



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

**SÍNTESIS TOTAL DE LA ARNOTINA I
Y APROXIMACION A LA SÍNTESIS DE LA NITIDINA**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. I. Edgar Bonilla Reyes



TUTOR: Dr. Alejandro Cordero Vargas

AÑO: 2012

El presente trabajo fue realizado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Alejandro Cordero Vargas y con el apoyo económico de del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con numero de becario 348065

El trabajo fue presentado en los siguientes eventos científicos.

- ✚ Simposio interno del Instituto de Química de la UNAM celebrado el día 10 de Diciembre de 2010.
- ✚ 11th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry realizado en la Riviera Maya los días 20 al 24 Noviembre de 2011.
- ✚ Encuentro académico QuimiUNAM 2011 llevado a cabo del 16 al 18 de noviembre del 2011 en ciudad universitaria, México D. F.

Cuál gran riqueza, aún para alguien pobre, haber recibido el regalo más bello de la vida, mi familia. Para ustedes con todo mi cariño y admiración porque me han enseñado lo más valioso de esta vida y lo que nunca se podrá comprar, el amor. A la familia Bonilla Reyes.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por estar en mi vida y permitirme seguir caminando hacia el horizonte en busca de mis sueños.

Mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis Dr. **Alejandro Cordero Vargas** por su apoyo incondicional y disposición para la culminación de esta importante etapa de mi vida.

Al **los técnicos** del I.Q. por su apoyo en los diferentes análisis espectroscópicos de RMN. IR y Masas.

A los miembros del **H. Jurado** al Dr. Luis Ángel Maldonado, Dr. Eugene A. Bratoeff, Dr. Luis D. Miranda, Dr. Erick Cuevas y al Dr. José Alfredo Vázquez por sus valiosos comentarios que ayudaron a enriquecer este trabajo.

A mis amigos y compañeros de laboratorio 2-2 por las inolvidables aventuras y por hacer de mi estancia en el laboratorio súper divertida Omar, Ever, Maricela, Edgar, Jorge, Saúl Víctor y Eduardo.

Porque ustedes llegaron en el momento preciso a mi vida para mostrarme el verdadero valor de la amistad son personas que ocupan un lugar muy especial en mi corazón y con las que no es necesario hablar para saber que soy escuchado. **Eduardo, Paulina, Rubén Omar, José Luis, Juanita y Eliuth.**

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. ANTECEDENTES	6
2.1 Principales rutas de síntesis para las α -tetralonas	7
2.1.1 Oxidación	8
2.1.2 Transposición	8
2.1.3 Reacciones de ciclación	9
2.1.4 Óxido-Reducción	9
2.1.5 Transformaciones radicalarias	10
3. RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LA ARNOTINA (1) Y NITIDINA (2)	12
4. IMPORTANCIA DE LOS RADICALES LIBRES EN SÍNTESIS ORGÁNICA	15
4.1 Reacciones radicalarias de los xantatos	15
4.2 Perspectiva diferente a la generación de radicales libres con xantatos	17
4.3 Adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos	19
4.4 Aplicaciones sintéticas de los xantatos	20
5. OBJETIVOS	22
5.1 Objetivo general	22
5.2 Objetivos específicos	22

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
6.1 Análisis retrosintético	23
6.2 Obtención de la α -tetralona clave 63	24
6.3 Síntesis de la 2-bromo-3',4'-(metilendioxi)acetofenona (60)	25
6.4 Síntesis de los productos yodados 65a y 66a	29
6.5 Obtención de los ácidos carboxílicos 67 y 68 y conclusión de la síntesis de la arnotina I (1)	29
7. CONCLUSIONES	34
8. PARTE EXPERIMENTAL	35
8.1 Metodología general	35
8.2 Procedimientos experimentales y espectroscopia	37
8.3 Metodología general para la obtención de los productos yodados (65a) y (66a)	40
8.4 Metodología general para la obtención de los ácidos carboxílicos (67) y (68)	41
8.5 Metodología general para la obtención de los cloruros de ácido (69) y (70)	42

ABREVIATURAS

Å	Angstrom
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
°C	Grados Celsius
ccf	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
DCE	Dicloroetano
DMF	Dimetilformamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DLP	Peróxido de dilauroilo
IE	Impacto electrónico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio
mmol	Milimol
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
PCC	Clorocromato de piridinio
Piv	Pivalato de vinilo
PPA	ácido polifosfórico
ppm	Partes por millón
R•	Radical libre
RMN-¹H	Resonancia magnética de protón
RMN-¹³C	Resonancia magnética de carbono trece
t. a.	Temperatura ambiente
TBDMSCI	Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsilil
TMS	Tetrametilsilano
δ	Desplazamiento químico

1. INTRODUCCIÓN

La formación de enlaces carbono-carbono es una operación fundamental para construir moléculas orgánicas. Debido a la complejidad estructural de un gran número de moléculas, se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar nuevas metodologías en donde se construyan enlaces C-C que resulten económicas y fáciles de realizar.

Desde hace algún tiempo los radicales libres juegan un papel preponderante en la síntesis orgánica. Una de las tecnologías de mayor interés desarrolladas en años recientes, es la que utiliza a los xantatos como sus precursores desarrollados por Zard. En esta metodología se aprovecha la facilidad de fragmentar enlaces C-S para reacciones que generan nuevos enlaces C-C. Algunas ventajas que este tipo de reacciones proporcionan son; flexibilidad en las materias primas, suavidad en las condiciones de reacción, selectividad en los productos obtenidos, economía de átomos y lo más importante se generan estructuras funcionalizadas capaces de desarrollar una nueva fragmentación hacen ideal este método, para la generación del radical

La síntesis de productos naturales con actividades biológicas: antitumorales, antibacteriales y antivirales como la Arnotina I **1** y la Nitidina **2** han despertado el interés de los químicos orgánicos sintéticos quienes han desarrollado una amplia variedad de metodologías, y en este contexto nosotros desarrollamos un plan de síntesis que implica la utilización de radicales libres generados a partir de O-etil ditiocarbonato (xantato) para obtener estos compuestos de una forma sencilla y aprovechando la economía de átomos.

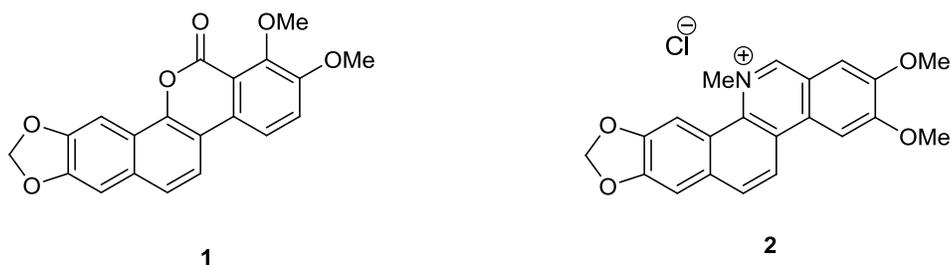


Figura 1

La reacción clave de nuestra metodología de síntesis se basa en la obtención de una α -tetralona, a través de una secuencia de reacciones radicalarias a partir de un xantato derivado de una acetofenona y utilizando peróxido de dilauroílo como iniciador y oxidante. Esta α -tetralona se usó como intermediario clave para la síntesis de ambos compuestos.

2. ANTECEDENTES

Las α -tetralonas son compuestos bicíclicos, cuya estructura se compone de una ciclohexanona fusionada con un anillo de benceno (Figura 2)

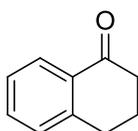


Figura 2

Las α -tetralonas representan una clase importante tanto de materias primas como de productos intermedios para la síntesis de sustancias biológicamente activas, como las antraciclinas (aklavinona **3**, daunomicinona **4**), tetraciclinas **5** y sus metabolitos¹ (figura 3). Por lo tanto, esto nos permite acceder a una serie de derivados con fines medicinales útiles a partir de las α -tetralonas.

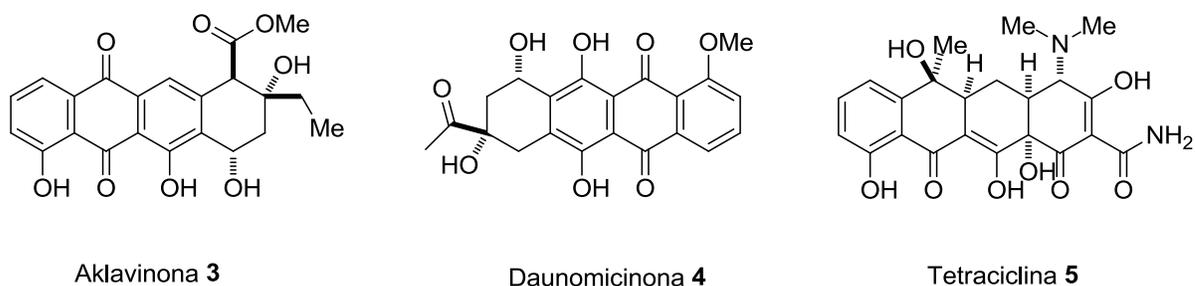
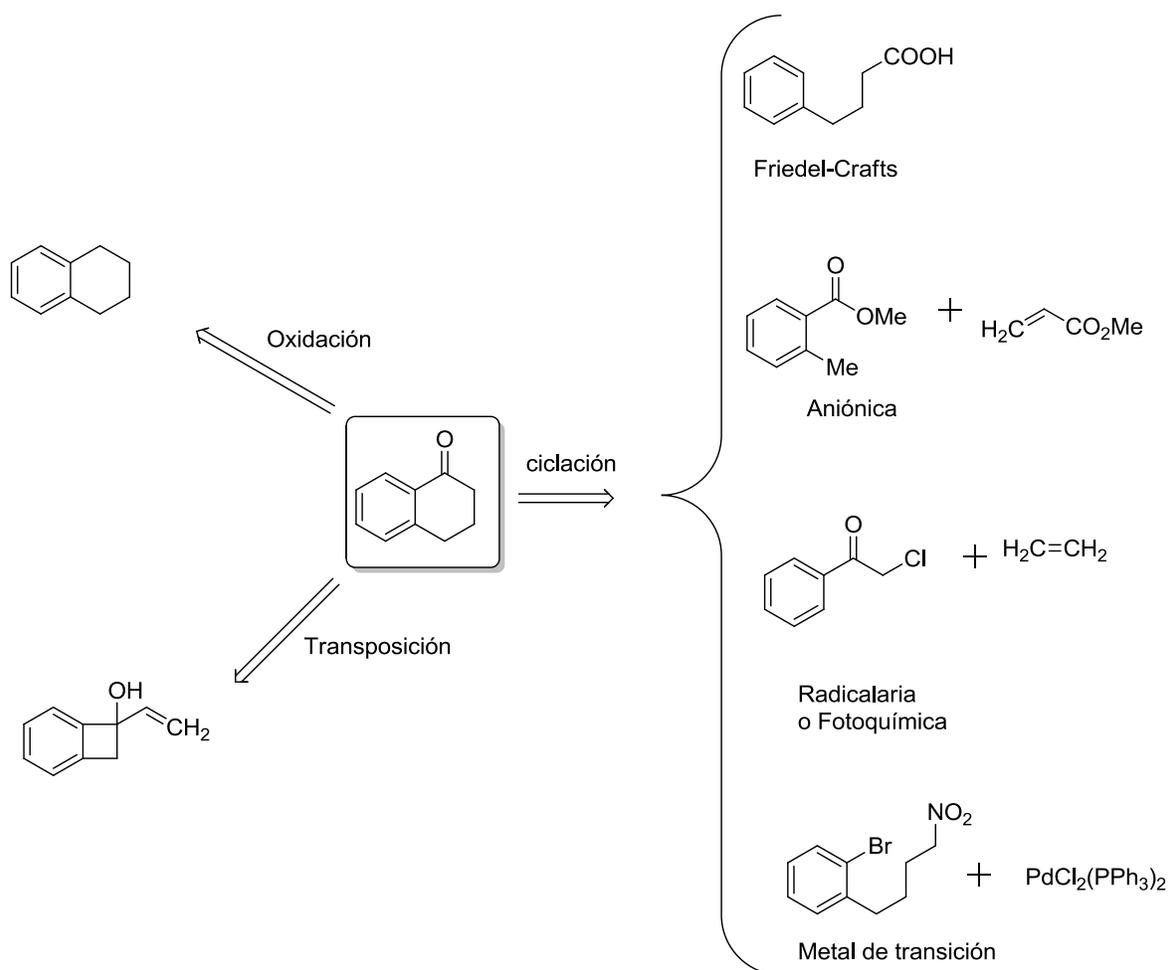


Figura 3

¹ Stork, G.; La Clair, J.J.; Spargo, P.; Nargund, R. P.; Totah, N. *J. Am. Chem Soc.* **1996**, 118, 5304.

2.1 Principales rutas de síntesis para las α -tetralonas.

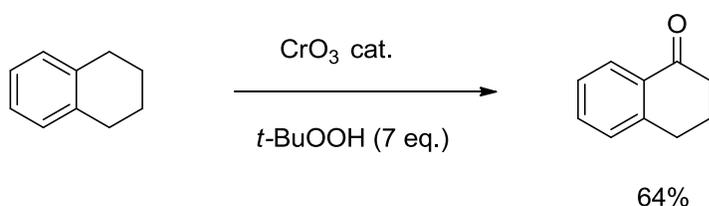
Las principales vías de acceso a las α -tetralonas se muestran en el Esquema 1, en función del tipo de reacción empleada y para esto, se consideran tres estrategias: Las dos primeras parten de un sistema bicíclico ya existente para obtener las α -tetralonas, una por la introducción de una cetona (oxidación bencílica), mientras que en la otra por la expansión del ciclobutano (transposición de tipo pericíclico). Por otra parte, las reacciones de ciclación que conducen a las α -tetralonas involucran diversas estrategias, como reacciones de tipo Friedel-Crafts, adiciones 1,4 de tipo Michael, radicalarias o fotoquímicas y las catalizadas por un metal de transición.



Esquema 1

2.2 Oxidación

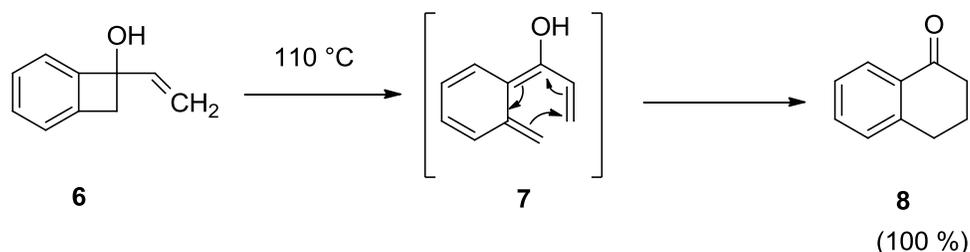
Este método consiste en la oxidación de la tetralona en una de sus posiciones bencílicas para introducir la función cetona. Se han utilizado diferentes oxidantes para este propósito, como el reactivo de Jones,² el clorocromato de piridinio (PCC),³ o el ácido crómico y ácido sulfúrico⁴. Debido a la toxicidad del cromo, se han desarrollado también métodos que utilizan cantidades catalíticas de este metal en presencia de un co-oxidante⁵ (Esquema 2)



Esquema 2

2.3 Transposición

Una manera elegante de construir el esqueleto de las α -tetralonas, se basa en el reordenamiento de un sistema bicíclico diferente del producto final. Por ejemplo, la transposición térmica del ciclobutanol **6**, produce el intermediario **7**, que mediante una electrociclización genera la α -tetralona **8** con un rendimiento cuantitativo⁶ (Esquema 3).



Esquema 3

² Rangarajan, R.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2435

³ Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1493.

⁴ Burnham, J. W.; Duncan, W. P.; Eisenbraun, E. J.; Keen, G. W.; Hamming, M. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1416

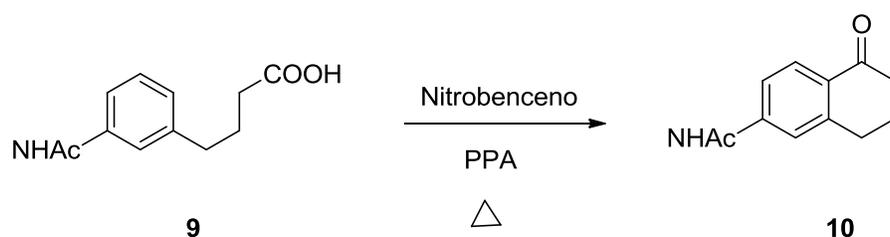
⁵ Muzart, J. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 113

⁶ (a) Arnold, B. J.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1034. (b) Essiz, M.; Coudert, G.; Guillaumet, G.; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3185

2.4 Ciclación

La reacción intramolecular de Friedel-Crafts, de los correspondientes ácidos carboxílicos ó halogenuros de ácido, es otra estrategia muy utilizada para la síntesis de α -tetralonas sustituidas. Este método implica una reacción de sustitución electrofílica aromática (SEA).

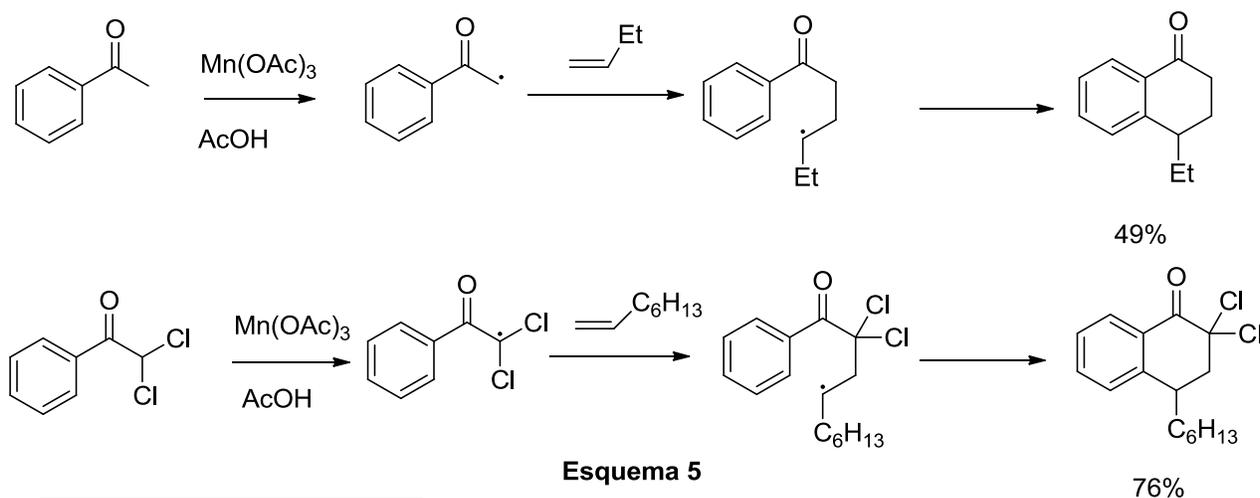
Por ejemplo, el ácido **9** se cicla en presencia del ácido polifosfórico (PPA), en nitrobenzono, para conducir a la tetralona **10** con un rendimiento del 90%.⁷ (Esquema 4).



Esquema 4

2.5 Óxido-Reducción

Existen también algunos métodos radicalarios oxidativos utilizando sales de manganeso (III), que permiten la formación de α -tetralonas por dos vías semejantes. En el Esquema 5 se incluye un ejemplo donde el rendimiento de estos procesos mejora si se parte de una dicloroacetofenona.⁸

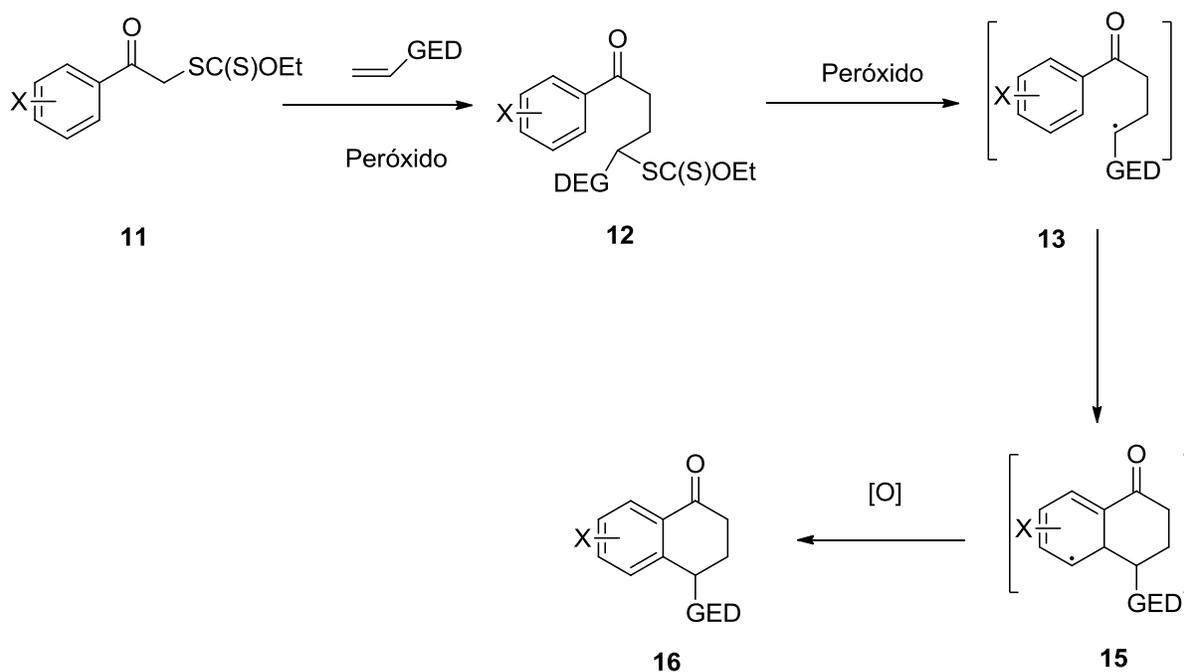


⁷Allinger, N. L.; Jones, E. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 70

⁸Sneider, B. B.; Han, L. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2337

2.5 Transformaciones radicalarias

Con el objetivo de obtener α -tetralonas de una forma sencilla, Zard y colaboradores utilizaron los xantatos de tipo (**11**). Estos experimentan una reacción en cadena de radicales que se adicionaron a una amplia variedad de olefinas, para generar los aductos **12**. Estos productos sirven como punto de partida para otra secuencia radicalaria, en este caso la construcción del anillo de 6 miembros de la α -tetralona⁹ **15**. Esta metodología tiene muchas virtudes, como la simplicidad, el bajo costo, la ausencia de metales pesados y la facilidad de extrapolación a α -tetralonas estratégicamente sustituidas.



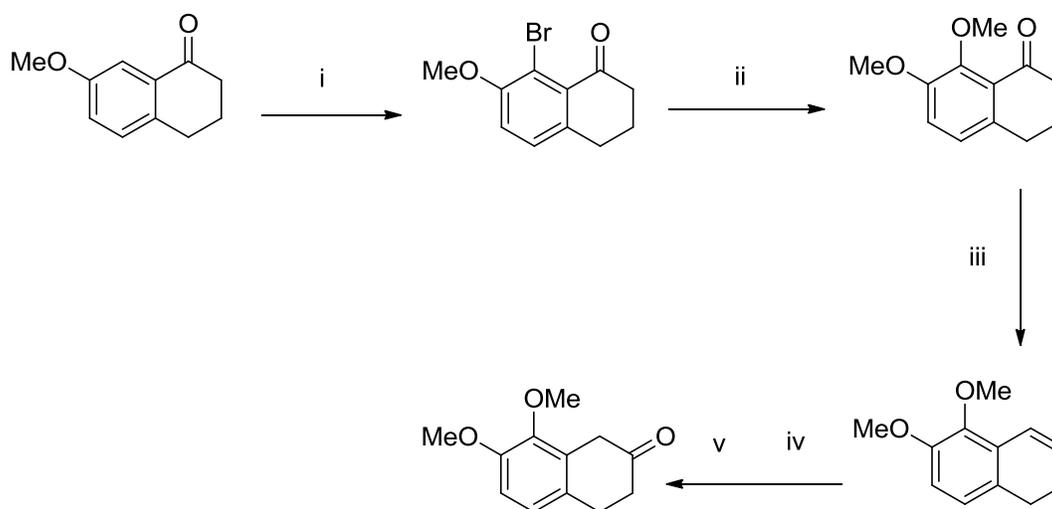
GED = Grupo Electro Donador

Esquema 6

⁹ Cordero-Vargas, A.; Pérez-Martín, I.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3018

Este método es muy importante pues en muchos casos la obtención de algunas α -tetralonas es una potencial etapa clave para la construcción de una amplia variedad de productos naturales con actividad biológica relevante. Indudablemente intermediarios como estos se debe a las características químicas que poseen estos buenos nucleófilos o electrófilos.

Un ejemplo representativo es el descrito por Cabrera y colaboradores¹⁰ quienes recientemente sintetizaron la 7,8-dimetoxi-2-tetralona (Esquema 7). Este bicyclo es un compuesto que se ha utilizado como producto intermedio en la síntesis de analgésicos, derivado de la morfina y algunos esteroides.



(i) NBS, CH₃CN, rt; (ii) NaOMe, CuBr, DMF-H₂O, reflujo; (iii) 2,4-pentanodiol, *p*-TsOH, reflujo; (iv) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0°C; (v) H₂SO₄ (10%), EtOH.

Esquema 7

¹⁰ Cabrera, E. V.; Sanchez, J. L.; Banerjee A. K.; *Org. Prep.Proced. Int.* **2011**, 43, 364

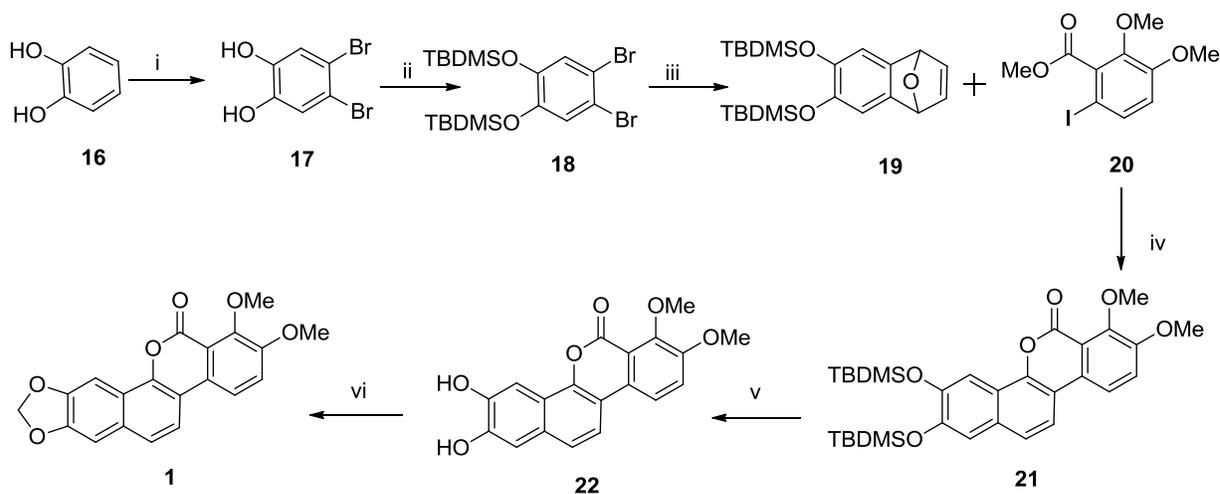
3. RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LA ARNOTINA 1 Y LA NITIDINA 2

En estudios preliminares los productos naturales Arnotina I (**1**) aislada de *Xanthoxylum arnottianum* y el alcaloide Nitidina (**2**) aislada de *Zanthoxylum nitidum*, muestran importantes actividades biológicas, como antitumorales, antibacteriales y antivirales¹¹.

En los últimos años, las variadas actividades biológicas que despliegan estos compuestos así como sus características estructurales particulares, han atraído el interés de la comunidad científica en los últimos años para sus síntesis.



En este aspecto, Madan y Cheng, informaron la síntesis de la Arnotina¹² **1** utilizando una secuencia de 6 pasos, en la que la etapa clave fue la apertura del sistema 2,3-benzo-7-oxanorbordadieno **19** por un derivado organometálico proveniente del *o*-yodobenzoato **20** seguida de una ciclación, aromatización a **21** (Esquema 8)



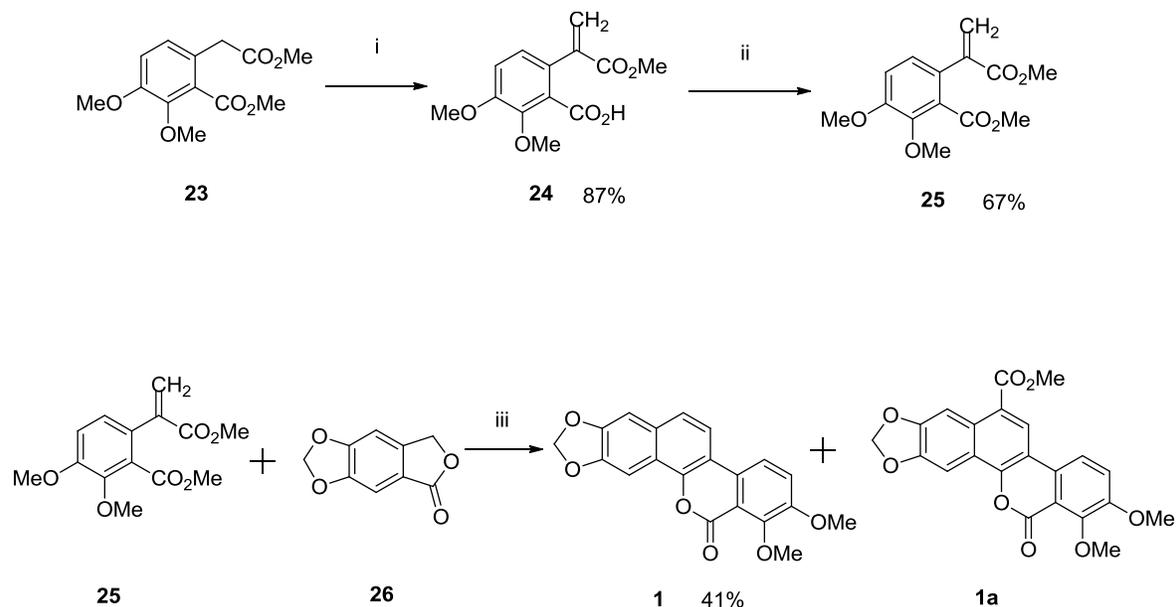
(i) Br₂, CH₃COOH; (ii) Imidazol, DMF, TBDMSCl (iii) n-BuLi, THF, furano, -78 °C, (iv) NiBr₂, Zn, CH₃CN, 80 °C; (v) KF, THF:CH₃CN, rt; (vi) CH₂Br₂, (C₂H₅)₃N CH₃CN, reflujo 74%

Esquema 8

¹¹ Harayama, T.; Yasuda, H.; Akiyama, T.; Takeuchi, Y.; Abe, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 861

¹² Madan, S.; Cheng, C-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8312

En una publicación del grupo de Mai¹³, se informó otra síntesis de la Annotina I **1**, a través de la anilación de la ftálica **26** con el arilacrilato **25** en presencia de LHMSD (Esquema 9)



(i) NaH, HCOH, THF, 0°C - 5°C, (ii) DBU, MeI, Acetona, (iii) LHMSD, THF, -78 °C

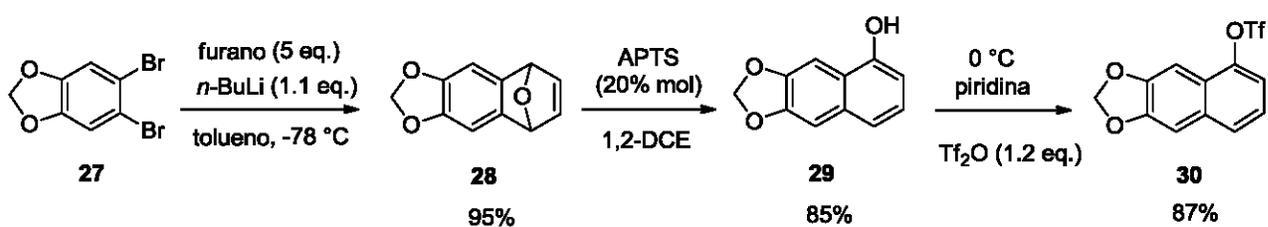
Esquema 9

Por otra parte, el grupo de Blanchot¹⁴ llevó a cabo una síntesis formal de la nitidina mediante el acoplamiento de dos fragmentos. El triflato **30** y la imina **32**. El triflato **30** se obtuvo en 3 pasos a partir de **27**, a través de una reacción de Diels-Alder y la aromatización del aducto correspondiente, se esterificó con Tf₂O y piridina. Por otra parte, la imina **32** se obtuvo en condiciones básicas a partir del aldehído **31**. El acoplamiento de estos dos fragmentos usando como catalizador Pd(OAc)₂ produjo la nornitidina **33** a través de una *N*-arilación. Esta estrategia resulta muy útil para la síntesis de este tipo de heterociclos nitrogenados (Esquema 10).

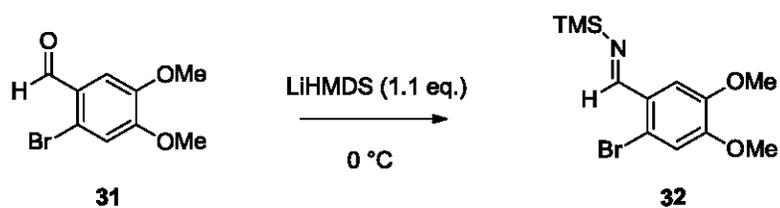
¹³ Mai, D.; Jana, A. K.; Mitra, P.; Ghosh, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3392

¹⁴ Blanchot, M.; Candito, D. A.; Larnaud, F.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1486

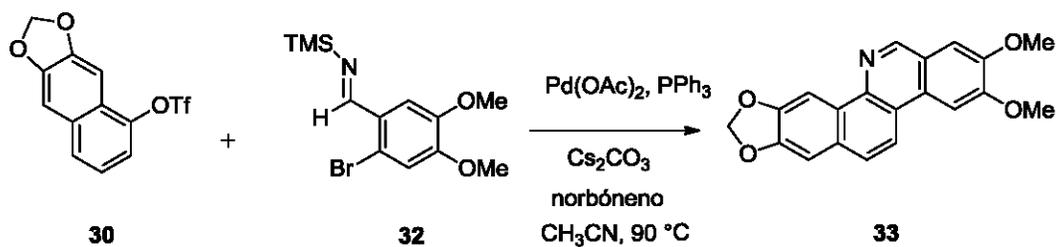
Síntesis del aril trifiato



Síntesis de la imina 32



Acoplamiento



Esquema 10

4. IMPORTANCIA DE LOS RADICALES LIBRES EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

Un radical libre es una especie reactiva que se define como un átomo o grupo de átomos que posee uno o más electrones desapareados en su capa de valencia¹⁵.

En las últimas décadas la química de los radicales libres se ha establecido como una parte central de la química orgánica¹⁶. El uso de estos procesos especialmente útiles en la formación de enlaces carbono-carbono, por lo que su aplicación es cada vez mayor en la síntesis orgánica, dando origen a diseños metodológicos radicalarios¹⁷, para formar compuestos cíclicos de 5 y 6 miembros.

Al ser los radicales libres intermediarios reactivos de gran utilidad e importancia en la química orgánica e inorgánica, es ineludible describir el tipo de reacciones en las cuales están involucrados. La reactividad de un radical libre es muy amplia y una vez formado puede reaccionar con diferentes sustratos que pueden ser: otro radical libre, una molécula estable o un sitio específico de la misma molécula que generó el radical.

Algunos grupos de investigación han demostrado que a través de procesos controlados, manipulando la estabilidad y facilidad de formar radicales libres, es posible emplearlos como intermediarios en transformaciones orgánicas sintéticamente útiles¹⁸.

4.1 Reacciones radicalarias de los xantatos

El uso de reacciones de radicales libres en síntesis orgánica ha experimentado un extraordinario desarrollo en años recientes. Cuando una reacción de radicales libres es concebida apropiadamente, el proceso ofrece muchas de las características deseadas por el químico sintético, por ejemplo, flexibilidad en las materias primas, suavidad en las condiciones de reacción y selectividad en los productos obtenidos. Sin embargo, hasta

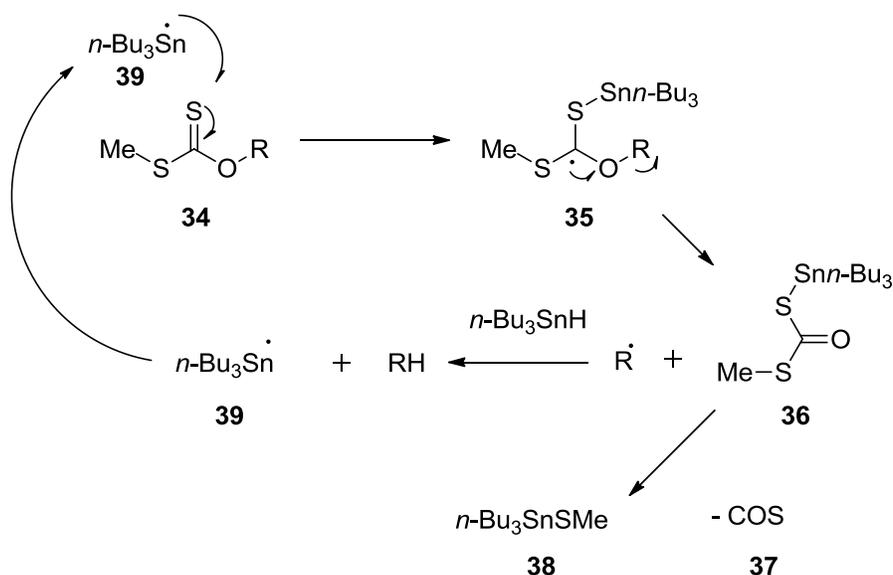
¹⁵ Chen, Y-J.; Lin, W-Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1749

¹⁶ a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press: Oxford, **1986**. b) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237. c) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, **1992**. d) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH Publishers, Weinheim, **1996**. e) Curran, D. P. *Synthesis*, **1988**, 417,489. f) Renaud, P.; Sibi, M. *Radicals in Organic Synthesis* Ed. Wiley VCH, Weinheim, **2001**, vol1 y 2.

¹⁷ Yet, L. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9349.

¹⁸ a) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., *Free Radicals in Organic Synthesis*, Ed. Wiley-VCH, Paris, **1995**. b) Renaud, P.; Sibi, M., *Radicals in Organic Synthesis*, Ed. Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 y 2. c) Barton, D, H, R.; Pakeh, S. I., *Half a century of Free Radicals Chemistry*, Cambridge University Press, Great Britain, **1993**.

hace algunos años, la cantidad de metodologías sintéticas útiles basadas en radicales eran todavía limitadas y la mayor parte había caído en el uso de los estanoanos. Por ejemplo, los *O*-alquil-*S*-metil xantatos secundarios, clasificados ahora bajo el nombre más sistemático pero menos evocativo de ditiocarbonatos (carbonoditioatos) reaccionan con hidruro de tri *n*-butilestaño para dar el correspondiente alcano (reacción de Barton-McCombie)¹⁹ Esta reacción fue concebida en base al razonamiento mecanístico mostrado en el esquema 11, favorecida por la bien conocida afinidad del estaño por el azufre. De esta manera, la reacción del radical estaniilo con el átomo de azufre del grupo tiocarbonilo del xantato **34** genera el aducto intermediario **35** mediante una β -fragmentación preferencial del enlace C-O debido a la mayor estabilidad del R• con respecto a la del Me•. La sustracción del átomo de hidrógeno del hidruro de tri *n*-butilestaño produce el alcano deseado y propaga la cadena. El subproducto inestable **36** produce oxisulfuro de carbono **37**. En la práctica, el proceso funciona mejor con xantatos derivados de alcoholes secundarios ya que la desoxigenación de alcoholes primarios usualmente requiere temperaturas de reacción mayores y los rendimientos no siempre son muy buenos. Por su parte los xantatos de alcoholes terciarios son especialmente propensos a la reacción de eliminación de Chugaev, y por lo tanto difíciles de controlar²⁰.



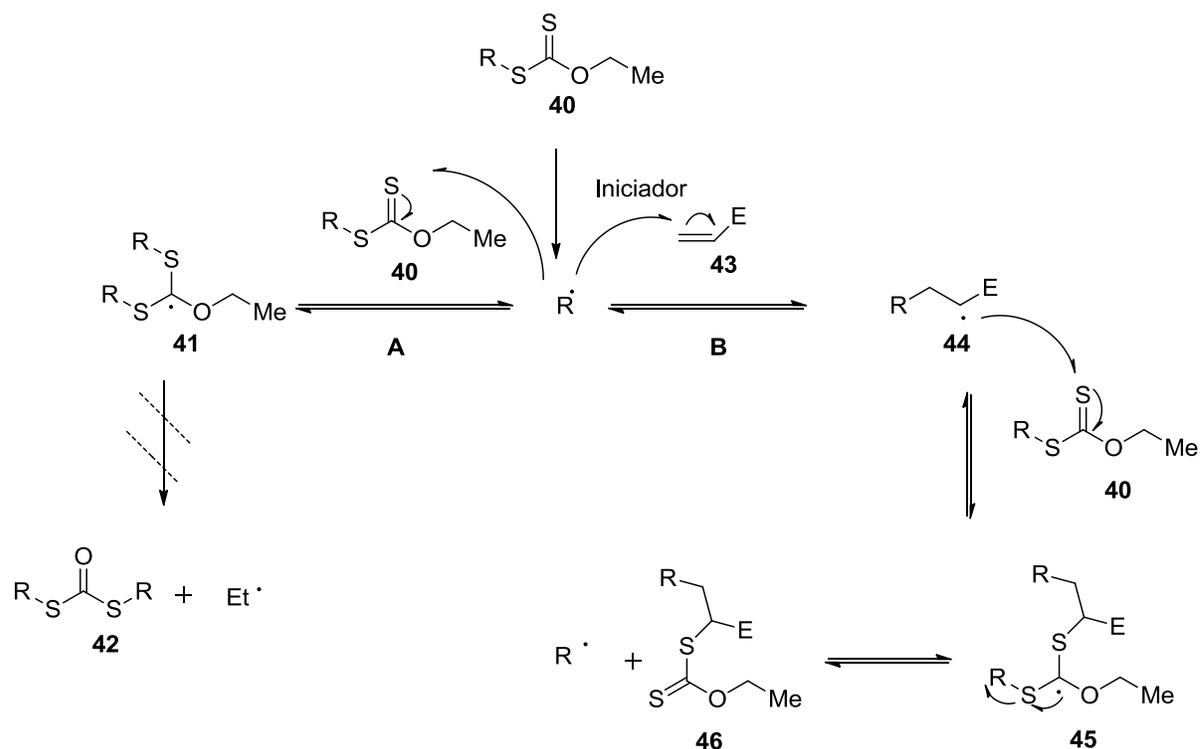
Esquema 11. mecanismo de Barton-McCombie

¹⁹ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574.

²⁰ Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733

4.2 Perspectiva diferente a la generación de radicales libres con xantatos

En la década antepasada Zard²¹ propuso un proceso radicalario mucho más general para la formación de enlaces C-C, aprovechando la facilidad de romper enlaces C-S. El proceso se basa en la idea de evitar la ruptura del enlace C-O (favorecido en la reacción de Barton-McCombie) y favorecer la ruptura del enlace C-S. (Esquema 12)



Esquema 12. Mecanismo para la generación y captura de radicales a partir de xantatos

Esto es posible pues un xantato de tipo **40** no podría permitir la ruptura del enlace C-O del modo Barton-McCombie debido a la estabilidad del radical formado. Después de un proceso de iniciación químico o fotoquímico, se genera un radical R^\bullet , el cual tiene dos opciones de reacción: a) la adición a otra molécula del xantato inicial **40**, ó b) la adición a

²¹ (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002. (c) Zard, S. Z. *Radicals in Organic Synthesis*, Ed. Renaud, P. and M. Sibi, M. P. Wiley VCH, Weinheim, 2001, vol. 1 p. 90

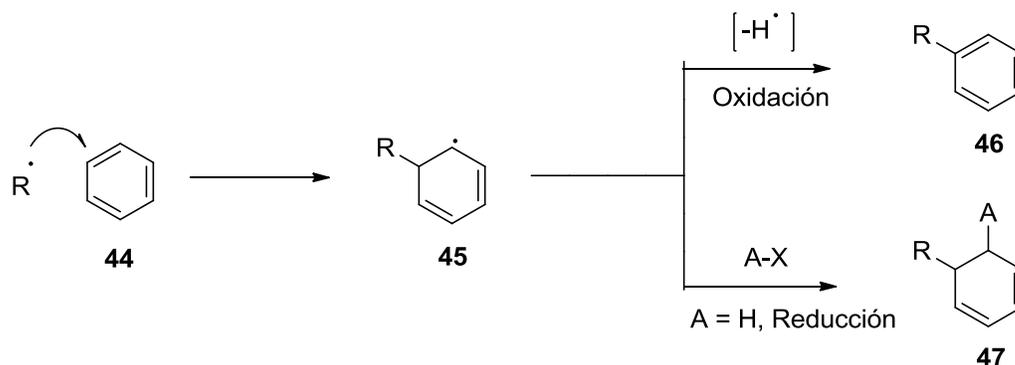
un atrapador de radicales colocado en el medio, tal como una olefina. La posibilidad **A** permite la formación del aducto **41** cuya β -fragmentación del enlace C-O es muy desfavorable, ya que este produciría un radical etilo, que en principio debe ser termodinámicamente menos estable que R•.

Por otro lado, la ruptura de cualquiera de los enlaces C-S permite la formación de R• y el xantato inicial **40**. Esto mismo aplica si el grupo etilo del oxígeno es remplazado por otro grupo en la que la estabilidad de su correspondiente radical, sea menor que la de R•. Por lo tanto este paso no consume R•, y así, no compite con el atrapador de radicales olefínico, (esto es, el paso **A** no compite con el paso **B**). Este punto es el corazón de todo el sistema, ya que R• no es irreversiblemente consumido por su precursor, lo que hace que su tiempo de vida sea más largo y permite que el radical R• sea capturado por atrapadores de radicales poco reactivos que normalmente no podrían ser empleados bajo otro tipo de condiciones (por ejemplo, hidruros de mercurio y estaño). Esta propiedad también es compartida por el llamado proceso de transferencia de átomo o reacción de Kharasch (transferencia de átomo de bromo o yodo)¹⁶. Así, la captura de R• permite la producción del radical **44** que reacciona con el xantato inicial **40** para producir, después de dos pasos reversibles, otro xantato **46**. En este proceso se crean un nuevo enlace C-C y un nuevo enlace C-S. De hecho, los xantatos **46** producidos son fuente de nuevos radicales.

En este punto, se pueden hacer varios comentarios acerca de este sistema. Ningún metal pesado o tóxico está involucrado en el proceso y las materias primas son normalmente baratas y fácilmente disponibles (por ejemplo, los S–alquil-O-etilo xantatos pueden ser producidos por desplazamientos nucleofílicos sobre halogenuros de alquilo, tosilatos, mesilatos, etc. con la sal de potasio del ácido O-etilxántico comercial). Además, el producto final también es un xantato, el cual puede ser empleado como materia prima para otra secuencia radicalaria. Sin embargo, visto desde un ángulo diferente, este hecho al mismo tiempo constituye una limitante, ya que la reversibilidad en la transferencia del grupo xantato, implica que al menos dos pasos de propagación (**44** \rightleftharpoons **45**) estén en equilibrio. Este equilibrio es dirigido hacia R• solo si éste es más estable que el radical **44**. Este punto tiene que ser recordado constantemente cuando se diseñan secuencias sintéticas que utilizan este procedimiento.

4.3 Adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos

La adición de radicales libres sobre sistemas aromáticos es un proceso muy importante al que han dedicado su atención un número significativo de investigadores alrededor del mundo.²² La aplicación más importante de estos procesos es la construcción de enlaces carbono-carbono, que permite que estas reacciones se puedan utilizar para la preparación de una gran cantidad de moléculas complejas. Desde el punto de vista mecanístico (Esquema 13), cuando un radical libre R• se adiciona sobre un sistema aromático **44**, genera un radical intermediario **45**, el cual puede sufrir dos tipos de reacciones: una oxidación y pérdida de un átomo de hidrógeno regenerando el sistema aromático y produciendo el compuesto de sustitución **49**; o bien, puede ser atrapado por otro reactivo (A-X) y producir el compuesto de adición simple **50**



Esquema 13. Adiciones radicalarias sobre sistemas aromáticos.

Zard y colaboradores²³ han construido sistemas fusionados mediante reacciones intramoleculares de radicales libres sobre sistemas aromáticos, explotando las reacciones basadas en el uso de xantatos como precursores de radicales. De esta manera, se han construido anillos de cinco, seis y siete miembros fusionados a sistemas homoaromáticos y heteroaromáticos. Estas reacciones no sólo se realizan bajo condiciones libres de estaño, sino que también previenen la reducción prematura del radical que se observa cuando se utilizan los hidruros de estaño. Como ya se mencionó anteriormente, los radicales generados bajo estas condiciones tienen un tiempo de vida media más largo,

²² Studer, A.; Bassart, M. *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P. y Sibi, M. P. Ed. Wiley VCH, Weinheim, **2001**; Vol. 2, p. 62

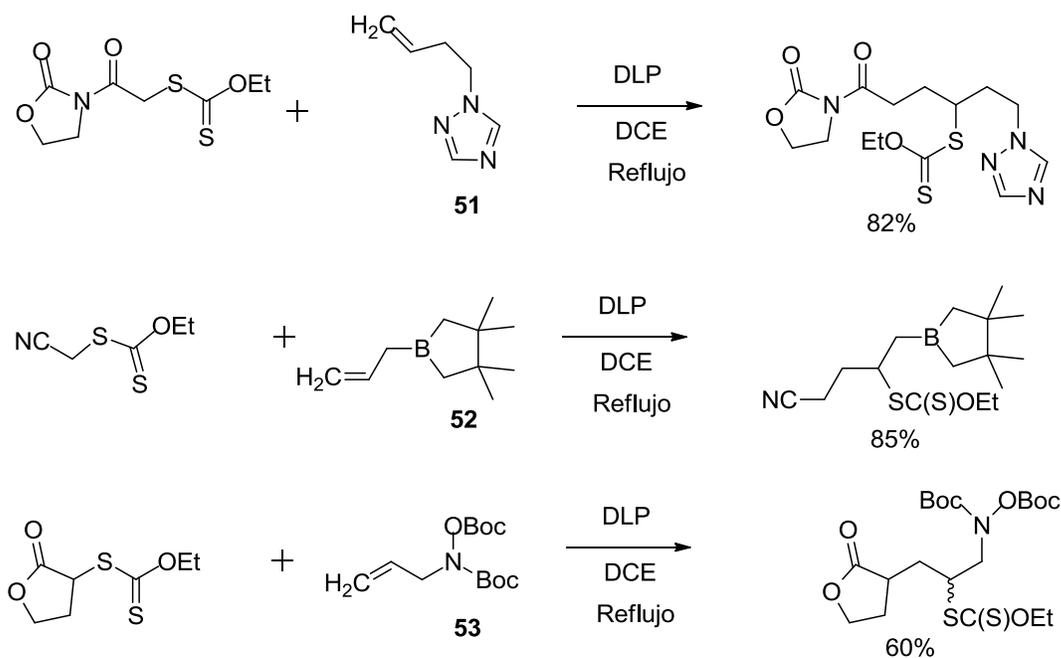
²³ Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford, **2003**,

debido a que la naturaleza de las condiciones de reacción no ofrece reacciones competitivas que consuman a los radicales ya formados.

Es importante señalar que debido a la presencia del peróxido que se usa como iniciador de radicales las condiciones de reacción son oxidantes, por lo que se considera que la etapa de rearomatización sucede por la acción del mismo peróxido orgánico²⁴. Por lo tanto, en estas reacciones generalmente se utiliza al menos un equivalente del iniciador.

4.4 Aplicaciones sintéticas de los xantatos

Los xantatos pueden ser útiles para diversas transformaciones radicalarias y así por ejemplo se pueden usar como sustratos olefinas con diferentes grupos como azoles²⁴ **51**, boronatos²⁵ **52**, e hidroxilaminas²⁶ **53**, que dan compuestos altamente funcionalizados (Esquema 14).



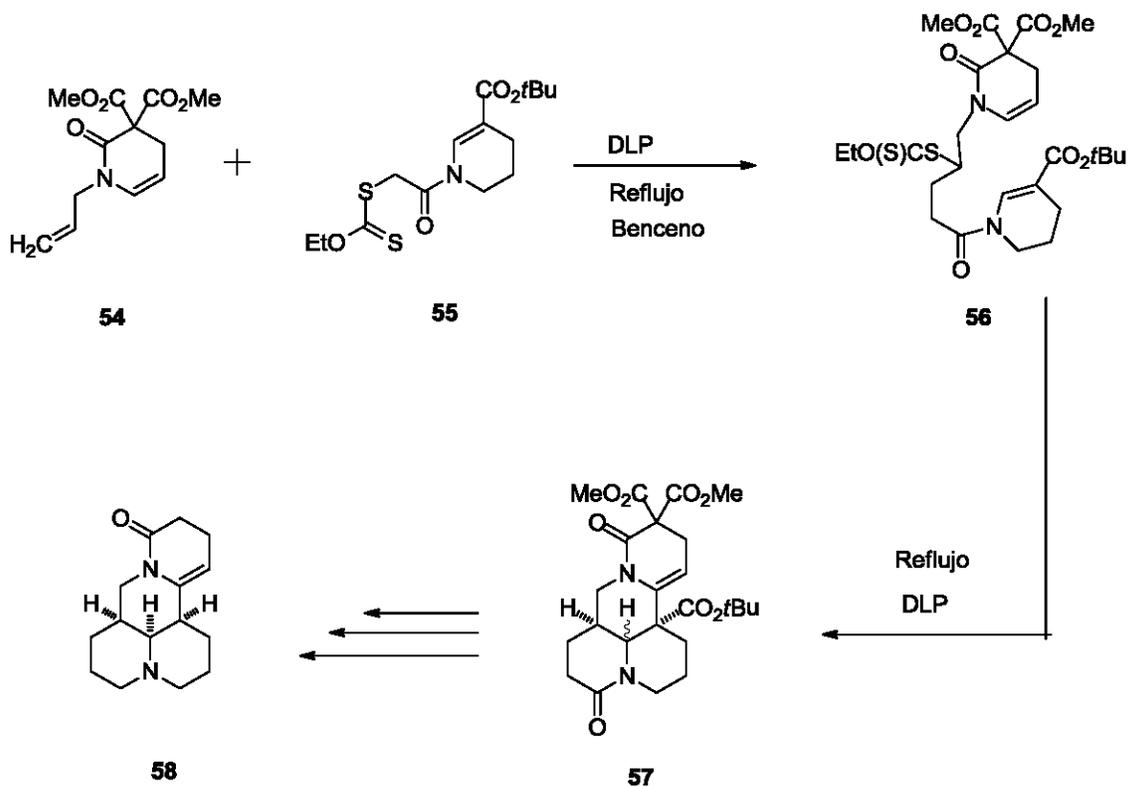
Esquema 14. Estructuras altamente funcionalizadas obtenidas a partir de xantatos

²⁴ (a) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345. (b) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 731. (c) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719. (d) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759. (e) Cholleton, N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295 (f) Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.

²⁵ Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 2618

²⁶ Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 903.

La utilización de estas moléculas altamente funcionalizadas con xantatos ha permitido en muchos casos conseguir la síntesis de algunos productos naturales complejos como es el caso de la (±) matrina²⁷ **58**. En el esquema 15 se ilustran las reacciones en cascada utilizadas a partir del xantato **55**.



Esquema 15. Síntesis total de la (±) matrina

²⁷ Boiteau, L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1128

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general.

- ✚ Desarrollar un nuevo protocolo sintético para la preparación de los compuestos de origen natural Arnotina I (**1**) y Nitidina (**2**), utilizando la química radicalaria de los xantatos.

5.2 Objetivo específicos.

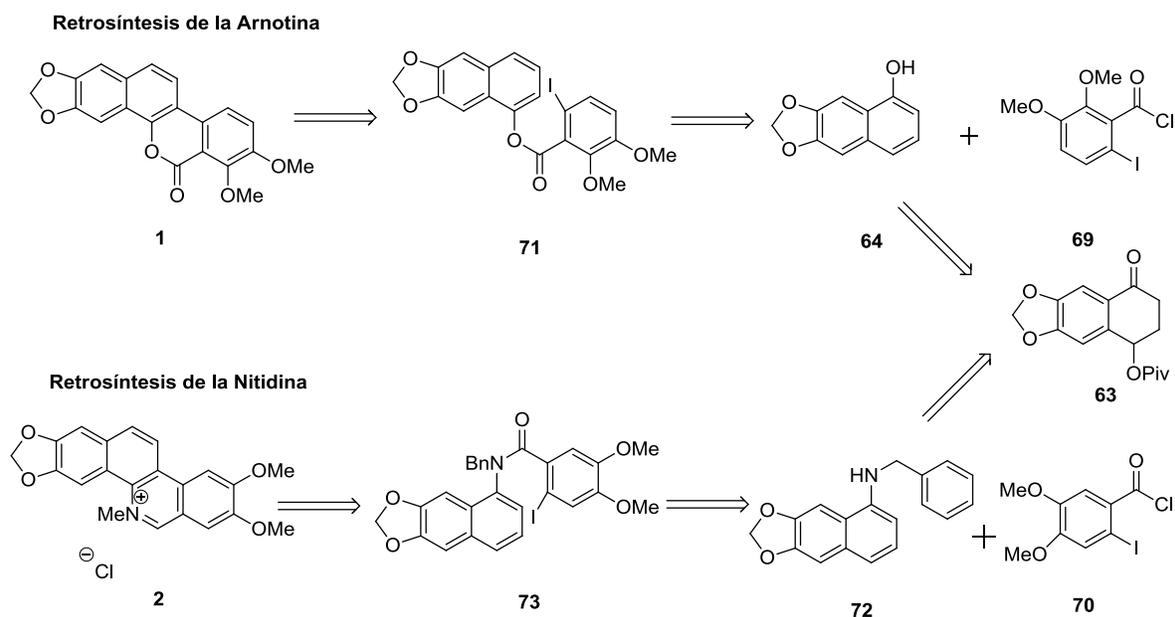
- ✚ Síntesis de la α -tetralona **63** como intermediario clave tanto para la síntesis total de la Arnotina I como de la Nitidina.
- ✚ Determinar las condiciones experimentales óptimas que lleven a la síntesis de los compuestos finales
- ✚ Mostrar una vez más las propiedades químicas únicas de los xantatos como parte esencial en la síntesis total de productos naturales.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 Análisis retrosintéticos

La clave para proponer rutas sintéticas, para la arnotina **1** y la nitidina **2** partió de la hipótesis que una α -tetralona podría servir como intermediario común para la síntesis de ambos compuestos.

Acoplamiento de fragmentos

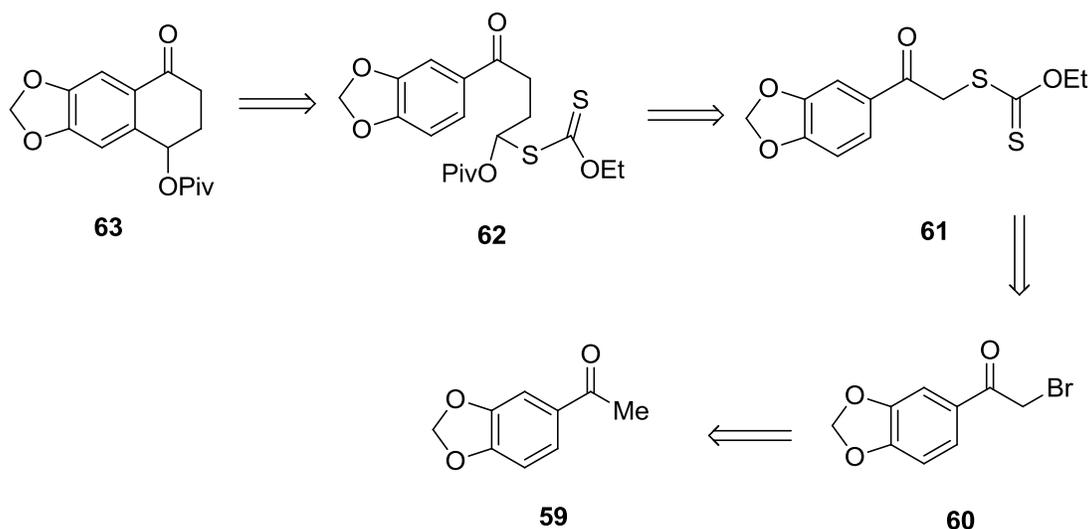


La formación de los sistemas tetracíclicos de la arnotina **1**, y la nitidina **2** se pueden llevar a cabo mediante un acoplamiento catalizado por Pd (0). Por un lado la acilación del naftol **64** con el cloruro de ácido **69** podría conducir al éster **71**, sustrato para la ciclización. Por otro lado, la condensación de la tetralona **63** con bencilamina llevaría después de su aromatización a la naftilamina **72** que por una acilación con el cloruro de ácido **70** daría lugar al intermediario **73** para la síntesis de la nitidina **2**.

Como puede observarse, con este plan ambos productos (**1** y **2**) se obtendrían del mismo intermediario clave (**63**), lo que demostraría la gran versatilidad de las α -tetralonas en síntesis orgánica.

6.2 Obtención de la α -tetralona clave **63**

Como ya se explicó en los antecedentes, existen varias opciones de obtener este intermediario, pero por su simplicidad la que nosotros seleccionamos fue la desarrollada por Zard en la cual se utilizan xantatos. A través de una secuencia radicalaria y la utilización de una olefina, se puede construir el anillo de 6 miembros una α -tetralona, con las ventajas ya mencionadas de su simplicidad, bajo costo y ausencia de metales pesados.

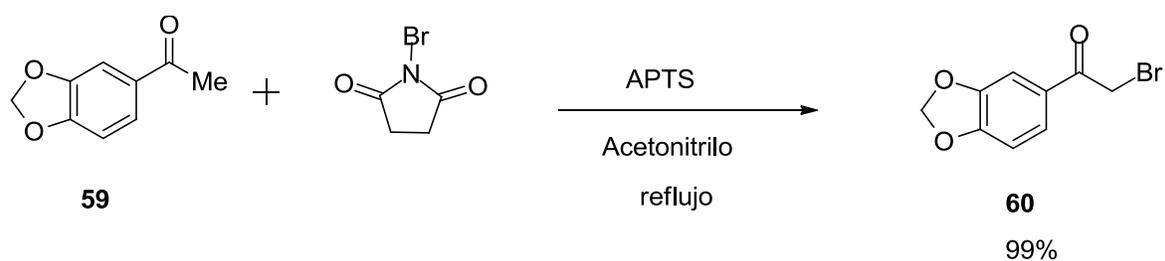


Esquema 16

La tetralona **63**, provendría de una secuencia de adición-ciclación entre el xantato **61** y una olefina como el pivalato de vinilo que serviría como trampa de radicales. A su vez el xantato **61** se obtendría del compuesto bromado **60**, el cual se prepararía a partir de la 3',4'-(metilendioxi)acetofenona **59**.

6.3 Síntesis de la 2-bromo-3',4'-(metilendioxi)acetofenona (60)

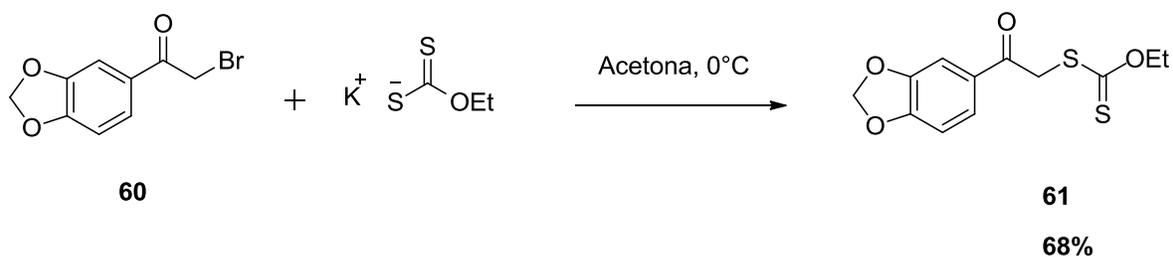
Siguiendo el plan mostrado con anterioridad, la síntesis de la arotina I se inició con la bromación en posición α de la cetona de la 3',4'-(metilendioxi)acetofenona **59**, usando NBS y ácido *p*-toluensulfónico y como disolvente acetonitrilo, refluendo la reacción por un tiempo de 30 minutos. El final de la reacción fue indicado por un cambio en la coloración de amarillo claro a intenso así como a la desaparición de la materia prima por cromatografía en placa fina. Cabe hacer notar que es importante monitorear la reacción por ccf para evitar el sobre calentamiento que conduce a la formación de compuestos dibromados con la consecuente disminución del rendimiento. La formación del aducto **60** es muy rápida y siguiendo las indicaciones anteriores procede con un excelente rendimiento (Esquema 17). Corroborando sus datos espectroscópicos con los descritos en la literatura²⁸



Esquema 17. Bromación de la 3', 4'-(metilendioxi)acetofenona **59**

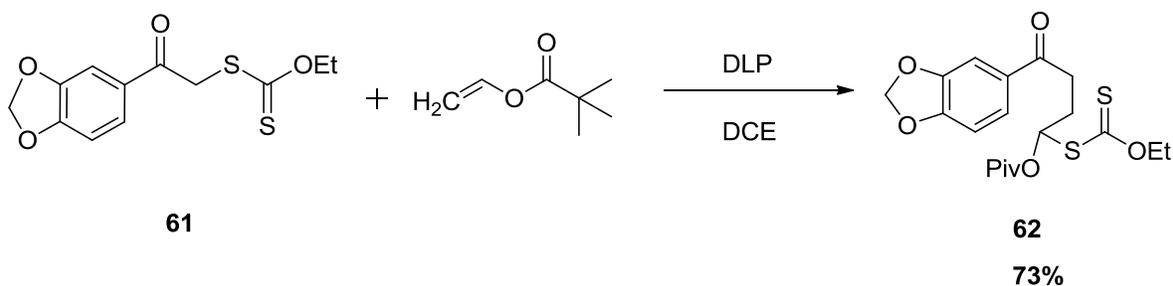
A continuación **60** se sometió a una sustitución nucleofílica con el *O*-etil ditiocarbonato de potasio para la obtención del ditiocarbonato **61** (Esquema 18), que será la fuente del radical α -carbonilo, y que para fines prácticos llamaremos simplemente xantato. En esta reacción el átomo de Br en el compuesto **60** fue desplazado fácilmente por el *O*-etil ditiocarbonato de potasio utilizando como disolvente acetona y agitación a 0 °C por el lapso de 2 horas. Después de purificar por columna de gel de sílice se obtiene un aceite amarillo el cual se purificó con hexano caliente obteniendo como producto final un sólido blanco con un rendimiento del 68%. Observando por RMN-¹H δ = 4.64 (q, *J* = 7.2, 14.1 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.05 Hz, 3H) señales del OEt del xantato

²⁸ Giddens, A. C.; Boshoff, H. I.; Franzblau, S. G.; Barry III, C. E.; Copp, BR R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7355



Esquema 18. Síntesis del xantato **61**

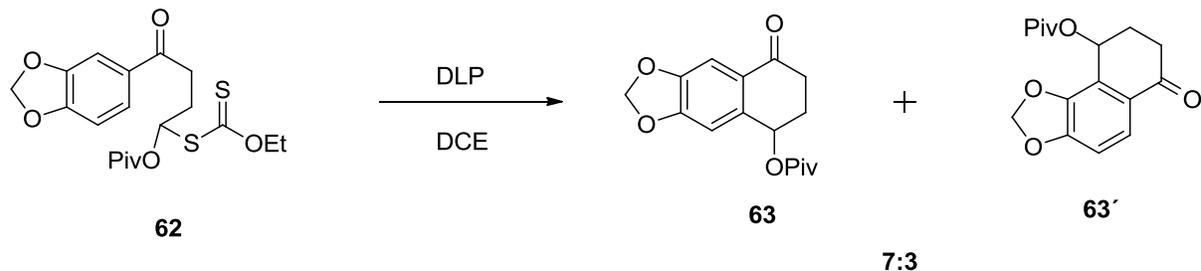
Para la adición radicalaria, el xantato **61** se sometió a las condiciones de reacción apropiadas que consistieron en utilizar 2 equivalentes de pivalato de vinilo como olefina atrapadora del radical en una solución oxigenada de 1,2-dicloroetano. Posteriormente, se adicionó el peróxido (DLP) al medio de reacción en una porción de 5 mol % inicialmente, seguido de adiciones de 2 mol % cada 90 minutos hasta la desaparición del producto de partida (Esquema 19). Observando por RMN-¹H $\delta = 1.19$ (s, 9H) señal representativa del CH₃ del pivalato de vinilo.



Esquema 19. Síntesis de pivalato **62**

El siguiente paso consistió en la ciclación también radicalaria del aducto **62** como se mencionó anteriormente. La propagación del proceso en cadena depende en gran medida de la diferencia de estabilidad entre los radicales. Por consiguiente, al tener un iniciador de radicales como es el DLP, que genera un radical primario, este reacciona con el xantato para producir un radical secundario que se adiciona sobre el anillo aromático. El radical formado de esta adición es más estable que el radical inicial, por lo tanto es difícil de establecer una reacción en cadena. De esta manera, es posible imaginar que la

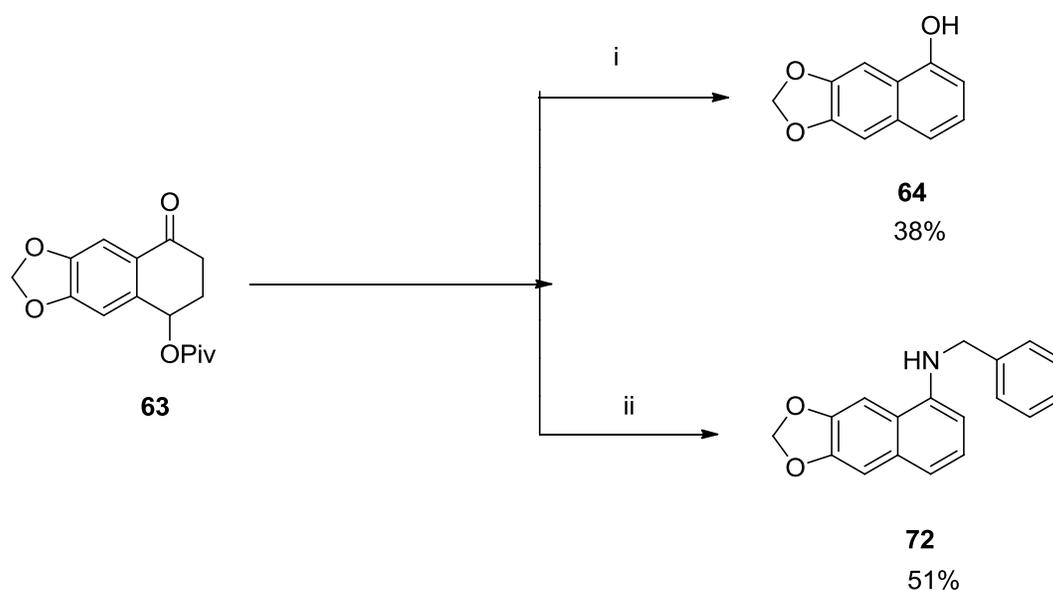
oxidación del aducto radical por la presencia del peróxido que formara un catión que rápidamente perderá un protón para obtener nuevamente un sistema aromático. En esta reacción y debido que hay dos posiciones disponibles para la ciclación radicalaria, se obtuvo la formación de dos isómeros **63** y **63'** (Esquema 20), en rendimiento del 60% como una mezcla (7:3) siendo **63** el isómero mayoritario posiblemente por cuestiones estéricas del grupo Pivaloilo. Los dos isómeros fueron separados mediante purificación fraccionada de la mezcla usando un sistema diclorometano:hexano. (05:95). Observando por RMN-¹H δ = 7.47 (s, 1H), 6.83 (s, 1H) señales representativas del CH del anillo aromático y la desaparición de las señales del xantato.



Esquema 20. Obtención de la mezcla de isómeros **63** y **63'**

Las tetralonas 4-alcoxi sustituidas son estructuras muy útiles que en condiciones ácidas apropiadas se convierten en derivados del naftaleno como por ejemplo naftoles o naftilaminas. Esta propiedad fue aprovechada para transformar el compuesto **63** en el naftol **64** o en la bencilnaftilamina **72**. En el primer caso, el tratamiento de la tetralona **63** con APTS provoca la eliminación del grupo OPiv de manera rápida (45 minutos) pero con un rendimiento modesto (38%) Observando por RMN-¹H δ = 5.15 (s, 1H) señal representativa del OH. Por otro lado, la obtención de la naftilamina **72** fue más complicada y requirió de mucha experimentación hasta lograr su optimización. Después de varios ensayos, se encontró que si se formaba inicialmente la imina mediante la reacción de **63** con bencilamina y APTS (0.1 eq.) durante 12 horas y posteriormente se agregaba 1 eq. del mismo ácido y se continuaba calentando por 4 horas más se podía obtener la bencilamina con rendimientos aceptables. Observando por RMN-¹H δ = 4.45

(s, 2H) señales representativas del CH₂ de la bencilamina. De esta manera, pudimos preparar los fragmentos naftalénicos para la arnotina **1** y la nitidina **2** a partir del mismo intermediario avanzado **63**. Los rendimientos fueron del 38% para el compuesto **64** y del 51% para el compuesto **72**. Optimizandos después de una serie de pruebas en las que se variaron reactivos y condiciones (Esquema 21).

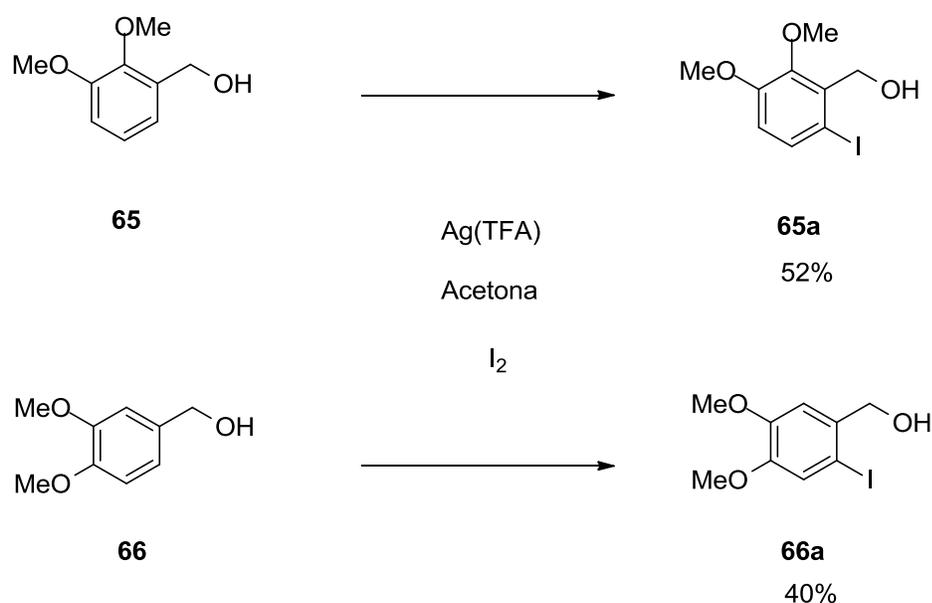


i) Trampa de Dean-Stark, tolueno y APTS ii) Trampa de Dean-Stark, BnNH₂, tolueno y APTS

Esquema 21. Obtención de naftol **64** y naftilamina **72**

6.4 Síntesis de los compuestos yodados 65a y 66a

La preparación de los productos yodados **65a** y **66a** (Esquema 22), se hizo siguiendo la metodología de Ruiz²⁹ y colaboradores, con la cual se obtuvieron los productos esperados de una manera sencilla mediante el tratamiento de los alcoholes bencílicos correspondientes (**65** y **66**) con trifluoroacetato de plata y I₂ en cloroformo. Aplicando esta metodología, los compuestos **65a** y **66a** se aislaron con 52 y 40 % de rendimiento, respectivamente. Corroborando sus datos espectroscópicos con los descritos en la metodología de Ruíz.



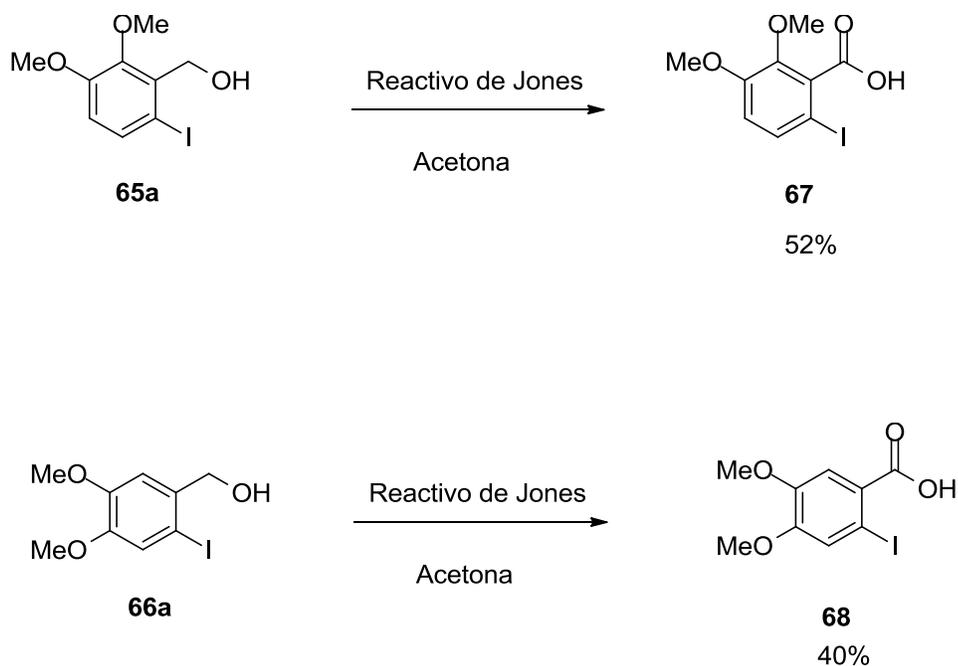
Esquema 22. Yodación de **65a** y **66a**

6.5 Obtención de los ácidos carboxílicos 67 y 68

Una vez que se prepararon los compuestos yodados **65a** y **66a** (Esquema 8), se llevó a cabo una reacción de oxidación del alcohol primario con ácido crómico (oxidación de Jones). En la reacción se utilizó acetona que tiene como propósito disolver la mayoría de los sustratos orgánicos. Al finalizar la reacción los residuos crudos se purificaron por

²⁹ Ruiz, J.; Ardeo, A.; Ignacio, R.; Sotomayor, N.; Lete E.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 3311

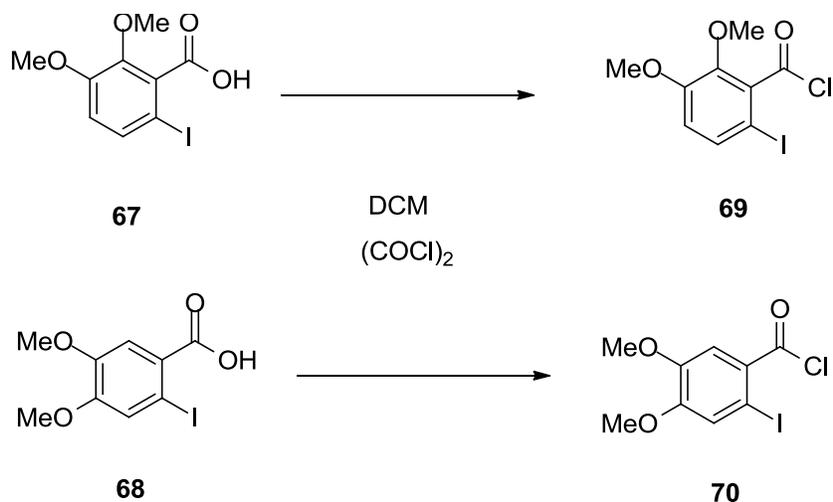
extracciones ácido-base y se recrystalizaron en diclorometano:hexano. Corroborando sus datos espectroscópicos con los descritos en la literatura³⁰



Esquema 23. Obtención de los ácidos carboxílicos **67** y **68**

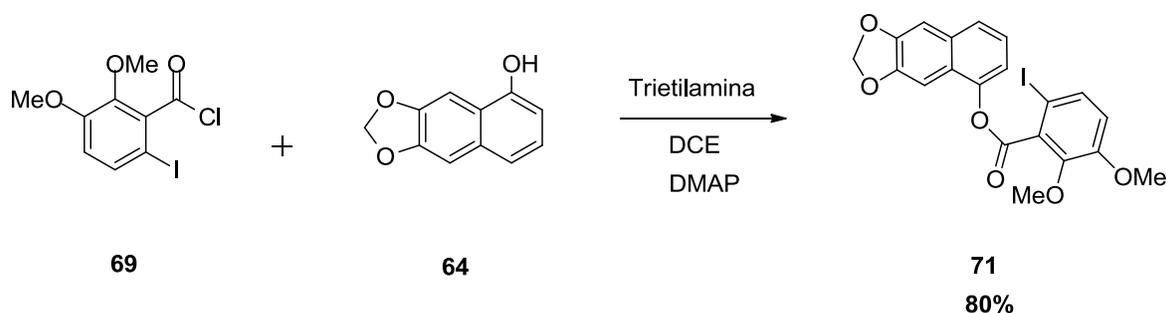
Una vez obtenidos los ácidos carboxílicos **67** y **68** se usaron para siguiente reacción, la cual consistió en preparar los cloruros de ácido. Para ello se utilizó cloruro de oxalilo como reactivo y DMF como catalizador de la reacción (Esquema 24). Es importante mencionar que debido a la conocida facilidad con la que se hidrolizan los cloruros de ácido, los compuestos **69** y **70** se prepararon justo antes de ser utilizados.

³⁰ Pei, L.; Kanglun, H.; Longguan, X.; Xiaohua, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3133



Esquema 24. Formación de los cloruros de ácido **69** y **70**.

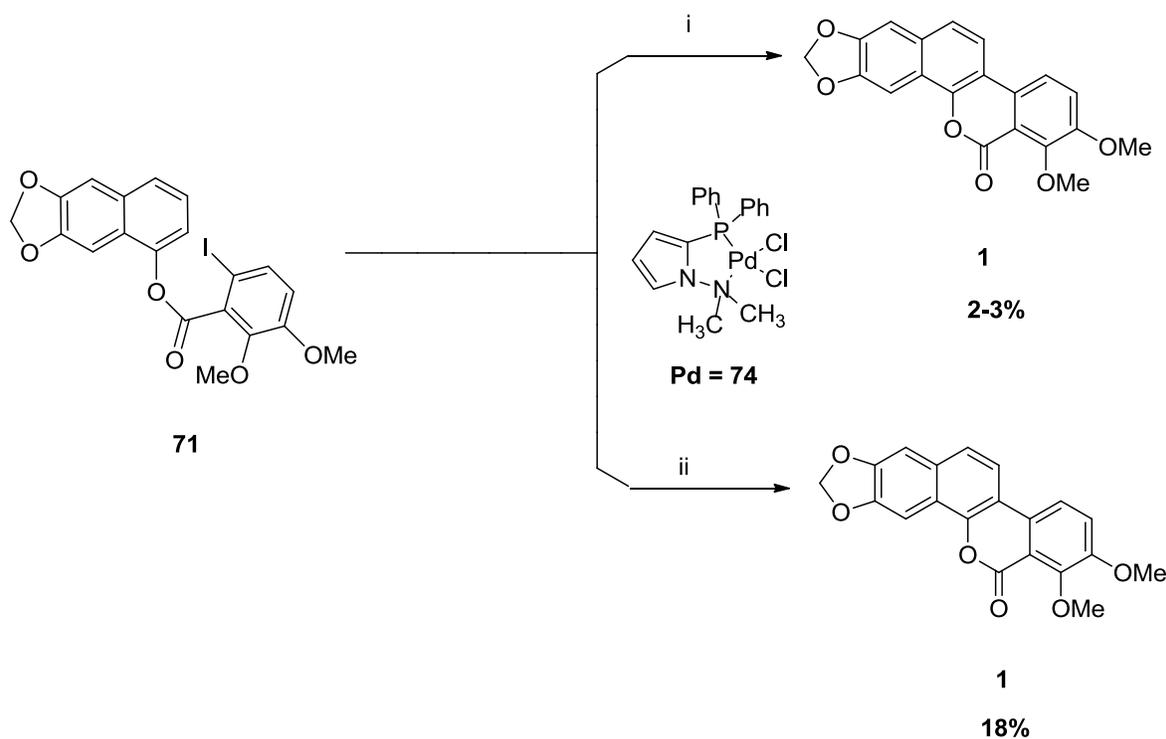
La acilación del naftol **64** con el cloruro de ácido **69** en condiciones básicas condujo al éster **71** en buen rendimiento. En las condiciones iniciales se había utilizado como base trietilamina, pero se observó que la reacción era extremadamente lenta ya que después de 24 horas la materia prima no se había consumido en su totalidad. Por lo tanto se decidió adicionar una cantidad catalítica de DMAP, con lo cual la reacción se completó en un lapso de tiempo de 2.5 horas y un rendimiento del 80%. (Esquema 25). Observando la desaparición del OH, y la aparición de las señales de los OCH₃ por RMN-¹H δ = 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).



Esquema 25. Obtención del éster **71**

Con la preparación del éster **71**, se había concluido una síntesis formal de la arnotina I **1**, ya que la última etapa (ciclación con Pd) ya había sido descrita por Harayama¹¹ y

colaboradores en el año 2000. Sin embargo, como se disponía de suficiente cantidad de **71** se intentó reproducir esta reacción en las mismas condiciones pero el producto se obtuvo en un rendimiento muy bajo (2-3%). Motivo por el que se optó por probar el catalizador **74**^{*}, el cual ya se había probado previamente con sustratos de estructuras sencillas obteniendo excelentes rendimientos. En nuestro caso, la ciclización procedió con 18% de rendimiento que aunque bajo, nos permitió completar la síntesis de la arnotina I. cabe hacer notar que el compuesto **1** resulto muy insoluble lo que ocasionó pérdidas durante la purificación, por lo que pensamos que en realidad el rendimiento es mayor que el antes mencionado. Seguimos trabajando en esta etapa con la intención de alcanzar un rendimiento más decoroso. En el esquema 26 se muestra la comparación de los resultados obtenidos con los catalizadores mencionados.

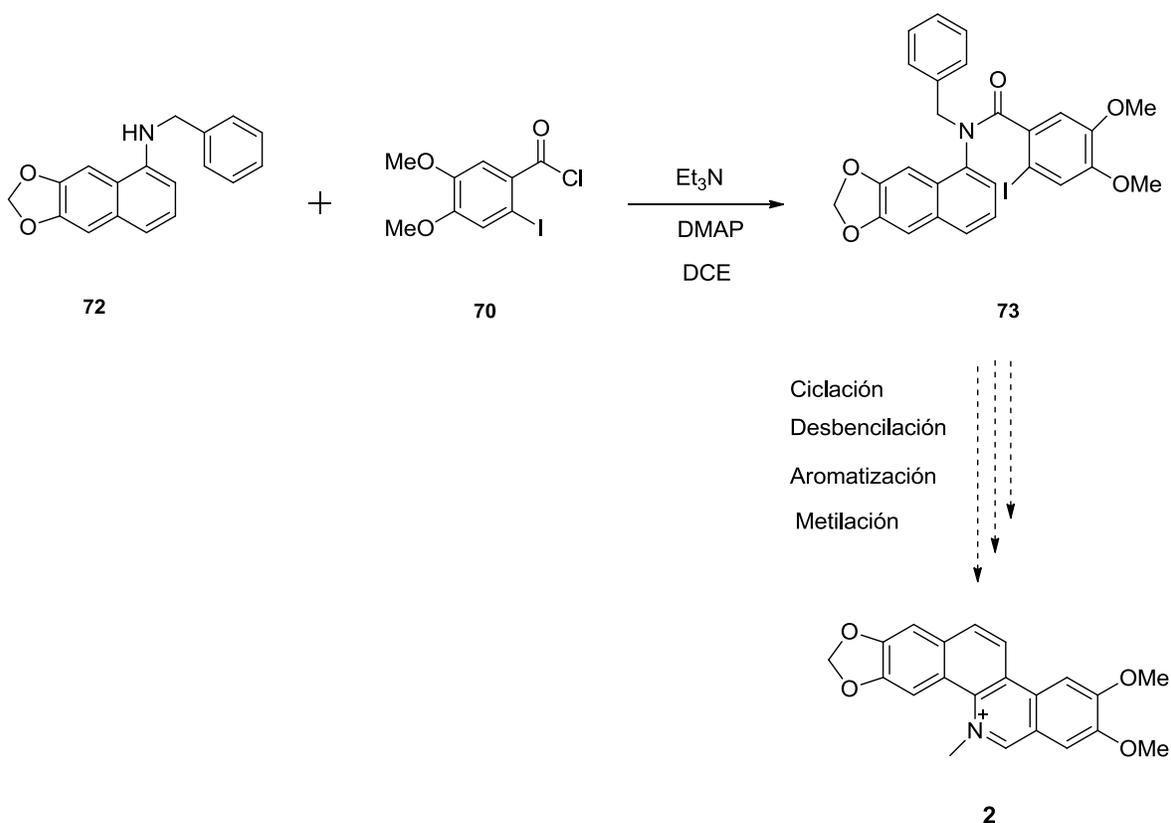


i) DMF, CH₃COONa, 5 mol% Pd=30, ii) DMF, CH₃COONa, 20 mol% Pd(PPh)₃Cl₂

Esquema 26. Síntesis total de la Arnotina I **1** con dos diferentes catalizadores de Pd (0)

*Sintetizado por el grupo del Dr. José Guadalupe López Cortés del departamento de química inorgánica del Instituto de Química

Por otra parte, para la síntesis de la Nitidina **2**, se aciló la naftilamina **72** con el cloruro de ácido **70**, obteniendo la amida **73** con un rendimiento del 46%, intermediario avanzado en la síntesis total de la Nitidina (Esquema 27). Desafortunadamente por falta de tiempo, la síntesis de la nitidina no pudo ser concluida, pero con el intermediario **73** preparado, sólo restan las etapas de ciclación arilo-arilo, la aromatización del ciclo formado y el intercambio del grupo bencilo por un metilo en el átomo de nitrógeno.



Esquema 27. Síntesis de la amida **73**

7 CONCLUSIONES

- ✚ La utilización de xantatos hizo posible desarrollar una estrategia sintética para obtener estructuras altamente funcionalizadas, en tiempos cortos de reacción.
- ✚ Se construyó la α -tetralona **63** mediante reacciones inter e intramoleculares de radicales libres sobre sistemas aromáticos, basadas en el uso de xantatos como precursores radicalarios
- ✚ Se concluyó la síntesis total de la Arnotina I (**1**) y se preparó un intermediario avanzado (**73**) para la síntesis total de la Nitidina (**2**).

8 PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Metodología General

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina, en cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV254) y el revelado se realizó con luz ultravioleta utilizando una lámpara de radiación UV, soluciones de anisaldehído y vainillina. Las purificaciones se llevaron a cabo mediante cromatografía flash por columna utilizando gel de sílice 60 (0.040-0.063mm., malla 230-400 ASTM), como fase estacionaria y como eluyentes se utilizaron hexano, acetato de etilo, diclorometano y metanol. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fischer-Johns.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón RMN-¹H fueron obtenidos en un instrumento Eclipse JEOL de 300 MHz, al igual que los espectros de RMN-¹³C a 75 MHz. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl₃) usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN-¹H se utilizó la siguiente terminología:

s, singulete.

sa, singulete ancho

d, doblete.

dd, doble de dobles.

ddd, doble de dobles de dobles.

qd, cuarteto dobleteado

t, triplete.

q, cuarteto.

m, señal múltiple.

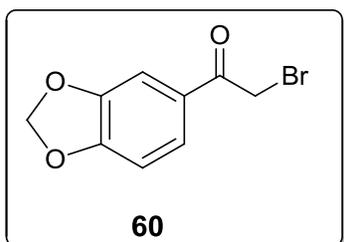
Las asignaciones en la espectroscopia de RMN-¹³C se realizaron con la ayuda de experimentos DEPT.

Los espectros de masas (EM) de baja resolución fueron obtenidos en un espectrofotómetro Jeol JEMAX505HA por la técnica de impacto electrónico, (IE) a 70 eV y por la técnica FAB⁺ en un espectrofotómetro JMS-SX102A para las muestras de alta resolución.

La DMF fue destilada bajo atmósfera de argón utilizando CaH₂ como desecante. El diclorometano y el éter dietílico se utilizaron directamente de los frascos correspondientes, por ser anhidros. Todos los reactivos químicos fueron adquiridos de Aldrich y la mayoría fueron utilizados sin purificación adicional.

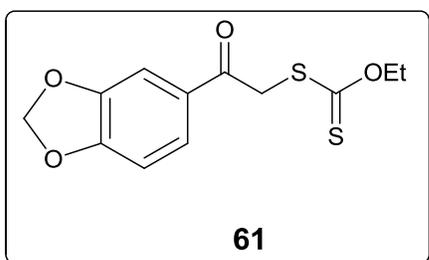
8.2 Procedimientos experimentales y espectroscopía

2-bromo-3',4'-(metilendioxi)acetofenona (**60**)



A una solución de la 3',4'-(metilendioxi)acetofenona (4 g, 24.3 mmol) en 250 mL de acetonitrilo bajo atmósfera de argón, se adicionó el ácido *p*-toluensulfónico (6.952 g, 36.5 mmol). Se adicionaron lentamente 4.336 g, (24.3 mmol) de NBS y la solución se agitó por 5 minutos. La reacción se calentó a reflujo por un lapso de 30 minutos aproximadamente hasta observar la desaparición de la materia prima según el análisis por ccf. Una vez finalizada la reacción se enfrió a t.a., se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano y se lavó 3 veces con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (9:1), obteniéndose **60** como eluyente en un rendimiento del 99%, como un sólido amorfo de color blanco. Sus datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la literatura³⁰.

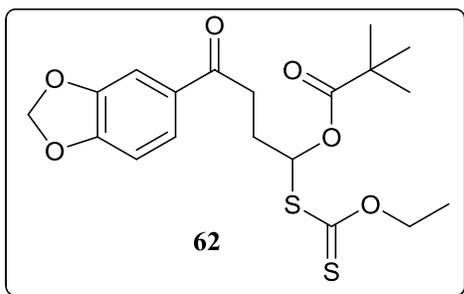
O-Etil ditiocarbonato de S-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-oxoetilo) (**61**)



El compuesto halógeno **60** (5.930 g, 24.3 mmol), disuelto en 60 mL de acetona se enfrió en un baño de hielo, y se adicionaron 3.91 g (24.3 mmol) de O-etil ditiocarbonato de potasio en pequeñas porciones. La reacción se agitó por un lapso de 2 horas aproximadamente hasta observar la desaparición de la materia prima seguida por ccf. Se evaporó, la acetona a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó 3 veces con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (8:2) como

eluyente. Obteniéndose el compuesto **61** como un sólido amorfo de color blanco, (p.f. = 50 °C) con un rendimiento del 68%. RMN-¹H δ= 7.64 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.64 (q *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.05 Hz, 3H), ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ= 213.3, 190.3, 152.3, 148.3, 130.5, 124.9, 108.1, 108.0, 102.0, 70.6, 43.4, 13.7 FAB-MS (modo de ión positivo) m/z: (M+1) EMAR para C₁₂H₁₃O₄S₂ calculado 285.0255, encontrado 285.0255

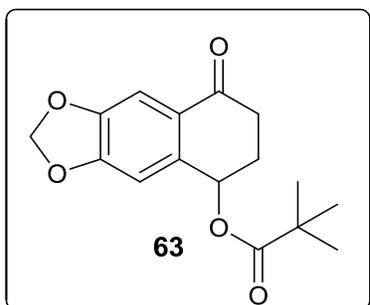
Pivalato de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-((etoxicarbonotioil)tio)-4-oxobutilo (**62**)



Una solución de **61** (2.0 g, 7.03 mmol) y pivalato de vinilo (1.802 g, 14.05 mmol) en 8 mL de dicloroetano se calentó a reflujo bajo corriente de argón. Se hizo una primera adición de 5 mol% de peróxido de dilaurilo (0.140 g, 0.087 mmol) y el resto del peróxido se adicionó en porciones de 2 mol% (0.056 g, 0.035 mmol) cada 90 minutos hasta

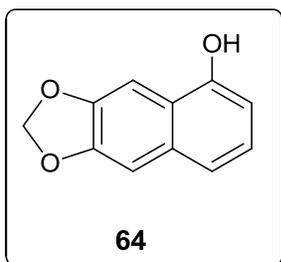
observar que la materia prima se había consumido en su totalidad. El progreso de la reacción se siguió por ccf y una vez finalizada, se evaporó el disolvente y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano:diclorometano (1:1) como eluyente El compuesto **62** se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento del 73%, RMN-¹H δ = 7.53 (dd, *J* = 8.25, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.63 (qd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 2H), 3.04 (td, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H) RMN-¹³C: δ = 210.1, 195.8, 176.6, 151.8, 148.2, 131.4, 124.2, 107.8, 107.8, 101.8, 80.2, 70.1, 38.8, 33.9, 28.7, 26.9, 13.6.

Pivalato de 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-d][1,3]dioxol-5-ilo (6)



A una solución a reflujo de **62** (1.859 g, 4.669 mmol) en 47 mL de 1,2-dicloroetano bajo corriente de argón, se agregaron 20 mol% de peróxido de dilauroilo (0.372 g, 0.933 mmol), seguido de 7 adiciones iguales más, cada 60 minutos o hasta observar la desaparición de la materia prima seguida por ccf. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando (hexano:diclorometano (3:7)) como eluyente. El compuesto **63** se obtuvo como un sólido color beige, con un p.f = 105 °C en un rendimiento del 60%. RMN-¹H δ = 7.47 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.98 (dd, *J* = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 17.4, 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 17.4, 7.2, 4.8 Hz, 1H), 2.41-2.18 (m, 2H), 1.21 (s, 9H). RMN-¹³C: δ = 195.2, 177.8, 152.2, 148.4, 137.8, 127.4, 107.5, 106.3, 101.9, 68.9, 38.9, 34.0, 28.6, 27.0 FAB-MS (modo de ión positivo) m/z: EMAR para C₁₆H₁₈O₅ calculado 290.1154, encontrado 290.1152

Nafto[2,3-d][1,3]dioxol-5-ol (64)

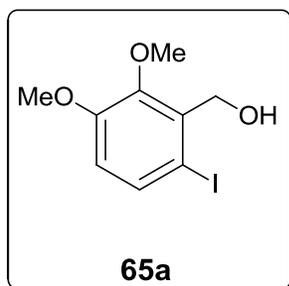


A una solución de **63** (0.050 g, 0.172 mmol) en 5.8 mL de tolueno se le adicionó 0.098 g (0.515 mmol) de APTS, se le adaptó al matraz una trampa Dean-Stark y se calentó a reflujo durante 45 minutos aproximadamente o hasta observar la desaparición de la materia prima, al monitorear la reacción por ccf. Se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando (diclorometano:hexano (7:3)) como eluyente. El producto **64** se obtuvo como un sólido color marrón, con un p.f. = 120 °C y un rendimiento del 38%. RMN-¹H δ = 7.48 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H),

7.08 (s, 1H), 6.67 (dd, $J = 9,0, 3.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.15 (s, 1H). RMN- ^{13}C $\delta = 150.8, 148.0, 147.2, 132.0, 124.3, 120.7, 119.8, 107.7, 103.7, 100.9, 98.4$. FAB-MS (modo de ión positivo) m/z : (M+1) EMAR para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$ calculado 188.0473 encontrado 188.0472

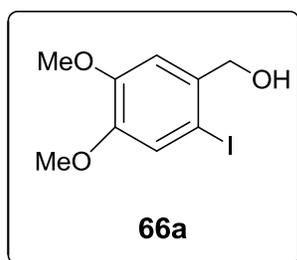
8.3 Metodología general para la obtención de los compuestos yodados (65a) y (66a)

A una solución de los alcoholes dimetoxibencílicos correspondientes (1.0 g, 5.949 mmol) en cloroformo (25 mL), se adicionaron 1.314 g (5.948 mmol) de trifluoroacetato de plata, y posteriormente se agregó gota a gota una solución de yodo (1.510 g, 5.949 mmol) disuelta en 5 mL de cloroformo. La reacción se agitó a t.a. durante 24 horas, siendo monitoreada por ccf. hasta el consumo de la materia prima. La mezcla se filtró y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y después cloruro de sodio. Se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano: acetato de etilo (8:2) como eluyente.



Alcohol 2,3-dimetoxi-6-yodobencílico

El compuesto **65a** se obtuvo a partir del alcohol **65** como un sólido color beige con un rendimiento del 79%. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la literatura²⁸.

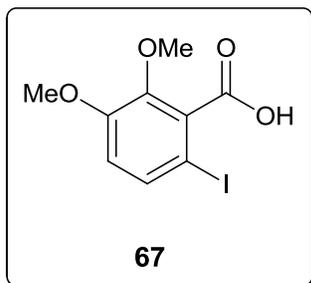


Alcohol 3,4-dimetoxi-6-yodobencílico

El compuesto **66a** se obtuvo a partir del alcohol **66** como un sólido color beige, con un rendimiento del 80%. Los datos espectroscópicos coincidieron plenamente con los descritos en la literatura.²⁸

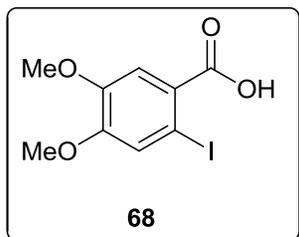
8.4 Metodología general para la obtención de los ácidos carboxílicos (67) y (68)

Una solución del compuesto yodado correspondiente (0.5 g, 1.700 mmol) en 8.6 mL de acetona se enfrió a 0 °C y se le adicionó gota a gota una solución del reactivo de Jones (3.33 mL, 0.51 mmol). La reacción fue monitoreada por ccf y una vez finalizada (1 hora) se diluyó con agua y se basificó con K_2CO_3 hasta un pH de 12. Se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase acuosa se aciduló con HCl hasta un pH de 2. Se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida hasta la obtención de un aceite amarillo el cual se recrystalizó en un sistema (diclorometano-hexano).



Ácido 2,3-dimetoxi-6-yodo benzoico (67)

El compuesto **67** se obtuvo a partir de **65a** como un sólido blanco con un rendimiento del 52%. Sus datos espectroscópicos coincidieron plenamente con los descritos en la literatura³⁰.



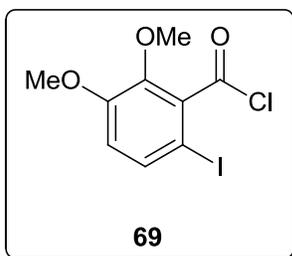
Ácido 3,4-dimetoxi-6-yodo benzoico (68)

El compuesto **68** se obtuvo a partir de **66a** como un sólido blanco con un rendimiento del 40%. Sus datos espectroscópicos coincidieron plenamente con los descritos en la literatura³⁰.

8.5 Metodología general para la obtención de los cloruros de ácido (69) y (70)

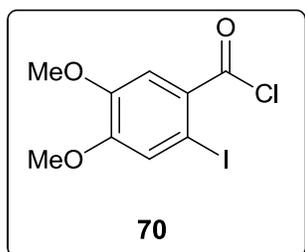
A una solución fría (0 °C) del ácido carboxílico correspondiente (0.195 g, 0.632 mmol) en 21 mL de CH₂Cl₂ anhidro y bajo atmosfera de argón se agregaron 3 gotas de DMF (diluidas en 5 mL de CH₂Cl₂). Se adicionaron lentamente 0.401 g (3.159 mmol) de cloruro de oxalilo, y después de 10 minutos se retiró el matraz del baño de hielo y se cubrió con papel aluminio. Se agitó por 2 horas a t.a. siguiendo el progreso de la reacción por ccf. Se evaporó el disolvente y el producto se secó al vacío.

Cloruro de 2,3-dimetoxi-6-yodo benzoílo (69)



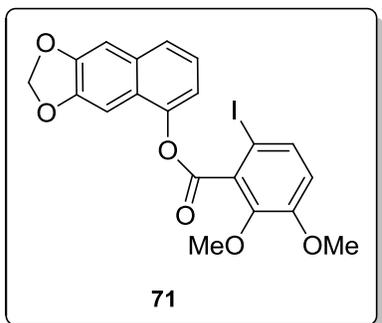
El compuesto **69** se obtuvo como un líquido amarillo el cual no se purificó debido a que es poco estable y se utilizó inmediatamente para la siguiente reacción.

Cloruro de 3,4-dimetoxi-6-yodo benzoílo (70)



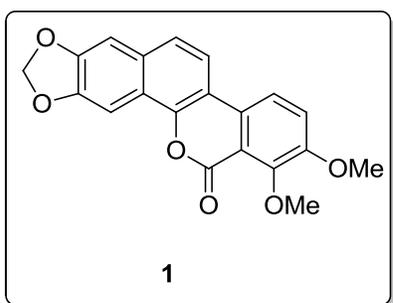
El compuesto **70** se obtuvo como un líquido amarillo el cual no se purificó debido a que es poco estable y se utilizó inmediatamente para la siguiente reacción.

6-yodo-2,3-dimetoxi-benzoato de nafto[2,3]-1,3-dioxol-5-ilo (71)



Una solución de **64** (0.092 g, 0.489 mmol) en 21 mL CH_2Cl_2 , se enfrió a 0 °C y bajo corriente de argón se adicionaron 0.204 mL (0.148 g, 1.462 mmol) de trietilamina. Se adicionó lentamente una solución del cloruro de ácido **69** (0.207 g, 0.634 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 y finalmente una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a t.a. durante 2.5 horas siguiendo el transcurso de la reacción por ccf. Se diluyó con agua, se separaron las fases y la acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano, las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano:hexano (7:3) como eluyente. El compuesto **71** se obtuvo como un sólido amorfo de color blanco p.f. = 162 °C y un rendimiento del 79%. RMN- ^1H δ = 7.60-7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). RMN- ^{13}C δ = 165.7, 153.0, 148.4, 148.1, 147.1, 146.3, 134.9, 134.5, 132.1, 125.3, 124.0, 116.7, 115.6, 103.8, 101.1, 98.5, 79.3, 61.7, 56.1. FAB-MS (modo de ión positivo) m/z: (M+1) EMAR para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_6$ calculado 477.9913, encontrado 477.9909

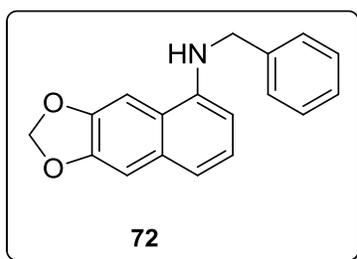
6,7-dimetoxi-3,4-metilendioxi-6H-nafto[1,2-b]benzo[d]piran-6-ona (Arnotina I) (1)



A una solución desgasificada del éster **71** (0.230 g, 0.481 mmol) en 5 mL de DMF, se adicionaron 0.094 g (1.145 mmol) de acetato de sodio y 5 mol% (0.001 g, 0.002 mmol) del catalizador de Pd **74**. El sistema se calentó a reflujo por un lapso de 8 horas y la reacción fue monitoreada por ccf. Se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando

como sistema de eluyentes diclorometano:metanol (98:02), para obtener la arnotina I **1**. El producto final (**1**) se obtuvo como un sólido amorfo de color blanco, con un p.f. = 260 °C y un rendimiento del 19%. RMN- ^1H δ = 7.95 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.00 (sa, 6H). Sus datos espectroscópicos coincidieron plenamente con los descritos en la literatura. EM, IE, m/z (%): 350 (M+, 60) 167(65), 149(100).

***N*-bencil-nafto[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-amina (**72**)**

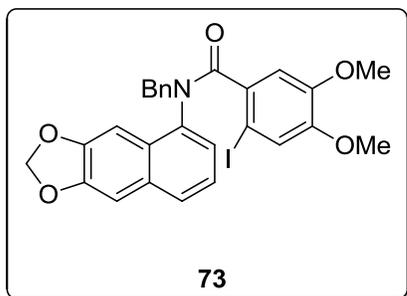


A una solución de la tetralona **63** (0.060 g, 0.206 mmol) en 6 mL de tolueno se le agrego malla molecular (4 Å) y bajo corriente de argón se adicionó 0.024 g, (0.223 mmol) de bencilamina y 0.004 g, (0.020 mmol) de APTS. La mezcla se calentó a reflujo por un lapso de 12 horas, se adicionaron 0.039 g (0.206 mmol) de APTS y el

calentamiento se continuó por 4 horas más monitoreando la reacción por ccf. Una vez finalizada la reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano: Acetato de etilo (8:2) como eluyente. El compuesto **72** se obtuvo como un sólido color marrón, con un rendimiento del 51% RMN ^1H δ = 7.46-6.55 (m, 10H), 6.00 (s, 2H), 4.45 (s, 2H). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la literatura.³¹

³¹ Harayama, T.; Sato, T.; Hari, A.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Synthesis*, **2004**, 9, 1446

***N*-bencil-*N*-(2-yodo-4,5-dimetoxibenzoil)nafto[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-amina (**73**)**



A una solución fría (0 °C) de **72** (0.048g, 0.173 mmol) en 7.5 mL de CH₂Cl₂, bajo corriente de argón se adicionó 0.072 mL (0.052 g, 0.513 mmol) de trietilamina. Se adicionó lentamente una solución del cloruro de ácido **70** (0.073 g, 0.223 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ y finalmente una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a t.a.

durante 4.5 horas siguiendo el transcurso de reacción por ccf. Se agregó agua y se extrajo 3 veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano:acetato de etilo (7:3) como eluyente. El compuesto **73** se obtuvo como un sólido amorfo de color café y un rendimiento del 46%. RMN-¹³C δ = 170.5, 149.0, 148.9, 147.7, 147.6, 137.0, 137.0, 134.1, 131.5, 129.7 (2), 128.2 (2), 127.7, 127.6, 127.4, 126.4, 123.9, 121.3, 110.0, 104.8, 101.4, 99.1, 82.5, 55.9, 55.3, 55.2.