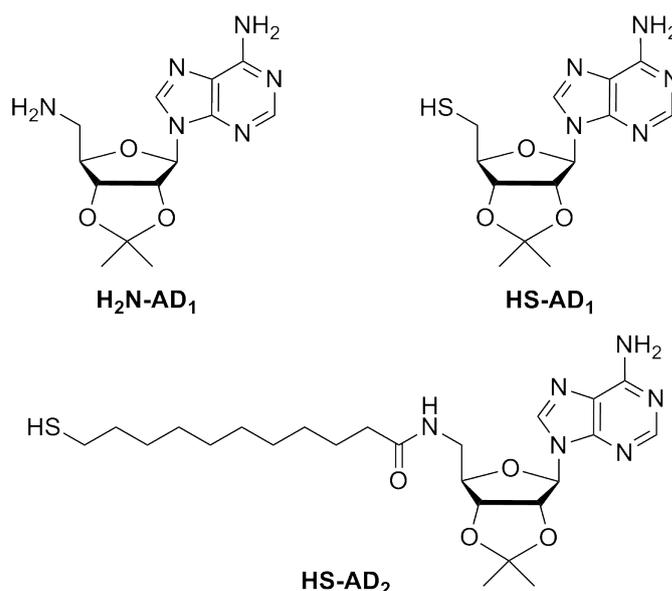


Figura 4.13: Ligandos derivados de adenosina **H₂N-AD₁**, **HS-AD₁** y **HS-AD₂**.

La síntesis de **H₂N-AD₁** se llevó a cabo empleando una estrategia previamente informada por Kolb y col. [192] que consta de dos pasos. Para ello, se partió de 2',3'-*O*-isopropilideno adenosina (**4.1**), el cual posee los oxidrilos 2' y 3' protegidos en forma de acetal. Mediante una reacción de Mitsunobu [193] con ftalimida se obtuvo el derivado **4.2**, el cual por una posterior reacción de sustitución nucleofílica con hidrazina forma el ligando buscado, con el grupo amino en la posición 5' (Figura 4.14).

¹Estudio realizado en el grupo de Reactividad Fotoquímica del Instituto de Ciencia Molecular (ICMOL), Universidad de Valencia. Bajo la dirección de la Dra. Julia Perez-Prieto.

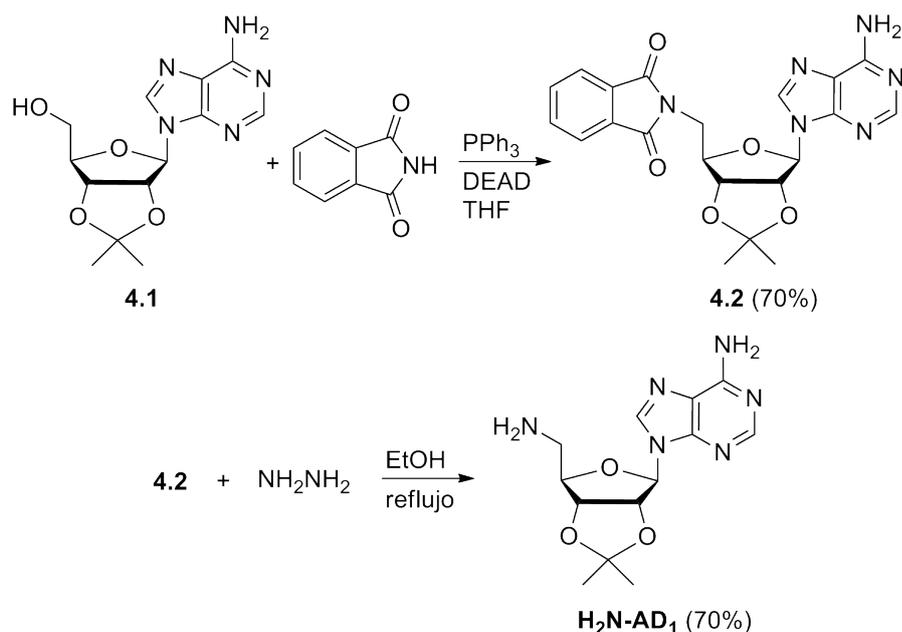


Figura 4.14: Síntesis del ligando **H₂N-AD₁**.

Para obtener el ligando **HS-AD₁** se empleó una estrategia que consta de tres pasos de reacción [194] (Figura 4.15). Nuevamente, se partió de 2',3'-*O*-isopropiliden adenosina, a la cual se le reemplazó el oxidrilo de la posición 5' por un grupo tioacetato (**4.3**) mediante una reacción de Mitsunobu [193]. En este caso, los reactivos empleados fueron Ph_3P , azodicarboxilato de dietilo, por sus siglas en inglés *diethyl azodicarboxylate* (DEAD) y ácido tioacético. Luego, el grupo tioacetato del intermediario **4.3** fue hidrolizado empleando dietilamina en MeOH [195]. La formación del tiol (**HS-AD₁**) se produce junto el correspondiente disulfuro **4.4**. El crudo de esta reacción se reduce con NaBH_4 , para obtener **HS-AD₁** como único producto.

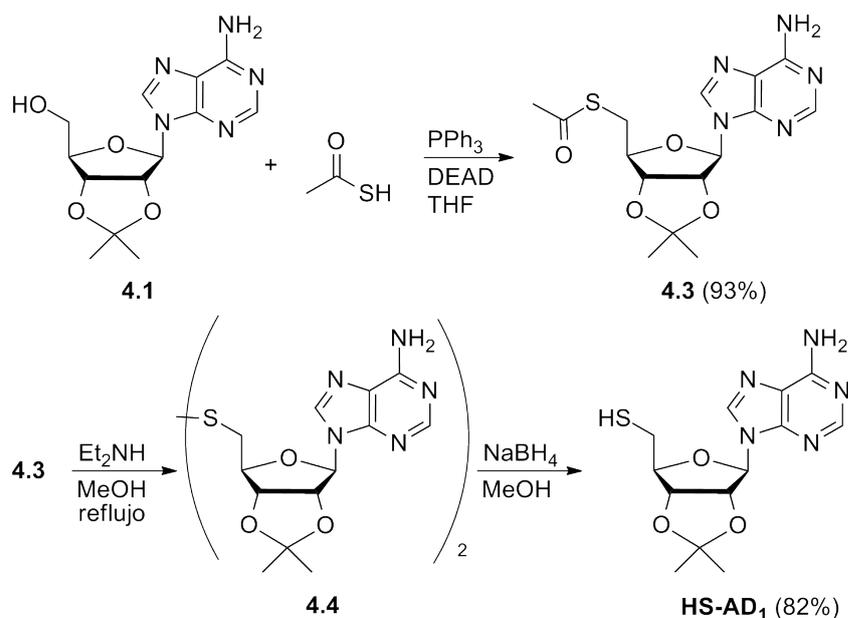


Figura 4.15: Síntesis del ligando **HS-AD₁**.

Finalmente, para llevar a cabo la síntesis del ligando **HS-AD₂** se empleó el compuesto **H₂N-AD₁** como precursor. Con este fin, se preparó la amina **HS-AD₂** siguiendo lo descrito

por Gutiérrez y col. [196], por la condensación entre la amina primaria del derivado de AD y el grupo carbonilo del ácido 11-mercaptoundecanoico (Figura 4.16). Esta reacción ocurre en presencia de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil aminopropil) carbodiimida (EDC), el cual es un activante del grupo carbonilo, que al reaccionar con el ácido forma el intermediario acilo reactivo.

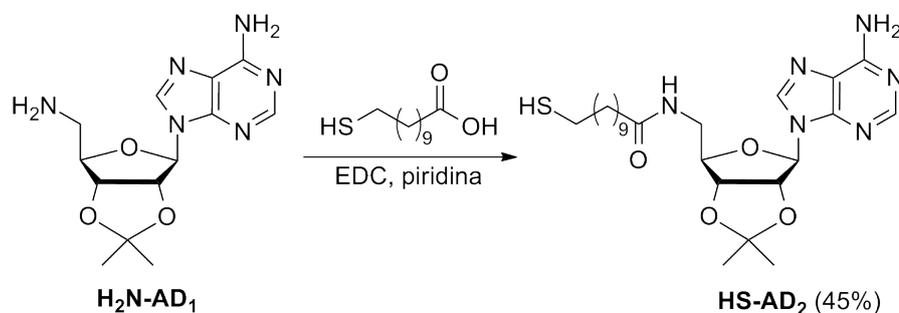


Figura 4.16: Síntesis del ligando **HS-AD₂** a partir del compuesto **H₂N-AD₁**.

4.3.2. Síntesis de AuNP funcionalizadas con oleilamina

De los diferentes procesos de síntesis de nanopartículas, para esta investigación se seleccionó el método diseñado por Lu y col. [153]. Se partió de una solución de los haluros de Au(I) en cloroformo en presencia de alquilaminas (en este caso OA), que fue sometida a una descomposición térmica, a 60°C, durante 24 horas. De esta forma se obtuvieron NP con un diámetro promedio de 10 nm y una polidispersidad de 8 %. La facilidad de reducción de las sales de oro a 60°C, elimina la utilización de otro agente reductor y permite un crecimiento controlado de AuNP, con una distribución de tamaños pequeña, debido a la coordinación entre la OA y AuCl (Figura 4.17). Los productos de la reacción son dioleilamina y el oro reducido a estado elemental Au⁰, que da lugar a las AuNP, además de los gases que se eliminan de la mezcla.

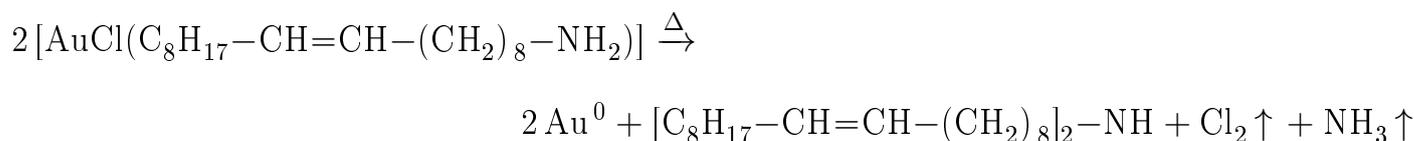


Figura 4.17: Reducción del Au(I) a Au(0) con formación de AuNP.

4.3.2.1. Caracterización de AuNP funcionalizadas con oleilamina

La Figura 4.18 muestra que el espectro de ¹H-RMN de Au@OA presenta las señales del ligando ensanchadas. Por otra parte, el espectro de absorción UV-Vis de Au@OA muestra la banda de plasmón característico de las AuNP. En este caso, el máximo de absorción se encuentra alrededor de 525 nm (Figura 4.19a). No se observa la agregación de las NP, cuyo efecto sobre el espectro sería una aparente absorción continua hasta 1000 nm, debido al proceso de *scattering*². Los resultados de la TEM se utilizaron para determinar el tamaño, la

² dispersión de la luz incidente

distribución y dispersidad de las nanopartículas de Au@OA. Según muestra la Figura 4.19b, el diámetro promedio fue de $(9,8 \pm 0,8)$ nm (no presentaron aglomeración en el medio y su polidispersidad fue del 8 %).

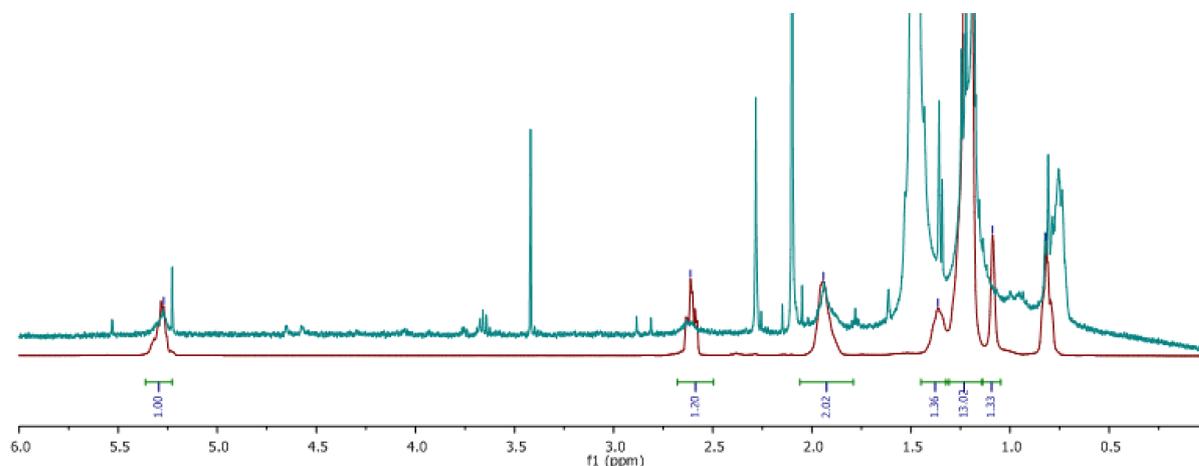
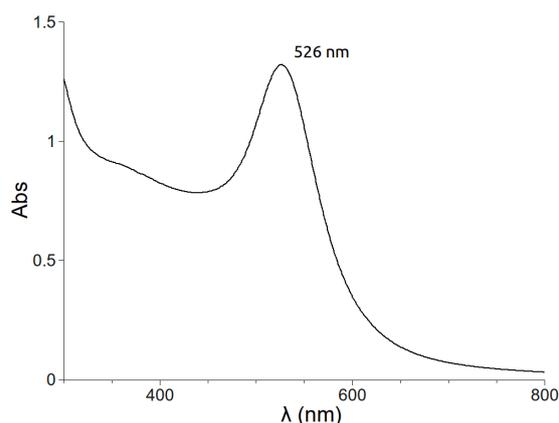
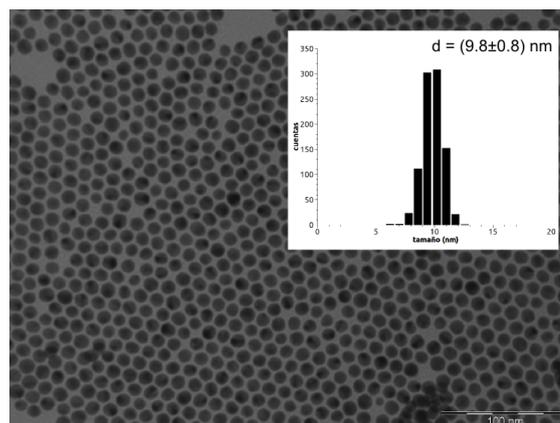


Figura 4.18: Espectro de ^1H -RMN de OA (rojo) y de Au@OA (azul).



(a) Espectro de absorción UV-Vis.



(b) Imagen de TEM y distribución de tamaño de las NP.

Figura 4.19: Caracterización de nanopartículas Au@OA.

4.3.3. Intercambio de ligandos

Las nanopartículas Au@OA se utilizaron como precursoras de las funcionalizadas con derivados de AD ($\text{Au@H}_2\text{N-AD}_1$, Au@S-AD_1 y Au@S-AD_2 ; ver Figura 4.13) Estos poseen diferentes grupos de anclaje (NH_2 , S); y longitudes de cadena variable entre la unidad de azúcar y el grupo de anclaje (CH_2 , $(\text{CH}_2)_{10}\text{CONH}$).

La reacción de intercambio se realizó en cloroformo, utilizando una relación molar ligando/ $\text{Au@OA} = 20$ y agitación constante durante 24 horas. La unión de los ligandos a la AuNP fue confirmada por espectroscopía de ^1H -RMN. En los espectros de ^1H -RMN se observa un ensanchamiento y un desplazamiento de las algunas señales en relación con las del ligando orgánico libre (Figura 4.20). Estos datos son un indicio de la unión del ligando a la superficie de la nanopartícula.

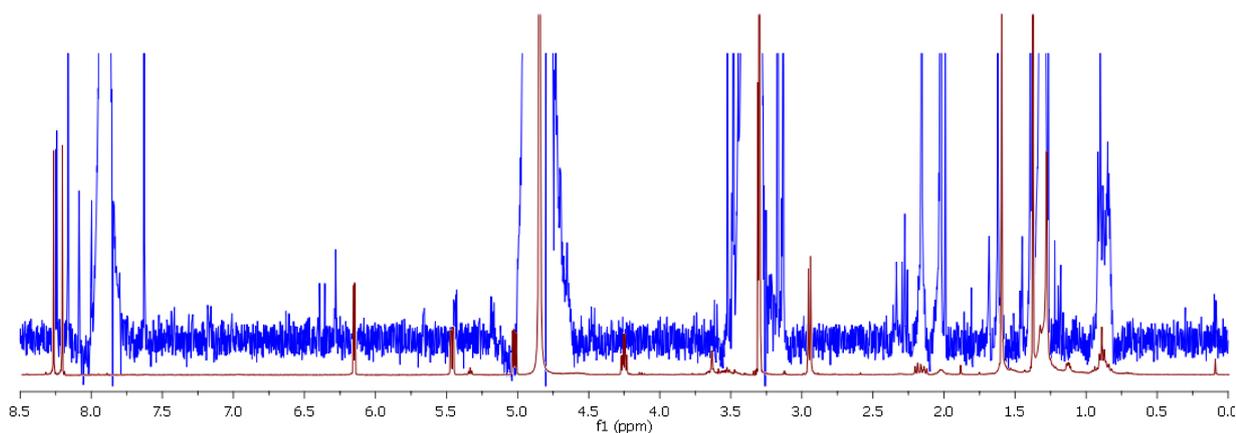
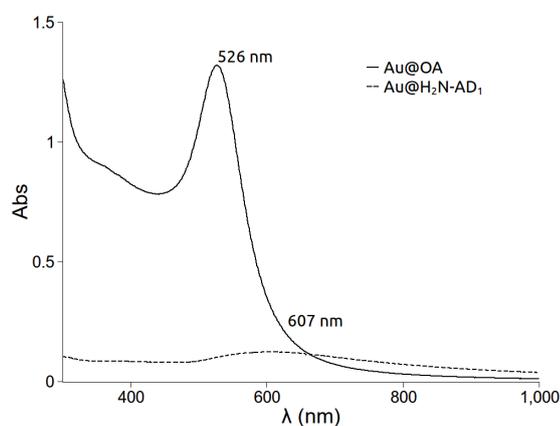
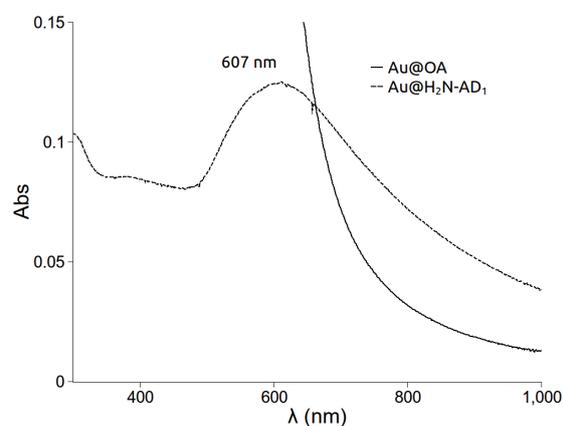


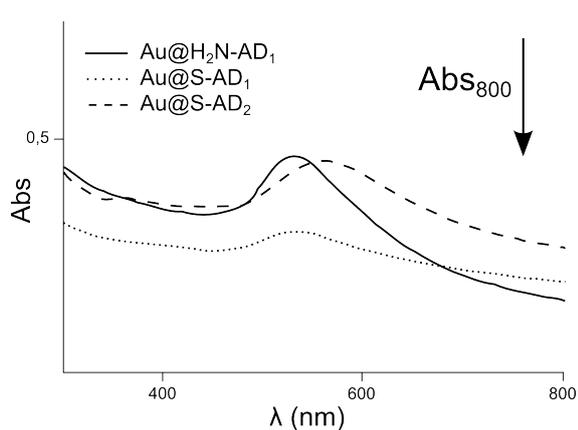
Figura 4.20: Espectro de ^1H -RMN de $\text{H}_2\text{N-AD}_1$ (rojo) y de $\text{Au@H}_2\text{N-AD}_1$ (azul).



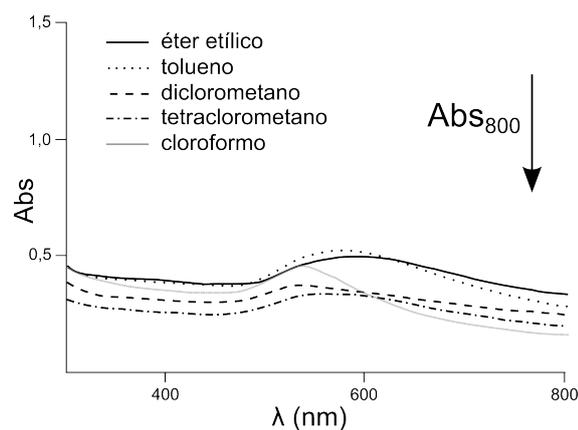
(a) Comparación entre las NP Au@OA y $\text{Au@H}_2\text{N-AD}_1$ en cloroformo.



(b) Espectro ampliado de las NP $\text{Au@H}_2\text{N-AD}_1$.



(c) NP funcionalizadas con derivados de AD en cloroformo.



(d) NP $\text{Au@H}_2\text{N-AD}_1$ en diferentes solventes.

Figura 4.21: Comparación de los espectros de absorción UV-Vis de las diferentes nanopartículas sintetizadas.

Para las AuNP funcionalizadas con el ligando $\text{H}_2\text{N-AD}_1$ [192],³ se observa un corrimiento

³ Es de destacar, que la adición de una solución de $\text{H}_2\text{N-AD}_1$ en agua a las Au@OA en cloroformo causa la transferencia

batocrómico del pico del plasmón, acompañado de un considerable ensanchamiento de dicha banda en el espectro de absorción UV-Vis (Figura 4.21a y 4.21b), lo cual evidencia una disminución de la distancia interpartícula y sugiere la presencia de interacciones tipo puente hidrógeno entre los restos adenina localizados en la periferia de diferentes NP (Figura 4.21c).

Los agregados de AuNP@H₂N-AD₁, que poseen una coloración azul típica, mostraron ser estables en cloroformo. El fenómeno de aglomeración de las NP Au@H₂N-AD₁ también fue observado en otros solventes poco polares como diclorometano, tetraclorometano, tolueno y éter etílico. Los espectros UV-Vis muestran que el grado de agregación depende de la naturaleza del solvente (Figura 4.21d). Respecto a este hecho, previamente se ha informado que los derivados de AD sustituidos en la posición 9 del anillo aromático, se asocian espontáneamente en cloroformo a través del grupo amino y los átomos de nitrógeno (aceptores de puente hidrógeno) del anillo aromático [197]. Además, el hecho de que las NP se agreguen en solventes de baja polaridad es una confirmación de que los restos de AD se encuentran en la periferia.

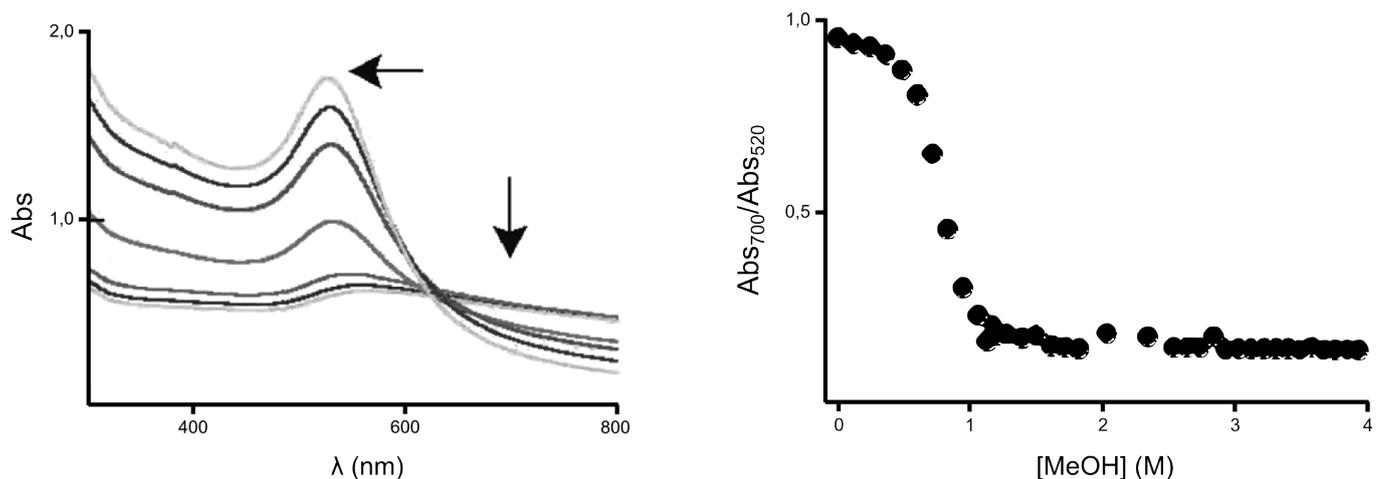
De manera similar, HS-AD₁ y HS-AD₂ producen la formación de agregados cuando se unen a la superficie de las NP. En la Figura 4.21c se muestra la comparación de los espectros de absorción UV-Vis para las diferentes NP funcionalizadas Au@H₂N-AD₁, Au@S-AD₁ y Au@S-AD₂ en cloroformo, las cuales, como puede observarse, se encuentran agregadas. El efecto de las características del ligando sobre la agregación observado con derivados de AD se estimó empleando un parámetro de floculación, el cual está definido como la relación de la absorbancia integrada entre 600-800 nm y 500-600 nm. Este valor aumenta con el incremento en el grado de agregación de las NP, el cual se encuentra asociado a la presencia de dos superficies plasmónicas, una transversal y otra longitudinal que aparecen con la aglomeración [198]. En cloroformo, los valores son 1,8; 1,7; y 1,0 para Au@S-AD₂, Au@S-AD₁ y Au@H₂N-AD₁, respectivamente. Esto significa que aparentemente el mejor grupo de anclaje, en este caso el tiol, es el que facilita la formación de agregados de las NP.

4.3.4. Desagregación de las AuNP@AD. Empleo como sensores de MeOH

Se observó que la adición de cantidades crecientes de MeOH (alícuotas de 10 μ L) a las NP funcionalizadas con los derivados de AD en cloroformo (1 mL) produce diferentes estados de desagregación. Esto se evidenció por un corrimiento hacia el azul del máximo de absorción del espectro UV-Vis, desde los 600 nm hasta aproximadamente 520 nm, con el concomitante estrechamiento de la banda (ver Figura 4.22a). El cambio de color ocurre rápidamente, de hecho, cada espectro fue registrado a 1 minuto luego de la adición de cada alícuota de MeOH. Este proceso puede atribuirse a las interacciones específicas entre el resto de AD y las moléculas de MeOH, las cuales evidentemente crean una fuerza repulsiva entre la NP.

Un método fiable para analizar la capacidad de un analito a inducir el desagregado de las NP, es mediante el monitoreo de la relación entre la absorbancia a 700 nm y la del máximo correspondiente al plasmón de la NP (\sim 520 nm). Una relación baja se encuentra asociada con las NP dispersas y una solución de color rojo. En cambio, una relación grande indicaría la presencia de agregados.

de las NP a la fase acuosa, las que son nuevamente transferidas a la fase orgánica como Au@H₂N-AD₁ aglomeradas luego de 24 horas de agitación. La estrategia empleada puede ser usada como un método de preparación alternativo.



(a) Espectros UV-Vis de los agregados de Au@S-AD₂ en cloroformo en ausencia y en presencia de MeOH; las flechas indican el cambio de la absorbancia con el incremento de [MeOH].

(b) Relación Abs_{700}/Abs_{520} vs. [MeOH] para los agregados de Au@S-AD₂.

Figura 4.22: Adiciones de MeOH a las nanopartículas Au@S-AD₂.

Los sensores que emplean relaciones de magnitudes como fuente, son adecuados para aplicaciones prácticas, siendo menos vulnerables a las fluctuaciones de las condiciones de monitoreo. En este estudio, la sensibilidad de los agregados hacia el MeOH depende del tipo de NP que se analice (Au@H₂N-AD₁, Au@S-AD₁ o Au@S-AD₂). En la Figura 4.22b se grafica la dependencia de la relación A_{700}/A_{520} con la concentración de MeOH (hasta 200 μ L, 4 M).

4.3.4.1. Comparación con otros alcoholes

Además de realizar los estudios de desagregación de NP con MeOH, se investigaron otros alcoholes de interés, los cuales pueden ser también considerados interferentes en las mediciones.

Cuando se llevó a cabo la desagregación con EtOH, las nanopartículas Au@H₂N-AD₁ y Au@S-AD₁ presentaron un comportamiento similar a los observados para las adiciones de MeOH. Por el contrario, las nanopartículas Au@S-AD₂ no se desagregan, mostrando una alta selectividad por el MeOH. En la Figura 4.23a, 4.23c y 4.23e, se puede observar el efecto de la adición de concentraciones crecientes de EtOH a los agregados de NP. A su vez, en la Figura 4.23b, 4.23d y 4.23f, se compara la dependencia de la relación Abs_{700}/Abs_{520} con las adiciones de MeOH y EtOH. Se puede ver que, la pendiente de la curva y el cambio total de la absorbancia dependen fuertemente del ligando que posee la NP.

El límite de detección de MeOH fue menor a 30 μ L (en 1 mL de CHCl₃) para Au@S-AD₂, y menor a 20 μ L para las otras NP. A pesar de que fue mayor para las NP Au@S-AD₂ (debido a la presencia de un retraso en la respuesta a la adición de MeOH), estas presentan un cambio considerable y más abrupto en la relación Abs_{700}/Abs_{520} . Es muy probable que este fenómeno se encuentre relacionado con la longitud de los ligandos unidos a las NP. La dependencia sigmoideal de la absorbancia respecto a la [MeOH] sugiere que existe un efecto cooperativo, entre las moléculas de MeOH y las unidades de AD, para la apertura de canales entre los nucleósidos, conllevando a la desagregación de las NP.

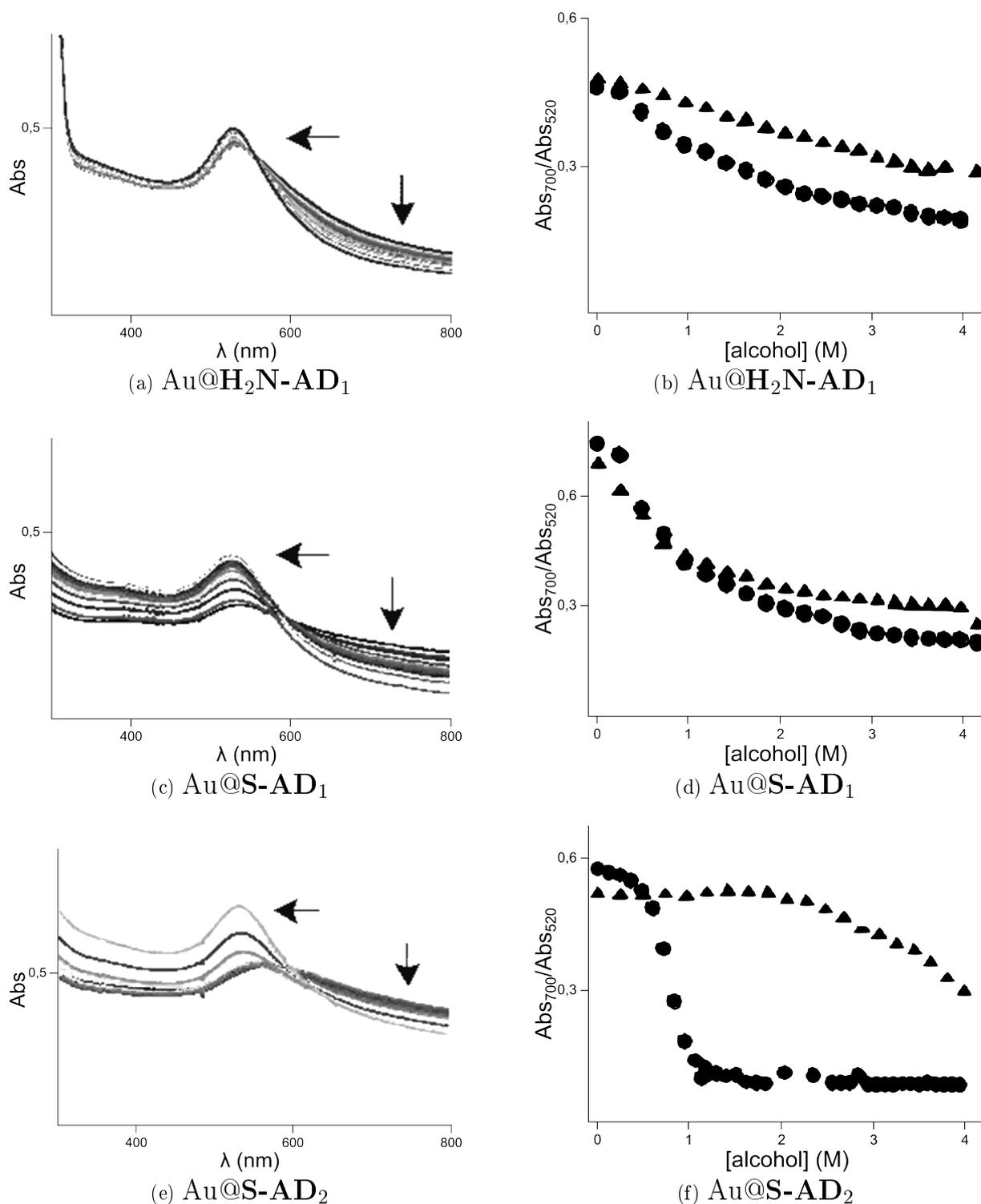


Figura 4.23: a,c,e) Espectros de absorción UV-Vis de los diferentes agregados de NP en cloroformo, en ausencia y en presencia de cantidades crecientes de etanol. Las flechas indican el cambio de la absorbancia con el incremento de la [EtOH]. b,d,f) Comparación entre los gráficos de la relación Abs_{700}/Abs_{520} vs. [alcohol] para metanol (●) y etanol(▲).

Se realizaron experimentos de desagregación empleando otros alcoholes de bajo peso molecular como *n*-propanol, *i*-propanol y *t*-butanol. Cabe destacar, que todos los agregados fueron indiferentes a la adición de estos compuestos, observándose que el estado de agregación de las

NP no se ve afectado por su presencia (Figura 4.24).

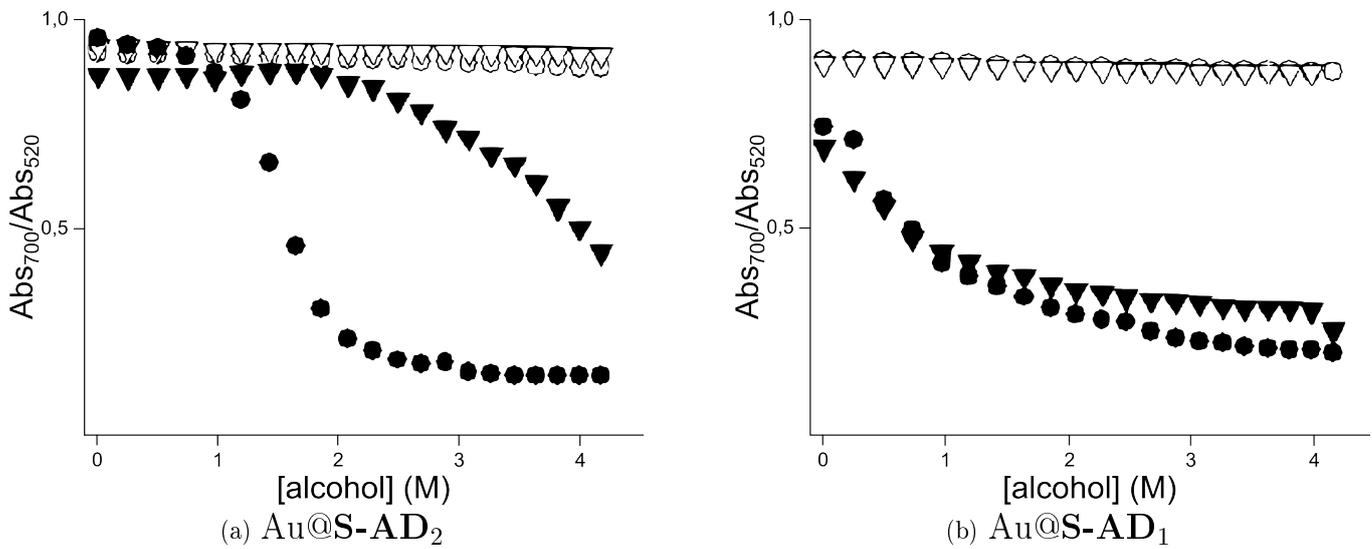


Figura 4.24: Comparación entre los gráficos de la relación Abs_{700}/Abs_{520} vs. [alcohol] para a) Au@S-AD₂ y b) Au@S-AD₁ en cloroformo empleando diferentes alcoholes: metanol (●), etanol (▼), *i*-propanol (○) y *t*-butanol (▽).

En la imagen de la Figura 4.25 se muestra el cambio de color de los agregados de Au@S-AD₂, luego de las sucesivas adiciones de los diferentes alcoholes. En función de lo observado, quisiéramos destacar varios fenómenos:

1. La coloración azul se hace más débil luego de la adición de cantidades crecientes de *i*-propanol y *t*-butanol (también de *n*-propanol, que no se muestra), lo cual es propio del efecto de dilución.
2. El cambio de azul a rojo es causado por la adición de aproximadamente 10 μL de EtOH, pero se necesitan cerca de 20 μL en el caso del MeOH.
3. El MeOH es el alcohol más efectivo para desagregar las NP.⁴

Teniendo en cuenta lo presentado anteriormente, la capacidad de detección de los agregados de NP, podría ser analizada a través de la medición de absorbancia a una longitud de onda específica. Asimismo, la selectividad de estos agregados respecto al MeOH (en comparación de los demás alcoholes), es mayor que la informada para la mayoría de los sensores de MeOH que han sido reportados [199, 200, 201, 202, 203].

⁴ Todas las NP son solubles en agua; sin embargo, el agua no interfiere en la desagregación por MeOH en cloroformo debido a que la máxima cantidad de agua soluble en dicho solvente es aproximadamente 1 μL , la cual es insuficiente para dispersar las NP.

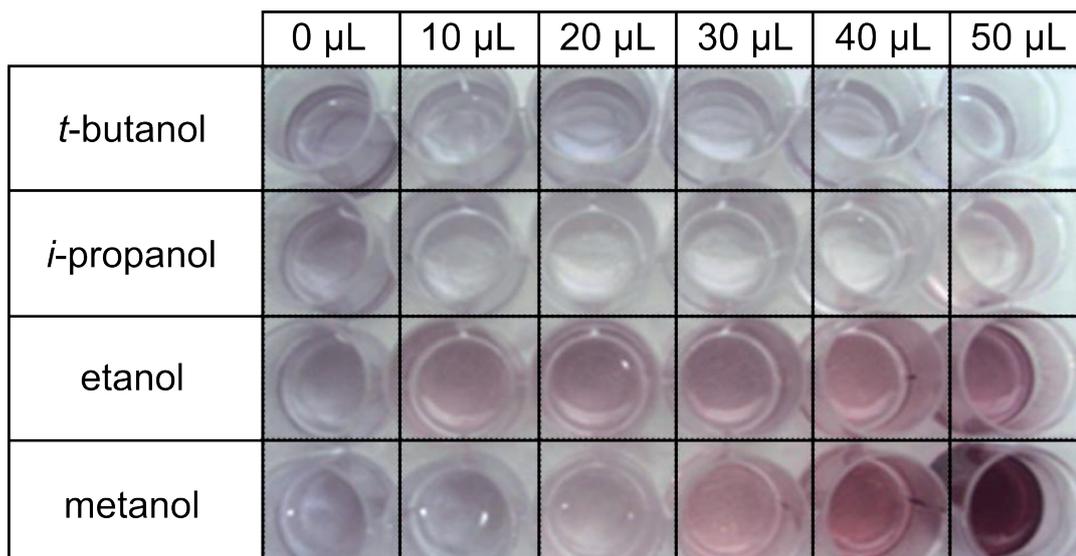


Figura 4.25: Imágenes que muestran el efecto en el color con la adición de volúmenes crecientes de alcoholes livianos a las soluciones de Au@S-AD₂ en cloroformo.

En la Figura 4.27 se muestran imágenes de Microscopía de Transmisión Electrónica de Alta Resolución, por sus siglas en inglés *High Resolution Transmission Electron Microscopy* (HRTEM) en las que se comparan las Au@S-AD₂ en cloroformo (1 mL) en ausencia y en presencia de MeOH (luego de las adiciones indicadas, hasta llegar a los 100 μL). En dichas imágenes se puede observar claramente el fenómeno de la desagregación de las NP por la adición de MeOH. También, es destacable mencionar que cuando las NP se encuentran agregadas en cloroformo, no ocurre la fusión del núcleo metálico para dar lugar a la formación de NP de mayor tamaño.

Las imágenes de HRTEM explican, además, la dependencia sigmoïdal de la relación $\text{Abs}_{700}/\text{Abs}_{520}$ con las adiciones sucesivas de MeOH (30, 40, 60, 80 y 100 μL). Se puede apreciar que el MeOH tiene un ligero efecto sobre la agregación de las NP a concentraciones menores a 0,75 M, a partir de la cual, se logra un considerable desagregado de las NP en un rango muy corto de concentraciones (desde aproximadamente 0,75 hasta 1 M)

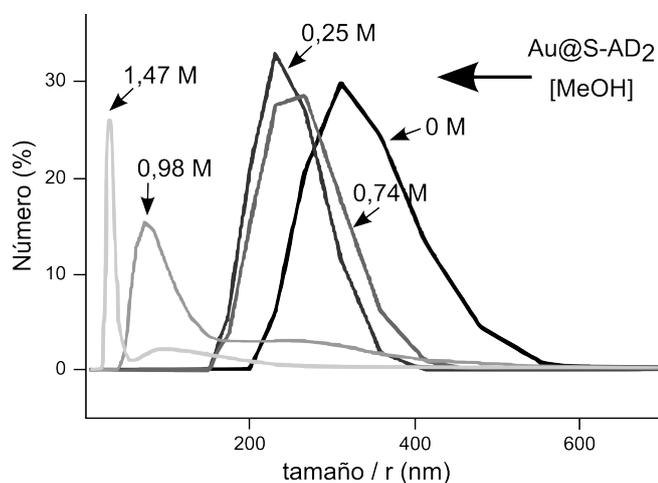


Figura 4.26: Espectros de DLS de las NP Au@S-AD₂ en cloroformo (1 mL) comparados luego de la adición de cantidades crecientes de MeOH; la concentración se indica sobre cada curva.

El espectro de Dispersión Dinámica de la Luz, por sus siglas en inglés *Dinamyc Light Scattering* (DLS) de los agregados de Au@S-AD₂ en cloroformo (1 mL), registrado antes y después de la adición de MeOH hasta 60 μL (aproximadamente 1,47 M), muestra claramente el comportamiento sigmooidal observado en los espectros de absorción UV-Vis (Figura 4.26).

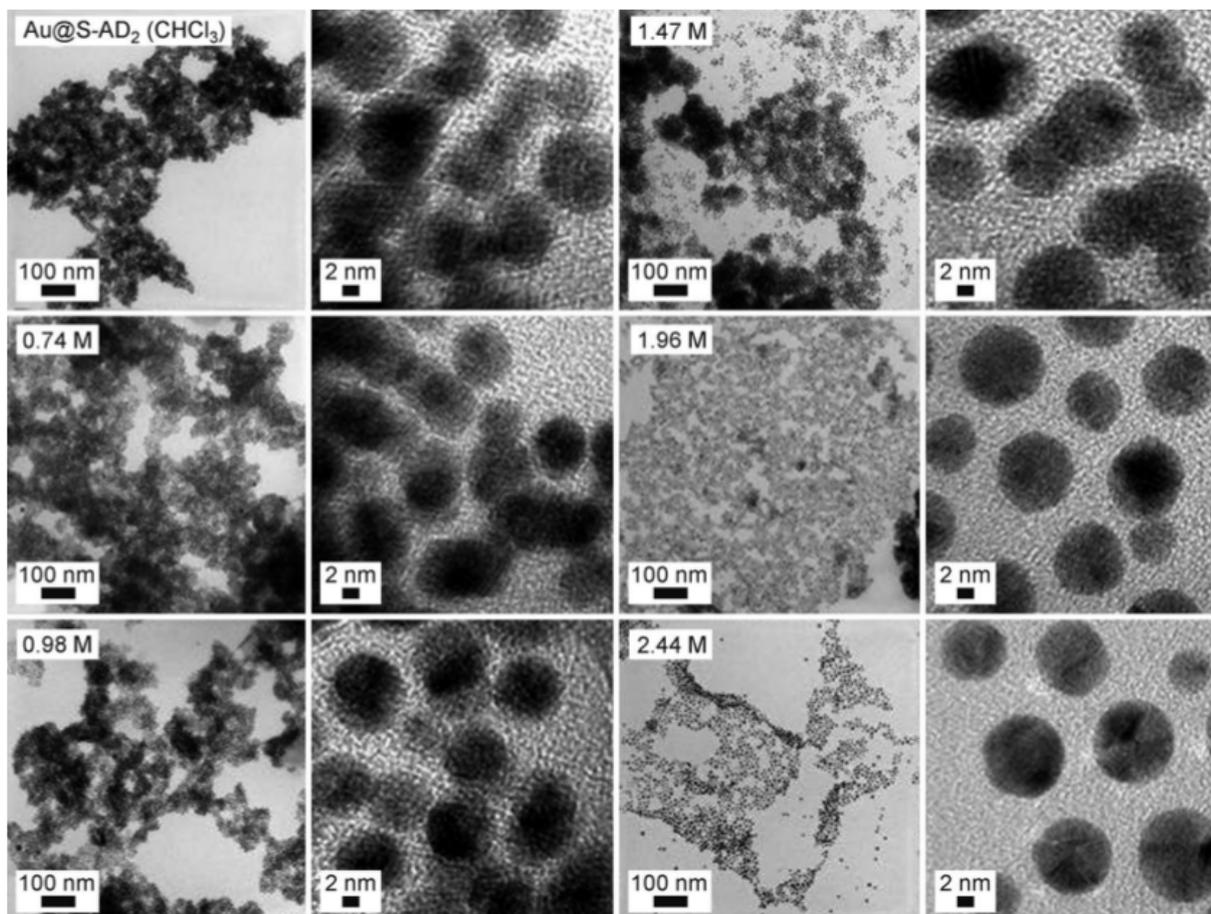


Figura 4.27: Imágenes de HRTEM (barras escalas de 100 y 2 nm) de las NP Au@S-AD₂ en cloroformo, y en presencia de cantidades crecientes de MeOH (0, 30, 40, 60, 80 y 100 μL ; en la esquina superior izquierda de cada imagen se muestra la concentración molar).

4.3.4.2. Mecanismo de desagregación

Por otra parte, se realizaron los ensayos de desagregación de las NP con moléculas de diferente tamaño y naturaleza química, las cuales podrían o no ser eficientes en la ruptura de los enlaces puente hidrógeno de las unidades de AD cuando aquellas se encuentran agregadas. Cabe destacar, que se encontró que los derivados de nucleósidos de ADN, como son 2',3'-*O*-isopropiliden adenosina, 1-(2-deoxy- β -D-ribofuranosil)-5-metiluracilo (que presenta la base complementaria de AD) y timina, no son capaces de llevar a cabo el desagregado de las NP. De manera similar, otros compuestos de tipo aromático como son el pireno, 1-cloropireno, 1-hidroxipireno, (1-pirenil)metanol y 2-hidroxinaftaleno, no causan desagregación.

Teniendo en cuenta todo lo presentado y discutido previamente en este capítulo, es posible sugerir un mecanismo por el cual ocurriría el desagregado de las NP (Figura 4.28).

Las unidades de AD tienen la posibilidad de interactuar entre ella mediante enlaces de

punto de hidrógeno. De esta forma, las NP se acercarían unas a otras formando aglomerados. En el espacio inter NP, es posible que ocurra la formación de canales constituidos por las unidades de AD. Luego de adicionar el alcohol, éste solo puede interactuar, mediante un enlace puente hidrógeno, con el N7 de las unidades de AD, ya que el N1 se encuentra bloqueado (ver Figura 4.28) y, el acople del alcohol con el N7 produce un debilitamiento de los puentes hidrógeno AD-AD. Luego de un tiempo se produce el desagregado. Además, si el tamaño del alcohol se incrementa, su entrada en los canales se ve impedida, y solo los alcoholes pequeños (como el MeOH y EtOH) son capaces de introducirse en ellos. En este punto, el alcohol es capaz de interactuar competitivamente con el N7 y N1 (Figura 4.28) y así llevar a cabo el desagregado de las NP.

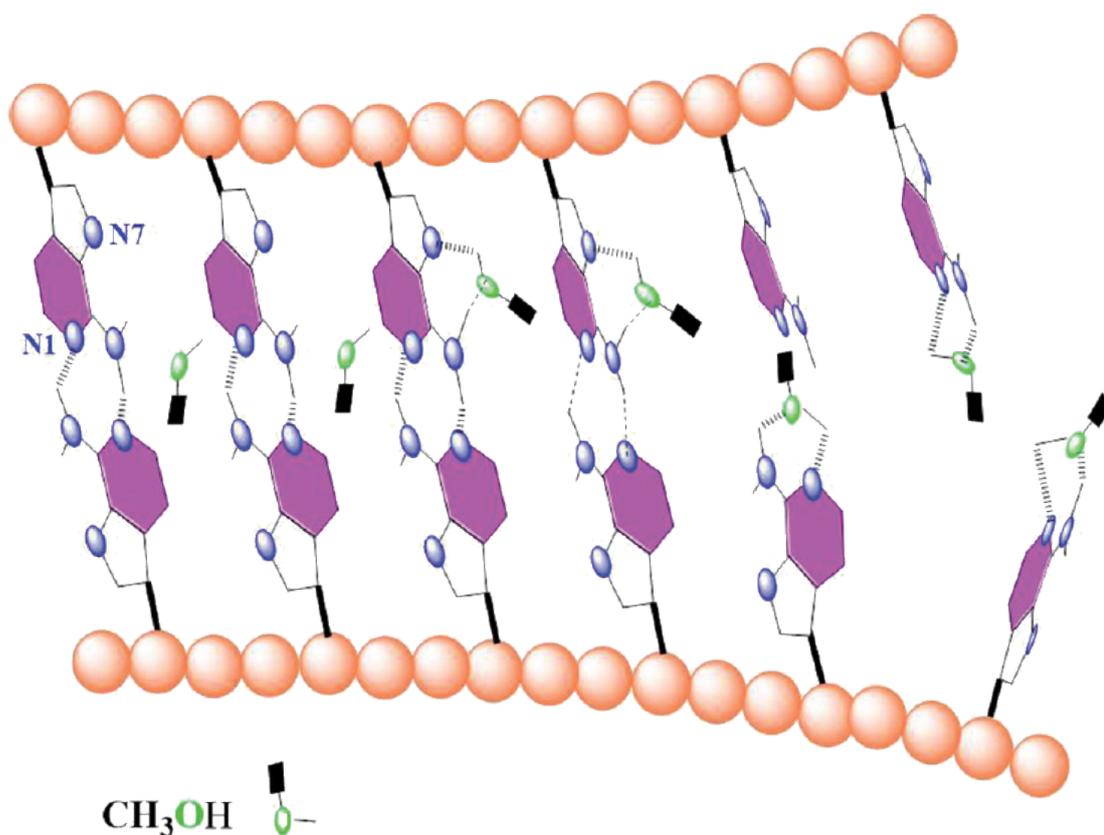


Figura 4.28: Representación pictórica de la acción cooperativa entre las moléculas de metanol y las unidades de adenina para abrir los canales formados por los nucleósidos en los agregados de NP en cloroformo.

4.4. Conclusiones

Los pares de bases son los bloques de construcción de la doble hélice de ADN y contribuyen a la estructura secundaria y terciaria del ADN y del ARN. Los enlaces puente hidrógeno son las interacciones químicas responsables de las propiedades de reconocimiento molecular entre los pares de bases. Curiosamente, en este trabajo se ha observado que la interacción entre unidades de AD situadas en la superficie de las nanopartículas de oro, puede llevar a la formación de agregados muy estables en solventes de baja polaridad. Dichas interacciones no se ven dañadas por la presencia de la base complementaria a adenina, ni tampoco por la de cualquier alcohol.

Sin embargo, si en el medio donde se encuentran estas NP se adiciona un compuesto capaz de penetrar en los canales formados por las unidades de AD (en particular metanol o etanol), los enlaces puente hidrógeno inter-nanopartícula se ven debilitados y eventualmente, se induce la apertura de dichos canales, con el consecuente desagregado. Oportunamente, estos agregados pueden ser aplicados en la determinación colorimétrica (tamaño-selectiva) de alcoholes de bajo peso molecular.

Por último, estos resultados sugieren nuevas estrategias para el diseño de agregados porosos de tamaño y naturaleza variables, con lo cual es posible expandir la aplicabilidad de estos sistemas.

Capítulo 5

Conclusiones Generales

*“Hay hombres que de su ciencia,
tienen la cabeza llena
hay sabios de todas menas
mas digo, sin ser muy ducho
es mejor que aprender mucho
aprender cosas buenas.”*

Martín Fierro

A lo largo de esta tesis se ha descrito la síntesis de compuestos heterocíclicos a través de diferentes aproximaciones, logrando obtener 1,2,3,4- tetrahidroisoquinolinas, benzo[c]azepinas funcionalizadas y compuestos aromáticos diazaheterocíclicos con buenos rendimientos, en general. El empleo de reacciones de TE en todas las aproximaciones sintéticas, es una evidencia más de la utilidad de este tipo de reacciones en el área de la síntesis orgánica. Todas las reacciones estudiadas son del tipo intramolecular las cuales, en principio, tienen la posibilidad de evolucionar a dos o más productos. Algunas se comportan de manera regioespecífica, obteniéndose un único producto (lo cual es muy valioso desde el punto de vista sintético) y otras dan las posibles mezclas. Teniendo en cuenta esto, no solo se llevó a cabo un estudio sintético, sino que se estudió la regioquímica y el mecanismo por el cual transcurren estas reacciones. Tanto desde el punto de vista experimental como desde la química computacional, más particularmente realizando el modelado molecular de los sistemas en estudio.

En las reacciones de ciclación radicalaria estudiadas en el capítulo 2 (Figura 5.1), se pudo observar que la distribución de productos depende fuertemente de la estructura del sustrato. Además, se demostró que la regioquímica del cierre de anillo puede ser controlada por el cambio en la sustitución del doble enlace. Asimismo, esta regioquímica fue determinada por la estabilidad relativa del estado de transición de cada uno de los modos de ciclación (*exo* ó *endo*). Principalmente hay dos factores que afectan la estabilidad relativa de los estados de transición de este tipo de sistemas experimentales (los que **no** poseen estabilización del estado de transición por resonancia): el efecto conformacional (reglas de Baldwin) y la estabilidad del radical que se está formando.

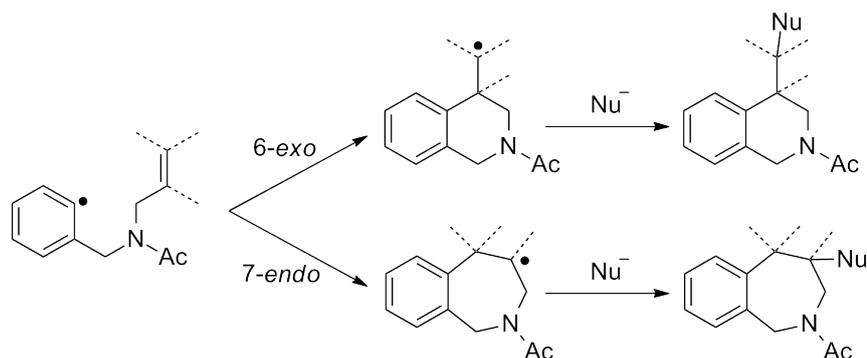


Figura 5.1: Reacciones en tándem de cierre de anillo – $S_{RN}1$.

En las reacciones de $S_{RN}1$ intramolecular estudiadas en el capítulo 3, ocurren dos cierres de anillo consecutivos dando lugar a compuestos diazaheterocíclicos totalmente conjugados (Figura 5.2). Además, éste es el primer trabajo que explora detalladamente el mecanismo por el cual transcurrirían. La distribución de productos depende de la relación de conformeros en la molécula neutra, y de la naturaleza de la reacción de TE y las energías de activación relativas para el segundo cierre de anillo. Luego de la primer ciclación, la reducción del radical arilo siempre se encuentra en competencia con la segunda.

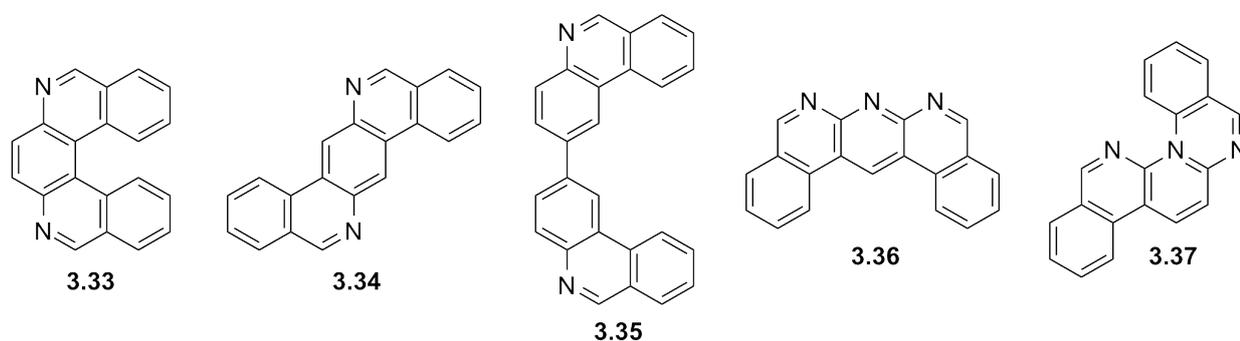


Figura 5.2: Diaza-heterociclos sintetizados en el capítulo 3.

En la segunda parte de esta tesis, se han empleado compuestos aromáticos aza-heterocíclicos como ligandos en AuNP, más precisamente una base del ADN como la adenosina. Aquí, se ha observado que la interacción entre unidades de adenosina situadas en la superficie de nanopartículas de oro puede conducir a la formación de agregados muy estables en solventes de baja polaridad, y dichas interacciones no se ven influenciadas por la presencia de la base complementaria a adenina, ni tampoco por la adición de cualquier alcohol. Pero, si en el medio donde se encuentran estas NP, se adiciona un compuesto capaz de penetrar en los canales formados por las unidades de adenosina (en particular metanol o etanol), los enlaces puente hidrógeno inter-nanopartícula se ven debilitados y eventualmente se induce la apertura de dichos canales con el consecuente desagregado de las NPs. Por último, estos resultados sugieren nuevas estrategias para el diseño de agregados porosos de tamaño y naturaleza variables, con lo cual es posible expandir la aplicabilidad de estos sistemas.

Publicaciones Generadas en esta Tesis

“Experimental and Computational Study of 6-*exo* and 7-*endo* Cyclization of Aryl Radicals Followed by Tandem $S_{RN}1$ Substitution” Lucas E. Peisino y Adriana B. Pierini *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 4719–4729.

“Iterative Double Cyclization Reaction by $S_{RN}1$ Mechanism” Lucas E. Peisino; Gloria P. Camargo Solorzano; María E. Budén y Adriana B. Pierini *J. Org. Chem.*, octubre de **2014**, enviado.

“Unzipping Nucleoside Channels by Means of Alcohol Disassembly” Julie Vanegas Garcia; Lucas E. Peisino; Salvador Pocovi-Martinez; Ramón Zaragoza; Elena Zaballos Garcia y Julia Prez-Prieto *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 16248–16255.

Publicaciones Generadas en Trabajos de Colaboración

“Nucleophilic Substitution of Bromonorbornenes and Derivatives by Electron Transfer Reactions” Karina F. Crespo Andrada; Lucas E. Peisino; Murat Güney; Arif Daştan y Adriana B. Pierini *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 955–965.

Capítulo 6

Parte Experimental

6.1. Procedimientos y métodos generales

6.1.1. Instrumental de análisis y caracterización de compuestos

Los análisis por Cromatografía Gaseosa (CG) se realizaron utilizando los siguientes cromatógrafos: Agilent 6890 o Varian 3900 todos equipados con un detector de ionización de llamas y columnas capilares.

Los espectros de masas se obtuvieron por Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) en un equipo Shimadzu GCMS QP-5050 con una fuente de ionización por impacto electrónico de 70 eV. Se utilizó una columna capilar VF-5ms (5 % fenil 95 % dimetilpolimetilpolisiloxano) de 30 m x 0,25 mm y 0,25 μm de espesor de film. Los espectros de Espectrometría de Masas de Alta Resolución, por sus siglas en inglés *High Resolution Mass Spectrometry* (HRMS) se obtuvieron en un equipo Bruker MicroTOF Q II, equipado con una fuente de iones Ionización por Electro Spray, por sus siglas en inglés *Electro Spray Ionization* (ESI) operando en modo positivo y usando nitrógeno como gas de nebulización y secado, y formiato de sodio 10 mM como calibrante interno. Los HRMS del capítulo 4 se registraron en un equipo VG Autospec, TRIO 1000 (Fisons) equipado con una fuente de iones por impacto electrónico de 70 eV.

Los análisis de HPLC se realizaron en dos equipos diferentes: Waters 1525 equipado con detector PAD-UV Waters 2998 y un Agilent Technologies 1200 Series, equipado con detector PAD-UV Agilent G1315 C Satarlight DAD, posteriormente acoplado a un espectrómetro de masas de alta resolución Bruker MicroTOF Q II equipado con una fuente de iones ESI operando en modo positivo y usando nitrógeno como gas de nebulización y secado, y formiato de sodio 10 mM como calibrante interno. La columna empleada fue una analítica de fase reversa marca Agilent, ZORBAX Eclipse XDB-C18 4.6 x 150 mm y 5 micron. La fase móvil fueron mezclas de acetonitrilo:agua. Todos los solventes utilizados fueron grado HPLC.

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{119}Sn en una y dos dimensiones se realizaron con los espectrómetros Avance DRX Bruker 300 y Bruker FT-400. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) tomando como referencia trimetilsilano ($\delta = 0$ ^1H , ^{13}C), ácido fosfórico ($\delta = 0$ ^{31}P) y tetrametilestaño ($\delta = 0$ ^{119}Sn). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz.

Los puntos de fusión (pf) no son corregidos y se obtuvieron en un aparato Büchi 510 con baño de aceite.

Los espectros de absorción UV-Vis se obtuvieron con un espectrofotómetro Agilent 8453. Las medidas fueron tomadas a temperatura ambiente usando cubetas de cuarzo de 1 cm de paso óptico y 4 cm³.

Las imágenes de TEM se tomaron con un microscopio de transmisión electrónica JEM 1010-JEOL. Las imágenes de HRTEM se registraron usando un microscopio TECNAI G2 F20 operando a 200-kV. Las muestras de AuNP se depositan sobre películas de carbono 24 horas antes de su medida, en cada uno de los medios de dispersión y secadas en una bomba de vacío. El diámetro de las nanopartículas fue determinado empleando ImageJ en nanómetros (nm). El análisis estadístico del diámetro fue obtenido midiendo un valor de 500 nanopartículas

Las medidas de DLS se realizaron usando un aparato Zetasizer Nano ZS a 20 °C. El ángulo empleado para las mediciones fue 1738 de retrodispersión, con tres medidas por muestra y 13 corridas por medición.

Para llevar a cabo la precipitación de las NP se empleó una centrifuga Eppendorf 5804R.

Los espectros Infrarrojo (IR) se registraron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet 5700 y FT-IR Thermo Scientific Nicolet iS5 (para muestras sólidas) con un rango de trabajo de 350–7800 cm⁻¹. Las muestras sólidas se prepararon como pastillas de bromuro de potasio (KBr).

Las reacciones fotoestimuladas se llevaron a cabo utilizando un reactor equipado con dos lámparas de alta presión contaminadas con CH₃I modelo Philips HPI-T plus de 400W ($\lambda_{max} = \sim 540$ nm, ~ 590 nm)¹ refrigeradas con agua y aire. En las reacciones inhibidas se procedió de igual forma que en el caso anterior pero agregando el inhibidor (*m*-DNB o TEMPO) previo al agregado del sustrato. En las reacciones oscuras se procedió igual que en el caso de reacciones fotoestimuladas, pero cubriendo los recipientes de reacción con papel aluminio, previo al agregado del sustrato.

Las reacciones de fotólisis se llevaron a cabo en el fotoreactor Luzchem LZC-ORG (9 lámparas) o Rayonet RPR-100 (16 lámparas), equipados con lámparas de 8W que tienen su $\lambda_{max} = 254$ nm.

6.1.2. Métodos de cuantificación

Las cuantificaciones por CG se llevaron a cabo por el método de estándar interno. Se emplearon muestras auténticas, comerciales o aisladas y caracterizadas, para la determinación de los factores de respuesta. Las cuantificaciones realizadas por RMN se realizaron integrando las áreas de espectros de ¹H o ³¹P, según sea el caso, de los crudos de reacción.

Las titulaciones potenciométricas para medir concentraciones de halogenuros se realizaron empleando un electrodo selectivo de plata-sulfuro y un pHmetro Orion 420 A.

¹<http://download.p4c.philips.com/14b/9/928481600096-eu/928481600096-eu-pss-espes.pdf>

6.1.3. Materiales generales

Los solventes orgánicos éter etílico, éter de petróleo, pentano, diclorometano, acetato de etilo y acetona fueron purificados por destilación fraccionada. Cloroformo, metanol y etanol fueron utilizados de fuentes comerciales sin purificación adicional, todos grado analítico o superior. Se utilizó agua Mili-Q en las extracciones.

Solventes de reacción: DMSO secado con tamices moleculares de 4Å. DMF (>99.8%) fue destilado sobre sodio-benzofenona, al vacío, en atmósfera de nitrógeno y guardado bajo ella. Éter etílico destilado se secó con hilos de sodio y se guardó sobre ellos. Diglima fue destilada sobre sodio-benzofenona, al vacío en atmósfera de nitrógeno, guardada con hilos de sodio. Acetonitrilo de alta pureza (>99.9%) doblemente destilado sobre P₂O₅, bajo atmósfera de nitrógeno y guardado bajo ella con tamices moleculares de 3Å [204].

Para las purificaciones por cromatografía en columna se utilizó sílica gel (0,063–0,200 mm). En cromatografía radial en placa se utilizaron placas de 1 ó 2 mm de sílica gel 60 PF₂₅₄ con sulfato de calcio.

Sodio metálico, sulfato de sodio anhidro, nitrato de amonio, *t*-BuOK, *t*-butanol, cloruro de trimetilestano, trifenilfosina y anhídrido acético fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin tratamiento.

6.1.4. Reacciones de S_{RN}1 en amoníaco líquido

En un balón de tres bocas (500, 250 o 100 mL) equipado con un condensador tipo Dewar cargado con etanol, una entrada de nitrógeno y una barra para agitación magnética, previamente secado, se destiló, bajo atmósfera de nitrógeno, la cantidad necesaria de amoníaco líquido, al que se secó previamente con sodio metálico. Durante la destilación y para mantener el volumen de solvente durante el tiempo de reacción se utilizó aire o nitrógeno líquido como refrigerante.

6.1.4.1. Preparación de iones Me₃Sn⁻

A un volumen determinado de amoníaco destilado como se indicó anteriormente, se agregó Me₃SnCl y sodio metálico en pequeños trozos, esperando entre cada agregado el tiempo suficiente para que el color azul de los electrones solvatados desaparezca por completo. Se obtiene una solución de iones Me₃Sn⁻ color amarillo.

6.1.4.2. Preparación de iones Ph₂P⁻

A un volumen determinado de amoníaco destilado como se indicó en el apartado 6.1.4, se agregó Ph₃P y sodio metálico en pequeños trozos, esperando entre cada agregado el tiempo suficiente para que el color azul desaparezca por completo. A la solución obtenida de color marrón se le agregó una cantidad equivalente de *t*-butanol obteniéndose una solución naranja de iones Ph₂P⁻ y (CH₃)₃CO⁻.

6.2. Parte experimental del capítulo 2

6.2.1. Procedimiento computacional

Los cálculos de DFT se realizaron con el programa Gaussian09, los funcionales B3LYP [205, 206] y B3LYP-D [84], y la base 6-31+G*. Para las reacciones de abstracción de hidrógeno, se empleó 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) [207, 208, 209] implementado en Gaussian09. El efecto del NH_{3(l)} se evaluó empleando metanol como modelo de solvente [110]. Los TS e intermediarios fueron localizados mediante el barrido de la coordenada distinguida de reacción. Luego del refinamiento, la caracterización de los puntos estacionarios se llevó a cabo mediante el cálculo de la matriz Hessiana, con todos los autovalores positivos para los mínimos y solo uno negativo para los TS. La energía informada para cada especie incluye la corrección de punto cero.

6.2.2. Materiales

Cloruro de 2-clorobencilo, bromuro de 2-bromobencilo, cloruro de 2-iodobencilo, bromuro de alilo, alilamina, bromuro de 2-metilalilo y bromuro de 3-dimetilalilo fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron tal como se recibieron. Acetona y nitrometano fueron doblemente destilados y almacenados bajo nitrógeno con tamices moleculares de 4Å. 2-clorobencilamina y 2-bromobencilamina fueron sintetizadas a partir de de cloruro de 2-clorobencilo y bromuro de 2-bromobencilo respectivamente, por reacción de sustitución nucleofílica con un exceso de una solución de hidróxido de amonio al 38% [210]. El compuesto 3-bromociclohexeno fue preparado como se describe en bibliografía [79].

6.2.2.1. Sustratos y muestras auténticas sintetizadas

***N*-Alil-*N*-(2-clorobencil)-amina (2.22a)** [211] y ***N*-alil-*N*-(2-cloro-bencil)-acetamida (2.23a)**. En un balón equipado con un condensador de reflujo y barra magnética se agregó carbonato de sodio (1 g), alil amina (40 mmol) y agua (1 mL). La mezcla fue calentada hasta los 80 °C y luego se adicionó lentamente cloruro de 2-clorobencilo (10 mmol). Luego se siguió calentando durante tres horas y finalmente se dejó enfriar a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y la fase orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro para luego evaporar el solvente al vacío.

El crudo de reacción fue separado en dos partes. De la primera, se aisló y purificó, mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo-éter etílico (50:50), el compuesto **2.22a** (72% de rendimiento) como un aceite amarillo. La otra parte del crudo de la primer reacción se colocó en un balón equipado con agitación magnética y un condensador de reflujo, al cual se adicionó un exceso (4 mL) de anhídrido acético. La mezcla se calentó a reflujo por 2 horas y luego se adicionó un exceso de agua (2 mL), y la mezcla se siguió calentando a reflujo por 2 horas más. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL), y la fase orgánica resultante fue secada (sulfato de sodio) y el solvente fue evaporado al vacío. Mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo-éter etílico (40:60), se purificó el compuesto

2.23a, y se obtuvo con un 53 % de rendimiento como un aceite amarillo. Este compuesto fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas comúnmente usadas. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 2,19 (s, 3H); 3,87 (br d, 1H, $J=4,9\text{Hz}$, superpuesto); 4,02 (br d, 1H, $J=6,0\text{Hz}$, superpuesto); 4,72 (s, 2H); 5,17 (m, 2H, superpuesto); 5,78 (m, 1H, superpuesto); 7,09-7,47 (clpx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 2,10 (s, 3H); 3,87 (br d, 1H, $J=4,9\text{Hz}$, superpuesto); 4,02 (br d, 1H, $J=6,0\text{Hz}$, superpuesto); 4,56 (s, 2H); 5,17 (m, 2H, superpuesto); 5,78 (m, 1H, superpuesto); 7,09-7,47 (clpx, m, 4H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : 21,1; 45,8; 50,6; 117,0; 127,0; 128,5; 129,2; 129,5; 132,3; 134,0; 134,9; 171,3. Isómero minoritario δ_C : 21,5; 48,2; 49,1; 117,8; 126,8; 127,3; 128,8; 129,9; 132,7; 134,8; 133,6; 171,2. m/z (%): 56 (38), 70 (6), 82 (13), 89 (18), 125 (41), 127 (13), 140 (71), 142 (21), 188 (100). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}$ 224,0842; encontrado 224,0853.

***N*-Alil-*N*-(2-bromobencil)-acetamida (2.23b)**. Esta reacción se llevó a cabo de manera similar al proceso presentado anteriormente para la síntesis de **2.23a**, pero en este caso se empleó como sustrato el bromuro de 2-bromobencilo (10 mmol). El compuesto **2.23b** (55 % de rendimiento) fue purificado como un aceite amarillo pálido por cromatografía en columna usando éter de petróleo-diclorometano (40:60). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 2,19 (s, 3H); 3,87 (br d, 1H, $J=4,9\text{Hz}$, superpuesto); 4,03 (br d, 1H, $J=6,0\text{Hz}$, superpuesto); 4,70 (s, 2H); 5,18 (m, 2H, superpuesto); 5,78 (m, 1H, superpuesto); 7,07-7,38 (clpx, m, 3H, superpuesto); 7,53 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$). Isómero minoritario δ_H : 2,08 (s, 3H); 3,87 (br d, 1H, $J=4,9\text{Hz}$, superpuesto); 4,03 (br d, 1H, $J=6,0\text{Hz}$, superpuesto); 4,52 (s, 2H); 5,18 (m, 2H, superpuesto); 5,78 (m, 1H, superpuesto); 7,07-7,38 (clpx, m, 3H, superpuesto); 7,58 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : 21,3; 48,3 (superpuesto); 50,5; 117,0; 122,7; 127,7; 128,7; 129,1; 132,2; 132,8; 135,6; 171,3. Isómero minoritario δ_C : 21,5; 48,3 (superpuesto); 51,6; 117,8; 123,6; 126,9; 127,9; 129,0; 132,7; 133,2; 136,5; 171,2. m/z (%): 56 (40), 77 (8), 89 (24), 90 (29), 91 (14), 117 (3), 130 (2), 146 (8), 169 (20), 170 (11), 184 (36), 186 (34), 188 (100), 226 (3), 228 (2). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ 268,0337; encontrado 268,0341.

***N*-(2-Clorobencil)-*N*-(2-metilalil)acetamida (2.24a)**. Esta reacción se llevó a cabo de manera similar al proceso presentado anteriormente para la síntesis de **2.23a**, pero en este caso se empleó como sustrato el bromuro de 2-metilalilo (7 mmol) y la amina 2-clorobencilamina (7 mmol). El compuesto **2.24a** (48 % de rendimiento) fue aislado como un aceite amarillo pálido por cromatografía en columna usando éter de petróleo-éter etílico (30:70) como fase móvil. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 1,72 (s, 3H, superpuesto); 2,17 (s, 3H); 3,75 (s, 2H); 4,71 (s, 2H); 4,83 (br s, 1H); 4,95 (br m, $J=1,3\text{ Hz}$); 7,10-7,42 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 1,72 (s, 3H, superpuesto); 2,11 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,75 (br s, 1H); 4,96 (br s, 1H); 7,10-7,42 (cplx, m, 4H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : 20,10(superpuesto); 21,2; 46,0; 53,6; 111,2; 127,0; 128,5; 129,1; 129,5; 133,6; 134,9; 139,6; 171,5. Isómero minoritario δ_C : 20,1 (superpuesto); 21,4; 48,7; 50,7; 112,4; 126,6; 127,3; 128,7; 129,9; 132,9; 134,0; 140,3; 171,3. m/z (%): 70 (68), 89 (12), 99 (12), 125 (47), 127 (17), 140 (55), 154 (9), 182 (6), 202 (100), 237 (7). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$

calculado para $C_{13}H_{17}ClNO$ 238,0999; encontrado 238,1002.

***N*-(2-Bromobencil)-*N*-(2-etilalil)acetamida (2.24b).** Esta reacción se llevó a cabo de manera similar a la descrita para **2.24a**, pero en este caso la amina empleada fue la 2-bromobencilamina. El compuesto **2.24b** (50 % de rendimiento) fue aislado como un aceite amarillo por cromatografía en columna usando éter de petróleo-éter etílico (20:80). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 1,72 (s, 3H, superpuesto); 2,17 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 4,70 (s, 2H); 4,83 (br s, 1H); 4,97 (br s, 1H); 7,07-7,38 (cplx, m, 3H, superpuesto); 7,53 (dd, 1H, $J=7,8$, 0,6 Hz). Isómero minoritario δ_H : 1,72 (s, 3H, superpuesto); 2,10 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 4,75 (br s, 1H); 4,91 (br s, 1H); 7,07-7,38 (cplx, m, 3H, superpuesto); 7,59 (dd, 1H, $J=8,0$, 0,7 Hz). ^{13}C -NMR(100 MHz, $CDCl_3$) isómero mayoritario δ_C : 20,1 (superpuesto); 21,2; 48,5; 53,5; 111,2; 123,7; 127,7; 128,7; 129,0 (superpuesto); 132,8; 136,5; 139,5; 171,5. Isómero minoritario δ_C : 20,1 (superpuesto); 21,4; 50,8; 51,5; 112,5; 122,7; 126,7; 127,9; 129,0 (superpuesto); 133,2; 135,5; 140,3; 171,3. m/z (%): 55 (13), 70 (59), 89 (15), 90 (19), 96 (7), 112 (9), 146 (7), 169 (27), 171 (19), 184 (33), 186 (30), 202 (100), 226 (6), 228 (4), 281 (1.25), 283 (1.00). ESI- HRMS m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{13}H_{17}BrNO$ 282,0494; encontrado 282,0499.

***N*-(2-Clorobencil)-*N*-(ciclohex-2-en-1-il)acetamida (2.25a).** Esta reacción se llevó a cabo de manera similar a la descrita para **2.24a**, pero en este caso se empleó 3-bromociclohexeno como sustrato. El compuesto **2.25a** (51 % de rendimiento) fue aislado como un aceite ámbar muy viscoso por cromatografía en columna usando éter de petróleo-éter etílico (65:35) como fase móvil. 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 1,37 (m, 1H); 1,72 (m, 2H); 1,95 (s, 3H); 1,96 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 4,47 (m, 1H); 4,53 (m, 1H); 5,40 (m, 1H); 5,43 (m, 1H, superpuesto); 5,88 (m, 1H, superpuesto); 7,10-7,41 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 1,52 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 1,89 (m, 1H); 1,94 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 4,49 (m, 1H); 4,62 (d, 1H, $J=16,8$ Hz); 4,51 (m, 1H); 5,43 (m, 1H, superpuesto); 5,88 (m, 1H, superpuesto); 7,10-7,41 (cplx, m, 4H, superpuesto). ^{13}C -NMR(100 MHz, $CDCl_3$) isómero mayoritario δ_C : 21,3; 22,2; 24,5; 27,6; 46,2; 51,3; 126,9; 127,0; 127,4; 127,6; 128,2; 132,5; 136,0; 136,2; 172,0. Isómero minoritario δ_C : 21,5; 22,0; 24,3; 28,7; 43,8; 56,1; 126,7; 127,3; 129,2; 129,6; 132,1; 132,2; 132,4; 171,1. m/z (%): 53 (5), 77 (11), 79 (20), 96 (100), 125 (39), 127 (12), 138 (70), 140 (27), 148 (12), 193 (5), 228 (20). ESI- HRMS m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{19}ClNO$ 264,1155; encontrado 264,1163.

***N*-(2-Clorobencil)-*N*-(3-dimetilalil)acetamida (2.26a).** Esta reacción se llevó a cabo de manera similar a la descrita para **2.24a**, pero en este caso se empleó como sustrato bromuro de 3-dimetilalilo. El compuesto **2.26a** (48 % de rendimiento) fue aislado como un aceite amarillo pálido por cromatografía en columna usando éter de petróleo-éter etílico (75:25). 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 1,70 (dd, 6H, $J=4,6$, 1,1Hz); 2,20 (s, 3H); 4,01 (d, 2H, $J=7,1$ Hz); 4,70 (s, 2H); 5,11 (m, 1H); 7,12-7,42 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 1,54 (br d, 6H, $J=8,2$ Hz); 2,07 (s, 3H); 3,83 (d, 2H, $J=6,7$ Hz); 4,53 (s, 2H); 5,18 (m, 1H); 7,12-7,42 (cplx, m, 4H, superpuesto). ^{13}C -NMR(100 MHz, $CDCl_3$) isómero mayoritario δ_C : 17,8; 21,57; 25,67; 45,6; 46,4; 119,4; 126,92; 128,3; 129,4; 129,8; 133,5; 134,5; 136,8; 171,1. Isómero minoritario δ_C : 17,7; 21,55; 25,71; 43,0; 48,8; 119,3; 126,88; 127,2; 128,6;

129,0; 132,8; 135,0; 136,3; 170,9. m/z (%): 70 (67), 89 (15), 112 (7), 125 (51), 127 (16), 140 (52), 142 (18), 182 (8), 202 (100), 222 (3), 224 (1), 237 (2). ESI- HRMS m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}ClNO$ 252,1155; encontrado 252,1169.

6.2.3. Reacciones en amoníaco líquido

Reacciones de 2.23a, 2.24a, 2.25a y 2.26a con Me_3Sn^- . En un balón de tres bocas de 500 mL, se preparó una solución en amoníaco (~ 300 mL) del anión Me_3Sn^- (0,55 mmol), como se describió en la sección 6.1.4. Luego se agregó el sustrato (0,50 mmol) disuelto en 1 mL de éter etílico seco. La mezcla de reacción se irradió durante el tiempo indicado. Una vez transcurrido este tiempo se agregó nitrato de amonio para terminar la reacción, consumiendo cualquier especie aniónica remanente. Se dejó evaporar el amoníaco, se agregó agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL); la fase acuosa se llevó en un matrás a un volumen conocido y se utilizó para cuantificar halogenuros. A la fase orgánica se le agregó el estándar interno adecuado para la cuantificación y luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se analizó y cuantificó por cromatografía gaseosa. Los productos se purificaron como se indica luego para cada uno.

Reacción fotoestimulada e inhibida con Me_3Sn^- . Se procedió de la misma manera que en el apartado anterior, excepto que antes de la adición del sustrato se agregó *m*-DNB (20 mol %).

Reacciones de 2.23a, 2.24a y 2.25a con iones Ph_2P^- . Estas reacciones se llevaron a cabo de manera similar a la descrita para el anión Me_3Sn^- , pero en este caso el anión se preparó como se indica en la sección 6.1.4.2, y se obtuvo una solución de iones Ph_2P^- (0.55 mmol). Luego de agregar el sustrato, irradiar y frenar la reacción la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Previa a ser secada, la fase orgánica fue tratada con una solución al 20 % de H_2O_2 (50 mL). Luego se prosiguió de la misma manera que para las reacciones con el anión Me_3Sn^- .

Reacciones de 2.23b y 2.24b con iones $O_2NCH_2^-$. En un balón de tres bocas de 500 mL con 300 mL de amoníaco líquido (sección 6.1.4) se agregó *t*-butoxido de potasio (2.75 mmol), nitrometano (1.5 mmol) y acetona (1 mmol). Luego de 15 minutos, se agregó el sustrato (0.5 mmol) disuelto en 1 mL de éter etílico seco y la mezcla se puso a irradiar durante 240 minutos. Seguidamente se procedió al igual manera que en las reacciones del Me_3Sn^- .

6.2.4. Productos

1-(4-((Trimetilstañil)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona (2.29a-*exo*). Líquido incoloro. Aislado (46 mg, 29 % rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución éter de petróleo-éter etílico, 50:50. 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$), mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 0,05 (s, 9H); 1,21 (cplx, m, 2H, superpuesto); 2,18 (s, 3H); 3,21 (br

m, 1H, superpuesto); 3,42 (dd, 1H, $J=12,7\text{Hz}$, 6,2Hz); 3,67 (m, 1H, superpuesto); 4,64 (d, 1H, $J=17,1\text{Hz}$); 4,81 (d, 1H, $J=17,1\text{Hz}$); 7,05-7,25 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 0,06 (s, 9H); 1,21 (cplx, m, 2H, superpuesto); 2,20 (s, 3H); 3,18 (br m, 1H, superpuesto); 3,64 (cplx, 1H, superpuesto); 3,75 (dd, 1H, $J=12,8\text{Hz}$, 3,4Hz); 4,58 (d, 1H, $J=16,0\text{Hz}$); 4,67 (d, 1H, $J=16,0\text{Hz}$); 7,05-7,25 (cplx, m, 4H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : -9,3; 16,2; 37,1; 44,5; 51,5; 126,6; 126,7; 126,8; 126,9; 132,5; 140,1; 170,0. Isómero minoritario δ_C : -9,3; 16,7; 21,9; 36,3; 46,4; 48,3; 126,0; 126,3; 127,1; 131,6; 141,5; 169,8. m/z (%): 63 (1), 77 (3), 91 (10), 115 (22), 116 (8), 117 (23), 118 (4), 128 (5), 129 (11), 130 (10), 131 (7), 144 (32), 146 (100), 147 (12), 165 (12), 188 (62), 338 (agrupación isotópica, 23). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NOSn}$ 354,0880; encontrado 354,0889.

1-(4-(Trimetilstañil)-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-il)

etanona (2.30a-endo). Líquido incoloro. Aislado (30 mg, 19% rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución éter de petróleo-éter etílico, 50:50. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 0,04 (s, 9H); 1,67 (cplx, m, 1H, superpuesto); 2,11 (s, 3H); 2,99-3,32 (br m, 2H, superpuesto); 4,39 (br s, 1H); 4,50 (s, 2H, superpuesto); 4,79 (br s, 1H); 7,04-7,42 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 0,06 (s, 9H); 1,62 (cplx, m, 1H, superpuesto); 2,02 (s, 3H); 2,99-3,32 (br m, 2H, superpuesto); 3,67 (br t, 1H, $J=10,8\text{Hz}$); 4,50 (s, 2H, superpuesto); 4,00 (dd, 1H, $J=14,6\text{Hz}$, 3,1Hz); 7,04-7,42 (cplx, m, 4H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : -10,6; 21,9; 26,3; 39,8; 50,7; 54,0; 126,3; 128,0; 128,5; 130,0; 137,7; 142,9; 169,6. Isómero minoritario δ_C : -10,9; 21,6; 27,9; 39,0; 53,0; 56,4; 126,5; 127,5; 128,8; 130,1; 137,1; 142,2; 168,5. m/z (%): 60 (6), 72 (6), 91 (15), 105 (3), 115 (26), 116 (13), 117 (21), 118 (8), 128 (14), 129 (34), 130 (17), 131 (12), 144 (17), 146 (100), 147 (16), 165 (14), 188 (72), 206 (8), 207 (6), 208 (10), 338 (agrupación isotópica, 21). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NOSn}$ 354,0880; encontrado 354,0891.

1-(4-((Difenilfosforil)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)

etanona (2.29b-exo). Sólido blanco. pf 217-220 °C. Aislado (60 mg, 33% rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución diclorometano-metanol, 95:5. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_H : 2,27 (s, 3H); 2,40 (ddc, 1H, $J=15,5\text{Hz}$, 7,3Hz, 1,2Hz); 2,61 (dd, 1H, $J=15,5$, 11,2Hz); 3,28 (td, 1H, $J=11,3$, 2,5Hz); 3,50 (br dd, 1H, $J=13,2$, 3,3Hz); 4,33 (d, 1H, $J=17,8\text{Hz}$); 4,48 (dd, 1H, $J=13,2$, 2,9Hz); 5,11 (d, 1H, $J=17,8\text{Hz}$); 6,91 (br d, 1H, 7,1Hz); 7,09-7,19 (br cplx, m, 3H); 7,36-7,94 (cplx, m, 10H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ_C : 21,9; 33,5 (d, $^{C-P}J=68,0\text{Hz}$); 34,0 (d, 2,3Hz); 44,2; 47,2; 126,9; 127,0; 127,2; 127,4; 128,9 (d, $^{C-P}J=11,9\text{Hz}$); 129,0 (d, $^{C-P}J=11,9\text{Hz}$); 130,2 (d, $^{C-P}J=9,6\text{Hz}$); 131,0 (d, $^{C-P}J=9,7\text{Hz}$); 131,8 (d, $^{C-P}J=96,6\text{Hz}$); 132,0 (d, $^{C-P}J=9,04\text{Hz}$); 132,1 (d, $^{C-P}J=9,04\text{Hz}$); 132,6; 133,8 (d, $^{C-P}J=99,2\text{Hz}$); 137,8 (d, $^{C-P}J=13,3\text{Hz}$); 171,5. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ_P : 30,51. m/z (%): 77 (25), 91 (4), 107 (5), 115 (5), 123 (6), 150 (11), 152 (14), 165 (40), 166 (23), 183 (18), 184 (3), 199 (18), 201 (11), 208 (6), 213 (22), 228 (9), 241 (14), 271 (11), 288 (20), 289 (17), 291 (100), 292 (28), 305 (15), 306 (45), 330 (1), 346 (97), 347 (24), 348 (21), 388 (1). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}$ 390,1623; encontrado 390,1633.

1-(4-(2-Nitrometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona

(2.29c-exo). Líquido ámbar. Aislado (25 mg, 21% rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución éter etílico-metanol, 98:2. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario

δ_H : 2,09 (cplx, m, 1H); 2,220 (s, 3H); 2,26 (cplx, m, 1H, superpuesto); 2,96 (br m, 1H, superpuesto); 3,03 (dd, 1H, $J=13,6$, 3,5 Hz); 4,52 (m, 1H, superpuesto); 4,58 (m, 1H, superpuesto); 4,65 (m, 1H, superpuesto); 4,72 (br m, 1H, superpuesto); 4,75 (m, 1H, superpuesto); 7,09-7,30 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 2,18 (cplx, m, 1H, superpuesto); 2,21 (s, 3H); 2,37 (cplx, m, 1H, superpuesto); 3,01 (br m, 1H, superpuesto); 3,58 (dd, 1H, $J=13,1$, 3,3Hz); 3,85 (dd, 1H, $J=13,1$, 2,9Hz); 4,42 (m, 1H, superpuesto); 4,43 (m, 2H, superpuesto); 5,05 (d, 1H, $J=18,02$ Hz); 7,09-7,30 (cplx, m, 4H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : 21,8 (superpuesto); 31,9; 35,7; 41,3; 48,1; 73,5; 126,3; 127,28; 127,30; 129,1; 131,8; 137,0; 170,1. Isómero minoritario δ_C : 21,8 (superpuesto); 31,3; 36,3; 44,4; 48,0; 73,3; 126,8; 127,4; 127,7; 128,3; 132,6; 134,9; 170,3. m/z (%): 77 (12), 91 (19), 103 (9), 104 (5), 115 (27), 116 (13), 117 (10), 128 (13), 129 (22), 130 (100), 131 (49), 132 (16), 144 (7), 158 (6), 172 (10), 173 (36), 174 (6), 201 (3), 205 (1), 214 (4), 231 (3). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 249,1239; encontrado 249,1247.

1-(4-(Nitrometil)-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-il)

etanona (2.30c-endo). Líquido ámbar. Aislado (15 mg, 13 % de rendimiento) por cromatografía radial en placa, eluido con diclorometano. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 2,15 (s, 3H); 2,85 (br m, 1H); 2,98 (dd, 1H, $J=14,9$, 7,2Hz); 3,18 (br d, 1H, $J=14,9$ Hz); 3,59 (br m, 1H); 4,06 (dd, 1H, $J=13,3$, 9,4Hz); 4,30 (m, 1H, superpuesto); 4,40 (dd, 1H, $J=13,3$, 4,9Hz); 4,49 (d, 1H, $J=15,7$ Hz); 4,57 (d, 1H, $J=15,7$ Hz); 7,10-7,41 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 2,08 (s, 3H); 2,80 (br m, 1H); 2,91 (dd, 1H, $J=14,5$, 7,4Hz); 3,13 (br m, 1H, superpuesto); 3,65 (br m, 1H, superpuesto); 3,80 (dd, 1H, $J=15,0$, 3,4Hz); 4,14 (dd, 1H, $J=13,8$, 8,5Hz, superpuesto); 4,28 (dd, 1H, $J=13,4$, 5,6Hz, superpuesto); 4,57 (m, 1H, superpuesto); 4,65 (m, 1H, superpuesto); 7,10-7,41 (cplx, m, 4H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : 21,6; 35,7; 37,2; 50,2; 54,3; 76,8; 127,4; 128,3; 128,5; 131,7; 136,8; 136,9; 170,6. Isómero minoritario δ_C : 21,4; 36,7; 37,1; 50,7; 52,6; 76,5; 127,6; 128,1; 129,9; 129,9; 136,8 (superpuesto); 137,0; 169,5. m/z (%): 63 (17), 65 (18), 73 (25), 77 (29), 78 (23), 91 (88), 102 (10), 103 (16), 104 (17), 105 (11), 115 (78), 116 (60), 117 (32), 118 (27), 129 (66), 130 (61), 131 (100), 132 (14), 142 (65), 143 (34), 144 (31), 157 (17), 158 (25), 160 (20), 171 (12), 172 (8), 189 (4), 201 (20), 202 (4), 214 (21), 231 (12), 232 (3). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 249,1239; encontrado 249,1234.

1-(4-Metil-4-(trimetilstañil)-4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-il)

etanona (2.32a-endo). Líquido incoloro. Aislado (94 mg, 52 % de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución éter de petróleo-éter etílico, 80:20. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : -0,22 (br s, 9H); 1,11 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,40-5,30 (cplx, m, 4H, superpuesto); 4,43 (d, 1H, $J=15,4$ Hz); 4,50 (d, 1H, $J=15,4$ Hz); 7,00-7,40 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : -0,09 (br s, 9H); 1,07 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 2,40-5,30 (cplx, m, 6H, superpuesto); 7,00-7,40 (cplx, m, 4H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : -10,7; 21,8; 25,1 (superpuesto); 31,5 (superpuesto); 48,7; 54,1 (superpuesto); 60,1 (superpuesto); 126,6; 128,2; 128,4; 130,6; 137,7; 141,0; 169,6. Isómero minoritario δ_C : -11,0; 21,5; 25,1 (superpuesto); 31,5 (superpuesto); 46,6; 54,1 (superpuesto); 60,1 (superpuesto); 126,8; 127,6; 129,5; 129,9; 137,5; 139,9; 168,7. $^{119}\text{Sn-NMR}$ (CDCl_3) δ_{Sn} : 6,34. m/z (%): 91 (11), 115 (10), 129 (23), 131 (17), 143 (27), 144 (16), 160 (100), 165 (agrupación

isotópica, 15), 202 (74), 352 (40), 354 (5), 355 agrupación isotópica, (7). ESI- HRMS m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{16}H_{26}NOSn$ 368,1036; encontrado 368,1045.

1-(4-(Difenilfosforil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-2(3*H*)-il)etanona (2.32b-endo). Sólido ceroso blanco. Aislado (90 mg, 45 % de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución diclorometano-metanol, 98:2. 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 0,93 (dd, 3H, $J=15,7, 3,7$ Hz, superpuesto); 2,10 (s, 3H); 3,04 (td, 1H, $J=11,2, 1,8$ Hz); 3,36 (dd, 1H, $J=13,4, 2,6$ Hz); 3,51 (br d, 1H, superpuesto); 4,34 (d, 1H, $J=15,6$ Hz); 4,50 (d, 1H, $J=15,6$ Hz); 3,98 (dd, 1H, $J=13,1, 4,5$ Hz); 7,00-7,22 (cplx, m, 4H, superpuesto); 7,46-7,66 (cplx, m, 6H, superpuesto); 7,95-8,10 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 0,93 (dd, 3H, $J=15,7, 3,7$ Hz, superpuesto); 1,98 (s, 3H); 2,92 (td, 1H, $J=12,4, 1,3$ Hz); 3,56 (br d, 1H, superpuesto); 3,77 (d, 1H, $J=14,1$ Hz); 3,83 (dd, 1H, $J=14,3, 3,1$ Hz); 4,04 (dd, 1H, $J=14,3, 4,8$ Hz); 5,19 (d, 1H, $J=14,1$ Hz); 7,00-7,22 (cplx, m, 4H, superpuesto); 7,46-7,66 (cplx, m, 6H, superpuesto); 7,95-8,10 (cplx, m, 4H, superpuesto). ^{13}C -NMR(100 MHz, $CDCl_3$) isómero mayoritario δ_C : 16,7; 21,6; 40,2 (d, $C-P J=66,3$ Hz); 40,5; 54,2; 52,7; (d, $C-P J=8,5$ Hz); 126,7; 128,0; 128,1; 128,5-129,0 (cplx, m, superpuesto); 131,8-132,7 (cplx, m, superpuesto); 132,0; 136,8; 137,5 (d, $C-P J=13,9$ Hz); 170,1. Isómero minoritario δ_C : 16,4; 21,3; 40,2; 40,7 (d, $C-P J=66,1$ Hz); 50,5; 56,4; (d, $C-P J=7,5$ Hz); 127,2; 127,5; 128,5-129,0 (cplx, m, superpuesto); 129,7; 131,8-132,7 (cplx, m, superpuesto); 130,5; 136,9; 136,3 (d, $C-P J=14,4$ Hz); 169,8. ^{31}P -NMR($CDCl_3$) isómero mayoritario δ_P : 36,92. Isómero minoritario δ_P : 35,26. m/z (%): 201 (10), 202 (13), 203 (22), 217 (63), 291 (73), 292 (12), 345 (5), 362 (100), 363 (22), 404 (63). ESI- HRMS m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{25}H_{27}NO_2P$ 404,1779; encontrado 404,1794.

1-(4-Metil-4-(nitrometil)-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-2(3*H*)-il)etanona (2.32c-endo). Sólido ceroso blanco. Aislado (45 mg, 35 % de rendimiento) por cromatografía radial en placa, eluido con diclorometano. 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 1,10 (br s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,94 (br d, 1H, $J=15,4$ Hz, superpuesto); 3,11 (d, 1H, $J=14,6$ Hz, superpuesto); 3,15-4,00 (2H, superpuesto); 4,16 (cplx, m, 1H, superpuesto); 4,35 (d, 1H, $J=11,8$ Hz, superpuesto); 4,47 (d, 1H, $J=15,4$ Hz, superpuesto); 4,56 (d, 1H, $J=15,4$ Hz, superpuesto); 7,10-7,40 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 1,08 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,94 (br d, 1H, $J=15,4$ Hz, superpuesto); 3,11 (d, 1H, $J=14,6$ Hz, superpuesto); 3,15-4,00 (2H, superpuesto); 4,16 (cplx, m, 1H, superpuesto); 4,35 (d, 1H, $J=11,8$ Hz, superpuesto); 4,47 (d, 1H, $J=15,4$ Hz, superpuesto); 4,56 (d, 1H, $J=15,4$ Hz, superpuesto); 7,10-7,40 (cplx, m, 4H, superpuesto). ^{13}C -NMR(100 MHz, $CDCl_3$) isómero mayoritario δ_C : 21,7; 22,26 (superpuesto); 38,7; 43,7 (superpuesto); 54,1; 56,2 (superpuesto); 81,7 (superpuesto); 127,3; 128,1; 128,5; 132,4; 136,6; 136,8 (superpuesto); 170,4. Isómero minoritario δ_C : 21,5; 22,26 (superpuesto); 38,6; 43,7 (superpuesto); 50,6; 56,2 (superpuesto); 81,7 (superpuesto); 127,7; 128,0; 129,7; 130,3; 135,6; 136,8 (superpuesto); 170,0. m/z (%): 73 (35), 77 (20), 91 (48), 105 (25), 117 (65), 129 (86), 130 (58), 145 (100), 157 (44), 174 (30), 185 (21), 203 (8), 215 (30), 228 (25), 245 (14), 246 (4). ESI- HRMS m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{19}N_2O_3$ 263,1396; encontrado 263,1404.

1-(1-(Trimetilstañil)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridin-5(6*H*)-il)etanona (2.33a-exo). Líquido incoloro. Aislado (76 mg, 39 % de rendimiento) por cromatografía radial

en placa, mezcla de elución éter de petróleo-éter etílico, 80:20. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 0,23 (s, 9H); 1,24-1,77 (cplx, m, 6H, superpuesto); 2,20 (s, 3H); 2,58 (br c, 1H, $J=2,0\text{Hz}$); 3,29 (br t, 1H, $J=15,7\text{Hz}$); 4,03 (dt, 1H, $J=11,7, 4,4\text{Hz}$); 4,38 (d, 1H, $J=18,1\text{Hz}$); 4,99 (d, 1H, $J=18,1\text{Hz}$); 7,08-7,32 (cplx, m, 3H); 7,46 (d, 1H, $J=7,7\text{Hz}$). Isómero minoritario δ_H : 0,22 (s s, 9H); 1,24-1,77 (cplx, m, 6H, superpuesto); 2,17 (s, 3H); 2,49 (br m, 1H); 3,15 (br t, 1H, $J=16,2\text{ Hz}$); 4,55 (d, 1H; $J=16,2\text{Hz}$); 4,63 (d, 1H, $J=16,2\text{Hz}$); 4,90 (dt, 1H; $J=12,2, 4,27\text{Hz}$); 7,08-7,32 (cplx, m, 3H); 7,50 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : -9,1; 21,9; 23,1; 25,3; 26,2; 27,5 (superpuesto); 40,7; 42,9; 54,7; 125,7; 126,3; 126,8; 126,9; 133,3; 135,5; 169,4. Isómero minoritario δ_C : -9,2; 22,4; 23,6; 25,2; 26,0; 27,5 (superpuesto); 39,9; 46,0; 49,2; 126,0; 126,1; 126,2; 127,2; 132,7; 137,3; 169,4. m/z (%): 91 (4), 115 (5), 127 (2), 128 (6), 129 (4), 130 (5), 141 (8), 163 (6), 165 (agrupación isotópica, 10), 184 (12), 186 (100), 187 (15), 228 (74), 229 (13), 378 (agrupación isotópica, 5). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NOSn}$ 394,1193; encontrado 394,1194.

1-(1-(Difenilfosforil)-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridin-5(6*H*)-il)etanona (2.33b-*exo*). Sólido ceroso blanco. Aislado (50 mg, 25 % de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución diclorometano-acetona-etanol, 89:10:1. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_H : 1,51 (cplx, m, 1H); 1,52 (cplx, m, 1H); 1,56 (cplx, m, 1H); 1,667 (cplx, m, 1H); 1,668 (cplx, m, 1H); 2,21 (cplx, m, 1H); 2,27 (s, 3H); 3,36 (br s, 2H); 4,22 (d, 1H, $J=18,2\text{Hz}$); 5,12 (d, 1H, $J=18,2\text{Hz}$); 5,30 (cplx m, 1H); 7,09-7,34 (cplx, m, 4H); 7,52 (br d; 6H, $J=15,1\text{Hz}$); 7,92 (br m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ_C : 19,9; 21,9; 21,1; 26,2; 34,9 (d, $^{C-P}J=70,9\text{Hz}$); 37,2; 40,1; 51,1; 124,4; 126,7; 127,0; 127,2; 128,9 (d, $^{C-P}J=11,4\text{Hz}$); 129,1 (d, $^{C-P}J=11,1\text{Hz}$); 130,5 (d, $^{C-P}J=8,1\text{Hz}$); 130,8 (d, $^{C-P}J=8,5\text{Hz}$); 131,8; 131,9; 132,4 (d, $^{C-P}J=73,0\text{Hz}$); 133,0; 133,1 (d, $^{C-P}J=14,5\text{Hz}$); 133,9; 170,0. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) δ_P : 36,40. m/z (%): 201 (89), 202 (8), 203 (22), 219 (14), 371 (83), 372 (16), 388 (100), 389 (19), 430 (22). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{P}$ 430,1936; encontrado 430,1958.

1-(4-Isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)etanona (2.37). Líquido incoloro. Aislado por cromatografía radial en placa, eluido con diclorometano. Cuantificado por CG usando el método del estándar interno. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 0,91 (d, 3H, $J=6,7\text{ Hz}$); 0,99 (d, 3H, $J=6,7\text{ Hz}$); 1,82-1,89 (cplx, m, 1H, superpuesto); 2,21 (s, 3H); 2,55 (cplx, m, 1H, superpuesto); 3,42 (dd, 1H, $J=12,8, 3,5\text{Hz}$); 3,93 (dd, 1H, $J=12,8, 3,5\text{Hz}$); 4,55 (d, 1H, $J=17,7\text{ Hz}$); 4,75 (d, 1H, $J=17,7\text{ Hz}$); 7,08-7,24 (cplx, m, 4H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 0,93 (d, 3H, $J=6,8\text{ Hz}$); 0,95 (d, 3H, $J=6,8\text{ Hz}$); 1,82-1,89 (cplx, m, 1H, superpuesto); 2,18 (s, 3H); 2,55 (cplx, m, 1H, superpuesto); 3,10 (dd, 1H, $J=13,1, 3,7\text{Hz}$); 4,53 (d, 1H, $J=15,9\text{ Hz}$); 4,58 (dd, 1H, $J=12,8, 3,7\text{Hz}$); 4,67 (d, 1H, $J=15,9\text{ Hz}$); 7,08-7,24 (cplx, m, 4H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (from HSQC and HMBC spectra, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : 20,4; 21,3 (superpuesto); 21,8; 29,7; 44,9; 45,6; 46,3; 126,0; 126,7; 126,9; 128,8; 132,7; 137,4; 170,0 (superpuesto). Isómero minoritario δ_C : 19,9; 21,3 (superpuesto); 22,0; 30,7; 40,8; 45,3; 47,9; 126,2; 126,3; 126,4; 129,4; 132,0; 138,5; 170,0 (superpuesto). m/z (%): 77 (21), 91 (29), 103 (18), 104 (11), 115 (34), 116 (19), 117 (28), 130 (72), 131 (97), 132 (100), 143 (12), 160 (17), 174 (30), 175 (22), 202 (6), 217 (62). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$ 218,1545; encontrado 218,1540.

***N*-Benzil-*N*-(6-(trimetilstañil)ciclohex-2-en-1-il)acetamida**

(2.35a). Líquido incoloro. Aislado (12 mg, 6% de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución éter de petróleo-éter etílico, 90:10. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 0,09 (s, 9H); 1,583 (dd, 1H, $J=8,0$ Hz, 3,0Hz, superpuesto); 1,586 (cplx, m, 1H, superpuesto); 1,73 (cplx, m, 1H, superpuesto); 1,90 (cplx, m, 1H, superpuesto); 1,97 (cplx, m, 1H, superpuesto); 1,95 (s, 3H); 4,49 (d, 1H, $J=17,7$ Hz); 4,58 (d, 1H, $J=17,7$ Hz); 5,40 (cplx, m, 1H, $J=2,8$ Hz); 5,52 (dc, 1H, $J=10,2$, 2,2Hz, superpuesto); 5,86 (br d, 1H, $J=9,9$ Hz); 7,14-7,38 (cplx, m, 5H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 0,01 (s, 9H); 1,74 (m, 1H, superpuesto); 1,83-2,05 (cplx, m, 4H, superpuesto); 2,21 (s, 3H); 4,38 (d, 1H, $J=15,0$ Hz); 4,46 (m, 1H, superpuesto); 4,71 (d, 1H, $J=15,0$ Hz); 5,44 (m, 1H), superpuesto; 5,86 (m, 1H, superpuesto); 7,14-7,38 (cplx, m, 5H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : -10,2; 22,8; 24,8; 25,8; 26,9; 48,7; 53,9; 125,9; 127,0; 128,4; 128,7; 132,4; 138,9; 171,7. Isómero minoritario δ_C : -10,5; 22,6; 25,4; 25,6; 27,5; 46,9; 59,0; 126,8; 128,2; 128,3; 129,4; 131,7; 139,4; 170,9. m/z (%): 77 (47), 79 (100), 91 (37), 106 (60), 149 (37), 165 (agrupación isotópica, 9), 186 (3), 228 (3), 298 (agrupación isotópica, 11), 312 (5), 378 (agrupación isotópica, 5). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NOSnNa}$ 416,1012; encontrado 416,1029.

***N*-Benzil-*N*-(5-(trimetilstañil)ciclohex-2-en-1-il)acetamida**

(2.36a). Líquido incoloro. Aislado (18 mg, 9% de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución éter de petróleo-éter etílico, 90:10. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) mezcla de isómeros rotacionales que se interconvierten respecto al enlace *N*-formilo, isómero mayoritario δ_H : 0,04 (s, 9H); 1,41 (br m, 1H); 1,91 (ddd, 1H, $J=13,6$, 6,4, 3,6Hz); 1,99 (s, 3H); 2,02 (m, 1H, superpuesto); 2,03 (m, 1H, superpuesto); 2,31 (m, 1H, superpuesto); 4,56 (d, 1H, $J=18,0$ Hz); 4,62 (d, 1H, $J=18,0$ Hz); 5,24 (br m, 1H); 5,48 (br d, 1H, $J=10,3$ Hz, superpuesto); 5,99 (cplx, m, 1H); 7,15-7,39 (cplx, m, 5H, superpuesto). Isómero minoritario δ_H : 0,03 (s, 9H); 1,52 (m, 1H); 1,983 (m, 2H, superpuesto); 1,987 (m, 2H, superpuesto); 2,24 (s, 3H); 4,34 (br m, 1H); 4,43 (d, 1H, $J=15,7$ Hz); 4,71 (d, 1H, $J=15,7$ Hz); 5,48 (br d, 1H, $J=10,3$ Hz, superpuesto); 5,89 (m, 1H); 7,15-7,39 (cplx, m, 5H, superpuesto). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) isómero mayoritario δ_C : -10,9; 17,9; 22,5; 28,7; 32,3; 48,8; 49,9; 125,6; 126,8; 128,3; 128,7; 133,9; 139,0; 171,8. Isómero minoritario δ_C : -10,6; 18,6; 22,2; 28,4; 33,2; 46,5; 54,7; 126,5; 126,9; 127,0; 127,1; 133,2; 139,5; 170,9. m/z (%): 77 (30), 79 (56), 81 (36), 91 (100), 96 (66), 106 (40), 120 (12), 138 (36), 148 (43), 165 (agrupación isotópica, 33), 186 (35), 228 (54), 255 (11), 298 (agrupación isotópica, 16), 312 (agrupación isotópica, 17), 378 (agrupación isotópica, 16). ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NOSn}$ 394,1193; encontrado 394,1190.

***N*-Benzil-*N*-(6-(difenilfosforil)ciclohex-2-en-1-il)acetamida**

(2.35b). Sólido ceroso blanco. Aislado (10 mg, 5% de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución diclorometano-metanol, 90:10. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_H : 1,39 (s, 3H); 1,70 (br m, 2H); 2,08 (cplx, br m, 2H); 3,74 (br t, 1H, $J=10,8$ Hz); 3,91 (d, 1H, $J=16,5$ Hz); 4,36 (br s, 1H); 4,44 (d, 1H, $J=16,5$ Hz); 5,37 (d, 1H, $J=9,7$ Hz); 5,63 (br d, 1H, $J=9,7$ Hz); 7,17-7,37 (cplx, m, 5H); 7,41-8,12 (cplx, m, 10H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ_C : 22,70 (superpuesto); 24,5 (d, $^{C-P}J=11,4$ Hz); 34,5 (d, $^{C-P}J=73,7$ Hz); 55,1, 56,9 (d, $^{C-P}J=3,5$ Hz); 126,4; 127,4; 127,6; 128,4 (d, $^{C-P}J=11,5$ Hz); 128,71; 128,72 (d, $^{C-P}J=10,8$ Hz); 129,9 (d, $^{C-P}J=9,1$ Hz); 130,3 (d, $^{C-P}J=9,2$ Hz); 130,5 (d, $^{C-P}J=8,8$ Hz); 132,8 (d, $^{C-P}J=$

93,2Hz); 133,7 (d, $C-P J=90,8\text{Hz}$); 136,9. m/z (%): 183 (13), 184 (1), 185 (9), 201 (23), 202 (2), 203 (100), 281 (18), 282 (2), 388 (2). ESI- HRMS m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{27}H_{29}NO_2P$ 430,1936; encontrado 430,1934.

6.3. Parte experimental del capítulo 3

6.3.1. Procedimiento computacional

El análisis conformacional inicial fue llevado a cabo con el programa Vconf.² Los cálculos de DFT se realizaron con el programa Gaussian09, el funcional B3LYP [205, 206] 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) [207, 208, 209] implementado en Gaussian09. El efecto del $NH_3(l)$ se evaluó empleando metanol como modelo de solvente [110]. Los TS e intermediarios fueron localizados mediante el barrido de la coordenada distinguida de reacción. Luego del refinamiento, la caracterización de los puntos estacionarios se llevó 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.

6.3.2. Materiales

Hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) y cloruro de 2-iodobencilo³ fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron tal como se recibieron. Como precursores de los sustratos, se emplearon las diamina 1,4-diaminobenceno, 4,4'-diaminobifenilo y 2,6-diaminopiridina, las cuales fueron obtenidas comercialmente y se utilizaron tal como se recibieron.

6.3.2.1. Sustratos y muestras auténticas sintetizadas

N^1, N^4 -bis(2-iodobencil)benceno-1,4-diamina (3.28a). 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: En un balón equipado con un condensador de reflujo y barra magnética se agregó el 1,4-diaminobenceno (9,25 mmol; 1 g) y luego se adicionó un exceso de anhídrido acético. La mezcla es agitada durante 15 minutos, luego se agregó agua y se lleva a reflujo durante una hora para luego dejarla enfriar a temperatura ambiente. El sólido obtenido (**3.26**) se filtró al vacío y se lavó con agua helada, 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 **3.26** (5,2 mmol; 1 g) el cual se disolvió en DMSO anhidro (10 mL). Luego se adicionó el hidruro de sodio (10,5 mmol) en pequeñas partes, y entre cada agregado se aplicó vacío a la mezcla de reacción para favorecer la evolución del

²<http://www.verachem.com/products/vconf/>

³ 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 [79].

gas formado y luego 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 (**3.27**), la cual fue favorecida por la adición de agua. Luego se filtró el sólido al vacío y se lavó con abundante agua helada.

Para llevar a cabo la hidólisis de las acetamidas, en un balón equipado con un condensados de reflujo y barra magnética se agregó el compuesto **3.27** (1 mmol; 624 mg). Luego se adicionó 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 **3.28b** (53% de rendimiento global) fue filtrado al vacío y lavado con etanol helado. Para obtener la amina libre **3.28a** se realizó una extracción en medio básico (pH~9).

Los productos **3.27** y **3.28b** fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas comúnmente usadas.

(3.27): Sólido blanco. Aislado por precipitación en el medio de reacción como un intermedio. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ_H : 1,82 (s, 6H); 4,80 (s, 4H); 6,97 (td, 2H, $J=7,8\text{Hz}$, 4,6Hz); 7,26 (s, 4H); 7,32 (br d, 4H, $J=4,3\text{Hz}$); 7,77 (d, 2H, $J=7,7\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ_C : 22,9; 56,9; 99,5; 128,8; 129,4; 129,6; 139,4; 139,5; 142,0; 169,8. ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ 646,9663; encontrado 646,9689.

(3.28a): Sólido blanco. Aislado (328 mg, 53% de rendimiento) por cristalización como clorhidrato en el medio de reacción (etanol:ácido). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ_H : 3,82 (br s, 2H); 4,24 (s, 4H); 6,53 (s, 4H); 6,95 (td, 2H, $J=7,5\text{Hz}$, 1,6Hz); 7,29 (td, 2H, $J=7,5\text{Hz}$, 1,1Hz); 7,39 (dd, 2H, $J=7,7\text{Hz}$, 1,6Hz); 7,83 (dd, 2H, $J=7,9\text{Hz}$, 1,1Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ_C : 54,3; 98,6; 114,8; 128,4; 128,8; 129,0; 139,4; 140,3; 141,5. ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{N}_2$ 540,9632; encontrado 540,9638.

N^4, N^4' -bis(2-iodobencil)-[1,1'-bifenil]-4,4'-diamina (3.29a). Esta síntesis se llevó a cabo de manera similar a la descrita para **3.28a**, pero en este caso se empleó como amina precursora el 4,4'-diaminobifenilo (10 mmol). El compuesto **3.29a** (26% de rendimiento global) fue aislado como un sólido amarillo por cromatografía en columna usando éter de petróleo-diclorometano (30:70) como fase móvil.

(3.30): Sólido blanco. Aislado por extracción con diclorometano (3 x 75 mL) a la fase orgánica del crudo de reacción como un intermediario. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ_H : 1,98 (s, 6H); 5,02 (s, 4H); 6,92 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 7,13 (d, 4H, $J=7,8\text{Hz}$); 7,30 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 7,37 (dd, 2H, $J=7,6\text{Hz}$, 1,6Hz); 7,50 (d, 4H, $J=8,5\text{Hz}$); 7,74 (d, 2H, $J=7,8\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ_C : 22,7; 57,0; 99,2; 128,1; 128,4; 128,5; 129,0; 129,5; 139,3; 134,5; 142,1; 146,3; 170,5. ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 701,0156; encontrado 701,0170.

(3.29a): Sólido amarillo. Aislado (430 mg, 26% de rendimiento) por cromatografía en columna usando éter de petróleo-diclorometano (30:70) como fase móvil. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ_H : 4,21 (br s, 2H); 4,35 (s, 4H); 6,64 (br d, 4H, $J=6,5\text{Hz}$); 6,98 (td, 2H, $J=7,6\text{Hz}$, 1,6Hz); 7,31 (td, 2H, $J=7,6\text{Hz}$, 1,1Hz); 7,35 (br d, 4H, $J=8,0\text{Hz}$); 7,1 (dd, 2H, $J=7,7\text{Hz}$, 1,6Hz); 7,86 (dd, 2H, $J=7,9\text{Hz}$, 1,1Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 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 $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{N}_2$ 616,9945; encontrado 616,9950.

N^2, N^6 -Bis(2-iodobencil)pyridina-2,6-diamina (3.31a). Esta síntesis se llevó a cabo de manera similar a la descrita para **3.28a**, pero en este caso se empleó como amina precur-

sora la 2,6-diaminopiridina (10 mmol). El compuesto **3.31b** (65 % de rendimiento global) fue aislado como un sólido blanco por cristalización en el medio de reacción como clorhidrato. Para obtener la amina libre **3.31a** se realizó una extracción en medio básico (pH~8).

(**3.32**): Sólido amarillo pálido. Aislado por precipitación en el medio de reacción como un intermediario. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ_{H} : 2,05 (s, 6H); 4,97 (s, 4H); 6,89 (td, 2H, $J=7,6\text{Hz}$, 1,4Hz); 7,10 (br d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$); 7,19 (td, 2H, $J=7,5\text{Hz}$, 0,9Hz); 7,70 (t, 1H, $J=8,0\text{Hz}$); 7,73 (br d, 2H, $J=7,7\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 23,5; 56,4; 97,7; 117,9; 127,8; 128,4; 128,9; 138,9; 139,4; 139,9; 153,3; 171,0. ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ 647,9615; encontrado 647,9644.

(**3.31a**): Sólido blanco. Aislado (1,2 g, 65 % de rendimiento) por cristalización como clorhidrato en el medio de reacción (etanol:ácido). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), 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). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 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.

6.3.3. Reacciones

6.3.3.1. Reacciones de $\text{S}_{\text{RN}}1$

Reacciones de 3.28b, 3.29a y 3.31b en amoníaco líquido. En un balón de tres bocas de 250 mL, se destilaron 150 mL de amoníaco líquido como se indicó en la sección 6.1.4. Luego se agregó *t*-BuOK (1.25 mmol)⁴ y posteriormente el sustrato (0.25 mmol) disuelto en 0.5 mL de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se irradió durante el tiempo indicado. Una vez transcurrido este tiempo se agregó nitrato de amonio para terminar la reacción, consumiendo cualquier especie aniónica remanente. Se dejó evaporar el amoníaco, se agregó agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL); la fase acuosa se llevó en un matrás a un volumen conocido y se utilizó para cuantificar halogenuros. A la fase orgánica se le agregó el estándar interno adecuado para la cuantificación y luego se seco esta fase con sulfato de sodio anhidro, para finalmente evaporar el solvente a presión reducida. El crudo de reacción fue disuelto en 20 mL de cloroformo y se agregó un exceso (1 g) de MnO_2 ; la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Transcurrido este tiempo, el sólido se separó por filtración y el sobrenadante oxidado se analizó y cuantificó por $^1\text{H-RMN}$. Determinadas reacciones fueron a su vez analizadas por HPLC. Los productos se purificaron como se indica luego para cada uno.

Reacción fotoestimulada e inhibida. Se procedió de la misma manera que en el apartado anterior, excepto que luego de la adición del sustrato se agregó *m*-DNB (30 mol %) o TEMPO (30 mol %).

⁴ para las reacciones con **3.28b** y **3.31b** se emplearon 1.75 mmol de *t*-BuOK, 2 equivalentes más necesarios para neutralizar los protones del clorhidrato.

Reacciones de 3.28b, 3.29a y 3.31b en solventes orgánicos. En un tubo de shlenk de 15 mL con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó el solvente orgánico indicado, luego se disolvió el *t*-BuOK (1.25 mmol) ³ y finalmente el sustrato (0.25 mmol). Se prosiguió de la misma manera que para las reacciones en amoníaco líquido, a excepción que en este caso, previa a ser secada, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 mL) para eliminar los restos de solvente de reacción que pueda haber contenido.

6.3.3.2. Reacciones de fotólisis

Reacciones de 3.28a, 3.29a y 3.31a en acetonitrilo. En un tubo de cuarzo de 8 mL se adicionó el sustrato (11 mg) y se agregó el acetonitrilo (7 mL), luego se tapó con un septum y la mezcla de reacción se desgaseó por burbujeo con un gas inerte (nitrógeno o argón), y los casos indicados, además del burbujero se sonicó durante 20 minutos. Luego se llevó a cabo la irradiación de la muestra (con burbujeo constante del gas inerte empleado) con luz de $\lambda_{max} = 254$ nm (sección 6.1.1, página 98). Luego de transcurrido el tiempo de irradiación, se evaporó el solvente y el crudo de reacción fue disuelto en 10 mL de cloroformo y se agregó un exceso (0,5 g) de MnO₂; la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Finalmente, el sólido se separó por filtración y el sobrenadante se analizó y cuantificó por ¹H-RMN.

6.3.4. Productos

Dibenzo[a,k][4,7]fenantrolina (3.33). [130, 131, 132] Sólido blanco. Aislado (89 mg, 48 % de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución pentano-acetato de etilo, 80:20. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ_H : 7,55 (ddd, 2H, $J=8,5$ Hz, 7,0Hz, 1,4Hz); 7,67 (ddd, 2H, $J=8,0$ Hz, 7,0Hz, 1,0Hz); 8,13 (dd, 2H, $J=8,0$ Hz, 0,8Hz); 8,29 (s, 2H); 8,51 (d, 2H, $J=8,5$ Hz); 9,43 (s, 2H). ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 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 [M + H]⁺ calculado para C₂₀H₁₃N₂ 281,1073; encontrado 281,1085.

Isoquinolino[3,4-b]fenantridina (3.34). [133] Sólido blanco. Aislado (31 mg, 17 % de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución pentano-acetato de etilo, 80:20. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ_H : 7,78 (t, 2H, $J=7,5$ Hz); 7,94 (td, 2H, $J=7,0$ Hz, 1,1Hz); 8,07 (d, 2H, $J=7,9$ Hz); 8,79 (d, 2H, $J=8,2$ Hz); 9,32 (s, 2H); 9,33 (s, 2H). ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 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 [M + H]⁺ calculado para C₂₀H₁₃N₂ 281,1073; encontrado 281,1065.

2,2'-Bifenantridina (3.35). Sólido blanco. Aislado (25 mg, 17 % de rendimiento) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución diclorometano-metanol, 98:2. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ_H : 7,76 (t, 2H, $J=7,4$ Hz); 7,92 (td, 2H, $J=7,7$ Hz, 1,1Hz); 8,10 (d, 2H, $J=7,9$ Hz); 8,16 (dd, 2H, $J=8,5$ Hz, 1,9Hz); 8,33 (d, 2H, $J=8,5$ Hz); 8,76 (d, 2H, $J=8,3$ Hz); 8,92 (d, 2H, $J=1,6$ Hz); 9,32 (s, 2H). ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 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.

Benzo[f]isoquinolino[3,4-b][1,8]naftiridina (3.36). [134] Sólido púrpura. Aislado (3 mg) por cromatografía radial en placa, mezcla de elución diclorometano-metanol, desde 99:1

hasta 91:9. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ_H : 7,87 (t, 2H, $J=7,5\text{Hz}$); 8,05 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$); 8,20 (d, 2H, $J=7,8\text{Hz}$); 8,90 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$); 9,67 (s, 2H); 10,17 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ_C : 118,5; 122,4; 126,3; 127,4; 128,9; 129,6; 132,1; 132,4; 153,7; 159,7. ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Na}$ 304,0848; encontrado 304,0851.

2H-Benzo[5,6][1,8]naftiridino[1,2-*a*]quinazolina (3.37). Sólido naranja. Aislado (3 mg) por cromatografía en placa preparativa, se desarrolló dos veces y la fase móvil fue diclorometano-metanol, 98:2 y 97:3 respectivamente. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6), δ_H : 5,30 (s, 2H); 7,00 (br t, 1H, $J=7,5\text{Hz}$); 7,28 (d, 1H, $J=7,2\text{Hz}$); 7,338 (br d, 1H, $J=8,6\text{Hz}$); 7,340 (br t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$); 7,43 (br d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$); 7,71 (br t, 1H, $J=7,1\text{Hz}$, 7,5Hz); 7,92 (cplx, t, 1H, $J=7,7\text{Hz}$); 8,22 (br d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$); 8,67 (br d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$); 9,04 (d, 1H, $J=8,9\text{Hz}$); 9,47 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (from HSQC and HMBC, acetone- d_6) δ_C : 59,6; 109,0; 109,4; 112,0; 120,9; 121,0; 121,3; 125,3; 126,0; 128,0; 128,7; 130,9; 131,3; 133,5; 151,3; 153,9; 154,0; 155,2; 156,3. ESI- HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3$ 284,1182; encontrado 284,1191.

N-Bencilbenzo[*c*][1,8]naftiridin-3-amina (3.38). Sólido amarillo. Aislado (6 mg) por cromatografía en placa preparativa, se desarrolló dos veces y la fase móvil fue diclorometano-metanol, 98:2 y 97:3 respectivamente. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ_H : 4,81 (d, 2H, $J=5,4\text{Hz}$); 5,81 (br s, 1H); 6,81 (d, 1H, $J=8,9\text{Hz}$); 7,30 (br d, 1H, $J=7,3\text{Hz}$); 7,35 (br t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$); 7,44 (br d, 2H, $J=7,7\text{Hz}$); 7,59 (td, 1H, $J=7,1\text{Hz}$, 0,8Hz); 7,80 (ddd, 1H, $J=8,3\text{Hz}$, 7,0Hz, 1,3Hz); 8,02 (br d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$); 8,34 (d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$); 8,57 (d, 1H, $J=8,9\text{Hz}$); 9,36 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 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 $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3$ 286,1339; encontrado 286,1352.

6.4. Parte experimental del capítulo 4

6.4.1. Síntesis de los ligandos derivados de adenosina ($\text{H}_2\text{N-AD}_1$, HS-AD_1 y HS-AD_2)

5'-amino-5'-deoxi-2',3'-*O*-isopropiliden adenosina ($\text{H}_2\text{N-AD}_1$). [192] La síntesis del ligando ($\text{H}_2\text{N-AD}_1$) (Figura 4.14) se realiza en dos etapas:

Primera: En un balón de tres bocas, previamente secado, se adiciona gota a gota, con agitación constante y a temperatura ambiente, DEAD (529,4 μL ; 3,3 mmol) sobre una solución de 2',3'-*O*-isopropiliden adenosina (**4.1**) (1,0 g; 3,3 mmol), ftalaimida (494 mg; 3,3 mmol), trifenilfosfina (855 mg; 3,3 mmol) en THF anhidro (11 mL) (se evidencia una reacción exotérmica). A los 15 minutos se observa la aparición de un precipitado de color blanco, el cual es separado por filtración y el filtrado se continua agitando dos horas. Luego, la mezcla de reacción es filtrada nuevamente y el precipitado es lavado con éter etílico frío (50 mL). El solvente del filtrado, reunido con las aguas de lavado, fue eliminado bajo presión reducida obteniendo un sólido de color blanco (**4.2**) [192] (1,0 g; 70 %) que fue utilizado sin purificación en la fase siguiente.

Segunda: Una mezcla del producto (**4.2**) (1,0 g; 2,30 mmol) e hidrato de hidracina (1,84 g; 36,8 mmol) en etanol (70 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El

residuo se trató con agua (10 mL) y la mezcla se acidificó con ácido acético glacial hasta alcanzar un pH~4, la mezcla obtenida se filtró de nuevamente. El filtrado alcalinizó con una solución de NaOH (4 M) hasta ajustar el pH~10. La solución acuosa se extrajo con cloroformo (4 x 30 mL) y el extracto orgánico fue secado con sulfato de sodio, durante toda la noche. El solvente fue eliminado bajo presión reducida, obteniéndose un sólido blanco (**H₂N-AD₁**) (495 g; 70 %).

(H₂N-AD₁). Sólido blanco (495 mg, 70 % rendimiento) ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ_H : 1,32 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 2,88 (dd, 1H, $J=12$ Hz, 6Hz); 2,97 (dd, 1H, $J=12$ Hz, 6Hz); 4,18(m, 1H); 4,95 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 3Hz); 5,40 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 3Hz); 5,64 (br s, 2H); 5,97 (d, 1H, $J=3$ Hz); 7,86 (s, 1H); 8,28 (s, 1H).

5'-tio-5'-deoxy-2',3'-O-isopropiliden adenosina (HS-AD₁). La síntesis del ligando (**HS-AD₁**) (Figura 4.15, página 81), se realiza en dos etapas:

Primera etapa: A una disolución de trifenilfosfina (1,9 g; 7,2 mmol) en THF anhidro (10 mL), a 0 °C se le añadió azocarboxilatodietilo (1,13 mL; 7,2 mmol), gota a gota y con agitación, en un tiempo de 5 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, se adiciona 2',3'-O-isopropiliden adenosina (**4.1**) (1 g; 3,3 mmol) continuando con la agitación durante 10 minutos más. A la suspensión amarilla resultante, se le adicionó gota a gota y con agitación, una solución de ácido tioacético (0,53 mL; 7,2 mmol) en THF anhidro (2 mL). Después de agitar durante una hora, manteniendo la temperatura a 0 °C, se obtiene una solución de color naranja. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel, usando como eluyentes CHCl₃/THF (4:1 v/v) y CHCl₃/CH₃OH (9:1 v/v). Las fracciones obtenidas con este segundo eluyente se combinaron, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo obtenido fue analizado e identificado como el etanotioato (**4.3**) (1,1 g; 93 %).

Segunda etapa: A una solución de tionucleosido de adenosina (**4.3**) (200 mg; 0,55 mmol) en metanol (5 mL) a temperatura de 45 °C, se le adicionó dietilamina (31,48 μ L; 1,095 mmol) y se calentó a 65 °C durante 36 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida. El crudo se disolvió en metanol (4,5 mL) y se enfrió a 0 °C, luego se adicionó una solución de borohidruro de sodio (7 mg; 0,186 mmol) en agua (1 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se deja a reposo durante 18 horas. Se eliminó el solvente a presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida, el crudo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel de utilizando como eluyente CHCl₃/CH₃OH (9,4:0,6 v/v) obteniendo el producto (**HS-AD₁**) (144 mg, 82 %).

(HS-AD₁). Sólido transparente (144 mg, 82 % rendimiento) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ_H : 1,33 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 1,65 (br s, 1H); 2,86 (dd, 1H, $J=12$ Hz, 6Hz); 2,99 (dd, 1H, $J=12$ Hz, 6Hz); 4,20 (dt, 1H, $J=6$ Hz, 3Hz); 4,95 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 3Hz); 5,41 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 2Hz); 5,60 (s, 2H); 5,97 (d, 1H, $J=2$ Hz); 7,86 (s, 1H); 8,28 (s, 1H). ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ_C : 25,44, 26,87, 27,21, 83,19, 84,02, 87,95, 90,75, 114,75, 120,17, 139,97,149,23, 153,28, 155,81. ESI- HRMS m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₃H₁₈N₅O₃S 324,1129; encontrado 324,1125.

5'-(11-mercaptoundecamido)-5'-deoxy-2',3'-O-isopropiliden adenosina (HS-AD₂). En un balón secado previamente en estufa, se agregó el compuesto

H₂N-AD₁ (150 mg; 0,49 mmol), ácido mercaptoundecanoico (112 mg; 0,49 mmol), EDC (112 mg; 0,59 mmol) y piridina anhidra (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas [196]. Posteriormente, la reacción se frenó con el agregado de agua (3 mL). El disolvente fue eliminado bajo presión reducida y el crudo obtenido purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel, usando como eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH (9,6:0,4 v/v) obteniendo el producto **HS-AD₂** (111 mg; 45 %).

(**HS-AD₂**). Aceite incoloro (111 mg, 45 % rendimiento) ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ_H : 1,19-1,27 (m, 16H); 1,47-1,67 (m, 7H); 2,29 (t, 2H, $J=6$ Hz); 2,44 (q, 2H, $J=6$ Hz); 3,18 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,73 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 3Hz); 5,21 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 3Hz); 5,74 (d, 1H, $J=6$ Hz); 5,91 (br s, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,99 (d, 1H, $J=9$ Hz); 8,27 (s, 1H). ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ_C : 24,82, 25,44, 26,03, 27,72, 28,52, 29,18, 29,57, 29,61, 29,64, 34,20, 36,84, 41,07, 81,60, 82,36, 83,65, 92,76, 114,95, 121,22, 140,76, 149,15, 152,86, 156,15, 174,12. ESI- HRMS m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₃₉N₆O₄S 507,2741; encontrado 507,2748.

6.4.2. Síntesis de AuNP funcionalizadas con derivados de adenosina (Au@H₂N-AD₁, Au@S-AD₁ y Au@S-AD₂)

Las nanopartículas de oro funcionalizadas con OA se sintetizaron de acuerdo al procedimiento reportado previamente [153]. Luego, Au@OA (0,8 mg) fueron adicionadas a una solución de **H₂N-AD₁** (0,03 mmol) ó **HS-AD₁** (0,03 mmol) ó **HS-AD₂** (0,02 mmol) en cloroformo (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Las NP fueron recuperadas por centrifugación (8500 rpm) y lavadas varias veces con acetona; finalmente se redispersaron en cloroformo.

6.4.3. Procedimiento general para el ensayo colorimétrico

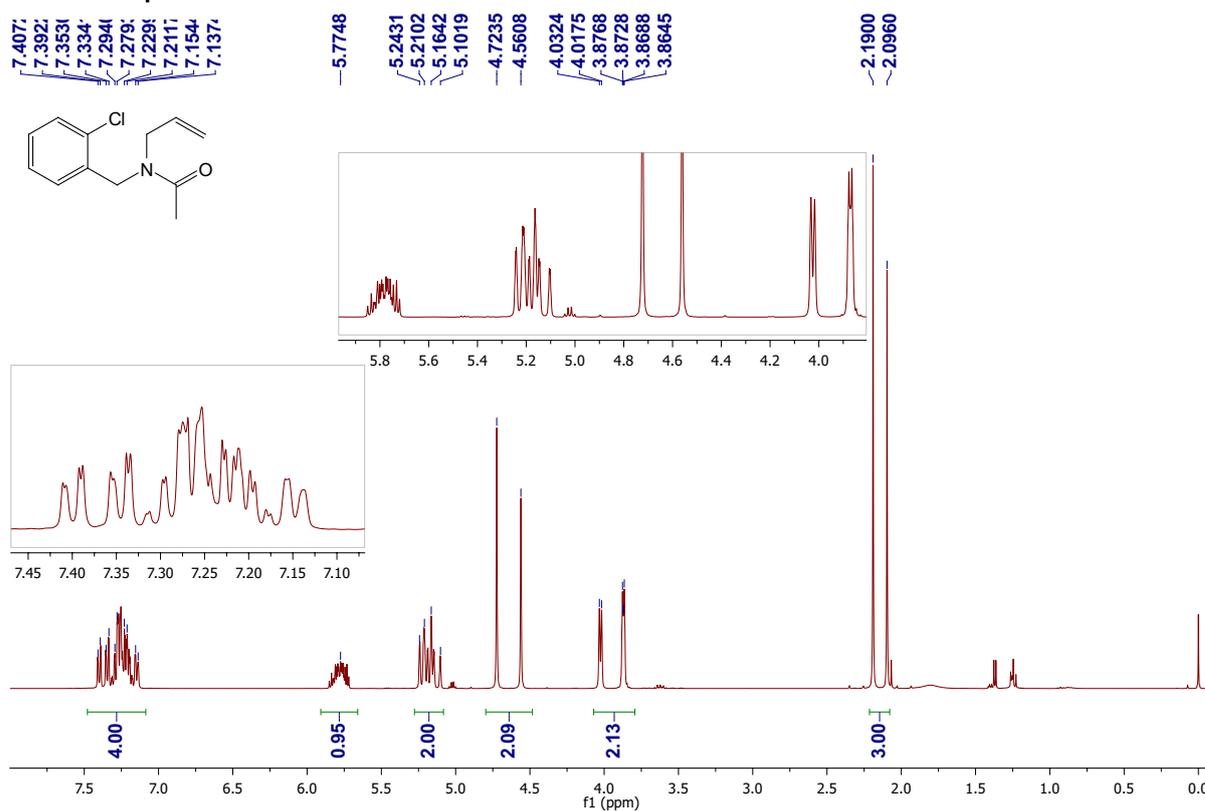
La manera de funcionamiento del sensor colorimétrico es cambiando el color de la suspensión coloidal de AuNP; un color azul se encuentra asociado a NP agregadas y un color rojo a NPs que no se encuentran agregadas. Una alícuota de alcohol (10 μ L cada vez, hasta un volumen de 200 μ L) se adicionó a la correspondiente solución de AuNP (0,8 mg) dispersas en el solvente de baja polaridad (1 mL). El espectro de absorción de la muestra fue tomado a menos de 1 minuto después de cada adición de alcohol. En el caso de los otros analitos, estos fueron previamente disueltos en el mismo solvente que se encuentran las AuNP.

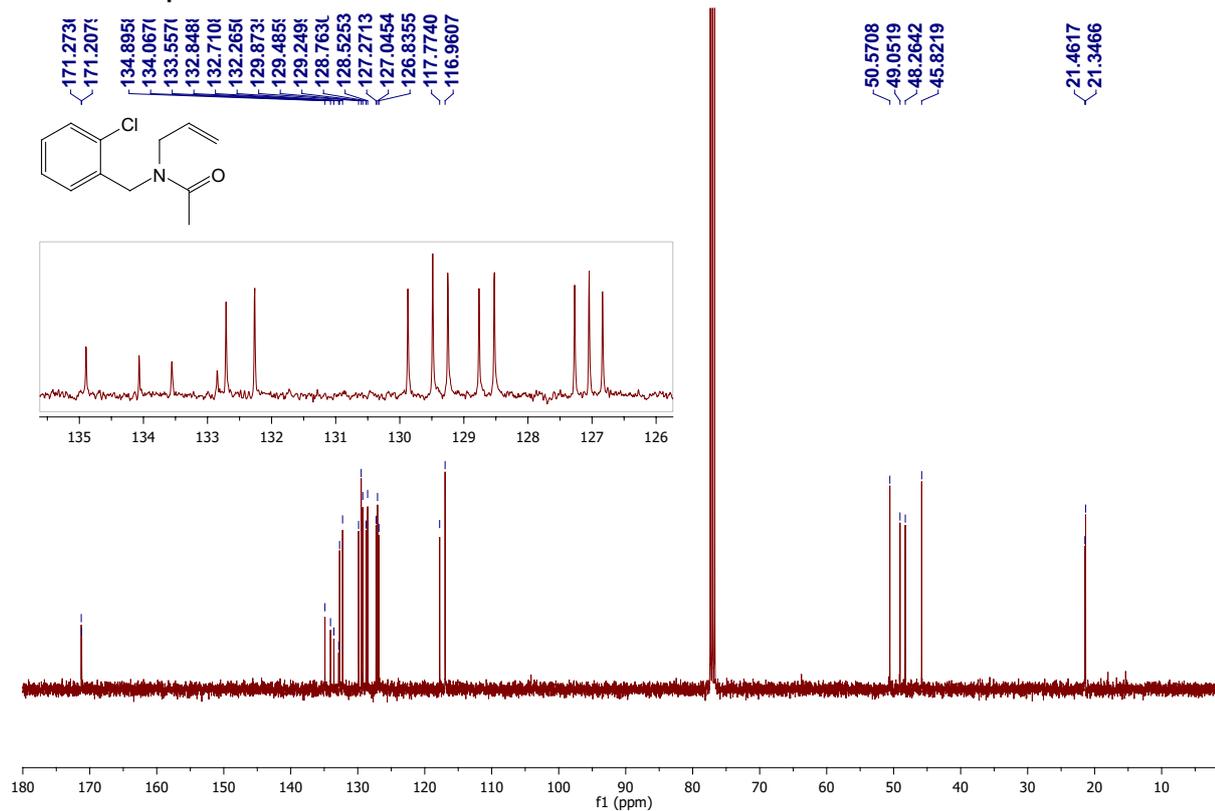
Apéndice A

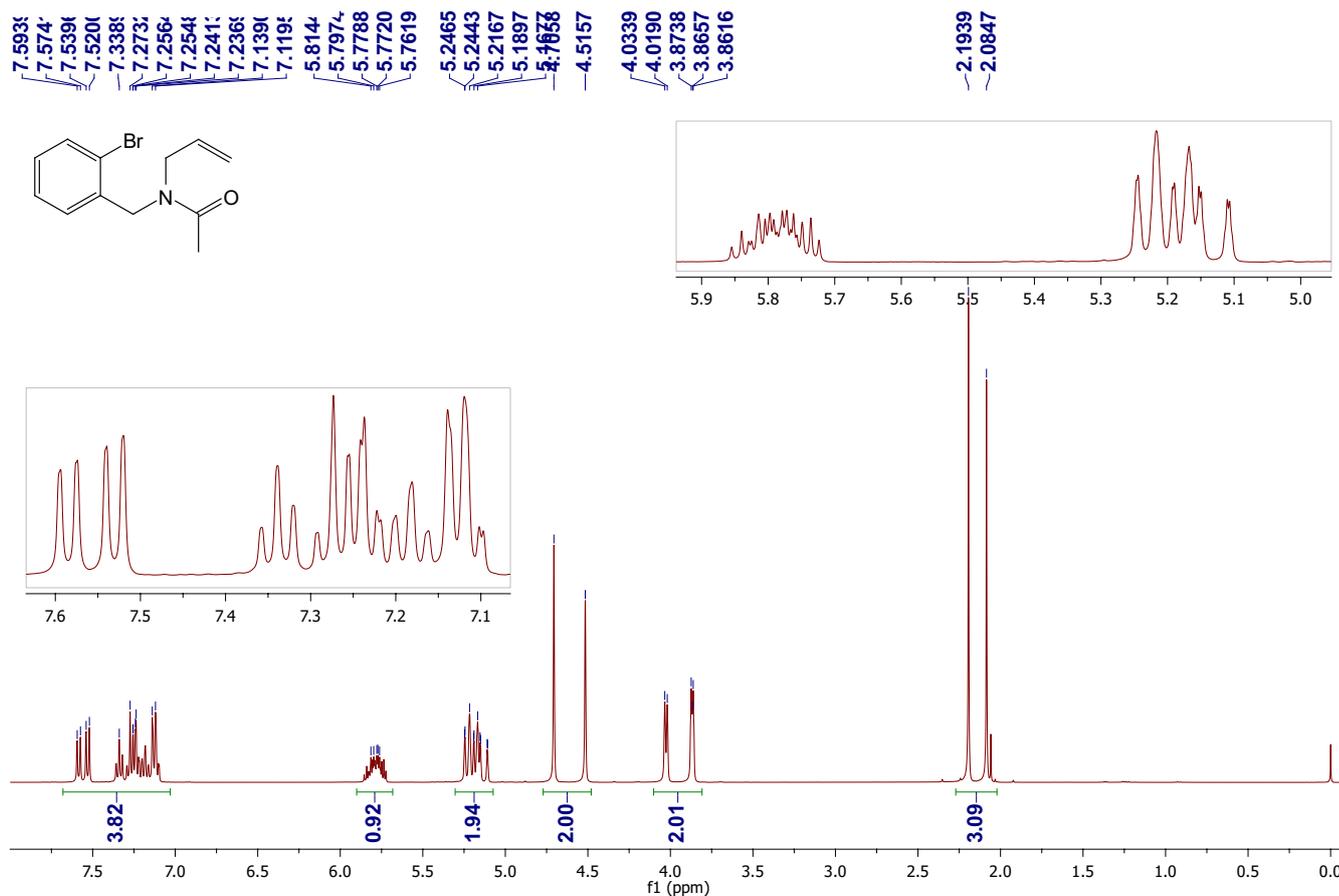
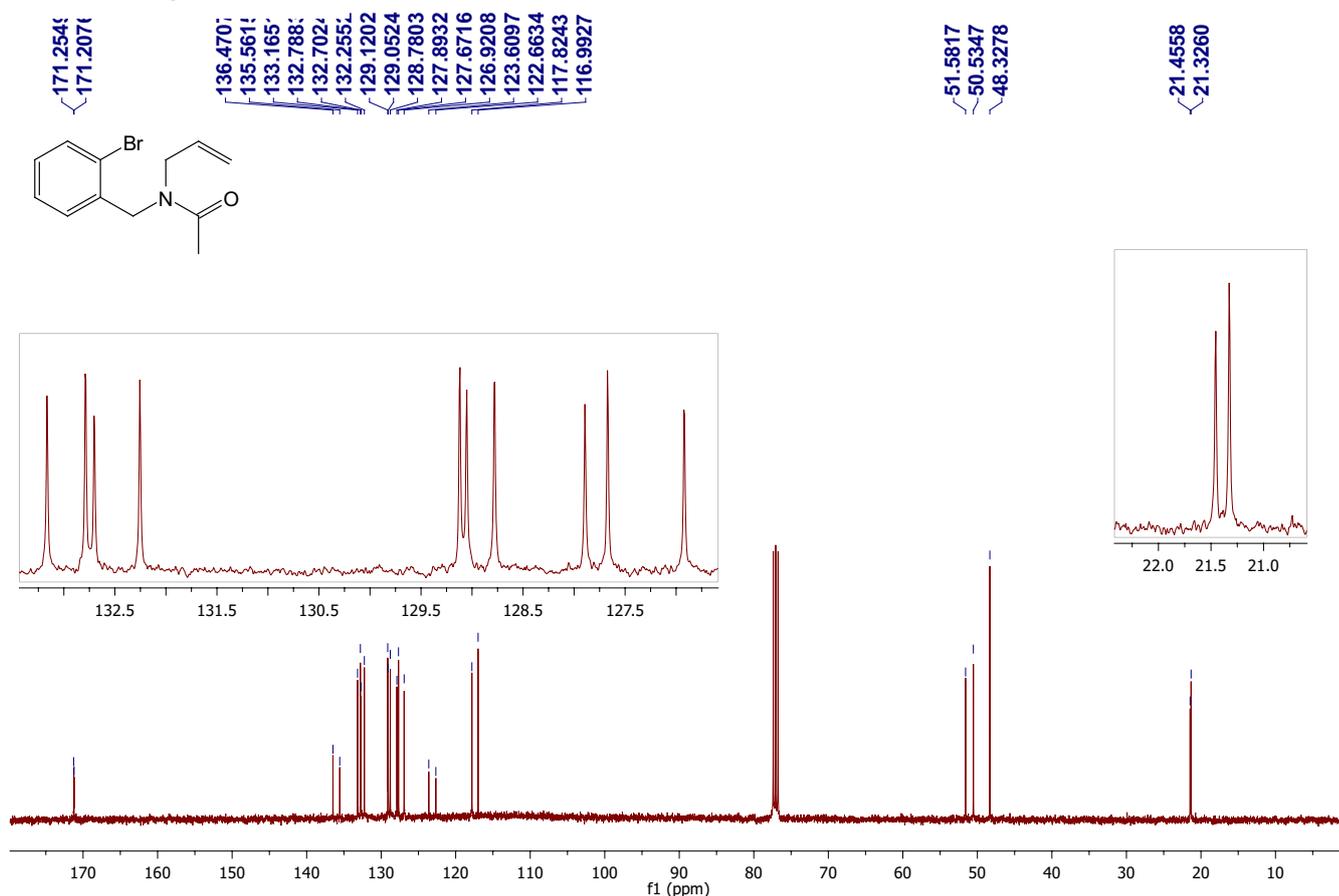
Espectros de los Nuevos Compuestos Sintetizados

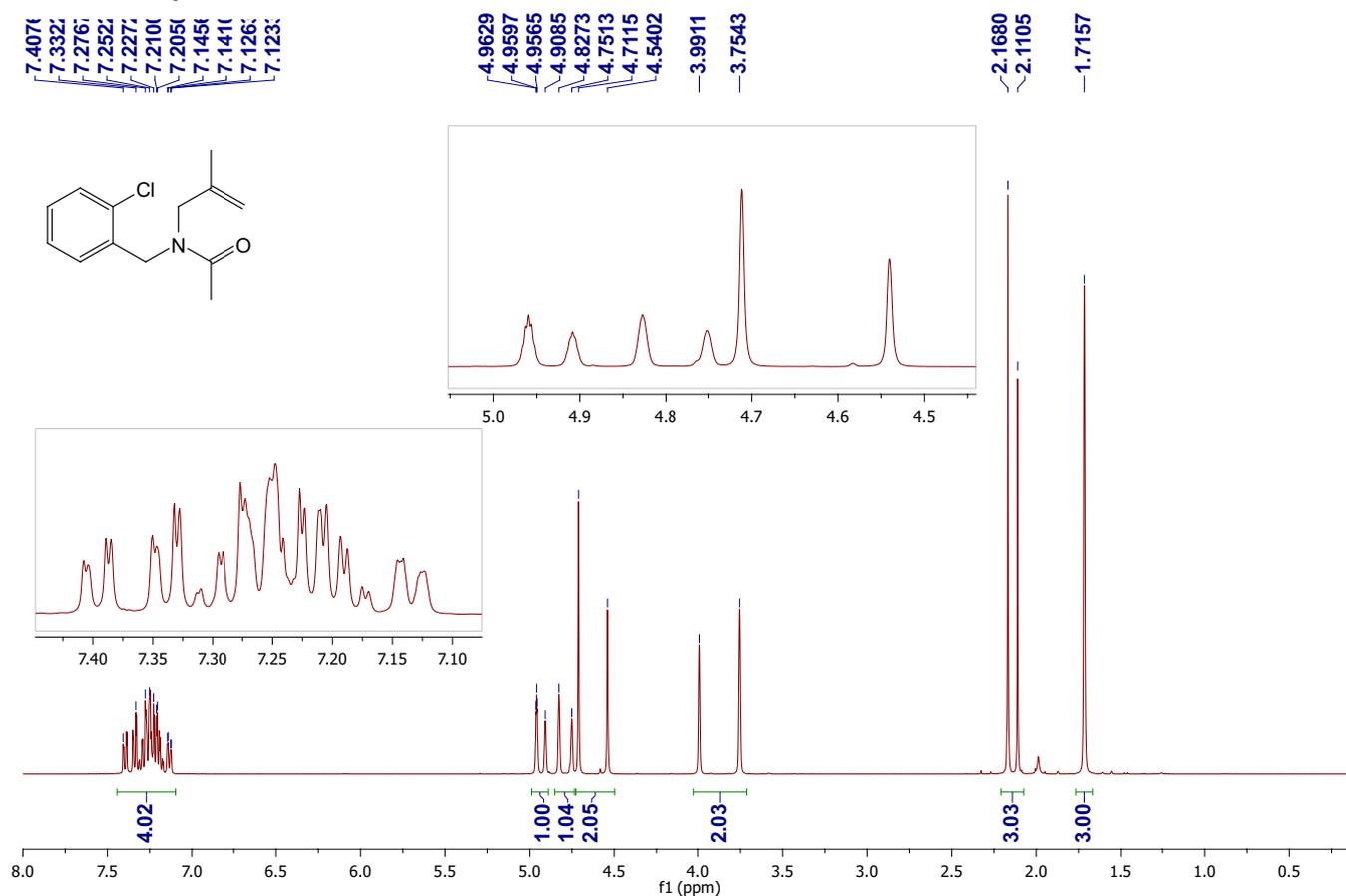
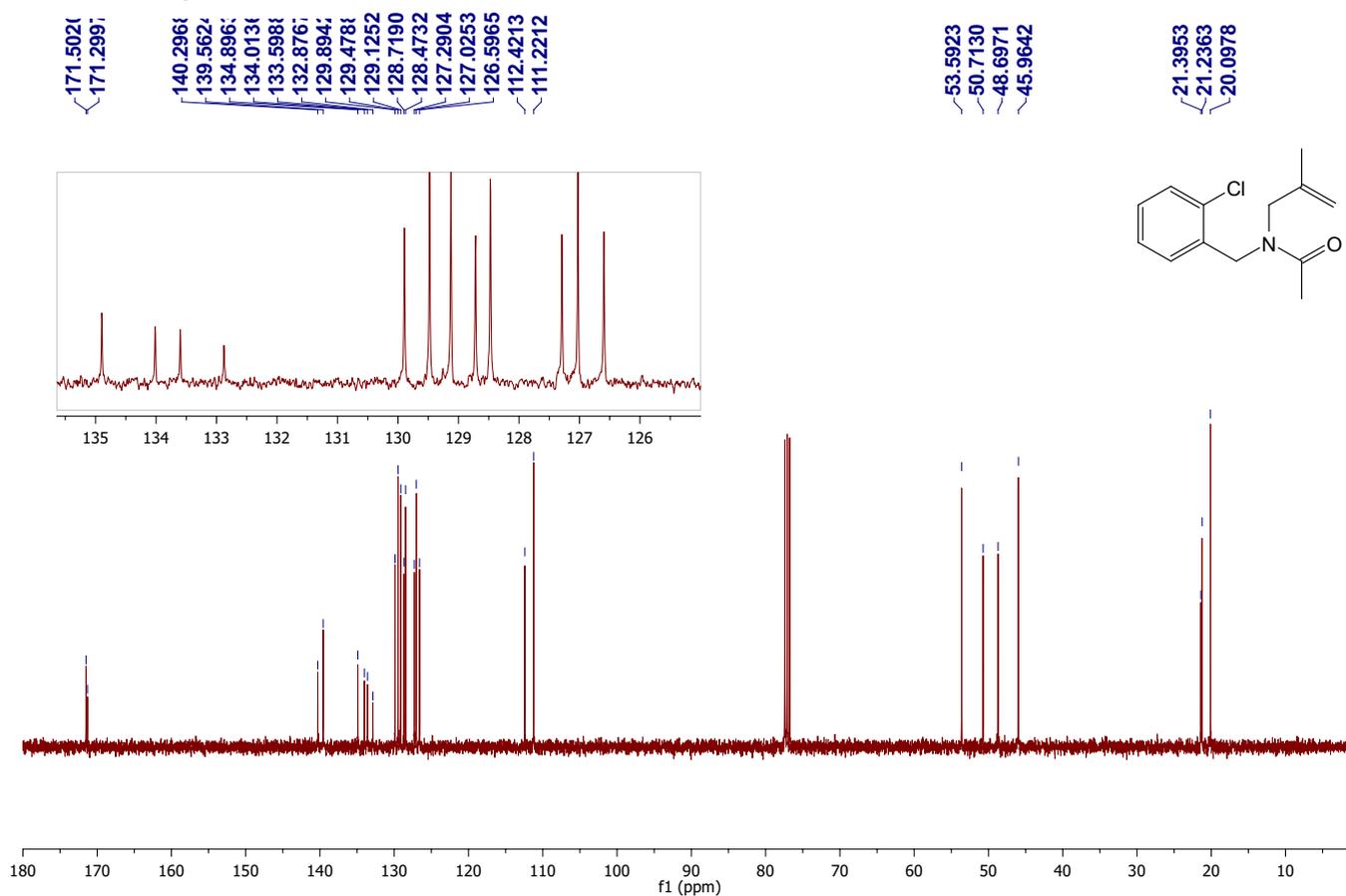
A.1. Nuevos compuestos sintetizados del capítulo 2

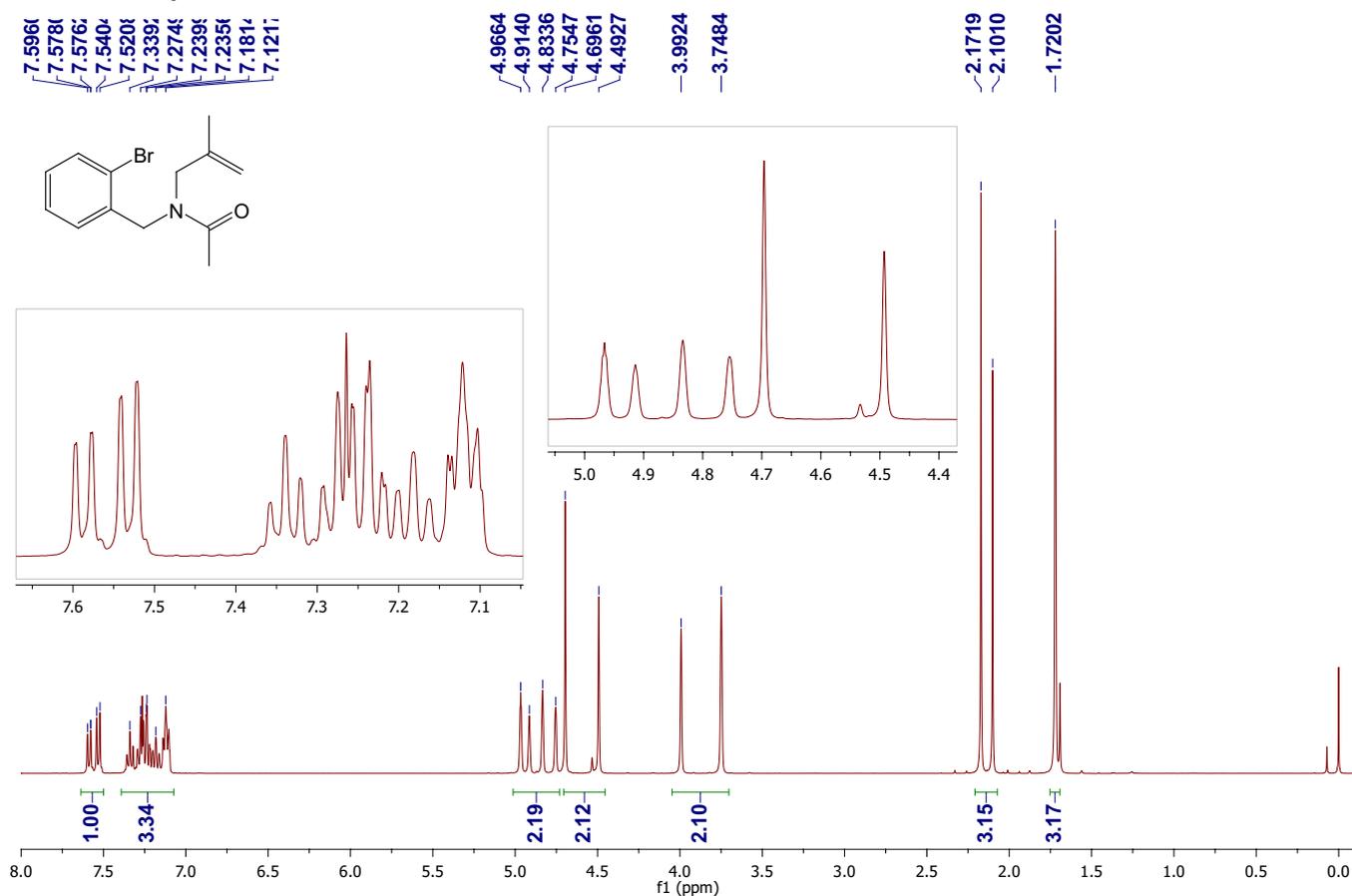
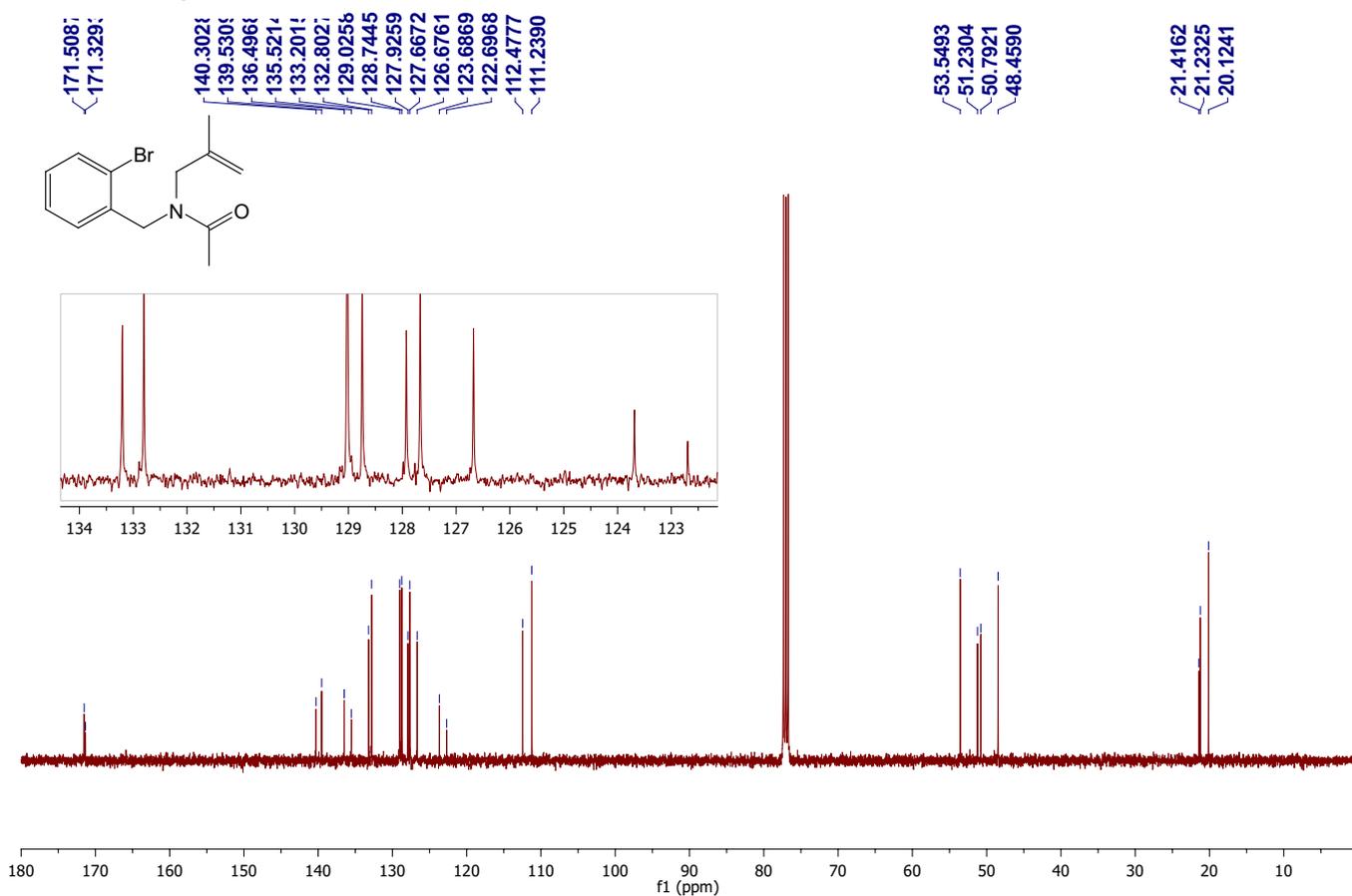
¹H-RMN Compuesto 2.23a

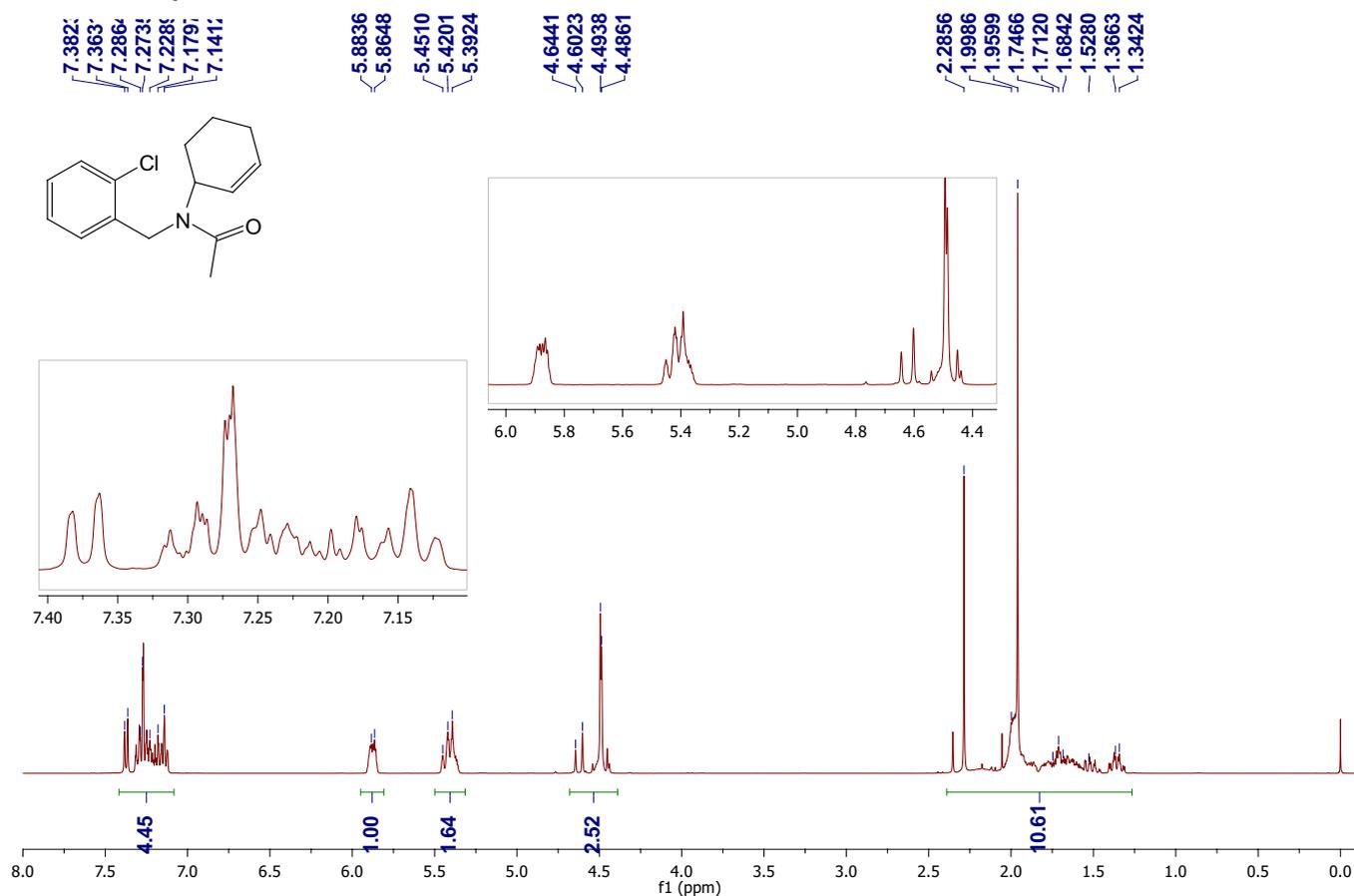
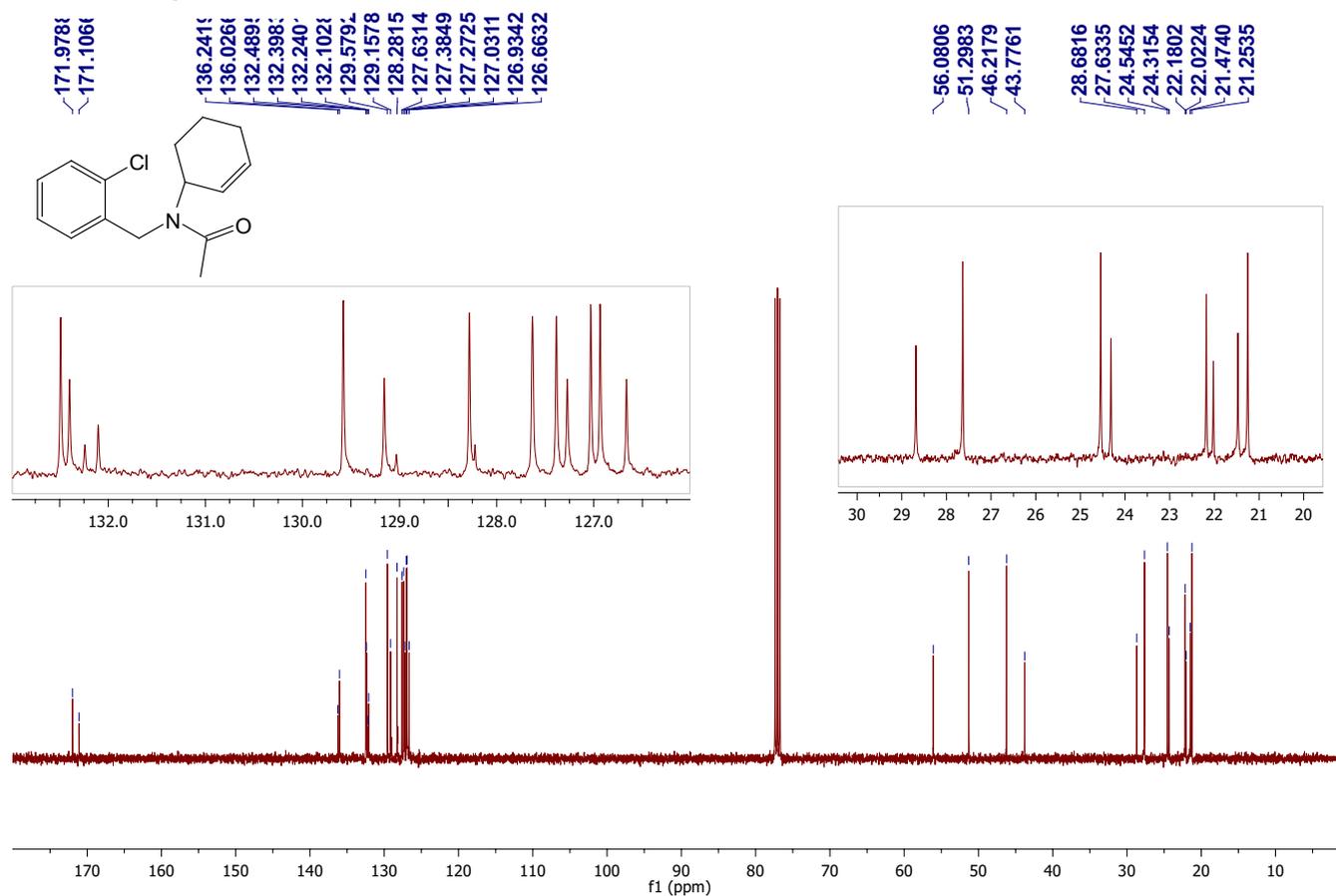


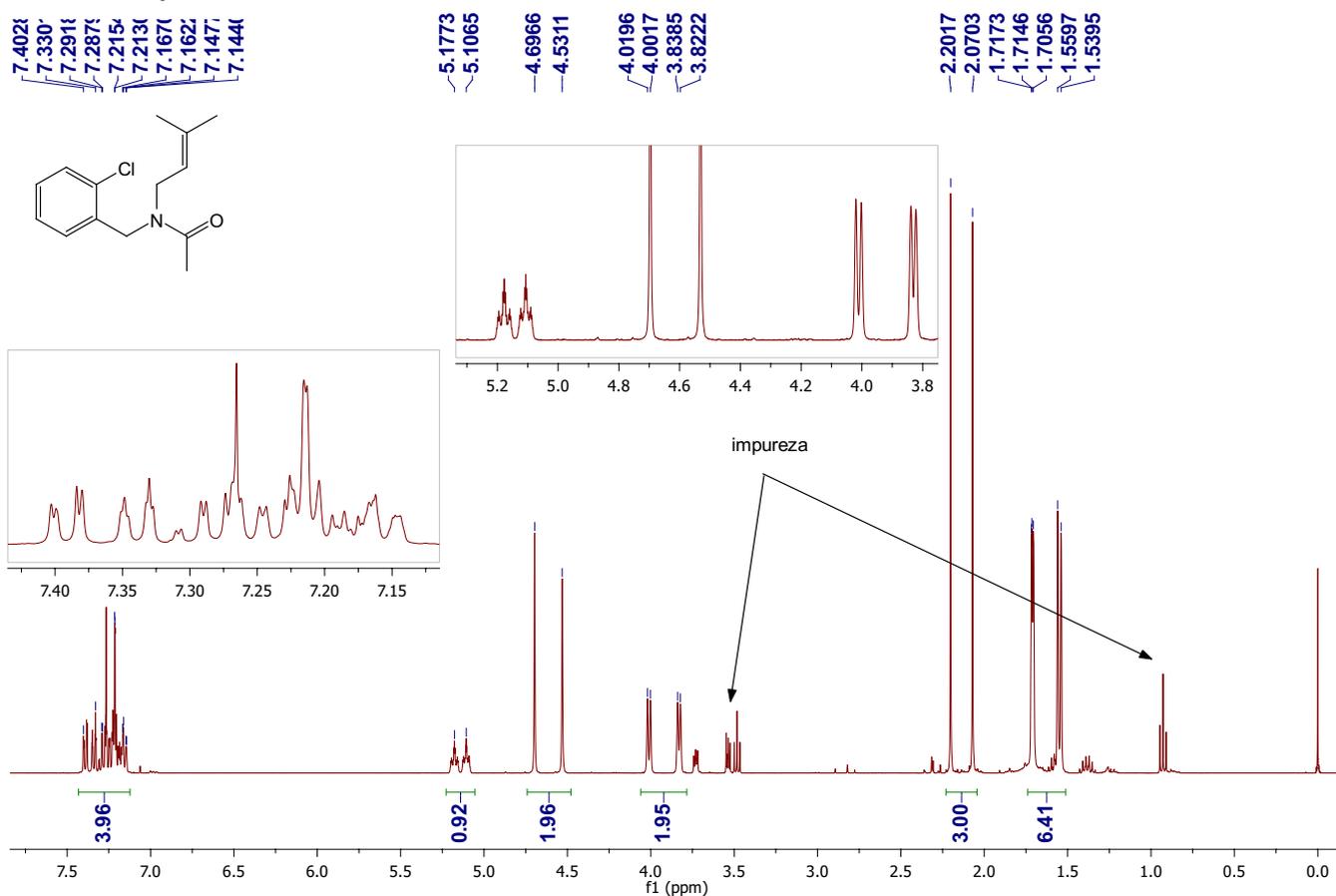
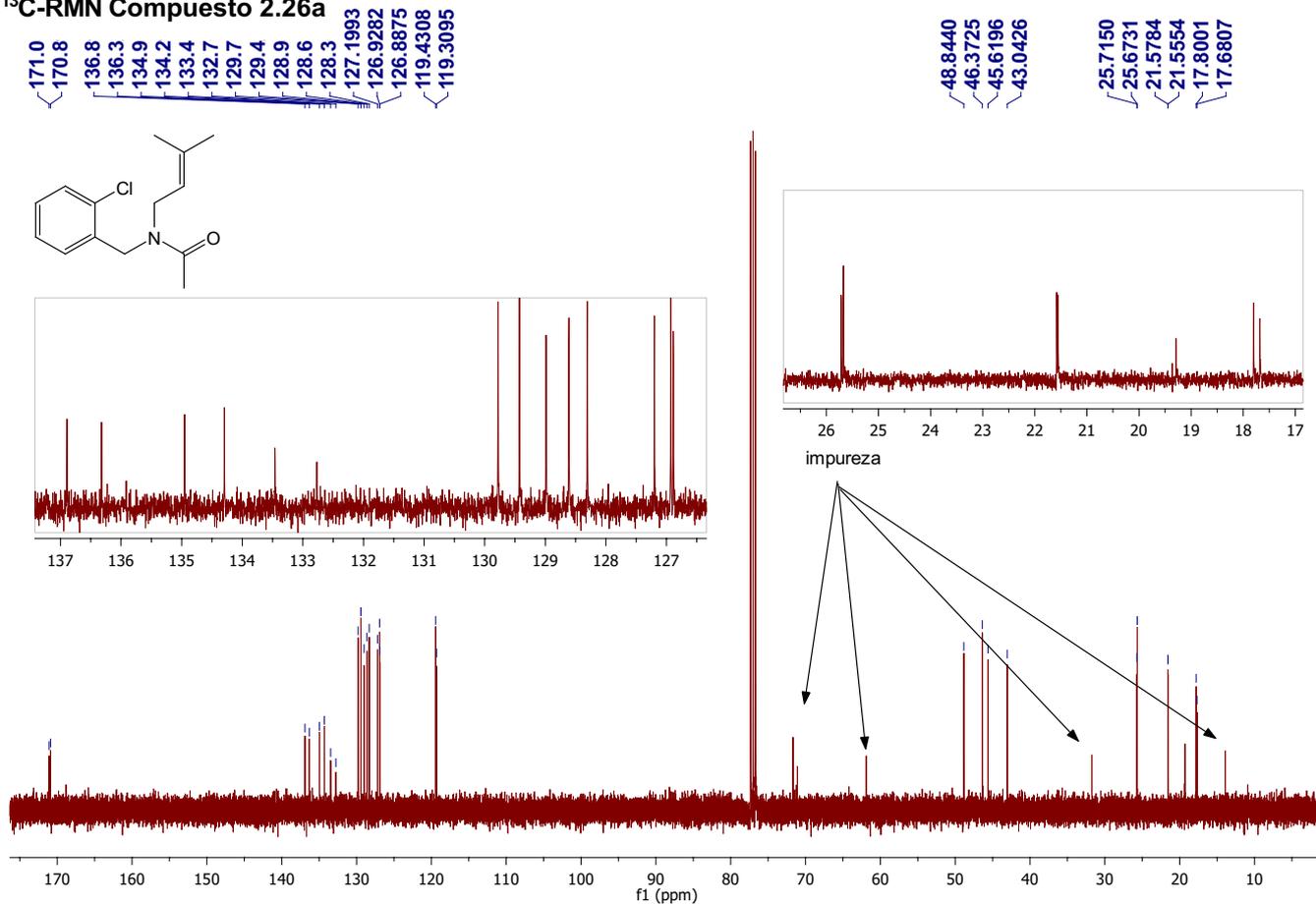
¹³C-RMN Compuesto 2.23a

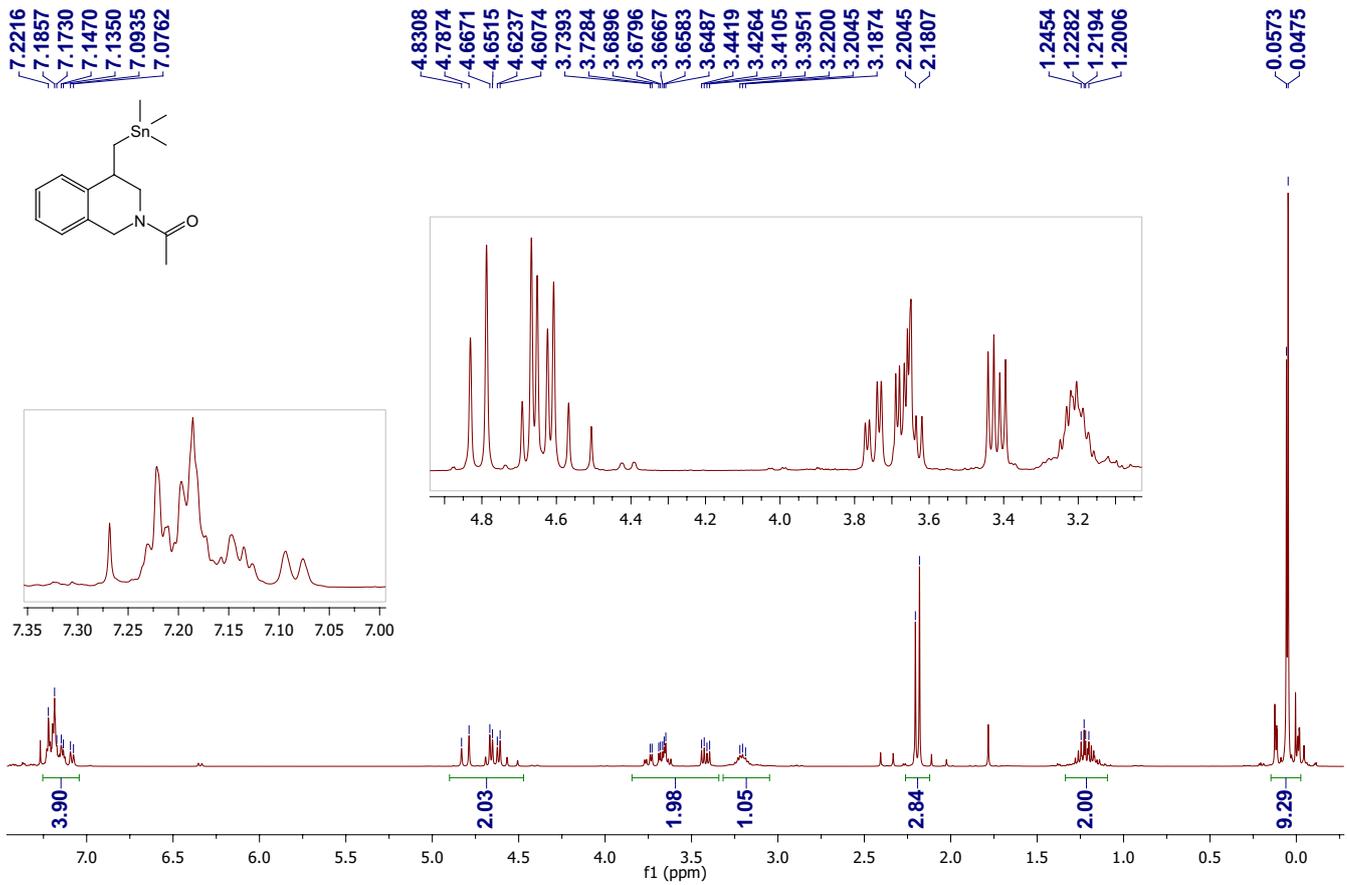
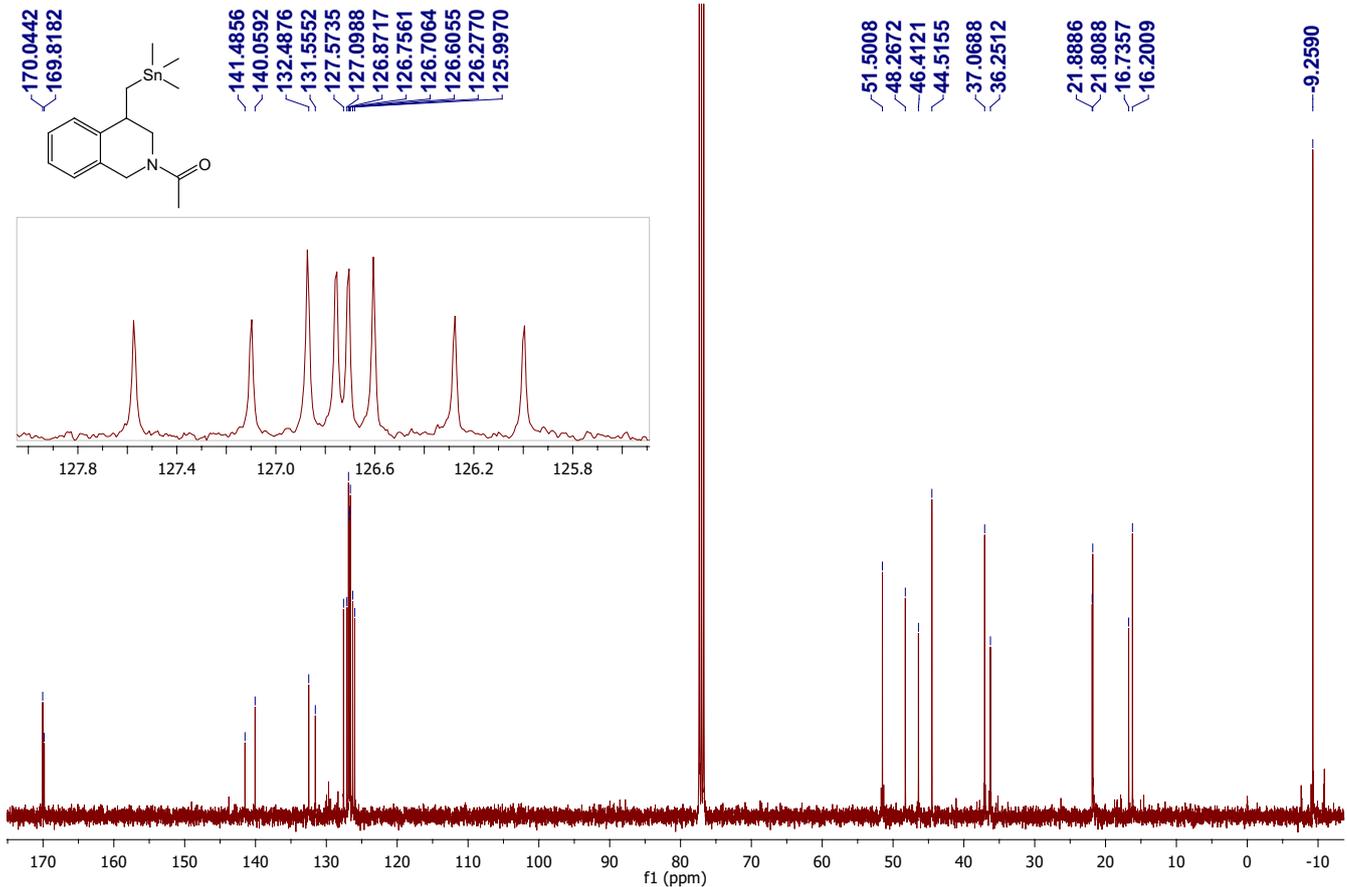
¹H-RMN Compuesto 2.23b**¹³C-RMN Compuesto 2.23b**

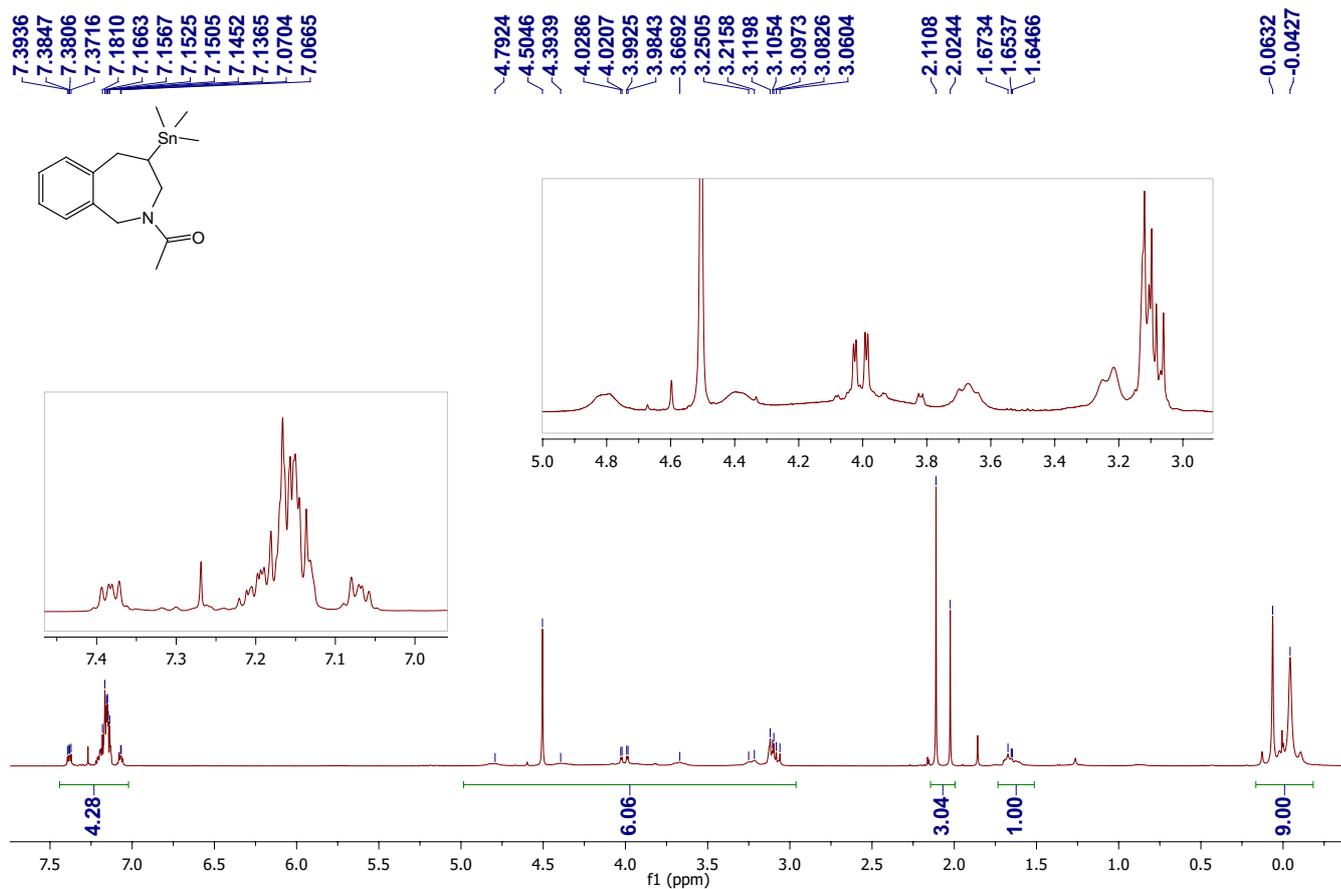
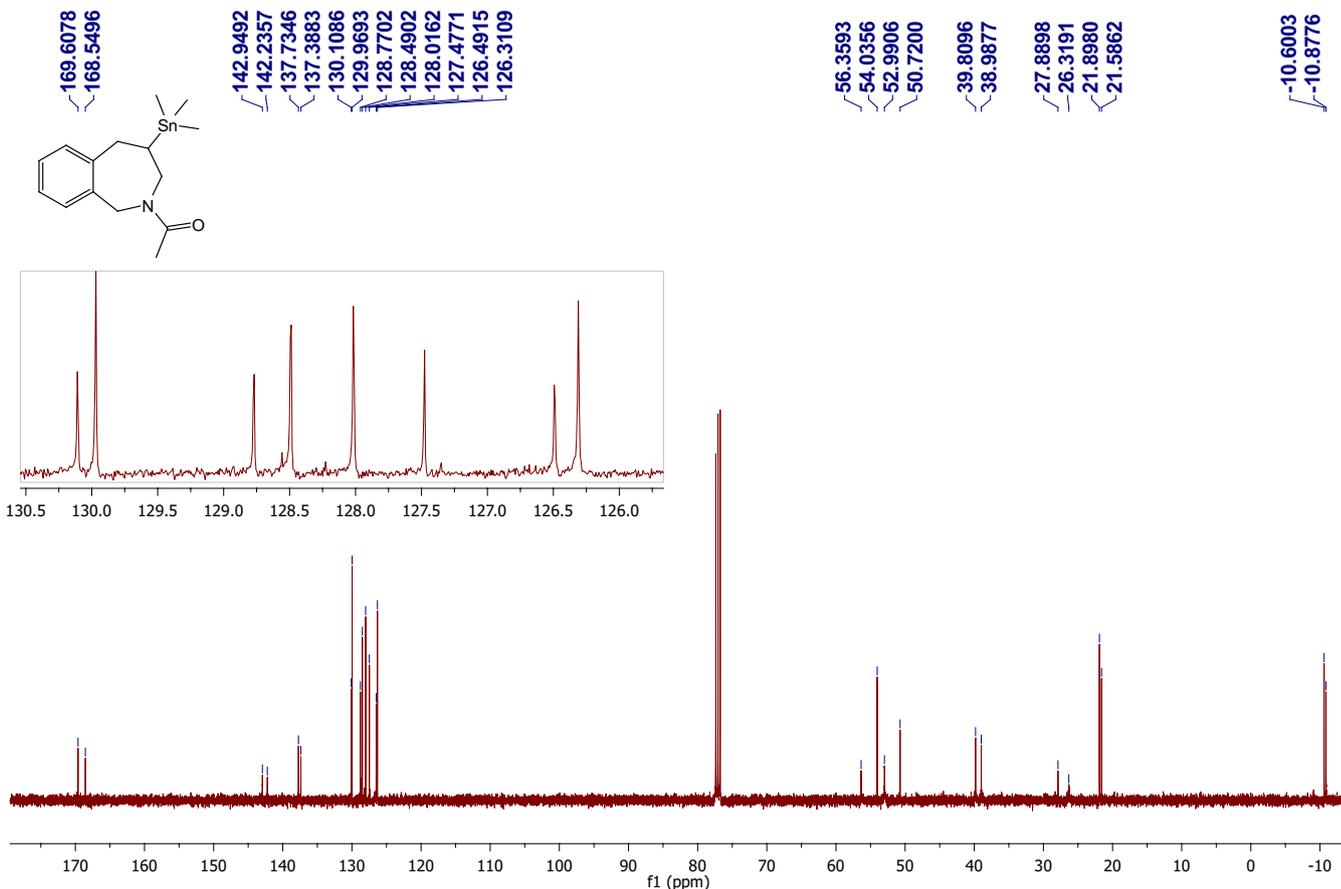
¹H-RMN Compuesto 2.24a**¹³C-RMN Compuesto 2.24a**

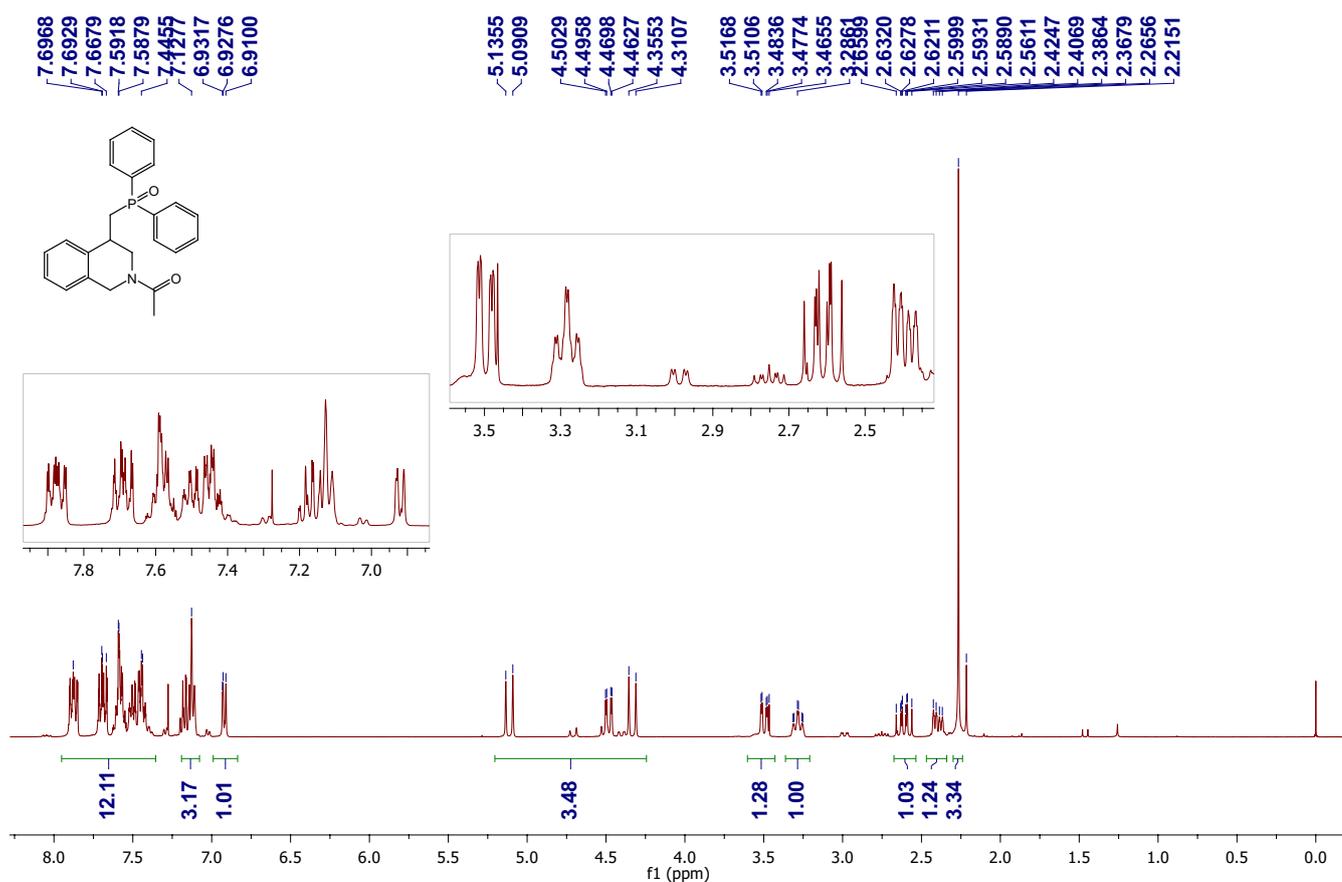
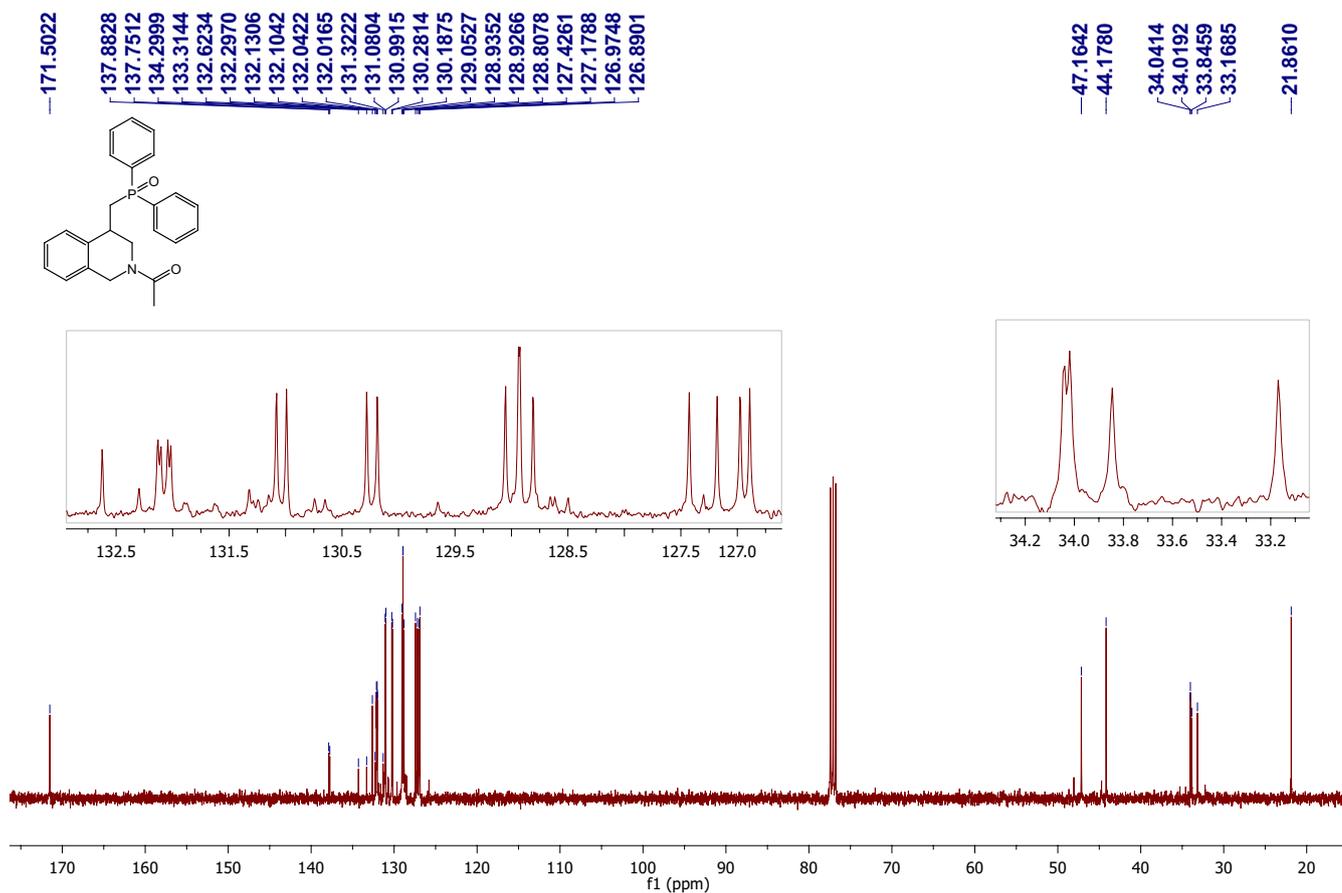
¹H-RMN Compuesto 2.24b**¹³C-RMN Compuesto 2.24b**

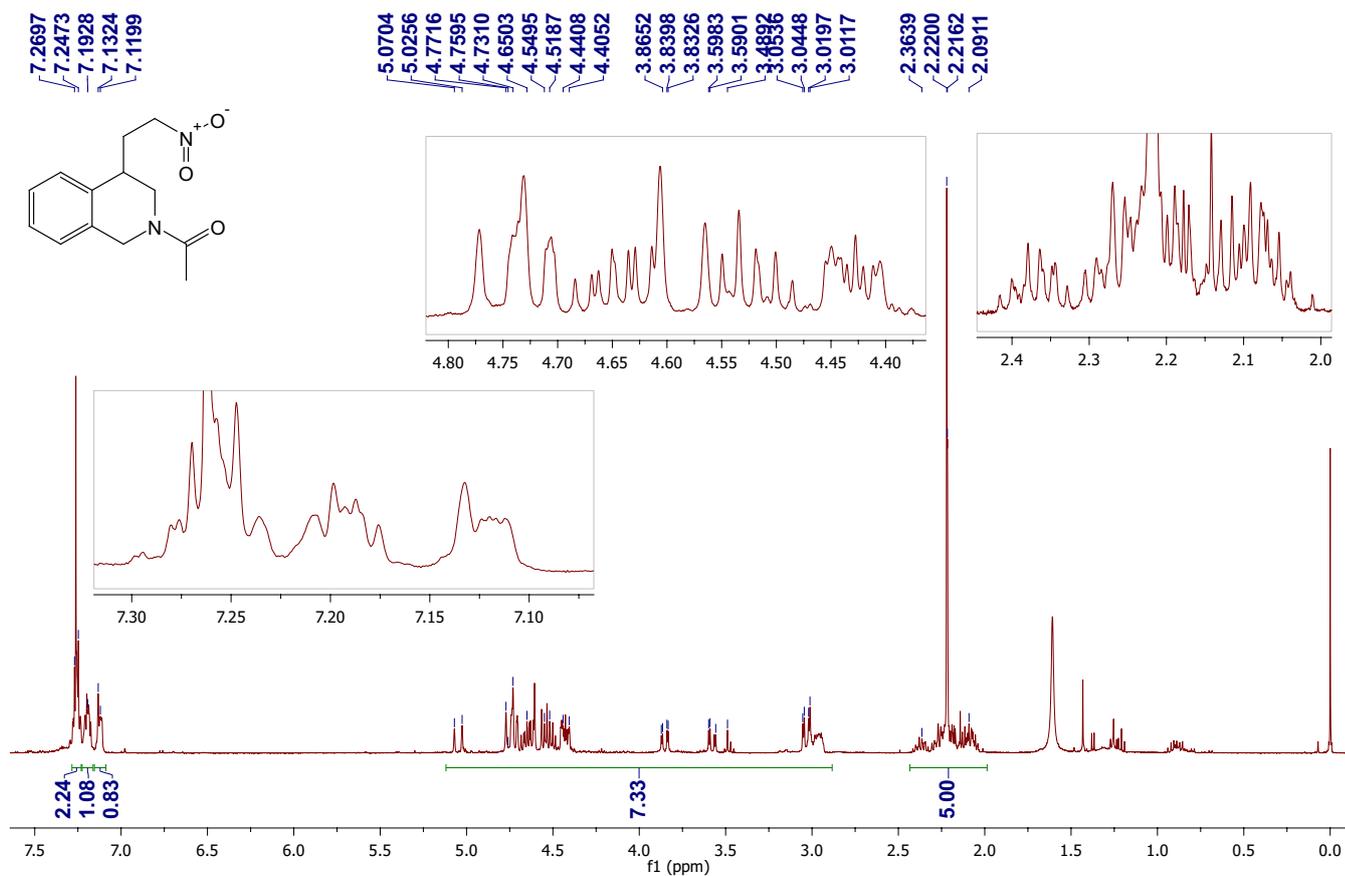
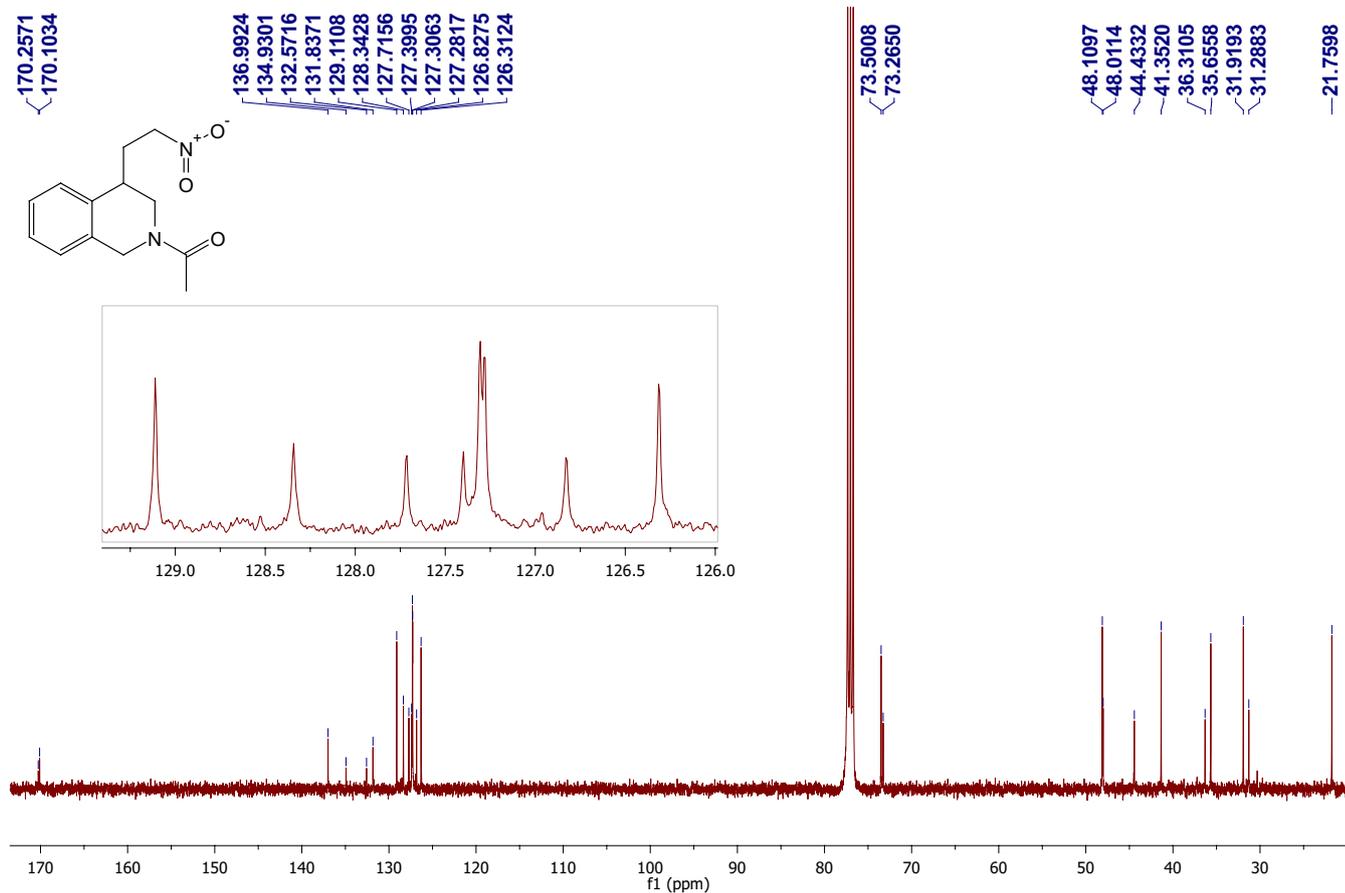
¹H-RMN Compuesto 2.25a¹³C-RMN Compuesto 2.25a

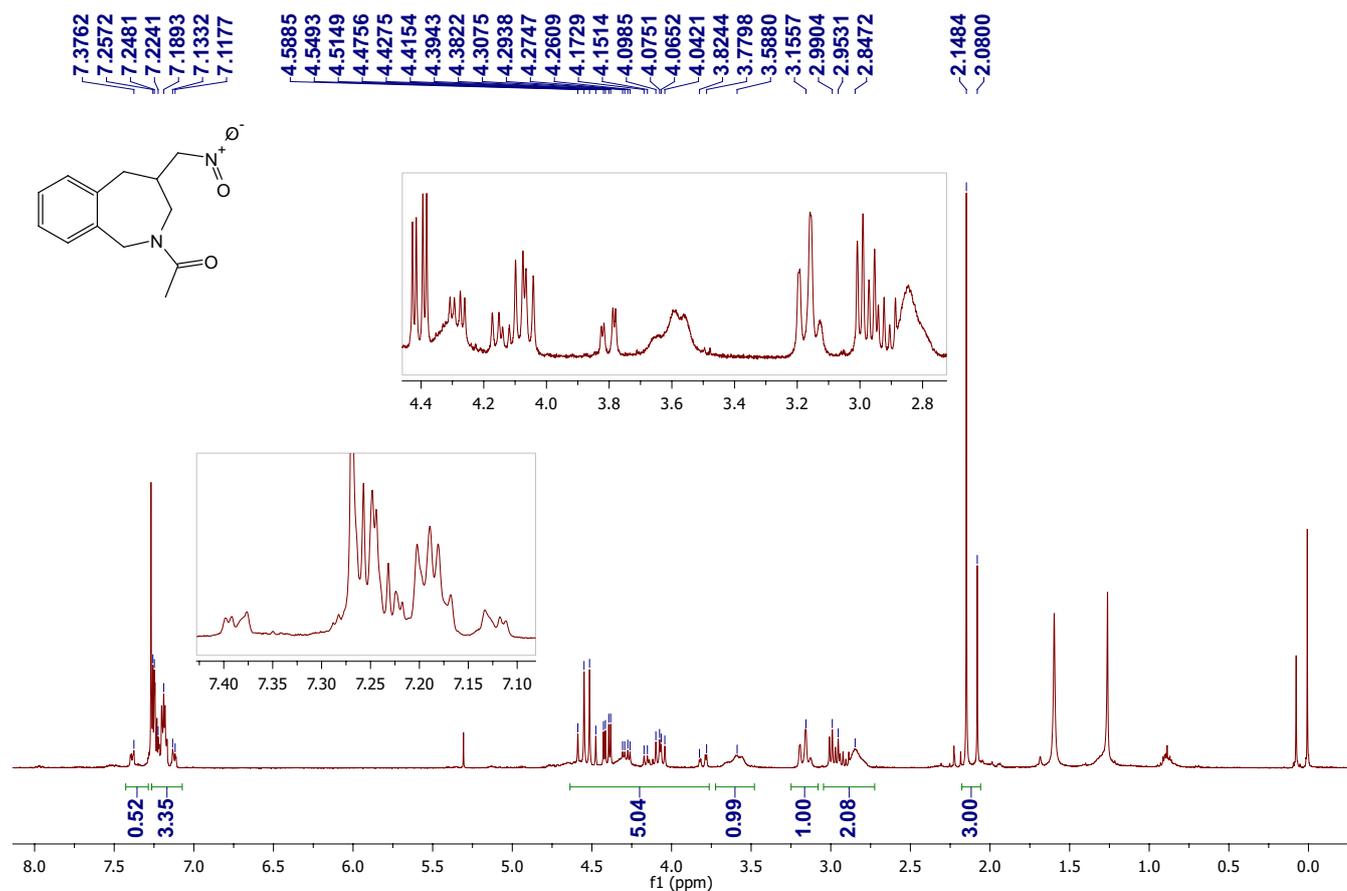
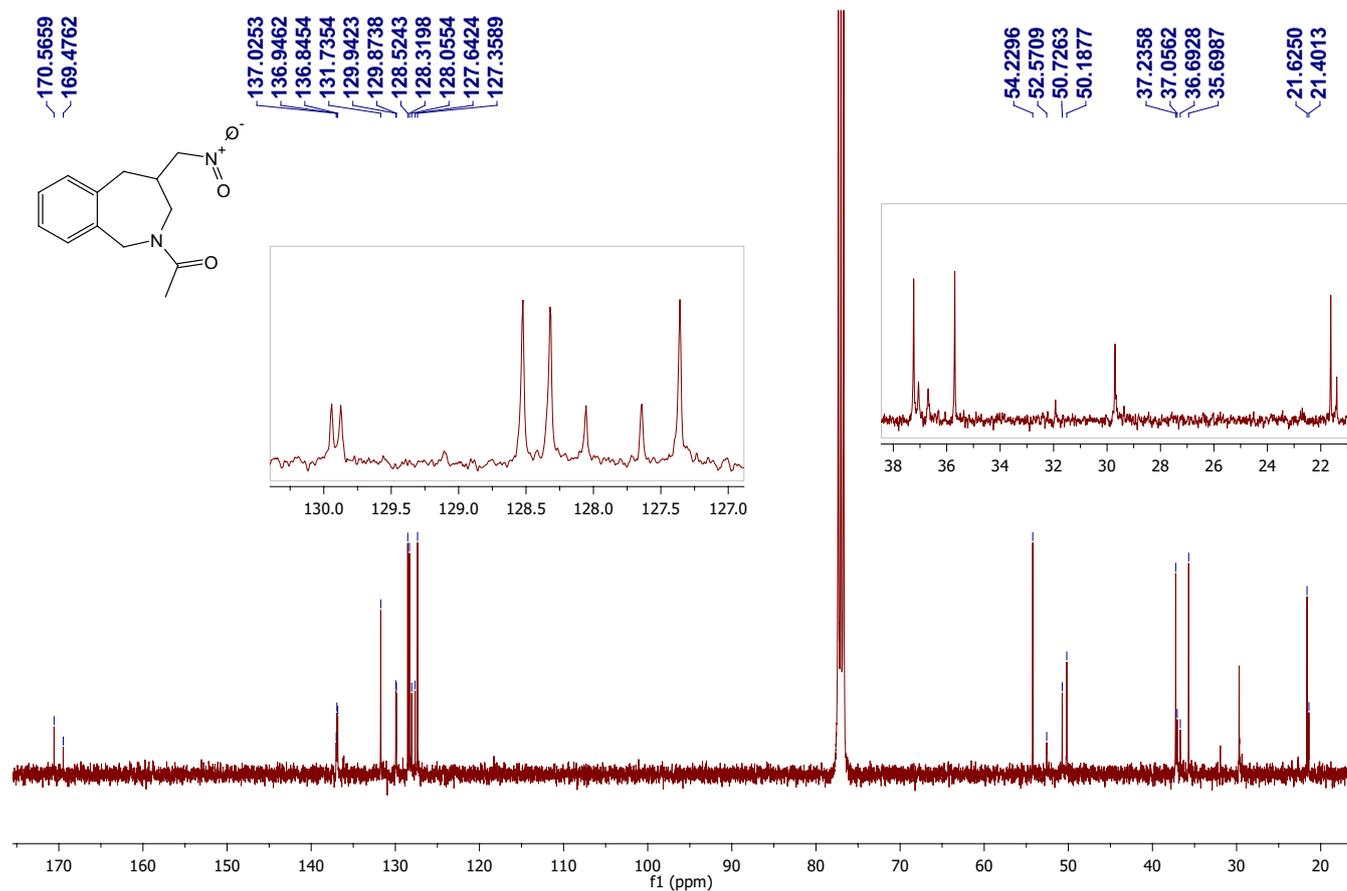
¹H-RMN Compuesto 2.26a**¹³C-RMN Compuesto 2.26a**

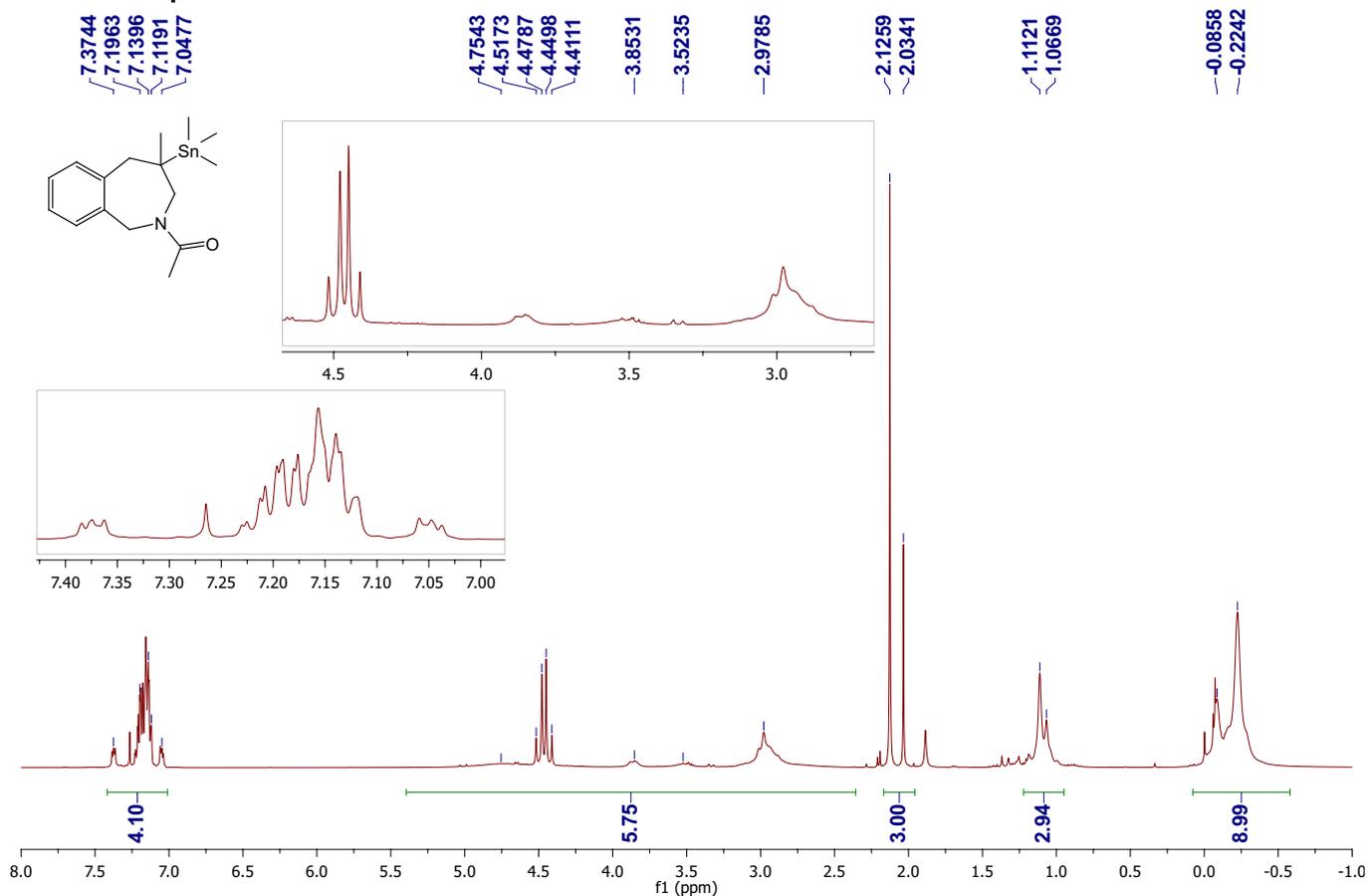
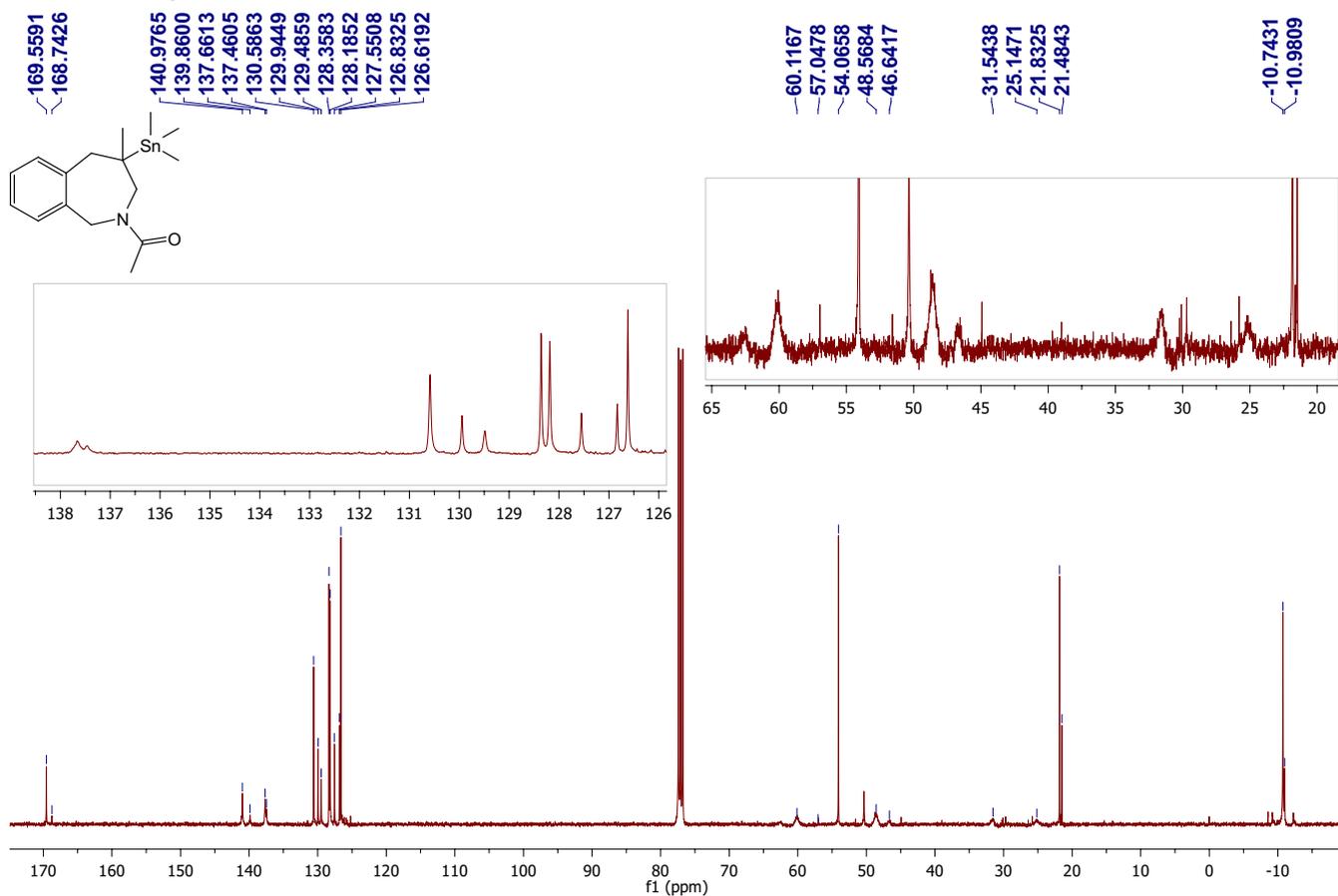
¹H-RMN Compuesto 2.29a-exo¹³C-RMN Compuesto 2.29a-exo

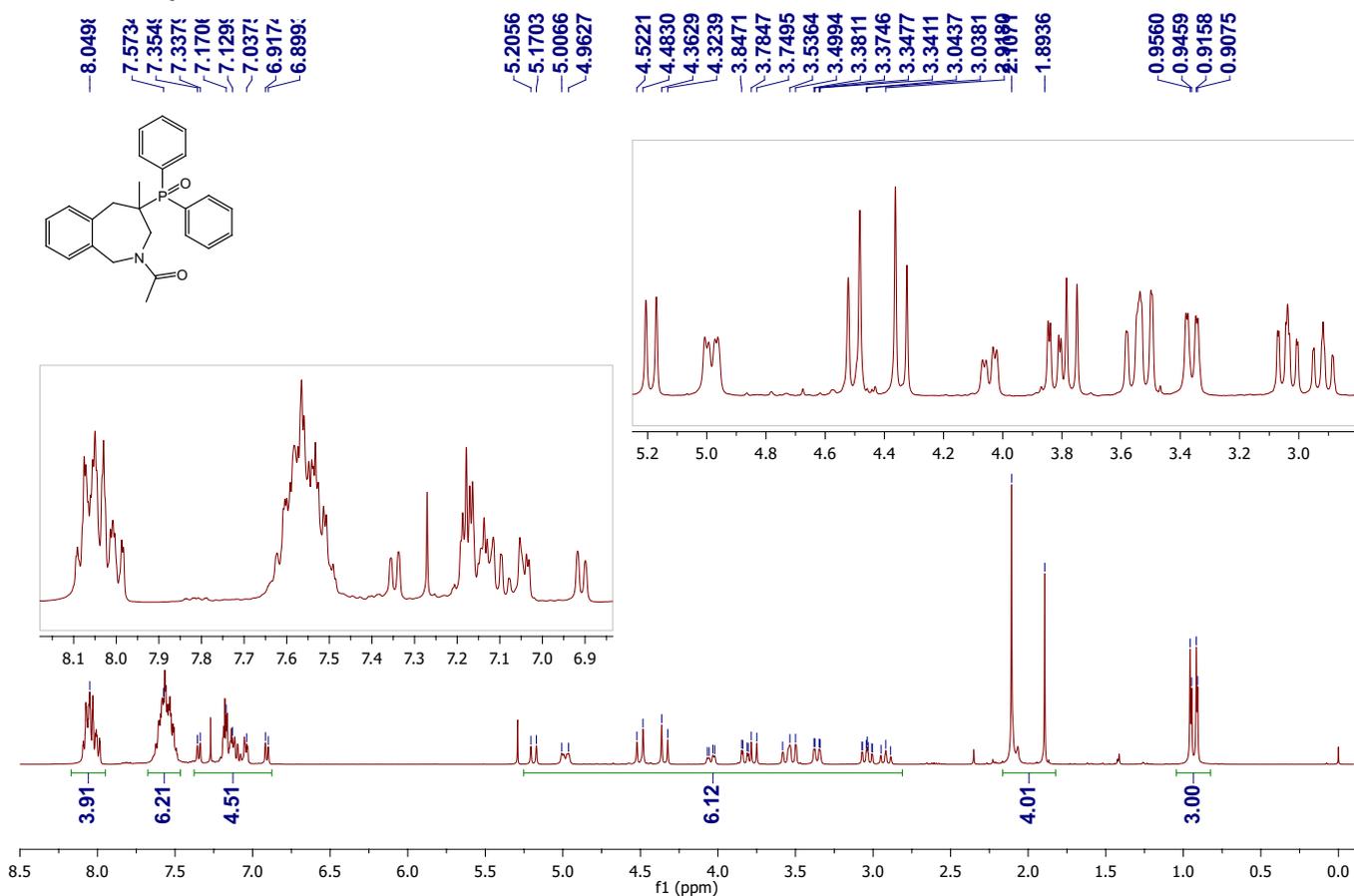
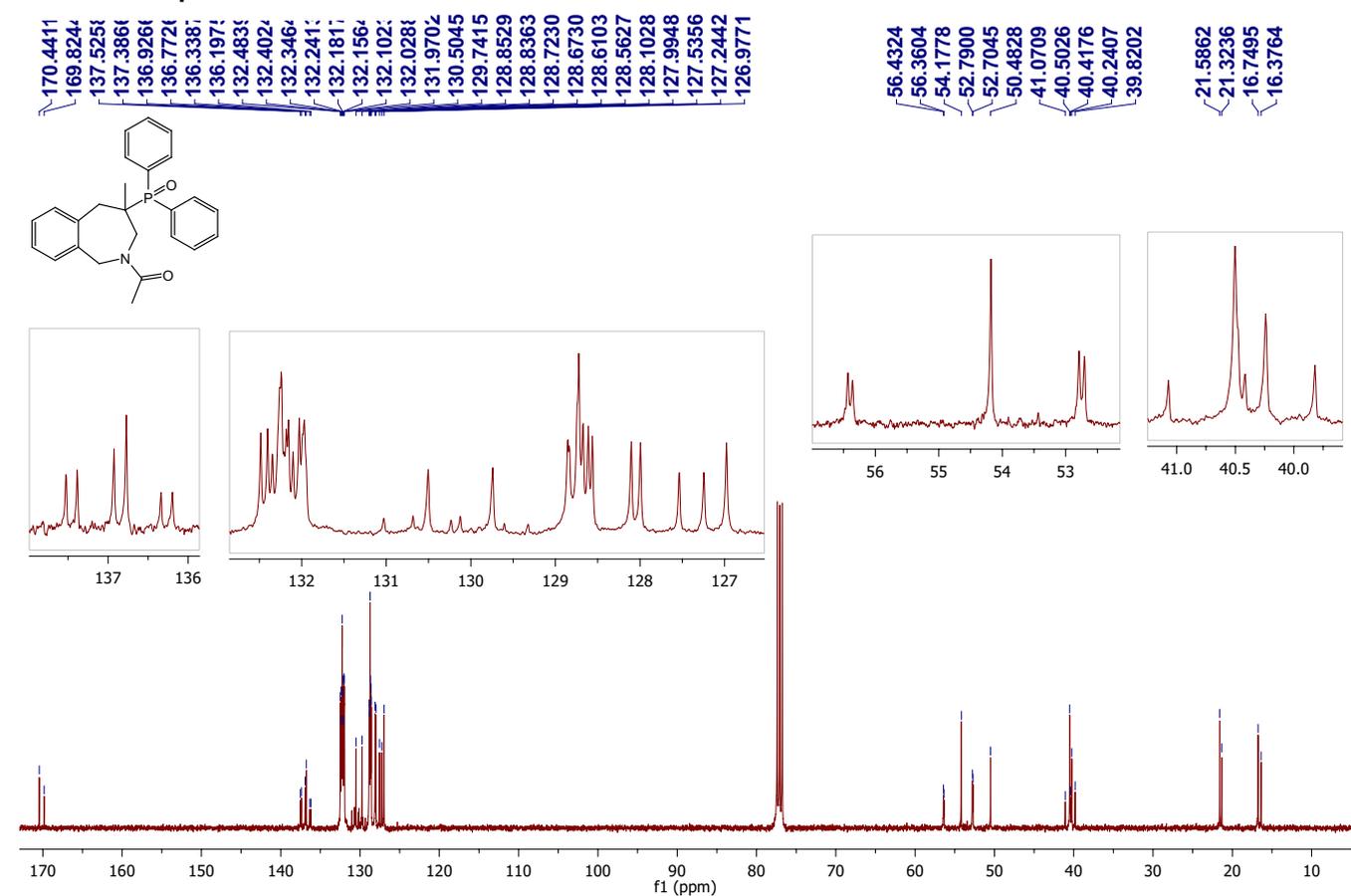
¹H-RMN Compuesto 2.30a-endo**¹³C-RMN Compuesto 2.30a-endo**

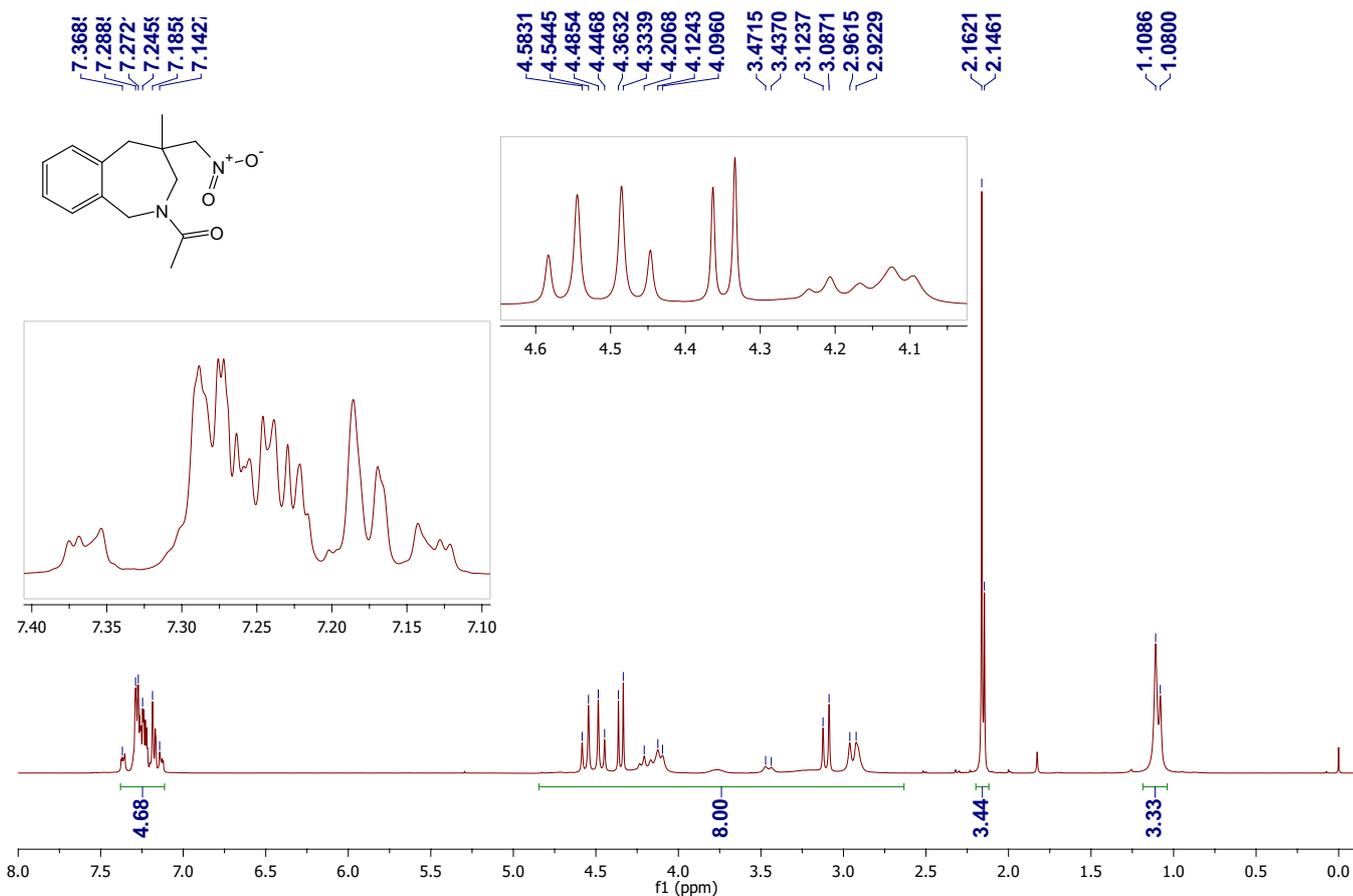
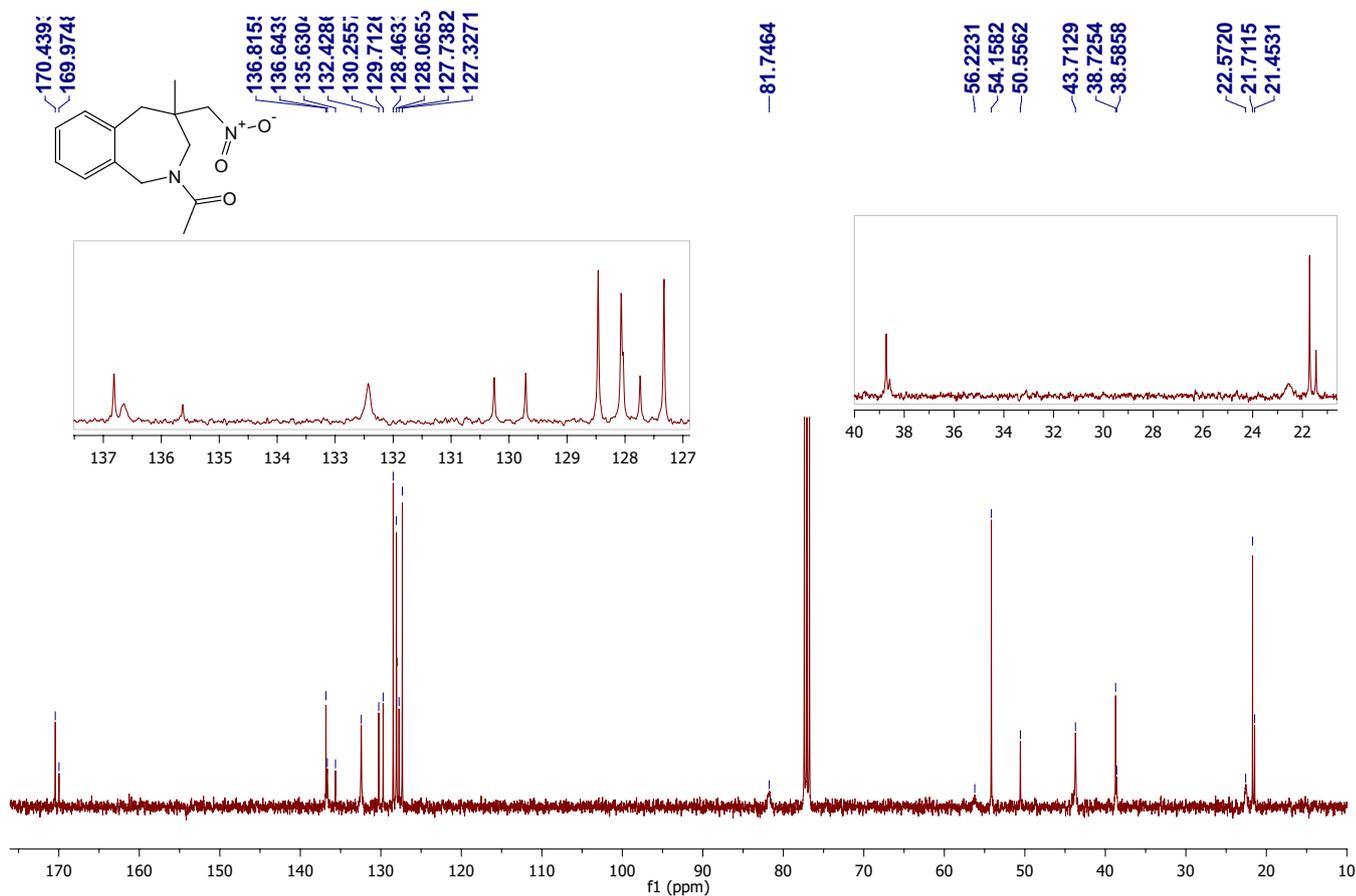
¹H-RMN Compuesto 2.29b-exo¹³C-RMN Compuesto 2.29b-exo

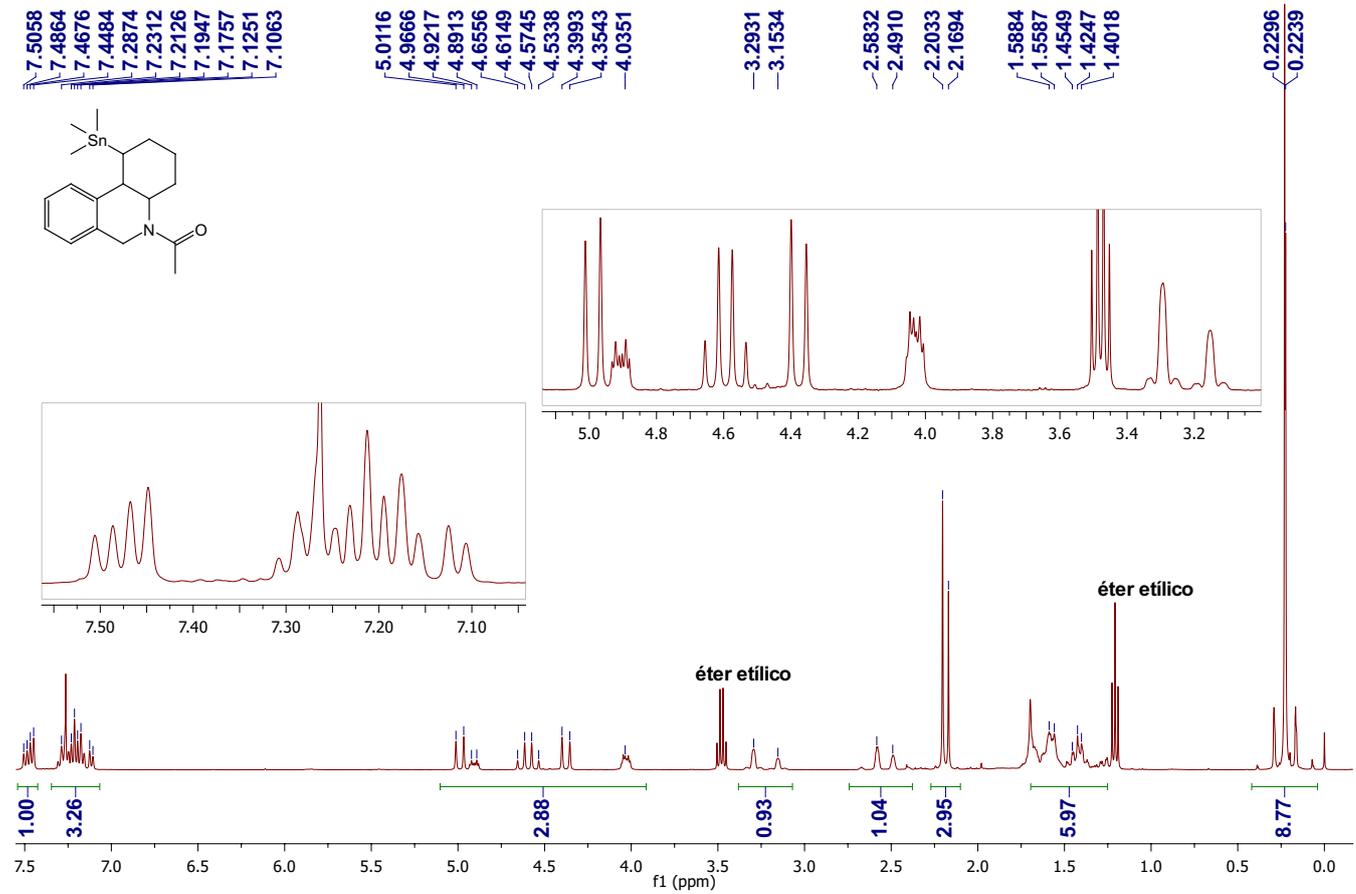
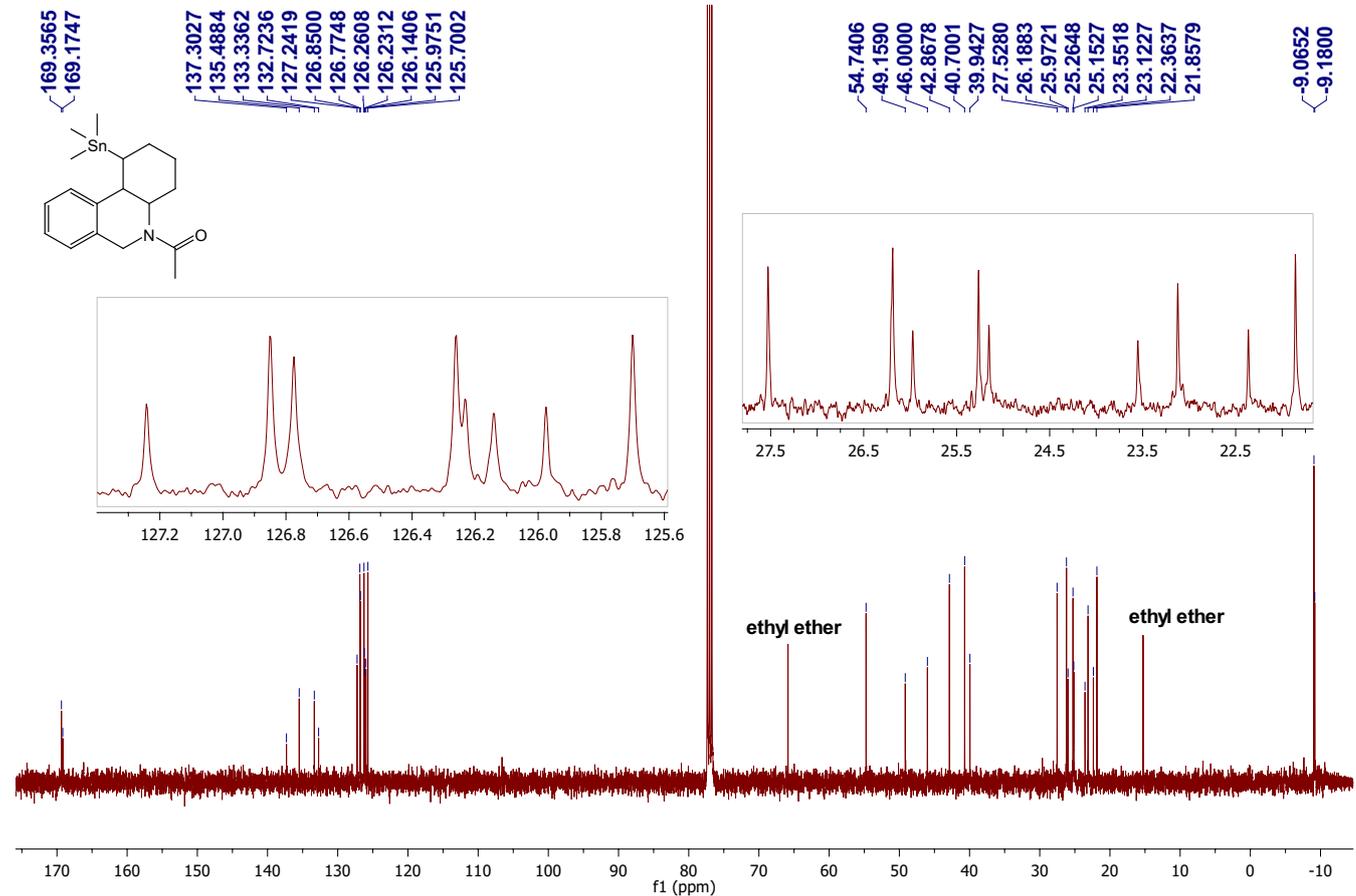
¹H-RMN Compuesto 2.29c-exo**¹³C-RMN Compuesto 2.29c-exo**

¹H-RMN Compuesto 2.30c-endo**¹³C-RMN Compuesto 2.30c-endo**

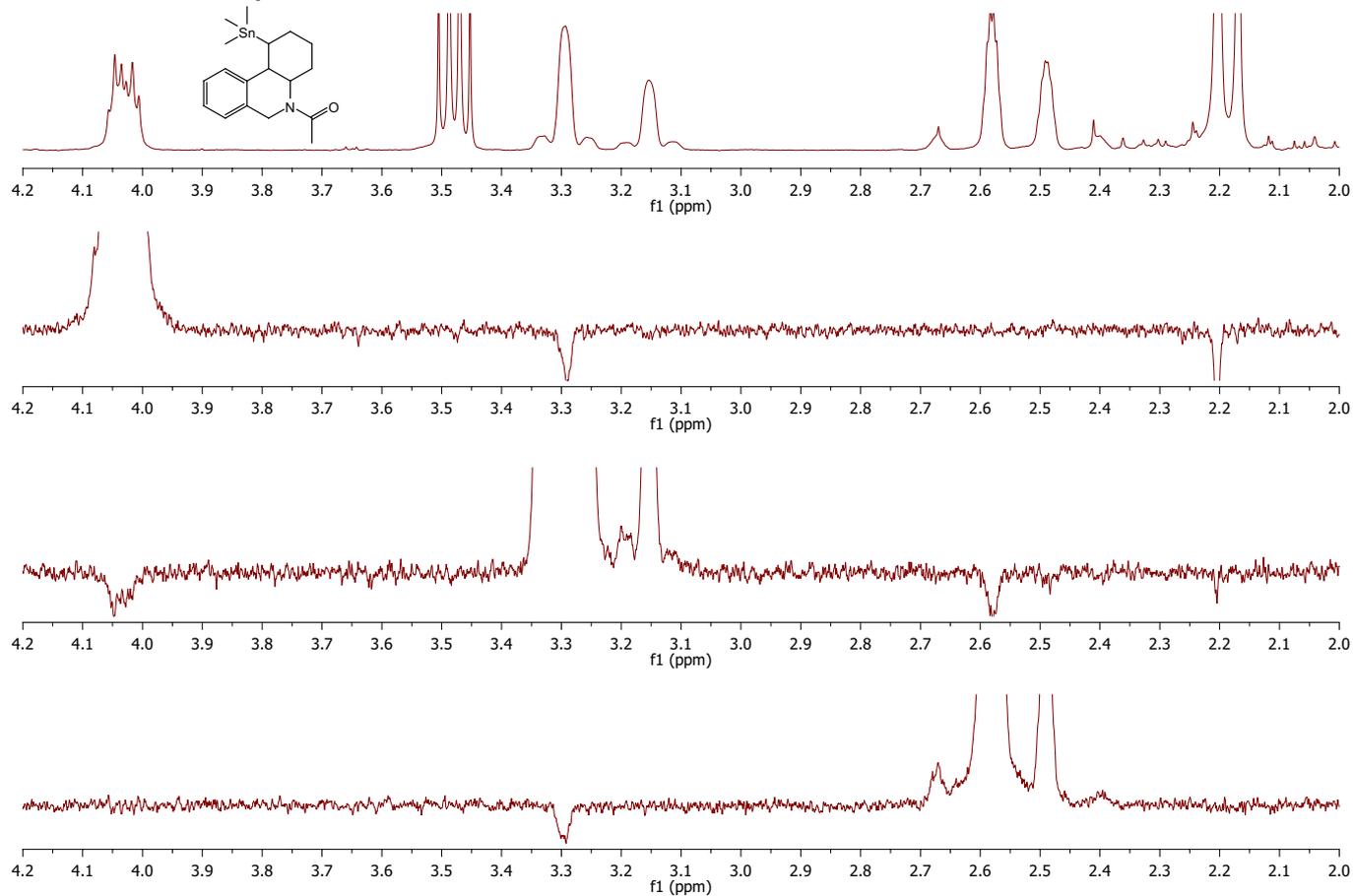
¹H-RMN Compuesto 2.32a-endo**¹³C-RMN Compuesto 2.32a-endo**

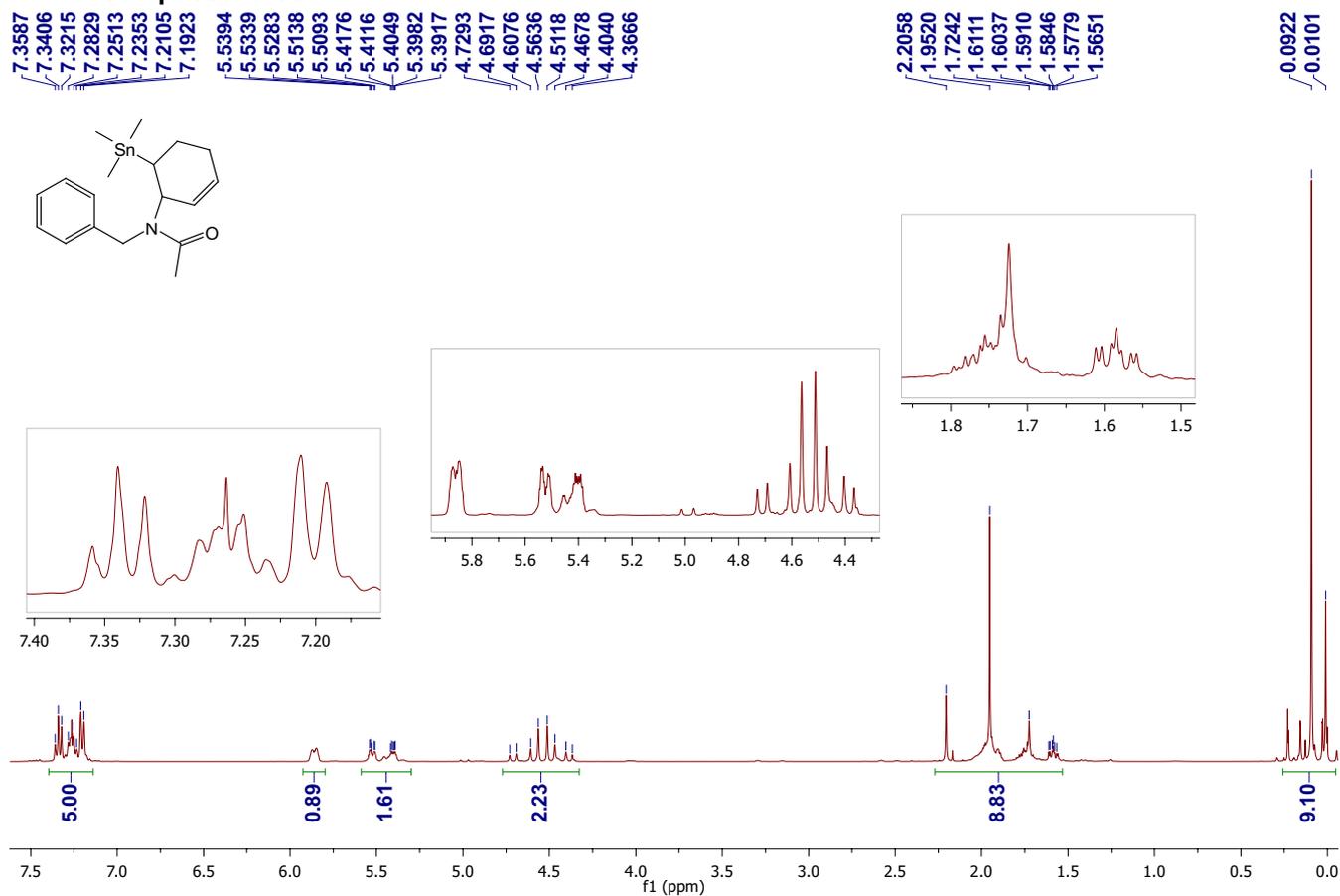
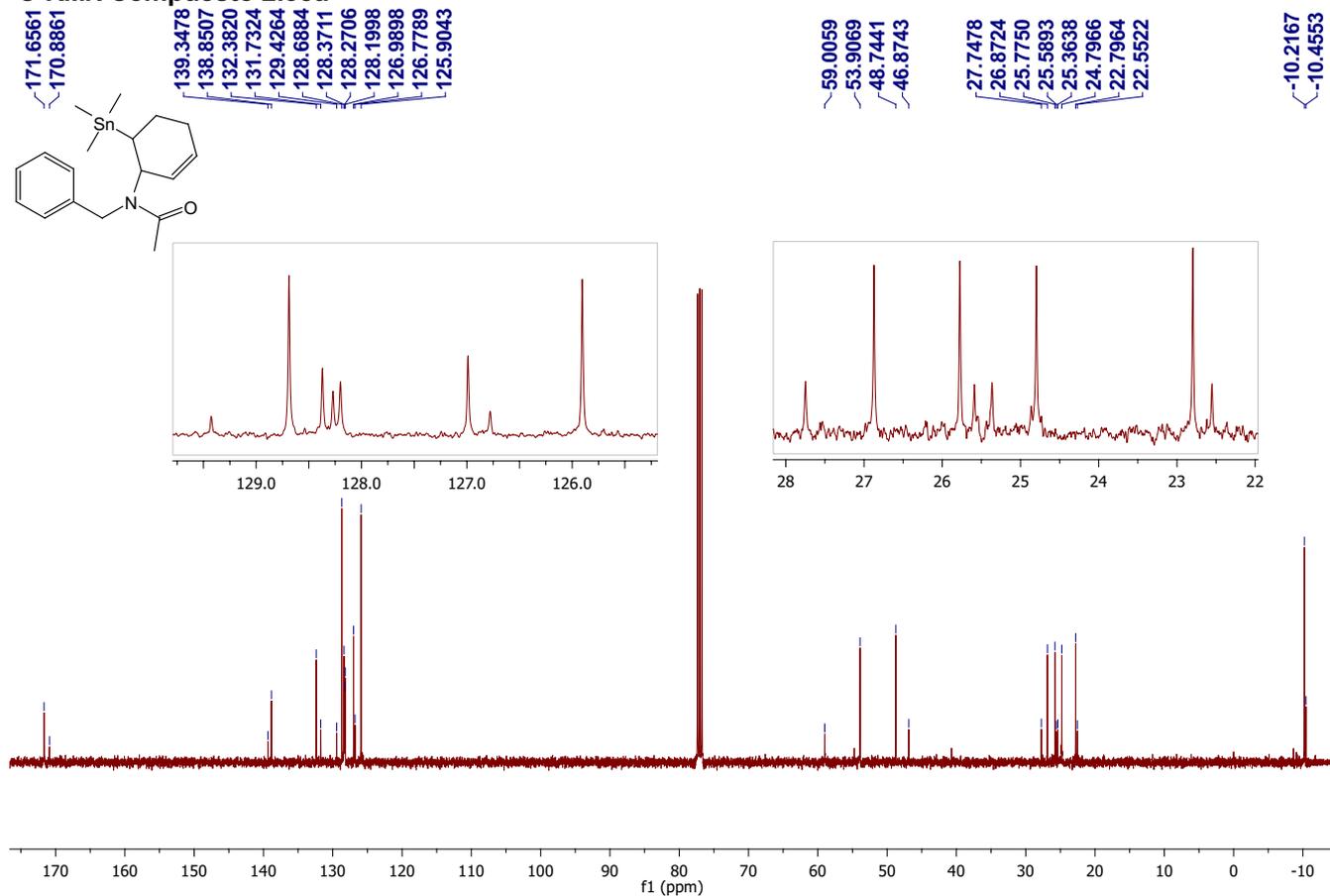
¹H-RMN Compuesto 2.32b-endo**¹³C-RMN Compuesto 2.32b-endo**

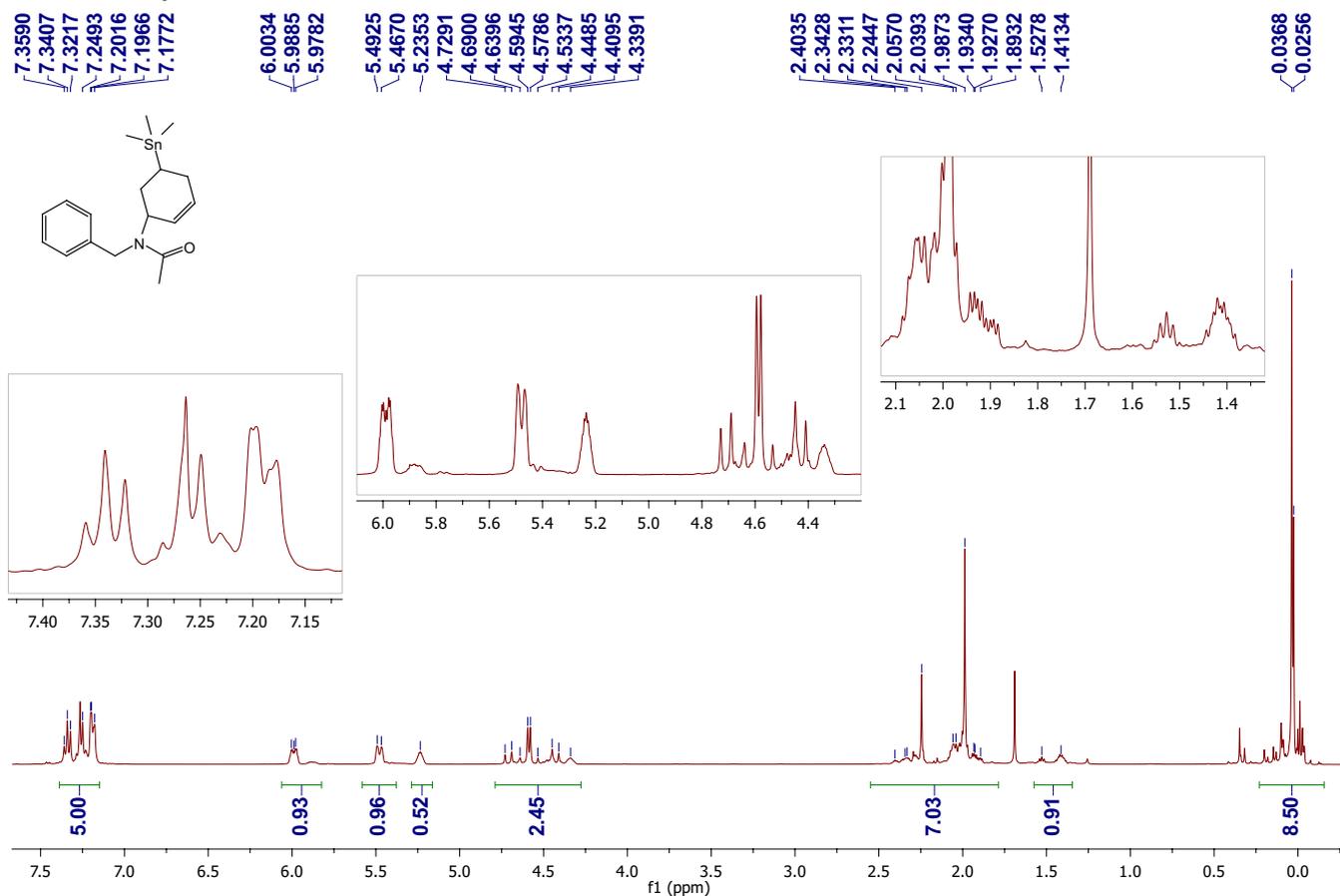
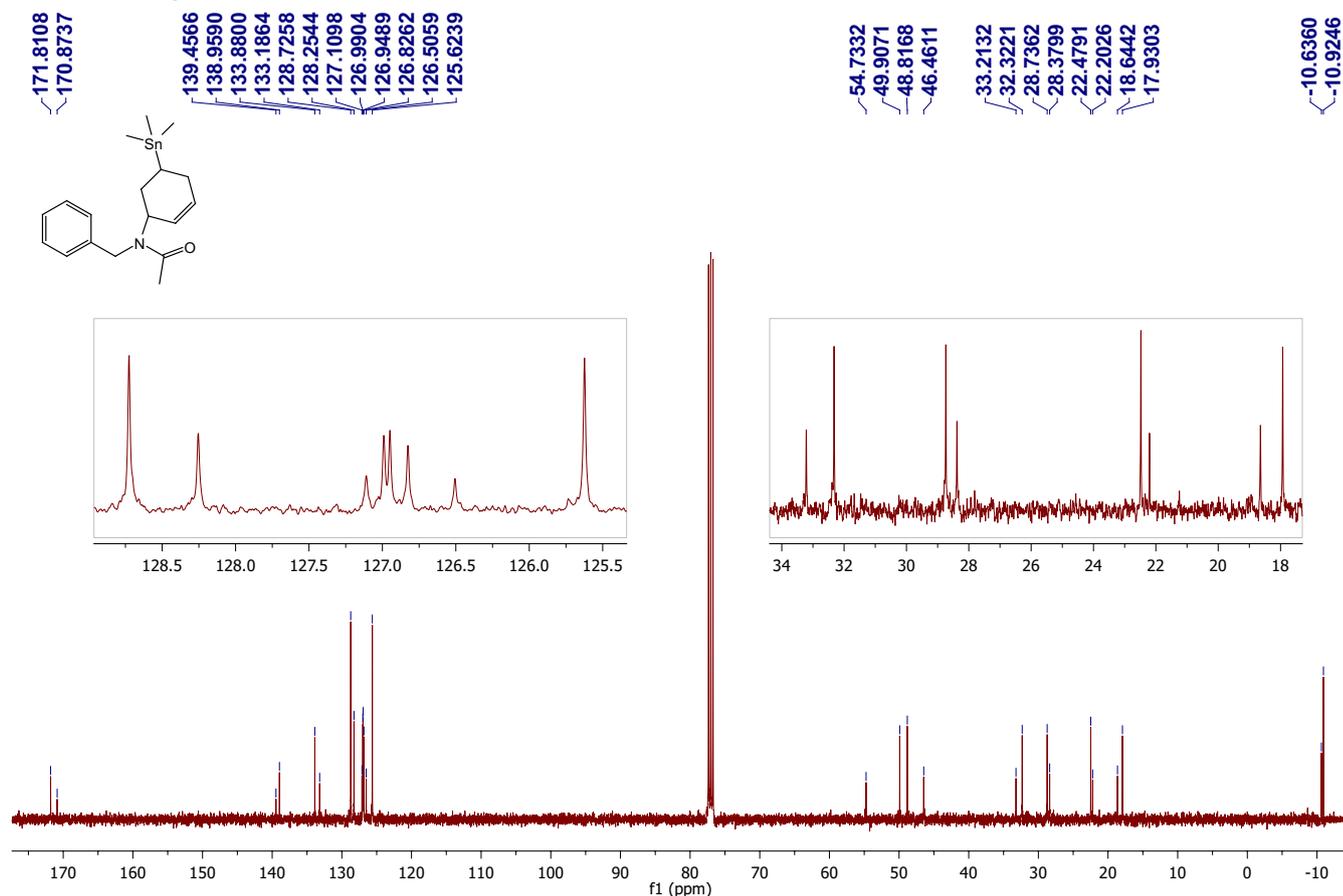
¹H-RMN Compuesto 2.32c-endo**¹³C-RMN Compuesto 2.32c-endo**

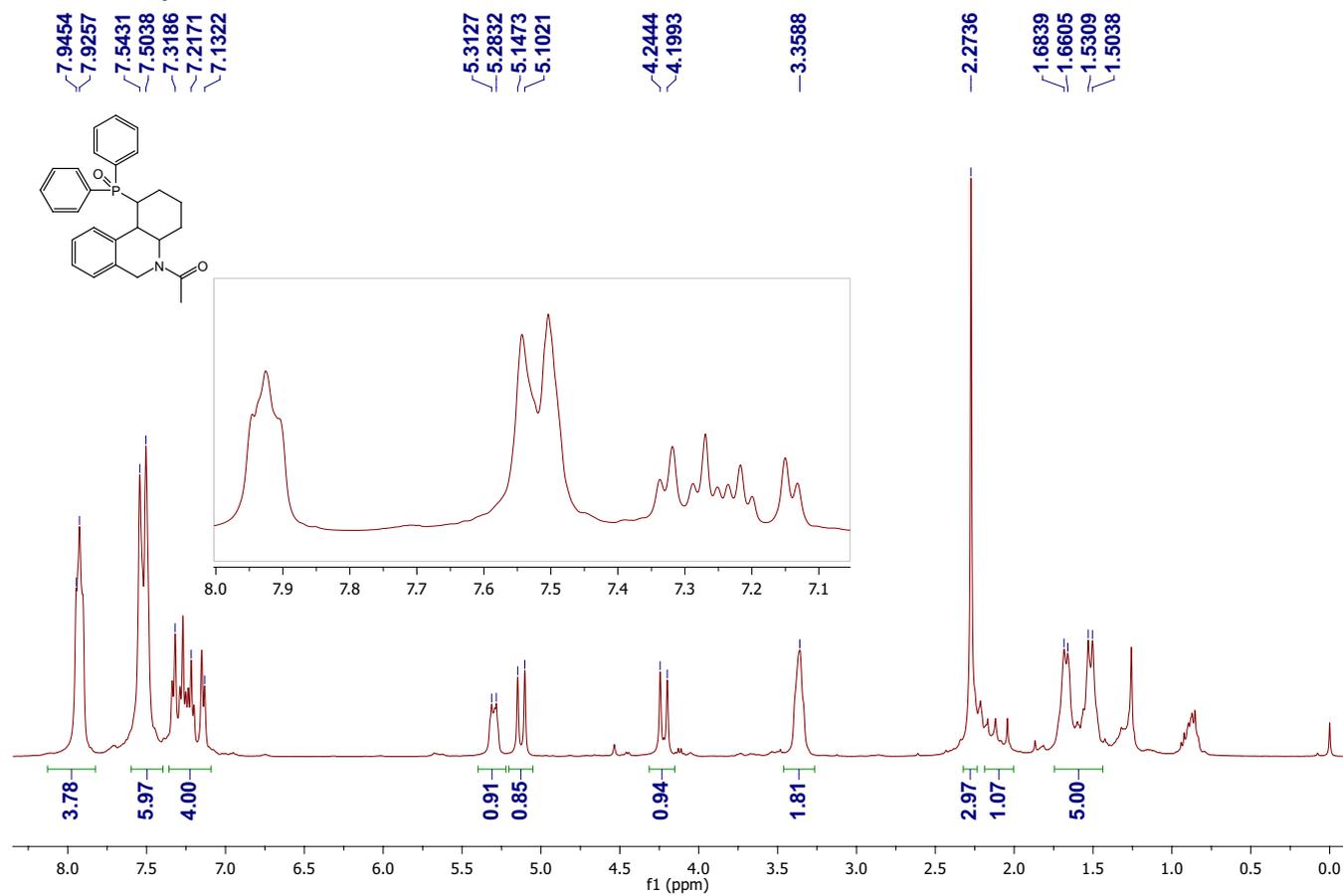
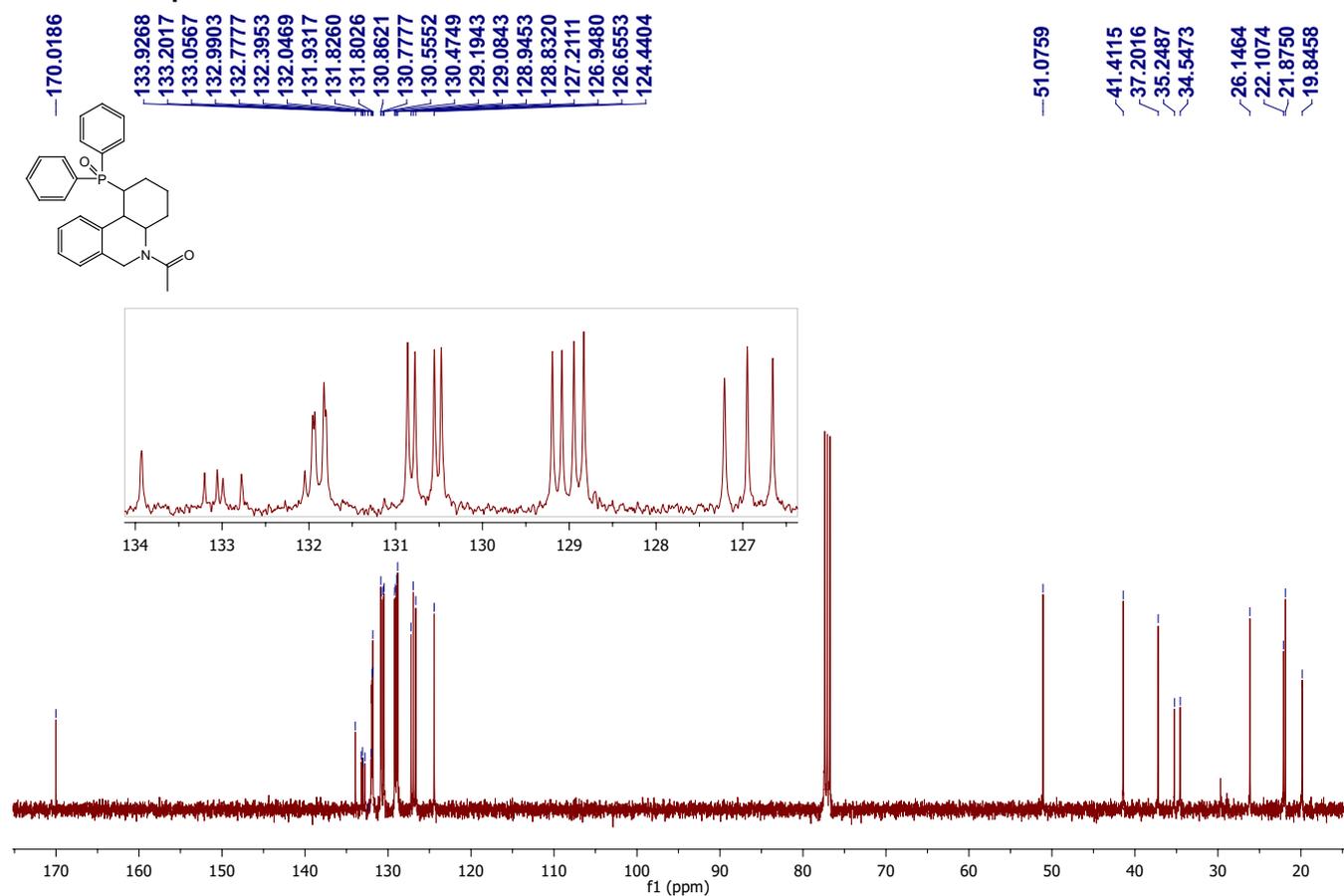
¹H-RMN Compuesto 2.33a-exo¹³C-RMN Compuesto 2.33a-exo

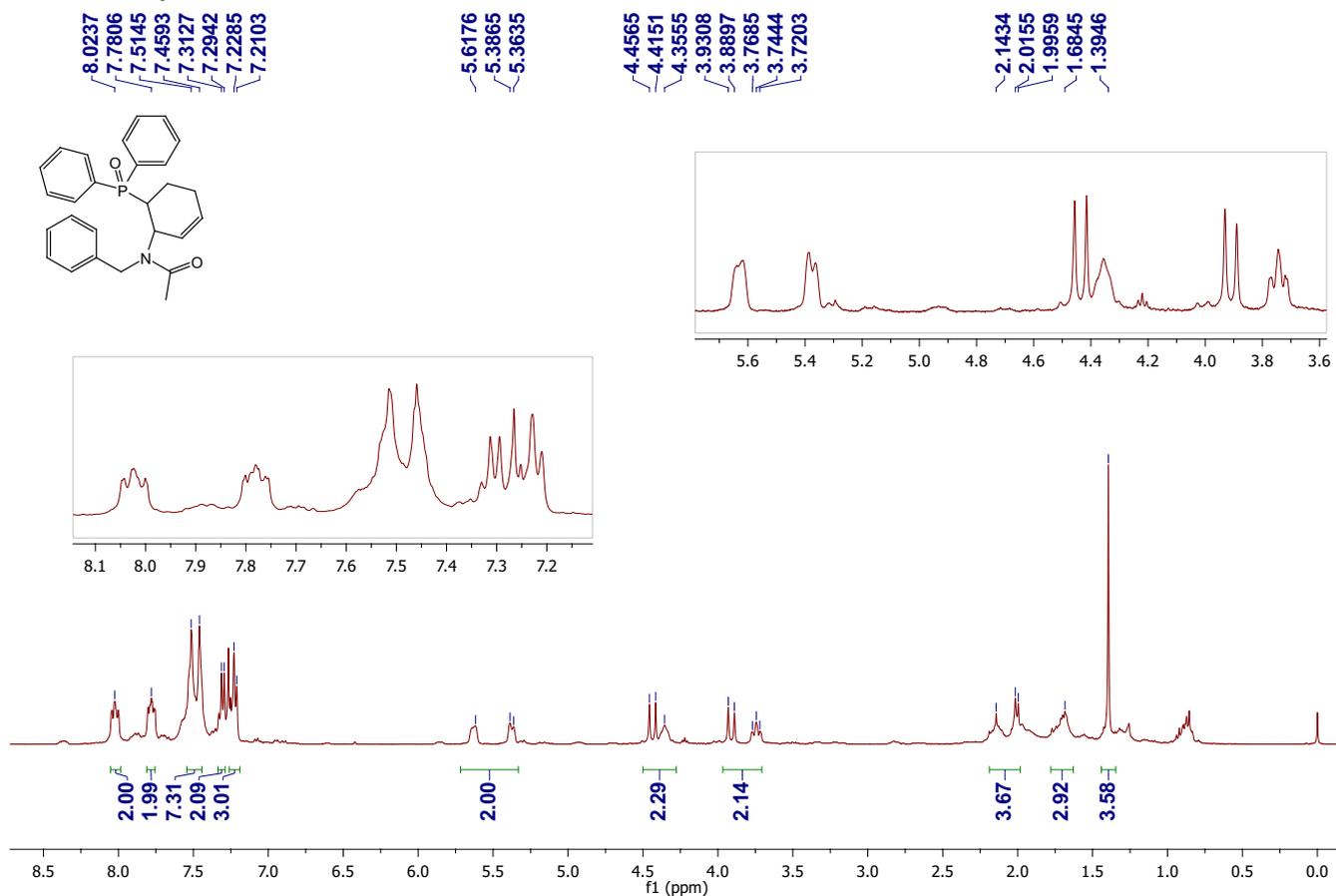
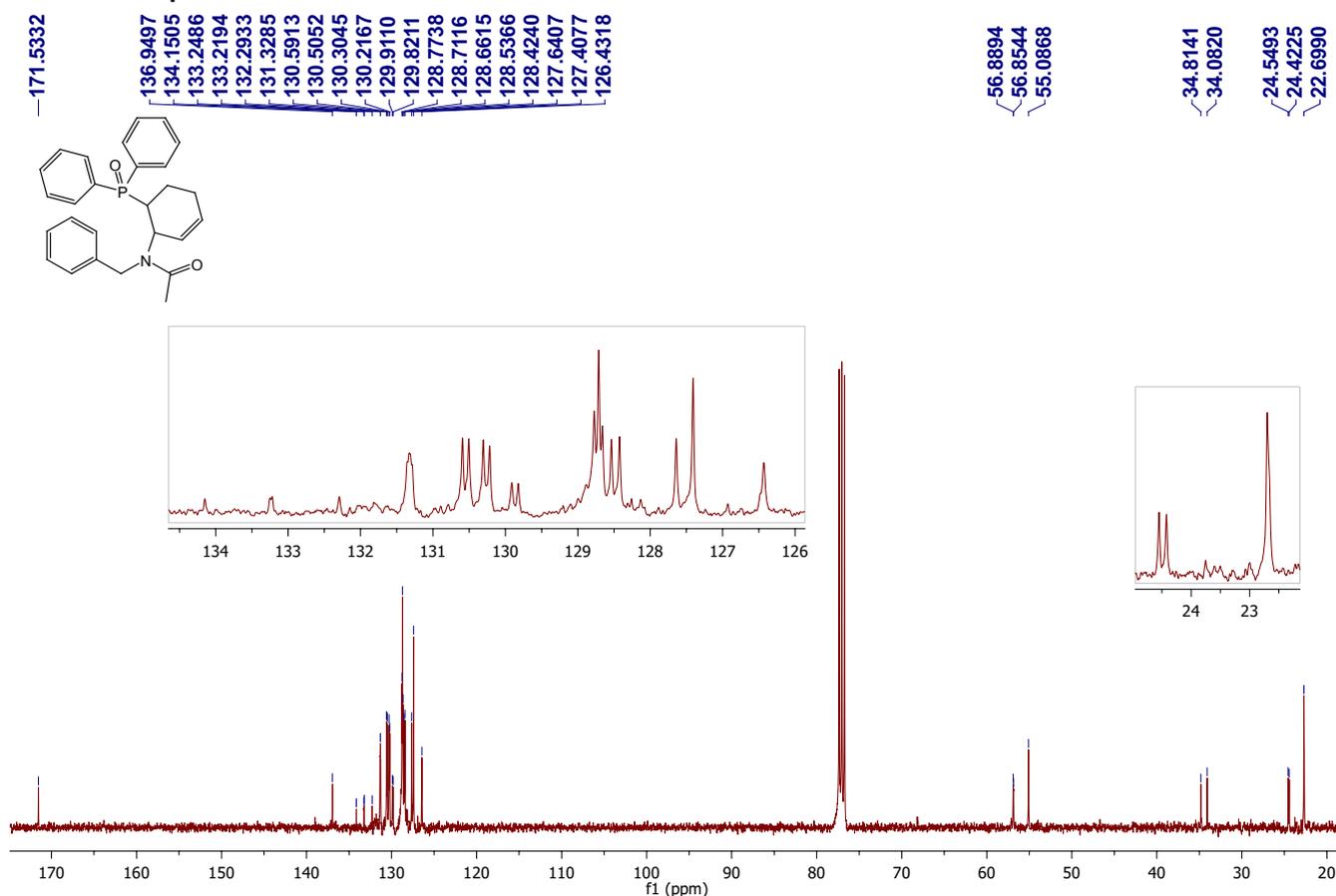
NOE Selectivo Compuesto 2.33a-exo

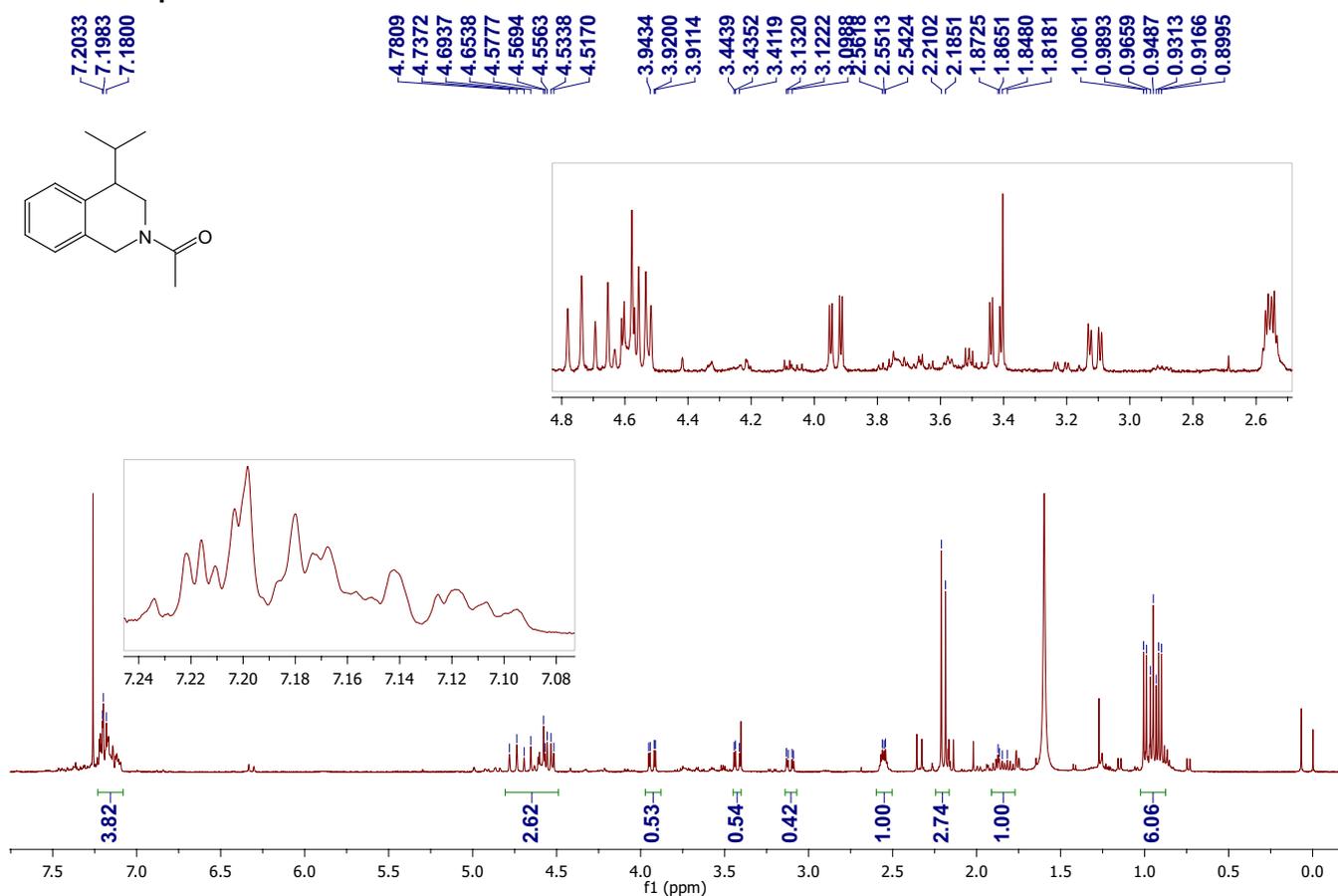
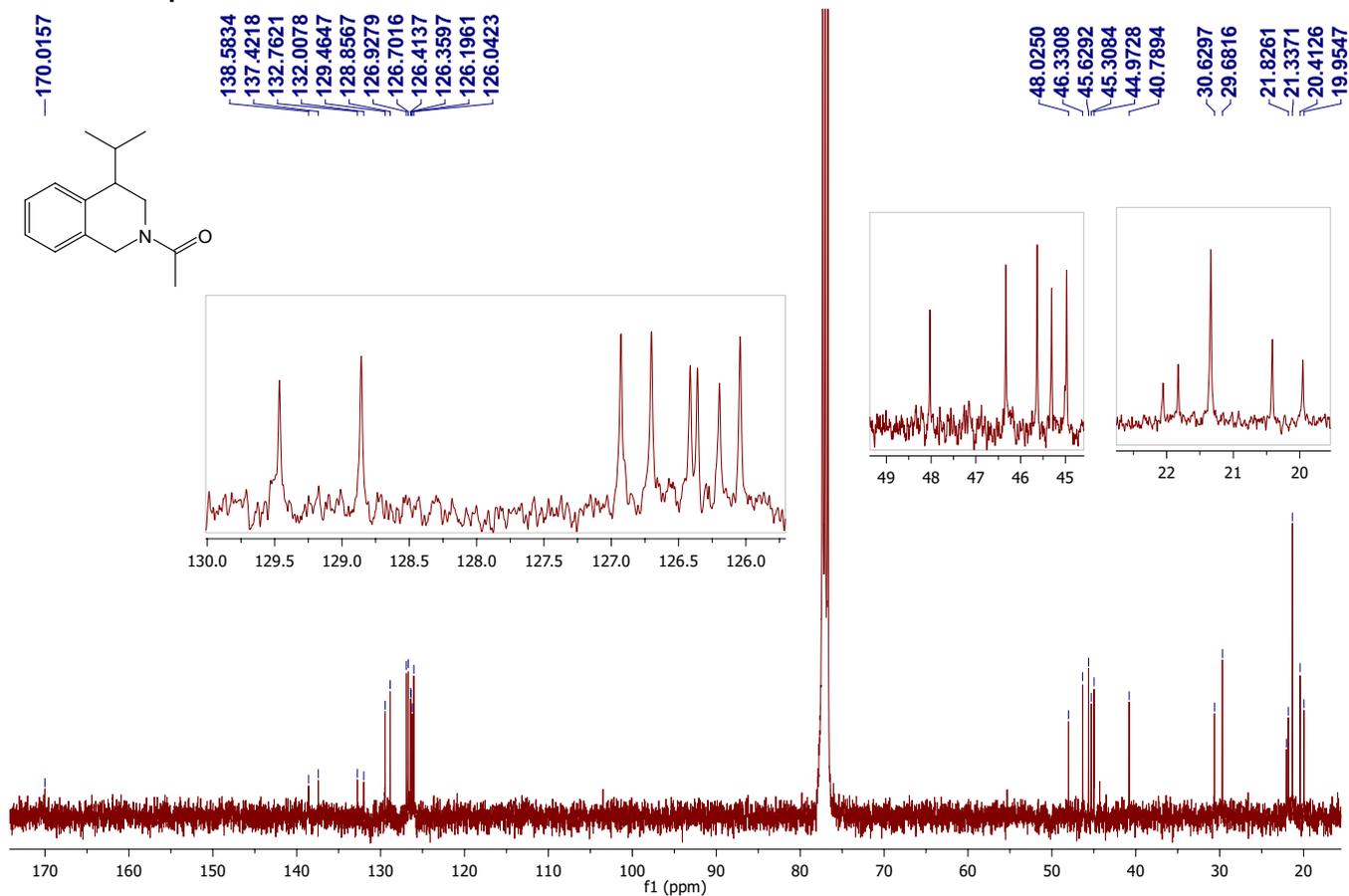


¹H-RMN Compuesto 2.35a**¹³C-RMN Compuesto 2.35a**

¹H-RMN Compuesto 2.36a**¹³C-RMN Compuesto 2.36a**

¹H-RMN Compuesto 2.33b-exo**¹³C-RMN Compuesto 2.33b-exo**

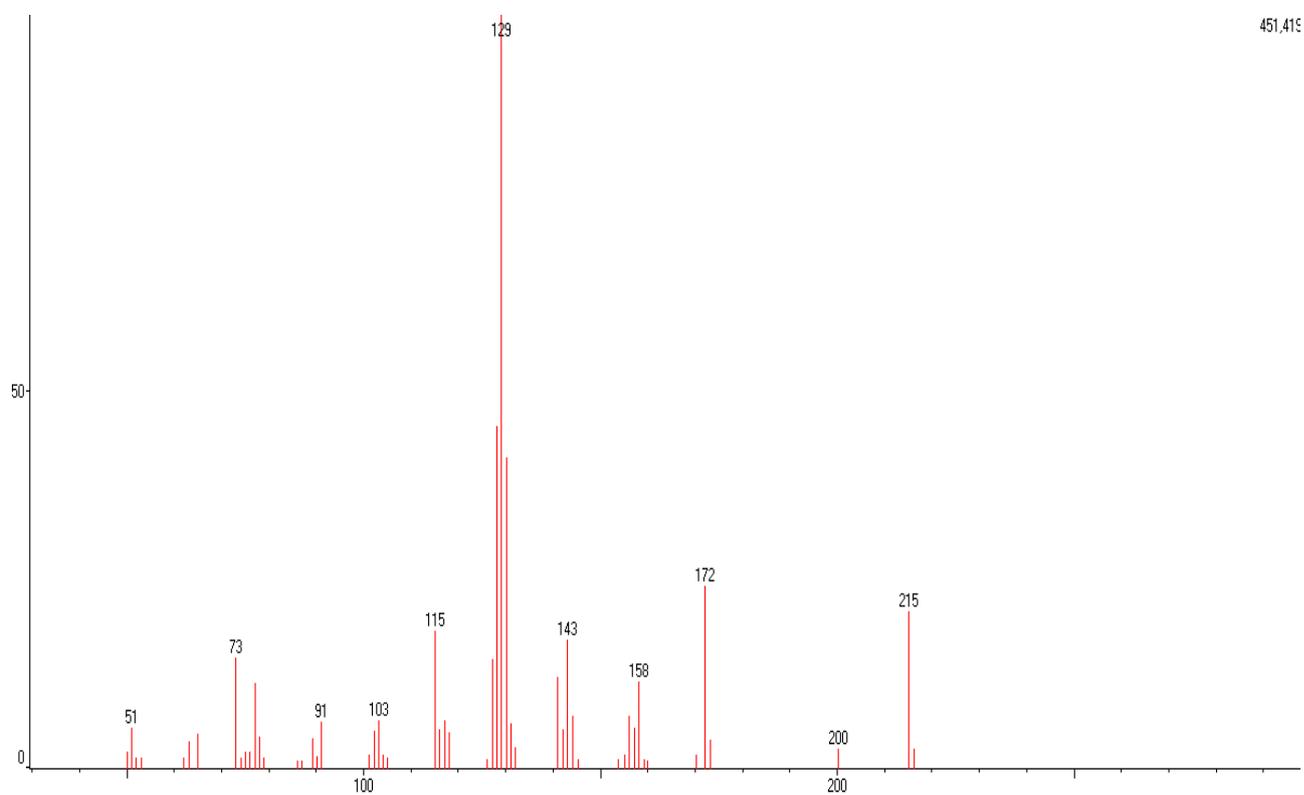
¹H-RMN Compuesto 2.35b**¹³C-RMN Compuesto 2.35b**

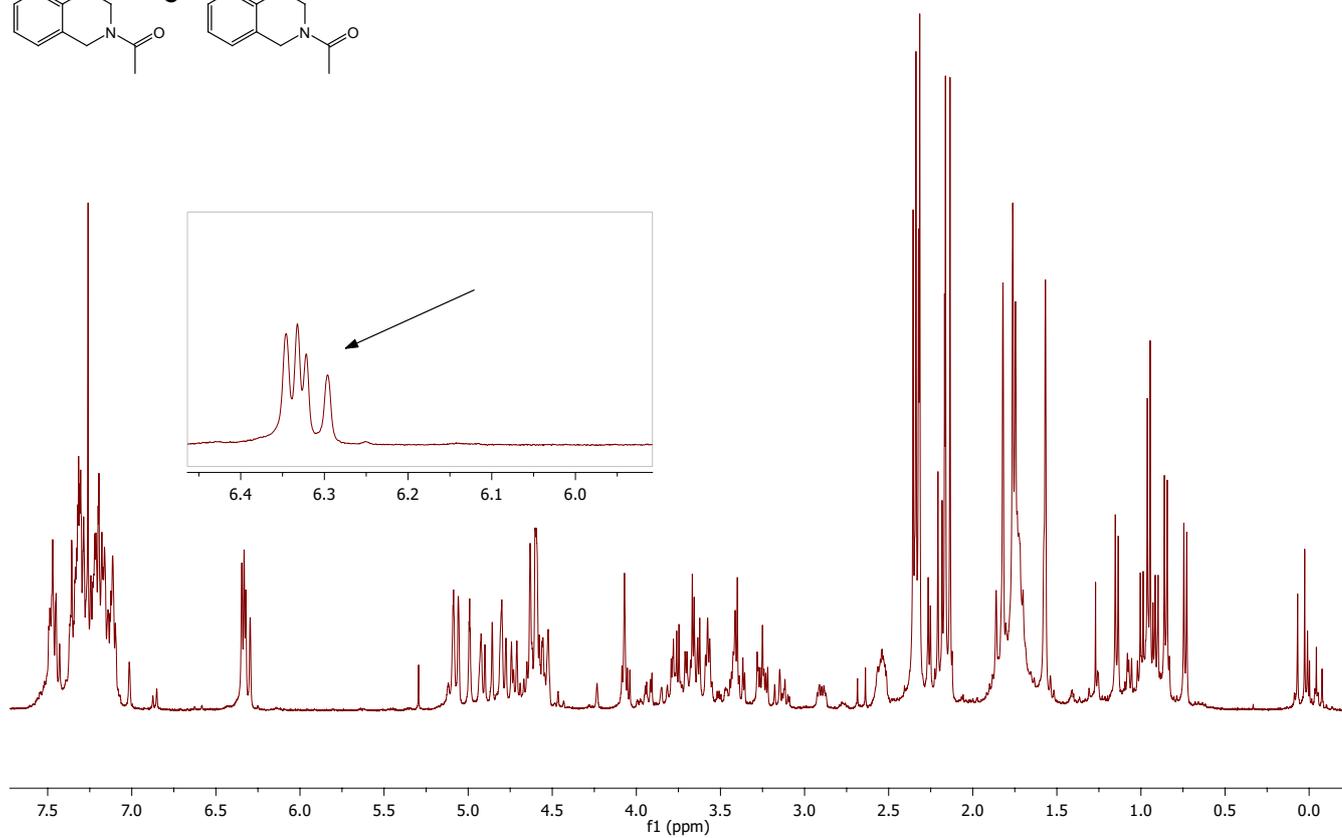
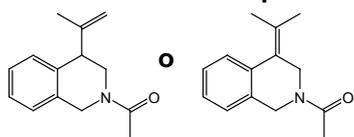
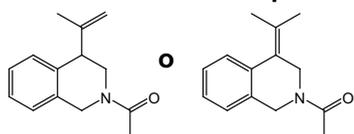
¹H-RMN Compuesto 2.37¹³C-RMN Compuesto 2.37

Espectroscopía de la mezcla de alquenos 2.38

Espectro de masas

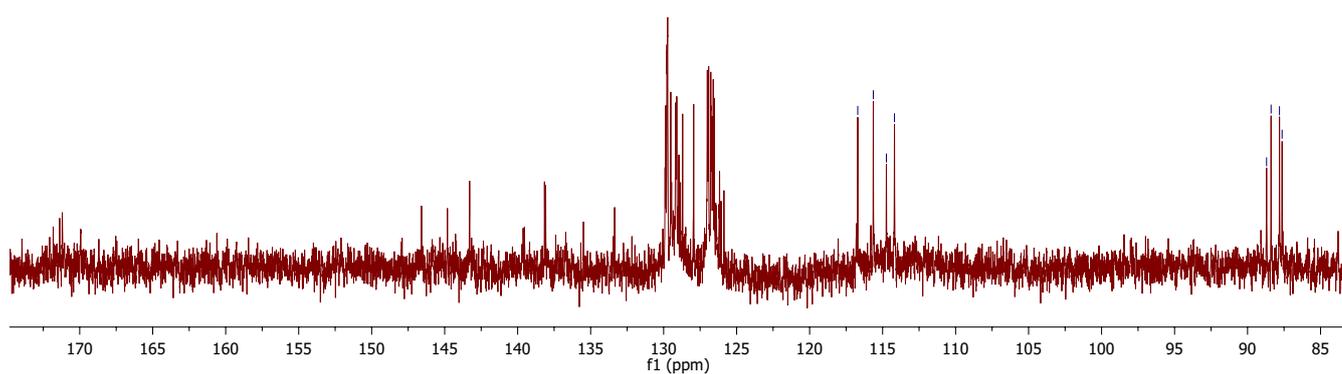
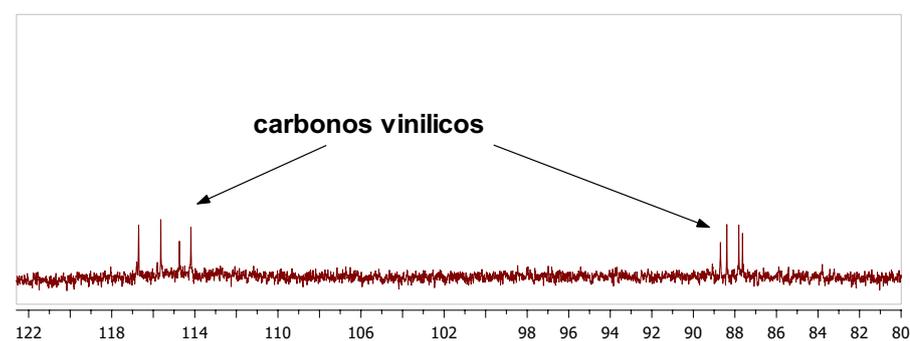
m/z (%): 73 (14), 77 (11), 91 (6), 102 (5), 103 (6), 115 (18), 128 (45), 129 (100), 130 (41), 143 (17), 144 (6), 156 (7), 157 (5), 158 (11), 172 (24), 200 (2), 215 (20).



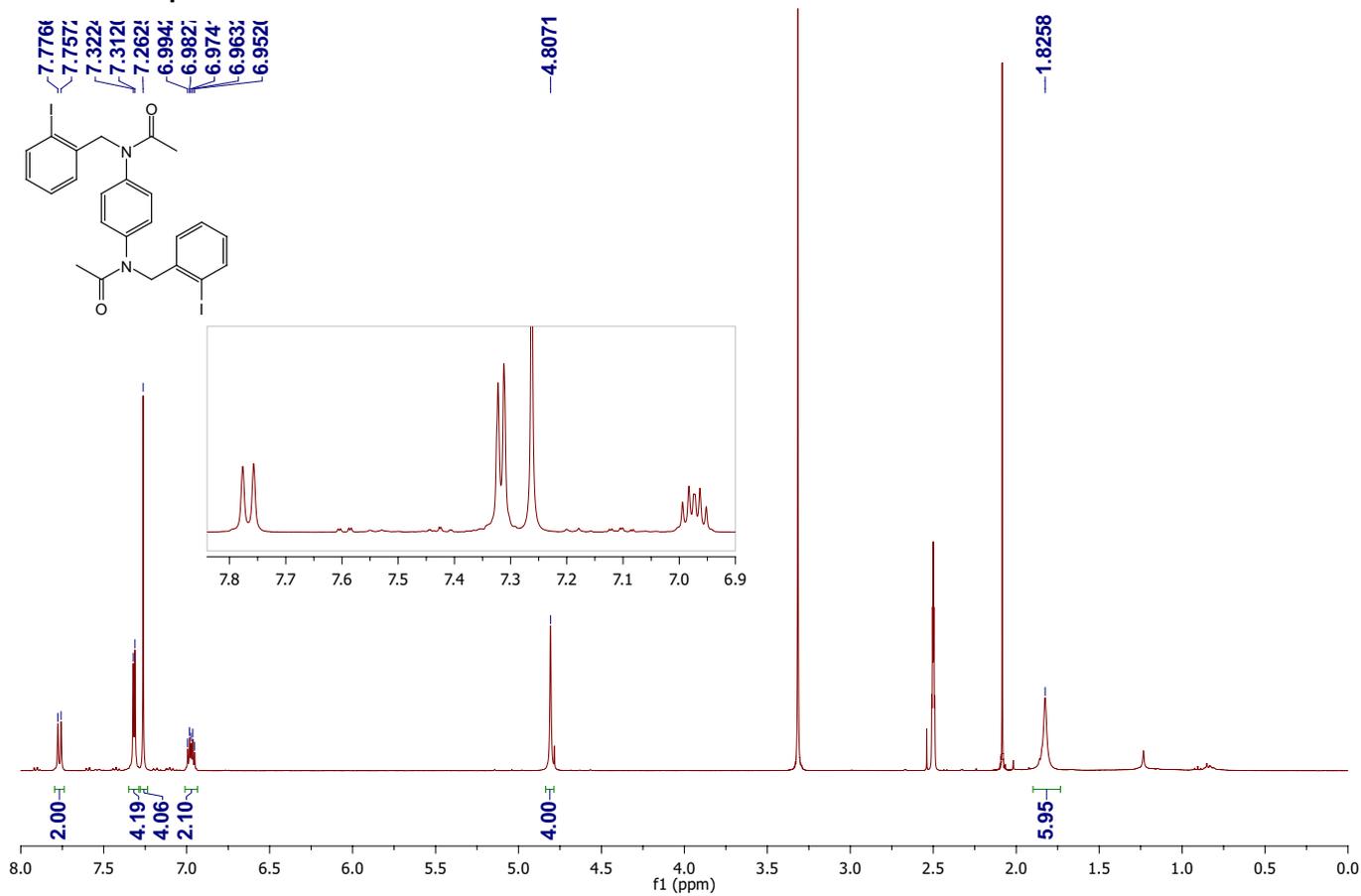
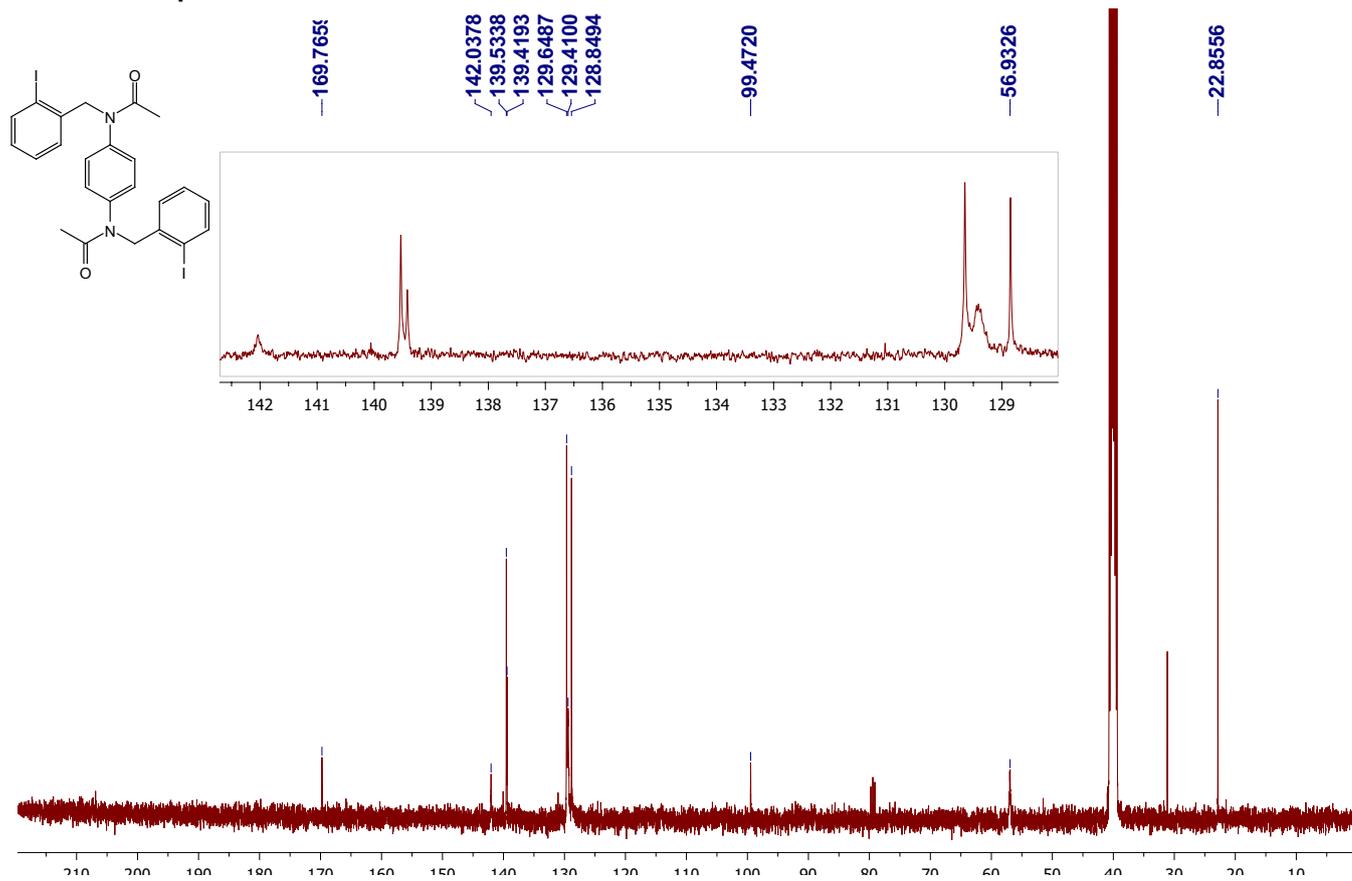
¹H-RMN mezcla de alquenos 2.38**¹³C-RMN mezcla de alquenos 2.38**

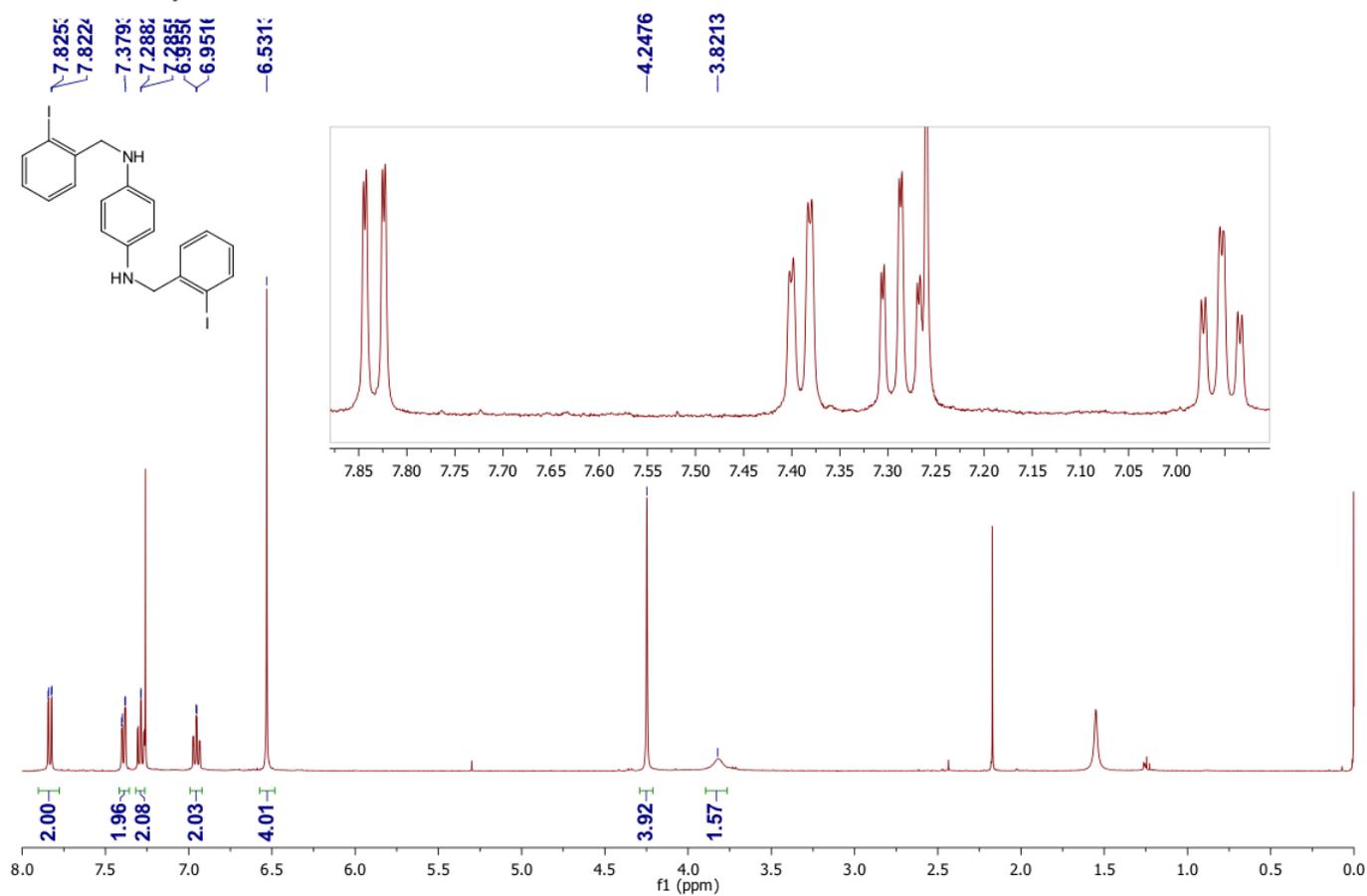
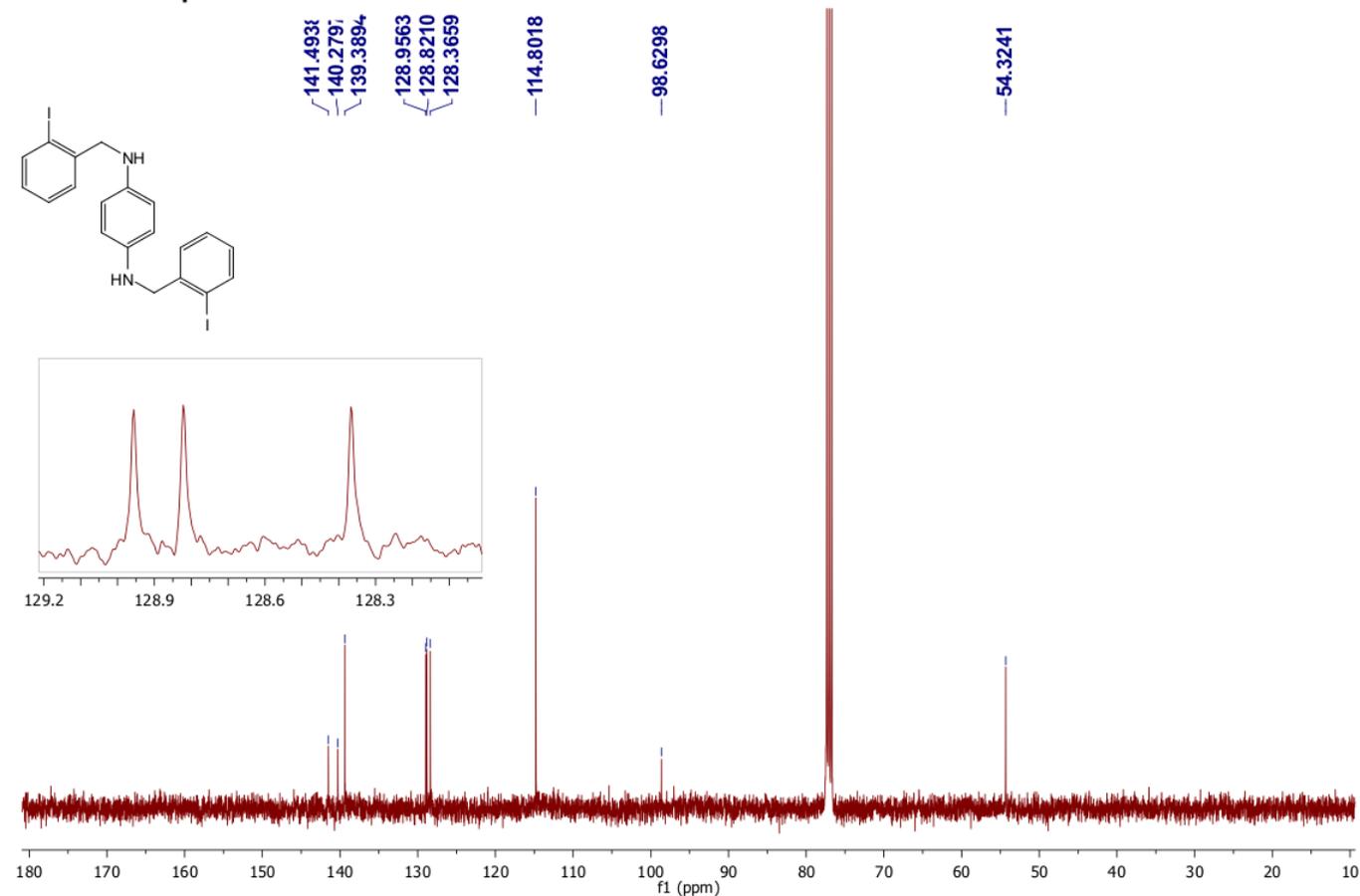
116.7033
115.6375
114.7413
114.1872

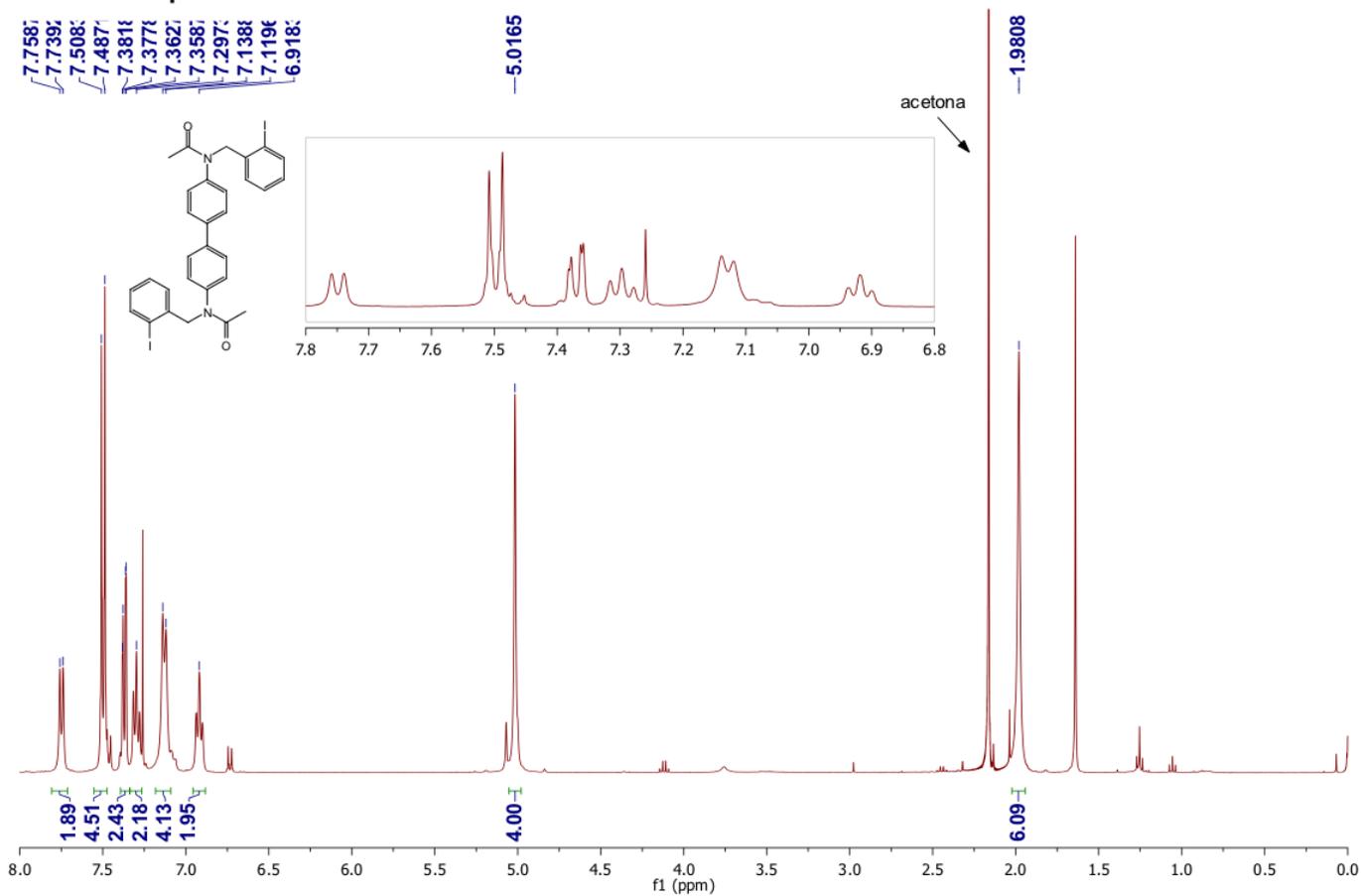
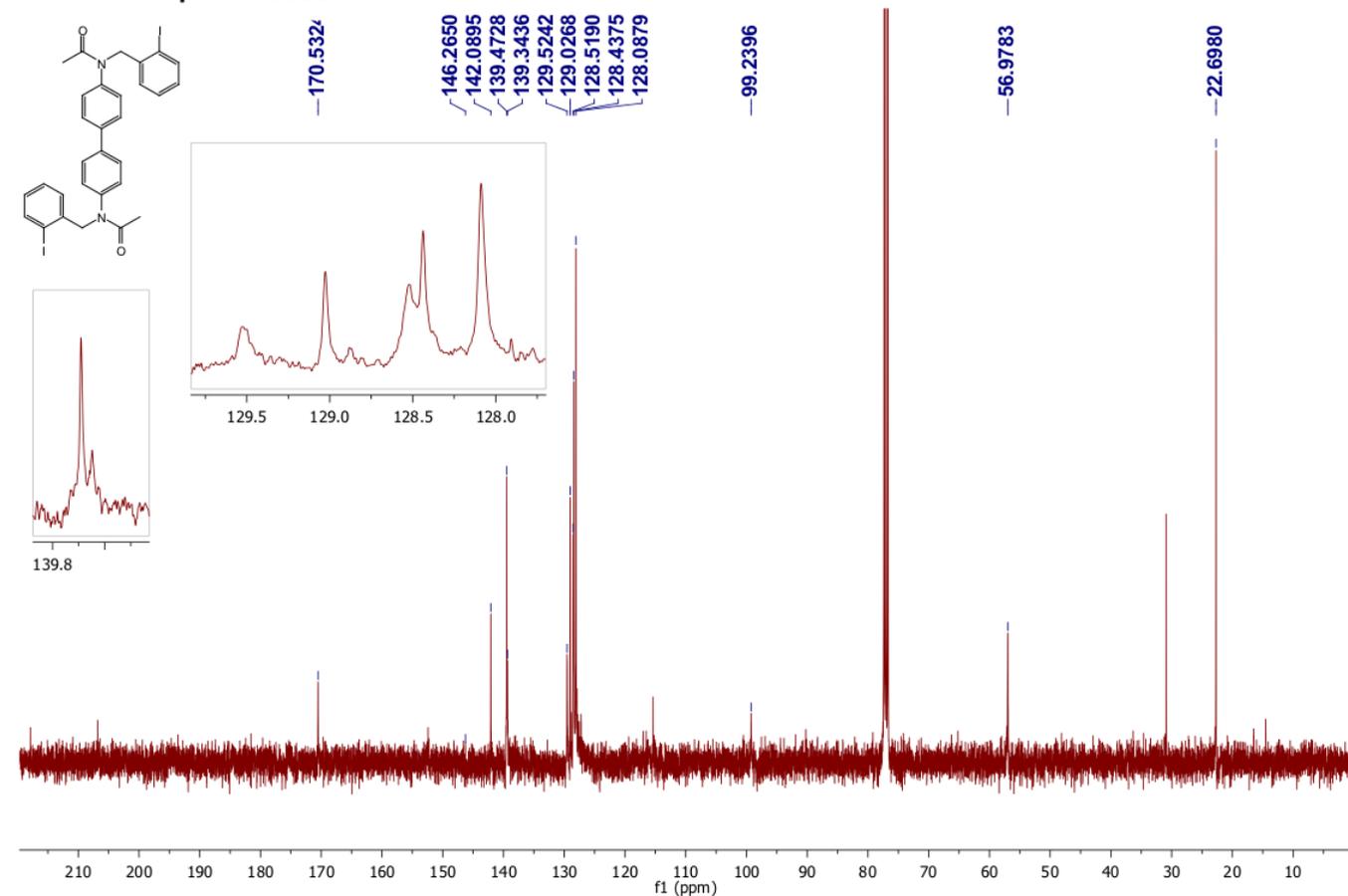
88.6960
88.3892
87.8129
87.6334

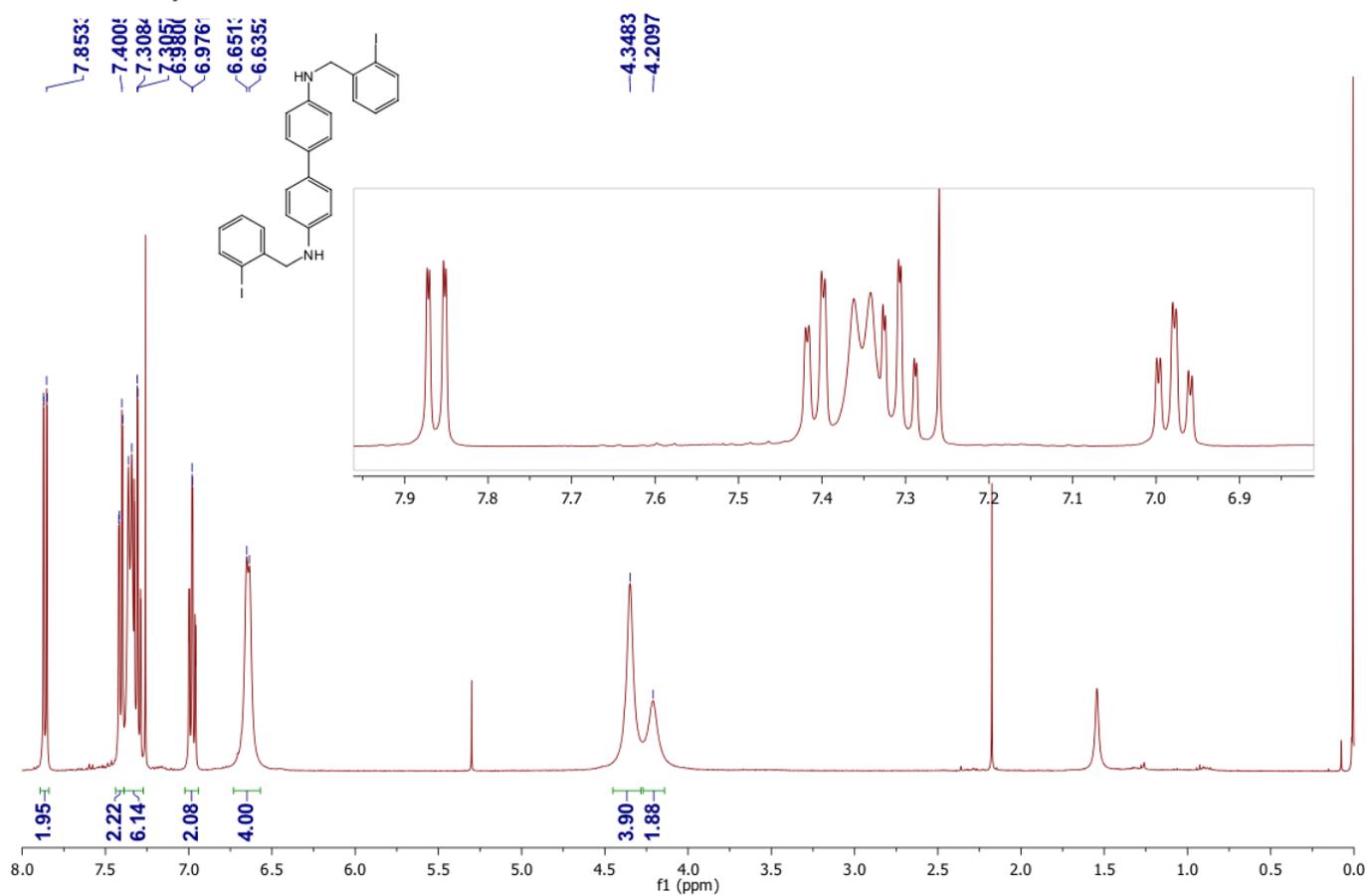
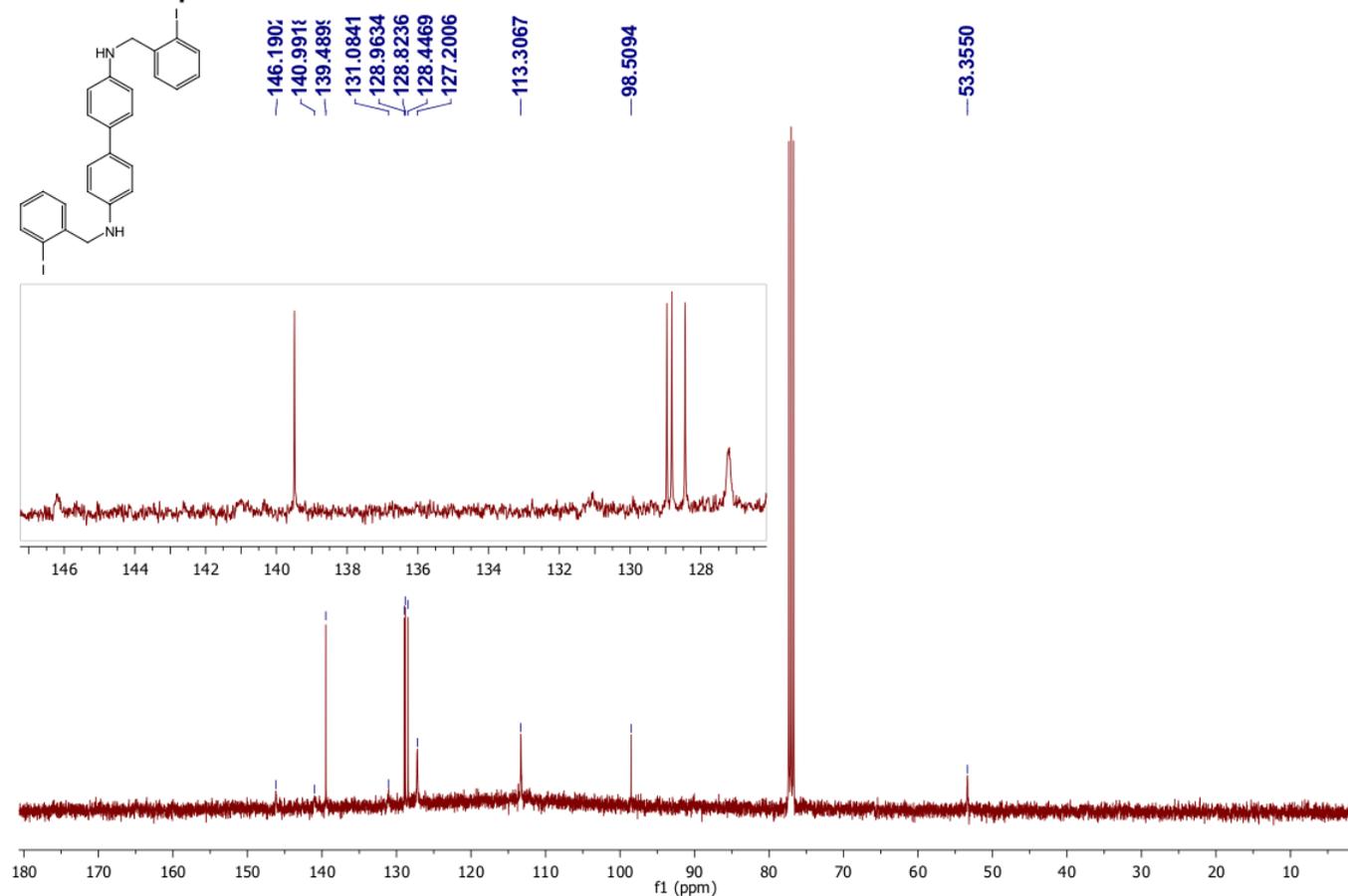


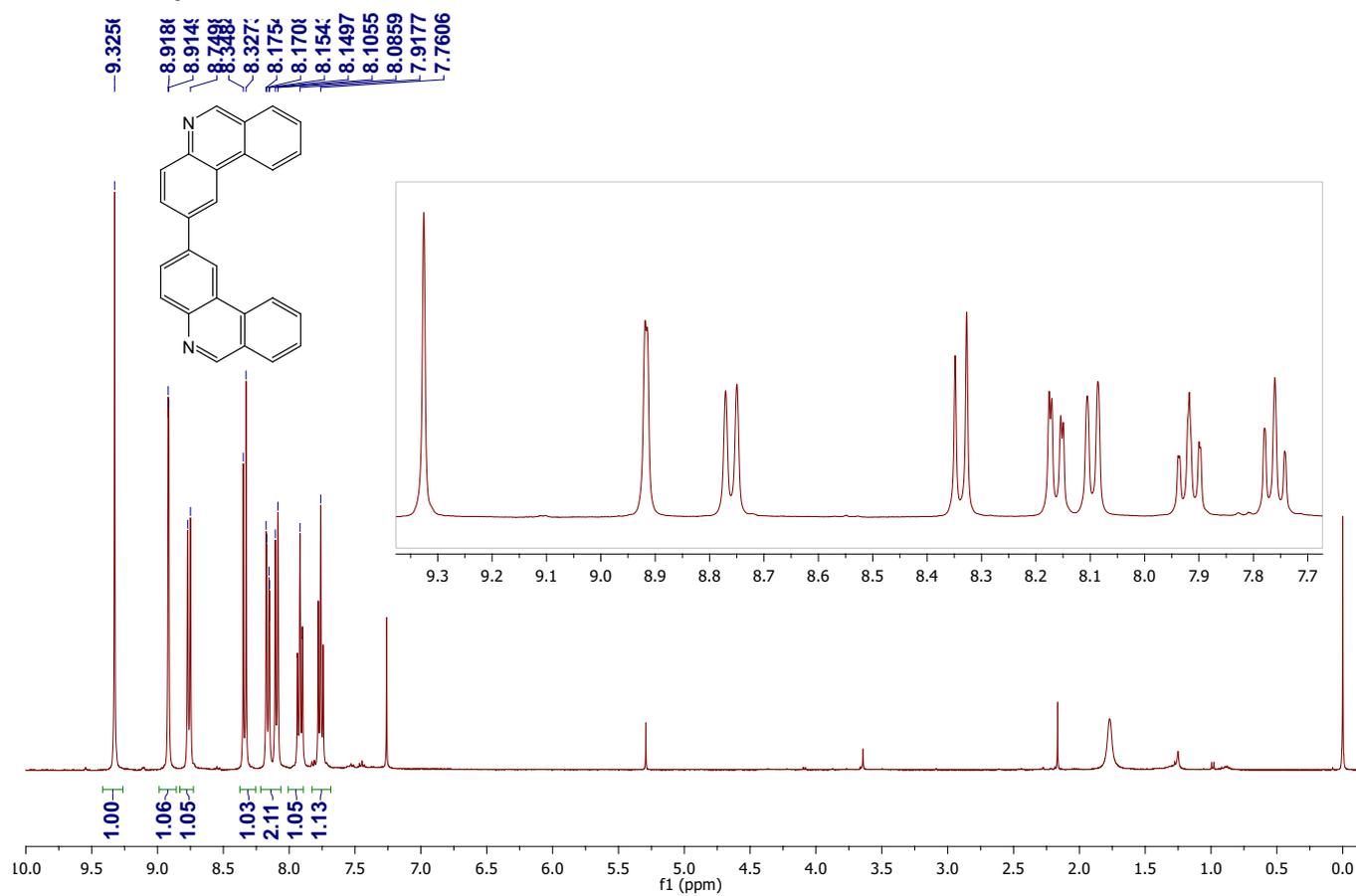
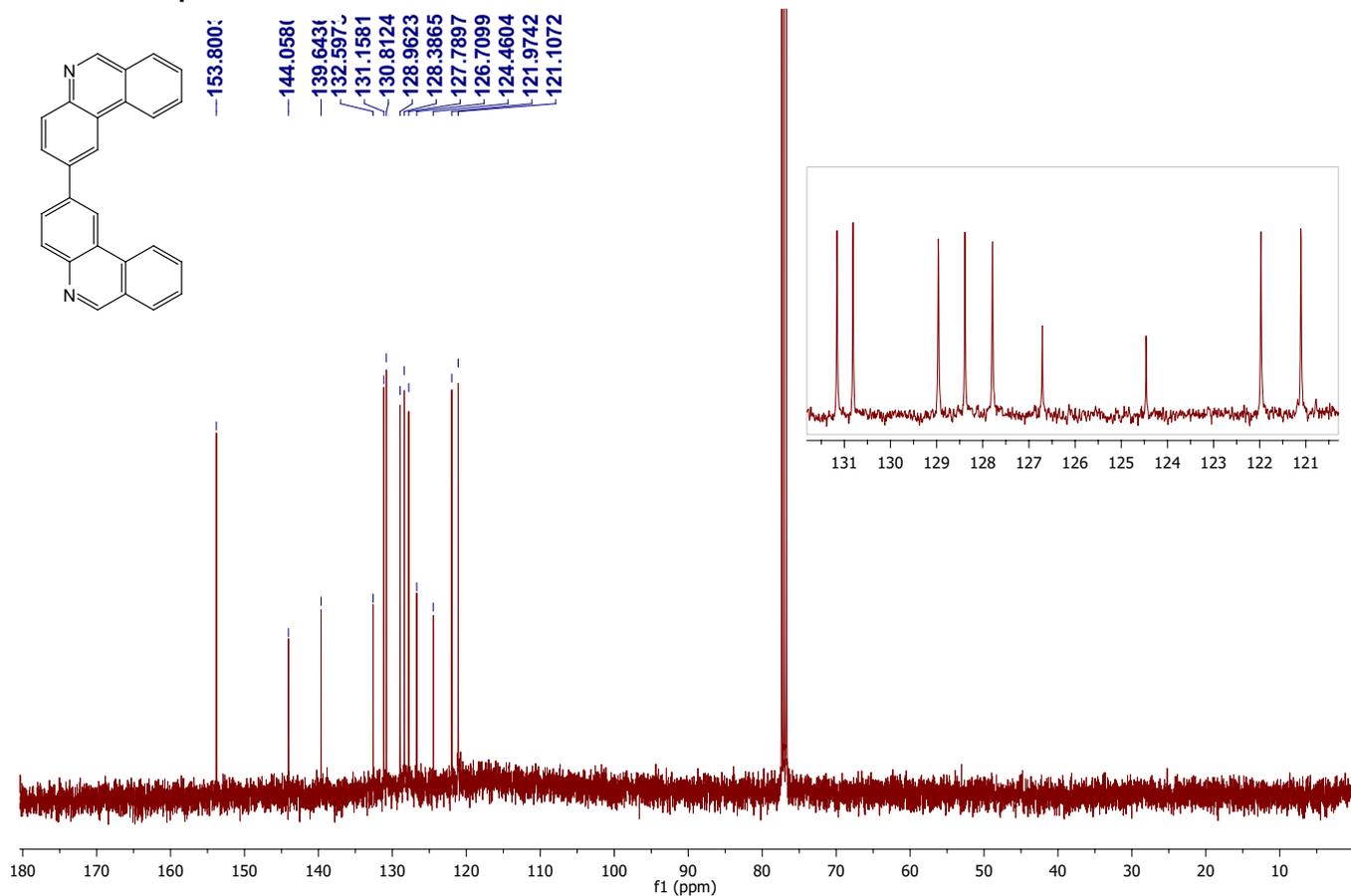
A.2. Nuevos compuestos sintetizados del capítulo 3

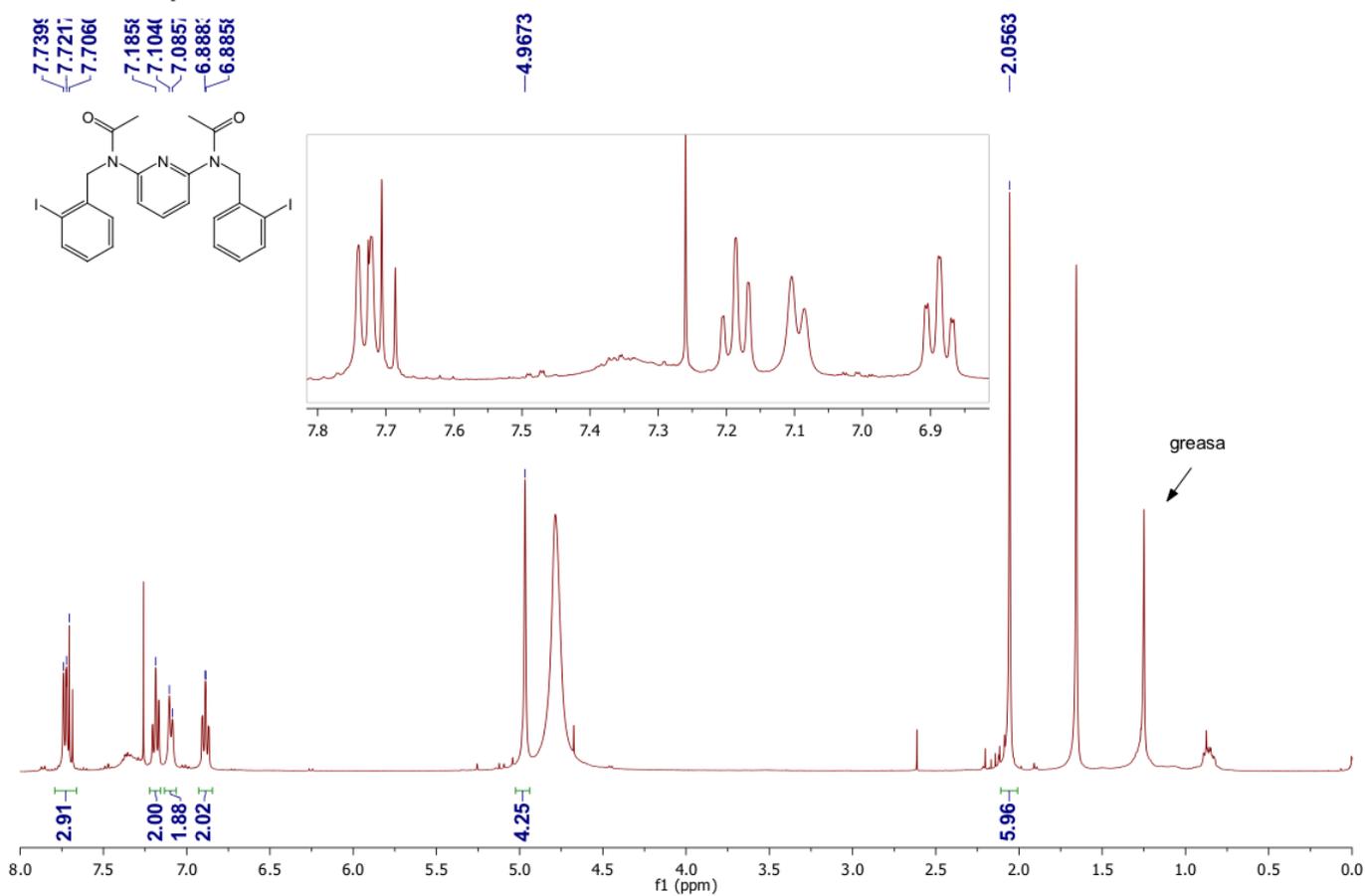
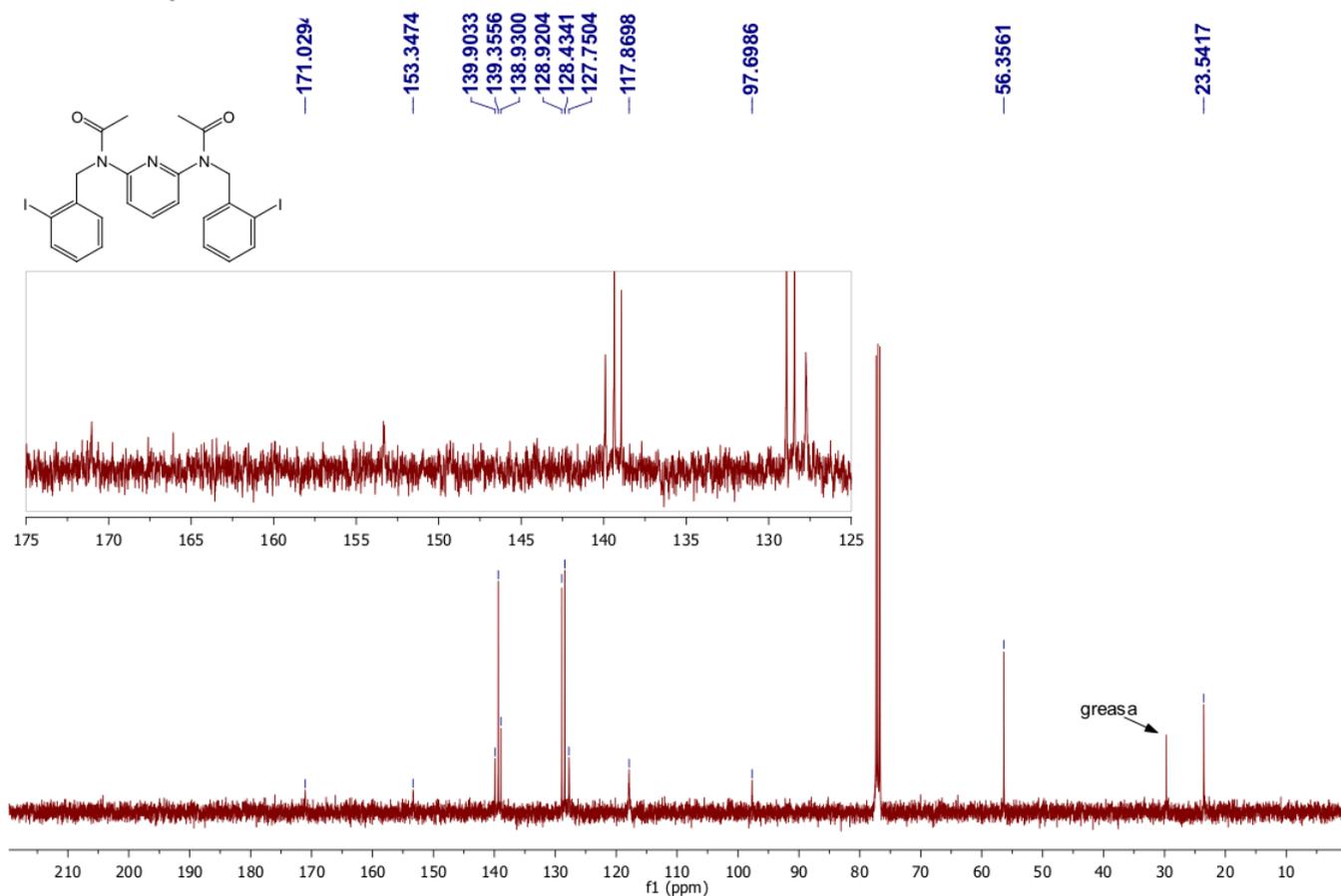
¹H-RMN Compuesto 3.27¹³C-RMN Compuesto 3.27

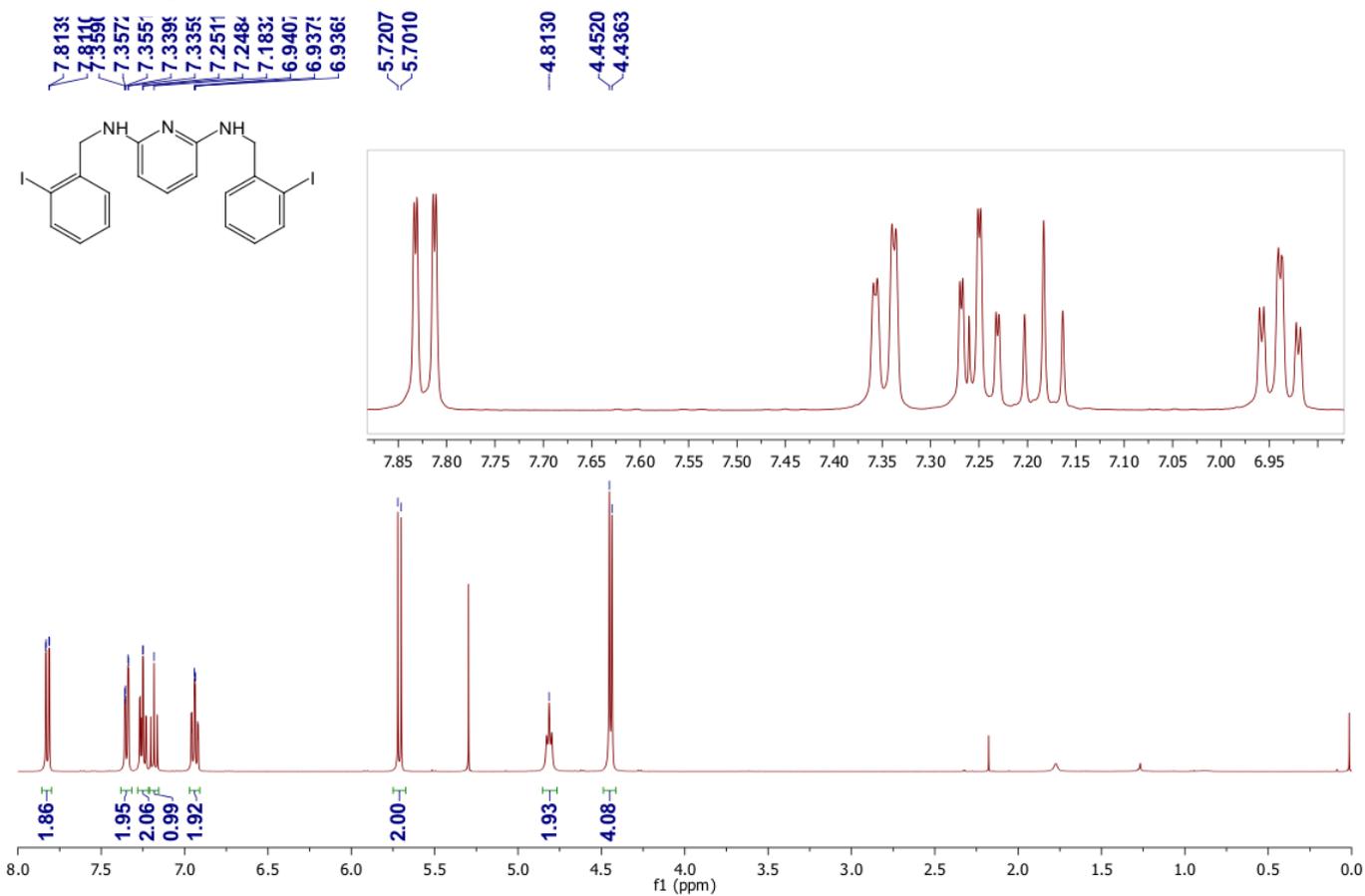
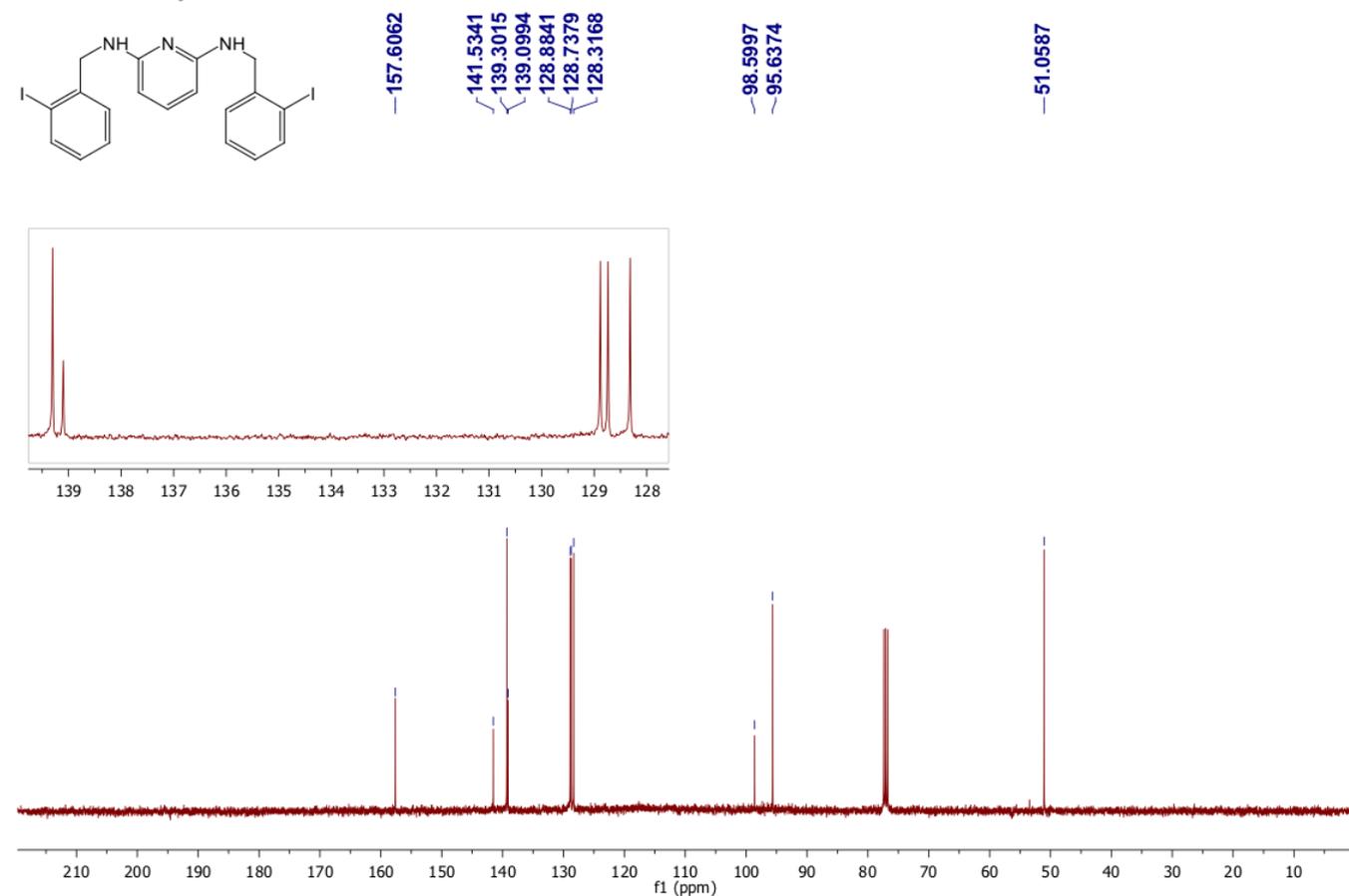
¹H-RMN Compuesto 3.28a**¹³C-RMN Compuesto 3.28a**

¹H-RMN Compuesto 3.30**¹³C-RMN Compuesto 3.30**

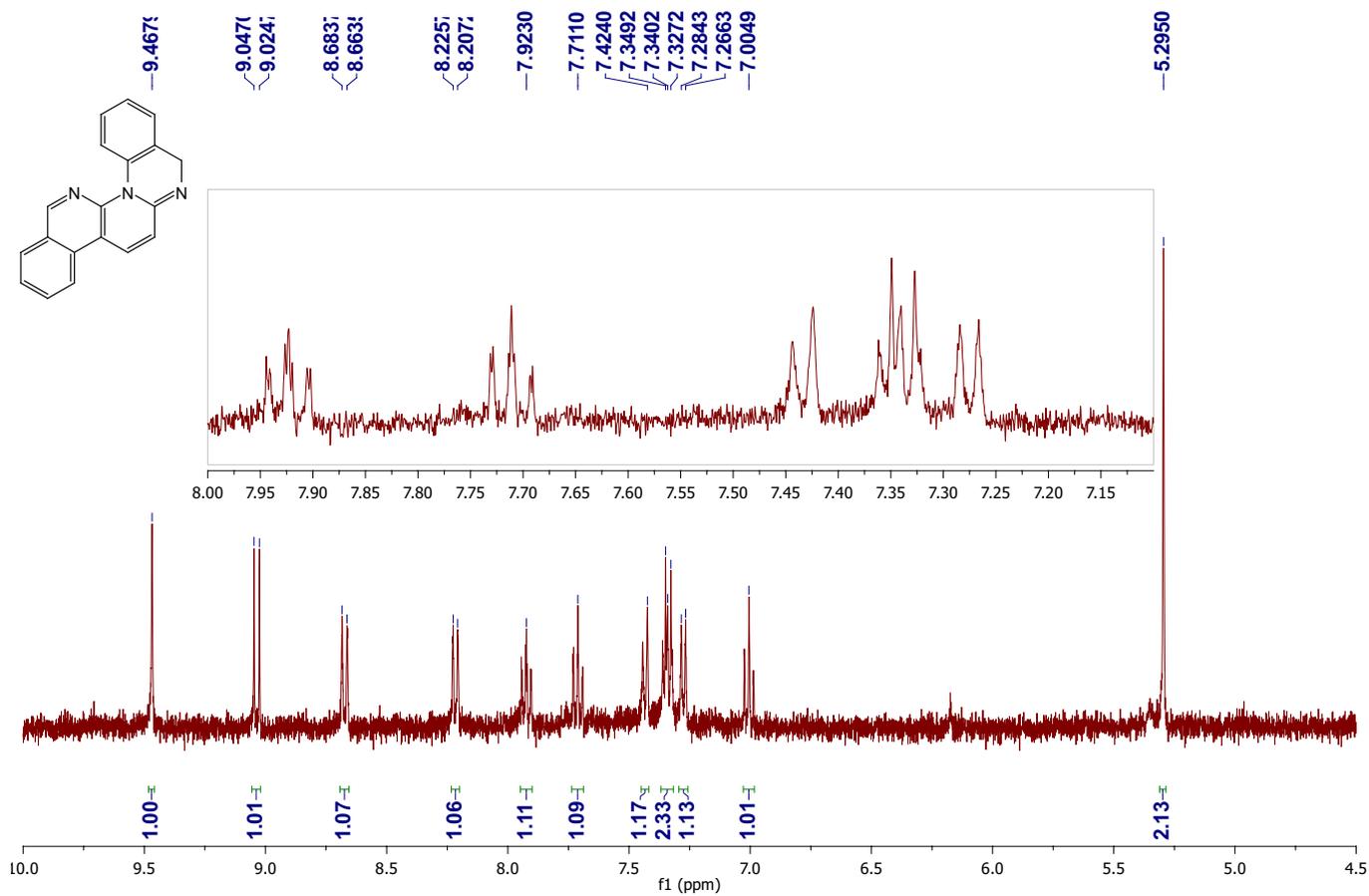
¹H-RMN Compuesto 3.29a**¹³C-RMN Compuesto 3.29a**

¹H-RMN Compuesto 3.35**¹³C-RMN Compuesto 3.35**

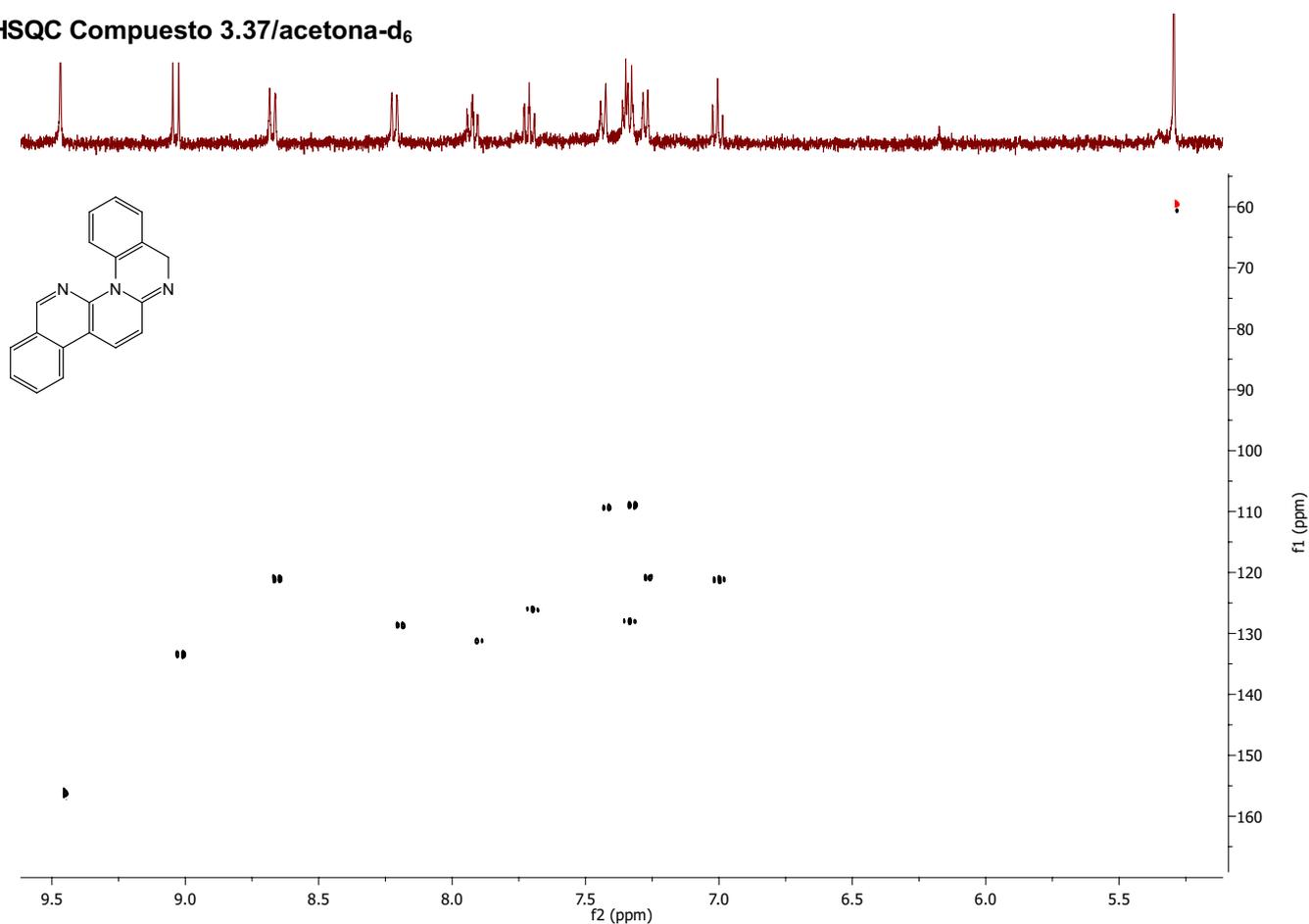
¹H-RMN Compuesto 3.32**¹³C-RMN Compuesto 3.32**

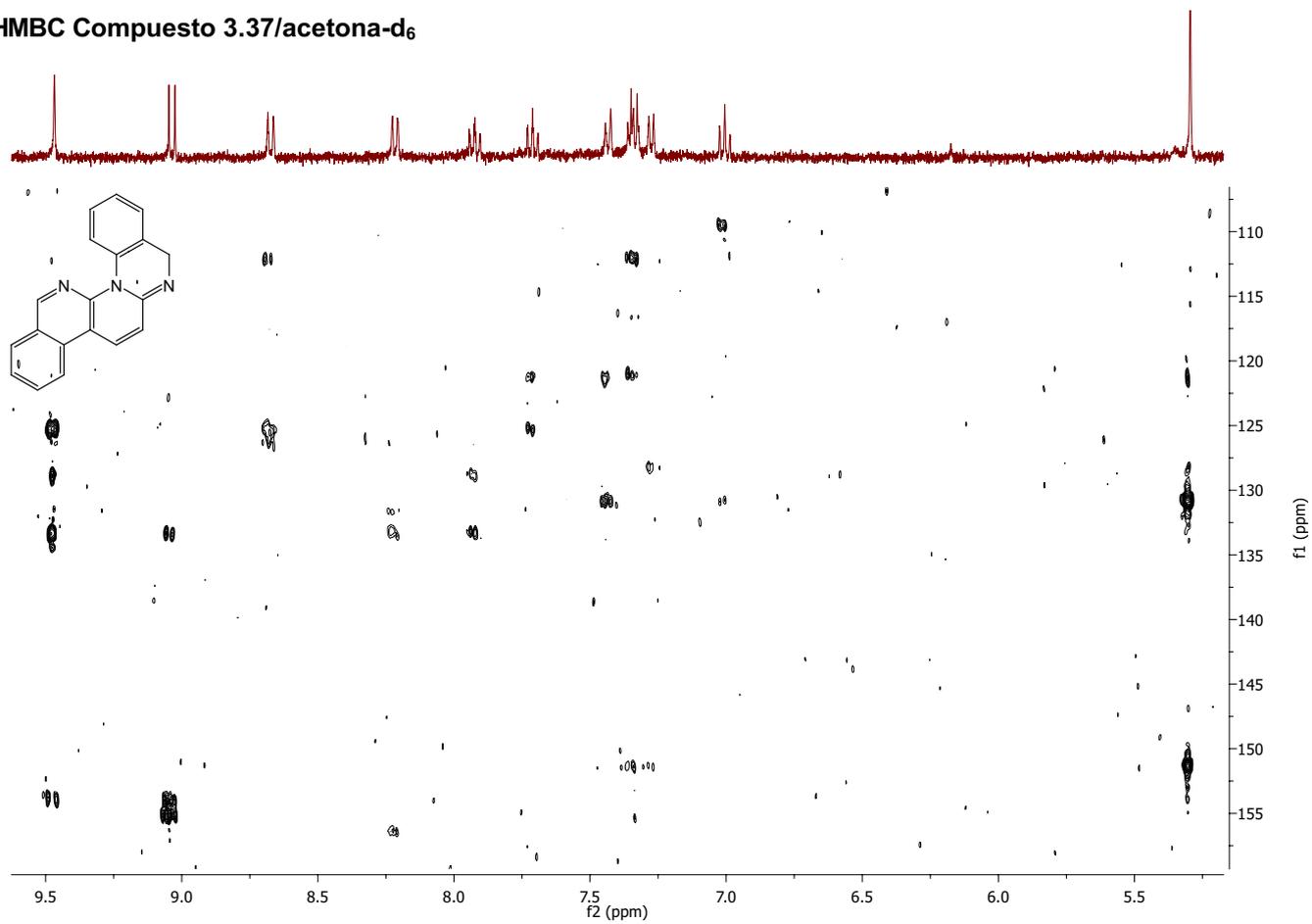
¹H-RMN Compuesto 3.31a¹³C-RMN Compuesto 3.31a

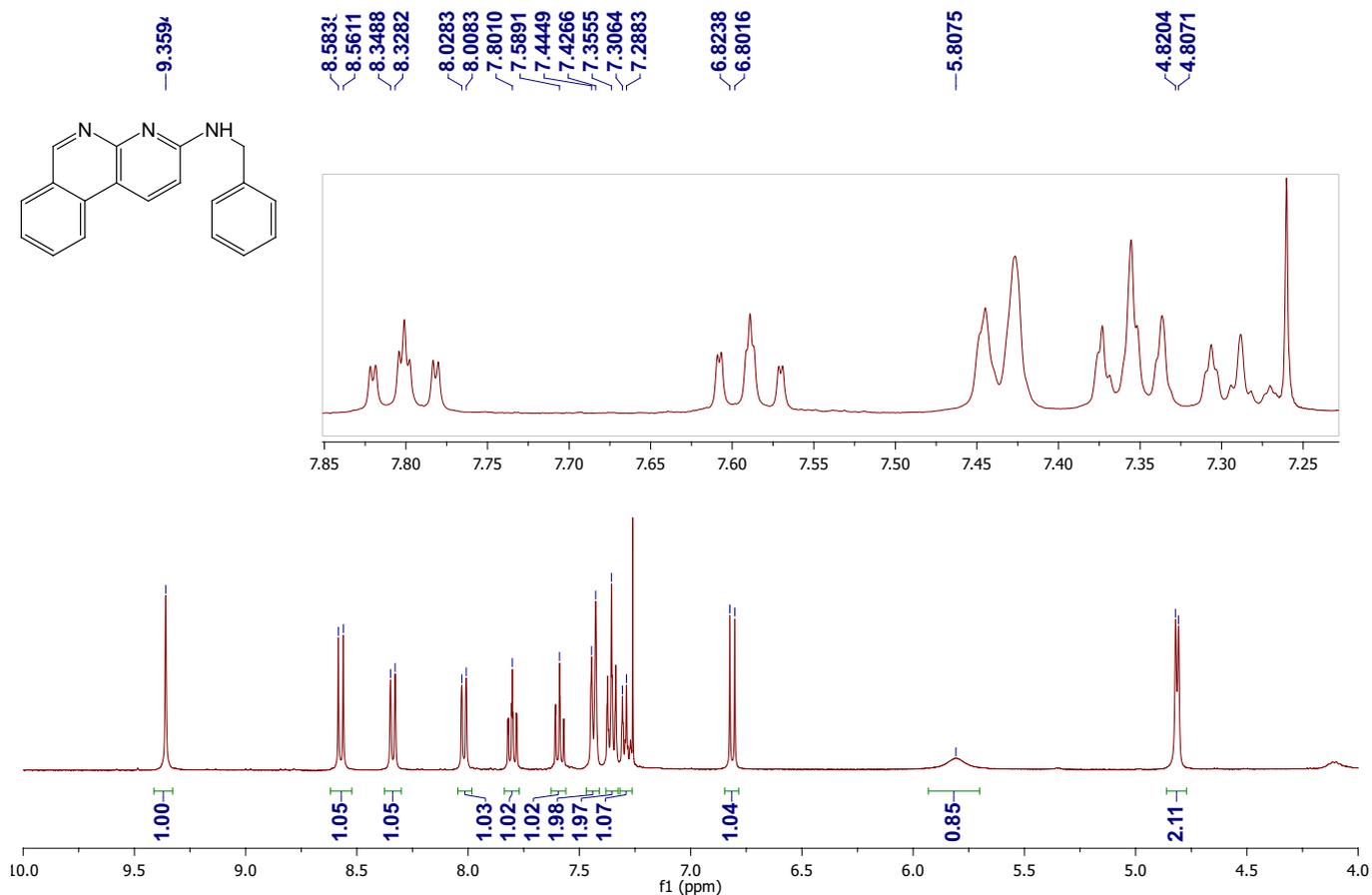
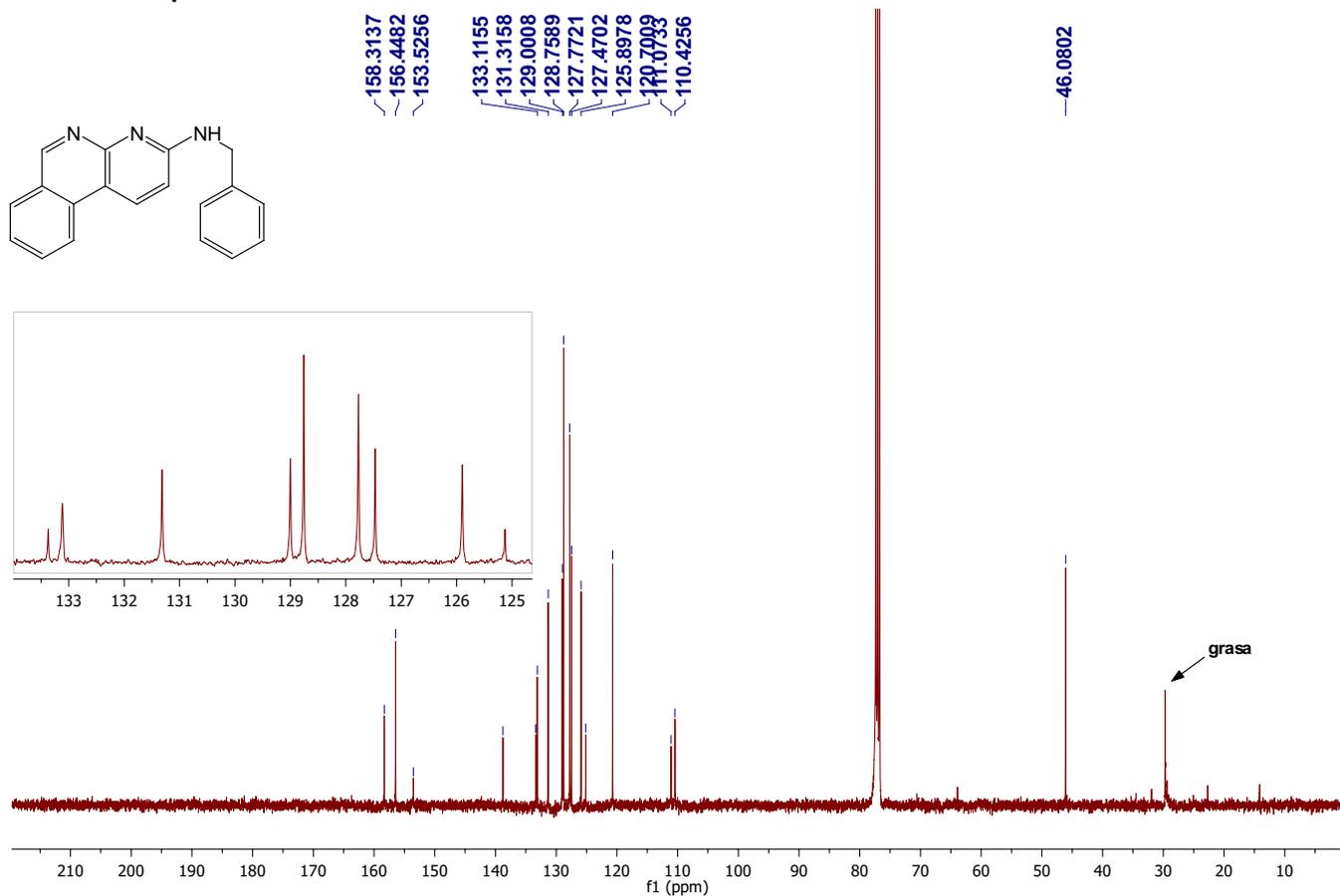
¹H-RMN Compuesto 3.37/acetona-d₆



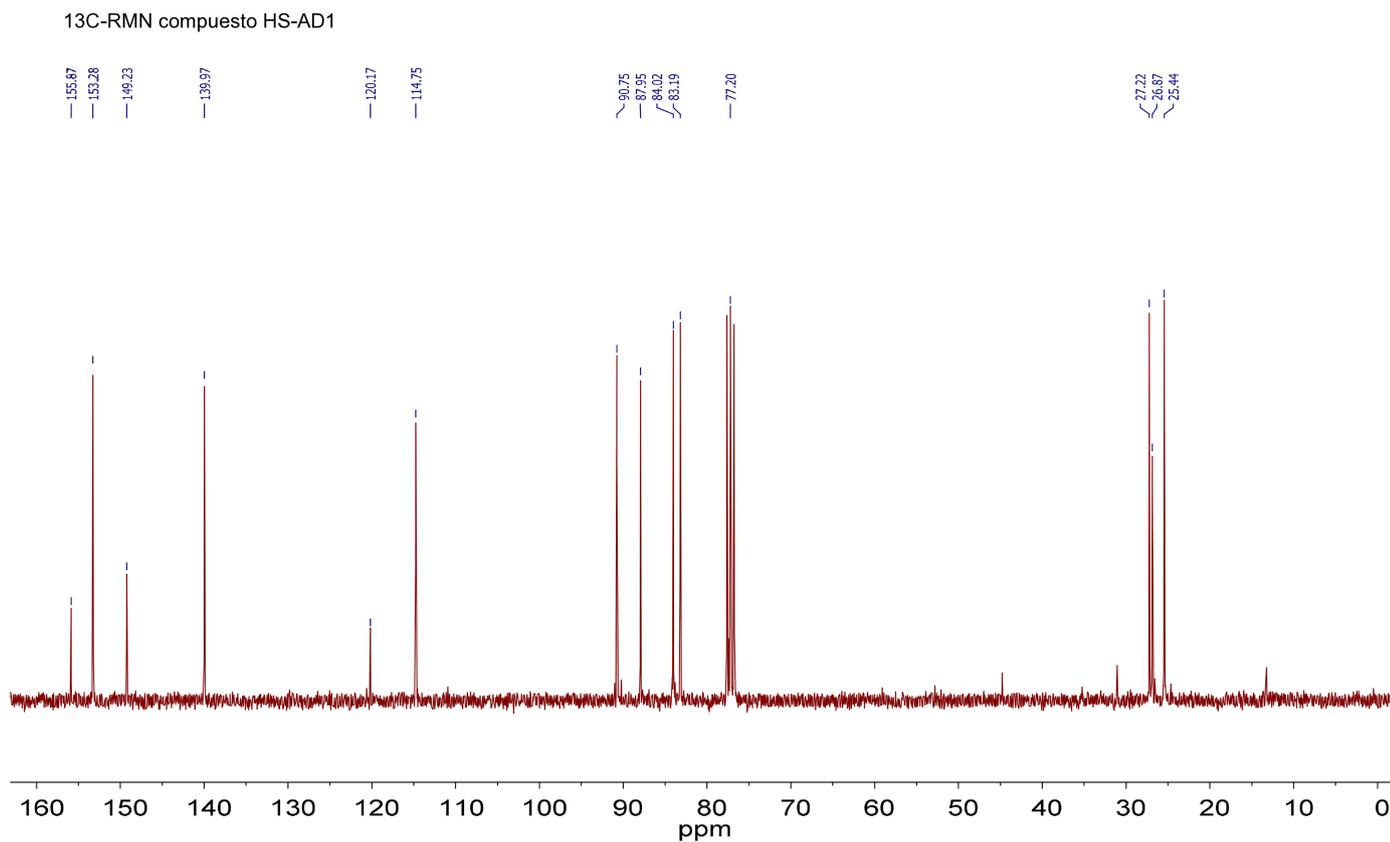
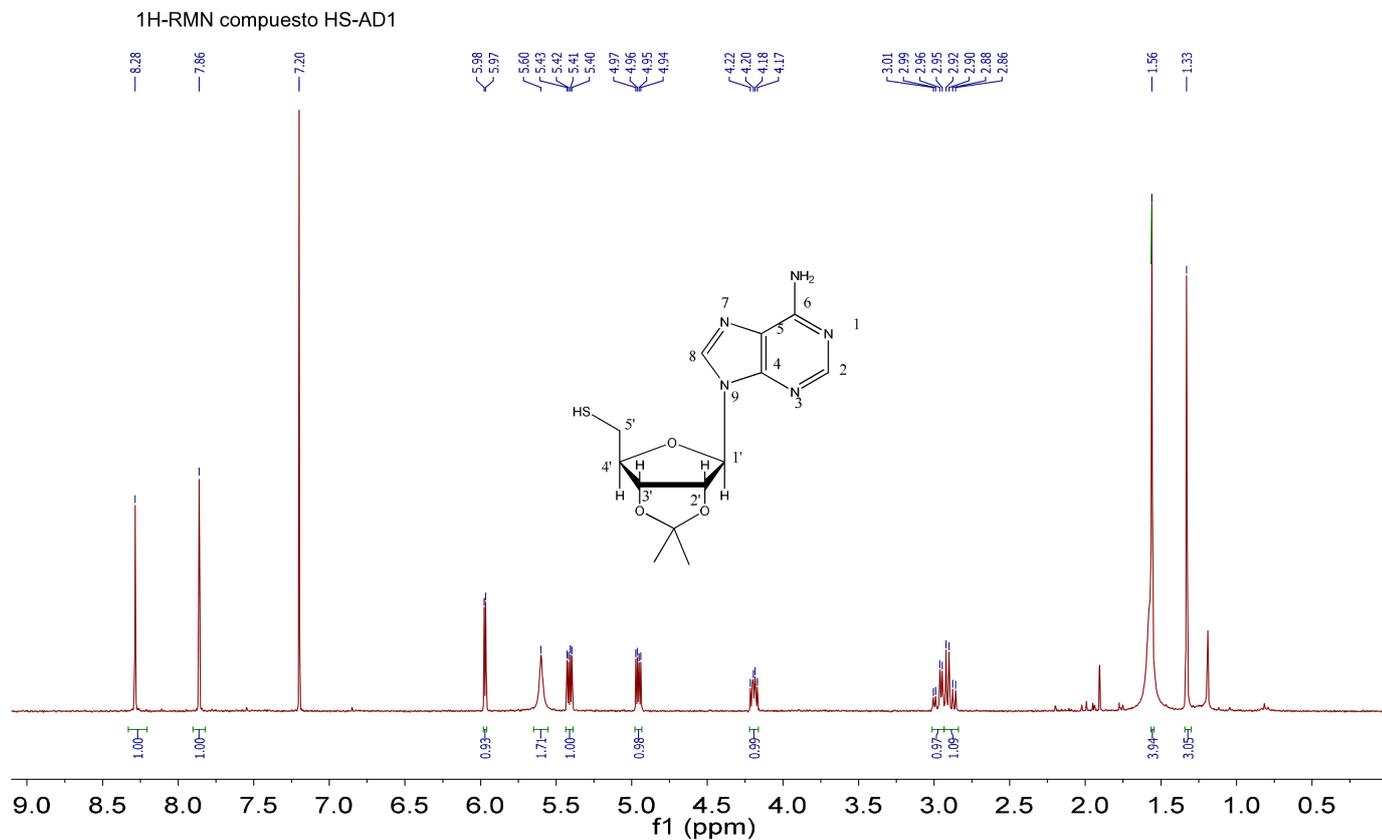
HSQC Compuesto 3.37/acetona-d₆



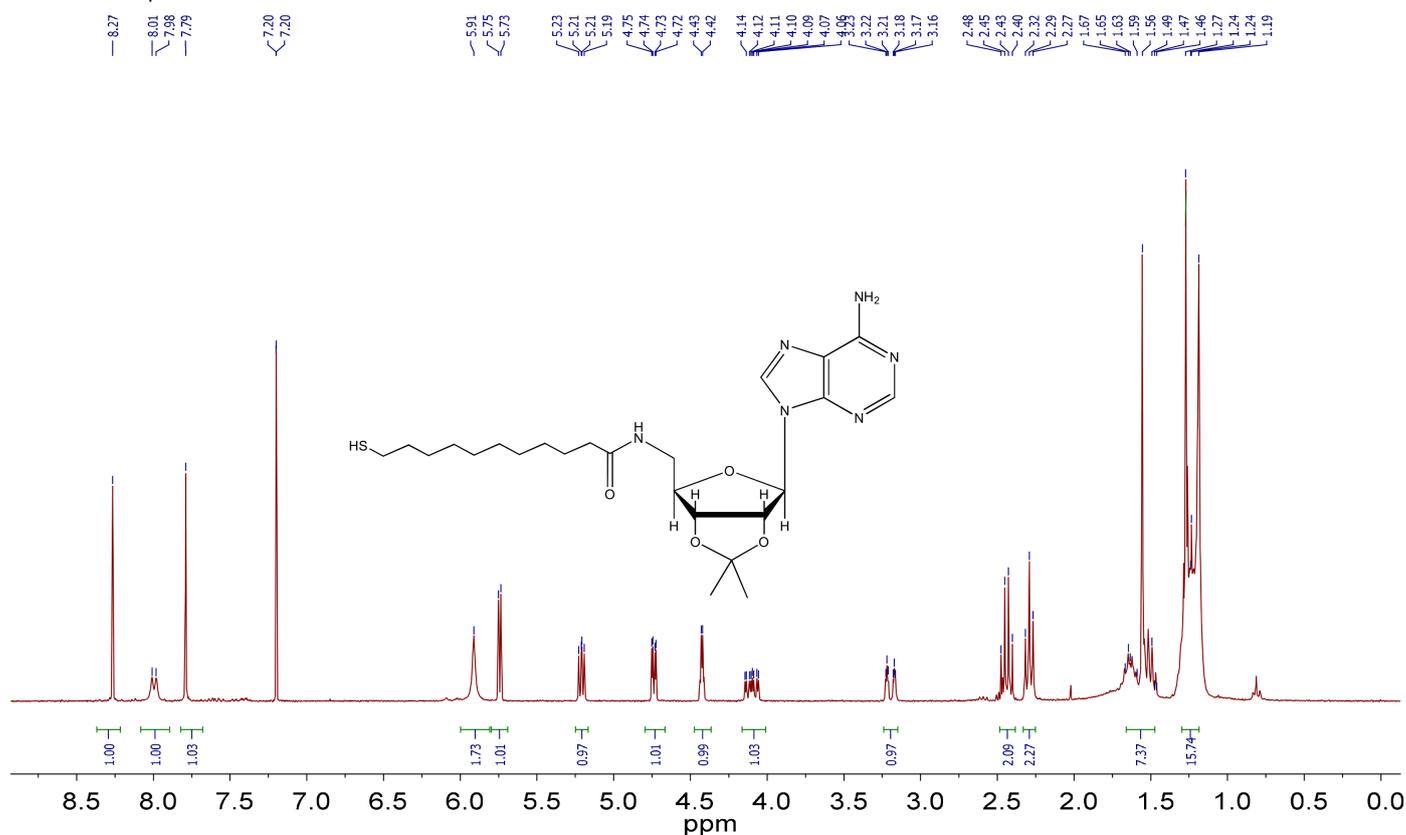
HMBC Compuesto 3.37/acetona-d₆

¹H-RMN Compuesto 3.38**¹³C-RMN Compuesto 3.38**

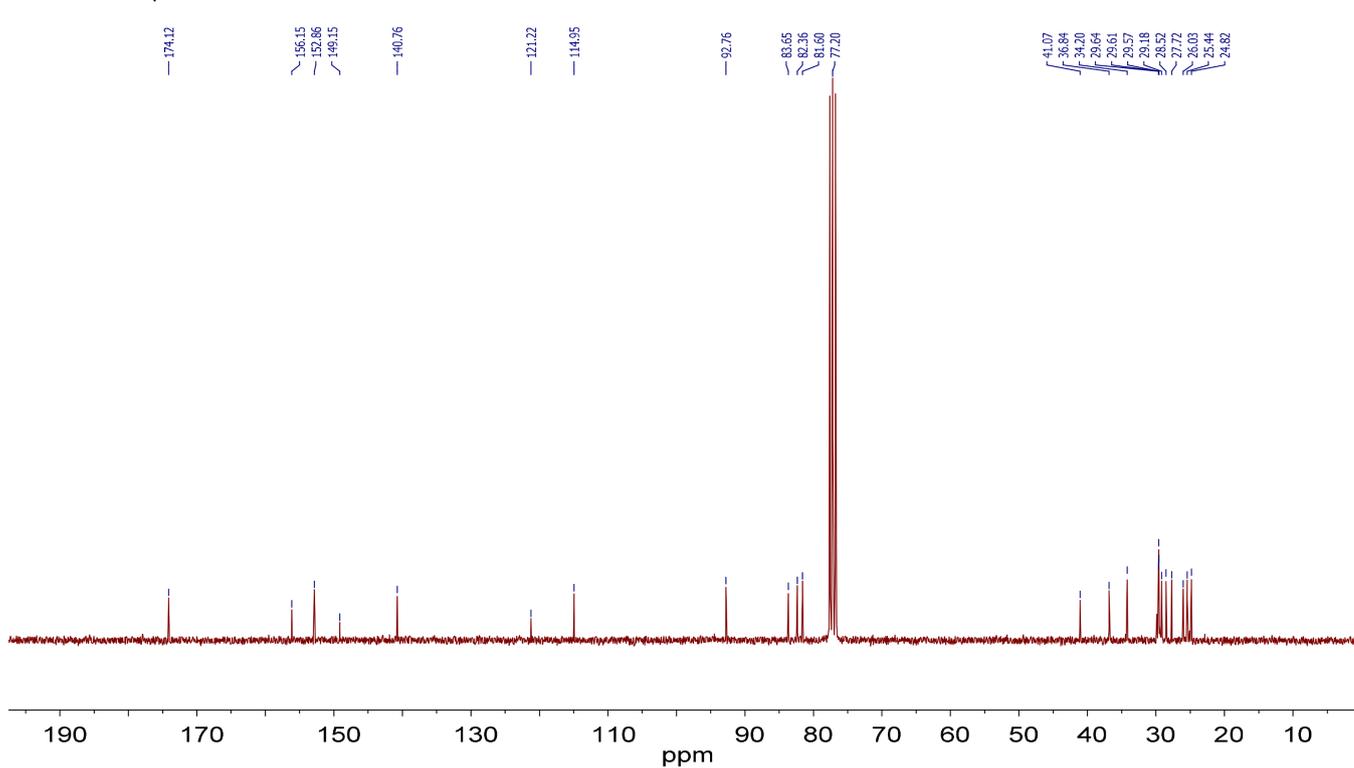
A.3. Nuevos compuestos sintetizados del capítulo 4



1H-RMN compuesto HS-AD2



13C-RMN compuesto HS-AD2



Bibliografía

- [1] ZOLTEWICZ, J. A. *New directions in aromatic nucleophilic substitution*, vol. 59 de *Topics in Current Chemistry*, páginas 33–64. Springer Berlin Heidelberg, 1975. ISBN 978-3-540-07440-3.
- [2] BUNNETT, J. F., GARBISCH, E. W. y PRUITT, K. M. The “element effect” as a criterion of mechanism in activated aromatic nucleophilic substitution reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 79(2), páginas 385–391, 1957.
- [3] SMITH, M. B. y MARCH, J. *March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 6 edición, 2007.
- [4] ROBERTS, J. D., SEMENOW, D. A., SIMMONS, H. E. y CARLSMITH, L. A. The mechanism of aminations of halobenzenes. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 78(3), páginas 601–611, 1956.
- [5] AMBROZ, H. B. y KEMP, T. J. Aryl cations - new light on old intermediates. *Chem. Soc. Rev.*, vol. 8, páginas 353–365, 1979.
- [6] GLASER, R., HORAN, C. J., LEWIS, M. y ZOLLINGER, H. σ -dative and π -backdative phenyl cation-dinitrogen interactions and opposing sign reaction constants in dual substituent parameter relations. *J. Org. Chem.*, vol. 64(3), páginas 902–913, 1999.
- [7] PEÑEÑORY, A. B. y ARGÜELLO, J. E. *Handbook of Synthetic Photochemistry*, capítulo Aromatic and Heteroaromatic Substitution by $S_{RN}1$ and S_N1 Reactions, páginas 322–323. Wiley-VCH, 2010.
- [8] ROSSI, R. A., PIERINI, A. B. y PEÑEÑORY, A. B. Nucleophilic substitution reactions by electron transfer. *Chem. Rev.*, vol. 103(1), páginas 71–167, 2003.
- [9] ROSSI, R. A., PIERINI, A. B. y SANTIAGO, A. N. Aromatic substitution by the $S_{RN}1$ reaction. En *Organic Reactions*, vol. 54. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999.
- [10] SAVEANT, J.-M. Mechanisms and reactivity in electron transfer induced aromatic nucleophilic substitution. Recent advances. *Tetrahedron*, vol. 50(34), páginas 10117 – 10165, 1994.
- [11] ANDRIEUX, C. P., HAPIOT, P. y SAVEANT, J. M. Fast kinetics by means of direct and indirect electrochemical techniques. *Chem. Rev.*, vol. 90(5), páginas 723–738, 1990.

- [12] SAVEANT, J. M. Dissociative electron transfer. En *Adv. Electron-Transfer Chem.* (editado por P. S. Mariano), vol. 4, páginas 53–116. JAI Press, New York, NY, 1994.
- [13] GALLI, C. y BUNNETT, J. F. Ferrous ion catalysis of reactions of nucleophiles with aryl halides. *J. Org. Chem.*, vol. 49(16), páginas 3041–3042, 1984.
- [14] MURGUÍA, M. C., RICCI, C. G., CABRERA, M. I., LUNA, J. A. y GRAU, R. J. Iron(II) ion-catalysed synthesis of α -aryl and α -alkylthioacetyl amides. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, vol. 165(1-2), páginas 113 – 120, 2001.
- [15] NAZARENO, M. A. y ROSSI, R. A. SmI₂ catalyzed S_{RN}1 reactions of haloarenes with acetophenone enolate ions in DMSO. *Tetrahedron Lett.*, vol. 35(29), páginas 5185–5188, 1994.
- [16] ZHANG, Y. y GUO, H. S_{RN}1 reaction of haloarenes with benzenethiolate, benzeneselenolate, and benzenetellurolate ions promoted by SmI₂. *Heteroatom Chem.*, vol. 12(6), páginas 539–541, 2001.
- [17] AUSTIN, E., FERRAYOLI, C. G., ALONSO, R. A. y ROSSI, R. A. S_{RN}1 reactions of aryl halides with carbanions initiated by sodium amalgam in liquid ammonia. *Tetrahedron*, vol. 49(21), páginas 4495–4502, 1993.
- [18] SCHMIDT, L. C., ARGÜELLO, J. E. y PEÑEÑORY, A. B. Nature of the chain propagation in the photostimulated reaction of 1-bromonaphthalene with sulfur-centered nucleophiles. *J. Org. Chem.*, vol. 72(8), páginas 2936–2944, 2007.
- [19] CHATGILIALOGLU, C. y STUDER, A., editores. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
- [20] GIESE, B., KOPPING, B., GOBEL, T., DICKHAUT, J., THOMA, G., KULICHE, K. J. y TRACH, F. Radical cyclization reactions. En *Organic Reactions*, vol. 48, capítulo 2. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996.
- [21] RENAUD, P. y SIBI, M. P., editores. *Radicals in Organic Synthesis*. WILEY-VCH, 2001.
- [22] REY, V., SORIA-CASTRO, S. M., ARGÜELLO, J. E. y PEÑEÑORY, A. B. Photochemical cyclization of thioformanilides by chloranil: An approach to 2-substituted benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.*, vol. 50(33), páginas 4720–4723, 2009.
- [23] GOMBERG, M. An instance of trivalent carbon: Triphenylmethyl. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 22(11), páginas 757–771, 1900.
- [24] BALDWIN, J. E. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, páginas 734–736, 1976.
- [25] BECKWITH, A. L. J., EASTON, C. J. y SERELIS, A. K. Some guidelines for radical reactions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, páginas 482–483, 1980.

- [26] BECKWITH, A. L. J. Regio-selectivity and stereo-selectivity in radical reactions. *Tetrahedron*, vol. 37(18), páginas 3073–3100, 1981.
- [27] GALLI, C. Radical reactions of arenediazonium ions: An easy entry into the chemistry of the aryl radical. *Chem. Rev.*, vol. 88(5), páginas 765–792, 1988.
- [28] PRATSCH, G. y HEINRICH, M. R. Topics in current chemistry - radicals in synthesis iii. capítulo Modern Developments in Aryl Radical Chemistry, páginas 33–59. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
- [29] MAJUMDAR, K. y DEBNATH, P. Thiol-mediated radical cyclizations. *Tetrahedron*, vol. 64(42), páginas 9799–9820, 2008.
- [30] MAJUMDAR, K., BASU, P. y CHATTOPADHYAY, S. Formation of five- and six-membered heterocyclic rings under radical cyclisation conditions. *Tetrahedron*, vol. 63(4), páginas 793–826, 2007.
- [31] MAJUMDAR, K. C., BASU, P. K. y MUKHOPADHYAY, P. P. Formation of five- and six-membered heterocyclic rings under radical cyclisation conditions. *Tetrahedron*, vol. 61(45), páginas 10603–10642, 2005.
- [32] SRIKANTH, G. y CASTLE, S. Advances in radical conjugate additions. *Tetrahedron*, vol. 61(44), páginas 10377–10441, 2005.
- [33] MAJUMDAR, K., BASU, P. y MUKHOPADHYAY, P. Formation of five- and six-membered heterocyclic rings under radical cyclisation conditions. *Tetrahedron*, vol. 60(30), páginas 6239–6278, 2004.
- [34] GHOSH, T. y HART, H. Scope of tandem cycloaddition/radical cyclization methodology. *J. Org. Chem.*, vol. 54(21), páginas 5073–5085, 1989.
- [35] TAMURA, O., YANAGIMACHI, T., KOBAYASHI, T. y ISHIBASHI, H. Synthesis of (-)-aphanorphine using aryl radical cyclization. *Org. Lett.*, vol. 3(16), páginas 2427–2429, 2001.
- [36] NAVARRO-VÁZQUEZ, A., GARCÍA, A. y DOMÍNGUEZ, D. A study of aryl radical cyclization in enamino esters. *J. Org. Chem.*, vol. 67(10), páginas 3213–3220, 2002.
- [37] RIVKIN, A., NAGASHIMA, T. y CURRAN, D. P. Samarium(II) iodide mediated radical/polar crossover reactions of cyclobutenes. an efficient approach to the bcd ring system of the penitremes. *Org. Lett.*, vol. 5(4), páginas 419–422, 2003.
- [38] MORIARTY, E. y ALDABBAGH, F. Synthesis of aryl ring-fused benzimidazolequinones using 6-*exo-trig* radical cyclizations. *Tetrahedron Lett.*, vol. 50(37), páginas 5251–5253, 2009.
- [39] JASCH, H., LANDAIS, Y. y HEINRICH, M. Twofold carbon-carbon bond formation by intra- and intermolecular radical reactions of aryl diazonium salts. *Chem. Eur. J.*, vol. 19(26), páginas 8411–8416, 2013.

- [40] RIGBY, J. H. y QABAR, M. N. Aryl radical additions to enamides. construction of the hydroapocerysopine ring system via a 7-*endo* cyclization process. *J. Org. Chem.*, vol. 58(16), páginas 4473–4475, 1993.
- [41] FIDALGO, J., CASTEDO, L. y DOMINGUEZ, D. Aryl-radical cyclization onto an enamide double bond. a route to benz[d]indeno[1,2-b]azepines. *Tetrahedron Lett.*, vol. 34(45), páginas 7317–7318, 1993.
- [42] TANIGUCHI, T., ISHITA, A., UCHIYAMA, M., TAMURA, O., MURAOKA, O., TANABE, G. y ISHIBASHI, H. 7-*endo* selective aryl radical cyclization onto enamides leading to 3-benzazepines: Concise construction of a cephalotaxine skeleton. *J. Org. Chem.*, vol. 70(5), páginas 1922–1925, 2005.
- [43] TANIGUCHI, T., IWASAKI, K., UCHIYAMA, M., TAMURA, O. y ISHIBASHI, H. A short synthesis of lennoxamine using a radical cascade. *Org. Lett.*, vol. 7(20), páginas 4389–4390, 2005.
- [44] DE LA FUENTE, M. C. y DOMÍNGUEZ, D. Synthesis of pyrrolo- and pyrido[1,2-a]xanthene [1,9-de]azepines: A study of the azepine ring construction. *J. Org. Chem.*, vol. 72(23), páginas 8804–8810, 2007.
- [45] CURRAN, D. y FAIRWEATHER, N. Quantitating the effect of an ortho substituent on cyclization and intramolecular hydrogen-transfer reactions of aryl radicals. *J. Org. Chem.*, vol. 68(7), páginas 2972–2974, 2003.
- [46] KAMIMURA, A., ISHIHARA, Y., SO, M. y HAYASHI, T. Mechanistic study of 7-*endo* selective radical cyclization of the aryl radical. *Tetrahedron Lett.*, vol. 50(15), páginas 1727–1730, 2009.
- [47] KAMIMURA, A., KOTAKE, T., ISHIHARA, Y., SO, M. y HAYASHI, T. Kinetic study of the 7-*endo* selective radical cyclization of n-tert-butyl-o-bromobenzylmethacryl amides: Kinetic investigation of the cyclization and 1,7-hydrogen transfer of aromatic radicals. *J. Org. Chem.*, vol. 78(8), páginas 3961–3971, 2013.
- [48] LUND, H. y KRISTENSEN, L. H. Electrogenenerated anions as electron transfer reagents. *Acta Chem. Scand. B*, vol. 33, páginas 495–498, 1979.
- [49] SANTIAGO, A. N. y ROSSI, R. A. $S_{RN}1$ reaction of *t*-butyl chlorides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, páginas 206–208, 1990.
- [50] ASHBY, E. y DEPRIEST, R. Evidence for inversion of configuration in reactions involving radical processes. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 104(22), páginas 6144–6146, 1982.
- [51] ASHBY, E., SU, W.-Y. y PHAM, T. Evidence for electron transfer in the reaction of (trimethylstannyl)sodium with primary alkyl halides. *Organometallics*, vol. 4(9), páginas 1493–1501, 1985.
- [52] RUSSELL, G. Free radical chain reactions involving alkyl- and alkenylmercurials. *Acc. Chem. Res.*, vol. 22(1), páginas 1–8, 1989.

- [53] BECKWITH, A. L. J. y PALACIOS, S. M. $S_{RN}1$ eactions of nucleophiles with radical clocks: Rate constants for some radical-nucleophile reactions. *J. Phys. Org. Chem.*, vol. 4(7), páginas 404–412, 1991.
- [54] AMATORE, C., OTURAN, M. A., PINSON, J., SAVÉANT, J.-M. y THIÉBAULT, A. Nucleophile and aryl radical reactivity in $S_{RN}1$ aromatic nucleophilic substitution reactions. Absolute and relative electrochemical determination. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 107(12), páginas 3451–3459, 1985.
- [55] AMATORE, C., PINSON, J., SAVÉANT, J.-M. y THIÉBAULT, A. Electrontransfer-induced reactions. Termination steps and efficiency of the chain process in $S_{RN}1$ aromatic substitutions. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 103(23), páginas 6930–6937, 1981.
- [56] AMATORE, C., OTURAN, M. A., PINSON, J., SAVÉANT, J.-M. y THIÉBAULT, A. Electron transfer induced reactions. A novel approach based on electrochemical redox catalysis. Application to aromatic nucleophilic substitutions. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106(21), páginas 6318–6321, 1984.
- [57] ABEYWICKREMA, A. N. y BECKWITH, A. L. J. Rate constants for the cyclisation of some aryl radicals bearing unsaturated *o*-substituents. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (6), páginas 464–465, 1986.
- [58] ANNUNZIATA, A., GALLI, C., MARINELLI, M. y PAU, T. Determination of rate constants for the reaction of aryl radicals with enolate ions. *Eur. J. Org. Chem.*, (7), páginas 1323–1329, 2001.
- [59] BECKWITH, A. y MEIJS, G. Formation of dihydrobenzofurans by radical cyclization. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (3), páginas 136–137, 1981.
- [60] MEIJS, G. y BECKWITH, A. Formation of functionalized dihydrobenzofurans by radical cyclization. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 108(19), páginas 5890–5893, 1986.
- [61] PETRILLO, G., NOVI, M., GARBARINO, G. y FILIBERTI, M. The reactivity of sulfur nucleophiles towards arenediazonium tetrafluoroborates in aprotic solvents: Synthesis of *s*-aryl thioacetates. *Tetrahedron Lett.*, vol. 29(33), páginas 4185–4188, 1988.
- [62] ABEYWICKREMA, A. y BECKWITH, A. Mechanistic and kinetic studies of the thiode-diazonation reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 108(26), páginas 8227–8229, 1986.
- [63] BECKWITH, A. y MEIJS, G. Iododediazonation of arenediazonium salts accompanied by aryl radical ring closure. *J. Org. Chem.*, vol. 52(10), páginas 1922–1930, 1987.
- [64] BECKWITH, A. L. J., JACKSON, R. A. y LONGMORE, R. W. The intermediacy of free aryl radicals in the reaction of *o*-alkenyloxybenzenediazonium salts with ferrocene. *Aust. J. Chem.*, vol. 45, 1992.

- [65] ENGMAN, L., LAWS, M., MALMSTRÖM, J., SCHIESSER, C. y ZUGARO, L. Toward novel antioxidants: Preparation of dihydrotellurophenes and selenophenes by alkyltelluride-mediated tandem $S_{RN}1/S_{Hi}$ reactions. *J. Org. Chem.*, vol. 64(18), páginas 6764–6770, 1999.
- [66] VAILLARD, S. E., POSTIGO, A. y ROSSI, R. A. Syntheses of 3-substituted 2,3-dihydrobenzofuranes, 1,2-dihydronaphtho(2,1-b)furanes, and 2,3-dihydro-1h-indoles by tandem ring closure- $S_{RN}1$ reactions. *J. Org. Chem.*, vol. 67, páginas 8500–8506, 2002.
- [67] BARDAGÍ, J. I., VAILLARD, S. E. y ROSSI, R. A. Synthesis of 4-substituted chromanes and 4-substituted benzo[f]chromanes by tandem 6-*exo*-trig cyclization- $S_{RN}1$ reactions. *Arkivoc*, vol. iv, páginas 73–83, 2007.
- [68] BENTLEY, K. W. β -phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, vol. 23(3), páginas 444–463, 2006.
- [69] SCOTT, J. D. y WILLIAMS, R. M. Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics. *Chem. Rev.*, vol. 102(5), páginas 1669–1730, 2002.
- [70] STERMITZ, F. R., LORENZ, P., TAWARA, J. N., ZENEWICZ, L. A. y LEWIS, K. Synergy in a medicinal plant: Antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 97(4), páginas 1433–1437, 2000.
- [71] CORTIJO, J., VILLAGRASA, V., PONS, R., BERTO, L., MARTI-CABRERA, M., MARTINEZ-LOSA, M., DOMENECH, T., BELETA, J. y MORCILLO, E. J. *Br. J. Pharmacol.*, vol. 127, páginas 1641–1651, 1999.
- [72] KASHIWADA, Y., AOSHIMA, A., IKESHIRO, Y., CHEN, Y. P., FURUKAWA, H., ITOIGAWA, M., FUJIOKA, T., MIHASHI, K., COSENTINO, L. M., MORRIS-NATSCHKE, S. L. y LEE, K. H. *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 13, páginas 443–448, 2005.
- [73] GOODMAN, A. J., BOURDONNEC, B. L. y DOLLE, R. E. *ChemMedChem*, vol. 2, páginas 1552–1570, 2007.
- [74] HOYT, S. B., LONDON, C., GORIN, D., WYVRATT, M. J., FISHER, M. H., ABBADIE, C., FELIX, J. P., GARCIA, M. L., LI, X., LYONS, K. A., MCGOWAN, E., MACINTYRE, D. E., MARTIN, W. J., PRIEST, B. T., RITTER, A., SMITH, M. M., WARREN, V. A., WILLIAMS, B. S., KACZOROWSKI, G. J. y PARSONS, W. H. Discovery of a novel class of benzazepinone α_v 1.7 blockers: Potential treatments for neuropathic pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 17(16), páginas 4630 – 4634, 2007.
- [75] CHANG, J. H., KANG, H.-U., JUNG, I.-H. y CHO, C.-G. Total synthesis of (\pm)-galanthamine via a $c3$ -selective stille coupling and imda cycloaddition cascade of 3,5-dibromo-2-pyrone. *Org. Lett.*, vol. 12(9), páginas 2016–2018, 2010.
- [76] ENDERS, D., LENZEN, A. y RAABE, G. Asymmetric synthesis of the 1-epi aglycon of the cripowellins a and b. *Angw. Chem. Int. Ed.*, vol. 44(24), páginas 3766–3769, 2005.

- [77] CEDRÓN, J. C., ESTÉVEZ-BRAUN, A., RAVELO, A. G., GUTIÉRREZ, D., FLORES, N., BUCIO, M. A., PÉREZ-HERNÁNDEZ, N. y JOSEPH-NATHAN, P. Bioactive montanine derivatives from halide-induced rearrangements of haemanthamine-type alkaloids. absolute configuration by vcd. *Org. Lett.*, vol. 11(7), páginas 1491–1494, 2009.
- [78] SOTO, S., VAZ, E., DELLÁVERSANA, C., ALVAREZ, R., ALTUCCI, L. y DE LERA, A. R. New synthetic approach to paullones and characterization of their sirt1 inhibitory activity. *Org. Biomol. Chem.*, vol. 10, páginas 2101–2112, 2012.
- [79] FURNIS, B. S., HANNAFORD, A. J., SMITH, P. W. G. y TATCHELL, A. R., editores. *Vogel's textbook of Practical Organic Chemistry*. Longman Scientific & Technical, New York, 5 edición, 1991.
- [80] ARGUELLO, J. E., PEÑEÑORY, A. B. y ROSSI, R. A. Quantum yields of the initiation step and chain propagation turnovers in $S_{RN}1$ reactions: Photostimulated reaction of 1-iodo-2-methyl-2-phenyl propane with carbanions in DMSO. *J. Org. Chem.*, vol. 65, páginas 7175–7182, 2000.
- [81] KORNBLUM, N. Synthetic aspects of electron-transfer chemistry. *Aldrichim. Acta*, vol. 23(3), páginas 71–78, 1990.
- [82] KORNBLUM, N. Substitution reactions which proceed via radical anion intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 14(11), páginas 734–745, 1975.
- [83] PIERINI, A. B., GALLEGO, M. H. y ANDRADA, K. F. C. Radical nucleophilic substitution of 2-(4-halophenyl)-2-methyl-1-chloropropane with enolate ions of ketones. *J. Org. Chem.*, vol. 72(8), páginas 3089–3092, 2007.
- [84] GRIMME, S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Computational Chem.*, vol. 27(15), páginas 1787–1799, 2006.
- [85] BARDAGÍ, J. I., VAILLARD, V. A. y ROSSI, R. A. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, capítulo The $S_{RN}1$ Reaction, páginas 1505–1519. John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
- [86] WOLFE, J. F., SLEEVI, M. C. y GOEHRING, R. R. Photoinduced cyclization of mono- and dianions of *N*-acyl-*o*-chloranilines. a general oxindole synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 102(10), páginas 3646–3647, 1980.
- [87] GOEHRING, R. R., SACHDEVA, Y. P., PISIPATI, J. S., SLEEVI, M. C. y WOLFE, J. F. Photoinduced cyclizations of mono- and dianions of *N*-acyl-*o*-chloroanilines and *N*-acyl-*o*-chlorobenzylamines as general methods for the synthesis of oxindoles and 1,4-dihydro-3(2*H*)-isoquinolinones. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 107(2), páginas 435–443, 1985.
- [88] WU, G., TAO, T., CAO, J. y WEI, X. Photoinduced $S_{RN}1$ annulation of *N*-alkyl-*N*-acyl-*o*-chloroaniline. *Acta Chim. Sin.*, vol. 50(6), páginas 614–619, 1992.

- [89] DANDEKAR, S. A., GREENWOOD, S. N., GREENWOOD, T. D., MABIC, S., MEROLA, J. S., TANKO, J. M. y WOLFE, J. F. Synthesis of succinimido[3,4-b]indane and 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-3-benzazocine-2,4-dione by sequential alkylation and intramolecular arylation of enolates derived from N,N,N',N'-tetramethylbutanediamides and N,N,N',N'-tetramethylpentanediamides. *J. Org. Chem.*, vol. 64(5), páginas 1543–1553, 1999.
- [90] ROYDHOUSE, M. D. y WALTON, J. C. Radical-carbanion cyclo-coupling in armed aromatics: overriding steric hindrance to ring closure. *Chem. Commun.*, páginas 4453–4455, 2005.
- [91] MARSHALL, L. J., ROYDHOUSE, M. D., SLAWIN, A. M. Z. y WALTON, J. C. Effect of chain length on radical to carbanion cyclo-coupling of bromoaryl alkyl-linked oxazolines: 1,3-areneotropic migration of oxazolines. *J. Org. Chem.*, vol. 72(3), páginas 898–911, 2007.
- [92] BOWMAN, W. R., HEANEY, H. y SMITH, P. H. G. Intramolecular aromatic substitution ($S_{RN}1$) reactions; use of entrainment for the preparation of benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.*, vol. 23(48), páginas 5093 – 5096, 1982.
- [93] WIEGAND, S. y SCHÄFER, H. J. Synthesis of the salutaridine and aporphine skeleton via palladium(0) catalyzed cyclization and $S_{RN}1$ reaction of 2'-bromoreticulines. *Tetrahedron*, vol. 51(18), páginas 5341 – 5350, 1995.
- [94] BAROLO, S. M., TENG, X., CUNY, G. D. y ROSSI, R. A. Syntheses of aporphine and homoaporphine alkaloids by intramolecular *ortho*-arylation of phenols with aryl halides via $S_{RN}1$ reactions in liquid ammonia. *J. Org. Chem.*, vol. 71(22), páginas 8493–8499, 2006.
- [95] SEMMELHACK, M. y BARGAR, T. Photostimulated nucleophilic aromatic substitution for halides with carbon nucleophiles. preparative and mechanistic aspects. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 102(26), páginas 7765–7774, 1980.
- [96] SEMMELHACK, M. y BARGAR, T. Cyclizations of enolates onto aromatic rings via the photo- $S_{RN}1$ reaction. preparative and mechanistic aspects. *J. Org. Chem.*, vol. 42(8), páginas 1481–1482, 1977.
- [97] SEMMELHACK, M., CHONG, B., STAUFFER, R., ROGERSON, T., CHONG, A. y JONES, L. Total synthesis of the cephalotaxus alkaloids. a problem in nucleophilic aromatic substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 97(9), páginas 2507–2516, 1975.
- [98] WEINREB, S. y SEMMELHACK, M. Synthesis of the cephalotaxus alkaloids. *Acc. Chem. Res.*, vol. 8(5), páginas 158–164, 1975.
- [99] GUASTAVINO, J. F. y ROSSI, R. A. Synthesis of benzo-fused heterocycles by intramolecular α -arylation of ketone enolate anions. *J. Org. Chem.*, vol. 77(1), páginas 460–472, 2012.

- [100] GOEHRING, R. R. En exceptionally brief synthesis of eupolauramine. *Tetrahedron Lett.*, vol. 33(41), páginas 6045–6048, 1992.
- [101] GOEHRING, R. R. A short synthesis of (+)-tortuosamine. *Tetrahedron Lett.*, vol. 35(44), páginas 8145–8146, 1994.
- [102] MARTIN, S. y LIRAS, S. Novel applications of vinylogous mannich reactions. Total synthesis of rugulovasines a and b. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 115(22), páginas 10450–10451, 1993.
- [103] LIRAS, S., LYNCH, C., FRYER, A., VU, B. y MARTIN, S. Applications of vinylogous mannich reactions. total syntheses of the ergot alkaloids rugulovasines a and b and setoclavine. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123(25), páginas 5918–5924, 2001.
- [104] VAILLARD, V. A., BUDÉN, M. E., MARTÍN, S. E. y ROSSI, R. A. Synthesis of novel fused azaheterocycles by photostimulated intramolecular $S_{RN}1$ reactions with nitrogen nucleophiles. *Tetrahedron Lett.*, vol. 50(27), páginas 3829–3832, 2009.
- [105] VAILLARD, V. A., GUASTAVINO, J. F., BUDÉN, M. E., BARDAGÍ, J. I., BAROLO, S. M. y ROSSI, R. A. Synthesis of 6-substituted 2-pyrrolyl and indolyl benzoxazoles by intramolecular *o*-arylation in photostimulated reactions. *J. Org. Chem.*, vol. 77(3), páginas 1507–1519, 2012.
- [106] VAILLARD, V. A., ROSSI, R. A. y ARGUELLO, J. E. *Org. Biomol. Chem.*, vol. 10, páginas 9255–9261, 2012.
- [107] BUDÉN, M. E., VAILLARD, V. A., MARTÍN, S. E. y ROSSI, R. A. Synthesis of carbazoles by intramolecular arylation of diarylamide anions. *J. Org. Chem.*, vol. 74(12), páginas 4490–4498, 2009.
- [108] BAROLO, S., WANG, Y., ROSSI, R. y CUNY, G. Synthesis of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles by photo-stimulated C-N bond formation via $S_{RN}1$ reactions. *Tetrahedron*, vol. 69(26), páginas 5487–5494, 2013.
- [109] BUDÉN, M. E. y ROSSI, R. A. Syntheses of phenanthridines and benzophenanthridines by intramolecular *ortho*-arylation of aryl amide ions with aryl halides via $S_{RN}1$ reactions. *Tetrahedron Lett.*, vol. 48(49), páginas 8739–8742, 2007.
- [110] BUDÉN, M. E., DORN, V. B., GAMBA, M., PIERINI, A. B. y ROSSI, R. A. Electron-transfer-mediated synthesis of phenanthridines by intramolecular arylation of anions from *n*-(*ortho*-halobenzyl)arylamines: regiochemical and mechanistic analysis. *J. Org. Chem.*, vol. 75(7), páginas 2206–2218, 2010.
- [111] BUNNETT, J. F. y KIM, J. K. Evidence for a radical mechanism of aromatic "nucleophilic" substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 92(25), páginas 7463–7464, 1970.
- [112] BUNNETT, J. F. y KIM, J. K. Alkali metal promoted aromatic "nucleophilic" substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 92(25), páginas 7464–7466, 1970.

- [113] PIERINI, A., BAUMGARTNER, M. y ROSSI, R. Photostimulated reactions of haloarenes with 2-naphthylamide ions. a facile synthesis of 1-aryl-2-naphthylamines. *Tetrahedron Lett.*, vol. 28(40), páginas 4653 – 4656, 1987.
- [114] PIERINI, A. B., BAUMGARTNER, M. T. y ROSSI, R. A. Regiochemistry of the coupling of aryl radicals with nucleophiles derived from the naphthyl system. experimental and theoretical studies. *J. Org. Chem.*, vol. 56(2), páginas 580–586, 1991.
- [115] DEWAR, M. J. S. y THIEL, W. Ground states of molecules. 38. the mndo method. approximations and parameters. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 99(15), páginas 4899–4907, 1977.
- [116] TEMPESTI, T. C., PIERINI, A. B. y BAUMGARTNER, M. T. A different route to the synthesis of 9,10-disubstituted phenanthrenes. *J. Org. Chem.*, vol. 70(16), páginas 6508–6511, 2005.
- [117] TORRES, N. V. *Síntesis de Poliarilos. Estructura y Reactividad de Radicales Aniones Intermediarios*. Tesis Doctoral, 2013.
- [118] BARRIONUEVO, C. A. *Fotoquímica y Fotofísica de Especies Nucleofílicas en Reacciones de Transferencia de Electrón. Aspectos Mecanísticos y Utilidad Sintética*. Tesis Doctoral, 2012.
- [119] LINSENMEIER, A. M., WILLIAMS, C. M. y BRÄSE, S. Synthesis of phenanthridine derivatives via photolysis. *J. Org. Chem.*, vol. 76(21), páginas 9127–9132, 2011.
- [120] LINSENMEIER, A. M., WILLIAMS, C. M. y BRÄSE, S. Photochemical synthesis of phenanthridines: Exploring fluoro and protected catechol substitution. *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2013(18), páginas 3847–3856, 2013.
- [121] RODRIGUEZ-UBIS, J.-C., ALPHA, B., PLANCHEREL, D. y LEHN, J.-M. Photoactive cryptands. synthesis of the sodium cryptates of macrobicyclic ligands containing bipyridine and phenoanthroline groups. *Helv. Chim. Acta*, vol. 67(8), páginas 2264–2269, 1984.
- [122] LEHN, J.-M. y DE VAINS, J.-B. R. Synthesis and properties of macrobicyclic cryptates incorporating five- and six-membered biheteroaryl units. *Helv. Chim. Acta*, vol. 75(4), páginas 1221–1236, 1992.
- [123] LEHN, J.-M. Cryptates: inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules. *Pure Appl. Chem.*, vol. 50(9), páginas 871–892, 1978.
- [124] BALZANI, V., CREDI, A. y SCANDOLA, F. Supramolecular photochemistry and photophysics. energy- conversion and information-processing devices based on transition metal complexes. En *Transition Metals in Supramolecular Chemistry* (editado por L. Fabbrizzi y A. Poggi), vol. 448, páginas 1–32. Springer Netherlands, 1994.
- [125] GRATZEL, M. Cryptates: inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules. *Nature*, vol. 414(6861), páginas 338–344, 2001.

- [126] OSAWA, M., HOSHINO, M. y WAKATSUKI, Y. A light-harvesting tert-phosphane ligand bearing a ruthenium(ii) polypyridyl complex as substituent. *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 40(18), páginas 3472–3474, 2001.
- [127] LO, K. K.-W., HUI, W.-K. y NG, D. C.-M. Novel rhenium(i) polypyridine biotin complexes that show luminescence enhancement and lifetime elongation upon binding to avidin. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124(32), páginas 9344–9345, 2002.
- [128] FINKENZELLER, W. y YERSIN, H. Emission of ir(ppy)₃. temperature dependence, decay dynamics, and magnetic field properties. *Chem. Phys. Lett.*, vol. 377(3-4), páginas 299–305, 2003.
- [129] BAUMGARTNER, M. T., JIMENEZ, L. B., PIERINI, A. B. y ROSSI, R. A. Reactions of *o*-iodohalobenzenes with carbanions of aromatic ketones. synthesis of 1-aryl-2-(*o*-halophenyl)ethanones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, páginas 1092–1097, 2002.
- [130] PAHWA, P. S., GUPTA, Y. P., JAIN, V., SINGH, P. y KESSAR, S. V. Synthesis of 6,9-diazadibenzo[c,g]phenanthrene and 7,13-diazadibenzo[c,i]phenanthrene through double benzyne cyclization. *J. Chem. Soc. of Pakistan*, vol. 1(2), páginas 129–130, 1979.
- [131] CARONNA, T., GABBIADINI, S., MELE, A. y RECUPERO, F. Approaches to the azahehelicene system: Synthesis and spectroscopic characterization of some diazapentahelicenes. *Helv. Chim. Acta*, vol. 85(1), páginas 1–8, 2002. ISSN 1522-2675.
- [132] BAZZINI, C., BROVELLI, S., CARONNA, T., GAMBAROTTI, C., GIANNONE, M., MACCHI, P., MEINARDI, F., MELE, A., PANZERI, W., RECUPERO, F., SIRONI, A. y TUBINO, R. Synthesis and characterization of some aza[5]helicenes. *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2005(7), páginas 1247–1257, 2005.
- [133] KLEMM, L. H. y WEISERT, A. Synthesis of 6,13-diazadibenz[a,h]anthracene. *J. Heterocyclic Chem.*, vol. 2(2), páginas 140–143, 1965.
- [134] DJURDJEVIC, S., LEIGH, D. A., MCNAB, H., PARSONS, S., TEOBALDI, G. y ZERBETTO, F. Extremely strong and readily accessible aaa-ddd triple hydrogen bond complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129(3), páginas 476–477, 2007.
- [135] EUSTIS, S. y EL-SAYED, M. Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: Noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes. *Chem. Soc. Rev.*, vol. 35(3), páginas 209–217, 2006.
- [136] LIZ-MARZÁN, L. Nanometals: Formation and color. *Mater. Today*, vol. 7(2), páginas 26–31, 2004.
- [137] SARDAR, R., FUNSTON, A., MULVANEY, P. y MURRAY, R. Gold nanoparticles: Past, present, and future. *Langmuir*, vol. 25(24), páginas 13840–13851, 2009.
- [138] CORMA, A. y GARCIA, H. Supported gold nanoparticles as catalysts for organic reactions. *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37(9), páginas 2096–2126, 2008.

- [139] IONITA, P., CONTE, M., GILBERT, B. C. y CHECHIK, V. Gold nanoparticle-initiated free radical oxidations and halogen abstractions. *Org. Biomol. Chem.*, vol. 5(21), páginas 3504–3509, 2007.
- [140] HICKS, J. F., ZAMBORINI, F. P., OSISEK, A. J. y MURRAY, R. W. The dynamics of electron self-exchange between nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123(29), páginas 7048–7053, 2001.
- [141] KREIBIG, U. y VOLLMER, M. *Optical Properties of Metal Clusters*, vol. 25. Springer, 1995.
- [142] MALIKOVA, N., PASTORIZA-SANTOS, I., SCHIERHORN, M., KOTOV, N. A. y LIZMARZÁN, L. M. Layer-by-layer assembled mixed spherical and planar gold nanoparticles: Control of interparticle interactions. *Langmuir*, vol. 18(9), páginas 3694–3697, 2002.
- [143] UNDERWOOD, S. y MULVANEY, P. Effect of the solution refractive index on the color of gold colloids. *Langmuir*, vol. 10(10), páginas 3427–3430, 1994.
- [144] DARZYNKIEWICZ, Z., HOLDEN, H., ORFAO, A., TELFORD, W. y WLODKOWIC, D., editores. *Recent Advances in Cytometry, Part A*, vol. 102. Academic Press, 5 edición, 2011.
- [145] NAGARAJAN, R. Nanoparticles: Building blocks for nanotechnology. En *Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Passivation, and Functionalization* (editado por R. Nagarajan y T. A. Hatton), capítulo 2, páginas 2–14. American Chemical Society, Washington, DC, 2008.
- [146] FARADAY, M. The bakerian lecture: Experimental relations of gold (and other metals) to light. *Phill. Trans. R. Soc. London*, vol. 147, páginas 145–181, 1857.
- [147] TURKEVICH, J., STEVENSON, P. C. y HILLIER, J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discuss. Faraday Soc.*, vol. 11(0), páginas 55–75, 1951.
- [148] BRUST, M., WALKER, M., BETHELL, D., SCHIFFRIN, D. J. y WHYMAN, R. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase liquid-liquid system. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (7), páginas 801–802, 1994.
- [149] TABRIZI, A., AYHAN, F. y AYHAN, H. Gold nanoparticle synthesis and characterisation. *Hacettepe J. Biol. & Chem.*, vol. 37(3), páginas 217–226, 2009.
- [150] SAU, T. K., PAL, A., JANA, N., WANG, Z. y PAL, T. Size controlled synthesis of gold nanoparticles using photochemically prepared seed particles. *J. Nanoparticle Res.*, vol. 3(4), páginas 257–261, 2001.
- [151] ZHENG, N., FAN, J. y STUCKY, G. D. One-step one-phase synthesis of monodisperse noble-metallic nanoparticles and their colloidal crystals. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 128(20), páginas 6550–6551, 2006.

- [152] GOMEZ, S., PHILIPPOT, K., COLLIERE, V., CHAUDRET, B., SENOCQ, F. y LECANTE, P. Gold nanoparticles from self-assembled gold(I) amine precursors. *Chem. Commun.*, (19), páginas 1945–1946, 2000.
- [153] LU, X., TUAN, H.-Y., KORGEL, B. y XIA, Y. Facile synthesis of gold nanoparticles with narrow size distribution by using AuCl or AuBr as the precursor. *Chem. Eur. J.*, vol. 14(5), páginas 1584–1591, 2008.
- [154] FINK, J., KIELY, C. J., BETHELL, D. y SCHIFFRIN, D. J. Self-organization of nano-sized gold particles. *Chemistry of Materials*, vol. 10(3), páginas 922–926, 1998.
- [155] ASLAM, M., FU, L., SU, M., VIJAYAMOHANAN, K. y DRAVID, V. P. Novel one-step synthesis of amine-stabilized aqueous colloidal gold nanoparticles. *J. Mater. Chem.*, vol. 14(12), páginas 1795–1797, 2004.
- [156] NAKAMOTO, M., YAMAMOTO, M. y FUKUSUMI, M. Thermolysis of gold(I) thio-late complexes producing novel gold nanoparticles passivated by alkyl groups. *Chem. Commun.*, (15), páginas 1622–1623, 2002.
- [157] LAGUNA, A., editor. *Modern Supramolecular Gold Chemistry: Gold-Metal Interactions and Applications*, vol. 102. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 5 edición, 2008.
- [158] GIERSIG, M. y MULVANEY, P. Preparation of ordered colloid monolayers by electrophoretic deposition. *Langmuir*, vol. 9(12), páginas 3408–3413, 1993.
- [159] DANIEL, M.-C. y ASTRUC, D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem. Rev.*, vol. 104(1), páginas 293–346, 2004.
- [160] KUMAR, A., MANDAL, S., PASRICHA, R., MANDALE, A. B. y SASTRY, M. Investigation into the interaction between surface-bound alkylamines and gold nanoparticles. *Langmuir*, vol. 19(15), páginas 6277–6282, 2003.
- [161] WEARE, W. W., REED, S. M., WARNER, M. G. y HUTCHISON, J. E. Improved synthesis of small (dcore = 1.5 nm) phosphine-stabilized gold nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122(51), páginas 12890–12891, 2000.
- [162] MOORES, A., GOETTMANN, F., SANCHEZ, C. y LE FLOCH, P. Phosphinine stabilised gold nanoparticles; synthesis and immobilisation on mesoporous materials. *Chem. Commun.*, páginas 2842–2843, 2004.
- [163] MANDAL, T. K., FLEMING, M. S. y WALT, D. R. Preparation of polymer coated gold nanoparticles by surface-confined living radical polymerization at ambient temperature. *Nano Lett.*, vol. 2(1), páginas 3–7, 2002.
- [164] JUN, Y.-W., HUH, Y.-M., CHOI, J.-S., LEE, J.-H., SONG, H.-T., KIM, K., YOON, S., KIM, K.-S., SHIN, J.-S., SUH, J.-S. y CHEON, J. Nanoscale size effect of magnetic nanocrystals and their utilization for cancer diagnosis via magnetic resonance imaging. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 127(16), páginas 5732–5733, 2005.

- [165] CARAGHEORGHEOPOL, A. y CHECHIK, V. Mechanistic aspects of ligand exchange in au nanoparticles. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 10(33), páginas 5029–5041, 2008.
- [166] LOHMAN, B. C., POWELL, J. A., CINGARAPU, S., AAKERROY, C. B., CHAKRABARTI, A., KLABUNDE, K. J., LAW, B. M. y SORENSEN, C. M. Solubility of gold nanoparticles as a function of ligand shell and alkane solvent. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 14(18), páginas 6509–6513, 2012.
- [167] SHARMA, R., HOLLAND, G. P., SOLOMON, V. C., ZIMMERMANN, H., SCHIFFENHAUS, S., AMIN, S. A., BUTTRY, D. A. y YARGER, J. L. NMR characterization of ligand binding and exchange dynamics in triphenylphosphine-capped gold nanoparticles. *J. Phys. Chem. C*, vol. 113(37), páginas 16387–16393, 2009.
- [168] GHOSH, P., HAN, G., DE, M., KIM, C. K. y ROTELLO, V. M. Gold nanoparticles in delivery applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60(11), páginas 1307–1315, 2008.
- [169] MURPHY, C. J., GOLE, A. M., STONE, J. W., SISCO, P. N., ALKILANY, A. M., GOLDSMITH, E. C. y BAXTER, S. C. Gold nanoparticles in biology: Beyond toxicity to cellular imaging. *Acc. Chem. Res.*, vol. 41(12), páginas 1721–1730, 2008.
- [170] GRANDKE, T. y KO, W. H., editores. *Sensors*. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2008.
- [171] REITHMAIER, J., PAUNOVIC, P., KULISCH, W., POPOV, C. y PETKOV, P., editores. *Nanotechnological Basis for Advanced Sensors*. Springer, 4 edición, 2011.
- [172] TAO, B., ZHANG, J., HUI, S., CHEN, X. y WAN, L. An electrochemical methanol sensor based on a pd-ni/sinws catalytic electrode. *Electrochimica Acta*, vol. 55(17), páginas 5019–5023, 2010.
- [173] FABIAN, M., LEWIS, E., NEWE, T., LOCHMANN, S. y MUELLER, I. Investigation of ethanol and methanol water mixtures in the visible wavelength area using fibre-optic evanescent field absorption sensors based on a U-shaped, a coil-shaped and a meander-shaped probe. En *Proceeding of: Sensors Applications Symposium*, páginas 79–84. Atlanta, Georgia, USA, 2008.
- [174] PANDEY, P., SRIVASTAVA, J., MISHRA, V. y DWIVEDI, R. Pd-gate MOS sensor for detection of methanol and propanol. *J. Nat. Gas Chem.*, vol. 20(2), páginas 123–127, 2011.
- [175] ZHAO, H., SHEN, J., ZHANG, J., WANG, H., WILKINSON, D. P. y GU, C. E. Liquid methanol concentration sensors for direct methanol fuel cells. *J. Power Sources*, vol. 159(1), páginas 626–636, 2006.
- [176] BOUAS-LAURENT, H. y DÜRR, H. Organic photochromism (IUPAC technical report). *Pure and Appl. Chem.*, vol. 73(4), páginas 627–760, 2009.
- [177] ZHANG, X. y CHEN, Y. A light-modulated chemosensor for methanol with ratiometry and colorimetry. *Anal. Chim. Acta*, vol. 650(2), páginas 254–257, 2009.

- [178] CHANG, Q., R. LAKOWICZ, J. y RAO, G. Fluorescence lifetime-based sensing of methanol. *Analyst*, vol. 122(2), páginas 173–177, 1997.
- [179] BOZKURT, S., MERDIVAN, E. y BENIBOL, Y. A fluorescent chemical sensor for ethanol determination in alcoholic beverages. *Microchimica Acta*, vol. 168(1-2), páginas 141–145, 2010.
- [180] ASLAN, K., ZHANG, J., LAKOWICZ, J. y GEDDES, C. Saccharide sensing using gold and silver nanoparticles - a review. *J. Fluoresc.*, vol. 14(4), páginas 391–400, 2004.
- [181] HAN, M., LYTTON-JEAN, A., OH, B.-K., HEO, J. y MIRKIN, C. Colorimetric screening of DNA-binding molecules with gold nanoparticle probes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 45(11), páginas 1807–1810, 2006.
- [182] LI, F., ZHANG, J., CAO, X., WANG, L., LI, D., SONG, S., YE, B. y FAN, C. Adenosine detection by using gold nanoparticles and designed aptamer sequences. *Analyst*, vol. 134(7), páginas 1355–1360, 2009.
- [183] LIU, J. y LU, Y. Accelerated color change of gold nanoparticles assembled by DNazymes for simple and fast colorimetric Pb^{2+} detection. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126(39), páginas 12298–12305, 2004.
- [184] LIU, J. y LU, Y. Fast colorimetric sensing of adenosine and cocaine based on a general sensor design involving aptamers and nanoparticles. *Angew. Chem.*, vol. 118(1), páginas 96–100, 2006.
- [185] OTSUKA, H., AKIYAMA, Y., NAGASAKI, Y. y KATAOKA, K. Quantitative and reversible lectin-induced association of gold nanoparticles modified with α -lactosyl- ω -mercapto-poly(ethylene glycol). *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123(34), páginas 8226–8230, 2001.
- [186] ZHAO, W., CHIUMAN, W., LAM, J., MCMANUS, S., CHEN, W., CUI, Y., PELTON, R., BROOK, M. y LI, Y. DNA aptamer folding on gold nanoparticles: From colloid chemistry to biosensors. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130(11), páginas 3610–3618, 2008.
- [187] ZHANG, M. y YE, B. C. Colorimetric chiral recognition of enantiomers using the nucleotide-capped silver nanoparticles. *Anal. Chem.*, vol. 83(5), páginas 1504–1509, 2011.
- [188] XIANG, D., ZENG, G., ZHAI, K., LI, L. y HE, Z. Determination of melamine in milk powder based on the fluorescence enhancement of au nanoparticles. *Analyst*, vol. 136(13), páginas 2837–2844, 2011.
- [189] KADO, S., FURUI, A., AKIYAMA, Y., NAKAHARA, Y. y KIMURA, K. Application of gold nanoparticles to spectrophotometric sensing of hydrophilic anions based on molecular recognition by urea derivative. *Analytical Sciences*, vol. 25(2), páginas 261–265, 2009.

- [190] JIANG, Y., ZHAO, H., ZHU, N., LIN, Y., YU, P. y MAO, L. A simple assay for direct colorimetric visualization of trinitrotoluene at picomolar levels using gold nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 47(45), páginas 8601–8604, 2008.
- [191] GANGULA, A., CHELLI, J., BUKKA, S., POONTHIYIL, V., PODILA, R., KANNAN, R. y RAO, A. M. *J. Mater. Chem.*, vol. 22, páginas 22866–22872, 2012.
- [192] KOLB, M., DANZIN, C., BARTH, J. y CLAVERIE, N. Synthesis and biochemical properties of chemically stable product analogs of the reaction catalyzed by S-adenosyl-L-methionine decarboxylase. *J. Med. Chem.*, vol. 25(5), páginas 550–556, 1982.
- [193] MITSUNOBU, O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis*, vol. 1981(1), páginas 1–28, 1981.
- [194] PIGNOT, M., PLJEVALJICIC, G. y WEINHOLD, E. Efficient synthesis of S-adenosyl-L-homocysteine natural product analogues and their use to elucidate the structural determinant for cofactor binding of the DNA methyltransferase M-HhaI. *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2000(3), páginas 549–555, 2000.
- [195] MENDONÇA, J., LUGINBÜHL, R., SIEGENTHALER, H. y KEESE, R. Synthesis of disulfides containing a corrinoid head group for preparation of self-assembled monolayers. *Synlett*, vol. 2005(12), páginas 1901–1904, 2005.
- [196] GUTIÉRREZ, M., CAPSON, T. L., GUZMÁN, H. M., GONZÁLEZ, J., ORTEGA-BARRÍA, E., QUIÑOÁ, E. y RIGUERA, R. Antiplasmodial metabolites isolated from the marine octocoral muricea austera. *J. Nat. Prod.*, vol. 69(10), páginas 1379–1383, 2006.
- [197] BIEMANN, L., HABER, T., MAYDT, D., SCHAPER, K. y KLEINERMANN, K. Structural assignment of adenine aggregates in CDCl_3 . *J. Chem. Phys.*, vol. 128(19), página 195103, 2008.
- [198] MAYYA, K., PATIL, V. y SASTRY, M. On the stability of carboxylic acid derivatized gold colloidal particles: The role of colloidal solution pH studied by optical absorption spectroscopy. *Langmuir*, vol. 13(15), páginas 3944–3947, 1997.
- [199] ATHAWALE, A., BHAGWAT, S. y KATRE, P. Nanocomposite of Pd-polyaniline as a selective methanol sensor. *Sens. Actuators B*, vol. 114(1), páginas 263–267, 2006.
- [200] SIH, B. C., WOLF, M. O., JARVIS, D. y YOUNG, J. F. Surface-plasmon resonance sensing of alcohol with electrodeposited polythiophene and gold nanoparticle-oligothiophene films. *J. Appl. Phys.*, vol. 98(11), página 114314, 2005.
- [201] NECHITA, V., SCHOONMAN, J. y MUSAT, V. Ethanol and methanol sensing characteristics of Nb-doped TiO_2 porous thin films. *Phys. Status Solidi A*, vol. 209(1), páginas 153–159, 2012.

- [202] MOHR, G. J., CITTERIO, D. y SPICHIGER-KELLER, U. E. Development of chromogenic reactands for optical sensing of alcohols. *Sens. Actuators B*, vol. 49(3), páginas 226 – 234, 1998.
- [203] PETROVA, S., KOSTOV, Y., JEFFRIS, K. y RAO, G. Optical ratiometric sensor for alcohol measurements. *Anal. Lett.*, vol. 40(4), páginas 715–727, 2007.
- [204] WILLIAMS, D. B. G. y LAWTON, M. Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. *J. Org. Chem.*, vol. 75(24), páginas 8351–8354, 2010.
- [205] LEE, C., YANG, W. y PARR, R. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, vol. 37(2), páginas 785–789, 1988.
- [206] BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, vol. 38(6), páginas 3098–3100, 1988.
- [207] MIERTUS, S., SCROCCO, E. y TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *J. Chem. Phys.*, vol. 55(1), página 117, 1981.
- [208] MIERTUS, S. y TOMASI, J. Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes. *J. Chem. Phys.*, vol. 65(2), páginas 239–245, 1982.
- [209] COSSI, M., BARONE, V., CAMMI, R. y TOMASI, J. Ab initio study of solvated molecules: A new implementation of the polarizable continuum model. *J. Chem. Phys. Lett.*, vol. 255(4-6), páginas 327–335, 1996.
- [210] KATO, I., HIGASHIMOTO, M., TAMURA, O. y ISHIBASHI, H. Total synthesis of mapipicine ketone (nothapodytine b) by means of sulfur-directed 5-*exo*-selective aryl radical cyclization onto enamides. *J. Org. Chem.*, vol. 68(21), páginas 7983–7989, 2003.
- [211] SHAPIRO, S. L., PARRINO, V. A. y FREEDMAN, L. Hypoglycemic agents. iii.1-3 n1-alkyl- and aralkylbiguanides. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 81(14), páginas 3728–3736, 1959.

