

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



ADICIÓN INTERMOLECULAR DEL RADICAL LIBRE α -ACETILO A LOS ANILLOS DE PIRROL, INDOL E IMIDAZOL SUSTITUIDOS.

EDGAR ALFREDO GÓMEZ GÓMEZ

QUÍMICO

Guatemala, Octubre 2006

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**ADICIÓN INTERMOLECULAR DEL RADICAL LIBRE α -ACETILO A LOS
ANILLOS DE PIRROL, INDOL E IMIDAZOL SUSTITUIDOS.**

INFORME DE TESIS

Presentado por

EDGAR ALFREDO GÓMEZ GÓMEZ

Para optar al Título de

QUÍMICO

Guatemala, Octubre 2006

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINAS
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	3
III. ANTECEDENTES	
III.1. GENERALIDADES.....	4
III.2. ESTRUCTURA DE RADICALES LIBRES.....	5
III.3. ESTABILIDAD DE RADICALES.....	6
III.4. CLASIFICACIÓN DE RADICALES LIBRES.....	8
III.5. MÉTODOS PARA GENERAR RADICALES LIBRES.....	11
III.6. ETAPAS DE LAS REACCIONES RADICALARES.....	12
III.7. REACCIONES DE ADICIÓN DE RADICALES CENTRADOS EN CARBONO A ENLACES MÚLTIPLES.....	13
III.8. ADICIÓN DE RADICALES ELECTROFÍLICOS A ANILLOS AROMÁTICOS RICOS EN ELECTRONES.....	15
III.9. ADICIÓN DE RADICALES NUCLEOFÍLICOS A ANILLOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS PROTONADOS.....	16
III.10. REACCIONES DE ADICIÓN RADICALAR A HETEROCICLICOS AROMÁTICOS.....	17
III.11. XANTATOS Y DERIVADOS.....	19
III.12. VENTAJAS DE LAS REACCIONES CON XANTATOS.....	23
III.13. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LOS XANTATOS Y DERIVADOS.....	23
IV. JUSTIFICACIÓN.....	31
V. OBJETIVOS.....	32
VI. HIPÓTESIS.....	33

VII. MATERIALES Y MÉTODOS	
VII.a. MATERIALES, EQUIPO Y REACTIVOS.....	34
VII.b. MÉTODOS.....	38
VII.c. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	47
VIII. RESULTADOS	48
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	63
X. CONCLUSIONES.....	89
XI. RECOMENDACIONES.....	91
XII. REFERENCIAS.....	92
XIII. ANEXOS.....	95

AGRADECIMIENTOS

A Dios,
A mis seres más queridos
Mis Padres Marta y Abraham, por su amor, apoyo, confianza y consejos que
nunca me han faltado
A mis hermanos Higinio, Byron
América, Miriam y Amanda, que con el amor puro, apoyo sincero y que
conjuntamente e incondicionalmente
Me han dado les digo

¡Gracias Hermanitos! “Lo Hemos Logrado”

A mi abuela, a mis tíos, cuñados, primos y a los más consentidos “mis sobrinos” que convierten los momentos más difíciles en sonrisas y alegría. Gracias por su cariño.

A tío Rolando por despertar esa chispa de superación profesional, por su apoyo y confianza

A Gaby por estar siempre con migo mano a mano con palabras de aliento, insistencia para lograr mis metas, por su cariño y comprensión, apoyándome en todo momento. Gracias mi Amor **“hemos alcanzado el primer escalón”**

A los que han compartido con migo este camino en los momentos de alegrías
Mis Amigos: Fausto, Renato, Carlos, Emilio, Pedro, Eddy, Ana Luisa, Sofía, Claudia, Paty, Bagda, Marta, Carmela, German, Fernando y todos aquellos que no he mencionado, pero tengo el gusto y honor de conocer. Amigos “Gracias Totales”

A las personas que me han brindado su apoyo y que admiro personal y profesionalmente, Licda. Diana, Carolina, Edda y Ana.

Al Dr. Luis Miranda por permitirme el honor y el gusto de trabajar con él.

Al Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por permitirme realizar el trabajo de Tesis en sus instalaciones y al proyecto del CONACYT No J42673-Q por proveer los recursos económicos que permitieron la realización del proyecto de tesis.

A la Escuela de Química, a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Gloriosa Universidad de San Carlos de Guatemala por las vivencias perdurables de una etapa inigualable de mi vida. Gracias!

**Los sueños dejan de ser sueños
cuando nos percatamos que son parte del pasado!!!
En esta vida toda superación es alcanzable!!!
Vamos Primos!!! ¡Éxitos Totales!**

DEDICATORIA

*DEDICADA A LOS QUE EN CADA FAMILIA DESPIERTAN SONRISAS Y
MUCHAS ALEGRÍAS “LOS NIÑOS ” MIS SOBRINOS..*

MARIA JOSE, LISA, VALENTINA, JOSE ENRIQUE, VALENTIN, OSCAR, ESTUARDO,
CARLITOS Y EMMANUEL.

I. RESUMEN

La química de radicales libres es un área de reciente desarrollo, debido a las ventajas que ofrece principalmente en síntesis orgánica. Una de las aplicaciones prácticas es la rapidez de las reacciones ya que en condiciones controladas los resultados son bastante buenos y más aún la aplicabilidad que estos compuestos puedan tener en diferentes campos como la medicina, agricultura y en la fabricación de polímeros.

El presente trabajo de investigación muestra un área poco explorada en Guatemala, la síntesis orgánica basada en la química de xantatos y tiene como principal objetivo la adición de un radical libre (α -acetilo) a un anillo heterocíclico aromático, para la formación de un enlace sencillo Carbono-Carbono. Esta es una reacción rápida, con resultados satisfactorios y limpia porque no utiliza metales dañinos para la salud ni el medio ambiente.

Inicialmente se sintetizó el xantato que dió origen al radical alfa acetilo, a través de una reacción iónica, obteniendo resultados muy buenos con un rendimiento del 98%. El xantato, en presencia de un iniciador, en este caso fue utilizado el peróxido de dilaurilo en dicloroetano utilizado como disolvente en la reacción, se fragmenta produciendo el radical alfa acetilo in situ, teniendo el radical un tiempo de vida media aproximado de 1.5 hrs. lo que permite que la reacción sea selectiva y que los radicales reaccionen a velocidad moderada con el anillo heterocíclico aromático que haya sido utilizado como sustrato.

En las síntesis propuestas se utilizaron anillos de pirrol, indol e imidazol sustituidos, en todas las reacciones efectuadas se dió la adición del radical alfa acetilo al anillo heterocíclico en menor o mayor proporción, dependiendo del sustrato. Los mejores resultados se obtuvieron con anillos monosustituidos de pirrol (2-fenilpirrol) y con anillos de indol (triptamina protegida) con rendimientos de 65.2 y 69.0 %, respectivamente.

Los resultados más bajos en cuanto al porcentaje de rendimiento obtenido fueron los obtenidos con anillos de imidazol sustituidos (4-imidazolcarboxaldehído), teniendo un máximo de 17 % de rendimiento, pues esta clase de sustratos son susceptibles a la oxidación con pequeñísimas cantidades de ácido, problema observado en las etapas de purificación por cromatografía en columna con sílica gel, lo que disminuyó considerablemente el porcentaje de rendimiento real en la mezcla de reacción sin separar.

Las técnicas espectroscópicas utilizadas permitieron la identificación de todos los productos principales obtenidos, así como de isómeros cuantificables. Todas y cada una de las señales espectroscópicas de los compuestos obtenidos demuestran la adición del radical α -acetilo al anillo aromático, excepto en la reacción de optimización para la obtención del (5-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo, donde no se obtuvo una adición intermolecular del radical α -acetilo, sino se obtuvieron dos compuestos de formas isoméricas uno del otro cuyo enlace se dió directamente con un átomo de nitrógeno del imidazol en cada isómero.

II. INTRODUCCIÓN

La química de radicales libres es aún reciente, data de antes de 1900 cuando Moses Gomberg en la Universidad de Michigan confirmó la existencia de un radical libre estable proveniente de la molécula de trifenilmetano (radical trifenilmetilo). En la década de los 1920 Paneth mostró que los radicales alquilo menos estables también existían y midió el tiempo de vida media de éstos en fase gaseosa.

La síntesis orgánica con radicales inicia cuando en 1937 Hey y Waters describieron la fenilación de compuestos aromáticos con peróxido de benzoilo como una reacción de radicales libres. Este descubrimiento se conoce como el punto de partida para la síntesis orgánica por radicales libres.

En los últimos años la química de radicales libres se ha desarrollado rápidamente, en el uso de radicales alquilo para la formación de enlaces sencillos (alifáticos) Carbono-Carbono y en la síntesis de moléculas complejas. Hoy en día las reacciones que utilizan radicales libres se usan en la fabricación de plásticos, hule, medicamentos y en la agricultura.

Hasta hace poco muchas de las reacciones radicalares eficientes utilizaban estaño, pero debido a los efectos dañinos de este elemento para la salud y el ambiente, han surgido nuevas metodologías más limpias y versátiles que han demostrado ser bastante eficientes; dentro de éstas se puede mencionar el uso de compuestos organoyodados, organobromados, xantatos y derivados, otros metales como hierro, manganeso y cerio, además del uso de ácido hipofosforoso en algunas reacciones. En el presente trabajo de investigación se propone una de estas metodologías, tal es el caso de los xantatos usados para adicionar el radical alfa-acetilo a anillos heterociclicos aromáticos. Las reacciones que utilizan xantatos para adicionar diferentes grupos funcionales a anillos aromáticos son limpias y de buenos rendimientos.

III. ANTECEDENTES

III.1.GENERALIDADES

El uso de reacciones radicalares en síntesis orgánica ha mostrado en los últimos años un extraordinario desarrollo. Las reacciones con radicales libres a menudo exhiben muchas de las propiedades deseadas en síntesis orgánica, tales como flexibilidad, condiciones suaves y selectividad. Desafortunadamente, el número de sistemas generadores de radicales libres útilmente sintéticos es aún limitado y muchas de las aplicaciones incluyen la química del hidruro de estaño.(19)

Un radical libre es una especie química que posee un electrón no apareado producto de la ruptura homolítica de un enlace simple (ver figura.1). Tal ruptura puede llevarse a cabo por diferentes métodos que se describen posteriormente.

A diferencia de otras especies químicas reactivas como aniones y cationes, un radical no posee carga, pero es altamente reactivo y puede formar muy fácilmente un enlace con otro radical de la misma especie, dando lugar a una reacción de dimerización (reacción entre dos radicales idénticos) (3)

Un radical centrado en carbono es un intermediario altamente reactivo, el cual a menudo muestra gran quimioselectividad, regioselectividad y estereoselectividad, en adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono. Los radicales centrados en carbono, pueden ser preparados bajo condiciones esencialmente neutras tales condiciones por lo general evitan muchas de las reacciones no deseadas, que a menudo suceden con reactivos básicos aniónicos.

Los radicales al ser especies neutras son menos sensibles que los aniones y cationes a los efectos del disolvente.(3)

La velocidad de reacción de los radicales puede controlarse si las reacciones se realizan en fase líquida o solución.. Las reacciones entre radicales pueden hacerse aún más lentas si los radicales poseen estabilidad extra debida principalmente a efectos electrónicos y/o a efectos estéricos. (2)

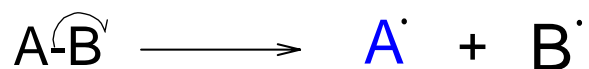


Figura No.1. Formación de un radical libre

III.2. ESTRUCTURA DE RADICALES LIBRES

La estructura de un radical centrado en carbono es generalmente un equilibrio entre dos formas, la forma plana donde el carbono presenta una hibridación sp^2 y la forma piramidal en la que el carbono presenta una hibridación sp^3 . En la forma piramidal existe un interconversión de dos formas, por la inversión del orbital donde se encuentra el radical, debido a que el electrón no apareado pasa de un orbital de enlace a un orbital de anti enlace (Figura No. 2.)

La forma piramidal se observa cuando se tienen grupos alquilo o heteroátomos como sustituyentes en el carbono radicalar.

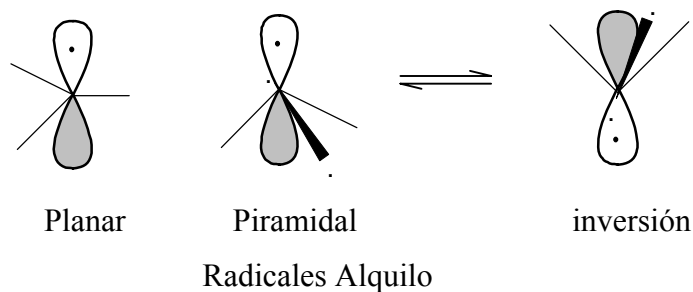
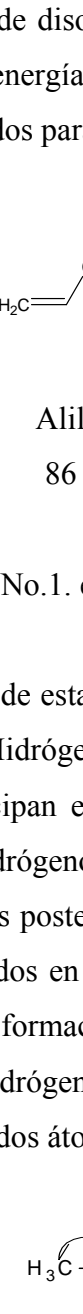


Figura 2. Estructura de radicales centrados en carbono

III.3.ESTABILIDAD DE RADICALES LIBRES

La estabilidad de los radicales libres ha sido determinada experimentalmente en base a la energía de disociación del enlace Carbono-Hidrógeno. El radical más estable es aquel que menos energía de disociación presente en ese enlace.³ La tabla No.1 representa los valores obtenidos para las energías de disociación en diferentes compuestos

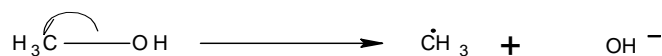
Estructura: 

Radical:	Alilo	Bencilo	3°	2°	1°	Me	Vinilo	Arilo
Kcal/mol:	86	88	95.5	96	100	105	105	111

Tabla No.1. energías de disociación de enlaces Carbono-Hidrógeno

El análisis de estabilidad de radicales libres basado en la energía de disociación del enlace Carbono-Hidrógeno, no considera la influencia de la electronegatividad de los átomos que participan en el enlace disociado. Al analizar la afinidad electrónica en el enlace carbono hidrógeno, el carbono tiene mayor afinidad electrónica que el hidrógeno. Se han hecho estudios posteriores en donde experimentalmente se determinó la estabilidad de los radicales basados en la energía de disociación de un enlace simple Carbono-Carbono, dando lugar a la formación de los mismos radicales obtenidos en la disociación de un enlace carbono-hidrógeno. En este análisis no existe diferencia en cuanto a afinidad electrónica de los dos átomos disociados.(5) (Tabla No. 2)

Ejemplo:



Radical:	alilo	Bencilo	3°	2°	1°	Me
Kcal/mol:	76.2	77.50	86.24	89.2	88.5	90.24

Tabla No.2. Energías de disociación de enlace Carbono-Carbono

La estabilidad de un radical libre está dada principalmente por dos efectos:

- a. Efecto Inductivo: Se da a través de enlaces sigma hacia el carbono radicalar. Los radicales alquilo son estabilizados por hiperconjugación, esta es una conjugación particular entre el orbital p del carbono sp^2 donde está el electrón no apareado, hacia un orbital sp^3 del carbono alfa al carbono radicalar. Por ello un radical terciario es mucho más estable que un secundario, que un primario y que un radical metilo. El radical metilo es el de mayor energía y el menos estable porque no posee grupos alquilo que lo estabilicen por hiperconjugación.
- b. Efecto Resonante: Se da por el traslapamiento de orbitales generando una deslocalización de electrones y así estabilizar el radical. El mejor ejemplo de este efecto lo constituye la estabilización del radical bencilo y alilo (Figura.3.)

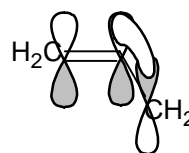
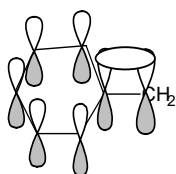


Figura. No.3 a. Estabilización de radical bencilo

b. Estabilización de radical alilo

En los radicales vinilo y fenilo no existe el traslapamiento de orbitales y como consecuencia no hay deslocalización del electrón radicalar (Ver figura No. 3c)

A ello se debe la inestabilidad y el hecho de por qué estos radicales son los más inestables, a pesar de estar cerca de una nube electrónica, estos no pueden ser estabilizados por efectos resonantes, por la posición perpendicular del orbital donde se encuentra el electrón no apareado con relación a los orbitales más cercanos.

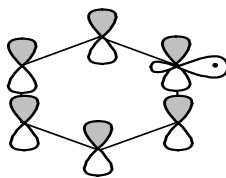


Figura No. 3c Radical Fenilo

III.4. CLASIFICACIÓN DE RADICALES LIBRES:

El carácter de un radical lo determina los tipos de reacciones de adición que pueda sufrir.³ Los radicales centrados en carbono, pueden ser clasificados en tres categorías:

II.4.a. Radicales Nucleofílicos

II.4.b. Radicales Electrofilicos

II.4.c. Radicales Ambifílicos

II.4.a. Radical Nucleofílico:

Los radicales generalmente conocidos como nucleofílicos son aquellos en los que el carbono radical posee sustituyentes (átomos o grupos funcionales) que donan por resonancia un electrón y estabilizan el radical. (Figura No.4a).

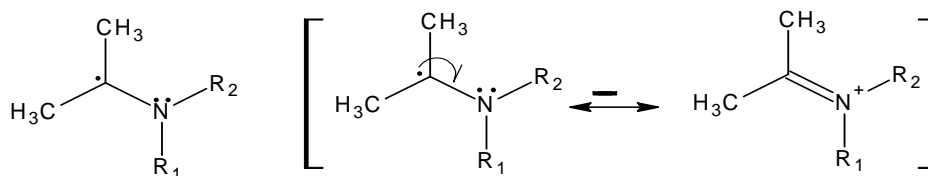


Figura No. 4a. Estabilización de Radical Nucleofílico

II.4.b. Radical Electrofilico:

Este tipo de radical posee sustituyentes (átomos o grupos funcionales) que por su electronegatividad atraen electrones y por resonancia estabilizan el electrón no apareado formando un radical estable. (Figura No.4b)

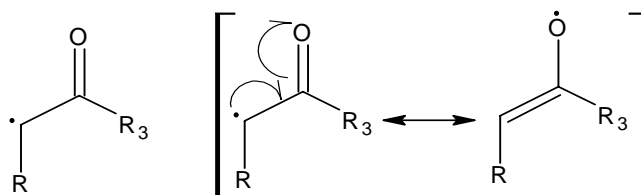


Figura No.4 b. Estabilización de Radical Electrofilico

II.4.c. Radical Ambifilico:

Estos son otra clase de radicales centrados en carbono, pueden ser ambifilicos cuando tienen una energía intermedia entre un radical nucleofilico y un radical electrofilico. Estos en teoría pueden reaccionar como ricos en electrones o bien como deficientes en electrones.(3)

La mayoría de los radicales libres tienen un tiempo de vida media muy corto (aproximadamente un microsegundo) sin embargo ciertas características estructurales pueden aumentar su estabilidad.

Existen radicales muy estables que poseen grupos funcionales (electrón atractores ó electrón dadores) que le confieren estabilidad extra por efectos resonantes. Esto se conoce como estabilidad termodinámica de un radical.

Además de la estabilidad por efectos resonantes, los radicales pueden ser estabilizados por efectos estéricos, tanto que puede retardar el tiempo de vida media del radical y hacer que las reacciones transcurran más lentamente. Esto se conoce como estabilidad cinética de un radical.

Mientras más grandes sean los grupos sustituyentes (generalmente grupos alquilo) mayor será el impedimento estérico que ofrezca el radical y mayor será su estabilidad cinética. Los radicales con mayor estabilidad cinética se conocen como radicales persistentes.

Las reacciones radicalares que más rápidamente ocurren y que son sintéticamente indeseables, son las reacciones de dimerización, en donde un radical puede reaccionar con otra molécula igual y formar un dímero.

Además pueden ocurrir reacciones de desproporción en donde se obtiene un radical oxidado (que forma dobles enlaces) y uno reducido (que atrapa un hidrógeno).

Para evitar o disminuir la probabilidad de que dos radicales formados se encuentren en el mismo instante y en el mismo lugar y que puedan dar cualquiera de las dos reacciones mencionadas, se usan pequeñas cantidades de radicales en solución. Esto hace que la velocidad de formación de radicales sea lenta y controlada.(2)

Los disolventes típicos usados en reacciones radicalares son hidrocarburos aromáticos, particularmente benceno, éteres y alcoholes. Sin embargo es importante hacer notar que los radicales alquilo pueden abstraer los hidrógenos alfa del carbono en algunos disolventes como tetrahidrofurano, dietil éter, alcoholes primarios y secundarios.

Los hidrocarburos halogenados deben ser evitados cuando se tienen intermediarios radicales centrados en estaño, silicio y fósforo, porque pueden abstraer un átomo de hidrógeno y de halógeno.(3)

III.5. MÉTODOS PARA GENERAR RADICALES LIBRES

Los métodos más importantes para generar radicales libres son los siguientes:

III.5.1. Producción de Radicales por Termólisis:

Los enlaces covalentes generalmente se fragmentan a temperaturas superiores de 800°C para producir radicales libres, pero esto no es sintéticamente útil. En síntesis orgánica las fragmentaciones útiles deben darse a una temperatura inferior a los 150°C.

Son muy pocos los compuestos que pueden fragmentarse abajo de ese valor de temperatura y para que un enlace pueda fragmentarse debe tener una energía de disociación entre 30 y 40 Kcal/mol.

Las moléculas que poseen esa energía de disociación para generar radicales libres son: los compuestos Azo adecuadamente sustituidos, peróxidos orgánicos, ésteres de nitrilo, ésteres de N-hidroxi-2-tiopiridona, etc. Estos compuestos son utilizados como iniciadores en las reacciones radicalares.(1)

III.5.2. Producción de Radicales por Fotólisis:

Se pueden generar radicales libres utilizando luz ultravioleta ya que esta posee la energía necesaria para romper un enlace covalente.

El rango de energía de luz ultravioleta está entre 48 y 96 Kcal/mol (longitud de onda entre 600 y 300 nm). Por ejemplo los compuestos Azo producen radicales estables por la absorción de luz, al igual que los peróxidos que producen radicales alcoxi y aciloxi como productos de fragmentación.

III.5.3. Producción de Radicales por Radiación:

Se pueden generar radicales libres al utilizar una energía alta como los rayos X o rayos Gamma

III.5.4. Producción de Radicales por Sistemas Redox:

Los procesos de oxido-reducción pueden generar radicales libres por una transferencia intermolecular de electrones. Este método es muy conocido y ampliamente utilizado para generar radicales libres.

III.6. ETAPAS DE LAS REACCIONES RADICALARES

Las reacciones radicalares en general constan de las siguientes etapas:

III.6.a. INICIACIÓN:

Es la generación de radicales libres a partir de una molécula estable por la fragmentación homolítica de la misma. Para esta etapa se utilizan compuestos que se fragmentan a temperaturas inferiores a 150 °C, comúnmente conocidos como iniciadores.

III.6.b PROPAGACIÓN:

En esta etapa se genera un nuevo radical a expensas del radical inicial, no se pierde el carácter radical, esta etapa se puede repetir varias veces.

III.6.c. FINALIZACIÓN:

En este paso la especie radical de la etapa de propagación se pierde, la reacción se detiene debido a que se consumen los radicales generados en la formación de enlaces covalentes a partir de ellos obteniendo moléculas estables.

Los compuestos orgánicos más comúnmente utilizados como iniciadores en las reacciones de radicales libres son:

- AIBN(2,2'-Azobisisobutironitrilo), es el más usado por accesibilidad.
- V-70(2,2'-Azobis-(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo))
- V-70L((2RS,2'RS)-Azobis-(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo)) forma racémica
- V-50((2,2'-Azobis-(2-metoxipropionamidina)diclorohidrato))
- V-501((4,4'-Azobis-(4-acido cianopentanoico))
- Peróxidos orgánicos: Peróxido de benzoilo, peróxido de acetilo, perbenzoato de butilo, peróxido de dilaurilo, peróxido de dicumilo, peróxido de diterbutilo.
- Compuestos Organometálicos: Trietilborano, 9-Borabicyclo(3.3.1)nonano
- Compuestos Inorgánicos: Cloruro de zinc, yoduro de Samario.(1)

III.7. REACCIONES DE ADICIÓN DE RADICALES CENTRADOS EN CARBONO A ENLACES MÚLTIPLES

La habilidad para formar enlaces carbono-carbono es una de las tareas primarias en la construcción de las moléculas orgánicas. Desde 1800 y 1900 se han ido incrementado tales metodologías con la adición de radicales centrados en carbono a enlaces múltiples carbono-carbono. Se pueden tener tanto adiciones intermoleculares como intramoleculares de los radicales en una molécula.

Los radicales centrados en carbono pueden sufrir reacciones de adición intermolecular, tales procesos son exotérmicos altamente favorecidos, estos son irreversibles a menos que el radical inicial sea más estable que el radical formado, o bien que el enlace sigma carbono-carbono sea más débil que el enlace pi de partida. Estudios teóricos de adiciones radicalares a alquenos indican que el estado de transición es temprano y que el Angulo de ataque del radical en el alqueno es tetraédrico (109.5°). Todos los carbonos son lentamente piramidalizados.(3)

Además de los alquenos y alquinos, otros enlaces múltiples pueden ser usados como aceptores en reacciones de adición intermolecular de radicales centrados en carbono que poseen los requerimientos de reactividad y selectividad necesarios. Otros tipos de enlaces múltiples carbono-carbono, han sido usados como aceptores incluyendo dienos, alenos, enolatos y quinonas, aún los enlaces sigma altamente tensionados han servido como aceptores en algunas ocasiones.

Las reacciones de adición de radicales carbono a enlaces Carbono-Oxígeno (C-O) y Carbono-Nitrógeno (C-N) son mucho menos favorecidas que las adiciones a enlaces carbono-carbono, debido a los fuertes enlaces *pi* de los enlaces múltiples entre el carbono y el heteroátomo.(6)

Las reacciones de adición de radicales a anillos aromáticos más conocidas envuelven sustituciones netas de un átomo de hidrógeno. El Radical ciclohexadienilo, que es producido en la adición del radical es un poderoso reductor comparado con la mayoría de otros radicales. Es importante tener presente un medio oxidante para atrapar este radical y prevenir su formación para evitar reacciones de dimerización o de desproporción. así la fuerza de empuje total para estas sustituciones es usualmente proveída por el oxidante. El oxidante puede jugar un papel muy importante en adiciones reversibles por oxidación del radical.(Figura No.5)

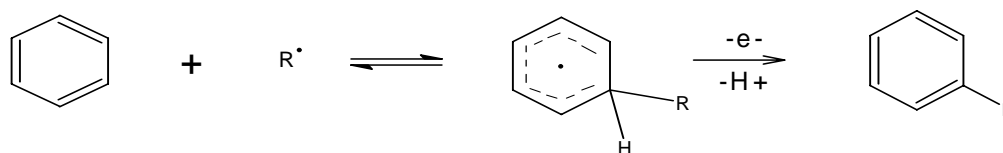


Figura No. 5. adición de un radical a un anillo aromático

Las reacciones de adición de radicales alquilo y alquil sustituidos a anillos aromáticos simples son muy lentas. La adición de radicales arilo a anillos aromáticos es considerablemente más rápida y por lo tanto estas reacciones han sido estudiadas intensamente, aunque su utilidad sintética es reducida debido a la poca regioselectividad y quimioselectividad.

Las reacciones de adición intermolecular de radicales electrofílicos a anillos aromáticos (ricos en electrones) se han incrementado en los últimos años por su utilidad sintética, mientras que las reacciones de adición de radicales nucleofílicos a alquenos pobres en electrones han decrecido grandemente por su poco valor sintético.

III.8. ADICIÓN DE RADICALES ELECTROFÍLICOS A ANILLOS AROMÁTICOS RICOS EN ELECTRONES

Las reacciones que envuelven la oxidación del grupo nitro, compuestos carbonílicos y dicarbonílicos con reactivos de hierro(III), manganeso(III) y cerio(IV) en presencia de anillos aromáticos ricos en electrones proporcionan rendimientos que van de regulares a buenos de los productos sustituidos.(11). Las dos funciones del oxidante son generar el radical inicial y atrapar el radical final. Los productos de sustitución en orto usualmente predominan, pero cantidades significativas de productos de sustitución meta y para son a menudo formadas. En algunos casos el paso reversible de la adición puede influenciar la distribución del producto.

Hay reacciones de metilación de sistemas aromáticos ricos en electrones que dan excelentes rendimientos cuando se hacen en presencia de acetato de manganeso (III). El cerio (IV) y el manganeso (III) promueven directamente la malonización de los substratos aromáticos con ésteres de malonato.(7)

Cuando se oxidan compuestos aromáticos substituidos con grupos como ésteres con acetato de manganeso(III), se obtienen productos de alquilación aromática intramolecular con altos porcentajes de rendimiento y elevada selectividad, principalmente cuando hay ciclaciones de seis miembros.(9) Los productos de 5 y 7 miembros pueden sufrir reacciones de dimerización y/o abstracción de hidrógeno.

La sustitución se favorece en todos los casos cuando hay una alta densidad de electrones en el átomo de carbono aromático α al sustituyente carbonilalquilo.⁸ Además de compuestos de manganeso(III) también se pueden utilizar sales de hierro(III) con el mismo fin obteniendo también altos rendimientos.(10)

III.9 ADICIÓN DE RADICALES NUCLEOFÍLICOS A ANILLOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS PROTONADOS:

Las reacciones de sustitución electrofílica en anillos aromáticos deficientes en electrones requieren de condiciones severas o fracasa completamente. La funcionalización de anillos aromáticos ricos en electrones se distingue por una sustitución electrofílica aromática. La reacción de adición de radicales a nitrógeno heterocíclico protonado es poco importante en esta clase de reacciones.

La adición de radicales alquilo a un anillo heterocíclico como la piridina es relativamente lenta; sin embargo, la velocidad de adición es dramáticamente acelerada por una simple protonación y los radicales alquilo se adhieren a las sales de piridinio a más o menos la misma velocidad con que se adhieren al estireno.

Los sustituyentes electronegativos en el anillo aceleran las adiciones de radicales nucleofílicos y las velocidades son similares a las obtenidas en adiciones a alquenos reactivos.

La adición de radicales alquilo funcionalizados (que estructuralmente poseen uno ó mas grupos susceptibles ante reacciones posteriores) a grupos heteroaromáticos protonados es más difícil, pero recientemente se han desarrollado nuevas metodologías que prometen solucionar este problema. La adición intermolecular de radicales alquilo es útil en la formación de una diversa colección de modelos estructurales que a menudo ofrecen ventajas sobre transformaciones comunes. (6)

III.10. REACCIONES DE ADICIÓN RADICALAR A ANILLOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS

Las reacciones de alquilación y acilación de compuestos aromáticos heterocíclicos desarrollados por Minisci, son reacciones de sustitución muy utilizadas que ocurren por adición radicalar al anillo aromático. Estas son equivalentes a las alquilaciones y acilaciones de Friedel-Crafts, pero en contraste con éstas, las reacciones de Minisci son llevadas a cabo en sistemas aromáticos pobres en electrones. Esto constituye una ventaja importante de la química radical sobre los métodos vía iónica. Las velocidades de las reacciones de alquilación y acilación son particularmente altas en presencia de ácidos fuertes, los cuales protonan las bases heterocíclicas.

En los últimos años se ha incrementado el uso de metodologías encaminadas a resguardar el medio ambiente, es por ello que ahora ha aumentado el estudio y uso de técnicas, libres de metales pesados. Muchas de las reacciones radicalares de alta aplicabilidad sintética están basadas en la utilización de compuestos organoestanosos, esta situación ha cambiando y ahora se cuentan con reacciones versátiles de importancia sintética libres de estaño y otros metales pesados.

La alquilación radical de yoduros constituye un eficiente y práctico procedimiento libre de estaño. Estas reacciones se caracterizan por la transferencia radical de un átomo de yodo. Con estas reacciones se obtienen buenos rendimientos en la adición intra e intermolecular a alquenos. Un ejemplo es la sustitución aromática en la síntesis de un derivado de indolona usando cantidades estequiométricas de peróxido de dilaurilo (DLP). (12)

La síntesis del ácido 2-pirrol acético también puede realizarse por un procedimiento de transferencia-adición de un átomo de yodo al pirrol con liberación espontánea de yoduro de hidrógeno. Este proceso es eficiente para la síntesis de 2-alquil pirroles con subsecuente descarboxilación térmica. (16)

Aunque el yoduro está raramente presente en productos naturales, los compuestos organoyodados son intermediarios extremadamente usados en la síntesis orgánica en general. Por esto los yoduros son necesariamente materiales de inicio para un largo número de reactivos y reacciones organometálicas.

En otras transformaciones, la introducción de los átomos de yodo corresponde con la creación de otro enlace, como en la poderosa reacción de yodolactonización y procedimientos relacionados. Los derivados organoyodados son también excelentes precursores para una amplia variedad de reacciones radicales, especialmente cuando se usan en conexión con la química del estaño. Otros agentes que introducen grupos alilo tales como sulfito de alilo o sulfato de alilo pueden ser usados en combinación con cantidades equimolares de hexabutildiestaño. Estos radicales de alilación son sintéticamente muy usados ya que se crea un nuevo enlace carbono-carbono y el grupo alilo (el cual puede ser sustituido en la posición 2) puede servir como un precursor de otro derivado.

El uso de reactivos basados en estaño, sin embargo, no es siempre conveniente, debido a la toxicidad inherente de derivados organoestanosos y la dificultad de eliminación de los residuos de estaño de los productos. (13)

Además de los compuestos organoyodados, los órgano bromados pueden ser utilizados para reacciones vía transferencia-adición de átomos en procesos no oxidativos, en donde la eliminación es no radical del yoduro y bromuro de hidrógeno teniendo como característica adicional el ser un proceso libre de estaño. Un ejemplo es la nueva metodología por sustitución radical aromática aplicada también a la adición de radicales electrofílicos a pirroles e indoles. (14)

Algunos compuestos como: α -ciano, α -carbonilo, yoduros, α,α -dicarbonilalquílicos y algunos compuestos de hierro(II) en H_2O_2 , pueden realizar eficiente y selectivamente sustituciones homolíticas en pirrol, indol y algunos compuestos derivados del pirrol en presencia de radicales ambifílicos y electrofílicos centrados en un átomo de carbono.(23)

Estas reacciones proporcionan altos porcentajes de rendimiento cuando se realizan con pirroles que poseen grupos sustituyentes electrón-atradores.

Un ejemplo de la eficiencia de estas reacciones es la síntesis de un antiinflamatorio de carácter no esterooidal llamado comercialmente Tolmetín (15). La primera síntesis de este compuesto fue descrita por Carson y colaboradores en 1971.(21)

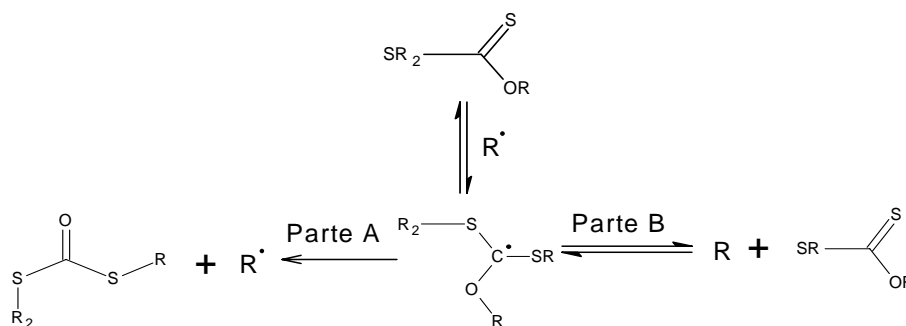
III.11. XANTATOS Y DERIVADOS:

Los Xantatos (o ditiocarbonatos) y derivados tiocarbonílicos relacionados, fueron introducidos en la química de síntesis radical a principios de la década de 1970 por los trabajos pioneros de Derek H.R.Barton-Stuart W. McCombie.

La reacción de desoxigenación de Barton-McCombie puede ser considerada como la mayor contribución en la aplicación de procesos radicales a problemas sintéticos. Las desoxigenaciones espectaculares pudieron ser llevadas a cabo especialmente en carbohidratos complejos.

Las reacciones con xantatos pueden producir un número grande de procesos de formación de enlaces Carbono-Carbono debido a que dentro del grupo xantato se da el rompimiento homolítico del enlace Carbono-Oxígeno (Figura No. 6 vía A.), lo que constituye una herramienta poderosamente excepcional para la producción de radicales a partir de alcoholes. Un desarrollo más reciente concierne la generación y captura de radicales libres por la ruptura reversible del enlace Carbono-Azufre (Figura No.6 vía B).

El paso posterior es la transferencia degenerativa del grupo xantato, un proceso versátil, el cual también permite una amplia variedad de transformaciones libres de estaño sintéticamente útiles. (17)

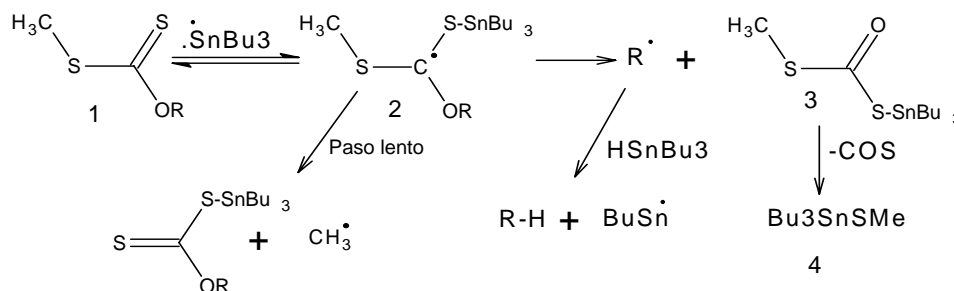


Esquema No.6. Vía de generación de radicales a partir de Xantatos

Desoxigenación de Barton-McCombie. Mecanismo y aplicaciones

La reacción de Barton-McCombie, fue concebida en las bases del mecanismo de resonancia mostrado en la Figura No.7, en la bien conocida afinidad del estaño por el azufre, fue usada como ventaja para tratar radicales de estaño con el grupo tiocarbonilo de un xantato tal como 1, con la expectativa de que el aducto intermediario 2 puede sufrir una ruptura α preferencial en el enlace carbono-oxígeno, para dar un radical R[•]. la abstracción del hidrógeno por el hidruro de tributilestaño provee el alcano deseado y un radical tributilestanil, para propagar el proceso. El coproducto esperado 3, es inestable con respecto a la eliminación del carbono oxisulfurado.

En la práctica los procesos trabajan mejor con xantatos derivados de alcoholes secundarios.(19) La desoxigenación de alcoholes primarios, usualmente requiere reacciones con altas temperaturas y los rendimientos no son siempre satisfactorios, mientras que los xantatos de alcoholes terciarios son propensos especialmente a la eliminación de Chugaev.



Esquema 7. Mecanismo de desoxigenación de Barton-McCombie

A diferencia del amplio conocimiento y del poco uso de la eliminación de Chugaev, la desoxigenación radical de Barton y McCombie ha tenido un mayor impacto en la síntesis orgánica, especialmente para la modificación de carbohidratos y como una conveniente fuente de radicales provenientes de alcoholes. (20)

Procesos Sintéticos Libres de Estaño:

La toxicidad de derivados organoestañosos y la dificultad en remover los residuos de estaño han forzado a que se inventen sistemas catalíticos o preferiblemente, procesos completamente libres de estaño para conducir las reacciones radicalares.

El uso de poli-(metilhidrosiloxano) en conjunto con una pequeña cantidad de óxido hexabutildiestaño, una combinación de reactivos propuesta inicialmente por Grady y Kuivila, ha sido aplicada recientemente a las desoxigenaciones tipo Barton-McCombie. Muchos silanos han sido examinados como reemplazos para compuestos tiorganoestano; los más prometedores son los arilsilanos y especialmente el tris(trimetilsilil)silano (Ver figura 7b)

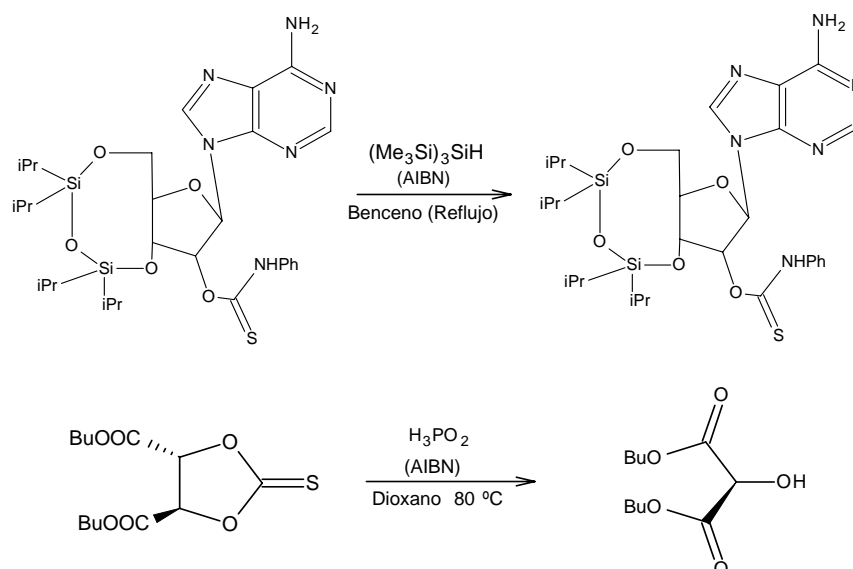


Figura No.7b. Desoxigenación usando tri (trimetilsilil)silano y ácido hipofosforoso como reductor.(17)

Otro agente reductor práctico para la desoxigenación de Barton-McCombie, es el ácido hipofosforoso y sus sales; este reactivo es aceptado ecológicamente por la sustitución de compuestos organoestanosos. Además de tener un bajo costo.

Una eficiente desoxigenación puede ser llevada a cabo por la adición de peróxido de dilaurilo en forma gradual en un sistema de reflujo del xantato en isopropanol. Al no ser un proceso en cadena se requieren únicamente cantidades estequiométricas del peróxido. El peróxido de dilaurilo es barato y seguro de manejar.

El disolvente es el donador de átomos de hidrógeno como se muestra en la transformación de la Figura No. 8. Es interesante que una reducción sea realizada usando un oxidante.

La posibilidad de usar cantidades estequiométricas del peróxido para generar radicales, desde xantatos y derivados relacionados es ilustrada en la segunda transformación de la Figura No. 8

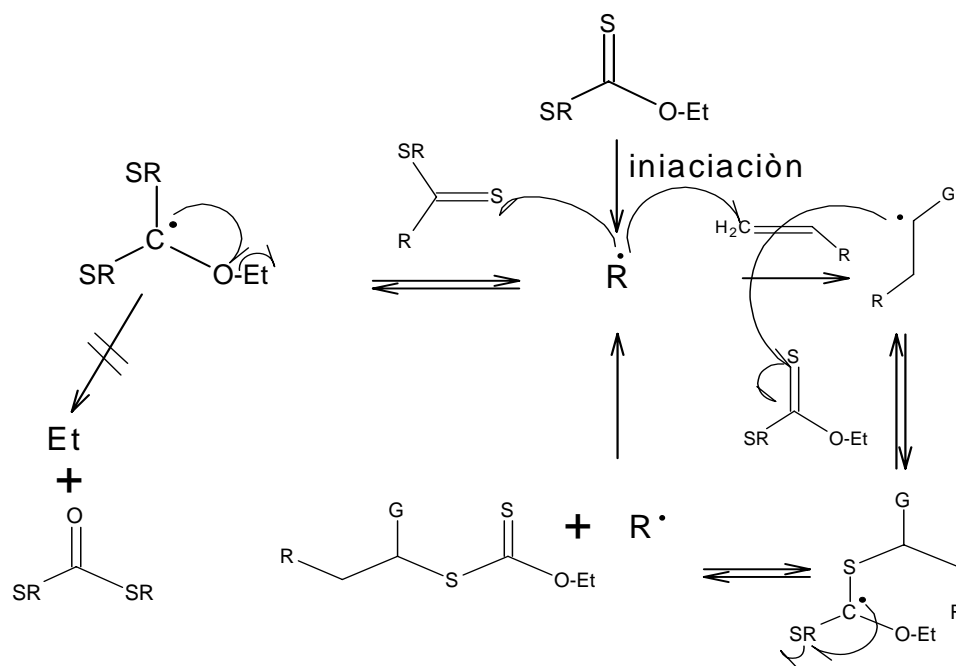


Figura No.8. Generación de radicales a partir de xantatos y posterior transferencia del grupo xantato.

III.12. VENTAJAS DE LAS REACCIONES QUE UTILIZAN XANTATOS

Se utilizan metales no pesados y no tóxicos como materiales iniciadores porque son baratos y realmente accesibles. Una amplia variedad de radicales, tales como alilo, acilo, alcoxicarbonilo, alcoxitiocarbonilo e incluso radicales centrados en estaño pueden ser generados y capturados. El producto final es también un xantato que puede ser usado como reactivo de partida para otra secuencia radicalar o modificarse para ser usado en la química inmensamente rica del azufre.

El procedimiento experimental es sencillo, el xantato se calienta y atrapa en un solvente apropiado (benceno, ciclohexano, dicloroetano, tolueno, clorobenceno, etc.) bajo una atmósfera inerte y en presencia de cantidades catalíticas de un iniciador apropiado (peróxido de dibenzoilo o dilaurilo, peróxido de diterbutilo, etc. dependiendo de la temperatura de reacción, la cual es usualmente el punto de ebullición del solvente). La iniciación fotoquímica (visible o UV dependiendo del tipo de xantato) también puede ser usada. Otra ventaja práctica es que las reacciones pueden ser llevadas a cabo a bajas concentraciones del disolvente e incluso en ausencia del mismo.

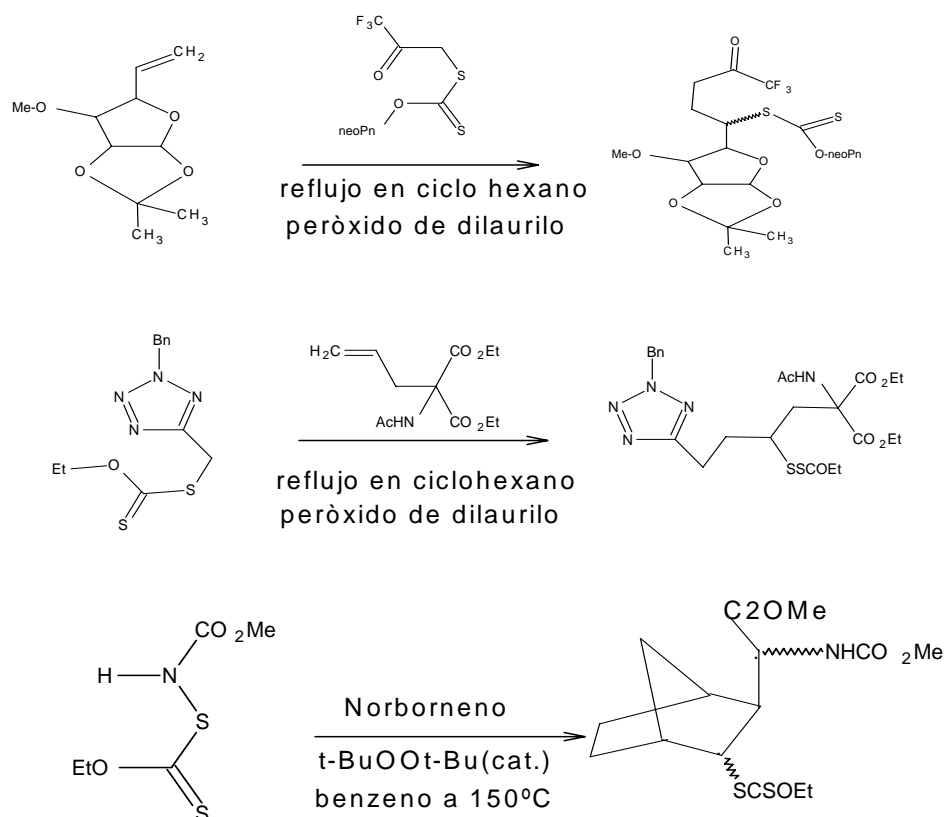
III.13. APLICACIONES SINTÉTICAS DE XANTATOS Y DERIVADOS:

La transferencia de xantatos puede ser usada para ciclaciones que de otra manera serían lentas, como suceden con las ciclaciones 6-endo. En su estudio sobre un sistema de α lactamas Bach y sus colaboradores hicieron posible la ciclación con una eficiencia razonable (50%) usando tributil estanano, pero sólo bajo condiciones de alta dilución (0.003M). El desplazamiento del cloruro con orto-etilxantato de potasio disponible comercialmente y calentamiento del xantato resultante en ciclohexano (0.25M) con una pequeña cantidad de peróxido de dilaurilo, dan el producto ciclado con buen rendimiento.

Otra aplicación interesante del grupo Xantato es la construcción de un oxacano por una ciclación directa 8-endo. Los grupos xantatos pueden ser reducidos usando algunos métodos como el sistema de peróxido de dialurilo en isopropanol.

La parte más importante en la metodología de síntesis de transferencia de xantato se centra en la habilidad para inducir la formación del enlace carbono-carbono por adición intermolecular a olefinas no reactivas. De nuevo, esta es la posible causa por la que el radical inicial tenga un largo tiempo de vida en el medio.

Las olefinas terminales son los mejores sustratos, pero otros tipos de olefinas (especialmente las tensionadas o que carecen de hidrógenos alílicos) pueden ser reactivas en algunos casos. A continuación se muestran algunos ejemplos (figura No.9a)



Esquema 9. Adiciones intermoleculares de Xantatos.

El primero envuelve la formación y captura de un radical trifluoroacetono a especies hasta ahora solamente estudiadas por espectrometría de masas pero nunca empleados en síntesis. Esta reacción representa una ruta conveniente hacia cetonas trifluorometílicas. En el segundo ejemplo un radical tetrasolimetilo es interceptado por un alilglicina latente.

La adición intermolecular representa una vía convergente para proporcionar varios grupos funcionales, los cuales pueden ser susceptibles posteriormente de reacciones iónicas más tradicionales.

Los xantatos pueden ser usados para generar radicales acilo, alcoxicarbonilo y radicales relacionados. La adición de estas especies a olefinas produce cetonas, ésteres o lactonas. Bajo condiciones adecuadas, ellos pueden expulsar una molécula de monóxido o dióxido de carbono respectivamente, produciendo los radicales alquilo correspondientes. Como es de esperarse, la velocidad de tales fragmentaciones, depende grandemente de la estabilidad del radical alquilo producido, siendo mayor la velocidad de formación del radical más estable. La pérdida de monóxido de carbono de un radical acilo, la primera reacción descrita por Barton y colaboradores en mil 1962, fue explotada en una síntesis reciente de una nueva clase de esteroides antiinflamatorios. (17)

En los años recientes se ha observado un crecimiento explosivo en el uso de reacciones radicalares de adición para introducir nuevos enlaces carbono-carbono. Los procedimientos más versátiles explotan un eficiente proceso en cadena para generar un carbono radical, el cual es luego interceptado por un alqueno externo o interno. Estos pueden ser alquenos desviados de la secuencia original de pasos presentes en los procesos básicos como, por ejemplo, en una ciclación radical inducida por un trialquil estano.

El paso de ciclación, sin embargo, tiene que ser más rápido que la abstracción del hidrógeno por el radical no ciclado. Realmente, la elevada constante de velocidad para la vía no deseada está efectivamente confinada tal como la ciclación para la construcción de

anillos de 5 miembros. Un claro ejemplo de la habilidad de los xantatos para producir eficientemente anillos de 5 miembros lo constituye la ciclación 5-endo radical en la síntesis de la eritrina y el α -licorano.(22) (Ver figura No.9b)

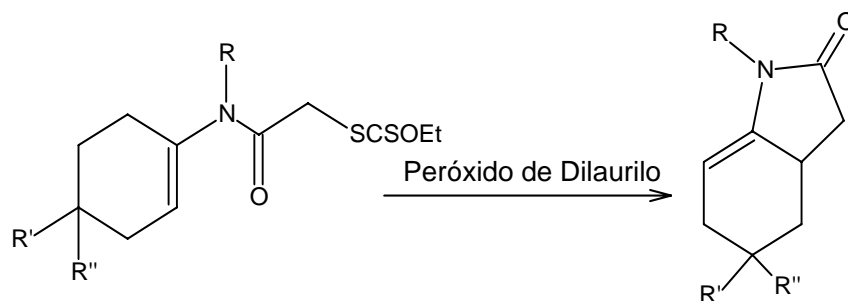


Figura No.9b Ciclación radical 5-endo a partir de un xantato en la síntesis del α -licorano.

Verdaderamente los pioneros de la investigación, Barton y colaboradores, revelan que la irradiación con luz visible o UV provoca un re-arreglo descarboxilativo para dar un xantato alquilo, donde R es bencílico, terciario e incluso secundario.

La reacción del radical acilo con su xantato precursor es degenerada resultando en una falta aparente de reactividad en el caso de los derivados aromáticos y en un menor grado los primarios. Cuando la descarbonilación de los radicales acilo es favorecida, un radical alquilo es producido irreversiblemente.

El sistema puede ahora encaminar el xantato (alquilo) por una serie de pasos reversibles, liberando en el proceso un radical acilo, para propagar la reacción en cadena. (Figura No.10). Las ventajas en este caso es que la reacción puede ser inducida con luz visible en vez de la radiación UV que es menos selectiva.

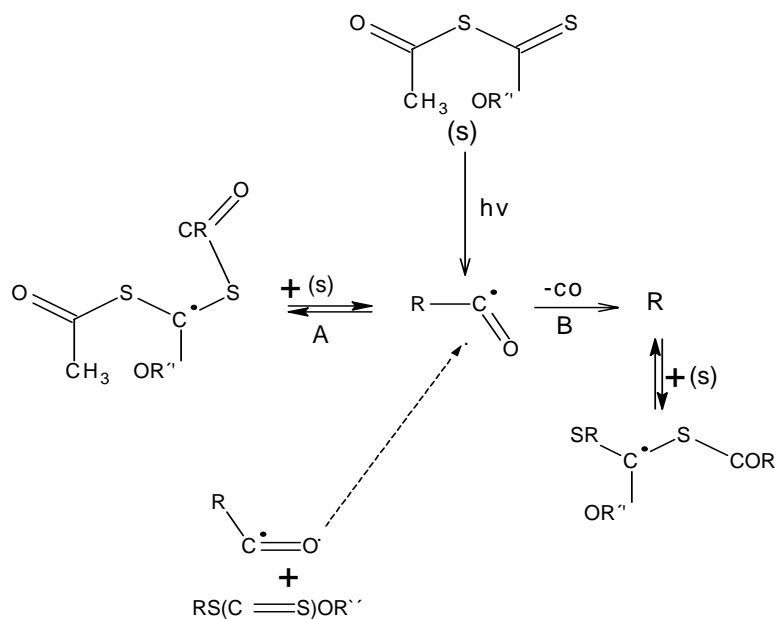


Figura No.10 Formación de radicales por irradiación con luz a partir de xantatos

Una característica interesante de éste método con un mecanismo potencialmente extendido e implicaciones sintéticas, es la posibilidad de explotar la serie de pasos irreversibles demostrados en la Figura No.10, que son inducidos con luz visible a reacciones radicalares en cadena desde un xantato alquílico ordinario.(18)

Los productos de reacciones de transferencia de xantatos se convierten ellos mismos en xantatos, y puede suscitarse un segundo paso radicalar. Esta posibilidad puede ser explotada por la síntesis de muchos derivados aromáticos importantes tales como: oxiindoles, indolinas, tetralonas, dihidroisoquinolonas, etc.

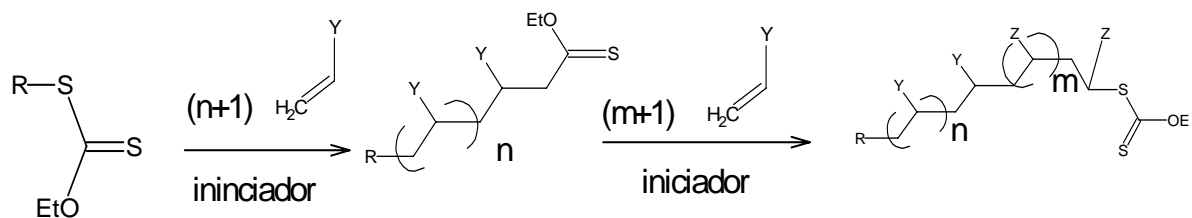


Figura No.11. Polimerización viviente en los xantatos

La polimerización viviente es otra área de rápido desarrollo donde la transferencia degenerativa de xantatos y derivados relacionados (por ejemplo ditiosteres, ditiocarbamatos, tritiocarbonatos) está teniendo un significativo impacto. La concepción, mostrada en la Figura No.11, simplemente hace uso del hecho que el desarrollo de la polimerización usando un xantato apropiado da un polímero terminado en un grupo xantato. Este polímero puede sufrir entonces una segunda secuencia de polimerización que envuelve otro monómero. Este proceso, el cual puede repetirse provee interesantes, y hasta ahora no fácilmente accesibles polímeros en bloque.

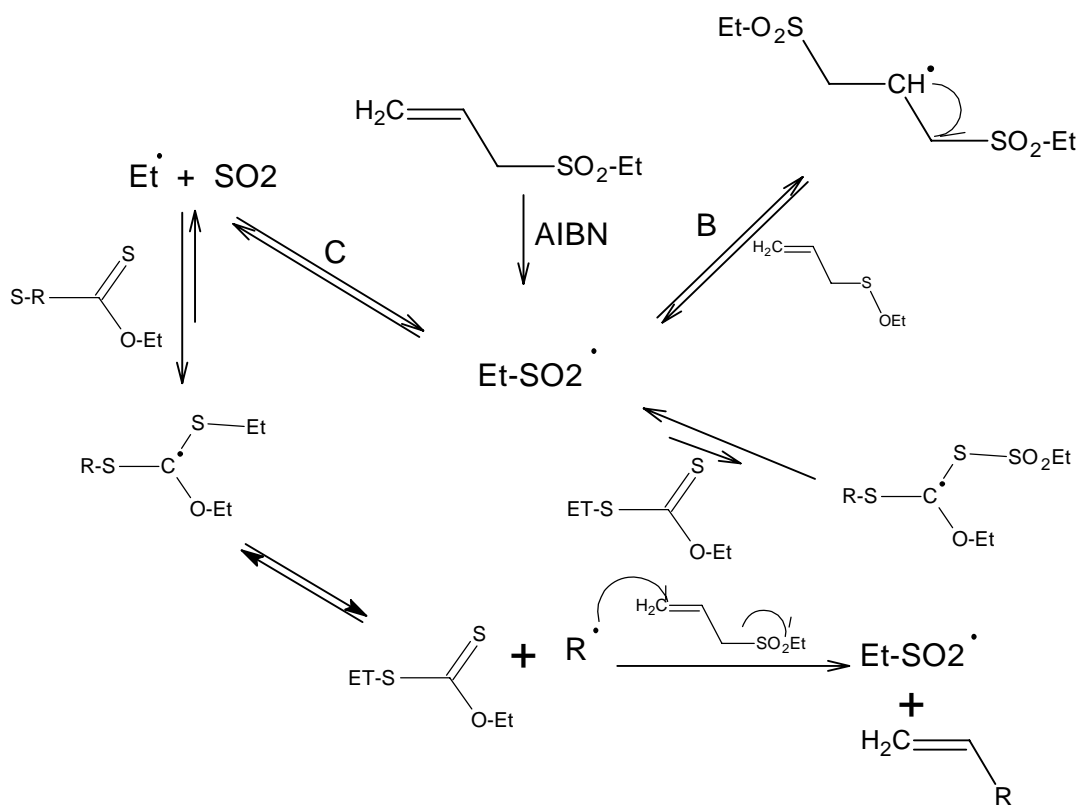


Figura No. 12 Mecanismo de la alilación de xantatos con alil sulfonas.

Finalmente, el principio de degeneración puede ser usado para reemplazar el grupo xantato con un sustituyente alilo o vinilo sin la necesidad de un reactivo basado en estaño. Esta concepción hace énfasis en la habilidad de los radicales alquil sulfonilos para expulsar el dióxido de azufre (Figura No.12) y los radicales etilsulfonilo producidos por alil

etilsulfonas seguido de un paso que puede ser de iniciación, en principio, sumado al grupo tiocarbonilo del xantato, pero este paso es altamente reversible, debido a la debilidad del enlace Azufre-Azufre. Esta reacción con otra molécula de etil alil sulfona es totalmente degenerada (Vía B.Figura 12.). La única alternativa es la expulsión del dióxido de azufre que da un radical etilo altamente reactivo, que es capaz de iniciar la esperada reacción en cadena (vía C). el mismo mecanismo es seguido con reacciones de vinilación. (17)

Una aplicación más de los xantatos en la síntesis química radical que ha sido recientemente explorada es la utilización de estos en la síntesis de drogas antiinflamatorias de carácter no esterooidal. Estas pueden sintetizarse eficientemente vía radical por una alquilación severa de sistemas heterocíclicos, incluyendo, pirroles, indoles, furanos y tiofenos. Estas reacciones se caracterizan por la adición de un radical electrofílico a un anillo heterocíclico pobre en electrones en un solvente halogenado (dicloroetano), en presencia de cantidades equimolares de iniciador (peróxido de dilaurilo).(4) (Ver figura No.13)

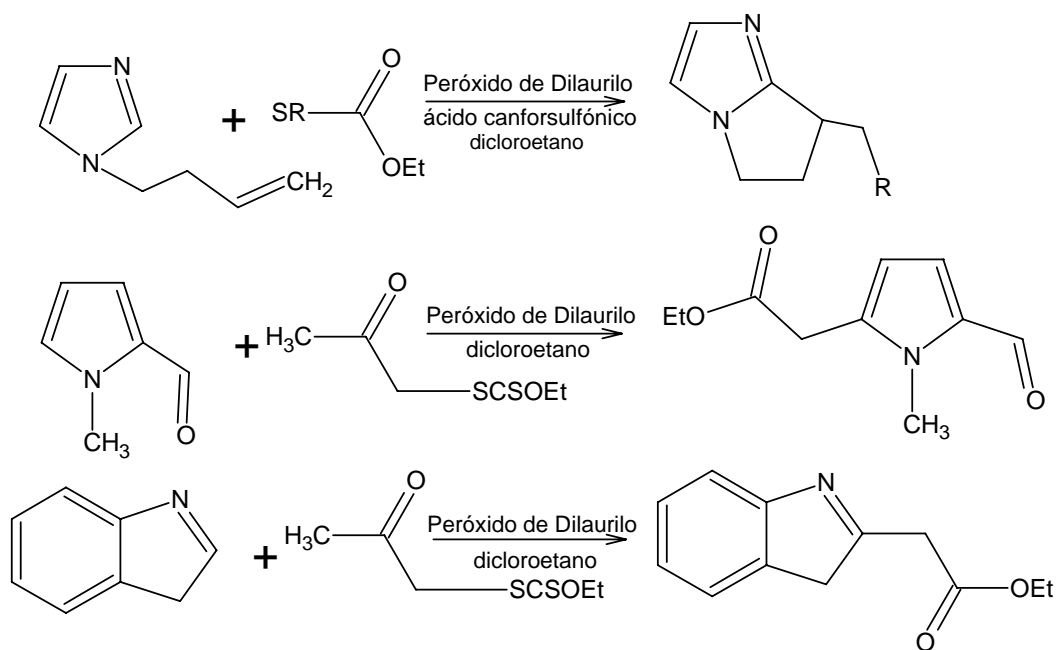


Figura No.13 Utilización de xantatos para la obtención de diferentes moléculas farmacológicamente importantes. (4, 24)

Además el uso de xantatos dentro de este campo es útil para la síntesis de compuestos cuyas estructuras poseen el grupo azol, que está presente en sustancias biológicamente activas. Drogas como Rizatriptán usada en el tratamiento de migraña, sertaconazol (antifúngico) y PBI un agente antitumoral. Estas reacciones son llevadas a cabo en dicloroetano con la adición de xantatos a un anillo heterocíclico en presencia de un ácido (canforsulfónico) que aumenta la reactividad del anillo y por ende el rendimiento de la síntesis. Además de cantidades equimolares de iniciador.(24)

IV. JUSTIFICACIÓN

Las reacciones de radicales libres han demostrado ser una herramienta muy útil para la construcción de enlaces Carbono-Carbono, así como también en la manipulación de muchos grupos funcionales, pudiéndose obtener moléculas complejas, similares o bien idénticas a algunas que se han aislado de la naturaleza y que poseen actividad farmacológica diversa. En los últimos años, esta área de investigación ha experimentado un profundo desarrollo en el ámbito internacional, desafortunadamente en nuestro país, este campo ha sido poco explorado. Con el planteamiento y realización de este trabajo de tesis se estará contribuyendo a la investigación en el campo de la ciencia básica en la Universidad de San Carlos de Guatemala.

En el presente trabajo de tesis se llevará a cabo la adición de radicales α -acetilo a anillos sustituidos de pirrol, indol e imidazol. La importancia del presente trabajo de tesis radica en la formación de enlaces simples Carbono-Carbono a través de reacciones de alquilación en los sistemas aromáticos heterocíclicos propuestos. Adicionalmente los productos esperados podrán tener alguna actividad farmacológica como drogas antiinflamatorias de carácter no esteroideal por los grupos funcionales presentes.

En la actualidad uno de los campos más novedosos en síntesis orgánica es el de la química de radicales libres. Es una rama relativamente nueva útil hoy en día en la fabricación de plásticos, medicamentos, en la agricultura y en Bioquímica. Sus aplicaciones pueden ser diversas y aún se desconocen muchas otras, por lo que es importante plantear investigaciones y estudios que permitan comprender y mejorar dichos procesos, principalmente dentro del campo de la síntesis orgánica.

V. OBJETIVOS

V. a. GENERALES:

- V.a.1. Generar nuevos compuestos orgánicos a través de reacciones de adición de radicales libres a sistemas heterocíclicos aromáticos.
- V.a.2. Formar enlaces sencillos Carbono-Carbono entre una especie radical y un anillo Heterocíclico aromático.

V. b. ESPECÍFICOS:

- V.b.1. Sintetizar el xantato derivado del acetato de etilo
- V.b.2. Realizar la adición radical del xantato de acetato de etilo a los anillos de pirrol, indol e imidazol sustituidos.
- V.b.3. Identificar y cuantificar el producto principal obtenido en cada una de las adiciones del xantato a los anillo de pirrol, indol e imidazol.

VI. HIPÓTESIS

La adición intermolecular del radical α -acetilo proveniente del xantato de acetato de etilo a anillos de pirrol, indol e imidazol sustituidos, dará como resultado nuevos compuestos orgánicos identificables y con rendimientos aceptables.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

VII.a.1 Universo: Reacciones de adición de Radicales Libres a Anillos Heterociclos aromáticos sustituidos

VII.a.2. Muestra: Reacción de adición del radical α -acetilo a anillos de pirrol, indol, imidazol y furano sustituidos

VII.b. MATERIALES

VII.b.1. Equipo

VII.b.1.1 Equipo de Resonancia Magnética Nuclear: Marca Varian-Gémini 200 MHz para ^1H y ^{13}C .

VII.b.1.2. Equipo de Resonancia Magnética Nuclear: Marca Varian-Unity 300 Mhz para ^1H y ^{13}C .

VII.b.1.3. Equipo de Infrarrojo AIR-2004

VII.b.1.4. Espectrómetro de Masas de Baja y Alta Resolución

VII.b.1.5. Computadora convencional de oficina

VII.b.2. Reactivos

VII.b.2.1 Materias Primas

VII.b.2.1.1 .Bromoacetato de etilo

VII.b.2.1.2. 1-(2-cloroetil)-5-(metilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído

VII.b.2.1.3. O-etilpotasio ditiocarbonato (Sal potásica del ácido O-etilxántico)

VII.b.2.1.4. 2-fenil pirrol

VII.b.2.1.5. 2-furaldehído

VII.b.2.1.6. 4-imidazolcarboxaldehído

VII.b.2.1.7. Indol-3-carboxilato de metilo

VII.b.2.1.8. 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (Triptamina)

VII.b.2.1.9. 2-(metilsulfonyl)-1*H*-pirrol

VII.b.2.1.10. Peróxido de dilaurilo

VII.b.2.1.11. ter-butyl 2-(1*H*-indol-3-il) etilcarbamato (Triptamina Protegida)

VII.b.2.2. Solventes

VII.b.2.2.1. Acetato de Etilo

VII.b.2.2.2. Acetona

VII.b.2.2.3. Acetonitrilo

VII.b.2.2.4. Dicloroetano

VII.b.2.2.5. Diclorometano

VII.b.2.2.6. Hexano

VII.b.2.2.7. Metanol

VII.b.2.3. Otros Reactivos

VII.b.2.3.1. Acido Fosfomolibdico

VII.b.2.3.2. Acido Sulfúrico concentrado

VII.b.2.3.3. Argón

VII.b.2.3.4. Bicarbonato de sodio

VII.b.2.3.5. Carbonato de potasio

VII.b.2.3.6. Cloruro de sodio

VII.b.2.3.7. Sílica gel 230-400 mesh (ASTM)

VII.b.2.3.8. Sulfato de Sodio anhidro (desecante)

VII.b.2.3.9. Trietilamina

VII.b.2.3.10. Vainillina

VII.b.3. Instrumentos:

VII.b.3.1. Balanza analítica (electrónica)

VII.b.3.2. Estufa eléctrica (t° máxima : 300°C)

VII.b.3.3. Lámpara UV (254 nm)

VII.b.3.4. Mantas para calentamiento con reostato

VII.b.3.5. Planchas eléctricas con agitación magnética

VII.b.3.6. Recirculador de agua

VII.b.3.7. Rota vapor

VII. b.4.Cristalería

- VII.b.4.1. Matracas (de reacción) de una boca esmerilados 19/40 de 10, 25, 50, 100, 250, 500 y 1000 ml.
- VII.b.4.2. Matracas esmerilados 19/40 de dos y tres bocas de 50 y 100 ml.
- VII.b.4.3. Matracas earlenmeyer de 50, 100, 250 y 500 ml.
- VII.b.4.4. Refrigerantes esmerilados 19/40 de 30 y 40 cm. de largo
- VII.b.4.5. Vasos de precipitados de 50, 100 y 250 ml.
- VII.b.4.6. Columnas de separación cromatográfica de 50 cm. de longitud
- VII.b.4.7. Embudos de separación de 50, 125 y 250 ml.
- VII.b.4.8. Embudos de filtración esmerilados 19/40 con vidrio poroso de 5 cm de diámetro
- VII.b.4.9. Embudos de filtración de 5 cm de diámetro
- VII.b.4.10. Matracas para filtración al vacío de 100, 250 y 500 ml.
- VII.b.4.11. Probetas de vidrio graduadas de 10, 50 y 100 ml.
- VII.b.4.12. Pipetas Graduadas de 1, 2, 5 y 10 ml.
- VII.b.4.13. Pipetas Volumétricas de 1, 2, 5, 10 y 20 ml.
- VII.b.4.14. Adaptadores esmerilados 19/40 para salida de refrigerante
- VII.b.4.15. Tubos capilares de 5 y 10 cm
- VII.b.4.16. Micropipetas
- VII.b.4.17. Contenedores de muestras para Resonancia Magnética Nuclear(RMN)
- VII.b.4.18. Varillas de agitación de 20 y 30 cm de longitud
- VII.b.4.19. Viales de vidrio transparente de 2 y 4 ml.
- VII.b.4.20. Viales de vidrio transparente de 25 ml.
- VII.b.4.21. Vidrio de reloj de 5 cm de diámetro

VII.b.5.Material Extra:

- VII.b.5.1. Agitadores magnéticos
- VII.b.5.2. Algodón
- VII.b.5.3. Aire comprimido
- VII.b.5.4. Anillos de metal

- VII.b.5.5. Bulbos para micropipetas y pipetas volumétricas
- VII.b.5.6. Cámara de Cromatografía en capa fina
- VII.b.5.7. Cámara de Cromatografía para placas preparativas
- VII.b.5.8. Hielera
- VII.b.5.9. Hielo seco
- VII.b.5.10. Jeringas hipodérmicas con aguja de 5cc.
- VII.b.5.11. Manguera de hule
- VII.b.5.12. Papel Filtro
- VII.b.5.13. Papel mantequilla
- VII.b.5.14. Papel parafilm
- VII.b.5.15. Placas de cromatografía en capa fina de sílica gel con base de aluminio
- VII.b.5.16. Pinzas de Metal
- VII.b.5.17. Soporte Universal
- VII.b.5.18. Tapones de hule de diferentes tamaños

VII.b.6. Equipo y material de Seguridad:

- VII.b.6.1. Bata de laboratorio
- VII.b.6.2. Bomba de vacío
- VII.b.6.3. Campana de extracción de gases
- VII.b.6.4. Guantes de latex
- VII.b.6.5. Lentes de seguridad
- VII.b.6.6. Refrigerador para reactivos sensibles

VII.c. MÉTODOS

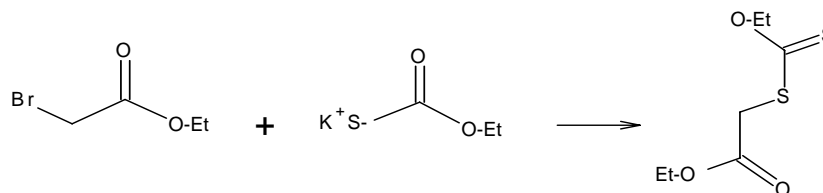
VII.c.1. Revisión Bibliográfica

-Se Consultó libros, revistas especializadas, entidades y personas especialistas en el tema.

VII.c.2. Experimentación

Esta etapa comprendió las diferentes síntesis realizadas basadas en la adición del radical α -acetilo a un anillo aromático heterocíclico específico. Cada una de las síntesis se detalla a continuación:

VII. c.2.1 *Reacción No.1. Preparación del Xantato del ácido O-etilxántico*



Sustrato: Bromoacetato de etilo (1 equivalente)

Reactivo: Sal potásica del ácido O-etilxántico (1 equivalente)

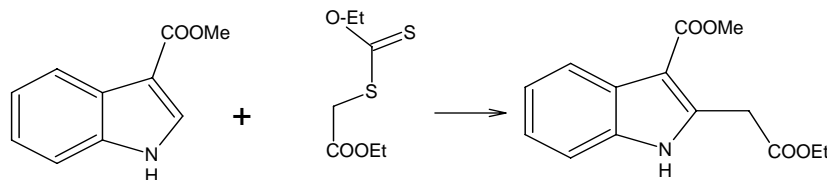
Solvente: Acetonitrilo

Tiempo de reacción: 3hrs.

En un matraz de 50 ml provisto de agitación magnética, se suspendió la sal potásica del ácido *O*-etilxántico (45.087 mmol) en acetonitrilo (20 ml). A esta solución se agregó en forma lenta (goteo continuo) el bromoacetato de etilo (45.0871 mmol). La reacción se colocó en un baño de hielo. Después de transcurridas 3 hrs. de reacción se detuvo. La reacción se monitoreó cada hora por cromatografía en capa fina, utilizando una cámara de luz ultravioleta (254 nm) como revelador y como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo. El disolvente se eliminó a presión reducida, el producto obtenido fue tratado con una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (malla 230-400) utilizando hexano como eluyente. Al xantato puro obtenido se realizaron los analices en IR, ¹HRMN, ¹³CRMN y

Espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se obtuvo el porcentaje de rendimiento de la reacción.

VII. c.2.2 **Reacción No.2: Preparación del 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-indol-3-carboxilato de metilo**



Sustrato: Indol 3-carboxilato de metilo (1 equivalente)

Reactivo: xantato de acetato de etilo (1.2 equivalentes)

Solvente: Dicloroetano

Iniciador: Peróxido de Dilauroilo (1.2 equivalentes)

Atmósfera Inerte de Argón

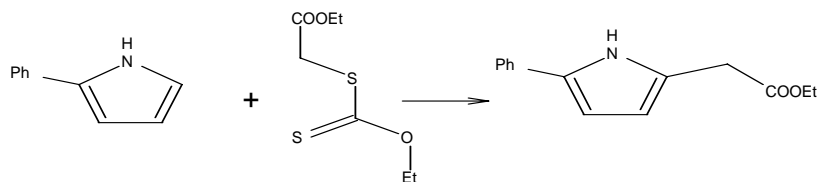
Tiempo de Reflujo: 12 hrs.

En un matraz de 25 ml, provisto de equipo de reflujo, agitación magnética y atmósfera de argón, se disolvió el Indol 3-carboxilato de metilo (0.57 mmol) y el xantato del ácido O-etilxántico (0.6849 mmol) en dicloroetano (1.5 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo por 15 minutos bajo atmósfera de argón, el peróxido de dilauroilo (0.6849 mmol) se agregó dividido en 12 fracciones una a cada hora (Primera adición se tomó=tiempo cero) hasta completar las 12 hrs. de reacción.

La formación del producto fue observada a través de cromatografía en capa fina con lámpara UV (254 nm de longitud de onda) empleando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). La mezcla de reacción fue lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio separando la fase orgánica mediante extracción con acetato de etilo en un embudo de separación. Las fases orgánicas combinadas se desecaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida.

El crudo resultante se disolvió en acetonitrilo en un baño de hielo, el precipitado resultante se descartó por filtración al vacío y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Se separaron dos productos principales que fueron purificados en una columna cromatográfica de sílica gel (malla 230-400) utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (95:5). Los productos obtenidos se identificaron a través de las técnicas de IR, ¹HRMN, ¹³CRMN y espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se determinó el porcentaje de rendimiento de la reacción

VII. c.2.3 *Reacción No. 3. Preparación de (5-fenil-1-pirrol-2-il) acetato de etilo*



Sustrato: 2-fenilpirrol (1 equivalente)

Reactivo: xantato de acetato de etilo (1.2 equivalentes)

Solvente: Dicloroetano

Iniciador: Peróxido de Dilaurilo (1.2 equivalentes)

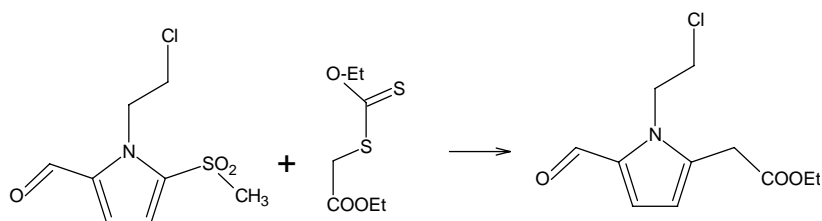
Atmósfera Inerte de Argón

Tiempo de Reflujo: 12 hrs.

En un matraz de 10 ml provisto de equipo de reflujo, agitación magnética y atmósfera de argón, se disolvió el 2-fenilpirrol (1 mmol) y el xantato derivado del acetato de etilo (1.2 mmol) en dicloroetano (2 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo por 12 horas, agregándose el peróxido de dilaurilo (1.2 mmol) en 12 fracciones una cada hora, hasta completar las 12 hrs. de reacción (Primera adición=tiempo cero). La desaparición del sustrato, del xantato y la aparición del producto se monitoreó por cromatografía en capa fina, utilizando luz ultravioleta (UV a 254 nm). La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio separando la fase orgánica mediante una extracción en un embudo de separación con acetato de etilo. La fases orgánicas combinadas separadas se desecaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente

se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se disolvió en acetonitrilo en un baño de hielo, eliminando el precipitado resultante por filtración al vacío y el acetonitrilo se evaporó a presión reducida. El producto se separó y purificó en una columna cromatográfica de sílica gel (malla 230-400), utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (97.5:2.5). El producto obtenido se identificó a través de las técnicas de IR, ¹HRMN, ¹³CRMN y espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se determinó el porcentaje de rendimiento de la reacción

VII. c.2.4 **Reacción No. 4. Preparación de: [1-(2-cloroetil)-5-formil-1-pirrol-2-il] acetato de etilo**



Sustrato: 1-(2-cloroetil)-5-metilsulfonyl-1H-pirrol-2-carbaldehído (1 equivalente)

Reactivo: xantato de acetato de etilo (1.2 equivalentes)

Solvente: Dicloroetano

Iniciador: Peróxido de Dilaurolo (1.2 equivalentes)

Atmósfera Inerte de Argón

Tiempo de Reflujo: 12 hrs.

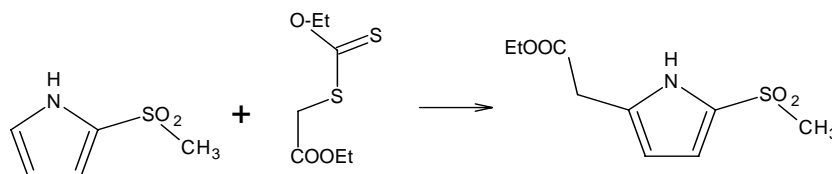
En un matraz de 10 ml provisto de sistema de reflujo, agitación magnética y atmósfera de argón, se disolvió 1-(2-cloroetil)-5-metilsulfonyl-1H-pirrol-2-carbaldehído (0.127 mmol) y el xantato derivado del acetato de etilo (0.153 mmol) en dicloroetano (2ml). La mezcla se calentó a reflujo por 12 hrs en las que se agregó el peróxido de dilaurolo (0.153 mmol) dividido en seis fracciones.

La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo. Al concluir la reacción, la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de carbonato de potasio separando la fase orgánica por extracción con acetato de etilo en un embudo de separación. Las fases orgánicas

combinadas se desecaron con sulfato de sodio anhidro y el acetato de etilo se eliminó a presión reducida.

El crudo resultante se disolvió en acetonitrilo en un baño de hielo, eliminando el precipitado resultante por filtración al vacío y el acetonitrilo se evaporó a presión reducida. La separación y purificación de dos productos principales se realizó en una columna cromatográfica de sílica gel (malla 230-400) utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). Los productos obtenidos se identificaron a través de las técnicas de IR, $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{CRMN}$ y espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se determinó el porcentaje de rendimiento de la reacción.

VII. c.2.5 *Reacción No.5 Preparación de: (5-metilsulfonil-1H-pirrol-2-il) acetato de etilo*

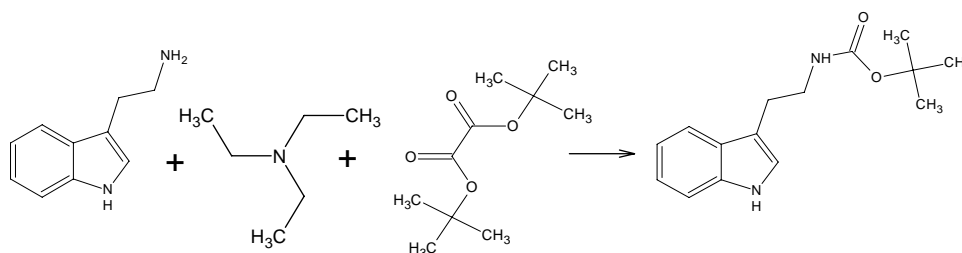


Sustrato: 2-metilsulfonil pirrol (1 equivalente)
 Reactivo: xantato de acetato de etilo (1.2 equivalentes)
 Solvente: Dicloroetano
 Iniciador: Peróxido de Dilauroilo (1.2 equivalentes)
 Atmósfera Inerte de Argón
 Tiempo de Reflujo: 12 hrs.

En un matraz de 10 ml provisto, de sistema de reflujo, agitación magnética y atmósfera inerte, se disolvió el 2-metilsulfonil pirrol (0.207 mmol) y el xantato del acetato de etilo (0.248 mmol) en dicloroetano (1ml). La mezcla se mantuvo en reflujo por 12 hrs. Tiempo en el cual se agregó el peróxido de dilauroilo (0.248 mmol) dividido en seis fracciones. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). Al concluir la reacción, la mezcla fue lavada con solución saturada de carbonato de potasio y la fase orgánica fue separada por extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se desecaron con sulfato de sodio anhidro el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción resultante

se disolvió en acetonitrilo en baño de hielo, el precipitado obtenido se descartó por filtración al vacío y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El producto separado se purificó en una columna cromatográfica de sílica gel (malla 230-400) utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2). El producto obtenido se identificó a través de las técnicas de IR, $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{CRMN}$ y espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se determinó el porcentaje de rendimiento de la reacción

VII. c.2.6 *Reacción No.6 Preparación de: ter-butil 2-(1H-indol-3-il) etilcarbamato*



Sustrato: Triptamina (1 equivalente)

Reactivos: Trietilamina (1.2 equivalentes)

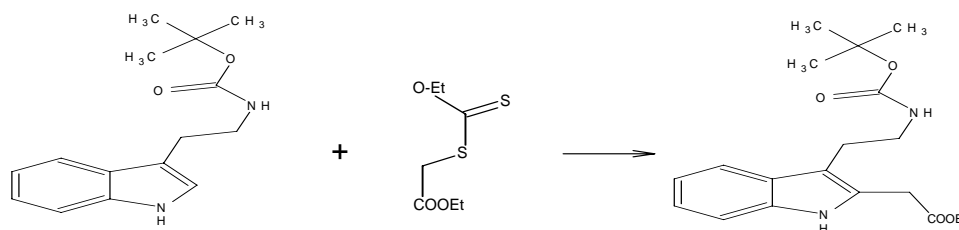
Oxalato de diterbutilo (1.1 equivalentes)

Solvente: Dicloroetano

Tiempo de agitación en frío: 1-2 hrs.

En un matr az de 25ml provisto de agitación constante colocado dentro de un baño de hielo abierto a la atmósfera se disolvió la triptamina (3.12 mmol) en dicloroetano (5 ml). Después de 2 hrs. de agitación se agregó trietilamina anhidra (3.74 mmol) y diterbutil dicarbonato   diBoc (3.43 mmol). La reacción se monitoreó por cromatografía en placa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2). La reacción fue detenida transcurridas 4 horas de tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto esperado fue separado y purificado en una columna cromatografía de sílica gel (malla 230-400) utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (9:1). El producto obtenido se identificó a través de las técnicas de IR, $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{CRMN}$ y espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se determinó el porcentaje de rendimiento de la reacción.

VII. c.2.7 **Reacción No.7 Preparación de: ter-butil 2-(1H-2-etilacetil-indol-3-il) etilcarbamato**

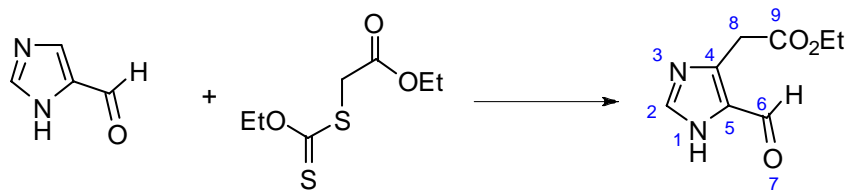


Sustrato: Triptamina protegida (1 equivalente)
 Reactivo: xantato de acetato de etilo (1.2 equivalentes)
 Solvente: Dicloroetano
 Iniciador: Peróxido de Dilaurilo (1.2 equivalentes)
 Atmósfera Inerte de Argón
 Tiempo de Reflujo: 12 hrs.

En un matraz de 10 ml provisto de sistema de reflujo, agitación magnética y atmósfera de argón, se disolvió la triptamina protegida (0.384 mmol) y el xantato derivado del acetato de etilo (0.461 mmol) en dicloroetano (2ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se mantuvo en esas condiciones por 12 hrs. en las que se agregó el peróxido de dilaurilo (0.461 mmol) dividido en seis fracciones.

La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). Al finalizar el período de reflujo, la mezcla de reacción se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, la fase orgánica fue separada mediante una extracción en un embudo de separación con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se trató con acetonitrilo, el precipitado se filtró y el ecetonitrilo se evaporó a presión reducida.

El producto se separó en una columna cromatográfica de sílica gel (malla 230-400) utilizando como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo (9:1). El producto fue re-purificado en placas preparativas de sílica gel con base de aluminio. El producto obtenido se identificó a través de las técnicas de IR, ¹HRMN, ¹³CRMN y espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se determinó el porcentaje de rendimiento de la reacción

VII. c.2.8 *Reacción No. 8 Preparación de: (5-formil-1H-imidazol-1-il) acetato de etilo*

Sustrato: 2-formilpirrol (1 equivalente)

Reactivo: xantato de acetato de etilo (1.2 equivalentes)

Solvente: Dicloroetano

Iniciador: Peróxido de Dilauroilo (1.2 equivalentes)

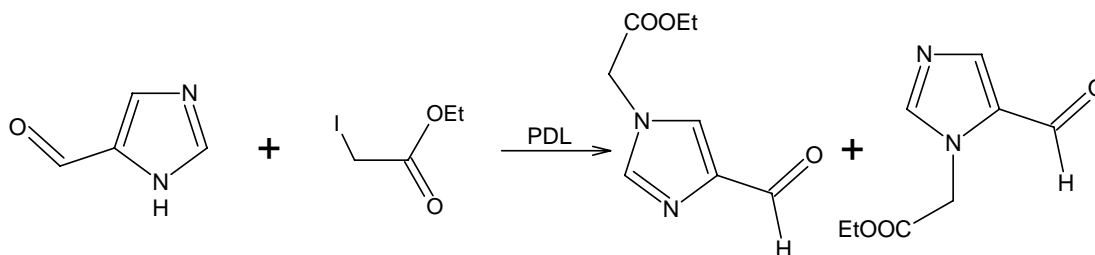
Atmósfera Inerte de Argón

Tiempo de Reflujo: 12 hrs.

En un matraz de 10 ml provisto de sistema de reflujo, agitación magnética, atmósfera inerte; disolvió el 4-imidazolcarboxaldehído (0.400 mmol) y el xantato derivado del acetato de etilo (0.480 mmol) en dicloroetano (3.7 ml). La mezcla se calentó y se mantuvo en reflujo por 6 hrs en las que se agregó el peróxido de dilauroilo (0.480 mmol) dividido en seis fracciones. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente acetato de etilo/metanol (9:1). Al finalizar el período de reflujo el disolvente se eliminó a presión reducida y la crudo resultante se disolvió en acetonitrilo en baño de hielo, el precipitado se descartó por filtración al vacío y el acetonitrilo se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto principal se separó y purificó en una columna cromatográfica de sílica gel (malla 230-400), utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol (9.1).

El producto obtenido se identificó a través de las técnicas de IR, ¹HRMN, ¹³CRMN y espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se determinó el porcentaje de rendimiento de la reacción

Optimización de la reacción No.8



Sustrato: 2-formilpirrol (1 equivalente)

Reactivo: yoduro de acetato de etilo (1.2 equivalentes)

Solvente: Dicloroetano

Iniciador: Peróxido de Dilaurilo (1.2 equivalentes)

Atmósfera Inerte de Argón

Tiempo de Reflujo: 6 hrs.

En un matraz de 10 ml provisto de sistema de reflujo, agitación magnética, y atmósfera inerte, se disolvió el 4-imidazolcarboxaldehído (1.040 mmol) y el yoduro de acetato de etilo (1.560 mmol) en dicloroetano (1.2 ml). La mezcla se calentó y se mantuvo en reflujo por 6 horas en las que se agregó el peróxido de dilaurilo (1.560 mmol) dividido en seis fracciones. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). Al finalizar el período de reflujo el disolvente se eliminó a presión reducida. Se separaron y purificaron dos productos principales en una columna cromatográfica de sílica gel (malla 230-400) utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (2:8). Los productos obtenidos se identificaron a través de las técnicas de IR, ¹HRMN, ¹³CRMN y espectrometría de masas de baja resolución. Finalmente se determinó el porcentaje de rendimiento de la reacción

VII. c.3 VARIABLE DE INTERÉS:

Formación de un enlace sencillo Carbono-Carbono por la adición del radical α -acetilo a diferentes anillos aromáticos heterocíclicos sustituidos.

VII. c. 4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se adicionó una misma especie radical a siete sustratos distintos, por lo que los resultados se midieron en función de:

- a. Obtención del producto deseado
- b. Tiempo del proceso total
- c. Costo global de cada síntesis
- d. Porcentaje de rendimiento obtenido.

El análisis de resultados es descriptivo, comparando los resultados gráficamente en función de los aspectos listados anteriormente entre las diferentes síntesis, específicamente por el porcentaje de rendimiento.

VII.c.5. ANÁLISIS E IDENTIFICACIÓN DE PRODUCTOS:

- Las diferentes reacciones planteadas de adición intermolecular del radical α -acetilo a anillos heterocíclicos aromático sustituidos se realizaron utilizando las condiciones generales de reacción mencionadas en la sección de métodos
- En el transcurso de la reacción se identificaron los productos formados utilizando cromatografía en capa fina. Después de la separación se identificaron por Resonancia Magnética Nuclear de Protón ($^1\text{H RMN}$ de 200 Mhz.)
- Para las etapas de separación y purificación de los productos principales se utilizó cromatografía en columna.
- Los productos finales se identificaron mediante diferentes técnicas espectroscópicas a través de las cuales se determinó la estructura de los productos principales obtenidos. Las diferentes técnicas espectroscópicas utilizadas fueron: Espectroscopia Infrarroja (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Protón ($^1\text{H RMN}$), Resonancia Magnética Nuclear de Carbono ($^{13}\text{C RMN}$) y Espectrometría de Masas (EM).

VIII. RESULTADOS

En todas las reacciones de adición intermolecular del radical α -acetilo a los diferentes sistemas heterocíclicos, se obtuvieron productos que se identificaron claramente mediante técnicas espectroscópicas.

En la mayoría de las reacciones planteadas se obtuvieron los productos esperados en porcentajes de rendimiento moderado. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, utilizando cromatofolios de gel de sílice con base de aluminio, usando como reveladores ácido fosfomolibdico, vainillina y luz ultravioleta. La separación y purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna empleando gel de sílice de malla 230-400 (ASTM) y placas preparativas con base de aluminio.

Para la identificación de cada uno de los productos obtenidos en las diferentes reacciones, se utilizaron diferentes técnicas: Espectroscopia Infrarroja (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Protón (^1H RMN), Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (^{13}C RMN) y Espectrometría de (EM), por la técnica de Impacto Electrónico.

Para el análisis de los diferentes espectros se utilizan algunas abreviaturas citadas en la siguiente tabla.

Tabla No.3. Simbología para señales en Resonancia Magnética Nuclear de Protón (^1H RMN)

Abreviatura	Tipo de Señal
s	Simple
d	Doble
t	Triple
c	Cuádruple
dd	Doble de doble
td	Triplete de doblete
m	Múltiple
δ (ppm)	Desplazamiento químico

Las condiciones de reacción para cada uno de los experimentos realizados se muestran en la tabla de resultados No.4, además de la proporción molar utilizada, el tiempo neto de reacción y el porcentaje de rendimiento en cada una de las reacciones.

Tabla No. 4. Estequiometría utilizada en las reacciones realizadas

No. de reacción	Mmoles/(Eq) de sustrato	Mmoles/(Eq) de xantato (Producto 1)	Mmoles/(Eq) de PDL	Tiempo de reacción (hrs)	Identificación del producto	Rendimiento de la reacción (%)
1	45.087 mmoles	45.087 mmoles	NA	3	1	98
	(1.0 Eq)	(1.0 Eq)				
2	0.5700 mmoles	0.6849 mmoles	0.6849 mmoles	12	2a y 2b	2a=36(49.24) y 2b = 2.4 2a +2b=38.4 (51.64)
	(1.0 Eq)	(1.2 Eq)	(1.2 Eq)			
3	1.00 mmoles	1.2 mmoles	1.2 mmoles	12	3	65.2
	(1.0 Eq)	(1.2 Eq)	(1.2 Eq)			
4	0.127 mmoles	0.153 mmoles	0.153 mmoles	12	4 ^a	4a=41,
	(1Eq)	(1.2 Eq)	(1.2 Eq)		4b	4b=27.3
					4a+4b= 68.3	
5	0.207 mmoles	0.48 mmoles	0.248 (1.2Eq)	12	5	55
	(1.0 Eq)	(1.2 Eq)				
6	3.120 mmoles	3.745 moles	3.433 mmoles	4	6	69
	(1.0 Eq)	(1.2 Eq)	(1.2 Eq)			
7	0.384 mmoles	0.461 mmoles	0.461 mmoles	12	7	39
	(1.0 Eq)	(1.2 Eq)	(1.2 Eq)			
8	0.400 mmoles	0.480 mmoles	0.480 mmoles	12	8	17.4
	(1.0 Eq)	(1.2 Eq)	(1.2Eq)			
Optimización reacción No.8	1.04 mmoles	1.560 mmoles	1.560 mmoles	6	9	19,21
	(1.0 Eq)	(1.2 Eq)	(1.2 Eq)		10	18,9

Nota:

mmoles= milimoles

Eq = equivalentes

PDL= Peróxido de Dilaurilo

NA= No Aplica

(%) : Porcentaje dentro de paréntesis incluye materia prima recuperada

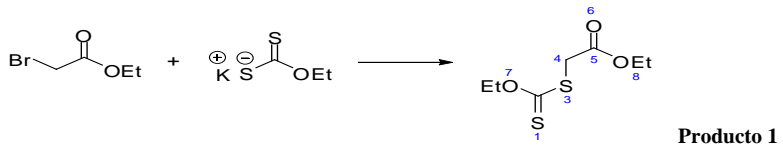
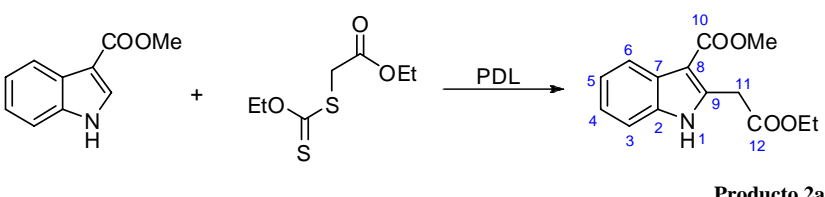
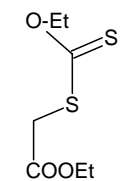
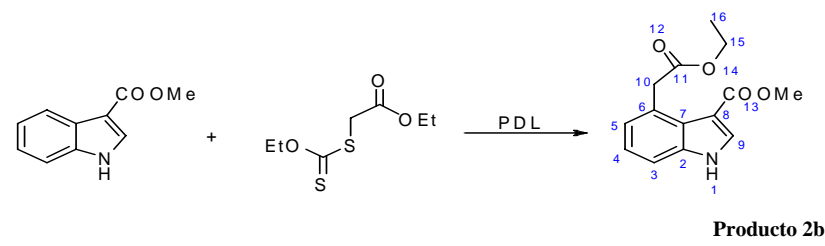
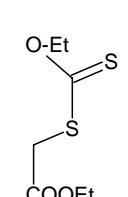
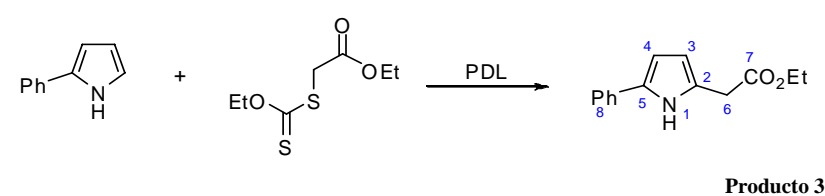
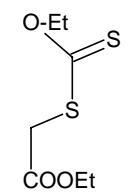
Tabla No. 5 Reacciones de Adición Intermolecular del radical α -acetilo a anillos Heterocíclicos Aromáticos Sustituídos					
No. de Reacción	Reacción ó Síntesis Realizada	Xantato Utilizado	Tiempo de Reacción	Producto(s) Obtenido(s)	Porcentaje de Rendimiento
1	 <p>Producto 1</p>	NA	3.00 hrs.	1	98.00 %
2	 <p>Producto 2a</p>		12.00 hrs.	2	36.00% (49.24%)
	 <p>Producto 2b</p>		12.00 hrs.		2.40% Total 2a+2b=38.40% (51.64%)
3	 <p>Producto 3</p>		12.00 hrs.	1	65.20%

Tabla No. 5 Reacciones de Adición Intermolecular del radical α -acetilo a anillos Heterocíclicos Aromáticos Sustituídos

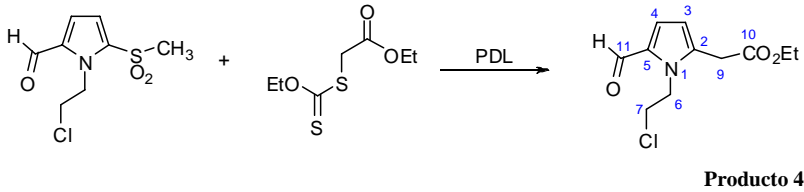
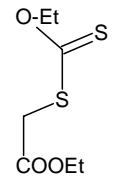
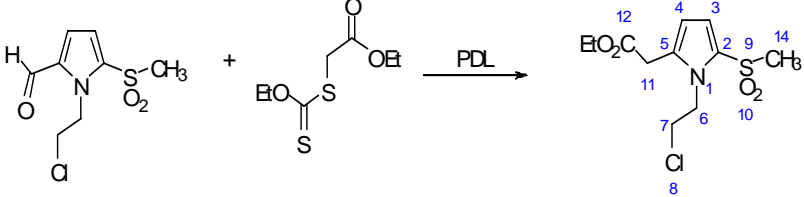
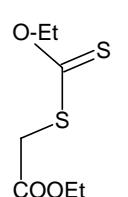
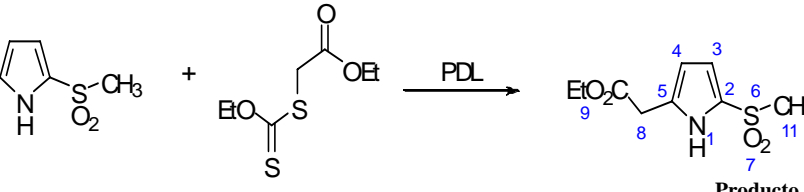
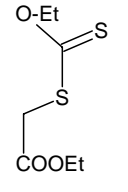
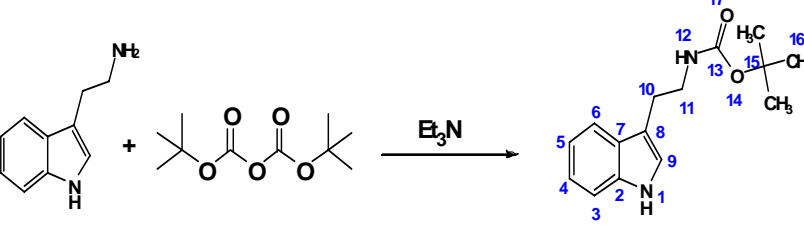
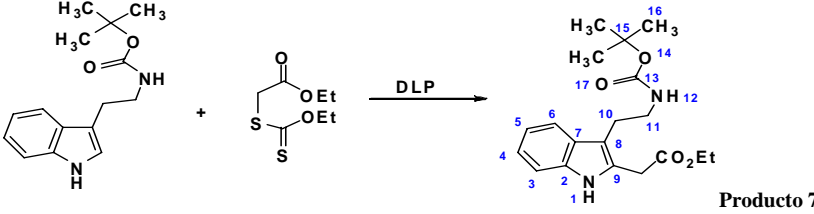
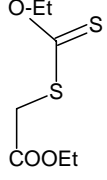
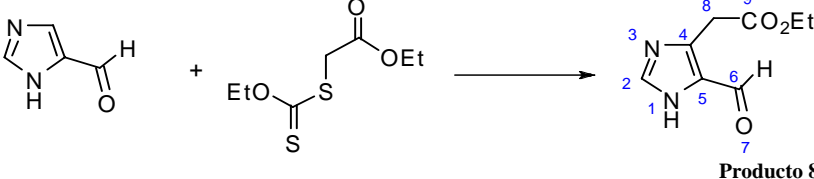
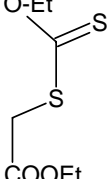
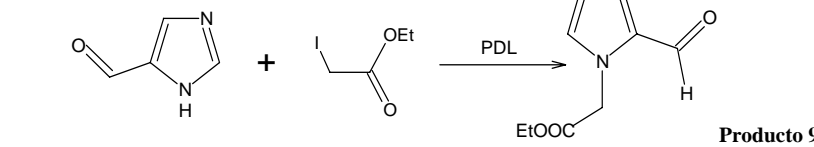
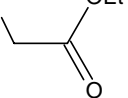
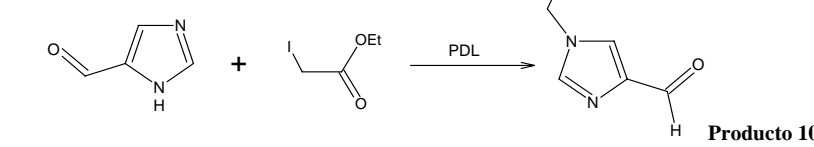
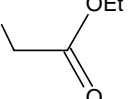
No. de Reacción	Reacción ó Síntesis Realizada	Xantato Utilizado	Tiempo de Reacción	Producto(s) Obtenido(s)	Porcentaje de Rendimiento
4	 <p style="text-align: center;">Producto 4a</p>		12.00 hrs.	2	41.00%
	 <p style="text-align: center;">Producto 4b</p>		12.00 hrs.		27.30% Total 4a+4b=68.30%
5	 <p style="text-align: center;">Producto 5</p>		12.00 hrs.	1	55.00%
6	 <p style="text-align: center;">Producto 6</p>	NA	4.00 hrs.	1	69.00%

Tabla No. 5 Reacciones de Adición Intermolecular del radical α -acetilo a anillos Heterocíclicos Aromáticos Sustituidos

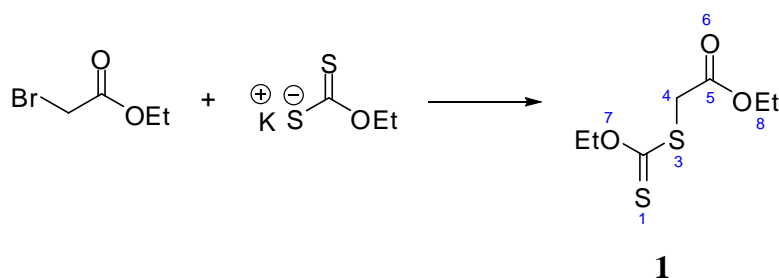
No. de Reacción	Reacción ó Síntesis Realizada	Xantato Utilizado	Tiempo de Reacción	Producto(s) Obtenido(s)	Porcentaje de Rendimiento
7			12.00 hrs.	1	39.00%
8			12.00 hrs.	1	17.40%
9 Optimización No.8			6.00 hrs.	2	19.21%
			6.00 hrs.		18.90% Total 9+10 =38.11%

VIII.1. Reacción No.1. Preparación del Xantato del ácido *O*-etilxántico

De la reacción llevada a cabo con la sal potásica del ácido *O*-etilxántico (45.087 mmol), acetonitrilo (20 ml) y bromoacetato de etilo (45.0871 mmol), se obtuvo 8.9061 g de xantato puro, este es un líquido amarillo altamente viscoso. El porcentaje de rendimiento de la reacción es de 98%. A este producto se le denominó producto **1**, el cual presentó las siguientes características espectroscópicas:

Producto 1 (EAG-02P)

TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr, cm ⁻¹)	2983.31, 2936.63, 2903.08, 1739.19, 1445.07, 1366.9, 1227.29, 1151.81, 1112.01, 1050.02.
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.294 (t, 3H, CH ₃), 1.448 (t, 3H, CH ₃), 3.918 (s, 2H, CH ₂), 4.257 (c, 2H, CH ₂), 4.663 (c, 2H, CH ₂).
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	13.664 (C, 2CH ₃), 37.865 (C, CH ₂), 61.884 (C, CH ₂), 70.512 (CH ₂), 167.851 (CO), 212.604 (CS).
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	208, 180, 163, 145, 119, 91.



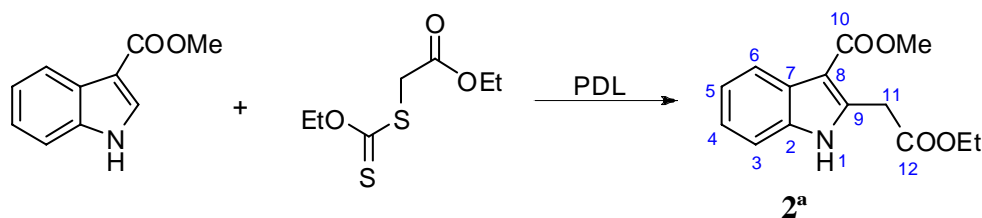
VIII.2. Reacción No.2: Preparación del 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-indol-3-carboxilato de metilo

La reacción de adición intermolecular del radical α -acetilo proveniente del xantato de acetato de etilo (0.6849 mmol) al anillo de Indol 3-carboxilato de metilo (0.57 mmol) llevada a cabo en dicloroetano (1.5 ml) en presencia de peróxido de dilaurilo (0.6849 mmol) dio lugar a la formación de dos productos principales, los que después de aislados y

purificados fueron cuantificados e identificados. Del producto identificado como **2a** se obtuvo 0.2293 gramos que corresponde a un porcentaje de rendimiento del 36% (49.24% total, incluyendo materia prima recuperada). Del segundo producto identificado como **2b** se obtuvo 0.0153 gramos, que corresponde a un 2.4% de rendimiento. Teniendo un porcentaje total del 38.4% (51.64% total incluyendo materia prima recuperada). Los productos aislados presentaron las siguientes características espectroscópicas.

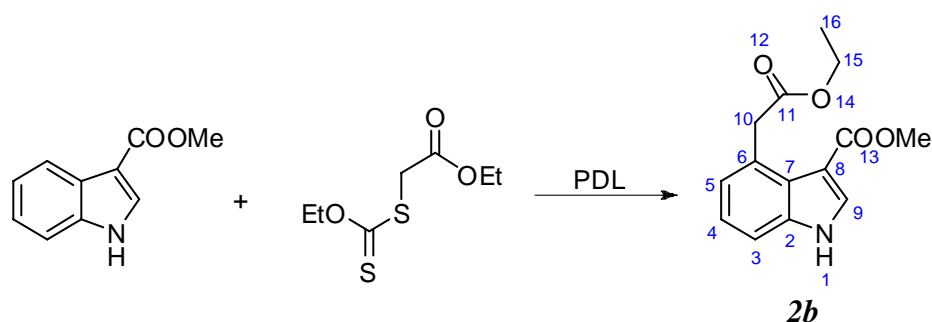
Producto 2a (EGA-26PP = EAG-20PAP)

TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	3325.48, 2981.55, 2950.87, 2930.05, 2855.23, 1729.79, 1695.76, 1674.04, 1459.57, 1353.06, 1329.98, 1272.19, 1204.63, 1086.82, 854.82, 790.17 748.78
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.324 (c,3H,CH ₃), 3.936 (s,3H, CH ₃), (s,2H, CH ₂) 4.262 (t, 2H, CH ₂), 7.236 (m, 1H, H ₄ , indol), 7.378 (m,1H, H ₅ , indol), 7.917 (d, 1H, H ₃ , indol), 8.107 (c, 1H, H ₆ indol), 9.831 (s, 1H, H ₁ indol)
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	14.106 (C, CH ₃), 29.695 (C, CH ₂), 50.893 (C, CH ₃), 61.572 (C, CH ₂), 105.089 (C, C ₈ indol), 111.64 (C, C ₃ indol), 121.464 (C, C ₅ indol), 121.872 (C, C ₆ indol), 122.834 (C, C ₄ indol), 126.359 (C, C ₇ indol), 134.736 (C, C ₂ indol), 138.787 (C, C ₉ indol), 166.103 (C, indol-C=O), 171.042 (C, RCO)
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	261, 230, 215, 201, 188, 156, 128, 83, 111, 83, 71, 57, 41, 29, 18



Producto 2b (EAG-20PB3)

TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	3314.79, 3129.42, 3058.25, 2953.74, 2925.65, 2854.23, 1718.09, 1522.66, 1456.42, 1417.80, 1345
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.255 (t,3H, CH ₃), 3.843 (s, 3H,CH ₃), 4.2868 (m, 2H, CH ₂), 4.390 (s, 2H, CH ₂), 7.01 (t,1H, H ₄ indol), 7.168 (m, 1H,H ₅ indol), 7.284 (d, 1H, H ₃ indol), 7.802 (d, 1H, H ₉ indol), 9.8 (s, 1H, H ₁ indol)
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	261, 215, 188, 172, 158, 129, 111, 97, 83

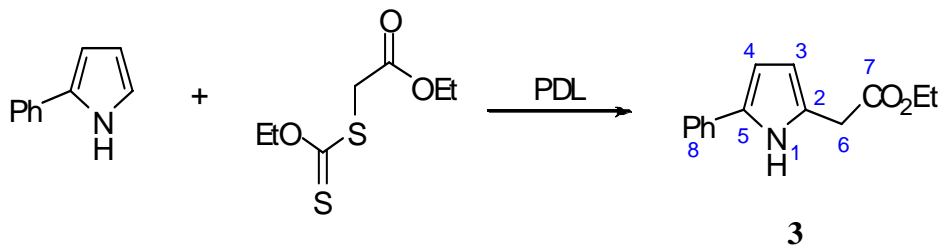


VIII.3. Reacción No. 3. Preparación de (5-fenil-1-pirrol-2-il) acetato de etilo

La reacción de adición intermolecular del radical α -acetilo proveniente del xantato de acetato de etilo (1.2 mmol), se llevó a cabo utilizando como sustrato el 2-fenilpirrol (1 mmol) en dicloroetano (2 ml) en presencia de peróxido de dilaurilo (1.2 mmol). De esta reacción se aisló y purificó un producto principal, se le denominó producto **3** del que se obtuvo 0.2293 gramos, que corresponde a un 65.2 % de rendimiento. El producto obtenido presentó las siguientes características espectroscópicas:

Producto 3 (EAG-21PP2)

TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3373.51, 3104.04, 3027.82, 2958.43, 2926.56, 2854.75, 1947.55, 1877.38, 1723.51, 1222.72
¹ H RMN (δ /ppm, CDCl ₃)	1.299, (t, 3H, CH ₃), 3.709 (s, 2H, CH ₂), 4.217 (c, 2H, CH ₂), 6.068 (dd, 1H, H ₃ pirrol), 6.416 (dd, 1H, H ₄ pirrol), 7.182 (m, 2H, H _{3,5} fenilo), 7.347 (m, 2H, H _{2,6} fenilo), 7.464 (m, 1H, H ₄ fenilo), 9.022 (1H, NH)
¹³ C RMN (δ /ppm, CDCl ₃)	14.153 (1C, CH ₃), 33.331 (1C, CH ₂), 61.242 (1C, CH ₂), 105.829 (1C, C ₃ pirrol), 109.126 (1C, C ₄ pirrol), 123.648 (2C, C _{2,6} fenilo), 126.014 (2C, C _{2,5} fenilo), 128.808 (1C, C ₁ fenilo), 132.21 (1C, C ₅ pirrol), 132.747 (1C, C ₂ pirrol), 171.195 (1C, C=O)
EM, EI (M ⁺ , m/z)	229, 156, 128, 115, 104, 77, 57, 28

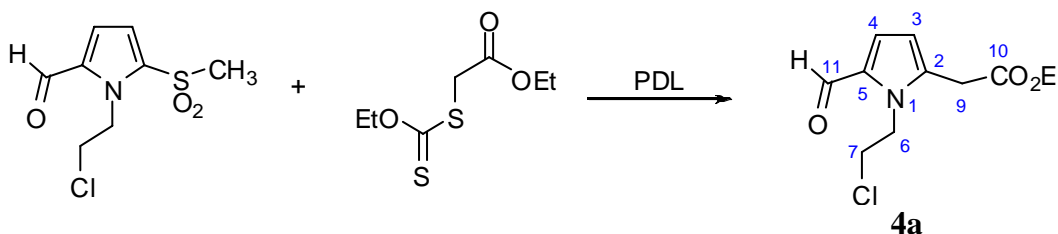


VIII.4. Reacción No. 4. Preparación de: [1-(2-cloroetil)-5-formil-1-pirrol-2-il] acetato de etilo

La reacción del 1-(2-cloroetil)-5-metilsulfonil-1H-pirrol-2-carbaldehído (0.127 mmol) con el xantato de acetato de etilo (0.153 mmol) en dicloroetano (2ml) y en presencia de peróxido de dilaurilo (0.153 mmol) dio como resultado la formación de dos productos principales. Estos se denominaron como producto **4a** del que se obtuvo 0.0129 g que corresponde a un 41% de rendimiento y el producto **4b** del que se obtuvo 0.0129 g que corresponde a un 27.3% de rendimiento. El rendimiento total de la síntesis es de 68.3%. Los productos puros presentaron las siguientes características espectroscópicas:

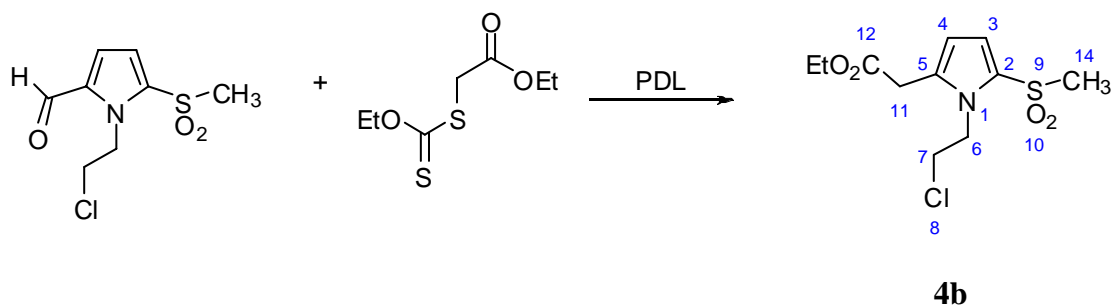
Producto 4a (EAG-22PP2)

TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3358.91, 2955.73, 2925.14, 2854.02, 2728.23, 1735.27, 1659.23, 1463.26, 1402.57, 1371.37, 1175.66
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.258 (t, 3H, CH ₃) etilo, 3.804 (s, 2H, CH ₂) entre pirrol COOEt, 3.836 (2H, CH ₂) Cl,, 4.203 (c, 2H, CH ₂) etilo, 4.595 (t, 2H, CH ₂) posición 1 pirrol, 6.233 (d, 1H, H ₄ pirrol), 6.973 (d, 1H, H ₃ pirrol), 9.466 (s, 1H aldehídico)
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	14.106 (1C, CH ₃) etilo, 32.842 (1C, CH ₂) entre COOEt y pirrol. 43.783 (1C, CH ₂) C ₁ pirrol, 47.105 (1C, CH ₂ -Cl), 61.615 (1C, CH ₂ etilo), 111.470 (1C, C ₅ pirrol), 125.704 (1C, C ₂ pirrol), 169.104 (1C, C, Carbonilo éster), 178.997 (1C, C, aldehído),
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	243, 208, 170, 149, 134, 108, 85, 71, 57



Producto 4b (EAG-22P2A).

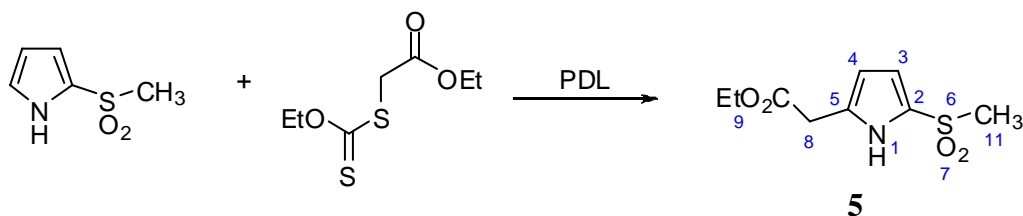
TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3410.97, 3142.48, 2956.36, 2926.64, 2854.96, 1715.24, 1516.32, 1304.63, 1199.76, 1163.58, 1138.36, 1026.50, 1046.80.
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.38412 (t, 3H, CH ₃ , etilo), 3.21067 (s, 3H, CH ₃ , sulfona), 3.6500 (s, 2H, CH ₂ , carbono entre pirrol y COOEt), 3.87097 (t, 2H, CH ₂ -Cl), 4.36480 (c, 2H, CH ₂ , etilo), 4.98916 (t, 2H, CH ₂ , unido posición 1 de pirrol), 6.92765 (d, 1H, H ₄ pirrol), 7.00621 (1H, H ₃ pirrol).
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	14.156 (1C, CH ₃ , etilo), 29.624 (1C, CH ₂ , entre pirrol COOEt), 42.774 (1C, CH ₃ de sulfóxido), 45.828 (2C, CH ₂ , CH ₂ -Cl), 61.188 (1C, CH ₂ de etilo), 116.859 (1C, C ₄ pirrol), 117.040 (1C, C ₃ pirrol).
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	294, 279, 243, 172, 156, 126, 98.

**VIII.5. Reacción No.5 Preparación de: (5-metilsulfonil-1H-pirrol-2-il) acetato de etilo**

De la reacción del 2-metilsulfonil pirrol (0.207 mmol) con el xantato del acetato de etilo (0.248 mmol) en dicloroetano (1ml) y en presencia de peróxido de dilaurilo (0.248 mmol) se obtuvo el producto esperado denominado como producto **5**. De este se obtuvo 0.0263 gramos, para un 55% de rendimiento de la reacción. El producto **5** puro presentó las siguientes características espectroscópicas:

Producto 5 (EAG-23PP)

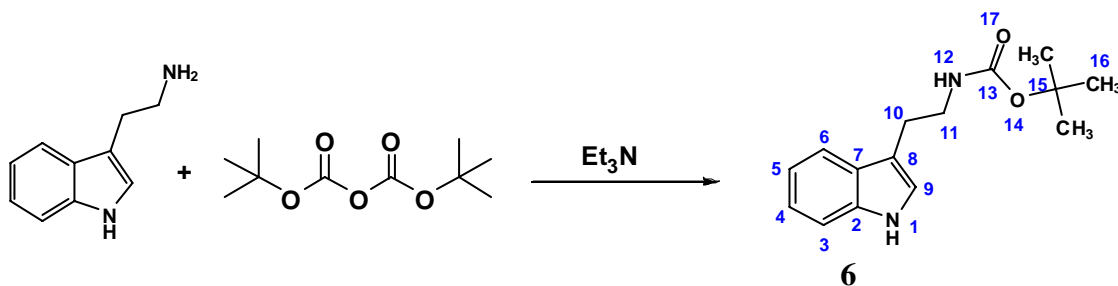
TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3510.48, 3299.48, 3135.77, 2981.46, 2963.42, 2927.46, 2855.39, 1733.34, 1565, 1467.51, 1304.83, 1164.09, 1122.47.
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.299 (t, 3H, CH ₃ etilo), 3.113 (s, 3H, CH ₃ sulfona), 3.703 (s, 2H, CH ₂ entre pirrol y COOEt), 4.230 (c, 2H, CH ₂ etilo), 6.139 (t, 1H, H ₄ pirrol), 6.793 (t, 1H, H ₃ pirrol), 9.688 (s, 1H, H ₁ pirrol).
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	14.106 (1C, CH ₃ etilo), 32.0256 (1C, CH ₂ entre pirrol y COOEt), 45.662 (1C, CH ₃ sulfona), 61.615 (1C, CH ₂ etilo), 110.144 (1C, C ₃ pirrol), 115.185 (1C, C ₄ pirrol), 127.408 (1C, C ₅ pirrol), 129.579 (1C, C ₂ pirrol), 169.920 (1C, C=O éster).
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	231, 216, 158, 79, 52.

**VIII.6. Reacción No.6 Preparación de: *ter-butyl 2-(1H-indol-3-il) etilcarbamato***

La reacción de preparación del sustrato a utilizar en la reacción No.7 se llevó a cabo utilizando triptamina (3.12 mmol) como materia prima, trietilamina anhidra (3.74 mmol) y diterbutil dicarbonato ó diBoc (3.43 mmol) dicloroetano (5 ml), dio lugar a la formación del producto esperado. Este fue denominado producto **6**, del que se obtuvo 0.550 gramos de un sólido amarillo puro, que corresponde a un 69 % de rendimiento de la reacción. El compuesto aislado presentó las siguientes características espectroscópicas:

Producto 6 (EAG-29MPU)

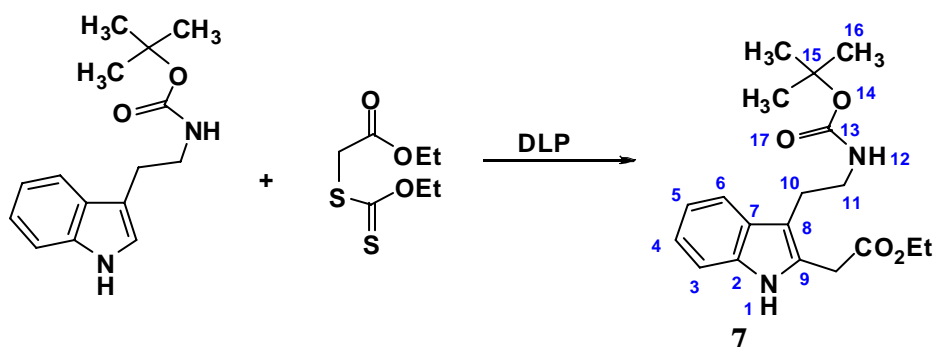
TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3480, 3083.17, 3060.01, 3008.15, 2980.63, 2935.26, 1707.35, 1505.66, 1456.15.
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.440 (s, 9H, 3CH ₃), 2.925 (t, 2H, CH ₂ , C ₁₀ alfa del indol), 3.437 (t, 2H, CH ₂ , C ₁₁), 6.944 (s, 1H, NH, indol y amida), 7.148 (m, 1H, H ₉ indol), 7.312 (d, 1H, H ₅ indol), 7.349 (d, 1H, H ₄ indol), 7.564 (d, 1H, H ₃ indol), 7.604 (1H, H ₆ indol)
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	25.717 (1C, CH ₂ , C ₁₀), 28.342 (3C, 3CH ₃ , C ₁₆₋₁₉), 41.011 (1C, CH ₂ , C ₁₁), 79.261 (1C, C ₁₅), 111.199 (1C, C ₃ indol), 112.792 (1C, C ₈ indol), 118.679 (1C, C ₆ indol), 119.225 (1C, C ₅ indol), 122.093 (1C, C ₄ indol), 127.297 (1C, C ₇ indol), 136.385 (1C, C ₂ indol), 156.109 (1C, C=O).
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	260, 204, 187, 159, 143, 130, 103, 77, 57.

**VIII.7. Reacción No.7 Preparación de: *ter*-butil 2-(1H-2-etilacetil-indol-3-il)etilcarbamato**

En la reacción de adición intermolecular del radical α -acetilo proveniente del xantato de acetato de etilo (0.461 mmol) se utilizó como sustrato la triptamina protegida obtenida de la reacción No.6 (0.384 mmol) disuelta en dicloroetano (2ml) en presencia de peróxido de dilaurilo (0.461 mmol). De esta reacción se aisló y purificó un producto principal que se denominó producto **7** del que se obtuvo 0.0516 gramos, que corresponde a un 39% de rendimiento. El producto **7** presentó las siguientes características espectroscópicas:

Producto 7 (EAG-29PP3)

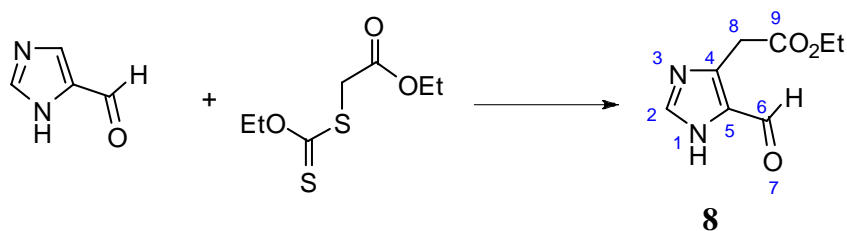
TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3371.98, 3114.55, 3058.61, 2978.31, 2929.54, 2856.70, 1884.03, 1694.13, 1512.06, 1458.89, 1367.69, 1302.91, 1248.79, 1169.82, 1026.72, 860.79, 756.23, 666.21.
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	0.922 (c, 3H CH ₃ etilo), 1.255 (s, 9H, 3CH ₃ terbutilo), 3.020 (t, 2H, CH ₂ , C ₁₀), 3.358 (t, 2H, CH ₂ , C ₁₁), 3.925 (m, 2H, CH ₂ , C ₁₇), 4.471 (c, 2H, CH ₂ , etilo), 7.103 (td, 1H, H ₅ indol), 7.197 (m, 1H, H ₄ indol), 7.569 (d, 1H, H ₃ indol), 7.783 (1H, H ₆ indol).
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	14.110 (1C, CH ₃ etilo) 24.613 (1C, CH ₂ , C ₁₀), 28.342 (3C, 3CH ₃ , C _{16,20,21}), 31.693 (1C, CH ₂ , C ₁₇), 41.191 (1C, CH ₂ , C ₁₁), 61.717 (1C, CH ₂ , etilo), 79.563 (1C, C ₁₅), 110.752 (1C, C ₈ indol), 111.218 (1C, C ₃ indol), 118.590 (1C, C ₆ indol), 119.435 (1C, C ₄ indol) 122.334 (1C, C ₅ indol), 128.802 (1C, C ₉ indol), 136.304 (1C, C ₂ indol), 145.904 (1C, C=O amida), 153.188 (1C, C=O éster).
EM, EI (M ⁺ , m/z)	346, 301, 273, 216, 143, 130, 97,57.

**VIII.8. Reacción No. 8 Preparación de: (5-formil-1H-imidazol-1-il) acetato de etilo**

La reacción de adición intermolecular del radical α -acetilo proveniente del xantato de acetato de etilo (0.480 mmol) utilizando el 4-imidazolcarboxaldehído (0.400 mmol) como sustrato, dicloroetano (3.7 ml) y el peróxido de dilaurilo (0.480 mmol) como iniciador dio lugar a la formación de un único producto denominado producto **8** del que se obtuvo 0.0606 gramos del producto puro que corresponde a un 17.4% de rendimiento. El producto aislado presentó las siguientes características espectroscópicas:

Producto 8 (EAG-27PP)

TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3694.13, 3607.61, 3430.79, 3125.82, 2981.57, 2960.79, 2928.20, 2855.38, 1736.21, 1676.90, 1562.72, 1465.34, 1371.58, 1346.93, 1216.80, 1095.72, 1027.38, 757.5.
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.266 (t, 3H, CH ₃ etilo), 4.084 (s, 2H, CH ₂ , entre pirrol y COOEt), 4.238 (c, 2H, CH ₂ etilo), 7.746 (s, 1H, H ₂ indol), 9.914 (dd, 1H, H aldehído).
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	14.150 (1C, CH ₃ etilo), 35.897 (1C, C ₈), 59.512 (1C, CH ₂ etilo), 128.658 (1C, C ₄ imidazol), 129.462 (1C, C ₂ imidazol), 146.301 (1C, C ₅ imidazol), 172.950 (1C, C=O éster), 177.986 (1C, C=O aldehído).
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	182, 154, 137, 109, 97, 82.

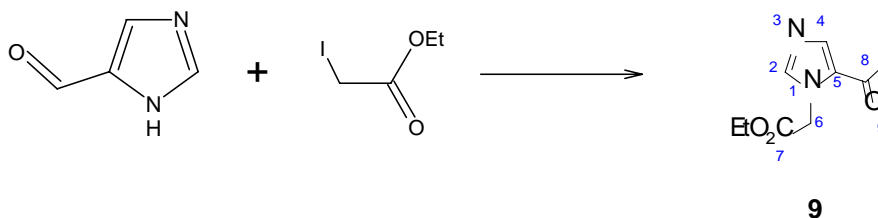


Optimización de la reacción.

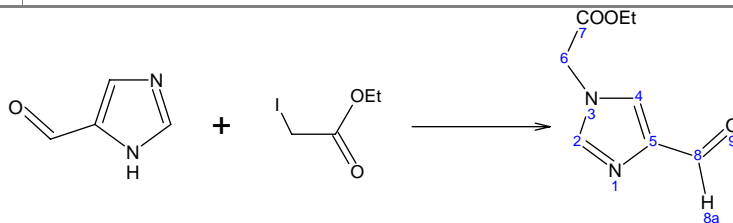
La reacción número 8, dió un porcentaje de rendimiento bajo en comparación con el resto de las síntesis realizadas por lo que se hizo una modificación al procedimiento original para aumentar el rendimiento de la reacción. Se cambió el precursor del radical α -acetilo, el xantato de acetato de etilo por el yoduro de acetato de etilo, que en presencia de peróxido de dilaurilo origina el radical α -acetilo en forma in situ en las mismas condiciones que la reacción No.8. En esta reacción de optimización se utilizó como sustrato el 4-imidazolcarboxaldehído (1.040 mmol) en presencia de yoduro de acetato de etilo (1.560 mmol) en dicloroetano (1.2 ml) y peróxido de dilaurilo (1.560 mmol) como iniciador. De esta reacción se obtuvieron dos productos principales que se identificaron como producto **9** y **10**. Del producto **9** se obtuvo 0.0364 gramos que corresponde a un 19.21% de rendimiento. Del producto **10** se obtuvo 0.03286 gramos que corresponde a un 18.90 % de rendimiento, haciendo un rendimiento total del 38.11%. Los compuestos obtenidos fueron identificados como isómeros y presentaron las siguientes características espectroscópicas:

Producto 9 (EAG-36PPBA)

TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3416.36, 2917.15, 2852.95, 2606.69, 2256.56 2128.88, 1747.71, 1694.24, 1668.33, 1549.59, 1447.31, 1378.41, 1339.14, 1227.39, 1025.96, 1000.76, 875.43, 826.88, 766.44.
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.307 (t, 3H, CH ₃ etilo), 4.276 (c, 2H, CH ₂ etilo), 5.176 (s, 2H, CH ₂ , C ₆), 7.264 (s, 1H, H ₂ imidazol), 8.065 (s, 1H, C ₅ imidazol), 9.8199 (1H, H aldehído).
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	13.985 (1C, CH ₃ , etilo), 49.012 (1C, C ₆), 62.464 (1C, CH ₂ , etilo), 136.061 (1C, C ₅ imidazol), 136.168 (1C, C ₂ imidazol), 166.202 (1C, C=O éster), 179.150 (1C, C=O aldehído).
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	182, 154, 137, 109, 95, 81, 71.

**Producto 10 (EAG-36PPBB)**

TECNICA	SEÑALES ESPECTROSCOPICAS PRINCIPALES
IR, CHCl ₃ (KBr cm ⁻¹)	v; 3396.01, 3124.77, 2985.63, 2924.46, 2852.94, 1746.31, 1688.09, 1543.76, 1466.57, 1376.35, 1222.87, 1166.74, 1021.94, 874.64, 784.09.
¹ H RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	1.250 (t, 3H, CH ₃ etilo), 4.273 (c, 2H, CH ₂ , etilo), 4.852 (s, 2H, CH ₂ C ₆), 7.265 (s, 1H, H ₂ imidazol), 7.890 (s, 1H, H ₄ imidazol), 9.916 (s, 1H, H aldehído).
¹³ C RMN (δ/ppm, CDCl ₃)	14.046 (1C, CH ₃ , etilo), 48.691 (1C, CH ₂ , C ₆), 62.724 (1C, CH ₂ , etilo), 125.708 (1C, C ₅ imidazol), 139.420 (1C, C ₄ imidazol), 141.267 (1C, C ₂ imidazol), 166.293 (1C, C=O éster), 185.181 (1C, C=O aldehído).
EM, EI (M ⁺¹ , m/z)	182, 154, 126, 109, 90, 76.



IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la actualidad las reacciones que proporcionan mejores resultados con el uso de sustancias menos tóxicas y económicamente accesibles son objeto de estudios exhaustivos para generar una amplia gama de reacciones orgánicas. Los xantatos son especies químicas que generan radicales libres en condiciones muy suaves y generalmente sin el uso de metales pesados o sustancias tóxicas como iniciadores. Estos compuestos producen una variedad de radicales tales como radicales alilo, acilo, alcoxicarbonilo, alcoxitiocarbonilo, los cuales pueden ser capturados para generar enlaces Carbono-Carbono.(17)

La propiedad de producir nuevos enlaces Carbono-Carbono, es una de las principales características del uso de los xantatos en síntesis orgánica. Recientemente se han sintetizado antiinflamatorios y drogas de carácter no esterooidal por medio de la alquilación de sistemas heterocíclicos utilizando reacciones radicalares basados en la química de xantatos.(25) Como continuación del trabajo anterior para la presente investigación se utilizaron reacciones radicalares utilizando el xantato de acetato de etilo proveniente del ácido o-etil xántico (Ver esquema No.14), como fuente del radical alfa-acetilo que se adicionaron a diferentes heterociclos tales como indol, pirrol e imidazol. Durante el proceso se genera un nuevo enlace carbono-carbono entre el grupo acilo y el anillo heterocíclico aromático. El radical alfa-acetilo es un radical electrofílico, centrado en carbono, estabilizado por resonancia por el grupo carbonilo, lo que le confiere una vida media relativamente larga.

El radical alfa-acetilo, se genera a partir del xantato utilizando como iniciador peróxido de dilaurilo (PDL) el cual se fragmenta a 80 °C. El disolvente utilizado es el dicloroetano. Una vez que se forma el radical, ésta se adiciona intermolecularmente a los sistemas aromáticos, dando lugar a una sustitución oxidativa.

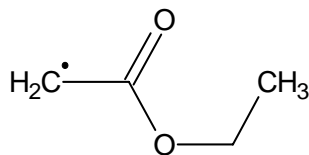
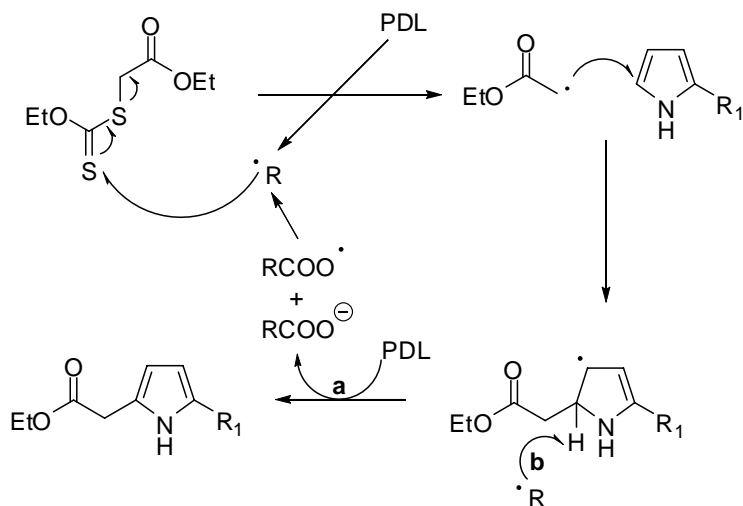


Figura No.14 Radical α -acetilo

En general las reacciones ensayadas dieron lugar a los productos esperados. El mecanismo de reacción propuesto para la adición intermolecular del radical alfa acetilo a anillos heterocíclicos aromáticos se muestra en el esquema 15:



R = Radical undecilo

R₁ = Sustituyente.

Figura No.15 Mecanismo de adición intermolecular del radical α -acetilo a un anillo heterocíclico aromático sustituido.

En el mecanismo propuesto se observa la fragmentación a través de calor del peróxido de dilaurilo, produciendo el radical alquilo que reacciona con el azufre del grupo tiocarbonilo del xantato y genera el radical α -acetilo. Este radical se adiciona al anillo aromático dando lugar a la formación de un radical conjugado. Como se observa el sistema pierde momentáneamente la aromaticidad, la cual se recupera por medio de la pérdida de un hidrógeno, la cual puede ocurrir por dos vías diferentes. La vía A, (Esquema 15) corresponde a una vía oxidativa mediada por el peróxido de dilaurilo en una reacción en cadena. La vía B, sucede por la abstracción directa del hidrógeno por un radical alquilo derivado de la fragmentación del peróxido orgánico utilizado en un proceso. En cada uno de los mecanismos la cantidad agregada de peróxido debe ser estequiométrica en relación al sustrato utilizado.(4, 24, 25)

El procedimiento experimental utilizado en las diferentes reacciones llevadas a cabo para la adición intermolecular del radical α -acetilo a un anillo heterocíclico aromático consta de las siguientes etapas:

- el xantato se disuelve en dicloroetano bajo atmósfera inerte (disolvente apropiado, además de benceno, ciclohexano, tolueno, clorobenceno, etc.)
- la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente (dicloroetano)
- El peróxido de dilaurilo se adiciona en varias fracciones (pueden utilizarse también otros peróxidos como el peróxido de dibenzoilo, peróxido de diterbutilo, etc. Dependiendo de la temperatura de reacción, la cual es usualmente el punto de ebullición del disolvente).

IX.1. Reacción No.1. Preparación del Xantato del ácido O-etilxántico (Xantato de acetato de etilo)

(Reacción vía Iónica)

La primera reacción efectuada fue la obtención del xantato (Xantato de acetato de etilo). Es importante hacer notar que esta reacción transcurre por un mecanismo iónico y no radicalar, ya que es una reacción de sustitución nucleofílica alifática en un carbono primario debido al desplazamiento de un átomo de Bromo por uno de azufre enlazado a un grupo acilo. El xantato fue sintetizado a partir de la sal potásica del ácido o-etilxántico (45.0871 mmol) que al solubilizarse en acetonitrilo en presencia de bromoacetato de etilo (45.0871 mmol) produjo el xantato esperado.

La reacción es exotérmica por lo que se mantuvo en un baño de hielo seco. El porcentaje de rendimiento del producto puro obtenido fue de 98% lo que demuestra que la reacción es muy eficiente. En la identificación del compuesto se lograron observar por espectroscopía infrarroja las señales entre 2983.31 y 2903.08 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones C-H alifáticas, las vibración a 1739.19 cm^{-1} , que corresponde al grupo carbonilo, y la vibración a 1445.07 cm^{-1} corresponde a un estiramiento C-S(26) (Ver anexo 1A).

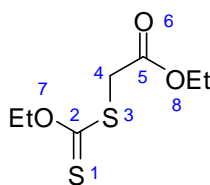
En el espectro de Masas (Impacto Electrónico) se observó el pico que corresponde al ión molecular de m/z : 208 que corresponde al peso de la molécula del xantato, así como el fragmento m/z igual a 180, que corresponde al xantato con una pérdida de un grupo etilo. Fórmula calculada: $C_7O_2S_2H_{12}$.(26) (Ver anexo 1B).

El espectro obtenido por la técnica de Resonancia Magnética Nuclear de Protón demuestra la formación del xantato esperado, ya que se logran diferenciar las señales para todos los hidrógenos de acuerdo con sus desplazamientos. En 1.294 ppm se observa una señal triple que integra para tres hidrógenos y se asignó al metilo del etilo de la posición 8 de la estructura, el otro metilo se ubicó a 1.448 ppm, señal triple que integró para tres hidrógenos asignados al carbono metílico del etilo en la posición 7 de la estructura. Los protones del metileno ubicados en la posición 4 de la estructura se ubicaron a 3.918 ppm, debido al efecto protector de los grupos carbonilo y tiocarbonilo. Aparece una señal simple, que integra para dos hidrógenos. Por otro lado los grupos metileno de los grupos etilo ubicados en las posiciones 7 y 8 de la estructura se les adjudicaron las señales en forma de cuarteto en 4.663 y 4.257 ppm respectivamente (Ver anexo 1C).

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 aparecen las señales para el metilo en 13.664 ppm, en 37.865 se encuentra el del carbono metileno de la posición 4 de la estructura debido al efecto de los dos grupos electroattractores que desplazan a mayor campo la señal normal de este carbono.

La señal del carbono del grupo metileno de la posición 8 aparece en 61.884 ppm, debido al efecto adyacente del grupo tiocarbónico, mientras que la del grupo metileno de la posición 7 aparece en 70.512 ppm.

El efecto causado en el átomo de carbono por el azufre ante el de oxígeno se observa claramente al adjudicar la señal del carbono carbonílico en 167.851 ppm y el tiocarbonilo aparece a campo bajo en 212.604 ppm. La fórmula obtenida por espectrometría de masas se observa una señal para una fórmula $C_7O_2S_2H_{12}$ (27, 28) (Ver anexo 1D).

**Producto 1***Xantato derivado del acetato de etilo****Reacciones de adición del radical α -acetilo a anillos heterocíclicos aromáticos***

Todas las reacciones de sustitución radical que se llevaron a cabo fueron realizadas mediante un procedimiento general, en cada caso se mencionarán los detalles más sobresalientes y notas importantes

IX.2. Reacción No.2: Preparación del 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-indol-3-carboxilato de metilo

La primera adición intermolecular del radical α -acetilo se efectuó en el indol-3-carboxilato de metilo, donde después de efectuar todos los pasos de reacción, separación y purificación se obtuvieron dos productos que eluyeron en una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo (95:5). Se obtuvo 0.2293 gramos del producto **2a** que corresponde a un porcentaje de rendimiento de 36%. (49.24% total, incluyendo materia prima recuperada). Del segundo compuesto aislado se obtuvo 0.0153 gramos del producto **2b**, que corresponde a un 2.4% de rendimiento. Teniendo un porcentaje total del 38.4% (51.64% total incluyendo materia prima).

Producto 2a (EGA-26PP = EAG-20PAP):

En el espectro Infrarrojo presentó banda ancha características de N-H aromático en 3325.48 cm^{-1} y en 3059.35 cm^{-1} vibraciones que corresponden a estiramientos C-H de compuestos aromáticos. Las señales entre 2981.55 y 2855.23 cm^{-1} , corresponden a los enlaces C-H alifáticos presentes en la molécula. Aparecen dos pequeñas bandas de sobretonos o combinación características de ciclos aromáticos en 1900 cm^{-1} . La señal que

aparece en 1729.79 cm^{-1} corresponde al grupo carbonilo del éster de metilo, en 1695.76 cm^{-1} aparece la señal del grupo carbonilo del grupo acetilo.(26) (Ver Anexo 2A)

Por Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) se identificó el pico del ión molecular m/z : 261 que corresponde al peso molecular del producto esperado. Se observaron varios fragmentos más de relación m/z de 215 pico base que corresponde a la pérdida de un grupo (OC_2H_5). Los picos posteriores corresponden a la fragmentación sucesiva de la molécula de fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ubicando al pico en m/z 201 debido a la pérdida de un metilo (CH_3), dando lugar probablemente al rearrreglo de McLafferty. (27,28) (Ver anexo 2B)

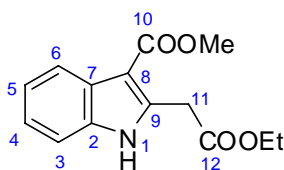
El espectro de RMN de protón muestra una señal a 1.324 ppm en forma de cuarteto que integra para tres hidrógenos que fue adjudicada al metilo ubicado en el etilo de la posición 12 de la estructura presentada. En 3.936 ppm, se encuentra una señal simple que integra para 3 hidrógenos y corresponde al metilo del éster inicial ubicado en la posición 10 de la estructura. La señal de 4.262, cuarteto que integra para dos hidrógenos corresponde al metileno del grupo etilo ubicado en la posición 12 de la estructura. En 7.236, se localizó una señal múltiple que integra para 1 hidrógeno adjudicada al hidrógeno de la posición 4 del indol. En 7.378 una señal múltiple que se adjudicó al hidrógeno de la posición 5 del indol al integrar para un hidrógeno. La señal en forma de doblete que integra para un hidrógeno y que se encontró en 7.917 corresponde al hidrógeno de la posición 3 del indol. En 8.107 se encontró una señal en forma de cuarteto que integró para un hidrógeno y se adjudicó al hidrógeno de la posición 6 del indol. Por último la señal para el protón sobre el nitrógeno del indol aparece como una señal simple en 9.831.(28, 29) (Ver anexo 2C).

En ^{13}C RMN, se ubicaron las señales confirmatorias del producto deseado, al tener a 14.106 ppm el carbono del metilo del grupo acetilo que fue adicionado al sistema de indol. Después se ubicó la señal del grupo metileno de la posición 11 de la estructura a 29.965 ppm. La señal de 50.893 ppm corresponde al carbono del grupo metilo del éster ubicado en la posición 10 de la estructura. Se encontró la señal para el carbono del grupo metilénico

ubicado en la posición 10 de la estructura en 61.572 ppm. En 105.089 ppm se encontró la señal para el carbono de la posición 8 de la estructura que corresponda a un carbono del indol. En 111.64 ppm aparece la señal del carbono 3 del indol. En 121.464 ppm se ubicó al carbono de la posición 5 del indol. La señal de 121.872 ppm se adjudicó al carbono de la posición 6 del indol. A 122.834 ppm se ubicó la señal adjudicada al carbono de la posición 4 del indol. En 126.359 ppm aparece la señal adjudicada al carbono de la posición 7 del indol. La señal que aparece a 134.736 ppm se adjudicó por su desplazamiento químico al carbono de la posición 2 del indol. A 137.787 ppm se ubicó la señal característica del carbono de la posición 9 del indol. Los carbonos carbonílicos de los grupos éster se adjudicaron a 166.103 ppm la señal del carbono del grupo C=O metílico de la posición 10 de la estructura y por último se tiene al carbono carbonílico del grupo éster de la posición 12 de la estructura; en 171.042 ppm.

Comprobándose con ello la formación del producto esperado con la sustitución en la posición más reactiva del anillo para una adición de un radical de carácter electrofílico, como el radical alfa acetilo. Esta posición corresponde a la No. 9 de la estructura presentada en el anillo de indol.

Tanto el espectro de ^1H RMN y ^{13}C RMN integraron para una fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$, que corresponde a la del producto deseado. (28,29) (Ver anexo 2D).



Producto 2a

Nombre: 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-indol-3-carboxilato de metilo

Producto 2b (EAG-20PB3)

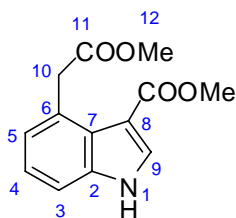
Además del producto 2a, se obtuvo un segundo compuesto que en espectroscopía infrarroja mostró una señal característica para vibraciones N-H a 3314.79 cm^{-1} . Las vibraciones características de C-H aromáticos entre 3129.42 y 3058.25 cm^{-1} . Las vibraciones de C-H alifáticos aparecen entre 2953.74 y 2854.23 cm^{-1} . La vibración característica del grupo carbonilo se ubicó a 1718.09 cm^{-1} . Las vibraciones de los grupos CO-C-H, se localizaron a 1456.42 cm^{-1} , C-CO, éster en 119.62 cm^{-1} . (26,27) (Ver Anexo 2E).

Por Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) se identificó el ion molecular de m/z : 261 y el pico base de 215, ambos picos son idénticos al del producto 2a (isómero), no se observa el pico m/z 201 porque la reacción de adición radicalar no se llevó a cabo en el carbono 9 del indol, si no sobre el carbono 6 en la parte del anillo del benceno. (28) (Ver Anexo 2F)

En ^1H RMN, se observaron a 1.255 ppm una señal triple que corresponde al grupo metilo de la posición 16 de la estructura. En 3.843 ppm aparece una señal simple que integró para 3 hidrógenos, adjudicada al grupo metilo del éster en la posición 13. La señal múltiple ubicada en 4.2868 ppm que integró para 2 hidrógenos se adjudicó por su desplazamiento químico al $-\text{CH}_2-$ de la posición 15 en la estructura. La señal simple en 4.390 ppm se adjudicó al $-\text{CH}_2-$ de la posición 10 de la estructura. La señal en forma de triplete correspondiente a 7.01 ppm que integró para 1 hidrógeno, fue adjudicada al hidrógeno de la posición 4 de la estructura, posteriormente se encuentran las señales de 7.168 y 7.284 ppm, que integraron para 1 hidrógeno en cada caso, estas fueron adjudicadas a los hidrógenos de las posiciones 5 y 3 de la molécula. La señal a 7.802 ppm en forma de doblete corresponde al hidrógeno de la posición 9 del indol que también integró para 1 hidrógeno. La señal para el hidrógeno unido al nitrógeno del indol aparece en 9.8 ppm como un singulete. (26) (Ver anexo 2G).

La estructura obtenida por la integración de los grupos observados nos indica un compuesto de fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ que corresponde a un isómero del compuesto principal.

Al comparar las señales observadas para cada uno de los grupos en los diferentes espectros, nos indicó una sustitución en la posición 6 del anillo de benceno en la estructura del indol. El producto **2b** corresponde a la siguiente estructura:



Producto 2b

Nombre: 4-metil-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxilato

IX.3. Reacción No. 3. Preparación de (5-fenil-1-pirrol-2-il) acetato de etilo

Producto 3 (EAG-21PP2)

La adición intermolecular del radical alfa-acetilo en el (5-fenil-1-pirrol-2-il)acetato de etilo, se llevó a cabo utilizando el procedimiento general de reacción planteado, obteniendo **3** como producto principal, el cual fue aislado y purificado, con un porcentaje de rendimiento del 65.2%. Este eluyó en una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). Este porcentaje de rendimiento es considerado alto, en relación a los anteriores obtenidos.

El producto presentó las bandas características en espectroscopía infrarroja en 3373.51 cm^{-1} que corresponde a la vibración N-H, entre 3107.04 y 3027.82 cm^{-1} de estiramiento C-H aromático, entre $29.58.43$ y 2926.56 cm^{-1} de C-H etilo, en 2854.75 cm^{-1} que corresponde a un C-H alfa al anillo aromático. Los sobretonos aparecen en 1947.55 y 1877.38 cm^{-1} característicos de compuestos aromáticos. En 1723.51 cm^{-1} se observa la presencia de un grupo carbonilo con la vibración CO-O característica. En 1222.72 cm^{-1} se observó la vibración de enlace C-N. (26, 27) (Ver anexo 3A).

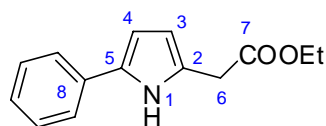
Por Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) se identificó el ión molecular de $m/z = 229$ y el pico base que corresponde a $m/z = 156$ que tiene la estructura del compuesto

esperado menos un fragmento de masa igual a 73, que corresponde al éster etílico. El resto de fragmentos son poco importantes y demuestran la fragmentación del anillo de pirrol, así como del grupo fenilo adyacente, perteneciente a la fórmula $C_{14}H_{15}O_2N$.(28, 29) (Ver anexo 3B)

En 1H RMN, se observó una señal en 1.299 ppm en forma de triplete que integró para tres hidrógenos, se adjudicó al metilo del éster etílico en la posición 7 de la estructura. En 3.709 ppm una señal simple que integró para dos hidrógenos, que se adjudicó por su desplazamiento químico al grupo metileno de la posición 6. La señal en 4.217 ppm, en forma de cuarteto es característica del grupo metileno del éster etílico de la posición 7, esta integró para 2 hidrógenos y se adjudicó a la posición mencionada. En 6.068 ppm aparece una señal en forma de cuarteto que integra para 1 hidrógeno adjudicado a la posición 3 del pirrol. En 6.416 ppm se observó la señal característica para el hidrógeno de la posición 4 del pirrol. En 7.182 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos que corresponden a las posiciones 3 y 5 del grupo fenilo. La señal múltiple que apareció a 7.347 ppm se adjudicó por su desplazamiento químico e integración a los dos hidrógenos de las posiciones 2 y 6 del grupo fenilo. En 7.464 ppm se encontró una señal múltiple que integró para 1 hidrógeno y fue adjudicada al hidrógeno de la posición 4 del grupo fenilo. Por último aparece una señal en 9.022 ppm que identifica la presencia de un protón enlazado directamente a un átomo de nitrógeno.(26) (Ver anexo 3C)

El espectro de ^{13}C RMN, mostró las diferentes señales para los átomos de carbono presentes en la estructura. En 14.153 ppm apareció la señal para un carbono del grupo metilo del éster etílico que se adicionó junto con el radical alfa acetilo al anillo de pirrol. En 33.331 ppm se encuentra la señal del carbono del grupo $-CH_2-$ de la posición 6 de la estructura. La señal a 61.242 ppm corresponde al $-CH_2-$ del éster etílico en la posición 7 de la estructura. A 105.829 ppm apareció una señal, que se adjudicó por su desplazamiento químico al carbono 3 del pirrol. La señal a 109.126 ppm se adjudicó al carbono de la posición 4 del pirrol.

En 123.648 ppm apareció una señal para los dos carbonos del grupo fenilo que por sus características similares aparecen en el mismo desplazamiento químico, estos son los carbonos de la posición 2 y 6 del grupo fenilo. En 126.014 ppm se identificó una señal que por su desplazamiento químico, se adjudicó a los dos carbonos de la posición 4 y 5 del grupo fenilo. En 128.808 ppm apareció la señal del carbono de la posición uno del grupo fenilo. La señal en 132.21 ppm se adjudicó al carbono de la posición 5 del pirrol. La señal en 132.747 ppm se asignó al carbono de la posición 2 del pirrol. El carbono carbonílico apareció en 171.195 ppm. Finalmente todos los datos integran para una fórmula de $C_{14}H_{15}O_2N$. Con esto se confirma que el producto obtenido es el que proviene de una adición intermolecular del radical alfa acetilo al anillo de pirrol. (26)(Ver anexo. 3D)



Producto 3

Nombre: (5-fenil-1-pirrol-2-il) acetato de etilo

IX.4. Reacción No. 4. Preparación de: [1-(2-cloroetil)-5-formil-1-pirrol-2-il] acetato de etilo

Después del procedimiento general de reacción, se obtuvieron dos compuestos principales, identificando inicialmente a uno de estos productos como el producto **4a**, del cual se obtuvo 0.0129 gramos que corresponde a un 41% de rendimiento. Del producto **4b** se obtuvo 0.0129 gramos que corresponde a un 27.3% de rendimiento.

Ambos productos presentan características espectroscópicas similares, pero tienen algunas que demuestran la adición intermolecular del radical alfa acetilo en posiciones diferentes del anillo de pirrol, teniendo incluso la sustitución de uno de los grupos sustituyentes poco reactivos ante este tipo de sustituciones. Por espectroscopía infrarroja los productos **4a** y **4b**, mostraron señales en 3410 y 3358.91 cm^{-1} que corresponden a vibración N-H en ambos productos, las señales de 3142.48 cm^{-1} se deben a vibraciones C-H aromáticas, en 2956.36 y 2728.23 cm^{-1} señales que muestran las vibraciones C-H alifáticos.

El espectro del compuesto **4a**, muestra la señal característica de los dos grupos carbonilos de los ésteres en 1659.23 cm^{-1} para el grupo formilo y la del grupo éster enlazado a la posición 2 del pirrol en 1735.27 cm^{-1} . En el espectro del compuesto **4b** se observa únicamente la señal del grupo carbonilo del éster etílico a 1715.24 cm^{-1} , lo cual confirma la desaparición del grupo formilo. La vibración de C-S aparece únicamente en el espectro del producto **4b** en 1309 y 1119 cm^{-1} lo que confirma la salida del grupo sulfona debido a la reacción de adición intermolecular. La vibración del grupo -C-Cl se ubicó en 1516 y 704 cm^{-1} . en ambos espectros. (26,27) (Ver anexo 4A)

Por espectrometría de masas se logró obtener los iones moleculares que corresponden a compuestos de $m/z = 243$ para el compuesto **4a** y $m/z = 294$ para el compuesto **4b**. El pico base para **4a** corresponde a un fragmento $m/z = 170$ que debido a la estructura del producto sin el fragmento -COOEt (peso del fragmento: 73). El fragmento de $m/z = 294$ es estable al formar un radical alfa al anillo aromático. El espectro del producto **4b** da un ión molecular en $m/z = 294$ y presenta un pico base de $m/z = 172$, ambos productos tienen diferentes vías de fragmentación, lo que confirma la sustitución del grupo formilo en el producto **4b** y la presencia del grupo sulfona. El producto **4a** integra para una fórmula molecular de: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{ClN}$ y el producto **4b** integra para una fórmula $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SClN}$. (28,29) (Ver anexo 4B)

Producto 4a (EAG-22PP2)

^1H RMN para el producto **4a**:

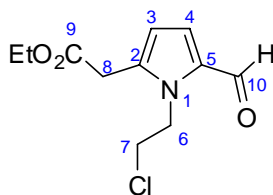
El espectro del producto **4a**, presenta a 1.285 ppm una señal en forma de triplete que integra para 3 hidrógenos, adjudicados al grupo metilo del éster etílico de la posición 9 de la estructura. En 3.804 ppm aparece una señal simple que integra para 2 hidrógenos, adjudicados a los de la posición 8 de la molécula. La señal en forma de triplete a 3.836 ppm que integra para 2 hidrógenos se adjudicó por el desplazamiento químico al grupo $\text{-CH}_2\text{-Cl}$ En 4.203 ppm apareció una señal en forma de cuarteto característica a un grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ que integró para 2 hidrógenos y se adjudicó al metileno del grupo éster etílico.

A 4.595 ppm aparece una señal en forma de triplete que integra para 2 hidrógenos adjudicados al $-\text{CH}_2-$ de la posición 6 de la molécula. A 6.233 ppm apareció una señal en forma de doblete que integra para 1 hidrógeno y se adjudicó al hidrógeno de la posición 3 del pirrol. La señal de 6.973 ppm se adjudicó al hidrógeno de la posición 4 del pirrol al integrar para un hidrógeno y presentar una señal en forma de doblete. En 9.466 ppm se ubicó la señal perteneciente al protón aldehídico. (Ver anexo 4C)

^{13}C RMN para el producto **4a**, las señales que interesan para determinar la sustitución del grupo sulfona, son las señales que confirman la adición del radical alfa acetilo al compuesto y que inician con la observada en 14.106 ppm que se adjudicó al carbono del grupo metilo ubicado en el éster etílico. Otra señal que demuestra la adición del radical es la obtenida para el grupo $-\text{CH}_2-$ en la posición 8 de la estructura a 32.842 ppm. La señal para el carbono del grupo $-\text{CH}_2-$ del etilo, entrante se ubicó en 61.615 ppm, además se observó una señal para el carbono sustituido en la posición dos del pirrol a 125.704 ppm.

Después de analizar los espectros se determinó que la adición intermolecular del radical alfa acetilo sucedió en la posición dos del pirrol.(26, 27) (Ver anexo 4D)

La estructura del producto esperado es la siguiente:



Producto 4a

Nombre : [1-(2-cloroetil)-5-formil-1-pirrol-2-il] acetato de etilo

Producto 4b (EAG-22P2A)

Para este producto se obtuvieron todas las señales características para la estructura, sin embargo para fines prácticos únicamente se discutirán las de la adición intermolecular

del radical α -acetilo, estas pueden ser consultadas en la tabla de resultados o bien en los anexos.

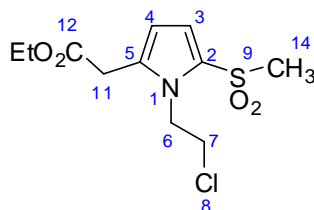
El radical α -acetilo se debió adicionar a la posición 2 del pirrol (producto **4a**), pero se obtuvo un segundo producto de reacción, el de la sustitución del grupo formilo por el radical alfa acetilo, esto es poco usual, ya que los grupos electrón atractores son difíciles de reducir y/o eliminar de un grupo aromático.

Al ser un proceso de radicales libres la posición de sustitución que se espera en esta reacción es la sustitución del grupo sulfona. La sustitución del grupo formilo es poco probable; sin embargo, esta sustitución pudo haber ocurrido debido a la presencia del grupo sulfona que estabilizaría el radical intermediario después de la adición. También al ser el grupo $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ mayor en volumen al grupo formilo puede desviar la reacción hacia el sitio de unión del formilo. Inicialmente puede darse un radical terciario centrado en carbono, que al eliminar al grupo formilo como CHO se regenera la aromaticidad dando un compuesto estable.

En resonancia magnética nuclear de protón, el producto **4b**, presenta una señal en 1.34812 ppm en forma de triplete que se adjudicó al metilo ya que integró para 3 hidrógenos de la posición 12 de la estructura. Una señal simple a 3.21067 ppm confirma la presencia del grupo metil-sulfona, ya que la señal integró para tres hidrógenos que pertenecen a este grupo. La señal en 3.6500 ppm confirma la presencia de un grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ ya que al integrar la señal para 2 hidrógenos y de acuerdo al desplazamiento químico se adjudicó al grupo metileno de la posición 11 de la estructura. El resto de señales son propias del pirrol disustituído, además del grupo -R-Cl presente en la posición 1. La señal propia del protón del aldehído no se observó por lo que se confirmó la salida de este grupo y en su lugar la molécula presenta el grupo acetilo proveniente del radical α -acetilo. (Ver anexo 4C).

En resonancia de carbono trece el compuesto **4b** presentó las señales características a 14.156 ppm que se adjudicaron al carbono del grupo metilo del éster etílico, una señal a 29.624 ppm corrobora la existencia de un carbono alfa al anillo aromático ubicado en la posición 11 de la estructura. En 42.774 ppm se observó una señal que se adjudicó al metilo de la sulfona por el desplazamiento característico presentado para este tipo de compuestos. A 61.188 ppm se obtuvo la señal del carbono del grupo $-\text{CH}_2-$ del éster en la posición 12 de la estructura. No se obtuvo ninguna señal de carbono carbonílico para formilo.(26, 27) (Ver anexo 4D)

Las señales de ^1H RMN y ^{13}C RMN integran para una fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SClN}$ que corresponde a la estructura siguiente:



Producto 4b

Nombre: Acetato de [1-(2-cloroetil)-5-(metilsulfonyl)-1H-pirrol-2-il] etilo

IX.5. Reacción No.5, Preparación de: (5-Metilsulfonyl-1H-pirrol-2-il) acetato de etilo

Producto 5 (EAG-23PP)

La adición del radical α -acetilo a un anillo de pirrol monosustituido, se llevó a cabo utilizando como sustrato el acetato de (5-metilsulfonyl-1H pirrol-2-il) etilo. El porcentaje de rendimiento de la reacción fue de 55%, considerado un rendimiento aceptable en la adición del radical alfa acetilo.

El análisis por espectroscopía infrarroja del producto **5** indica la presencia del hidrógeno en la posición 1 del pirrol en una banda a 3299.48 cm^{-1} . Los grupos alquilo presentaron vibraciones en $2981.46, 2963.42, 2927.46, 2855.39\text{ cm}^{-1}$.

La vibración del grupo carbonilo del éster etílico se observó en 1733.34 cm^{-1} . El estiramiento del enlace C-S se ubicó en $1304-83$ y 1164.09 cm^{-1} , lo que confirma que el

grupo sulfona de metilo no fue sustituido y la reacción fue dirigida hacia la posición 5 del anillo de pirrol (26) (Ver anexo 5A).

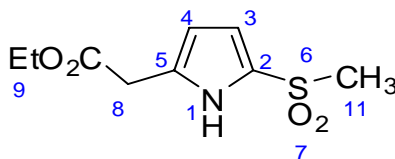
La técnica de espectrometría de masas, confirma la presencia de un ión molecular de $m/z = 231$ que corresponde al peso molecular del producto esperado. El pico base identificado es de $m/z = 158$, éste corresponde al ión molecular menos el grupo $-\text{COOEt}$ que forma un radical alfa al anillo de pirrol lo suficientemente estable. Luego se identificaron varios picos secundarios producto de la fragmentación del pico base. La integración proporciona una fórmula igual a $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_4\text{SN}$ (28,29) (Ver anexo 5B).

El espectro de ^1H RMN muestra todas las señales del compuesto, y solo se discutirán las de mayor importancia que son las que muestran la adición intermolecular del radical alfa acetilo al anillo heterocíclico. Se identificó una señal triple en 1.299 ppm que integra para tres hidrógenos y fue adjudicada al grupo metilo terminal del éster ubicado en la posición 9 de la estructura. Una señal simple a 3.113 ppm corresponde al grupo metilo del grupo sulfona ya que no tiene acoplamiento alguno. La señal simple en 3.703 ppm muestra la adición del radical alfa-acetilo al anillo de pirrol, esta integró para dos hidrógenos, por lo que le fue adjudicada a la posición 8 de la estructura presentada. No se observó señal del hidrógeno de la posición 5 del pirrol con lo que se confirma la sustitución en esa posición (Ver anexo 5C).

El espectro de ^{13}C RMN obtenido muestra las señales características de los carbonos de importancia en la adición del radical alfa acetilo. En 14.106 ppm apareció una señal para un carbono que se adjudicó al del metilo del grupo éster de la posición 9. La señal para el carbono de la posición 8 se ubicó en 32.0256 ppm. La señal para el grupo metilo de la sulfona apareció en 45.662 ppm. En 61.615 ppm se identificó la señal característica para el grupo metileno del éster en la posición 9. El carbono de la posición 5 del pirrol apareció a 127.408 ppm. Las señales en ^1H RMN y ^{13}C RMN, integraron para una fórmula $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_4\text{SN}$.(26, 27)

Se comprobó con las técnicas espectroscópicas mencionadas utilizadas la adición intermolecular del radical α -acetilo a la posición 5 del pirrol originándole producto **5**. No se dió ninguna reacción lateral importante (como formación de otros isómeros) que pueda significar una disminución del rendimiento obtenido. Se formaron subproductos no cuantificables de menor importancia. (Ver anexo 5D)

La estructura del compuesto obtenido es la siguiente:



Producto 5

Nombre: (5-metilsulfonyl-1H pirrol-2-il) acetato de etilo

IX.6. Reacción No.6 Preparación de: tert-butyl 2-(1H-indol-3-il) etilcarbamato

Producto 6 (EAG-29MPU)

Esta reacción no es un reacción de adición del radical α -acetilo a un anillo heterocíclico aromático, si no corresponde a la preparación del sustrato a utilizar en la reacción, por lo que es una reacción de protección del grupo $-NH_2$, ya que este grupo dificulta la manipulación de la reacción debido a la alta polarización que implica la presencia de una amina. Por esto se realizó una protección de la triptamina con diterbutil dicarbonato (di-BOC). El procedimiento experimental utilizado es diferente al de las reacciones por radicales, el cual fue descrito en la sección de resultados. Al final de la reacción (4 hrs.) se obtuvo un porcentaje alto de rendimiento (69%) del producto **6**.

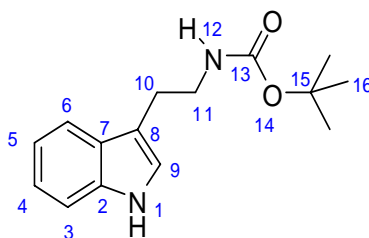
El producto obtenido presentó las características esperadas por espectroscopía infrarroja: en 3480.28 cm^{-1} se identificó el estiramiento del enlace N-H del indol. Entre 3083.17 y 3008.15 cm^{-1} ppm se observaron las vibraciones de C-H aromático. Entre 2980 y 2935.26 cm^{-1} se tienen las vibraciones de los enlaces C-H alifáticos. En 1707.35 cm^{-1} se identificó la señal característica del grupo carbonilo del carbamato. En 1505.66 cm^{-1} se

identificó la vibración debida al enlace N-C, en 1456.15 cm^{-1} . El resto de bandas son confirmatorias para los grupos presentes. (26,27) (Ver anexo 6A)

En espectrometría de masas se identificó el ión molecular de $m/z = 260$, que corresponde al peso del producto deseado. El pico base apareció en de $m/z = 130$ que corresponde al fragmento $(\text{C}_9\text{H}_5\text{N})^+$ más estable por deslocalización el radical formado. El resto de fragmentos corresponden a la ruptura de la molécula, pero de menor importancia. La integración proporciona la fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_2$ (28, 29) (Ver anexo 6B).

^1H RMN: el espectro de resonancia de protón presentó las señales características para la amina protegida, teniendo en 1.440 ppm una señal simple que integró para 9 hidrógenos que corresponden a los 3 metilos terminales del terbutilo del carbamato de protección. El resto de señales pueden observarse en la sección de resultados o en la sección de anexos (Ver anexo 6C).

^{13}C RMN: el espectro de carbono trece muestra la señal de 28.342 ppm que se adjudicó a los 3 metilos del grupo terbutilo. En 79.261 ppm se localizó la señal que pertenece al carbono cuaternario del grupo terbutilo. En 156.109 ppm se identificó el carbono carbonílico del grupo carbamato. El resto de señales pertenecen a los carbonos aromáticos y alifáticos de las posiciones 1 y 2 de de la cadena sustituyente y pueden consultarse en la sección de resultados o en anexos.(26, 27) (Ver anexo 6D). De la protección de la triptamina se obtuvo el sustrato adecuado para la adición del radical alfa-acetilo al anillo de indol. La estructura de la triptamina protegida **6** es la siguiente: .



Producto 6

Nombre: *ter-butil 2-(1H-indol-3-il) etilcarbamato*

IX.7. Reacción No.7 Preparación de: tert-butil 2-(1H-2-etilacetil-indol-3-il)etilcarbamato**Producto 7 (EAG-29PP3)**

La reacción de adición del radical α -acetilo se realizó utilizando como sustrato la triptamina protegida de la reacción anterior. Se utilizó el procedimiento general descrito anteriormente. Se logró la adición del radical α -acetilo a la posición 9 de la estructura del anillo de indol, con un porcentaje de rendimiento de 39%. Esta posición es favorecida ya que la adición del radical genera un nuevo radical bencílico, estabilizado por resonancia.

Las técnicas espectroscópicas permitieron identificar claramente el producto **7** obtenido. A través de la espectroscopia de infrarrojo, se obtuvieron las vibraciones nuevas en la molécula, las que constituyen la prueba de la adición intermolecular del radical alfa acetilo. La vibración N-H amida, N-H, indol, se observaron en 3371 cm^{-1} . Las vibraciones del carbonilo y del carbamato se localizaron en 1694 y 1073 cm^{-1} respectivamente. El resto de bandas confirmatorias se pueden observar en la sección de resultados o bien en anexos. (26) (Ver anexo 7A).

Espectrometría de masas: el compuesto presenta un ión molecular de $m/z = 346$ que corresponde al peso molecular esperado. El pico base corresponde al fragmento $m/z = 216$, que pertenece al fragmento: $(\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N})^+$, el resto de fragmentos reportados pertenecen a la degradación del sustituyente agregado hasta llegar a la fragmentación del anillo de indol. (28 ,29) (Ver anexo 7B)

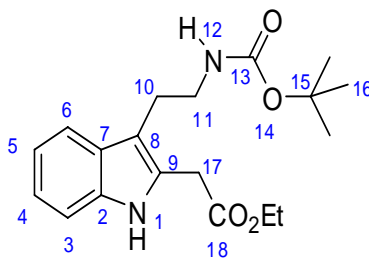
^1H RMN: El espectro obtenido para este compuesto muestra todas las señales del compuesto esperado. Una de las más importante es la señal que aparece a 0.9222 ppm en forma de triplete que se adjudicó al grupo metilo del éster etílico, debido a que integró para tres hidrógenos. En 3.925 ppm apareció una señal múltiple que integró para dos hidrógenos y se adjudicó al $-\text{CH}_2-$ de la posición 17 de la estructura presentada. La señal confirmatoria del grupo $-\text{CH}_2-$ del etilo del éster introducido a la estructura apareció en 4.471 ppm .

El resto de la molécula presenta las señales características de los hidrógenos presentes en la estructura del compuesto utilizado como sustrato (materia prima), que pueden consultarse en la sección de resultados y anexos. (26, 27) (Ver anexo 7C)

En el espectro de ^{13}C RMN las señales más importantes fueron localizadas en: 14.110 ppm que corresponde al carbono del grupo metilo del éster de etilo localizado en la posición 18 de la estructura. En 61.717 ppm se identificó la señal correspondiente al carbono del grupo $-\text{CH}_2-$ del grupo etilo del éster que se adicionó con el radical α -acetilo. El carbono sp^2 donde se dió la adición del radical alfa acetilo se identificó a 128.802 ppm.

Por último el carbono carbonílico del éster de etilo, se identificó en 153.188 ppm. Con ello se confirmó una vez más la adición intermolecular del radical α -acetilo a la posición 9 de la estructura del indol. El resto de señales pueden consultarse en la sección de resultados y/o anexos. (26, 27) (Ver anexo 7D).

El producto **7** obtenido, tiene la siguiente estructura:



Producto 7

Nombre: ter-butil 2-(1H-2-etilacetil-indol-3-il)etilcarbamato

IX.8. Reacción No. 8 Preparación de: (5-formil-1H-imidazol-1-il) acetato de etilo

Producto 8 (EAG-27PP)

En la reacción de adición del radical α -acetilo al 4-imidazolcarboxaldehído se siguió el procedimiento general de reacción propuesto. El porcentaje de rendimiento de la reacción fue del 17.4% el cual se considera bajo. El producto **8** sufre descomposición,

principalmente en la etapa de separación y purificación por cromatografía en columna o en placas preparativas con sílica gel. Por cromatografía en placa fina la reacción supone un porcentaje mayor, pero disminuye notablemente al descomponerse cuando entra contacto con la sílica, ya que es un heterociclo aromático con dos nitrógenos en su estructura y puede oxidarse rápidamente por el carácter ácido de la sílica gel con lo que el rendimiento de reacción se ve notablemente afectado al final de la etapa de purificación.

La estructura del producto **8** se identificó por espectroscopía infrarroja donde, se observaron todas las señales para grupos funcionales presentes. En 1677.69 cm^{-1} aparece una señal que confirma la presencia del grupo C=O del grupo carbonilo del éster. El grupo carbamato (CO) se ubicó a 1729.89 cm^{-1} . No hubo reacción lateral con los nitrógenos del imidazol ya que estos se encuentran comprometidos con el heterociclo aromático. El resto de bandas características se pueden observar en la sección de resultados y/o anexos. (26,27) (Ver anexo 8A)

En espectrometría de masas se identificó el ión molecular de $m/z = 182$ que corresponde al peso molecular del producto esperado. El pico base corresponde al fragmento $m/z = 109$ cuya estructura es representada por $(\text{C}_5\text{H}_5\text{ON}_2)^+$ que pertenece al fragmento más estable. El resto de fragmentos obtenidos corresponden a la degradación del formilo y el anillo de imidazol. La integración proporcionó la fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$. (28, 29) (Ver anexo 8B)

El espectro de ^1H RMN obtenido presentó todas las señales para el producto esperado. Las más importantes son las señales debidas al grupo acetyl acetato de etilo adicionado a la estructura del imidazol. En 1.266 ppm se identificó la señal en forma de triplete que integró para tres hidrógenos y se adjudicó por el desplazamiento químico a los hidrógenos del grupo metilo del éster, de la posición 9. En 4.084 una señal simple que confirma la adición del radical alfa acetilo al anillo de imidazol, porque la integración de la misma indica la presencia de dos hidrógenos, la cual pertenece al grupo $-\text{CH}_2-$ de la

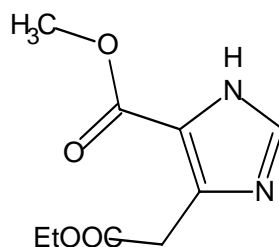
posición 8. La señal en 4.238 ppm en forma de cuarteto corresponde al grupo $-\text{CH}_2-$ del éster de etilo, por su desplazamiento químico y la integración para dos hidrógenos.

La posición de sustitución se confirmó por la señal del grupo metileno en forma de cuarteto que está acoplado por la cercanía, con el hidrógeno del grupo formilo. Esto indica la posibilidad de que la sustitución sucedió en el carbono 5 de la estructura presentada (Ver Anexo 8C).

El espectro obtenido de ^{13}C RMN confirmó la presencia del carbono del metilo del grupo éster en 14.150 ppm. En 4.084 ppm se identificó el carbono de la posición 8 de la estructura. Este es el carbono enlazado directamente al anillo heterocíclico. En 4.238 ppm se localizó el carbono $-\text{CH}_2-$ del grupo etilo del éster. A 146.301 ppm se confirmó el carbono sustituido en la posición 5 del imidazol. La señal del carbono carbonílico del éster apareció en 172.950 y la del carbono carbonílico del grupo aldehído se confirmó a 177.986 ppm lo que confirma la adición y una reacción lateral sobre el grupo formilo tal y como sucedió en la reacción No.4 donde se formó el producto **4b**.

La integración proporcionó la siguiente fórmula $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ que corresponde a la estructura del compuesto esperado e identificado en la reacción de adición del radical α -acetilo al anillo de imidazol sustituido (26, 27) (Ver anexo 8D).

La estructura del compuesto obtenido es la siguiente:



Producto 8

Nombre: (5-formil-1H-imidazol-1-il) acetato de etilo

Debido al bajo porcentaje de rendimiento obtenido en la reacción de adición sobre el imidazol sustituido, se planteó la utilización de un haluro, para la producción del radical α -acetilo. Se utilizaron las condiciones generales de reacción planteadas inicialmente solo con una variante en el tiempo de reacción, el cual se redujo a la mitad para completar la reacción.

Optimización de reacción:

Para la reacción No.8 se realizó una etapa de optimización de la síntesis del: *(5-formil-1H-imidazol-1-il) acetato de etilo*, debido a que el porcentaje de rendimiento fue bajo comparado con el resto de síntesis efectuadas. Por lo que para aumentar el porcentaje de la reacción bajo las mismas condiciones, se hizo el cambio del precursor de del radical α -acetilo que inicialmente fue el xantato de acetato de etilo y se cambió por el yodoacetato de etilo.

La reacción de adición intermolecular del radical α -acetilo se realizó nuevamente en el sustrato de la reacción No.8, el anillo de 4-imidazolcarboxaldehído, dicloroetano y en presencia de peróxido de dilaurilo. De esta reacción se aislaron y purificaron dos compuestos principales, los productos **9** y **10**. Del producto **9** se obtuvo 0.0364 gramos que corresponde a un 19.21% de rendimiento. Del producto **10** se obtuvo 0.03286 gramos que corresponde a un 18.90 % de rendimiento, teniendo un rendimiento total del 37%. Los compuestos obtenidos son isómeros y presentaron características espectroscópicas similares.

Producto 9 (EAG-36PPBA)

En espectroscopia Infrarroja, se observaron todas las bandas de absorción de los diferentes grupos funcionales. Las bandas de importancia aparecieron entre 2917.15 y 2852.95 cm^{-1} que corresponden a las señales debidas a grupos C-H alifáticas. Las vibraciones debidas a los grupos carbonilos del aldehído y éster se localizaron en 1747.71 y 1694.24 cm^{-1}

respectivamente. El resto de vibraciones pueden ser consultadas en la sección de resultados y/o anexos (26,27) (Ver anexo 9A).

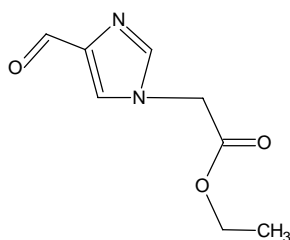
En espectrometría de masas el espectro obtenido por impacto electrónico muestra el ion molecular $m/z = 182$ y el pico base correspondiente al fragmento $m/z = 154$ cuya estructura es representada probablemente por el fragmento $(C_7H_9O_2N_2)^+$. El resto de picos muestran la fragmentación progresiva del grupo acetilo agregado y el anillo de imidazol.(28, 29) (Ver anexo 9B)

Las señales observadas en 1H RMN más importantes se ubicaron en 1.307 ppm que se adjudicaron al grupo metilo del éster etílico en la posición 7 de la estructura, esta señal es un triplete que integró para 3 hidrógenos. En 4.276 se ubicó la señal en forma de cuarteto que confirma la presencia de un grupo $-CH_2-$ porque integró para 2 hidrógenos y se adjudicó al grupo metileno del éster de etilo ubicado en la posición 7 de la estructura. A 5.176 ppm se observó una señal simple que fue adjudicada por su desplazamiento químico al grupo $-CH_2-$ ubicado en la posición 6 de la estructura ya que se encuentra unido directamente al nitrógeno de la posición 3 del imidazol, lo que comprueba que el radical α -acetilo no se pudo obtener en la reacción, dando lugar entonces a una reacción muy probablemente de sustitución nucleofílica por parte del nitrógeno en una cadena alifática. El radical α -acetilo tenía una posición disponible para efectuar la adición al anillo heterocíclico, pero las señales obtenidas del producto muestran que la posición 2 del imidazol se encuentra libre con un hidrógeno en esa posición. Por lo que confirma que la sustitución no sucedió en el anillo de imidazol. El resto de señales que fueron obtenidas pueden consultarse en la sección de resultados y/o anexos (Ver anexo 9C)

El espectro de ^{13}C RMN confirma la introducción del grupo acetilo en la estructura del imidazol sustituido. Se tienen señales del grupo metilo del grupo éster en 13.985 ppm, en 49.012 ppm apareció la señal del carbono 6 de la estructura, que corresponde al $-CH_2-$ unido a un nitrógeno del imidazol. En 62.464 ppm se identificó la señal adjudicada al carbono del grupo $-CH_2-$ del éster etílico. El carbono carbonílico del éster fue identificado

en 166.202 ppm. El resto de señales de la estructura son mostradas en la sección de resultados y/o anexos. (26,27) (Ver anexo 9D).

La integración de ^1H RMN y ^{13}C RMN proporcionó la fórmula $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ que corresponde a la siguiente estructura:



Producto 9

Nombre: 1-metil-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-5-carboxilato

Producto 10 (EAG-36PPBB)

El segundo compuesto obtenido después de ser purificado mostró las bandas características en espectroscopia Infrarroja del compuesto anterior, diferenciándose claramente las dos bandas de absorción de los carbonos $\text{C}=\text{O}$ localizados en la molécula, en 1746.31 y 1688.09 cm^{-1} para el grupo carbonilo del aldehído y del éster respectivamente. A 2985.63 y 2852.94 cm^{-1} se confirmaron las vibraciones alifáticas $\text{C}-\text{H}$. Una señal para uno de los protones ubicados en un nitrógeno del imidazol en 3124.77 cm^{-1} . (26,27) (Ver anexo 10A)

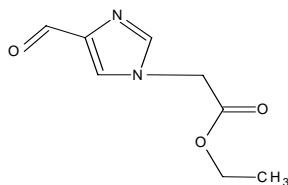
El espectro de masas obtenido con la técnica de impacto electrónico muestra el ión molecular de $m/z = 182$ que casualmente es el pico base. Se obtiene poca fragmentación, los picos obtenidos corresponden a la fragmentación del anillo de imidazol. La integración proporciona una fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$. (28,29) (Ver anexo 10B).

El espectro obtenido de ^1H RMN confirma la presencia del grupo metilo, con una señal en forma de triplete que integró para 3 hidrógenos, adjudicados al grupo metilo del éster de etilo ubicado en la posición 7 de la estructura presentada. En 4.273 ppm se

identificó el grupo $-\text{CH}_2-$ del etilo del éster. A 4.852 ppm apareció la señal debida a 2 hidrógenos pertenecientes al grupo $-\text{CH}_2-$ ubicados en la posición 6 de la estructura, lo que confirma la unión directa del acetyl, acetato de etilo en el nitrógeno contrario del isómero anterior (producto 9) (Ver anexo 10C).

El espectro obtenido de ^{13}C RMN presenta las señales confirmatorias más para el grupo metilo del éster de etilo en 14.046 ppm. La señal en 48.691 se adjudicó al carbono de la posición 6 de la estructura que se encuentra unido directamente al nitrógeno opuesto del primer isómero obtenido (producto 9). En 62.724 se identificó el carbono $-\text{CH}_2-$ proveniente del éster de etilo, situado en la posición 7 de la estructura presentada. La integración proporcionó la fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$. (26,27) (Ver anexo 10 D).

El segundo isómero que se obtuvo presentó la siguiente estructura:



Producto 10

Nombre: Acetato de (4-formil-1H-imidazol-1-il) etilo

En todas las reacciones planteadas se logró la adición intermolecular del radical α -acetilo a anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos, se generaron nuevos enlaces Carbono-Carbono y los porcentajes de rendimiento obtenidos van de moderados a buenos y en algunos casos, como la reacción No.8 se obtuvo bajo porcentaje de rendimiento por lo que se debió aumentar mediante un proceso de optimización de la reacción donde se modificó el precursor del xantato. La mayoría de las reacciones efectuadas presentan pocos subproductos formados, excepto en las que se obtuvieron dos productos principales, la reacción No. 2, la reacción No.4 y en la última reacción realizada la reacción No.8 Es importante mencionar que en las 8 reacciones propuestas se obtuvo como producto principal, el producto esperado.

X. CONCLUSIONES

1. la síntesis No. 1, la del xantato precursor del radical α -acetilo es altamente eficiente al obtener un 98 % de rendimiento.
2. Se realizó la adición del radical α -acetilo a todos los heterociclos aromáticos propuestos como sustratos, generando nuevos enlaces Carbono-Carbono(productos **2a**, **2b**, **3**, **4a**, **4b**, **5**, **7**, **8**, **9** y **10**)
3. La síntesis de mayor porcentaje de rendimiento fue la llevada a cabo para la preparación del (5-fenil-1-pirrol-2-il) acetato de etilo con un 65% de rendimiento (Reacción No.3. Producto **3**)
4. La síntesis de menor rendimiento obtenido en la adición del radical α -acetilo fue la del compuesto (5-formil-1H-imidazol-1-il) acetato de etilo.
(Reacción No.8. Producto **8**)
5. Las reacciones de adición intermolecular del radical α -acetilo a anillos heterocíclicos aromáticos pueden dar lugar a la formación de isómeros o bien reaccionar en posiciones poco usuales y así generan nuevos compuestos orgánicos.
(Reacción No. **2,4** y optimización de reacción No.8)
6. En la síntesis del [1-(2-cloroetil)-5-(metilsulfonyl)-1H-pirrol-2-il] etilo, se dio la sustitución de un grupo formilo por el radical alfa acetilo, reacción no común por vía iónica (Reacción No.4, producto **4a**)
7. El mecanismo general de reacción propuesto para las reacciones de adición intermolecular del radical α -acetilo, se cumple en la mayoría de los casos excepto en la síntesis del [1-(2-cloroetil)-5-(metilsulfonyl)-1H-pirrol-2-il] etilo (Producto **4b**), el 1-metil-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-5-carboxilato, (producto **9**) Acetato de (4-formil-

1H-imidazol-1-il) etilo (Producto **10**) y 4-metil-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxilato (Producto **2b**) donde fueron obtenidos como isómeros de los productos esperados.

8. Los compuestos formados son compuestos nuevos basados en anillos heterocíclico aromáticos de pirrol, indol e imidazol.
9. los porcentajes de rendimiento obtenidos en todas las reacciones efectuadas son catalogados moderados en forma general.

XI. RECOMENDACIONES

1. Realizar adiciones intermoleculares con ciclos de mayor tamaño que posean aplicabilidad farmacológica.
2. Adicionar radicales alilo, acilo, alcóxicarbonilo ó alcóxitiocarbonilo a diferentes anillos heterocíclicos aromáticos utilizados en el presente trabajo de investigación.
3. Determinar la actividad farmacológica de los productos obtenidos en las adiciones intermoleculares del radical α -acetilo a anillos de pirrol, indol e imidazol sustituidos.
4. optimizar los procesos de síntesis efectuados para la obtención de mejores porcentajes de rendimiento.
5. Desarrollar metodologías de síntesis a base de xantatos, por las ventajas que ofrecen: tiempo control de la reacción, libre de metales nocivos para la salud y el medio ambiente, utiliza iniciadores comerciales accesibles, versatilidad en la preparación de grupos funcionales.
6. A través del procedimiento de síntesis de adición intermolecular del α -acetilo a anillos heterocíclicos aromáticos sustituidos propuesto en el presente trabajo de investigación se puedan generar nuevos compuestos orgánicos.

XII. REFERENCIAS

1. Frank C. Whitmore. ORGANIC CHEMISTRY. Eight Printing. D.Van Nostrand Company, Inc. Lancaster Press, Inc. Lancaster, PA. Printed in United States of América. 1937. Páginas: 544-545.
2. G.W.Wheland. ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY. Third Edition. John Wiley & Sons, Inc. London 1960. Páginas: 400, 408-410, 737-757.
3. Francis A. Carey and Richard J. Sundberg. ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY. Part A. Structure and Mechanisms. Fourth Edition. Kluwer Academic/Plenum Publishers. USA.2000. Páginas: 722-724, 672-676.
4. Audrey Miller. Philippa H. Solomon. ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY SERIES. Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry. Second Edition. Harcourt/Academic Press. Printed in USA. 2000. Páginas: 290-303.
5. I.L. Finar, B.Se.Ph.D(London), A.R.I.C.Longman. THE FUNDAMENTAL PRINCIPLES ORGANIC CHEMISTRY. Volume 1. Sith Edition. The continental Printing Co. Ltd. London 1973. Páginas: 106-107.
6. Bernd Giese. RADICAL IN ORGANIC SYNTHESIS. First Edition. A. Wheaton & Co. Ltd. Exeter. Great Britain 1987. Páginas: 13-26, 141-147, 221-237.
7. In-Seop Cho, Josehp M. Muchowski. Syntex Research, Institute Of Organic Chemistry. Synthesis of Triethyl Arylmethanetricarboxylates by The Manganese(III)-Promoted reaction of Electron-Rich Aromatic System with Triethyl Methanetricarboxylate. July 1991. Páginas 567-568.
8. Attilio Citterio, Daniele Fancelli, Caludia Finzi, and Luca Pesce. J.Org. Chem.1989,54, 2713-2718.

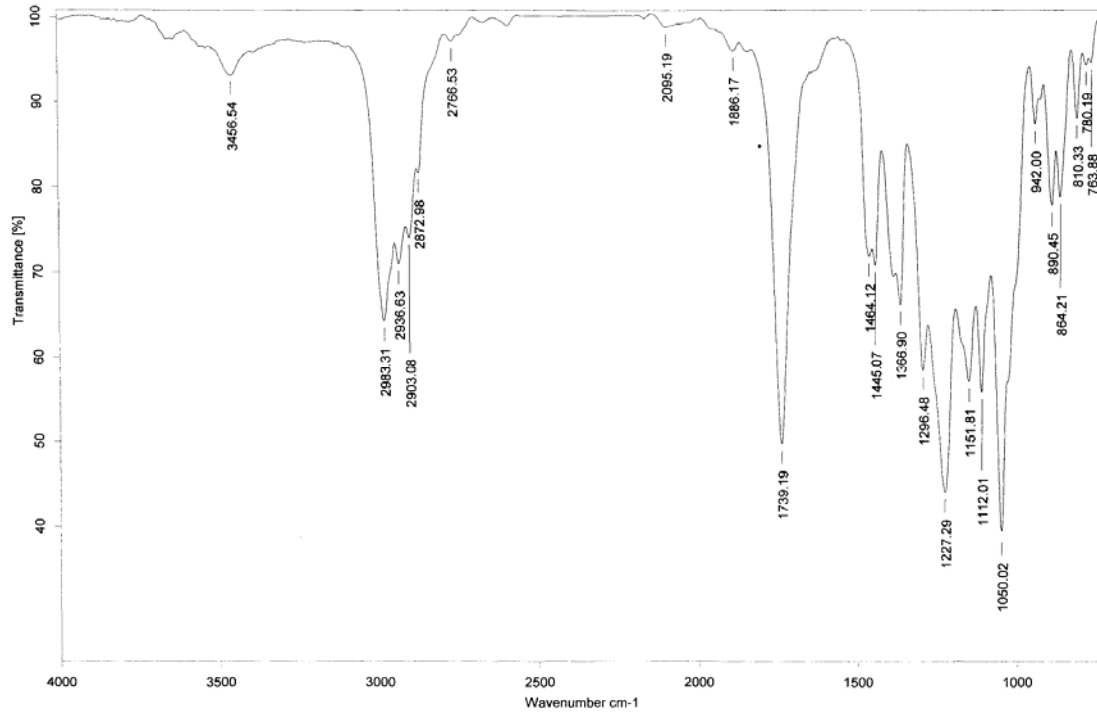
9. Attilio Citterio, Luca Pesce, Roberto Sebastiano, Roberto santi. *Synthesis*. Febrero 1990. 142-144
10. Attilio Citterio, Roberto Sebastiano, Marco Nicolini. *Tetrahedron* 1993.Vol 49, No.35, pp.7743-7760
11. Che-Ping Chuang and Sheow-Fong Wang *Heterocycles*,1996. Vol. 43, No. 10 pp.580-586
12. Cyril Ollivier, Thomas Vark, Philippe renaud. *Synthesis* 2000, No.11, 1598-1602.
13. Frédéric le Guyader, Béatrice Quiclet-Sire, Stéphanie Seguin, and Samir Z. Zard. *American Chemical Society* 1997, 119, 7410-7411.
14. Jeffrey H. Byers, John E. Campbell, Faith H. Knapp, and jameson G. Thiesell. *Tetrahedron Letters* 40(1999)2677-2680.
15. Enric Baciocchi, Ester Muraglia, and Giancarlo Sleiter. *J.Org.Chem.*1992,57,6817-6820.
16. Jeffrey H. Byers, Michael P. Duff and Gregory W. Woo. *Tetrahedron Letters* 44(2003) 6853-5855.
17. Philippe Renaud and Mukund P. Sibi. *RADICALS IN ORGANIC SYNTHESIS. Volume 1: Basic Principles. 1ST.Edition. Wiley-Vch. Germany 2001.Páginas: 90-108.*
18. Paul Delduc, Catherine Tailhan, and Samir Z. Zard. *J. Chem. Soc.,Chem. Commun.*,1998 pp.308-309
19. Samir Z.Zard. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 672-685.

20. Derek H. R. Barton and Stuart W. McCombie, A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols. *JCS.Perkin I*. Pp.1574-1584.
21. Marino Artico (1), Federico Corelli, Silvio Massa and Giorgio Stefancich. *J.Heterocyclic Chem.* 19, 1493-1495 (1982) .
22. Luis D Miranda and Samir Z. Zard. *Organic Letters* 2002. Vol.4, No.7. 1135-1138.
23. Enrico Baciocchi, Ester Muraglila, claudio Villani. *SYNLETT*. October 1994. Pp. 821-822.
24. Fabien Gagosz and Samir Z. Zard. *Organic letters* 2002. Vol.4, No.24. 2345-4348.
25. Yazmin M. Osornio, Raymundo Cruz-Almanza, Vicente Jiménez-Montaño and Luis D. Miranda. *Chem. Commun*, 2003. 2316-2317.
26. Robert M. Silverstein, G. Clayton Bassler Terence C. Morrill. *IDENTIFICACION ESPECTROSCOPICA DE COMPUESTOS ORGANICOS*. Primera Edición. Editorial Diana, S.A. México 1980. Pp.85-289
27. Ralph L. Shriner. Reynold C Fuson. David Y Curtin. *IDENTIFICACION SISTEMATICA DE COMPUESTOS ORGANICOS*. Editorial Limusa, S.A. de C.V. México 1999. Pp. 197-255.
28. Fred W. McLafferty/Frantisek Turecek. *INTERPRETATION OF MASSAS SPECGTRA*. Fourt Edition. University Science Books. USA. 1993. Pp. 36-83, 135-221
29. H.C. Hill. *INTRODUCTION TO MASS SPECTROMETRY*. Second Edition. Hedens & Son Ltd. Great Britain 1972. Pp. 35-67, 91-107

ANEXO 1A

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

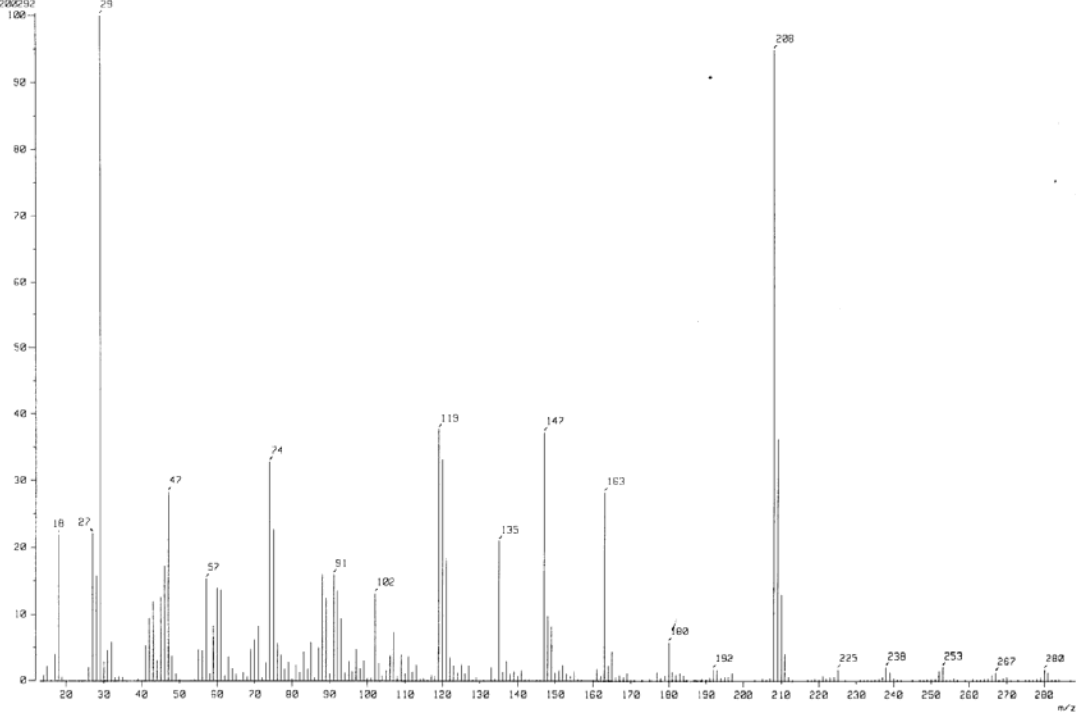


C:\infrarojo\AIR-2004\4499.1 Dr. L. Miranda EAG-02 Película EGR

27/05/2004

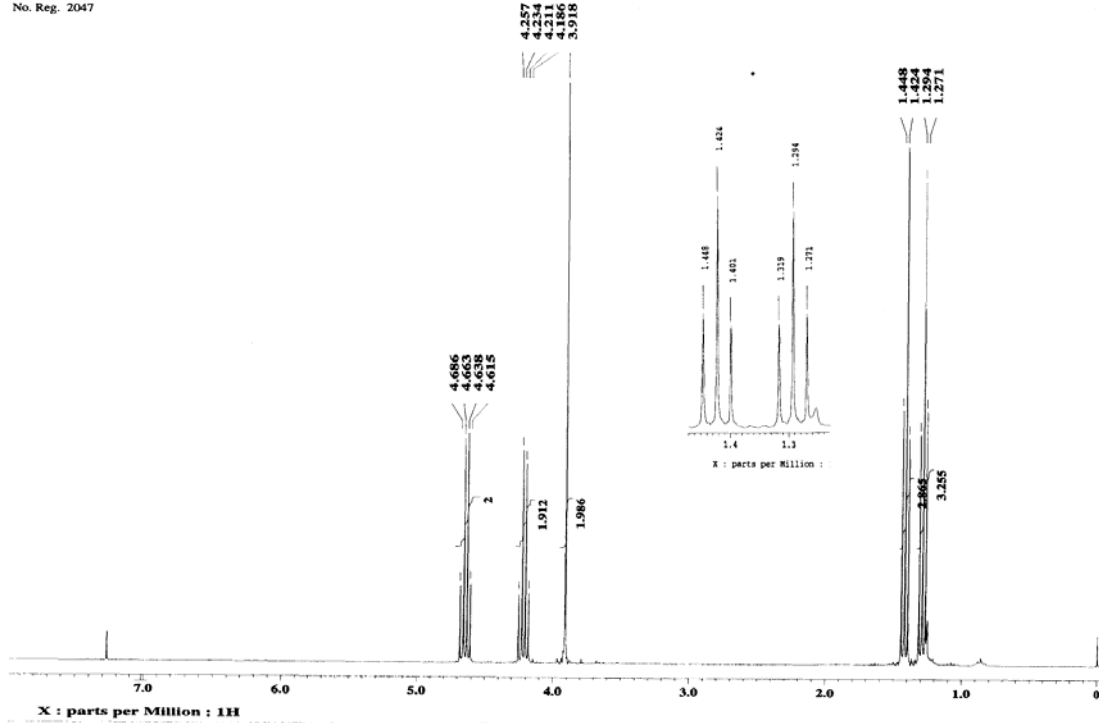
ANEXO 1B

Mass Spectrum 3
Data : DrMiranda-Luis-079 Date : 01-Jun-04 07:53
Sample: 010604-01 EAG-02P JmIRv5054R
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [1st-Linear] Scan : (10,22) Temp : 213.5 deg.C
RT : 0.65 min Int. : 304.32
BP : m/z 29.0000 Cut Level : 0.00 %
Output m/z range : 13.8554 to 286.4273
3200092



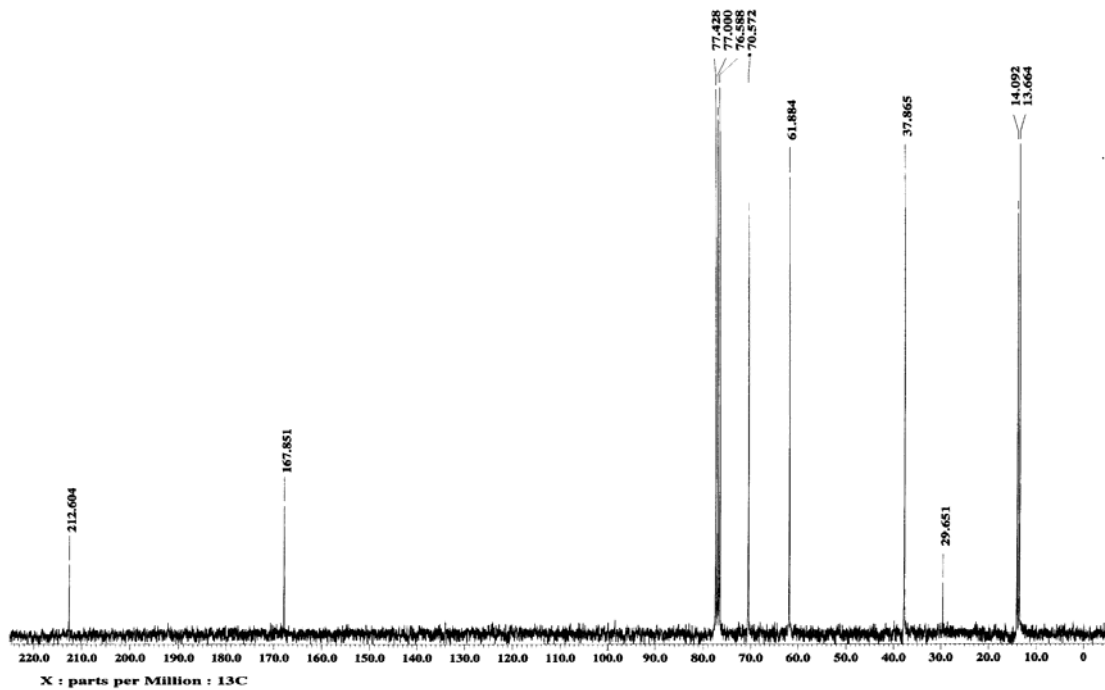
ANEXO 1C

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, spg
Dr. Luis D. Miranda / Edgar Gomez
Clave: EAG-02 P
Disolvente: CDCl₃
Hidrogeno-1
Eclipse 300 MHz Jeol (E)
27-V-2004
No. Reg. 2047



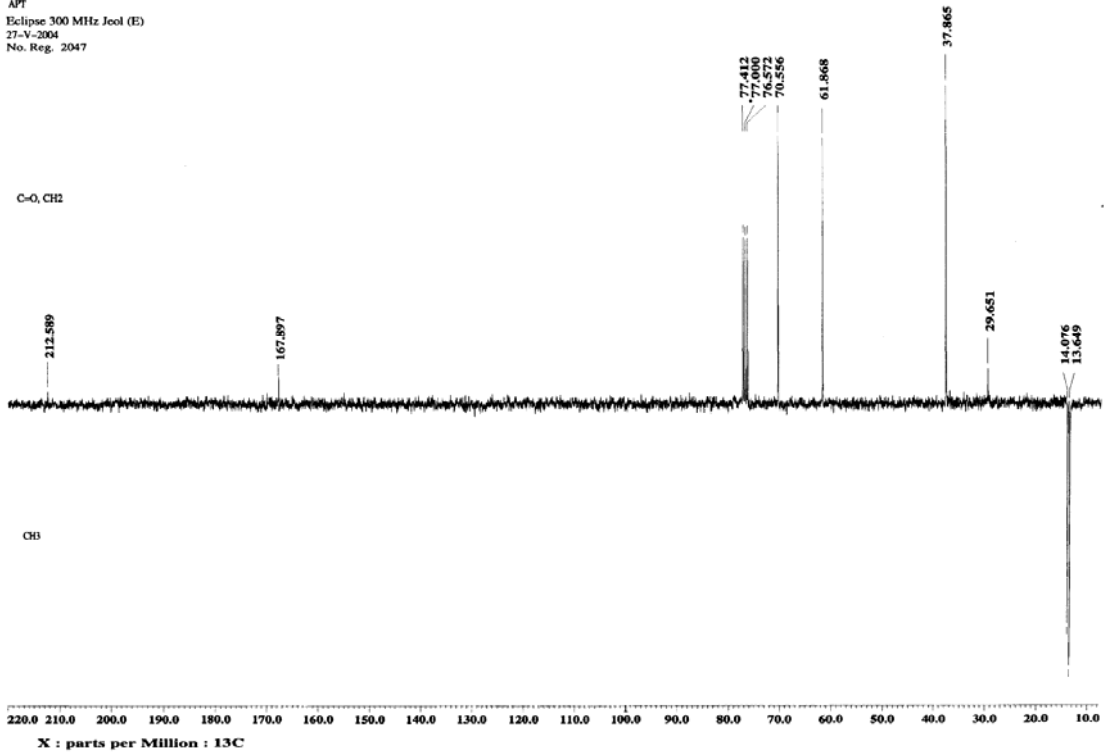
ANEXO 1D

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, spg
Dr. Luis D. Miranda / Edgar Gomez
Clave: EAG-02 P
Disolvente: CDCl₃
Carbono-13
Eclipse 300 MHz Jeol (E)
27-V-2004
No. Reg. 2047



ANEXO 1D

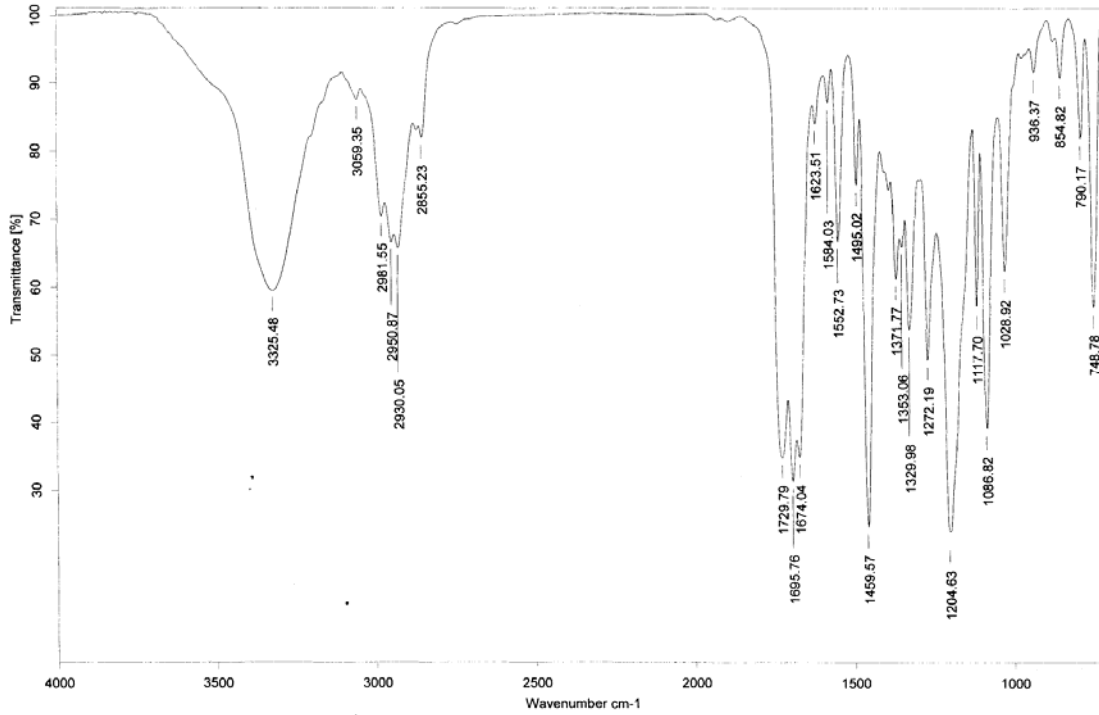
UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, spg
Dr. Luis D. Miranda / Edgar Gomez
Clave: EAG-02 P
Disolvente: CDCl3
APT
Eclipse 300 MHz Jool (E)
27-V-2004
No. Reg. 2047



ANEXO 2A

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\Infrarrojo\AIR-2004\4259.0

Dr. L. Miranda

EAG-26PP

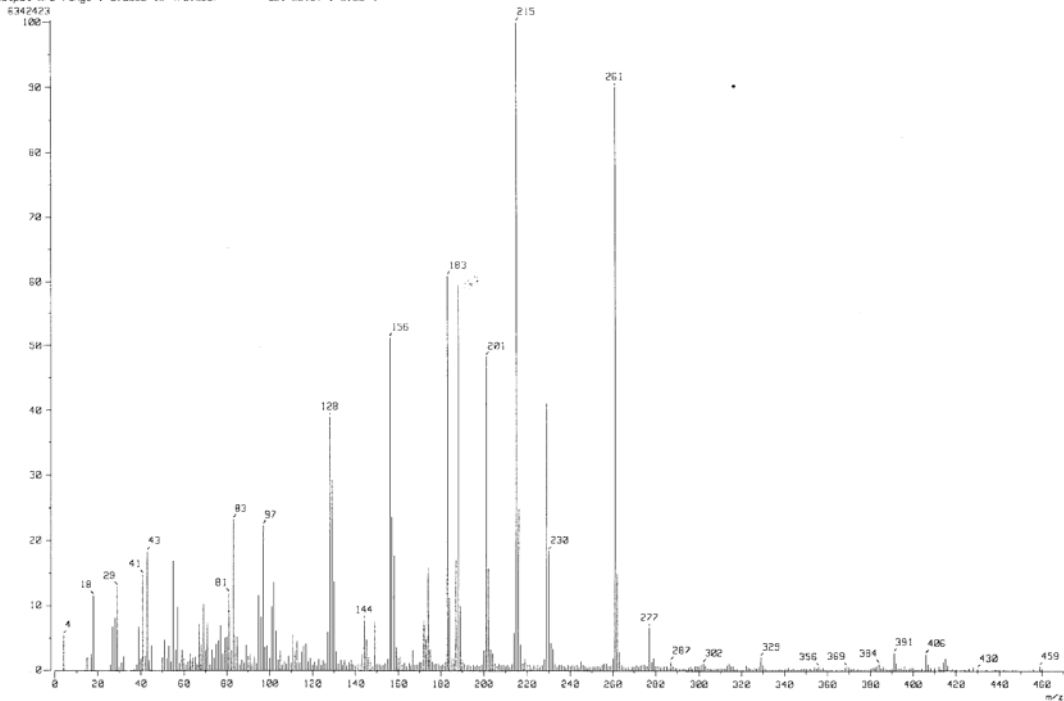
Película

EGR

06/05/2004

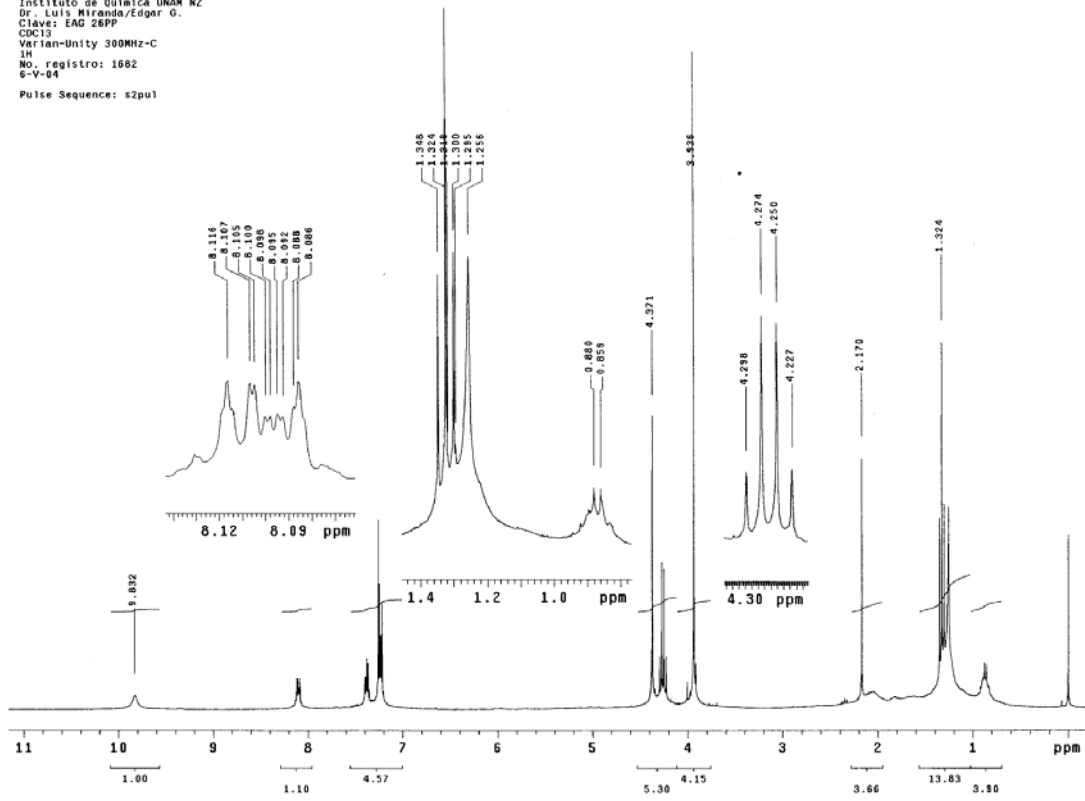
ANEXO 2B

Mass Spectrum
Data : D:\Miranda\Luis--053 Date : 05-May-04 09:21
Sample: 050504-05 EAG-26PP Jeol FX505HR
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (M+Linear)
RT : 0.83 min Scan# : (19,26) Temp : 119.8 deg.C
BP : m/z 215.0000 Int. : 603.12
Output m/z range : 0.0000 to 470.8257 Cut Level : 0.00 %



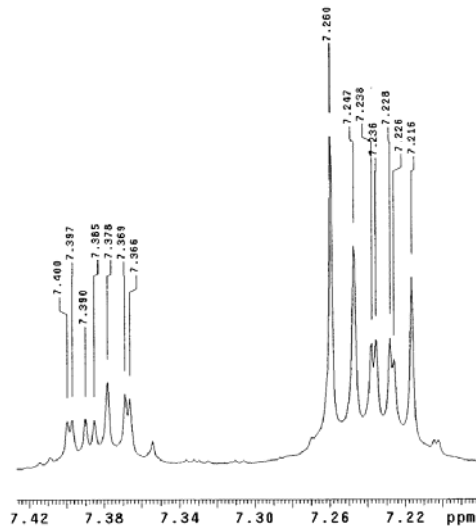
ANEXO 2C

Instituto de Quimica UNAM NZ
Dr. Luis Miranda/Edger G.
Clave: EAG 26PP
CDC13
Varian-Unity 300MHz-C
1H
No. registro: 1682
6-V-04
Pulse Sequence: s2pu1



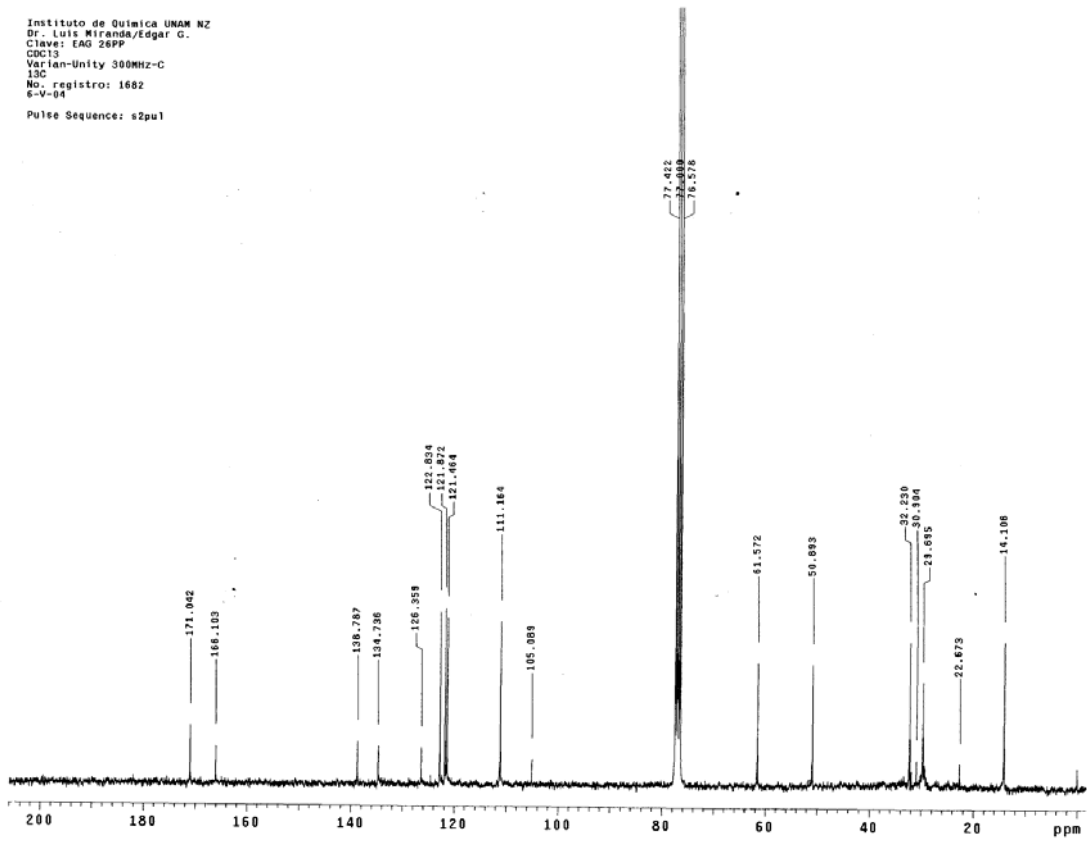
ANEXO 2C

Instituto de Quimica UNAM NZ
Dr. Luis Miranda/Edger G.
Clave: EAG 26PP
CDC13
Varian-Unity 300MHz-C
1H
No. registro: 1682
6-V-04
Pulse Sequence: s2pu1



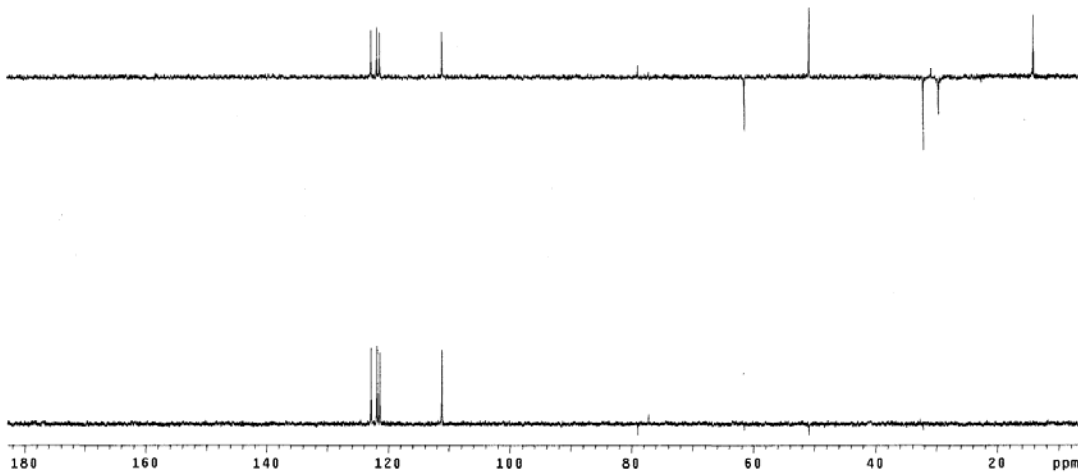
ANEXO 2D

Instituto de Quimica UNAM N2
Dr. Luis Miranda/Edgar G.
Clave: EAG 26PP
CBC13
Varian-Unity 300MHZ-C
13C
No. registro: 1682
6-V-04
Pulse Sequence: s2pu1



ANEXO 2D

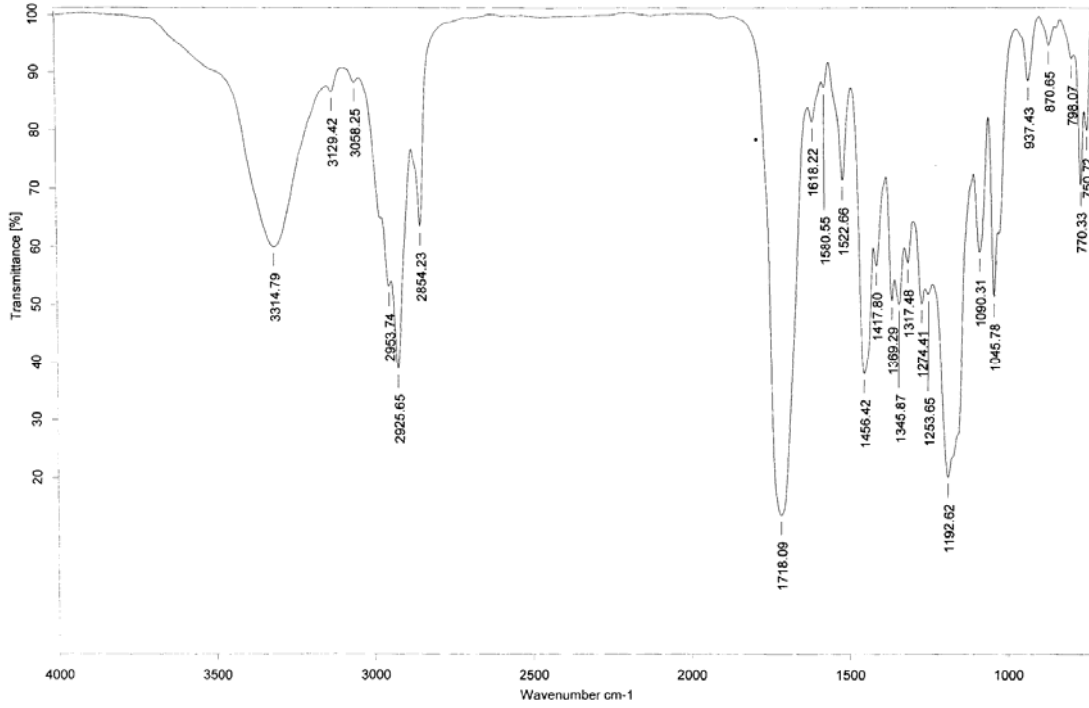
Instituto de Quimica UNAM N2
Dr. Luis Miranda/Edgar G.
Clave: EAG 26PP
CBC13
Varian-Unity 300MHZ-C
Dept no editado
No. registro: 1682
6-V-04
Pulse Sequence: dept



ANEXO 2E

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infrarojo\AIR-2004\4631.0

Dr. L. Miranda

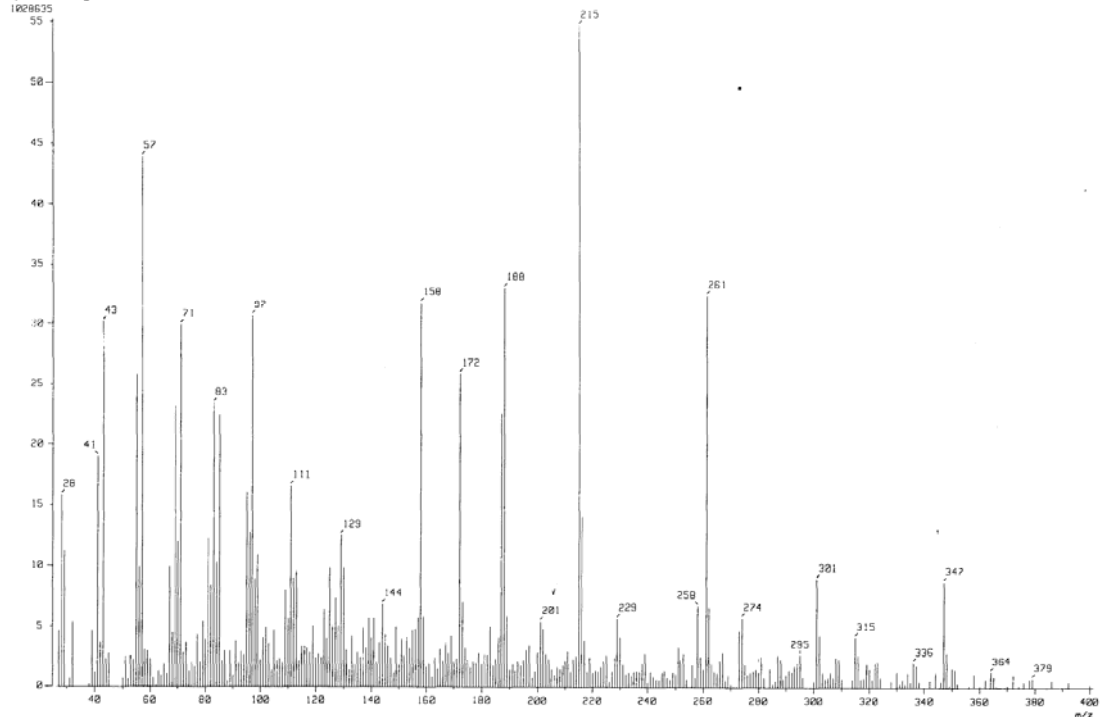
EAG-20PB3

Película EGR

08/06/2004

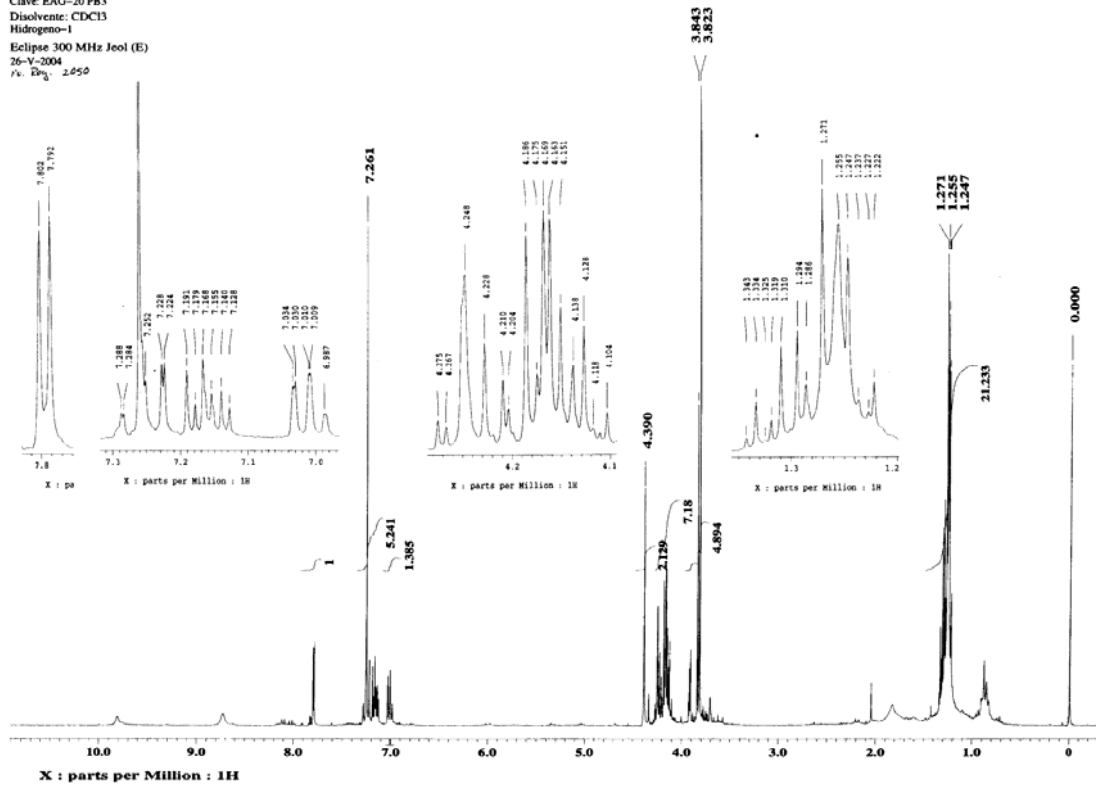
ANEXO 2F

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Miranda-Luis-2001 Date : 04-Jun-04 10:35
Sample: 040604-03 EAG-20PB3 JMS-RX5051H
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.02 min Scan# : (13,36) Temp : 148.5 deg.C
BP : m/z 19.0000 Int. : 122.71
Output m/z range : 26.1129 to 401.1669 Cut Level : 0.00 %



ANEXO 2G

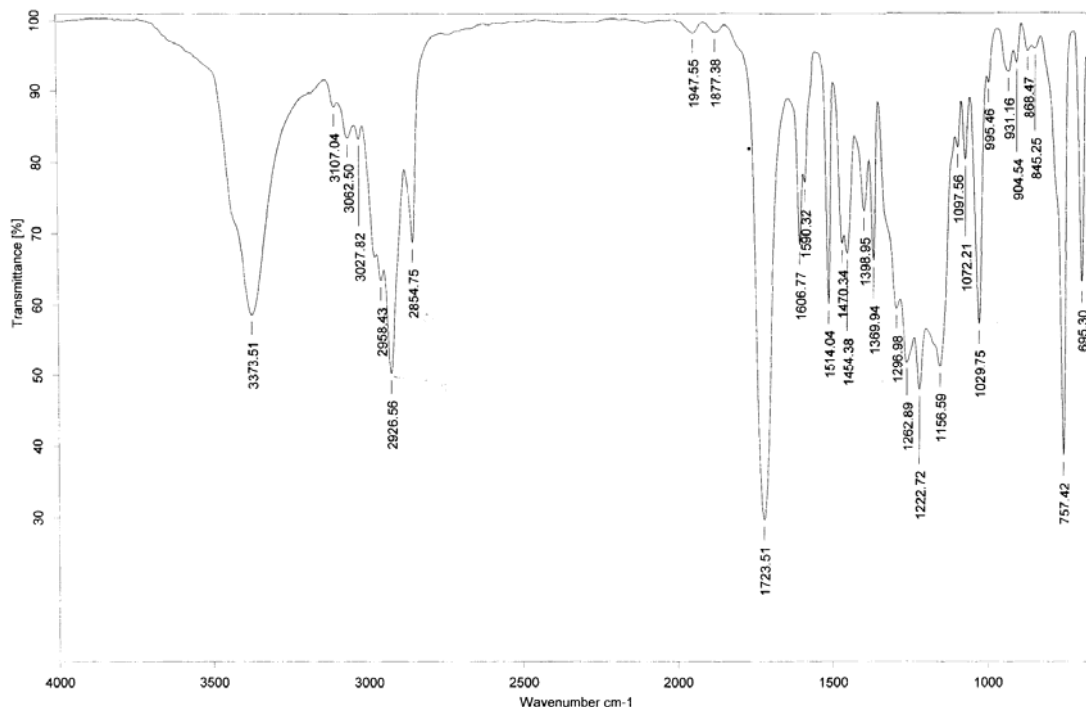
UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, spg
Dr. Luis D. Miranda / Edgar Gomez
Clave: EAG-20 PB3
Disolvente: CDCl3
Hidrogeno-1
Eclipse 300 MHz Jool (E)
26-V-2004
v. Exp. 2650



ANEXO 3A

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\infrarojo\AIR-2004\4496.0

Dr. L. Miranda

EAG-21PP2

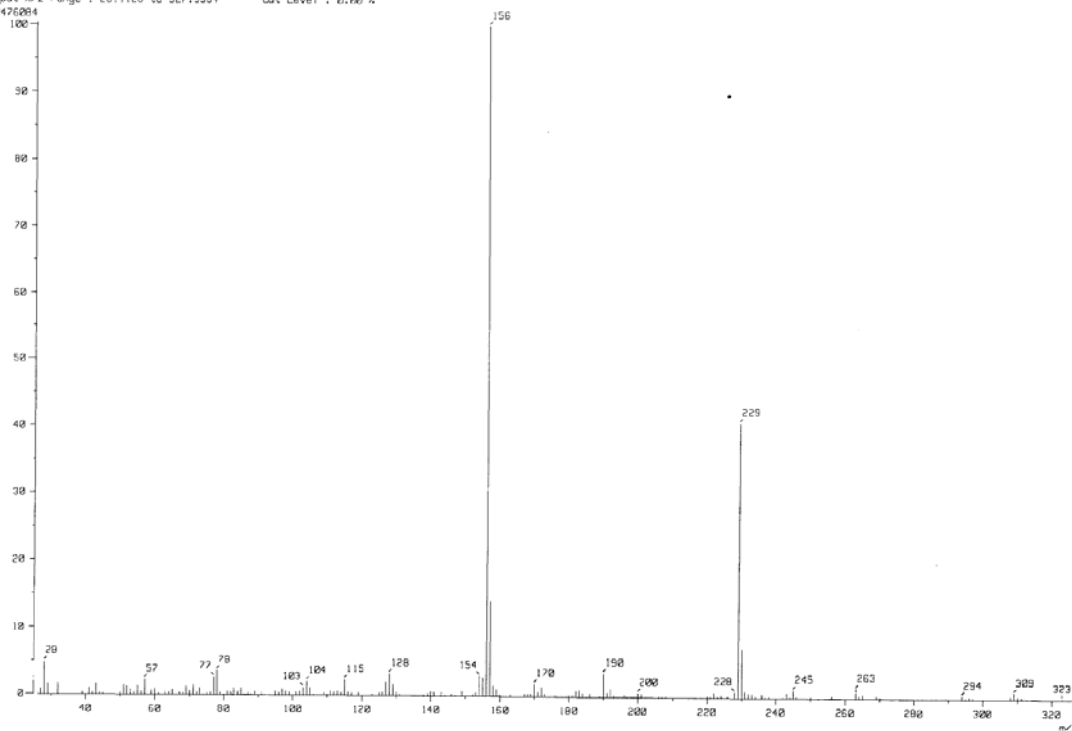
Película

EGR

27/05/2004

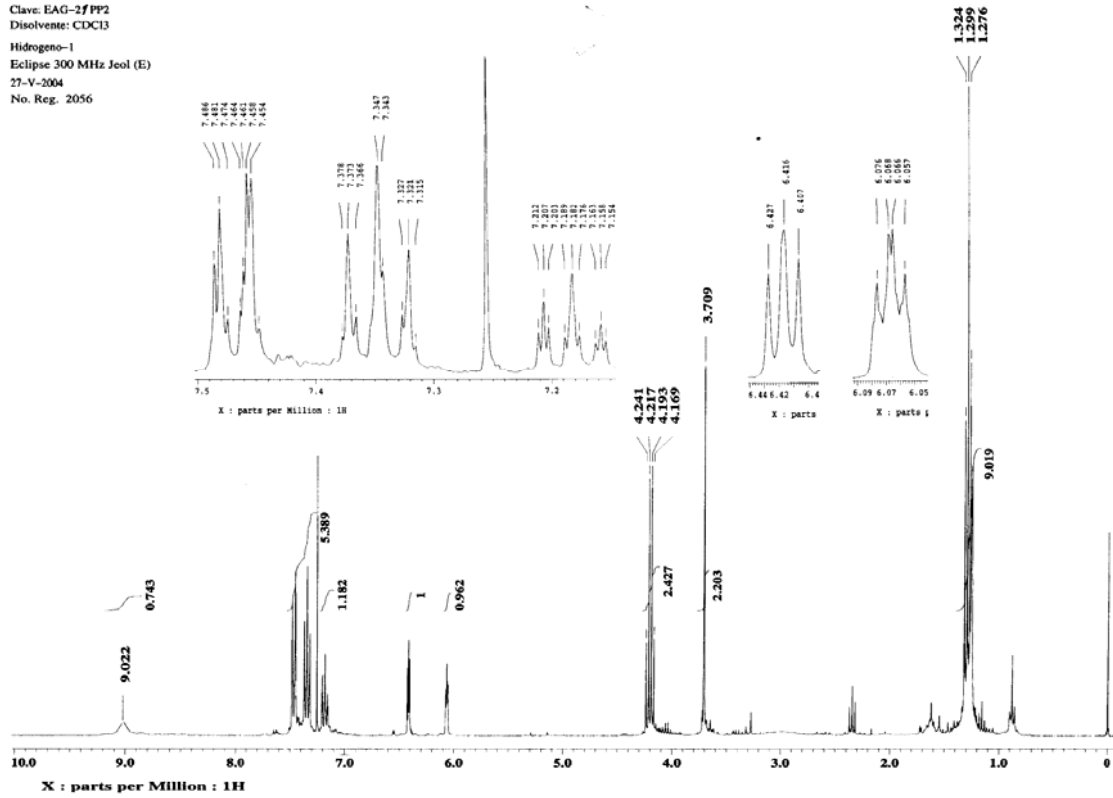
ANEXO 3B

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Miranda-Luis-042 Date : 27-May-104 16:07
Sample: 270504-09 EAG-21PP2 JeolIRx505HR
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (M⁺-Linear)
RT : 0.75 min Scan# : (13,24) Temp : 99.6 deg.C
BP : m/z 156.0000 Int. : 718.92
Output m/z range : 26.1120 to 327.5954 Cut Level : 0.00 %
7472084



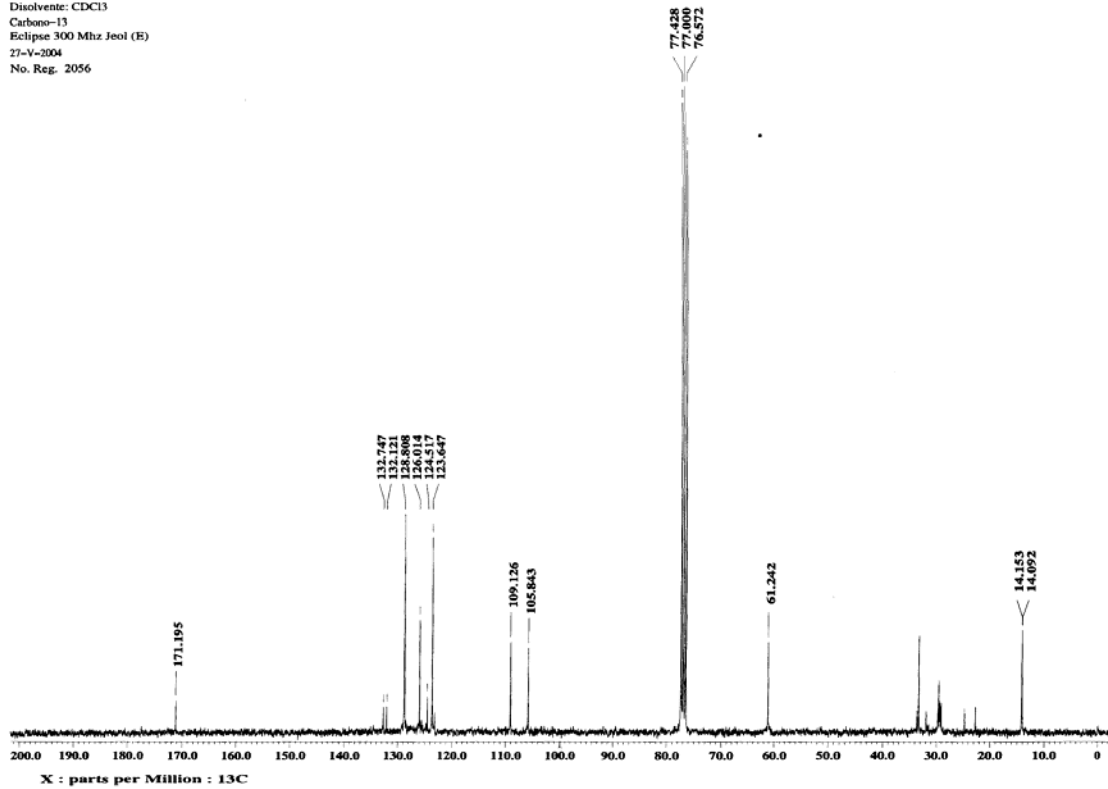
ANEXO 3C

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
Dr. Luis D. Miranda / Edgar Gomez
Clave: EAG-21 PP2
Disolvente: CDCl3
Hidrogeno-1
Eclipse 300 MHz Jeol (E)
27-V-2004
No. Reg. 2056



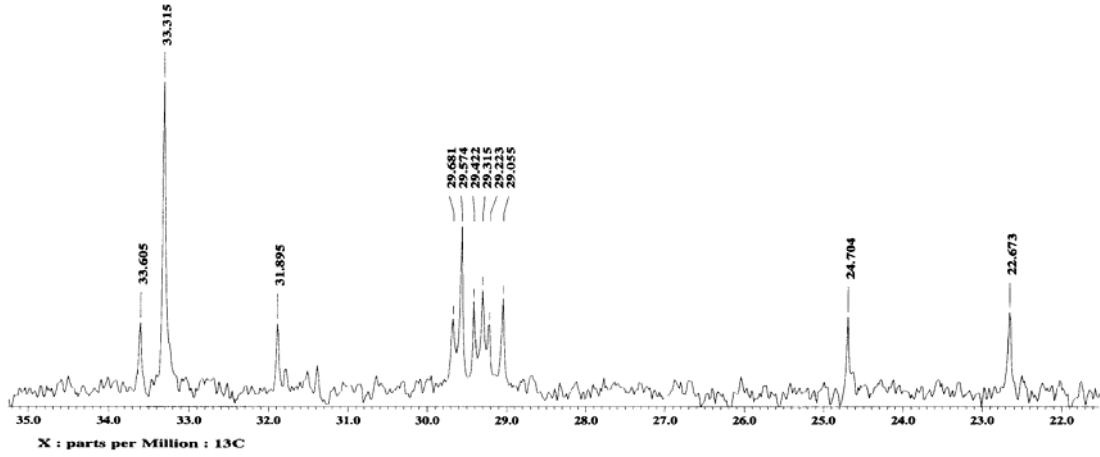
ANEXO 3D

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
Dr. Luis D. Miranda / Edgar Gomez
Clave: EAG-21 PP2
Disolvente: CDCl3
Carbono-13
Eclipse 300 Mhz Jeol (E)
27-V-2004
No. Reg. 2056



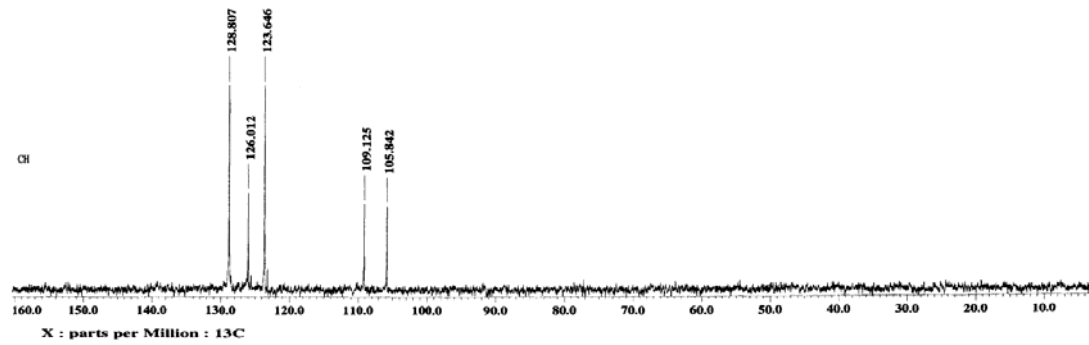
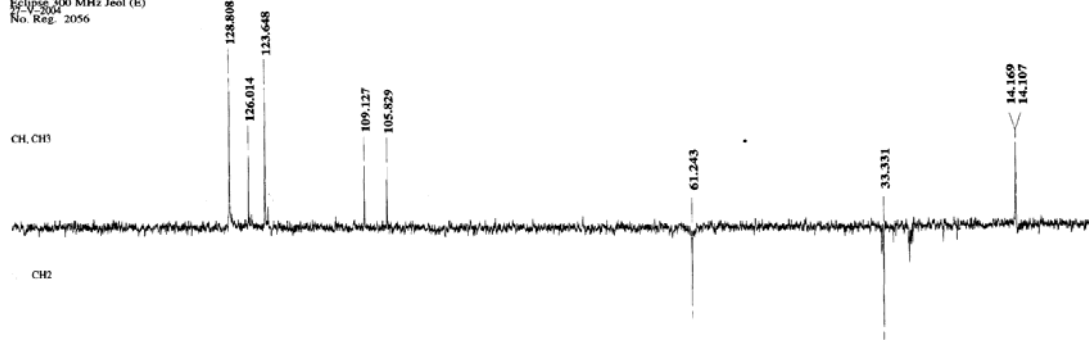
ANEXO 3D

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
Dr. Luis D. Miranda / Edgar Gomez
Clave: EAG-21 PP2
Disolvente: CDCl₃
Carbóno-13
Eclipse 300 Mhz Jeol (E)
27-V-2004
No. Reg. 2056



ANEXO 3D

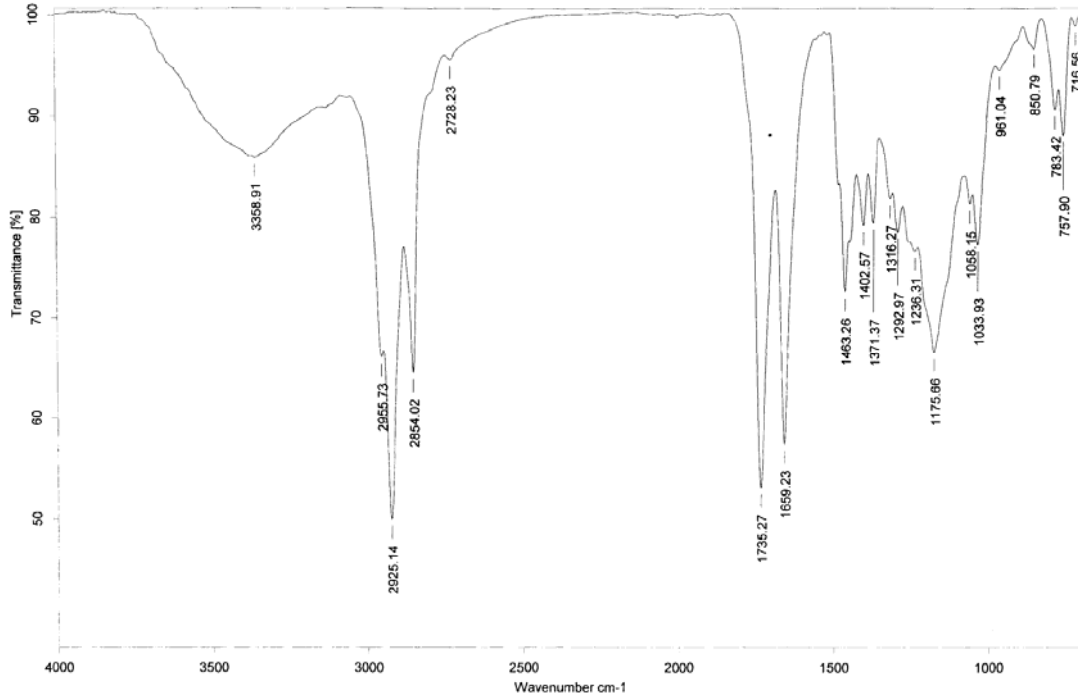
UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
Dr. Luis D. Miranda / Edgar Gomez
Clave: EAG-21 PP2
Disolvente: CDCl₃
DEPT
Eclipse 300 Mhz Jeol (E)
27-V-2004
No. Reg. 2056



ANEXO 4A

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\infrarrojo\AIR-2004\4467.0

Dr. L. Miranda

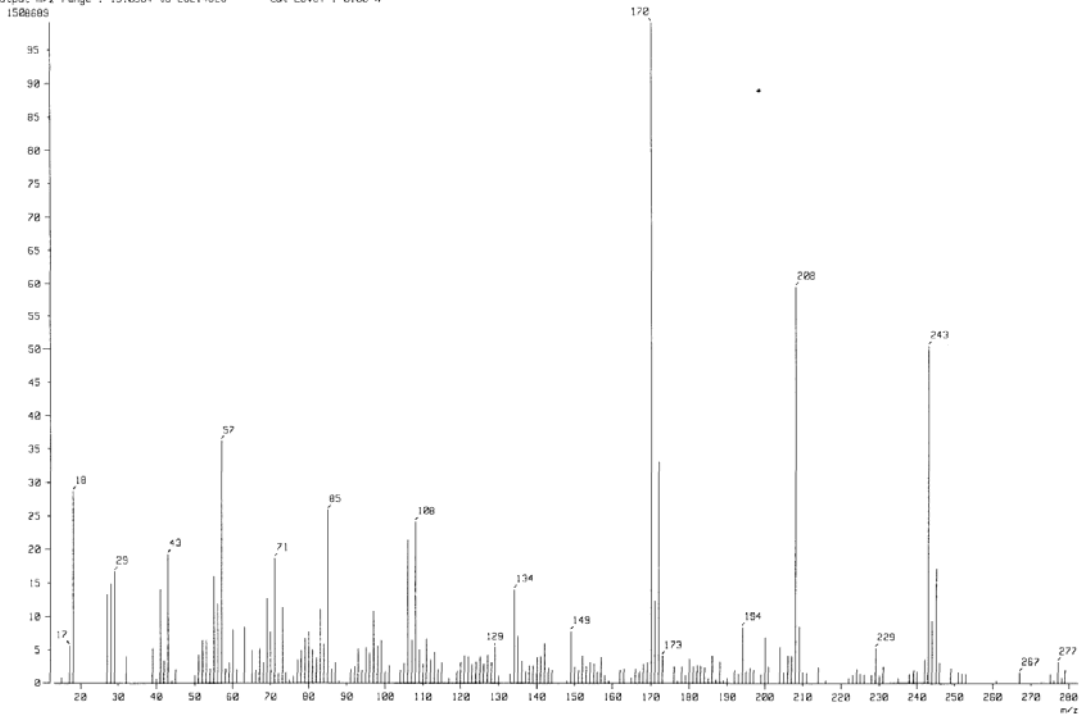
EAG-22PPZ

Película EGR

25/05/2004

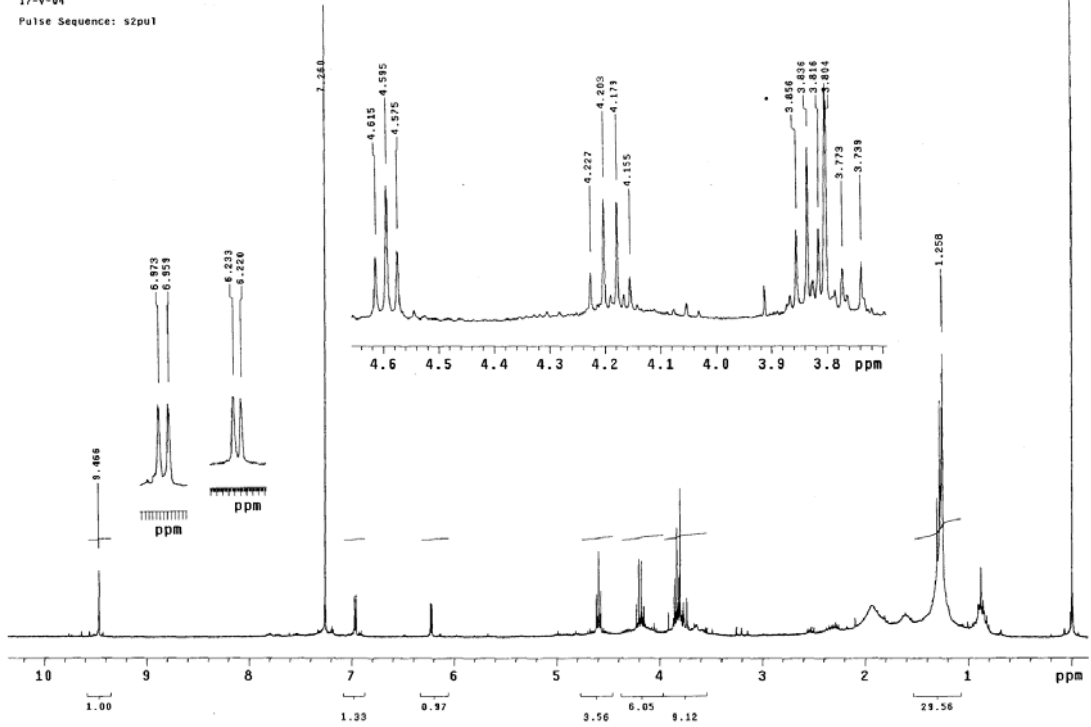
ANEXO 4B

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Miranda-Luis-IME Date : 27-May-04 16:00
Sample: 270504-08 EAG-22PPZ JeolRW3054E
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 0.16 min Scan# : 14,73 Temp : 42.8 deg.C
BP : m/z 170.0000 Int. : 145.14
Output m/z range : 13.8564 to 282.4926 Cut Level : 2.00 %
1508685



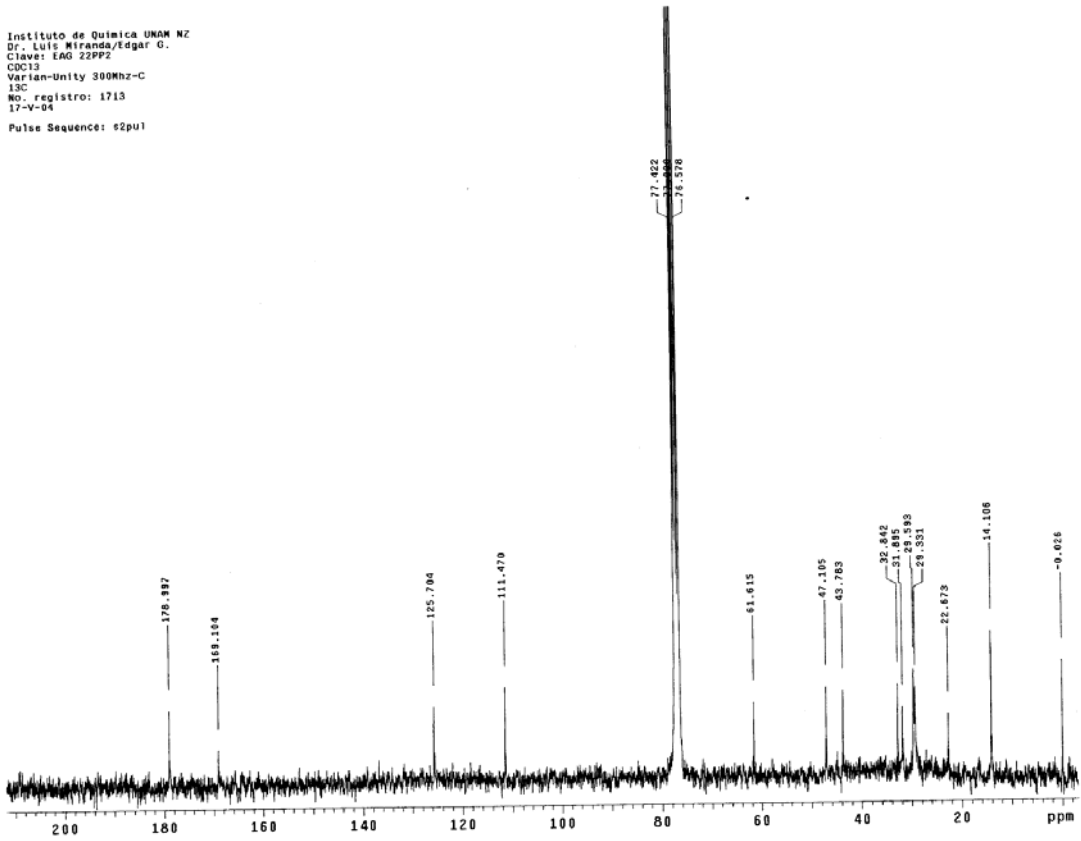
ANEXO 4C

Instituto de Química UNAM MZ
 Dr. Luis Miranda/Edgar G.
 Clave: EAG 22PP2
 CDC13
 Varian-Unity 300Mhz-C
 1H
 No. registro: 1713
 17-V-04
 Pulse Sequence: s2pu1



ANEXO 4D

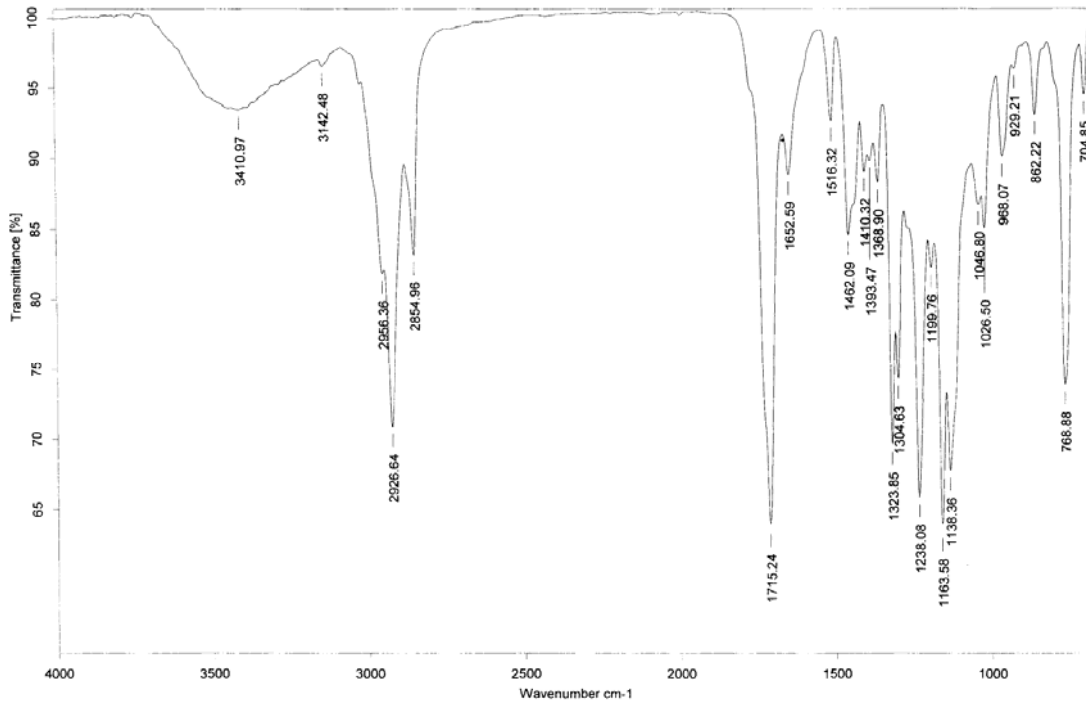
Instituto de Química UNAM MZ
 Dr. Luis Miranda/Edgar G.
 Clave: EAG 22PP2
 CDC13
 Varian-Unity 300Mhz-C
 13C
 No. registro: 1713
 17-V-04
 Pulse Sequence: s2pu1



ANEXO 4A'

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\infrarrojo\AIR-2004\4381.0

Dr. L. Miranda

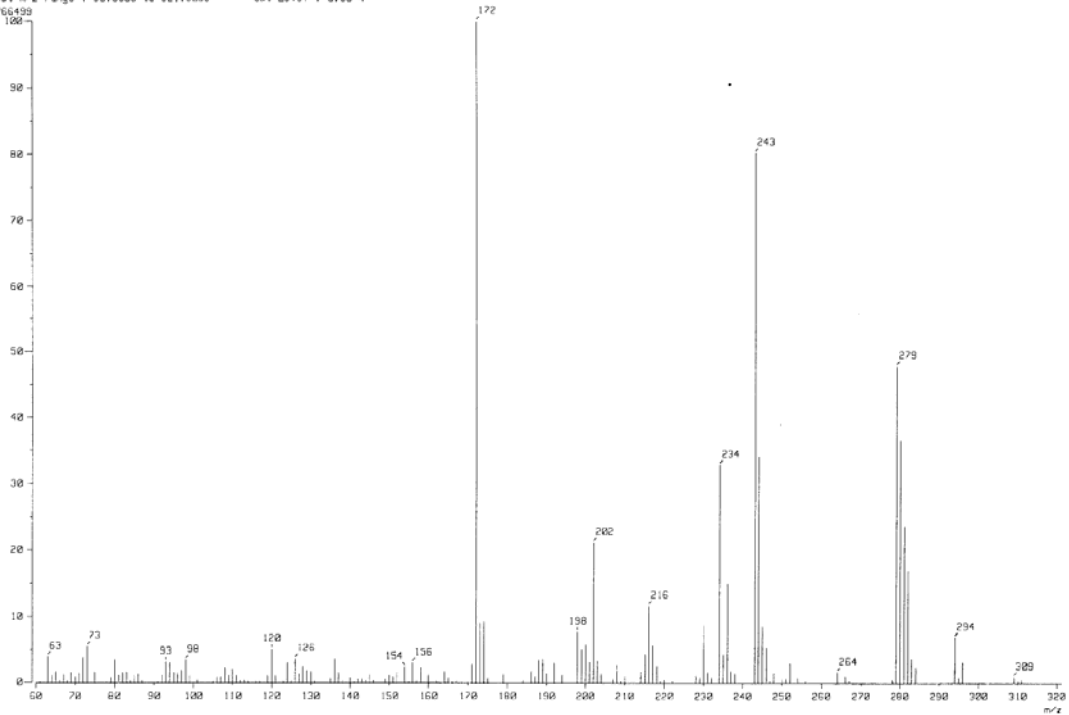
EAG-22P2A

Película EGR

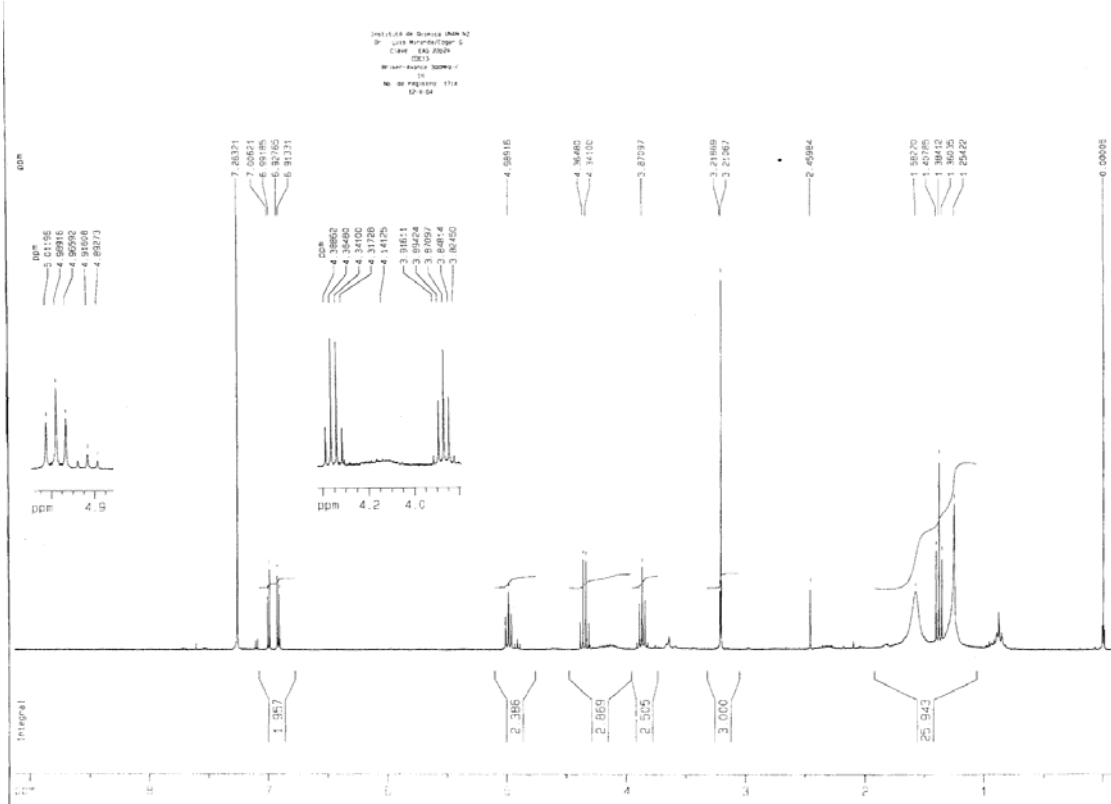
18/05/2004

ANEXO 4B'

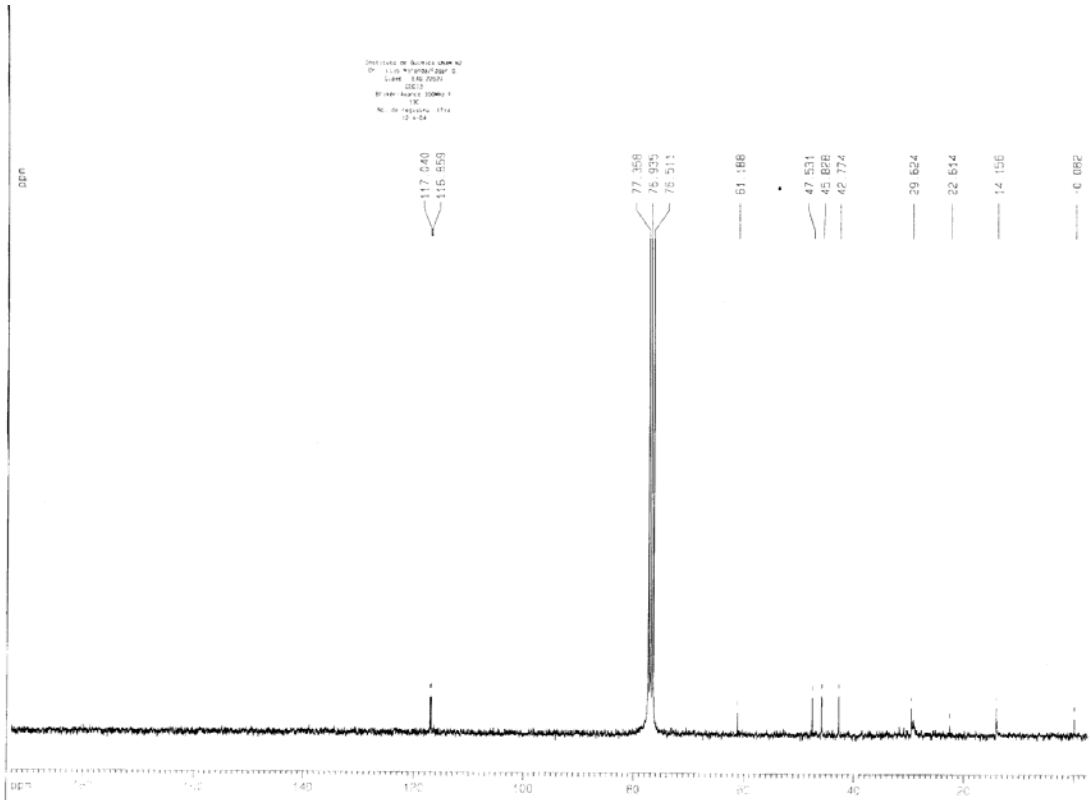
(Mass Spectrum)
Data : Dr-Miranda-Luis-004 Date : 06-Jun-04 12:00
Sample: 000826-02 EAG-22P2A JMS-RMS55HR
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : CI+
Spectrum type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 0.75 min Scan : (20,26) Temp : 163.4 deg.C
BP : m/z 172.0000 Int. : 168.47
Output m/z range : 50.0000 to 321.3256 Cut Level : 0.00 %



ANEXO 4C'



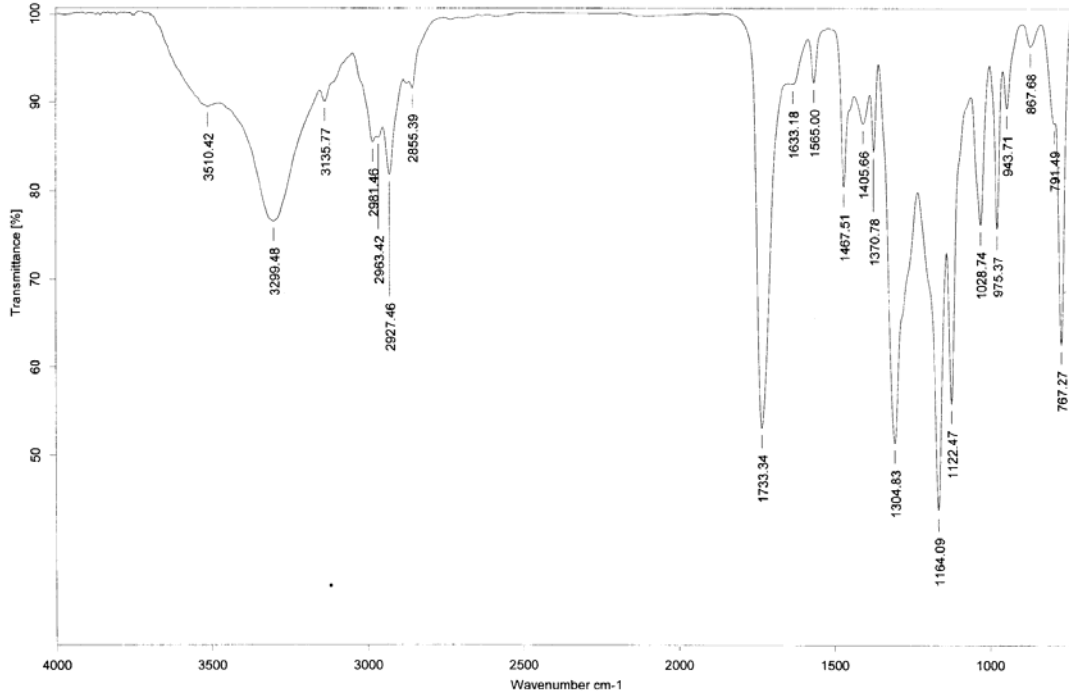
ANEXO 4D'



ANEXO 5A

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

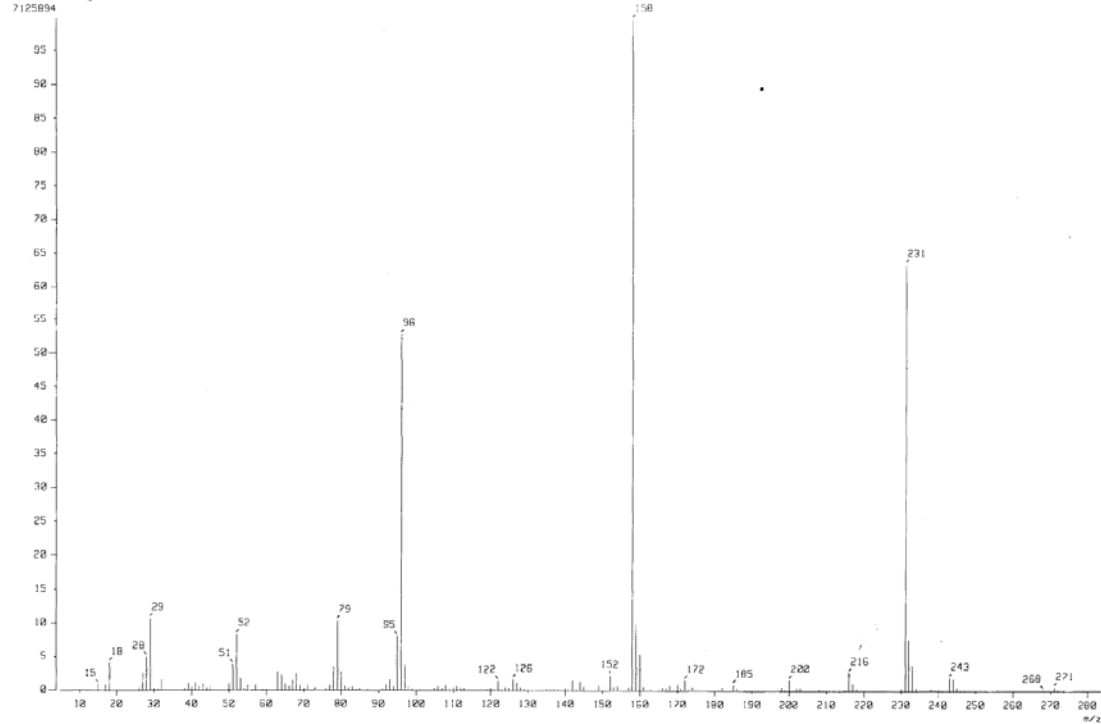


C:\infrarojo\AIR-2004\4382.0 Dr. L. Miranda EAG-23PP Película EGR

18/05/2004

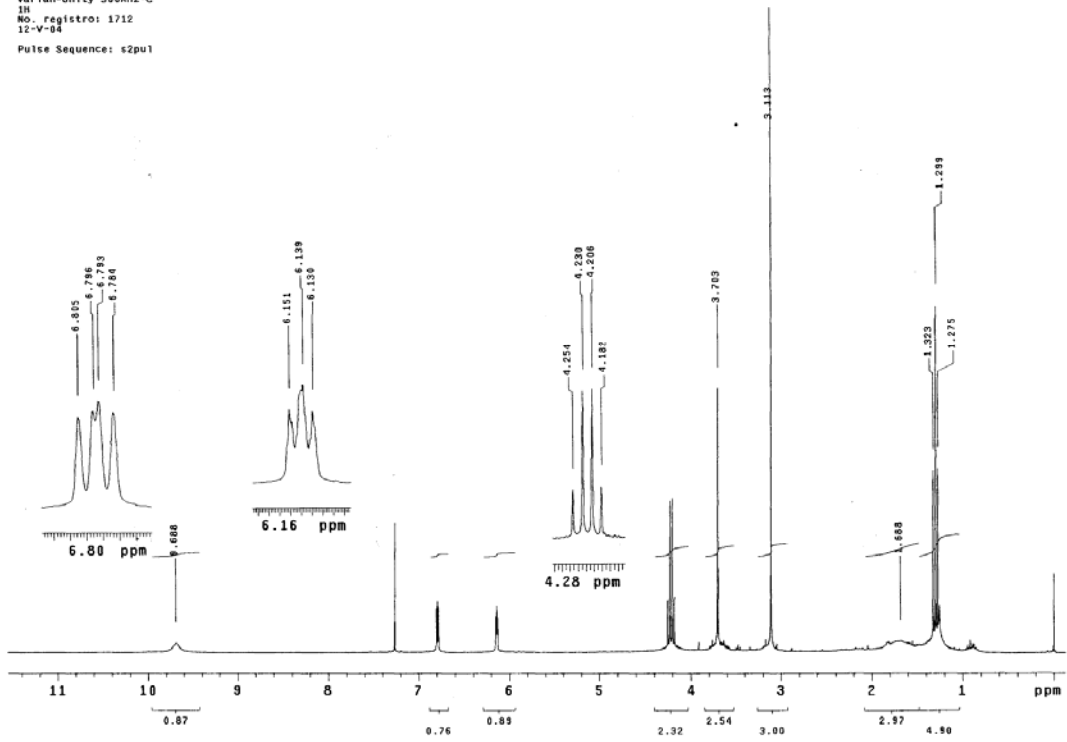
ANEXO 5B

{ Mass Spectrum }
Date : Dr-Miranda-Luis-281 Date : 01-Jun-04 08:01
Sample: 010604-01 EAG-23PP JeolFk565HR
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal [on (MF-Linear)]
RT : 0.36 min Scan# : (6,13)
BP : m/z 158.0000 Int. : 681.55
Output m/z range : 4.7470 to 293.6795 Cut Level : 0.68 %
7125894



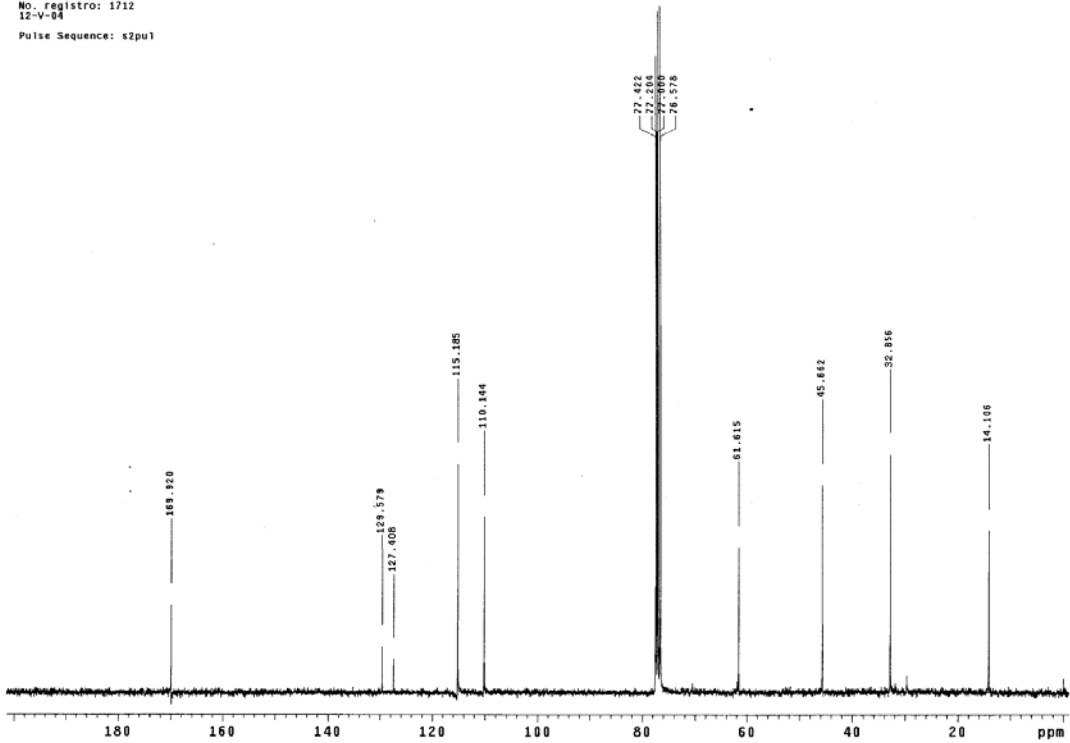
ANEXO 5C

Instituto de Química UNAM N2
Dr. Luis Miranda/Edgar G.
Clave: EAG 23pp
CDCl3
Varian-Unity 300MHz-C
1H
No. registro: 1712
12-V-04
Pulse Sequence: s2pu1



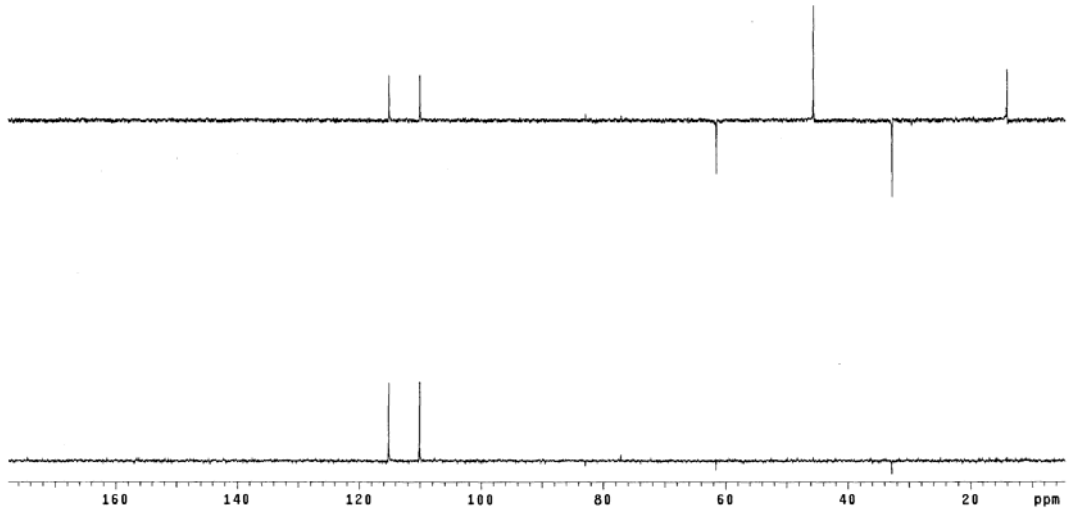
ANEXO 5D

Instituto de Química UNAM N2
Dr. Luis Miranda/Edgar G.
Clave: EAG 23pp
CDCl3
Varian-Unity 300MHz-C
13C
No. registro: 1712
12-V-04
Pulse Sequence: s2pu1



ANEXO 5D

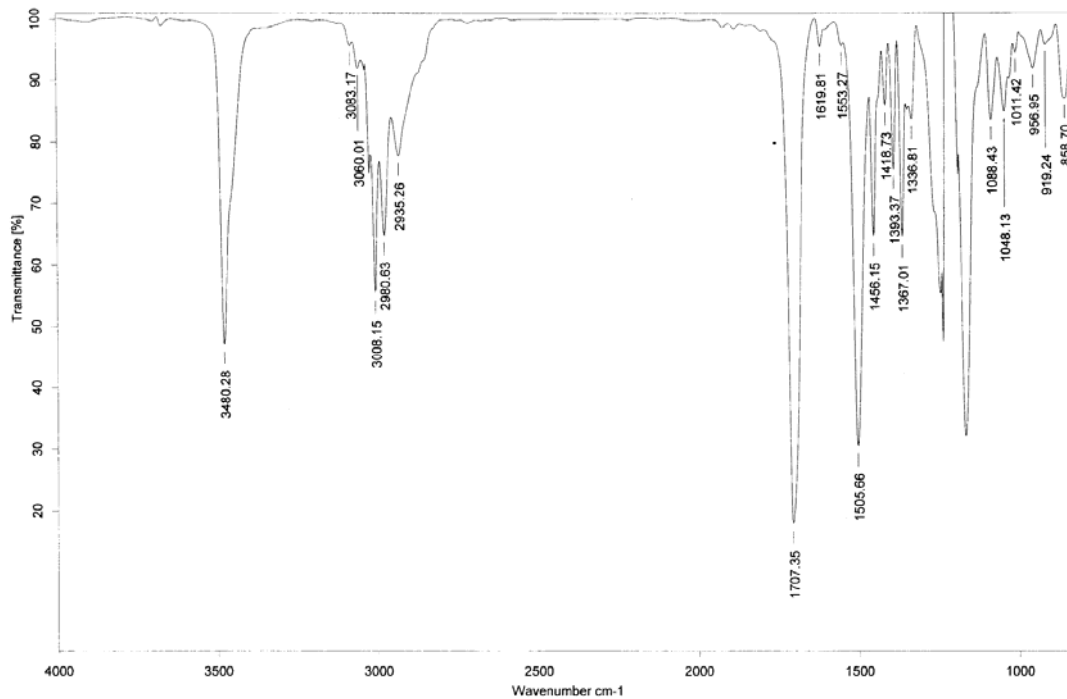
Instituto de Quimica UNAM N2
Dr. Luis Miranda/Edgar G.
Clave: IAG 23pp
CDC12
Varian-Unity 300MHZ-C
Dept no editado
No. registro: 1712
12-V-04
Pulse Sequence: dept



ANEXO 6A

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\infrarojo\AIR-2004\4513.0

Dr. L. Miranda

EAG-29MPU

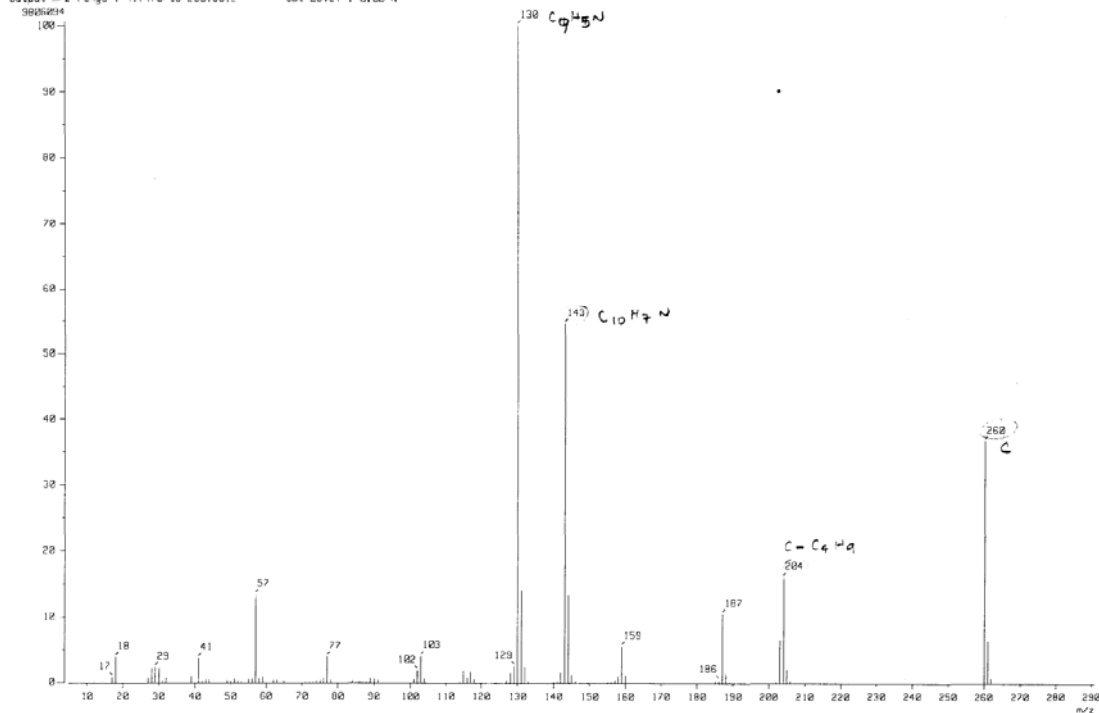
Sol-CHCl3

EGR

28/05/2004

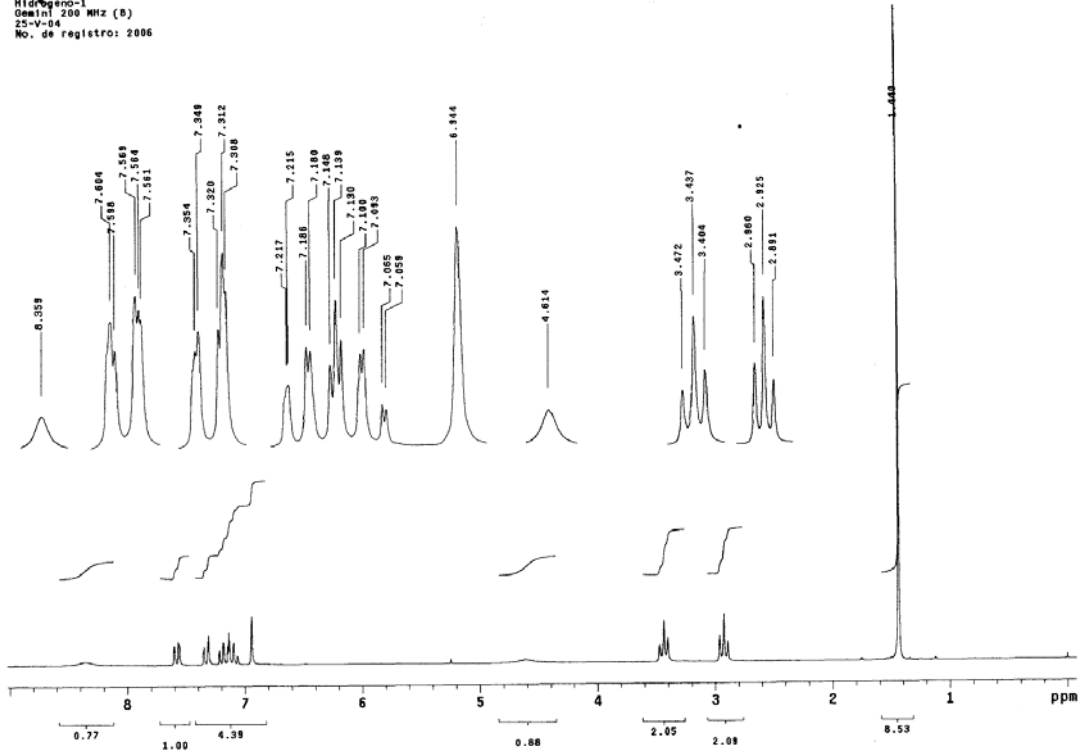
ANEXO 6B

[Mass Spectrum]
 Date : Dr-Miranda-Luis-018 Date : 25-May-104 11:55
 Sample : 250524-03 EAG-29MPU JeolFW305HR
 Note : Javier-Rodriguez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 0.36 min Scan# : (7,12) Temp : 101.4 deg.C
 BP : m/z 130.0000 Int. : 029.01
 Output m/z range : 4.770 to 290.0012 Cut Level : 0.00 %
 9806214



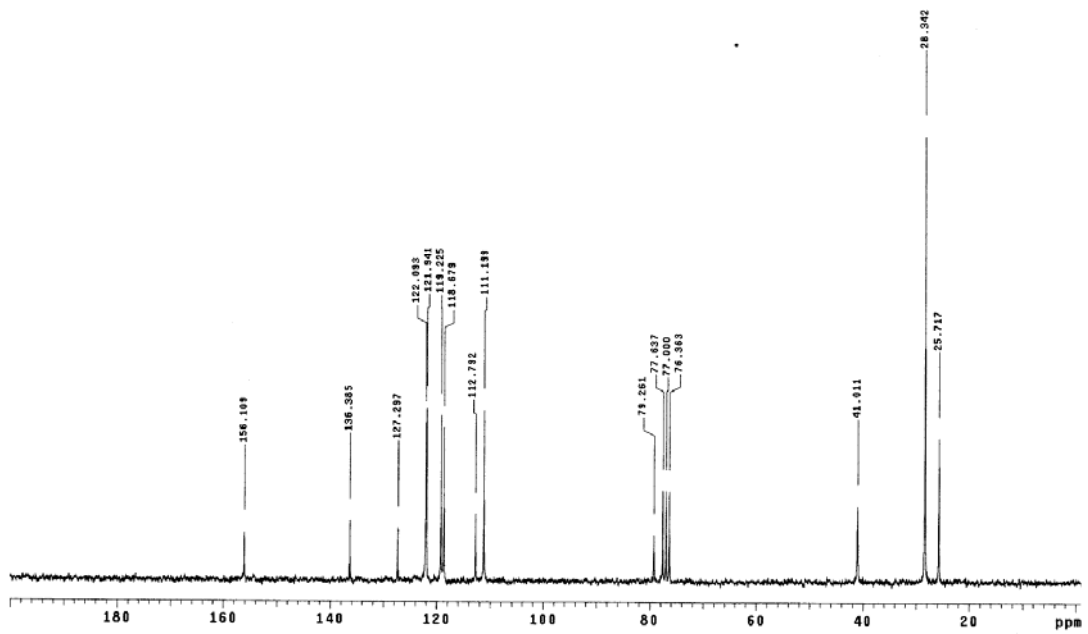
ANEXO 6C

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM/ EHS
Dr. E. D. Miranda/Edgar G.
Clasif: EAO-28MPU
Disolvente: CDCl₃
Hidrogeno-1
Gemini 200 MHz (B)
25-V-04
No. de registro: 2006



ANEXO 6D

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM/ EHS
Dr. E. D. Miranda/Edgar G.
Clasif: EAO-28MPU
Disolvente: CDCl₃
Carbono-13
Gemini 200 MHz (B)
25-V-04
No. de registro: 2006



ANEXO 6D

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM/ EHS
Dr. L. D. Miranda/Edgar G.
Claves: EMO-28MPU
Disolvente: CDCl₃
DEPT
Gemini 200 MHz (S)
25-V-04
No. de registro: 2006

