



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE MACROCICLOS BIARÍLICOS CON UNA CADENA ALIFÁTICA
LARGA Y USO DE MECANOQUÍMICA EN REACCIONES DE REFORMATSKY**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ÁNGEL RAMÍREZ TRINIDAD

Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

Ciudad universitaria, CDMX., diciembre, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE MACROCICLOS BIARÍLICOS CON UNA CADENA ALIFÁTICA LARGA Y USO DE MECANOQUÍMICA EN REACCIONES DE REFORMATSKY

T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. Ángel Ramírez Trinidad



Ciudad de México, diciembre de 2018

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez. Este trabajo se llevó a cabo gracias al financiamiento obtenido del proyecto CONACYT No. 284976 y la beca de maestría No. 604056.

Los resultados de este trabajo fueron presentados en la XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, realizado en la ciudad de Mérida, Yucatán, del 19-23 de marzo de 2018. Se presentaron en la modalidad de cartel con los títulos “Síntesis de macrociclos bisarílicos combinando reacciones de multicomponentes y de Suzuki-Miyaura” y “Estudio de la reacción de Reformatsky mediante mecanoquímica”.

Dedicatoria

A mi familia.
A mis padres, Ángel y Rosa.

Agradecimientos

Al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, por aceptarme como parte de su grupo de investigación y por guiarme durante el desarrollo de mis estudios de maestría.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM, administrativos y profesores, por ser de excelencia y brindarme una formación amplia e integral.

Al Instituto de Química de la UNAM, por contar con excelentes instalaciones que facilitaron de gran manera el desarrollo de mi trabajo experimental y por todas las actividades que ahí se desarrollan para ofrecer un gran desarrollo profesional.

A los técnicos del Instituto de Química de la UNAM, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Quím. María de los Ángeles Peña González, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, I.Q. Luis Velasco Ibarra, Dra. María del Carmen García González, por brindarme capacitación y ser de gran apoyo para la caracterización de los compuestos sintetizados. A la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan, por realizar las pruebas biológicas.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por la beca otorgada: 604056.

A todas las personas que directa e indirectamente me han ayudado para llegar hasta donde estoy.

Índice

Índice.....	IV
Abreviaturas y acrónimos.....	V
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes	2
2.1 Reacciones multicomponentes	2
2.2 Reacción de Suzuki-Miyaura	8
2.3 Los macrociclos en la naturaleza.....	16
2.4 Mecanoquímica	25
2.5. Reacción de Reformatsky.....	32
3. Síntesis de macrociclos biarílicos con una cadena alifática larga	40
3.1. Justificación	40
3.2 Objetivos.....	40
3.3 Resultados y discusión	41
3.4 Conclusiones	55
4. Uso de mecanoquímica en reacciones de Reformatsky	57
4.1 Justificación	57
4.2 Objetivos.....	57
4.3 Resultados y discusión	58
4.4 Conclusiones	72
5. Parte experimental	73

Abreviaturas y acrónimos

^{13}C NMR	Resonancia magnética nuclear de carbono
^1H NMR	Resonancia magnética nuclear de protón
AcOEt	Acetato de etilo
COS7	Células de riñón de mono (no cancerosa)
DART	Análisis directo en tiempo real
DCC	<i>N, N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EBA	Bromo acetato de etilo
Equiv.	Equivalentes
Et ₂ O	Dietiléter
HATU	Hexafluorofosfato de azabenzotriazol tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de benzotriazol tetrametiluronio
HCT-15	Células cancerígenas de colon
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HWE	Reacción de Horner–Wadsworth–Emmons
IC ₅₀	Concentración inhibitoria media
IUPAC	Unión internacional de química pura y aplicada
K562	Células cancerígenas de leucemia
M	Metal (Zn, Mg, In)
MCF-7	Células cancerígenas de mama
MIDA	Ácido <i>N</i> -metiliminodiacético
MM 4Å	Malla molecular de 4 ángstrom
MNBA	Anhídrido 2-metil-6-nitrobenzóico
MsOH	Ácido metansulfónico
N→B	Coordinación nitrógeno-boro
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
PC-3	Línea celular de cáncer de próstata

PS	Poliestireno
RMCI	Reacción multicomponentes que implican isonitrilos
RMCs	Reacciones multicomponentes
rpm	Revoluciones por minuto
SKLU-1	Células cancerígenas de pulmón
SM	Suzuki-Miyaura
SRB	Sulforodamina B
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TMSCI	Cloruro de tetrametilsilano
TMSCN	Cianuro de tetrametilsilano
U251	Células cancerígenas de glía del sistema nervioso central
U-4Cs	Reacción de Ugi de cuatro componentes
UV	Ultravioleta

1. Introducción

El desarrollo logrado en la química orgánica ha significado una gran mejora en la calidad de vida de las personas. A pesar de ello aún existen grandes problemas que aquejan a la sociedad actual, uno es la contaminación del ambiente y otro es la evolución o aparición de nuevas enfermedades. Como respuesta a esta situación se han hecho esfuerzos importantes para encontrar soluciones prácticas. Entre otras cosas, se ha logrado producir en el laboratorio compuestos de gran complejidad estructural que presentan propiedades excepcionales para el tratamiento de enfermedades. Por otro lado, con las reacciones catalíticas se han obtenido compuestos de interés comercial con un gasto económico y atómico muy reducido. Otro tipo de reacciones que contribuyen a disminuir los desechos generados, son las reacciones multicomponentes.

Con el paso del tiempo, surgieron otras técnicas, distintas al calentamiento tradicional, para la activación de reacciones químicas. Así aparecieron la activación por sonicación, las microondas, y más recientemente la mecanoquímica. Llevar a cabo estudios relacionados a la activación mecanoquímica puede contribuir al desarrollo de la síntesis orgánica, conservando como principal ventaja una baja generación de residuos y alta eficiencia energética, puesto que no se usan disolventes durante el progreso de la reacción y generalmente se reducen los tiempos de reacción; esto utilizando equipos relativamente sencillos.

2. Antecedentes

2.1 Reacciones multicomponentes

Las reacciones multicomponentes (RMCs) son aquellas en las que están involucrados tres o más reactivos y el producto que se obtiene contiene todos o casi todos los átomos de los materiales de partida.¹ Su importancia radica en las ventajas que representa su uso comparado con los métodos tradicionales de síntesis. Presenta alta economía atómica, menor cantidad de desechos generados, fácil purificación y alta convergencia.² Mediante el uso de este tipo de reacciones es posible desarrollar síntesis enfocada a la diversidad, se pueden obtener estructuras complejas y altamente sustituidas (Figura 1).³

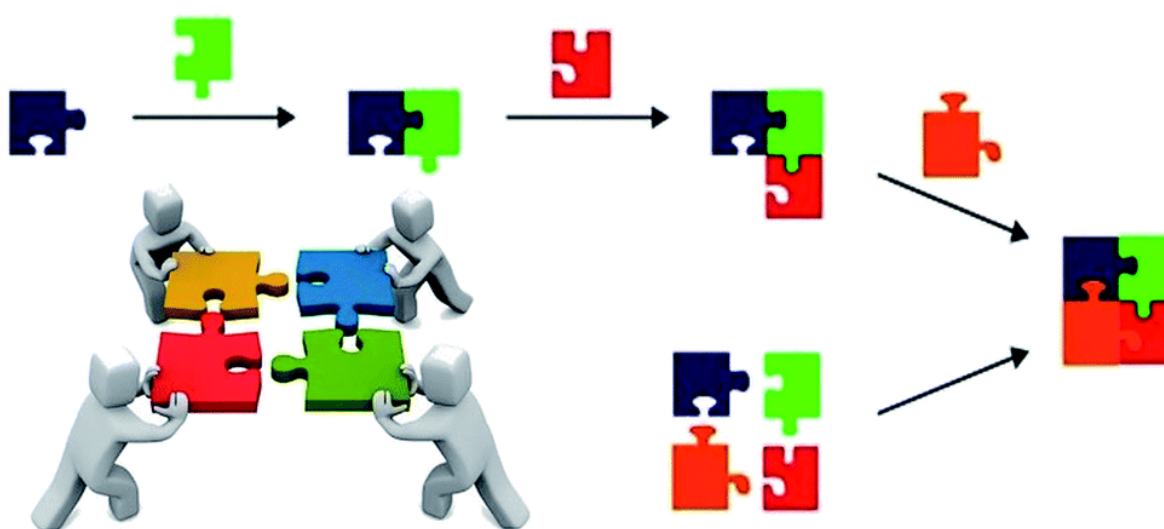


Figura 1. Comparación gráfica entre una síntesis lineal (parte superior) y una reacción multicomponentes (parte inferior).

Las RMCs se han conocido por más de 100 años y son generalmente reconocidas en honor a su descubridor o a quien realizó amplios estudios al respecto. La síntesis de Strecker (1850) de α -aminoácidos puede ser considerada como el primer ejemplo

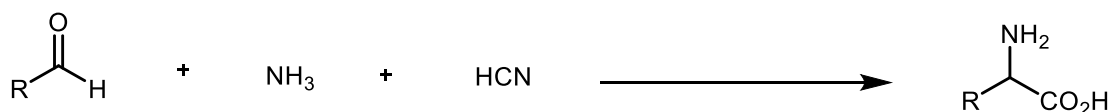
¹ Zhu, J.; Bienaymé, H. eds., "Multicomponent Reactions", Wiley-VCH, Alemania, 2005.

² Alvim, H. G. O.; da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282-54299.

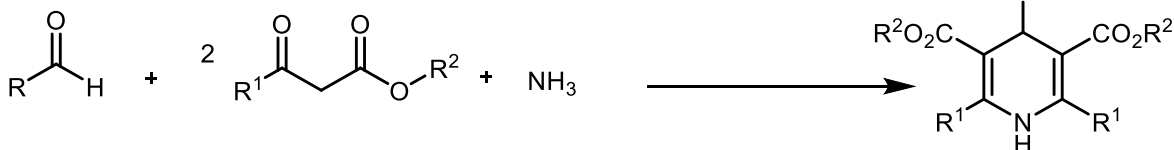
³ Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, *10*, e15-e20.; Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, T. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371-382.

de reacción multicomponente.⁴ Posteriormente, fueron surgiendo más reacciones de este tipo: Hantzsch en 1882 reportó la síntesis de la 1,4- dihidropiridina,⁵ seguido por Biginelli en 1893 que obtuvo dihidropirimidinas.⁶ Para 1921, Passerini había publicado una reacción multicomponente que involucraba isonitrilos (RNCIs).⁷ Más tarde, en 1959, Ivar Ugi reportó una reacción que puede ser considerada como una extensión de la reacción de Passerini, pues incluye isonitrilos e incorpora un componente extra, las aminas.⁸ Esto permite la obtención de productos con mayor diversidad estructural mediante un proceso altamente eficiente (Esquema 1).

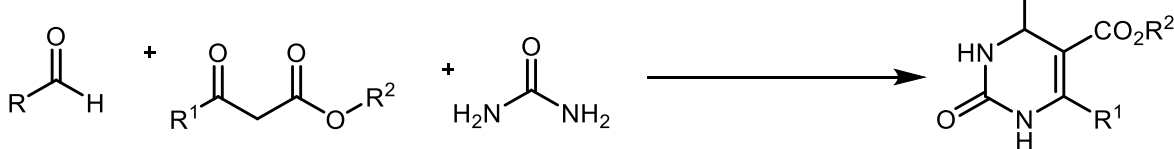
Strecker, 1850



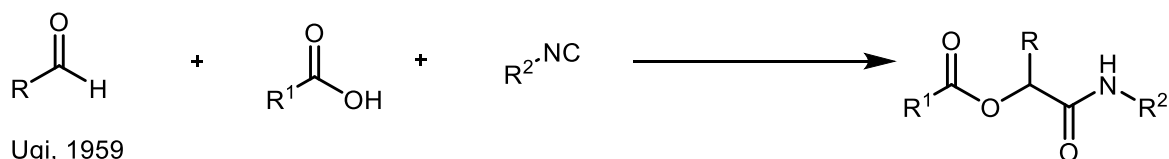
Hantzsch, 1882



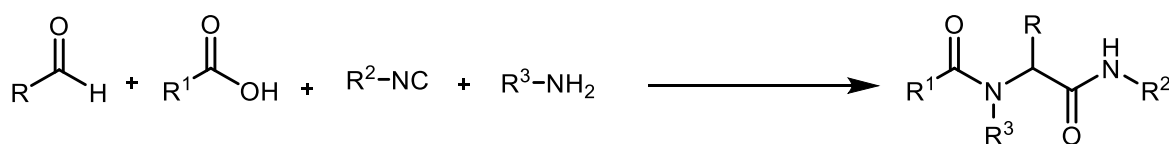
Biginelli, 1891



Passerini, 1929



Ugi, 1959



Esquema 1. Primeras reacciones multicomponentes reportadas.

⁴ Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45.

⁵ Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1952-1953.

⁶ Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447-450.

⁷ Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.

⁸ Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.

Isonitrilos

Si se habla de isonitrilos, lo primero en que se piensa es en el olor desagradable que la mayoría de ellos despide. De hecho, ésta fue una de las razones por las que se vio limitado su estudio y su uso.⁹ Sin embargo, se han identificado diversos productos naturales que contienen en su estructura el grupo funcional isonitrilo.¹⁰ Este hecho confirma la importancia de este grupo funcional. Inicialmente, no se lograba distinguir entre isonitrilos y nitrilos debido a su fórmula molecular idéntica. Con el paso del tiempo, gran cantidad de estudios se llevaron a cabo y su estructura se elucidó por completo.¹¹

Los isonitrilos tienen amplia aplicación en las reacciones multicomponente. Un isonitrilo puede actuar tanto como electrófilo como nucleófilo, además puede formar parte de reacciones de cicloadición debido a su carácter dipolar. Cuando existen protones α a un isonitrilo, el carácter electroattractor de este grupo funcional les confiere cierta acidez, por lo que es posible explotar esta reactividad teniendo en cuenta que posee dos sitios nucleofílicos. Adicionalmente, se ha visto que es posible llevar a cabo reacciones de inserción catalizadas por metales.¹² La reactividad de los isonitrilos se puede explicar con base en su estructura electrónica (Figura 2). En este contexto, un triple enlace en el cual existe un carbono con carácter donador-aceptor y un par de electrones libre sobre el carbono describe de la mejor manera posible la reactividad de los isonitrilos.¹³

⁹ Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472-484.

¹⁰ (a) Edenborough, M. S.; Herbert, R.B. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, *5*, 229-245. (b) Emsermann, J.; Kauh, U.; Opatz, T. *Mar. Drugs*, **2016**, *14*, 16.

¹¹ Ivar Ugi, *Isonitrile Chemistry* (Academic Press, 1971).

¹² (a) Chakrabarty, S.; Choudhary, S.; Doshi, A.; Liu, F.; Mohan, R.; Ravindra, M. P.; Shah, D.; Yang, X.; Fleming, F. F. *Adv. Synth. Cat.* **2014**, *356*, 2135-2196. (b) Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5257-5269.

¹³ Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1137-1140.

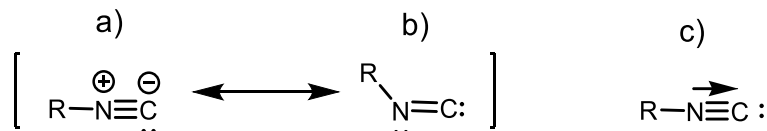


Figura 2. Estructura electrónica de los isonitrilos.

La primera síntesis reportada de un isonitrilo fue accidental. Lieke, en un intento por obtener cianuro de alilo hizo reaccionar AgCN y yoduro de alilo.¹⁴ Lo que obtuvo fue un compuesto que describió con olor muy desagradable, que resultó ser el alilisonitrilo. En ocasiones el uso de cianuro de plata en desplazamientos nucleofílicos puede ser encontrado como el método de Gautier (Esquema 2a). Otro método conocido consiste en tratar cloroformo con una base para formar un carbeno y posteriormente hacerlo reaccionar con una amina primaria (Esquema 2b).¹⁵ Uno de los métodos más comúnmente empleados para obtener isonitrilos, consiste en la deshidratación de formamidas. Las formas de llevar a cabo la deshidratación pueden variar, la metodología descrita por Ugi emplea POCl₃ y trietilamina;¹⁶ el uso de trifenilfosfina en combinación con tetracloruro de carbono y trietilamina también permite obtener productos de deshidratación;¹⁷ el reactivo de Burgess es otra buena opción cuando se trabaja con sustratos que contienen grupos lábiles como el trimetilsililéter (Esquema 2c).¹⁸ Una manera adicional de obtener isonitrilos es a partir de alcoholes terciarios o bencílicos; en este protocolo los alcoholes son tratados con cianuro de trimetilsilano (TMSCN) y ácido metansulfónico (MsOH), seguido de una neutralización con trietilamina y finalmente una deshidratación empleando cloruro de tosilo y piridina (Esquema 2d).¹⁹

¹⁴ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316-321.

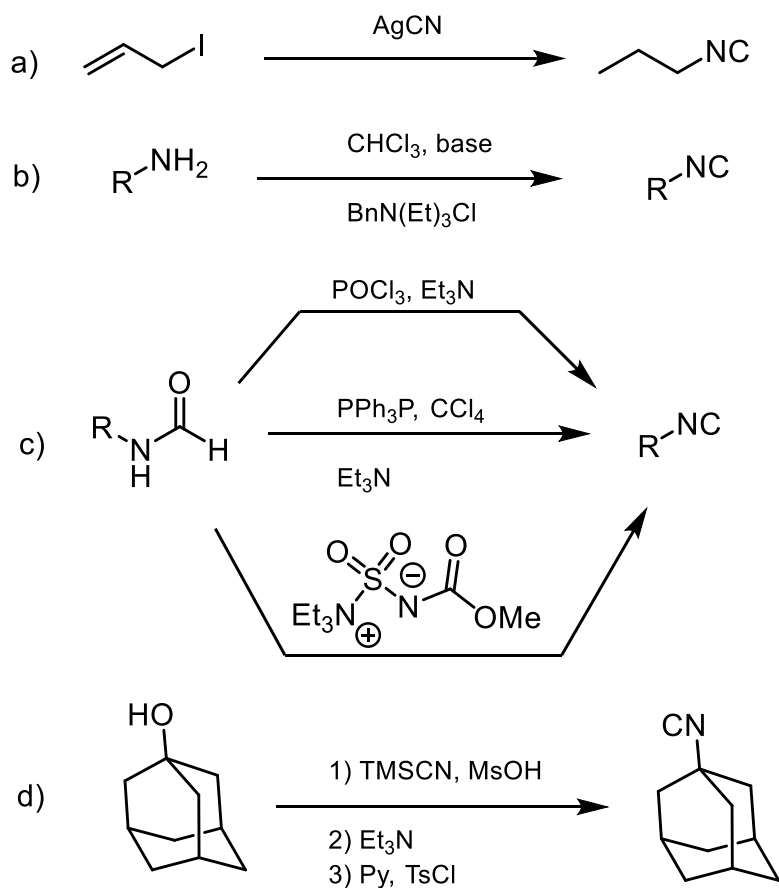
¹⁵ (a) Gokel, G. W.; Wiedera, R. P.; Weber, W. P. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96-99. (b) Bardsley, K.; Hagigeorgiou, M.; Lengyel, I.; Cesare, V. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1727-1733.

¹⁶ Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.

¹⁷ Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 132.

¹⁸ Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, *16*, 1015-1018.

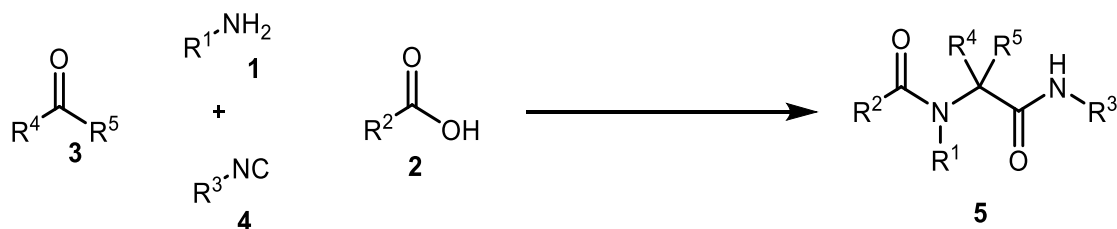
¹⁹ Okada, I.; Kitano, Y. *Synth.* **2011**, *24*, 3997-4002.



Esquema 2. Síntesis de isonitrilos.

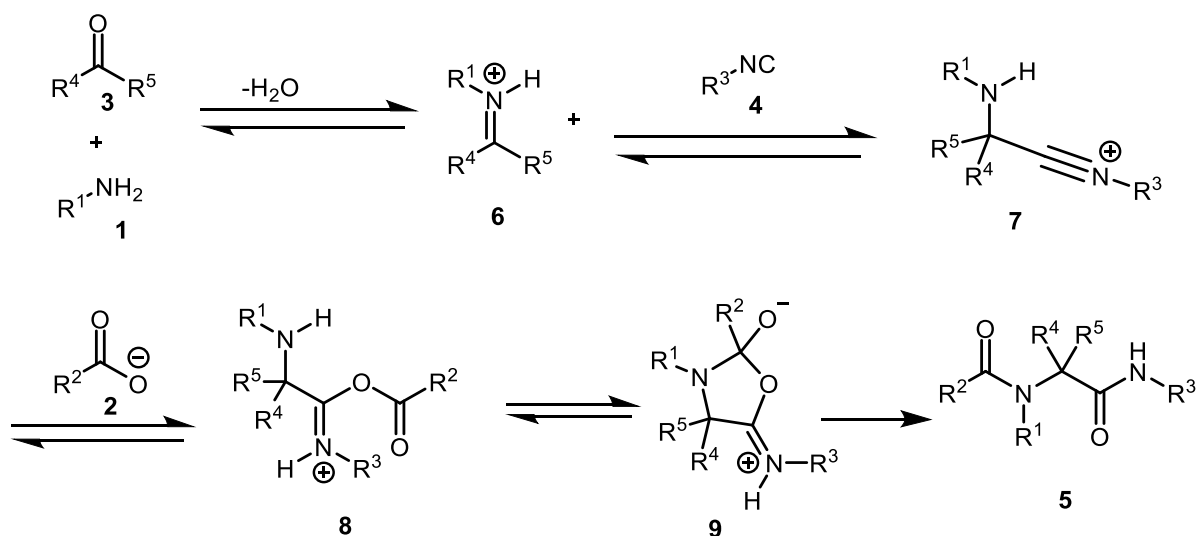
Reacción de Ugi

Cuando se hacen reaccionar en un proceso “one-pot” una amina **1**, un ácido carboxílico **2**, un compuesto carbonílico **3** y un isonitrilo **4** se obtiene una α -acilaminoamida **5** (Esquema 3). Esta reacción, conocida como reacción de Ugi de cuatro componentes (U-4C’s), es una herramienta importante para la construcción de estructuras muy diversas, pues se pueden hacer variaciones en cada uno de los componentes.



Esquema 3. Reacción U-4Cs.

El mecanismo propuesto para esta reacción inicia con la formación de un ion iminio **6**, intermediario que permite la adición del isonitrilo **4**. Posteriormente, el carboxilato **2** realiza una segunda adición nucleofílica con lo que genera la especie **8**, que finalmente sufre una migración del grupo acilo (conocido como rearreglo de Mumm) para generar el aducto de Ugi **5**, de mayor estabilidad (Esquema 4). Hasta ahora se han identificado importantes intermediarios que confirman este mecanismo.²⁰

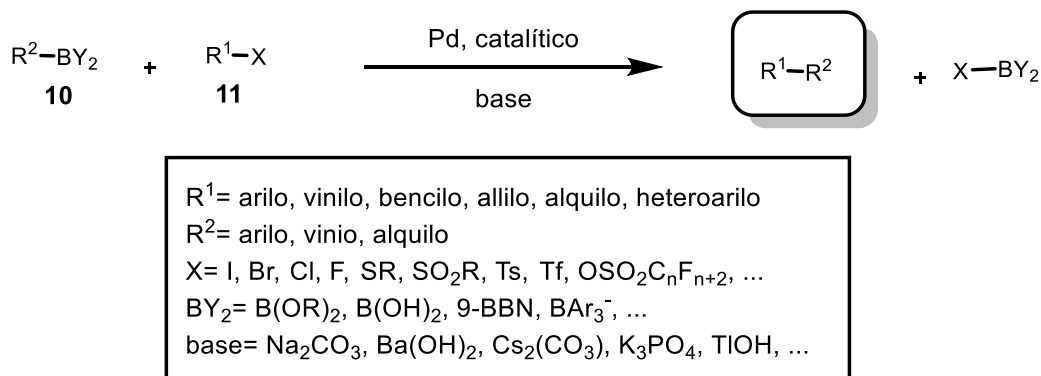


Esquema 4. Mecanismo de reacción propuesto para U-4Cs.

²⁰ Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J. F.; De Angelis, F. *European J. Org. Chem.* **2014**, 32, 7087-7090.

2.2 Reacción de Suzuki-Miyaura

La reacción de Suzuki-Miyaura (SM), reportada por primera vez en 1979,²¹ es una reacción de acoplamiento entre un compuesto de organoboro **10** y un halogenuro (o *pseudo* halogenuro) **11**, catalizada por paladio, en condiciones básicas (Esquema 5).²²



Esquema 5. Reacción de Suzuki-Miyaura, condiciones generales.

La reacción de Suzuki-Miyaura es un proceso regio y estereoselectivo, donde los materiales de partida toleran gran variedad de grupos funcionales, se usan condiciones suaves de reacción, puede ser llevado a cabo en solución acuosa y en sistemas heterogéneos, los subproductos son fáciles de eliminar y es amigable con el ambiente.²³ El proceso ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad en la síntesis orgánica,²⁴ incluso es adecuado para realizarlo a gran escala.²⁵

²¹ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A., *J. C. S. Chem. Commun.* **1979**, 0, 866-867.

²² (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168. (b) Gujral, S. S.; Khatri, S.; Riyal, P.; Gahlot, V. *Indo glob. j. pharm. sci.* **2012**, *2*, 351-367. (b) Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, JohnWiley & Sons, Inc., 2010, 2733-43.

²³ Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723-6733.

²⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; (b) Heravi, M. M.; Hashemi, E. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9145-9178.

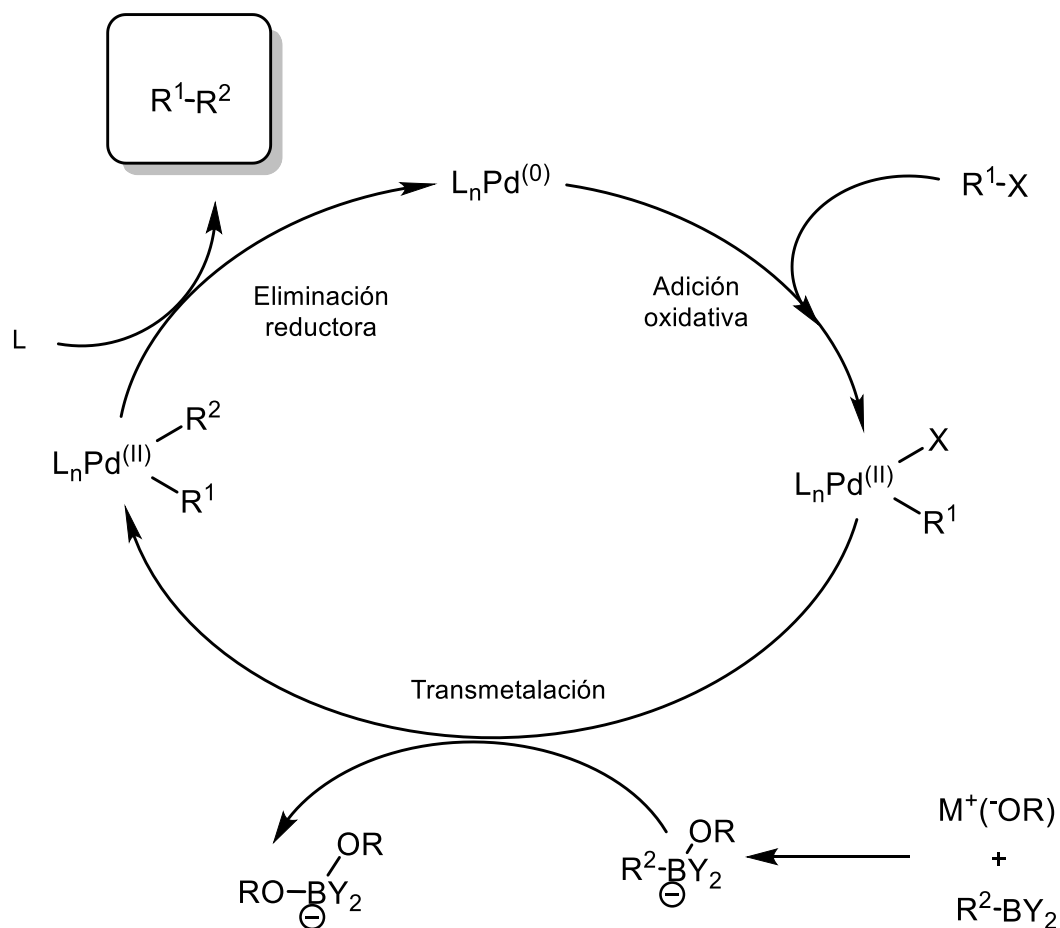
²⁵ (a) Yasuda, N. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *653*, 279-287. (b) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.

Mecanismo de reacción

El acoplamiento entre los compuestos de organoboro **10** y los halogenuros orgánicos **11** se lleva a cabo siguiendo un ciclo catalítico, similar al de otras reacciones que implican catálisis con metales. El ciclo inicia con la adición oxidativa del haluro orgánico al complejo de Pd (0), para formar una especie de Pd (II). Posteriormente, ocurre una transmetalación entre las especies $R^1L_nPd(II)X$ y la de boro, con la cual se forma la especie $R^1L_nPd(II)R^2$. No es completamente claro como ocurre el proceso de transmetalación, aunque se ha visto que es necesaria una base en el sistema para que la reacción se lleve a cabo.²⁶ Se sugiere la formación de un borato, mediante la reacción del organoborano con la base, en la cual el grupo R^2 adquiere un carácter más nucleofílico para reaccionar con el complejo de paladio $R^1L_nPd(II)X$. Por otra parte, se postula la existencia de una especie de oxopaladio $R^1L_nPd(II)OR$ formada *in situ*, que posteriormente sufre una transmetalación con el borato.²⁷ Finalmente, ocurre una eliminación reductora que libera el producto de acoplamiento R^1-R^2 y regenera el complejo de Pd (0) para que el ciclo catalítico vuelva a empezar (Esquema 6).

²⁶ Braga, A. A.C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298-9307.

²⁷ Miyaura, N. J. *Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.



Esquema 6. Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura

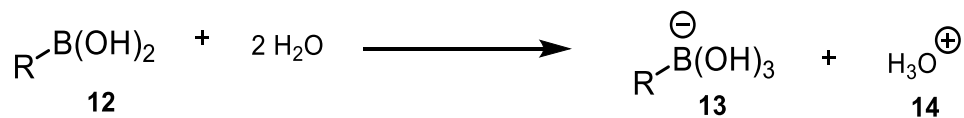
Compuestos de organoboro

En el curso de la reacción de SM, el paso de la transmetalación implica un andamio orgánico nucleofílico que es transferido desde el boro hacia el complejo de paladio. Los compuestos de organoboro le dan identidad y sobre todo importancia práctica y económica a la reacción de SM. Inicialmente, se empleaban ésteres catecolborónicos y alquenil boranos. Fue hasta la década de 1990, que se empezaron a usar ácidos borónicos y ésteres pinacolborónicos, entre otros. Con el paso del tiempo se han ido desarrollando distintos tipos de compuestos de boro que contribuyen a ampliar el alcance de la reacción. Recientemente, las sales de trifluoroorganoboratos y los ésteres boronato *N*-metiliminodiacético (MIDA) han

surgido como alternativas importantes para contribuir al desarrollo de las metodologías ya existentes.²⁸

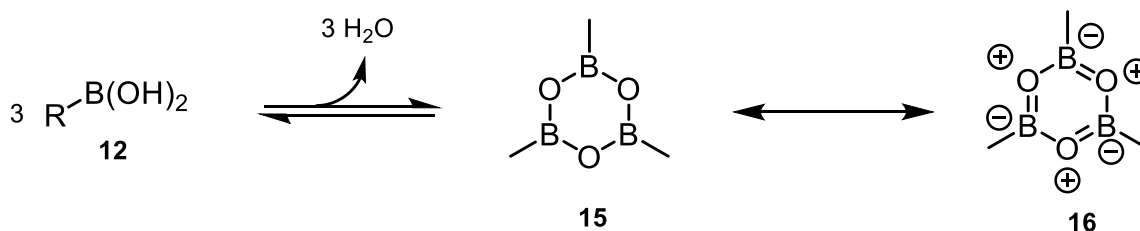
Ácidos borónicos

Los ácidos borónicos **12** se emplean desde los comienzos de la reacción de SM y continúan siendo muy socorridos cuando de acoplamiento se trata. Cuentan con una estructura trigonal en el boro y presentan carácter de ácidos de Lewis. Sin embargo, en medios acuosos son inactivados generando un trihidroxiborato **13** y un ion hidronio **14** (Esquema 7).



Esquema 7. Los ácidos borónicos (de Lewis) inducen acidez de Brönsted.

Cuando un ácido borónico se encuentra en un medio anhidro se establece un equilibrio con el trímero **15**, llamado boroxina. Durante este proceso se liberan tres moléculas de agua, por lo que el equilibrio se ve favorecido entrópicamente hacia la formación de dicho trímero. Además, existe cierto carácter aromático que estabiliza a las boroxinas (Esquema 8).²⁹

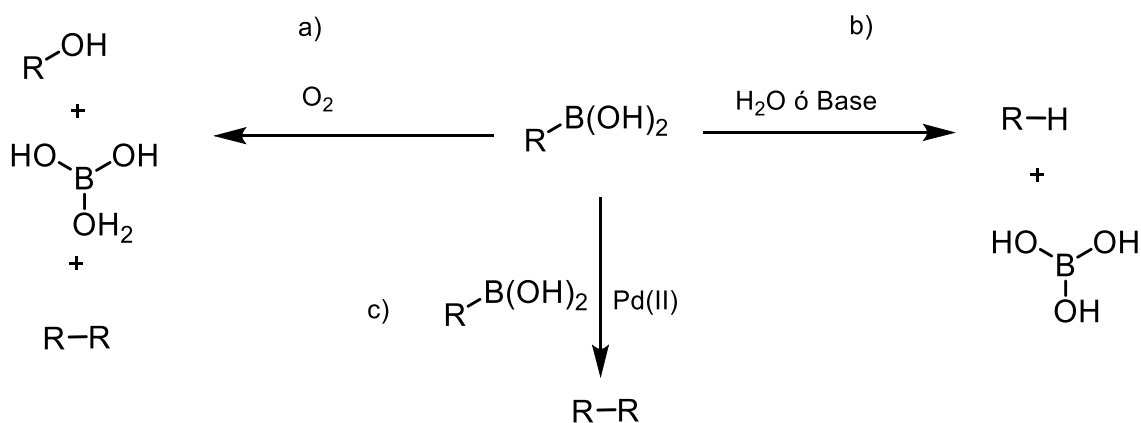


Esquema 8. Deshidratación de los ácidos borónicos para formar boroxinas.

²⁸ Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.

²⁹ Barton, L.; Brinza, D.; Frease, R. A.; Longcor, F. L. *J. Inorg. Nuc. Chem.* **1977**, *39*, 1845-1847.

A pesar de que las reacciones SM ocurren sin mayores dificultades, a veces es necesario poner un exceso de ácido borónico. Esto se debe a que se ha visto que una parte de estos ácidos pueden verse involucrados en reacciones secundarias,³⁰ lo que afecta el rendimiento de la reacción. Estas reacciones no deseadas incluyen la oxidación (Esquema 9a), la protodesboronación (Esquema 9b) y el homoacoplamiento (Esquema 9c).



Esquema 9. Reacciones secundarias de ácidos borónicos.

La protodesboronación se lleva a cabo en presencia de agua, pero se han identificado mecanismos que incluyen catálisis ácida,³¹ básica³² o promovida por sales metálicas.³³ Cuando una pequeña cantidad de oxígeno queda atrapada en el sistema de reacción, se forman especies orgánicas de tipo peróxido orgánico, que pueden conducir a la oxidación de los ácidos borónicos. Otra reacción indeseable, consecuencia del oxígeno del medio, es el homoacoplamiento. Por otro lado, una activación reductiva del precatalizador de Pd(II) también puede conducir a la formación de productos de homoacoplamiento.

³⁰ Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 664-674.

³¹ Kuivila, H. G.; Nahabedian, K.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159-2163.

³² (a) Cox, P. A.; Reid, M.; Leach, A. G. Campbell, A. D. King, E. J. Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13156-13165. (b) Mangravite, J. A.; Verdone, J. A.; Kuivila, H. G. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 3081-3090.

³³ Kuivila, H. G.; Reuwer, J. F.; Mangravite, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2666-2070.

Trifluoroorganoboratos

Los trifluoroorganoboratos **17** son compuestos muy estables que se encuentran en forma de sales cuaternarias y poseen enlaces B-F muy fuertes. Estas moléculas adquieren una estructura tetraédrica (Figura 3) y por lo tanto su carácter de ácidos de Lewis disminuye considerablemente. Estas características los hacen fáciles de manipular y químicamente muy robustos, por lo que pueden soportar una gran diversidad de condiciones de reacciones de uso común, tales como: oxidaciones de Swern y Dess-Martin; olefinaciones HWE y de Wittig y reacciones de condensación.

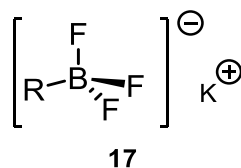


Figura 3. Estructura de los trifluoroboratos.

Los trifluoroboratos son susceptibles a varias interconversiones de grupo funcional que incrementan su aplicabilidad. Es posible llevar a cabo reacciones de halodeboronación usando fuentes electrofílicas de yodo,³⁴ cloro,³⁵ bromo³⁶ y flúor.³⁷ Además, pueden ser oxidados vía Oxone³⁸ o nitrosados mediante tetrafluoroborato de nitrosonio.³⁹ Cuando se encuentran en solución y bajo condiciones anhidras son estables, pero al someterlos a medios acuosos o próticos se hidrolizan al correspondiente ácido o éster borónico (Esquema 10).

³⁴ Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 343-345.

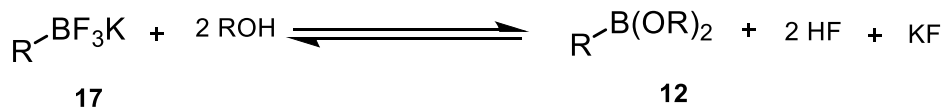
³⁵ Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7195-7203.

³⁶ Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Organometallics*, **2004**, *23*, 4519-4521.

³⁷ Petasis, N. A.; Yudin, A. K.; Zavialov, I. A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett*, **1997**, *5*, 606-608.

³⁸ Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 623-630.

³⁹ Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4402-4413.



Esquema 10. Hidrólisis de los trifluoroboratos.

Cuando este tipo de sales se emplean en la reacción SM se nota una mayor eficiencia con respecto al uso de los correspondientes ácidos borónicos, esto debido a la mayor nucleofilicidad del grupo orgánico. Con base en esto, se puede decir que los trifluoroboratos son una excelente alternativa al uso de ácidos borónicos.⁴⁰ Los estudios mecanísticos indican que, dadas las condiciones de reacción, primero ocurre una hidrólisis lenta de la sal hacia el ácido borónico que se forma *in situ*, con lo que se evitan las reacciones secundarias.⁴¹

Ésteres borónicos y boronatos

Debido a su estructura y carácter donador σ de los átomos de carbono enlazados a los oxígenos, los ésteres borónicos presentan menor acidez que los ácidos borónicos. Los ésteres borónicos son más estables que los ácidos borónicos, por lo que se ha sugerido que la hidrólisis parcial o total de un éster borónico pudiera facilitar la reacción. Contrario a los trifluoroboratos, es posible purificar los ésteres borónicos mediante columna cromatográfica y si se hidrolizan no hay que preocuparse por la generación de HF. Los ésteres borónicos más comunes son los derivados de pinacol **18**, neopentanol **19** y catecol **20** (Figura 4).

⁴⁰ Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286.

⁴¹ Butters, M.; Harvey, J. N.; Jover, J.; Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5156-5160.

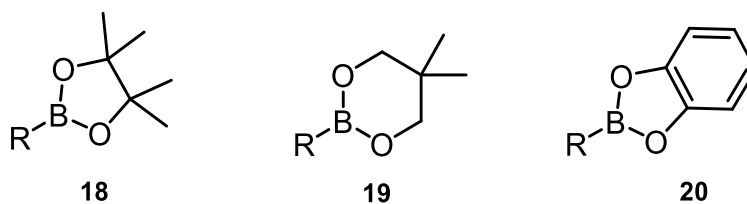


Figura 4. Ésteres borónicos comunes.

Cuando un ácido borónico es tratado con una solución acuosa de hidróxido de sodio se genera un precipitado. El producto de esta reacción es conocido como boronato. Estos compuestos presentan una estructura cuaternaria que, de manera similar a los trifluoroboratos, existen en forma de sales generalmente estables al aire. Los boronatos pueden también ser empleados en reacciones de acoplamiento de SM de manera directa (inmediatamente después de ser preparados) y sin la necesidad de emplear bases durante el acoplamiento. Lo anterior es una ventaja si se tienen grupos funcionales sensibles a condiciones básicas.⁴² Las especies más comunes de este tipo son los trihidroxiboronatos **21**, los triolboronatos **22** y los triisopropilboronatos **23** (Figura 5).

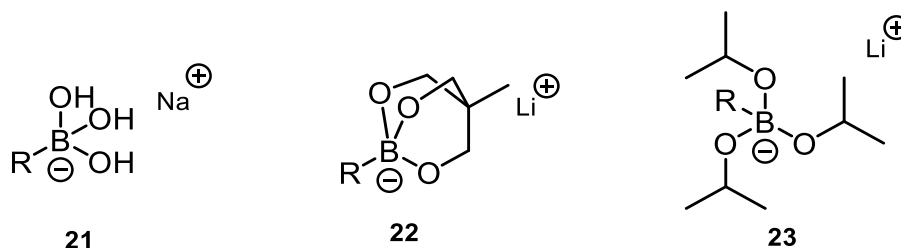


Figura 5. Boronatos más comunes.

Un tipo de boronatos especiales son aquellos que presentan una coordinación con el nitrógeno que actúa como base de Lewis. Este tipo de compuestos se presentan como sólidos cristalinos estables al aire y a la humedad, son fáciles de purificar mediante cromatografía en columna y solubles en una gran variedad de disolventes

⁴² Cammidge, A. N.; Goddard, V. H.M.; Gopee, H.; Harrison, N. L.; Hughes, D. L.; Schubert, C. J.; Sutton, B. M.; Watts, G. L.; Whitehead, A. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071-4074.

orgánicos. Los boronatos *N*-coordinados más comunes; son los derivados de dietanolamina **24**, de *N*-metildietanoalmina **25**, de *N*-fenildietanolamina **26** y los del ácido *N*-metiliminodiacético **27** (MIDA por sus siglas en inglés, Figura 6).

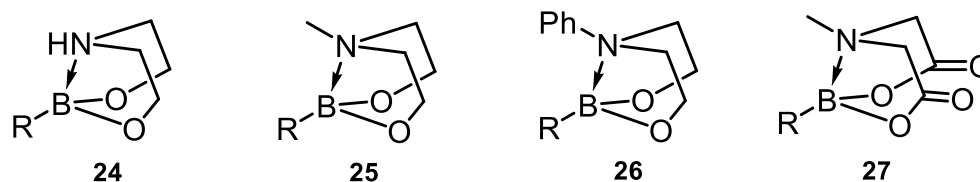


Figura 6. Boronatos con coordinación $N \rightarrow B$.

De los cuatro compuestos mencionados, los boronatos MIDA son los que presentan mayor estabilidad, debido a la rigidez conformacional del boro biciclo [*N*-metiliminodiacetato-*O,O',N*] en comparación con sus análogos derivados de dietanolaminas.⁴³ Los boronatos MIDA son una excelente opción para sustituir a los ácidos borónicos, trihidroxiboronatos, trifluoroboratos y compuestos de organoboro que sean inestables en condiciones usualmente empleadas en reacciones de acoplamiento. Los boronatos MIDA se han empleado en estudios comparativos con sus respectivos ácidos borónicos en reacciones de acoplamiento. En estos experimentos se observó que cuando se utilizan estos sustratos se obtienen mejores rendimientos que cuando se emplean los ácidos borónicos directamente.⁴⁴

2.3 Los macrociclos en la naturaleza

Los macrociclos son estructuras encontradas comúnmente en productos naturales y medicamentos. La amplia gama de actividad biológica que pueden presentar este tipo de compuestos, junto con las posibles modificaciones sintéticas, ofrecen grandes posibilidades de desarrollo en el área de la química medicinal. Teniendo esto en mente, es posible desarrollar moléculas que presenten actividad biológica aumentada, mejor penetración en la membrana celular, mayor liposolubilidad,

⁴³ Mancilla, T.; Contreras, R.; Wrackmeyer, B. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *307*, 1–6.

⁴⁴ Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963.

buena biodisponibilidad y, en general, mejores propiedades farmacocinéticas.⁴⁵ La IUPAC define a un macrociclo como una macromolécula cíclica o una porción cíclica de una macromolécula,⁴⁶ y usualmente se consideran aquellas estructuras cíclicas formadas por 12 o más átomos.

La mayoría de los macrociclos comerciales son empleados como antibióticos o para tratamientos oncológicos, algunos otros tienen aplicaciones como antiparasitarios y antifúngicos.⁴⁷ Estructuralmente, los macrociclos se pueden clasificar en dos tipos: peptídicos y macrólidos. También puede ser clasificados por su origen: algunos macrociclos han sido aislados de fuentes naturales, mientras que otros fueron diseñados *de novo*. Por ejemplo, la eritromicina (**28**) es una lactona macrocíclica obtenida de la fermentación de *Saccharopolyspora erythraea*, y es usada en el tratamiento de infecciones bacterianas.⁴⁸ Por otro lado, la claritromicina (**29**) es un derivado semisintético de la eritromicina, que se emplea como antibiótico en el tratamiento de la bronquitis y erisipela.⁴⁹ Otro ejemplo derivado de la eritromicina es la azitromicina **30**. Ambos derivados presentan buena estabilidad al medio ácido del estómago, lo que mejora la biodisponibilidad y disminuye los problemas gastrointestinales.⁵⁰ El pacritinib **31** es un macrociclo diseñado *de novo*. Este compuesto actualmente se encuentra en fase clínica III y ha demostrado funcionar en el tratamiento para la mielofibrosis y la trombocitopenia.⁵¹ Un ejemplo de antiparasitario muy efectivo es la ivermectina **32**, un macrociclo de 16 miembros que ha sido usado para tratar la estrogiloidiasis intestinal, la oncocercosis y los piojos (Figura 7).⁵² La anfotericina B **33** es un macrociclo poliénico que funciona como

⁴⁵ (a) Yu, X.; Sun, D. *Molecules*, **2013**, *18*, 6230-6268. (b) Driggers, E. M.; Hale, S. P.; Lee, J.; Terrett, N. K. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2008**, *7*, 608-624.

⁴⁶ "Macrocycle" in IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book").

⁴⁷ Giordanetto, F.; Kihlberg, J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 278-295.

⁴⁸ Ma, X.; Ma, S. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1993-2015.

⁴⁹ Alvarez-Elcoro, S.; Enzler, M. J. *Mayo Clin. Proc.* **1999**, *74*, 613-634.

⁵⁰ Zuckerman, J. M.; Qamar, F.; Bono, B. R. *Med. Clin. North Am.* **2011**, *95*, 761-791.

⁵¹ Mascarenhas, J.; Hoffman, R.; Talpaz, M.; Gerds, A. T.; Stein, B.; Gupta, V.; Szoke, A.; Drummond, M.; Pristupa, A.; Granston, T.; Daly, R.; Al-Fayoumi, S.; Callahan, J. A.; Singer, J. W.; Gotlib, J.; Jamieson, C.; Harrison, C.; Mesa, R.; Verstovsek, S. *JAMA Oncol.* **2018**, *4*, 652-659.

⁵² Crump, A.; Omura, S. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **2011**, *87*, 13-28.

agente antifúngico de amplio espectro. Este polieno se une al ergosterol de la pared del hongo y rompe la membrana celular causando su muerte.⁵³

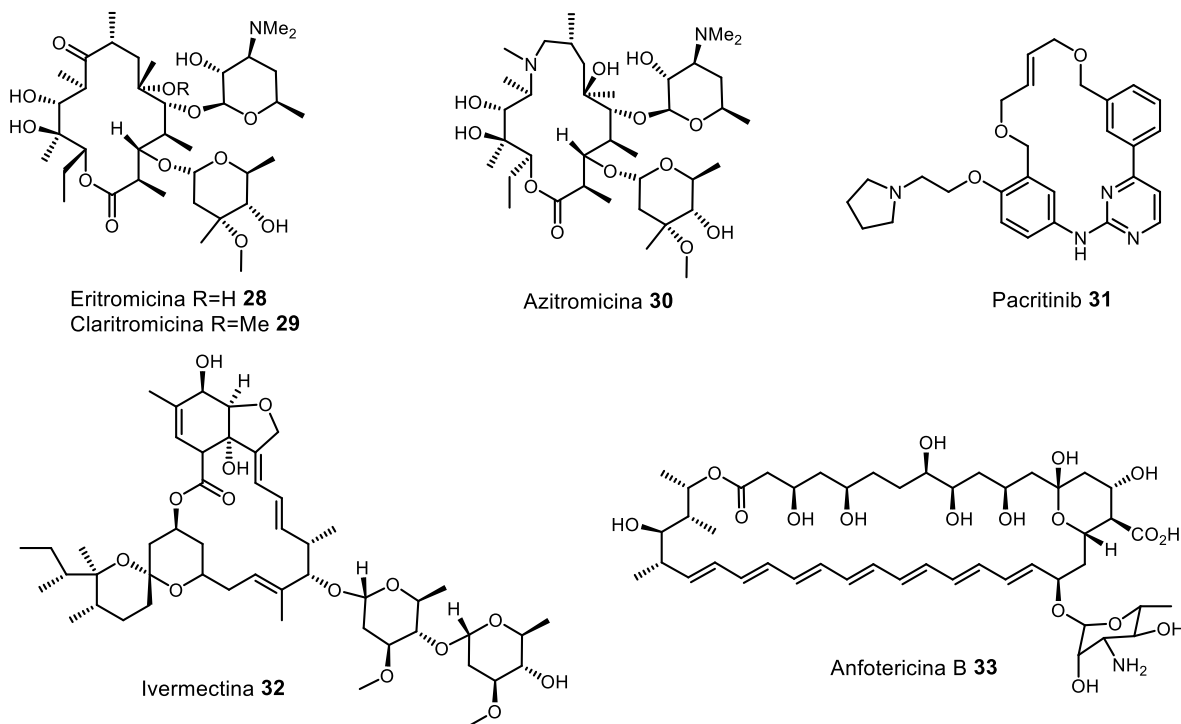
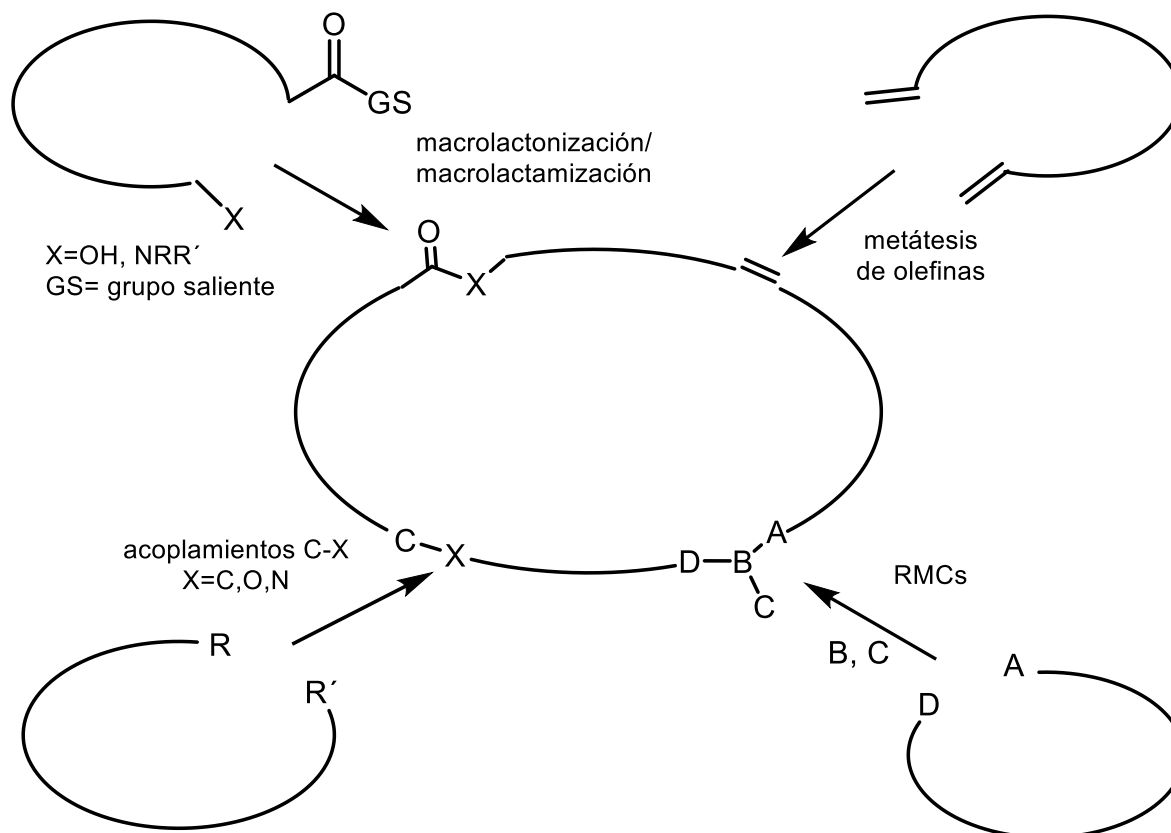


Figura 7. Ejemplos de macrociclos.

Síntesis de macrociclos

La complejidad estructural que presentan los macrociclos ha motivado el desarrollo de diversas metodologías sintéticas. Los procesos de síntesis tienen como paso clave el cierre del anillo (macro ciclación), para lo cual se emplean reacciones de lactonización, lactamización, metátesis de olefinas, acoplamiento C-C y RMCs (Esquema 11).

⁵³ Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwe, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678-5698.



Esquema 11. Metodologías generales para la obtención de macrociclos.

Las macrolactonas son muy comunes en el área de productos naturales y hay un número considerable de reportes donde se emplea la macrolactonización como parte importante de su síntesis.⁵⁴ Las estrategias para la síntesis de macrolactonas incluyen: la activación del ácido para volverlo más electrofílico, la activación del alcohol haciéndolo un buen grupo saliente o una activación simultánea de ambos grupos funcionales. Para la activación del ácido es común utilizar tioésteres,⁵⁵ dicitohexilcarbodiimida (DCC)⁵⁶ o hexafluorofosfato de tetrametilazabenzotriazol (HATU),⁵⁷ entre muchos otros reactivos. Por otro lado, la activación del alcohol se

⁵⁴ Parenty, A.; Moreau, X.; Gilles, N.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1-PR40.

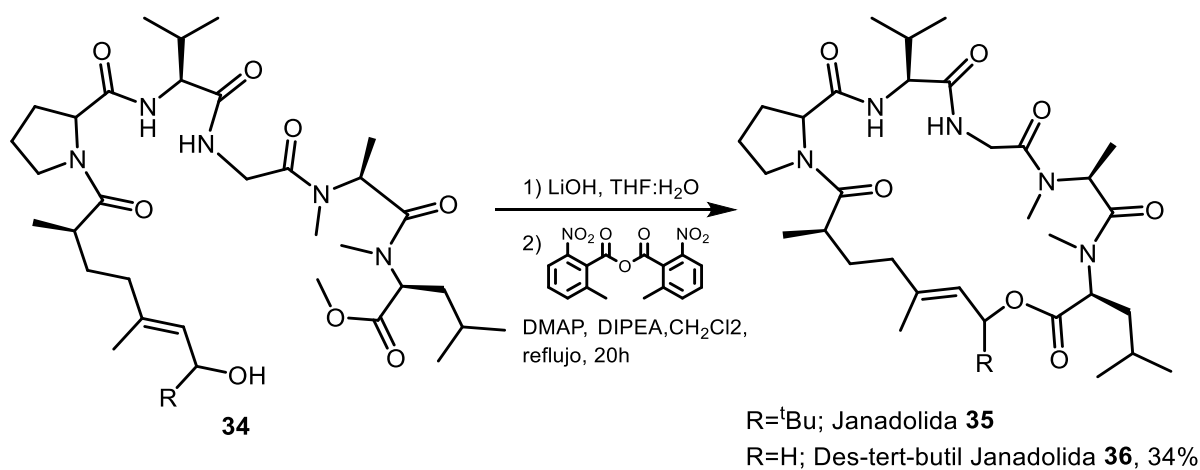
⁵⁵ (a) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 473-530. (b) Masamune, S.; Kamata, S.; Schilling, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515-3516.

⁵⁶ "Keck Macrolactonization," in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010), 1601-4.

⁵⁷ Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.

puede lograr transformándolo en un buen grupo saliente, esto a través de sus correspondientes derivados halogenados, mesilatos o tosilatos.

Athawale y colaboradores obtuvieron una macrolactona de 23 miembros (**36**), a través de una macrociclación que se logró mediante la activación de un ácido carboxílico remoto. Para este fin, se usó anhídrido-2-metil-6-nitrobenzoico (MNBA), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y diisopropiletilamina (DIPEA) en diclorometano a reflujo, aislando la macrolactona con 34% de rendimiento. Se encontró que la presencia de un grupo *tert*-butilo en el sustrato impide la lactonización. Debido a esto, solo se logró obtener la des-*t*-butil janadólida (**36**) (Esquema 12).⁵⁸



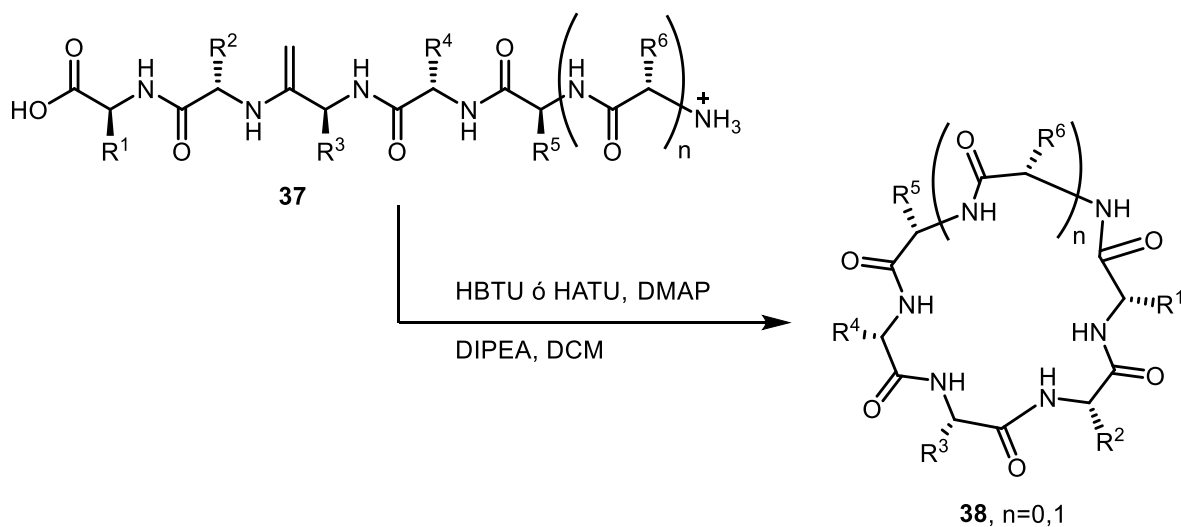
Esquema 12. Síntesis de la des-*tert*-butil Janadólida **35** mediante una etapa final de macrolactonización.

Las macrolactamas pueden ser sintetizadas con una estrategia similar (haciendo reaccionar una amina con un ácido carboxílico activado).⁵⁹ Recientemente, se ha logrado la síntesis de macrociclos peptídicos (macrolactamas) de tipo **38**, que resultaron tener actividad antimalaria. La etapa final de macrociclación se logró a través de la activación con HATU o HBTU, usando DMAP, DIPEA y DCM a una concentración de 1-5 mM (Esquema 13).⁶⁰

⁵⁸ Athawale, P. R.; Jachak, G. R.; Shukla, A.; Shanmugam, D.; Reddy, D. S. *ACS Omega*, **2018**, *3*, 2383-2389.

⁵⁹ (a) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* 2005, *61*, 10827-10852. (b) Al-Warhi, T. I.; Al-Hazimi, H. M. A.; El-Faham, A. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 97-116.

⁶⁰ Fagundez, C.; Sellanes, D.; Serra, G. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20*, 212-219.



Esquema 13. Síntesis de macrociclos peptídicos mediante una etapa final de macrolactamización.

Las reacciones de acoplamiento C-C, C-N, C-O son también una herramienta muy socorrida en la síntesis de macrociclos. Éstas incluyen a la reacción de SM, de Negishi, de Stille, de Kumada y de Hiyama.⁶¹ La reacción de SM y la reacción de Heck fueron fundamentales para la obtención de la rizopodina **39**, un producto natural macrocíclico que presenta alta actividad antifúngica y citotoxicidad antiproliferativa, contra diversas líneas celulares cancerosas (Figura 8).⁶²

⁶¹ Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961-2004.

⁶² Sasse, F.; Steinmetz, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 741-748.

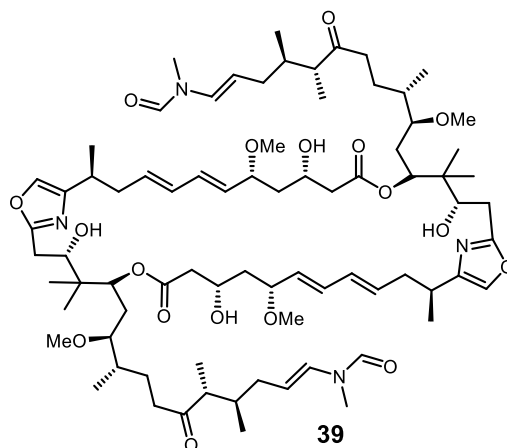
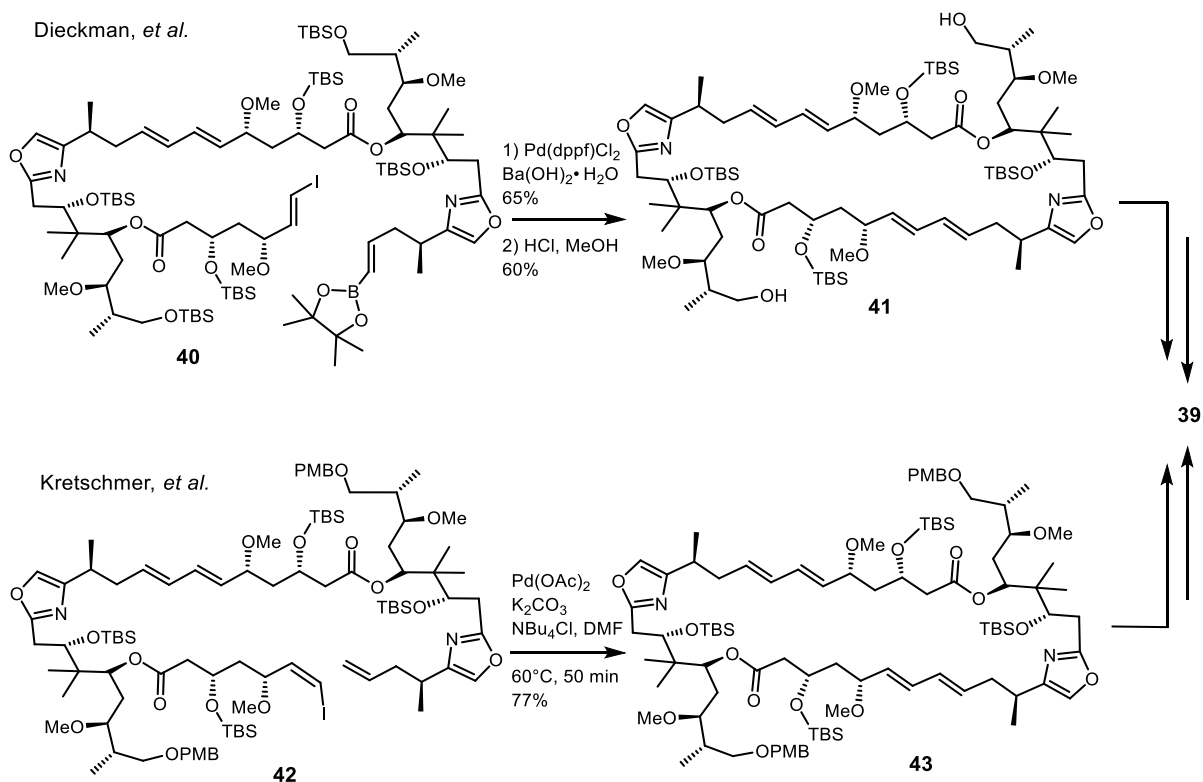


Figura 8. Rhizopodina.

Una síntesis altamente convergente de esta molécula fue desarrollada por Dieckman y colaboradores en la cual la reacción de SM fue crucial para la obtención del núcleo macrocíclico. En una etapa subsecuente se realizó una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons e hidrogenación para instalar las cadenas laterales y así obtener el compuesto deseado **39**.⁶³ Por otra parte, Kretschmer y colaboradores siguieron una ruta sintética donde la ciclación se logró empleando una reacción de Heck. De esta manera, se obtuvo un núcleo macrocíclico importante, sobre el cual posteriormente se insertaron las cadenas laterales faltantes y se realizaron las desprotecciones necesarias para obtener el producto natural **39** (Esquema 14).⁶⁴

⁶³ Dieckmann, M.; Kretschmer, M.; Li, P.; Rudolph, S.; Herkommer, D.; Menche, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 5765-5768.

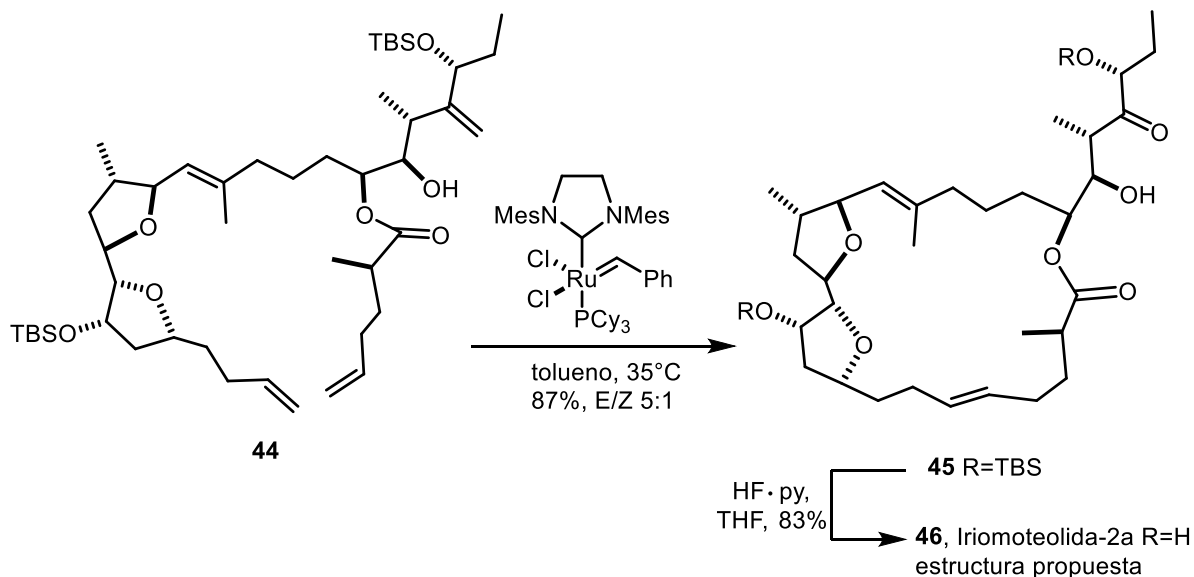
⁶⁴ Kretschmer, M.; Dieckmann, M.; Li, P.; Rudolph, S.; Herkommer, D.; Troendlin, J.; Menche, D. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15993-16018.



Esquema 14. Síntesis de la rhizopodina mediante dos estrategias de acoplamiento C-C para la síntesis del núcleo macrocíclico.

Una opción más para la obtención de macrociclos son las reacciones de cierre de anillo mediante una reacción de metátesis. La metátesis de alquinos seguida de una reducción parcial estereoselectiva es una vía conveniente para la introducción de olefinas isoméricas *E/Z*. Por ejemplo, la reacción de metátesis de cierre de anillo jugó un papel importante en la determinación de la estructura correcta de la iriomoteólida-2a **46**. Haciendo uso de esta reacción se logró construir el macrociclo **45** presente en la estructura propuesta y en otros dos diastereoisómeros. El análisis espectroscópico de los productos permitió establecer la estructura correcta, que resultó ser diferente a la propuesta originalmente (Esquema 15).⁶⁵

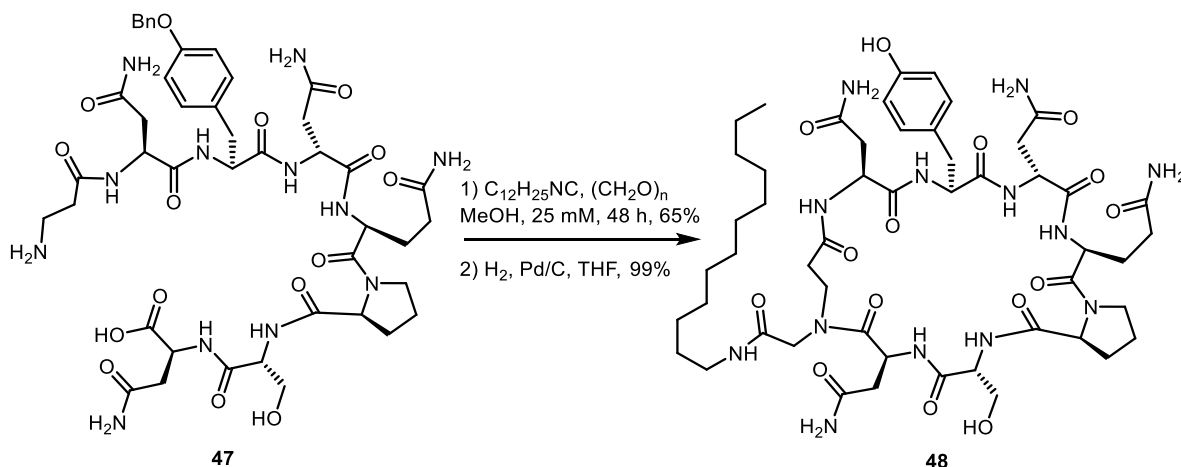
⁶⁵ Sakamoto, K.; Hakamata, A.; Tsuda, M.; Fuwa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3801-3805.



Esquema 15. Síntesis de la estructura propuesta para la iriomoteólida-2a.

Con el auge de las RMCs se ha explorado su uso en las síntesis de macrociclos, particularmente en la etapa de cierre del anillo. Es posible emplearlas en los procesos de ciclación mediante precursores lineales bifuncionales. Además, son una alternativa muy eficiente para la obtención de dichos precursores. En este contexto, algunos análogos a los productos naturales micosubtilina y surfactina, se pudieron ensamblar empleando una macrociclación a través de una RMC.⁶⁶ Este procedimiento permitió la ciclación y la incorporación de cadenas lipídicas laterales en una sola etapa.

⁶⁶ Morejón, M. C.; Laub, A.; Kaluđerović, G. N.; Puentes, A. R.; Hmedat, A. N.; Otero-González, A. J.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3628-3637.



Esquema 16. Síntesis de macrociclos mediante una estrategia multicomponentes.

2.4 Mecanoquímica

En la química sintética se ha puesto especial atención en la reducción de la cantidad de desechos, disminuir el uso de reactivos y diseñar técnicas que sean más eficientes. Con este tipo de acciones se ha originado una nueva filosofía de trabajo en la química, química verde.⁶⁷ En este contexto, se ha explorado el uso de técnicas como la radiación con microondas, el uso de ultrasonido debido a que reducen el tiempo de reacción, incrementan su eficiencia e incluso permiten sustituir los solventes orgánicos por agua,⁶⁸ y más recientemente el resurgimiento de la mecanoquímica. Todas éstas en un esfuerzo por hacer más eficiente el uso de la energía necesaria para un proceso químico.

La mecanoquímica (o triboquímica) hace referencia a aquellas reacciones que se llevan a cabo mediante el uso de energía mecánica.⁶⁹ Actualmente, se ha reavivado el interés en el área, pues es posible inducir reacciones de forma rápida y

⁶⁷ Anastas, P. Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.

⁶⁸ Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559-1584.

⁶⁹ "Mechano-Chemical Reaction," in IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book").

cuantitativa, y en algunos casos, sin el uso de disolventes ni pasos de purificación.⁷⁰ Además de las ventajas experimentales que puede ofrecer dicha técnica, hay otro factor muy interesante: bajo condiciones de molienda, en algunos casos se ha visto que se obtienen productos que normalmente no se observan cuando se emplean técnicas convencionales.⁷¹

Historia de la mecanoquímica

La primera transformación inducida por fuerzas mecánicas se remonta al siglo IV a. c. Teofrasto obtuvo mercurio elemental moliendo cinabrio con ácido acético en un mortero con un pistilo de cobre.⁷² Este reporte escrito es un caso aislado en un periodo de 2000 años. Previo a éste, no existen más registros sobre el uso de la molienda o alguna fuerza mecánica que sugieran como consecuencia un cambio de tipo químico. A pesar de esto, la habilidad de crear fuego mediante fricción se puede considerar como un antecesor de la mecanoquímica. El uso de fuerza mecánica para inducir cambios químicos ha estado presente a lo largo de toda la historia de la humanidad.

En 1820 Michael Faraday realizó experimentos donde redujo AgCl con Cu, Fe, Sn y Zn, usando un mortero y un pistilo.⁷³ Carey Lea, considerado como el padre de la mecanoquímica,⁷⁴ fue el primero en realizar estudios rigurosos relacionados a las reacciones promovidas por fuerzas mecánicas. En 1893, Lea publicó que es posible obtener productos diferentes al moler y al calentar: logró descomponer cloruros de mercurio y plata a plata metálica, mercurio líquido y cloro gas, por acción de la molienda. Mientras que, al calentar solamente, se observó que el AgCl se fundía y

⁷⁰ (a) Wieczorek-Ciurowa, K.; Gamrat, K. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *88*, 213-217. (b) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Frišćić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413-447. (c) Do, J. L.; Frišćić, T. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 13-19.

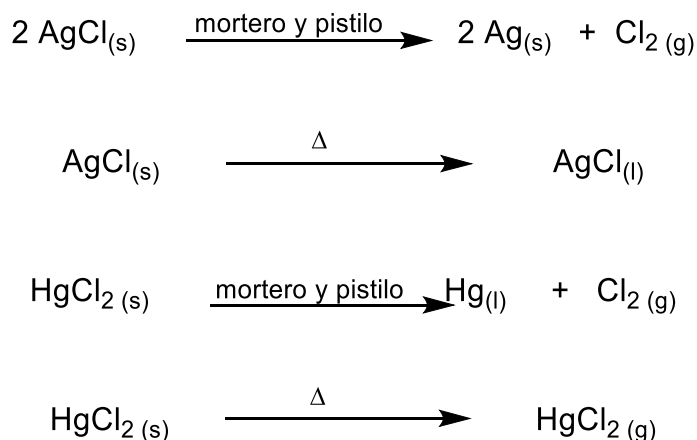
⁷¹ (a) Hernández, J. G.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4007-4019. (b) Kuroda, R.; Imai, Y.; Tajima, N. *Chem. Commun.* **2002**, *0*, 2848-2849.

⁷² Takacs, L. *J. Met.* **2000**, *52*, 12-13.

⁷³ Takacs, L. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *90*, 81-84.

⁷⁴ Takacs, L. *Bull. Hist. Chem.* **2003**, *28*, 26-34.

el HgCl_2 se sublimaba (Esquema 17).⁷⁵ Existen revisiones históricas muy interesantes que se pueden consultar al respecto.⁷⁶



Esquema 17. Reducción de cloruros metálicos al aplicarles alta presión mecánica.

Tipos de molinos usados

El uso de mortero y pistilo presenta ciertas dificultades relacionadas a su aplicación. Dado de que se trata de una herramienta manual, la energía aplicada al sistema reaccionante está totalmente relacionada con la dinámica de la fuerza de molienda (usualmente proveniente de la persona que lleva a cabo el experimento). Cuando se requieren periodos prolongados de reacción, factores humanos (como el cansancio), pueden ir en detrimento de la reproducibilidad del experimento. Otros factores como la seguridad o escalamiento le restan aplicabilidad.

Con el progreso de la tecnología se han ido desarrollando mejores equipos y herramientas. Estos avances han impactado en la mecanoquímica. En un principio se diseñaron equipos con aplicaciones en la minería, metalurgia o industria alimentaria, etc. Con el paso del tiempo, estos avances tecnológicos han sido adaptados para su uso en el laboratorio químico.

⁷⁵ Lea, M. C. *Am. J. Sci.* **1893**, *46*, 413-420.

⁷⁶ (a) Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7649-7659. (b) Takacs, L. *J. Mater. Sci.* **2004**, *39*, 4987-4993.

Derivados de los molinos de tambor usados en diferentes industrias, surgieron los molinos planetarios de bolas. Su diseño se basa en la fuerza centrífuga desarrollada por el dispositivo. Los contenedores giran sobre su propio eje y al mismo tiempo están colocados sobre un disco rotatorio que gira en dirección opuesta. Las bolas de molienda giran en el sentido de giro del contenedor y después impactan contra el lado opuesto de la pared como consecuencia de la aceleración transmitida desde el disco rotatorio (Figura 9). Las trayectorias de las bolas resultan ser de difícil predicción.⁷⁷ Los principios de molienda son la fricción y el impacto, que puede ser de las bolas contra la pared o entre ellas mismas.⁷⁸ La denominación de planetario se hizo en base a la similitud con el sistema solar.

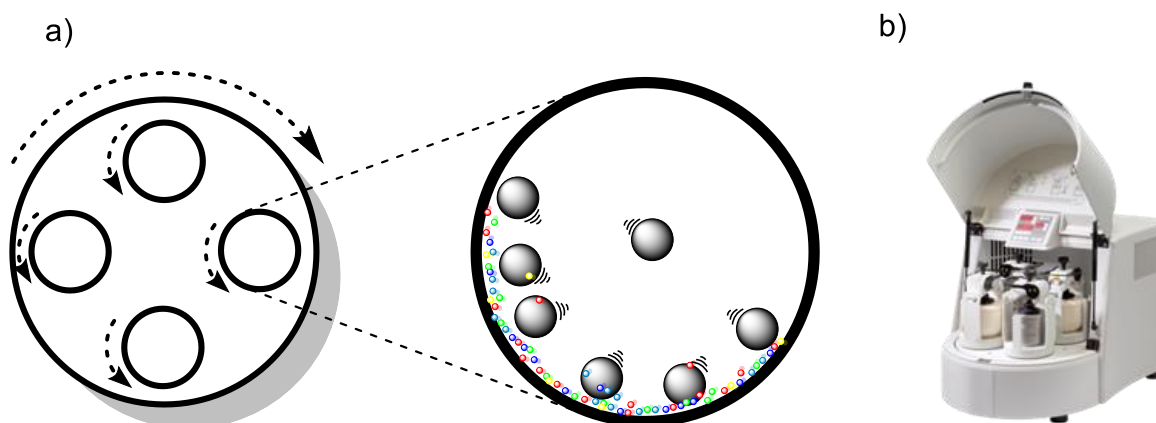


Figura 9. a) Representación esquemática del funcionamiento de un molino de bolas planetario. b) Ejemplo de molino de bolas planetario: FRITSCH PULVERISETTE 5/4 classic line.⁷⁹

Otro tipo de molino muy común en los laboratorios es el molino de bolas de agitación. A diferencia de los molinos planetarios, estos funcionan mediante unos contenedores que están sujetos a un brazo y oscilan en un plano horizontal describiendo una parábola. En la práctica, el desplazamiento es casi lineal. La

⁷⁷ Kakuk, G.; Zsoldos, I.; Csanády, Á.; Oldal, I. *Rev. Adv. Mat. Sci.* **2009**, *22*, 21-38.

⁷⁸ Jiang, X.; Trunov, T. M.; Schoenitz, M.; Dave, R. N.; Dreizin, E. L. *J. Alloys Compd.* **2009**, *478*, 246-251.

⁷⁹ "Planetary Mill PULVERISETTE 5/4 Classic Line / Description - Fritsch.De," consultado el 14 de noviembre de 2018, <https://www.fritsch-international.com/sample-preparation/milling/planetary-mills/details/product/pulverisette-54-classic-line/>.

energía que reciben las bolas está directamente relacionada con la longitud del arco. La molienda es producida, principalmente, por los impactos de las bolas en los extremos del contenedor y, en menor medida, por la fricción con las paredes y entre ellas mismas (figura 10). De esta manera, se suministra energía al sistema que puede promover reacciones químicas.

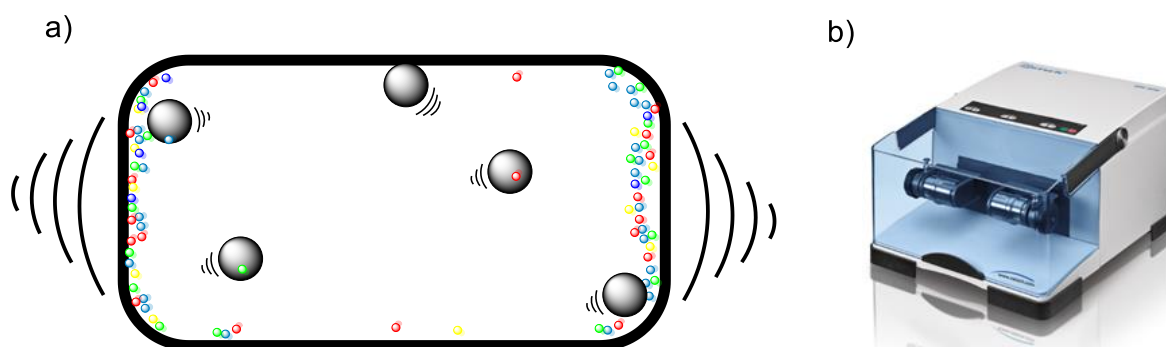


Figura 10. a) Representación esquemática del interior de un contener en un molino de bolas de agitación. b) Ejemplo de molino de bolas; Restch MM400.⁸⁰

Aspectos técnicos que afectan una reacción

Como ya se mencionó, existe más de un tipo de molino que puede ser empleado en el laboratorio. En la mayoría de los reportes solo se hace uso de un solo tipo de molino, pero resulta interesante saber qué tipo de molino puede ofrecer los mejores resultados para una reacción química en específico. Un estudio realizado por Schneider *et al.* encontró que, cuando se emplean frecuencias de trabajo similares, el uso de molinos planetarios genera mejores rendimientos respecto a los molinos de agitación.⁸¹ Sin embargo, también llegaron a la conclusión de que los equipos planetarios son menos eficientes energéticamente. Por otro lado, se ha visto que puede existir influencia del material del cual está hecho el contenedor y los balines

⁸⁰ "Mixer Mill MM 400 - RETSCH - Powerful Grinding by Impact and Friction," consultado el 14 de noviembre de 2018, <https://www.retsch.com/products/milling/ball-mills/mixer-mill-mm-400/function-features/>.

⁸¹ Schneider, F.; Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopf, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1894-1899.

empleados.⁸² La densidad, dureza, resistencia a la abrasión y resistencia al ambiente químico de las bolas empleadas, pueden ser factores importantes. Los materiales más comúnmente usados son acero inoxidable, ágata, carburo de tungsteno, zirconia, corundo y teflón. En la Tabla 1 se muestran algunas características importantes que deben ser consideradas para elegir el más adecuado. Seleccionar el material correctamente es importante no solo para obtener buenos rendimientos, sino también para evitar posibles contaminantes provenientes del desgaste debido a la fricción. A pesar del problema que puede representar la contaminación, Mack y colaboradores han realizado exitosamente reacciones tipo click y de Sonogashira, aprovechando este hecho al usar contenedores y balines de cobre.⁸³

Tabla 1. Materiales comúnmente empleados en la fabricación de molinos de bolas.

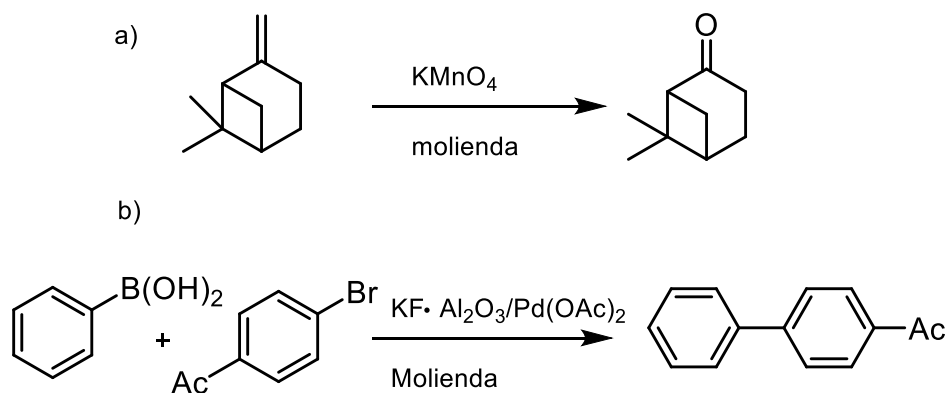
Material	Dureza (HV)	Densidad (g/cm³)	Impurezas
Acero inoxidable	550	7.8	Fe, Cr
Acero templado	750	7.9	Fe, Cr, C
Carburo de tungsteno	1200	14.8	WC, Co
Ágata	1000	2.7	SiO ₂
Corundo	1750	3.9	Al ₂ O ₃
Zirconia	1200	5.9	ZnO ₂ , MgO/Y ₂ O ₃
Teflón	104	2.1	F, C

Sin importar el equipo con el que se cuente, existen variables controlables durante el transcurso de un experimento. Diversos parámetros, inherentes exclusivamente al proceso de molienda, pueden ser variados durante la operación y con ello afectar

⁸² Schneider, F.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopf, H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 44-48.

⁸³ (a) Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1821-1825. (b) Cook, T. L.; Walker, J. A.; Mack, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 617-619.

el resultado de una reacción. Stolle *et al.* han realizado experimentos muy interesantes al respecto.⁸⁴ Utilizando la oxidación del β -pineno y una reacción de Suzuki, lograron ilustrar de manera muy clara la influencia de las diversas variables que se pueden presentar durante un experimento común de mecanoquímica (Esquema 18).



Esquema 18. Reacciones empleadas para estudiar las variables presentes en una reacción promovida por fuerza mecánica. a) Oxidación del β -pineno. b) Reacción de Suzuki-Miyaura.

Durante la oxidación del β -pineno hacia la nopinona se hicieron variaciones del tiempo de molienda, la frecuencia de rotación, los auxiliares empleados, el número y tamaño de los balines, así como las relaciones estequiométricas de los reactivos. Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se empleó alúmina y arena de cuarzo como auxiliares de molienda, 79 y 89%, respectivamente. Además, se pudo concluir que al incrementar la frecuencia de rotación hasta la máxima capacidad del equipo (800 rpm), se lograban rendimientos altos sin importar cuál de los dos auxiliares se emplearan. A revoluciones bajas el tiempo de molienda prolongado se traducía en mejores rendimientos, cuando se empleaban altas revoluciones el tiempo dejaba de ser factor. Además, hicieron variaciones en el número de balines empleados, desde 2 hasta 7. La cantidad óptima de balines oscila entre 4 y 7, los

⁸⁴ (a) Schneider, F.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopf, H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 44-48. (b) Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopfe, W. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 1181-1191.

incrementos hasta llegar a 4 balines generan aumentos considerables en el rendimiento de la reacción; a partir de 5 balines o más las mejoras no fueron significativas.

Cuando se empleó como modelo de estudio la reacción de SM se observaron resultados congruentes con los ya descritos. Se puede decir, como regla empírica, que resulta mejor una cantidad grande de balines pequeños que una cantidad pequeña de balines de gran tamaño. De manera muy general, se estableció un orden de importancia de los parámetros estudiados. El orden es el siguiente: rpm>tiempo de molienda>tamaño de los balines>número de balines>material de molienda.

Por ser la energía operante de naturaleza cinética las reacciones mecanoquímicas pueden verse limitadas por el nivel de ocupación en la cámara de reacción. Otro factor importante para considerar es el estado de agregación de los reactivos o productos. De ser líquidos, los productos pueden ser difíciles de manipular. Para solucionar esta problemática, se ha implementado el uso de sólidos que funcionan como auxiliares de molienda, que algunos autores han denominado “disolventes sólidos”. Los auxiliares de molienda más comunes sílice, alúmina, talco y sales inorgánicas.⁸⁵ Por el contrario, se dan ocasiones donde se adiciona una pequeña cantidad de agua⁸⁶ u otro disolvente para facilitar la reacción. Estos últimos también cumplen la función de auxiliares y pueden ser clasificados como asistentes líquidos de molienda.

2.5. Reacción de Reformatsky

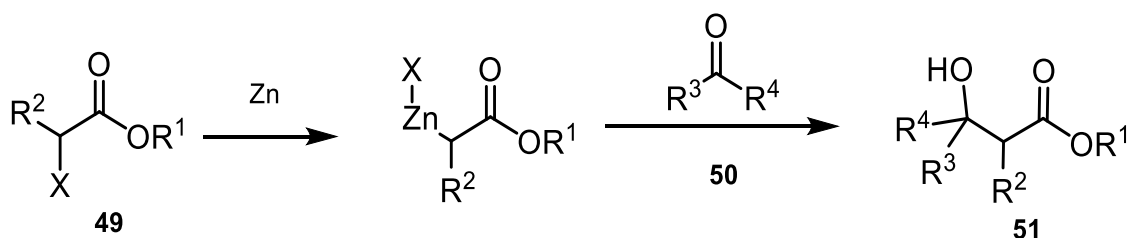
La reacción de Refomatsky, descrita por primera vez en 1887,⁸⁷ es la reacción de especies de organozinc provenientes de α -haloésteres (**49**) y compuestos carbonílicos (**50**), para generar β -hidroxiésteres (**51**) (Esquema 19). Esta reacción

⁸⁵ Howard, J. L.; Cao, Q.; Browne, D. L. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080-3094.

⁸⁶ Strobridge, F. C.; Judas, N.; Friscic, T. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2409-2418.

⁸⁷ Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210-1211.

se ha vuelto una herramienta importante para la generación de enlaces C-C, tiene gran aplicabilidad tanto de forma inter como intramolecular.⁸⁸ Es una alternativa diferente a las reacciones aldólicas, pues ocurre en condiciones neutras, mientras que las otras requieren del uso de una base. Otra ventaja que presenta es que no se observan productos derivados de la adición nucleofílica del oxígeno.



Esquema 19. Reacción de Reformatsky

La evidencia experimental demuestra la existencia de una especie dimérica **52** de los reactivos de organozinc derivados de la adición oxidativa del α -haloéster sobre el metal.⁸⁹ Los estudios teóricos sugieren que primero ocurre la disociación del dímero, generando así un enolato de zinc.⁹⁰ Finalmente, ocurre la adición al carbonilo mediante un estado de transición tipo silla. El tratamiento con ácido protona al alcóxido de zinc y libera el β -hidroxiéster (Esquema 20). Por otra parte, se ha postulado que la reacción puede ocurrir vía radicales libres en un medio acuoso.⁹¹ Experimentos realizados en celdas electroquímicas han mostrado que este tipo de mecanismo es posible.⁹²

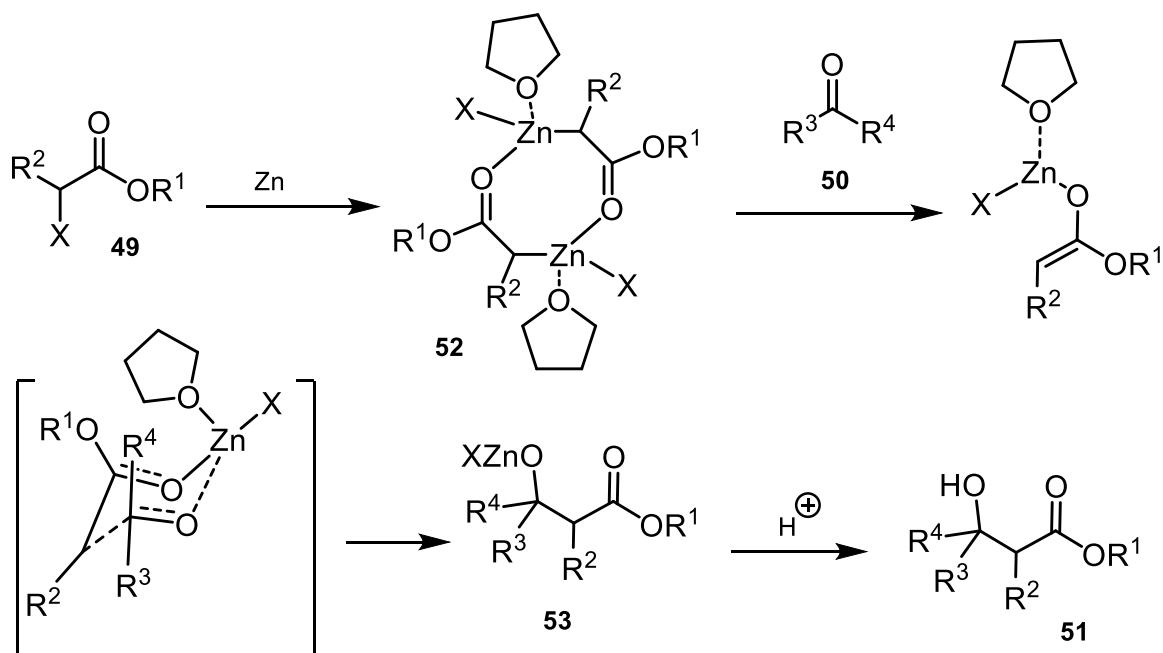
⁸⁸ Reddy, P. P.; Yen, K.-F.; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1034-1035.

⁸⁹ (a) Dekker, J.; Budzelaar, P. H.M.; Boersma, J.; van der Ker, G. J.M.; Spek, A. L. *Organometallics*, **1984**, *3*, 1403-1407. (b) Miki, S.; Nakamoto, K.; Kawakami, J. I.; Handa, S.; Nuwa, S. *Synthesis*, **2008**, *3*, 409-412. (c) Vaughan, W. R.; Knoess, H. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2394-2398.

⁹⁰ Dewar, M. J.; Merz, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6553-6554.

⁹¹ Bieber, L. W.; Malvestiti, I.; Storch, E. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9061-9064.

⁹² Areias, M. C. C.; Bieber, L. W.; Navarro, M.; Diniz, F. B. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, *558*, 125-130.



Esquema 20. Mecanismo de la reacción de Reformatsky

Existen diferentes procedimientos para la activación del zinc: lavado con solución ácida para eliminar la capa de óxido, yodo, 1,2-diyodoetano, TMSCl, Cu (I), o malla molecular. Una metodología que se usa para obtener Zn activado es tratar $ZnBr_2$ con potasio.⁹³ Se han desarrollado tipos especiales de Zn activado, que incluye los pares Zn-Ag,⁹⁴ Zn-Cu⁹⁵ o Zn/Ag-grafito.⁹⁶

El alcance de la reacción de Reformatsky, actualmente no está limitado únicamente al uso del Zn. Se han utilizado otros metales como indio,⁹⁷ magnesio,⁹⁸ bario,⁹⁹

⁹³ Rieke, R. D.; Uhm, S. J.; Hudnall, P. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 8, 269-270.

⁹⁴ Slougui, N.; Rousseau, G. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1-11.

⁹⁵ Santaniello, E.; Manzocchi, A. *Synthesis*, **1977**, 10, 698-699.

⁹⁶ Csuk, R.; Furstner, A.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 0, 775-775.

⁹⁷ Soengas, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 105-108.

⁹⁸ Csuk, R.; Schroder, C.; Krieger, C. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 12947-12960.

⁹⁹ Yanagisawa, A.; Takahashib, H.; Araia, T. *Chem. Commun.* **2004**, 580-581.

germanio,¹⁰⁰ níquel,¹⁰¹ cobalto¹⁰² y cerio.¹⁰³ Además, de los metales, se han usado sales tales como SmI_2 ,¹⁰⁴ CrCl_2 ,¹⁰⁵ TiCl_4 ,¹⁰⁶ FeCl_3 y CuCl_2 .¹⁰⁷ Se ha reportado el uso de Zn soportado en polímeros lo que resultó ser altamente reactivo en presencia inclusive de α -cloroésteres.¹⁰⁸

Un claro ejemplo de la importancia de esta reacción se puede ver en la síntesis del taxol (**56**) realizada por Mukaiyama *et al.* En este caso, se empleó una reacción de Reformatsky intramolecular usando SmI_2 obteniéndose el ciclooctano altamente sustituido **55** en 70% de rendimiento. Este compuesto es el precursor del anillo B y fue un intermediario clave en la síntesis total (Esquema 21).¹⁰⁹

¹⁰⁰ Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Oguro, D.; Saigo, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 691-697.

¹⁰¹ Durandetti, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1146-11453.

¹⁰² Orsini, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1425-1428.

¹⁰³ Rodrigues, S. M. M.; Nardini, V.; Constantino, M. G.; Da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6136-6137.

¹⁰⁴ Sparling, B. A.; Moslin, R. M.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1291-1294.

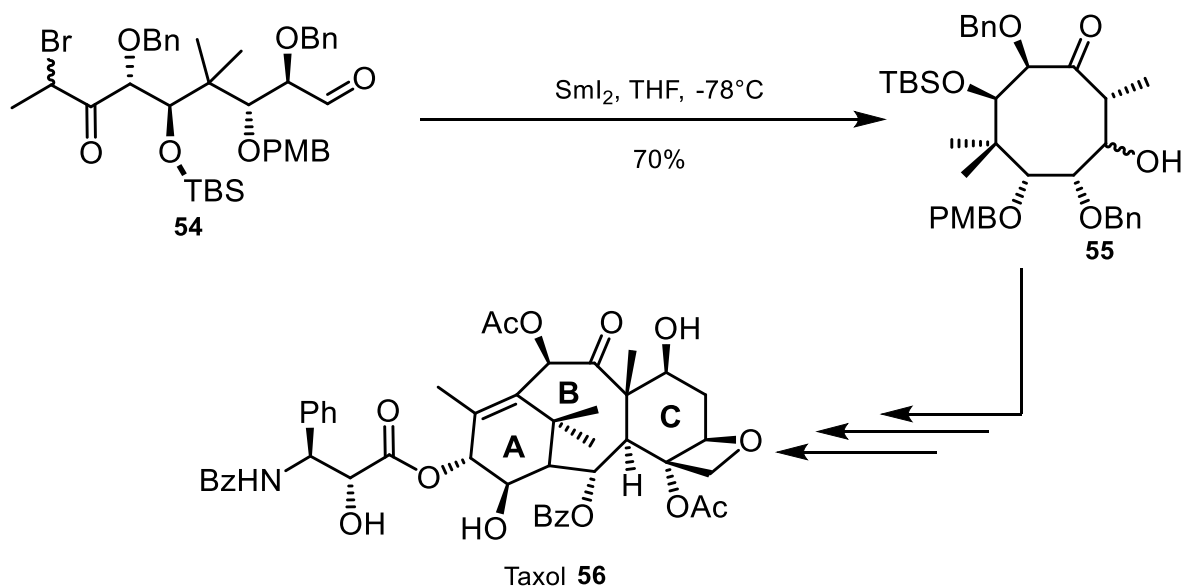
¹⁰⁵ Wessjohann L.; Wild, H. *Synthesis*, **1997**, *5*, 512-514

¹⁰⁶ Ishihara, T.; Yamanaka, T.; Ando, T. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1165-1168.

¹⁰⁷ Chattopadhyay, A. Dubey, A. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9357-9359.

¹⁰⁸ Makosza, M.; Nieczypor, P.; Grela, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10827-10836.

¹⁰⁹ Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N. Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem. Eur. J.* **1990**, *5*, 121-161.



Esquema 21. Síntesis del ciclooctano **55** mediante una reacción de Reformatsky intramolecular promovida por SmI_2 .

Se ha observado que para la reacción clásica de Reformatsky, es posible utilizar también reactantes diferentes a los α -haloésteres tales como α -halocetonas,¹¹⁰ α -halonitrilos,¹¹¹ α -haloamidas,¹¹² α -halolactonas,¹¹³ α -haloacilsilanos (Esquema 22a).¹¹⁴ Por otra parte, se ha visto que cuando se emplean α -silylésteres o α -silylnitrilos en presencia de la sal de un metal alcalino se obtiene un producto de tipo Reformatsky (Esquema 22b).¹¹⁵ Aunado a esto, la reacción puede ocurrir con gran variedad de electrófilos, no solo aldehídos y cetonas. Los reactivos de Reformatsky también reaccionan con nitrilos,¹¹⁶ ésteres, cloruros de ácido,¹¹⁷ epóxidos,¹¹⁸ nitronas,¹¹⁹ e iminios (Esquema 22c).¹²⁰

¹¹⁰ Estévez, R. E.; Paradas, M.; Millán, A.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616-1619.

¹¹¹ Palomo, C.; Aizpurúa, J. M.; López, C. M.; Aurrekoetxea, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2205-2208.

¹¹² Cho, H.-H.; Kim S.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, *36*, 1274-1277.

¹¹³ Torabi, H.; Evans, R. L.; Stavelly, H. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3792-3796.

¹¹⁴ Horiuchi, Y.; Taniguchi, M.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5353-5356.

¹¹⁵ Latouche, R.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1179-1182.

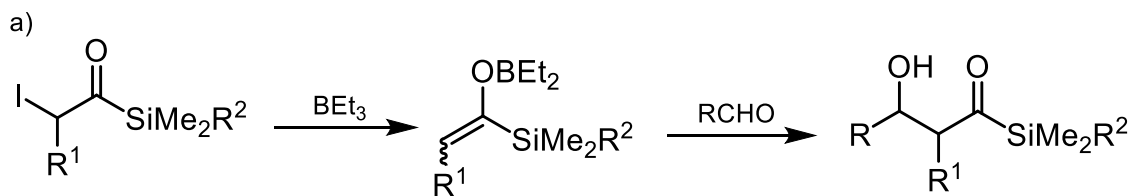
¹¹⁶ Hannick, S. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3833-3835.

¹¹⁷ Bayless, P. L.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2306-2308.

¹¹⁸ Heindel, N. D.; JOHN A. Minatelli, J. A. *J. Pharm. Sci.* **1981**, *70*, 84-86.

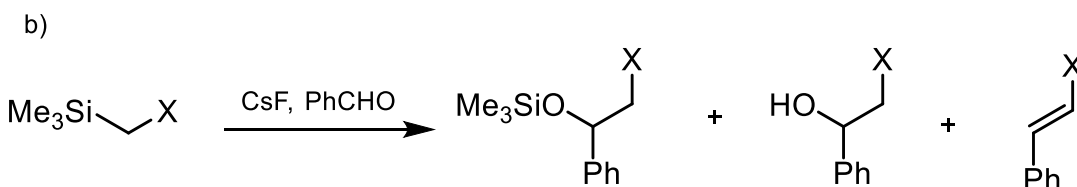
¹¹⁹ Stamm, H.; Steudle, H. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 647-650.

¹²⁰ Jain, S.; Jain, R.; Singh, J.; Anand, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2951-2954.

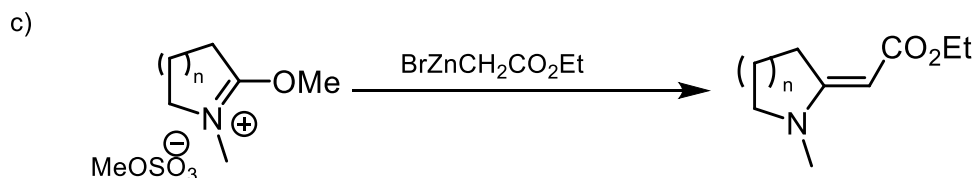


$R = \text{Me, Ph, t-Bu, PhCHCH}$; $R^1 = \text{H, Me, n-C}_6\text{H}_{13}$; $R^2 = \text{Me, Ph, t-Bu}$

37-79%



$X = \text{CN, CO}_2\text{Et, PO(OEt)}_2$

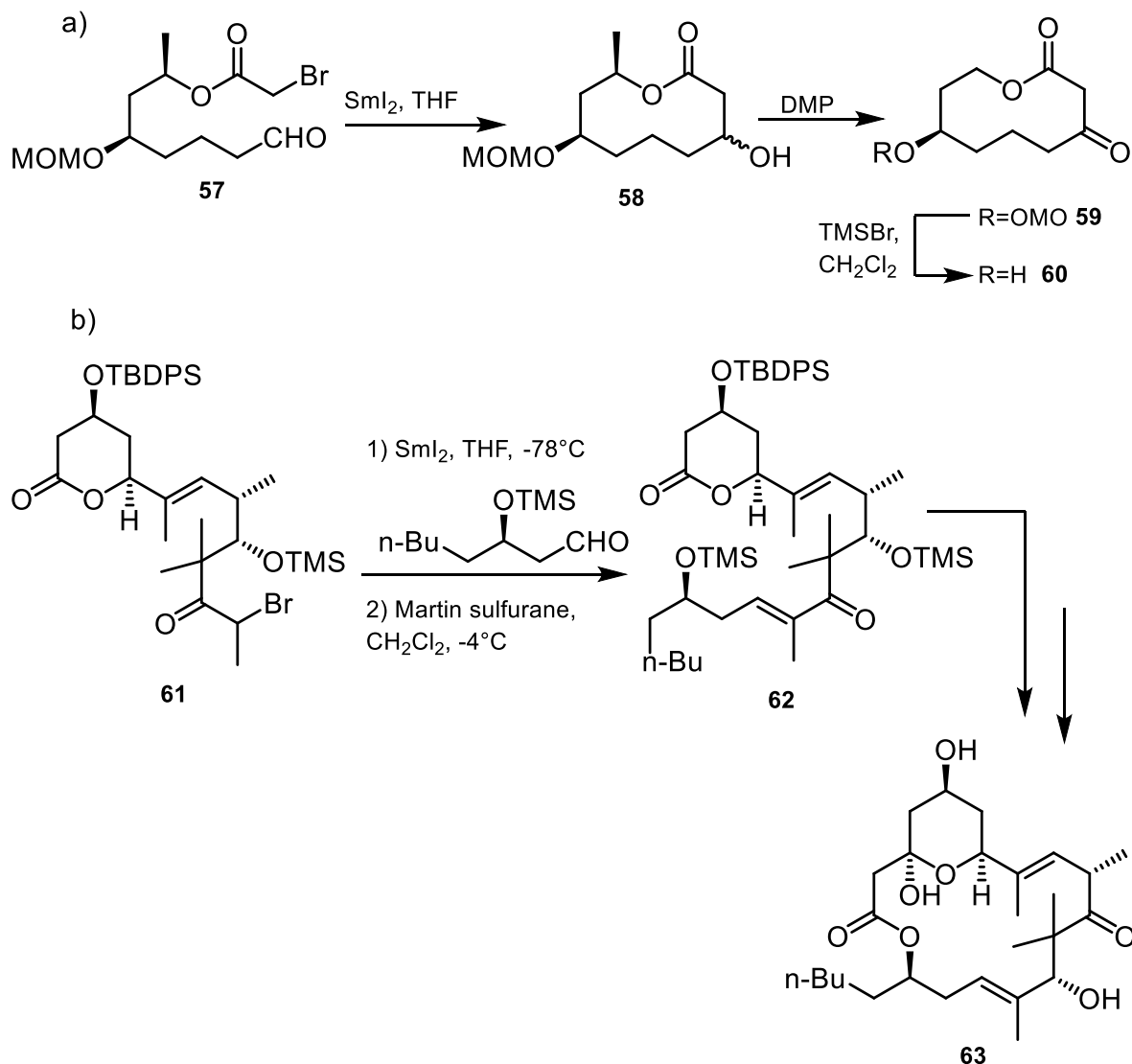


Esquema 22. Reactivos no clásicos de una reacción de Reformatsky. a) Reacción de α -haloacilsilanos. b) Uso de silanos en vez de haluros. c) Uso de un iminio como electrófilo.

Una de las desventajas de la reacción de Reformatsky es su baja estereoselectividad. Durante la síntesis de la (-)-decarestrictina J (**60**), se empleó una reacción de Reformatsky promovida por SmI_2 como método de ciclación para obtener el alcohol **58** como mezcla diastereomérica inseparable. Posteriormente, éste fue oxidado para generar una forma protegida del compuesto deseado **59** (Esquema 23a).¹²¹ Otro ejemplo de este tipo de estrategia se puede observar en la obtención de la (+)-acutipicina (**63**). En un proceso altamente convergente se empleó una reacción de Refomartsky para unir dos de los fragmentos principales. Así, la β -hidroxicetona fue obtenida como mezcla de diastereoisómeros que posteriormente se sometieron a un proceso de deshidratación (Esquema 23b).¹²²

¹²¹ Shinya Yamada, Akira Tanaka, and Takayuki Oritani, *Biosci. Biotech. Biochem.*, 59 (9), 1657-1660, 1995.

¹²² Ryan M. Moslin and Timothy F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* 128, no. 47 (2006): 15106-7.



Esquema 23. a) Síntesis de la de (-)-decarestrictina J **60**. b) Síntesis de la (+)-acutipicina **63**.

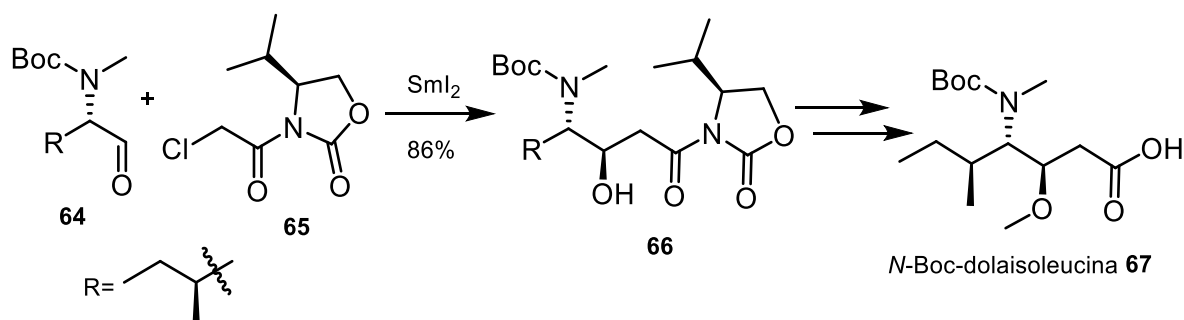
Afortunadamente, se ha realizado mucho esfuerzo en encontrar metodologías que permitan obtener productos enantioméricamente puros. Se ha logrado cierta selectividad mediante el uso de α -halocompuestos unidos a un auxiliar quiral. Con este enfoque se han empleado ésteres derivados del mentol,¹²³ oxazolidinonas¹²⁴ y oxazinonas.¹²⁵ Una vez obtenido el producto de la condensación, se pueden llevar

¹²³ Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S. W.; Clader, J. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4095-4098.

¹²⁴ Ito, Y.; Sasaki, A.; Tamoto, K.; Sunagawa, M.; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2801-2820.

¹²⁵ Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2877-2884.

a cabo transformaciones de los grupos funcionales o simplemente eliminar el auxiliar quiral. Por otro lado, mediante la adición de ciertos ligandos como carbohidratos, aminoalcoholes y alcaloides derivados de la quinina, se ha logrado inducir cierto estereocontrol en el proceso de adición.¹²⁶ Un buen ejemplo de esto es el uso de las oxazolidinona de Evans **65** en la síntesis de β -hidroxi- γ -aminoácidos. De esta manera, empleando una reacción de Reformatsky promovida por SmI_2 , se logró sintetizar *N*-Boc-dolaisoleucina **67** (Esquema 24).¹²⁷



Esquema 24. Reacción de Reformatsky estereoselectiva.

¹²⁶ (a) Fernández-Ibáñez, M. Á.; Maciá, B.; Alonso, D. A.; Pastor, I. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 31, 7028-7034.

(b) Rocha Ribeiro, C. M.; Cordeiro de Farias, F. M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, 3, 1–10.

¹²⁷ Nelson, C. G.; Burke, T. R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 733-738.

3. Síntesis de macrociclos bisarílicos con una cadena alifática larga

3.1. Justificación

Con el paso del tiempo nuevas enfermedades van apareciendo, ya sea que son descubiertas o las que existen evolucionan. Como es lógico, se deben buscar nuevos tratamientos y mejorar o adaptar los ya existentes. Dentro del contexto anterior, los compuestos macrocíclicos tienen gran potencial como futuros tratamientos a nuevos padecimientos, por lo que el desarrollo de metodologías de síntesis para este tipo de compuestos es trascendental. Una estrategia interesante es la combinación de RMCs y reacciones de acoplamiento C-C. Las RMCs permiten la obtención de productos con gran diversidad estructural y alta economía atómica, que en combinación con la reacción de SM el proceso global resulta muy eficiente y práctico.

3.2 Objetivos

Objetivo general

Sintetizar macrociclos bisarílicos que contengan en su estructura cadena poliénicas y/o cadenas alifáticas laterales y evaluar su potencial actividad biológica.

Objetivos particulares

- Sintetizar macrociclos bisarílicos que contengan cadenas poliénicas mediante acoplamientos de SM sucesivos de unidades bifuncionales.
- Sintetizar macrociclos bisarílicos que contengan cadenas alifáticas laterales en su estructura, introduciendo diversidad estructural mediante el uso de diferentes componentes en RMCs.

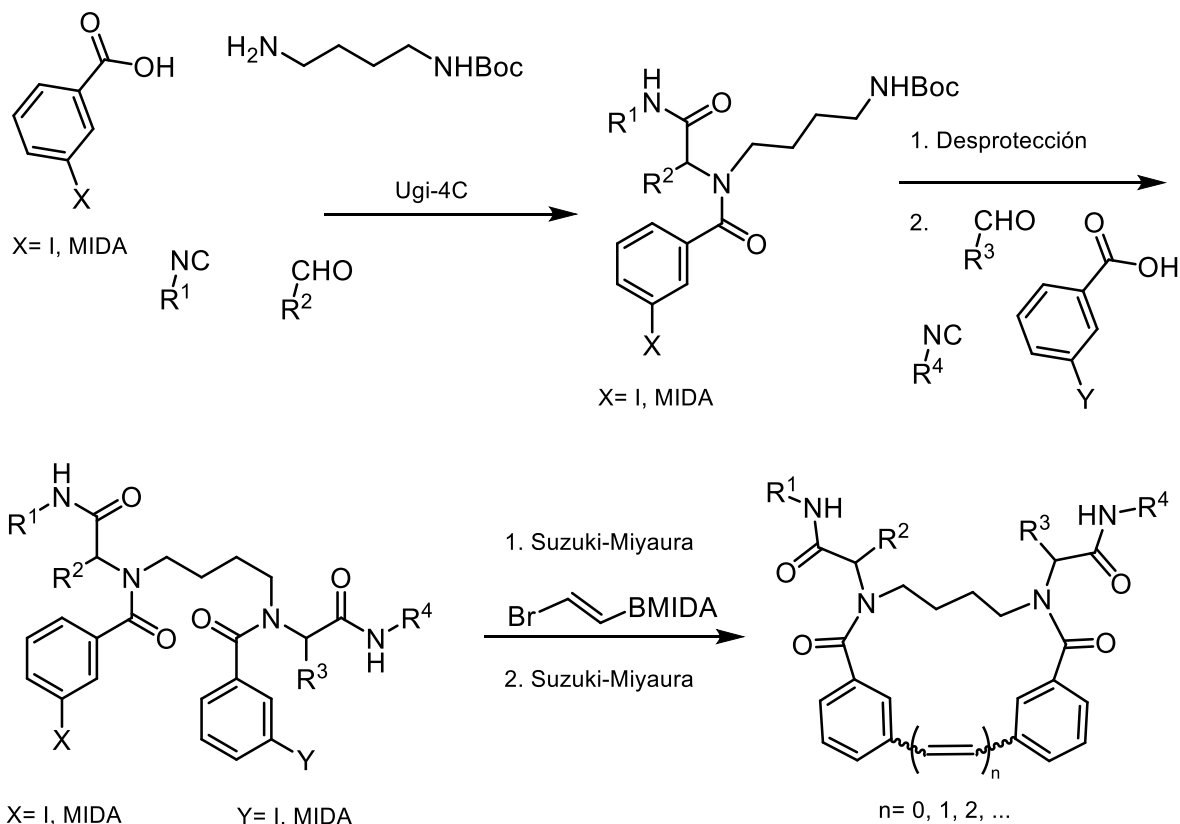
- Evaluar la actividad biológica de los productos obtenidos como agentes citotóxicos en las líneas celulares U251, PC-3, K562, HCT-15, MCF-7, SKLU-1, COS7.

3.3 Resultados y discusión

Con la expectativa de estudiar en un futuro el potencial de compuestos macrocíclicos novedosos, para el tratamiento de distintas enfermedades como el cáncer, se pensó en desarrollar un proceso sencillo y eficiente, basado en RMCs. Esto permite la introducción de cadenas laterales a la estructura, lo cual puede ser significativo porque la presencia de cadenas poliénicas en algunos productos naturales incrementa la actividad biológica.¹²⁸ Para esto se tomó como punto de partida los reportes que sugieren el uso de los MIDA boronatos y las reacciones de acoplamiento de SM iterativas como una alternativa viable para la síntesis de este tipo de cadenas (Esquema 25).¹²⁹

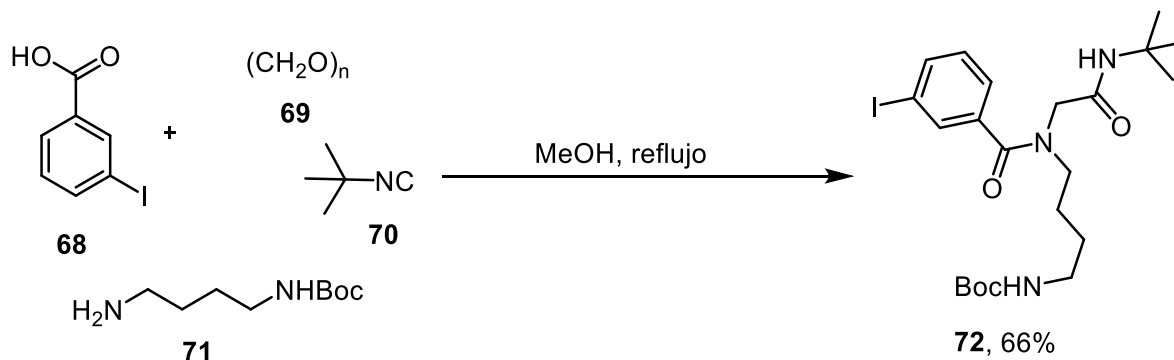
¹²⁸ Hamilton-Miller, J. M. T. *Bacteriol. Rev.* **1973**, *37*, 166-196

¹²⁹ (a) Woerly, E. M.; Roy, J.; Burke, M. D. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 484-491. (b) Lee, S. J.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466-468.



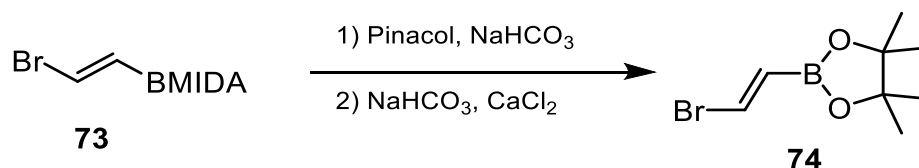
Esquema 25. Esquema general para la síntesis de macrociclos biarílicos.

La primera parte de este proceso fue hacer una reacción de U-4Cs utilizando el ácido 3-yodobenzoico **68**, el paraformaldehído **69**, la amina monoprotendida **71** y el *tert*-butilisonitrilo **70**. La presencia del ácido 3-yodobenzoico en principio permite la introducción de cadenas laterales mediante acoplamiento de SM. Se obtuvo el compuesto **72** después de someter a calentamiento los reactivos disueltos en metanol, con un rendimiento de 66% (Esquema 26).



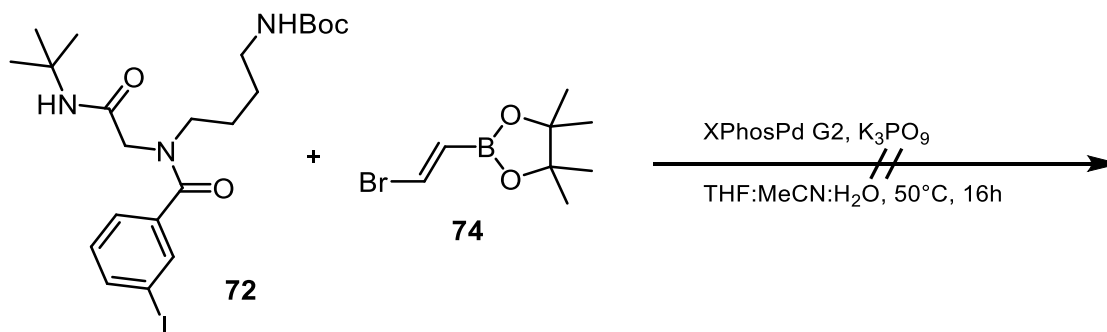
Esquema 26. Síntesis del aducto de Ugi **72**.

De manera paralela se realizó la desprotección-esterificación de la unidad bifuncional **73** (Esquema 27). Primero se trató con pinacol y bicarbonato de sodio a la unidad bifuncional que contiene el MIDA boronato. Posteriormente, el crudo de reacción se trató con cloruro de calcio y bicarbonato. El éster obtenido **74** fue empleado inmediatamente en las reacciones de acoplamiento.



Esquema 27. Desprotección/protección de la unidad bifuncional **73**.

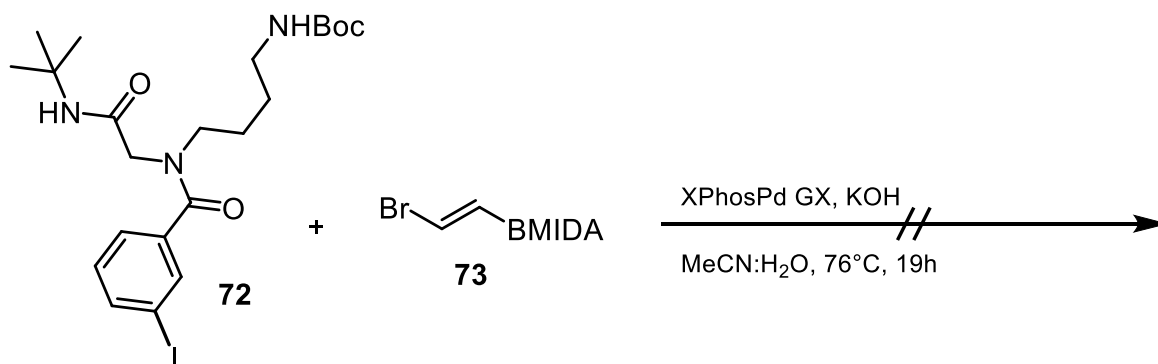
Con el aducto de Ugi obtenido **72**, se procedió a realizar ensayos para llevar a cabo la reacción de SM. Para ello se utilizó la unidad bifuncional **74**. En un primer intento se empleó XPhosPd G2 como catalizador y K_3PO_4 como base, en una mezcla de THF, agua y MeCN. Después de 16 h de reacción se observó la materia prima y no se encontró evidencia de la formación del producto deseado (Esquema 28).



Esquema 28. Reacción de SM entre el aducto **72** y el éster pinacólico **74**.

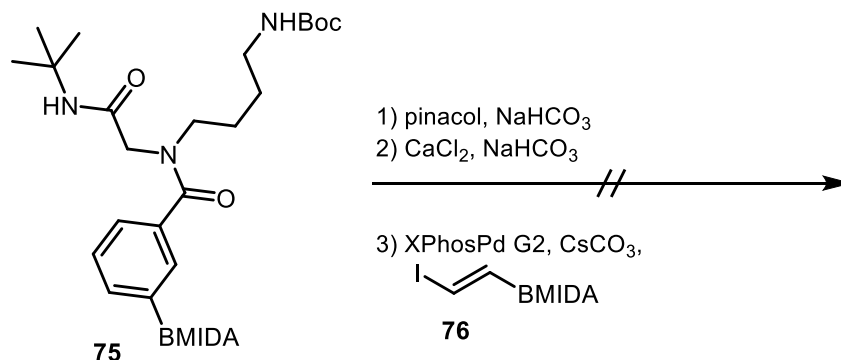
En un segundo intento, sin previa desprotección-esterificación de la unidad bifuncional, se pensó en aprovechar las condiciones del medio para llevar a cabo la desprotección *in situ*. De esta manera, 7.5 equivalentes de KOH fueron empleados junto con 0.1 equivalentes de XPhos GX disueltos en una mezcla MeCN: H_2O (4:1) a 76°C . Sin embargo, después de 19 h la materia prima permanecía intacta (Esquema 29). Se probaron distintas condiciones y una unidad bifuncional que

contiene en su estructura yodo en lugar de bromo, pensando de igual manera en que la desprotección del MIDA boronato fuera promovida por el medio de reacción. Desafortunadamente, los resultados también fueron negativos.



*Esquema 29. Reacción de acoplamiento entre el aducto de Ugi **72** y la unidad bifuncional **73**; liberación del ácido borónico in situ.*

En vista de estos resultados, se pensó en invertir la estrategia, para lo cual se sintetizó el aducto de Ugi **75** con el MIDA boronato presente en su estructura. Este aducto fue primero desprotegido y esterificado, y posteriormente se sometió a condiciones de SM. En esta ocasión se utilizó XPhosPd G2 como catalizador y carbonato de cesio, en una solución de sulfóxido de dimetilo (DMSO). El monitoreo constante mediante cromatografía en capa fina no mostró ningún cambio, incluso después de 72 h no se detectó la presencia del producto de acoplamiento, sólo se observaba la materia prima (Esquema 30).



*Esquema 30. Desprotección/esterificación del aducto de Ugi **75** y posterior reacción de acoplamiento con la unidad bifuncional **76**.*

Los resultados anteriores y ensayos realizados previamente por la Dra Alejandra Chávez Riveros, donde se hicieron variaciones en los catalizadores, ligantes disolventes y bases, condujeron a concluir que la metodología descrita no era factible y no se lograron encontrar condiciones que permitieran que la reacción se llevara a cabo de manera exitosa. Todos los procedimientos se realizaron como se encuentran descritos en la bibliografía, con la única diferencia de que el proceso de adición de los reactivos no se realizó dentro de una caja de guantes. Se tuvieron todas las precauciones posibles para evitar la presencia de oxígeno, la mezcla de reacción se colocó en un matraz sellado y purgado con argón. Debido a los malos resultados, se decidió dejar de lado esta faceta del proyecto de investigación y pasar a la síntesis de derivados bisarílicos.

Síntesis de macrociclos bisarílicos con cadena alifática larga

Conservando el objetivo planteado, se pensó obtener macrociclos con la cualidad de presentar en su estructura cadenas alifáticas en lugar de cadenas poliénicas.

En un trabajo previo de nuestro grupo de investigación se sintetizaron varios macrociclos bisarílicos y se encontró que el compuesto **77** (Figura 11) mostraba una remarcable actividad citotóxica sobre ciertas líneas cancerígenas; sus respectivos valores de IC₅₀; U251, glía del sistema nervioso: 5.9±0.3; K562, leucemia: 4.0±0.9;

SKLU-1, cáncer de pulmón: 7.6 ± 0.7 .¹³⁰ La actividad biológica mostrada, en principio fue atribuida a la cadena alifática larga. Por lo tanto, se optó por tomar este compuesto como referencia y sintetizar diversos derivados de éste.

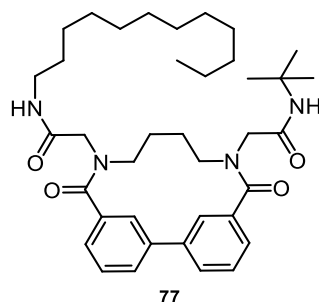
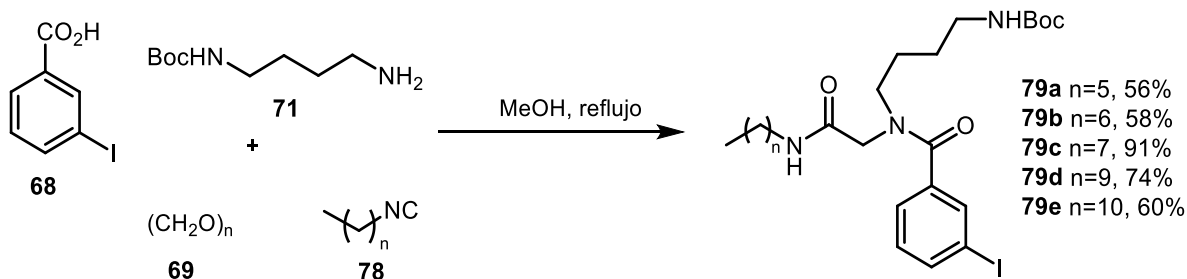


Figura 11. Macrociclo tomado como referencia.

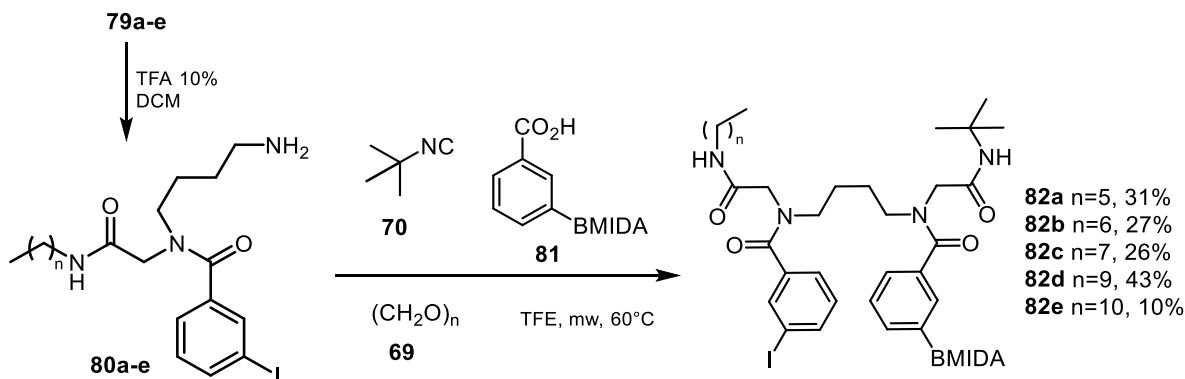
Para realizar la síntesis de derivados de **77** se siguió una metodología similar a la desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación. La síntesis de los macrociclos comenzó con la formación de los aductos de Ugi **79a-e** (Esquema 31). Dichos compuestos se obtuvieron luego de hacer reaccionar un isonitrilo de cadena variable **78**, formaldehído **69**, la amina monoprottegida **71** y el ácido-3-yodobenzóico (**68**). La reacción se llevó a cabo en metanol a reflujo por 12 h, generándose así los productos deseados. Los aductos de Ugi se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos. No existió relación directa entre el rendimiento obtenido y la longitud de la cadena alifática proveniente del isonitrilo.



Esquema 31. Síntesis de los aductos de Ugi **79a-79e**.

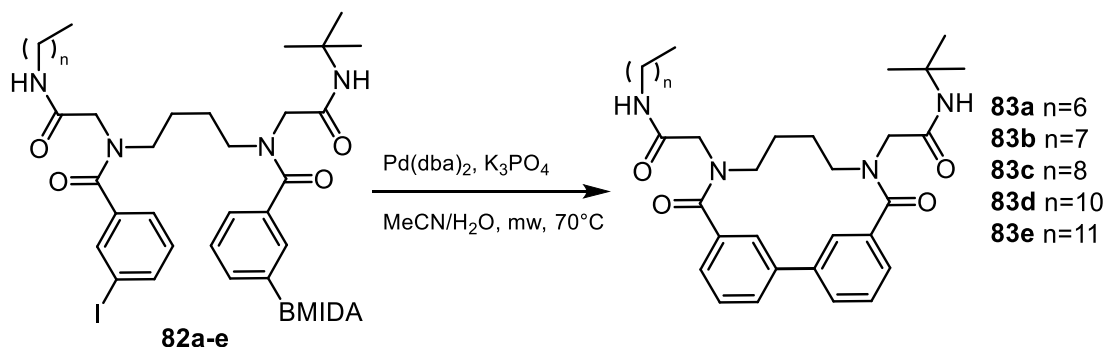
¹³⁰ Pérez-Labrada, K.; Cruz-Mendoza, M. A.; Chávez-Riveros, A.; Hernández-Vázquez, E.; Torroba, T.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2450-2058.

Posteriormente, el aducto de Ugi obtenido se desprotegió usando ácido trifluoroacético (TFA) al 10% en diclorometano. Así, los productos de desprotección **80a-e** se usaron como uno de los cuatro componentes en la siguiente reacción de Ugi. Los otros componentes utilizados fueron el ácido-3-MIDA-benzoico **81**, el formaldehído **69** y el *tert*-butilisonitrilo **70**. La reacción se llevó a cabo en trifluoroetanol (TFE) e irradiando la solución con microondas a 60 °C durante una hora y media. Los productos se obtuvieron con rendimientos de moderados a bajos (después de purificación por cromatografía en columna). Presumiblemente los productos son inestables en el medio ácido y el MIDA-boronato pudo haberse hidrolizado durante el proceso (Esquema 32).



Esquema 32. Desprotección del grupo Boc y síntesis posterior del aducto de Ugi **82a-82e**.

Con los productos obtenidos de la segunda reacción U-4Cs (**82a-e**), se realizó una ciclación haciendo uso de una reacción de SM para obtener una serie de macrociclos (**83a-e**). La reacción se llevó a cabo en una mezcla de MeCN/THF/H₂O agua a 70 °C, irradiando con microondas durante 1.5 h. Se empleó como catalizador Pd(dba)₂, SPhos como ligante y como base K₃PO₄. La materia prima se consumió completamente, pero los rendimientos fueron moderados. Es posible que estos resultados se deban a reacciones secundarias o de degradación de la materia prima, a pesar de esto no se aisló ningún producto que indicara tal cosa (Esquema 33).



Esquema 33. Acoplamiento de SM, obtención de los macrociclos **83a-83e**.

Con la metodología descrita anteriormente, se obtuvieron macrociclos bisarílicos que en su estructura presentan una cadena alifática. En la figura 12 se muestran los macrociclos obtenidos con su rendimiento y entre paréntesis se incluye el rendimiento global del proceso de tres etapas. Aunque los rendimientos globales no son buenos, el protocolo implica tan solo tres etapas de reacción. Aun así, las cantidades obtenidas de producto fueron suficientes para realizar las pruebas biológicas.

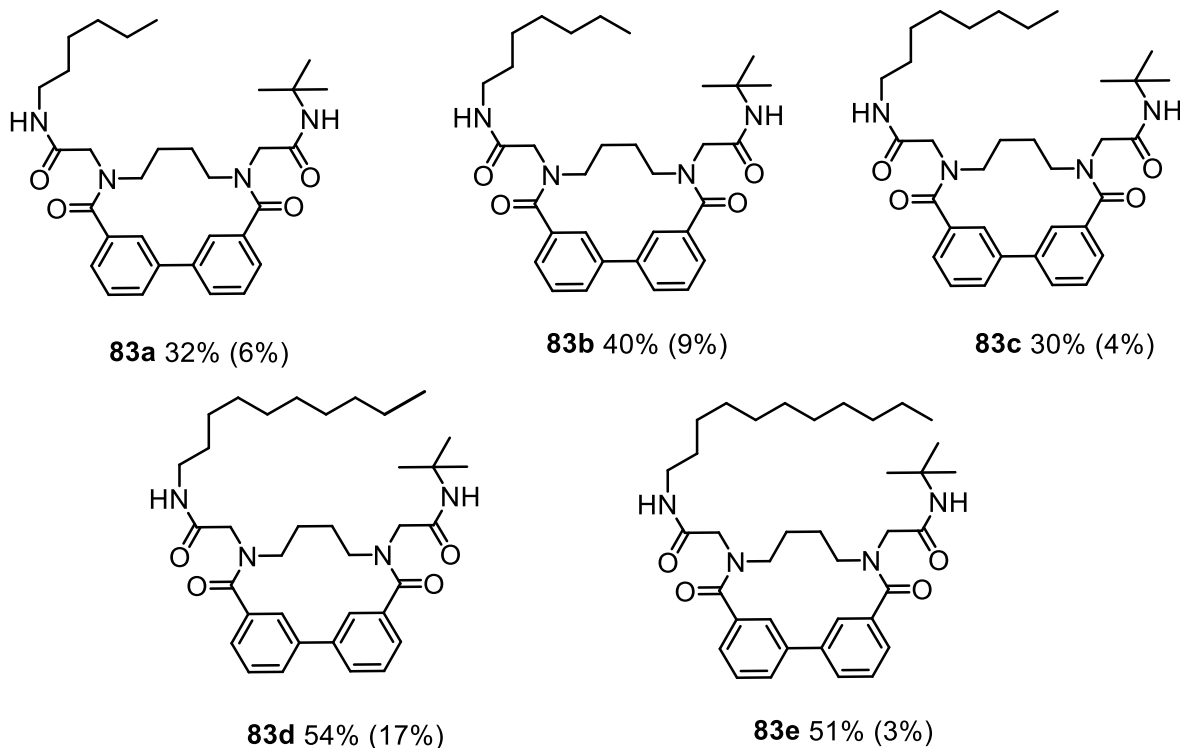
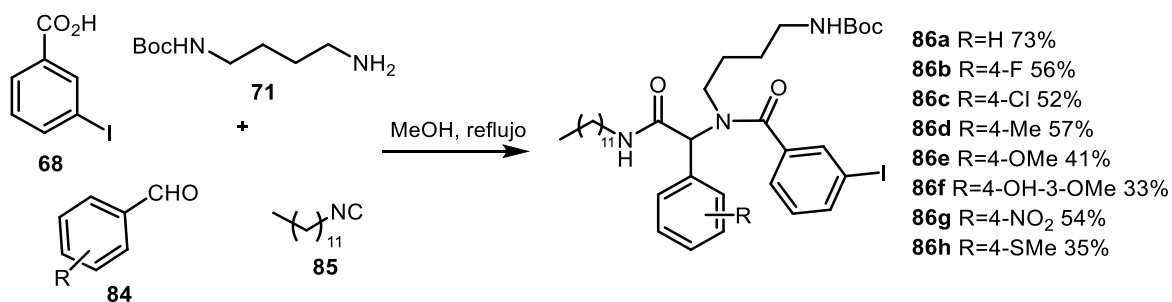


Figura 12. Macrociclos **83a-83e**, entre paréntesis se indica el rendimiento global después de tres etapas.

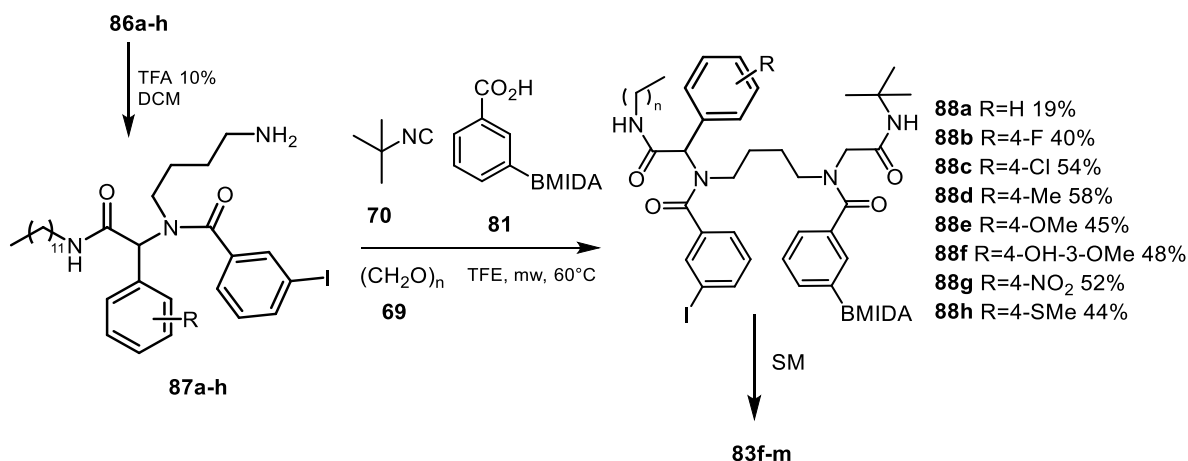
Como una extensión a este trabajo, se pensó en llevar a cabo algunas modificaciones a la estructura principal teniendo como base el macrociclo **77**. De esta manera, se decidió emplear una cadena alifática de 12 carbonos e introducir un arilo monosustituido, que no formara parte del macrociclo. Para la obtención de este tipo de compuestos se siguió una metodología similar a la empleada para la obtención de los primeros macrociclos **83a-e**.

Se llevó a cabo la primera reacción de Ugi utilizando diferentes benzaldehídos *para*-sustituidos (**84**), dodecilisonitrilo (**85**), ácido 3-yodobenzóico (**68**), y 1,4-diaminobutano monoprotectido (**71**). La reacción se llevó a cabo con calentamiento 12 h obteniéndose los aductos de Ugi **86a-h** en rendimientos de buenos a moderados (**86f** y **86h**). La variabilidad estructural del componente aldehídico, incluyendo la incorporación de grupos electroattractores o electrodonadores, no influyó drásticamente en el rendimiento obtenido (Esquema 34).



Esquema 34. Síntesis de los aductos de Ugi **86a-86h**.

Con la modificación deseada presente en la estructura de los aductos de Ugi **86**, se continuó la síntesis. El procedimiento empleado fue similar al de la obtención de los primeros macrociclos. Asimismo, se llevó a cabo la desprotección de las aminas del grupo *N*-Boc y los productos **87a-h** se utilizaron como crudo en la segunda reacción de Ugi, llevando a cabo la reacción con el *tert*-butilisonitrilo, formaldehído y ácido 3-MIDA-benzóico. Los rendimientos de la segunda reacción de Ugi mejoraron ligeramente, comparados con los obtenidos cuando el componente variable fue el isonitrilo. Es decir, aparentemente con la introducción del componente arílico se incrementó la estabilidad de los compuestos **88a-h** (Esquema 35).



Esquema 35. Obtención de los macrociclos **83f-83m** mediante un proceso de tres etapas que implica: a) Desprotección del grupo Boc; b) RM-4C; c) acoplamiento de SM.

Finalmente, se usó una reacción de SM para realizar la macrociclación de **88a-h** con $\text{Pd}(\text{dba})_2$ y K_3PO_4 como base (Esquema 35). Los macrociclos obtenidos **83f-m** se muestran en la Figura 13, junto con los rendimientos globales entre paréntesis. Los rendimientos obtenidos de la reacción de ciclación son buenos y las cantidades obtenidas fueron suficientes para llevar a cabo las pruebas biológicas.

Teniendo en cuenta las cualidades estructurales de los compuestos **83f-m**, es importante ver que al emplear derivados de benzaldehído en la primera reacción de Ugi se generaron dos enantiómeros; además, la presencia del enlace bisarílico producto de la reacción de Suzuki genera estereoisomería axial produciendo atropoisómeros. Con lo anterior podemos decir que es posible obtener hasta 4 diastereoisómeros. Sin embargo, los productos se obtuvieron como una mezcla diastereomérica y no fue posible separarla por métodos convencionales; la cromatografía de capa fina solo mostraba un compuesto, la cromatografía en columna tampoco fue suficiente para observar la separación de la mezcla. En RMN tampoco fue posible observar señales que mostraran la presencia de los diastereoisómeros. Ante esta situación se optó por realizar las pruebas biológicas usando las mezclas de diastereoisómeros.

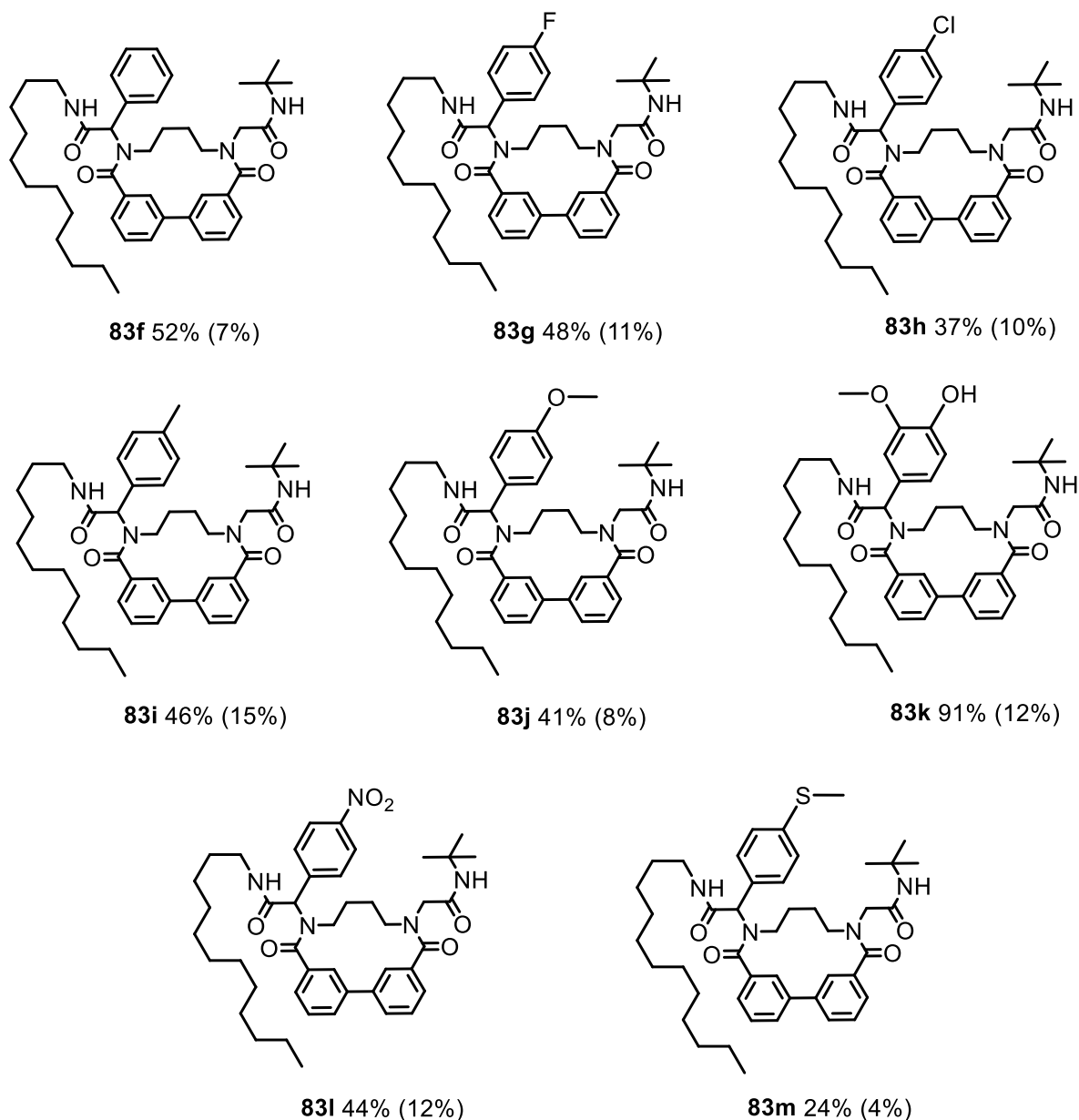


Figura 13. Macrociclos **83f-83m**, entre paréntesis se indica el rendimiento global después de tres etapas.

Evaluación de la actividad biológica de los macrociclos obtenidos

Basados en la actividad anticancerígena que presentan ciertos macrociclos¹³¹ y los resultados previamente reportados por nuestro grupo de investigación, se realizaron las pruebas biológicas correspondientes. Los macrociclos sintetizados se

¹³¹ (a) Hollstein, U. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 625-652. (b) Bollag, D. M.; McQueney, P. A.; Zhu, J.; Hensens, O.; Koupal, L.; Liesch, J.; Goetz, M.; Lazarides, E.; Woods, C. M. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325-2333.

sometieron a un análisis primario de células de cáncer para determinar su porcentaje de citotoxicidad a una concentración de 10 μ M (Tabla 2). Las células usadas para este ensayo fueron: U251 (glía de sistema nervioso central), PC-3(cáncer de próstata), K562(leucemia), HCT-15(cáncer de colon), MCF-7(cáncer de mama), SKLU-1(cáncer de pulmón) y COS-7(línea celular de riñón de mono no cancerosa).

Tabla 2. Análisis primario de células de cáncer, porcentaje de citotoxicidad a una concentración de 10 μ M.

Comp.	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
83a	11.2	39.4	36.4	24.73	27.2	15.4	NC
83b	35.6	78.7	65.8	48.4	54.0	51.8	NC
83c	26.3	61.9	53.5	26.91	28.5	19.9	NC
83d	98.42	94.27	58.58	55.89	41.91	77.09	2.84
83e	69.39	16.57	NC	31.2	NC	24.43	0.09
83f	39.93	4.37	21.1	33.91	24.39	25.53	0.3
83g	100	19.27	24.79	45.85	58.61	19.12	1.94
83h	66.83	NC	38.51	18.16	44.36	5.37	NC
83i	65.11	17.64	24.7	23.5	47.64	9.94	0.74
83j	64.0	48.98	53	30.31	42.21	21.33	2.91
83k	56.55	38.12	63.53	20.02	45.67	28.24	14.23
83l	36.2	25.54	25.15	17.81	38.24	5.37	13.79
83m	31.39	24.61	25.84	7.85	47.15	4.91	9.83

NC= no citotóxico

Algunos de los macrociclos presentaron citotoxicidad importante hacia la línea de glía del sistema nervioso central, compuestos **83d**, **83e**, **83f**, **83g**, **83h**, **83i**, **83j**, **83k**. Además, mostraron actividad contra las células sanas (células de riñón de mono). El compuesto **83h** no fue citotóxico y el resto presentó valores muy bajos en comparación con las células malas. Estructuralmente, todos los macrociclos tienen el mismo tamaño y sistema bisarílico, por lo que el análisis de la relación estructural-

actividad se debe enfocar en los sustituyentes laterales. Con el aumento de la longitud de la cadena se incrementó la citotoxicidad, pero no se mostró una tendencia clara pues el compuesto **83e**, a pesar de tener un carbono extra tuvo un valor menor al compuesto **83d**. Por otra parte, aquellos compuestos con sustituyente arílico *para*-sustituido con halógeno mostraron mayor actividad (particularmente el derivado de 4-fluorobenzaldehído **83g**). Los compuestos con sustituyentes electrodonadores, Me, OMe, OH, también mostraron cierto porcentaje de citotoxicidad, pero la selectividad respecto a las células no cancerosas fue menor.

Los compuestos macrocíclicos mostraron actividad citotóxica hacia otras líneas celulares. Los compuestos **83b** y **83d** fueron citotóxicos hacia la línea de cáncer de próstata. Además, el compuesto **83d** fue activo hacia la línea de cáncer de pulmón. Se observaron algunos valores superiores al 50% (Tabla 2, indicados en negritas) hacia otras líneas celulares, pero parecen ser casos aislados, sin una tendencia clara y en algunos con muy baja selectividad.

Posteriormente, se realizó un análisis total de citotoxicidad mediante el método de tinción de la sulforodamida B (SRB). Las pruebas se realizaron a una concentración de 10 μ M en un periodo de incubación de 48 h (Tabla 3). Los resultados son congruentes con los obtenidos inicialmente. El compuesto **83d** presentó alta citotoxicidad contra todas las líneas celulares cancerosas probadas y muy baja respecto a las células sanas. Este segundo análisis mostró que la actividad hacia la línea de glía del sistema nervioso central disminuyó ligeramente y la selectividad también, pues la citotoxicidad hacia células sanas fue mayor. A pesar de esto, las tendencias previamente observadas se conservan. Este tipo de compuestos presenta gran citotoxicidad hacia las células de glía del sistema nervioso central.

Tabla 3. Citotoxicidad SRB 48 h a 10 μ M.

Comp.	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
83^a	10.8 \pm 1.86	44.4 \pm 4.7	42 \pm 12.6	51.0 \pm 4.5	5.3 \pm 2.8	23.2 \pm 3.0	28.1 \pm 7.7
83b	16.1 \pm 2.87	59.9 \pm 8.8	38 \pm 11.5	65.5 \pm 9.0	72.1 \pm 17.4	50.4 \pm 4.8	17.8 \pm 2.2
83c	16 \pm 8.1	66.9 \pm 3.0	44 \pm 10.6	55.1 \pm 4.7	45.6 \pm 24.6	45.3 \pm 22.8	52.4 \pm 13.5
83d	99.2\pm0.8	97.2\pm2.9	79.3\pm20.8	77.9\pm22.1	70.9\pm29.1	88.6\pm11.5	7.6\pm4.8
83e	58.5\pm10.9	19.3 \pm 2.7	60.1 \pm 7.8	32.4 \pm 2.7	NC	74.9 \pm 10.2	40.0 \pm 12
83f	49.3 \pm 9.4	19.5 \pm 3.8	55.3 \pm 11.2	28.6 \pm 3.8	27.1 \pm 2.7	27.7 \pm 4.3	41.8 \pm 0.8
83g	76.9\pm12,2	21.3 \pm 1.3	59.6 \pm 6.2	42.9 \pm 9.2	41.5 \pm 9.9	18.8 \pm 0.1	40.8 \pm 12.8
83h	71.3\pm15.4	14.4 \pm 5.6	42.6 \pm 4.1	24.3 \pm 5.7	72.2 \pm 26	52.3 \pm 7.7	42.2 \pm 10.1
83i	48.4 \pm 9.1	21.1 \pm 6.2	40.7 \pm 8	19.9 \pm 2.5	4.8 \pm 0.4	32.4 \pm 7.6	34.8 \pm 7.6
83j	50.1 \pm 7.0	46.2 \pm 1.6	56.1 \pm 2.5	22.0 \pm 1.4	23.6 \pm 16,6	37.8 \pm 9.9	33.0 \pm 13.2
83k	48.5 \pm 4.8	37.6 \pm 2.8	60.9 \pm 5.4	27.3 \pm 4.4	38.9 \pm 6.8	45,1 \pm 9.8	26.1 \pm 7.7
83l	34.5 \pm 1.6	17.1 \pm 4.3	29.0 \pm 3.8	22.8 \pm 5.5	31.2 \pm 7.0	45.2 \pm 12.1	17.5 \pm 3.8
83m	20 \pm 5.9	28.5 \pm 3.8	34.9 \pm 5.5	18.3 \pm 1.4	45 \pm 11.5	45.6 \pm 16.2	35.5 \pm 14.3

NC= no citotóxico

Los valores de IC₅₀(μ M) para los macrociclos más activos se presentan en la Tabla 4. Dicho valor indica la cantidad necesaria de un determinado compuesto para que la mitad de las células analizadas estén muertas. Como valores de referencia se emplean los determinados en anticancerígenos usados para tratar estos tipos de cáncer, en este caso etopósido. Por otro lado, si se comparan los resultados obtenidos con el compuesto previamente reportado **77** es posible observar que en el caso del compuesto **83d** presento una citotoxicidad mayor que dicho compuesto para la línea celular de cáncer de pulmón (SKLU-1); si lo comparamos con las líneas celulares de glía de sistema nervioso(U251) y leucemia(K562) los valores son muy cercanos. Debido a que los valores encontrados son de rango micromolar y muy próximos a los valores de referencia para estos macrociclos, son candidatos para llevar a cabo optimizaciones estructurales tomando a estos compuestos como referencia y la además buscar la separación de todos los diastereoisómeros obtenidos para determinar de manera concreta cual de todos presenta dicha citotoxicidad.

Tabla 4. Citotoxicidad de los macrociclos más activos frente a tres líneas celulares de cáncer.

Compuesto	U251	K562	SKLU-1
83d	6.87±0.3	8.20±0.8	4.69±0.4
83^e	49.45±5.0	ND	40.93±0.9
83f	18.46±1.5	28.94±0.6	51.05±3.1
83g	12.58±1.4	19.53±1.9	26.76±2.6
83h	11.54±1.1	13.74±1.0	30.76±3.1
83j	19.47±0.3	PD	25.36±5.6
83k	11.05±1.4	9.98±0.7	12.21±0.8
77^a	5.9±0.3	4.0±0.9	7.6±0.7
Etopósido^b	2.0±0.2	11.3±2.5	4.1±0.4

^a Compuesto previamente reportado

^b Fármaco anticancerígeno de referencia

ND= no determinado

PD= pendiente

3.4 Conclusiones

- No se logró la síntesis de macrociclos con cadenas poliénicas debido a que no fue posible realizar la reacción SM entre los aductos de Ugi y las unidades bifuncionales.
- Se sintetizaron 13 macrociclos bisarílicos con una metodología sencilla que permitió obtener rendimientos globales aceptables. Cinco productos presentan cadenas alifáticas lateral de longitud variable y ocho más poseen componentes arílicos *para*-sustituídos.
- Las evaluaciones de citotoxicidad iniciales demostraron que los compuestos obtenidos presentan gran actividad hacia la línea celular de glía del sistema nervioso central. El compuesto **83g**, que incluye en su estructura la cadena alifática de 12 átomos de carbono y un átomo de flúor en el anillo aromático,

presentó una citotoxicidad excepcional. Derivados de dicho compuesto podrían presentar características farmacocinéticas interesantes.

- El análisis total confirmó las tendencias observadas. El tipo de macrociclos obtenidos puede ser la base de futuros desarrollos. Se pueden sintetizar más derivados que contengan cadenas alifáticas y/o componentes arilo parasustituidos.

4. Uso de mecanoquímica en reacciones de Reformatsky

4.1 Justificación

La exploración de nuevos compuestos trae consigo la búsqueda de nuevas reacciones y nuevas metodologías que mejoren los resultados obtenidos con las reacciones ya conocidas. Una de las técnicas que ha recobrado atención en el área de la síntesis orgánica es la mecanoquímica. Anteriormente ya se han mencionado algunas ventajas respecto a las técnicas convencionales, principalmente en aspectos relacionados con la química verde. Como ya se dijo, el estudio de esta técnica puede conducir a resultados nuevos o puede ayudar a ampliar el alcance de muchas reacciones. La reacción de Reformatsky es una gran opción para la formación de enlaces C-C, se ha empleado incluso en síntesis total de moléculas y es una alternativa cuando otras reacciones pueden llegar a fallar. Actualmente existen pocos estudios sobre la mecanoquímica aplicada a la reacción de Reformatsky por lo que es interesante analizar dicha combinación, y es el tema de estudio en esta sección. El planteamiento está dirigido a estimar el efecto de la fricción de las partículas de zinc con las bolas del molino para la eliminación del recubrimiento de óxido y promover la activación de la reacción.

4.2 Objetivos

Objetivo general

Estudiar la reacción de Reformatsky usando mecanoquímica.

Objetivos particulares

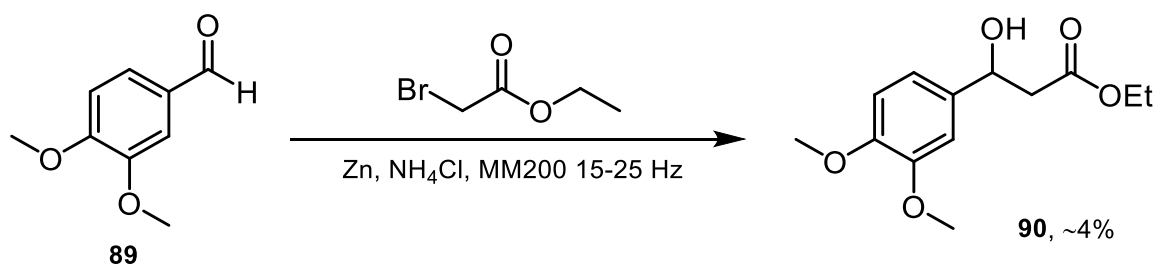
- Utilizar mecanoquímica para generar reactivos de alquilzinc y aplicarlos a la reacción de Reformatsky.
- Optimizar la metodología minimizando el tiempo de reacción y el uso de reactivos e incrementar el rendimiento para estudiar su viabilidad.

- Estudiar el alcance de la mecanoquímica en combinación con la reacción de Reformatsky mediante el uso de distintos tipos de aldehídos e iminas.

4.3 Resultados y discusión

A pesar de la gran cantidad de bibliografía relacionada con la reacción de Reformatsky,¹³² solo se encontraron dos artículos relacionados con la reacción bajo condiciones de mecanoquímica.¹³³ Se decidió realizar un estudio sobre la fricción de las partículas de zinc con las bolas del molino. Se proyectó que la fricción podría derivar en la eliminación del recubrimiento de óxido y así activar el metal para la reacción.

Para llevar a cabo la optimización de las condiciones, se utilizó como compuesto modelo el 3,4-dimetoxibenzaldehído (**89**), al cual se le adicionó zinc en polvo, cloruro de amonio y bromoacetato de etilo en un reactor de 25 mL con dos balines de acero de 12 mm de diámetro. La molienda se realizó en un molino de bolas de agitación, marca Retsch, modelo MM200 (Esquema 36).



Esquema 36. Modelo de estudio para la reacción de Reformatsky.

En un primer ensayo, la molienda se efectuó en dos ciclos de 30 minutos cada uno, a una frecuencia de 15 Hz, monitoreando mediante cromatografía en capa fina al final de cada ciclo. Después del segundo periodo de molienda, se observó la

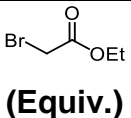
¹³² Ocampo, R.; Dolbier, W. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325-9374.

¹³³ (a) Falenczyk, C.; Pöllloth, B.; Hilgers, P.; König, B. *Synthetic Communications* **2015**, *45*, 348-354. (b) Tanaka, K.; Toda, F. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 4333-4334.

ausencia del bromoacetato de etilo y aún la presencia del aldehído. Con base en esto, se decidió agregar 3 equiv. más de bromoacetato de etilo y se sometió la mezcla de reacción a molienda durante otros 30 minutos a 25 Hz. Al finalizar el proceso, no se visualizó cambio aparente en la reacción. Después de purificación mediante columna cromatográfica se aisló un aceite cuya identidad fue confirmada por ^1H RMN como el producto de Reformatsky, el cual se obtuvo con un rendimiento aproximado de 4%.

Impulsados por este resultado, se decidió continuar con el estudio para mejorar el rendimiento. Para esto, se realizaron varios ensayos con los reactivos ya descritos, pero haciendo variaciones en las cantidades, el tiempo y empleando auxiliares de molienda. En la tabla 5 se resumen las condiciones ensayadas y los rendimientos obtenidos.

Tabla 5. Condiciones de optimización para la reacción de Reformatsky.

No.	Zn ^a (Equiv.)	 (Equiv.)	Auxiliar de molienda	Frecuencia (Hz)	tiempo (min) ^d	Rend. (%)
1	10	7	--	20	45x2	23
2	20	6	--	20	15x3	47
3	20	8	SiO ₂ , 1 g	20	15x4	16
4	20	8	NaCl, 1 g	20	15x4	54
5	20	8	NaCl, 3 g	20	15x4	60
6 ^b	20	8	--	20	15x4	29
7 ^c	20	8	--	20	20x3	43
8	20	8	NaCl, 2.5 g	25	15x4	30
9	20	8	Na ₂ SO ₄ , 1 g	25	15x4	8

^a Se utilizó Zn en polvo; no se le hizo ningún tratamiento previo.

^b Se utilizó Zn en forma de virutas.

^c Se emplearon 5 balines de 7/16" de acero inoxidable.

^d En la notación mxn se indica primero, el tiempo de molienda de cada periodo y segundo, la cantidad de veces que se repitió dicho proceso.

En busca de condiciones óptimas, se incrementó la cantidad de zinc y la frecuencia de operación. El tiempo de reacción y la cantidad de bromoacetato de etilo inicialmente fueron planeados para ser menores, pero después de 45 minutos de reacción, empleando 5 equiv. del haluro, el aldehído no se consumió completamente y de nuevo se notó la ausencia de éste. Con base en esto, se agregaron dos equivalentes más y se sometió la mezcla de reacción a otros 45 minutos de molienda. Terminado este proceso se trabajó la reacción y se obtuvo el β -hidroxiéster con un rendimiento de 23% (Tabla 5, experimento 1).

Los experimentos iniciales indicaron que al emplear tiempos muy prolongados de reacción daban lugar a rendimientos bajos, esto debido a que la cantidad disponible del haluro en la mezcla de reacción resulta ser menor a la que se adiciona inicialmente. Esta observación se puede explicar debido a la volatilidad del reactivo y a que el sistema no tenía un cierre hermético. Con base a lo anterior, se optó por adicionar el haluro por etapas usando tiempos de molienda cortos. Un primer experimento haciendo uso de estas consideraciones condujo a un rendimiento de 47% (Tabla 5, experimento 2). A continuación, se incrementaron a 8 equiv. del α -haloéster y a 15 min. más el tiempo de molienda y se analizó el efecto del empleo de auxiliares de molienda. Mediante el uso de SiO_2 y NaCl , se lograron rendimientos de 16 y 54%, respectivamente (Tabla 5, experimentos 3 y 4). Al incrementar la cantidad de NaCl el rendimiento se incrementó ligeramente a un 60% (Tabla 5, experimento 5).

Por otro lado, el empleo de virutas de zinc en lugar de polvo no condujo a mejores rendimientos comparados con los ya obtenidos (Tabla 5, experimento 6). En todos los ensayos realizados se habían empleado 2 balines de 12mm de diámetro, así que se estudió el efecto de variar la cantidad de estos últimos. La incorporación de una cantidad mayor de balines más pequeños no mejoró considerablemente el rendimiento (Tabla 5, experimento 7).

El incremento en la frecuencia de operación del equipo hasta 25 Hz empleando como auxiliar de molienda NaCl y Na_2SO_4 produjo aglomeración de los

componentes de reacción y los rendimientos no fueron los mejores (Tabla 5, experimentos 8 y 9).

Después de varios ensayos el rendimiento máximo obtenido fue del 60% (Tabla 5, experimento 5), por lo que se decidió ensayar estas condiciones con diferentes aldehídos, observándose que la reacción se llevó a cabo en rendimientos moderados que nunca superaron el 60% (compuestos **90-95**, Figura 14).

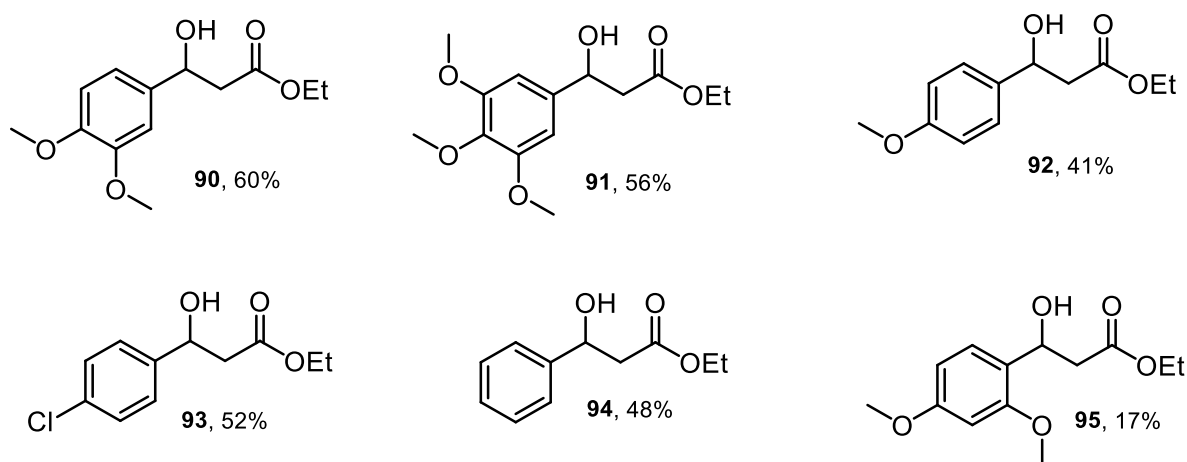
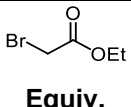


Figura 14. Primeros ejemplos obtenidos con la reacción de Reformatsky.

No se encontró una dependencia del rendimiento con la estructura y el carácter electrofílico de los aldehídos. Se decidió seguir optimizando las condiciones de reacción, ajustando el equipo a la máxima frecuencia (25 Hz) y haciendo variaciones en los equivalentes de reactivos.

A pesar de que los reactivos de Reformatsky son mucho más estables que los reactivos de Grignard, se pensó que la presencia del NH_4Cl podría estar afectando a la reacción, así que se probó nuevamente la reacción sin agregar dicho reactivo. Por otro lado, se omitió el uso de auxiliares como NaCl para permitir la interacción directa de los reactivos entre sí y evitar la aglomeración de éstos. Con estos cambios se observó un incremento considerable del rendimiento, casi de un 20%. (Tabla 6, experimento 1).

Tabla 6. Segunda optimización de las condiciones para la reacción de Reformatsky, experimentos realizados a 25 Hz.

No.	Zn Equiv.	 Equiv.	Tiempo (min)	No. de balines	Diámetro de los balines (mm)	Rend. %
1	20	8	15x4	2	12	88
2	5	5	20x2	2	12	33
3	6	5	20x2	4	0.95	46
4	8	5	20x2	7	1.11	46
5	8	5	20x2	5	0.95	47
6	8	3	15x4	3	12	52
7	15	3	15x4	3	1.11	83
8	18	8	15x4	2	12	88
9	15	12	15x4	2	12	80

Se llevaron a cabo experimentos disminuyendo la cantidad de zinc (5 equiv.), del haluro (5 equiv.) y el tiempo de reacción a 40 min en lugar de 1 h, encontrándose que bajo estas condiciones el rendimiento de la reacción disminuyó de manera considerable, 33% (Tabla 6, experimento 2). En experimentos posteriores se incrementó ligeramente la cantidad de zinc manteniendo constante el tiempo y la frecuencia, y de manera simultánea, se cambió el tamaño y la cantidad de los balines. Este tipo de variaciones no surtió el efecto deseado, los rendimientos sufrieron un incremento muy ligero, hasta un máximo de 47% (Tabla 6, experimentos 3-5). Con el incremento en el tiempo de reacción, mientras se disminuía la cantidad de α -haloéster, se observó un ligero incremento del rendimiento (Tabla 6, experimento 6). Al mantener los parámetros constantes, excepto la cantidad de zinc que fue casi duplicada, el rendimiento se vio ampliamente favorecido (Tabla 6, experimento 7). Dos experimentos finales donde se incrementó la cantidad de bromoacetato de etilo, demostraron que existe mayor dependencia de la cantidad de zinc y en menor grado de la cantidad del compuesto halogenado (Tabla 6, experimentos 8 y 9).

Después de todos estos experimentos, se encontró que los mejores rendimientos se obtenían cuando se empleaban 18 equiv. de Zn, 8 equiv. del α -haloéster y la molienda se realizaba a una frecuencia de 25 Hz, durante 4 periodos de 15 min cada uno. De esta manera, las condiciones encontradas se aplicaron a diversos aldehídos obteniendo rendimientos de moderados a buenos (Figura 15).

Cuando se emplearon aldehídos aromáticos los rendimientos fueron buenos en su mayoría. La presencia de sustituyentes electrodonadores en el sistema aromático no influyó en gran medida en el rendimiento obtenido. Los aldehídos con grupos electroattractores tampoco no mostraron un cambio significativo. El mejor rendimiento se produjo cuando se usó 4-clorobenzaldehído (compuesto **93**, 86%). El empleo de compuestos heteroaromáticos (compuesto **102**), condujo a un rendimiento bueno de 72% solo cuando se utilizó el tiofencarbaldehído, mientras que para el caso del furaldehído (compuesto **103**) el rendimiento disminuyó hasta 41% y cuando se empleó el *N*-metil-2-carbaldehído (compuesto **113**) solo se observaron trazas del producto de adición al carbonilo y del producto de eliminación (compuesto **114**). Cuando se emplearon aldehídos alifáticos, los rendimientos fueron bajos y en el mejor de los casos, moderados. Aldehídos como propionaldehído, butiraldehído e isobutiraldehído no fueron aptos para la metodología por su alta volatilidad y las características del sistema empleado. También se llevó a cabo la reacción con tres compuestos α , β -insaturados, con lo que se aislaron los β -hidroxiésteres (compuestos **99**, **104**, **110**) y no se observó el producto de una posible adición tipo Michael.

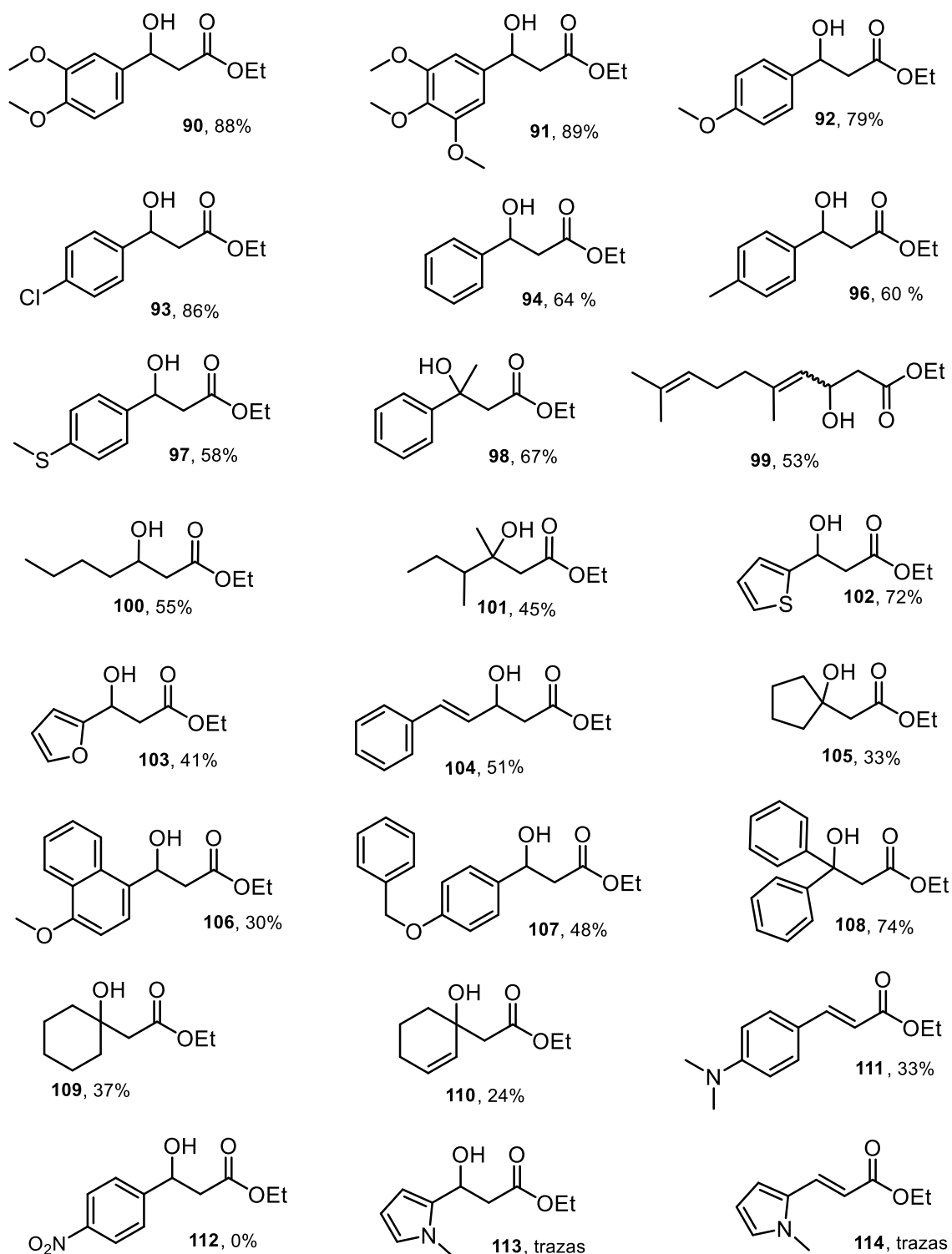


Figura 15. Compuestos obtenidos con las condiciones optimizadas.

Dos aldehídos dieron resultados particulares a los que se obtuvieron en su mayoría. Cuando se empleó 4-(dimetilamino) benzaldehído el producto obtenido resulto ser

el compuesto α , β -insaturado **111**, generado por la deshidratación del alcohol correspondiente. Otro caso, fue el 4-nitrobenzaldehído, el cual no entregó producto alguno. Los resultados coinciden con un trabajo que menciona estas dificultades.¹³⁴ Para este último caso, se decidió intentar una metodología similar a la reportada⁸⁴, colocando en el molino únicamente el zinc y el bromoacetato de etilo y agregando después de 20 minutos de molienda, el aldehído y continuando con la agitación por otros 30 minutos. Sin embargo, bajo esta metodología nuevamente los resultados fueron similares, no se logró aislar producto alguno; solo se obtuvieron trazas de un sólido amarillo insoluble que no se pudo identificar. Es posible que debido a la presencia del grupo nitro se lleve a cabo un proceso similar al que ocurre en la reacción de Bartoli,¹³⁵ es decir, que el enolato de zinc se adicione al grupo nitro y los productos obtenidos de esta reacción se degraden rápidamente.

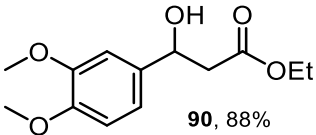
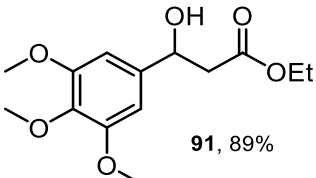
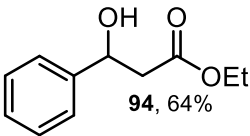
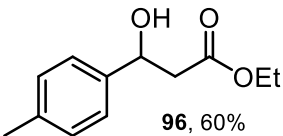
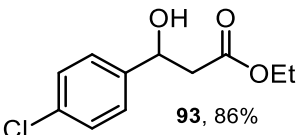
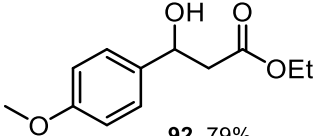
De manera paralela, se realizaron experimentos empleando Mg e In en lugar de zinc. Así mismo, se utilizó 3,4-dimetoxibenzaldehído (**89**) y bromoacetato de etilo. Sin embargo, los rendimientos con el aldehído **89** fueron muy bajos, 22 y 3%, respectivamente, por lo que no se continuó su estudio.

Finalmente, se llevó a cabo una investigación bibliográfica que permitiera comparar los resultados obtenidos con la metodología desarrollada y las previamente reportadas (Tabla 7).

¹³⁴ Altenburger, J. M.; Schirlin, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7255-7258.

¹³⁵ Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 5, 657-663.

Tabla 7. Comparación de los resultados obtenidos con resultados reportados en la literatura.

Comp. ^{a, b}	Rend. ^c	Condiciones ^d	Ref.
 <p>90, 88%</p>	92%	“Zinc wool”, benceno anhidro, 14 h de reacción.	136
 <p>91, 89%</p>	80%	Zn soportado en PS, su preparación requirió 90 min; 3 h de reacción, en THF.	137
 <p>94, 64%</p>	91%	Activación previa del metal, 3 h para la síntesis del reactivo de alquilzinc, en THF; atmósfera inerte; 3h de reacción.	138
 <p>96, 60%</p>	98%	Ph ₃ PO como aditivo, atmósfera inerte en Et ₂ O, 1-3 h de reacción.	139
 <p>93, 86%</p>	92	Los reactivos se molieron en un mortero, la reacción se llevó a cabo en un microondas doméstico (extremadamente peligroso por las altas temperaturas que pueden alcanzar los metales).	140
 <p>92, 79%</p>	90%	Ph ₃ PO como aditivo, atmósfera inerte en Et ₂ O, 1-3 h de reacción.	139

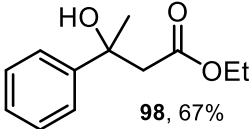
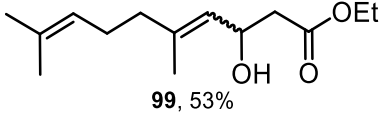
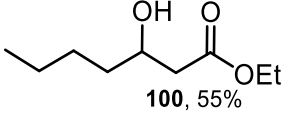
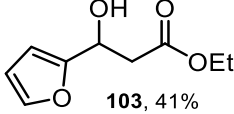
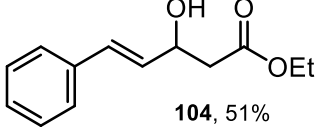
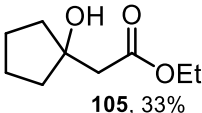
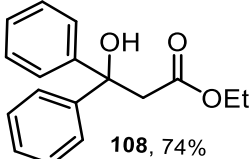
¹³⁶ Ayres, D. C.; Mhasalkar, S. E. *J. Chem. Soc. C.*, **1968**, 0, 1885-1887.

¹³⁷ Mąkosza, M.; Grela, K.; Fabianowski, W. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 9575-9580.

¹³⁸ Kawakami, J. I.; Nakamoto, K.; Nuwa, S.; Handa, S.; Miki, S. *Eur. Pat. Appl.* 1471056, 2004.

¹³⁹ Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Vicennati, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 975-978.

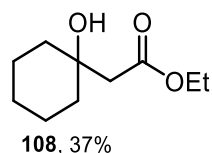
¹⁴⁰ Gholap A. R.; Chavan, A. P. *J. Chem. Research*, **2003**, 10, 374-376.

 <p>98, 67%</p>	<p>96% Activación previa del metal, 3 h para la síntesis del reactivo de alquilzinc, en THF; atmósfera inerte; 3h de reacción.</p>	138
 <p>99, 53%</p>	<p>85% Requiere de la preparación de una aleación Zn/Ag que después es lavada con Et₂O seis veces, 30 min de reacción.</p>	141
 <p>100, 55%</p>	<p>74% Requiere del uso de un sistema de condensación y regulación de presión, además de la activación del zinc con una solución ácida.</p>	142
 <p>103, 41%</p>	<p>91% Activación previa del metal, 3 h para la síntesis del reactivo de alquilzinc, en THF; atmósfera inerte; 3h de reacción.</p>	138
 <p>104, 51%</p>	<p>81% Activación previa del zinc, requirió al menos 1.5 h para llevar a cabo la reacción.</p>	143
 <p>105, 33%</p>	<p>94% Activación previa del metal, 3 h para la síntesis del reactivo de alquilzinc, en THF; atmósfera inerte; 3h de reacción.</p>	138
 <p>108, 74%</p>	<p>95% Los reactivos se molieron en un mortero, la reacción se llevó a cabo en un microondas doméstico (extremadamente peligroso por las altas temperaturas que pueden alcanzar los metales).</p>	140

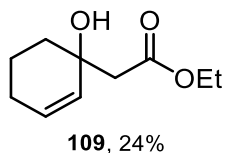
¹⁴¹ Bortolussi, M.; Seyden-Penne, J. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2355-2361.

¹⁴² Frankenfeld, J. W.; Werner, J. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3689-3691.

¹⁴³ Beignet, J.; Jervis, P. J.; Cox, L. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5462-5475.



95% Activación previa del metal, 3 h para la síntesis del reactivo de alquilzinc, en THF; atmósfera inerte; 3h de reacción. 138



94% Activación previa del metal, 3 h para la síntesis del reactivo de alquilzinc, en THF; atmósfera inerte; 3h de reacción. 138

^a No se realizó activación previa del Zn, sistema abierto a la atmósfera, no se usaron disolventes durante la reacción, el proceso se completó en 1 h

^b Algunas de las moléculas obtenidas no se mencionan en la tabla debido a que no existe un reporte relacionado.

^c Se incluye el rendimiento reportado más alto.

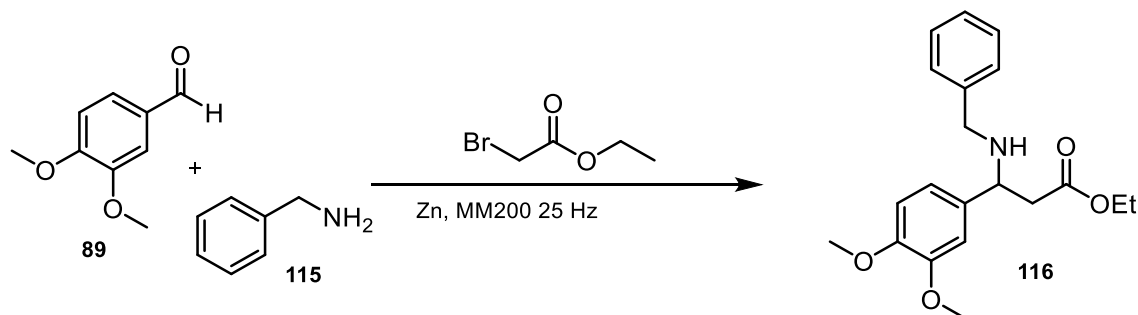
^d Se incluyen los resultados con condiciones de reacción análogas al procedimiento desarrollado; existen diferentes reportes donde puede variar el metal empleado, principalmente.

Al comparar los resultados obtenidos con los descritos anteriormente, se puede ver que existen muy buenos resultados ya reportados, pero las metodologías no son totalmente comparables. En algunos casos se requiere una activación del zinc y puede resultar tediosa o complicada. En otras situaciones el procedimiento puede llegar a ser peligroso. El uso de disolventes, mayormente anhidros, es el común denominador. De las distintas opciones que existen, entre las que se encuentra la desarrollada en este trabajo para llevar a cabo la reacción de Reformatsky, cualquiera puede ser usada según las circunstancias que se presenten, todas presentan ventajas y desventajas.

En la metodología desarrollada, el común denominador fue el sistema abierto, esta condición obligó a realizar las adiciones del EBA por etapas, principalmente debido a la gran volatilidad de éste. Debido a limitaciones técnicas, no fue posible explorar condiciones de reacción con un sistema cerrado. Posiblemente, un sistema de este tipo mejorará los rendimientos de la reacción, disminuirá los tiempos de reacción y

las cantidades de reactivos. Es necesario llevar a cabo estudios posteriores que ayuden a comprobar esta hipótesis.

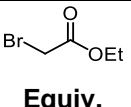
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se pensó en ampliar el alcance de la metodología. Para esto se buscó llevar a cabo una reacción multicomponente, empleando la bencilamina (**115**), el 3,4-dimetoxibenzaldehído (**89**) y el EBA, en presencia de zinc (Esquema 37).



Esquema 37. Estudio de la reacción de Reformatsky con un enfoque de multicomponentes.

En un primer experimento se realizó un proceso de una sola etapa, se colocaron en el molino 1 equiv. de la amina, 1 equiv. del aldehído, 8 equiv. del bromoacetato de etilo y 18 equiv. de zinc y la mezcla de reacción se molió durante 1h. Desafortunadamente, en este experimento solo se observó la formación del alcohol previamente obtenido **90**, pero no de la amina **116** que se obtendría como producto de la adición a la imina (Tabla 8, experimento 1). Se llevó a cabo un segundo experimento en las mismas condiciones, pero en dos etapas, primero se molió durante media hora el aldehído y la amina para formar la imina. Posteriormente, se agregó el zinc y el bromoacetato de etilo y se continuó la molienda media hora más. Sin embargo, los resultados fueron similares al primer experimento, no se observó la formación de la amina esperada. En un tercer experimento, se siguieron las condiciones anteriores agregando 50 mg de malla molecular 4Å (MM 4Å) como agente deshidratante, para favorecer la formación de la imina. Sin embargo, de igual manera a los primeros experimentos, solo se observó el alcohol **90**.

Tabla 8. Optimización de las condiciones para la reacción de Reformatsky con enfoque multicomponente.

No. ^a	BnNH ₂ Equiv.	 Equiv.	Zn Equiv.	Auxiliar	Tiempo (min)	Rend. %
1	1	8	18	--	60x1	--
2	1	8	18	--	30x2	--
3	1	8	18	MM 4Å, 50 mg	30x2	--

^a Todos los experimentos se realizaron a una frecuencia de 25 Hz, con dos balines de acero de 12mm.

Debido a estos resultados, se realizó un experimento de control para verificar la formación de la imina, se molió un equivalente del aldehído **89** y uno de la amina **115** con 100mg de MM 4Å. De este experimento se comprobó que la imina se formaba, pero quedaba cierta cantidad de aldehído remanente.

Se decidió cambiar el aldehído por 4-clorobenzaldehído (**117**) y realizar más experimentos para obtener el producto **118**. El primer experimento se llevó a cabo con condiciones similares a las empleadas en el experimento 3 de la Tabla 8, aunque la cantidad de MM 4Å se incrementó a 100 mg. Bajo estas condiciones sí se aisló la amina deseada con un rendimiento de 13% (Tabla 9, experimento 1). Posteriormente, se estudió el efecto de incrementar la cantidad de la amina (Tabla 9, experimentos 2 y 4) e incrementar la cantidad de malla molecular (Tabla 9, experimento 3). Los experimentos anteriores se realizaron teniendo como antecedente el hecho de que quedaba un remanente del aldehído sin reaccionar. Tomando en cuenta la volatilidad del bromoacetato de etilo en las condiciones de reacción, éste se adicionó en cuatro porciones, y además se incrementó el tiempo de molienda durante la primera etapa.

Tabla 9. Condiciones de optimización para la reacción de Reformatsky con enfoque multicomponentes.

Reaction scheme: 4-chlorobenzaldehyde (117) + benzylamine (115) $\xrightarrow[\text{Zn, MM200 25 Hz}]{\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{Br}}$ product 118.

No. ^a	BnNH ₂ Equiv.	 Equiv.	Zn Equiv.	Auxiliar	Tiempo (min)	Proporción ROH:RNH ₂	Rend. %
1	1	8	18	MM 4Å, 100 mg	30x2	48:52	13
2	2	8	18	MM 4Å, 100 mg	60+15x4	60:40	23
3	1	8	18	MM 4 Å, 150 mg	60+15x4	57:43	24
4	3	8	18	MM 4Å, 100 mg	40+15x4	2:1	25

^a Todos los experimentos se realizaron a una frecuencia de 25 Hz, con dos balines de acero de 12mm.

Con estos experimentos, se observó que dos equiv. de bencilamina incrementan el rendimiento de la reacción. El empleo de tres equiv. de la amina no es significativo (Tabla 9, experimentos 2 y 4). Por otra parte, se pudo observar un rendimiento del 24% al incrementar la cantidad de MM 4Å a 150 mg (Tabla 9, experimento 3). Durante todos los experimentos se obtuvo el alcohol **90**, consecuencia de que la imina no se forma completamente. Se deberán realizar más experimentos buscando optimizar las condiciones de la reacción, poniendo especial énfasis en la formación de la imina.

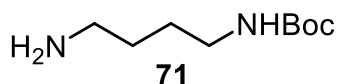
4.4 Conclusiones

- Se logró llevar a cabo la reacción de Reformatsky en condiciones libres de disolvente, tiempos cortos de reacción, con una metodología sencilla que no requiere previa activación del zinc y con buen rendimiento.
- La metodología desarrollada fue aplicable a gran diversidad de aldehídos alifáticos, aromáticos y α,β -insaturados.
- Al comparar los resultados obtenidos con las metodologías reportadas, se notó que los métodos reportados y el desarrollado aquí, presentan ciertas ventajas y desventajas. Se debe continuar explorando posibilidades, principalmente enfocadas al uso de sistemas cerrados, que mejoren la metodología desarrollada.
- Cuando se intentó extender el alcance de la metodología a la adición de iminas, se comprobó que éste era pobre. Se proyecta extender dicha metodología a diversos aldehídos, aminas y compuestos α -halogenados.
- Los resultados obtenidos demuestran las ventajas que presenta la mecanoquímica respecto a las técnicas convencionales.

5. Parte experimental

Consideraciones generales: Todos los reactivos se usaron directamente del proveedor comercial, sin purificación previa. El avance de las reacciones se monitoreó empleando cromatografía en capa fina, se usaron placas Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄. Los productos obtenidos se purificaron mediante cromatografía en columna empleando sílice gel marca Aldrich grado técnico con tamaño de poro de 60 Å, tamaño de partícula malla 230-400. Las reacciones irradiadas por microondas se realizaron en un equipo CEM discover, empleando un sistema cerrado. Todos los experimentos de mecanoquímica fueron realizados en un molino de bolas marca Retsch modelo MM200, se emplearon balines de acero inoxidable de distintos tamaños. Los espectros de resonancia magnética nuclear se adquirieron en los equipos Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance 300MHz y Bruker Avance III 400 MHz; se utilizó CDCl₃ marca Cambridge Isotope Laboratories, Inc. como disolvente deuterado. Los espectros de masas fueron adquiridos en un equipo Jeol The AccuTOF JMS-T100LC mediante la técnica DART.

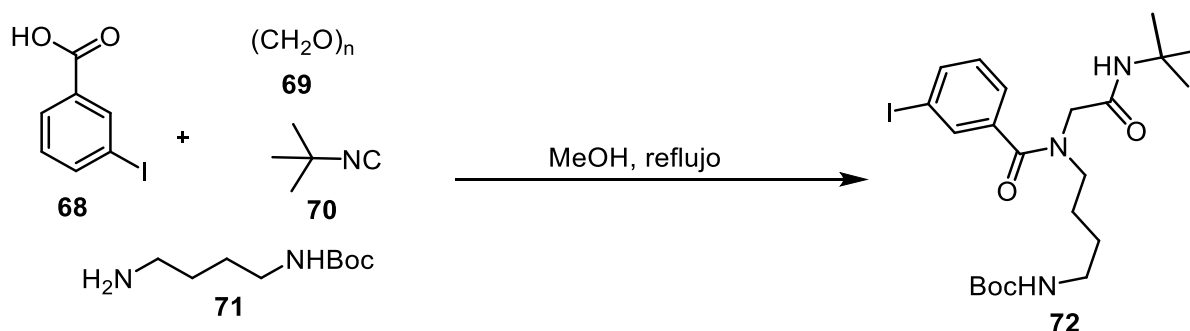
Síntesis de compuestos con cadenas poliénicas



Carbamato de *tert*-Butil *N*-(4-aminobutil) 71: La reacción de monoprotección se realizó de acuerdo con lo descrito en la literatura¹⁴⁴. En un baño de hielo se adicionó lentamente durante 4h, una solución de di-*tert*-butil dicarbonato (0.982g, 4.5 mmol) en CHCl₃ (23mL) a una solución de 1,4-diaminobutano (4 g, 45 mmol) en CHCl₃ (45mL). Una vez concluido el proceso de adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 12h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se lavó 8 veces con agua destilada, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró mediante destilación a presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillo viscoso que se usó como producto crudo en las reacciones posteriores.

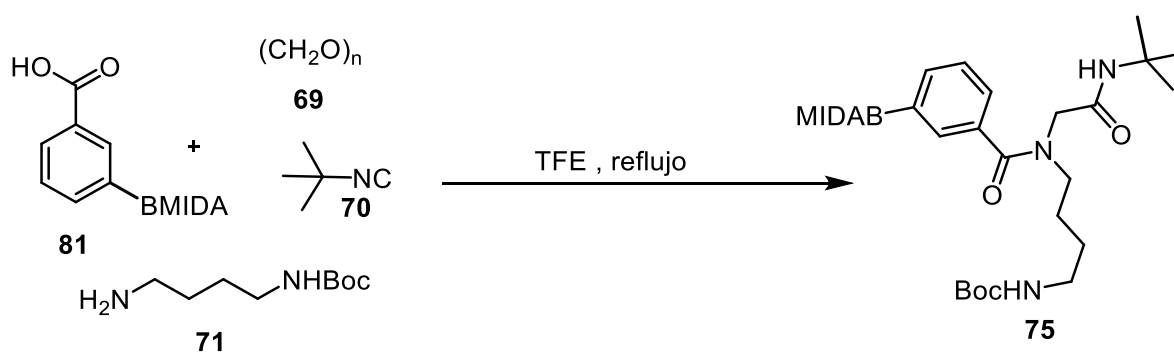
¹⁴⁴ Muller, D.; Zeltser, I.; Bitan, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 411-416.

Síntesis del aducto de Ugi 72



Se disolvió *tert*-butil N-(4-aminobutil) carbamato **71** (372 mg, 1.976 mmol), ácido 3-yodobenzoico (490 mg, 1.976 mmol), *tert*-butilisonitrilo (225 μ L, 1.976 mmol) y paraformaldehído (59 mg, 1.976 mmol) en metanol (20mL). La mezcla de reacción se agito a reflujo durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente y se purificó mediante columna de gel de sílice, utilizando un sistema de elución hexano: AcOEt:MeOH 1:2:0.3. Se aislaron 694 mg de un aceite amarillo, 66% de rendimiento.

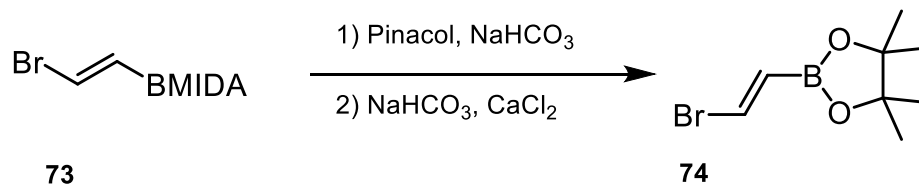
Síntesis del aducto de Ugi 75 que contiene un éster MIDAboronato



Se disolvió *tert*-butil N-(4-aminobutil)carbamato **71** (100 mg, 0.53 mmol) y paraformaldehído (16 mg, 0.53 mmol) en trifluoroetanol (6mL), la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se agregó ácido 3-MIDA-benzoico (147 mg, 0.53 mmol) y *tert*-butilisonitrilo (60 μ L, 0.53 mmol) y la mezcla de reacción

se agitó durante 5 h a 60 °C. Transcurrido el tiempo de reacción se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con un sistema de elución hexano: AcOEt:MeOH (1:2:0.5). Se aislaron 137 mg de un aceite transparente, 46% de rendimiento.

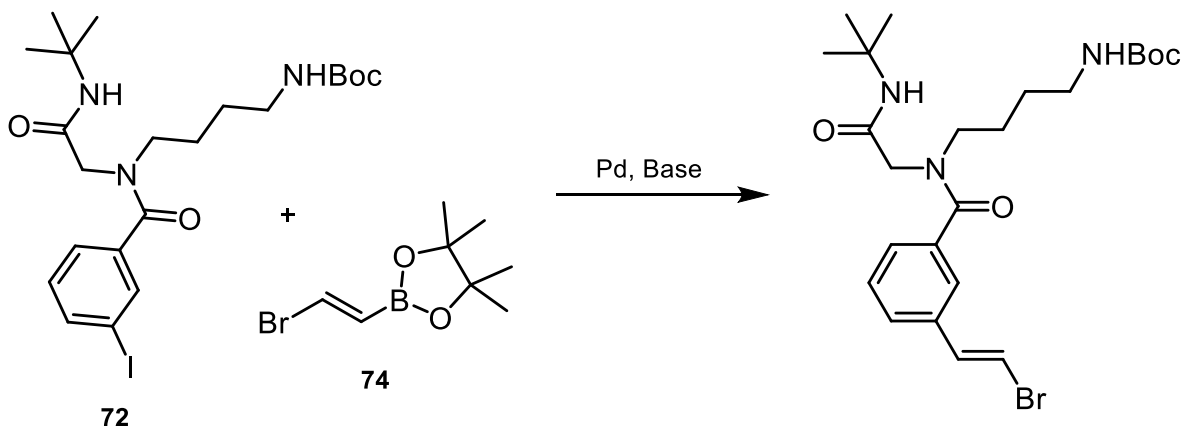
Desprotección/protección de las unidades bifuncionales



El procedimiento de desprotección/protección se realizó de acuerdo con lo descrito en la bibliografía¹⁴⁵. Se disolvió la unidad bifuncional **73** (50 mg, 0.94 mmol), NaHCO₃ (39.5 mg, 0.47 mmol) y pinacol (166 mg, 1.41 mmol) en MeOH y se agitó la solución durante 3 h a 45 °C. Posteriormente se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y, una vez alcanzada dicha temperatura, se filtró a través de celita, haciendo lavados con acetona. Se evaporó el disolvente y al crudo de reacción se le adicionó CaCl₂, NaHCO₃ y tolueno, dicha mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, haciendo lavados con acetona. Se evaporó el disolvente y se agregó una pequeña cantidad de MeCN para eliminar completamente el tolueno. Se obtuvo un aceite blanco ligeramente amarillento que fue usado inmediatamente en la reacción de acoplamiento.

¹⁴⁵ Woerly, E. M.; Roy, J.; Burke, M. D. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 484-491.

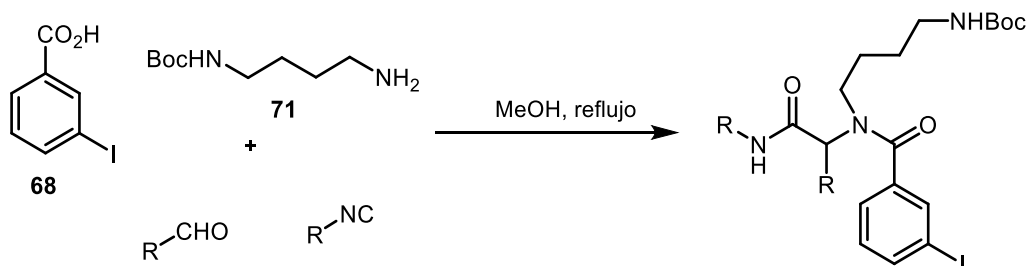
Procedimiento de acoplamiento para la obtención de cadenas poliénicas.



El procedimiento general consistió en disolver el ácido borónico **74** (o el éster MIDA boronato **73**) y el aducto de Ugi (**72** o **75**) en una mezcla de disolventes o en DMSO (según sea el caso), la solución se desgasificó mediante burbujeo con argón durante 30 min y posteriormente se agregó el catalizador y se continuó burbujeando Ar. Con la fase orgánica desgasificada, se adicionó la base, disuelta en agua y desgasificada. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, cubriendo el matraz con papel aluminio para evitar su exposición a la luz ambiental. Todo el proceso fue monitoreado constantemente mediante cromatografía en capa fina. Como se indica en párrafos anteriores, no se observaron cambios aparentes; siempre se notó la presencia de los aductos de Ugi y las unidades bifuncionales intactas. Nunca se observó, por cromatografía en capa fina, alguna mancha que indicara la formación del producto de acoplamiento. Las placas cromatográficas se revelaron con luz UV y con otros reveladores de uso cotidiano en el laboratorio como el *p*-anisaldehído o la ninhidrina.

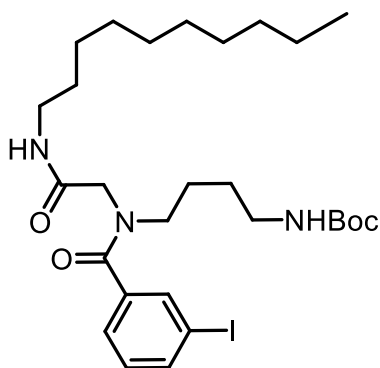
Síntesis de macrociclos con cadenas alifáticas largas

Procedimiento general para la síntesis del primer aducto de Ugi



En un matraz de bola se disolvieron los cuatro componentes, el *tert*-butil *N*-(4-aminobutil) carbamato **71** (1 equiv.), el ácido 3-yodobenzóico **68** (1 equiv.), el isonitrilo con longitud de cadena variable (1 equiv.) y el aldehído (formaldehído o un derivado del benzaldehído) (1 equiv.). El disolvente empleado fue MeOH, la concentración de la reacción fue de 0.8 M. Se colocó un refrigerante al matraz y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y el crudo de reacción se purificó empleando una columna empacada con sílice gel y como eluyente una mezcla de disolventes compuestas por hexano:AcOEt:MeOH, las proporciones se variaron de acuerdo a la polaridad de los compuestos.

tert-butil (4-(N-(2-(decilamino)-2-oxoetil)-3-yodobenzamido) butil) carbamato (79d).

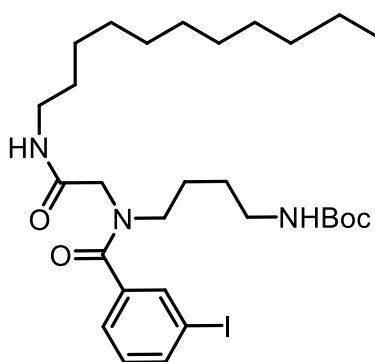


79d 74%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt: MeOH (1:2:0.3), se aislaron 175 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 74%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.53 – 7.28 (m, 1H), 7.17 (q, $J = 8.4, 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.57 – 2.83 (m, 6H), 1.62 (d, $J = 15.3$ Hz, 3H), 1.45 (s, 13H), 1.27 (s, 16H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 168.8, 156.3, 141.6,

138.9, 135.5, 130.2, 129.1, 125.7, 94.2, 79.2, 50.7, 50.1, 39.6, 31.9, 29.6, 29.3, 28.5, 27.0, 22.7, 14.1.

tert-butil (4-(3-yodo-N-(2-oxo-2-(undecilamino)etil)benzamido) butil) carbamato (79e).

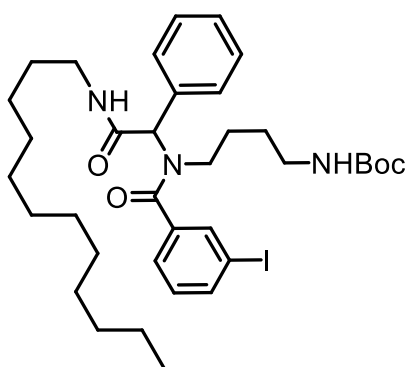


79e 60%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (1:2), se aislaron 354 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 60%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.83 – 7.66 (m, 2H), 7.53 – 7.28 (m, 1H), 7.23 – 6.94 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.23 – 6.82 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.53 – 2.84 (m, 7H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 10H), 1.26 (s, 17H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 168.6, 156.0, 138.7, 137.5, 135.4, 130.1, 125.6, 94.1, 39.7, 31.8, 29.5, 29.2, 28.4, 26.9, 22.6, 14.1.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 168.6, 156.0, 138.7, 137.5, 135.4, 130.1, 125.6, 94.1, 39.7, 31.8, 29.5, 29.2, 28.4, 26.9, 22.6, 14.1.

tert-butil (4-(N-(2-(dodecilamino)-2-oxo-1-feniletil)-3-yodobenzamido) butil) carbamate (86a).

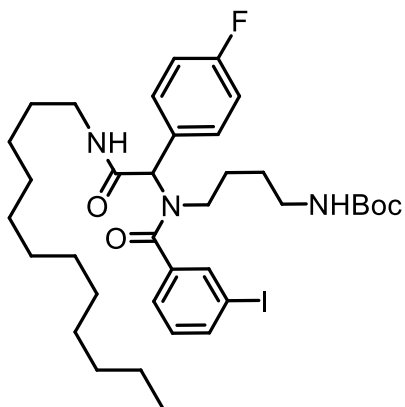


86a 73%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (1:1), se aislaron 291 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 73%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.18 – 6.92 (m, 1H), 7.55 – 7.23 (m, 5H), 7.20 – 7.00 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.72 – 2.92 (m, 3H), 2.97 – 2.44 (m, 2H), 1.45 – 1.30 (m, 12H), 1.19 (s, 17H), 0.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 169.2, 155.8,

138.5, 135.2, 135.2, 130.2, 129.2, 128.9, 128.7, 125.5, 94.1, 39.8, 39.5, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.4, 26.9, 22.6, 14.1.

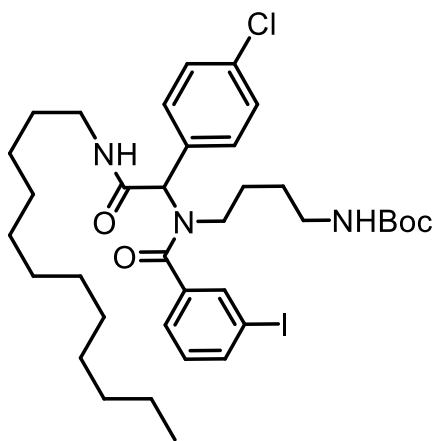
tert-butil (4-(N-(2-(dodecilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-3-yodobenzamido)butil) carbamato (86b).



86b 56%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (3:1), se aislaron 415 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 56%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.26 (m, 3H), 7.19 – 7.01 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.26 (tt, $J = 12.8, 6.9$ Hz, 4H), 3.01 – 2.46 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.57 – 1.34 (m, 18H), 1.25 (s, 18H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.4, 161.1, 155.9, 138.7, 138.4, 135.3, 131.2, 131.1, 131.0, 130.3, 125.6, 116.1, 115.8, 39.9, 31.9, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 28.4, 26.9, 22.7, 14.1.

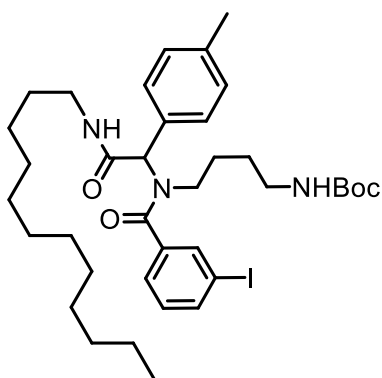
tert-butil (4-(N-(1-(4-clorofenil)-2-(dodecilamino)-2-oxoetil)-3-yodobenzamido)butil) carbamato (86c).



86c 52%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (3:1), se aislaron 397 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 52%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75 – 7.58 (m, 2H), 7.45 – 7.20 (m, 5H), 7.18 – 6.99 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.42 – 2.49 (m, 8H), 1.41 – 1.29 (m, 15H), 1.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 21H), 0.81 (t, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 168.8, 155.7, 138.6, 138.1, 135.1, 134.4, 133.9, 130.4, 130.1, 128.9, 125.4, 94.1, 78.7, 39.7, 31.8, 29.5, 29.5, 29.5, 29.2, 29.1, 28.3, 26.8, 22.5, 14.0.

tert-butil (4-(N-(2-(dodecilamino)-2-oxo-1-(4-tolil) etil)-3-yodobenzamido) butil) carbamato (86d).

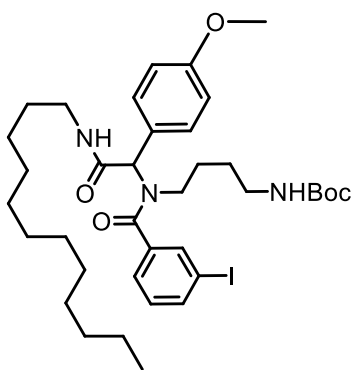


86d 57%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (2:1), se aislaron 355 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 57%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 6.94 (m, 4H), 6.43 (s, 1H) 5.81 (s, 1H), 5.37 – 4.35 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 16.6$ Hz, 4H), 3.07 – 2.52 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 4H), 1.33 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 19H), 0.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6, 169.4, 155.8,

138.7, 138.5, 138.4, 135.2, 132.1, 130.1, 129.9, 129.5, 129.2, 129.0, 125.5, 94.0, 78.8, 62.5, 47.9, 40.1, 39.7, 39.5, 31.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 28.4, 27.3, 26.8, 22.6, 21.1, 14.1.

tert-butil (4-(N-(2-(dodecilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-yodobenzamido) butil) carbamato (86e).

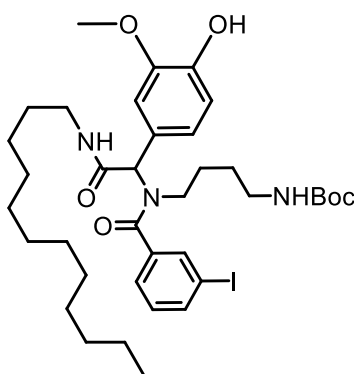


86e 41%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (1:1), se aislaron 256 mg de un aceite amarillo viscoso con un rendimiento de 41%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.10 (dt, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.00 – 5.56 (m, 1H), 5.00 – 4.36 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 4H), 3.08 – 2.59 (m, 3H), 1.36 (s, 11H), 1.20 (d, $J = 3.7$ Hz, 20H), 0.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 169.6,

159.8, 155.9, 141.6, 138.8, 138.6, 138.5, 135.2, 130.7, 130.2, 130.0, 129.1, 127.0, 125.6, 114.3, 94.1, 39.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.3, 29.2, 28.4, 26.9, 22.7, 14.1.

tert-butil (4-(N-(2-(dodecilamino)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-oxoetil)-3-yodobenzamido) butil) carbamato (86f).

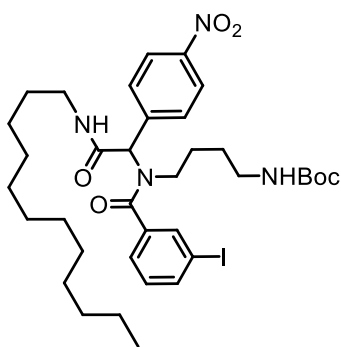


86f 33%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (2:1), se aislaron 237 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 33%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.44 – 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 4H), 2.73 (s, 1H), 1.37 (s, 10H), 1.20 (s, 18H), 0.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 169.5, 156.0, 147.3, 146.2, 138.5, 135.2, 130.2, 127.9, 125.6, 121.2, 116.0, 111.0,

94.0, 56.0, 39.9, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 28.4, 27.0, 22.7, 14.2.

tert-butil (4-(N-(2-(dodecilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-3-yodobenzamido) butil) carbamato (86g).

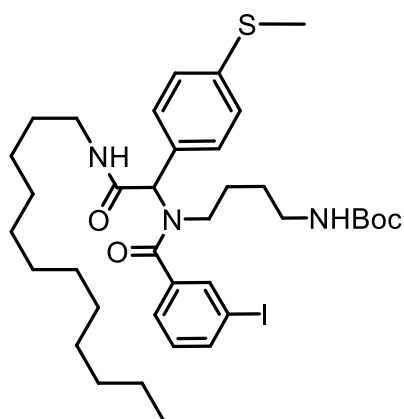


86g 54%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (2:1), se aislaron 380 mg de un aceite amarillo viscoso con un rendimiento de 54%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.12 (dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 3H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.36 – 3.08 (m, 6H), 3.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.43 – 1.28 (m, 31H), 1.16 (s, 22H), 0.81 (t, $J =$

6.9, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0, 168.2, 155.8, 147.5, 142.8, 141.6, 139.0, 138.6, 137.6, 135.2, 130.3, 129.9, 129.5, 128.9, 125.5, 123.7, 94.2, 78.9, 39.8, 31.8, 29.5, 29.5, 29.5, 29.2, 29.2, 28.3, 27.2, 26.9, 22.6, 14.0.

tert-butil (4-(N-(2-(dodecilamino)-1-(4-(metiltio) fenil)-2-oxoetil)-3-yodobenzamido) butil) carbamato (86h).

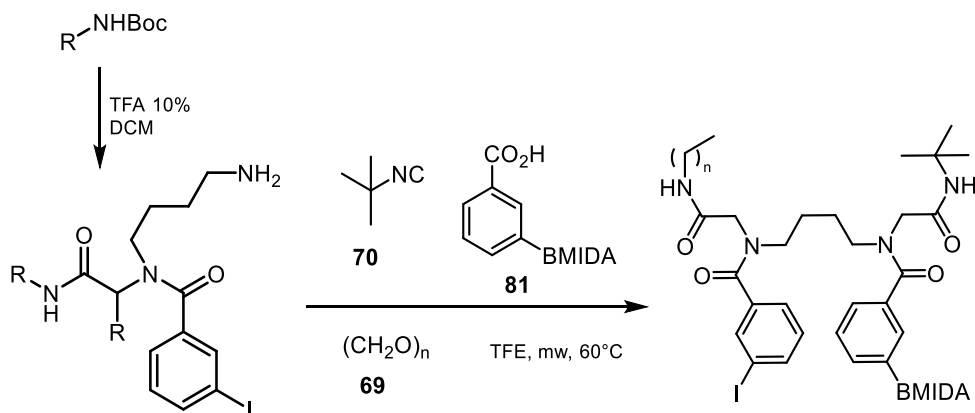


86h 35%

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt (1:1), se aislaron 261 mg de un aceite amarillo viscoso con un rendimiento de 35%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 3H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.33 – 4.86 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.21 (s, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.41 (s, 4H), 1.34 (s, 15H), 1.27 – 1.13 (m, 24H), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

170.7, 169.2, 155.8, 141.5, 138.7, 138.5, 138.3, 135.2, 131.5, 130.2, 129.9, 129.6, 129.0, 126.3, 125.5, 94.1, 78.8, 39.8, 31.8, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.4, 26.9, 22.6, 15.3, 14.1.

Procedimiento general para la desprotección del grupo Boc y la síntesis del segundo aducto de Ugi

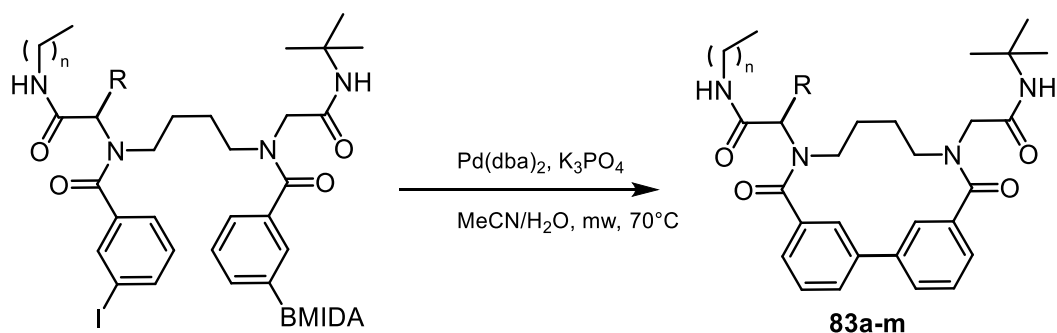


El aducto de Ugi **79a-e** u **86a-h** (1 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 a una concentración de 0.1M, posteriormente se agregó ácido trifluoroacético gota a gota hasta completar una solución al 10% en volumen. La mezcla de reacción se agitó durante media hora a temperatura ambiente. El fin de la reacción se confirmó mediante

cromatografía en capa fina y revelada con ninhidrina. Se evaporó el disolvente, se adicionaron gotas de tolueno y se evaporó el residuo para eliminar los remanentes del TFA. El crudo de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 y se le adicionó NaOH al 10%, se separaron las fases y se le realizaron lavados con agua destilada a la fase orgánica hasta llegar a un pH=7. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se empleó directamente en la siguiente reacción de Ugi.

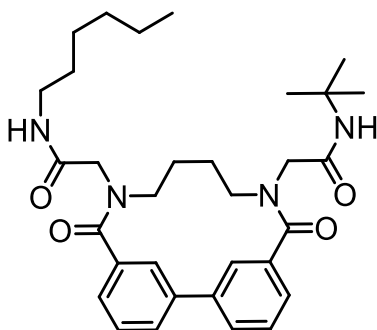
Para la segunda parte de esta etapa, en un vial de microondas se disolvieron los cuatro componentes, empleando un equivalente de cada uno: el aducto de Ugi con la amina desprotegida, ácido 3-MIDA-benzóico, *tert*-butilisonitrilo y formaldehído. El disolvente empleado fue TFE (0.1M). El vial se tapó y se sometió a irradiación con microondas manteniendo la temperatura constante a 60°C durante 1.5 h. El fin de la reacción se comprobó utilizando cromatografía en capa fina, con un sistema de elución de referencia hexano: AcOEt:MeOH 1:2:0.5, a partir del cual se hicieron ligeras variaciones de acuerdo a la polaridad de los compuestos obtenidos. Transcurrido el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó empleando una columna empacada con sílica gel y como eluyente una mezcla de disolventes compuesta por hexano: AcOEt:MeOH. Como ya se mencionó previamente (pág. 45), los productos que contienen los MIDA boronatos en su estructura fueron inestables y, a pesar del proceso de purificación, no fue posible caracterizarlos mediante RMN; los espectros obtenidos indican un proceso de degradación al estar en solución.

Procedimiento general para la reacción de macrociclación mediante un acoplamiento de SM



La materia prima se disolvió en una mezcla THF:MeCN (1:1) y se le burbujó Ar durante media hora, después se agregaron el catalizador (0.1 equiv.) y el ligante (0.2 equiv.) y se continuó con el proceso de desgasificación durante media hora más. Finalmente se agregó la base (7.5 equiv.) en una solución acuosa previamente desgasificada. La relación final de la solución fue THF:MeCN:H₂O (3:3:1) y el volumen de disolventes empleado fue el necesario para obtener una concentración final de la materia prima de 0.01M. Con todos los reactivos ya disueltos, se sometió la mezcla de reacción a irradiación de microondas, la temperatura se mantuvo constante a 70 °C durante 1.5 h. Se corroboró el final de la reacción empleando cromatografía en capa fina, el sistema de elución tomado como referencia fue hexano:AcOEt:MeOH (1:2:0.5), se hicieron variaciones en las proporciones del sistema, generalmente reduciendo la cantidad de MeOH, de acuerdo a la polaridad de los compuestos. Transcurrido el tiempo de reacción, se separaron las fases y se hicieron tres extracciones a la fase acuosa con AcOEt, se combinaron las fases orgánicas, se secó empleando Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de disolventes hexano:AcOEt:MeOH(2:1:0.5); las proporciones se adecuaron de acuerdo a lo observado en las placas cromatográficas.

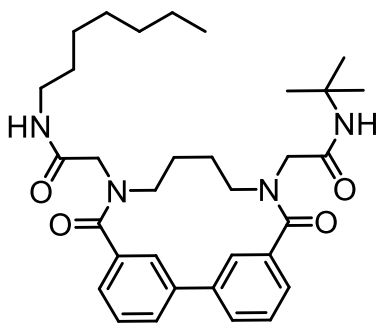
***N*-(*tert*-butil)-2-(9-(2-(hexilamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencenciclododecafano-4-il) acetamida (83a).**



83a 32% (6%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt: MeOH 1:2:0.5, se aislaron 18 mg de un sólido café con un rendimiento de 32% (rendimiento global de 6%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.12 – 6.18 (m, 7H), 4.34 – 3.50 (m, 7H), 3.22 (td, $J = 7.1, 5.8$ Hz, 2H), 2.46–1.37 (m, 5H), 1.35 – 0.97 (m, 11H), 0.95–0.68 (t, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.9, 170.7, 169.1, 168.3, 140.6, 140.5, 133.9, 133.7, 130.0, 129.9, 129.3, 129.2, 129.1, 128.7, 128.7, 55.6, 53.0, 52.5, 51.4, 39.6, 31.5, 29.5, 28.8, 27.1, 26.6, 22.6, 14.1. HRMS (DART, $M^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_4$: 549.34408, encontrado 549.34437.

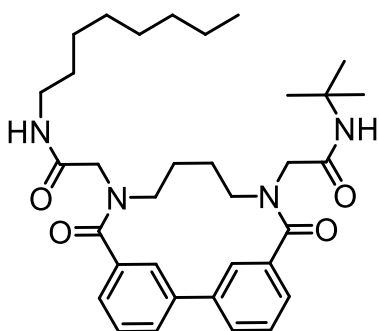
***N*-(*tert*-butil)-2-(9-(2-(heptilamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencenciclododecafano-4-il) acetamida (83b).**



83b 40% (9%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt:MeOH 1:2:0.5, se aislaron 24 mg de un sólido amarillo con un rendimiento de 40% (rendimiento global de 9%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 – 6.14 (m, 9H), 4.17–3.58 (m, 7H), 3.39–3.11 (m, 2H), 2.47 – 1.42 (m, 5H), 1.31 (d, $J = 19.1$ Hz, 19H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.8, 170.6, 168.9, 168.2, 140.5, 140.4, 133.8, 133.6, 129.8, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 128.6, 55.5, 52.9, 51.6, 51.2, 39.5, 31.7, 29.4, 28.9, 28.7, 27.1, 26.8, 22.5, 14.0. HRMS (DART, $M^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_4$: 563.35973, encontrado 563.35889.

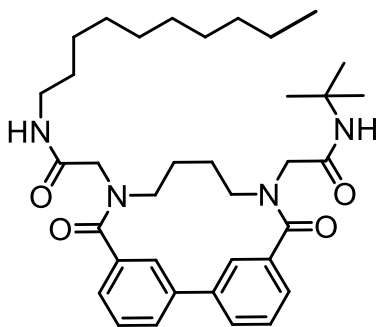
***N*-(tert-butil)-2-(9-(2-(octilamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencenciclododecafano-4-il) acetamida (83c).**



83c 30% (4%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt:MeOH 1:2:0.5, se aislaron 11 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 30% (rendimiento global de 4%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.03 – 5.87 (m, 9H), 4.47 – 3.50 (m, 8H), 3.24 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.44 – 1.40 (m, 3H), 1.31 (d, $J = 24.7$ Hz, 25H), 0.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 170.6, 168.9, 168.1, 140.5, 140.4, 133.8, 133.6, 129.8, 129.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.6, 52.9, 52.5, 51.6, 51.2, 39.5, 31.7, 29.4, 29.2, 28.7, 27.1, 26.9, 22.6, 14.1. HRMS (DART, $\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_4$: 577.37538, encontrado 577.37432.

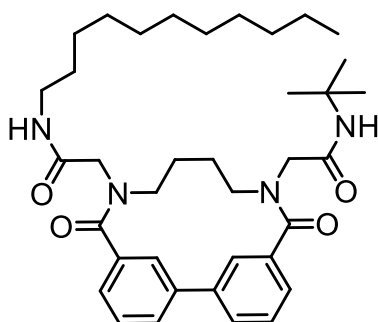
***N*-(tert-butil)-2-(9-(2-(decilamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencenciclododecafano-4-il) acetamida (83d).**



83d 54% (17%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt:MeOH 1:2:0.1, se aislaron 23 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 54% (rendimiento global de 17%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.81 (ddt, $J = 7.7, 2.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.68 (ddt, $J = 7.8, 3.1, 1.4$ Hz, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 6.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.22 (td, $J = 7.1, 5.8$ Hz, 2H), 1.30 – 1.23 (m, 10H), 1.23 – 1.18 (m, 9H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 170.5, 168.9, 168.2, 140.5, 140.4, 133.7, 133.6, 129.8, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 52.9, 52.4, 51.5, 51.2, 39.5, 31.8, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.7, 27.0, 26.9, 22.6, 14.1. HRMS (DART, $\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_4$: 605.40668, encontrado 605.40951.

***N*-(*tert*-butil)-2-(3,10-dioxo-9-(2-oxo-2-(undecilamino) etil)-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencenciclododecafano-4-il)acetamida (83e).**

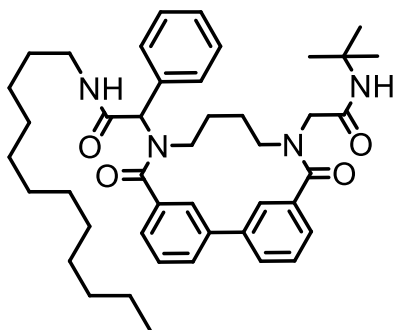


83e 51% (3%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt: MeOH 1:2:0.2, se aislaron 18 mg de un aceite café muy viscoso con un rendimiento de 51% (rendimiento global de 3%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.76 (dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 2H), 7.62 (ddt, $J = 7.7, 3.1, 1.4$ Hz, 2H), 7.59 – 7.29 (m, 4H), 6.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.09 – 3.88 (m, 4H), 3.74 – 3.54 (m, 4H), 1.46 – 1.07 (m, 34H), 0.84 – 0.74 (m, 4H). ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 170.6, 168.9, 168.2, 140.5, 140.4, 133.8, 133.6, 129.8, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.6, 128.5, 65.3, 52.9, 52.5, 51.6, 51.3, 39.5, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.7, 27.1, 26.9, 22.7, 14.1. HRMS (DART, $\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_4$: 619.42233, encontrado 619.42447.

2-(9-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencenciclododecafano-4-il)-*N*-dodecil-2-fenilacetamida (83f).

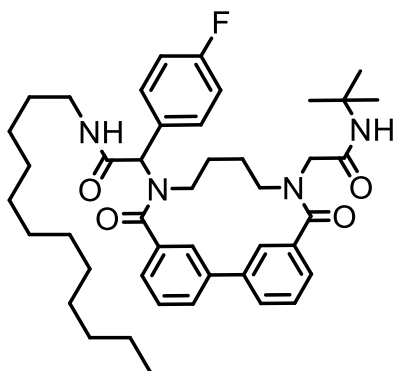


83f 52% (7%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 1:2, se aislaron 17 mg de un aceite blanco muy viscoso con un rendimiento de 52% (rendimiento global de 7%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70 – 7.33 (m, 10H), 6.48 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.11 – 3.12 (m, 7H), 2.20 – 1.01 (m, 29H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

170.9, 169.6, 168.5, 140.7, 140.4, 134.6, 133.6, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.8, 128.4, 52.7, 52.6, 51.2, 50.8, 39.8, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.7, 28.5, 27.5, 26.9, 22.7, 14.1. HRMS (DART, $\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_4$: 709.46928, encontrado 709.46606.

2-(9-(2-(tert-butylamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencociclododecafano-4-il)-N-dodecil-2-(4-fluorofenil) acetamida (83g).

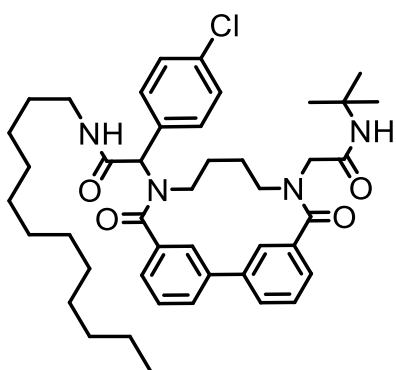


83g 48% (11%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 1:2, se aislaron 32 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 48% (rendimiento global de 11%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz 1H), 7.76 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.69 – 7.39 (m, 8H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.13 – 3.11 (m, 7H), 1.53 – 1.12 (m, 29H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 170.8, 169.5, 168.4, 140.6, 140.4,

134.4, 133.6, 131.5, 131.4, 130.9, 129.8, 129.7, 129.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 116.1, 115.9, 52.7, 52.5, 51.2, 50.7, 39.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.7, 28.6, 27.5, 26.9, 22.7, 14.1. HRMS (DART, $\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{F}_1\text{N}_4\text{O}_4$: 727.45986, encontrado 727.45771.

2-(9-(2-(tert-butylamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencociclododecafano-4-il)-2-(4-clorofenil)-N-dodecilacetamida (83h).



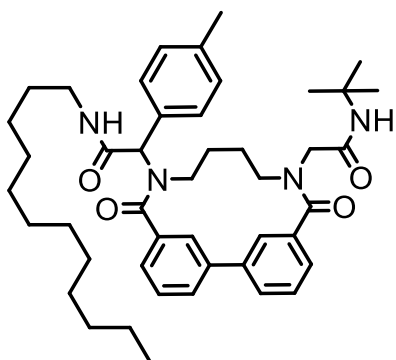
83h 37% (10%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt: MeOH 1:2:0.3, se aislaron 19 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 37% (rendimiento global de 10%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.77 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.59 (dq, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 3H), 7.32 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.37 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.61 (s, 1H),

4.11 – 3.06 (m, 9H), 1.88 – 0.92 (m, 32H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0, 170.8, 169.2, 168.4, 140.6, 140.5, 134.8, 134.3, 133.6, 133.5, 130.8, 129.7, 129.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 52.6, 51.2,

50.9, 39.8, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.7, 28.5, 27.5, 26.9, 22.7, 14.1. HRMS (DART, M^{+1}) calculado para $C_{44}H_{60}ClN_4O_4$: 743.43031, encontrado 743.42766.

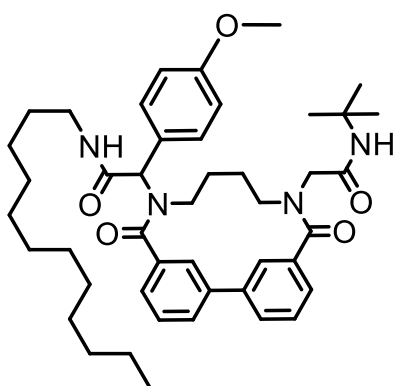
2-(9-(2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencocyclodecafano-4-il)-N-dodecil-2-(4-tolil) acetamida (83i).



83i 46% (15%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 1:4, se aislaron 27 mg de un sólido amarillo con un rendimiento de 46% (rendimiento global de 15%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.70 – 7.49 (m, 6H), 7.36 – 7.16 (dd, 4H), 6.53 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.24 – 3.10 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 1.94 – 1.10 (m, 33H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.9, 170.8, 169.8, 168.5, 140.7, 140.3, 138.8, 134.6, 133.5, 131.8, 129.7, 129.7, 129.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 52.7, 52.6, 51.1, 50.5, 39.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.6, 28.5, 27.5, 26.9, 22.7, 21.3, 14.1. HRMS (DART, M^{+1}) calculado para $C_{45}H_{63}N_4O_4$: 723.48493, encontrado 723.48909.

2-(9-(2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencocyclodecafano-4-yl)-N-dodecil-2-(4-metoxifenil) acetamida (83j).

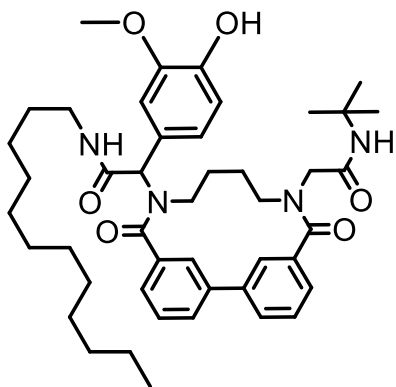


83j 41% (8%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 1:4, se aislaron 22 mg de un aceite blanco lechoso con un rendimiento de 41% (rendimiento global de 8%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.64 – 7.40 (m, 5H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 6.94 – 6.70 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.94 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 – 2.96 (m, 4H), 1.86 – 0.98 (m, 31H), 0.87 (t, $J =$

6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 170.8, 169.9, 168.5, 159.9, 140.7, 140.3, 133.5, 131.1, 129.7, 129.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 114.3, 55.3, 52.7, 52.6, 51.1, 50.4, 39.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.7, 27.6, 26.9, 22.7, 14.1. HRMS (DART, M^{++1}) calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_5$: 739.47984, encontrado 739.48208.

2-(9-(2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencocyclodecafano-4-il)-N-dodecil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil) acetamida (83k).

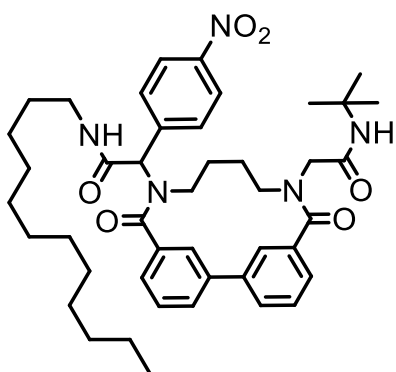


83k 91% (12%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt: MeOH 1:2:0.5, se aislaron 39 mg de un sólido café con un rendimiento de 91% (rendimiento global de 12%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.21 (m, 7H), 7.11 – 6.38 (m, 4H), 5.96 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.39 – 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 – 3.02 (m, 5H), 1.51 – 1.01 (m, 35H), 0.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 170.8, 169.8, 168.6, 147.0, 146.0,

143.3, 140.7, 140.3, 134.6, 133.5, 130.5, 129.6, 129.4, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 127.7, 125.4, 121.4, 116.2, 110.7, 55.8, 52.6, 52.5, 51.1, 50.4, 39.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.6, 26.9, 22.6, 14.1. HRMS (DART, M^{++1}) calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_6$: 755.47476, encontrado 755.47237.

2-(9-(2-(tert-butylamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencociclododecafano-4-il)-N-dodecil-2-(4-nitrofenil) acetamida (83l).

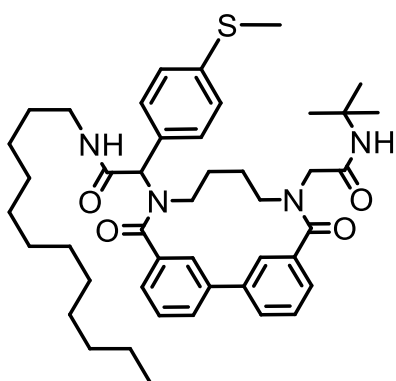


83l 44% (12%)

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 1:2:0.5, se aislaron 23 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 44% (rendimiento global de 12%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.25 – 8.19 (m, 2H), 7.81 (ddt, $J = 15.5, 7.8, 1.4$ Hz, 2H), 7.73 – 7.55 (m, 10H), 6.39 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.02 – 3.53 (m, 7H), 3.31 (qd, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 32.8$ Hz, 34H), 0.91 – 0.84 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1, 170.7, 168.6, 168.1,

147.7, 142.5, 140.7, 140.4, 133.7, 129.8, 129.7, 129.4, 129.0, 128.9, 128.6, 128.3, 123.9, 52.7, 52.4, 51.7, 51.2, 39.9, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.8, 28.7, 27.3, 26.9, 22.7, 14.1. HRMS (DART, $\text{M}^+ + 1$) calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_6$: 754.45436, encontrado 754.45544.

2-(9-(2-(tert-butylamino)-2-oxoetil)-3,10-dioxo-4,9-diaza-1,2(1,3)-dibencociclododecafano-4-il)-N-dodecil-2-(4-(metiltio) fenil) acetamida (83m).



83m 24% (4%)

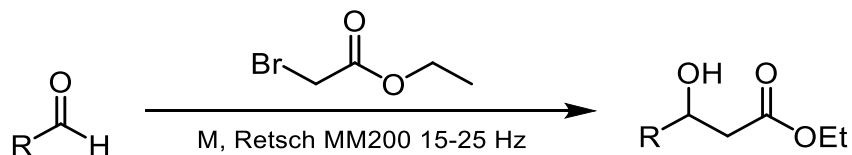
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 1:2, se aislaron 10 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 24% (rendimiento global de 4%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.86 (d, 1H), 7.77 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (ddt, $J = 6.8, 5.4, 1.8$ Hz, 3H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.27 (dd, 6H), 6.47 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.05 – 3.15 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 1.53 – 1.13 (m, 35H), 0.86 (t, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 169.5, 168.5,

140.7, 140.4, 134.5, 133.6, 130.1, 129.7, 129.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 126.3, 52.8, 52.7, 51.2, 50.7, 39.8, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.7, 28.5,

27.5, 26.9, 22.7, 15.3, 14.1. HRMS (DART, M^{+1}) calculado para $C_{45}H_{63}N_4O_4S_1$: 755.45700, encontrado 755.45737.

Estudio de la reacción de Reformatsky

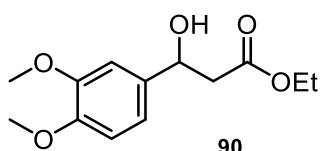
Procedimiento general para realizar una reacción de Reformatsky



Para llevar a cabo la reacción de Reformatsky, tanto el estudio de optimización como la reacción con distintos aldehídos, se colocó en el contenedor del molino el aldehído (0.25 mmol), el zinc en polvo tomado directamente del frasco del proveedor, el auxiliar de molienda (cuando se usó), el bromoacetato de etilo y los balines, se inició la molienda empleando los equiv. y el tiempo indicado en las tablas 4, 5, 7, y 8. La notación mostrada en las tablas significa que la molienda se realizó por periodos cortos, agregando en cada intervalo la misma cantidad de bromoacetato de etilo. Por ejemplo, si se indica 15x4, significa que después de colocar los reactivos y una primera porción del haluro se realizó la molienda durante 15 min. Transcurrido dicho tiempo, se detuvo el proceso durante 5 min, se destapó el contenedor para agregar más haluro y tomar muestras para monitorear el proceso mediante cromatografía en capa fina. En casos particulares se tuvieron que desprender los balines de la pared del contenedor, pues se adherían debido a que el producto era un aceite viscoso, después se cerró el contenedor para continuar con la molienda. El proceso se continuó hasta realizar 4 moliendas de 15 min cada una. Una vez finalizada la molienda, se retiró la mezcla de reacción, lavando las paredes del contenedor con una solución saturada de NH_4Cl (aprox. 5mL) y después con cantidades mínimas de CH_2Cl_2 (aprox. 5mL). La fase acuosa se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2 , se juntaron las fases orgánicas, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente con destilación a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron mediante columna cromatográfica, empleando una mezcla de

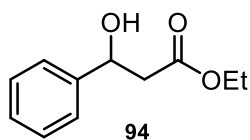
disolventes hexano:AcOEt en distintas proporciones, según la polaridad observada en la cromatografía de capa fina.

3-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil) propanoato de etilo (90).



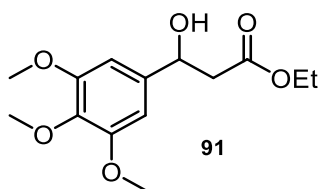
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 65:35, se aislaron 56 mg de un aceite transparente con un rendimiento del 88%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.04 – 6.76 (m, 3H), 5.09 (dt, $J = 8.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.89 – 2.58 (m, 2H), 1.28 (t, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 149.0, 148.5, 135.2, 117.8, 111.0, 108.8, 70.1, 60.8, 55.9, 55.8, 43.4, 14.1.

3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etilo (94).

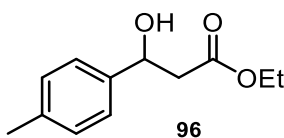


El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 3:1, se aislaron 31 mg de un aceite transparente con un rendimiento del 64%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.63 – 7.09 (m, 5H), 5.12 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.90 – 2.59 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 142.5, 128.5, 127.7, 125.6, 70.3, 60.8, 43.3, 14.1.

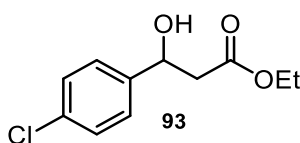
3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil) propanoato de etilo (91).



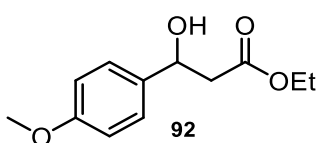
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 7:3, se aislaron 63 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.58 (s, 2H), 5.04 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 138.4, 137.4, 102.6, 70.5, 60.9, 60.8, 56.1, 43.5, 14.2.

3-hidroxi-3-(p-tolil) propanoato de etilo (96).

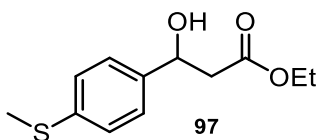
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 4:1, se aislaron 31 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 60%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.21 (dd, 4H), 5.09 (dt, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.80 – 2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.4, 139.6, 137.5, 129.2, 125.6, 70.2, 60.8, 43.4, 21.1, 14.2.

3-hidroxi-3-(4-clorofenil) propanoato de etilo (93).

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 4:1, se aislaron 49 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 86%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.31 (s, 4H), 5.10 (dd, $J = 7.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.51 (bs, 1H), 2.84 – 2.54 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 141.0, 133.4, 128.6, 127.0, 69.6, 60.9, 43.2, 14.1.

3-hidroxi-3-(4-metoxifenil) propanoato de etilo (92).

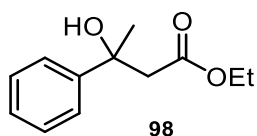
El compuesto se purificó con un sistema hexano:AcOEt 3:1, se aislaron 44 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 79%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.08 (dd, $J = 124.3, 8.3$ Hz, 4H), 5.37 – 4.90 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.87 – 2.51 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 159.1, 134.7, 126.9, 113.8, 69.9, 60.7, 55.2, 43.3, 14.1.

3-hidroxi-3-(4-(metiltio)fenil) propanoate de etilo (97).

El compuesto se purificó con un sistema hexano:AcOEt 7:1, se aislaron 35 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 58%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.25 – 7.12 (m, 4H), 5.01 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 139.4, 137.9, 127.6, 126.8, 126.7, 126.2, 69.9, 60.9, 43.2, 15.9, 14.2.

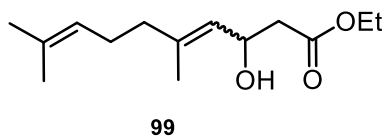
3-hidroxi-3-fenilbutanoato de etilo (98).



98

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 5:1, se aislaron 35 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 67%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42 – 7.10 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 3.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.94 – 2.63 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.7, 146.9, 128.2, 126.8, 124.5, 72.7, 60.7, 46.5, 30.7, 14.0.

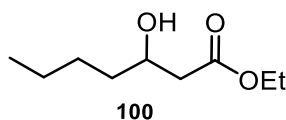
3-hidroxi-5,9-dimetildeca-4,8-dienoato de etilo (99).



99

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 3:1, se aislaron 32 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.26 – 5.18 (m, 1H), 5.15 – 5.03 (m, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 2H), 2.60 – 2.41 (m, 2H), 2.18 – 1.97 (m, 4H), 1.80 – 1.57 (m, 9H), 1.27 (t, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.5, 172.4, 139.6, 139.4, 132.4, 131.7, 126.5, 125.5, 123.8, 123.8, 65.2, 64.8, 60.7, 60.6, 41.9, 41.8, 39.4, 32.4, 26.4, 26.3, 25.6, 23.3, 17.7, 17.6, 16.6, 14.2.

3-hidroxiheptanoato de etilo (100).

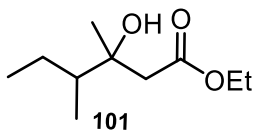


100

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 6:1, se aislaron 24 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 55%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05 – 3.93 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.54 – 2.33 (m, 2H), 1.59 – 1.30 (m, 6H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (td, $J = 5.7, 4.8, 2.2$ Hz, 3H).

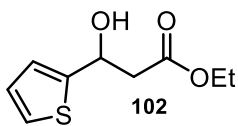
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1, 68.0, 60.6, 41.3, 36.2, 27.6, 22.6, 14.2, 14.0.

3-hidroxi-3,4-dimetilhexanoato de etilo (101).



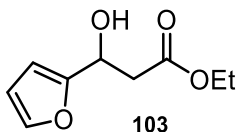
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 7:1, se aislaron 21 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.17 (q, 2H), 3.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 15.5, 4.4$ Hz, 1H), 1.84 – 1.59 (m, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (d, 3H), 0.94 – 0.85 (m, 7H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.7, 173.6, 73.8, 73.7, 60.8, 45.0, 44.9, 43.3, 42.6, 24.5, 23.7, 23.6, 22.9, 14.3, 14.2, 13.3, 13.0, 12.9.

3-hidroxi-3-(tiofen-2-il) propanoato de etilo (102).

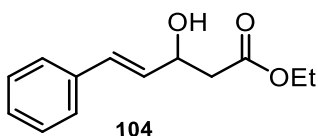


El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 3:1, se aislaron 36 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 72%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.18 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.87 – 2.68 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 146.4, 126.8, 124.9, 123.7, 66.7, 61.1, 43.3, 14.2.

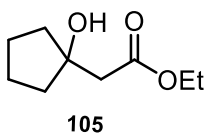
3-hidroxi-3-(furan-2-il) propanoato de etilo (103).



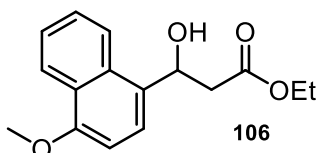
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 2:1, se aislaron 19 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 41%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.27 (dt, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J = 7.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.94 – 2.78 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.1, 154.9, 142.4, 110.4, 106.4, 64.3, 61.1, 39.9, 14.3.

(E)-3-hidroxi-5-fenilpent-4-enoato de etilo (104).

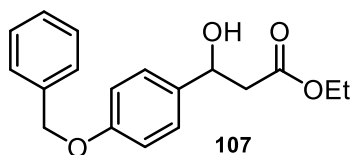
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 2:1, se aislaron 28 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 51%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45 – 7.22 (m, 5H), 6.69 (dd, $J = 16.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 15.9, 6.1$ Hz, 1H), 4.76 (dddd, $J = 7.7, 6.1, 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H), 3.28 – 3.05 (m, 1H), 2.90 – 2.49 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 136.4, 130.8, 129.9, 128.6, 127.8, 126.5, 125.7, 68.9, 60.9, 41.5, 14.2.

2-(1-hidroxiciclopentil) acetate de etilo (105).

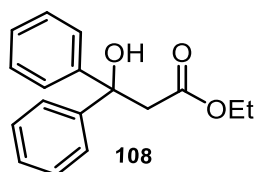
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 2:1, se aislaron 14 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 33%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.92 – 1.46 (m, 8H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.4, 79.6, 60.7, 44.7, 39.8, 23.9, 14.3.

3-hidroxi-3-(4-metoxinaftalen-1-il) propanoato de etilo (106).

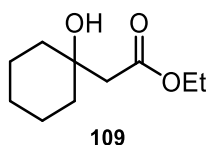
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 2:1, se aislaron 21 mg de un aceite claro con un rendimiento de 30%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.33 (ddd, $J = 8.3, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.04 (dt, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.89 – 5.76 (m, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 155.4, 131.2, 130.1, 126.9, 125.9, 125.1, 123.4, 122.9, 122.8, 103.3, 67.4, 61.0, 55.7, 42.8, 14.3.

3-hidroxi-3-(4-(benciloxi)fenil) propanoato de etilo (107).

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 3:1, se aislaron 36 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 48%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39 – 7.15 (m, 7H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.00 (dd, $J = 8.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.09 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.74 – 2.53 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.4, 158.4, 136.9, 135.0, 128.5, 127.9, 127.4, 127.0, 70.0, 69.9, 60.8, 43.3, 14.1.

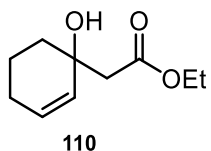
3-hidroxi-3,3-difenilpropanoato de etilo (108).

El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 19:1, se aislaron 50 mg de un sólido blanco con un rendimiento de 30%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52 – 7.46 (m, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.8, 146.0, 128.6, 128.3, 127.3, 127.1, 125.7, 76.5, 61.0, 45.6, 14.0.

2-(1-hidroxiciclohexil) acetato de etilo (109).

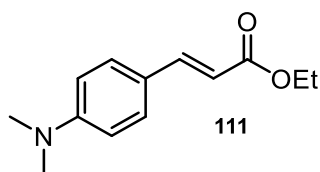
El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 3:1, se aislaron 17 mg de un aceite amarillo con un rendimiento de 30%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.45 (s, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 4H), 1.58 – 1.39 (m, 4H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 69.9, 60.5, 45.3, 37.4, 25.6, 22.0, 14.2.

2-(1-hidroxiciclohex-2-en-1-il) acetato de etilo (110).



El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 3:1, se aislaron 11 mg de un aceite transparente con un rendimiento de 24%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.82 (ddd, $J = 10.1, 4.1, 3.2$ Hz, 1H), 5.66 (ddd, $J = 10.0, 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 2H), 2.11 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.6, 130.9, 130.3, 68.2, 60.7, 45.4, 35.7, 25.0, 18.9, 14.2.

(E)-3-(4-(dimetilamino)fenil) acrilato de etilo (111).



El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 3:1, se aislaron 18 mg de un aceite verdoso con un rendimiento de 33%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 6.69 – 6.63 (m, 2H), 6.22 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.9, 151.7, 145.1, 129.7, 122.3, 112.6, 111.8, 60.0, 40.1, 14.4.

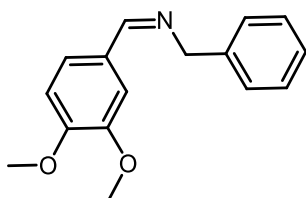
Procedimiento para realizar la reacción de Reformatsky empleando una imina

El primer experimento se realizó en una sola etapa, se colocó el aldehído (1 equiv), la amina (1 equiv.), el zinc (18 equiv.) y el bromoacetato de etilo (8 equiv.) en el contenedor del molino con dos balines y la mezcla de reacción se molió durante 1 h de manera continua (Tabla 8, experimento 1). La reacción se trató lavando los residuos del molino con una solución saturada de NH_4Cl y después con CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , se juntaron las fases orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida.

A partir del segundo experimento la metodología se llevó a cabo en dos etapas. En la primera etapa se colocó el aldehído (1 equiv.), la amina (1-3 equiv.) y la malla

molecular (50-150 mg) y se realizó la molienda durante un periodo prolongado (30-60 min.) para formar la imina (ver Tablas 8 y 9). En la segunda etapa, se agregó el zinc en polvo (18 equiv.) y el bromoacetato de etilo (8 equiv.) y se continuó el proceso de molienda de acuerdo con lo indicado en las Tablas 8 y 9. La reacción se trató lavando los residuos del molino con una solución saturada de NH_4Cl y después con CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , se juntaron las fases orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Los productos se purificaron en columna cromatográfica con una mezcla de disolventes hexano:AcOEt. Este procedimiento es una extensión del proceso descrito para la reacción de Reformatsky con aldehídos, por lo que se debe tener en cuenta la volatilidad del bromoacetato de etilo.

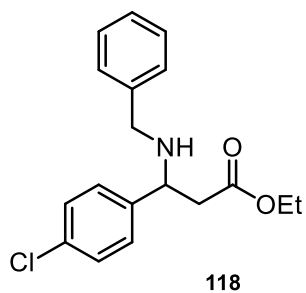
***N*-bencil-1-(3,4-dimetoxifenil) metanimina.**



Se aisló un aceite claro, no se calculó el rendimiento. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.46 – 7.23 (m, 5H), 7.19 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). Los datos espectroscópicos

coinciden con lo descrito en la literatura.¹⁴⁶

3-(bencilamino)-3-(4-clorofenil) propanoato de etilo (118).



El compuesto se purificó con un sistema hexano: AcOEt 10:1, se aisló un aceite transparente con rendimientos variables de acuerdo con las condiciones usadas (Tabla 9). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.32 – 7.22 (m, 9H), 4.13 – 4.03 (m, 3H), 3.67 – 3.46 (m, 2H), 2.73 – 2.52 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 171.5, 141.0, 140.0, 133.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.0, 58.2, 51.3, 42.9, 14.1.

¹⁴⁶ Curtin, N. J.; Barlow, H. C.; Bowman, K. J.; Calvert, A. H.; Davison, R.; Golding, B. T.; Huang, B.; Loughlin, P. J.; Newell, D. R.; Smith, P. G.; Griffin, R. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4905-4922.