



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS
DE HIDALGO**

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“DISEÑO Y OBTENCIÓN DE UN BLOQUE SINTÉTICO CON CAPACIDAD
CATALÍTICA Y POTENCIAL INCORPORACIÓN A UNA MÁQUINA
MOLECULAR”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

M.C.Q. NHAYELI ITZEL MEJÍA FARFÁN

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. LUIS CHACÓN GARCÍA**

MORELIA, MICH., NOVIEMBRE 2019





El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Diseño Molecular del instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, contando con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la Beca de Doctorado con registro No. 230103. Proyecto CIC 2.19.

Este trabajo fue presentado en:

“SÍNTESIS DE BASES DE SCHIFF DERIVADOS DE ANTIPIRINA COMO PARTE DE LA SINTESIS DE UN ROTOR MOLECULAR”

Nhayeli itzel Mejía Farfán, Luis Chacón García .

Segunda semana del Posgrado en Ciencias Químicas en el marco de su Aniversario, realizado el 11 de noviembre de 2015, Morelia Michoacán, México.

“HALOGENACION DE PIRROLILQUINONAS COMO INTERMEDIARIOS EN LA SÍNTESIS DE SENSORES ÓPTICOS”

Nhayeli itzel Mejía Farfán, Luis Chacón García .

3ª Semana del Posgrado en Ciencias Químicas realizado el 29 de junio de 2016 en Morelia Michoacan, México.

“AMIDACIÓN OXIDATIVA DE ALDEHÍDOS ORGANOCATALIZADA POR QUINONAS”

Nhayeli Itzel Mejía Farfán, Luis Chacón García .

1º Foro del Posgrado en Ciencias Químicas realizado del 31 de julio al 4 de agosto de 2017 en Morelia Michoacan, México.

“Síntesis de nuevos azobencenos”

Nhayeli Itzel Mejía Farfán, Luis Chacón García .

2º Foro del Posgrado en Ciencias Químicas realizado del 2 al 6 de julio de 2018 en Morelia Michoacan, México.

“PIRROLILQUINONAS COMO CATALIZADORES EN REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILICA AROMÁTICA”

Jairo Jesús Rojas Ortíz, **Nhayei Itzel Mejía Farfán, Luis Chacón García .**

14º Congreso Estatal de Ciencia tecnología e innovación, 8º Encuentro de Jovenes Investigadores del Estado de Michoacán, realizado el 29 y 30 de octubre de 2019, Morelia Michoacán, Mexico.

Este trabajo fue publicado:

“Oxidative amidation of benzaldehyde using a quinone/DMSO system as the oxidizing agent”

Itzel Mejía-Farfán, Manuel Solís-Hernández, Pedro Navarro-Santos, Claudia A. Contreras-Celedón, Carlos Jesus Cortés-García and Luis Chacón-García*

RSCAdv.,2019, 9,18265–18270

Índice general

Contenido	Página
Índice general	I
Índice de esquemas	II
Índice de Gráficas	IV
Índice de tablas	IV
Lista de abreviaturas	V
Lista de compuestos	VI
Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción	3
2. Antecedentes	6
3. Justificación	13
4. Hipótesis	13
5. objetivo	13
5.1 Objetivo general	13
5.2 Objetivo particular	13
6. Parte experimental	15
7. Resultados y discusión	25
8. Conclusión	91
Referencias	92
Anexo 1 Espectros	96
Anexo 2 Publicación	137

Índice de Esquemas

Esquema	Contenido	Pagina
1.1	Partes que componen un rotaxano.	4
2.1	a) Perezona 1 b) Representación esquemática de compuesto 2, junto con su región de reconocimiento de aniones (pirrol donador de enlace de hidrógeno), región de reconocimiento atión (cadena lateral de carbonilo), y una transducción de <i>p</i> -quinona.	6
2.2	Cambios colorimétricos mostrados por el compuesto 2, expuestos a diferentes sales inorgánicas.	7
2.3	Propuesta de la interacción del compuesto 3 con el ion fluoruro.	7
2.4	Espectros de UV-Vis del compuesto 3 en presencia de 20 eq de diferentes aniones.	8
2.5	Propuesta del fragmento que contiene el sitio catalítico de la maquina molecular.	9
2.6	Funcionamiento de una lanzadera molecular de tipo rotaxano con 2 estaciones.	11
2.7	Catalizador conmutable y su acción sobre una reacción	11
2.8	a) Lanzadera con 3 funcionalidades, b) Fotoisomerización de derivados azobencénicos c) Comportamiento como interruptor lógico de la lanzadera con tres diferentes funcionalidades	12
7.1	Síntesis de pirrolilquinonas.	25
7.2	Reacciones que experimenta la 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona.	26
7.3	Obtencion de compuesto 4 y 6.	26
7.4	Síntesis de 1-azatriciclo [5.2.2.01,5] undec-2,4-dieno-7,10-diona 6a a partir del precursor 6.	26
7.5	Representación de la reacción de dihalogenación a partir del compuesto 4 ^a .	30
7.6	Propuesta para del patrón de señales esperado en RMN de ¹ H.	31
7.7	Representación de la formación de puente de hidrógeno del NH pirrol con C=O de la quinona.	32
7.8	Representación de la formación de puente de hidrógeno del NH pirrol con C=O de la quinona.	33
7.9	Coloraciones en disolución de los compuestos 4a y 4ac.	33
7.10	Nitración de pirrolilquinona 4a.	35
7.11	Tiocianación de pirrolilquinona 4a	36
7.12	Reaccion de Ugi azida.	37
7.13	Pirrolilquinonas sintetizadas.	37
7.14	Pirrolilquinonas propuestas como agentes oxidantes.	38
7.15	Productos obtenidos con la pirrolilquinona 5	40
7.16	RMN de ¹ H compuesto 12 en CDCl ₃ .	41
7.17	Productos obtenidos de la oxidacion con pirrolilquinona 4.	41
7.18	Mecanismo propuesto para la obtencion del compuesto 13.	41
7.19	RMN de ¹ H del crudo de reacción con quinona 4 para optimización del compuesto 11a.	42
7.20	RMN de ¹ H compuesto 14 en CDCl ₃ .	43
7.21	Comparación de RMN de ¹ H de crudos obtenidos con diferentes condiciones de reacción para obtener compuesto 11.	44
7.22	Productos obtenidos de la oxidacion con pirrolilquinona 4c.	45
7.23	RMN de ¹ H, crudo de reacción organocatalizado con pirrolilquinona 4c en CDCl ₃ .	45
7.24	Reacción mediante electrólisis o fotólisis.	46
7.25	Espectro de RMN de ¹ H comparación de los crudos de reacción por fotólisis y electrólisis	46

7.26	Espectro de RMN ¹ H comparación de los crudos de reacción organocatalizados con PQ-SCN 4c . 1) en ausencia de luz. 2) en presencia de luz.	47
7.27	Reacción de amidación oxidativa de oxoaldehídos.	53
7.28	Mecanismo de reacción propuesto para reacción de amidación oxidativa de oxoaldehídos.	53
7.29	Mecanismo propuesto para la oxidación con quinonas	55
7.30	Mecanismo propuesto de la fotocatalisis con ANQ para la reacción entre un aldehído y pirrolidina para producir la amida correspondiente.	57
7.31	Mecanismo propuesto de la fotocatalisis con ANQ para la reacción entre un aldehído y pirrolidina para producir la amida correspondiente.	58
7.32	Mecanismo propuesto para la amidación oxidativa de aldehídos catalizada con TEMPO.	60
7.33	Diagrama de coordenadas de reacción con diferente catalizador.	61
7.34	Mecanismo de S _N Ar.	62
7.35	Mecanismo propuesto para la S _N Ar asistida con pirrolilquinona 4c .	66
7.36	Espectro de RMN de ¹ H en DMSO-d ₆ 1) pirrolilquinona 4c , 2) Mezcla 4-fluorobenzaldehído 9e con pirrolilquinona 4c 1:1, 3) 4-fluorobenzaldehído 9e .	67
7.37	Espectro de RMN de ¹ H en DMSO-d ₆ expansión señales anillo aromático y protón del aldehído, espectro verde corresponde al aldehído. Espectro guinda corresponde a la mezcla aldehído 9e y pirrolilquinona 4c .	68
7.38	Espectro de RMN de ¹⁹ F en DMSO-d ₆ expansión señales anillo aromático y protón del aldehído, espectro verde corresponde al aldehído. Espectro guinda corresponde a la mezcla aldehído 9e y pirrolilquinona 4c .	69
7.39	Diagrama de coordenadas de reacción con diferente disolvente.	71
7.40	Esquema general de la obtención de productos a partir de RMC.	73
7.41	Propuesta mecanística de la RMC tipo Mannich.	74
7.42	Propuesta sintética para el compuesto 19 .	75
7.43	Propuesta de síntesis para obtener el compuesto 20 a partir del 4-nitrobenzaldehído 9 .	75
7.44	Espectro de RMN de ¹ H crudo de reacción del 4-nitrofenilmetanol 21a y ácido 4-nitrobenzaldehído 22 en CDCl ₃ .	76
7.45	Espectro de RMN de ¹ H del ácido benzoico 22 en DMF.	76
7.46	Reacción de Cannizzaro con 4-nitrobenzaldehído 9 .	77
7.47	Reacción de Cannizzaro con benzaldehído 9b .	77
7.48	Acoplamiento reductivo con glucosa/NaOH.	78
7.49	Estrategia sintética para la obtención del compuesto 27 .	79
7.50	Espectro de RMN de ¹ H comparación de materia prima 9 y acetal 24 en CDCl ₃ .	79
7.51	Acoplamiento reductivo con Zn/NaOH.	80
7.52	Productos principales en la reducción de compuestos nitrados.	80
7.53	Comparación de espectro de RMN de ¹ H de 23 y 24 en CDCl ₃ .	81
7.54	Formación de compuestos azoicos.	82
7.55	Ruta sintética para obtener azobenzaldehído 20 con LiAlH ₄ .	83
7.56	Producto obtenido con tiempos prolongados de reacción y cantidades de LiAlH ₄ superiores a 0.398 mmol.	83
7.57	Reacción Ugi azida de cuatro componentes UA-4CR.	84
7.58	Propuesta del mecanismo para la formación de tetrazoles.	85
7.59	Propuesta sintética para el compuesto azotetrazol 26 .	86
7.60	Propuesta sintética para el compuesto azotetrazol 26a .	86
7.61	Ruta sintética para la síntesis de 27a .	87
7.62	Mecanismo propuesto para síntesis de azobencenos con PIDA.	88
7.63	Reacción de amidación catalizada con pirrolilquinona 7 .	88
7.64	Ruta sintética para obtener el compuesto 33 .	89
7.65	Propuesta del dímero 33 incorporado a un eje de rotaxano.	90

Índice de Gráficas

Gráfica	Contenido	Página
7.1	Comparación de espectros UV-Visible de compuesto 4a y 4ac .	41
7.2	Cinética de reacción en presencia y ausencia de Pirrolilquinona 4c .	65

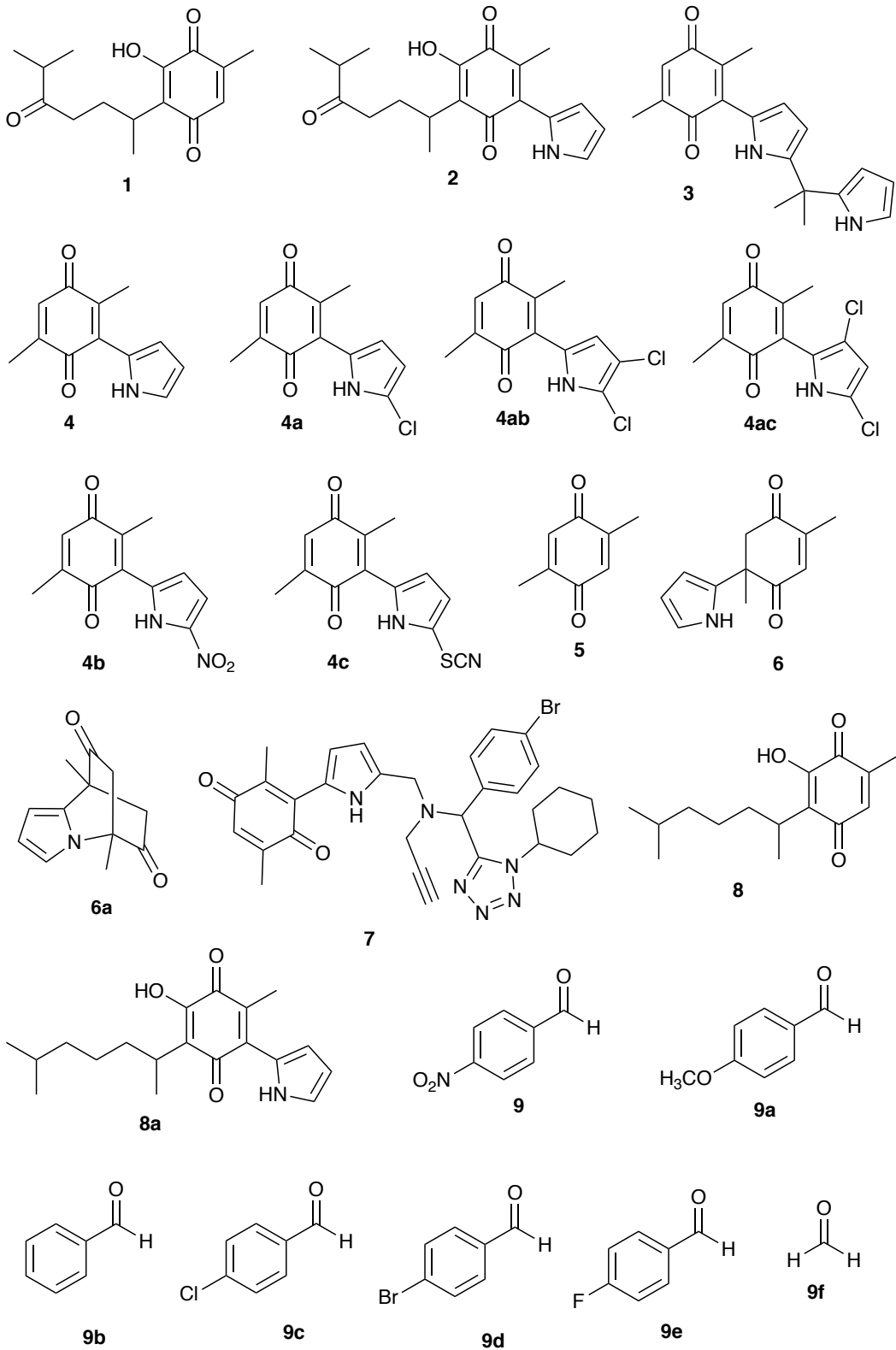
Índice de Tablas

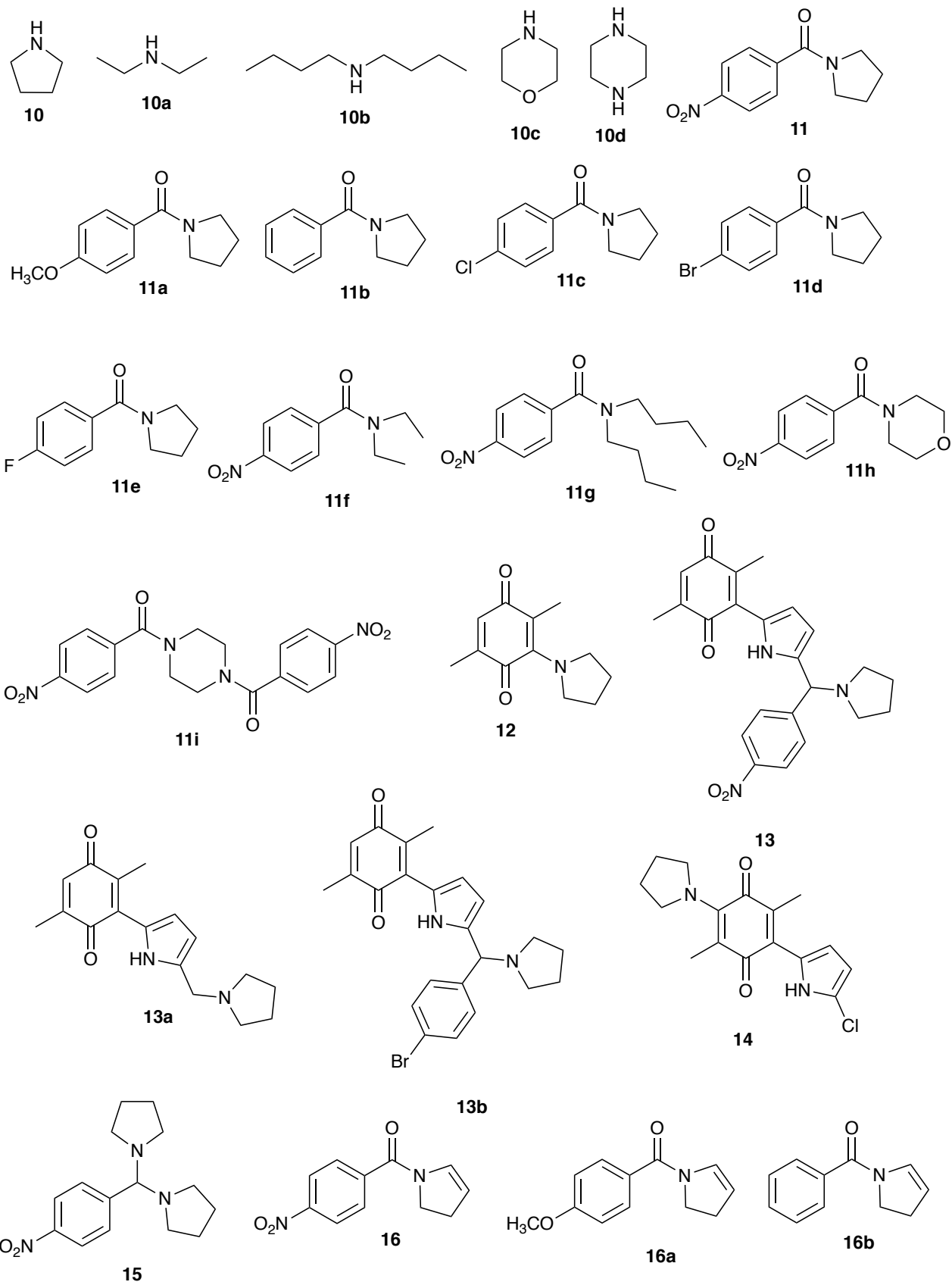
Tabla	Contenido	Página
7.1	Reacción de 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona 5 con pirrol para obtener el compuesto 6a en diversas condiciones de catalizador, disolvente y tiempo de reacción	27
7.2	Rendimientos obtenidos para los compuestos clorados bajo diferentes condiciones de reacción	29
7.3	Constantes dieléctricas	36
7.4	Optimización de la reacción de amidación a partir de 4-Nitrobenzaldehído y pirrolidina	37
7.5	Amidación oxidativa usando quinonas	49
7.6	Amidación oxidativa con diferentes aldehídos	50
7.7	Reacción de 4-nitrobenzaldehído 9 con aminas secundarias	52
7.8	Amidación oxidativa en DMSO con y sin pirrolilquinona 4c .	54
7.9	Amidación oxidativa en atmósfera inerte y en presencia de oxígeno	56
7.10	Amidación oxidativa de 4-nitrobenzaldehído con pirrolidina organocatalizada con TEMPO	59
7.11	Optimización de la reacción de S _N Ar	64
7.12	Síntesis del compuesto 17	66
7.13	Optimización para obtener 4-azidobenzaldehído 18	70

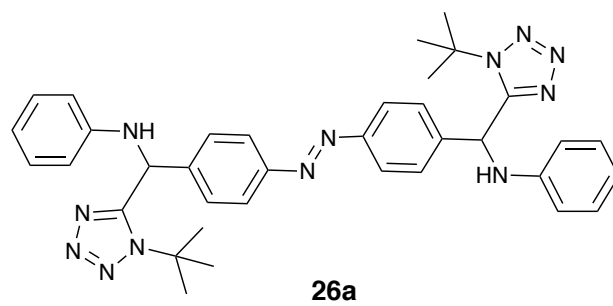
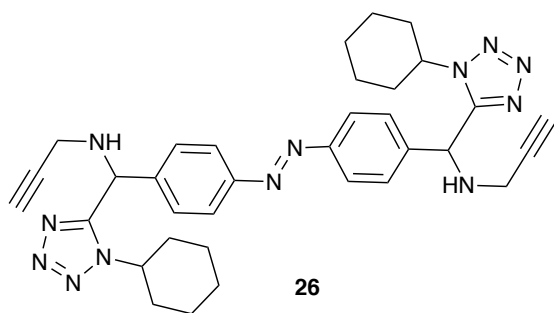
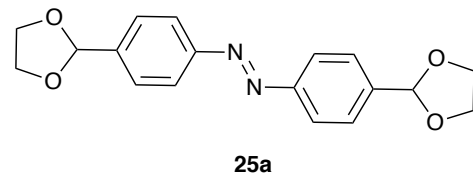
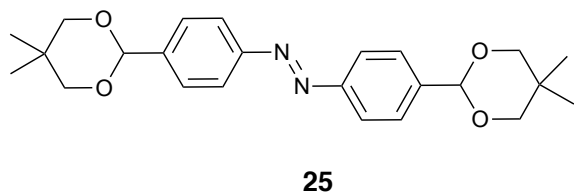
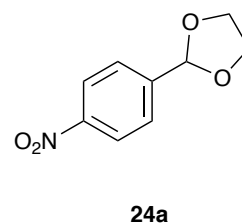
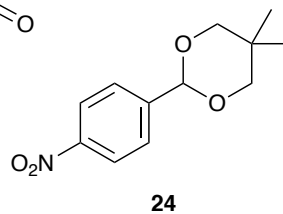
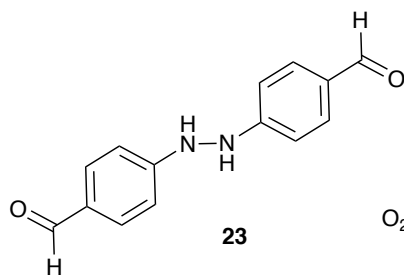
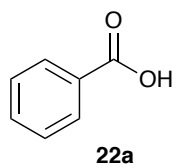
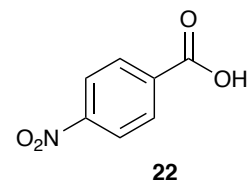
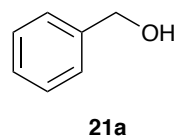
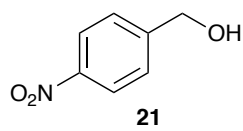
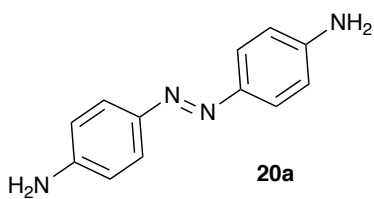
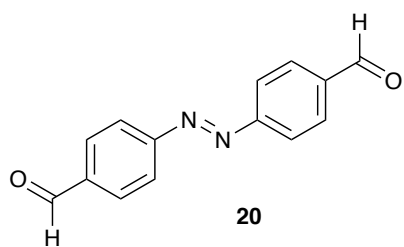
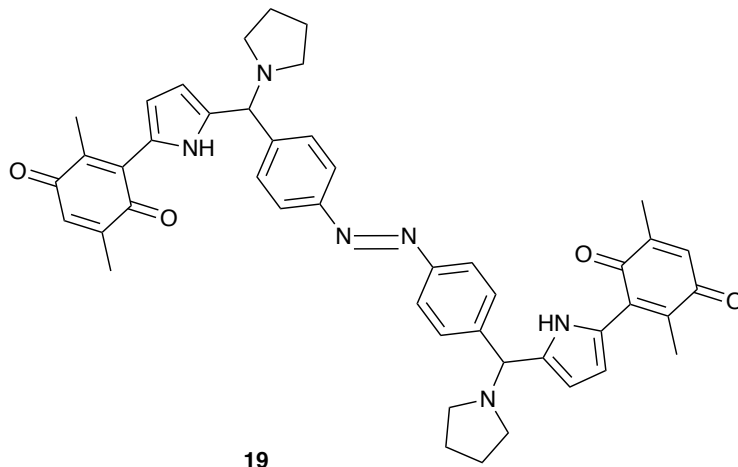
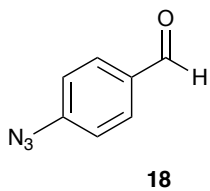
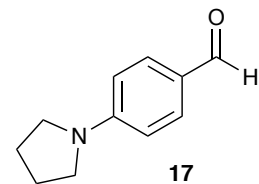
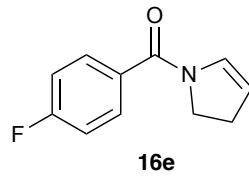
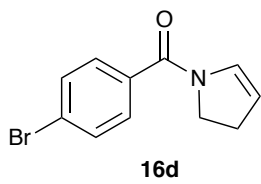
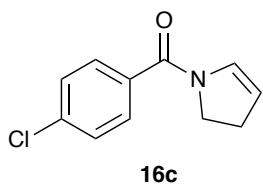
Lista de Abreviaturas

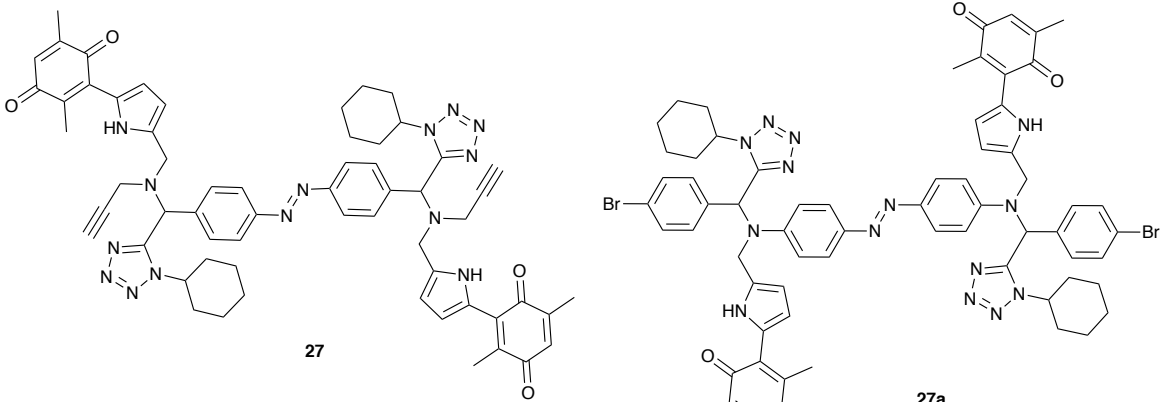
MHz	Mega Hertz.
TLC	Cromatografía en placa fina.
ppm	Partes por millón.
mmol	Milimoles.
mol	Moles.
ml	Mililitros
mg	Miligramos.
eq	Equivalentes químicos
h	Horas.
min	Minutos.
δ	Desplazamiento químico.
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius.
SiO_2 .	Oxido de silicio.
F-TBA	Fluoruro de tetrabutil amonio.
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
CuCl_2	Cloruro de cobre
CH_3CN	Acetonitrilo
DCM ó CH_2Cl_2	Dicloro metano o cloruro de metileno
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
DMF	Dimetilformamida.
H_2O	Agua.
Hex	Hexano.
H_2SO_4	Ácido sulfúrico.
AcOEt	Acetato de etilo.
HN_3	Ácido hidrazoico.
nm	Nanómetros.
$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Nitrato de bismuto pentahidratado
KSCN	Tiocianato de potasio.
$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	Persulfato de potasio
MCR	Reacciones de multicomponentes.
NaSCN	Tiocianato de sodio
NaN_3	Azida de sodio.
LiAlH_4	Hidruro de litio y aluminio.
DMBQ	Dimetilbenzoquinona o 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona.
PQ	Pirrolilquinona.
PQ-Cl	Cloro-pirrolilquinona.
PQ-SCN	Tiocianato pirrolilquinona
DDQ,	2,3-Dichloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
AQN	Antraquinona.
AQN*	Antraquinona en estado oxidado.
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo..
$\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$	Sustitucion nucleofílica aromática.
UA-4CR	Ugi azida de cuatro componentes de reacción.
NaOH	Hidroxido de sodio.
Zn	Zinc.
TMSN_3	Trimetilsililazida.
PIDA	Diacetoxiiodo benceno.
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno.

Lista de compuestos



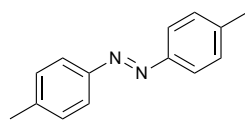




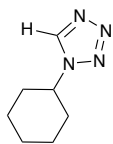


27

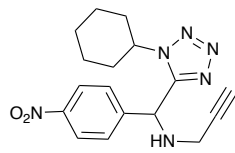
27a



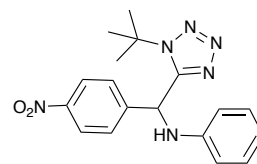
28



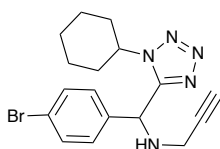
29



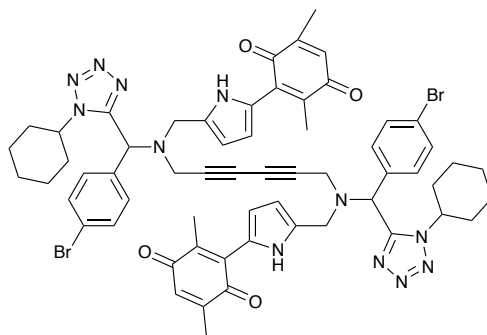
30



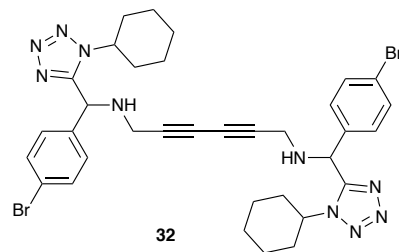
30a



30b



31



32

Resumen

En el presente trabajo de investigación se estudió el uso de pirrolilquinonas como organocatalizadores en reacciones de amidación oxidativa de aldehídos con aminas secundarias bajo un procedimiento eficiente y libre de catalizadores basados en metales de transición. Las pirrolilquinonas demostraron ser más adecuadas que DDQ y 2,5-dimetilbenzoquinona para realizar el proceso de oxidación. Se obtuvieron estructuras análogas de las pirrolilquinonas con la misma capacidad reactiva las cuales fueron funcionalizadas para ser incorporadas en una maquina molecular en trabajos posteriores.

Ampliando el uso de las pirrolilquinonas y aprovechando su potencial como reconocedores de aniones, se utilizaron en reacciones de sustitución nucleofílica aromática donde demostraron ser eficientes. Esta metodología asistida por pirrolilquinonas resultó selectiva para fluorobenzaldehído usando aminas como nucleófilo obteniendo rendimientos altos y sin necesidad de realizar protección del grupo formilo.

Palabras clave: pirrolilquinonas, amidación oxidativa, máquina molecular, S_NAr .

Abstract

Keywords: pyrrolylquinones, oxidative amidation, molecular machine, SNAr.

In the present research work the use of pyrrolylquinones as organocatalysts in oxidative amidation reactions of aldehydes with secondary amines was studied under an efficient and free process of related catalysts in transition metals. Pyrrolylquinones (PQ) proved to be more suitable than DDQ and 2,5-dimethylbenzoquinone to conduct the oxidation process. Similar structures of pyrrolylquinones with the same reactive capacity and functionalized will be obtained in such a way that they can, in future work, be incorporated into a molecular machine.

Extending the use of pyrrolylquinones and taking advantage of their potential as anion recognizers, use it in aromatic nucleophilic substitution reactions where they proved to be efficient. This methodology assisted by pyrrolylquinones was selective for fluorobenzaldehyde using amines as nucleophile obtaining high yields and without the need to perform the protection of the formyl group.

1. Introducción

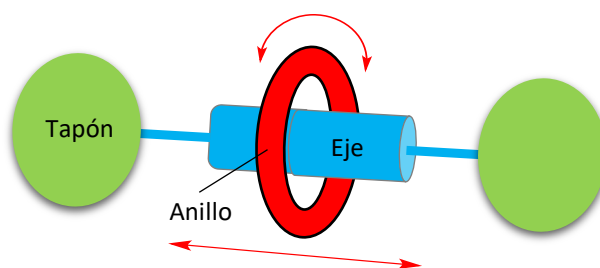
La máquina molecular se define como “*un sistema molecular en el que el movimiento controlado de un componente del sistema con respecto al resto (o de un sustrato con respecto a la máquina), es provocado por un estímulo externo, que permite el desarrollo de una función específica*”. Los objetivos actuales del diseño y síntesis de máquinas moleculares son: 1) obtener sistemas en los que el movimiento molecular pueda ser controlado a voluntad y 2) en los que ese movimiento se pueda emplear para hacer algo potencialmente útil.

Los ingenieros y los químicos han construido versiones a nanoescala del mundo mecánico para fines de fabricación han sido objeto de debates bien publicitados^{2, 3} pero en la actualidad es ampliamente aceptado que las máquinas moleculares no pueden simplemente imitar diseños macroscópicos.⁴

Entre otras cualidades, las máquinas moleculares tienen el potencial de impactar sustancialmente el campo de la catálisis. La catálisis es esencial para los procesos de manufactura y producción modernos ya que puede aumentar la eficiencia de los procesos químicos. Los catalizadores pueden interconvertir diferentes tipos de energía y usa esta energía para formar o romper enlaces químicos. Por lo que aprovechar el poder de las máquinas moleculares para controlar la función catalítica trae muchos retos, pero también conlleva un gran potencial en el campo de la síntesis y comienza a abordar algunas de las tan esperadas promesas en nanotecnología.⁵

Los químicos han tratado de construir sistemas mucho más simples, pero sin imitar la complejidad de las estructuras biológicas. En nuestro grupo de trabajo nos hemos centrado en la búsqueda de compuestos reconocedores de aniones y cationes basados en sistemas pirrólicos sintéticos y semisintéticos incorporando quinonas y dando lugar a un nuevo grupo de reconocedores iónicos: pirrolilquinonas derivadas de quinonas sintéticas o semisintéticas derivadas de la perezona.⁶

Tomando en cuenta el alto potencial de las pirrolilquinonas como sensores ópticos decidimos expandir su aplicación a compuestos novedosos y de mayor complejidad con interés en futura aplicación dentro de la nanotecnología como en rotaxanos capaces de reconocer aniones o bien llevar a cabo catálisis química que incorporen dentro de su estructura pirrolilquinonas como una propuesta novedosa y con alto potencial sintético. Los rotaxanos son moléculas arquitectónicamente entrelazadas compuestas por un eje y trasroscadas por un macrociclo.⁷ Esquema 1.1



Esquema 1.1 Partes que componen un rotaxano.

Inspirado en las aplicaciones potenciales nanotecnológicas como componentes de las máquinas moleculares e interruptores, el diseño innovador y la construcción de moléculas entrelazadas es una área de investigación que está creciendo.⁸⁻¹² A pesar del enorme interés en la explotación potencial de estas moléculas para funcionar como reconocedores moleculares y reactivos sensoriales las han pasado por alto lo cual es sorprendente teniendo en cuenta que su única limitante topológica son las cavidades receptoras tridimensionales que pueden ser diseñadas para unirse a especies específicas de los aniones durante sus síntesis basados en plantillas.¹³⁻¹⁸ Con esto en mente, hemos desarrollado un proyecto de investigación con el objetivo de obtener un bloque sintético con capacidad catalítica y con potencial para ser incorporación a una máquina molecular, que contenga pirrolilquinona como estructura central que permita explorar el poder óxido-reductor de las pirrolilquinonas como catalizadores en reacciones de amidación oxidativa de aldehídos con aminas secundarias.

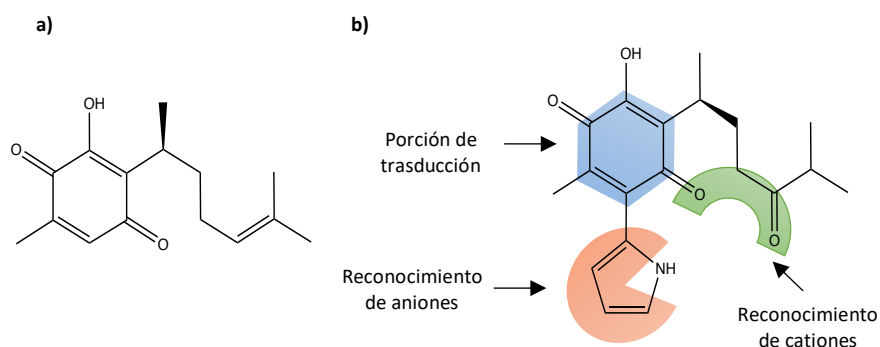
Se ha descrito que la formación de enlaces amida es una de las reacciones orgánicas más importantes debido a la abundancia de éste grupo funcional que es

esencial para la vida pues forma la columna vertebral estructural de las proteínas.^{19,}
²⁰ Las amidas forman bloques de construcción en la química orgánica sintética y prevalecen en una variedad de productos naturales, productos farmacéuticos, agroquímicos, polímeros y materiales.²¹⁻²⁶ Más del 25% de los productos naturales y fármacos poseen un enlace amida en sus estructuras.^{27, 28}

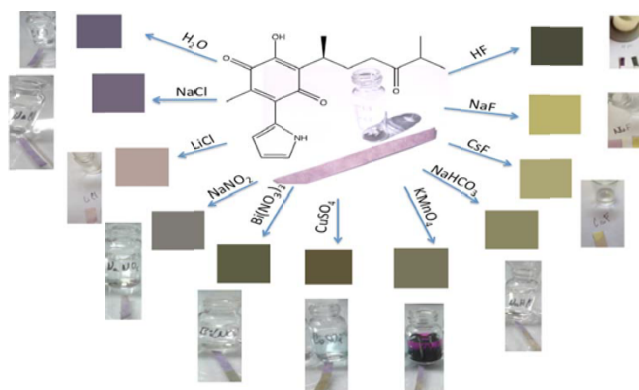
Hasta nuestro conocimiento, este es el primer reporte en la literatura de amidaciones oxidativas de aldehídos con aminas secundarias catalizadas a partir de pirrolilquininas.

2. ANTECEDENTES

En estudios anteriores, informamos el logro de un nuevo grupo de derivados de quinona funcionalizadas con capacidad de reconocimiento al anión fluoruro, las pirrolilquinonas, derivadas sintéticamente del producto natural perezona **1**. Algunas quinonas han sido examinadas como posibles receptores de aniones o cationes.²⁹⁻³¹ Por ejemplo, la benzoquinona se ha reportado como reconocedor de par iónico,³² como parte de un programa amplio de investigación hacia el desarrollo de compuestos reconocedores de aniones³³⁻³⁵ y en este mismo contexto, en un esfuerzo por obtener compuestos novedosos pirrolilquinonas capaces de reconocer iones, se logró modificar la perezona (Esquema. 2.1 a) que es una *p*-benzoquinona de origen natural con amplia actividad biológica. Bajo la premisa de que los grupos electroattractores unidos a pirroles muestran una tendencia a incrementar la afinidad por aniones³⁶ y que las quinonas interactúan con iones se diseñó (como receptor de par iónico) y sintetizó la pirrolilperezona **2** (esquema 2.1 b) este compuesto mostró un comportamiento interesante frente a soluciones salinas acuosas dando lugar a cambios de coloración dependiendo del metal que compone la sal.⁶ (Esquema 2.2).



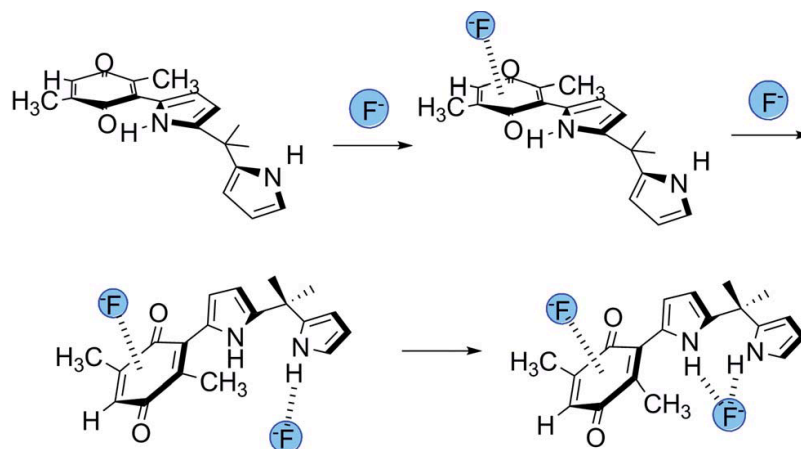
Esquema 2.1 a) Perezona **1** b) Representación esquemática de compuesto **2**, junto con su región de reconocimiento de aniones (pirrol donador de enlace de hidrógeno), región de reconocimiento catión (cadena lateral de carbonilo), y una transducción de *p*-quinona.



Esquema 2.2 Cambios colorimétricos mostrados por el compuesto **2**, expuestos a diferentes sales inorgánicas.

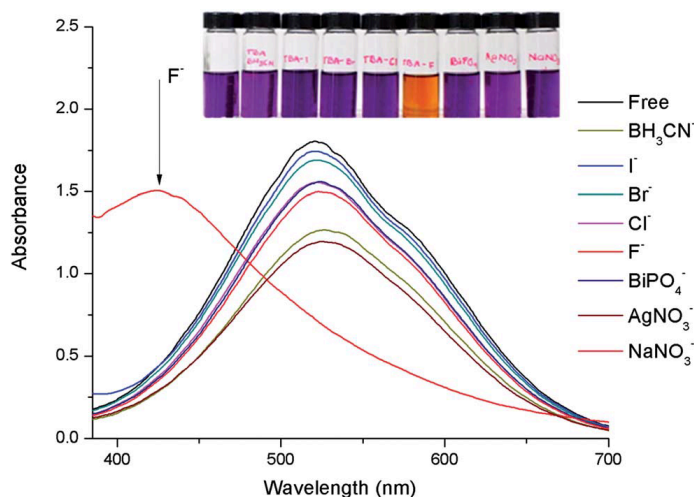
El resultado motivó a sintetizar el compuesto que mostró una alta afinidad por flúor también en solución, aunque lo más relevante fue que el reconocimiento aniónico estaba activado por el reconocimiento catiónico comportándose entonces como un switch molecular y receptor ditópico

Como continuación de esta línea de investigación, obtuvimos el nuevo receptor sintético, dipirrolilquinona **3** que mostró una alta especificidad sobre el ion fluoruro reconociéndolo por interacciones de puente de hidrógeno con el pirrol e inesperadamente por interacciones de tipo anión- π con la quinona³⁷ (Esquema 2.3) siendo uno de los muy pocos ejemplos que muestran este tipo de interacción en solución.



Esquema 2.3 Propuesta de la interacción del compuesto **3** con el ion fluoruro.

Algo relevante en estos compuestos derivados de pirrolilquinonas es el cambio de coloración apreciable a simple vista y en presencia de concentraciones bajas de aniones, lo que hace su aplicación interesante como sensores ópticos. El compuesto **3** resultó de particular interés por la alta selectividad hacia el anión fluoruro acompañado de un cambio de coloración a simple vista lo que lo ubica como un potencial sensor colorimétrico de este anión (Esquema 2.4).



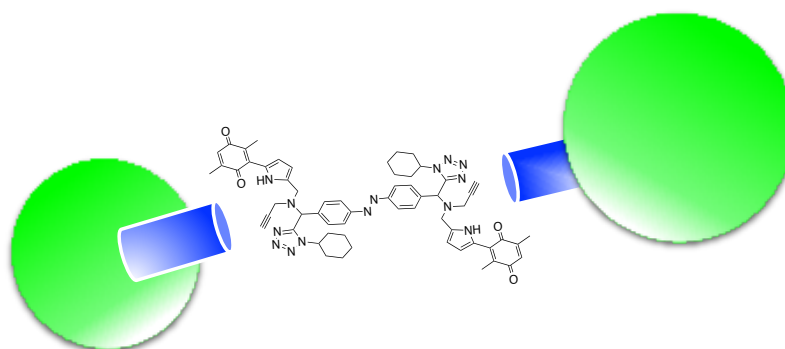
Esquema 2.4 Espectros de UV-Vis del compuesto **3** en presencia de 20 eq de diferentes aniones.

Las pirrolilquinonas por su carácter de especies estabilizadoras o generadoras de radicales como especies deficientes de electrones hace pensar que además pueden ser capaces de participar en reacciones de oxidación como la amidación oxidativa, en la que un aldehído se oxida en presencia de una amina y un agente oxidante para dar lugar a una amida. Los métodos de síntesis de amidas convencionales implican reacciones de acoplamiento entre aminas y ácidos carboxílicos o haluros de acilo,^{27, 38} anhídridos,³⁹ ésteres,⁴⁰ y acil azidas.⁴¹ Los métodos catalíticos basados en metales de transición⁴²⁻⁴⁹ se consideran ambientalmente desfavorables. Sin embargo, la mayoría de estos enfoques desarrollados para la síntesis de amidas están relacionados con la utilización intermedia de ácidos carboxílicos o derivados de ácido carboxílico activado. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas metodologías de formación de amidas, especialmente los procesos verdes, sigue siendo un desafío. Por su parte, los aldehídos se han convertido en importantes andamios para la síntesis de amidas a través de la

amidación oxidativa en los últimos años. Nakagawa y colaboradores⁵⁰ reportan primer informe de la amidación oxidativa de aldehídos con aminas en presencia de amoníaco y cantidades estequiométricas de peróxido de níquel como oxidante.⁵⁰ Recientemente, varios grupos informaron métodos fotocatalíticos basados en fenazinio,⁵¹ rosa de bengala,⁵² BODIPY,⁵³ compuestos de quinolizinio,⁵⁴ y derivados de hemicianina.⁵⁵

Después de una búsqueda bibliográfica exhaustiva, se encontró que no hay descritos métodos de amidación oxidativa organocatalizados por métodos no fotoquímicos. Esto nos impulsó a explorar procesos eficientes y libres de metales para aplicaciones industriales que puedan cumplir con algunos principios de la química verde utilizando las pirrolilquinonas como organocatalizadores en dicha reacción.

El conocimiento obtenido al estudiar esta reacción nos llevó a obtener un fragmento que puede formar parte de una maquina molecular, a mediano o largo plazo en futuros proyectos, y que tenga la capacidad de llevar a cabo reacciones de óxido-reducción en reacciones de amidación oxidativa de aldehídos con aminas secundarias mediante un método directo libre de metales pero ya dentro del contexto de la nanoquímica que es un área de vanguardia (esquema 2.5).



Esquema 2.5. Propuesta del fragmento que contiene el sitio catalítico de la maquina molecular.

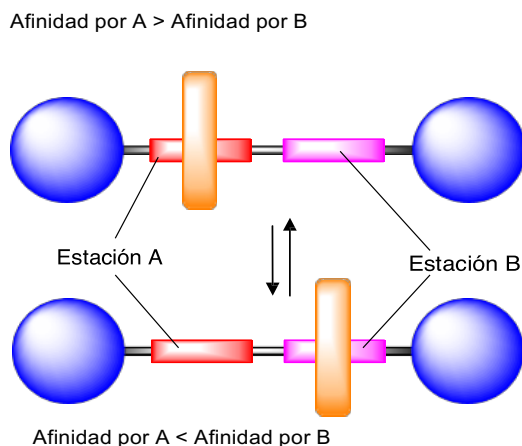
Varios tipos de máquinas moleculares han sido desarrolladas, siendo dos las categorías en que se pueden subdividir. Se encuentran los dispositivos donde

se controla el movimiento a través de enlaces covalentes, y otro donde, el control del movimiento de moléculas entrelazadas es mecánicamente.

El grupo de moléculas entrelazadas mecánicamente más estudiado y que más aplicaciones ha permitido ha sido el de los rotaxanos.⁵⁶ Un rotaxano consiste en una molécula en forma de pesa que ha atravesado un macrociclo. Su nombre deriva del latín “rota” (rueda) y “axe” (eje). Dicha "rueda" se denomina así porque posee un movimiento libre de rotación. El eje tiene en sus extremos grupos muy voluminosos, llamados cierres, que suponen una barrera estérica para el macrociclo e impiden el desensamblaje (Esquema 1.1).

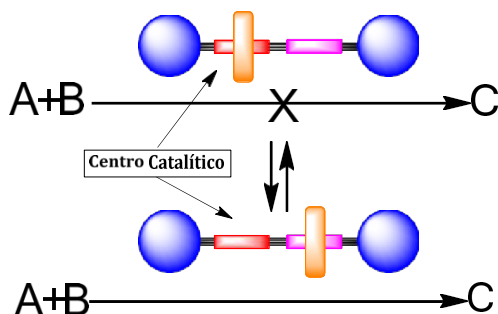
El motivo por el que el anillo se introduce en el eje no obedece a un simple movimiento caótico Browniano. Dicho eje posee en su estructura algún tipo de funcionalidad capaz de establecer una interacción intermolecular con el macrociclo de manera que se produce un autoensamblaje de las piezas para formar un pseudorotaxano (macrociclo + eje). Posteriormente se añaden los cierres para obtener el rotaxano propiamente dicho.⁵⁷ Muchas veces la interacción entre macrociclo y eje no es débil, sino que es un enlace de coordinación con un metal de transición que luego puede ser liberado o formar parte de la macromolécula.⁵⁸

Aunque la existencia de este tipo de compuestos es interesante por sí misma, e inició como una curiosidad académica ya que no poseían utilidad práctica ahora se busca que tengan una utilidad. Sin embargo, el eje del rotaxano puede poseer otros grupos funcionales a los que el macrociclo sea afín, pero en menor medida (esquema 2.6). Si es posible modificar esta afinidad entre funcionalidades, comúnmente denominadas estaciones, de manera controlada, estamos en posesión de una lanzadera molecular; un compuesto multiestable que puede generar algún tipo de trabajo a escala nanométrica con un simple cambio en el medio.⁵⁹



Esquema 2.6 Funcionamiento de una lanzadera molecular de tipo rotaxano con 2 estaciones.

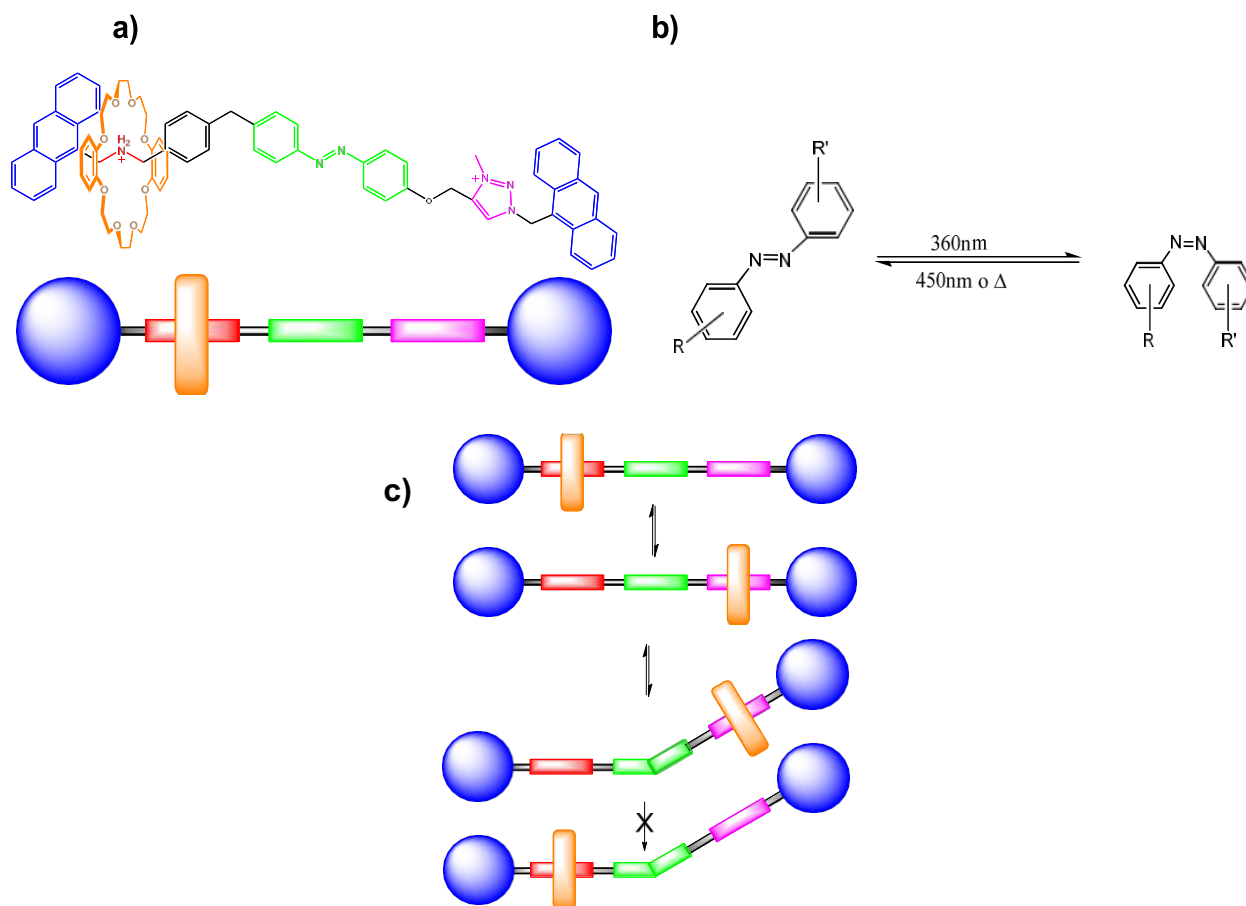
Si una de las estaciones de la lanzadera molecular es un centro catalítico, sólo cuando está expuesto, sin el macrociclo a su alrededor, se convertirá en un catalizador (esquema 2.7). De esta manera seríamos capaces de controlar la velocidad de una reacción a voluntad con un sencillo cambio en el medio.



Esquema 2.7 Catalizador conmutable y su acción sobre una reacción.

Por otro lado, también se han preparado lanzaderas que presentan una tercera funcionalidad que pueda variar su conformación con un estímulo externo (esquema 2.8 a). Es bien conocida la fotoisomerización del azobenceno, pasando de configuración *trans* (la más estable) a *cis* con irradiación UV de manera muy limpia y con un alto rendimiento (esquema 2.9 b). El proceso es reversible y puede obtenerse de nuevo el isómero *trans* con radiación de menor energía o

térmicamente. Ésta tercer funcionalidad sirve como un interruptor molecular mientras se encuentra en su forma cis impide el movimiento de anillo hacia otra estación aunque se hagan variaciones en el pH.



Esquema 2.8 a) Lanzadera con 3 funcionalidades, b) Fotoisomerización de derivados azobencénicos c) Comportamiento como interruptor lógico de la lanzadera con tres diferentes funcionalidades.

En el presente trabajo se pretende estudiar a las pirrolilquinonas como organocatalizadores en la reacción de amidación oxidativa de aldehídos y obtener estructuras análogas con la misma capacidad reactiva y funcionalizadas de tal manera que puedan, en trabajos futuros, ser incorporadas a un eje de rotaxano.

3. Justificación

Con el estudio reciente de las pirrolilquinonas resulta interesante tener un procedimiento eficiente y libre de catalizadores heterogéneos basados en metales de transición para obtener la amidación oxidativa de benzaldehído utilizando quinonas como agentes oxidantes en bajas proporciones molares.

4. Hipótesis

Las pirrolilquinonas debidamente funcionalizadas pueden actuar como organocatalizadores en reacciones que implican procesos de oxidación a través de la formación de radicales como es la amidación oxidativa.

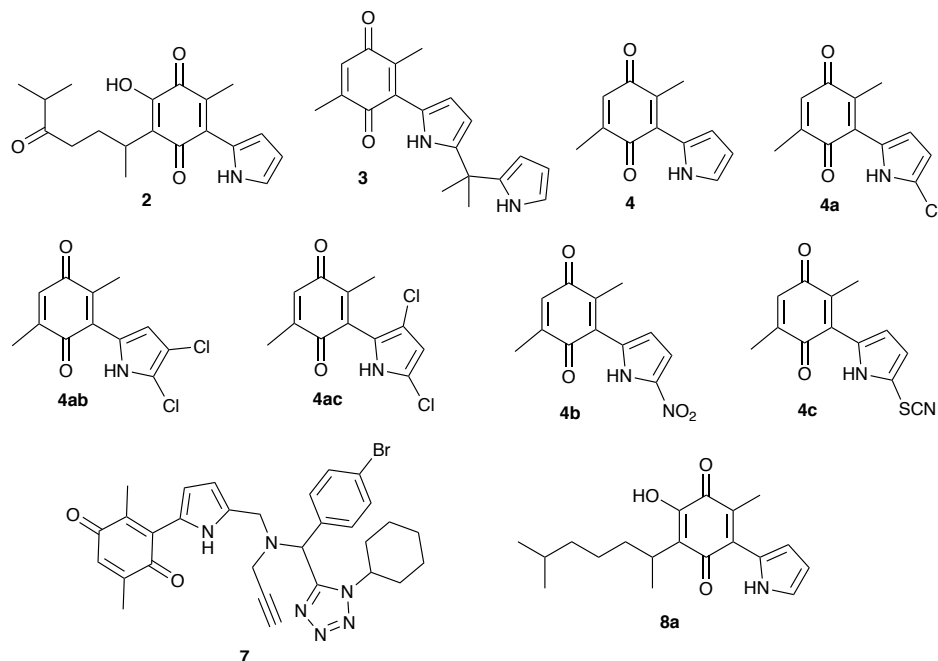
5. Objetivo

5.1 Objetivo general

Explorar la reactividad de las pirrolilquinonas como organocatalizadores en la reacción de amidación oxidativa.

5.2 Objetivos particulares:

1. Sintetizar las pirrolilquinonas **2**, **3**, **4**, **4a-c**, **7** y **8a**.



2. Evaluar la capacidad de las pirrolilquinonas sintetizadas, como agentes oxidantes en la reacción de amidación oxidativa de benzaldehído con pirrolidina.

3. Evaluar el alcance de la reacción con benzaldehídos sustituidos y pirrolidina.

4. Evaluar el alcance de la reacción con diversas aminas secundarias: morfolina, dietil amina, piperazina.

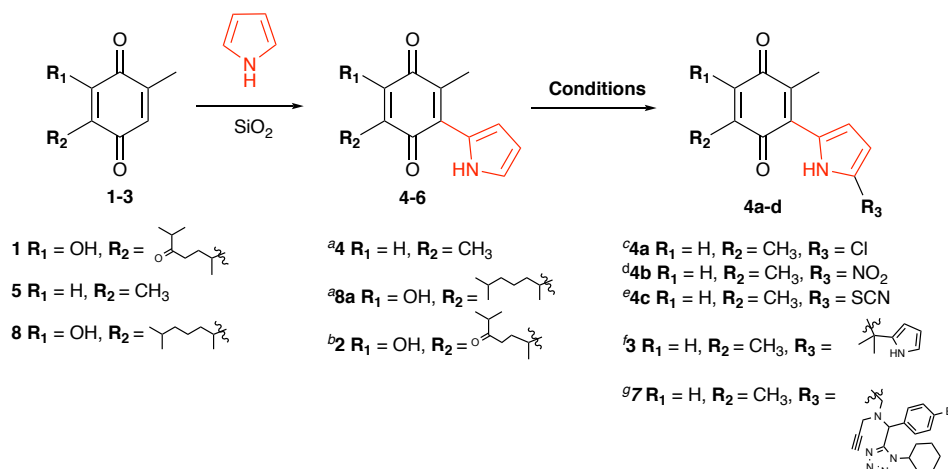
5. Sintetizar derivados de pirrolilquinona con capacidad de llevar a cabo la reacción de amidación oxidativa de aldehídos y que contengan en su estructura grupos funcionales que permitan, mediante estrategias sintéticas factibles, y ser incorporadas un eje de rotaxano.

7. Resultados y discusión

1. Síntesis de quinonas

1.1 Obtención de pirrolilquinona

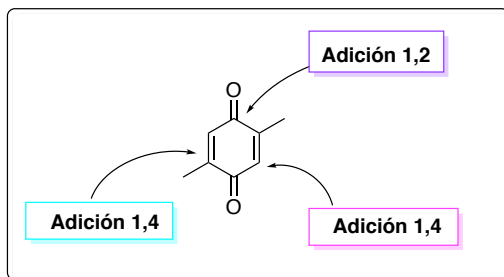
Los compuestos **2** y **3** se sintetizaron previamente a partir del producto natural perezona **1** o de 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona **5** y dipirrometano o mediante la adición de pirrol catalizado por SiO₂.^{6, 37} Extrapolando esta metodología sintética, se obtuvo el compuesto **4** con un rendimiento del 20%. Esquema 7.1. (Anexo 1, espectros 1-7).



Condiciones: ^aSiO₂, rt, 16 h. **4a** rendimiento 66.5%, **5** rendimiento 63%, ^bRef 16a, rendimiento 44%, ^cCuCl₂, CH₂Cl₂, rt, 5 min., rendimiento 66.5%, ^dBi(NO₃)₃·5H₂O, CH₂Cl₂, rt, 3 h. rendimiento 44%, ^eKSCN, K₂S₂O₈, CH₃CN, 48 h., rendimiento 90% ^fRef 16b., rendimiento 42.5%, ^gTMSN₃, CyCN, propargilamina, CH₃CN, rt, 6 h. 35%

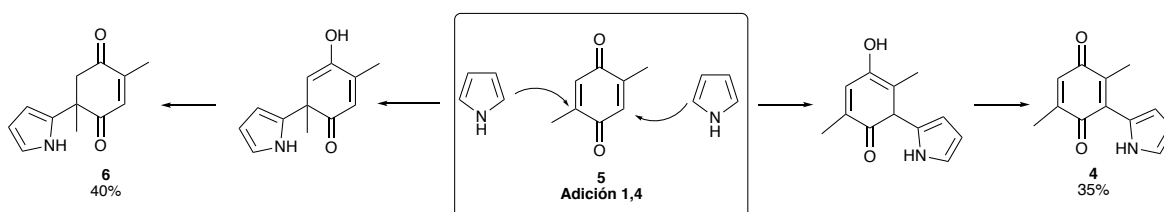
Esquema 7.1 Síntesis de pirrolilquinonas.

La pirrolilquinona **4** se obtuvo a partir de la adición de pirrol a la quinona **1** mediante un mecanismo que implica como primer paso una adición tipo Michael al doble enlace activado donde, dada la geometría de la 2,5-dimetil benzoquinona, puede ser en el carbono secundario o en el terciario, esto sin considerar la adición, menos probable por razones de dureza (teoría HSAB) en el carbono del carbonilo, como se muestra en el esquema 7.2.



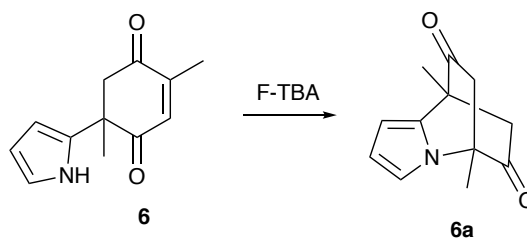
Esquema 7.2 Reacciones que experimenta la 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona.

En el caso de la adición sobre el carbono sustituido con hidrógeno, es posible obtener el correspondiente fenol, mismo que por una reacción de oxidación posterior con otra molécula de quinona da lugar al producto deseado **4** mientras que la adición en la posición del carbono sustituido con el metilo se pierde la posibilidad de aromatizar el producto obtenido de adición de Michael **6**. Esquema 7.3. (Anexo 1, espectro 38).



Esquema 7.3 Obtención de compuesto **4** y **6**.

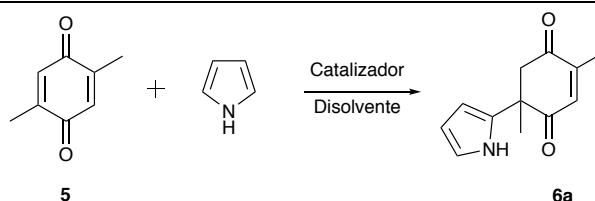
Aunque el producto central de este trabajo es la pirrolilquinona, ambos productos son de interés: el compuesto **4** proporciona un intermedio sintético hacia las quinonas sustituidas **3**, **4a-c** mientras que la 2,3-dimetil-1,4-benzoquinona **6** es precursor del 1-azatriciclo [5.2.2.01,5] undec-2,4-dieno-7,10-diona **6a** como se ilustra en el Esquema 7.4. (Anexo 1, espectro 39).



Esquema 7.4 Síntesis de 1-azatriciclo [5.2.2.01,5] undec-2,4-dieno-7,10-diona **6a** a partir del precursor **6**.

Por la relevancia de este compuesto y en un intento por hacer la reacción regioselectiva, lo cual podría resultar útil para controlar la obtención de la pirrolilquinona, se buscaron las condiciones para optimizar la síntesis del compuesto **6**. Para lograrlo, se llevaron a cabo cambios en las condiciones de reacción, catalizador usado, disolvente y tiempo de reacción. (Tabla 7.1)

Tabla 7.1. Reacción de 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona **5** con pirrol para obtener el compuesto **6a** en diversas condiciones de catalizador, disolvente y tiempo de reacción.



Entrada	Catalizador	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento de 6a (%)
1	SiO ₂	--	56	4
2	CeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	72	--- ^a
3	CeCl ₃	CH ₃ CN	30	--- ^a
4	pTSA	CH ₂ Cl ₂	1	24
5	pTSA	CH ₂ Cl ₂	24	27
6	pTSA	CH ₂ Cl ₂	24	11 ^c
7	MSA	CH ₂ Cl ₂	1	8
8	MSA	CH ₂ Cl ₂	24	36
9	MSA	CH ₃ CN	1	--- ^a
10	MSA	CH ₃ CN	24	--- ^a
11	HCl	EtOH	1	--- ^a
12	HCl	EtOH	24	7
13	CeCl ₃ /pTSA	CH ₂ Cl ₂	0.2	26
14	CeCl ₃ /pTSA	CH ₂ Cl ₂	1	40
15	CeCl ₃ /pTSA	CH ₂ Cl ₂	24	33
16	CeCl ₃ /pTSA	EtOH	1	--- ^a
17	CeCl ₃ /pTSA	EtOH	24	5
18	CeCl ₃ /pTSA	CH ₃ CN	1	19
19	CeCl ₃ /pTSA	CH ₃ CN	24	--- ^a
20	CeCl ₃ /MSA	CH ₂ Cl ₂	1	--- ^a
21	CeCl ₃ /MSA	CH ₂ Cl ₂	24	4

Rendimientos después de purificación ^aProductos no identificados por CCF

Se logró mejorar del 13% reportado previamente⁶⁶ al 40% cuando se utilizó cloruro cérico y ácido *para*-toluensulfónico (*p*-TSA) como catalizador en una hora

de reacción. El resultado obtenido en este estudio contribuye a optimizar considerablemente el rendimiento de la 1-azatriciclo [5.2.2.01,5] undec-2,4-dieno-7,10-diona **6a**.

Respecto al compuesto **4** que es de interés en este trabajo, no obstante las modificaciones para la obtención de **6a**, se logró obtener un rendimiento máximo de 35%.

1.2 Obtención de los derivados de pirrolil quinona 4a, 4ab, 4ac, 4b, 4c.

La síntesis de la pirrolil quinona clorada **4a**, (Anexo 1, espectro 8-13). se planteó utilizando CuCl_2 como agente clorante a temperatura ambiente.⁶⁰

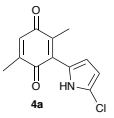
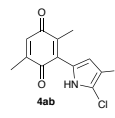
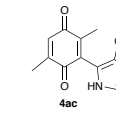
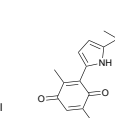
Inicialmente la reacción se realizó en baño de arena a 80°C en CH_3CN , se inicio con variaciones en la cantidad de CuCl_2 desde 0.5 eq hasta 3 equivalentes observándose que a mayor concentración de catalizador se obtenían mezclas de los productos diclorados **4ab** y **4ac** (Anexo 1, espectro 14 y 15) disminuyendo el rendimiento del compuesto monoclorado **4a**, la mejor concentración de catalizador se obtuvo cuando se adicionó 2 eq de CuCl_2 debido a que la materia prima se consumía en su totalidad. Utilizando concentraciones por debajo de 1 eq de CuCl_2 se recuperaba materia prima lo cual complicaba la purificación por lo cercanos que son los R_f de los compuestos **4a** y **4ab** con la materia prima. Una vez encontrada la cantidad de catalizador se ensayo la reacción a diferentes temperaturas y con diferentes disolventes (tabla 7.2)

Las entradas 6, 7 y 8 de la tabla 7.2 corresponde a los ensayos hechos en DCM a diferentes temperaturas. En los tres casos se monitorearon las reacciones por 72 h sin apreciar formación de productos pero recuperando materia prima.

En la entrada 4 utilizando etanol a 80°C se llevó a cabo una conversión total de pirrolilquinona **4**, sin embargo, el rendimiento del compuesto **4a** disminuye considerablemente a un 30%, en este ensayo no se obtuvieron los compuestos diclorados **4ab** y **4ac**. Mientras que en la entrada 5 (tabla 7.2) a temperatura

ambiente la conversión de pirrolilquinona **4** fue un 85% con un rendimiento del compuesto monoclorado **4a** del 21%.

Tabla 7.2 Rendimientos obtenidos para los compuestos clorados bajo diferentes condiciones de reacción

				Rendimientos en %			
Entrada	disolvente	% conversión pirrolilquinona	Tiempo de reacción				
1 ^a		100	5 min	38	1.5	5	14
2 ^b	CH ₃ CN	100	5 min	66.5	--	--	18
3 ^c		100	5 min	20	--	--	2
4 ^a	EtOH	100	3 h	30	--	--	13
5 ^b		85	72 h	21	--	--	Trazas
6 ^d		0	72 h	--	--	--	--
7 ^a	DCM	0		--	--	--	--
8 ^c		0		--	--	--	--

Reactivos y condiciones: pirrolilquinona (100 mg, 0.496 mmol,) CuCl₂ (33.4mg, 0.248 mmol). disolvente (2.5 ml) ^a80°C. ^bTemperatura ambiente. ^cBaño de hielo. ^dReflujo.

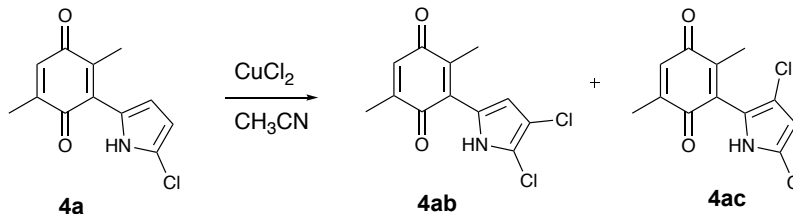
Las entradas 1, 2 y 3 de la Tabla 7.2 muestra los ensayos con CH₃CN en los cuales la conversión de **4** fue 100%. En la entrada 1 se obtuvo la mezcla de los cuatro compuestos con rendimientos del 38% para el compuesto **4a**, 1.5% para el compuesto diclorado **4ab**, 5% para el compuesto diclorado **4ac** y 14% de **6**.

Estos resultados muestran que al variar la temperatura se favorece la obtención del producto **4a**. Las mejores condiciones para la obtención de este producto son CH₃CN como disolvente y temperatura ambiente con un 66.5% de

rendimiento en 5 minutos de reacción (Entrada 2 tabla 7.2) y un 18% de rendimiento del compuesto **6**.

De acuerdo a los resultados obtenidos en CH₃CN (entradas 1-3, Tabla 7.2), el compuesto **4a** se formó rápidamente por lo tanto se sugiere que corresponde al producto cinéticamente controlado. Los productos **4ab** y **4ac** solo se obtienen al incrementar la temperatura a 80°C y corresponden al producto termodinámico. Si se disminuye la temperatura se inhibe su formación favoreciendo al producto cinético **4a**.

Una vez establecidas las condiciones para obtener producto cinético se realizó un ensayo con la finalidad de mejorar el rendimiento del producto diclorado. Para ello se puso a reaccionar el compuesto **4a** con CuCl₂ en CH₃CN a 80°C mejorando el rendimiento del compuesto **4ac** de 5% que se obtiene de forma directa a partir de **4** contra un rendimiento del 37% a partir de **4a**. Esquema 7.5



Esquema 7.5 Representación de la reacción de dihalogenación a partir del compuesto **4a**.

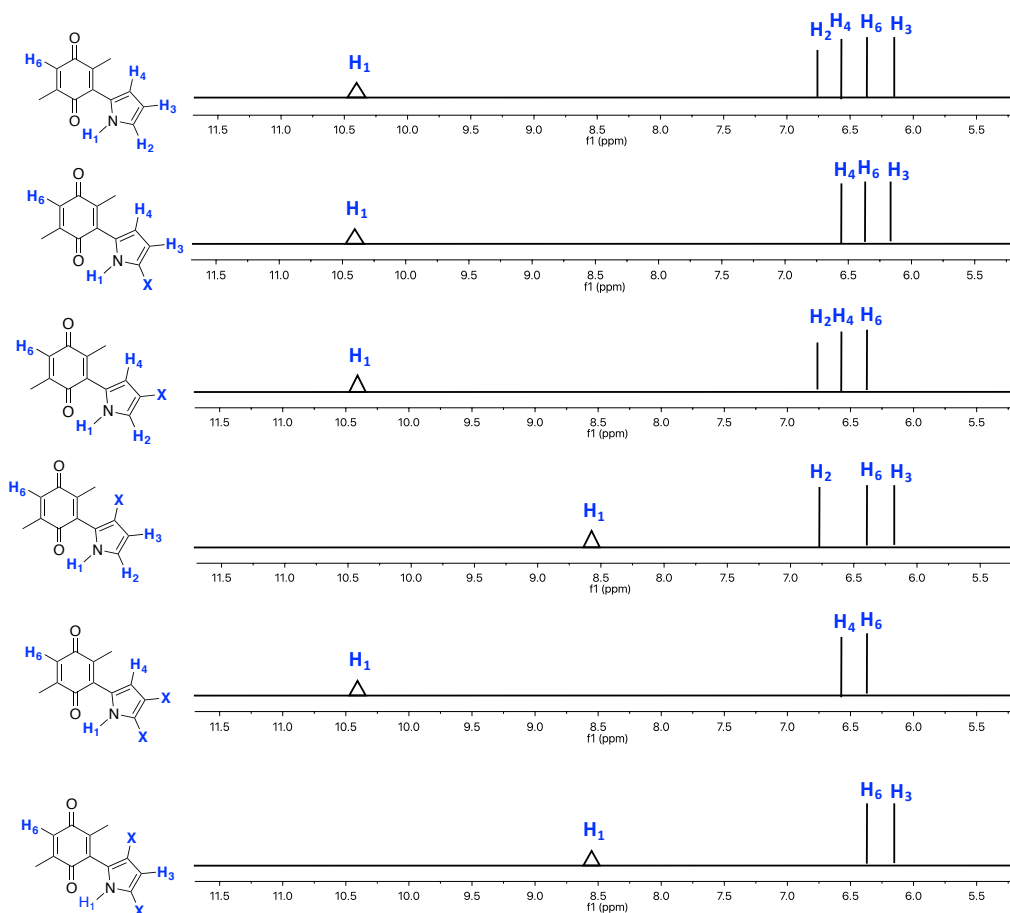
Es claro que el uso del disolvente juega un papel importante en el curso de la reacción, viéndose favorecidas con acetonitrilo que presenta una constante dieléctrica mayor que el etanol y DCM. (Tabla 7.3) El acetonitrilo y etanol son utilizados en reacciones que se llevan a cabo mediante mecanismos que involucran radicales libres, por la estabilidad que dan a los mismos.

Tabla 7.3 Constantes dieléctricas

Disolvente	Constante dieléctrica
CH ₃ CN	37
EtOH	24.3
DCM	9.1

En lo que respecta a su caracterización, para los productos halogenados se

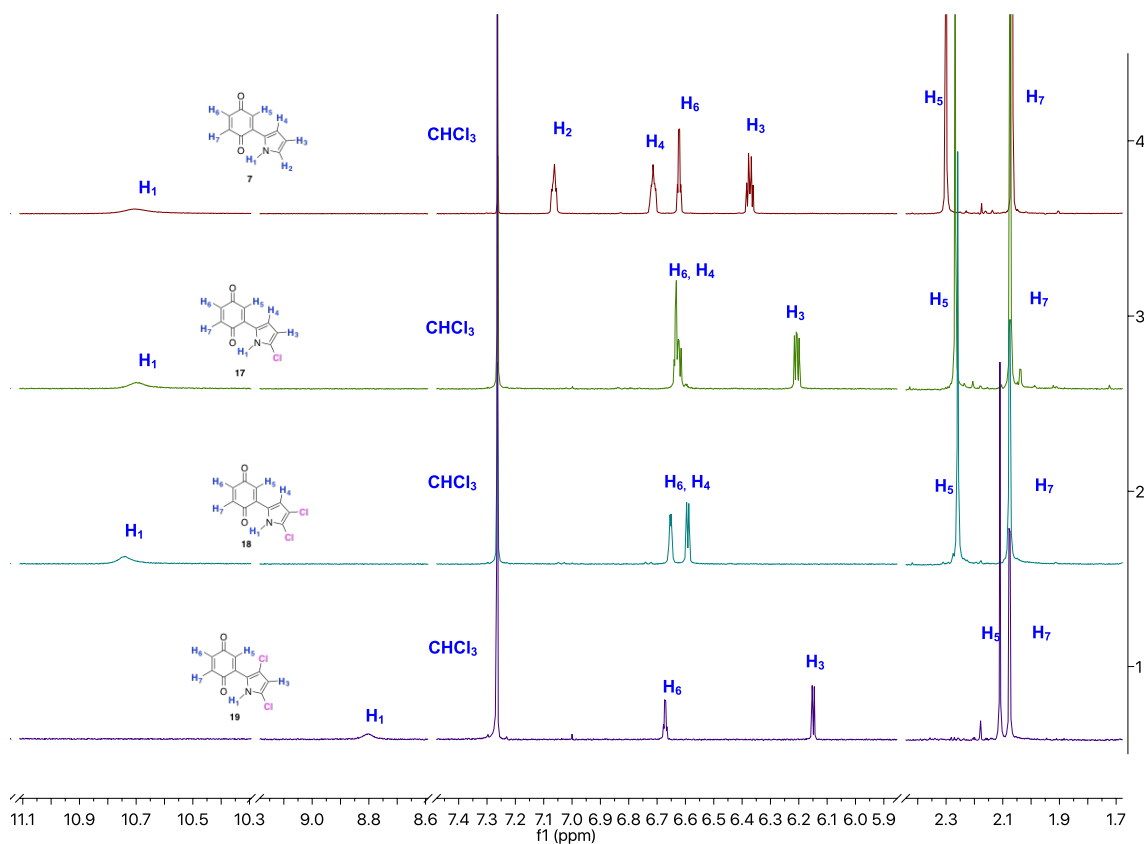
esperaría un patrón de señales característico que se ilustra en la figura 3.4. Este esquema se diseñó con la finalidad de hacer más práctica la interpretación de RMN de ^1H mostrando las posiciones susceptibles de halogenación, dependiendo del patrón de señales diferentes para cada compuesto. Las señales correspondientes a los metilos de la quinona no han sido tomadas en cuenta porque se espera que permanezcan constantes. Comparando el espectro 1 del esquema 7.6 que corresponde a la pirrolil quinona, se esperarían 3 señales de protón correspondientes al sistema del pirrol y una señal para el protón de la quinona con un desplazamiento entre 6 y 7 ppm, así como una señal correspondiente al protón del NH pirrólico con un desplazamiento entre 8-11 ppm.



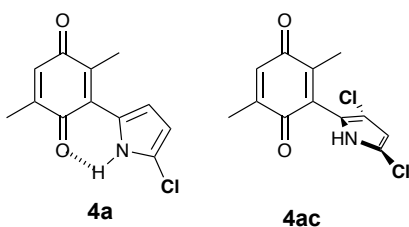
Esquema 7.6 Propuesta para el patrón de señales esperado en RMN de ^1H .

En el esquema 7.7 se hace la comparación de cada uno de los productos purificados con respecto al compuesto **4** para identificar las señales que desaparecen y de esta forma asignar la posición halogenada. Haciendo una

comparación de las señales propuestas en el esquema 7.6 con las obtenidas experimentalmente (esquema 7.7) se aprecia que estas son muy parecidas. Para el compuesto dihalogenado **4ac** se observa un desplazamiento del protón NH pirrólico a campo alto y se sugiere que la molécula pierde su planaridad al tener el halógeno próximo al metilo y por repulsión sufre una ligera torsión rompiendo el puente de hidrogeno que se genera entre el hidrógeno del NH pirrólico con el oxígeno de la quinona (esquema 7.8), desplazando la señal desde 10.72 ppm hasta 8.83 ppm y de los protones H₅ del metilo a campo alto, por efecto anisotrópico entra en el cono de protección del anillo del pirrol desplazándose desde 2.27 ppm hasta 2.09 ppm.



Esquema 7.7 Espectros de RMN de ¹H 1) Compuesto **4ac**, 2) Compuesto **4ab**. 3) Compuesto **4a**, 4) Compuesto **4**.



Esquema 7.8 Representación de la formación de puente de hidrógeno del NH pirrol con C=O de la quinona.

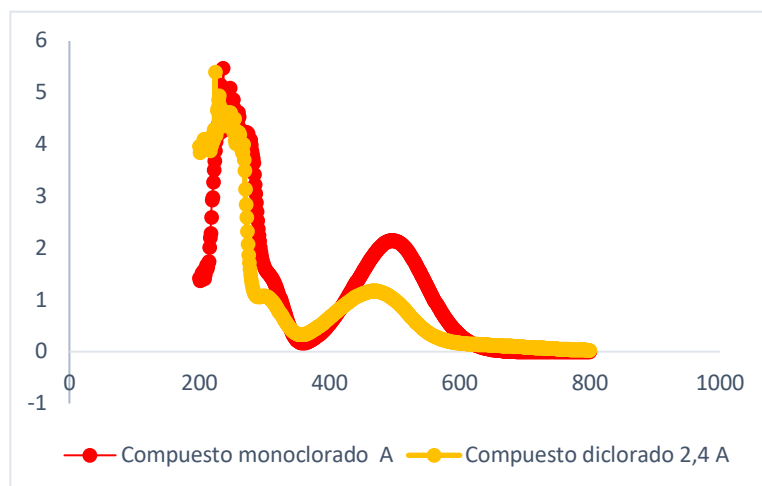
El compuesto monoclorado **4a** es de color rojo intenso mientras que el compuesto **4ac** tiene un color anaranjado, esto se puede atribuir a la conjugación que presenta cada compuesto sugiriendo mayor conjugación para el compuesto monoclorado **4a**. Esquema 7.9.



Esquema 7.9. Coloraciones en disolución de los compuestos **4a** y **4ac**.

Al comparar los espectros de UV-Visible obtenidos de los compuestos **4a** y **4ac** (grafica 7.1). El compuesto monoclorado **4a** presenta un ligero efecto batocrómico con una λ_{\max} 500 nm de absorción, los efectos batocrómicos o también llamados corrimientos hacia el rojo se presentan cuando se incrementa la conjugación. El compuesto diclorado **4ac** presenta una λ_{\max} 470 nm teniendo un efecto hipsocrómico o corrimiento hacia el azul lo que nos indica que la conjugación es menor debido a la torsión sugerida ocasionada por la repulsión entre el halógeno y el metilo de la quinona con respecto al compuesto monoclorado **4a**.

Sin embargo, en el compuesto **4a** y **4ab** no se altera la formación del puente de hidrógeno entre el NH pirrólico con el oxígeno de la quinona y los desplazamientos de esa señal en RMN de ^1H son de 10.68 ppm y 10.73 ppm respetivamente, siendo la del compuesto **4a** igual a la pirrolilquinona **4**.

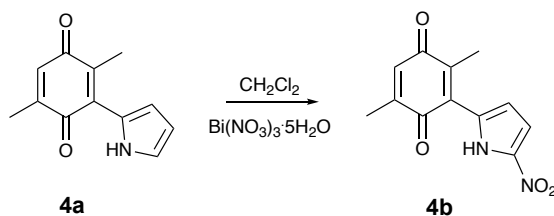


Gráfica 7.1 Comparación de espectros UV-Visible de compuesto **4a** y **4ac**.

Con los espectros de masas se corroboró la adición del cloro al sistema de la pirrolilquinona **4**. La masa calculada para el compuesto **4a** fue 236.0478; y la encontrada fue 236.0477. En el espectro de masas (Anexo 1, espectro 13) se observa en la región del ión molecular que hay dos líneas separadas entre sí por 2 unidades m/z que corresponden a los isótopos del cloro, con alturas en la proporción 3:1, con lo que se confirma la presencia del cloro.

Otro de los compuestos de interés es el nitro-pirrolil quinona cuya obtención podría darse con agentes nitrantes convencionales, sin embargo cabe recordar que el pirrol es un sistema heterocíclico menos estable que otros sistemas aromáticos como el tiofeno o el benceno mismo, por lo que no es conveniente utilizar mezcla $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$. Los agentes nitrantes reportados para nitración de pirrol mas comúnmente utilizados son sales de nitrato como $\text{VO}(\text{NO}_3)_3$,⁶⁷ $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$,⁶⁸ $(\text{Me}_4\text{N})\text{NO}_3$,⁶⁹ $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,⁷⁰ y NaNO_3 .⁷⁰⁻⁷² Sin embargo, el procedimiento de nitración informado mediante el uso de sales de nitrato como reactivos de nitración requiere solventes especiales o co-reactivos. Una alternativa interesante por llevarse a cabo en condiciones suaves de reacción es el nitrato de bismuto pentahidratado $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. El uso de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ha sido reportado como un reactivo eficiente en la nitración de compuestos fenólicos, los cuales son sistemas activados para llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática gracias

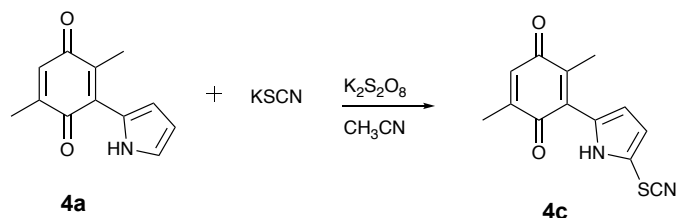
a que el par de electrones del oxígeno entra en conjugación con el sistema aromático facilitando la formación del intermediario típico de una reacción S_EA. El resultado es obtención de fenoles nitrados con rendimientos de buenos a altos sin necesidad de utilizar condiciones drásticas de reacción.⁷³ El pirrol tiene un comportamiento similar a los fenoles en el sentido de que estos pueden permitir que el par de electrones del nitrógeno entren en resonancia una vez incorporado el electrófilo. La reacción de nitración con Bi(NO₃)₃·5H₂O ha sido previamente explorada en sistemas pirrólicos con buenos resultados.⁷⁴ El compuesto **4b** se obtuvo, como un sólido anaranjado, con un rendimiento del 44%. (Anexo 1, espectro 16).



Esquema 7.10 Nitración de pirrolilquinona **4a**.

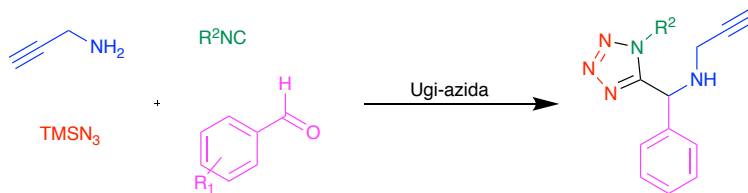
Entre los reactivos típicos para dar lugar a la tiocianación de sistemas aromáticos se encuentran: cloruro de antimonio(V)/tiocianato de plomo(II),⁷⁵ bistrifluoroacetato de ariltio/tiocianato de potasio,⁷⁶ Zn(SCN)₂/Cl₂,⁷⁷ nitrato de amonio cérico(CAN)/tiocianato de amonio,⁷⁸ Mn(OAc)₃,⁷⁹ Cu(SCN)₂/Cl₂,⁸⁰ NaSCN/Br₂,⁸¹ El uso de estos reactivos estequiométricos, oxidantes y, a su vez, la generación de una gran cantidad de desechos de metales pesados es el verdadero inconveniente de estos métodos. La mayoría de estos métodos de tiocianación se centraron en sustratos limitados, principalmente en indoles ricos en electrones y heterociclos que llevan N estrechamente relacionados siendo de alta reactividad. Algunos de estos métodos también están acompañados de baja regio y quimio selectividad. En los últimos años, se han realizado esfuerzos para improvisar estos protocolos clásicos utilizando reactivos especializados. La tiocianación de pirroles con tiocianato de amonio en presencia de algunos agentes oxidantes ha sido descrita previamente.⁶¹ Sin embargo, en nuestro grupo de trabajo se ha encontrado que el KSCN es un buen agente para llevar a cabo tal reacción. Así, el compuesto **4** se hizo reaccionar para dar **4c** utilizando tiocianato de potasio KSCN en presencia

de permanganato de potasio $K_2S_2O_8$ como agente oxidante esta metodología resultó amigable con el medio ambiente. El compuesto **4c** se obtuvo de forma regioselectiva con un rendimiento del 90% (Esquema 7.11), (Anexo 1, espectros 23-29).



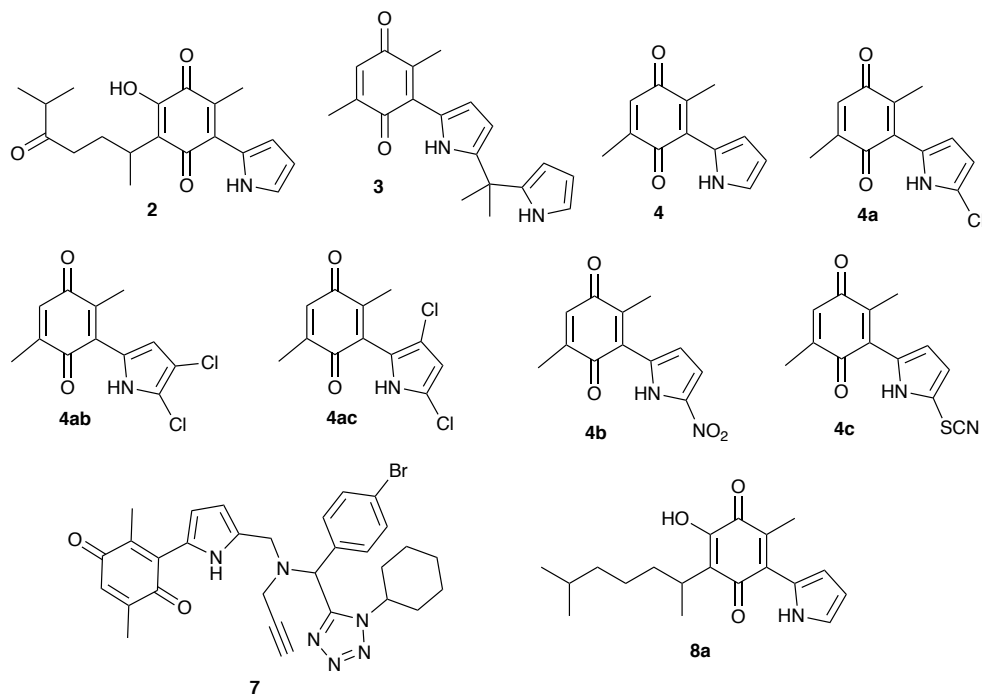
Esquema 7.11 Tiocianación de pirrolilquinona **4a**.

Uno de los compuestos en los que se centraron los objetivos de este trabajo fue el compuesto **7**. Esto debido a que la pirrolilquinona puede incorporarse a un bloque sintético con potencial para formar parte de una máquina molecular sin perder sus propiedades oxido-reductoras. La forma de obtención resulta bastante conveniente a partir de reacciones de multicomponentes (MCR, por sus siglas en inglés) Las MCR son procesos convergentes en los cuales tres o más materias primas reaccionan para formar un aducto el cual estará formado por todos o la mayoría de los átomos de las materias de partida. Muestran características muy cercanas a la síntesis ideal, ya que son reacciones rápidas, de alta economía atómica, elevada formación de enlaces y gran diversidad molecular. Adicionalmente a la síntesis de estas quinonas en nuestro grupo de investigación se sintetizó una pirrolilquinona tetrazol **7** en dos etapas de reacción, la primera etapa consiste en una reacción de multicomponentes conocida como reacción de Ugi azida de cuatro componentes de reacción UA-4CR, con base en la metodología descrita.⁸² Una síntesis libre de catalizadores bajo condiciones suaves de reacción. Con esta metodología se obtuvo el aducto UA-4CR **7** y en la segunda etapa de reacción se realizó la incorporación de la pirrolilquinona **4** mediante otra reacción de multicomponentes para llegar al paso de reacción a partir de una reacción de ugi azida⁸³ (Esquema 7.12).



Esquema 7.12 Reaccion de Ugi azida.

Los compuestos **2**, **3**, **8a** restantes que se utilizaron en el presente estudio fueron obtenidos por sus respectivos procedimientos previamente descritos.^{6, 37} La obtención de todos los compuestos sintetizados se resume en el esquema 13.



Esquema 7.13. Pirrolilquinonas sintetizadas.

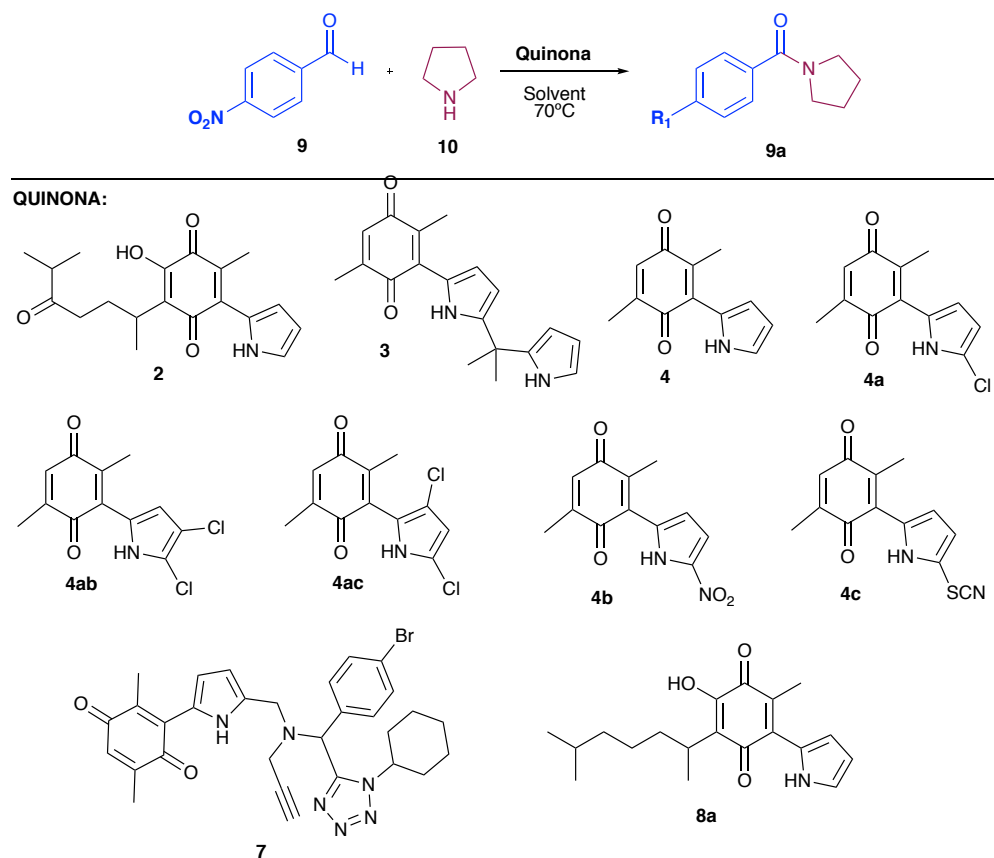
2. Amidación oxidativa de benzaldehído usando un sistema quinona / DMSO como agente oxidante

Amidación oxidativa de aldehídos con amidas secundarias

La serie de quinonas sintetizadas fue utilizada para llevar a cabo la reacción de amidación de aldehídos bajo el supuesto de que las quinonas se comportan como agentes oxidantes. Cabe señalar que previo a este estudio no hay reporte alguno de estos compuestos en esta reacción de oxidación y menos aún estudios con pirrolil quinonas. Los compuestos utilizados son suficientes para aportar información

relacionada con su reactividad pues además de incluir pirrolil quinonas, se incorporaron en el estudio a la 2,5-dimetil benzoquinona **1** y la dihidroperezona **2** con la finalidad de definir la importancia del pirrol en la actividad catalítica.

La serie de quinonas sintetizadas y propuestas para ser ensayadas se muestran en el esquema 7.14

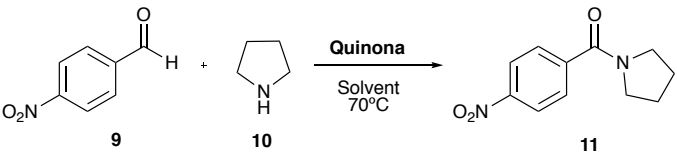
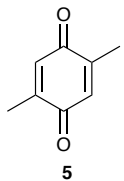
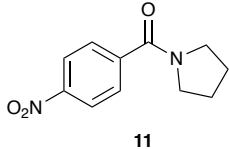
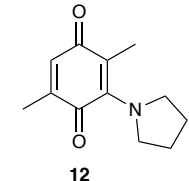
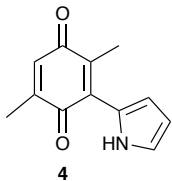
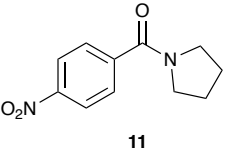
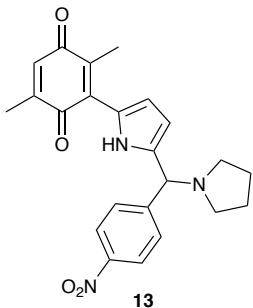
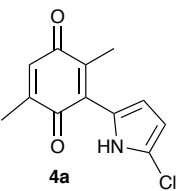
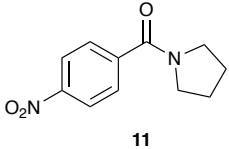
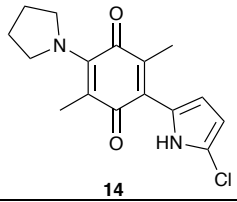
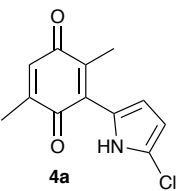
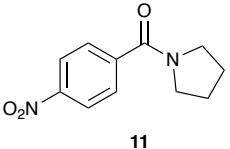
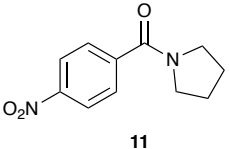
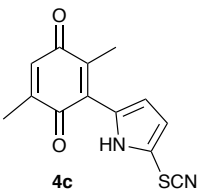
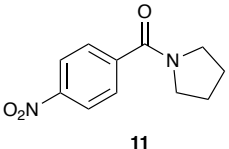


Esquema 7.14 Pirrolilquinonas propuestas como agentes oxidantes

Se tomó como modelo la reacción del 4-nitrobenzaldehído **9** con la pirrolidina **10**, para obtener la amida N-(4-nitrobenzoil)pirrolidina **11**. (Anexo 1, espectro 39).

Los resultados se resumen en la Tabla 7.4 en donde además se muestran los principales subproductos obtenidos de la reacción.

Tabla 7.4 Optimización de la reacción de amidación a partir de 4-Nitrobenzaldehído y pirrolidina

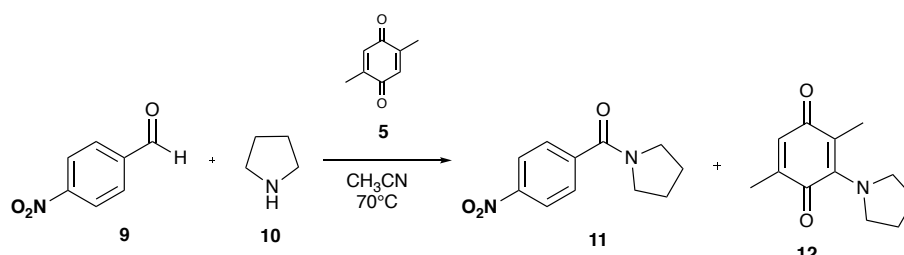
Entrada	Quinona	Condiciones de reacción	Productos
			
1 ^{a*}		1) <i>p</i> -TSA 2) DMBQ 3) K ₂ S ₂ O ₈	 
2 ^b		1) <i>p</i> -TSA 2) PQ	 
3 ^a		1) <i>p</i> -TSA 2) PQ-Cl 3) K ₂ S ₂ O ₈	 
4 ^{c*}		1) <i>p</i> -TSA 2) PQ-Cl 3) K ₂ S ₂ O ₈	
5 ^{d*}		1) <i>p</i> -TSA 2) PQ-Cl	
6 ^{e*}		1) <i>p</i> -TSA 2) PQ-Cl	
7 ^{f*}		PQ-Cl	
8 ^{f*}		PQ-SCN	

Reactivos y condiciones: ^a4-nitrobenzaldehído (100 mg), pirrolidina (1.2 eq), 3 ml CH₃CN, *p*-TSA (2% mmol), 1eq quinona, 3 eq K₂S₂O₈ temperatura ambiente. 24 horas. ^b*p*-TSA (2% mmol, 1eq quinona. ^c*p*-TSA (2% mmol), quinona (0.127mmol), K₂S₂O₈ (3eq), ^d 4-nitrobenzaldehído (100 mg), pirrolidina (1.2 eq), *p*-TSA (2% mmol), Quinona (0.066mmol), ^e*p*-TSA (2% mmol), quinona 0.033mmol. ^fquinona 0.020mmol, reflujo 70°C 19 h.*productos no identificados.

Se iniciaron los experimentos utilizando como catalizador la quinona **5**, que es la precursora de las pirrolilquinonas **3**, **4**, **4a-c**. Las condiciones de reacción para

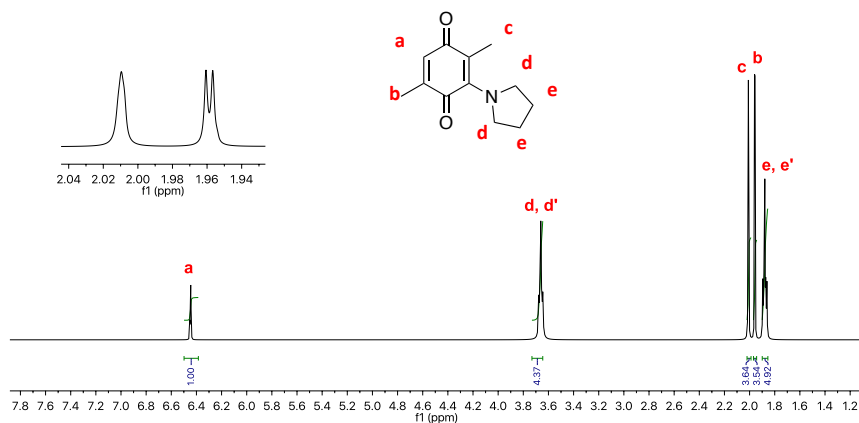
este experimento se muestran en la tabla 7.4 (entrada 1). Se adicionó a la reacción ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TSA) para activar el carbono carbonílico del aldehído y persulfato de potasio ($K_2S_2O_8$) como agente oxidante con la finalidad de oxidar la quinona para cuando este en su forma reducida como hidroquinona para continuar con los ciclos de oxido-reducción de la quinona.

Los productos obtenidos fueron N-(4-nitrobenzoil)pirrolidina **11** en un 10% de rendimiento y el compuesto **12** (Anexo 1, espectro 49) en un 35% de rendimiento, en esta reacción se recuperó 4-nitrobenzaldehído **9**.



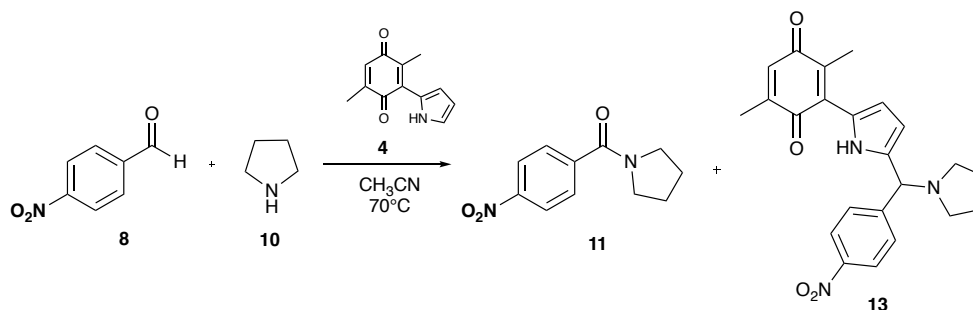
Esquema 7.15 Productos obtenidos con la pirrolilquinona **5**

Las quinonas en general y particularmente dentro de esta serie, la 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona **5**, pueden presentar reacciones de adición sobre los dobles enlaces activados por los carbonilos. Bajo las condiciones de reacción de amidación, la 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona **5** dio lugar al subproducto **12**. Como se muestra en el esquema 7.2 el compuesto **12** es producto de la adición de la pirrolidina al doble enlace en el carbono mas sustituido. En el esquema 7.16 de RMN de ¹H se muestra el espectro del compuesto **12**, siendo un indicativo la ausencia de la señal característica del protón de la quinona que corresponde a la señal de 6.45 ppm. Antes de la adición dicha señal integraba para 2H y posterior a esta adición integra para 1H, las señales de los protones de CH₃ inicialmente correspondían a una señal doblete que integraba para 6H porque ambos metilos son químicamente equivalentes antes de la adición y después de la adición los metilos pierden equivalencia química y presentan una multiplicidad diferente: un metilo se presenta como una señal singulete que integra para 3H y el otro como un doblete por el acoplamiento con el protón de la quinona, integrando para 3H.



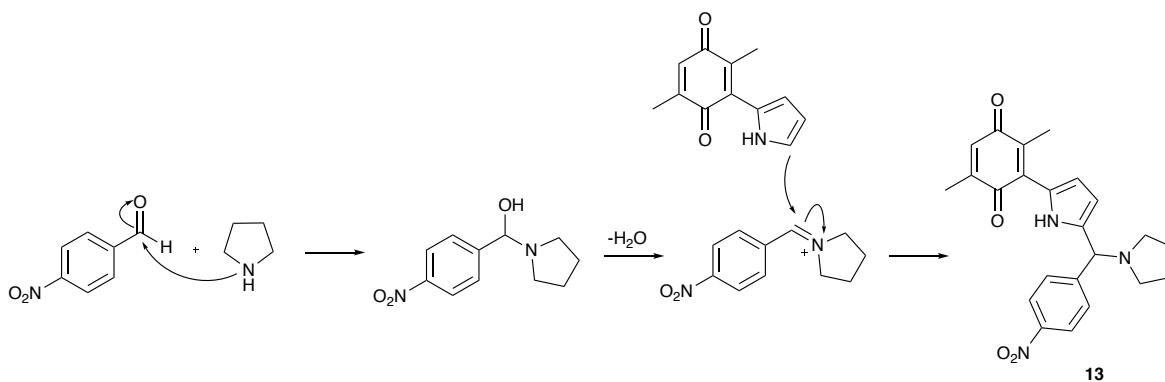
Esquema 7.16 RMN de ^1H compuesto **12** en CDCl_3 .

Con la pirrolilquinona **4** (Tabla 7.4 entrada 2) se obtienen dos productos de reacción: la amida **12** (30% rendimiento) y el compuesto **13** (Anexo 1, espectro 50) que fue producto de la reacción de multicomponentes (MCR) (48% de rendimiento).



Esquema 7.17 Productos obtenidos de la oxidación con pirrolilquinona **4**.

El mecanismo de la reacción de multicomponentes se ilustra en el esquema 7.18.



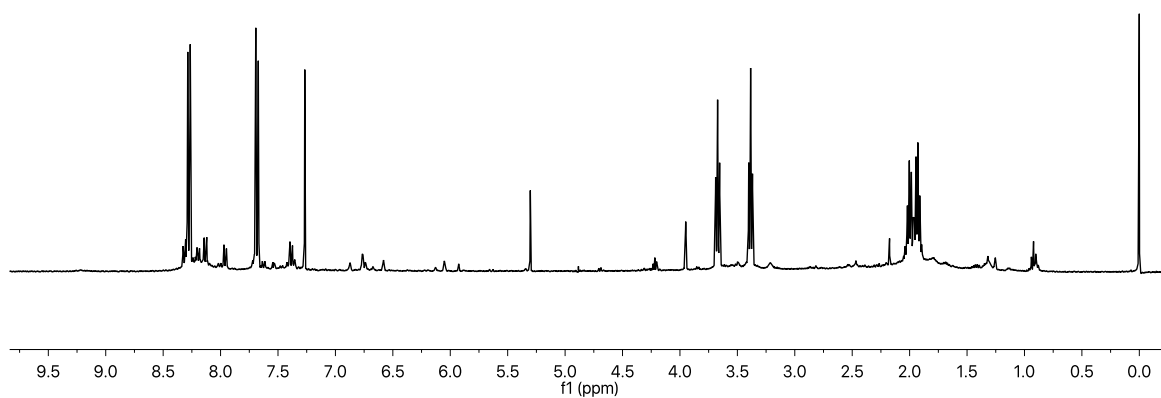
Esquema 7.18 Mecanismo propuesto para la obtención del compuesto **13**.

Con este resultado seguimos la premisa de que la posición α del pirrol

correspondiente a la pirrolilquinona debe estar sustituida para impedir la MCR y dirigirla sólo a la formación de la amida.

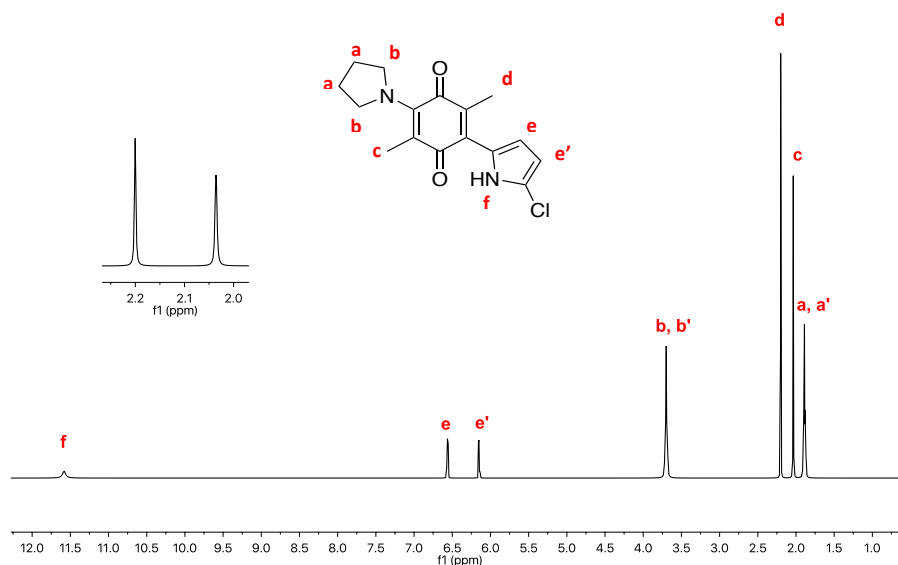
La reacción catalizada con la quinona **4a**, la pirrolilquinona clorada en la posición α del anillo pirrólico evita ciertamente la reacción secundaria de multicomponentes y da lugar principalmente a la amida deseada aunque adicionalmente se obtiene adición de pirrolidina a la quinona. Tabla 7.4 entrada 3.

En el esquema 7.19 se muestra la RMN de ^1H del crudo de reacción donde se observan las señales que corresponden al producto **11** como producto mayoritario.



Esquema 7.19 RMN de ^1H del crudo de reacción con quinona **4** para optimización del compuesto **11a**.

Se realizó la purificación en silica gel y se caracterizó el compuesto **14** por RMN de ^1H . Esquema 7.20. El compuesto **14** corresponde al aducto de adición de la amina al doble enlace (Anexo 1, espectro 53). En el espectro se observa la ausencia del protón correspondiente a la quinona que debería estar en un desplazamiento de 6.63 ppm y los protones del metilo **C** aparecen como un singulete, lo que es indicativo del producto de adición corroborado por las señales en 3.69 ppm y 1.89 ppm que corresponden a la amina.



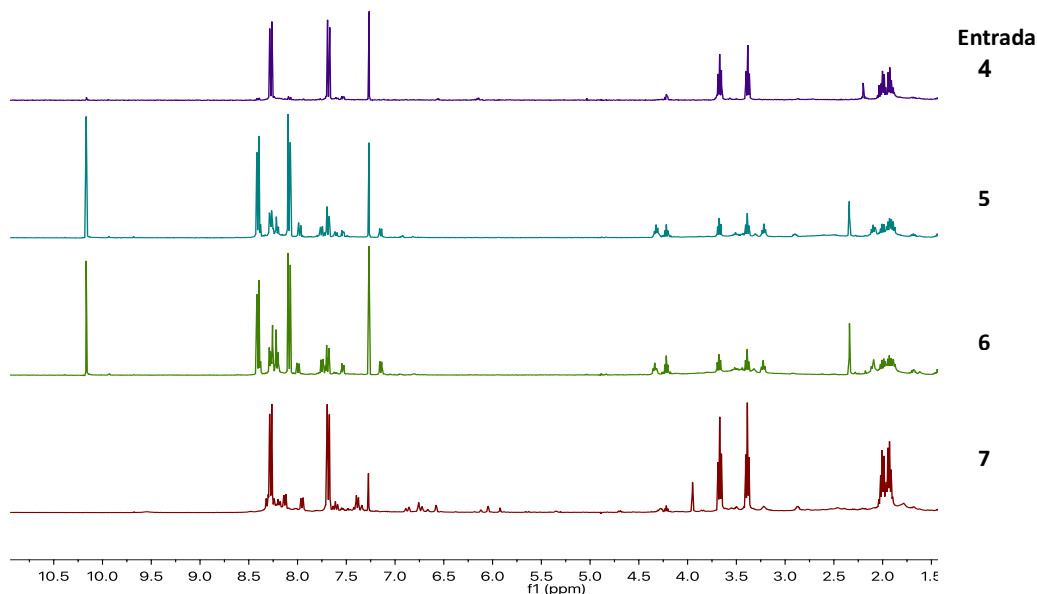
Esquema 7.20 RMN de ^1H compuesto **14** en CDCl_3 .

Aunque el producto principal es la amidación, se ensayaron diferentes condiciones para optimizar la reacción con la quinona **4a**. En el Esquema 7.21 se muestra la comparación de los crudos de reacción de la tabla 7.4. Entradas 4-7.

En la entrada 4 tabla 7.4, se utilizó *p*-TSA para activar el carbono carbonílico del aldehído y favorecer el ataque nucleofílico de la pirrolidina, se adicionó persulfato de potasio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) para ayudar a la quinona en su ciclo redox y se disminuyó la cantidad pirrolilquinona **4a** a 30 mg (0.127mmol). El resultado fue favorable, en el espectro de RMN de ^1H se observaron solo trazas del 4-nitrobenzaldehído **9** y señales correspondientes al producto deseado **11**.

En el ensayo de la entrada 5 y 6 (tabla 7.4) se disminuyó la cantidad de pirrolilquinona **4a** a 15 mg (0.066 mmol) y 7.5 mg (0.033 mmol) respectivamente. Ambas reacciones se hicieron en ausencia de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. En el esquema 7.21 entradas 5 y 6, se observan señales que corresponden al 4-nitrobenzaldehído **9** en una proporción mayor que la formación de amida en ambos espectros. Sin embargo, cuando se utiliza mayor cantidad de quinona **4a** se obtiene mayor proporción de amida **11a**. Bajo estas condiciones no resulta factible la obtención de la amida **11**,

además de que se ve afectado por la ausencia del $K_2S_2O_8$. La razón podría ser que se rompa el ciclo redox de la quinona lo cual implica la pérdida de la oxidación del aldehído.

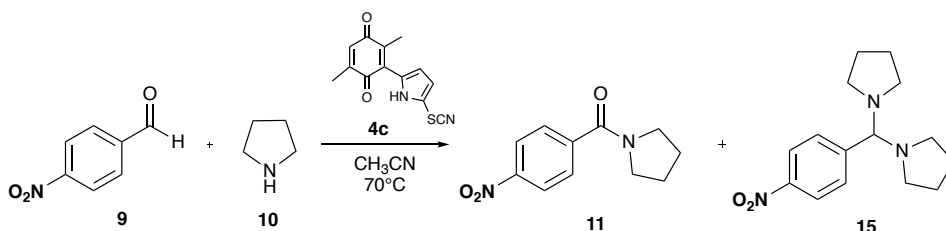


Esquema 7.21 Comparación de RMN de 1H de crudos obtenidos con diferentes condiciones de reacción para obtener compuesto **11**.

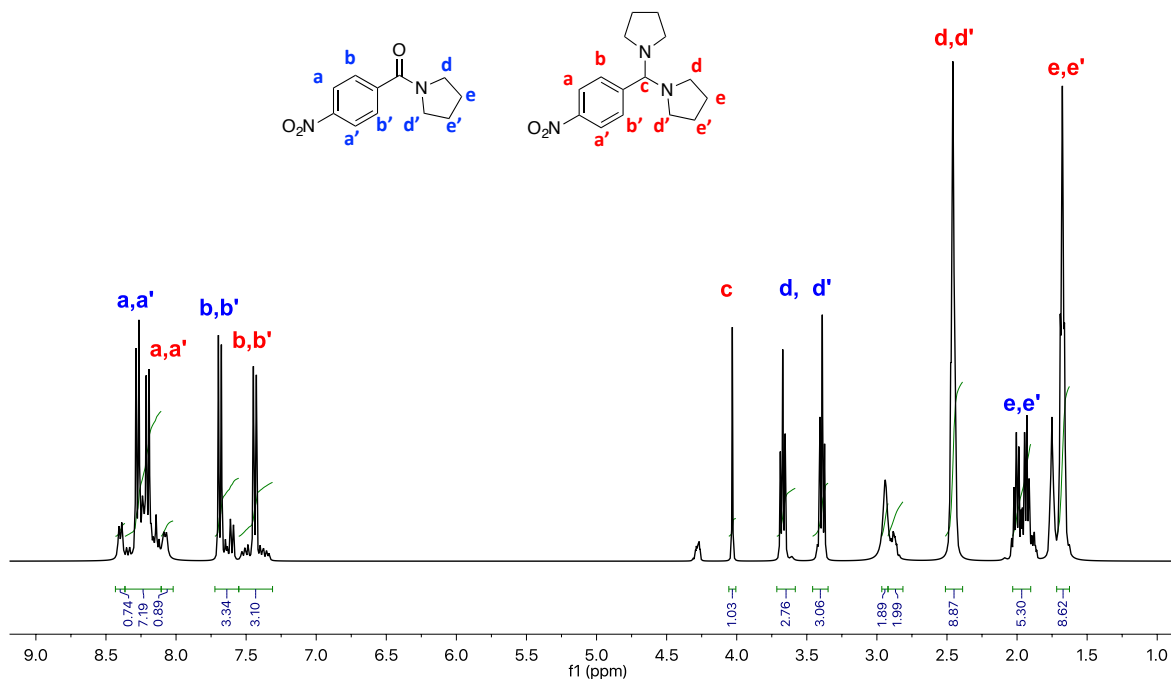
Aun con estos resultados se ensayó la reacción a reflujo únicamente con la pirrolilquinona **4a**, sin utilizar el *p*-TSA para la activación del carbonilo, ni el $K_2S_2O_8$ como oxidante, tabla 7.4, entrada 7. En el espectro del crudo de reacción se observó una conversión total del 4-nitrobenzaldehído **9**, y señales correspondientes al producto deseado **11** así como de la formación de subproductos los cuales no pudieron ser identificados debido a la cantidad tan baja de los mismos. Con este ensayo se corroboró que el $K_2S_2O_8$ no es necesario para oxidar la quinona pues es suficiente con el oxígeno del medio. Esquema 7.21 entrada 7.

Las mejores condiciones de reacción hasta este momento fueron las de la entrada 7 tabla 7.4, en las que se logró reducir la cantidad de pirrolilquinona **4a** a 0.020 mmol, lo que corresponde a un 3 mmol % en un tiempo de 19 horas con un 23% de rendimiento. Con este resultado se ensayó con la pirrolilquinona **4c** y se obtuvo un 76% de rendimiento superando el obtenido con la pirrolilquinona **4a**. En

esta reacción se identificó además, por RMN de ^1H , un producto que podría ser la estructura **15** que corresponde a un aminal o aminoacetal, mismo que fue difícil aislarlo. Las señales del anillo aromático integraron para 4H y las señales correspondientes a la amina integraron para 16H lo que sugiere la adición de 2 pirrolidinas al carbono carbonílico del 4-nitrobenzaldehído **9**. En el esquema 7.22 se muestran los productos **11** y **15** obtenidos en la reacción, El crudo de reacción con la mezcla de los productos se muestran en el esquema 7.23



Esquema 7.22 Productos obtenidos de la oxidación con pirrolilquinona **4c**.

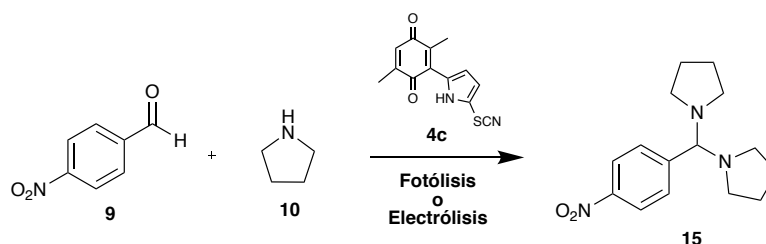


Esquema 7.23 RMN de ^1H , crudo de reacción organocatalizado con pirrolilquinona **4c** en CDCl_3 .

Teniendo en mente que la amidación oxidativa es, como su nombre lo indica, una reacción de oxidación-reducción y que estas también pueden realizarse con electroquímica, mediante un electrodo que se coloca en la mezcla de reacción en la

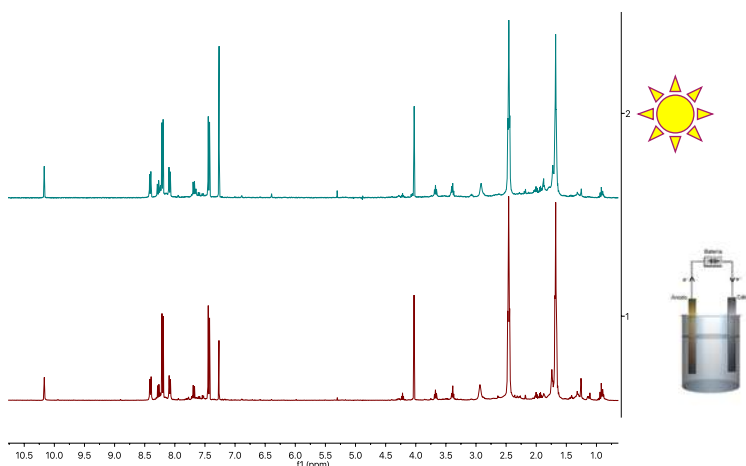
que se transfieren electrones para llevar a cabo la oxidación, se realizó un ensayo utilizando dos electrodos de grafito conectados a una batería de 9V. La reacción se catalizó con PQ-SCN **4c**. De igual forma se exploró la reacción mediante fotoquímica para lo cual la mezcla de reacción se colocó directamente a la luz solar.

En el esquema 7.25 se muestra la comparación de ambos ensayos; en el inciso 1 se muestra el espectro que corresponde a la reacción fotoquímica y el inciso 2 corresponde a la reacción electroquímica. En los dos ensayos se obtiene como producto mayoritario el aminoacetal **15**, y en menor proporción la amida **11**. En los dos ensayos se recuperó materia prima **9**. Esquema 7.24

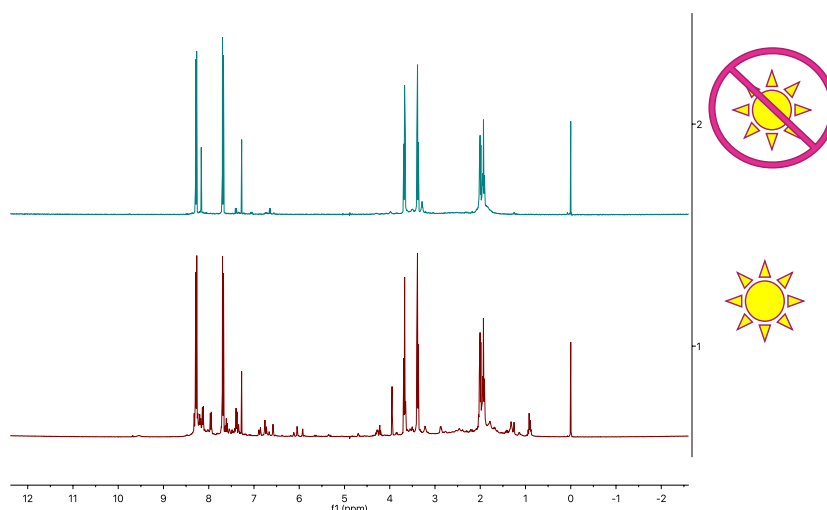


Esquema 7.24 Reacción mediante electrólisis o fotólisis.

Como otra alternativa para optimizar la reacción organocatalizada con **4c**, se repitió en ausencia de luz para evitar la formación de subproductos, el espectro del crudo de reacción fue más limpio que el de la entrada 8 tabla 7.4. En el esquema 7.26 se hace la comparación de los dos ensayos a reflujo con luz y en ausencia de luz.



Esquema 7.25 Espectro de RMN de ¹H comparación de los crudos de reacción por fotólisis y electrólisis.



Esquema 7.26 Espectro de RMN¹H comparación de los crudos de reacción organocatalizados con PQ-SCN **4c**. 1) en ausencia de luz. 2) en presencia de luz.

La reacción en ausencia de luz mejora considerablemente el rendimiento incrementándolo de 76% a 85% siendo la reacción más limpia. Haciendo la comparación de los crudos reacción, en ausencia de luz no se observan los subproductos que aparecen en el crudo de reacción en presencia de luz.

Una vez optimizada esta reacción se ensayó con otras quinonas para probar su capacidad catalítica y elegir la quinona que demuestre tener los mejores rendimientos para la amidación oxidativa de aldehídos con aminas secundarias. Para los ensayos siguientes, las condiciones de reacción fueron en ausencia de luz, en baño de arena a 70°C por 19 horas La reacción de oxidación se realizó con moderados a buenos rendimientos en condiciones de reacción suaves usando muy bajas cantidades de quinona (0.02 mmol equivalentes) en comparación con el uso de peróxido que, como se ha descrito, requiere más de 1 equivalente molar. 1.2 equivalentes molares de amina fueron utilizados, a diferencia de otras metodologías, que utilizan 3 equivalentes molares.^{53, 84}

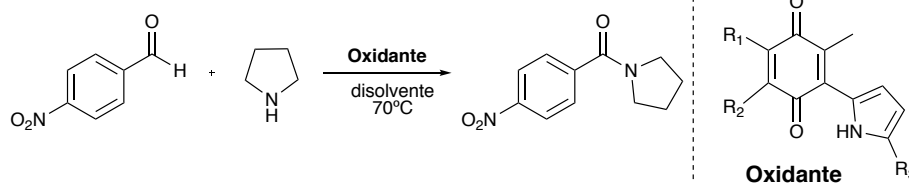
La tabla 7.5 resume los resultados de la amidación oxidativa entre 4-nitrobenzaldehído **9** y pirrolidina **10** utilizando las quinonas, **2**, **4**, **4a-c**, **5**, **8**, **8a**, **7** y DDQ.

El cambio de solvente, de CH₃CN a DMSO, alteró claramente la eficiencia de la reacción, y el rendimiento aumentó de 30–54% (entrada 4) a 85–98% (entrada 6). Para las quinonas **5**, **4**, **4a**, **4b** y **4c**, la ventaja con DMSO fueron evidentes. Las pirrolil quinonas generalmente proporcionaron mejores rendimientos que los correspondientes precursores **5** y **8**.

Los mejores rendimientos se obtuvieron con la pirrolilquinona-tiocianato **4c** con 98% de rendimiento siendo una reacción muy limpia (entrada 6). El rendimiento de reacción obtenido de 2.5-dimetil-1.4-dibenzoquinona **5** fue muy baja (26%, entrada 1). La presencia de varios grupos electroattractores en una quinona, la hacen fácilmente convertible en la correspondiente hidroquinona siempre y cuando se disponga de átomos de hidrogeno para su reducción. Debido a ello, la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona también conocida como DDQ, es una quinona muy potente como agente oxidante, y nos sirvió como referencia para tener un parámetro del potencial oxidante con respecto a las quinonas obtenidas por nuestro grupo de investigación. Tanto el DDQ como 1,4- benzoquinona se han probado previamente para el mismo propósitos en comparación con otros oxidantes sin tener buenos resultados.^{48, 55, 85} El DDQ proporcionó un rendimiento del 59%, pero se produjeron muchos subproductos, lo que complica el proceso de purificación de la reacción (tabla 7.5, entrada 12); esto aunado a las consabidas propiedades tóxicas de este compuesto, lo pone en desventaja con las pirrolil quinonas pues aunque estas últimas no han sido evaluadas en lo que a su toxicidad respecta, la cantidad utilizada es muy baja en los ensayos llevados a cabo.

Con la finalidad de evaluar el alcance de la reacción a otros aldehidos aromáticos, se llevo a cabo la reacción con aldehidos aromaticos con diversos sustituyentes. Como se ha descrito en trabajos previos de amidación oxidativa, los grupos electroattractores sustituidos en el sistema aromático favorecen la reacción al facilitar el ataque nucleofílico de la amina sobre el carbonilo.^{48, 51, 52}

Tabla 7.5. Amidación oxidativa usando quinonas.^a



Entrada	Oxidante	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento ^b (%)		DMSO	
					CH ₃ CN	DMSO	Conversión (%)	Selectividad de producto (%)
1	5	-H	-CH ₃	—	18	26	85	30.5
2	8	-OH		—	68	29	52	55.7
3	4	-H	-CH ₃	-H	23	45	81	55.5
4	4a	-H	-CH ₃	-Cl	30	54	80	67.5
5	4b	-H	-CH ₃	-NO ₂	55	64	80	80
6	4c	-H	-CH ₃	-SCN	85	98	100	98
7	^c 4c	-H	-CH ₃	-SCN	—	17	84	20
8	^d 4c	-H	-CH ₃	-SCN	—	41 ^e	100	41
9	4d	-H	-CH ₃		42	25	79	31.6
10	8a	-OH		-H	73	33	66	50
11	2	-OH		-H	58	27	78	34.6
12	DDQ	—	—	—	21	59	100	59

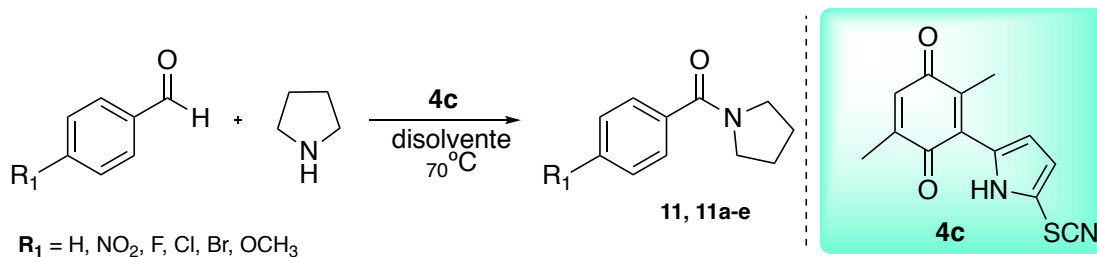
Reactivos y condiciones: ^aAldehído (0.66 mmol), pirrolidina (0.79 mmol), oxidante (0.02 mmol) disolvente 2 ml (CH₃CN or DMSO), 70°C, 19 h. ^bRendimientos después de purificación. ^cOxidante (0.01 mmol). ^dOxidante (0.04 mmol). ^eProductos secundarios polares

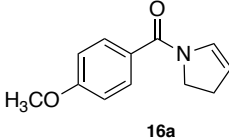
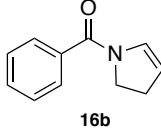
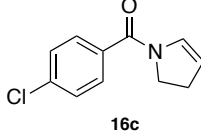
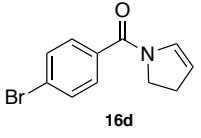
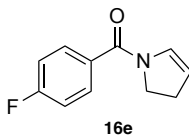
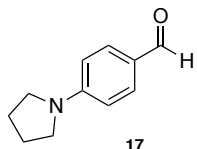
Así, se exploraron los efectos de los sustituyentes del benzaldehído bajo las mismas condiciones, variando los sustituyentes en la posición 4 del anillo aromático (-H, -NO₂, -OCH₃, -F, -Cl y -Br) usando la pirrolilquinona **4c** como agente oxidante, siendo esta la que generó mejores resultados en rendimiento.

Los resultados, que se resumen en la Tabla 7.6, muestran que los sustituyentes electroattractores en los anillos aromáticos tienen efectos positivos

sobre las transformaciones; por ejemplo, con el 4-nitrobenzaldehído **9** (tabla 7.6, entrada 1) se obtuvo un rendimiento de 85% en CH₃CN y 98% en DMSO siendo el rendimiento más alto.

Tabla 7.6 Amidación oxidativa con diferentes aldehídos



Entrada	Amida	R ₁	Yield (%)		Subproductos obtenidos
			DMSO	CH ₃ CN	
1	11	-NO ₂	98	85	---
2	11a	-OCH ₃	86	56	
3	11b	-H	64	35	
4	11c	-Cl	71	8	
5	11d	-Br	57	6	
6	11e	-F	0	10	 

Reactivos y condiciones: Aldehído (0.66 mmol), pirrolidina (0.79 mmol), **4c** (0.02 mmol), solvente (CH₃CN or DMSO) 70°C, 19 h. Rendimientos despues de purificación.

Los aldehídos que tienen grupos electrodonadores o no tienen sustituyentes en el anillo aromático presentan rendimientos menores comparados con los aldehídos que tienen unido al anillo aromático grupos electroattractores en posición 4, el caso del benzaldehído **9c** (tabla 7.6, entrada 3), con 35% de rendimiento para el compuesto N-(benzimid)pirrolidina **11c**, (anexo1, espectro 42) y 64% en DMSO, el compuesto **16c**, se obtiene en esta misma reacción, es el producto de oxidación de la amida **10c** con el 16% de rendimiento en CH₃CN.

El 4-metoxibenzaldehído **9b** (tabla 7.6, entrada 5) también tiene un grupo electrodonador, con este aldehído se obtiene la amida N-(4-metoxibenzoil)pirrolidina, **11b** con 58% de rendimiento en CH₃CN y un 86% en DMSO. En esta reacción también se caracterizó el producto **16b**. Los halógenos unidos a anillos aromáticos en posición 4 al aldehído presentan un efecto electroattractor con lo cual se esperaba tener buenos rendimientos o similares al obtenido a partir del 4-nitrobenzaldehído **9**. Sin embargo, con el 4-clorobenzaldehído **9c**, se obtiene un 8% de rendimiento en CH₃CN siendo favorecido con el cambio de disolvente dando 71% en DMSO. En ambas reacciones se obtuvieron trazas del producto **16c**.

Con el 4-bromobenzaldehído **9d** entrada 5 tabla 7.6, el rendimiento de N-(4-Bromobenzoil)pirrolidina **11d** es muy bajo en CH₃CN con rendimiento del 6%, mientras que con DMSO se incrementó a 57%. En este ensayo se recuperó materia prima **9d** y se obtuvo el producto **16d**.

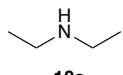
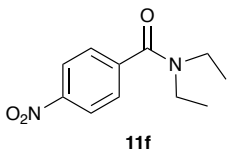
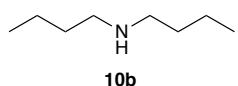
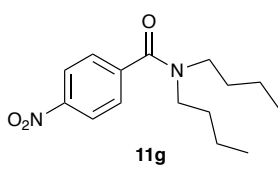
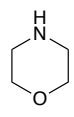
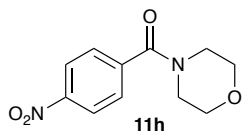
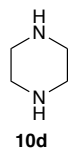
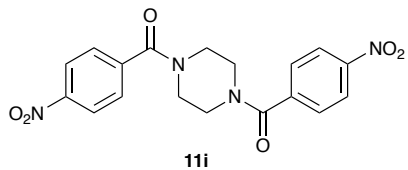
En la reacción con 4-fluorobenzaldehído **9e**, se obtiene la amida esperada N-(4-Fluorobenzoil)pirrolidina **11e** con rendimiento del 10%. y el compuesto **16e** con rendimiento de 8% en CH₃CN.

Los subproductos **16a-e** obtenidos en la 7.6 se discutirán más adelante. (anexo 1, espectro 55-69).

Se esperaba que con el 4-fluorobenzaldehído **9e** el rendimiento de la amida fuera alto porque los halógenos son grupos electroattractores: sin embargo

se tuvo un bajo rendimiento debido a que esta reacción se favoreció una sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) por parte de la pirrolidina desplazando al flúor y dando como producto 4-tetrahidro-1*H*-1-pirrolilbenzaldehído **17** con rendimiento del 77% en CH_3CN , Con DMSO no se obtiene el producto de amidación solo se obtiene el producto de S_NAr . Esta reacción que resulta de interés para continuar con su estudio, se retomará su análisis más adelante. (Anexo1, espectro 60

Tabla 7.7 Reacción de 4-nitrobenzaldehído **9** con aminas secundarias

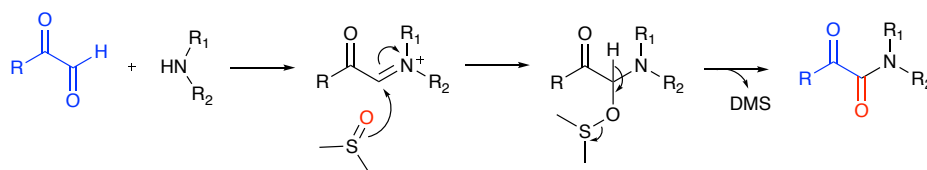
Entrada	Amina	Producto	Rendimiento(%)
1	 10a	 11f	34
2	 10b	 11g	43
3	 10c	 11h	87
4	 10d	 11i	32

Reactivos y condiciones : Aldehído (0.66 mmol), amina (1.2 eq), **4c** (0.02 mmol), DMSO 2 ml, 70°C, 19 h. rendimientos después de purificación

Para evaluar el efecto de las aminas en la reacción, se llevó a cabo la

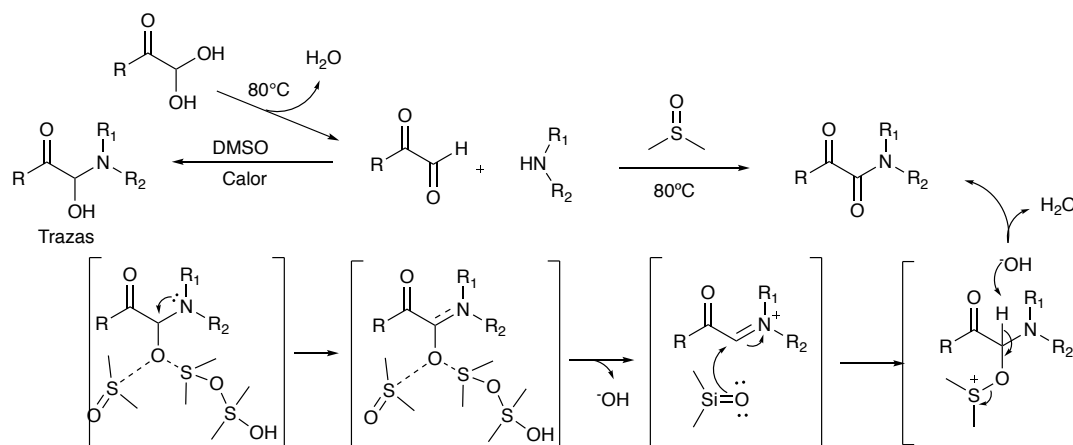
oxidación con otras aminas secundarias: dietilamina, dibutilamina, morfina y piperazina. (Tabla 7.7). los resultados son de moderados a buenos con rendimientos del 34 al 87%.

En trabajos anteriores, se informó el uso de DMSO como solvente y como agente oxidante en la amidación oxidativa de 2-oxoaldehídos (Esquema 7.27).⁸⁶



Esquema 7.27 Reacción de amidación oxidativa de oxoaldehídos.

En este caso, los 2-oxoaldehídos poseían un grupo carbonilo vecino que actuó como un atractor de electrones y aumentó la reactividad del aldehído durante la adición de la amina. La mayor reactividad facilitó la formación de un intermediario imina que presumiblemente fue responsable de la reacción de oxidación, proporcionando la amida correspondiente y liberando sulfuro de dimetilo (Esquema 7.28).^{86, 87}



Esquema 7.28 Mecanismo de reacción propuesto para reacción de amidación oxidativa de oxoaldehídos.

Es importante resaltar que en este trabajo no se utilizó catalizador ni aditivo fuera del disolvente mismo, lo que hace pensar que ninguno de estos es requerido para dar lugar a la amidación mas allá del DMSO. Lo anterior podría poner en duda

el papel de las pirrolil quinonas en la reacción aquí explorada y por lo tanto resulta importante descartar que la reactividad se debía, al igual que en el caso de los oxoaldehidos, únicamente al efecto del DMSO. De esta manera, se aplicó el mismo tratamiento a los aldehídos en este trabajo, revelando que efectivamente la reacción se lleva a cabo sin la necesidad de incorporar catalizador aunque en rendimiento considerablemente menor que si la reacción se lleva a cabo con la adición de pirrolil quinona que mejora la eficiencia de reacción tanto en limpieza como en rendimiento más altos de la amida. Los resultados se resumen en la tabla 7.8.

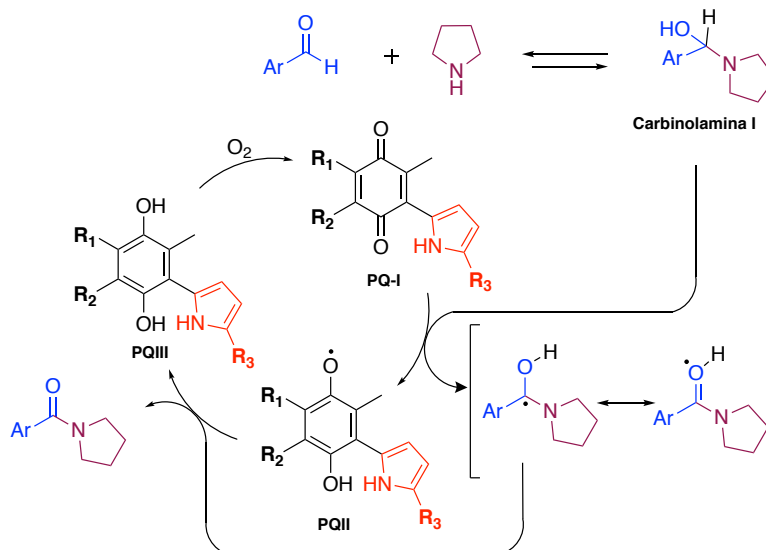
Tabla 7.8 Amidación oxidativa en DMSO con y sin pirrolilquinona **4c**.

Entrada	Amida	R ₁	Rendimiento (%)	
			^a DMSO	^b DMSO/4c
1	11	-NO ₂	30	98
2	11a	-OCH ₃	21	86
3	11b	-H	16	64
4	11c	-Cl	19	71
5	11d	-Br	14	57

Reactivos y condiciones: ^aAldehído (0.66 mmol), pirrolidina (0.79 mmol), DMSO 2 ml, 70°C, 19 h. ^b Aldehído (0.66 mmol), pirrolidina(0.79 mmol), **4c** (0.02 mmol), DMSO 2 ml, 70°C, 19 h., rendimiento después de purificación.

Con el antecedente de la amidación de oxoaldehidos en DMSO y el resultado resumido en la Tabla 7.8 se concluye por los resultados obtenidos en este trabajo pueden identificarse que tanto la pirrolil quinona como el DMSO están implicados en la reacción. En este sentido, se ha demostrado que los radicales DMSO son estables tras la exposición a bases fuertes de Brønsted – Lowry.⁸⁸ Aunque la pirrolidina no es una base fuerte, la quinona puede promover la formación de radicales en DMSO y viceversa. Un mecanismo que implique la cooperación entre DMSO y quinona es, por lo tanto, factible. El mecanismo propuesto aquí para

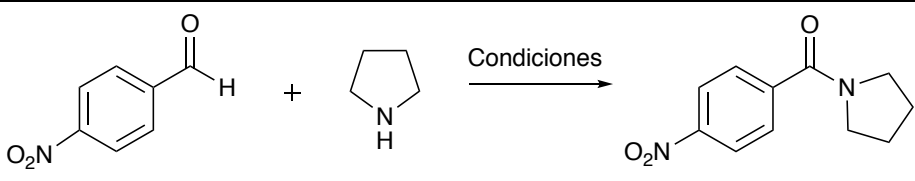
la reacción es análogo al propuesto para una amidación sin catalizador asistida por un agente oxidante como el peróxido. (Esquema 7.29).



Esquema 7.29 Mecanismo propuesto para la oxidación con quinonas.

En el primer paso de reacción se da la formación del intermediario carbinolamina I, este intermediario de reacción es reversible, el intermediario carbinolamina I es clave para la formación de la amida.^{62, 89} En este paso de reacción se propone que la pirrolilquinona **PQ-I**, que toma el hidrógeno del aldehído dando lugar al intermediario **II**, se reduce a radical semiquinoide **PQ-II**. La **PQ-II** se reduce a hidroquinona **PQ-III** cuando toma el hidrógeno proveniente del carbinol, dando como producto final la amida **III**. La hidroquinona **PQ-III** es oxidada con el O₂ del medio para regenerar la pirrolilquinona e iniciar con otro ciclo redox.

Para verificar la participación del oxígeno en el mecanismo propuesto se hicieron experimentos en CH₃CN y DMSO a matraz abierto (presencia de oxígeno) y en atmósfera de argón. El resultado se resume en la tabla 7.9, comprobando que el oxígeno es necesario para llevar a cabo la reacción de manera eficiente. El 30% de rendimiento obtenido en atmósfera inerte, se debe al hecho de que el solvente proporciona oxígeno en los procesos de oxidación al liberar dimetilsulfuro, de manera análoga a la oxidación de oxoaldehídos sin catalizador (Esquema 7.29).⁸⁶

Tabla 7.9 Amidación oxidativa en atmósfera inerte y en presencia de oxígeno


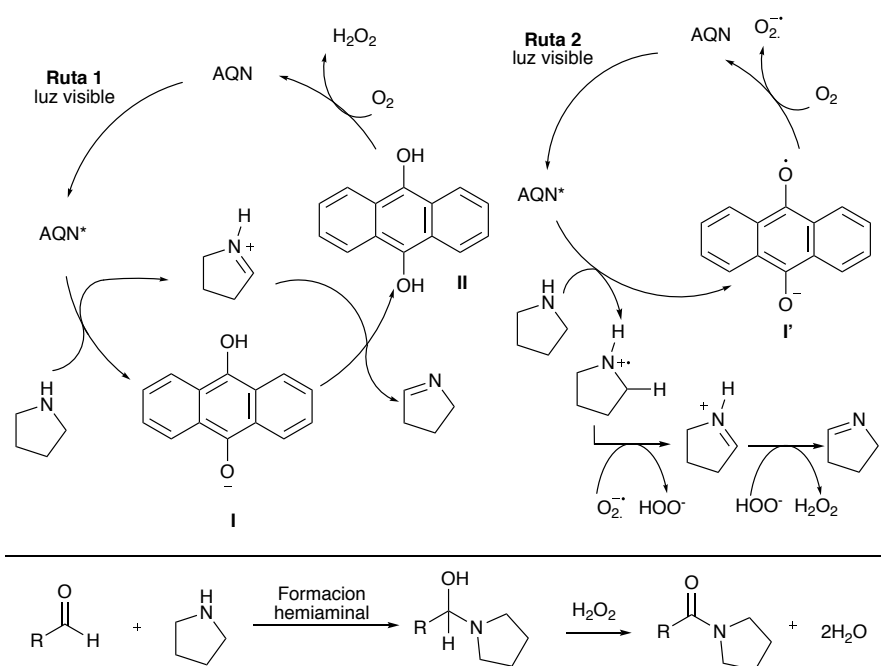
Entrada	Solvente	rendimiento (%)
1 ^a	CH ₃ CN	0
2 ^b	CH ₃ CN	28
3 ^a	DMSO	30
4 ^b	DMSO	29

Reactivos y condiciones: Aldehído (0.66 mmol), pirrolidina (0.79 mmol), **4c** (0.02 mmol), solvente 2 ml (CH₃CN or DMSO), 70°C, 19 h. a matraz abierto, sin adicionar **4c**.

^b Atmósfera de Argón adicionando **4c**.

En lo que respecta a los subproductos de la reacción, expuestos en la tabla 7.6, estos se caracterizaron por RMN de ¹H. Para comprobar si estos derivan de la subsecuente oxidación de las amidas **11a-e**, se ensayó poner la amida pura en presencia de la quinona **4c** en DMSO a 70°C bajo las mismas condiciones en que se obtiene el producto de amidación. Se monitoreo por CCF sin observarse formación de los productos **16a-e**. Este resultado indica que los productos **16a-e** no derivan de la amida una vez formada sino previamente a su adición. Casualmente, la enamina de la pirrolidina fue descrita recientemente y casi de manera sincronizada a este trabajo en el reporte de Eiji Yamaguchi y colaboradores⁹⁰ en donde proponen un mecanismo para la síntesis de amidas donde generan peróxido de hidrógeno insitu a partir de la una reacción fotocatalizada con antraquinona. En ambas rutas la antraquinona (AQN) se convierte inicialmente en antraquinona excitada (AQN*) por irradiación de luz visible. El catión iminio y el intermedio I se generan a través de un solo electrón de transferencia en un proceso mediado por AQN*, mediante el cual un átomo de hidrógeno se extrae de la pirrolidina. La abstracción de un protón del catión iminio por el intermedio I genera consecuentemente el intermedio II y la imina. Finalmente, la oxidación molecular impulsada por oxígeno del intermediario II genera peróxido

de hidrógeno y regenera el fotocatalizador (AQN). En la ruta 2: el oxígeno también se puede activar a través de la transferencia de un solo electrón (SET) para formar el radical superóxido $O_2^{\cdot-}$ del anión radical AQN* (I'), que es generado por un SET de pirrolidina a AQN*. El $O_2^{\cdot-}$ así generado produce peróxido de hidrógeno después de la reacción con el radical catión amina mediante abstracción y desprotonación de átomos de hidrógeno. Finalmente, la amida se genera a través de la oxidación de hemiaminal III por peróxido de hidrógeno generado in situ. Finalmente, la amida se genera a través de la oxidación de hemiaminal III por peróxido de hidrógeno generado in situ.⁹⁰ (Esquema 7.30).

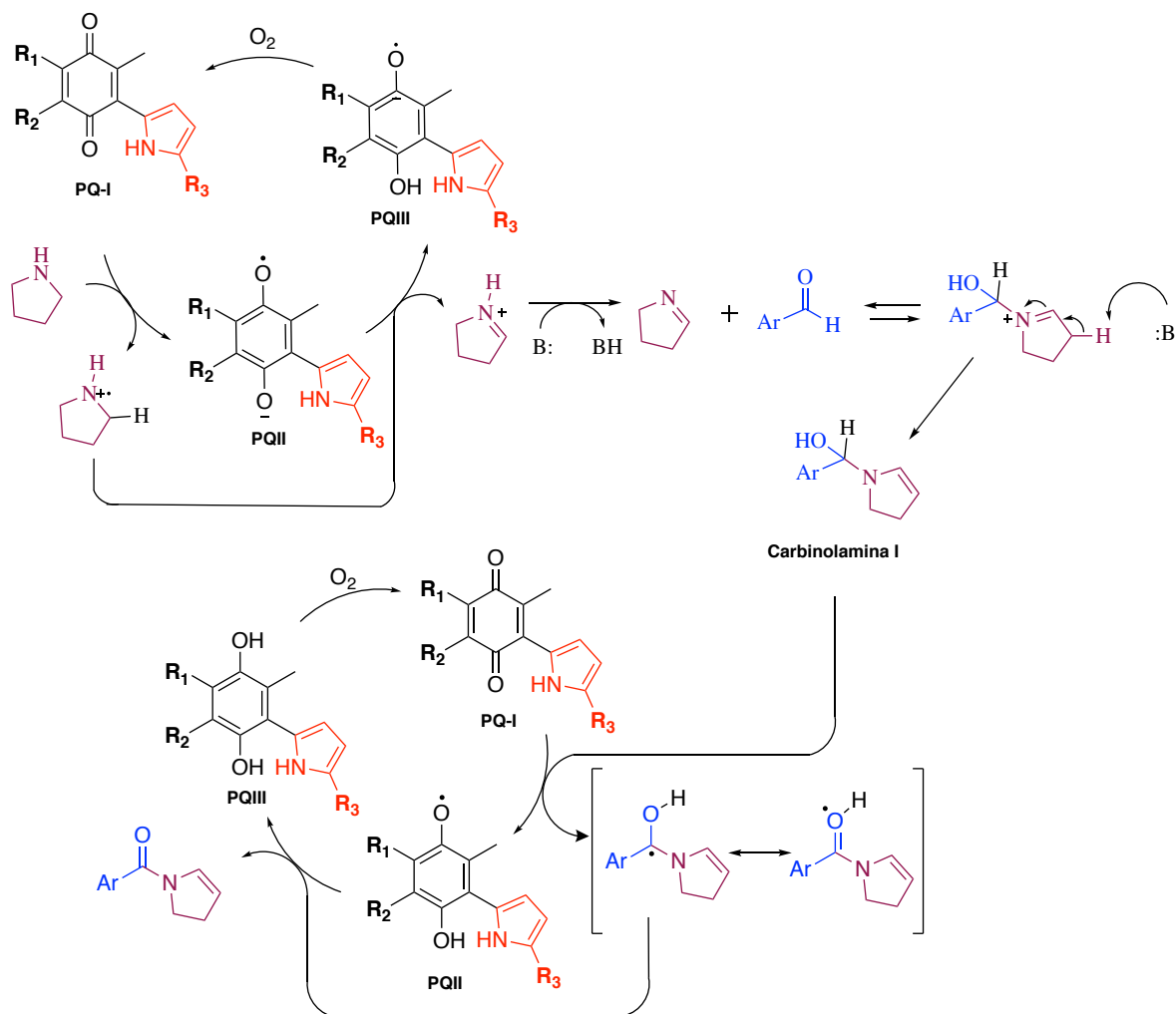


Esquema 7.30 Mecanismo propuesto de la fotocatalisis con ANQ para la reacción entre un aldehído y pirrolidina para producir la amida correspondiente.

Con este antecedente de la formación de la imina de la pirrolidina durante el proceso de generación de peróxido de hidrógeno proponemos el siguiente mecanismo a partir de la pirrolilquinona que lleva a la formación de los productos **16a-e**. (Esquema 7.31).

El radical anión PQII es generado por la transferencia de un solo electrón de la pirrolidina a PQI, después de la reacción del radical catión amina con PQII se

produce el intermediario PQIII generando consecuentemente el catión iminio. La abstracción de un protón del catión iminio puede ser por el exceso de pirrolidina del medio que actúa como base para obtener la imina que finalmente reaccionará con el aldehído para formar el producto correspondiente **16a-e**.



Esquema 7.31 Mecanismo Propuesto para la formación de los productos **16a-e**.

Con los antecedentes de las reacciones de amidación catalizadas con peróxidos y con el presente trabajo que sugiere que la reacción es por la vía de los radicales se exploró la amidación oxidativa de aldehídos organocatalizada con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO). Este reactivo se ha utilizado ampliamente en la oxidación de alcoholes,⁹¹ pero no en la amidación oxidativa de

aldehídos con aminas secundarias. En la tabla 7.10 se muestran los ensayos comparados con la reacción catalizada con pirrolilquinona **4c**.

Tabla 7.10 Amidación oxidativa de 4-nitrobenzaldehído con pirrolidina organocatalizada con TEMPO

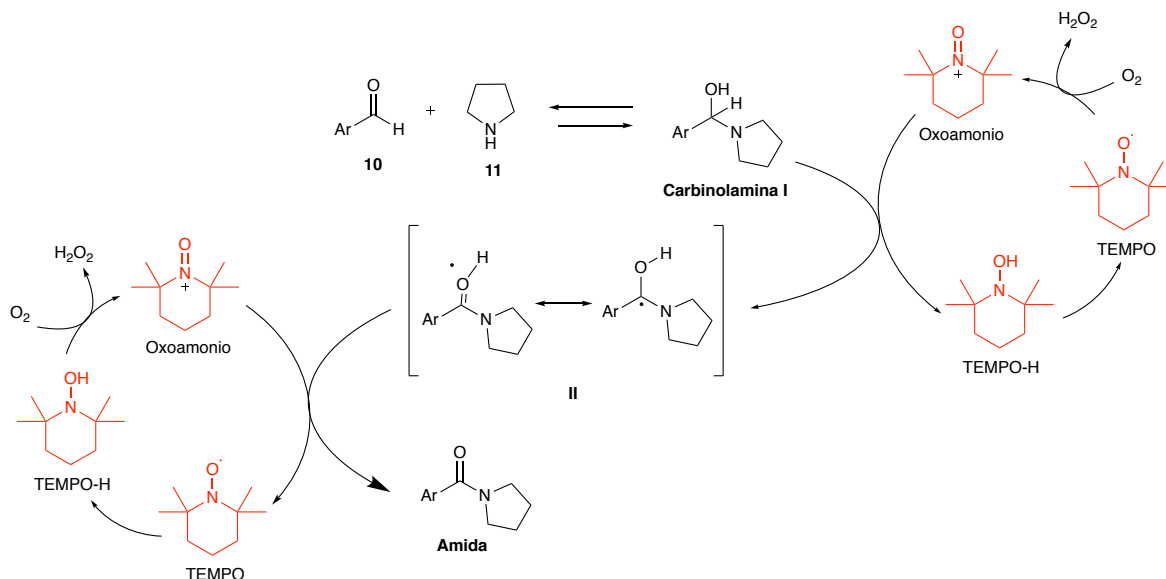
Entrada	Catalizador	Rendimiento Amida (%)	Tiempo de reacción
^a 1	PQSCN	87	6h
^b 2	PQSCN/TEMPO	77	19h
^c 3	TEMPO	82	2 días
^d 4	TEMPO	84	6 días

^a Reactivos y condiciones: Aldehído (100 mg), pirrolidina (1.2 eq), quinona (0.02mmol), 2 ml CH₃CN, 75°C 6 h. ^b3eq TEMPO, 0.02mmol PQSCN 19 h. ^c3eq TEMPO, 2 días. ^d0.02mmol TEMPO 6 días.

El rendimiento de la catálisis con pirrolilquinona **4c** (tabla 7.10, entrada 1), supera los resultados obtenidos con TEMPO en cuanto a menor tiempo de reacción. Cuando la reacción se ensaya con la mezcla de los oxidantes el rendimiento decrece en un 10% comparado con la catálisis con **4c** (tabla 7.10, entrada 1) y el tiempo se incrementa a 19 h. esto se puede deber a una competencia entre la pirrolilquinona **4c** y TEMPO y como consecuencia se ve afectado el rendimiento. En las entradas 3 y 4 de la tabla 7.10, se experimentó solo con TEMPO en diferentes concentraciones, 3 se utilizó 1.983 mmol y 0.02 mmol respectivamente. Para lograr obtener rendimientos similares al obtenido en la tabla 7.10, entrada 1 que es el mejor de esta serie, se debe incrementar el tiempo de reacción a 2 días y 6 días respectivamente.

El mecanismo que se propone es mediante el intermediario carbinolamina I, como se propuso en la catálisis con la pirrolilquinonas,⁷⁴ en este caso, el TEMPO primeramente se oxida a su especie oxoamonio que es la responsable de llevar a cabo la oxidación. El oxoamonio del TEMPO toma el hidrógeno del metino del carbinol dando lugar al intermediario II, a su vez el oxoamonio se reduce a TEMPO-H que por acción del oxígeno se vuelve a oxidar. Una segunda molécula de

oxomonio de TEMPO se reduce a TEMPO-H cuando toma el -H proveniente del -OH para dar como producto final la amida y se oxida nuevamente para continuar con otro ciclo redox. Esquema 7.32.



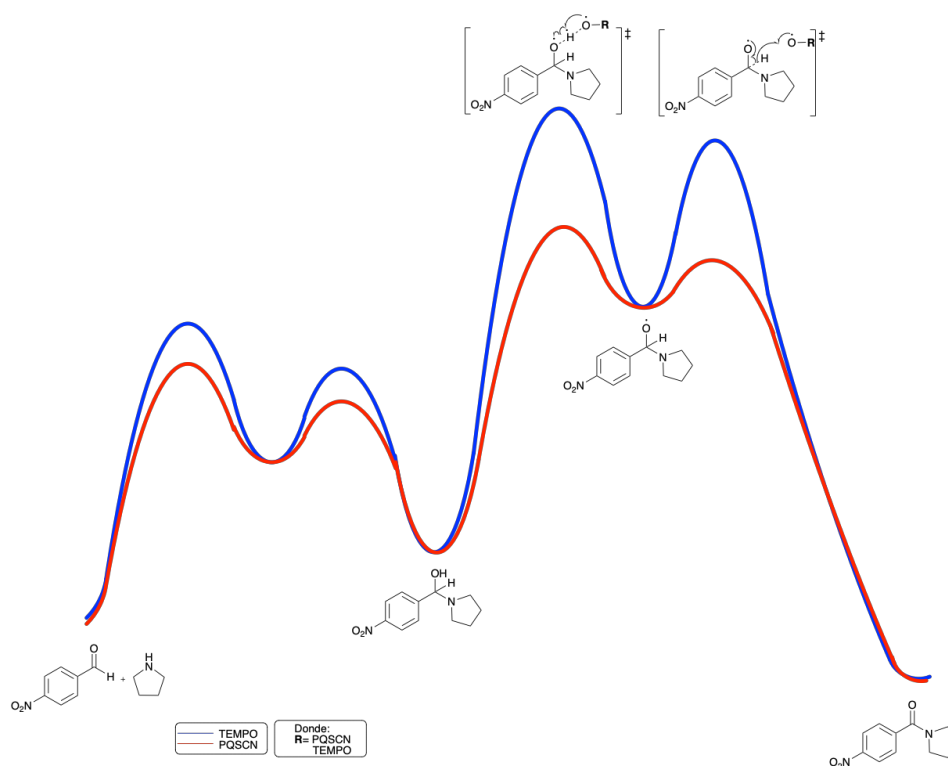
Esquema 7.32 Mecanismo propuesto para la amidación oxidativa de aldehídos catalizada con TEMPO.

Si se analiza la reacción con un diagrama de energía para la catálisis con TEMPO y con pirrolilquinona **4c**, se observaría que la energía de activación con la pirrolilquinona **4c** es de menor energía, mientras que la oxidación con TEMPO tiene una energía de activación más grande y esto lleva a tener mejores rendimientos en tiempos más cortos de reacción al oxidar con **4c**. Esquema 7.33.

En lo que respecta al incremento del tiempo de reacción cuando se incorpora en el medio tanto pirrolil quinona como TEMPO, puede deberse a que el paso de TEMPO al oxoammonio, que comúnmente se lleva a cabo por la presencia de oxígeno, es llevado a cabo por la quinona lo cual hace que esta prefiera energéticamente la oxidación del TEMPO a la amidación oxidativa.

En estos ensayos, el TEMPO se logra recuperar para ser reutilizado en otras reacciones. Aunado a esto, su bajo costo y el no utilizar metales hace atractivo al TEMPO para ser estudiado más ampliamente en esta reacción de amidación

oxidativa de aldehídos.



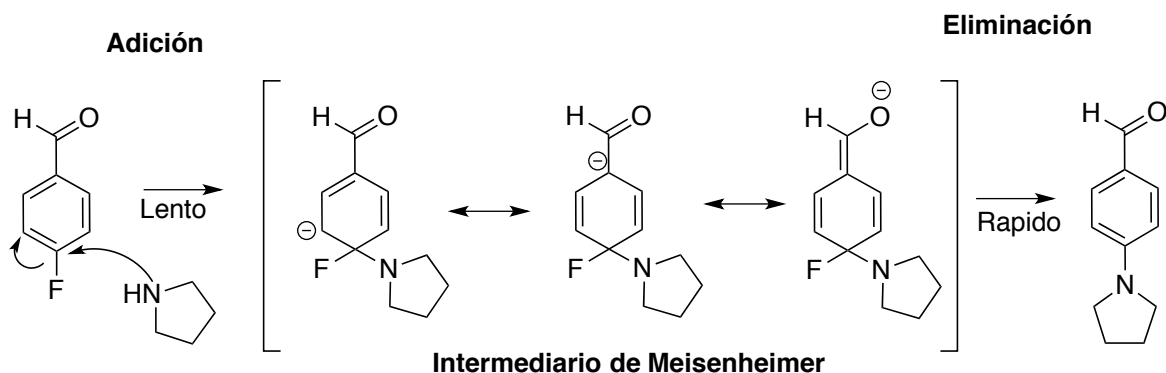
Esquema 7.33 Diagrama de coordenadas de reacción con diferente catalizador.

3. Sustitución Nucleofílica Aromática S_NAr

Como resultado de los ensayos de la amidación oxidativa se observó que la reacción con 4-fluoro benzaldehído con pirrolidina no procedió de la misma manera que como lo hicieron el resto de los benzaldehídos 4-sustituidos en donde en lugar de formación de amida la reacción tomaba un curso de S_NAr sustituyendo al fluoro por la pirrolidina. (tabla 7.6 entrada 6).

El mecanismo de S_NAr por adición eliminación es el mecanismo más importante para las reacciones de sustitución nucleofílica aromática. La evidencia experimental indica que hay dos pasos, por lo que con frecuencia se le llama mecanismo de adición/eliminación. La reacción comienza con el ataque por un nucleófilo al carbono del anillo al que esta enlazado el grupo saliente. Con ello

se produce un intermediario aniónico. Este intermediario es conocido como complejo Meisenheimer y se estabiliza por resonancia. Esquema 7.34.



Esquema 7.34 Mecanismo de reacción S_NAr .

En el segundo paso de la reacción, la eliminación tiene lugar cuando el anillo se rearomatiza con la pérdida del grupo saliente. El primer paso, el anillo pierde su estabilidad aromática y se produce el anión que es el paso lento o paso determinante de la velocidad de la reacción. Sin embargo, la estabilización por la resonancia no es suficiente para que se forme el intermediario aniónico. Tiene que ser estabilizado por grupos electroattractores en las posiciones *orto* y/o *para* del grupo saliente. Para los halógenos, que son los grupos salientes más comunes de las S_NAr , su reactividad es comparable a su electronegatividad ($F \gg Cl, Br, I$) ya que cuanto más electronegativo es el átomo, más densidad electrónica sale del carbono. Cuando más positivo es el carbono, más rápido será el ataque por el nucleófilo.

El reto particular del benzaldehído para llevar a cabo la reacción mediante un mecanismo S_NAr radica en que el carbonilo competirá con mucha ventaja energética con el nucleófilo siendo considerablemente más favorecida la adición al carbonilo que la adición al carbono hipso. De hecho haciendo una revisión minuciosa en la literatura, la obtención del mismo compuesto se encuentra reportado a partir de la reacción de Buchwald, en 70 % de rendimiento, en la que se utiliza BINAP y $t\text{-Bu-ONa}$ con cantidades catalíticas de $Pd_2(dba)_3$.⁹² El compuesto fue útil como intermediario en la síntesis de compuestos con actividad antimalárica.

La S_NAr de haloarenos con aminas generalmente no avanza suavemente

bajo presión normal y están limitadas a fluoruros que tienen un grupo fuertemente electroattractor en la posición *para*. Las reacciones S_NAr de los haloarenos que tienen grupos débilmente electroattractores como el grupo formilo, necesitan condiciones bastante duras, como alta presión²⁹ o tiempo de reacción largo y alta temperatura en solventes apróticos dipolares como DMSO o DMF.^{93, 94} Hay reportes que describen el efecto beneficioso de la irradiación ultrasónica⁹⁵⁻⁹⁸ o la irradiación de microondas.⁹⁹⁻¹⁰¹

Hasta nuestro conocimiento, no existen reportes de la síntesis de 4-(alquil-aryl)aminobenzaldehídos catalizada por quinonas. Por este motivo se inicio con la exploración de esta reacción de S_NAr sobre el 4-fluorobenzaldehído **9e** bajo diferentes condiciones de reacción que se muestran en la tabla 7.11

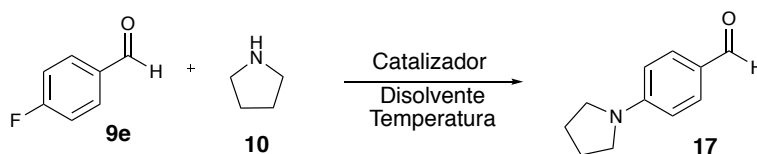
La reacción a 25°C después de 24 h fue monitoreada por CCF y solo se observaron trazas de producto **17** (tabla 7.11, entrada 1). En la reacción a 70°C por 6 h (entrada 2, tabla 7.11) se logro un rendimiento de 30%, y este incrementó a 77% al aumentar el tiempo de reacción a 12 h (tabla 7.11, entrada 3,). Como se mencionó anteriormente existen reportes de los beneficios que tiene el uso de irradiación ultrasónica en estas reacciones,⁹⁵⁻⁹⁸ se realizó el experimento en un sonicador durante 2 h a 70°C obteniendo un rendimiento del 32% (tabla 7.11, entrada 4). La entrada 2 y 4 (tabla 7.11) presentaron rendimientos de 30 y 32% respectivamente con lo que se comprueba un efecto beneficioso con el uso del sonicador, para tener un rendimiento igual solo se requieren 2 h de reacción y no 6 h como es el caso del ensayo sin sonicador. Valdría la pena hacer un ensayo incrementado el tiempo de sonicación para lograr un rendimiento más alto.

Al cambiar de disolvente y utilizar DMSO de acuerdo a los reportes de la literatura⁹⁶ la reacción se vio favorecida considerablemente con un 98% de rendimiento en un tiempo de 2 h.

Durante los experimentos se observó que el producto **18** se puede obtener en ausencia de **4c** incrementando el tiempo de reacción. Para aportar datos evidencia de la importancia del uso de la pirrolilquinona **4c** en estas reacciones de

S_NAr es importante comprobar el beneficio que presenta adicionarla en la mezcla de reacción y se realizó una cinética en DMSO- d_6 a $60^\circ C$ en presencia y en ausencia de **4c** obteniendo los espectros de RMN de 1H cada 10 min por un tiempo de 80 min para comprobar la eficiencia en la reacción cuando está presente la quinona

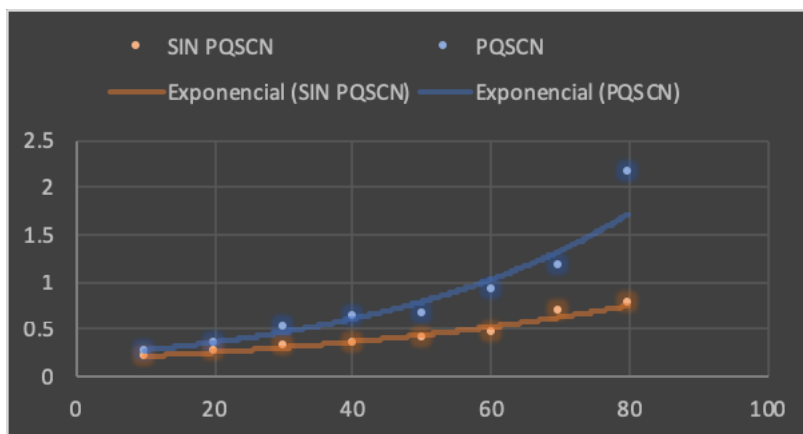
Tabla 7.11. Optimización de la reacción de S_NAr



Entrada	Catalizador	Disolvente	Temperatura	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
^a 1			25°C	24 h	trazas
^a 2	 <chem>Cc1c(C)c2c(c1)C(=O)C(=O)c2C3=CC=C(C=C3)N=C4C=CC=C4C#N</chem> 4c	CH ₃ CN		6 h	30
^a 3			70°C	12 h	77
^b 4				2 h	32
^c 5			DMSO	80°C	2 h
^d 6	Sin catalizador	CH ₃ CN	Al sol	48h / 8 días	72

Reactivos y condiciones: ^a Aldehído (100 mg), pirrolidina (1.2 eq), quinona (0.02mmol), 2 ml CH₃CN. ^b Sonicador 2h, ^c DMSO 2h, ^d48h expuesta al sol, 8 días mezcla de reacción.

Los resultados se muestran en la gráfica 7.2 donde en el eje de las abscisas esta el tiempo y en el eje de las coordenadas se encuentra la formación del producto **17**. Se observa claramente que la velocidad de la reacción se favorece en presencia de la quinona **4c**. Hasta este momento solo fue posible realizar la cinética hasta un tiempo de 80 min con lo cual es evidente la presencia de la quinona para acelerar la reacción.

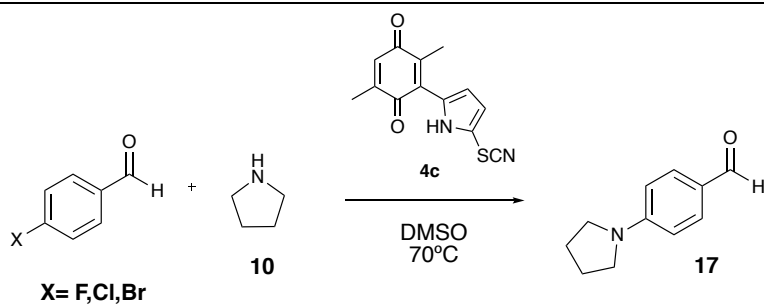


Gráfica 7.2 Cinética de reacción en presencia y ausencia de Pirrolilquinona **4c**.

Hay metodologías reportadas donde se pueden obtener los 4-alkil(aryl)amino benzaldehídos a partir de aldehídos halogenados con F, Cl, Br y I.¹⁰² en la tabla 7.12 se muestran los experimentos con 4-clorobenzaldehído y con 4-bromobenzaldehído en ambos caso no se obtuvo el producto de S_NAr , este resultado se puede atribuir a lo antes mencionado a cerca de la electronegatividad del grupo saliente, la reacción es selectiva para 4-fluorobenzaldehído. Otro factor que puede influir es el tamaño del grupo saliente, el cloro y bromo son átomos más grandes que el flúor y el paso determinante de la velocidad de la reacción que es el ataque del nucleófilo, al tener un átomo de mayor tamaño por efecto estérico no se lleva a cabo el ataque nucleofílico por parte de la pirrolidina, pero se favorece la formación de la amida incrementando su rendimiento.

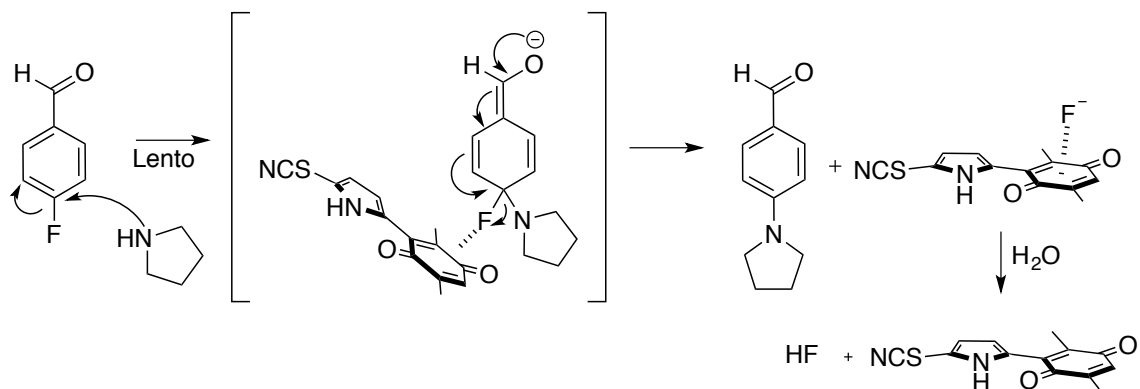
Las pirrolilquinonas tienen la capacidad de reconocer aniones,^{6, 37} presentando una gran afinidad hacia los aniones F^- , por lo que podría intuirse que la reacción con pirrolilquinona **4c** podría estar asistida por ese reconocimiento, como se muestra en la el esquema 7.35.

Tabla 7.12 Síntesis del compuesto 17



Entrada	Aldehído	Producto obtenido	Rendimiento (%)
a1			98
b2			71
b3			57

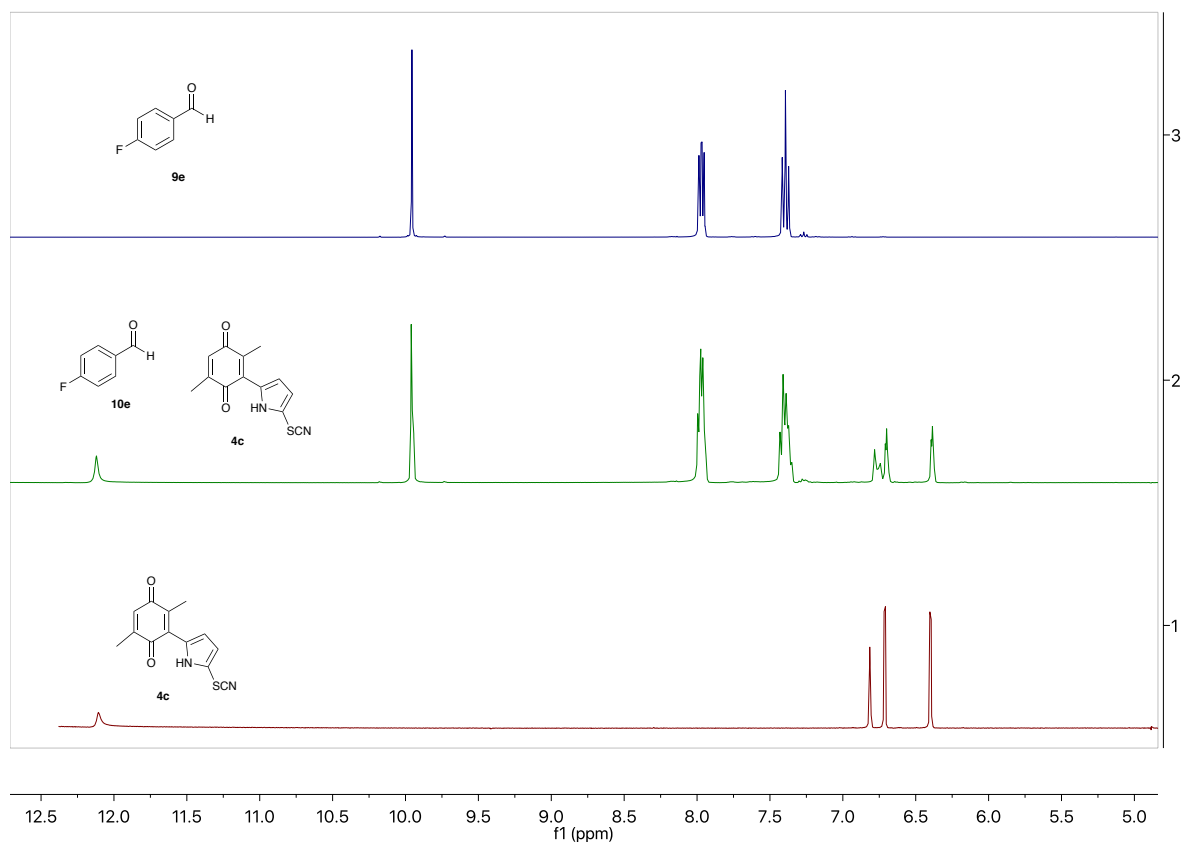
^aReactivos y condiciones: Aldehído (100mg), pirrolidina (1.2 eq), quinona (0.020mmol), 2ml DMSO 2h, ^b12h



Esquema 7.35 Mecanismo propuesto para la S_NAr asistida conpirrolilquinona 4c.

Con base en los estudios de reconocimiento del ión fluoruro por parte de las

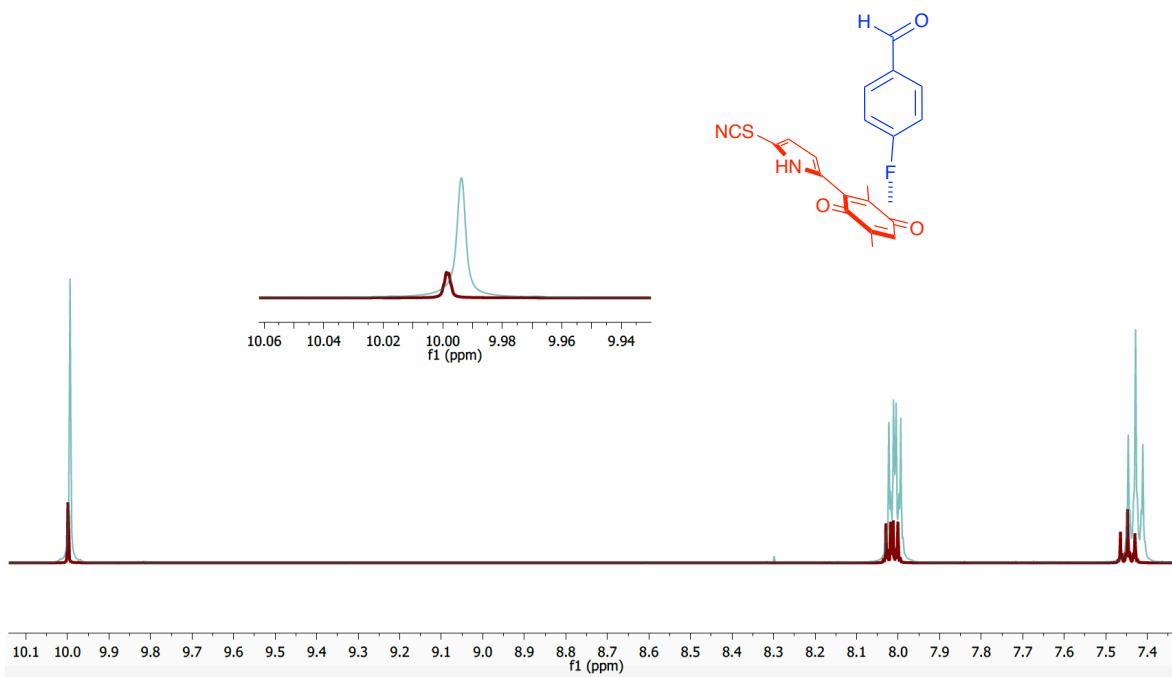
quinonas realizado en nuestro grupo de investigación se sabe que cuando existe la formación de un complejo anión-huésped se puede medir por los desplazamientos químicos de las señales de RMN de ^1H . Se analizó por RMN de ^1H una mezcla de 4-fluorobenzaldehído con pirrolilquinona **4c** en proporción 1:1 en DMSO-d_6 . Esquema 7.36.



Espectro 7.36 Espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 1) pirrolilquinona **4c**, 2) Mezcla 4-fluorobenzaldehído **9e** con pirrlilquinona **4c** 1:1, 3) 4-fluorobenzaldehído **9e**.

Para apreciar mejor los cambios que presentan las señales se hizo una expansión (Esquema 7.37.) de las zonas del espectro donde aparecen las señales correspondientes al anillo aromático y el protón del aldehído. El aldehído **9e** está representado en color verde y la mezcla del aldehído **9e** con la pirrolilquinona **4c** en color guinda. En los datos que nos aporta este experimento se observan ligeros desplazamientos de las señales cuando se encuentran en mezcla. La señal que más desplazamiento presenta son los protones unidos al carbono 3 del anillo aromático

que se encuentran vecinos al flúor siendo los que recienten más la perturbación en el campo magnético cuando ambos compuestos interaccionan formando un complejo.



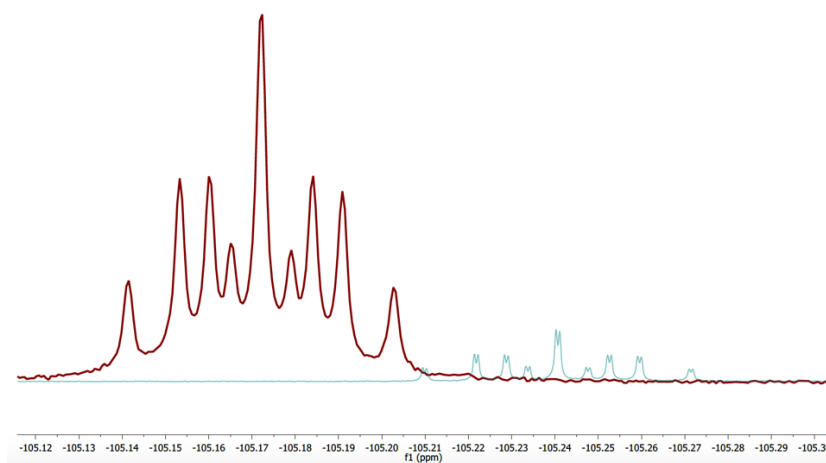
Esquema 7.37 Espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 expansión señales anillo aromático y protón del aldehído, espectro verde corresponde al aldehído. Espectro guinda corresponde a la mezcla aldehído **9e** y pirrolilquinona **4c**.

Aparte del carbono y el hidrógeno, el flúor-19 es probablemente el núcleo en RMN más estudiado. Las razones para esto incluyen tanto las propiedades del núcleo de flúor y la importancia de las moléculas que lo contienen. El núcleo ^{19}F tiene la ventaja de una abundancia 100% natural. y una alta proporción giromagnética, aproximadamente 0.94 veces la de ^1H . La química el rango de cambio es muy grande en comparación con el del hidrógeno.

Para aportar mayor evidencia de la interacción que se propone en nuestro mecanismo se realizó el experimento en RMN de ^{19}F . Se puede hacer uso de este tipo de resonancia cuando se tienen compuestos organofluorados por las características que tiene el isotopo ^{19}F .

Al igual que en las reacciones de amidación se hicieron experimentos para

la síntesis de 4-tetrahidro-1*H*-1-pirrolilbenzaldehído **17**, se ensayó por fotoquímica mezclando el aldehído **9e** con pirrolidina **10** en 1.5 ml de CH₃CN sin catalizador, colocándolo directamente a la luz solar por 6 h durante 8 días consecutivos, con un total de 48 horas de exposición al sol y se obtuvo rendimiento de 72%. Esto abre la posibilidad de estudiar reacciones de S_NAr sobre aldehídos halogenados en posición 4 mediante fotoquímica.



Esquema 7.38 Espectro de RMN de ¹⁹F en DMSO-d₆ expansión señales anillo aromático y protón del aldehído, espectro verde corresponde al aldehído. Espectro guinda corresponde a la mezcla aldehído **9e** y pirrolilquinona **4c**.

Con la finalidad de ampliar el método hacia la sustitución con otros nucleófilos diferentes a las aminas se ensayo con el aldehído **9e** y azida de sodio (NaN₃) como nucleófilo, en esta reacción solo se obtiene producto de S_NAr cuando se utiliza un disolvente aprótico dipolar (DMSO) seguido de un disolvente prótico (H₂O). Tabla 7.13.

Tabla 7.13. Optimización para obtener 4-azidobenzaldehído **18**.

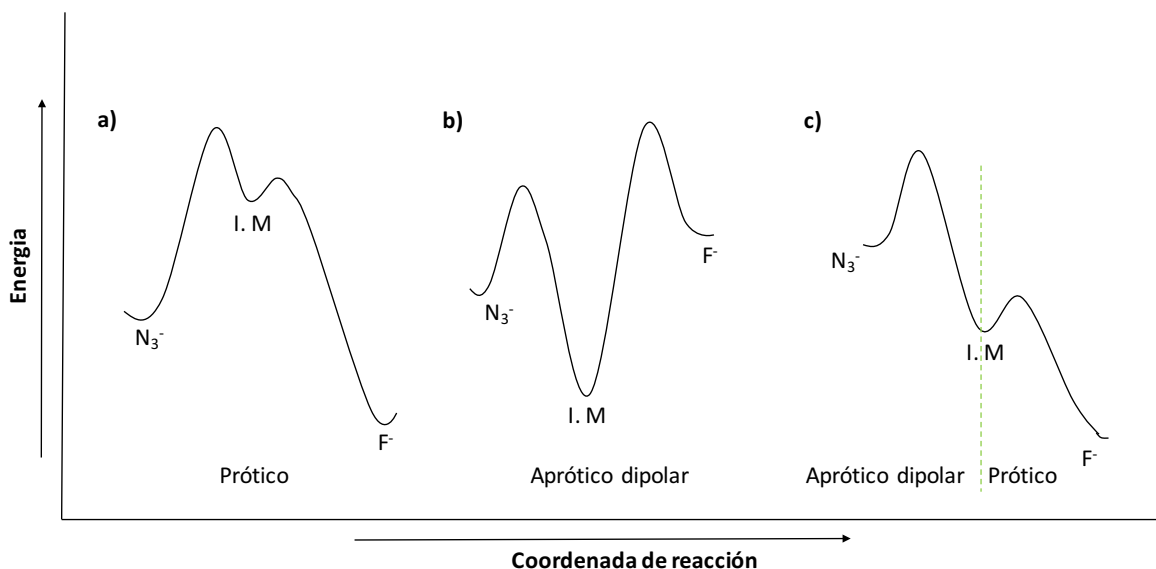
Reaction scheme: 4-fluorobenzaldehyde (**9e**) + NaN₃ $\xrightarrow[Disolvente, Temperatura]{4c}$ 4-azidobenzaldehyde (**18**)

Entrada	Disolvente	Temperatura	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
1	H ₂ O	70°C	24h	0
2	DMSO	70°C	24h	0
3	DMSO/H ₂ O	70°C-T ambiente	2h/2h	Cuantitativo

La reacción de 4-fluorobenzaldehído **9e** con azida de sodio puede explicarse con el diagrama 7.2. Nuestra versión de los diagramas de coordenadas de reacción de energía libre para esta reacción muestran el efecto de la solvatación sobre la estabilidad de los diversos componentes de la reacción.

Se puede ver fácilmente que la reacción es más rápida en solventes apróticos dipolares (inciso c) porque presenta una energía de activación menor en comparación con disolventes próticos (a), esto se debe a que se detiene en el complejo intermedio en DMSO y el fluoruro se libera del complejo solo cuando hay un solvente prótico para solvatarlo (c).

Por lo tanto, concluimos que se forma un complejo intermedio estable y solo libera ión fluoruro cuando un solvente prótico está disponible para "solvatar" el ión fluoruro (c) esquema 7.39.



Esquema 7.39 Diagrama de coordenadas de reacción con diferente disolvente.

El rendimiento para 4-azidobenzaldehído **18** es cuantitativo. La caracterización se realizó por masas y RMN de 1H , los desplazamientos químicos coinciden con los reportados en la literatura⁴⁶, el espectro mostrado corresponde al crudo de reacción y se observa puro, por lo que se asegura un rendimiento cualitativo. (Anexo1, espectro 61-62)

Con estos resultados se abre la posibilidad de continuar explorando la reacción de S_NAr asistida por quinonas con aldehídos fluorados en diferentes posiciones. Cada quinona tiene una constante de afinidad diferente hacia el flúor y se propone que la reacción será más rápida con las quinonas que presenten una constante de afinidad mayor hacia el reconocimiento del flúor y de manera inversa, se espera que para las quinonas con constante de afinidad es baja, las reacciones sean más lentas, para comprobarlo será necesario realizar cinéticas de reacción a temperatura ambiente para lograr hacer una comparación con cada quinona.

4. Diseño y obtención del bloque sintético haciendo uso de reacciones de multicomponente y azobencenos

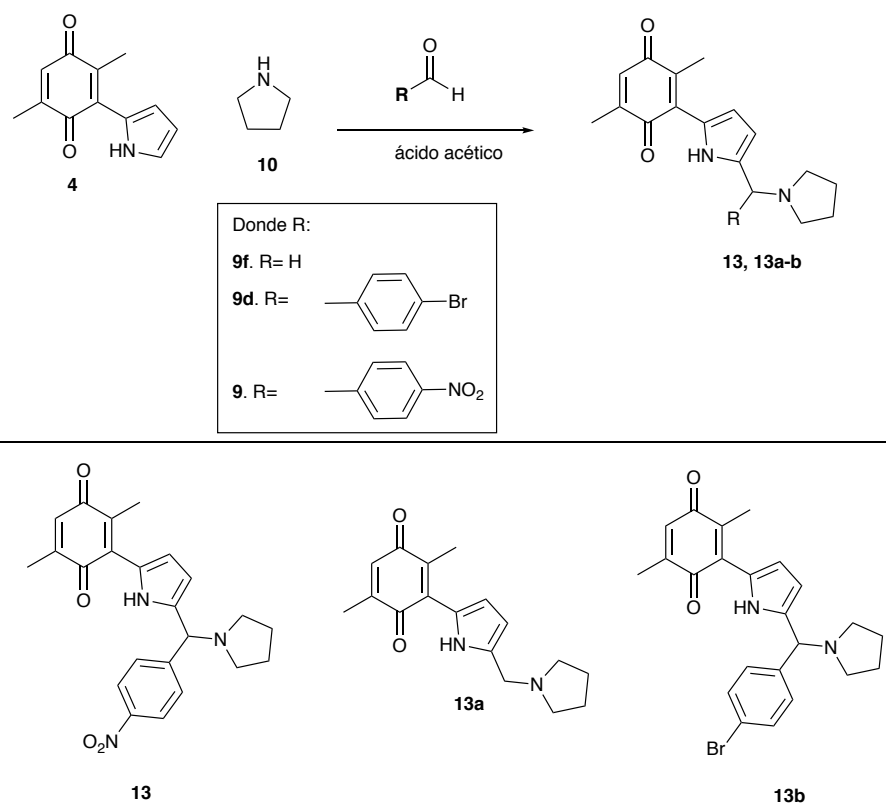
En este trabajo se encontraron dos aplicaciones importantes de las pirrolilquinonas: como agentes oxidantes en las reacciones de amidación oxidativa de aldehídos con aminas secundarias y en las reacciones de S_NAr , sin dejar a un lado su capacidad en el reconocimiento de aniones. Como se discutió en la sección de introducción y antecedentes de esta tesis, la nanoquímica es parte importante de la química contemporánea y necesario explorarla en el ámbito de la catálisis. Dentro de un proyecto a mediano plazo, en nuestro grupo de trabajo se contempla la síntesis de máquinas moleculares con capacidad catalítica. Pensando en términos de innovación, surgió el presente trabajo en el que se propuso explorar compuestos no convencionales y tampoco explorados como catalizadores para ser incorporados a dichas nanoestructuras aprovechando la experiencia sintética de las pirrolil quinonas. Así, con las bondades que presentan estos compuestos encontradas en este estudio se dio el primer paso para sintetizar un bloque potencialmente útil que pueda ser formar parte de una máquina molecular bajo los siguientes requerimientos:

1. Que contenga pirrolilquinona como sistema novedoso y
2. Que ésta mantenga su capacidad catalítica

Dada la experiencia de trabajos anteriores desarrollados en nuestro grupo de trabajo se consideró hacer uso de las reacciones de multicomponentes y la síntesis de azobencenos para obtener el bloque sintético deseado^{65, 103, 104} Las reacciones de multicomponentes (MCR), son una herramienta habitual en química combinatoria y síntesis orientada a la diversidad estructural, que juegan actualmente un importante papel en el descubrimiento de nuevos fármacos. Las reacciones multicomponentes son reacciones de un solo mecanismo en el que participan al menos tres componentes en un solo recipiente para formar un producto final. Se definen como un proceso para ensamblar en una sola etapa, al menos, tres

reactivos de partida, los cuales participarán en la formación del producto final, todo en un proceso que se denomina *one-pot*.¹⁰⁵

Haciendo una adaptación a la metodología reportada por Wei Wang^{25, 106} se utilizó un aldehído, una amina secundaria y la pirrolilquinona **4**, se probaron las reacciones con 3 aldehídos diferentes, *p*-formaldehído **9**, **9d** y **9f**, como nucleófilo pirrolilquinona **4**. Esquema 7.40.

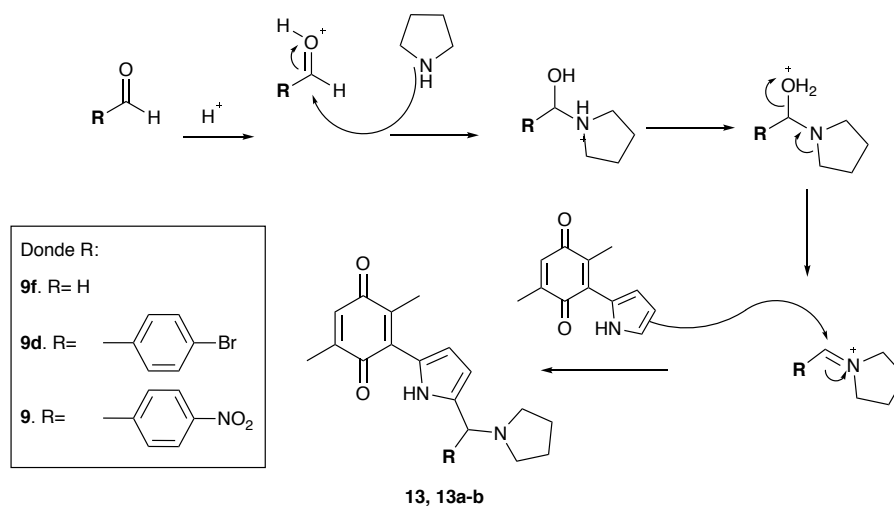


Esquema 7.40 Esquema general de la obtención de productos a partir de RMC.

Esta reacción es una reacción tipo Mannich, donde se modificó uno de los tres componentes, en la reacción clásica se utiliza una amina, un aldehído y un carbonilo, en esta reacción se sustituye el uso del carbonilo por la pirrolilquinona.

La reacción presenta la ventaja de que puede ocurrir en un mismo recipiente aunque desde un punto de vista mecanístico ocurre en dos etapas. En primer lugar, se produce la adición nucleofílica de la amina secundaria en este caso de la

pirrolidina **11** sobre el carbonilo del aldehído, para formar el ión iminio. Paso seguido se produce la adición nucleofílica por parte del pirrol de la pirrolilquinona **4** sobre el ión iminio dando lugar a los productos amino metilados. Dependiendo del aldehído que se utilice en la reacción se obtienen los productos **13**, **13a-b**, (Anexo 1, espectros 50-52) En el esquema 7.41 se muestra la propuesta mecanística de la MRC. Los tres compuestos fueron identificados por RMN de ^1H ,

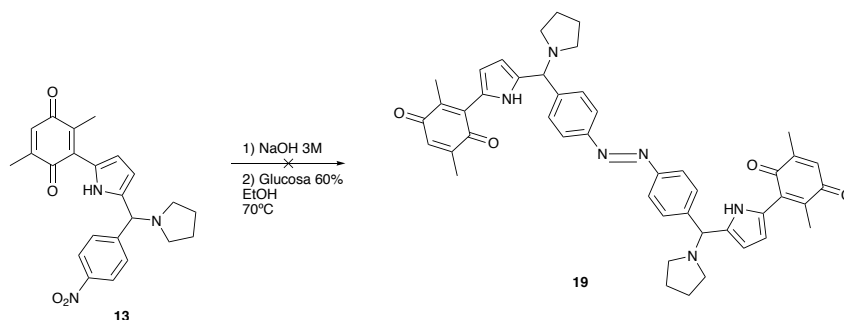


Esquema 7.41 Propuesta mecanística de la RMC tipo Mannich.

El producto **13a** se obtuvo en un 25% de rendimiento, el producto **13b** con 37% y para el producto **13b** 48%. Los productos **13a** y **13b** resultaron ser inestables ya después de la purificación en columna se descomponen. El compuesto **13** presentó mayor estabilidad con respecto a los anteriores, sin embargo también sufre descomposición. Se modificaron las condiciones de reacción para la optimización del compuesto **13** logrando tener un rendimiento del 60% en CH_3CN catalizando con ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TSA). El grupo funcional nitro que posee el compuesto **13** resulta de utilidad sintética para la obtención de azobencenos mediante acoplamiento reductivo de grupos nitro.

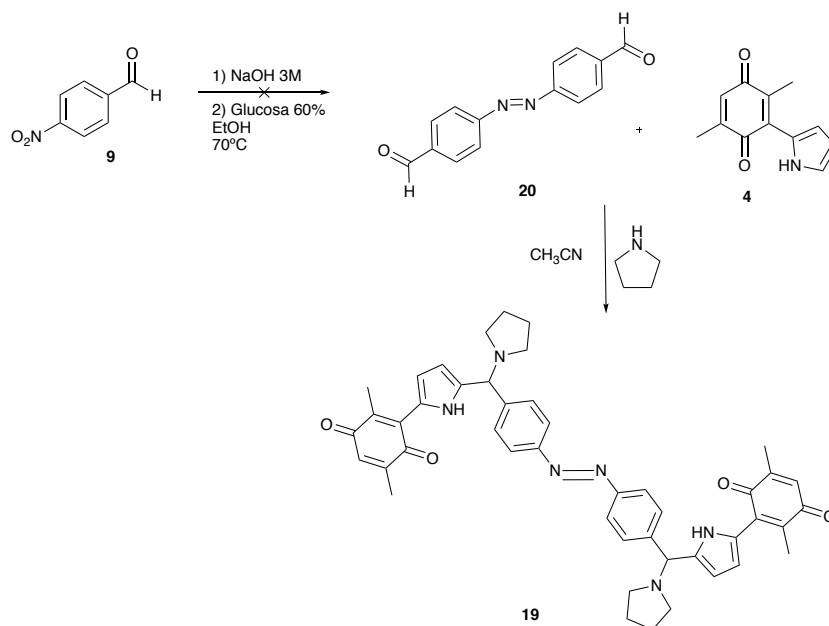
Aprovechando la reacción con aminas aromáticas, estos compuestos pueden ser incorporados a azobencenos funcionalizados adecuadamente. Hasta el momento existen pocos reportes de acoplamientos reductivos para la formación de azobencenos a partir de grupos nitro, de los cuales destacan el uso de

glucosa/NaOH¹⁰⁷⁻¹¹³ y Zn/NaOH,^{114, 115} por tal motivo resultó interesante explorar la reacción para la formación del azobenceno **20**, mediante acoplamiento reductivo con glucosa⁹. Esquema 7.42. No se logro tener de manera directa el azobenceno **20** debido a la inestabilidad del compuesto **13**.



Esquema 7.42 Propuesta sintética para el compuesto **19**.

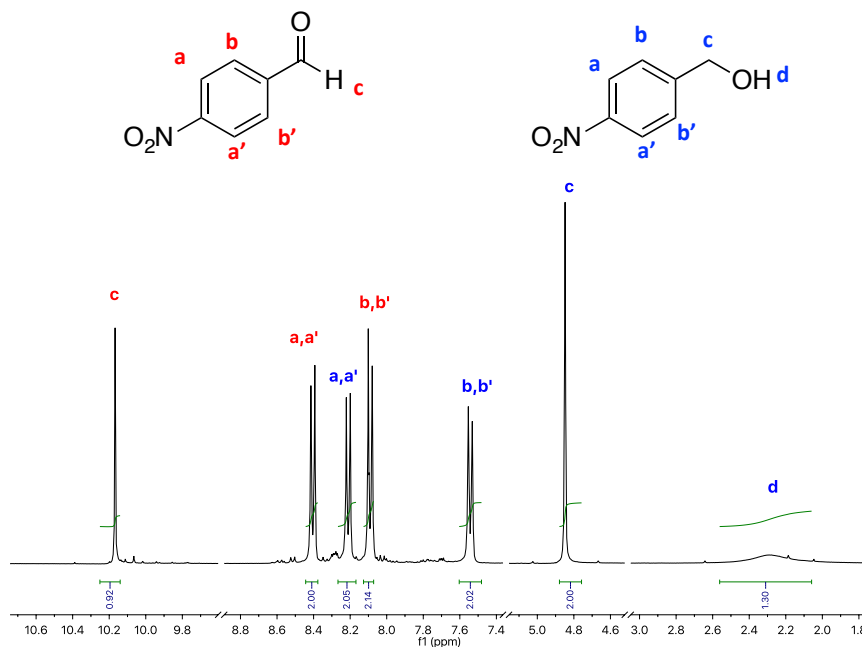
Se modificó la estrategia de síntesis para obtener el compuesto **20**. Como primer paso se sintetizó el (E)-4,4'-(diaceno-1,2-diil)dibenzaldehído **20** a partir del **9**, para posteriormente llevar a cabo la MCR tipo Mannich y obtener así el compuesto **19**. esquema 7.26.



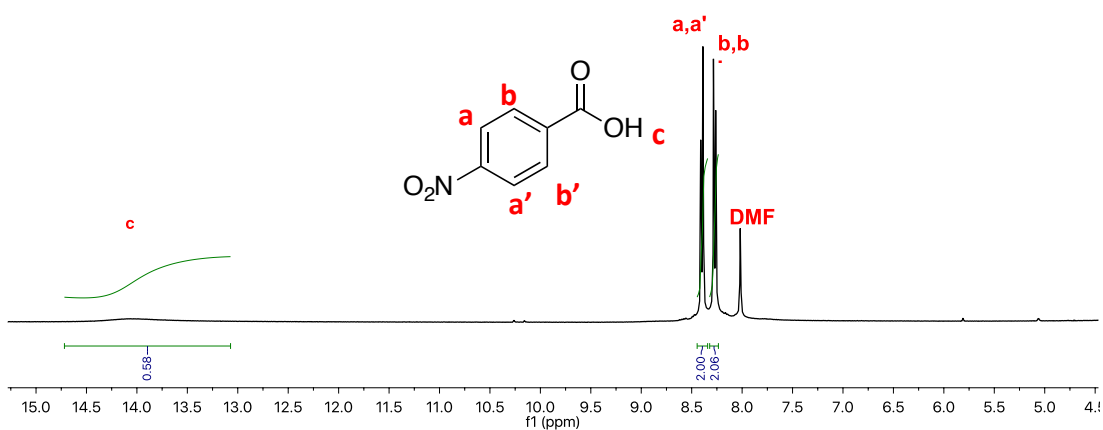
Esquema 7.43 Propuesta de síntesis para obtener el compuesto **20** a partir del 4-nitrobenzaldehído **9**.

Siguiendo la metodología planteada por Peter J. Stang y colaboradores¹¹⁵

utilizando como agente reductor la glucosa no se obtuvo el azobenceno esperado **20**. En el espectro del crudo de reacción de la fase orgánica se identificaron señales correspondientes a 4-nitrofenilmetanol **21** en mezcla con el aldehído **9** y en la fase acuosa, ácido 4-nitrobenzoico **22**. Espectros 7.44 y 7.45 respectivamente.

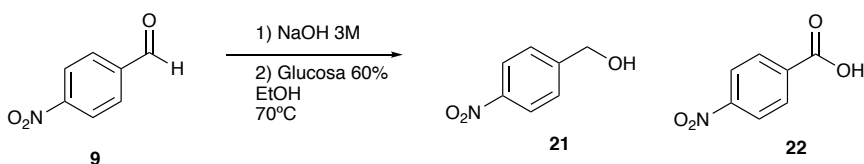


Esquema 7.44 Espectro de RMN de ^1H crudo de reacción del 4-nitrofenilmetanol **21a** y ácido 4-nitrobenzaldehído **22** en CDCl_3 .



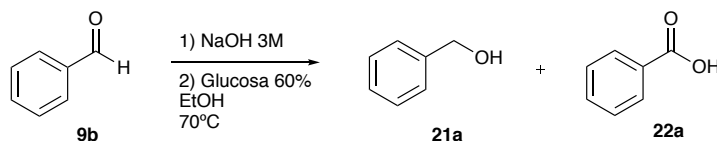
Esquema 7.45 Espectro de RMN de ^1H del ácido benzoico **22** en DMF.

Este resultado nos indica que se llevó a cabo una reacción de Cannizzaro y puede explicarse por el uso de NaOH, los aldehídos que no poseen hidrógenos en α experimentan autooxidación-reducción en presencia de álcalis concentrados para dar una mezcla equimolecular del alcohol y de la sal del correspondiente ácido. Esquema 7.46



Esquema 7.46 Reacción de Cannizzaro con 4-nitrobenzaldehído **9**.

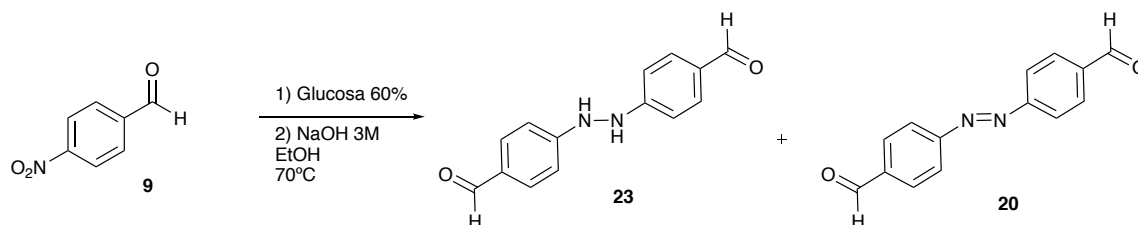
Este resultado nos motivo a explorar la reacción con el benzaldehído **9b**, este es el aldehído más utilizado en prácticas académicas y se sabe que la proporción de alcohol con respecto al ácido es equimolar. Esquema 7.28



Esquema 7.47 Reacción de Cannizzaro con benzaldehído **9b**.

El resultado nos sugiere una reacción de cannizzaro cruzada, razón por la cual se obtiene mayor proporción de alcohol bencílico **21a** respecto al ácido benzoico **22a**. Los productos se identificaron mediante espectroscopia de RMN de ^1H y se muestran en el anexo 1, espectro 66 y 68 respectivamente. Esta reacción resulta de interés para continuar con su estudio dentro de nuestro grupo de investigación.

Para evitar la formación de los productos de Cannizzaro se hicieron modificaciones a la metodología anterior cambiando el orden de adición, primero se agregó la glucosa y posteriormente el NaOH. Esquema 7.48.

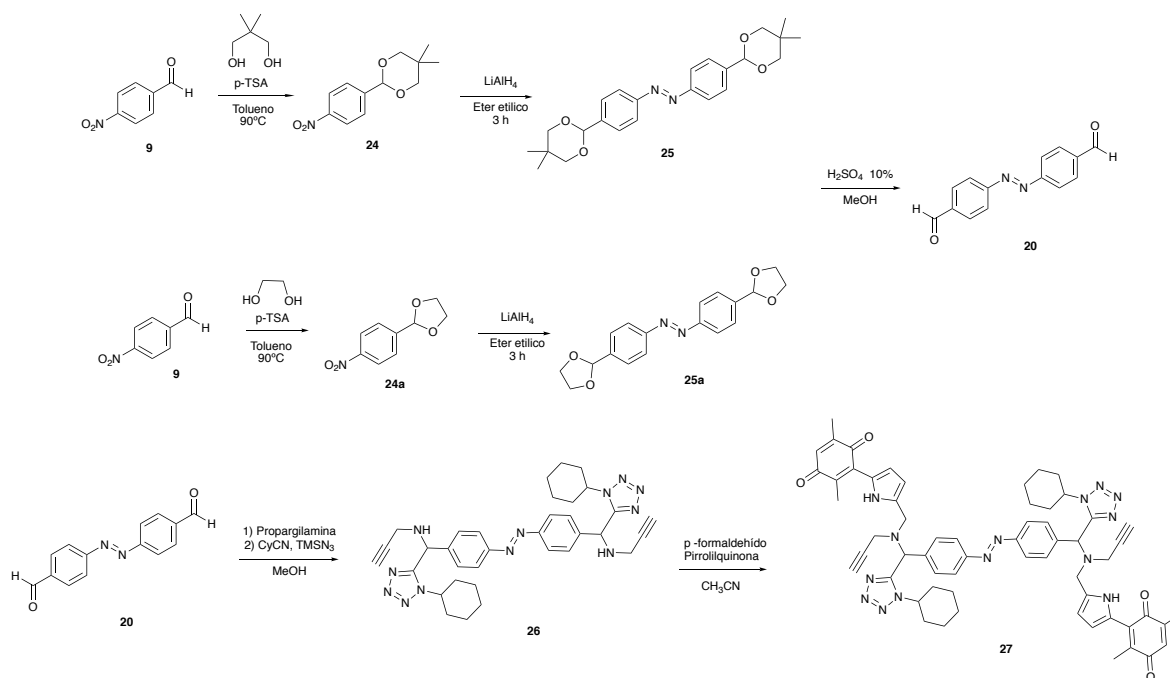


Esquema 7.48 Acoplamiento reductivo con glucosa/NaOH.

El producto caracterizado por RMN de ^1H fue el hidrazobenceno **23** en un rendimiento del 15 % y el azobenceno **20** con un rendimiento del 10%. La RMN de ^1H de los compuestos está en el anexo 1, espectros 60 y 63 respectivamente. En este tipo de acoplamientos se obtiene una mezcla de los productos de reducción, el hidrazobenceno y el azobenceno a diferencia de los acoplamientos oxidativos con aminas para la obtención de azobencenos donde solo se obtiene el azobenceno.

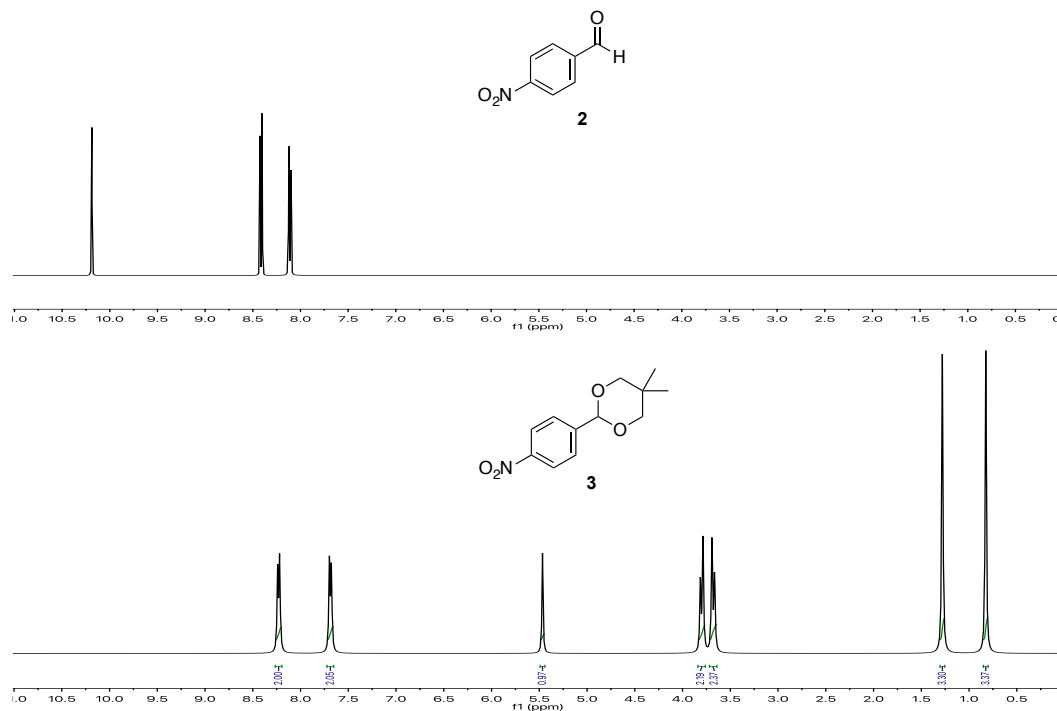
El rendimiento del compuesto **20** fue bajo para poder continuar con esta ruta sintética. Se hicieron cambios para la obtención del azobenceno **20** para el bloque de la máquina molecular.

Como segunda estrategia sintética se propuso la obtención del azobenceno mediante un acoplamiento reductivo de grupos nitro, esta metodología fue reportada por Bigelow¹¹⁶ en 1955 y consiste en preparar una mezcla de Zn/NaOH en una solución de EtOH/H₂O. Como primer paso se hizo la protección del 4-nitrobenzaldehído **9** con neopentilglicol o con etilenglicol (esquema 7.49) para evitar que el aldehído se reduzca al correspondiente alcohol y así obtener 5,5-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxano (acetal **24**).



Esquema 7.49 Estrategia sintética para la obtención del compuesto 27.

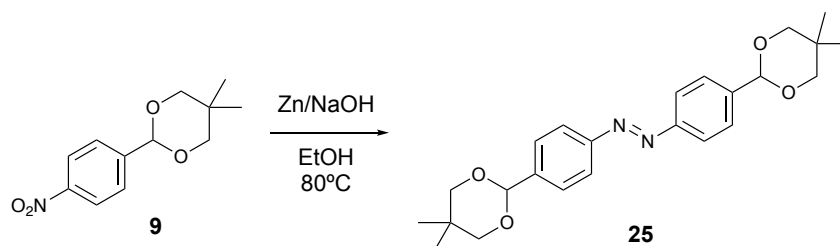
La protección de **9** se llevó a cabo de manera favorable obteniendo el acetal **24** en un 85% de rendimiento, después de purificación en columna de silica gel utilizando como eluente una mezcla de Hex:AcOEt 9:1. (Anexo 1, espectro 70).



Esquema 7.50 Espectro de RMN de ^1H comparación de materia prima **9** y acetal **24** en CDCl_3 .

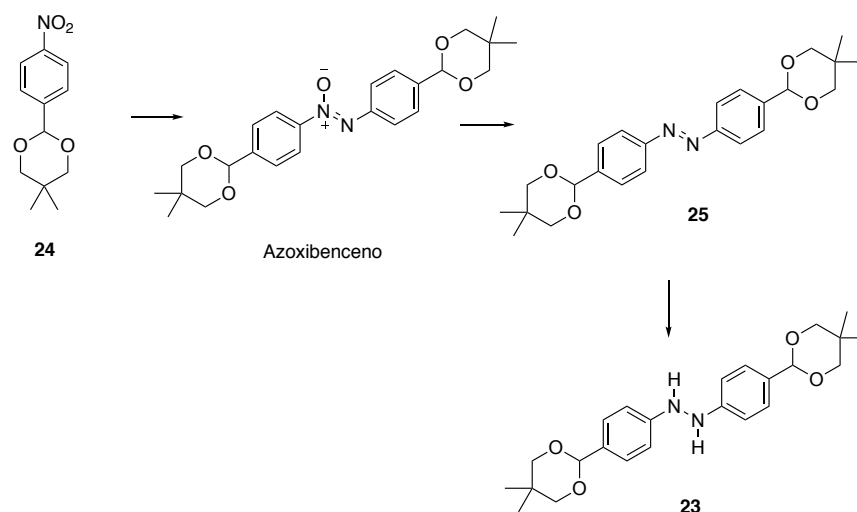
En el esquema 7.50, se muestra la comparación de los espectros de **9** y **24**, donde es evidente la formación del acetal **24** porque no se encuentra la señal en 10.2 ppm correspondiente al aldehído y en cambio se obtienen señales de metilos en 0.85 ppm y 1.23 ppm y metinos en 3.67 ppm y 3.8 ppm correspondientes al fragmento del acetal.

Una vez obtenido y caracterizado el compuesto **24** se realizó el acoplamiento reductivo siguiendo la metodología de Bigelow.¹¹⁶ Esquema 7.5.



Esquema 7.51 Acoplamiento reductivo con Zn/NaOH.

Cuando los compuestos nitrados se reducen en solución alcalina, y con un reductor relativamente débil, los productos principales se forman a partir de dos moléculas del compuesto nitrado: el azobenceno, azobenceno e hidrazobenceno como se muestra en el esquema 7.52.



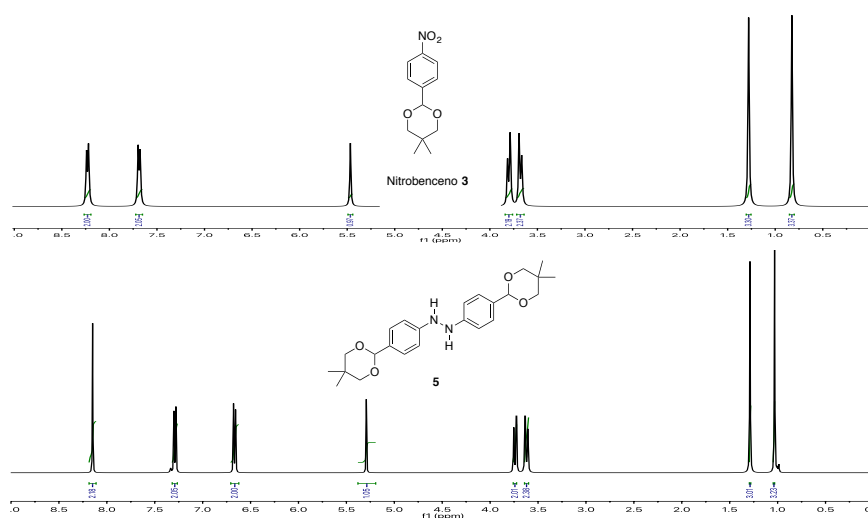
Esquema 7.52 Productos principales en la reducción de compuestos nitrados.

Con agentes reductores como polvo de Zn en solución alcalina, la reacción de reducción produce azo o hidrazobenceno, dependiendo de la cantidad de Zn que se use. En esta reacción no se obtuvo el azobenceno esperado (*E*)-1,2-bis(4-(5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)fenil)diazeno **25**, se recuperó materia prima **9** y como producto principal el 1,2-bis(4-(5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)fenil)hidracina, hidrazobenceno **23**. (Anexo 1, espectro 69).

Cuando se usa exceso de polvo de Zn el producto favorecido es el hidrazobenceno, disminuyendo la cantidad de polvo de Zn para favorecer el producto **25**, sin embargo, en ningún caso se obtuvo el azobenceno esperado **25**.

En 2014 Nagarkar y colaboradores¹¹⁷ describieron la reacción de nitrobenenos mediada por NaOH en EtOH a una temperatura de 80°C, proporcionando azobencenos con excelente rendimiento. En este ensayo se hizo bajo las condiciones antes mencionadas sin tener éxito. De igual forma que en los ensayos anteriores el único producto es el hidrazobenceno **23**. En todos los casos se recuperó materia prima **9**.

En el esquema 7.53 se observan los espectros de RMN de ¹H del acetal **24** (Anexo 1, espectro 72) y del hidrazobenceno **23**.

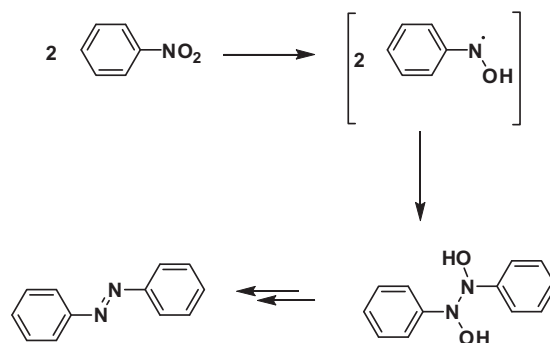


Esquema 7.53 Comparación de espectro de RMN de ¹H de **23** y **24**. en CDCl₃.

Comprando ambos espectros se observa que presentan el mismo patrón de señales, en la región de los aromáticos se encuentran una señal en 8.16 ppm que integra para 2 H y corresponden a los hidrógenos del hidrazobenceno desplazados a campo alto.

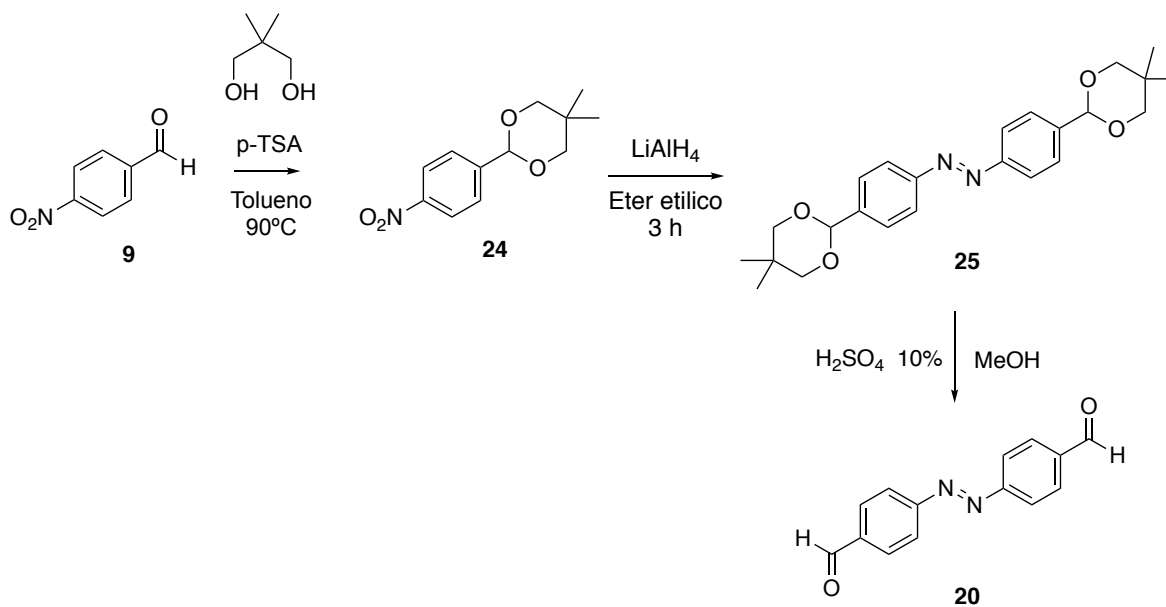
Hasta este momento con la metodología de Bigelow y Nagarkar^{113, 117} no fue posible obtener el compuesto **20**. Por lo tanto, se consideró hacer el acoplamiento reductivo del grupo nitro con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4).

El (LiAlH_4) representa un agente reductor muy versátil que es extremadamente útil en la química orgánica sintética. Es un agente reductor más poderoso que el borohidruro sódico y reduce los compuestos nitro aromáticos produciendo sus correspondientes compuestos azoico.^{118, 119} La reacción probablemente proceda, en analogía con la hidrogenación catalítica de compuestos nitro,¹²⁰ a través de la transferencia de electrones, del grupo hidruro al grupo nitro con la formación de un radical intermedio que se dimeriza proporcionando el derivado azoico en un disolvente aprótico. (Esquema 7.54).



Esquema 7.54 Formación de compuestos azoicos.

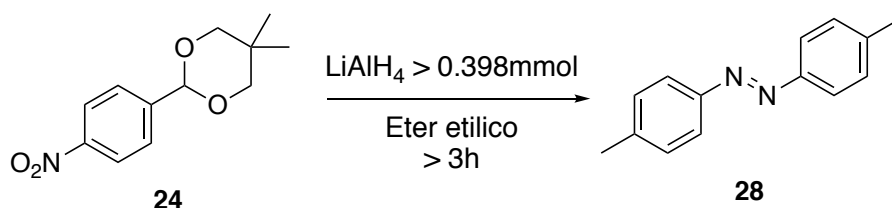
En un principio se buscó tener un acoplamiento reductivo de grupos nitro bajo condiciones suaves de reacción para evitar el uso de LiAlH_4 . Durante las búsquedas para elegir la síntesis del azobenceno encontramos una metodología descrita con LiAlH_4 en éter en esta metodología se describe la obtención del compuesto **20**.^{121, 122} en el esquema 7.55 se muestra la ruta sintética.



Esquema 7.55 Ruta sintética para obtener azobenzaldehído **20** con LiAlH_4 .

Con esta metodología se logró tener el compuesto **25** y el azobenzaldehído **20**. (Anexo 1, espectros 72 y 63 respectivamente). En un rendimiento del 40%. La cantidad adecuada de LiAlH_4 para el acoplamiento reductivo es de 0.398 mmol con 0.358 mmol del acetal **24** en un tiempo de 3 h.

En experimentos previos se utilizó el LiAlH_4 en cantidades superiores a los 0.398 mmol por tiempos mayores a 3 h, llevando el compuesto **24** a una reducción total, el compuesto identificado por RMN de ^1H después de purificación en columna de silica gel fueron el *p*-tolilazobenceno **28**. (Anexo 1, espectro 76). El producto se muestra en el esquema 7.56.



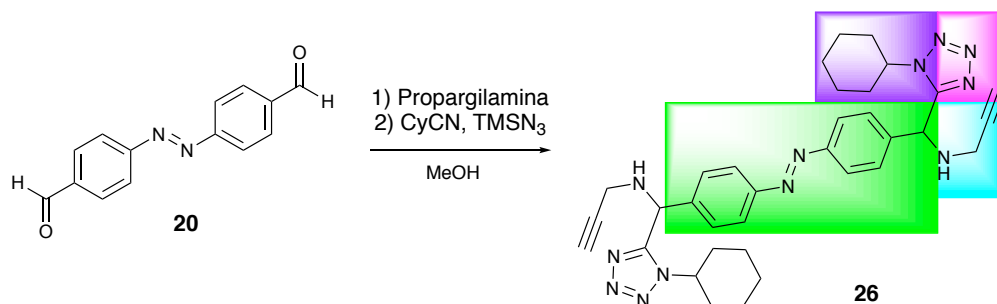
Esquema 7.56 Producto obtenido con tiempos prolongados de reacción y cantidades de LiAlH_4 superiores a 0.398 mmol.

El paso siguiente consistió en la desprotección del compuesto **25** para tener el azobenzaldehído **20**, esta desprotección se realiza con H_2SO_4

al 10% en MeOH por 30 min con un rendimiento cuantitativo. (Anexo 1, espectro 72).

El producto **20** y 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano **24a**, se puede obtener sin problema alguno cuando el acetal proviene del etilenglicol o del neopentilglicol, pero por cuestiones prácticas se preparó el acetal con etilenglicol, que no requiere purificación en columna se obtiene por recristalización lo que facilita la parte experimental. Los espectros del acetal **24a** y el (*E*)-1,2-bis(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)diazeno (azobenceno **25a**). se encuentra en el anexo 1, espectros 71 y 73 respectivamente.

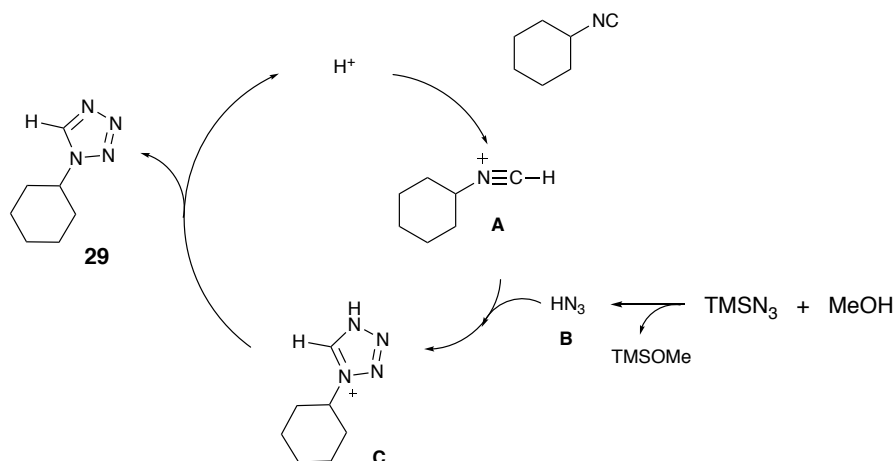
El compuesto **20** nos abre la posibilidad de realizar una reacción Ugi azida de cuatro componentes UA-4CR para llegar al aducto azotetrazol **26**. Esquema 7.57.



Esquema 7.57 Reacción Ugi azida de cuatro componentes UA-4CR.

Para la síntesis del tetrazol **26** se realizó en base a la metodología reportada para este tipo de compuestos mediante una síntesis libre de catalizadores bajo condiciones suaves de reacción.¹²³ Con esta metodología no se obtuvo el aducto de UA-4CR, solo se aisló y caracterizo por RMN de ¹H el tetrazol **29** (Anexo 1, espectro 77) producto de la cicloadición [3+2] entre el isocianato y la trimetilsililazida, recuperando el azobenzaldehído **20**. Esto fue posible por la baja solubilidad del azobenzaldehído **20** en MeOH, favoreciendo así la cicloadición [3+2]. La síntesis de tetrazoles vía cicloadición [3+2] fue descrita por Yamamoto y colaboradores¹²⁴ en 2004 donde proponen que la reacción probablemente avanza

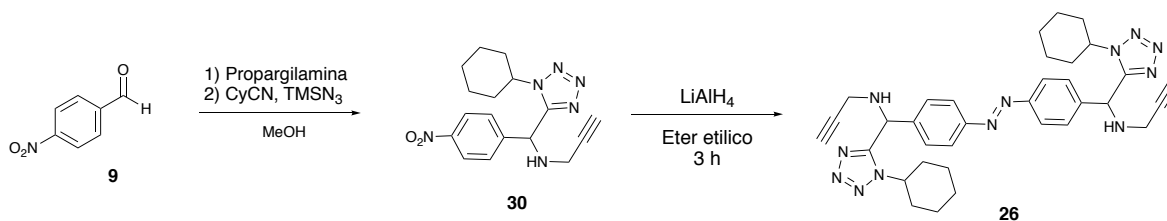
por la formación in situ del ácido hidrazoico, seguido de una cicloadición [3+2] con el isocianato activado como se muestra en el esquema 7.58.



Esquema 7.58 Propuesta del mecanismo para la formación de tetrazoles.

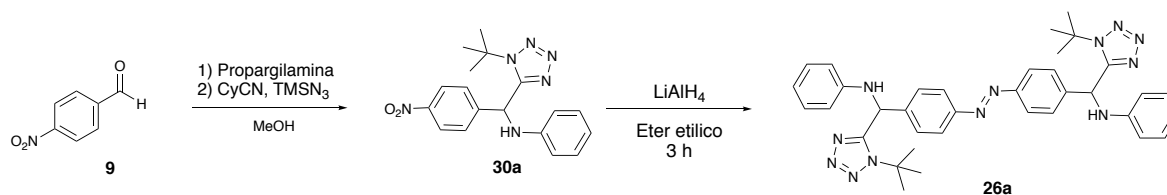
En la etapa inicial del ciclo catalítico, la reacción del isonitrilo con H^+ produce el intermediario **A**; el ácido hidrazoico se forma in situ mediante la reacción de $TMSN_3$ y $MeOH$ para dar el intermediario HN_3 **B**. La cicloadición [3+2] entre el enlace N-C del intermedio **A** y HN_3 **B** tiene lugar fácilmente para formar el intermediario **C**. La desprotonación del intermediario **C** finalmente produce el tetrazol **29**. La baja solubilidad del azobenzaldehído **20** impidió llegar al producto deseado **26** por esta ruta sintética. Se hicieron otros experimentos cambiando de disolvente sin tener éxito.

Existen reportes de síntesis de tetrazoles libres de disolvente y catalizadores en tiempos cortos de reacción haciendo uso de ultrasonido,¹²⁵ esta sería una síntesis alternativa para resolver el problema de solubilidad del azobenzaldehído **20** que limitó la ruta sintética anterior. En este contexto, se planteó otra ruta sintética a partir del tetrazol como se muestra en esquema 7.59. El tetrazol **30** se sintetizó a partir del 4-nitrobenzaldehído siguiendo la metodología anterior,¹²⁴ una vez aislado fue caracterizado por RMN de 1H (Anexo 1, espectro 78) se realizó el acoplamiento reductivo de grupos nitro con $LiAlH_4$ para formar el azobenceno y tener como producto el compuesto **26**.^{121, 122}



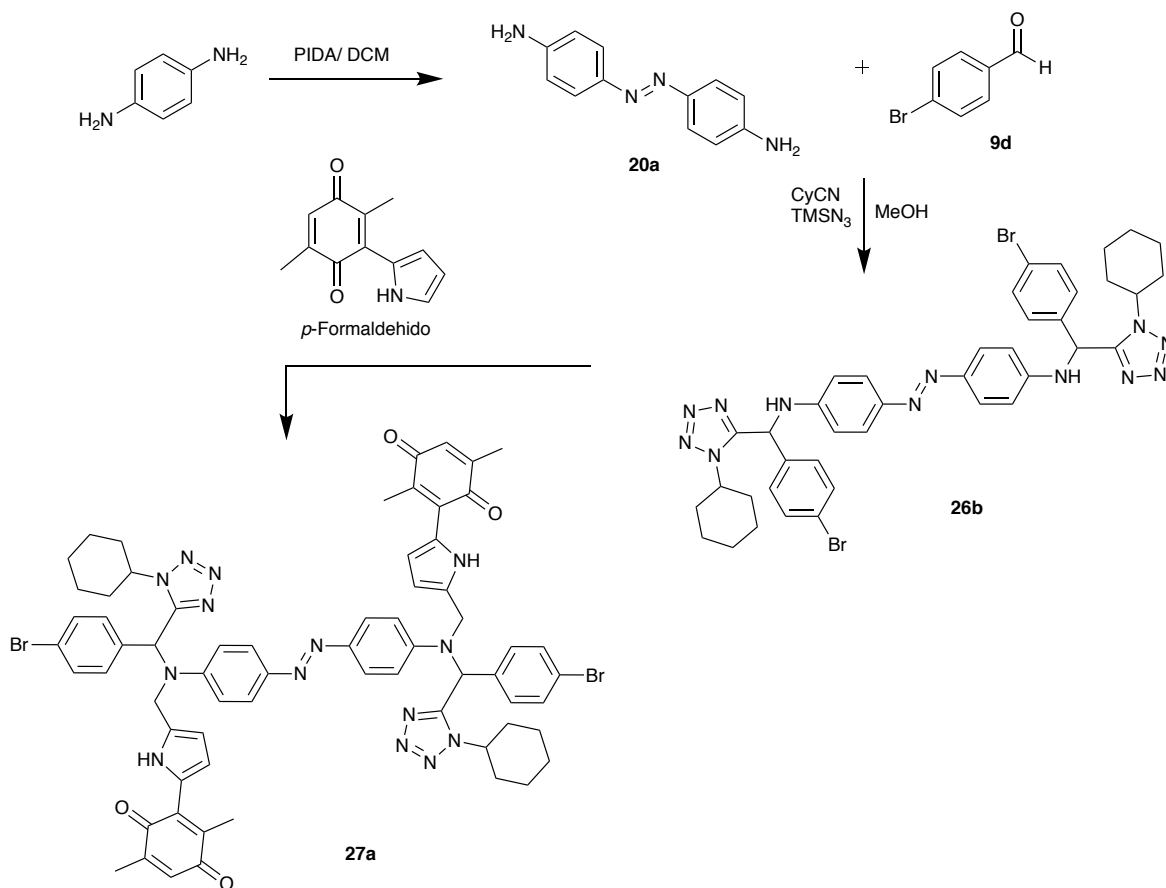
Esquema 7.59 Propuesta sintética para el compuesto azotetrazol **26**.

Con estas condiciones de reacción se logró tener el compuesto **26** (Anexo 1, espectro 76) hasta el momento los rendimientos son bajos. Siguiendo esta misma ruta sintética se llegó a la síntesis del tetrazol **30a** que fue caracterizado por RMN de ¹H y corresponde a los reportes de la literatura (Anexo 1, espectro 80). Este tetrazol se sometió a reducción con LiAlH₄ en el crudo de reacción se logró identificar las señales correspondientes al azotetrazol **26a**, (Anexo 1, espectro 75) esquema 7.60 falta realizar la purificación para su correcta elucidación por RMN de ¹H.



Esquema 7.60 Propuesta sintética para el compuesto azotetrazol **26a**.

La deshidrogenación oxidativa de aminas aromáticas para la preparación de azobencenos⁶³ es otra alternativa sintética para llegar al bloque que formará parte de la máquina molecular en el esquema 7.61 se muestra la ruta sintética.

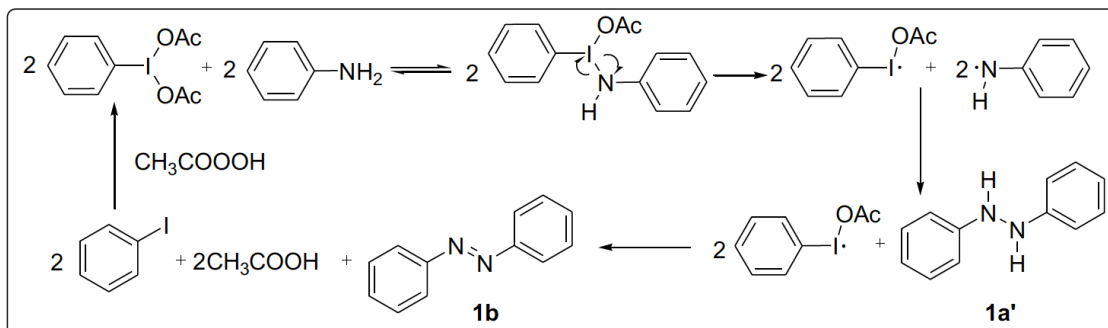


Esquema 7.61 ruta sintética para la síntesis de **27a**.

En las últimas décadas, los reactivos de yodo hipervalente han disfrutado de una creciente popularidad en síntesis orgánica. Se pueden usar para una amplia gama de transformaciones químicas, especialmente como reactivos para oxidaciones.⁴⁶⁻⁵⁷ Para estos fines, el compuesto de yodo hipervalente (III), como Diacetoxiiodo benceno (PIDA) es particularmente adecuado para la deshidrogenación oxidativa de aminas aromáticas para la preparación de azobencenos. Las ventajas del reactivo son las siguientes: alta eficiencia, fácil disponibilidad, condiciones de reacción suaves y estabilidad contra humedad y oxígeno. Además, es ambientalmente seguro y puede ser regenerado la reacción es libre de metales.

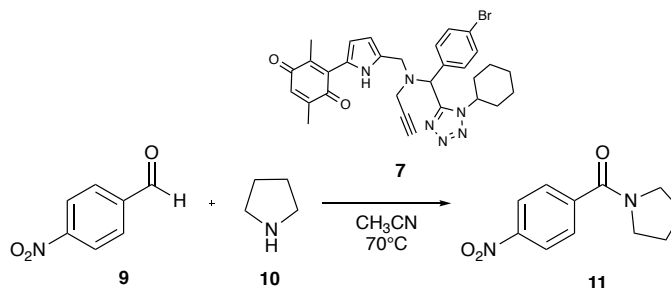
El azobenceno **20a** esta reportado bajo esta metodología con 74% de rendimiento. repitiendo la metodología obtuvimos un rendimiento del 48%. (Anexo 1, espectro 66). El mecanismo para esta reacción con 1,2-difenilhidrazina en

presencia de 1,0 equiv de PIDA mostró claramente que la 1,2-difenilhidrazina podría convertirse fácilmente en un producto azo aromático 1b. Esquema 7.62.



Esquema 7.62 Mecanismo propuesto para síntesis de azobencenos con PIDA.

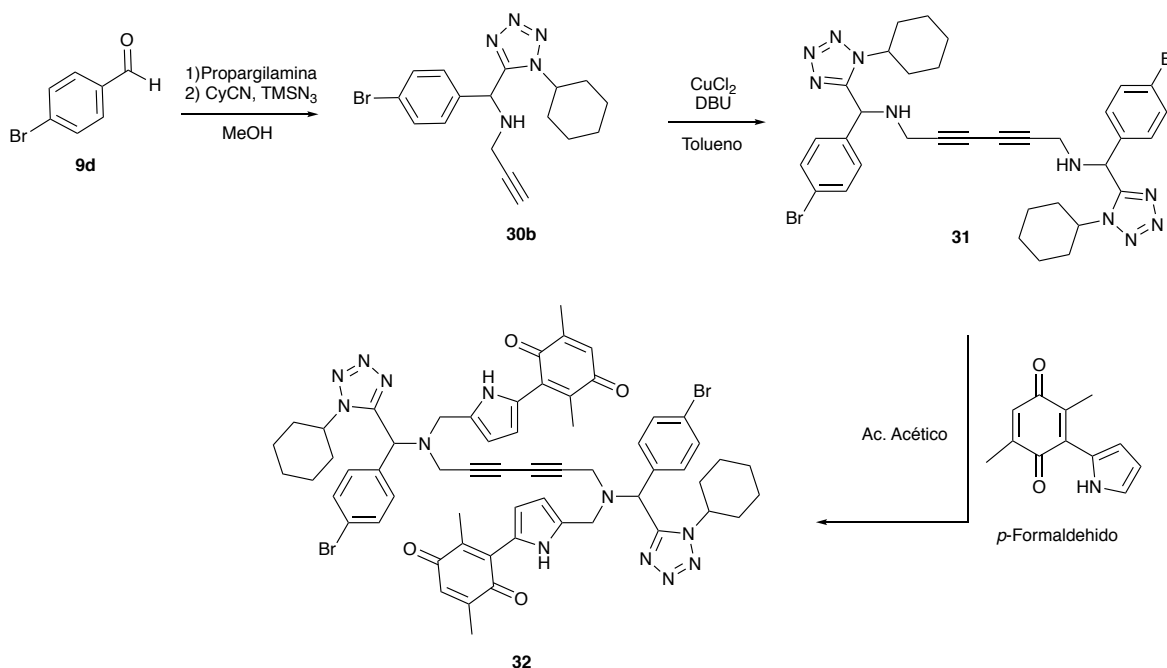
Como segunda alternativa, se pensó en incorporar a la pirrolilquinona a estructuras funcionalizables diferentes al azobenceno. La pirrolilquinona **7** se obtuvo en trabajos previos en nuestro grupo de investigación probando su capacidad en el reconocimiento de aniones por parte de la quinona y cationes por parte del tetrazol. Los grupos funcionales que contiene en su estructura resulta un buen candidato para incluirlo como bloque sintético dentro de una maquina molecular. Este compuesto nos da la pauta para probar la viabilidad de incluir una pirrolilquinona en una estructura de mayor tamaño sin perder su poder oxido reductor. Como se hizo anteriormente con las otras quinonas este compuesto fue probado en la reacción de amidación oxidativa de aldehído.



Esquema 7.63 Reacción de amidación catalizada con pirrolilquinona **7**.

El compuesto **7** presentó un rendimiento del 87% en la amidación oxidativa de aldehídos, teniendo finalmente un compuesto funcionalizado con actividad catalítica que se puede incorporar a una maquina sin perder su potencial catalítico.

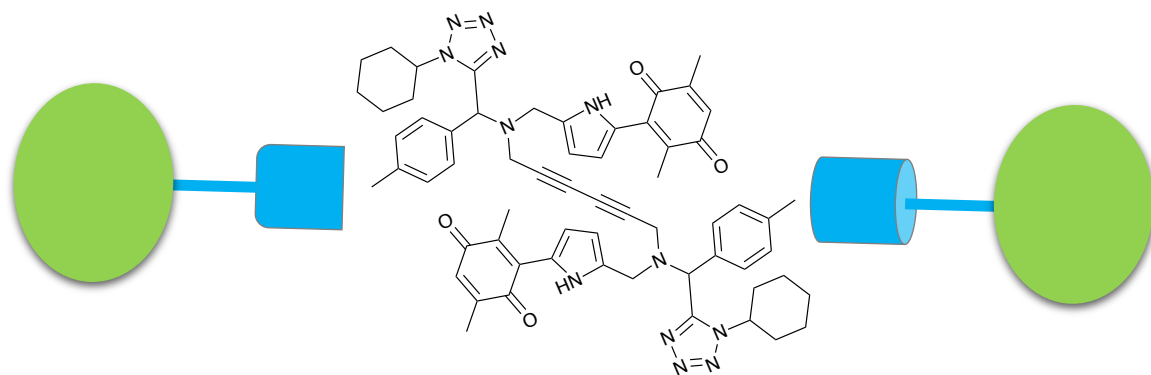
En la búsqueda de nuevos materiales con aplicaciones prácticas que faciliten el uso de las pirrolilquinonas como agentes oxidantes se diseñó un proyecto para unir la pirrolilquinona **7** a un material y poderlo usar como agente oxidante heterogéneo. El proceso de oxidación puede ser controlado al retirar de la mezcla de reacción el material donde está soportada la pirrolilquinona, se demostró que el material puede reutilizarse durante varios ciclos en las reacciones de amidación oxidativa de aldehídos con aminas secundarias.¹²⁶ En la búsqueda de este tipo de compuestos y haciendo uso de los grupos funcionales presentes en la pirrolilquinona **7** se propuso realizar un homoacoplamiento de alquinos para tener un dímero que puede ser potencialmente útil como agente oxidante para las reacciones de amidación. (Esquema 7.64).



Esquema 7.64 Ruta sintética para obtener el compuesto **33**.

Se ha logrado un eficiente acoplamiento de los alquinos terminales usando cantidades catalíticas de CuCl_2 y DBU. Esta metodología puede extenderse para acoplar dos alquinos terminales.¹²⁷

Se colocó el compuesto **30b** (Anexo 1, espectro 78) en tolueno con CuCl_2 y DBU obteniendo el producto deseado **33**. Con esta ruta sintética se logró obtener el compuesto **32** en mezcla con el producto **30**. Los rendimientos hasta el momento fueron bajos, en proyectos a corto plazo se continuará con la optimización para lograr el bloque sinético propuesto en el esquema 7.65



Esquema 7.65 Propuesta del dímero **33** incorporado a un eje de rotaxano.

8. Conclusión

Se ha desarrollado un método eficiente de amidación oxidativa en condiciones de reacción moderadas con altos rendimientos que es, a nuestro entender, el primer informe de este tipo de oxidación realizada por un compuesto orgánico oxidante que no es fotoinducido ni peróxido. Los solventes utilizados en este trabajo, acetonitrilo y dimetilsulfóxido, se consideran estabilizadores de radicales que favorecen la formación de radicales quinoides generados por pirrolilquinona facilitando el curso de la reacción. Encontramos que, a diferencia de acetonitrilo, DMSO es capaz de llevar a cabo la amidación oxidativa reacción de benzaldehído en ausencia de aditivo o catalizador, aunque de bajo rendimiento, pero curiosamente, la reacción llevado a cabo en presencia de pirrolilquinona/DMSO hace la reacción altamente eficiente.

De manera adicional se encontro una nueva aplicación de las pirrolilquinonas en reacciones de S_NAr por su capacidad en el reconocimiento de aniones faciclitando la adición debido al reconocimiento hacia el Fluor.

Con el compuesto **7** finalmente tenemos un compuesto funcionalizado con actividad catalítica que se puede incorporar a una maquina molecular sin perder su potencial catalítico.

Referencias

1. E. R. Kay, D. A. Leigh and F. Zerbetto, *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, **46**, 72-191.
2. A. Coskun, M. Banaszak, R. D. Astumian, J. F. Stoddart and B. A. Grzybowski, *Chemical Society Reviews*, 2012, **41**, 19-30.
3. R. Baum, *Nanotechnology: Drexler and Smalley make the case for and against 'molecular assemblers'*, 2003.
4. J. Siegel, *Science*, 2005, **310**, 63.
5. L. van Dijk, M. J. Tilby, R. Szpera, O. A. Smith, H. A. P. Bunce and S. P. Fletcher, *Nature Reviews Chemistry*, 2018, **2**, 0117.
6. L. Chacón-García, M. Valle-Sánchez and C. Contreras-Celedon, *Letters in organic chemistry*, 2013, **10**, 632-636.
7. Y. Li, K. M. Mullen, J. Sardinha, V. Félix and P. D. Beer, *Dalton Transactions*, 2011, **40**, 12180-12190.
8. B. Champin, P. Mobian and J.-P. Sauvage, *Chemical Society Reviews*, 2007, **36**, 358-366.
9. J. D. Crowley, S. M. Goldup, A.-L. Lee, D. A. Leigh and R. T. McBurney, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 1530-1541.
10. J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1988, **27**, 89-112.
11. F. Li, J. K. Clegg, L. F. Lindoy, R. B. Macquart and G. V. Meehan, *Nature Communications*, 2011, **2**, 205.
12. J. F. Stoddart, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 1802-1820.
13. K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood and J. F. Stoddart, *Science*, 2004, **304**, 1308.
14. L. Fang, M. A. Olson, D. Benítez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III and J. F. Stoddart, *Chemical Society Reviews*, 2010, **39**, 17-29.
15. M. D. Lankshear and P. D. Beer, *Accounts of Chemical Research*, 2007, **40**, 657-668.
16. X. Ma and H. Tian, *Chemical Society Reviews*, 2010, **39**, 70-80.
17. A. Marquis, V. Smith, J. Harrowfield, J.-M. Lehn, H. Herschbach, R. Sanvito, E. Leize-Wagner and A. Van Dorsselaer, *Chemistry – A European Journal*, 2006, **12**, 5632-5641.
18. C. D. Pentecost, K. S. Chichak, A. J. Peters, G. W. V. Cave, S. J. Cantrill and J. F. Stoddart, *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, **46**, 2-2.
19. N. S. M. Castanho, *Peptide Drug Discovery and Development*, 2011, First Edition.
20. T. W. o. P. T. Wiel and M. Bodanszky, *Springer*, 1991, **39**, 121-130.
21. A. G. Christian, N. Montalbett, V. Falque, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 10825-1082652.
22. C. L. Allen and J. M. J. Williams, *Chemical Society Reviews*, 2011, **40**, 3405-3415.
23. A. E.-Faham and F. Albericio, *Chemical Reviews*, 2011, **111**, 6557-6602.
24. S.-Y. Han and Y.-A. Kim, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2447-2467.
25. J. M. Humphrey and A. R. Chamberlin, *Chemical Reviews*, 1997, **97**, 2243-2266.
26. R. A. Shenvi, D. P. O'Malley and P. S. Baran, *Accounts of Chemical Research*, 2009, **42**, 530-541.
27. A. Brennfürer, H. Neumann and M. Beller, *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, **48**, 4114-4133.
28. A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan and J. J. Wendoloski, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1999, **1**, 55-68.
29. S. K. Kang, T. D. Chung and H. Kim, *Electrochimica Acta*, 2000, **45**, 2939-2943.
30. N. Kerdpaiboon, B. Tomapatanaget, O. Chailapakul and T. Tuntulani, *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, **70**, 4797-4804.
31. B. Wannalarse, T. Tuntulani and B. Tomapatanaget, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 10619-10624.
32. A. J. McConnell, C. J. Serpell and P. D. Beer, *New Journal of Chemistry*, 2012, **36**, 102-112.
33. M. Bedolla-Medrano, L. Chacón-García, C. A. Contreras-Celedón and J. Campos-García, *Tetrahedron Letters*, 2011, **52**, 136-138.
34. L. Chacón-García, L. Chávez, D. R. Cacho and J. Altamirano-Hernández, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2009, **5**, 2.

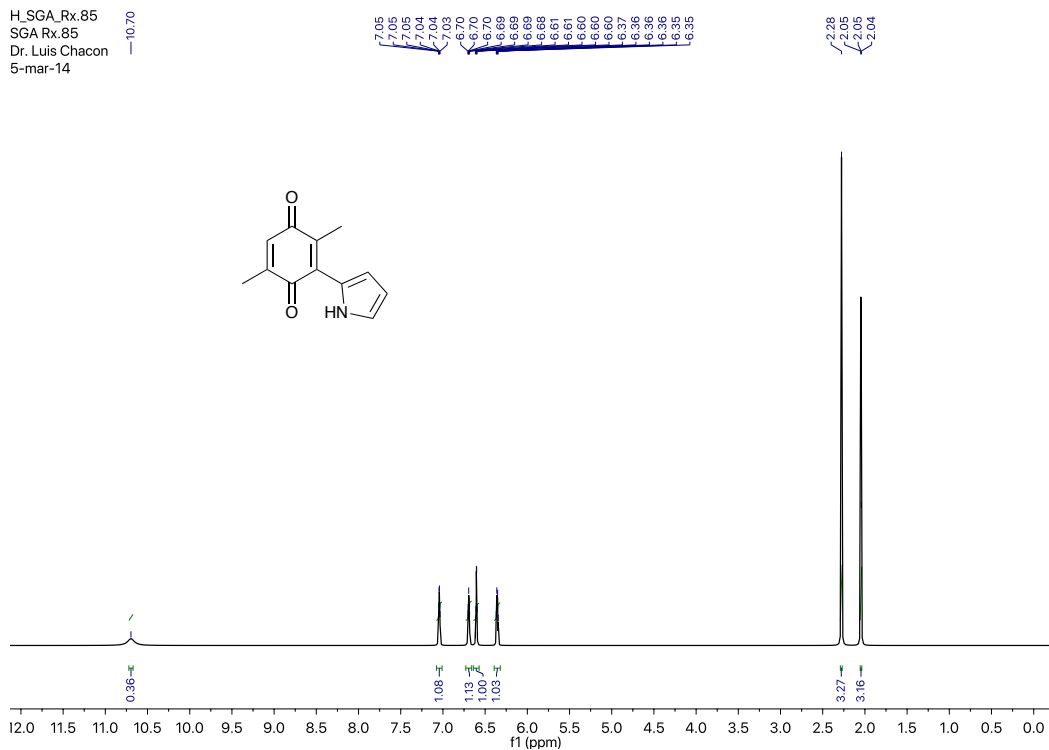
35. I. Mejía -Farfán, C. Celedón -Contreras, J. Aviña-Verduzco, L. Chacón -García, *Letters in Organic Chemistry*, 2008, **5**, 237-239.
36. T. Ghosh, B. G. Maiya and M. W. Wong, *The Journal of Physical Chemistry A*, 2004, **108**, 11249-11259.
37. M. Tapia-Juárez, J. B. González-Campos, C. Contreras-Celedón, D. Corona, E. Cuevas-Yañez and L. Chacón-García, *Royal Society of Chemistry Advances*, 2014, **4**, 5660-5665.
38. R. Luque, V. Budarin, J. H. Clark and D. J. Macquarrie, *Green Chemistry*, 2009, **11**, 459-461.
39. G. E. Veitch, K. L. Bridgwood and S. V. Ley, *Organic Letters*, 2008, **10**, 3623-3625.
40. Z. Fu, J. Lee, B. Kang and S. H. Hong, *Organic Letters*, 2012, **14**, 6028-6031.
41. E. Saxon and C. R. Bertozzi, *Science*, 2000, **287**, 2007.
42. C. Chen and S. H. Hong, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2011, **9**, 20-26.
43. C. Gunanathan, Y. Ben-David and D. Milstein, *Science*, 2007, **317**, 790.
44. C. Gunanathan and D. Milstein, *Science*, 2013, **341**, 1229712.
45. B. Kang, Z. Fu and S. H. Hong, *Journal of the American Chemical Society*, 2013, **135**, 11704-11707.
46. J. R. Martinelli, T. P. Clark, D. A. Watson, R. H. Munday and S. L. Buchwald, *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, **46**, 8460-8463.
47. L. U. Nordstrøm, H. Vogt and R. Madsen, *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**, 17672-17673.
48. O. P. S. Patel, D. Anand, R. K. Maurya and P. P. Yadav, *Green Chemistry*, 2015, **17**, 3728-3732.
49. D. Srimani, E. Balaraman, P. Hu, Y. Ben-David and D. Milstein, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2013, **355**, 2525-2530.
50. K. Nakagawa, H. Onoue and K. Minami, *Chemical Communications (London)*, 1966, 17-18.
51. D. Leow, *Organic Letters*, 2014, **16**, 5812-5815.
52. F. K.-C. Leung, J.-F. Cui, T.-W. Hui, K. K.-Y. Kung and M.-K. Wong, *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2015, **4**, 533-536.
53. X.-F. Wang, S.-S. Yu, C. Wang, D. Xue and J. Xiao, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, **14**, 7028-7037.
54. J.-R. Deng, W.-C. Chan, N. Chun-Him Lai, B. Yang, C.-S. Tsang, B. Chi-Bun Ko, S. Lai-Fung Chan and M.-K. Wong, *Chemical Science*, 2017, **8**, 7537-7544.
55. H. Deol, M. Kumar and V. Bhalla, *Royal Society of Chemistry Advances*, 2018, **8**, 31237-31245.
56. C. A. Schalley, K. Beizai and F. Vögtle, *Accounts of Chemical Research*, 2001, **34**, 465-476.
57. W. R. Dichtel, O. Š. Miljanić, W. Zhang, J. M. Spruell, K. Patel, I. Aprahamian, J. R. Heath and J. F. Stoddart, *Accounts of Chemical Research*, 2008, **41**, 1750-1761.
58. J.-P. Sauvage, *Accounts of Chemical Research*, 1998, **31**, 611-619.
59. D. Thibeault and J.-F. Morin, *Molecules*, 2010, **15**.
60. É. Balogh-Hergovich and G. Speier, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1986, 2305-2308.
61. T. B. Mete, T. M. Khopade and R. G. Bhat, *Tetrahedron Letters*, 2017, **58**, 415-418.
62. K. Ekoue-Kovi and C. Wolf, *Organic Letters*, 2007, **9**, 3429-3432.
63. H. Ma, W. Li, J. Wang, G. Xiao, Y. Gong, C. Qi, Y. Feng, X. Li, Z. Bao, W. Cao, Q. Sun, C. Veaceslav, F. Wang and Z. Lei, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 8358-8366.
64. P. Gerstel, S. Klumpp, F. Hennrich, A. Poschlad, V. Meded, E. Blasco, W. Wenzel, M. M. Kappes and C. Barner-Kowollik, *ACS Macro Letters*, 2014, **3**, 10-15.
65. C. M. Aguilar-Morales, D. de Loera, C. Contreras-Celedón, C. J. Cortés-García and L. Chacón-García, *Synthetic Communications*, 2019, **49**, 2086-2095.
66. S. G. A, L. C. García, 2015, Tesis MAestria Síntesis de nuevas pirrolil quinonas y estudio de su interacción frente a fluoruro y ADN. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
67. M. F. A. Dove, B. Manz, J. Montgomery, G. Pattenden and S. A. Wood, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1998, 1589-1590.
68. R. Rajagopal and K. V. Srinivasan, *Synthetic Communications*, 2003, **33**, 961-966.
69. S. A. Shackelford, M. B. Anderson, L. C. Christie, T. Goetzen, M. C. Guzman, M. A. Hananel, W. D. Kornreich, H. Li, V. P. Pathak, A. K. Rabinovich, R. J. Rajapakse, L. K. Truesdale, S. M. Tsank and H. N. Vazir, *The Journal of Organic Chemistry*, 2003, **68**, 267-275.

70. M. A. Zolfigol, E. Ghaemi and E. Madrakian, *Synthetic Communications*, 2000, **30**, 1689-1694.
71. M. A. Zolfigol, E. Madrakian and E. Ghaemi, *Molecules*, 2002, **7**, 734-742.
72. M. A. Zolfigol, E. Ghaemi and E. Madrakian, *Synlett*, 2003, **2003**, 0191-0194.
73. H.-B. Sun, R. Hua and Y. Yin, *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, **70**, 9071-9073.
74. I. Mejía-Farfán, M. Solís-Hernández, P. Navarro-Santos, C. A. Contreras-Celedón, C. J. Cortés-García and L. Chacón-García, *Royal Society of Chemistry Advances*, 2019, **9**, 18265-18270.
75. T. Ibata, Y. Isogami and J. Toyoda, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1991, **64**, 42-49.
76. E. C. Taylor, R. H. Danforth and A. McKillop, *The Journal of Organic Chemistry*, 1973, **38**, 2088-2089.
77. R. G. R. Bacon and R. G. Guy, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1960, 318-324.
78. V. Nair, T. G. George, L. G. Nair and S. B. Panicker, *Tetrahedron Letters*, 1999, **40**, 1195-1196.
79. X.-Q. Pan, M.-Y. Lei, J.-P. Zou and W. Zhang, *Tetrahedron Letters*, 2009, **50**, 347-349.
80. V. K. Jadhav, R. R. Pal, P. P. Wadgaonkar and M. M. Salunkhe, *Synthetic Communications*, 2001, **31**, 3041-3045.
81. H. P. Kaufmann and W. Oehring, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 1926, **59**, 187-194.
82. A. Rentería-Gómez, A. Islas-Jácome, A. E. Cruz-Jiménez, J. C. Manzano-Velázquez, S. Rojas-Lima, J. O. C. Jiménez-Halla and R. Gámez-Montaño, *ACS Omega*, 2016, **1**, 943-951.
83. I. Pantoja, Tesis Maestría Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 2019.
84. Y.-C. Hsu, V. C. C. Wang, K.-C. Au-Yeung, C.-Y. Tsai, C.-C. Chang, B.-C. Lin, Y.-T. Chan, C.-P. Hsu, G. P. A. Yap, T. Jurca and T.-G. Ong, *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, **57**, 4622-4626.
85. H.-I. Jiang and J. Zhao, *Journal of Chemical Research*, 2015, **39**, 654-656.
86. N. Mupparapu, S. Khan, S. Battula, M. Kushwaha, A. P. Gupta, Q. N. Ahmed and R. A. Vishwakarma, *Organic Letters*, 2014, **16**, 1152-1155.
87. M. Lin, Z. Wang, H. Fang, L. Liu, H. Yin, C.-H. Yan and X. Fu, *RSC Advances*, 2016, **6**, 10861-10864.
88. C. L. Øpstad, T.-B. Melø, H.-R. Sliwka and V. Partali, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 7616-7619.
89. W.-J. Yoo and C.-J. Li, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**, 13064-13065.
90. H. Inagawa, S. Uchida, E. Yamaguchi and A. Itoh, *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2019, **8**, 1411-1414.
91. Y. Zhang, Z. Wang and X. Lang, *Catalysis Science & Technology*, 2017, **7**, 4955-4963.
92. C. Fattorusso, G. Campiani, G. Kukreja, M. Persico, S. Butini, M. P. Romano, M. Altarelli, S. Ros, M. Brindisi, L. Savini, E. Novellino, V. Nacci, E. Fattorusso, S. Parapini, N. Basilico, D. Taramelli, V. Yardley, S. Croft, M. Borriello and S. Gemma, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, **51**, 1333-1343.
93. H. Bader, A. R. Hansen and F. J. McCarty, *The Journal of Organic Chemistry*, 1966, **31**, 2319-2321.
94. D. J. Gale and J. F. K. Wilshire, *Australian Journal of Chemistry*, 1970, **23**, 1063-1068.
95. M. L. Cerrada, J. Elguero, J. de la Fuente, C. Pardo and M. Ramos, *Synthetic Communications*, 1993, **23**, 1947-1952.
96. P. Magdolen, M. Mečiarová and Š. Toma, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 4781-4785.
97. M. Mečiarová, Š. Toma and P. Magdolen, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2003, **10**, 265-270.
98. M. Mečiarová, S. Toma, J. Podlesna, M. Kiripolsky and I. Císařová, *Monatshefte fuer Chemie/Chemical Monthly*, 2003, **134**, 37-43.
99. G. V. Salmoria, E. Dall'Oglio and C. Zucco, *Tetrahedron Letters*, 1998, **39**, 2471-2474.
100. W. Li, L. Yun and H. Wang, *Synthetic Communications*, 2002, **32**, 2657-2662.
101. Y.-J. Cherng, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 887-890.
102. F. M. Moghaddam, G. Tavakoli, A. Moafi, V. Saberi and H. R. Rezvani, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 3474-3481.
103. C. M. Aguilar Tesis Maestría Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 2019.
104. K. Morfin, Tesis Licenciatura Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 2019.
105. C. O. Kappe, *Multicomponent Reactions* 1a ed. Weinheim: Wiley-VCH edn., 2005.
106. J. Rademann, *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**, 1347-1347.
107. I. Azumaya, T. Okamoto, F. Imabeppu and H. Takayanagi, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2325-2331.
108. D. A. Black and B. A. Arndtsen, *Organic Letters*, 2006, **8**, 1991-1993.
109. Y.-J. Kang, H.-A. Chung, J.-J. Kim and Y.-J. Yoon, *Synthesis*, 2002, **2002**, 0733-0738.

110. A. R. Katritzky, C. Cai and S. K. Singh, *The Journal of Organic Chemistry*, 2006, **71**, 3375-3380.
111. D. M. Shendage, R. Fröhlich and G. Haufe, *Organic Letters*, 2004, **6**, 3675-3678.
112. A. Teichert, K. Jantos, K. Harms and A. Studer, *Organic Letters*, 2004, **6**, 3477-3480.
113. S. Naik, G. Bhattacharjya, B. Talukdar and Bhisma K. Patel, *European Journal of Organic Chemistry*, 2004, **2004**, 1254-1260.
114. S. Ameerunisha and P. S. Zacharias, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 1995, 1679-1682.
115. P. S. Mukherjee, N. Das, Y. K. Kryshchenko, A. M. Arif and P. J. Stang, *Journal of the American Chemical Society*, 2004, **126**, 2464-2473.
116. H. E. B. a. D. B. Robinson., *Organic Syntheses*, 1955, **3**, 103.
117. S. H. Gund, R. S. Shelkar and J. M. Nagarkar, *Royal Society of Chemistry Advances*, 2014, **4**, 42947-42951.
118. R. F. B. Nystrom, W. G. , *Journal of the American Chemical Society*, 1948, **70**, 3738-3740.
119. M. M. J. Joseph, D. E., *Indian Journal of Chemistry*, 2004, **43**, 432-436.
120. E.A.Gelder, S. D. Jackson, C. M. Lok, *Chemical Communications*, 2005, **4**, 522-524.
121. L. M.. P. G. Potvin, *Canadian Journal of Chemistry*, 2003, **81**, 209–218.
122. S. K. Peter Gerstel, Frank Hennrich, Angela Poschlad, Velimir Meded, Eva Blasco, Wolfgang Wenzel, Manfred M. Kappes, and Christopher Barner-Kowollik, *ACS Macro Letters*, 2014, **3**, 10-15.
123. A. I.-J. c. Luis Edilberto Cárdenas-Galindo, Carlos Jesús Cortes-García, Laurent El Kaim, and Rocío Gámez-Montaño, *Journal of the Mexican Chemical Society*, 2013, **54**, 283-289.
124. T. Jin, S. Kamijo and Y. Yamamoto, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 9435-9437.
125. A. R. C. E. a. R. o. G. m.-M. o. Shrikant G. Pharande, *Green Chemistry*, 2017, **19**, 1259-1262.
126. I. Rangel, Tesis Maestria Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.2019.
127. R. Balamurugan, N. Naveen, S. Manojveer and M. V. Nama, *Australian Journal of Chemistry*, 2011, **64**, 567-575.

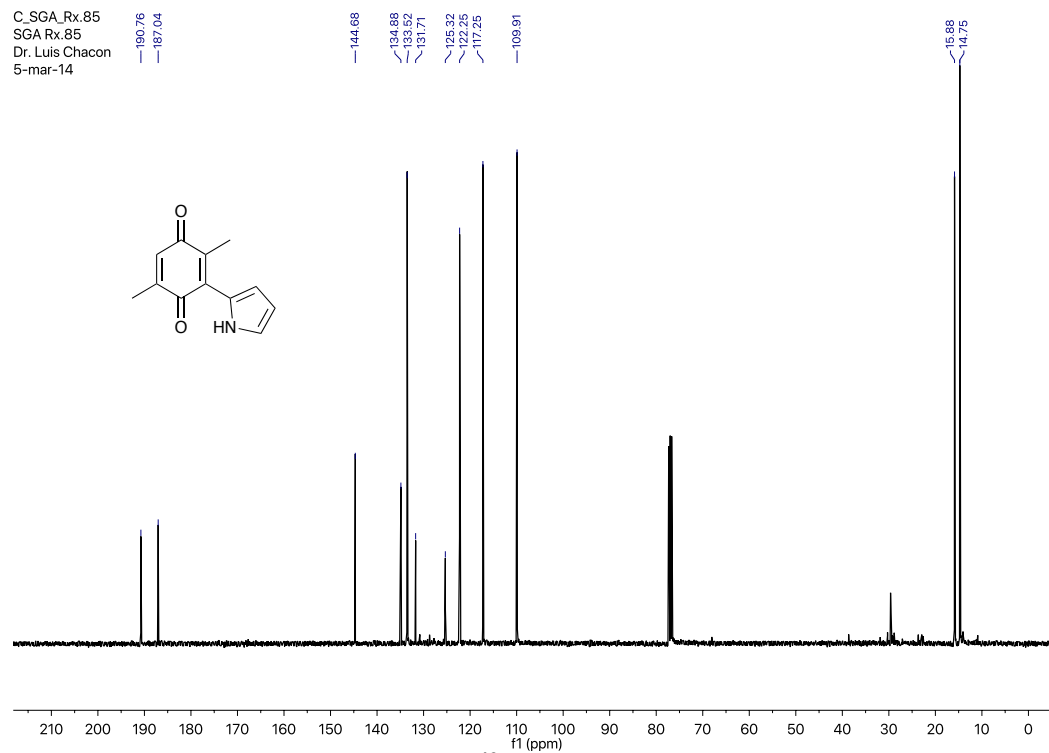
Anexo 1. Espectros

H.SGA_Rx.85
SGA Rx.85
Dr. Luis Chacon
5-mar-14

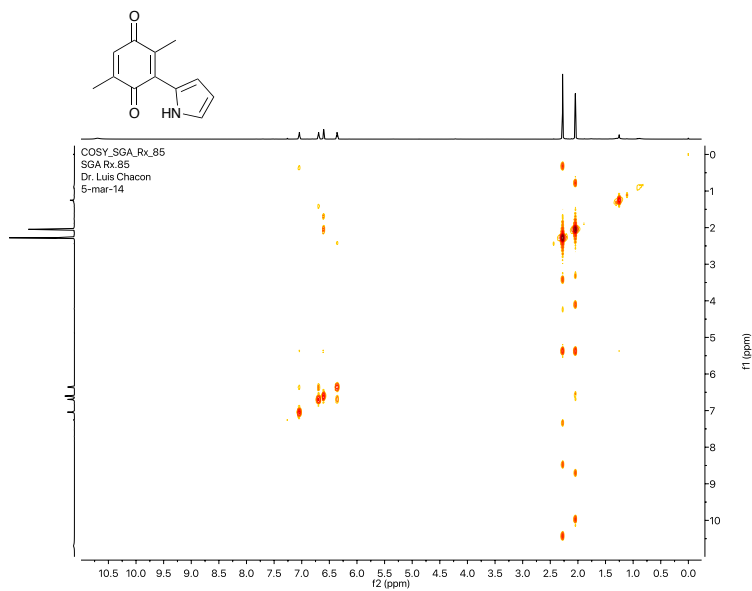
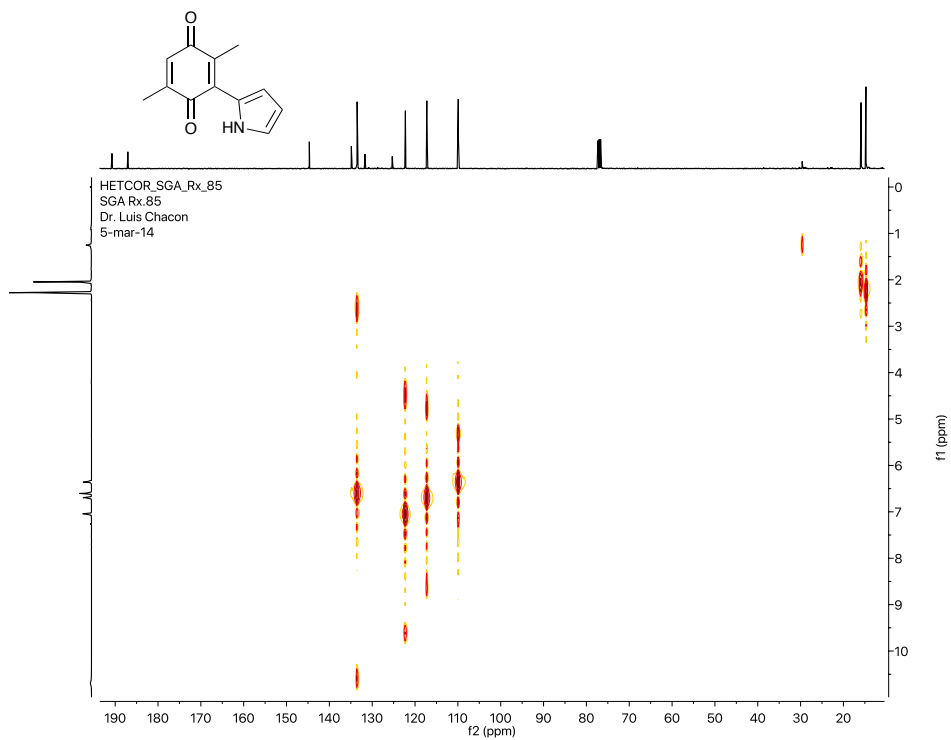


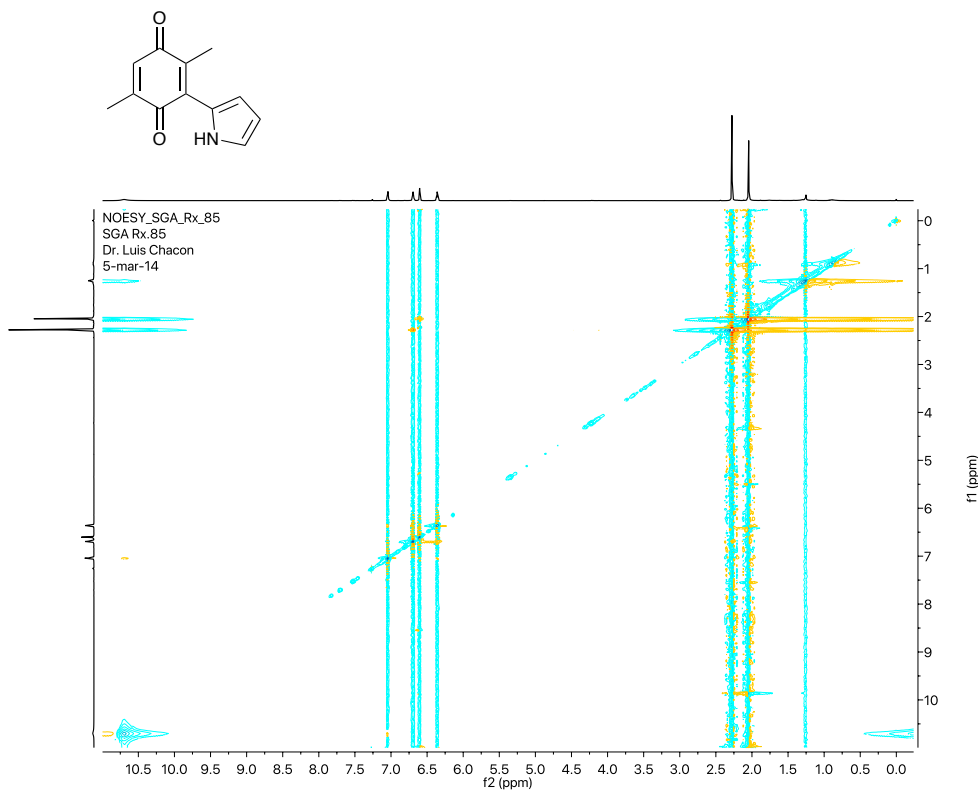
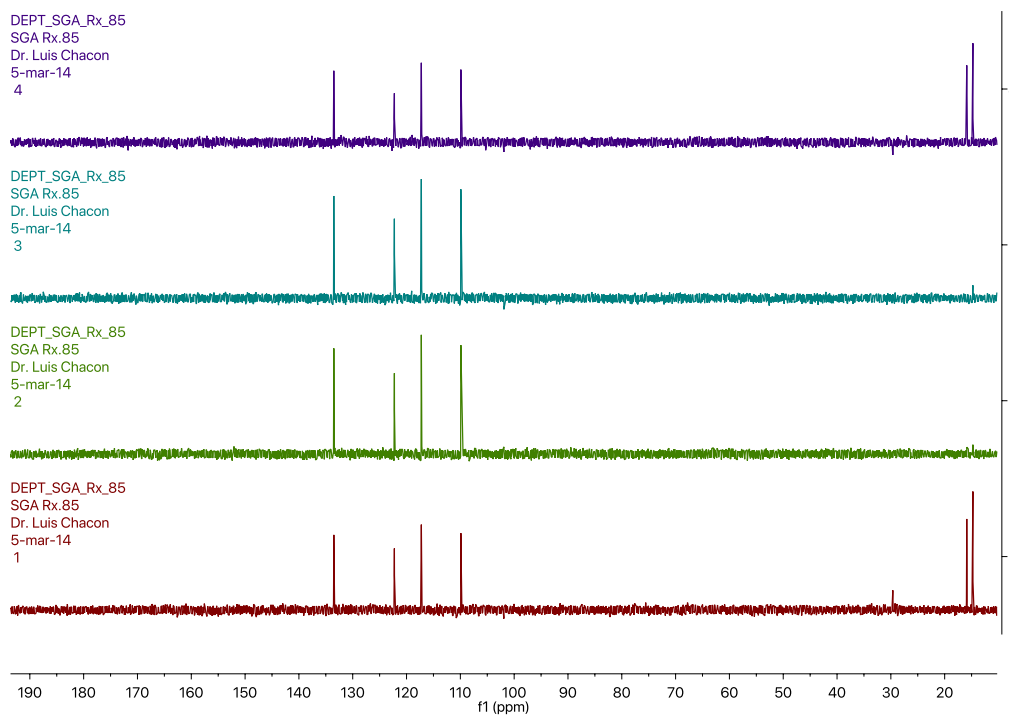
Espectro 1. RMN de ¹H del compuesto 4 en CDCl₃

C.SGA_Rx.85
SGA Rx.85
Dr. Luis Chacon
5-mar-14



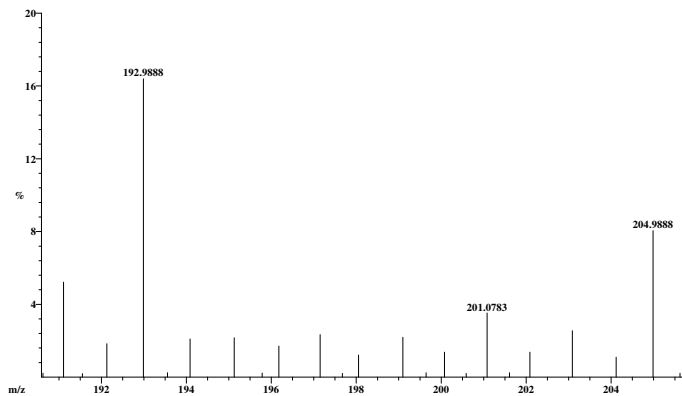
Espectro 2. RMN de ¹³C del compuesto 4 en CDCl₃.

Espectro 3. RMN Cosy del compuesto 4 en CDCl₃.Espectro 4. RMN Hetcor del compuesto 4 en CDCl₃.

Espectro 5. Noesy NMR del compuesto 4 en CDCl_3 .Espectro 6. RMN Dept del compuesto 4 en CDCl_3

File: QDP_PIRROL_LCG Date Run: 08-19-2014 (Time Run: 12:00:41)
 Sample: QUINONA_PIRROL
 Instrument: JEOL GCmate
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 46 R.T.: .61 #Ions: 100
 Base: m/z 181; 41.7%FS TIC: 1382848



Selected Isotopes : C₁₂H₁₁N_{0.1}O_{0.2}

Error Limit : 5 ppm

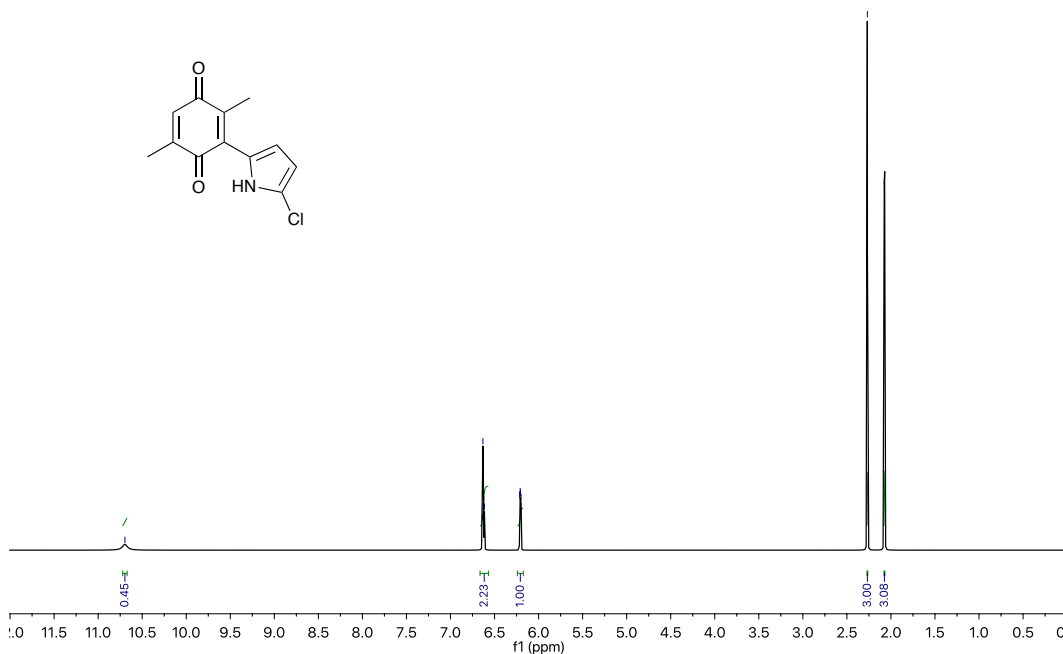
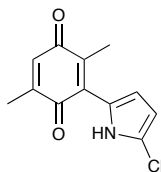
<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
201.0783	3.5%	C ₁₂ H ₁₁ N O ₂	201.0790	-3.4

Espectro 7. Masas del compuesto 4.

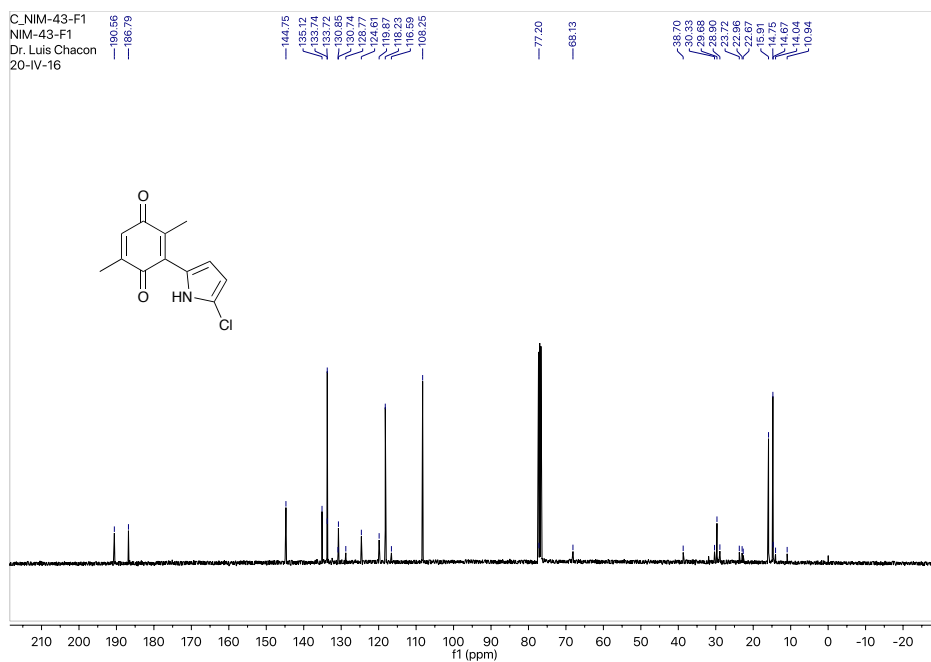
H_NIM-43_F1
 NIM-43 F1
 Dr. Luis Chacon
 13-ene-16

6.64
 6.64
 6.63
 6.63
 6.62
 6.62
 6.22
 6.21
 6.20

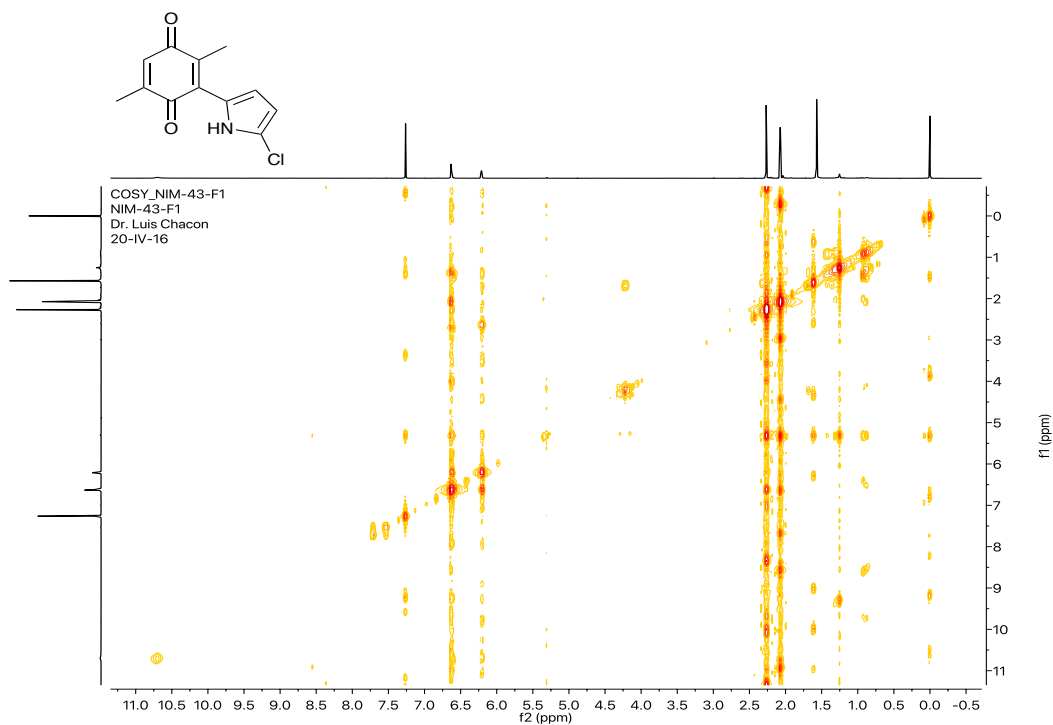
2.27
 2.08
 2.07



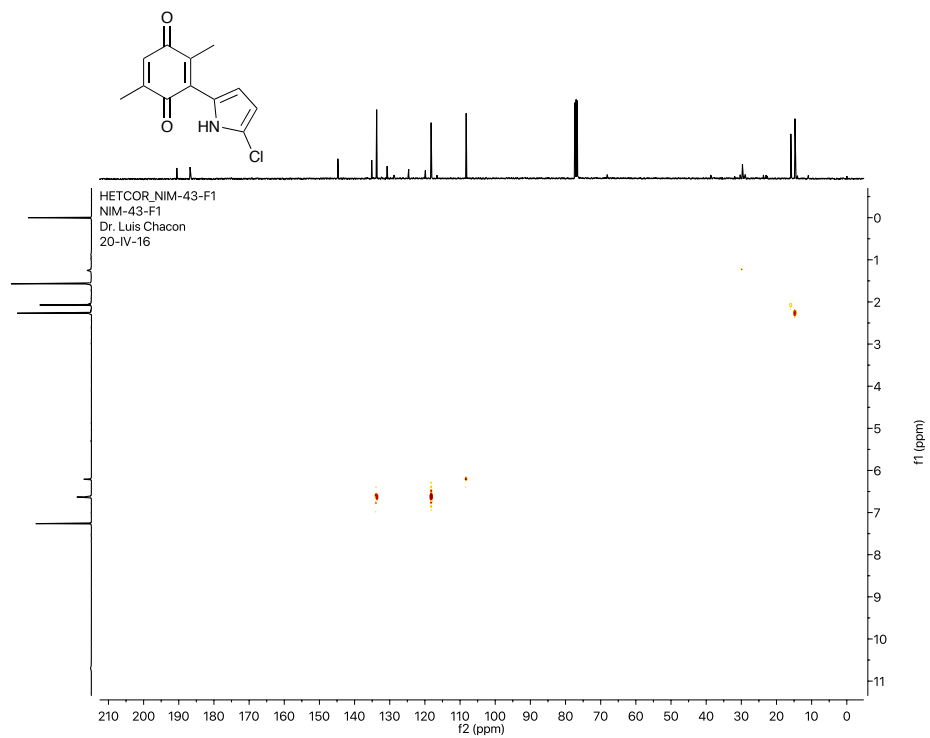
Espectro 8. RMN de ¹H del compuesto 4a en CDCl₃.



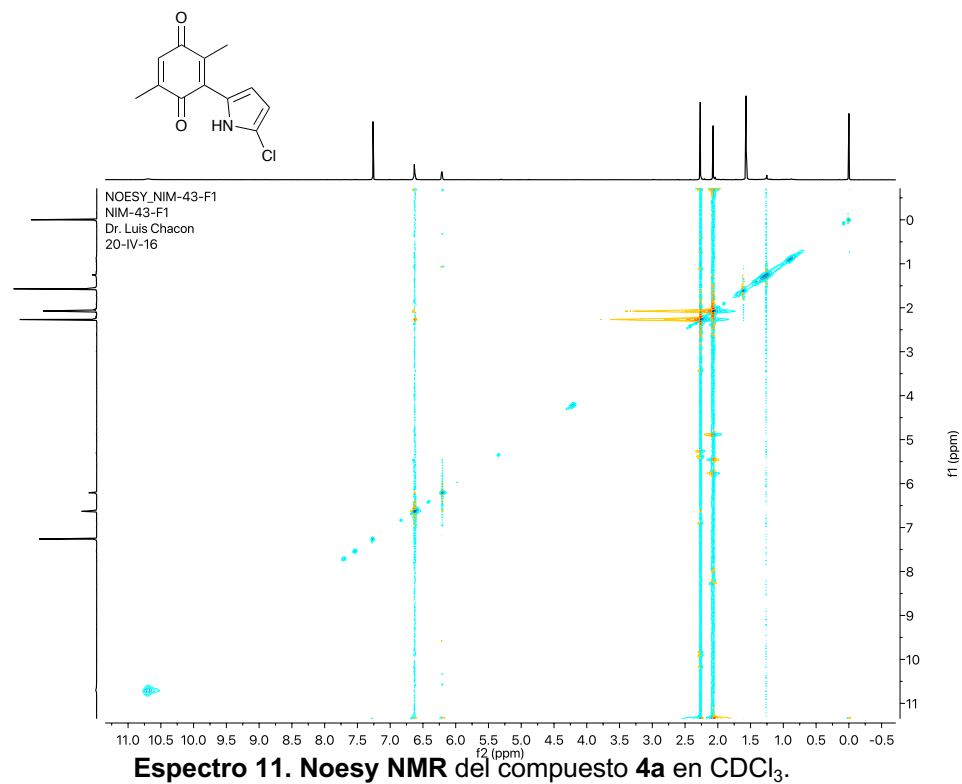
Espectro 9. RMN de ^{13}C compuesto 4a en CDCl_3 .



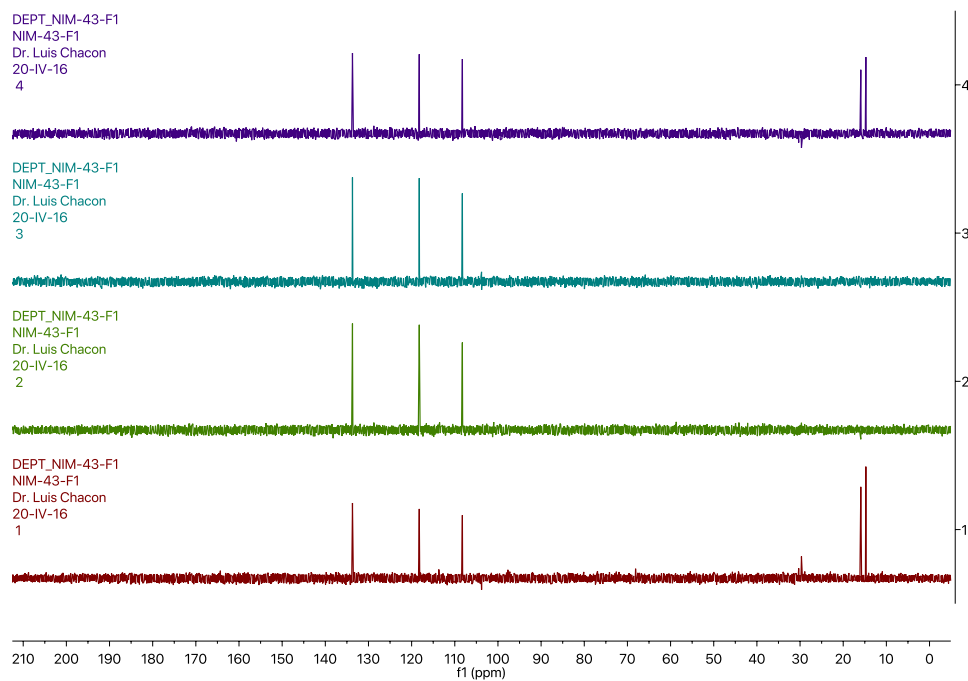
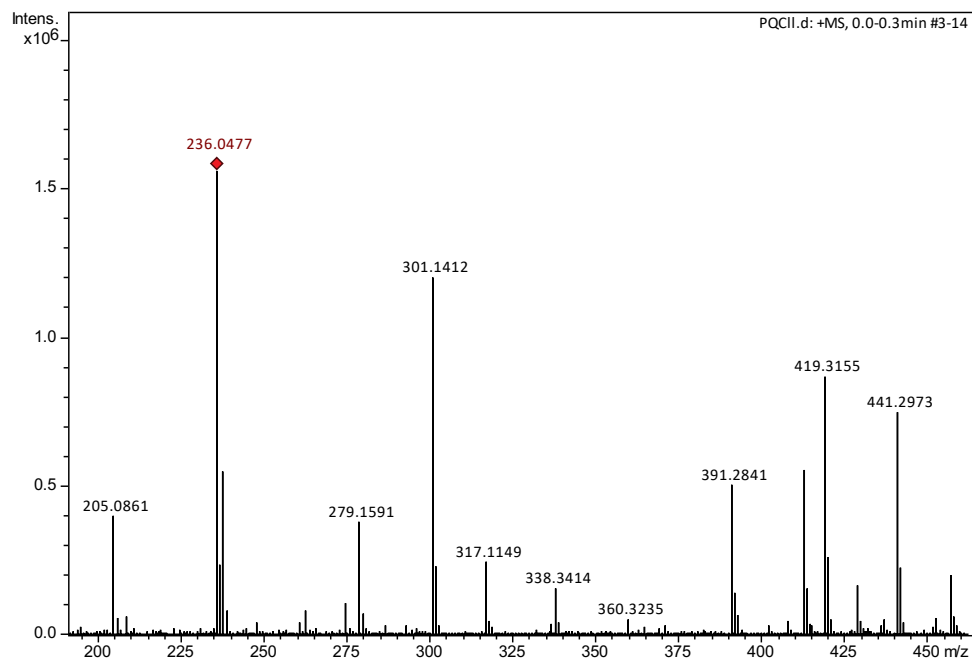
Espectro 9. RMN Cosy del compuesto 4a en CDCl_3 .



Espectro 10. RMN Hetcor del compuesto 4a en CDCl₃.

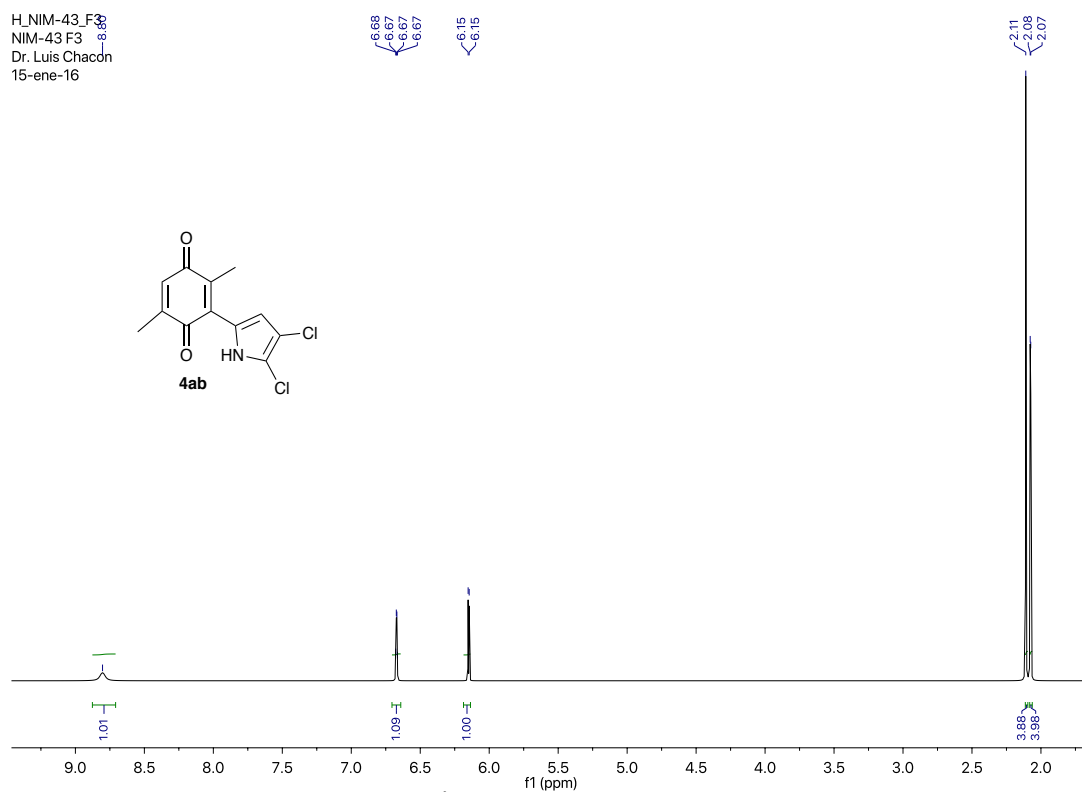


Espectro 11. Noesy NMR del compuesto 4a en CDCl₃.

Espectro 12. RMN Dept del compuesto 4a en CDCl_3 .

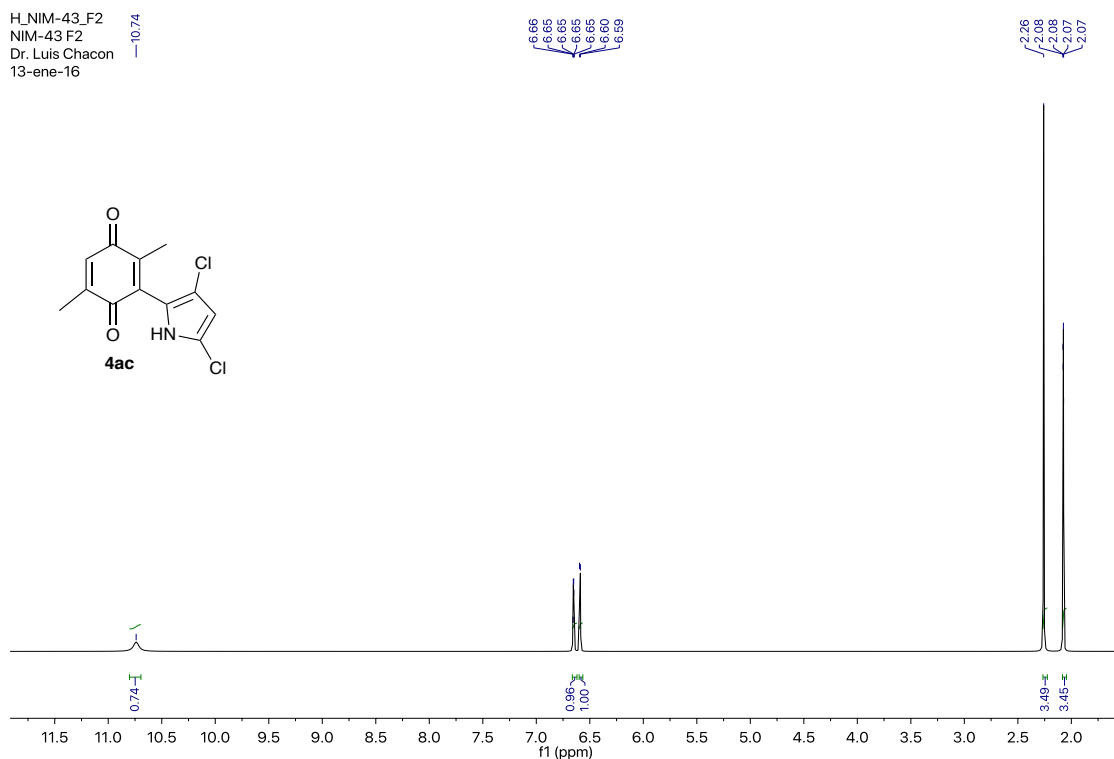
Espectro 13. Masas del compuesto 4a.

H_NIM-43_F3
 NIM-43 F3
 Dr. Luis Chacon
 15-ene-16



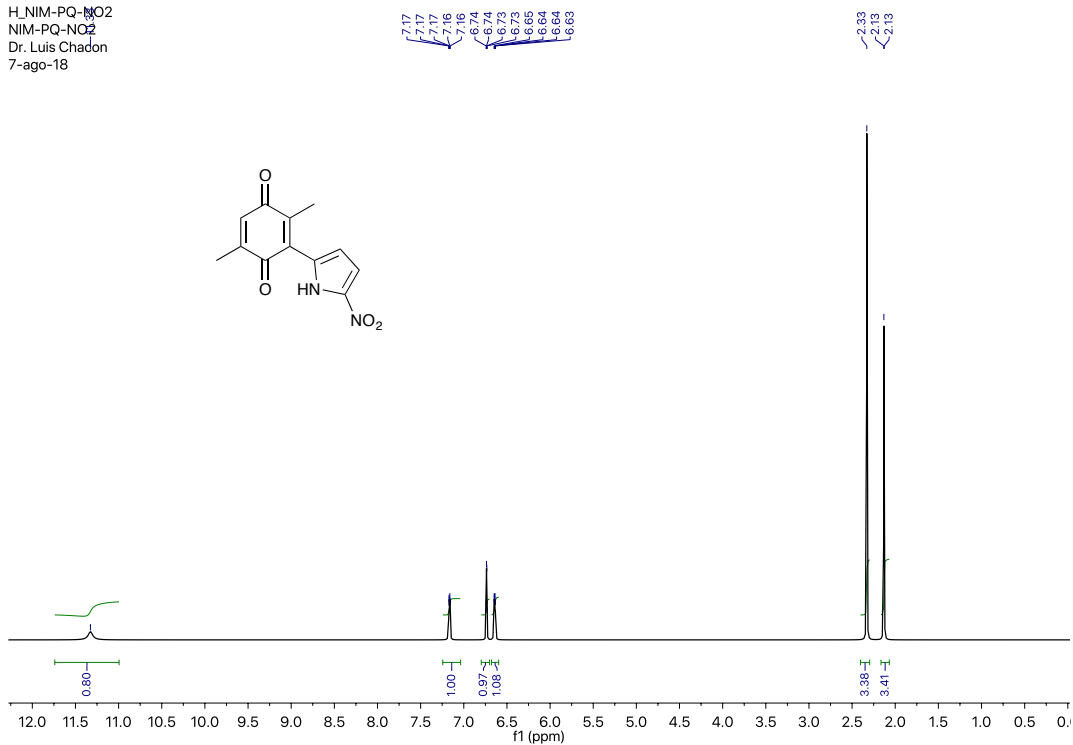
Espectro 14. RMN de ^1H del compuesto **4ab** en CDCl_3 .

H_NIM-43_F2
 NIM-43 F2
 Dr. Luis Chacon
 13-ene-16



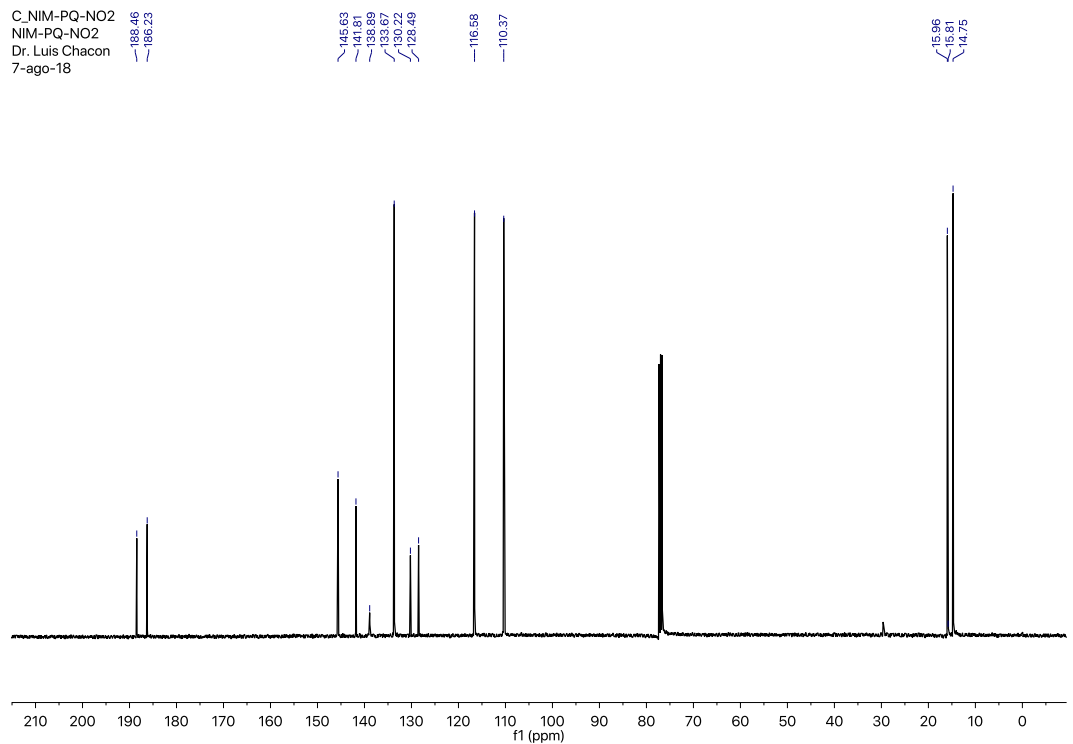
Espectro 15. RMN de ^1H del compuesto **4ac** en CDCl_3 .

H.NIM-PQ-NO2
 NIM-PQ-NO2
 Dr. Luis Chacon
 7-ago-18

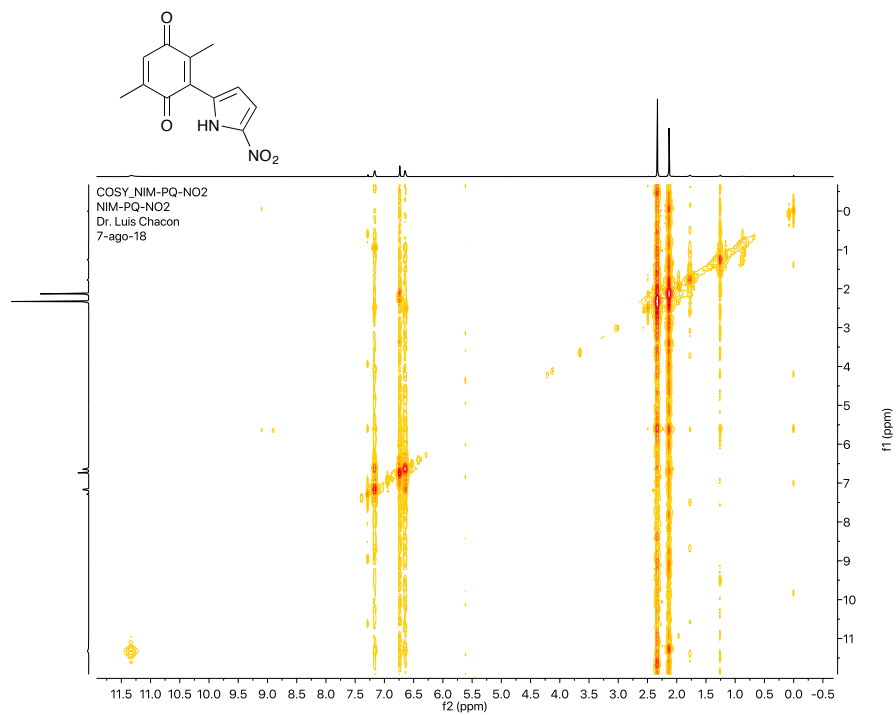


Espectro 16. RMN de ¹H del compuesto 4b en CDCl₃.

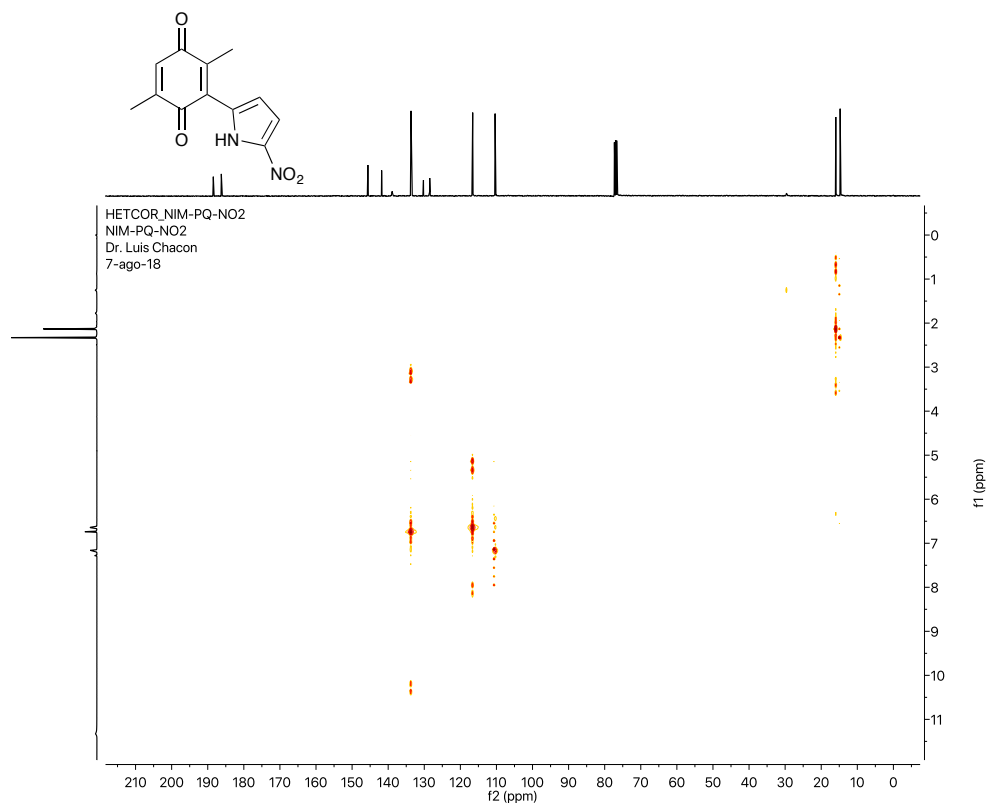
C.NIM-PQ-NO2
 NIM-PQ-NO2
 Dr. Luis Chacon
 7-ago-18



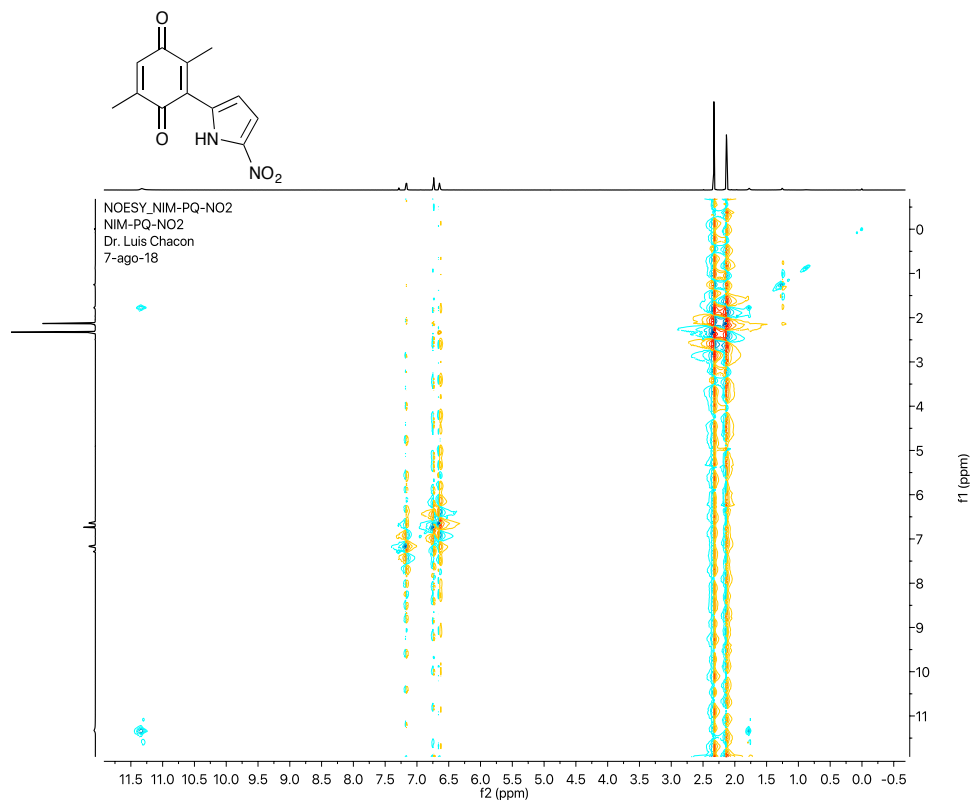
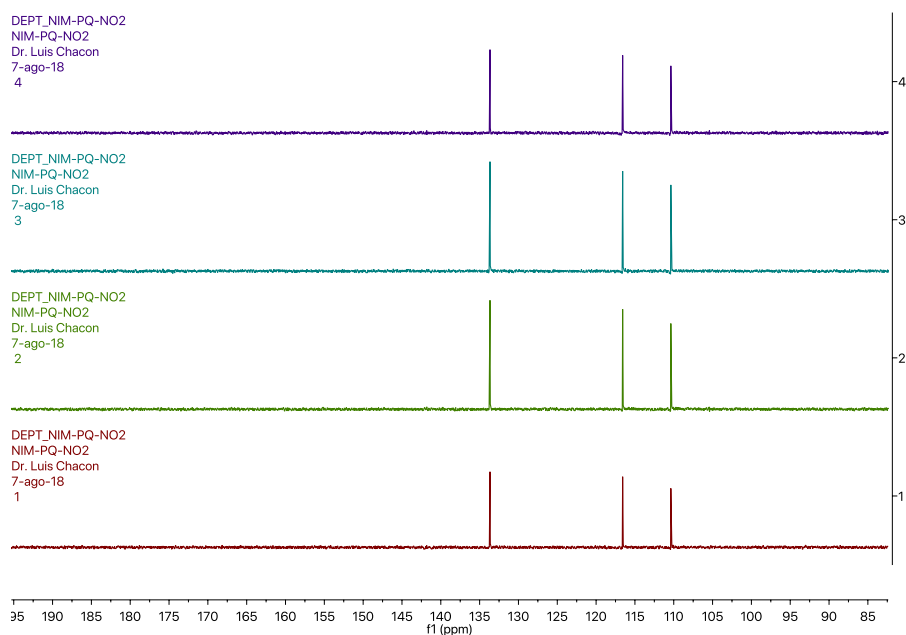
Espectro 17. RMN de ¹³C del compuesto 4b en CDCl₃.



Espectro 18. RMN Cosy del compuesto 4b en CDCl₃.

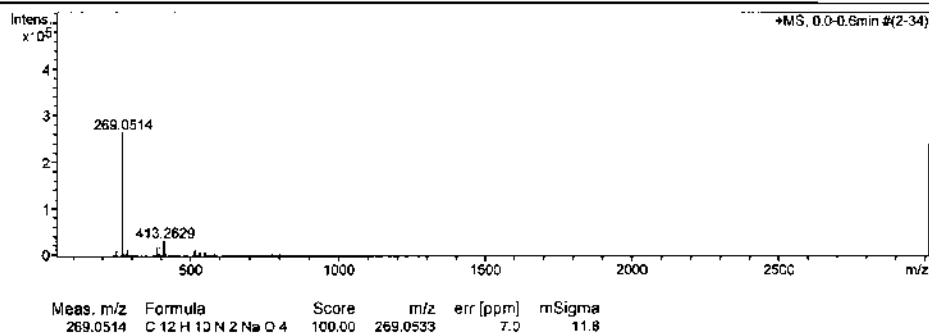


Espectro 19. RMN Hetcor del compuesto 4b en CDCl₃

Espectro 20. Noesy NMR del compuesto **4b** en CDCl_3 .Espectro 21. RMN Dept del compuesto **4b** en CDCl_3 .

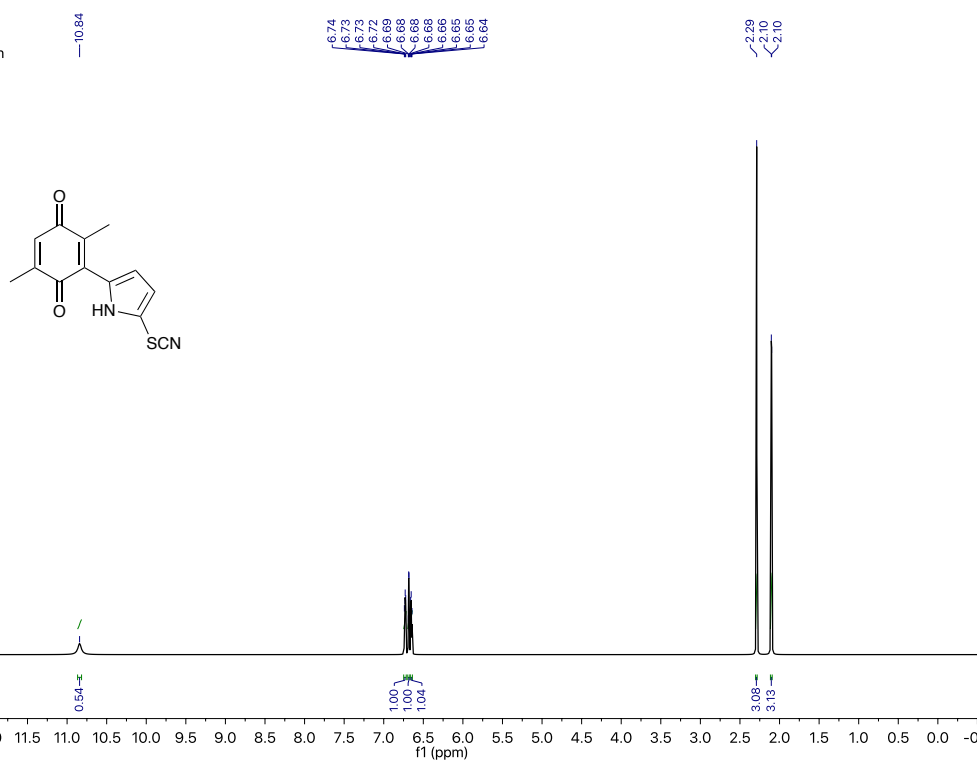
Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info		Acquisition Date	
Analysis Name	PQNO2.d	8/24/2018 2:54:00 PM	
Method	Tune wide Neg.m	Operator	Carlos Jesús Cortes
Sample Name	PQNO2	Instrument / Ser#	6400 TOF-Q II 10389
Comment			
Acquisition Parameter			
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive
Focus	Active	Set Capillary	4500 V
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	350.0 Vpp
Set Nebulizer	0.3 Bar	Set Dry Heater	180 °C
Set Dry Gas	4.0 l/min	Set Divert Valve	Waste
Ion Optics		Processing	
Set Funnel 1 RF	127.8 Vpp	Set Funnel 2 RF	347.6 Vpp
ISCID Energy	0.0 eV	Set Hexapole RF	400.0 Vpp
Summation	5000 x	Guessed Noise	200
Quadrupole			
Collision Energy	10.0 eV	Set Collision Cell RF	350.0 Vpp
Set Transfer Time	80.0 µs	Set PrePulseStorage Time	5.0 µs
Set Ion Energy (MS only)	5.0 eV	Set Isolation Mass (MS only)	300.00 m/z

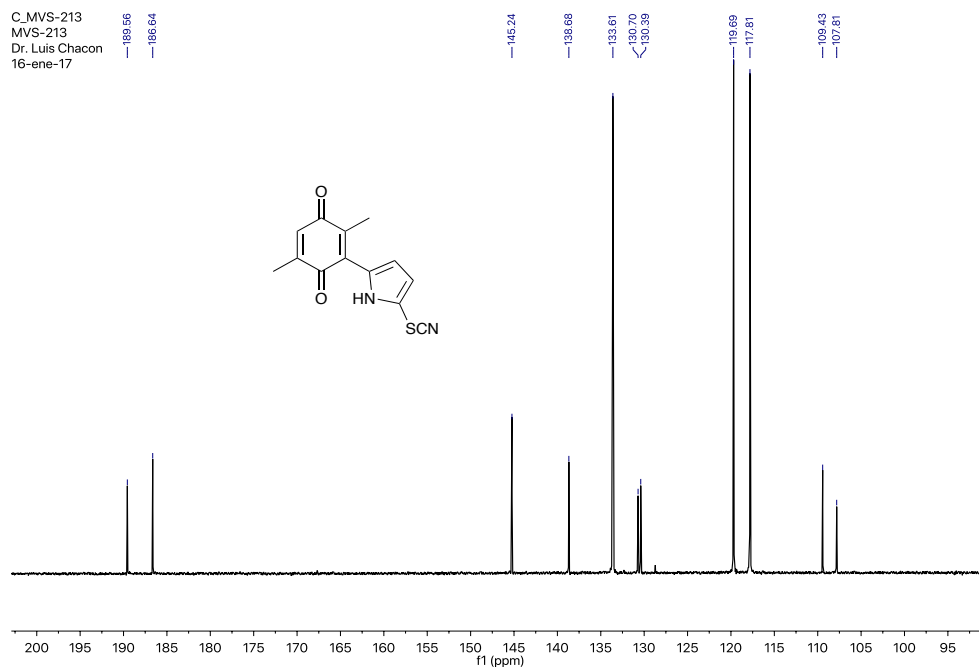


Espectro 22. Masas del compuesto 4b.

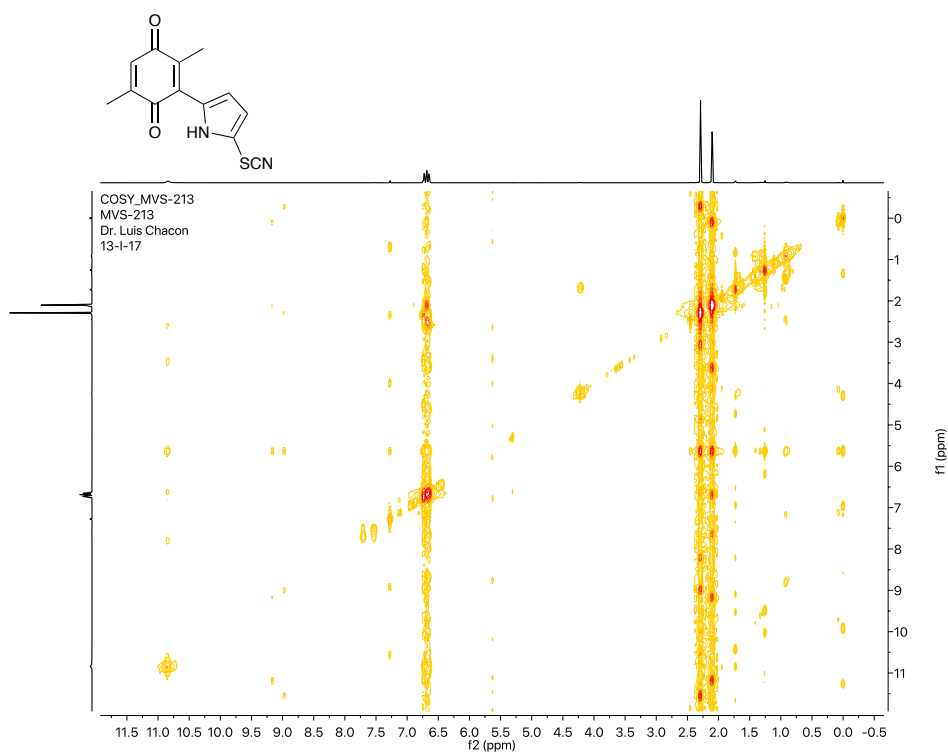
H_MVS_213
MVS-213
Dr. Luis Chacon
13-I-17



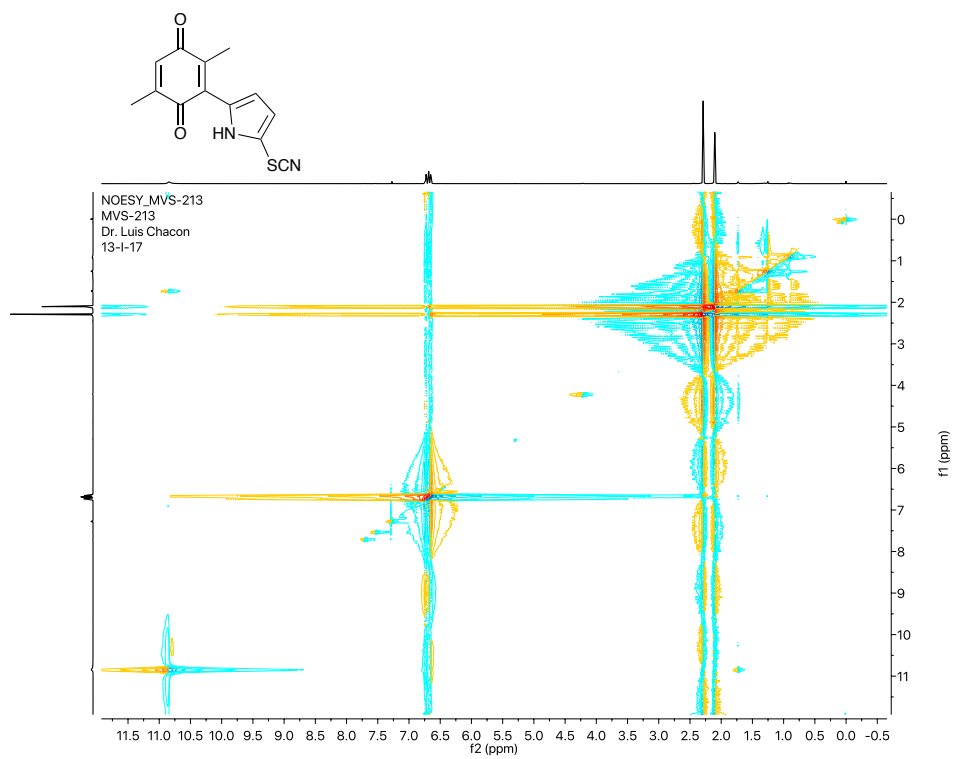
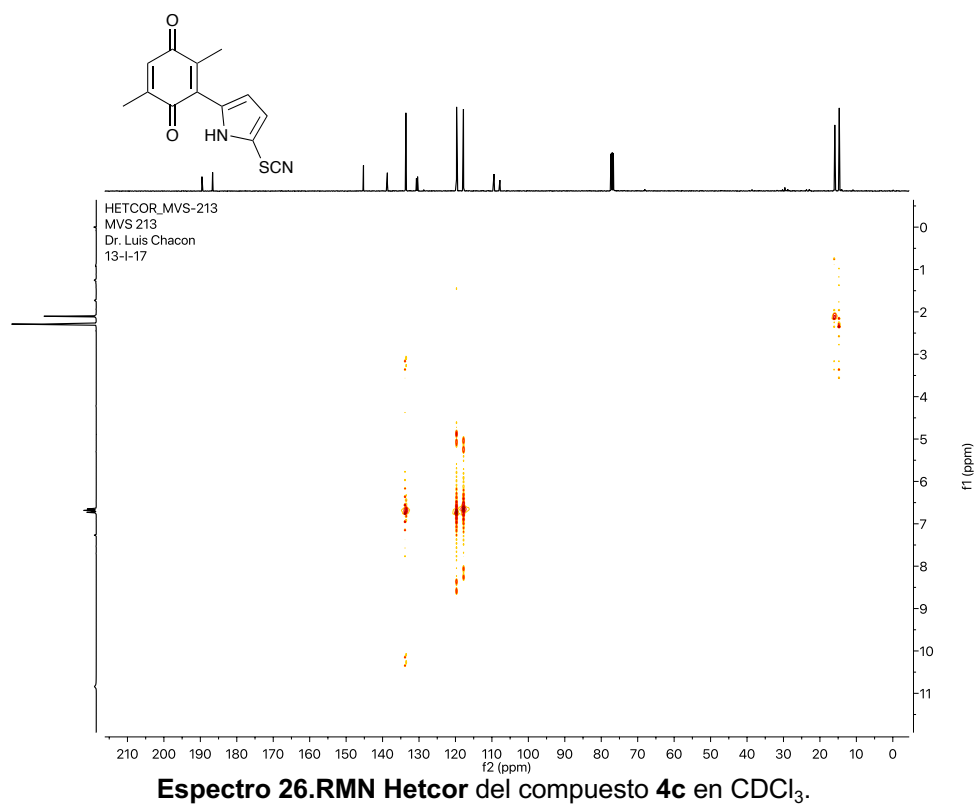
Espectro 23. RMN de ¹H del compuesto 4c en CDCl₃.

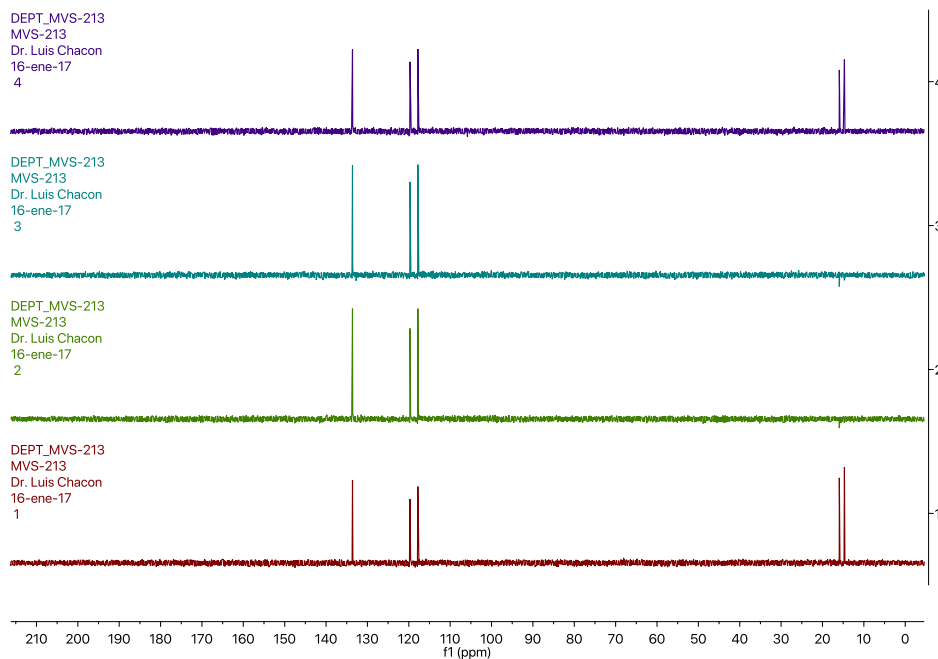


Espectro 24. RMN de ^{13}C del compuesto 4c en CDCl_3 .

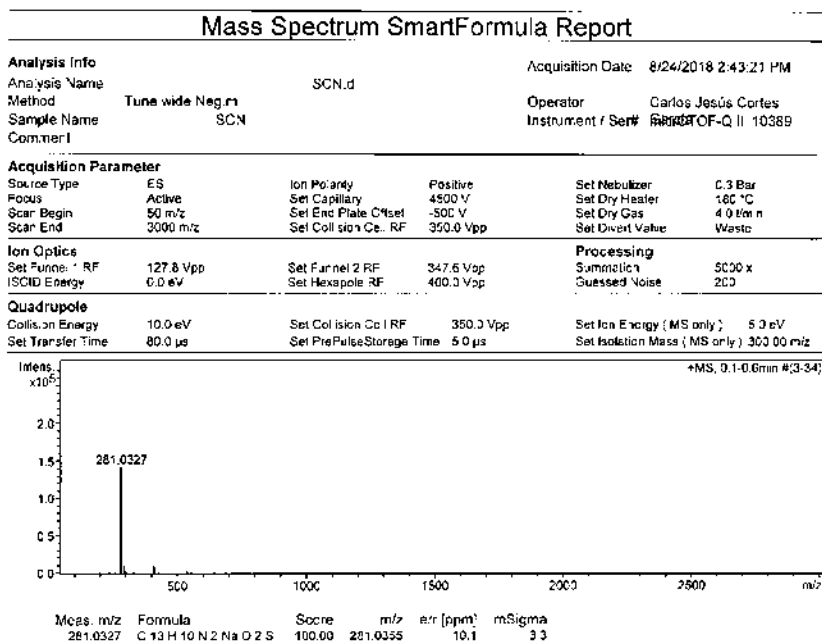


Espectro 25. RMN Cosy del compuesto 4c en CDCl_3 .

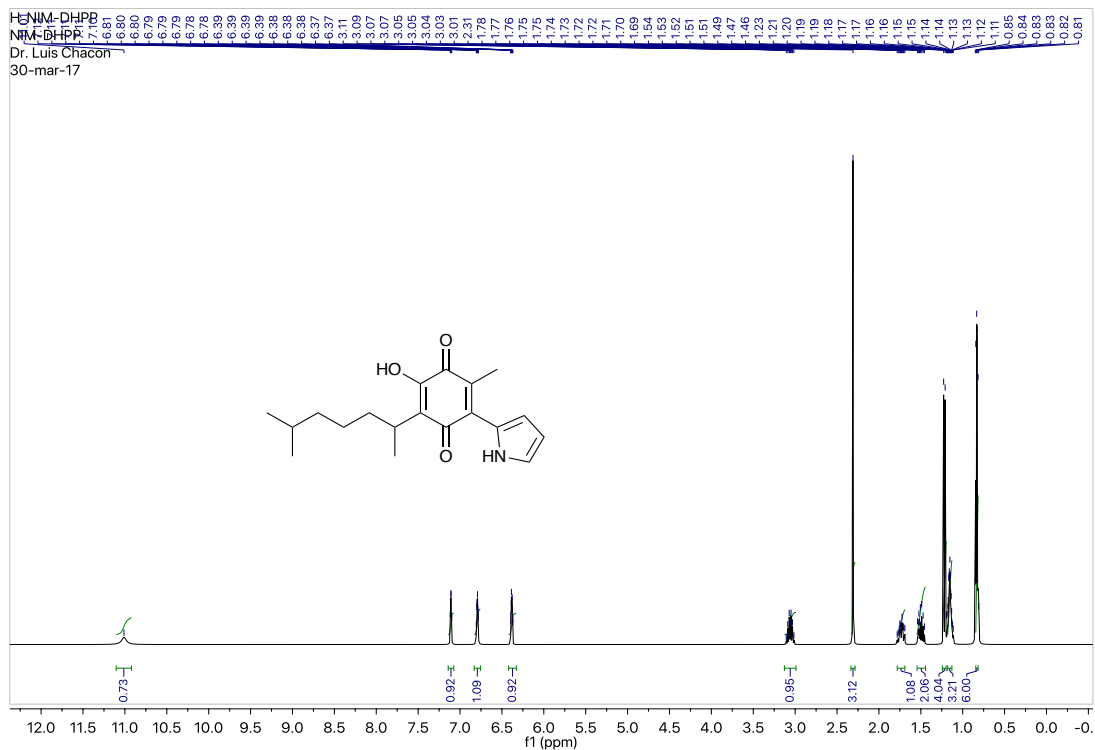




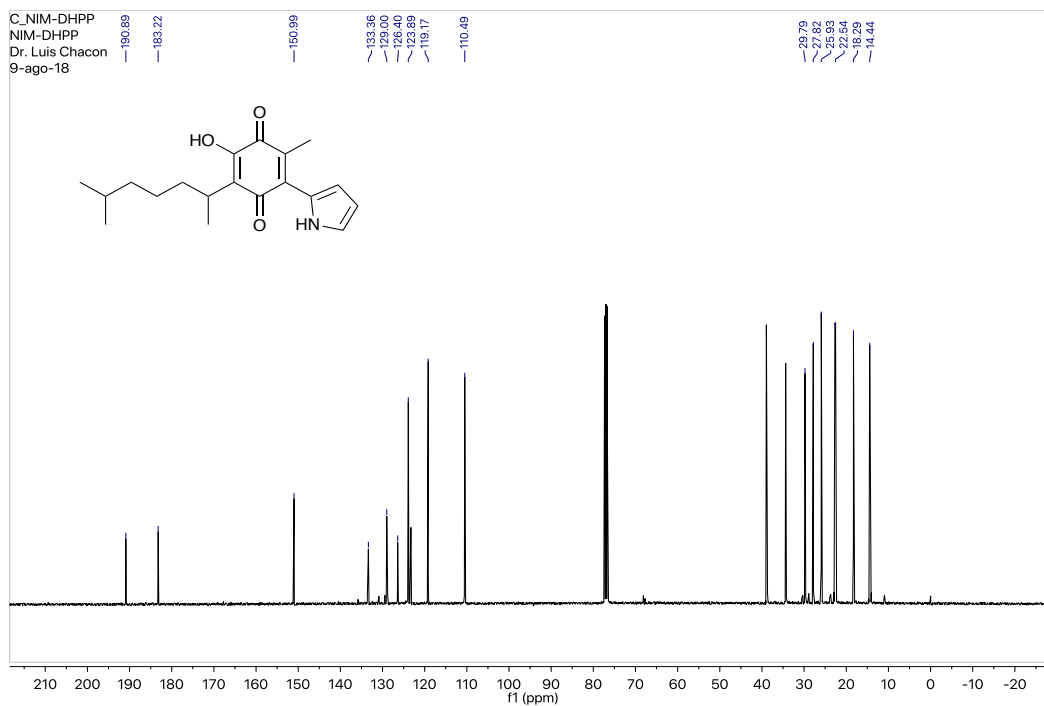
Espectro 28. RMN Dept del compuesto 4c en CDCl₃



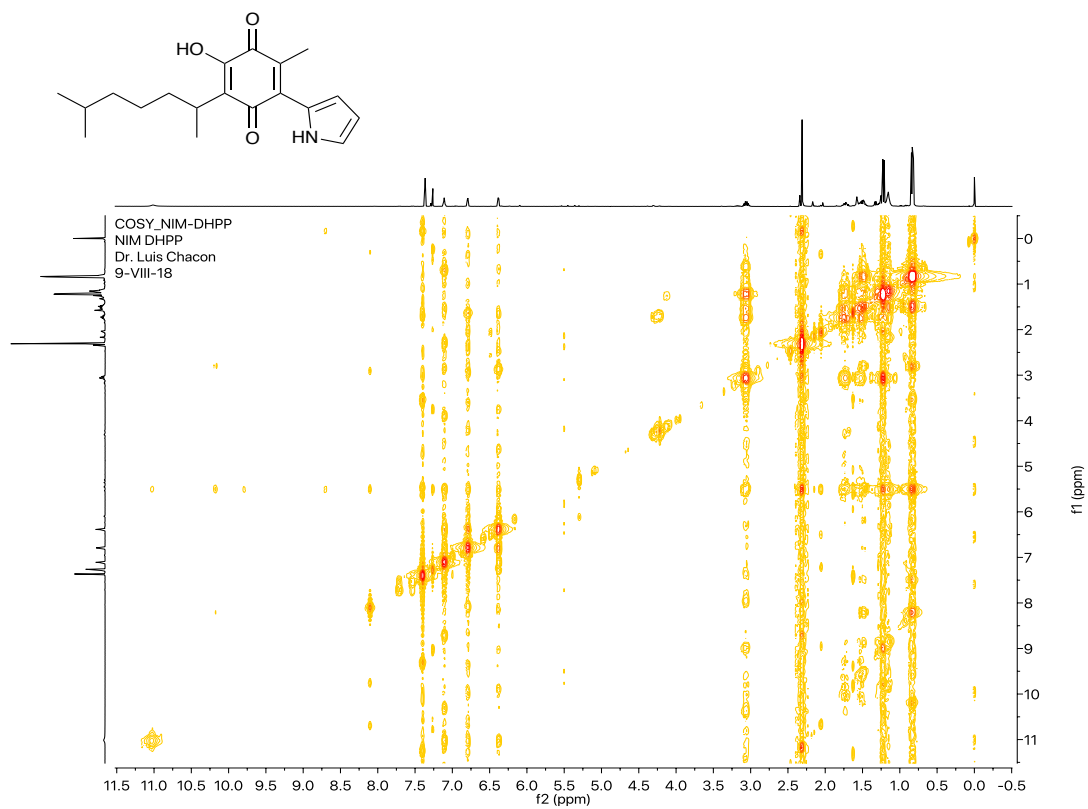
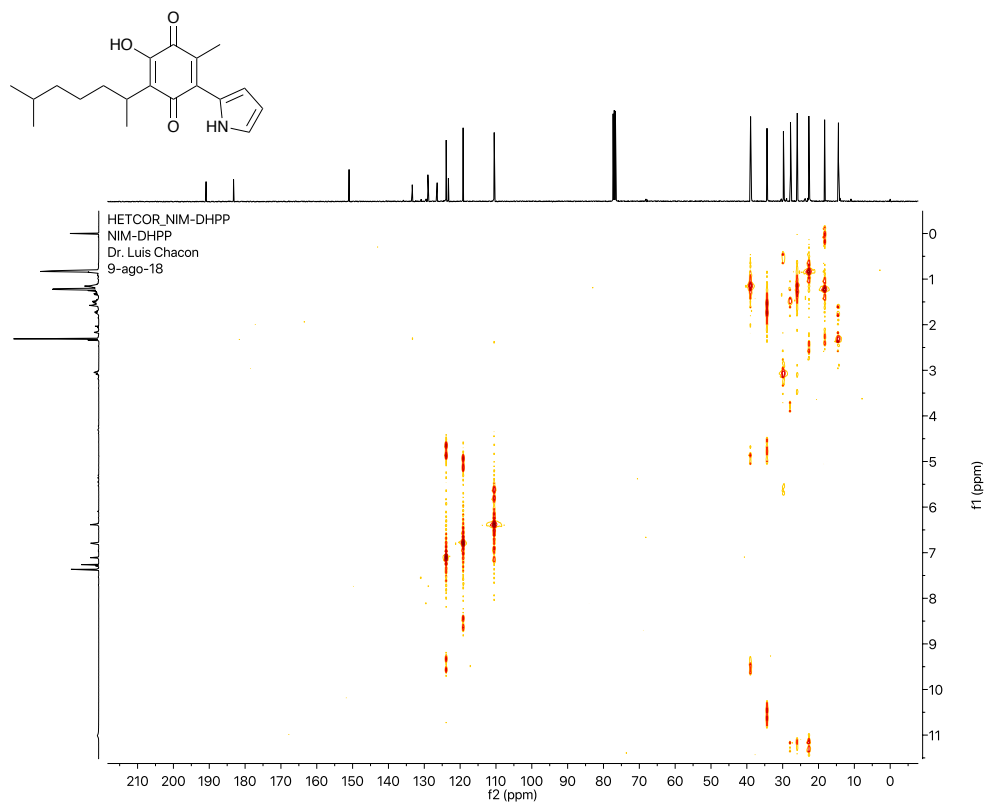
Espectro29. Masa del compuesto 4c en CDCl₃.

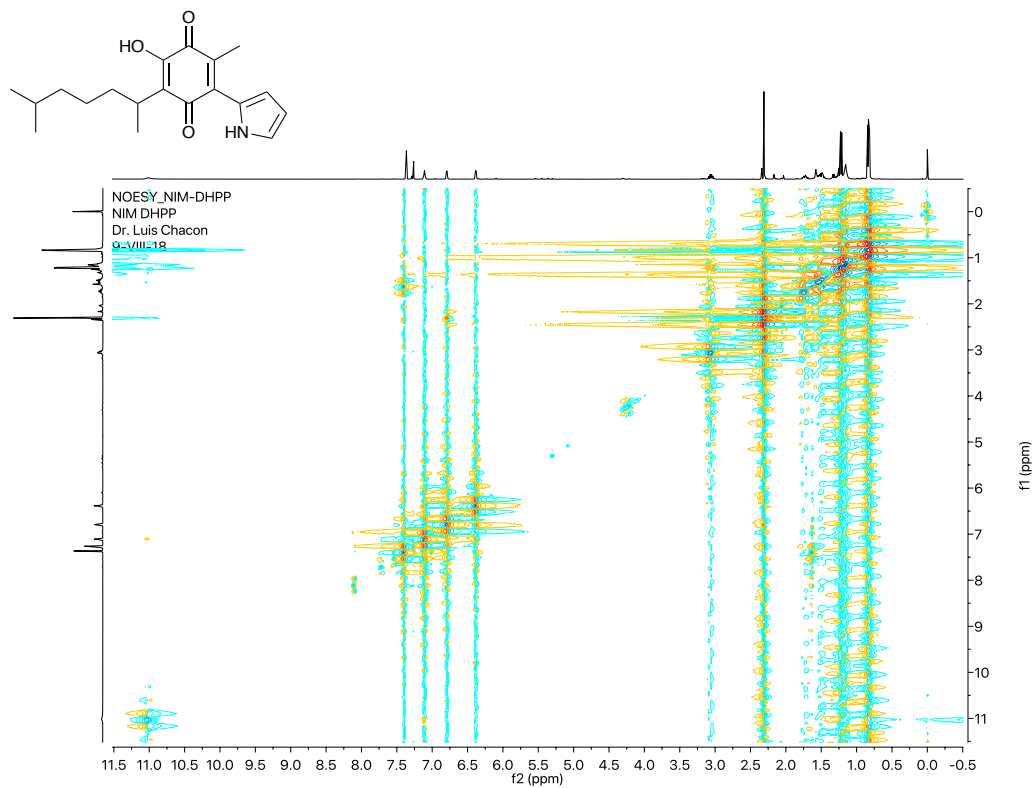


Espectro 30. RMN de ^1H del compuesto 8a en CDCl_3 .

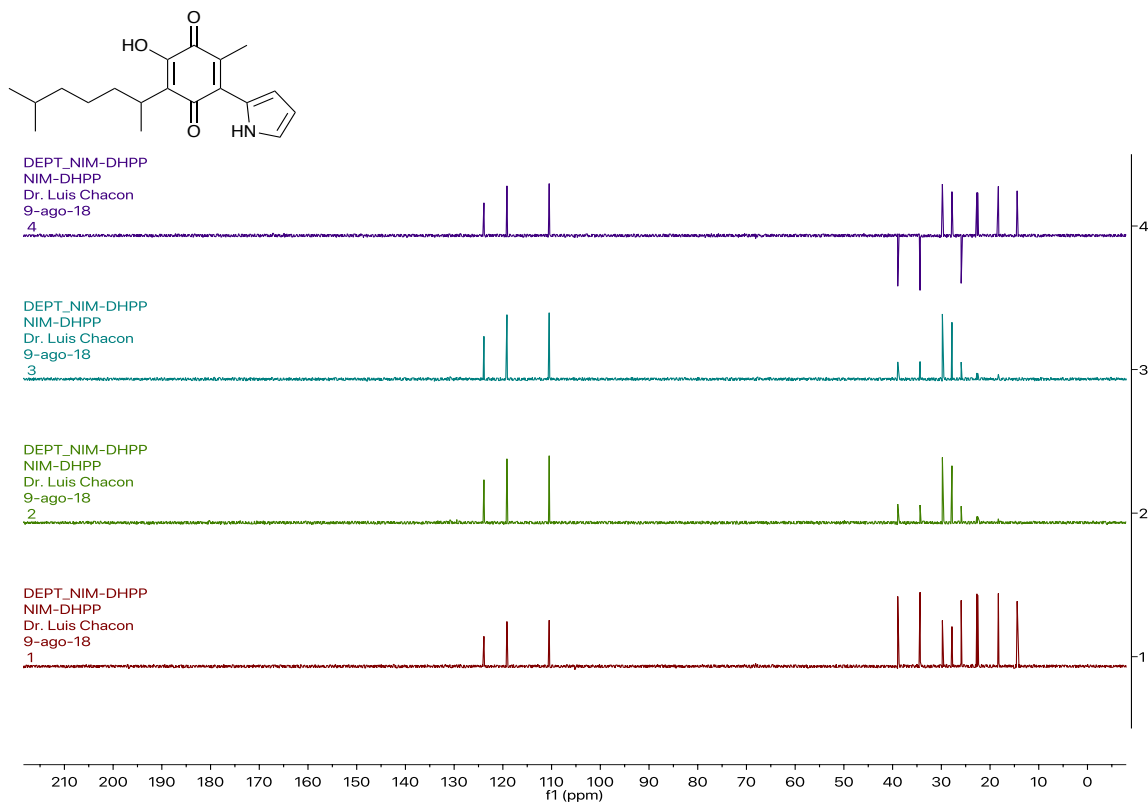


Espectro 31. RMN de ^{13}C del compuesto 8a en CDCl_3 .

Espectro 32. RMN Cosy del compuesto 8a en CDCl₃.Espectro 33. RMN Hetcor del compuesto 8a en CDCl₃.



Espectro 34. Noesy NMR del compuesto 8a en CDCl₃.



Espectro 35. RMN Dept del compuesto 8a en CDCl₃

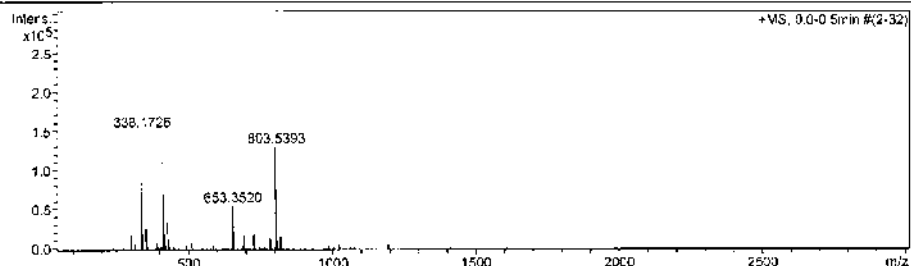
Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info
 Analysis Name: DHPP d
 Acquisition Date: 8/24/2018 2:28:53 PM
 Method: Tune wide Neg.m
 Operator: Carlos Jesús Cortes
 Sample Name: DHPP
 Instrument / Ser#: 6001CF-Q II 10389
 Comment:

Acquisition Parameter
 Source Type: ESI
 Ion Polarity: Positive
 Set Nebulizer: 0.3 Bar
 Focus: Active
 Set Capillary: 4500 V
 Set Dry Heater: 150 °C
 Scan Begin: 50 m/z
 Set End Plate Offset: 500 V
 Set Dry Gas: 4.0 l/min
 Scan End: 3000 m/z
 Set Collision Cell RF: 350.0 Vpp
 Set Divert Valve: Waste

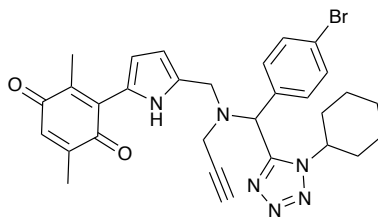
Ion Optics
 Set Funnel 1 RF: 127.6 Vpp
 Set Funnel 2 RF: 347.6 Vpp
 Summation: 5000 x
 ISCID Energy: 0.0 eV
 Set Hexapole RF: 490.0 Vpp
 Guessed Noise: 200

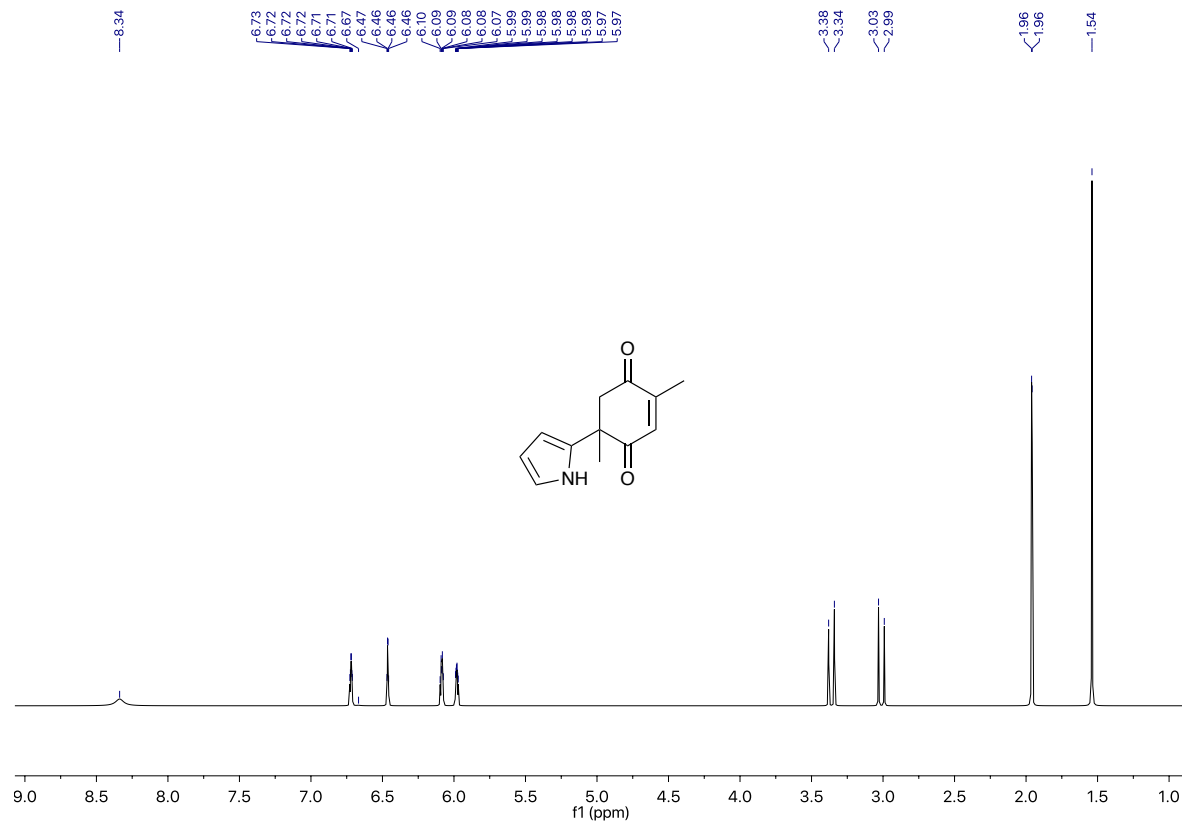
Quadrupole
 Collision Energy: 5.0 eV
 Set Collision Cell RF: 350.0 Vpp
 Set Ion Energy (MS only): 5.0 eV
 Set Transfer Time: 150.0 µs
 Set PrePulse Storage Time: 5.0 µs
 Set Isolation Mass (MS only): 300.00 m/z



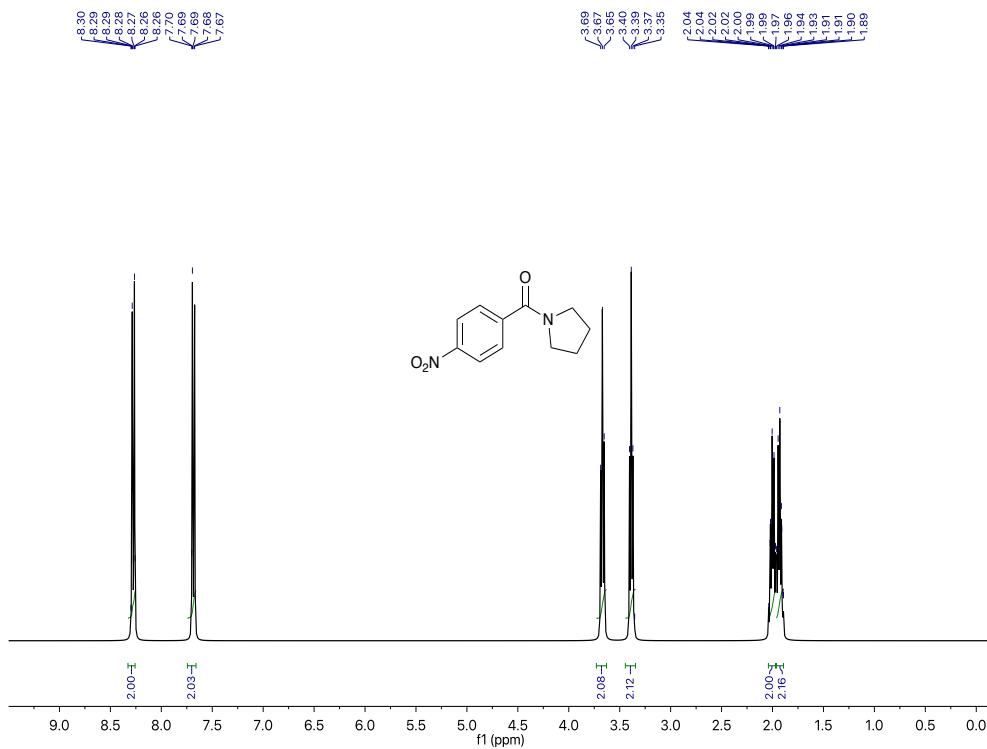
Meas. m/z	Formula	Score	m/z	err [ppm]	mSigma
338.1726	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ NaO ₃	190.00	338.1727	0.1	1.1

Espectro 36. Masas del compuesto 8a.

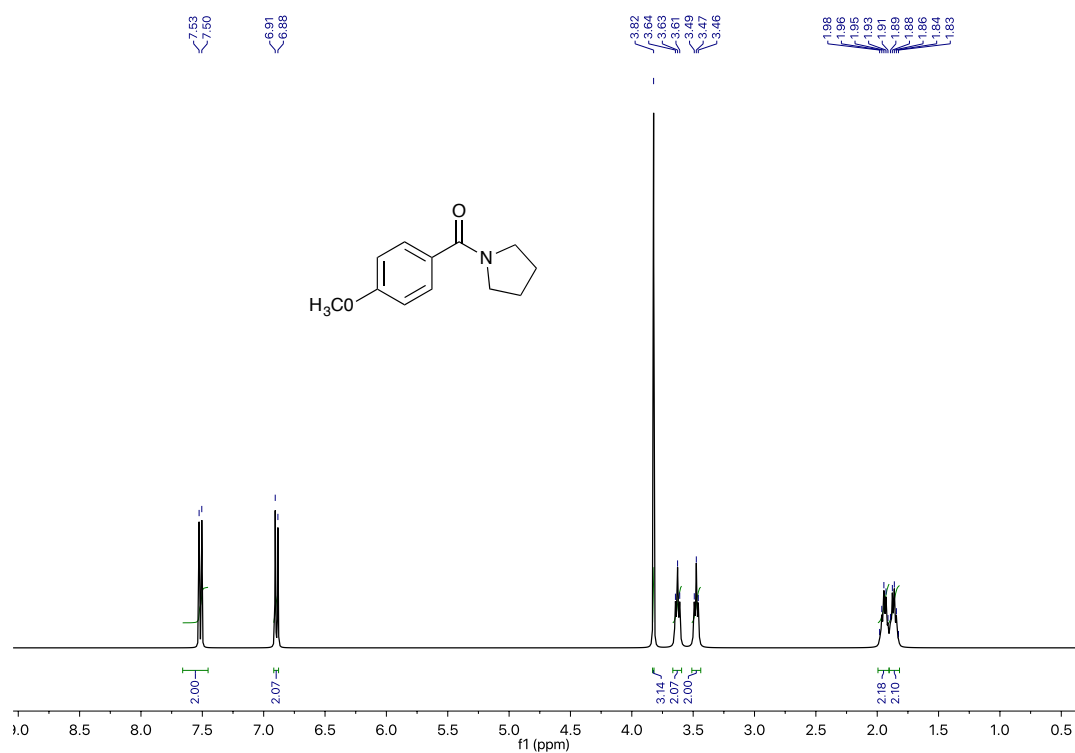
Espectro 37. RMN de ¹H del compuesto 7 en CDCl₃.



Espectro 38. RMN de ^1H del compuesto 6 en CDCl_3 .

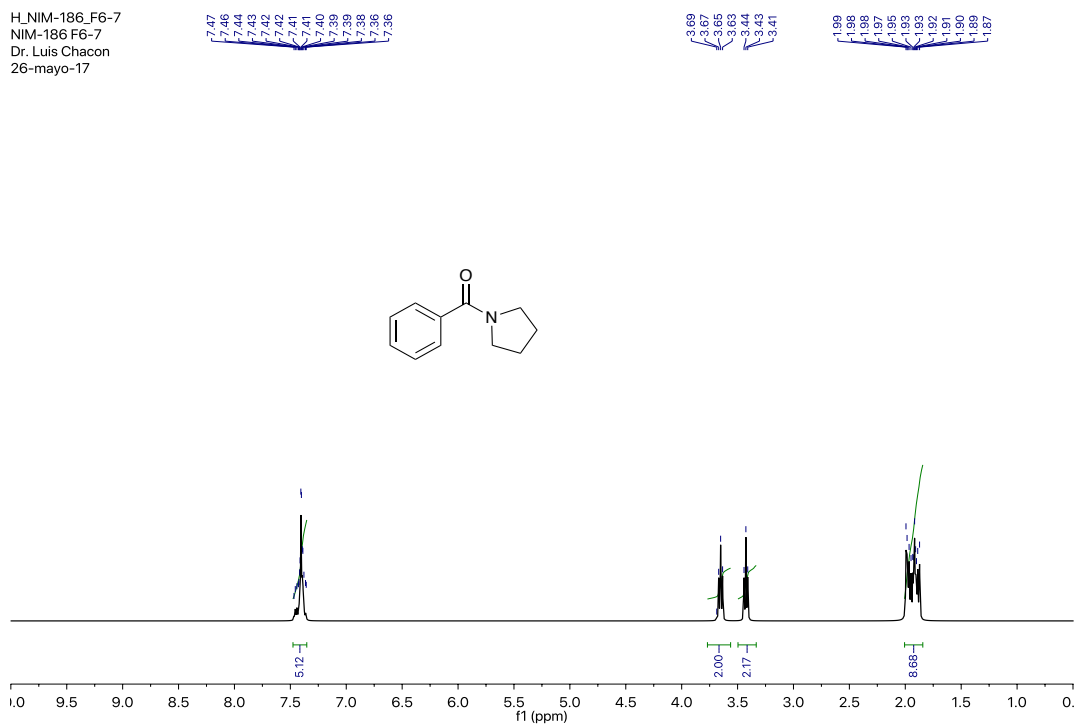


Espectro 39. RMN de ^1H del compuesto 11 en CDCl_3 .

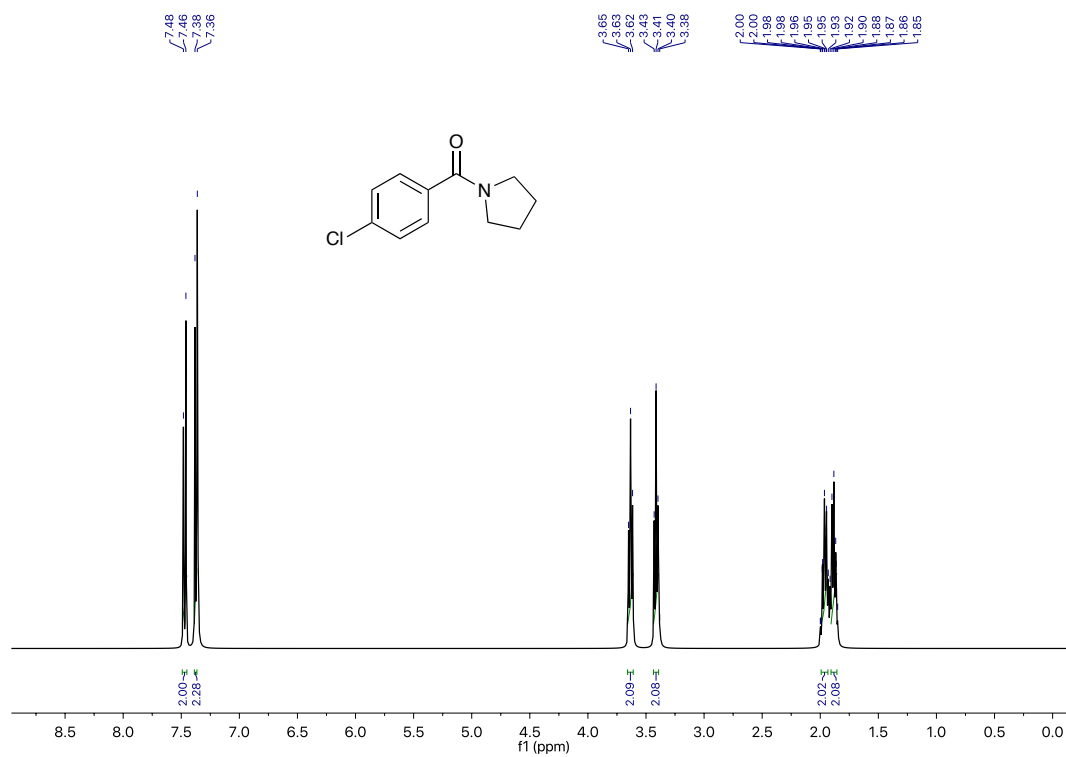
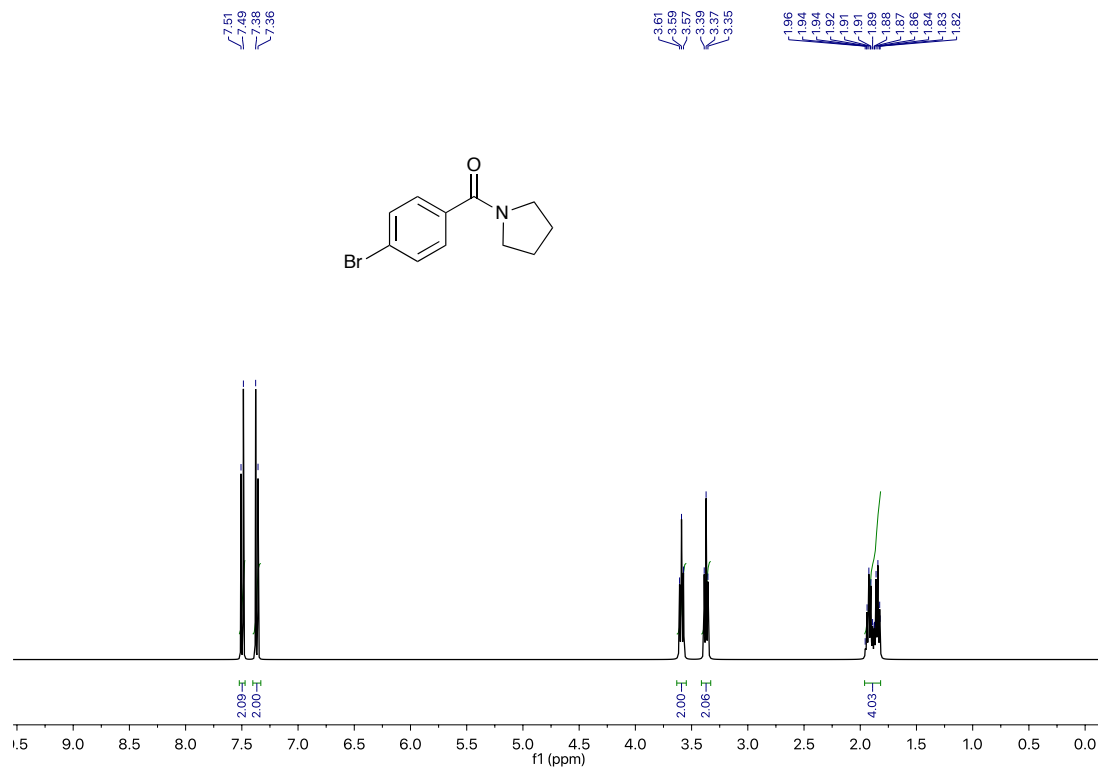


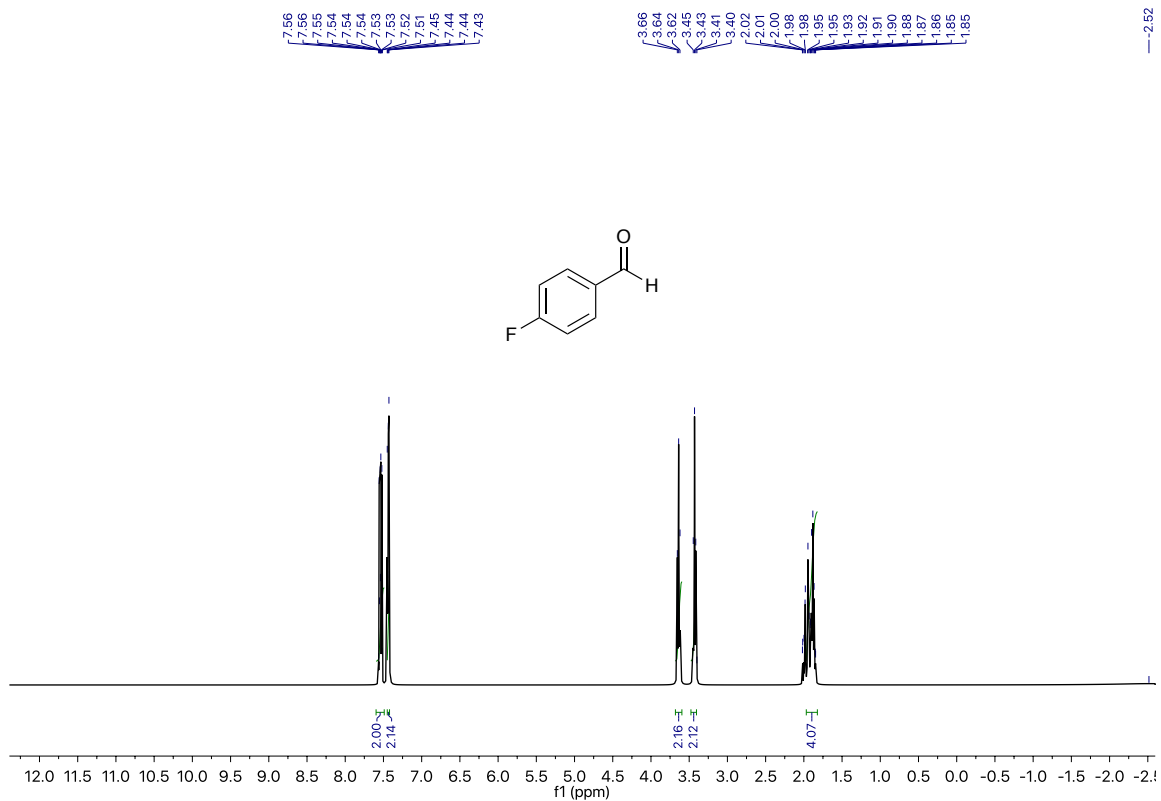
Espectro 40. RMN de ¹H del compuesto 11a en CDCl₃.

H_NIM-186_F6-7
 NIM-186 F6-7
 Dr. Luis Chacon
 26-mayo-17

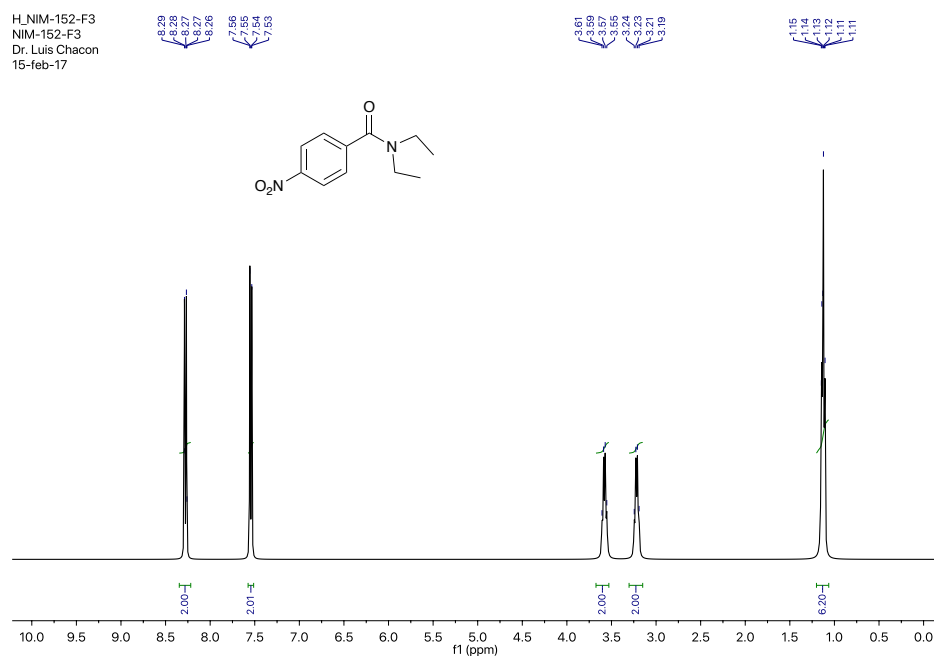


Espectro 41. RMN de ¹H del compuesto 11b en CDCl₃.

Espectro 42. RMN de ¹H del compuesto 11c en CDCl₃.Espectro 43. RMN de ¹H del compuesto 11d en CDCl₃.

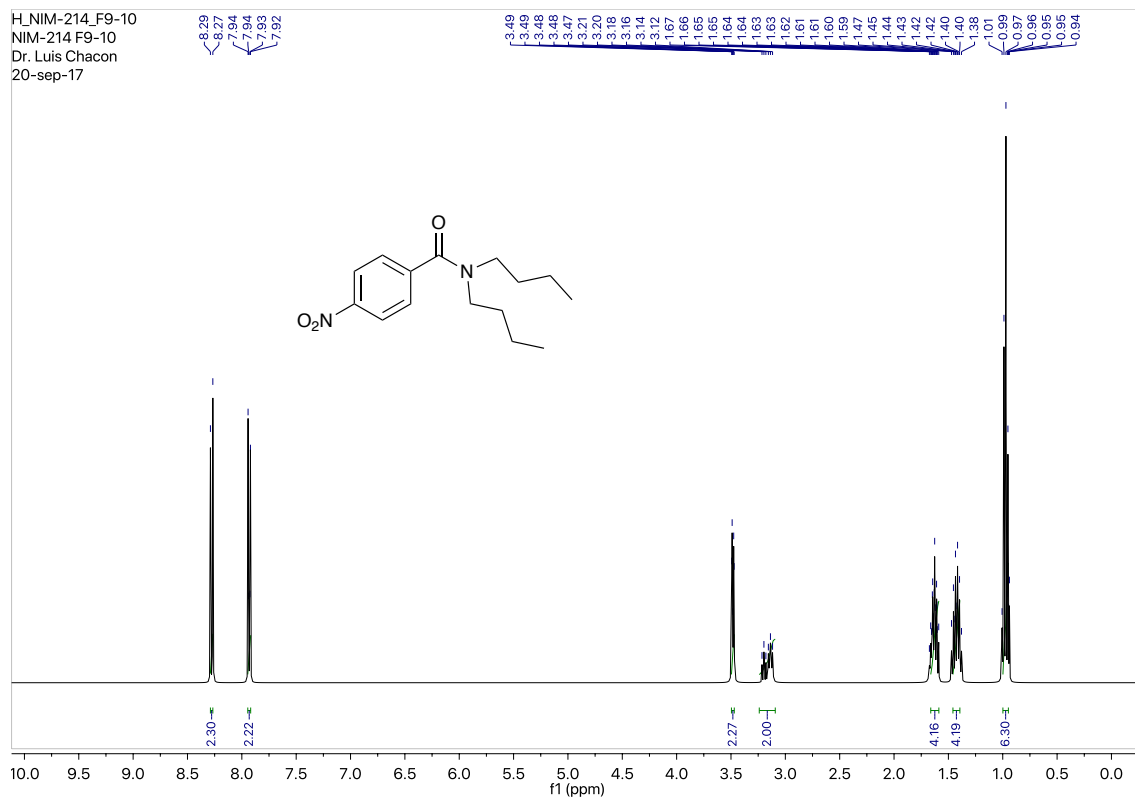


Espectro 44. RMN de ^1H del compuesto 11e en CDCl_3 .

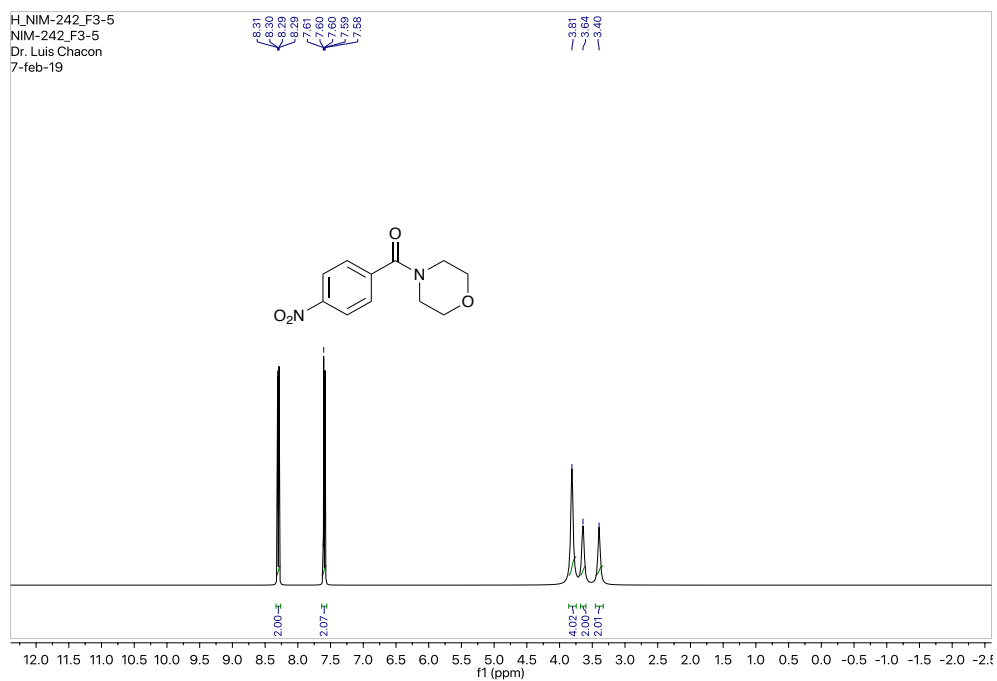


H,NIM-152-F3
NIM-152-F3
Dr. Luis Chacon
15-feb-17

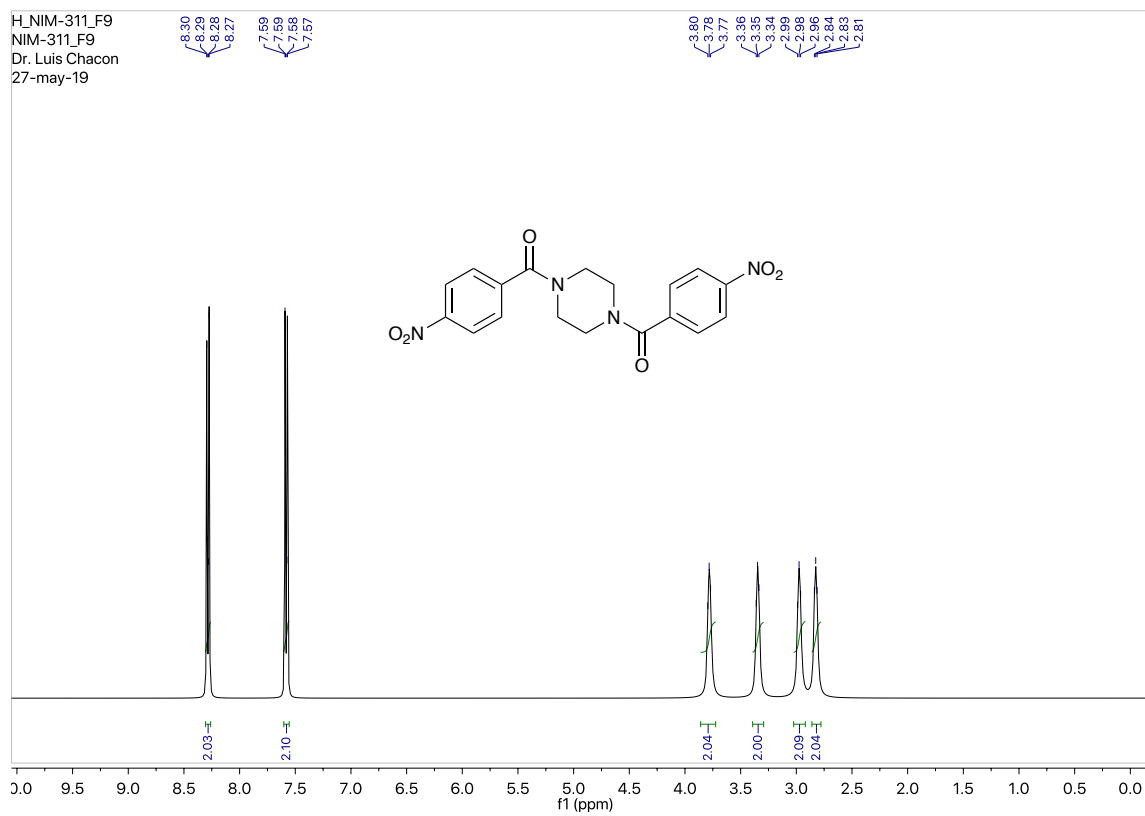
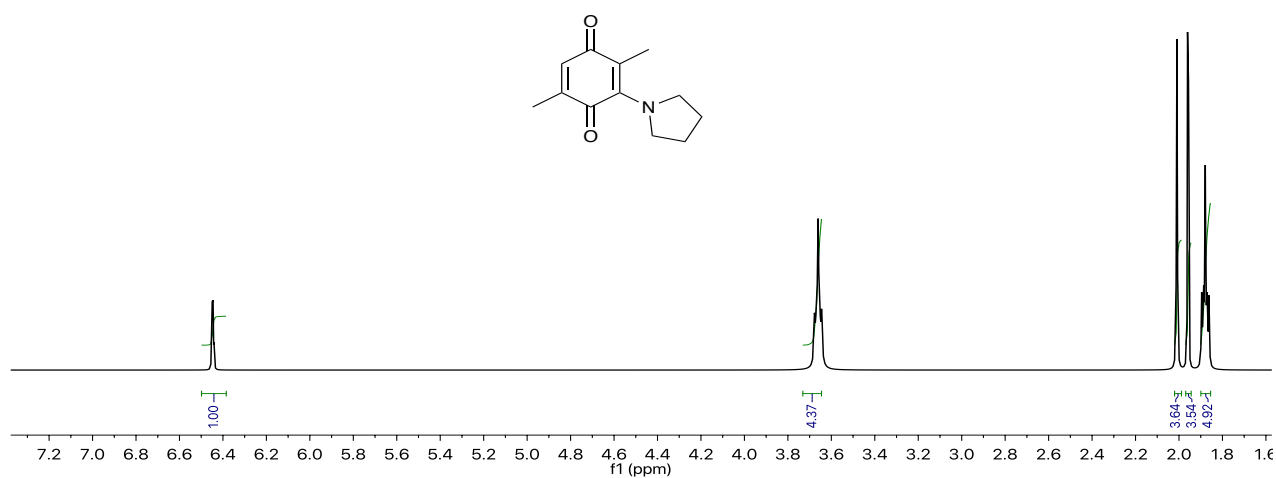
Espectro 45. RMN de ^1H del compuesto 11f en CDCl_3 .

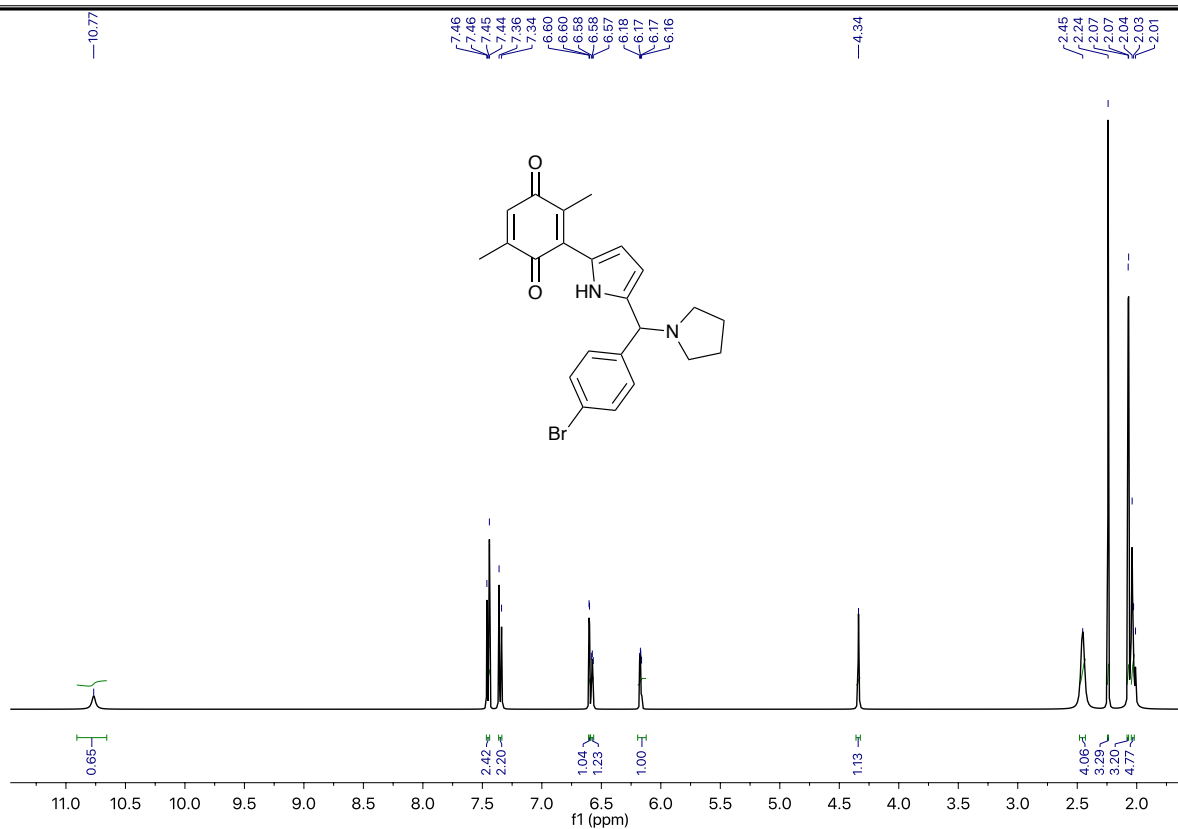


Espectro 46. RMN de ^1H del compuesto 11g en CDCl_3 .

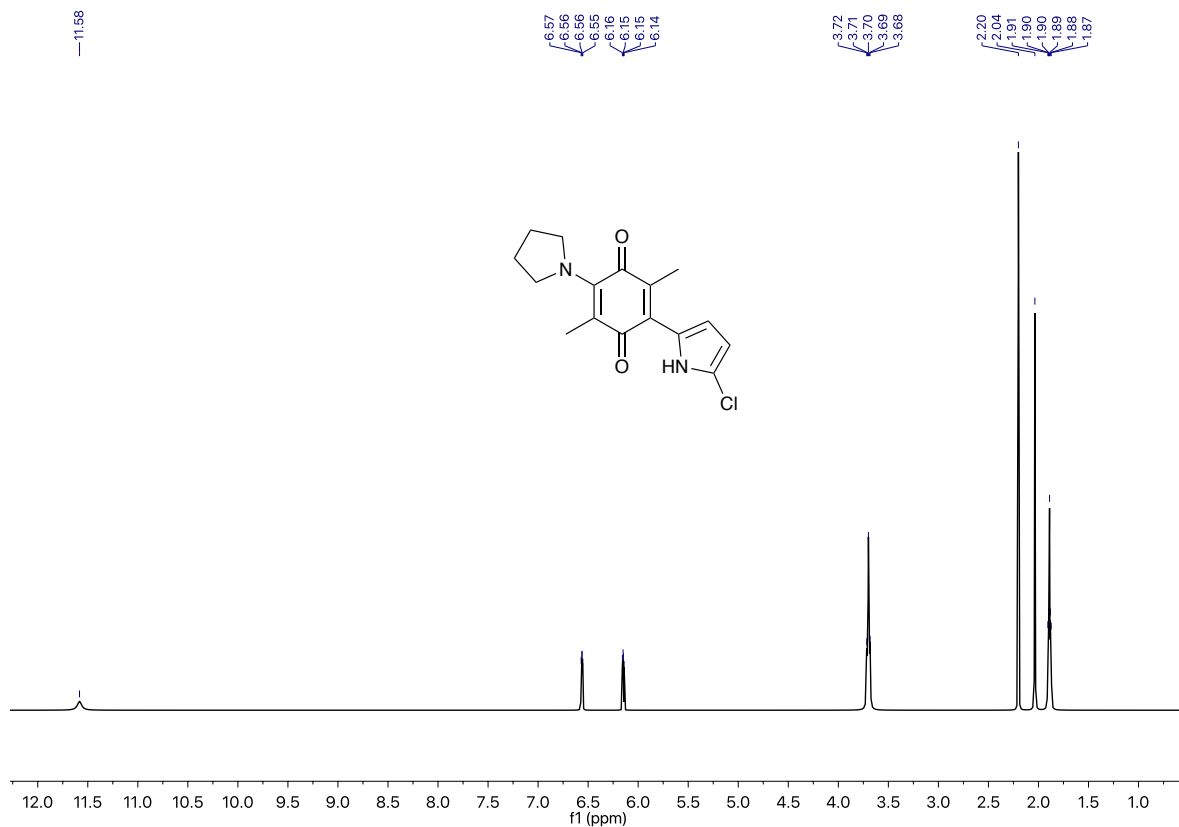


Espectro 47. RMN de ^1H del compuesto 11h en CDCl_3 .

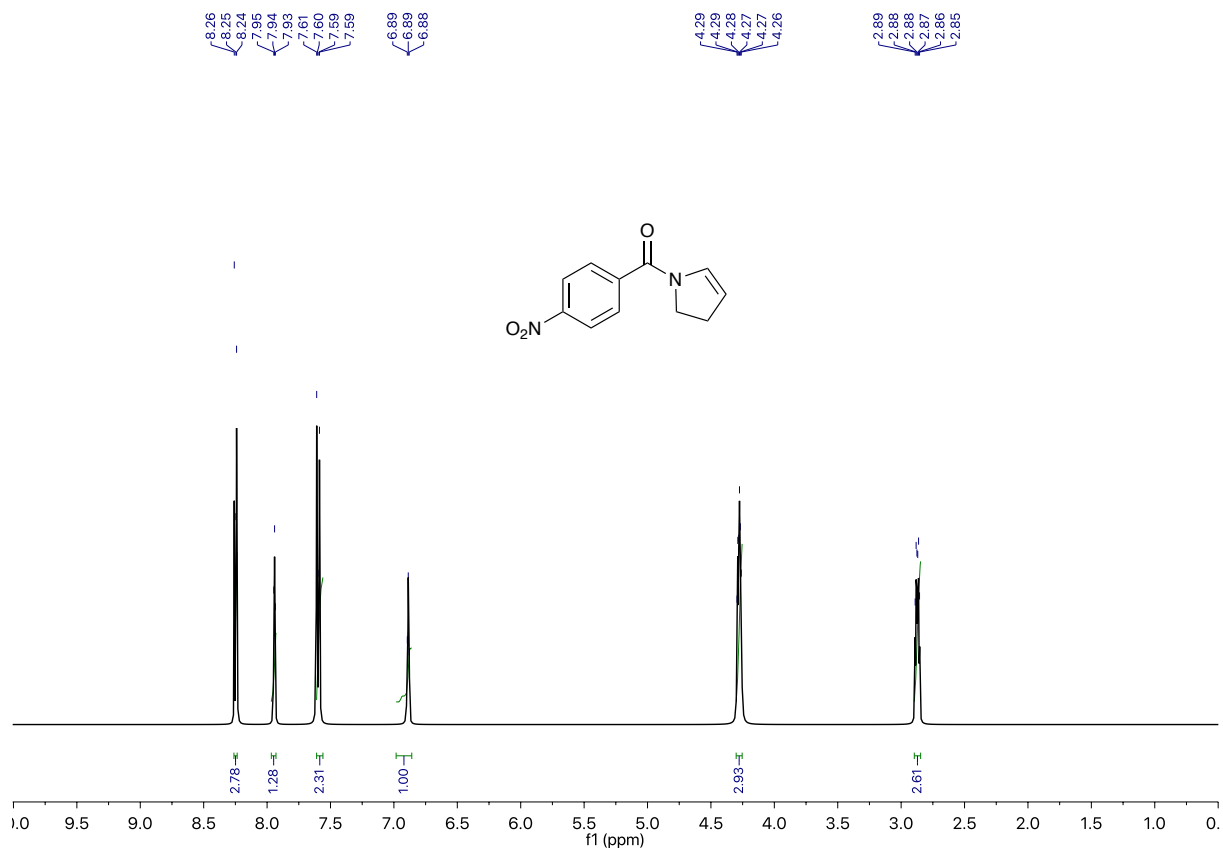
Espectro 48. RMN de ^1H del compuesto 11i en CDCl_3 .Espectro 49. RMN de ^1H del compuesto 12 en CDCl_3 .



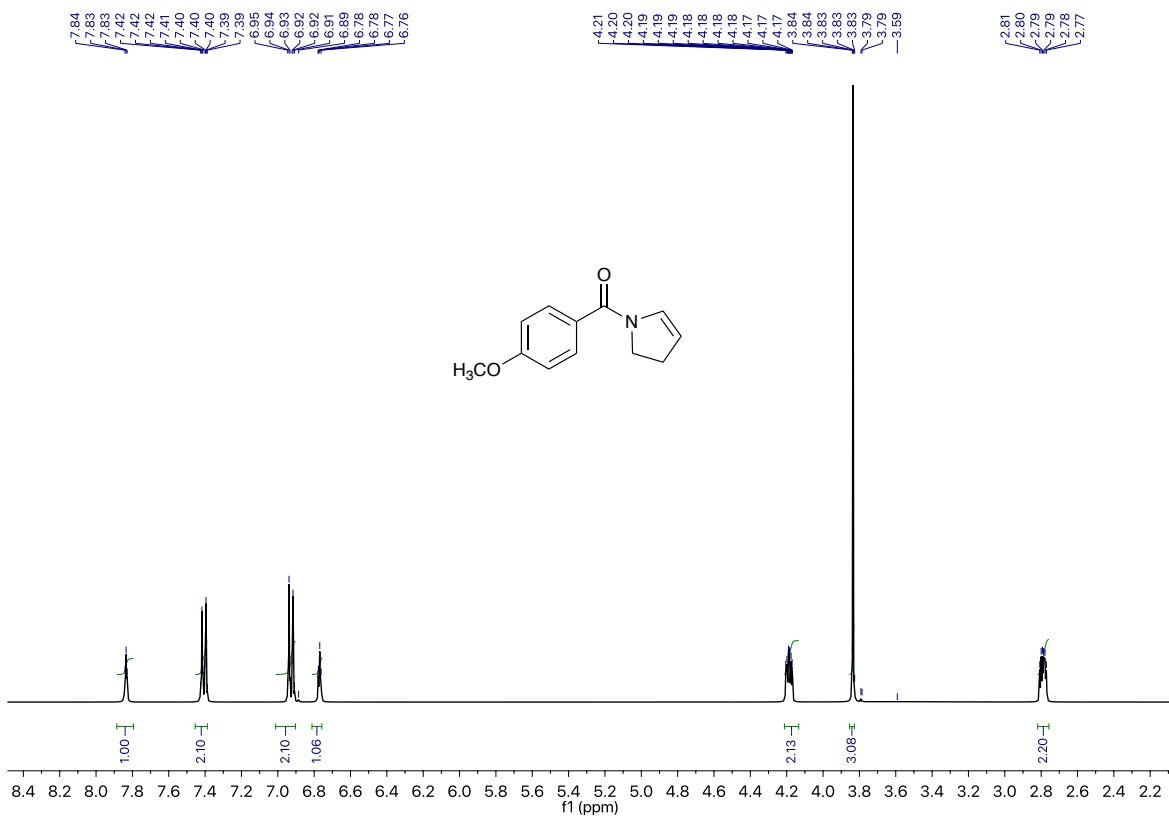
Espectro 52. RMN de ¹H del compuesto 13b en CDCl₃.



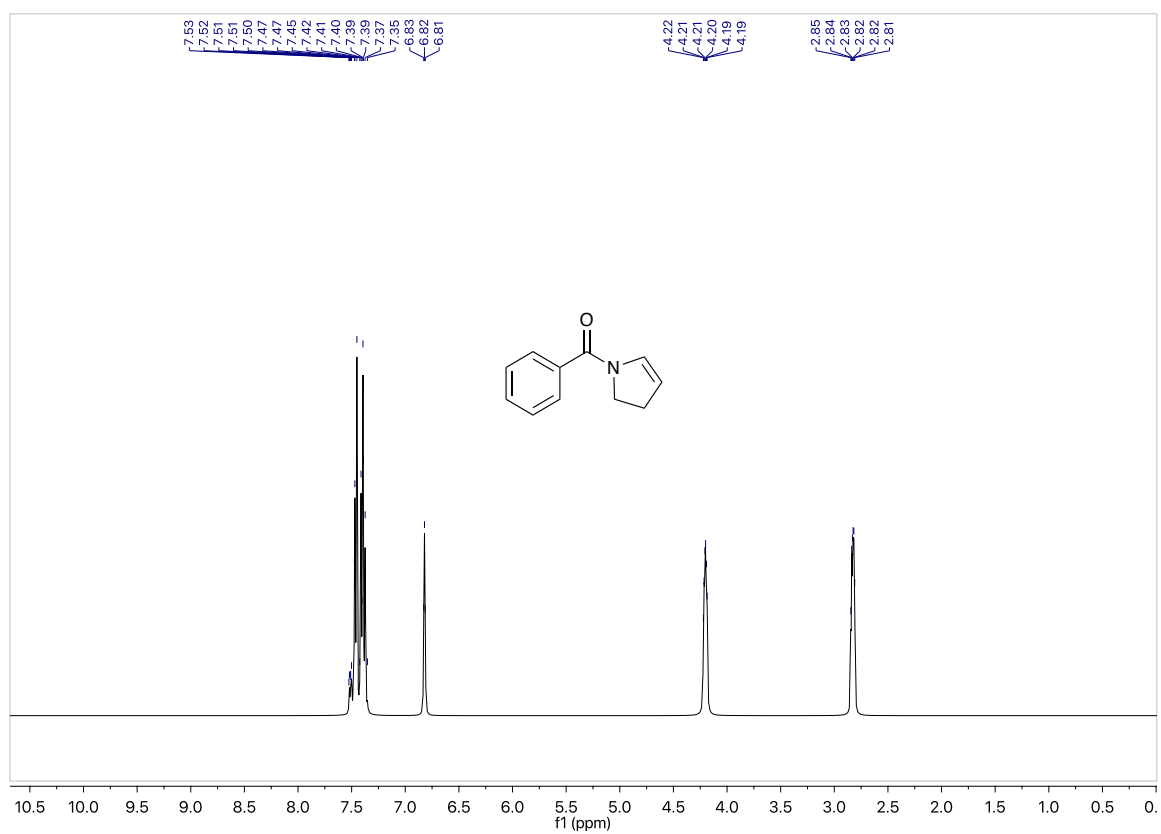
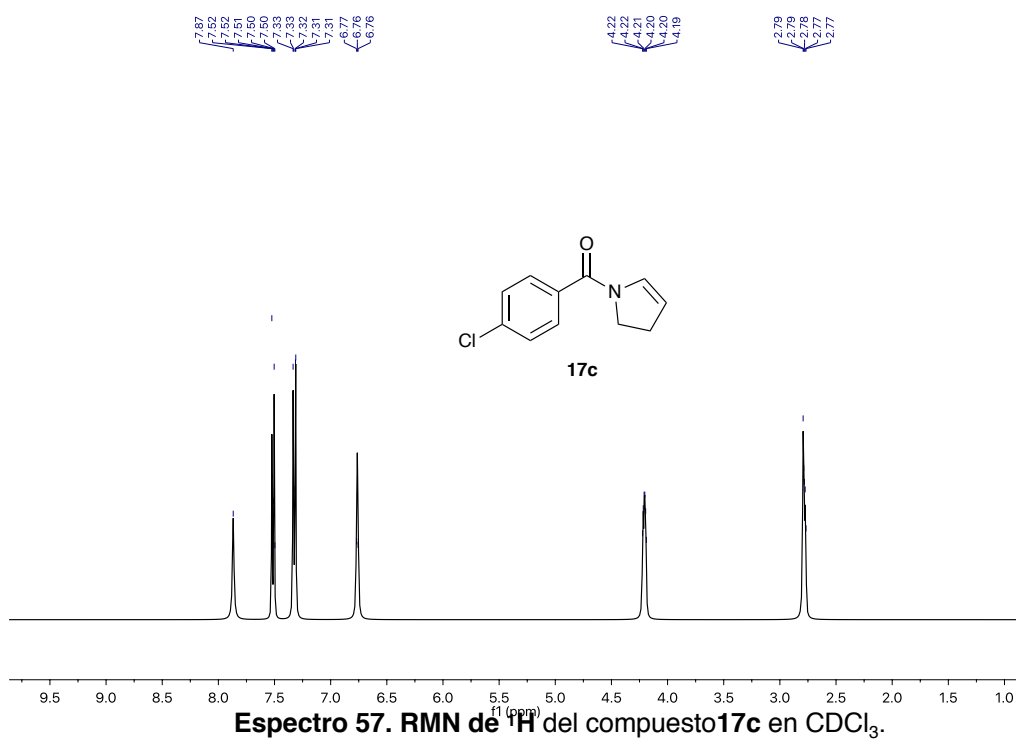
Espectro 53. RMN de ¹H del compuesto 14 en CDCl₃.

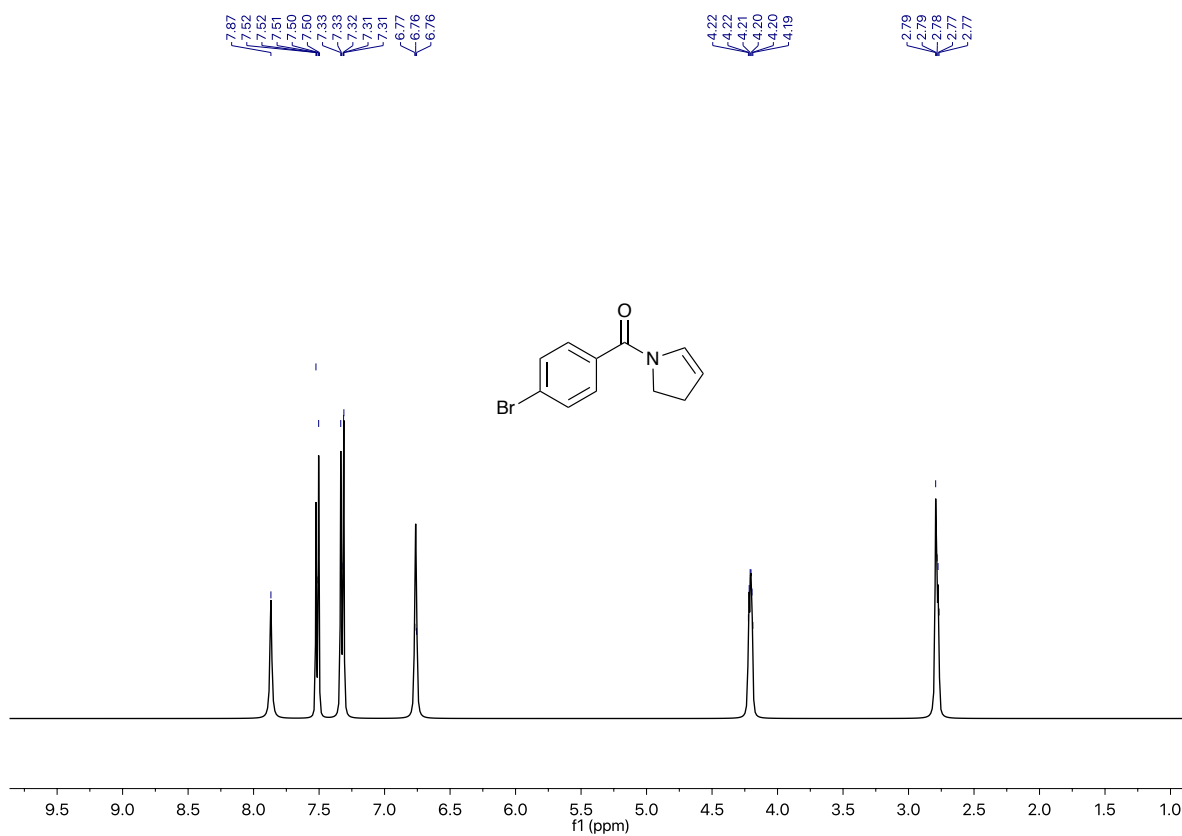


Espectro 54. RMN de ^1H del compuesto 16 en CDCl_3 .

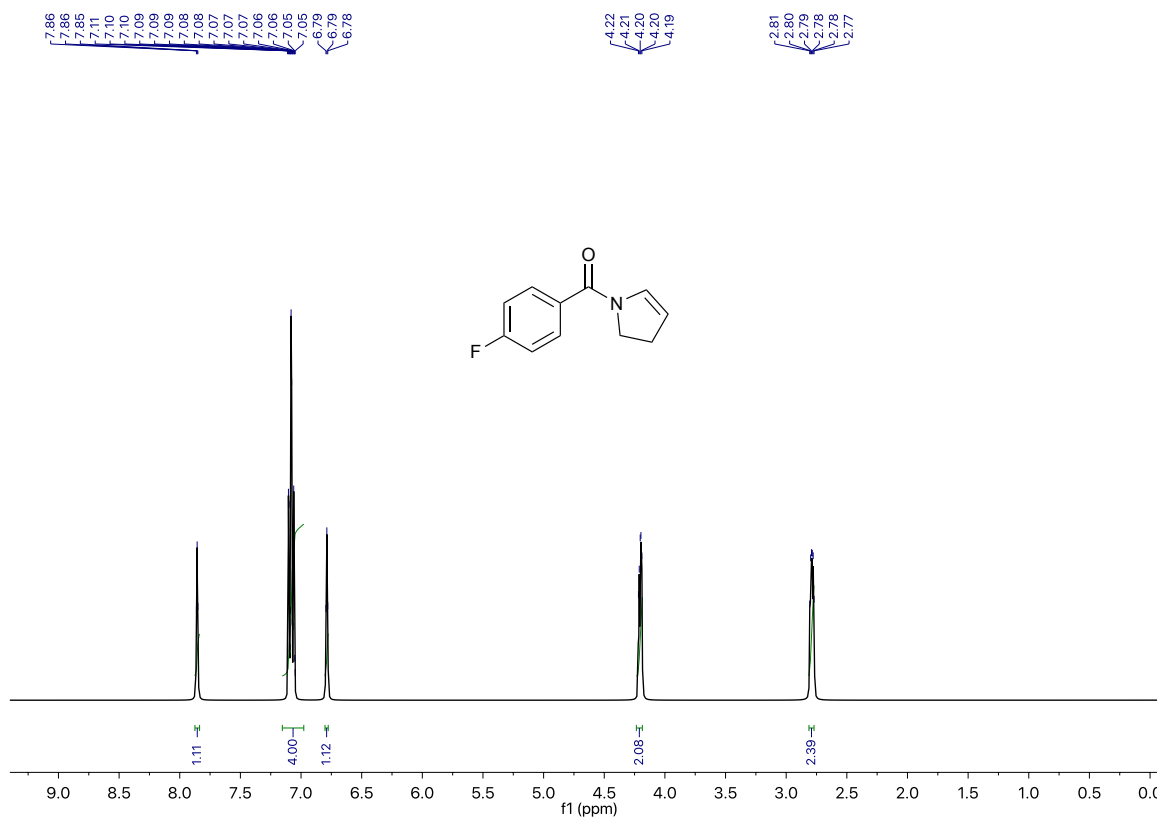


Espectro 55. RMN de ^1H del compuesto 16a en CDCl_3 .

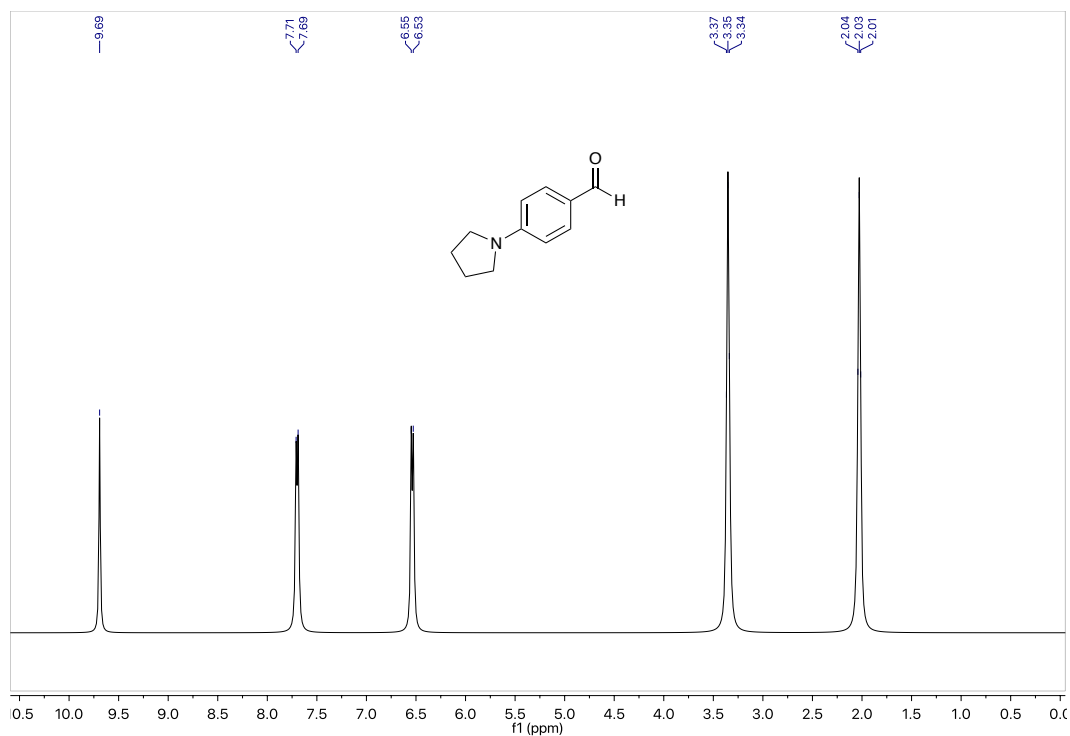
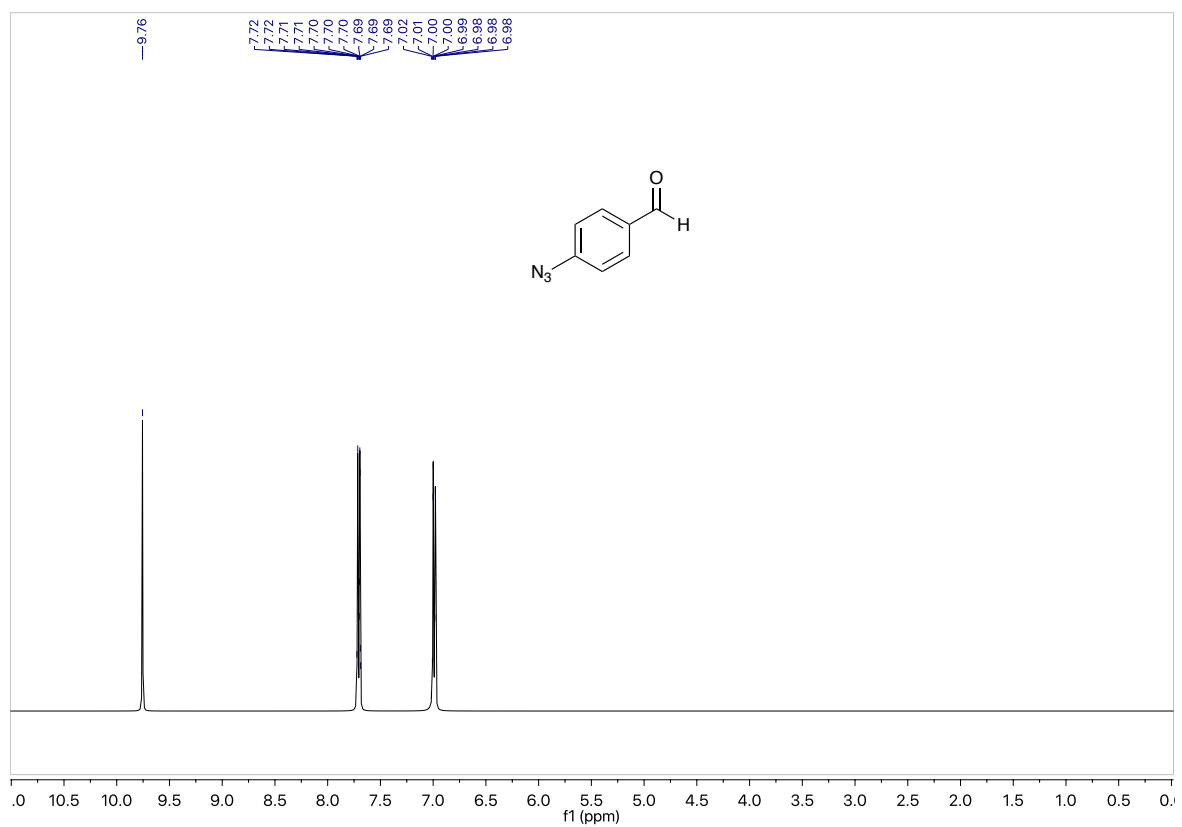
Espectro 56. RMN de ¹H del compuesto 16b en CDCl₃.Espectro 57. RMN de ¹H del compuesto 17c en CDCl₃.

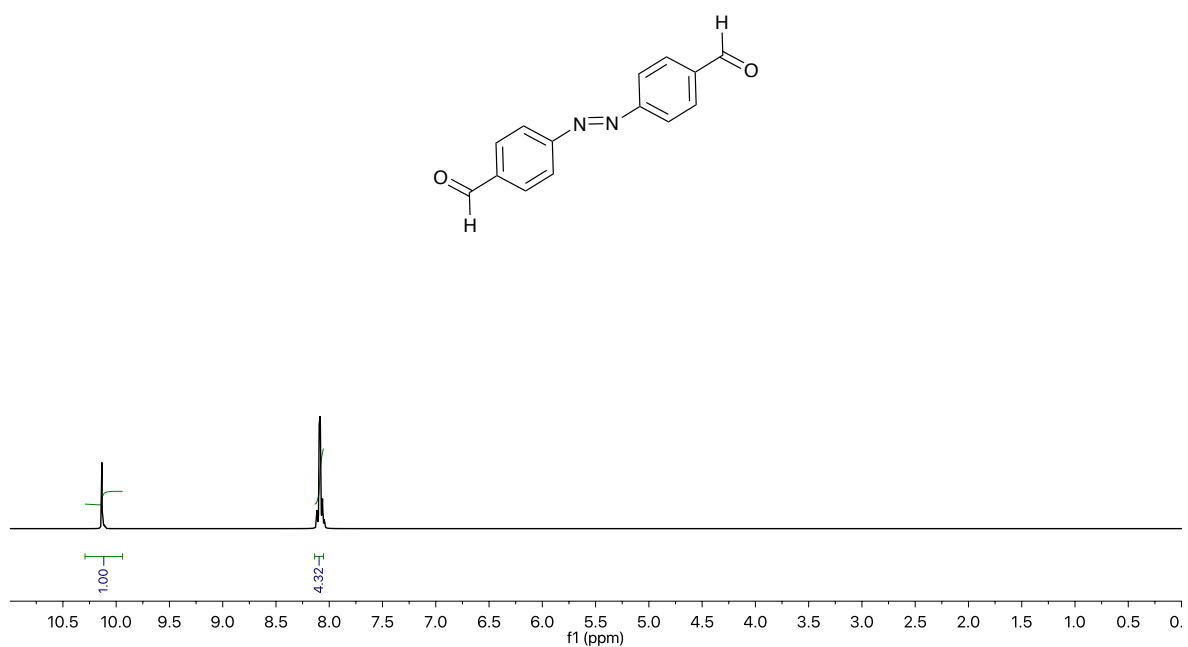
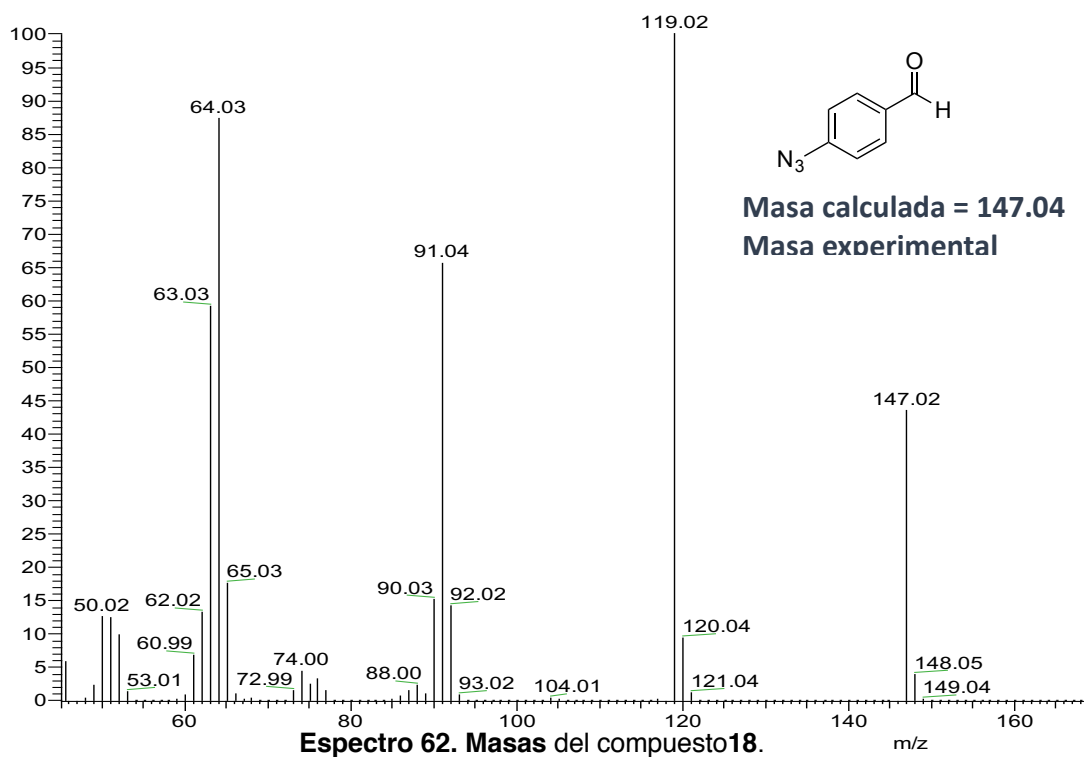


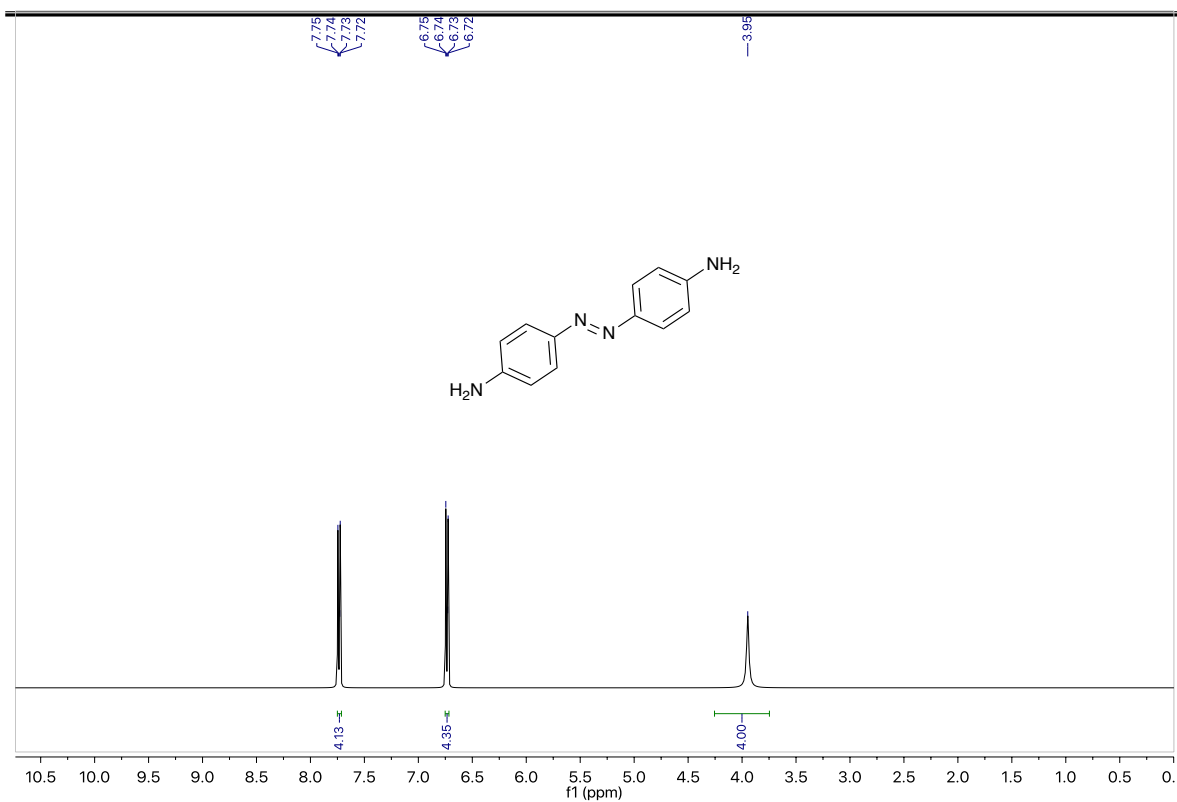
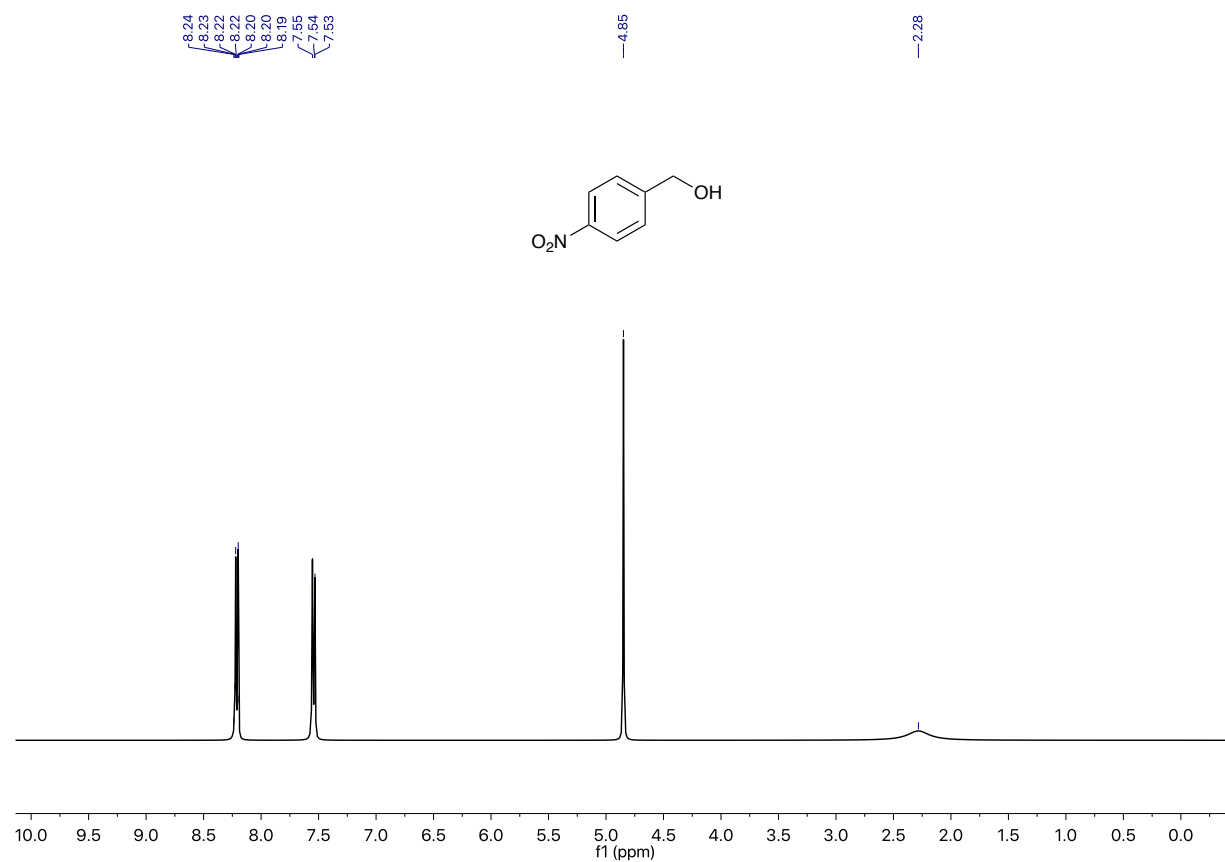
Espectro 58. RMN de ^1H del compuesto 16d en CDCl_3 .

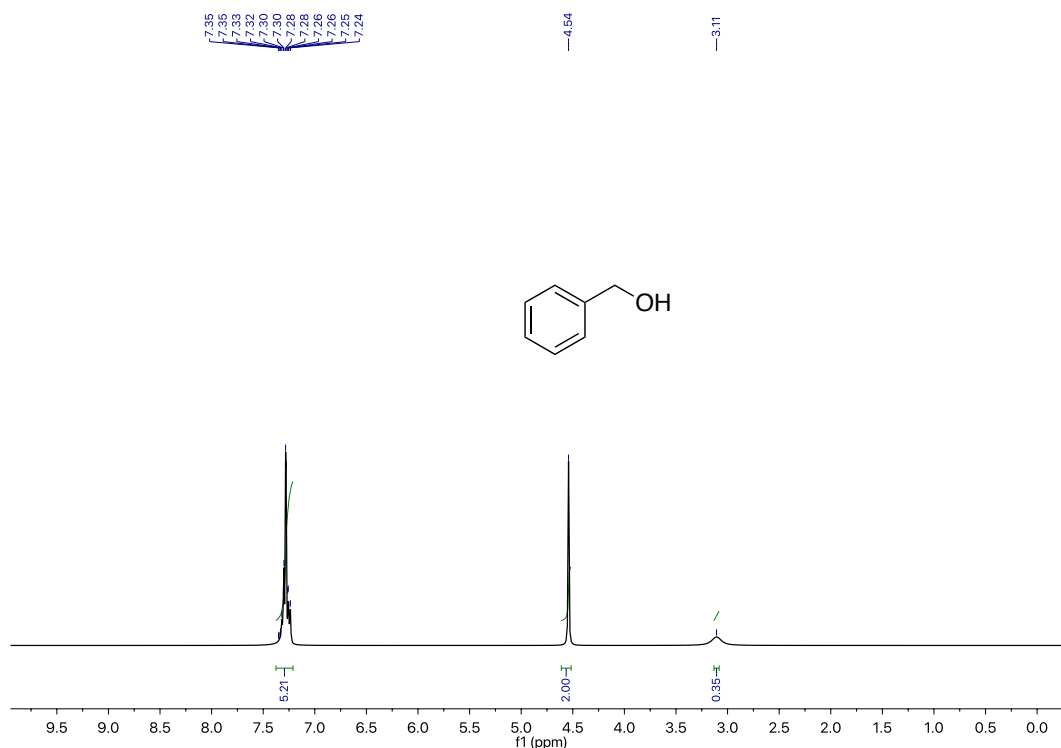


Espectro 59. RMN de ^1H del compuesto 16e en CDCl_3 .

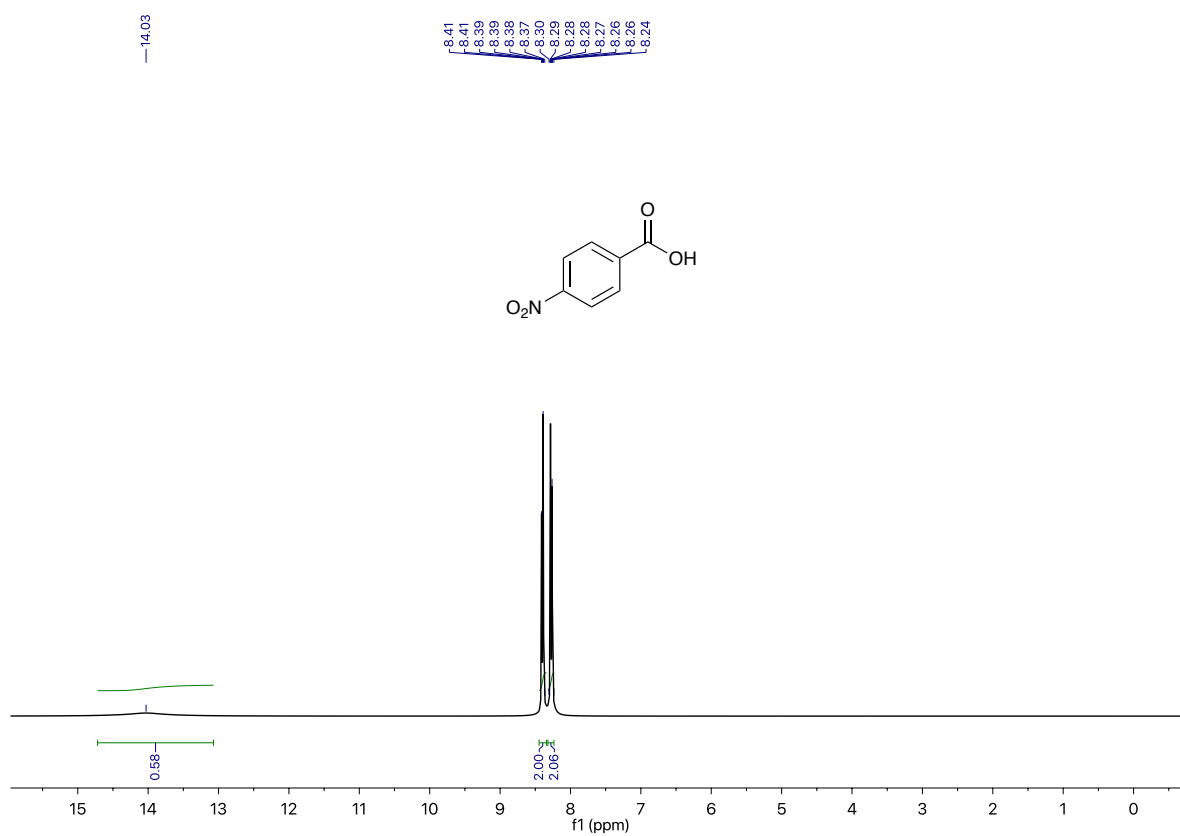
Espectro 60. RMN de ¹H del compuesto 17 en CDCl₃.Espectro 61. RMN de ¹H del compuesto 18 en CDCl₃.



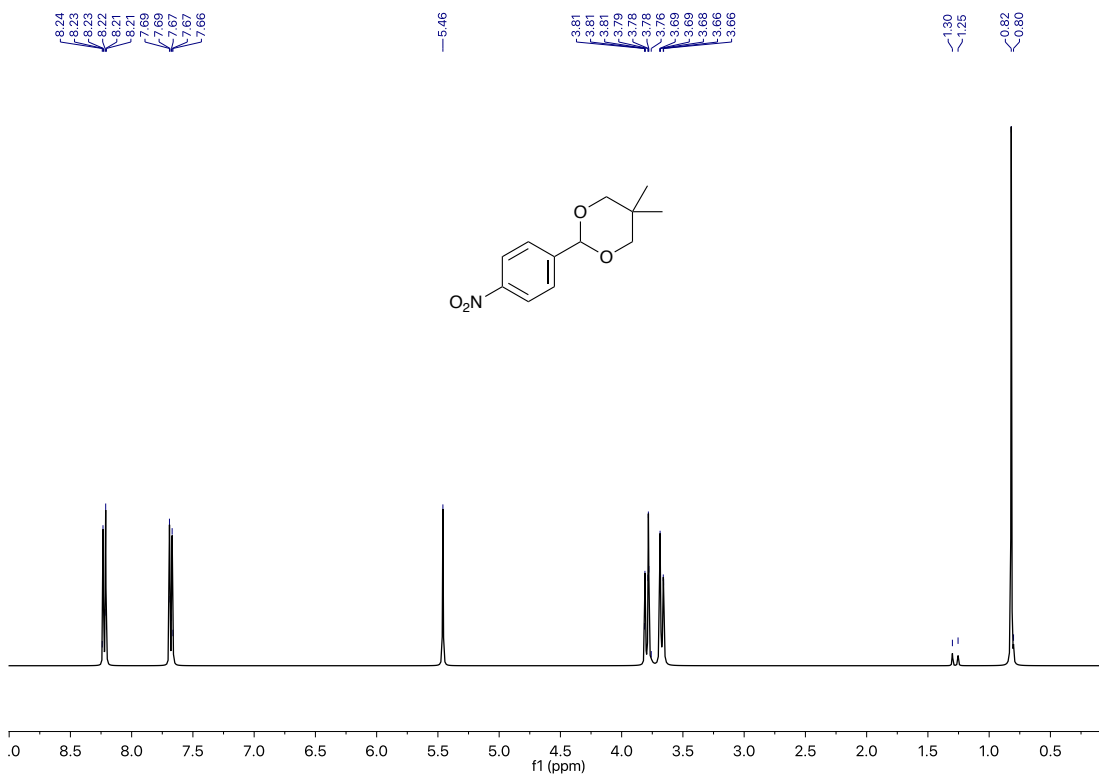
Espectro 64. RMN de ¹H del compuesto 20a en CDCl₃.Espectro 65. RMN de ¹H del compuesto 21 en CDCl₃.



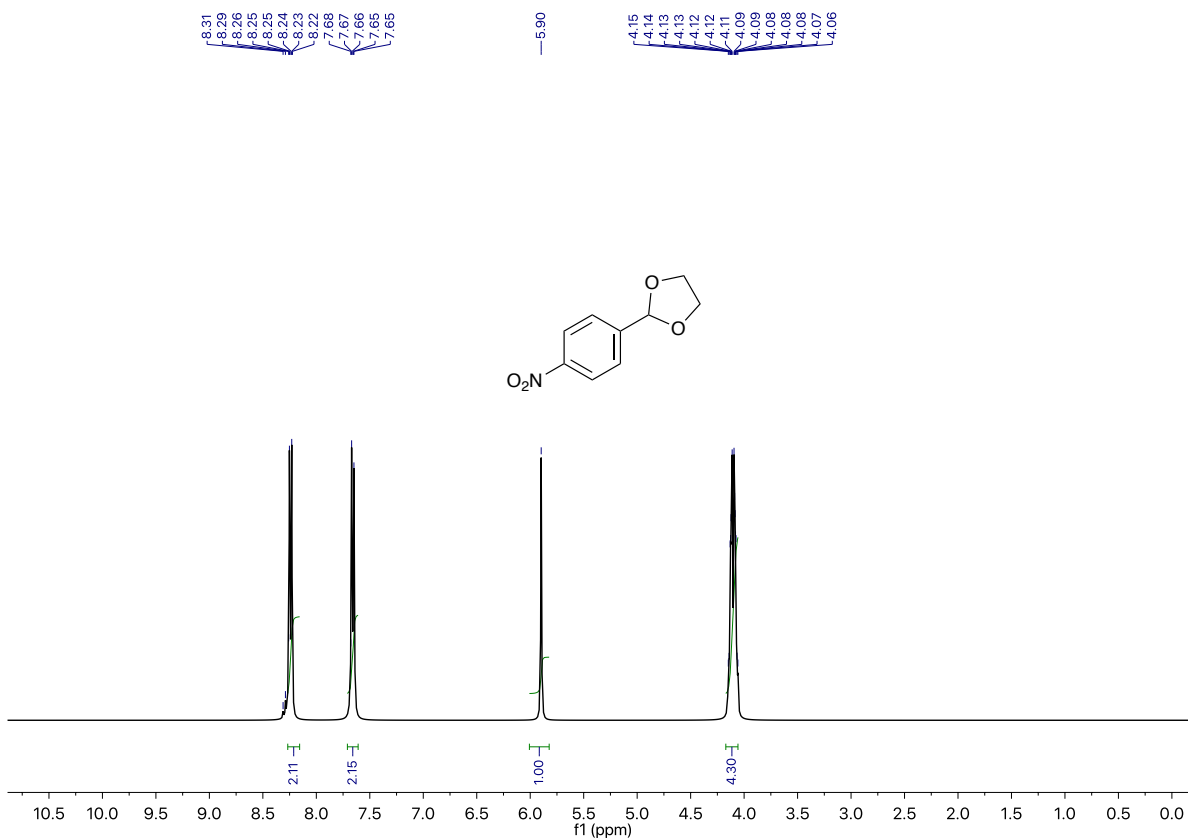
Espectro 66. RMN de ^1H del compuesto 21a en CDCl_3 .



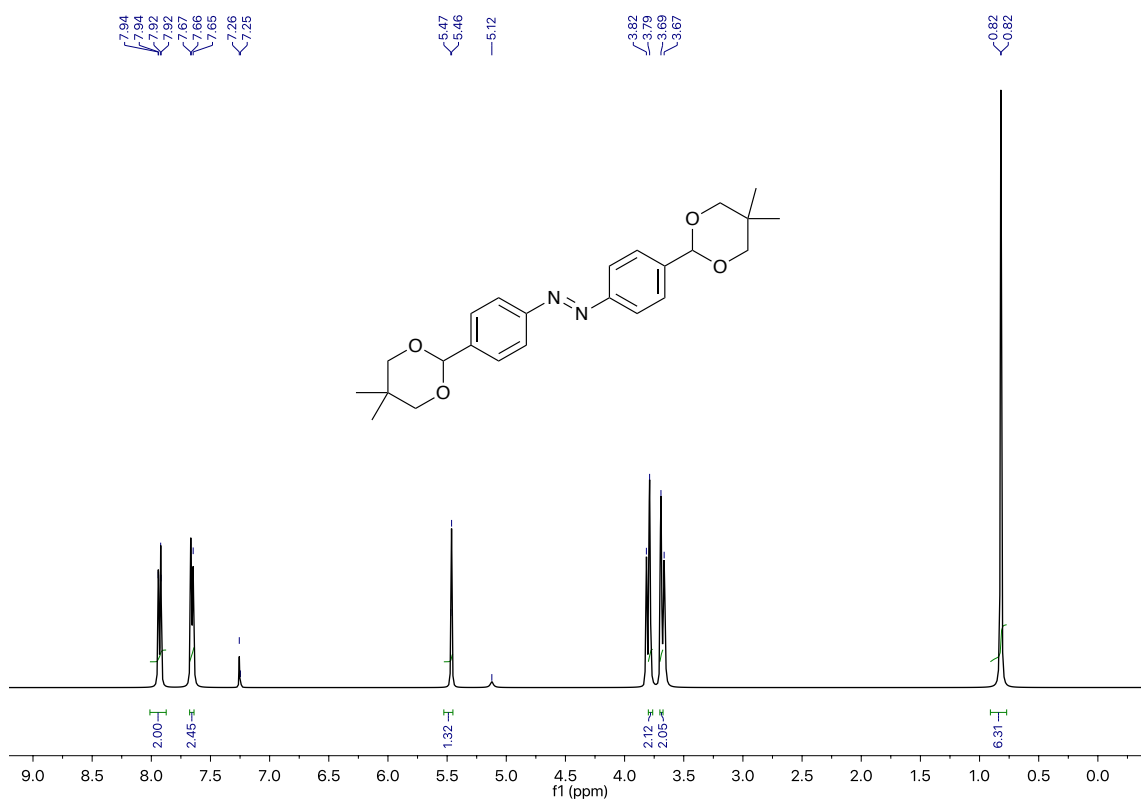
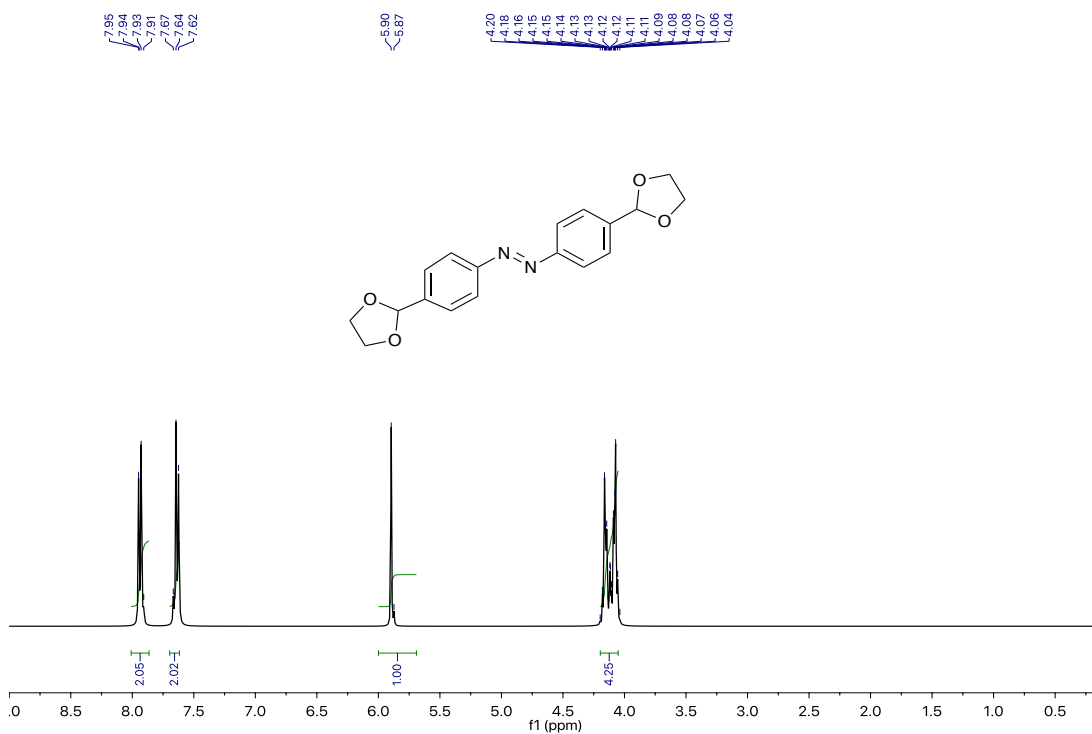
Espectro 67. RMN de ^1H del compuesto 22 en CDCl_3 .

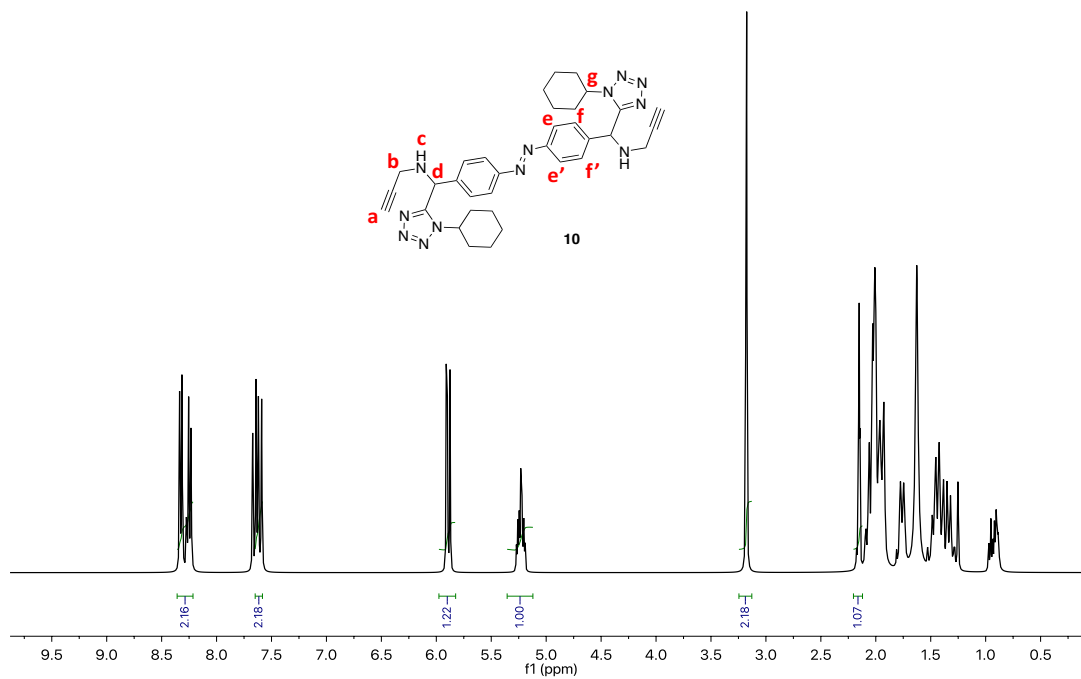
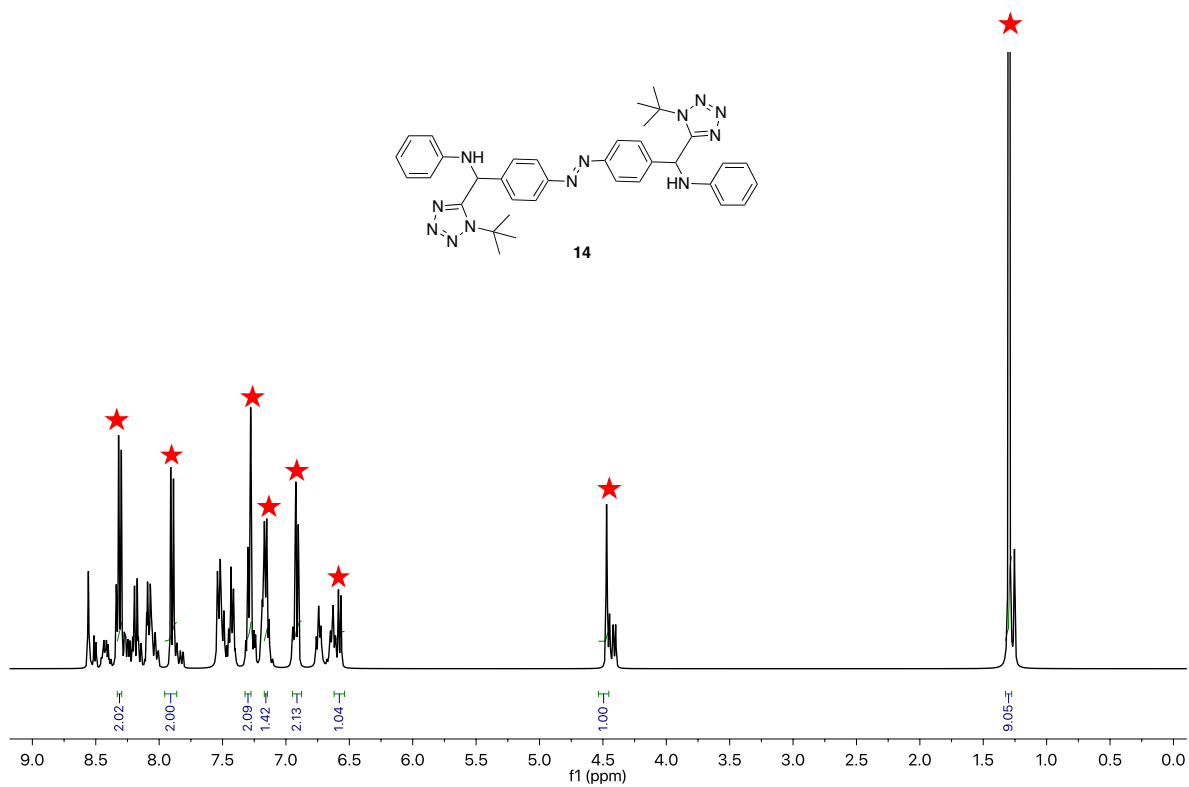


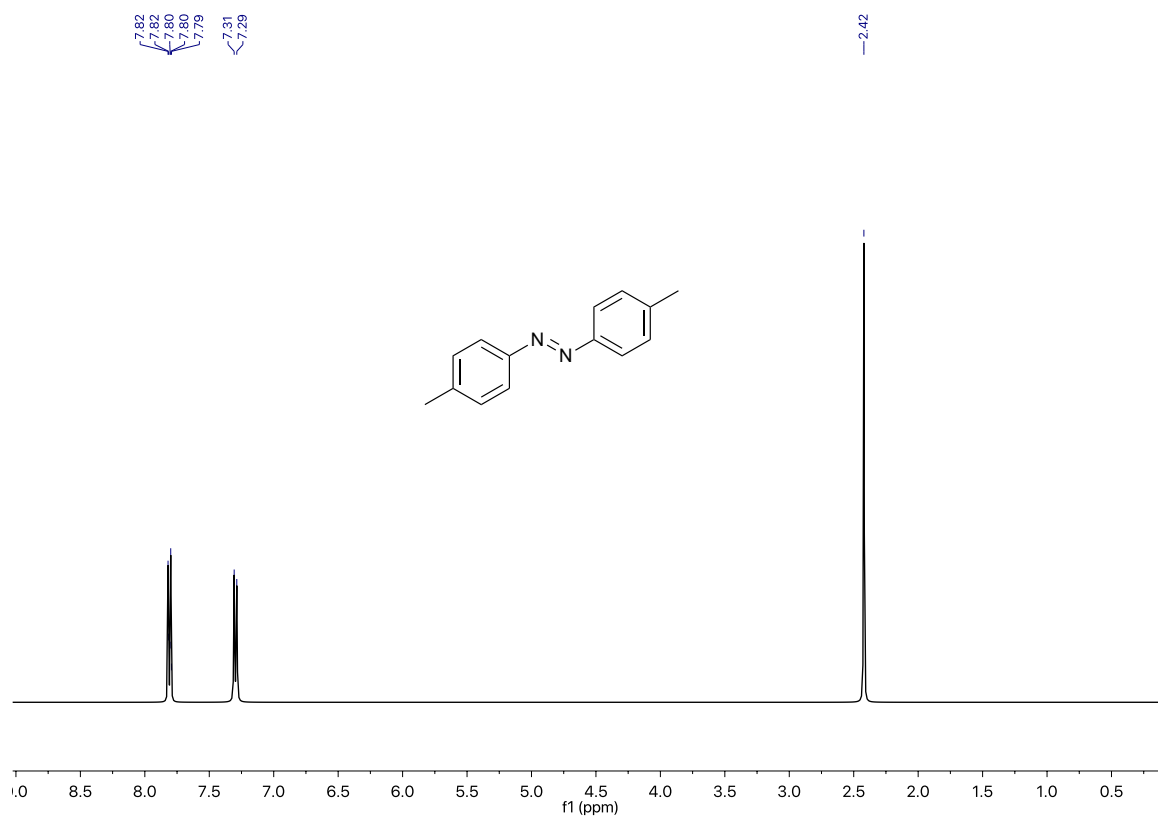
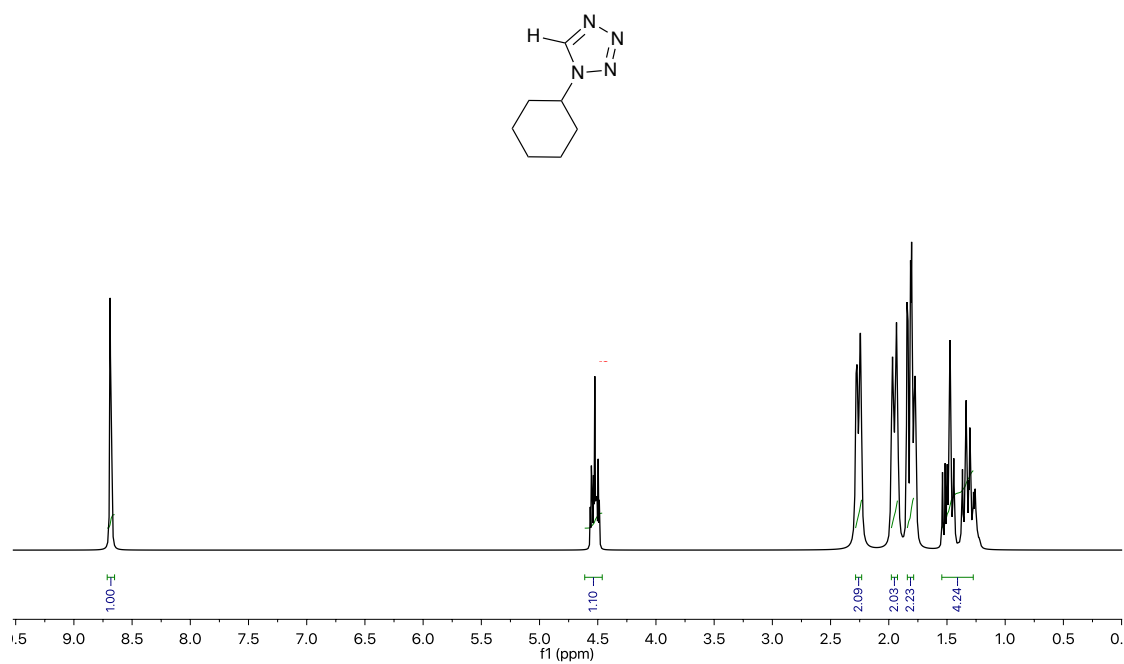
Espectro 70. RMN de ^1H del compuesto 24 en CDCl_3

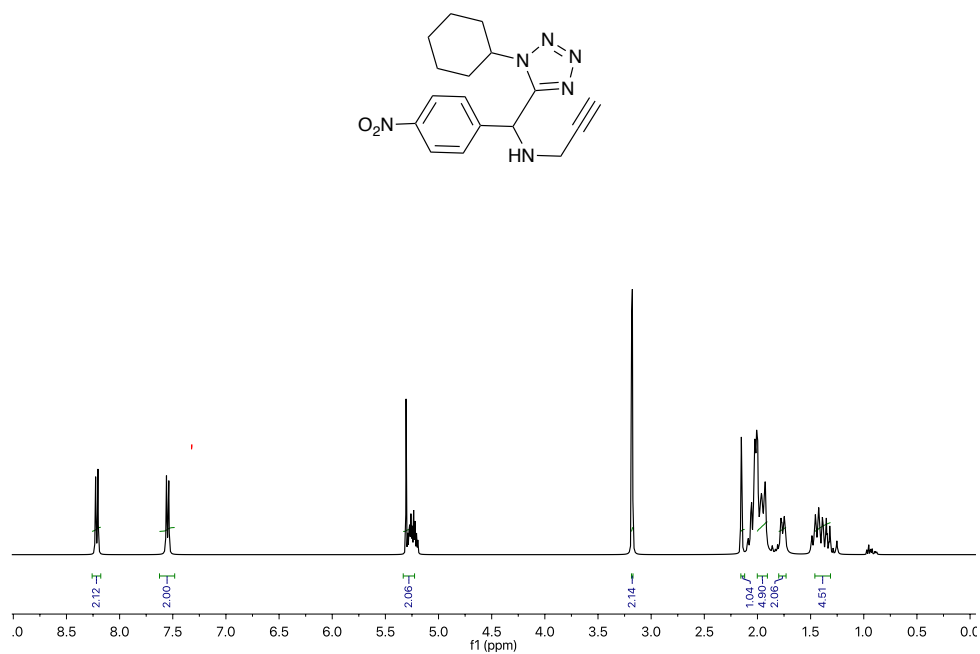
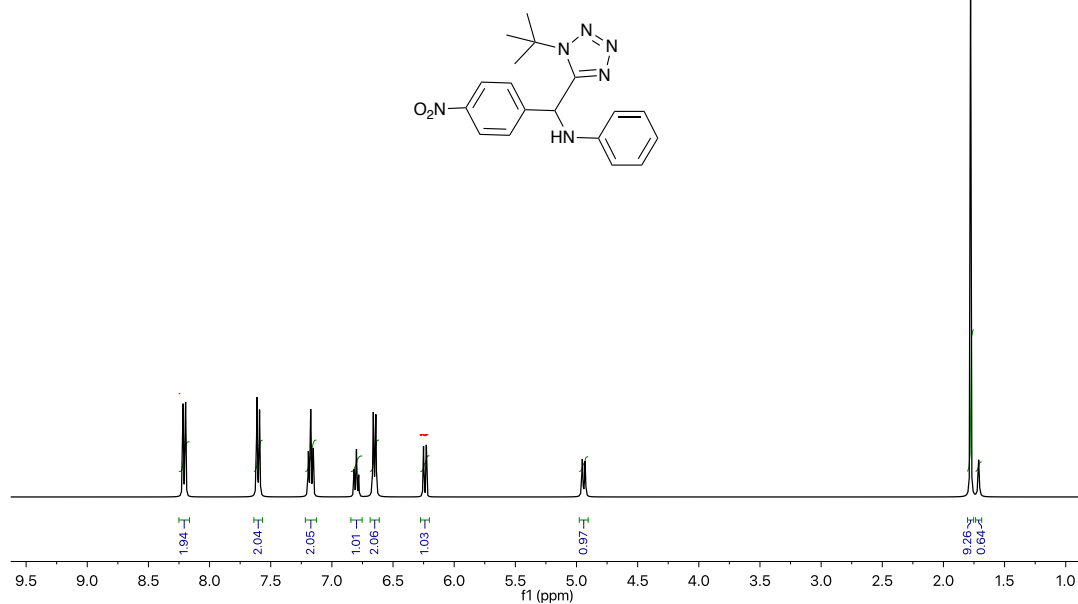


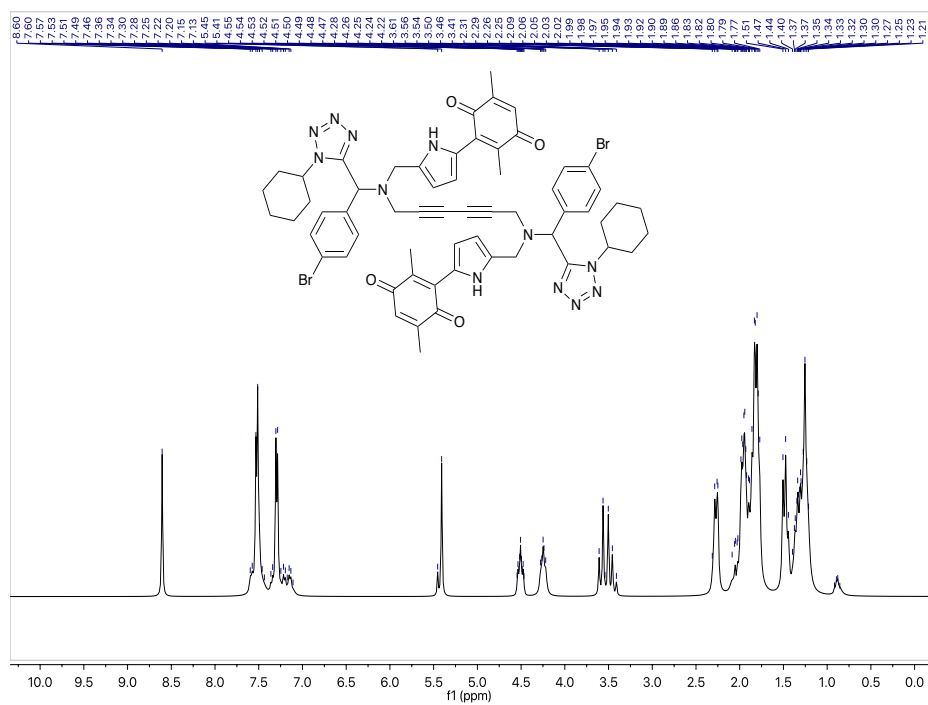
Espectro 71. RMN de ^1H del compuesto 24a en CDCl_3 .

Espectro 72. RMN de ^1H del compuesto 25 en CDCl_3 .Espectro 73. RMN de ^1H del compuesto 25a en CDCl_3 .

Espectro 74. RMN de ^1H del compuesto 26 en CDCl_3 .Espectro 75. RMN de ^1H del compuesto 26a en CDCl_3 .

Espectro 76. RMN de ¹H del compuesto 28 en CDCl₃.Espectro 77. RMN de ¹H del compuesto 29 en CDCl₃

Espectro 78. RMN de ¹H del compuesto 30 en CDCl₃.Espectro 79. RMN de ¹H del compuesto 30a en CDCl₃.



Espectro 80. RMN de ¹H del compuesto 32 en CDCl₃.

Cite this: *RSC Adv.*, 2019, 9, 18265

Oxidative amidation of benzaldehyde using a quinone/DMSO system as the oxidizing agent†

Itzel Mejía-Farfán,^a Manuel Solís-Hernández,^{ID^a} Pedro Navarro-Santos,^{ID^b} Claudia A. Contreras-Celedón,^{ID^a} Carlos Jesus Cortés-García^{ID^a} and Luis Chacón-García^{ID^{*a}}

An efficient transition-metal-based heterogeneous catalyst free procedure for obtaining the oxidative amidation of benzaldehyde using quinones as oxidizing agents in low molar proportions is described here. Pyrrolylquinones (PQ) proved to be more suitable than DDQ and 2,5-dimethylbenzoquinone to conduct the oxidation process. Although the solvent itself acted as the oxidant with low to moderate yields, PQ/DMSO provided an efficient system for carrying out the reaction under operational simplicity, mild reaction conditions, short reaction times and high yields of the desired product. The scope of the method was evaluated with substituted benzaldehydes and secondary amines. Theoretical foundations are given to explain the participation of quinones as an oxidizing agent in the reaction.

Received 17th April 2019

Accepted 3rd June 2019

DOI: 10.1039/c9ra02893e

rsc.li/rsc-advances

Introduction

Quinones, as for example 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), are used as oxidizing agents in organic synthesis.¹ However, quinones are used as oxidants in organic synthesis as well as in biological systems. For example, 1,4-benzoquinone, that is, ubiquinone, couples NAD and electrons during oxidative phosphorylation in the electron transfer chain, toward the synthesis of ATP.² Hydroquinone, a reduced form of quinone obtained as a product of the oxidation process, is oxidized to regenerate quinone, often in a simple step in the presence of oxygen. In prior studies, we reported the attainment of a new group of fluoride-recognizing quinone derivatives, the pyrrolyl quinones, from the natural product perezone and from 2,6-dimethyl-1,4-dibenzoquinone **1**.³ The anion recognition capabilities of these compounds suggested that in addition to generating radicals, the pyrrolyl quinones were deficient electron species capable of participating in oxidative addition reactions. In this way, the pyrrolyl quinones could participate in oxidative amidation, in which an aldehyde is oxidized in the presence of an amine and an oxidizing agent to give the amide.⁴ The functional group amide is an

important chemical linkage, essential for life because it forms the structural backbones of proteins.⁵ Amides form building blocks in organic synthetic chemistry and are prevalent in a variety of natural products, pharmaceuticals, agrochemicals, polymers, and materials.⁶ More than 25% of natural products and drug molecules possess an amide bond.⁷ Conventional amide synthesis methods involve coupling reactions between amines and carboxylic acids or acyl halides,⁸ anhydrides,⁹ esters,¹⁰ and acyl azides.¹¹ Catalytic methods based on transition metals¹² are considered to be environmentally unfavorable. Aldehydes have become important scaffolds for the synthesis of amides through oxidative amidation in recent years. Nakagawa *et al.* first reported the oxidative amidation of aldehydes with amines in the presence of ammonia and stoichiometric amounts of nickel peroxide as the oxidant.⁴ Recently, several groups reported photocatalytic methods based on phenazinium,¹³ Rose Bengal,¹⁴ BODIPY,¹⁵ quinolizinium compounds,¹⁶ and hemicyanine derivatives.¹⁷ This paper describes the use of pyrrolyl quinones (Scheme 1) as efficient oxidant in the oxidative amidation of benzaldehyde.

Results and discussion

The pyrrolyl quinones were obtained from the corresponding quinones as summarized in Scheme 2.

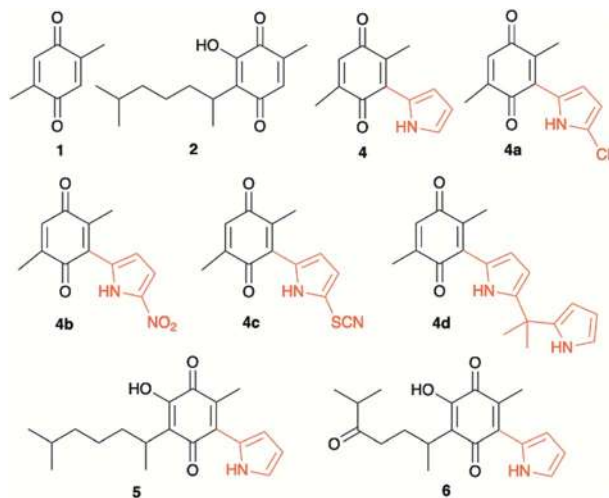
Table 1 summarizes the results of the oxidative amidation between 4-nitrobenzaldehyde and pyrrolidine using the quinones, **1**, **2**, **4**, **4a–4d**, **5**, **6**, and DDQ. Both DDQ and 1,4-benzoquinone have been tested previously for the same purposes in comparison with other oxidizing without good results.^{12a,17,18} The quantity of oxidizing agent used in this

^aLaboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edif. B-1, Ciudad Universitaria, Francisco J. Múgica, s/n, Morelia 58030, Michoacán, Mexico. E-mail: lchaco@umich.mx

^bCONACYT-Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edif. B-1, Ciudad Universitaria, Francisco J. Múgica, s/n, Morelia 58030, Michoacán, Mexico

† Electronic supplementary information (ESI) available: Spectroscopic information of compounds and theoretical information. See DOI: 10.1039/c9ra02893e





Scheme 1 Quinones and pyrrolyl quinones used in this work.

work is very low. In a typical reaction, 0.02 mmol was reacted with 0.66 mmol aldehyde. The addition of more quinone did not increase the yield, and the use of less quinone reduced the yield (Entry 6, 7 and 8, Table 1).

The reaction was carried out in acetonitrile and dimethylsulfoxide as both solvents are considered radical stabilizers.¹⁹ The change in solvent, from acetonitrile to dimethylsulfoxide, clearly altered the reaction efficiency, and the yield increased from 30–54% (input 4) to 85–98% (input 6) only by swapping acetonitrile with dimethylsulfoxide. For quinones **1**, **4**, **4a**, **4b** and **4c** the advantages of DMSO were evident.

The pyrrolyl quinones generally provided better yields than the corresponding quinone parents **1** and **2**. The best performance was obtained from thiocyanate **4c** with 98% yield in very clean reaction (input 6).

The reaction yield obtained from 2,5-dimethyl-1,4-dibenzoquinone was very low (26%, entry 1). DDQ provided a 59% yield, but many by-products were produced, complicating the reaction purification processes.

As has been described in previous oxidative amidation work, the electroattractor groups substituted in the aromatic system

favour the reaction by facilitating the nucleophilic attack of amine on carbonyl.^{12a,13,14} We explored the effects of the benzaldehyde substituents by conducting the reaction under the same conditions, but with various substituents at the benzaldehyde position 4 (–H, –NO₂, –OCH₃, –Cl, and –Br) using compound **4c** as the oxidizing agent. The results are summarized in Table 2. For the halogen substituents, a change in solvent from acetonitrile to dimethylsulfoxide provided a marked yield increase, from 6 to 57% for 4-bromobenzaldehyde and from 8 to 71% for 4-chlorobenzaldehyde (Table 2).

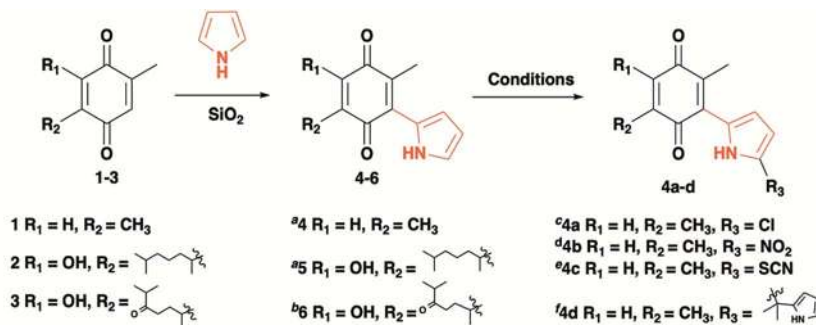
In order to evaluate the extent of oxidation to other secondary amines, the reaction was carried out with diethylamine, dibutylamine, morpholine and piperazine (Table 3).

To give theoretical insights about the participation of quinones as oxidizing agent, proper forms of the Fukui functions,²⁰ $f(r)$, have been calculated to describe the local reactive sites of the pyrrolyl quinones. The reactivity is characterized through $f(r)$, which describe the local changes occurring in the electron density $\rho(r)$ due to changes in the number of electrons N .

The $f(r)^0$ form of the Fukui functions was used as a stability descriptor pursuing zones within the pyrrolyl quinones that could stabilize a free radical. The $f(r)^0$ descriptor indicated regions in the pyrrolyl quinones in which an unpaired electron could potentially be localized after redistribution of the initial electronic density.

The highest values of $f(r)^0$ suggested that the oxygen atoms O₈ and O₉ of the quinones were the most favorable sites for stabilizing a free radical, with a subtle preference for O₈ over O₉. O₉ participates in non-bonded interactions, whereas O₈ can accept one electron to form a radical. Radical formation raises an interesting question: Do the pyrrolyl quinones accept or donate the electron? To address this question, we calculated the values of $f(r)^+$ and $f(r)^-$ of the Fukui functions in the open shell scheme (after radical formation). The value $f(r)^+$ provides information about sites that stabilize incoming charges on the PQs. The value of $f(r)^-$ gives information about the electron donor sites from which a charge may “exit” to stabilize the PQs in a subsequent step.


Table 4 indicates that the highest values of the Fukui function occurred at O₈, particularly for $f(r)^+$. Once the radical formed, O₈ preferably accepted the incoming charge. It is

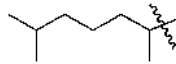
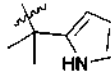
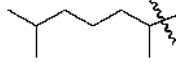
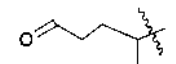


Conditions: ^aSiO₂, rt, 16 h; **4** yield 20%, **5** yield 63%, ^bRef 16a; yield 44%, ^cCuCl₂, CH₃CN, rt, 5 min; yield 66.5%, ^dBi(NO₃)₃·5H₂O, CH₂Cl₂, rt, 3 h., yield 44%, ^eKSCN, K₂S₂O₈, CH₃CN, 48 h., yield 90% ^fRef 16b., yield 42.5%

Scheme 2 Synthesis of pyrrolyl quinones.



Table 1 Oxidative amidation using quinones^a


Entry	Oxidant	R ₁	R ₂	R ₃	Yield ^b (%)		DMSO Conversion (%)	Selectivity of product (%)
					CH ₃ CN	DMSO		
1	1	-H	-CH ₃	—	18	26	85	30.5
2	2	-OH		—	68	29	52	55.7
3	4	-H	-CH ₃	-H	23	45	81	55.5
4	4a	-H	-CH ₃	-Cl	30	54	80	67.5
5	4b	-H	-CH ₃	-NO ₂	55	64	80	80
6	4c	-H	-CH ₃	-SCN	85	98	100	98
7	^c 4c	-H	-CH ₃	-SCN	—	17	84	20
8	^d 4c	-H	-CH ₃	-SCN	—	41 ^e	100	41
9	4d	-H	-CH ₃		42	25	79	31.6
10	5	-OH		-H	73	33	66	50
11	6	-OH		-H	58	27	78	34.6
12	DDQ	—	—	—	21	59	100	59

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), oxidant (0.02 mmol) solvent 2 ml (CH₃CN or DMSO), 70 °C, 19 h.
^b Isolated yields. ^c Oxidant (0.01 mmol). ^d Oxidant (0.04 mmol). ^e Polar side products were found.

important to note that $f(r)^+$ increased in the presence of DMSO by up to 7.2%, in agreement with our proposed mechanism that the quinones promoted radical formation in the presence of DMSO with synergic effects.

Electron affinity (A), chemical potential (μ), hardness (η) and electrophilicity (ω) [in eV] of benzoquinones calculated in the presence of CH₃CN and DMSO support the superiority of one solvent over another (see ESI† for more details).

Radicals are deficient species of electrons that can be stabilized or destabilized by inductive effects. However, according to the results, a direct relationship between the inductive capacity of the different substitutes of the pyrrolyl quinones and the yield of the amidation product is not appreciable.

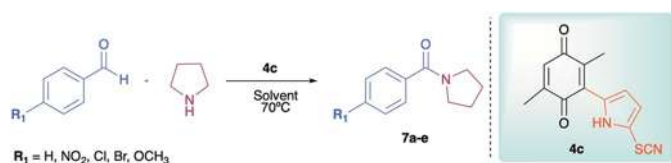
The oxidation reaction was carried out with moderate to good yields under mild reaction conditions using very low amounts of quinone (0.02 mmol equivalents) compared with the use of peroxide, which required more than 1 molar

equivalent. Interestingly 1.2 molar equivalents of amine were used, unlike other methodologies, which used 3 molar equivalents.^{15,21} The DMSO solvent provided a more efficient reaction than the acetonitrile solvent by increasing the yield and making the reaction cleaner. In previous work, the oxidative amidation of 2-oxoaldehydes²² was reported to use dimethyl sulfoxide as both the solvent and the oxidizing agent. In this case, the 2-oxoaldehydes possessed a neighboring carbonyl group that acted as an electron attractor and increased the reactivity of the aldehyde during the addition of the amine.

The increased reactivity facilitated the formation of an imine intermediary that presumably was responsible for the oxidation reaction, providing the corresponding amide and releasing dimethyl sulphide.^{22,23}

The same treatment was applied to the aldehydes in this work, revealing that the quinone addition improved the reaction efficiency and cleanliness in a fraction of the



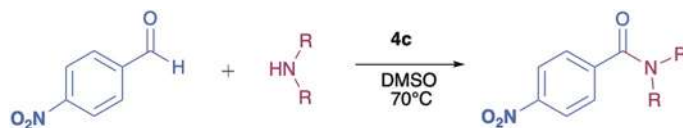
Table 2 Oxidative amidation of different aldehydes^a

Amide	R_1	Yield (%)	
		DMSO	CH_3CN
7a	-NO ₂	98	85
7b	-OCH ₃	86	56
7c	-H	64	35
7d	-Cl	71	8
7e	-Br	57	6

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), **4c** (0.02 mmol), solvent (CH_3CN or DMSO) 70 °C, 19 h. Isolated yields.

reaction time, providing higher amide yields. The results are summarized in Table 5.

DMSO radicals have been shown to be stable upon exposure to strong Brønsted–Lowry bases.²⁴ Although pyrrolidine is not a strong base, quinone can promote radical formation in DMSO

Table 3 Reaction of 4-nitrobenzaldehyde with secondary amines^a

Compound	Amine	Product	Yield (%)
8			34
8a			43
8b			87
8c			32

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), amine (1.2 eq), **4c** (0.02 mmol), DMSO 2 ml, 70 °C, 19 h. Isolated yields.

Table 4 Condensed forms of $f(r)^+$ and $f(r)^-$, calculated after the radical formed in the PQs

Compound	Gas phase		DMSO		$f(r)^+$		$f(r)^-$	
	$f(r)^+$	$f(r)^-$	$f(r)^+$	$f(r)^-$	$f(r)^+$	$f(r)^-$	$f(r)^+$	$f(r)^-$
4	0.184	0.061	0.114	0.075	0.194	0.067	0.122	0.084
4a	0.181	0.069	0.129	0.078	0.194	0.066	0.120	0.083
4b	0.182	0.057	0.125	0.080	0.195	0.063	0.143	0.088
4c	0.184	0.061	0.120	0.078	0.196	0.067	0.138	0.087

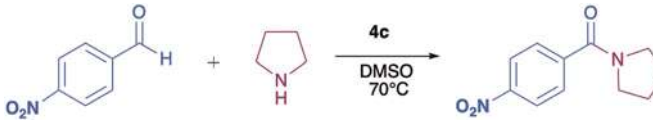
and *vice versa*. A mechanism involving cooperation between DMSO and quinone is, therefore, feasible.

The mechanism proposed here for the reaction is analogous to that proposed for a catalyst-free amidation assisted by an oxidizing agent such as peroxide (Scheme 3).

To verify the participation of oxygen in the proposed mechanism, experiments were carried out on acetonitrile and DMSO in open flask (presence of oxygen) and in argon atmosphere. The results summarized in Table 6 confirmed that oxygen is indeed necessary to carry out the reaction. The 30% yield obtained with DMSO in inert atmosphere is due to the fact that the solvent provides oxygen in the oxidation process by releasing dimethyl sulphide.²²

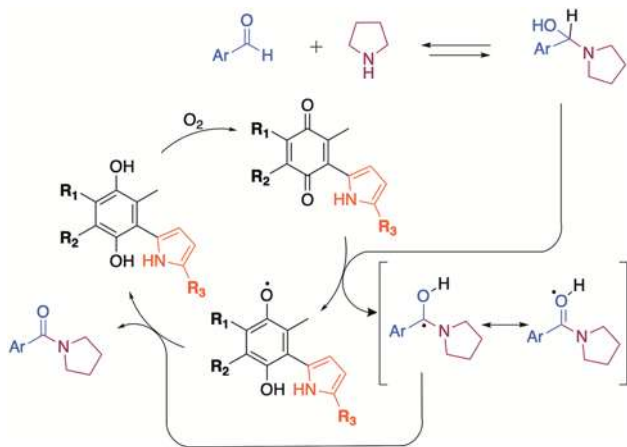


Table 5 Oxidative amidation in DMSO with and without quinone 4c

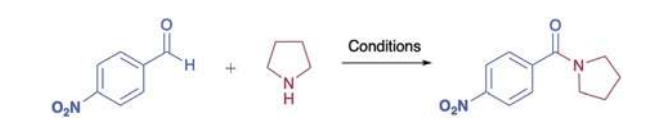


Entry	Amide	R ₁	Yield (%)	
			^a DMSO	^b DMSO/4c
1	7a	-NO ₂	30	98
2	7b	-OCH ₃	21	86
3	7c	-H	16	64
4	7d	-Cl	19	71
5	7e	-Br	14	57

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), DMSO 2 ml, 70 °C, 19 h. ^b Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), 4c (0.02 mmol), DMSO 2 ml, 70 °C, 19 h. Isolated yields.



Scheme 3 Mechanism proposed of oxidation with quinones.

Table 6 Oxidative amidation under inert atmosphere conditions and in the presence of oxygen^a


Entry	Solvent	Yield (%)
^b 1	CH ₃ CN	0
^c 2	CH ₃ CN	28
^b 3	DMSO	30
^c 4	DMSO	29

^a Reagents and conditions: aldehyde (0.66 mmol), pyrrolidine (0.79 mmol), 4c (0.02 mmol), solvent 2 ml (CH₃CN or DMSO), 70 °C, 19 h. ^b Open flask, without addition of 4c. ^c Argon atmosphere, with addition of 4c.

Conclusions

In conclusion, we have developed an efficient, metal-free oxidative amidation method under moderate reaction conditions with high yields which is, to our knowledge, the first report of this type of oxidation carried out by an organic oxidizing compound that is neither photoinductive nor peroxide. The solvents used in this work, acetonitrile and dimethylsulfoxide, are considered radical stabilizers that favor the formation of quinoid radicals generated by pyrrolylquinone facilitating the course of the reaction. We found that unlike acetonitrile, DMSO is able to carry out the oxidative amidation reaction of benzaldehyde in the absence of additive or catalyst although in low performance but interestingly, the reaction carried out in the presence of pyrrolylquinone/DMSO makes the reaction highly efficient.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Notes and references

- 1 A.-E. Wendlandt and S.-S. Stahl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 14638–14658.
- 2 T. Ohnishi, S. T. Ohnishi and J. C. Salerno, *Biol. Chem.*, 2018, **399**, 1249.
- 3 (a) L. Chacón-García, M. Valle-Sánchez and C. Contreras-Celedon, *Lett. Org. Chem.*, 2013, **10**, 632; (b) M. Tapia-Juárez, J. B. González-Campos, C. Contreras-Celedón, D. Corona, E. Cuevas-Yañez and L. Chacón-García, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 5660–5665.
- 4 K. Nakagawa, H. Onoue and K. Minami, *Chem. Commun.*, 1966, **1**, 17.
- 5 (a) T. Wiel and M. Bodanszky, *The World of Peptides: A Brief History of Peptide Chemistry*, Springer, Berlin, 1991; (b) M. Castanho and N. Santos, *Peptide Drug Discovery and Development*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012.
- 6 (a) C. L. Allen and J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 3405–3415; (b) V. F. Christian and A. G. N. Montalbetti, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 10819–10826; (c) A. El-Faham and F. Albericio, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 6557–6602; (d) S.-Y. Han and Y.-A. Kim, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2447–2467; (e) J. M. Humphrey and A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 2243–2266; (f) R. A. Shenvi, D. P. O'Malley and P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 530–541.
- 7 (a) A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan and J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.*, 1999, **1**, 55–68; (b) E. Valeur and M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 606–631.
- 8 (a) R. Luque, V. Budarin, J. H. Clark and D. J. Macquarrie, *Green Chem.*, 2009, **11**, 459–461; (b) A. Brennfürer, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 4114–4133.
- 9 G. E. Veitch, K. L. Bridgwood and S. V. Ley, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3623–3625.



- 10 Z. Fu, J. Lee, B. Kang and S. H. Hong, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 6028–6031.
- 11 E. Saxon and C. R. Bertozzi, *Science*, 2000, **287**, 2007.
- 12 (a) O. P. S. Patel, D. Anand, R. K. Maurya and P. P. Yadav, *Green Chem.*, 2015, **17**, 3728–3732; (b) J. R. Martinelli, T. P. Clark, D. A. Watson, R. H. Munday and S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 8460–8463; (c) C. Gunanathan, Y. Ben-David and D. Milstein, *Science*, 2007, **317**, 790; (d) L. U. Nordstrøm, H. Vogt and R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 17672–17673; (e) D. Srimani, E. Balaraman, P. Hu, Y. Ben-David and D. Milstein, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 2525–2530; (f) B. Kang, Z. Fu and S. H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 11704–11707; (g) C. Gunanathan and D. Milstein, *Science*, 2013, **341**, 1229712; (h) C. Chen and S. H. Hong, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 20–26.
- 13 D. Leow, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5812–5815.
- 14 F. K.-C. Leung, J.-F. Cui, T.-W. Hui, K. K.-Y. Kung and M.-K. Wong, *Asian J. Org. Chem.*, 2015, **4**, 533–536.
- 15 X.-F. Wang, S.-S. Yu, C. Wang, D. Xue and J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 7028.
- 16 J.-R. Deng, W.-C. Chan, N. Chun-Him Lai, B. Yang, C.-S. Tsang, B. Chi-Bun Ko, S. L. Fung-Chan and M.-K. Wong, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 7537.
- 17 H. Deol, M. Kumar and V. Bhalla, *RSC Adv.*, 2018, **8**, 31237.
- 18 H. I. Jiang and J. Zhao, *J. Chem. Res.*, 2015, **39**, 654.
- 19 T. Hering, A. U. Meyer, B. König, T. Hering, A. U. Meyer and B. König, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6927–6936.
- 20 P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1793.
- 21 Y.-C. Hsu, V. C.-C. Wang, K. C. Au-Yeung, C.-Y. Tsai, C.-C. Chang, B.-C. Lin, Y.-T. Chan, C.-P. Hsu, G. P.-A. Yap, T. Jurca and T.-G. Ong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 4622.
- 22 N. Mupparapu, S. Khan, S. Battula, M. Kushwaha, A. P. Gupta, Q. N. Ahmed and R. A. Vishwakarma, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1152.
- 23 M. Lin, Z. Wang, H. Fang, L. Liu, H. Yin, C.-H. Yan and X. Fu, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 10861.
- 24 C. L. Øpstad, T.-B. Melø, H.-R. Sliwka and V. Partali, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 7616.



Resumen

En el presente trabajo de investigación se estudió el uso de pirrolilquinonas como organocatalizadores en reacciones de amidación oxidativa de aldehídos con aminas secundarias bajo un procedimiento eficiente y libre de catalizadores basados en metales de transición. Las pirrolilquinonas demostraron ser más adecuadas que DDQ y 2,5-dimetilbenzoquinona para realizar el proceso de oxidación. Se obtuvieron estructuras análogas de las pirrolilquinonas con la misma capacidad reactiva las cuales fueron funcionalizadas para ser incorporadas en una maquina molecular en trabajos posteriores.

Ampliando el uso de las pirrolilquinonas y aprovechando su potencial como reconocedores de aniones, se utilizaron en reacciones de sustitución nucleofílica aromática donde demostraron ser eficientes. Esta metodología asistida por pirrolilquinonas resultó selectiva para fluorobenzaldehído usando aminas como nucleófilo obteniendo rendimientos altos y sin necesidad de realizar protección del grupo formilo.

Palabras clave: pirrolilquinonas, amidación oxidativa, máquina molecular, S_NAr .

