



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS  
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“Reducción de Birch e hidrogenación catalítica en  
quinazolinonas”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

**M. en C. Adrian Méndez Ochoa**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Jaime Escalante García**

CUERNAVACA, MORELOS

OCTUBRE, 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

Coordinación de Programas Educativos

Posgrado en Ciencias



**DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART  
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS  
PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada “Reducción de Birch e hidrogenación catalítica en quinazolinonas”, que presenta el alumno **Adrian Méndez Ochoa (5620150801)** para obtener el título de **Doctor en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dra. Laura Patricia Alvarez Berber CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Victor Barba López CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. José Ignacio Regla Contreras FES-Zaragoza-UNAM	APROBADO	
Dr. Manuel López Ortiz FES-Zaragoza-UNAM	APROBADO	
Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Ivan Omar Romero Estudillo CIQ-UAEM	APROBADO	



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**MANUEL LOPEZ ORTIZ** | Fecha:2021-09-03 14:21:59 | Firmante

a+HUSXQNPUYe4Rd1RigyblakUIGNxw+srRvpCzPSDmQG7mbrqFfgBbnTlx8C18YxolwPn/DiX4pVYIqHILLRHcXi1Pv4zRGVQShd06fLU+owWRJFKRrCkW4gMpod5OPQtggsbmO0seH5233f/kBykNuAaaztMQi8OJnlj4YmZlhbripFbladFBT9puultmdJd5FTn5RNqZgeCjWnvqBkRrAM93st0FXsVJCrBw6M5wSD5rFN4NTaKPGcrltAPHoOTmyUCOX3m7N0GrqKczQwcv5V1PeTO8NZMn3vF6a/tLONcdJQODMCPyvoDTptlJ4Cmi+vDH1x4IUaFRDnVg==

**JOSE IGNACIO REGLA CONTRERAS** | Fecha:2021-09-03 14:36:22 | Firmante

fHLyZY93zkU9xGbAbfcWpRZYsv41wx4K/1TIV9rdurRfV94X5Zkel/je5HdZDAE+1XmLxc4GGniiTBPsnEDE2owbsM3PdtQqE3bedea5211M9OFZkyfQpPwY2JtW2F9k41NpLyoN3ph/Jp6lYuQ+krmaxEgprMjW5UDuUCrXfxYKAmnxIH4APCAbnhxmd0NeO1hzBhNjH9N8JNwmSTMYcxir1BoXpoo3AFYdxcehB504xsDZsxVb4X40rDPbrahXnx5NAUHjsQXAY2hycM7uWp6IOCN41GnnuedUrf1IhaO5KKNQ2CXu8FvK0T0d3M0UqpZQU2b2fENQlfg==

**LAURA PATRICIA ALVAREZ BERBER** | Fecha:2021-09-03 15:28:36 | Firmante

ieOt0ffNIndNcndEDZC441HhYr/J4MELQ1Lv9zRRPYx8HPnvQKfPPD+pFJfDRKq/i25S6XsSQ+/aKO3SlsmjuC7g0E533E0miEJTsm/91P1eTSC9KlyVQ39m1L2teBWEtxPLLhgYom4/VaF52lj+T6TN16CcrdN28uA8LbBvERhAX2Flc+G3rJEQtrCNV7R6zyrxoKitZ1c2rifJeo33sljUDoj01Eb4CSMepTRyOvkmmZPzf+4ivXfuiunva5WHE1VA00M1O4RC5sXIXRekZzdKpODil/73IkAomFGwzFRJ4FA4RXNHWEWIs09UcE+Eblri2cxcJZuK7p3w==

**ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA** | Fecha:2021-09-03 15:52:31 | Firmante

vrONA771DjXokXngTd16YoZ3nH7kKXXUPRuMKJwU+DdQtN4Xs4StMV8v376Ktb/4LCqPmtgNP7LzPMFRIJH3epplmj7OgeDz6ToJd7xwbbS5lhKriusz+rIEgX2cwhIDsjBFzTjDQpXuph8vomSYxWVvkuWbsbpqGaJNVjHDX9SKYSECNdnc6dlNkT+opRKMaWVgoM/umZCqq0NUCPmZQ8EJsgC/wjLrJcmOq43GVEY8JBBmdJQd6nBi7sXMmNrauR40SZ1KWLgV5m9jrsRdq5sEa+NJE3zBXpJt25qCfpK8G8Pkj6qNMN9U1ot0t298QMMDqdKj5DtckYXQ==

**JOSE RAYMUNDO HUGO TLAHUEXT ROMERO** | Fecha:2021-09-06 12:25:41 | Firmante

QKwm24AEcltmFON/Xn1/rpiKtSTnZbntFPJfRLDjCnqHvSqQKqA1HZprPuCuPGLoKDeS841ztCxZS8xyV95eO7gVcBQCIGDi3qallfe9CC5s9ggDWEF1QLM4u41/DbZZSKdMf6vqZTx+2g3olmW+L8ehFx/BNPgEIPjlkTK6HR8A5CApmtYrurkzpsiaZnRoGR9U5KN1puV6qHthyc9UTYDlb/K1EyaxdZSp1ot3T4iJcLLYVnNTyl+SosKMAjuYd9q4ifcKS0r4rmMjpmCfKfAgPouJfL3vzLklmpQoZu26DDbwJ6xdjgibC+1xc64zZVhSQ9j2br0IBA==

**IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO** | Fecha:2021-09-06 15:03:15 | Firmante

pPtqwoqvR6QoFEjDpvrifVfJ4HYzW604YBrE9b/nSNU973IMZsKQf0g2jkZAn52e8GtU6ZqbgXKF1mZEQTF25EayupWzm6nCWiyEQJLWwkkxhL3wMs8HV3VJOSZk3XIMpCLCMdGzcFNDGe8Z1kOXG+9NT6KUzpmN9HWbLD/QNzbzR94nZsO7jGeqO+gofCDn5/xBf9ZzEQKfM0/ez/HfOI8dtdAenrBLTe8Bue/SqK6lGFAA1HNR5loY6TmkalkSfN/xm7suc1u0ynKkRpNxxvveuh4vnfn0NSVIXH+P5sD5FvZshjEAvOFCUXUZtnX6n6PHcv+CL0Ph44fzeHA==

**VICTOR BARBA LOPEZ** | Fecha:2021-09-06 23:21:39 | Firmante

Rh6UOV6zokVtHiDZ56kVwVfYf5FSIKJFX5syBd9XcGLYMEspQC3s0mZyhxSNoYHnWblHWAfbaTzrnXdeKKK8u+n4a7g3+EGyZiikn3k6n8a+IOE4Kb3fPQ3YAqGttKX6rRc8VupkrGU5X+156Bn+E1/2uSZ2cJxrRYKdeQliFJNmwGLuxBfL0jjB1Xbt119AGUAzJM76ibJ0xfmp9X4SGvJx2hmfrCquRtznZRIOThkZM724XpLBK6NQO+DVBL26ycNoYvTR14ULBwFD6KHXR3t0f/dbQssJxVOCUaMHNJtfsnamtiCx7tEHleYzawTAXPDkXY4M5nNzhuMg==

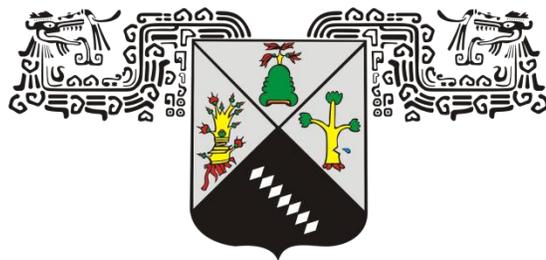
Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



vsXqxa

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/CS1silpwgm0PPUymnXA3f8igT3lc9LL4>





**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS  
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“Reducción de Birch e hidrogenación catalítica en  
quinazolinonas”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

**M. en C. Adrian Méndez Ochoa**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Jaime Escalante García**

CUERNAVACA, MORELOS

OCTUBRE, 2021



# AGRADECIMIENTOS

A los miembros del comité revisor por el tiempo empleado en la revisión del presente trabajo:

Dra. Laura Patricia Alvarez Berber

Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero

Dr. Víctor Barba López

Dr. José Ignacio Regla Contreras

Dr. Manuel López Ortiz

Dra. Angelica Berenice Aguilar Guadarrama

Dr. Iván Omar Romero Estudillo

A mi comité tutorial formado por la Dra. Angeliza Berenice Aguilar Guadarrama, el Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero y el DR. Jaime Escalante García, por sus observaciones y guía para la realización de este proyecto.

A mi esposa y a mi familia, gracias por todo al apoyo que me han brindado todo este tiempo, sin ustedes no hubiese sido posible.

Al Dr. Jaime Escalante García, quien ha sido el pilar fundamental en mi crecimiento profesional. Gracias por todo.

A mis amigos del Laboratorio 219: Dr. Gabriel Hernández, Dr. Jonathan Valdez, Dr.(c) Adrián Cristóbal, Dra.(c) Leticia Chavelas, Lic. Mitzi Rodríguez, Lic. Daniel Bahena, Dra. Verónica González.

A todo el personal que labora en el Centro de Investigaciones Químicas, gracias por su trabajo.

Al CIQ, por todas las facilidades brindadas.

Al CONACyT, por brindarme su apoyo económico con la beca No. **573014**.



El presente trabajo original se desarrolló en el laboratorio de Síntesis Asimétrica del Centro de Investigaciones Químicas del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección del Profesor Investigador Dr. Jaime Escalante García, con un apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología con el proyecto No. **256653** y la beca No. **573014**.

El presente trabajo de tesis doctoral ha generado 1 publicación:

- Méndez, A., Valdez-Camacho, J. R., & Escalante, J. (2020). Photooxidation of 2-(*tert*-Butyl)-3-Methyl-2, 3, 5, 6, 7, 8-Hexahydroquinazolin-4 (1H)-one, an Example of Singlet Oxygen *ene* Reaction. *Molecules*, 25(21), 5008.

El presente trabajo fue presentado en los siguientes eventos:

- 6ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental en El Instituto de Agroindustrias de la Universidad Tecnológica de la Mixteca y la Sociedad Mexicana de Resonancia Magnética Nuclear. Presentación en modalidad de Cartel: **Estudio cinético por <sup>1</sup>H-RMN de la fotooxidación de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4(1H)-ona.** Noviembre 2020.
- 25º Aniversario del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Presentación con el Cartel Virtual: “**Fotooxidación de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4(1H)-ona.**” Mayo 2021.

# Índice

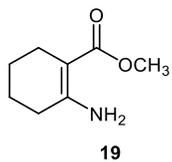
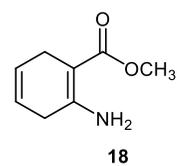
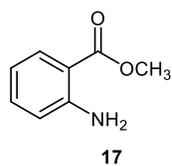
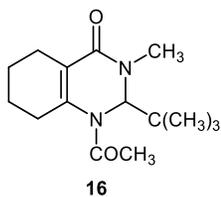
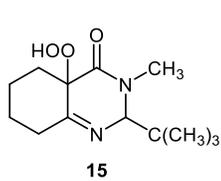
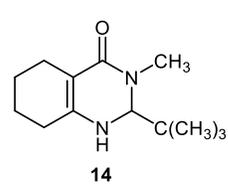
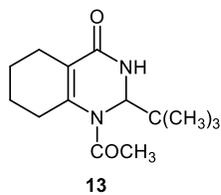
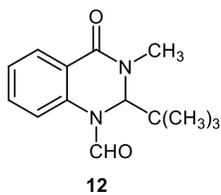
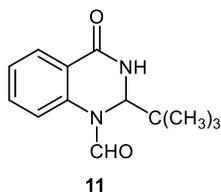
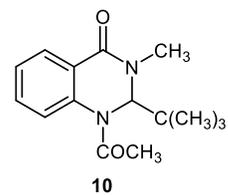
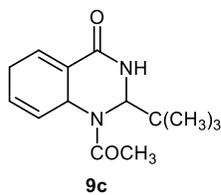
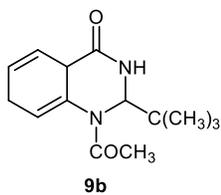
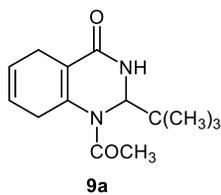
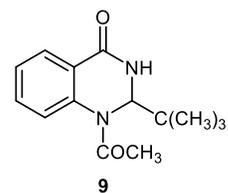
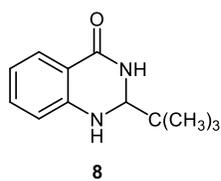
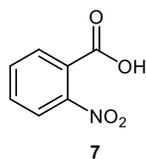
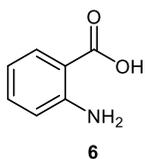
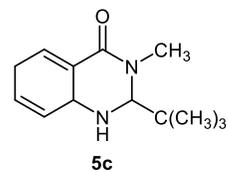
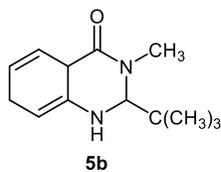
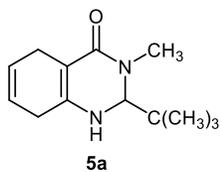
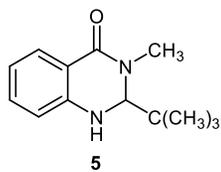
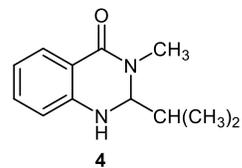
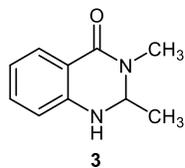
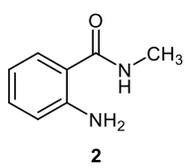
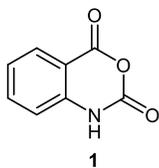
1	Introducción.....	1
2	Fundamentación teórica.....	5
2.1	Marco teórico.....	5
2.1.1	Quinazolinonas.....	5
2.1.2	Hidrogenación catalítica.....	7
2.1.3	Reducción de Birch.....	10
2.1.4	Reacciones con el oxígeno singulete.....	12
2.2	Antecedentes.....	17
2.2.1	Síntesis y resolución de quinazolinonas.....	17
2.2.2	Hidrogenación catalítica en 4( <i>IH</i> )-quinazolinonas.....	22
2.2.3	Reducción de Birch en 4( <i>IH</i> )-quinazolinonas.....	25
2.2.4	Reacciones de oxidación alílica.....	27
3	Hipótesis.....	35
4	Objetivos.....	37
5	Resultados y discusión.....	39
5.1	Síntesis de quinazolinonas.....	39
5.2	Hidrogenación catalítica en quinazolinonas.....	41
5.3	Reducción de Birch en quinazolinonas.....	49
5.4	Incorporación del grupo -OOH.....	61
5.5	Análisis de las estructuras cristalinas.....	82
6	Conclusiones.....	88
7	Metodología.....	91
7.1	Información general.....	91
7.2	Experimentales.....	93
7.2.1	Síntesis de la 2-amino- <i>N</i> -metilaminobenzamida (2).....	93

7.2.2	Síntesis de la 2-( <i>tert</i> -butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4( <i>IH</i> )-ona (5) .....	94
7.2.3	Síntesis de la 2-( <i>tert</i> -butil)-2,3-dihidroquinazolin-4( <i>IH</i> )-ona (8) .....	95
7.2.4	Síntesis de la 1-acetil-2-( <i>tert</i> -butil)-2,3-dihidroquinazolin-4( <i>IH</i> )-ona (9).....	96
7.2.5	Síntesis de la 1-acetil-2-( <i>tert</i> -butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4( <i>IH</i> )-ona (10.....).....	97
7.2.6	Síntesis de la 2-( <i>tert</i> -butil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-1( <i>2H</i> )-carbaldehído (11).....	98
7.2.7	Síntesis de la 2-( <i>tert</i> -butil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-1( <i>2H</i> )-carbaldehído (12).....	99
7.2.8	Síntesis de la 2-( <i>tert</i> -butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4( <i>IH</i> )-ona (14).....	100
7.2.9	Síntesis de la 2-( <i>tert</i> -butil)-4a-hidroperoxi-3-metil-2,4a,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4( <i>3H</i> )-ona (15).....	101
7.2.10	Síntesis de la 1-acetil-2-( <i>tert</i> -butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4( <i>IH</i> )-ona (16).....	102
8	Datos cristalograficos y refinamiento estructural.....	104
9	Espectros de RMN <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C .....	108

## Abreviaturas

<b>°C</b>	Grados centígrados	<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>α-</b>	Posición alfa	<b>Ph</b>	Fenilo
<b>β-</b>	Posición beta	<b>PtO<sub>2</sub></b>	Dióxido de platino
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno Singlete	<b>psi</b>	Unidad de presión
<b><sup>3</sup>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno Triplete	<b>QNZ</b>	Quinazolinona
<b>AcOH</b>	Ácido acético	<b>RF</b>	Rango de desplazamiento
<b>AQH</b>	Antraquinona protonada	<b>(S)-FEA</b>	R-Feniletíl amina
<b>AQN</b>	Antraquinona	<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo	<b>T</b>	Temperatura
<b>Bu-</b>	Butilo	<b>t</b>	Tiempo
<b>Cbz</b>	Carboxibenziloxi	<b><i>t</i>-</b>	<i>tert</i> -
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina	<b><i>t</i>-BuOH</b>	<i>tert</i> -butanol
<b>CC</b>	Cromatografía en columna	<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>DCM</b>	Diclorometano	<b>T.A.</b>	Temperatura Ambiente
<b>DMAP</b>	Dimetilaminopiridina	<b>T.N.</b>	Toda la Noche
<b>eq</b>	Equivalentes	<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>EtOH</b>	Etanol		
<b><i>ee</i></b>	Exceso enantiomérico		
<b>h</b>	Horas		
<b><i>i</i>-</b>	<i>iso</i> -		
<b><i>i</i>-BbCl</b>	Cloroformiato de <i>i</i> -butilo		
<b>KHMDS</b>	Hexametil-disilil amiduro de potasio		
<b>S</b>	Hexametil-disilil amiduro de litio		
<b>LiHMDS</b>	Hexametil-disilil amiduro de litio		
<b>min</b>	Minutos		
<b>MHz</b>	Mega Hertz		
<b>MP</b>	Materia prima		
<b>MW</b>	Microondas		
<b>Me</b>	Metilo		
<b>NaHMDS</b>	Hexametil-disilil amiduro de sodio		
<b>NAD(P)H</b>	Enzima oxidasa		
<b>P</b>	Presión		

## Índice de compuestos



# RESUMEN

Se sintetizaron quinazolinonas con diferentes patrones de sustitución con la finalidad de investigar los efectos estéricos y electrónicos que pudieran gobernar su reactividad frente a las condiciones de reacción en:

- a) Hidrogenación catalítica
- b) Reducción de Birch.

En ese sentido, se realizó el estudio de la hidrogenación catalítica en quinazolinonas, encontrando que cuando el sustituyente en la posición *C(2)* es menos voluminoso la reacción se lleva cabo, junto con los resultados de trabajos anteriores se logró concluir con un análisis de reactividad de las quinazolinonas para esta reacción. La reducción de Birch en quinazolinonas fue estudiada ampliamente encontrando productos con una alta reactividad frente a las condiciones de purificación por cromatografía en columna, la incorporación de un grupo protector en el *N(1)* brinda estabilidad tanto a la materia prima como a los productos obtenidos. La incorporación del grupo -OOH se lleva a cabo después de una reacción de fotooxidación de uno de los intermediarios de la reducción de Birch e hidrogenación catalítica cuando reacciona con el oxígeno del medio ambiente sin el empleo de catalizadores. Finalmente, la técnica de Resonancia Magnética Nuclear nos permitió realizar un estudio cinético para comprobar que el producto de fotooxidación se obtenía por una exposición al medio ambiente de manera cuantitativa y también se propuso su mecanismo de reacción.

# ABSTRACT

Quinazolinones with different substitution patterns were synthesized to investigate the steric and electronic effects that could conduct their reactivity against reaction conditions in:

a) Catalytic hydrogenation

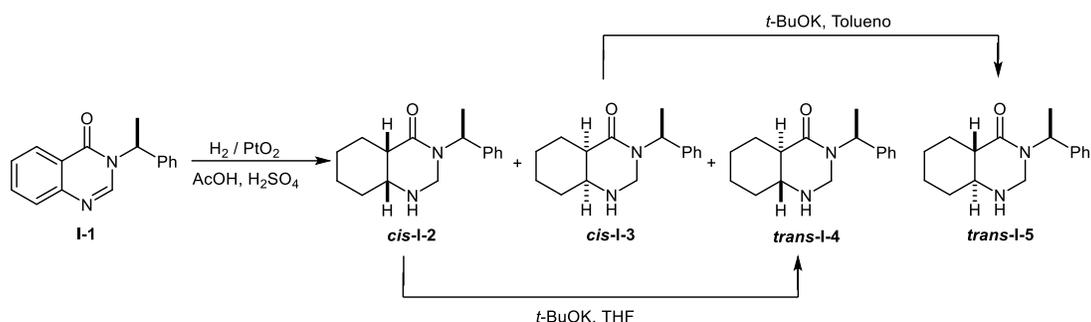
b) Birch reduction

In this sense, the study of catalytic hydrogenation in quinazolinones was carried out, finding that when the substituent in position *C(2)* is less voluminous, the reaction is carried out, together with the results of previous works, it was possible to conclude with an analysis of reactivity of quinazolinones for this reaction. The reduction of Birch in quinazolinones was widely studied finding products with high reactivity against the purification conditions by column chromatography, the incorporation of a protective group in the *N(1)* provides stability to both the raw material and the products obtained. The incorporation of the -OOH group is carried out after a photooxidation reaction of one of the intermediates of Birch reduction and catalytic hydrogenation when it reacts with oxygen in the environment without the use of catalysts. Finally, the Nuclear Magnetic Resonance technique allowed us to carry out a kinetic study to verify that the photooxidation product was obtained by exposure to the environment in a quantitative way and its reaction mechanism was also proposed.

# Introducción

# 1 Introducción

La reducción total del anillo aromático en la quinazolin-4(*1H*)-ona (**I-1**) es uno de los temas de investigación dentro de nuestro grupo. Así, la quinazolinona **I-1** enantioméricamente pura se redujo diastereoselectivamente por hidrogenación catalítica con PtO<sub>2</sub> dando como resultado las octahidroquinazolinonas *cis*-**I-2** y *cis*-**I-3** en una proporción de 6:3. Los derivados *trans*-**I-4** y *trans*-**I-5**, se obtuvieron por la epimerización de *cis*-**I-2** y *cis*-**I-3** en presencia de *t*-BuOK (**Esquema 1**).<sup>1</sup>



Esquema 1. Reducción por hidrogenación catalítica de la quinazolinona **I-1**.

En ese sentido, la hidrogenación catalítica, es una de las reacciones más utilizadas como herramientas en la síntesis química.<sup>2,3</sup> A diferencia de los compuestos olefínicos los hidrocarburos aromáticos representan un reto significativo en las reacciones de hidrogenación.<sup>4,5</sup> Esta dificultad puede presentarse probablemente debido a su estabilidad por la aromaticidad.<sup>6</sup> Para este propósito, se han empleado una gran cantidad de catalizadores como los de cobalto, rutenio, rodio, paladio y platino.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Priego, J.; Flores, P.; Ortiz-Nava, C.; Escalante, J. Synthesis of enantiopure *cis*- and *trans*-2-aminocyclohexane-1-carboxylic acids from octahydroquinazolin-4-ones. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3545-3549. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.08.032>

<sup>2</sup> Wei, Y.; Zeng, X. Catalytic Strategies toward Selective Hydrogenation of Aromatic Ketones and Phenols: Facile Synthesis of Cyclohexyl Ketones. *Synlett*, **2016**, *27*, 650-655. doi: [10.1055/s-0035-1560382](https://doi.org/10.1055/s-0035-1560382)

<sup>3</sup> Xie, J. H.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. Transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamines and imines. *Chemical Reviews*, **2011**, *111*, 1713-1760. <https://doi.org/10.1021/cr100218m>

<sup>4</sup> Gual, A.; Godard, C.; Castellón, S.; Claver, C. Soluble transition-metal nanoparticles-catalysed hydrogenation of arenes. *Dalton Transactions*, **2010**, *39*, 11499-11512. <https://doi.org/10.1039/C0DT00584C>

<sup>5</sup> Mahdi, T.; Heiden, Z. M.; Grimme, S.; Stephan, D. W. Metal-free aromatic hydrogenation: aniline to cyclohexyl-amine derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, **2012**, *134*, 4088-4091. <https://doi.org/10.1021/ja300228a>

<sup>6</sup> Smith, H. A. in *Catalysis*; Emmett, P. H., Ed.; Vol. 5; Reinhold: New York, **1957**; pp 179-181.

<sup>7</sup> Xie, J. H.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. Transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamines and imines. *Chemical Reviews*, **2011**, *111*, 1713-1760. <https://doi.org/10.1021/cr100218m>

La reducción de Birch es una reacción que involucra el uso de amoniaco líquido como disolvente y de metales alcalinos pirofóricos a temperaturas criogénicas que permiten la obtención de 1,4-ciclohexadienos a partir de compuestos bencénicos.<sup>8</sup> Al igual que la hidrogenación catalítica de quinazolinonas, nuestro grupo de investigación hace ya varios años también se interesó por realizar estas reacciones de Birch en estas moléculas.<sup>9</sup>

Con el propósito de obtener una ruta de síntesis enantioselectiva al realizar la reducción del sistema heteroaromático en quinazolinonas, se propuso a la estructura **I-6** como material de partida debido a que Priego<sup>10</sup> sugiere que la proporción de la mezcla de productos *cis*-**I-2** y *cis*-**I-3** se debe a un bloqueo espacial por parte del grupo fenilo (Ph). La incorporación del grupo *t*-Bu en la posición C2 se realizó con la intención de aumentar el efecto de bloqueo sobre una de las caras de anillo aromático. Sin embargo, después de explorar una gran variedad de condiciones de reacción para hidrogenar el anillo aromático sin tener los resultados esperados,<sup>11</sup> se optó por dividir la ruta en dos etapas. La primera etapa consistió en realizar la reducción de Birch de la quinazolinona racémica **I-6** con la intención de generar los productos **I-7a**, **I-7b** e **I-7c**. Una vez obtenidos los compuestos de reducción parcial, la segunda etapa consistiría en una hidrogenación catalítica de los sistemas olefínicos. De esta manera se producirían las octahidroquinazolinonas **I-8** (**Esquema 2**).

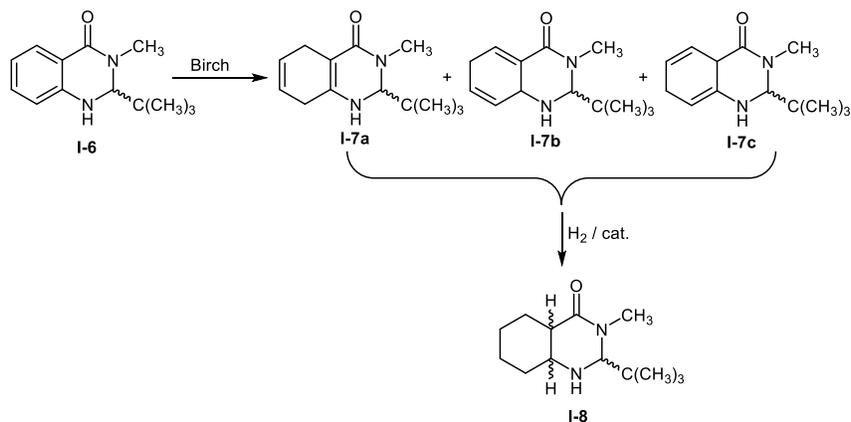
---

<sup>8</sup> McAtee, R. C.; Noten, E. A.; Stephenson, C. R. Arene dearomatization through a catalytic N-centered radical cascade reaction. *Nature communications*, **2020**, *11*, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16369-4>

<sup>9</sup> Resendiz M. C., Master's Thesis, Autonomous Morelos State University, Morelos, México, **2005**.

<sup>10</sup> Priego, J. Síntesis diastereo- y enantioselectiva de los ácidos *cis*- y *trans*- 2-aminociclohexancarboxílicos vía derivados de 4 (1H)-quinazolinonas *Doctoral Thesis, Autonomous Morelos State University, Morelos, México, 2005*.

<sup>11</sup> Méndez, A. "Síntesis y resolución del centro estereogénico en la posición 2 con sustituyente *tert*-butilo en 4-quinazolinonas." *Bachelor's thesis, Autonomous Morelos State University, Morelos, México, 2014*.



Esquema 2. Reducción de la quinazolinona **I-6** por etapas.

Además, en este trabajo también se realizaron modificaciones en el sustituyente de la posición  $N(1)$  de la quinazolinona **I-6** con la finalidad de comprender la reactividad de estos compuestos en la reducción de Birch (**Figura 1**).

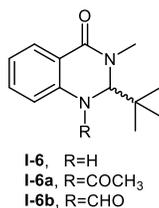


Figura 1. Sustituyentes en la posición  $N(1)$  de la quinazolinona **I-6**.

La hidrogenación catalítica y la reducción de Birch de este tipo de sistemas heteroaromáticos continúan representando un desafío, características como la diastereoselectividad dependiente de la presencia del *t*-Bu, el alto costo energético para romper la aromaticidad, así como los detalles mecanísticos que acompañan a estas transformaciones son algunas de las razones por las que es preciso explorar las condiciones de ambas reacciones.

Fundamentación

Teórica

## 2 Fundamentación teórica

### 2.1 Marco teórico

#### 2.1.1 Quinazolinonas

Las quinazolinonas (**I-10**) son la forma oxidada de las quinazolininas (**I-9**). Su estructura está definida por la presencia de un grupo carbonilo en la posición 4 y el nitrógeno de la posición 1 (**Figura 2**). Así, la numeración aceptada para las quinazolinonas se describe en la quinazolinina (**I-9**), la cual consiste en una estructura con un anillo de benceno enlazado al de la pirimidina. Los principales derivados de las quinazolinonas son las 2,3-dihidro-quinazolin-4(1H)-onas (**I-10**) y las quinazolin-4(3H)-onas (**I-11**) que difieren entre sí por la presencia de un doble enlace entre el N1 y C2.<sup>12</sup>

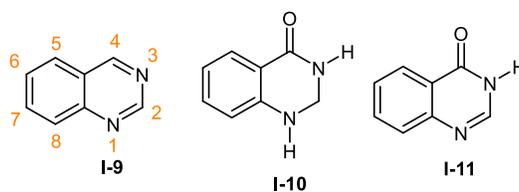


Figura 2. Estructuras de quinazolininas (**I-9**), 2,3-dihidro-quinazolin-4(1H)-onas (**I-10**) y quinazolin-4(3H)-onas (**I-11**).

Las quinazolin-4(1H)-onas tienen una variedad de potenciales farmacológicos, por ejemplo, Khairnar y colaboradores reportaron la evaluación de quinazolinonas (**I-12**) como anticancerígenos;<sup>13</sup> Gatadi y colaboradores reportaron una gran cantidad de quinazolin-4(3H)-onas evaluadas como agentes antimicrobianos<sup>14</sup> destacando el compuesto **I-13**. Archana y colaboradores reportan la evaluación de derivados de quinazolininas (**I-14**) como agentes anticonvulsivos;<sup>15</sup> Takeuchi y colaboradores reportaron la evaluación como agentes

<sup>12</sup> Sharma, P.; Kaur, G., Pahwa, R.; Sharma, A.; Rajak, H. Quinazolinone analogs as potential therapeutic agents. *Current medicinal chemistry*, **2011**, *18*, 4786-4812. <https://doi.org/10.2174/092986711797535326>

<sup>13</sup> Khairnar, N.S.; Patil, A.V.; Noolvi, M.N. Synthesis and biological evaluation of novel triazolyl quinazolin-4-one derivatives as anticancer agents. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, **2021**, *7*, 5201-5214. [https://ejmcm.com/article\\_7400.html](https://ejmcm.com/article_7400.html)

<sup>14</sup> Gatadi, S.; Lakshmi, T. V.; Nanduri, S. 4 (3H)-Quinazolinone derivatives: Promising antibacterial drug leads. *European journal of medicinal chemistry*, **2019**, *170*, 157-172. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.018>

<sup>15</sup> Srivastava, V. K.; Kumar, A. Synthesis of some newer derivatives of substituted quinazolinonyl-2-oxo/thiobarbituric acid as potent anticonvulsant agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2004**, *12*, 1257-1264. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.08.035>

antimaláricos<sup>16</sup> de algunos derivados, destacando el compuesto **I-15**, estos son solo algunos ejemplos de las aplicaciones que se encuentran reportadas para derivados de quinazolinonas (**Figura 3**).

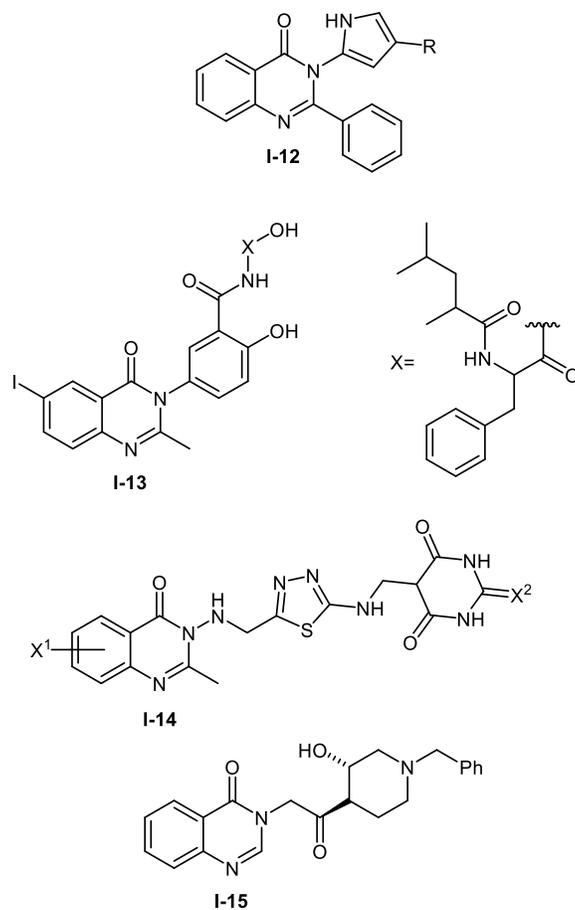


Figura 3. Usos de las Estructuras de los  $\beta$ -aminoácidos alicíclicos.

A continuación, se realizará una breve descripción de la reacción de hidrogenación catalítica.

<sup>16</sup> Takeuchi, Y.; Koike, M.; Azuma, K.; Nishioka, H.; Abe, H.; Kim, H. S.; ... Harayama, T. Synthesis and antimalarial activity of febrifugine derivatives. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 2001, 49, 721-725. <https://doi.org/10.1248/cpb.49.721>

## 2.1.2 Hidrogenación catalítica

La hidrogenación catalítica heterogénea es una de las transformaciones sintéticas más conocidas, la hidrogenación de compuestos orgánicos se lleva a cabo en presencia de un catalizador de metal adecuado, esto permite la fácil recuperación del catalizador de los productos de reacción. De esta manera, se elimina la necesidad de separación o reciclado del catalizador mediante una extracción u otra técnica de separación física.<sup>17</sup>

El hidrógeno se disocia en una superficie de paladio, seguido de la migración del átomo de un agujero a otro en todo el metal. Se cree que el hidrógeno molecular se une inicialmente brevemente a un átomo de Pd a través de su enlace  $\sigma$  H–H como se indica en (a) en la **Figura 4**.<sup>18</sup>

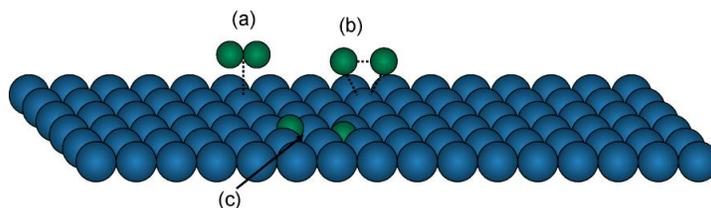


Figura 4. Hidrógeno molecular y una superficie de Pd (111): (a) el hidrógeno (o deuterio) se acerca y se une a la superficie, (b) se divide en átomos, (c) que ocupan huecos octaédricos dentro de Pd. Los átomos de Pd son azules y los de hidrógeno son verdes.

Luego, el hidrógeno molecular pasa por un estado de transición de muy baja energía que presenta la activación del enlace H–H (b). Esto da como resultado dos átomos de H en huecos adyacentes. Los átomos de hidrógeno ocupan agujeros octaédricos y, a temperaturas superiores a 50 K, pueden migrar de un agujero a otro a través de los átomos de paladio compactos.<sup>18</sup>

En 1934, Juro Horiuti y Michael Polanyi publicaron un mecanismo simple que explican la reacción entre el eteno y el hidrógeno.<sup>19</sup>

<sup>17</sup> Irfan, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Heterogeneous catalytic hydrogenation reactions in continuous flow reactors. *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 300-316. <https://doi.org/10.1002/cssc.201000354>

<sup>18</sup> Mattson, B.; Foster, W.; Greimann, J.; Hoette, T.; Le, N.; Mirich, A.; ... Schwanke, E. Heterogeneous catalysis: The Horiuti–Polanyi mechanism and alkene hydrogenation. *Journal of chemical education*, **2013**, *90*, 613-619. <https://doi.org/10.1021/ed300437k>

<sup>19</sup> Horiuti, I.; Polanyi, M. Exchange reactions of hydrogen on metallic catalysts. *Transactions of the Faraday Society*, **1934**, *30*, 1164-1172. <https://doi.org/10.1039/TF9343001164>

Los pasos del mecanismo de Horiuti-Polanyi se muestran gráficamente como una progresión en la **Figura 5**.<sup>18</sup> En rojo se muestran los átomos de deuterio ya presentes en el Pd. El eteno se une al Pd (paso 1) mediante una combinación de la donación de electrones  $\pi$  a un solo átomo de Pd y la unión  $\sigma$  a dos átomos de Pd adyacentes.

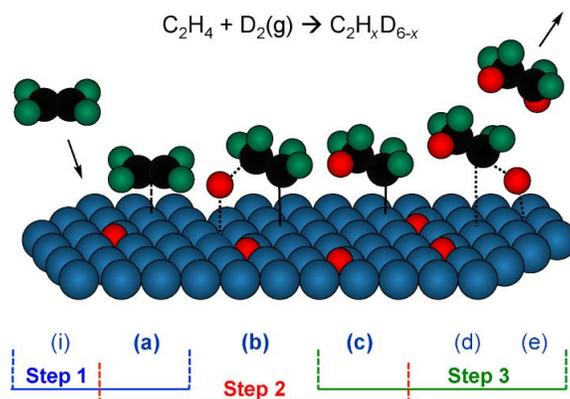


Figura 5. Mecanismo de la hidrogenación catalítica propuesto por Horiuti-Polanyi

A diferencia del hidrógeno, el eteno solo puede unirse a la superficie del Pd. En el paso 2, un átomo de deuterio (o hidrógeno) forma un enlace  $\sigma$  con el C2 mientras que el C1 forma un enlace  $\sigma$  con el paladio, (a)  $\rightarrow$  (b)  $\rightarrow$  (c). Este paso es reversible, (c)  $\rightarrow$  (b)  $\rightarrow$  (a), y conduce al potencial de múltiples intercambios deuterio-hidrógeno (D-H). Cuando tiene lugar la reacción inversa (c)  $\rightarrow$  (b), existe una buena posibilidad de que un átomo de hidrógeno se transfiera al Pd, en lugar de a un átomo de deuterio como se muestra. Finalmente, en el paso 3, el resto  $\sigma$ -etil-Pd sufre una eliminación reductora irreversible con un átomo de D o H, (c)  $\rightarrow$  (d)  $\rightarrow$  (e).

La hidrogenación ocurre usualmente con estereoquímica *syn*, es decir, ambos hidrógenos se añaden al enlace doble desde la misma cara. Por ejemplo, la hidrogenación catalítica con  $PtO_2$  del 1,2-dimetil-ciclohexeno (**I-16**) da como producto el *cis*-1,2-dimetil-ciclohexano (**I-17**) con un rendimiento del 82% (**Esquema 3**).<sup>20</sup>

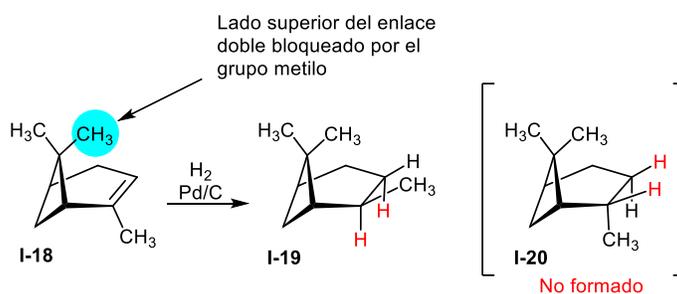
<sup>20</sup> McMurry, J. *Química orgánica 8va. Edición*, Cengage learning, 2008, 277-279.



Esquema 3. Hidrogenación catalítica del 1,2-dimetil-ciclohexeno.

Una característica interesante de la hidrogenación catalítica es que la reacción es extremadamente sensible al ambiente estérico alrededor del enlace doble. Como resultado, el catalizador se aproxima con frecuencia sólo a la cara más accesible de un alqueno, dando origen a un solo producto.<sup>20</sup>

Por ejemplo, en el  $\alpha$ -pineno (**I-18**) uno de los grupos metilo unidos al anillo con cuatro miembros se mantiene sobre la cara superior del enlace doble y bloquea la aproximación del catalizador de la hidrogenación desde ese lado (**I-20**); por tanto, la reducción ocurre exclusivamente desde el lado inferior para producir el producto **I-19** (Esquema 4).<sup>21</sup>



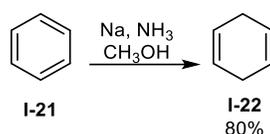
Esquema 4. Hidrogenación catalítica del  $\alpha$ -pineno.

Una vez que se han descrito algunas de las generalidades de la hidrogenación catalítica, es momento de revisar las características de la reducción de Birch.

<sup>21</sup> Yang, C.; Jiang, L.; Wang, H.; Zheng, Y.; Wang, Y. Process optimization for selective hydrogenation of  $\alpha$ -pinene over Ni/AlPO 4. *Korean Journal of Chemical Engineering*, **2018**, *35*, 409-420. <https://doi.org/10.1007/s11814-017-0307-7>

### 2.1.3 Reducción de Birch

La reducción parcial los compuestos aromáticos sustituidos es una transformación importante en la química orgánica sintética, debido a la abundancia de moléculas aromáticas que se encuentran en la naturaleza. Un dieno es mucho más reactivo que el precursor aromático, por lo que una amplia gama de posibles reactividades puede ser explorada. La reacción se lleva a cabo con sodio disuelto en amoníaco líquido y en presencia de una fuente de protones como el etanol. En el caso más simple se puede mencionar la reducción del benceno **I-21** bajo estas condiciones de reacción, generando 1,4-ciclohexadieno **I-22** (**Esquema 5**).<sup>22</sup>



Esquema 5. Reducción de Birch del benceno.

El mecanismo de la reducción de Birch del benceno (**a**) implica una secuencia de cuatro pasos (**Figura 6**): primero se forma el anión radical (**b**) mediante la transferencia de un electrón del metal, en el segundo, se forma el radical (**c**) por la protonación con el alcohol, en el tercer paso, nuevamente ocurre la transferencia de un electrón del metal para formar el carbanión (**d**), y con una nueva transferencia de un protón del alcohol se forma el producto (**e**).<sup>23</sup>

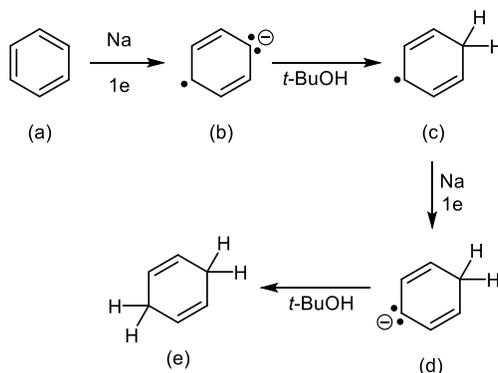
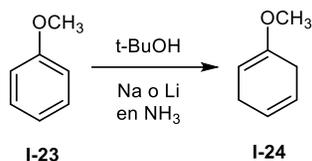


Figura 6. Mecanismo de reacción de la reducción de Birch.

<sup>22</sup> Arene Chemistry Reactions Mechanism and Methods for Aromatic Compounds, Mortier J., Wiley, **2016**, 339.

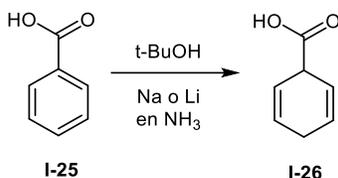
<sup>23</sup> Zimmerman, H. E. A mechanistic analysis of the Birch reduction. *Accounts of chemical research*, **2012**, *45*, 164-170. <https://doi.org/10.1021/ar2000698>

Cuando el anillo aromático tiene un sustituyente electrodonador el 1,4-ciclohexadieno formado será el que tenga un mayor número de sustituyentes de acuerdo con la regla empírica. En el caso de la reducción de Birch del anisol<sup>24</sup> (**I-23**), el producto **I-24** se forma debido a que la primera protonación ocurre en la posición *orto* (**Esquema 6**).



Esquema 6. Reducción de Birch del anisol.

Cuando el anillo aromático tiene un sustituyente electroattractor el 1,4-ciclohexadieno formado será el que tenga el menor número de sustituyentes de acuerdo con la regla empírica. En el caso de la reducción de Birch del ácido benzoico (**I-25**),<sup>25</sup> el producto **I-26** se forma debido a que la primera protonación ocurre en la posición *para* (**Esquema 7**).



Esquema 7.Reducción de Birch del ácido benzoico.

Una vez que se han descrito algunas generalidades de la reducción de Birch, es momento de describir algunas reacciones de oxidación que son importantes para este trabajo.

<sup>24</sup>Zimmerman, H. E.; Wang, P. A. The regioselectivity of the Birch reduction. *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, *115*, 2205-2216. <https://doi.org/10.1021/ja00059a015>

<sup>25</sup>Krüger, T.; Vorndran, K.; Linker, T. Regioselective arene functionalization: simple substitution of carboxylate by alkyl groups. *Chemistry—A European Journal*, **2009**, *15*, 12082-12091. <https://doi.org/10.1002/chem.200901774>



En presencia de oxígeno, el  $^3\text{Sens}$  excitado puede reaccionar de dos maneras: (A) con otra molécula directamente, para dar radicales después de la abstracción del átomo de hidrógeno o la transferencia de electrones (**fotooxidación tipo I, Figura 7**), que reaccionan posteriormente con moléculas oxígeno, o (B) con oxígeno molecular (**fotooxidación tipo II, Figura 7**) dando como resultado la formación del estado singlete excitado electrónicamente de oxígeno ( $^1\text{O}_2$ ), que es reactivo con compuestos insaturados que incluyen muchos lípidos. La transferencia de electrones menos eficiente del  $^3\text{Sens}$  al oxígeno conduce a la formación del ion superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ).<sup>28</sup>

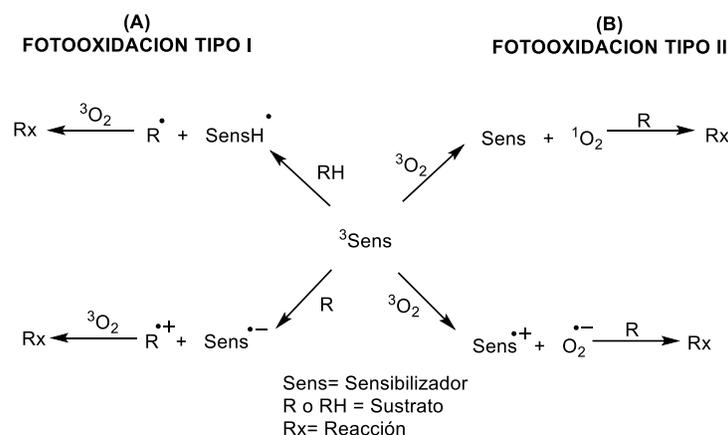


Figura 7. Reacciones de oxidación empleando  $^1\text{O}_2$ .

El oxígeno molecular singlete ( $^1\text{O}_2$ ) desempeña un papel importante en muchos procesos fotoquímicos.<sup>29</sup> El  $^1\text{O}_2$  es utilizado por su capacidad para oxidar compuestos orgánicos, en síntesis. A continuación, se describen las 3 reacciones fundamentales con el  $^1\text{O}_2$ , cicloadiciones [4 + 2], cicloadiciones [2 + 2] y la reacción *eno*.<sup>30</sup>

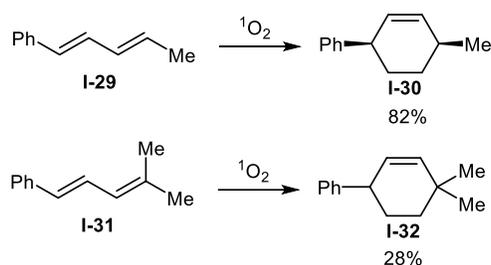
La cicloadición [4 + 2] de oxígeno singlete a sistemas insaturados se describe generalmente como concertada. La oxigenación de los dienos conjugados se produce preferentemente a través de una 1,4-cicloadición para formar un endoperóxido. La quimioselectividad en dienos acíclicos depende principalmente de la cantidad de conformero *s-cis* en el equilibrio

<sup>28</sup> Gollnick, K., Type II Photooxygenation Reactions in Solution. In: Noyes, W.A., Hammond, G.S., Pitts, J.N. (Eds.), *Advances in Photochemistry*, 1986, vol. 6. Wiley.

<sup>29</sup> Clennan, E. L.; Pace, A. Advances in Singlet Oxygen Chemistry. *Tetrahedron* 2005, 61, 6665-6691. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.04.017>

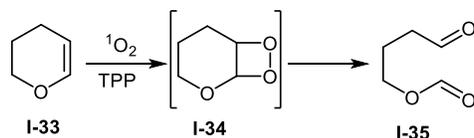
<sup>30</sup> Ghogare, A. A., & Greer, A. Using singlet oxygen to synthesize natural products and drugs. *Chemical Reviews*, 2016, 116, 9994-10034. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00726>

necesario para una adición concertada [4 + 2]. Incluso la presencia de un poco del conformero s-cis puede dar lugar a una cantidad apreciable de endoperóxido debido a las muy bajas energías de activación de este modo de reacción. En el **Esquema 9** se observan los sistemas conjugados **I-29**, e **I-31** quienes después de reaccionar con el  $^1\text{O}_2$  se observan los aductos 1,4 **I-30** e **I-32**. El rendimiento decreciente de los aductos 1,4 de **I-30** a **I-32** se puede explicar fácilmente sobre la base de factores estéricos que desempeñan un papel en la isomería conformacional s-cis / s-trans.<sup>31</sup>



Esquema 9. Cicloadición [4 + 2] con el oxígeno singulete.

La nucleofilia de un doble enlace aumenta con la presencia del heteroátomo de modo que los derivados parcialmente saturados como éteres enólicos cíclicos o enaminas reaccionan fácilmente con el oxígeno singlete mediante cicloadición [2 + 2]. Estos dioxetanos térmicamente inestables producen productos de escisión. La naturaleza del heteroátomo, el tamaño del anillo, la sustitución y los factores ambientales influyen en la distribución del producto. Así, en la fotooxigenación del dihidropirano **I-33** en presencia de tetrafenilporfirina (TPP), se forma el dioxetano **I-34** y finalmente el compuesto dicarbonílico **I-35** quien es el producto esperado de la escisión del dioxetano **I-34** (**Esquema 10**).<sup>32</sup>

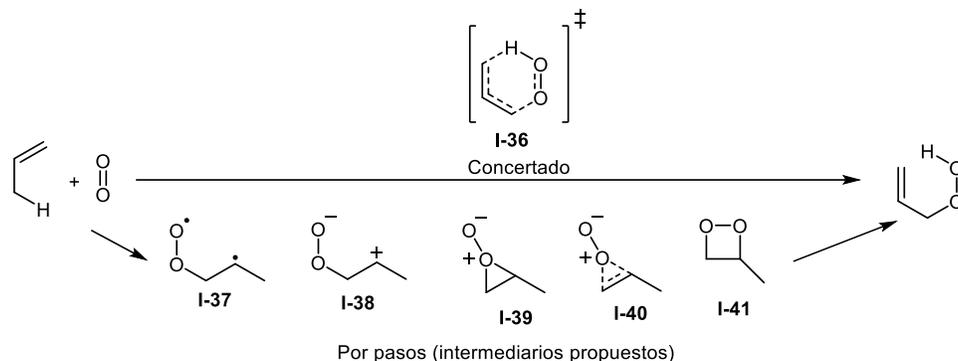


Esquema 10. Cicloadición [2 + 2] con el oxígeno singulete.

<sup>31</sup> Iesce, M. R.; Cermola, F. Photooxygenation, [2 + 2] and [4 + 2]. In CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 3rd ed.; Griesbeck, A., Oelgemöller, M., Ghetti, F., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, **2012**; pp 727-764.

<sup>32</sup> Iesce, M. R.; Cermola, F.; Rubino, M. Photooxygenation of NonAromatic Heterocycles. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1053-1075. <https://doi.org/10.2174/138527207781369254>

La reacción eno ocurre cuando el  $^1\text{O}_2$  ataca el centro de un enlace doble seguido de la abstracción de un átomo de hidrógeno alílico y el desplazamiento alílico simultáneo del doble enlace.<sup>33</sup> Como resultado de esta reacción, se forman hidroperóxidos alílicos (**Esquema 11**).



Esquema 11. Posibles mecanismos de reacción de la reacción “eno” en un sistema alílico.

La cuestión principal es si la reacción de  $^1\text{O}_2$  eno es concertada o escalonada. Podría producirse un mecanismo concertado en el que los cambios de enlace característicos tienen lugar a través de un estado de transición de anillo de seis miembros (**I-36**, **Esquema 11**). Alternativamente, también podría tener lugar una variedad de procesos escalonados que involucren varios intermediarios. Los intermediarios propuestos incluyen un birradical/dipolar abierto (**I-37** o **I-38** respectivamente), un peróxido (**I-39**), un intermedio exciplex (**I-37**, un complejo de transferencia de carga en estado excitado), un 1,2-dioxetano (**I-40**), así como degradaciones entre todas estas posibilidades. Generalmente, en la adición de  $^1\text{O}_2$  a los alquenos simples, la formación del intermedio peróxido (**I-41**) se vuelve más probable. Por otro lado, en la fotooxidación de alquenos ricos en electrones existe una correlación entre **I-37** e intermedios dipolares abiertos (**I-38**).<sup>34</sup>

El resultado estereoquímico y regioquímico se puede determinar mediante la evaluación de las interacciones conformacionales, estéricas, electrónicas y de enlace de hidrógeno en el peróxido a través de la superficie de energía potencial. Las características clave de la

<sup>33</sup> Waldemar, A.; Bosio, S.; Bartoschek, A.; Griesbeck, A. G. Ene-Reactions with Singlet Oxygen. In *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd ed.; Horspool, W., Francesco, L., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, **2004**; pp 8/1-8/20.

<sup>34</sup> Alberti, M. N.; Orfanopoulos, M. Unraveling the mechanism of the singlet oxygen ene reaction: recent computational and experimental approaches. *Chemistry—A European Journal*, **2010**, *16*, 9414-9421. <https://doi.org/10.1002/chem.201000752>

reacción<sup>35</sup> incluyen:

1. El oxígeno singlete funciona como electrófilo y el alqueno como componente nucleófilo de la reacción.
2. Es un proceso suprafacial que implica la adición de oxígeno y la eliminación de hidrógeno de la misma cara del alqueno.
3. Solo aquellos hidrógenos alineados adecuadamente para maximizar la superposición en el enlace alqueno en desarrollo están sujetos a abstracción.
4. La abstracción de hidrógeno ocurre preferentemente en el lado más poblado del alqueno.
5. Los efectos de dirección de Markovnikov juegan poco o ningún papel en la determinación del final del alqueno del que se produce la abstracción de hidrógeno.
6. Los enlaces de hidrógeno.

Hasta este momento se han descrito aspectos teóricos que permitirán abordar los antecedentes del presente proyecto. A continuación, se revisarán algunos reportes e la literatura que dan soporte a la investigación realizada.

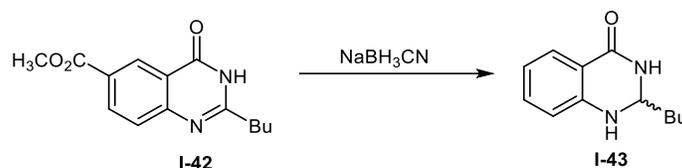
---

<sup>35</sup> Clennan, E. L.; Pace, A. Advances in Singlet Oxygen Chemistry. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665-6691. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.04.017>

## 2.2 Antecedentes

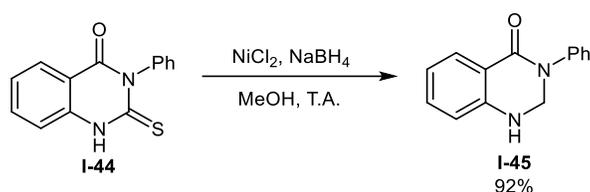
### 2.2.1 Síntesis y resolución de quinazolinonas

La síntesis de quinazolinonas [2,3-dihidro-4(1H)-quinazolinonas] puede realizarse por varias rutas, en el primer caso se destaca la reducción de 4(3H)-quinazolinonas como se describe en el **Esquema 12** el compuesto **I-42** es reducido con cianoborohidruro de sodio para producir la dihidro-4(1H)-quinazolinona **I-43**.<sup>36</sup>



Esquema 12. Síntesis de dihidro-4(1H)-quinazolinonas a partir de 4(3H)-quinazolinonas.

De acuerdo con el **Esquema 13** la 4(1H)-quinazolina **I-45** se produce con un 92% de rendimiento cuando la 2-tioxo-quinazolinona **I-44** es reducida por la reacción con borohidruro de sodio y cloruro de níquel en metanol a temperatura ambiente.<sup>37</sup>



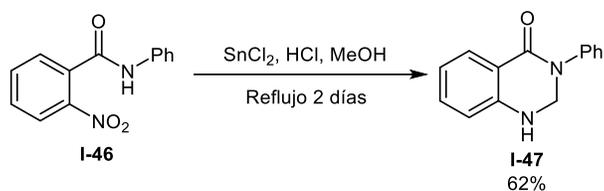
Esquema 13. Síntesis de dihidro-4(1H)-quinazolinonas a partir de 2-tioxo-quinazolinona.

Otra metodología reportada es empleando nitroarilbenzamidias como el compuesto **I-46** que al reaccionar con cloruro de estaño y metanol en medio ácido a reflujo producen la 4(1H)-quinazolinona **I-47** con un rendimiento del 62% (**Esquema 14**).<sup>38</sup>

<sup>36</sup> Levin, J. I.; Chan, P. S.; Bailey, T.; Katocs Jr, A. S.; Venkatesan, A. M. The synthesis of 2, 3-dihydro-4 (1H)-quinazolinone angiotensin II receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1994**, *4*, 1141-1146. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80244-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80244-4)

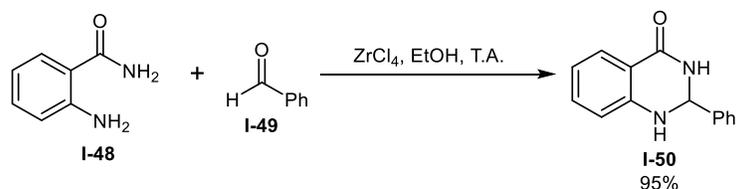
<sup>37</sup> Khurana, J. M.; Kukreja, G. Nickel boride mediated reductive desulfurization of 2-thioxo-4 (3H)-quinazolinones: A new synthesis of quinazolin-4 (3H)ones and 2, 3-dihydro-4 (1H)-quinazolinones. *Journal of heterocyclic chemistry*, **2003**, *40*, 677-679. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570400419>

<sup>38</sup> Yoo, C. L.; Fettinger, J. C.; Kurth, M. J. Stannous Chloride in alcohol: a one-pot conversion of 2-nitro-N-arylbenzamidias to 2, 3-dihydro-1 H-quinazolin-4-ones. *The Journal of organic chemistry*, **2005**, *70*, 6941-6943. <https://doi.org/10.1021/jo050450f>



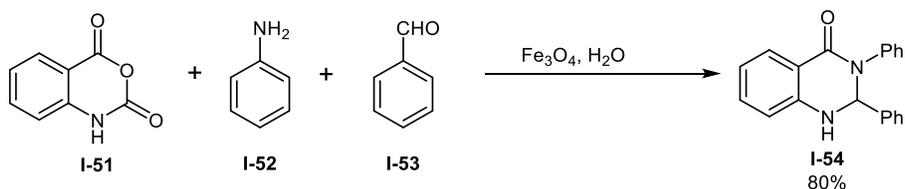
Esquema 14. Síntesis de dihidro-4(1H)-quinazolinonas a partir de nitroarilbenzamidias.

Las antranilamidias también son empleadas para la síntesis de 4(1H)-quinazolinonas en reacciones que incluyen por lo menos dos pasos de síntesis, en el **Esquema 15** se describe la reacción entre la antranilamida **I-48** con el benzaldehído **I-49** en presencia de cloruro de circonio (IV) para formar la 4(1H)-quinazolinona **I-50** con un 95% de rendimiento.<sup>39</sup>



Esquema 15. Síntesis de dihidro-4(1H)-quinazolinonas a partir de antranilamidias.

Además, el anhídrido isatoico **I-51** junto con anilina **I-52** y benzaldehído **I-53** son utilizados en la síntesis de la 4(1H)-quinazolinona **I-54** con un rendimiento del 80% en reacciones “one pot” utilizando agua como disolvente (**Esquema 16**).<sup>40</sup>

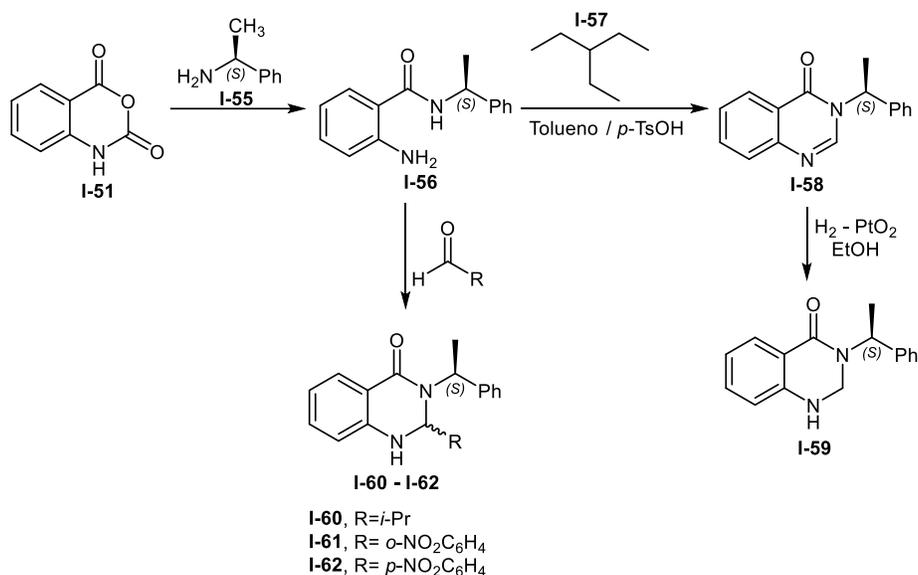


Esquema 16. Síntesis de dihidro-4(1H)-quinazolinonas a partir de nitroarilbenzamidias.

<sup>39</sup> Abdollahi-Alibeik, M.; Shabani, E. Synthesis of 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1H)-ones catalyzed by zirconium (IV) chloride as a mild and efficient catalyst. *Chinese Chemical Letters*, **2011**, *22*, 1163-1166. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2011.05.011>

<sup>40</sup> Zhang, Z. H.; Lü, H. Y.; Yang, S. H.; Gao, J. W. Synthesis of 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1 H)-ones by three-component coupling of isatoic anhydride, amines, and aldehydes catalyzed by magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles in water. *Journal of combinatorial chemistry*, **2010**, *12*, 643-646. <https://doi.org/10.1021/cc100047j>

En nuestro grupo de investigación, Escalante<sup>41</sup> reportó la síntesis de 4(*IH*)-quinazolinonas empleando el anhídrido isatoico **I-51** como materia prima, en el primer paso agregando la (*S*)-Feniletilamina **I-55** para formar la aminobenzamida **I-56**, posteriormente es condensada con el orto-formiato de etilo **I-57** para producir la 4(*3H*)-quinazolinona **I-58**. Finalmente, mediante una reacción de hidrogenación esta se redujo para formar la 4(*IH*)-quinazolinona **I-59** (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de quinazolinonas a partir de anhídrido isatoico.

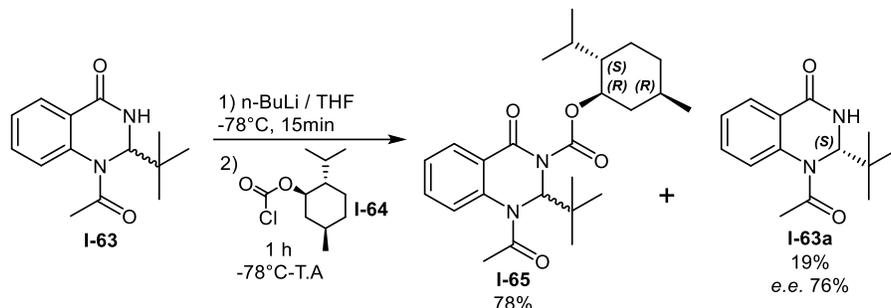
Además, se reportó la síntesis de la mezcla diastereoisomérica de las 4(*IH*)-quinazolinonas **I-60** a **I-62** empleando la ruta descrita en el esquema anterior, sustituyendo el *o*-formiato de etilo por un aldehído en el paso de condensación con la aminobenzamida **I-56**, de esta manera también se evita la reacción de hidrogenación (Esquema 17).

También, Méndez<sup>11</sup> reportó resultados preliminares para la resolución cinética de la 4(*IH*)-quinazolinona **I-63**, cuando reaccionó con el (*R*)-(-)-cloroformiato de mentilo **I-64**, generando la mezcla diastereoisomérica **I-65** con un 78% de rendimiento después de la purificación y la 4(*IH*)-quinazolinona **I-63a** que no reaccionó con un rendimiento del 19%

<sup>41</sup> Escalante, J.; Ortíz-Nava, C.; Flores, P.; Priego, J. M.; García-Martínez, C. Synthesis, NMR and crystallographic studies of 2-substituted dihydroquinazolinones derived from (*S*)-phenylethylamine. *Molecules*, **2007**, *12*, 173-182. <https://doi.org/10.3390/12020173>

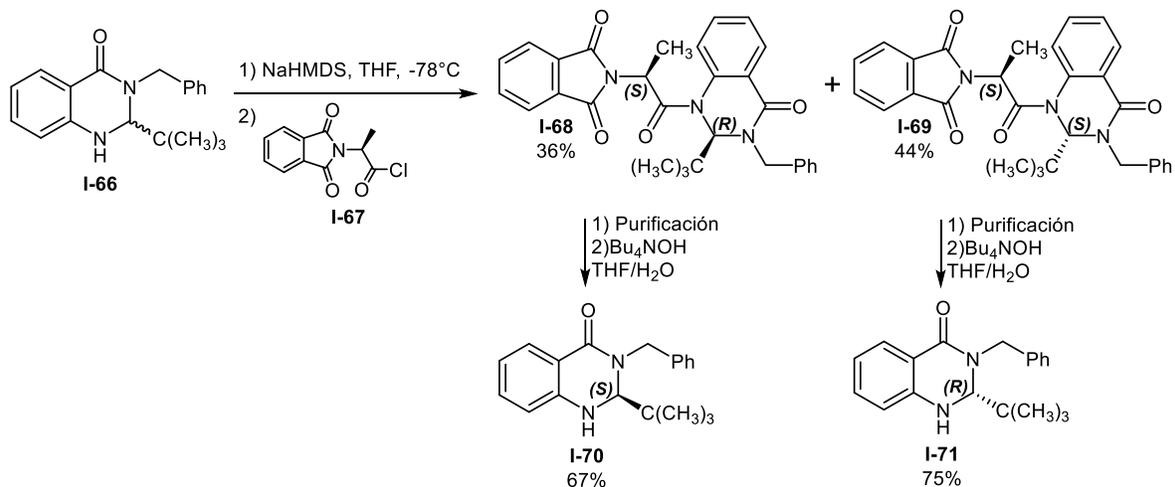
después de la purificación.

Una vez que se midió la rotación óptica del compuesto **I-63a** y se realizó un análisis por HPLC quiral se determinó un *e.e.* de 76% (**Esquema 18**).



Esquema 18. Resolución cinética de la quinazolinona.

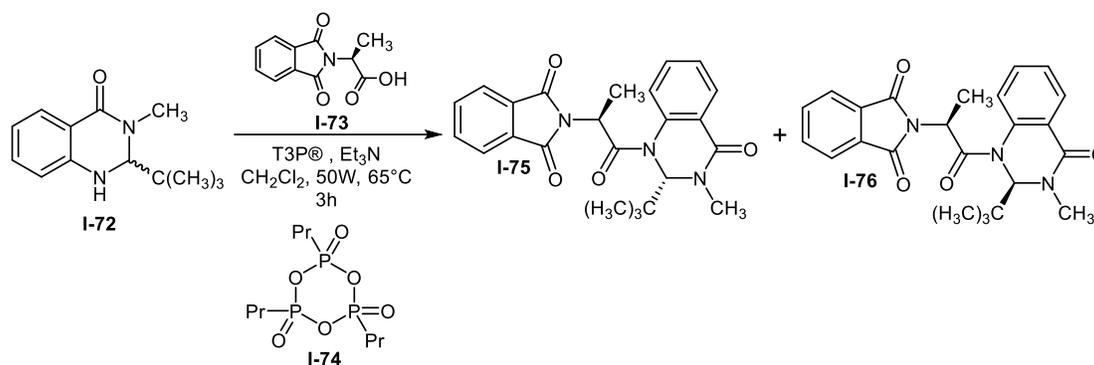
Por otro lado, Cabrera-Rivera<sup>42</sup> reportó la resolución de la 4(1H)-quinazolinona **I-66** utilizando como auxiliar quiral el cloruro del ácido (*S*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il) propanoico **I-67** generando los diastereoisómeros **I-68** e **I-69** con un rendimiento de 36% y 44% respectivamente. La hidrólisis usando hidróxido de tetrabutilamonio proporcionó los enantiómeros **I-70** e **I-71** con un rendimiento de 67% y 75% respectivamente (**Esquema 19**).



Esquema 19. Resolución de la 4(1H)-quinazolinona I-66.

<sup>42</sup> Cabrera-Rivera, F. A.; Escalante, J. Synthesis, Resolution and Absolute Configuration of 2, 3-Dihydro-2-*tert*-Butyl-3-N-Benzylquinazolin-4-One: A Possible Chiral Auxiliary for Synthesis of  $\beta$ -Amino Cyclohexancarboxylic Acid. *International Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 4, 48-54. DOI:10.4236/ijoc.2014.41007

Finalmente, Méndez<sup>43</sup> reportó la resolución de la 4(*1H*)-quinazolinona **I-72** utilizando el ácido (*S*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il) propanoico **I-73** como auxiliar quiral y el anhídrido propilfosfónico T3P® **I-74**, generando los diastereoisómeros **I-75** e **I-76** con un rendimiento de 83% para la mezcla de compuestos (**Esquema 20**).



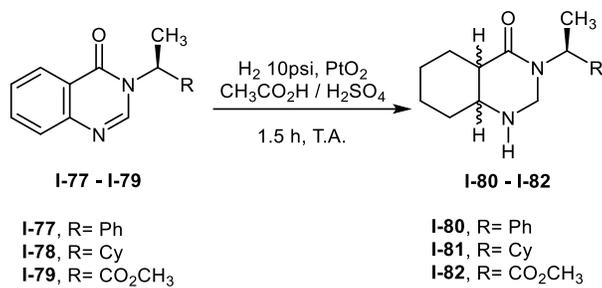
Esquema 20. Resolución de la 4(*1H*)-quinazolinona **I-72**

A continuación, se describen los antecedentes sobre la hidrogenación catalítica en 4(*1H*)-quinazolinonas.

<sup>43</sup> Méndez, A. “Síntesis y Resolución de 4-Quinazolinonas y su Posible Utilidad en la Síntesis de Ácidos  $\beta$ -Aminociclohexancarboxílicos”. *Master’s Thesis, Autonomous Morelos State University, Morelos, México, 2017.*

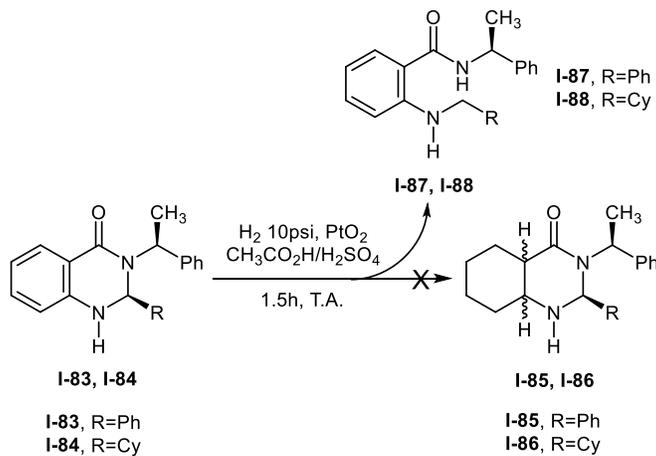
## 2.2.2 Hidrogenación catalítica en 4(1H)-quinazolinonas

Priego<sup>10</sup> describe en su tesis doctoral la hidrogenación catalítica de 4(1H)-quinazolinonas modificando el sustituyente en la posición 3. En el **Esquema 21** se observan las condiciones generales de reacción que se realizaron a los compuestos I-77 a I-79, generando las mezclas diastereoisoméricas de los productos **I-80** a **I-82** respectivamente.



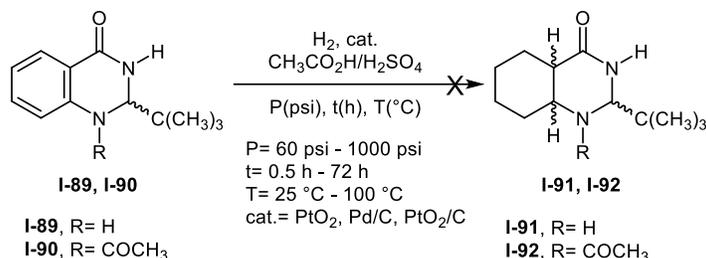
Esquema 21. Hidrogenación catalítica de quinazolinonas con diferente sustitución en el N(3).

Además, con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad en los productos, se incorporaron grupos como el fenilo y el ciclohexilo como sustituyente en la posición 2. En el **Esquema 22** se muestran las condiciones de la reacción de las quinazolinonas **I-83** e **I-84**, en lugar de generarse las mezclas diastereoisoméricas **I-85** e **I-86** los productos aislados correspondieron a la estructura **I-88** e **I-89** con la ruptura del enlace C(2)-N(3).



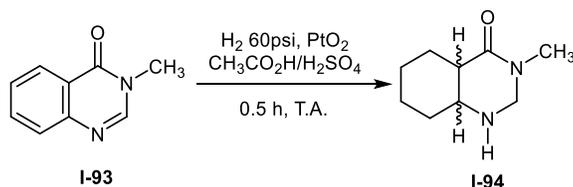
Esquema 22. Hidrogenación catalítica de las quinazolinona con ruptura del enlace C(2)-N(3).

Por otra parte, se incorporó el sustituyente *tert*-butilo en la posición *C*(2) con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad reportada por Priego, las quinazolinonas **I-89** e **I-90** se hicieron reaccionar bajo las condiciones que se muestran en el **Esquema 23** variando las presiones empleadas (*P*) llegando a las 1000 psi, la temperatura (*T*) alcanzando los 100°C y tiempos de reacción (*t*) de hasta 72 h así como los catalizadores (*cat.*), sin embargo, después de realizar el tratamiento de la reacción no se identificó la formación de algún producto.<sup>43</sup>



Esquema 23. Hidrogenación de quinazolinonas con diferente sustitución en *N*(1).

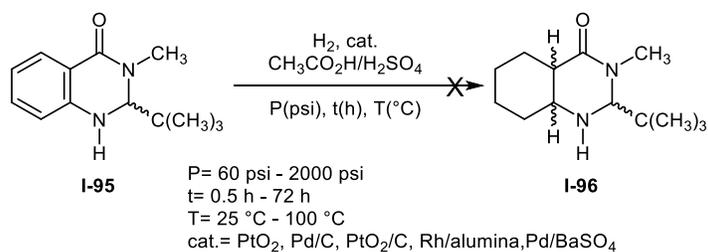
Con las variaciones realizadas a las condiciones de reacción del esquema anterior, se sugirió un efecto de resonancia de los pares de electrones de los *N*(1) y *N*(3) como los responsables de la nula reactividad de las quinazolinonas. Se realizó la hidrogenación catalítica de la quinazolinona **I-93** incorporando el grupo metilo en el *N*(3) generando así el producto **I-94** (**Esquema 24**).



Esquema 24. Hidrogenación catalítica de quinazolinona sin *t*-Bu en el *C*(2).

Con este resultado, se incorporó el sustituyente metilo y *tert*-butilo en una sola quinazolinona con la finalidad de comprobar si habría un cambio de reactividad. En el **Esquema 18** se observan las condiciones de reacción de la quinazolinona **I-95** en la que también se realizaron variaciones en presión, temperatura, tiempos de reacción y catalizadores.

Sin embargo, después de trabajar una parte del crudo de la reacción no se encontró evidencia de la formación del producto **I-96**.



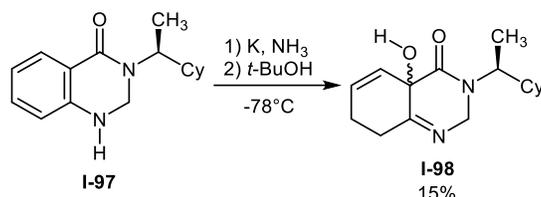
*Esquema 25. Hidrogenación de la quinazolinona I-95.*

Finalmente se demostró que al incorporar un grupo *tert*-butilo y el grupo metilo en la quinazolinona **I-95** no se logró reducir el anillo benzopirimidínico, razón por la cual se intentó una ruta de síntesis alterna, en principio se realizaría una dearomatización mediante la reducción de Birch y posteriormente con los productos parcialmente reducidos la reactividad frente a la hidrogenación catalítica sería diferente.

A continuación, se revisarán los antecedentes de reducciones de Birch en 4(*1H*)-quinazolinonas.

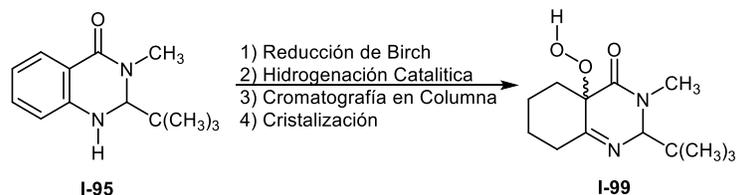
### 2.2.3 Reducción de Birch en 4(1H)-quinazolinonas

Reséndiz<sup>9</sup> realizó la reducción de Birch de la quinazolinona **I-97** empleando potasio, amoniaco líquido y *tert*-butanol generando el compuesto **I-98** con un rendimiento del 15% como se muestra en el **Esquema 26**.



Esquema 26. Reducción de Birch de la quinazolinona **LXVI**.

Méndez<sup>43</sup> reportó la incorporación de un grupo hidropéroxido en la posición *C4a* cuando la 4(1H)-quinazolinona **I-95** de acuerdo con las condiciones de reacción descritas en el **Esquema 27**. En el primer paso se realizó la reducción de Birch (Potasio, amoniaco líquido y *tert*-butanol), la segunda reacción correspondió a la hidrogenación catalítica (globo con H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, Metanol), el tercer paso fue la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna y finalmente después de la cristalización se generó el producto **I-99**.

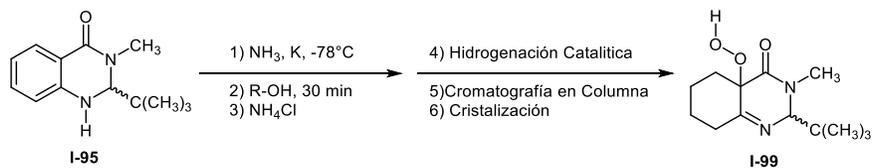


Esquema 27. Obtención del producto hidropéroxidado **I-99**.

Se realizaron dos variantes en la reducción de Birch (**Tabla 1**): en una se intercambié el alcohol utilizado como fuente de protones y en otra se incorporó un flujo de N<sub>2</sub> para evitar la entrada de aire al sistema y así minimizar la disponibilidad de oxígeno en la reacción. Sin

embargo, al realizar la cristalización del compuesto obtenido el resultado fue la reacción de peroxidación en el sistema.

Tabla 1. Variaciones experimentales en la reducción de Birch de la quinazolinona I-95.



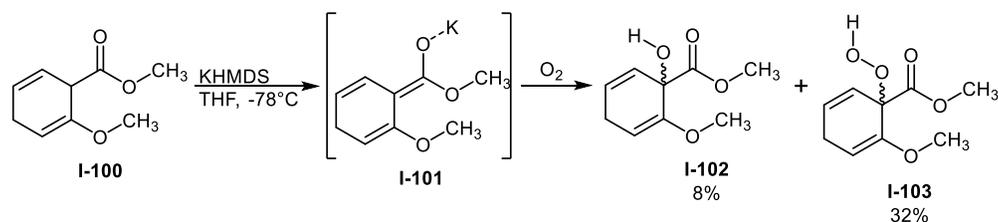
Exp.	R-OH	Flujo de N <sub>2</sub>	I-99 <sup>a</sup>
A	<i>t</i> -BuOH	No	28%
B	<i>t</i> -BuOH	Sí	27%
C	EtOH	Sí	26%

<sup>a</sup> Rendimiento después de realizar las 4 etapas

Con esta información se determinó que el oxígeno no se incorpora al momento de realizar la reducción de Birch, a continuación, se presentan reportes descritos en la literatura sobre reacciones de oxidación sobre sistemas conjugados.

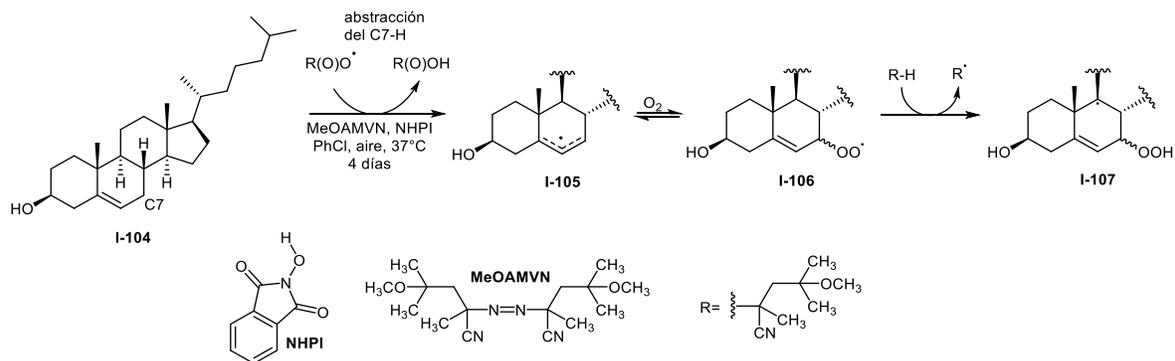
## 2.2.4 Reacciones de oxidación alílica

Schultz<sup>44</sup> reportó la adición de oxígeno (O<sub>2</sub>) sobre el enolato **I-101**, que se forma a partir de la reacción del compuesto **I-100** con una base, generando una mezcla del compuesto α-OH **I-102** y un α-OOH **I-103** con rendimientos de 8% y 32% respectivamente (**Esquema 28**).



Esquema 28. Adición de O<sub>2</sub> sobre enolato **I-100**.

Zielinski<sup>45</sup> reportó la autooxidación alílica del colesterol en cloro-benceno aireado a 37°C por 4 días (**Esquema 29**). Primero ocurre la abstracción del hidrógeno del C(7) (**I-105**), posteriormente se realiza la adición de oxígeno sobre alguno de los radicales alílicos presentes para formar el peroxi-radical **I-106**, finalmente con la adición de un hidrogeno se forma el compuesto hidroperoxidado **I-107**.

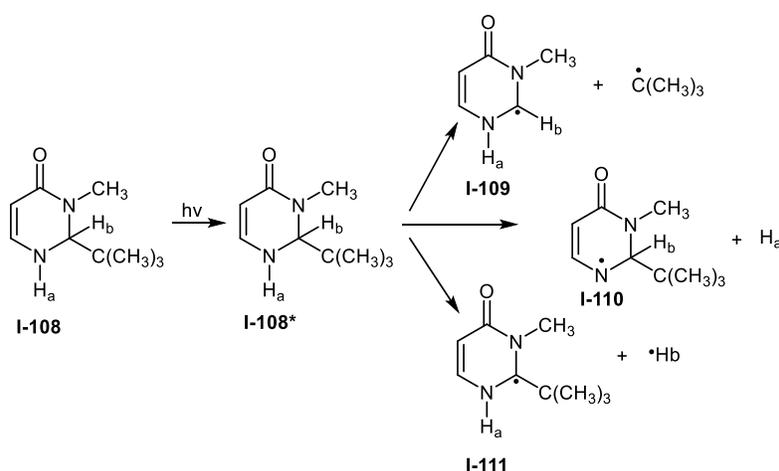


Esquema 29. Autooxidación del colesterol.

<sup>44</sup> Schultz, A. G. Asymmetric oxidations of enolates derived from Birch reduction of methyl 2-methoxybenzoate and (S)-2-methoxy-1-[[2'-(methoxymethyl) pyrrolidinyl] carbonyl] benzene. *The Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 2973-2976. <https://doi.org/10.1021/jo00036a046>

<sup>45</sup> Zielinski, Z. A. Cholesterol autoxidation revisited: debunking the dogma associated with the most vilified of lipids. *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 6932-6935. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b03344>

Por otro lado, dentro de nuestro grupo de investigación se realizó un estudio sobre la eliminación foto-inducida del grupo *tert*-butilo en quinazolinonas. Se realizaron cálculos teóricos y para reducir el costo computacional se determinó simplificar la quinazolinona a la estructura **I-108**. En el **Esquema 30**, se muestran los tres posibles intermediarios que se pueden formar en el primer paso del mecanismo propuesto de la reacción de eliminación. Una vez que la molécula **I-108** es excitada y alcanza el estado excitado singlete **I-108\*** por la irradiación  $h\nu$ , el primer intermediario **I-109** implica la eliminación del grupo *tert*-butilo, el segundo intermediario **I-110** corresponde a la pérdida del  $H_a$  y el tercer **intermediario I-111** corresponde a la abstracción del átomo  $H_b$ .<sup>46</sup>

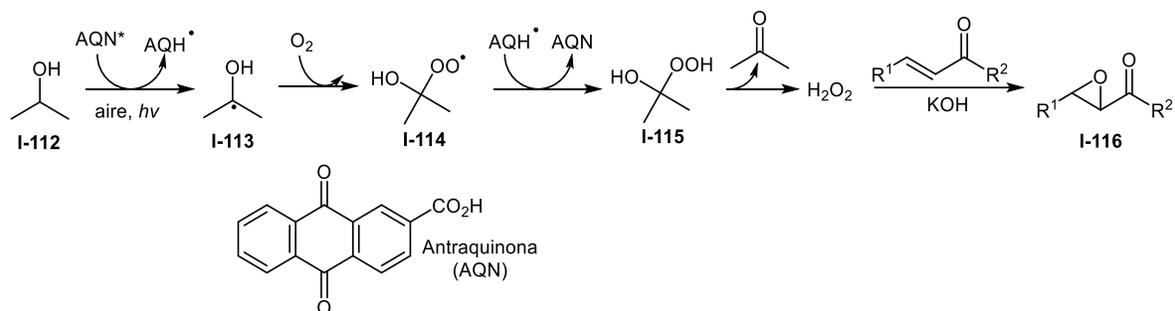


Esquema 30. Intermediarios en el mecanismo de eliminación fotoinducida del grupo *tert*-butilo en quinazolinonas.

La estructura **I-110** en el esquema anterior podría dar pauta a un posible mecanismo en el cual se involucre un intermediario radical que podría reaccionar con el oxígeno presente en el aire del ambiente de una manera similar al colesterol discutido anteriormente. Además, al saber que las moléculas con las que se trabajó en este proyecto son “sensibles” a la luz permite explorar otras reacciones de oxidación a través de este mecanismo.

<sup>46</sup> Cabrera-Rivera, F. A. Photoinduced elimination in 2, 3-dihydro-2-*tert*-butyl-3-benzyl-4 (1H)-quinazolinone: Theoretical calculations and radical trapping using TEMPO derivatives. *Synlett*, **2012**, 1057-1063. DOI: [10.1055/s-0031-1290492](https://doi.org/10.1055/s-0031-1290492)

Cui<sup>47</sup> reportó la epoxidación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando peróxido de hidrógeno generado in situ mediante fotooxidación aeróbica de 2-propanol **I-112** en presencia de antraquinona como catalizador (**Esquema 31**) es importante destacar la adición del oxígeno para formar un intermediario peroxi-radical I-113, que posteriormente genera un compuesto hidroperoxidado I-115 que es el responsable de la formación del peróxido de hidrógeno el cual se emplea para la formación del aducto I-116.

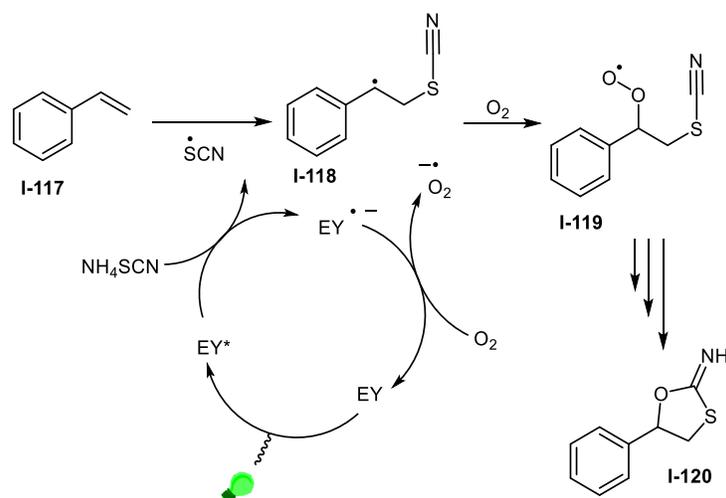


Esquema 31. Fotooxidación aeróbica del 2-propanol.

Yadav<sup>48</sup> reportó una difuncionalización del estireno **I-117** con luz visible, utilizando Eosina Y (EY) como fotosensibilizador y LED verdes de alta intensidad como fuente de luz. En el **Esquema 32** se describe el mecanismo propuesto por los autores en donde se destaca para efectos de este trabajo que el intermediario **I-118** reacciona con el oxígeno del aire para formar el peroxi-radical **I-119** para posteriormente generar después de algunos pasos el imino-oxatiolano **I-120**.<sup>33</sup>

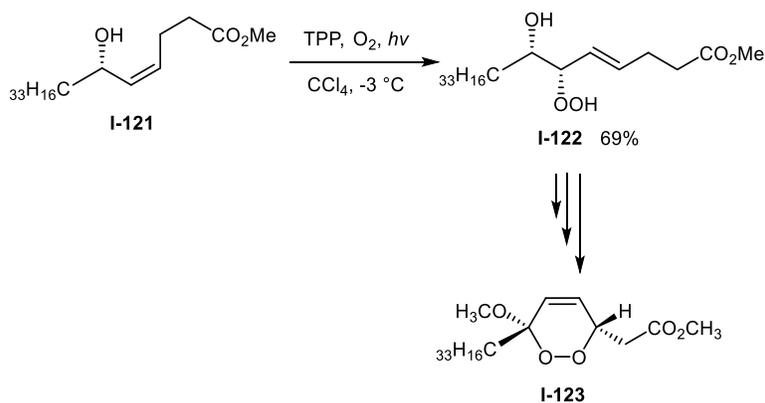
<sup>47</sup> Cui, L. F. Efficient generation of hydrogen peroxide by aerobic photooxidation of 2-propanol using anthraquinone-2-carboxylic acid and one-pot epoxidation of  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketones. *Tetrahedron Letters*, **2013**, 162-165. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.10.119>

<sup>48</sup> Yadav, A. K. Visible-light-mediated difunctionalization of styrenes: an unprecedented approach to 5-aryl-2-imino-1, 3-oxathiolanes. *Green Chemistry*, **2015**, 3515-3520. <https://doi.org/10.1039/C5GC00642B>



Esquema 32. Fotooxidación empleando colorantes como fotosensibilizadores.

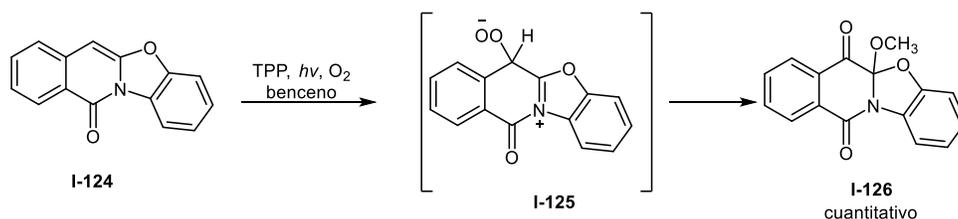
Por otra parte, Dussault<sup>49</sup> reportó la fotooxidación sensibilizada del compuesto **I-121** en tetracloruro de carbono para generar el hidroperóxido **I-122** regioselectivamente con rendimiento del 69%. Una serie de pasos adicionales produjeron la condrilina **I-123** (**Esquema 33**). Este es un ejemplo de la utilidad de los compuestos hidroperoxidados en la síntesis orgánica obtenidos mediante procesos de fotooxidación.



Esquema 33. Fotooxidación empleando colorantes como fotosensibilizadores.

<sup>49</sup> Dussault, P. H. Total Synthesis of the Alkoxydioxines (+)-and (-)-Chondrillin and (+)-and (-)-Plakorin via Singlet Oxygenation/Radical Rearrangement. . *The Journal of Organic Chemistry*, **1999**, *64*, 1789-1797. <https://doi.org/10.1021/jo981128q>

Ling<sup>50</sup> reportó la oxigenación de isoquinolinas, en donde los autores proponen un ataque de tipo *eno* por parte del oxígeno singulete que es generado a partir de la sensibilización con tetrafenilporfirina a la isoquinolina I-124. Se produce un intermediario zwitteriónico I-125 y el producto I-126 se obtiene cuantitativamente a partir de esta reacción (**Esquema 34**).

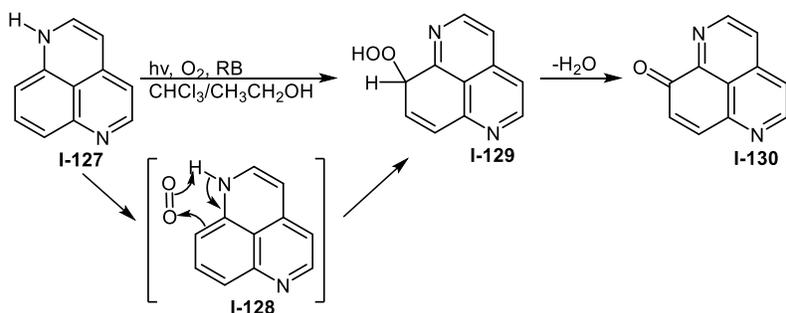


Esquema 34. Oxigenación de la isoquinolina I-124.

Avasthi<sup>51</sup> reportó la fotooxidación sensibilizada con Rosa de Bengala (RB) del 1,6-diazafenaleno I-127 que conduce al producto I-130 (**Esquema 35**). Se forma mediante la adición de oxígeno en la posición 7 de I-127 como una reacción tipo “*eno*”, facilitada por la liberación de electrones del nitrógeno en la posición 1. Después de la deshidratación del compuesto I-128 se genera el compuesto de interés. Aunque la disponibilidad de electrones en la posición C(3) podría convertir esta posición en un sitio competitivo para el ataque del oxígeno electrófilo, la reacción en la posición C(7) tiene la ventaja de un estado de transición favorable de 6 miembros I-128 para la formación de enlaces C=O coincidente con la ruptura del N-H enlace.

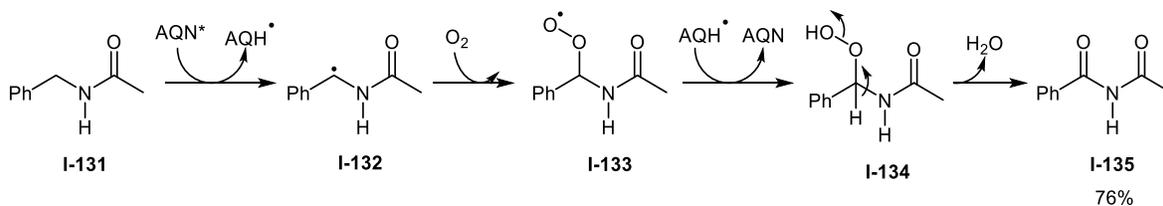
<sup>50</sup> Ling, K. Q. Singlet oxygen reactions of benzannulated isoquinolinones. *Tetrahedron*, **1999**, 1707-1716. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)01186-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)01186-7)

<sup>51</sup> Avasthi, K. L. The chemistry of 1, 6-diazaphenalene, electrophilic substitution and reaction with singlet oxygen. *Heterocycles*, **1981**, 1453-1461.



Esquema 35. Fotooxidación sensibilizada por Rosa de Bengala.

Itoh<sup>52</sup> reportó la síntesis de derivados de diacilamina mediante fotooxigenación aeróbica de bencilamidas en presencia de 2-cloroantraquinonas (AQN) como catalizador. Cabe señalar que el catalizador ha mostrado una reactividad limitada y solo fue activo frente a compuestos bencílicos. Propusieron un mecanismo de reacción que incluía la necesidad de irradiación continua, fotocatalizador y oxígeno molecular. La bencilamida **I-131** genera el radical **I-132** mediante la transferencia de un solo electrón del estado excitado del catalizador AQN\*. Este radical reaccionó con el oxígeno molecular para producir el hidroperoxi-radical **I-133**, mediante la adición de un hidrogeno se forma el hidropéroxido **I-134**. Finalmente, se genera la diacilamina **I-135** después de la deshidratación con un rendimiento del 76% (**Esquema 36**).



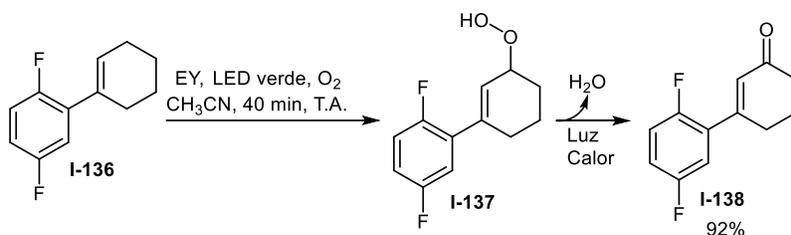
Esquema 36. Fotooxidación aeróbica de bencilamidas.

Srivastava<sup>53</sup> reportó una reacción “eno” con oxígeno singlete del ciclohexeno **I-136**, que genera el hidropéroxido **I-137**.

<sup>52</sup> Itoh, I. M. 2-Chloroanthraquinone-catalyzed aerobic photo-oxidative synthesis of diacylamines from benzylamides. *Tetrahedron Letters*, **2014**, 3160-3162. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.03.123>

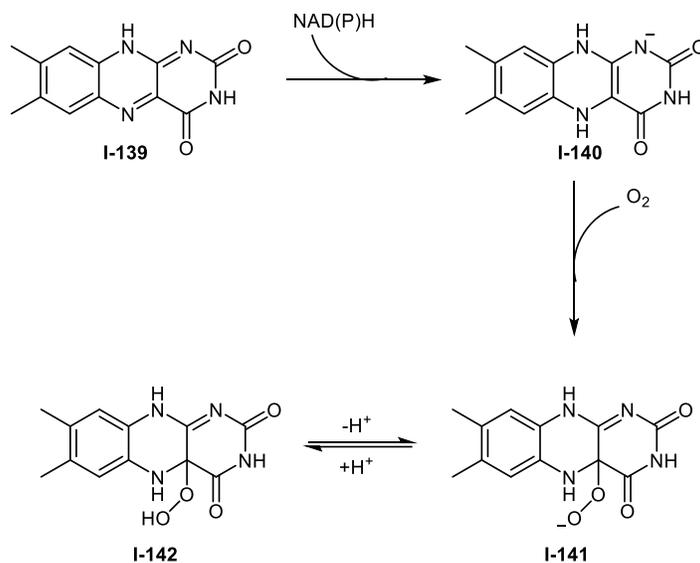
<sup>53</sup> Srivastava, V. S. Visible Light Promoted Allylic CH Oxidation. *Croatica Chemica Acta*, **2017**, 435-442. <http://dx.doi.org/10.5562/cca3126>

Finalmente, la piridona **I-138** se generan bajo condiciones térmicas e inducidas por la luz con un 92% de rendimiento (**Esquema 37**).



Esquema 37. Reacción “eno” con el oxígeno singulete.

Finalmente, Massey<sup>54</sup> reportó la formación del intermediario 4a-hidroperoxiflavina **I-142**, cuando la flavina **I-139** es reducida por NAD(P)H se forma la flavina reducida **I-140** y cuando esta última reacciona con oxígeno molecular forma la 4a-peroxiflavina **I-141** que finalmente conduce al compuesto hidropoxidado **I-142** (**Esquema 38**).



Esquema 38. Oxigenación de flavinas

De esta manera se concluye la revisión de antecedentes correspondientes al presente trabajo.

<sup>54</sup> Massey, V. Activation of molecular oxygen by flavins and flavoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, **1994**, 269, 22459-22462. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)31664-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)31664-2)

# Hipótesis

### 3 Hipótesis

En función de los mecanismo de reacción de la hidrogenación catalítica y la reducción de Birch, se plantea que los efectos electrónicos presentes en las 4(*IH*)-quinazolinonas como se muestra en la **Figura 8**<sup>10</sup> cuando la restricción de giro del enlace *N*(3)-*C*(9) propicia el bloqueo de una de las caras del anillo aromático que es susceptible a reaccionar.

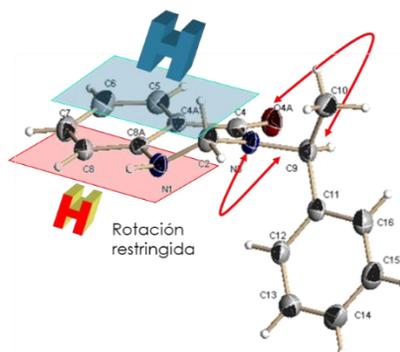


Figura 8. Efecto electrónico de la rotación restringida por la deslocalización electrónica de la amida.

Así como los efectos estéricos cuando se incorpora un grupo *tert*-butilo en la posición *C*(2) que adopta una conformación pseudo axial como se muestra en la **Figura 9**<sup>43</sup> que también podrían bloquear una cara susceptible a reaccionar.

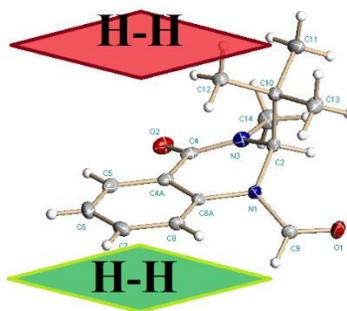


Figura 9. Efecto estérico del grupo *tert*-butilo en el carbono *C*(2).

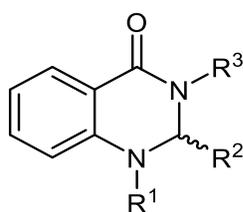
Serán algunos factores que permitirán dar un juicio racional sobre la reactividad dependiente de los patrones de sustitución en quinazolinonas y la reactividad de los productos obtenidos de las reacciones de hidrogenación catalítica y reducción de Birch de las 4(*IH*)-quinazolinonas que se presentan en este trabajo.

# Objetivos

## 4 Objetivos

General:

- Sintetizar 4(*1H*)-quinazolinonas con diferentes patrones de sustitución para su evaluación en la reacción de hidrogenación catalítica y reducción de Birch.



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
3	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
5	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
8	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
9	COCH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
10	COCH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
11	CHO	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
12	CHO	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Específicos:

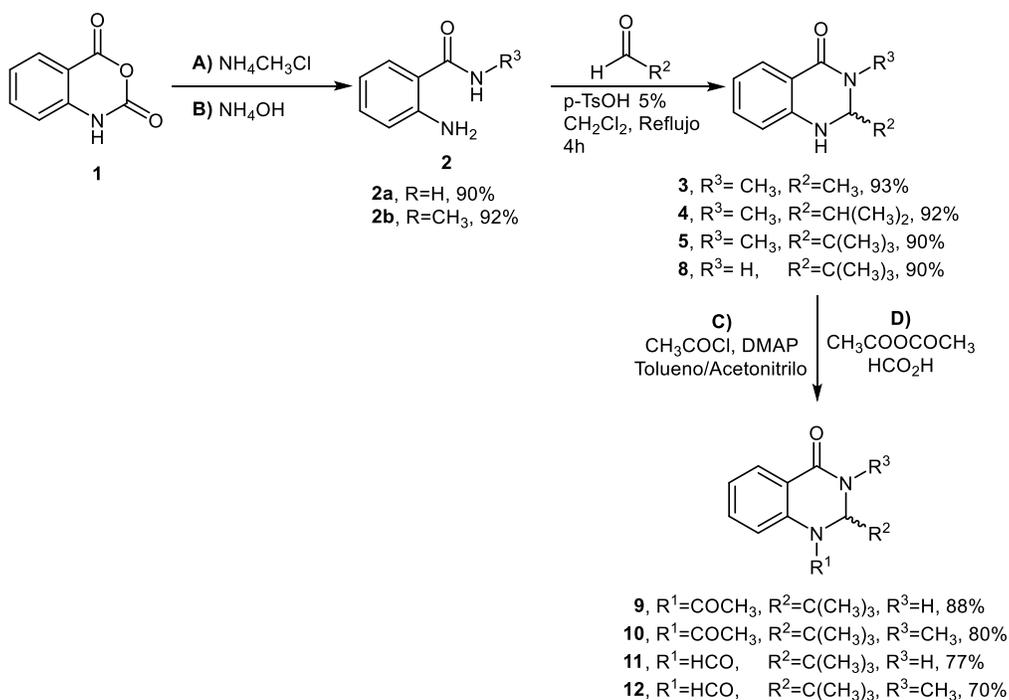
- Analizar la reactividad de las quinazolinonas en las reacciones de reducción de Birch e hidrogenación catalítica en términos de estabilidad de los intermediarios de reacción y de los factores electrónicos y estéricos.
- Analizar la obtención del compuesto hidropoxidado con base en la estabilidad de los intermediarios de reacción y de los factores electrónicos y estéricos.
- Proponer un probable mecanismo para la incorporación del grupo hidropéroxilo con base en los resultados encontrados.

# Resultados y discusión

## 5 Resultados y discusión

### 5.1 Síntesis de quinazolinonas

Se realizó la síntesis de las quinazolinonas **3-5** y **8-12** partiendo del anhídrido isatoico (**1**) de acuerdo con la metodología reportada en el grupo.<sup>55</sup> En el **Esquema 39** se muestran las condiciones de reacción para llevar a cabo la síntesis de las aminobenzamidas **2a** y **2b**; en la ruta A el anhídrido isatoico **1** reaccionó con el clorhidrato de metilamina y para la ruta B la reacción se realizó con hidróxido de amonio obteniendo rendimientos del 90% y 92% respectivamente.



Esquema 39. Síntesis de quinazolinonas **3-5** y **8-12**.

<sup>55</sup> Escalante, J., Flores, P., & Priego, J. M. Synthesis of 2, 3-Dihydro-4 (1H)-quinazolinones. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 2019-2032.

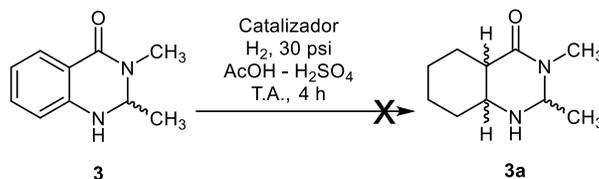
A continuación, la aminobenzamida **2a** se trató con diferentes aldehídos en presencia de *p*-TsOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente a reflujo para generar las quinazolinonas **3-5** con rendimientos de 93%, 92% y 90% respectivamente, bajo las mismas condiciones la aminobenzamida **2b** generó la quinazolinona **8** con un rendimiento del 90%.

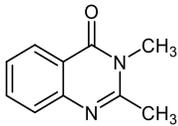
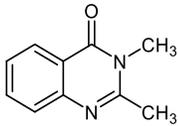
Para sintetizar las quinazolinonas con sustituyente en el *N(1)* se llevaron a cabo las rutas **C** y **D**. En la ruta C las quinazolinonas **5** y **8** se hicieron reaccionar con cloruro de acetilo en presencia de DMAP en una mezcla de tolueno/acetonitrilo como disolvente generando las quinazolinonas **9** y **10** con rendimientos del 88% y 80 % respectivamente; mientras que en la ruta D las quinazolinonas **11** y **12** se sintetizaron empleando ácido fórmico y anhídrido acético con rendimientos de 77% y 70% respectivamente.

## 5.2 Hidrogenación catalítica en quinazolinonas

Se realizó la hidrogenación catalítica de la quinazolinona 3, en la **Tabla 2** se muestran los resultados de 4 experimentos realizados en donde la reacción se llevó a cabo con 30 psi de hidrogeno, a temperatura ambiente, durante 4 horas y empleando distintos catalizadores.

Tabla 2. Hidrogenación catalítica de la quinazolinona 3.



Experimento	Catalizador	Producto aislado
1	20% PtO <sub>2</sub>	3 (materia prima)
2	20% PtO <sub>2</sub> /80% C	3 (materia prima)
3	20% Pd/C	
4	10% Pd(OH)/C	

En la entrada 1 se empleó el PtO<sub>2</sub> como catalizador, en una relación peso a peso del 20%; una vez pasado el tiempo de reacción se tomó una alícuota del crudo de reacción y esta se neutralizó y posteriormente se realizaron extracciones con diclorometano. Al realizar el análisis por CCF no se observó la formación de algún producto, es importante destacar que este análisis se realizó cada 30 minutos de reacción hasta completar las 4 horas. En el ensayo 2 se decidió incorporar además del 20% de catalizador de platino el 80% en peso de carbón activado con la finalidad de tener una mayor superficie de contacto en el medio de reacción,

sin embargo, después de realizar el mismo tratamiento que en la entrada 1 tampoco se observó la formación de un nuevo producto. Para los primeros 2 ensayos, después de realizar la purificación por CC únicamente se recuperó materia prima.

En la entrada 3 se utilizó Pd/C como catalizador en una proporción del 20% peso a peso, después de la purificación por columna se recuperó la mayor parte de materia prima sin reaccionar y una pequeña cantidad de un producto nuevo. Este se analizó por RMN de  $^1\text{H}$ , en donde después de realizar su interpretación se encontraron las señales correspondientes a la eliminación del hidrógeno de la posición C(2).

En la entrada 4 se cambió el catalizador por Pd(OH)/C en una proporción del 10% peso a peso, después de realizar el proceso de purificación se recuperó la mayor parte de la materia prima y una pequeña cantidad de un producto con las mismas características en CCF que el producto obtenido en la entrada 3. En la **Figura 10** se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto aislado en los experimentos 3 y 4, correspondiente a la eliminación del hidrógeno en la posición C2.

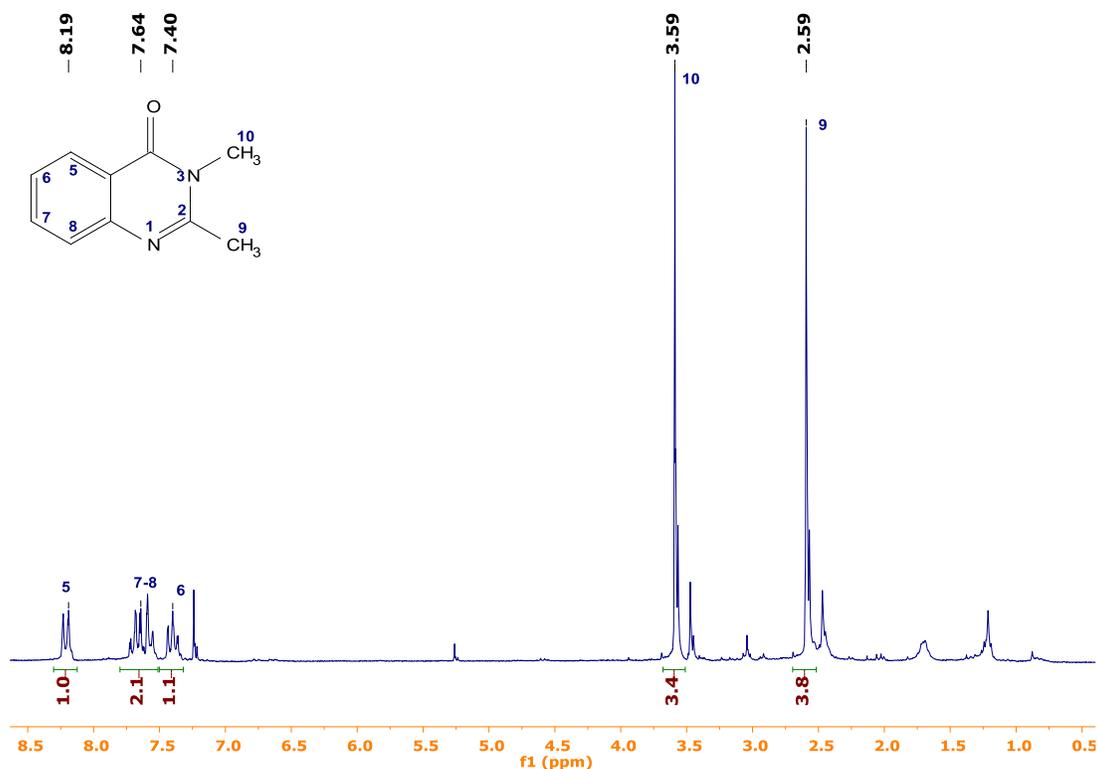
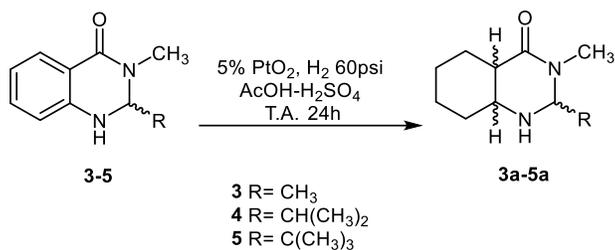


Figura 10. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H EN CDCl<sub>3</sub> del producto de eliminación del H del C(2).

En la interpretación del espectro se concluye que no corresponde a la materia prima. En el espectro se pueden observar las señales con desplazamiento químico en 8.19, 7.64 y 7.4 ppm que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático; mientras las señales en 2.59 y 3.59 ppm corresponden a los hidrógenos de los grupos metilo. Esto confirma la eliminación del hidrogeno en el carbono C(2).

Debido a la nula reactividad de la quinazolinona 3 en donde se probaron 3 distintos catalizadores se redujo la cantidad de catalizador hasta el 5% y se realizó un ensayo con 3 diferentes sustituyentes con la finalidad de comprobar si el volumen de este influía en la reactividad. En la **Tabla 3** se observan los resultados de la reacción de hidrogenación catalítica en las quinazolinonas **3-5**, la cual se lleva a cabo a 60 psi de hidrogeno, en acido acético como disolvente durante 24 horas a temperatura ambiente.

Tabla 3. Hidrogenación catalítica de las quinazolinonas 3-5.



Quinazolinona	Rendimiento	Producto
3	6%	<b>3a</b>
4	5%	<b>4a</b>
5	No reacciona	<b>5</b>

Una vez que las reacciones fueron purificadas los resultados no fueron los esperados, para la quinazolinona **3** se logró aislar un nuevo producto con un 6% de rendimiento, para la quinazolinona **4** se logró aislar un producto nuevo con un rendimiento del 5%, finalmente la quinazolinona **5** no reaccionó recuperándose casi el total que se puso a reaccionar.

Con base en lo descrito en los antecedentes sabemos que el grupo *tert*-butilo en el C(2) dificulta la reactividad en la hidrogenación catalítica, al parecer el efecto estérico juega un papel importante, pues conforme disminuye el volumen del sustituyente el rendimiento del producto obtenido aumenta aunque no de manera significativa.

En la **Figura 11** se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto **3a**, y se destaca que no hay señales que correspondan a hidrógenos aromáticos, además una señal doble en 1.36 ppm y una señal simple en 2.79 ppm que pudieran corresponder a los grupos metilo, la región alifática entre 1-3.5 ppm se encuentra más poblada pero por la resolución del espectro no fue posible asignarlas a la molécula; la señal múltiple en 4.2 ppm corresponde al hidrógeno del C(2), finalmente la zona de los hidrógenos del anillo aromático (7-8.5 ppm) se encuentra totalmente vacía, lo que nos confirma que el anillo fue reducido con éxito. Es importante

destacar que al ser un producto sin grupos cromóforos su purificación no fue muy precisa y que al momento de concentrar las fracciones y analizar por CCF la muestra de RMN se observaban algunas otras manchas que en un principio no se observaban.

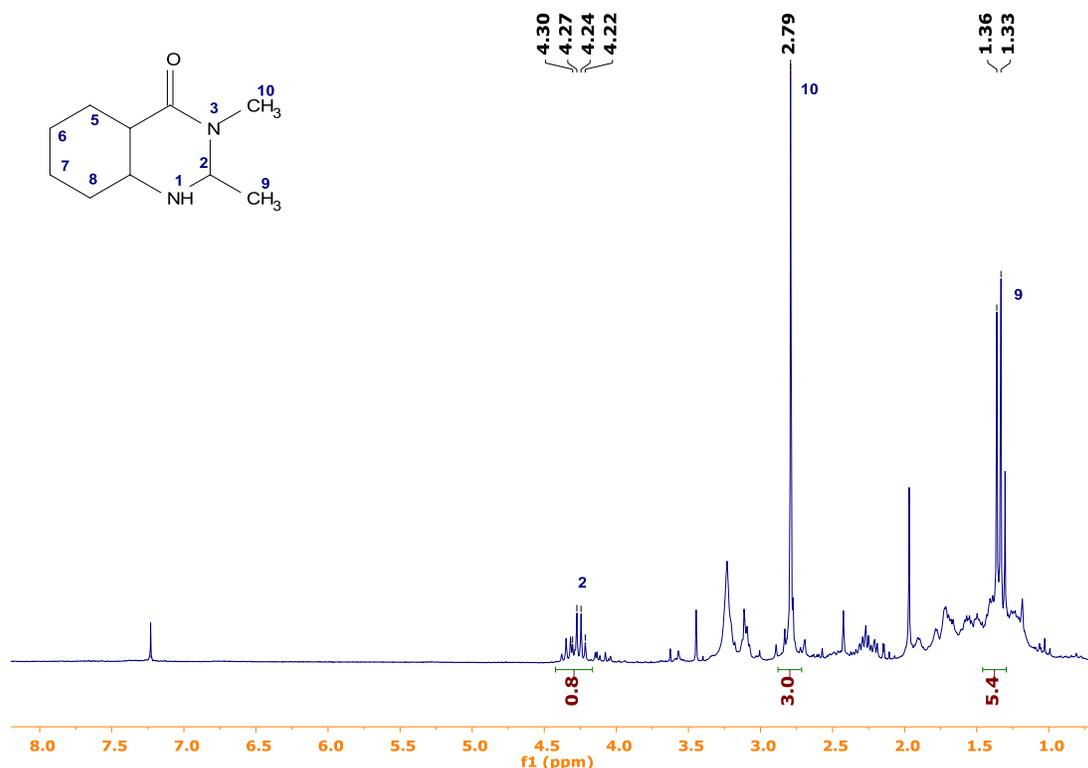


Figura 11. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> del producto 3a.

En la **Figura 12** se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto **4a**, se observan con mayor intensidad las señales dobles en 0.82 y 1.05 ppm correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo del isopropilo, en 2.26 ppm la señal múltiple para el hidrógeno del C(9) base de *i*-Pr; en 4.13 ppm se observa la señal simple para los hidrógenos del metilo del N(3). En 4.13 ppm se observa la señal característica para el hidrogeno del C(2) y entre 1.25-2.02 ppm podemos observar una zona poblada que correspondería a las señales de los hidrógenos del ciclohexilo. Finalmente, en la zona de 6-8.5 ppm muestra algunas señales traza de algún otro compuesto, sin embargo, debido a la baja intensidad y a la proporción del área bajo la curva no se tomaron en cuenta para la asignación de algún producto. Es importante destacar que al ser un producto sin grupos cromóforos su purificación no fue muy precisa y que al

momento de concentrar las fracciones y analizar por CCF la muestra de RMN se observaban algunas otras manchas que en un principio no se observaban.

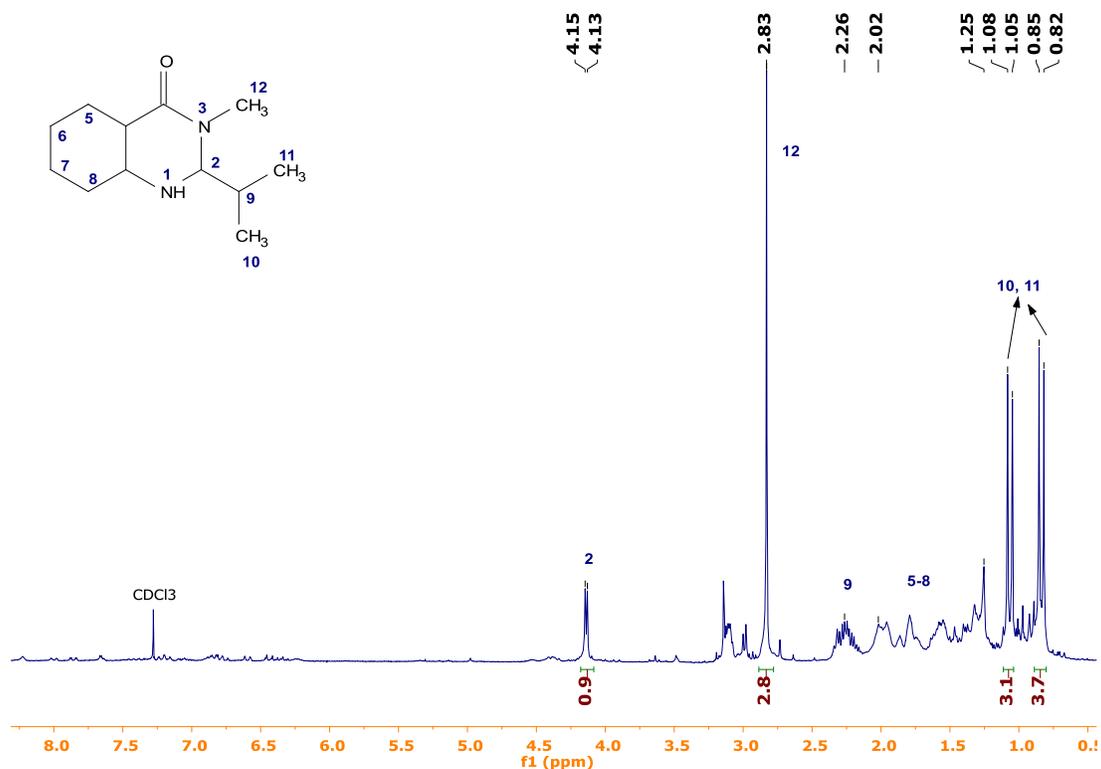


Figura 12. Espectro de RMN en  $\text{CDCl}_3$  de  $^1\text{H}$  del producto **4a**.

Si bien se logró reducir el anillo aromático en las quinazolinonas **3** y **4**, los rendimientos de estos productos fueron muy bajos, tomando en cuenta la dificultad para su purificación, los costos del catalizador y los tiempos de reacción se determinó dar por concluido el estudio por separado de reacciones de hidrogenación catalítica en quinazolinonas de este trabajo, sin embargo, a continuación, se muestra un resumen con las estructuras estudiadas previamente para esta reacción.

En la **Figura 13** y **14** se muestran las quinazolinonas que han sido estudiadas en el grupo de investigación para la reacción de hidrogenación catalítica. El grupo A (**Figura 13**) corresponden a la tesis doctoral de Priego.<sup>60</sup> El grupo B a la tesis de maestría de Méndez (**Figura 14**).<sup>61</sup>

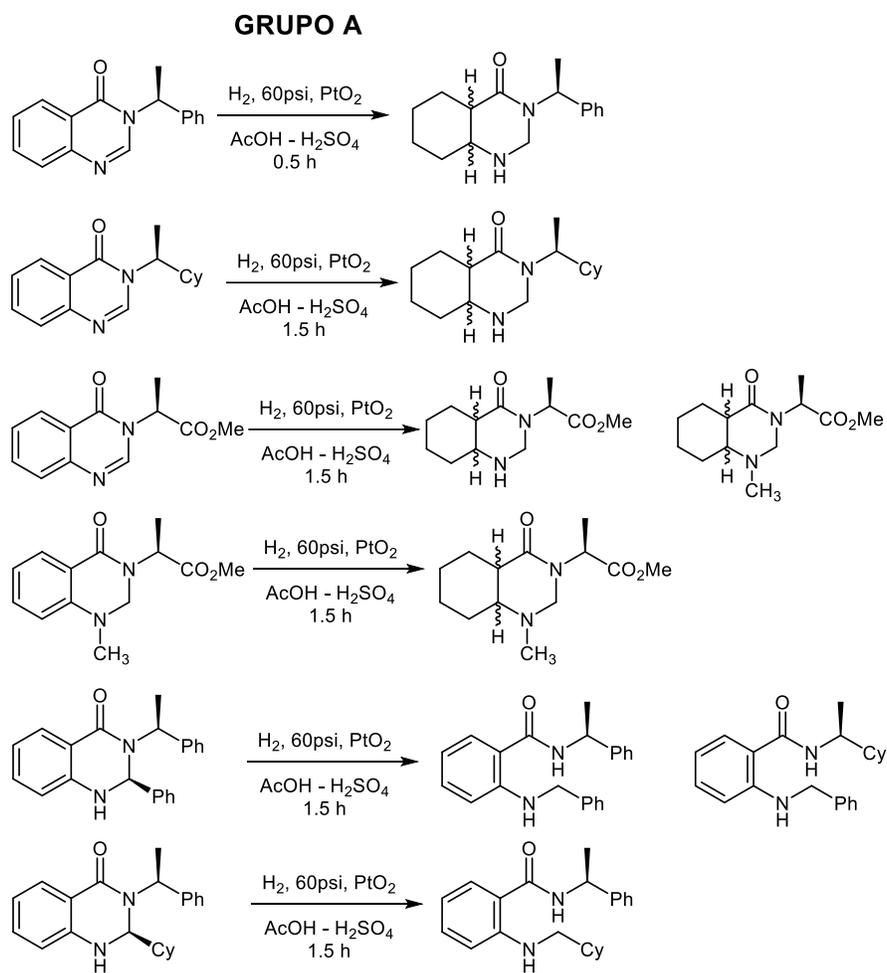


Figura 13. Quinazolinonas estudiadas por Priego.

Como se observa en el grupo A, cuando no se tiene un sustituyente en el C(2), la reacción ocurre. Sin embargo, cuando se incorporó un sustituyente en el C(2), la reacción que predomina bajo esas condiciones es la de ruptura del enlace C(2)-N(3).

### GRUPO B

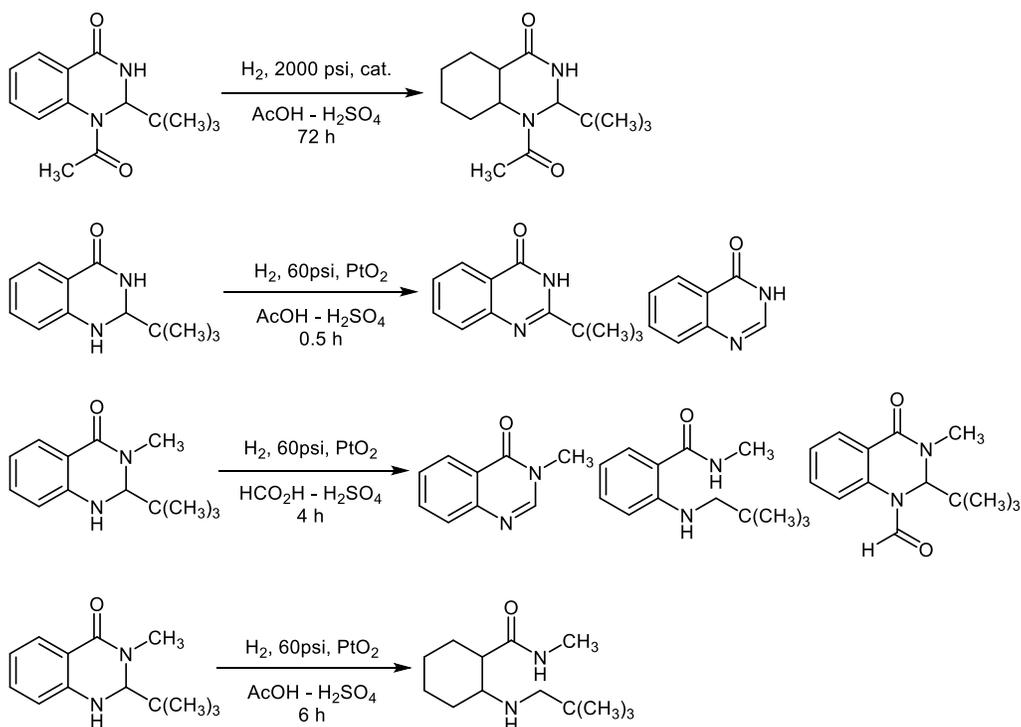


Figura 14. Quinazolinonas estudiadas por Méndez.

Como se observa en el grupo B, cuando se incorporó el *tert*-butilo en el C(2) la reacción no procedió, y los resultados incluyeron rupturas del enlace C(2)-N(3) como lo reportó Priego y también la eliminación del grupo *tert*-butilo como lo reportó Cabrera-Rivera.

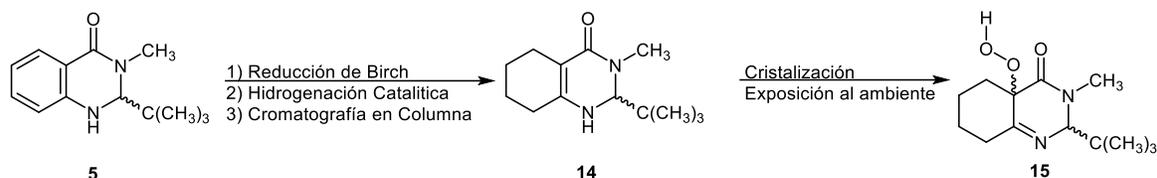
Finalmente con el estudio de grupos menos voluminosos en este trabajo se observa una reactividad muy baja por lo que la tendencia de las quinazolinonas a la nula reactividad en condiciones de hidrogenación catalítica cuando tienen sustituyente en el C(2) se reafirma.

Debido a que uno de los objetivos principales de este trabajo es dar una explicación a la incorporación del grupo -OOH, a continuación, se describen las modificaciones experimentales que se realizaron en la reducción de Birch para confirmar que la adición de oxígeno no ocurre en esta primera etapa de la reacción.

### 5.3 Reducción de Birch en quinazolinonas

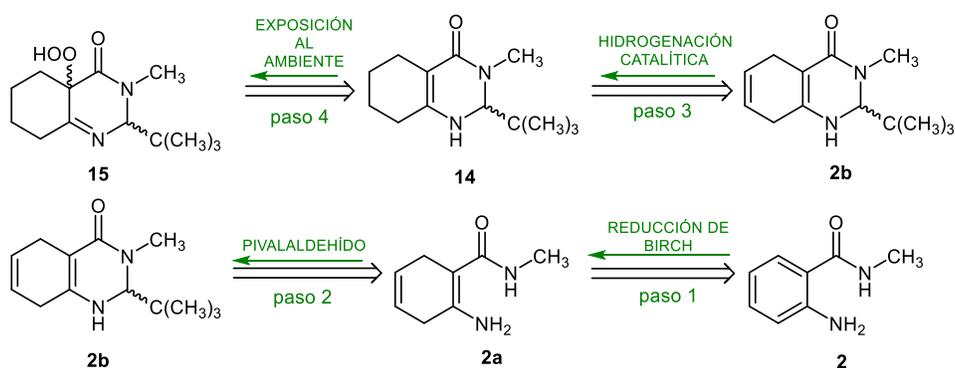
Como se reportó en el grupo,<sup>61</sup> la incorporación de oxígeno es reproducible a pesar de las variaciones en las dos reacciones de reducción (Birch e hidrogenación catalítica) y ocurre después de que el compuesto aislado se purificó por columna y se recrystalizó. Es importante destacar que este proceso se realizó por lo menos en 6 ocasiones, corroborando en 2 de ellas el producto hidroperoxidado por su difracción de rayos X.

En el **Esquema 40** se observa el tren general de reacciones, se propone un producto intermediario (**14**) como resultado de realizar las reacciones de reducción de Birch (1) e hidrogenación catalítica (2), aislando por cromatografía en columna (3) el producto. Como se mencionó, el producto **14** se dejó cristalizando bajo condiciones ambientales. Fue de esta manera que se aisló el compuesto hidroperoxidado (**15**).



Esquema 40. Obtención del producto hidroperoxidado **15**.

Debido a que los rendimientos del compuesto hidroperoxidado **15** fueron bajos, se decidió realizar un análisis retrosintético (**Esquema 41**) con la intención de mejorarlos.

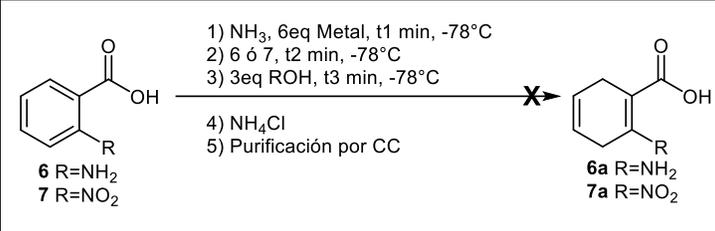
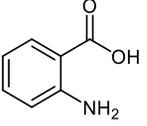
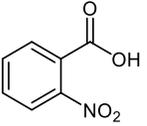
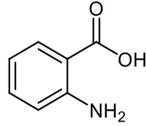


Esquema 41. Análisis retrosintético del producto **15**.

Como se puede observar en el esquema anterior, la aminobenzamida **2** sería el material de partida inicial, sin embargo debido a que la síntesis de este compuesto incluye el uso de metilamina, misma que no se puede adquirir en nuestro laboratorio por restricciones de venta de Aldrich, se decidió intentar la reducción de Birch con el ácido 2-amino benzoico (**6**) y 2-nitrobenzoico (**7**) con la finalidad de observar la reactividad de compuestos similares antes de realizar la reacción con el compuesto **2** y con esto evitar el desperdicio de un compuesto de difícil acceso.

En la **Tabla 4**, se muestran los resultados de la reducción de Birch sobre los ácidos antes mencionados. El ácido antranílico **6** fue tratado con Na, Li y K con la finalidad de obtener una reacción en la que se observaran menos manchas al momento de monitorear por CCF. El intercambio de alcohol se realizó por disponibilidad, pues con los ensayos realizados en el grupo se demostró que no influye de manera significativa.

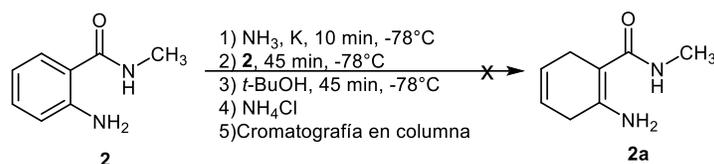
Tabla 4. Reducción de Birch sobre los ácidos **6** y **7**.

			
Ácido	Metal	Alcohol	Resultado
	Na	Etanol	No se recuperó Ningún compuesto
	Li	<i>tert</i> -butanol	
	K	Etanol	
	K	Etanol	

Una vez que se realizó la purificación del crudo de reacción utilizando una resina de intercambio iónico dowex® no se logró recuperar ninguna mancha de las observadas en CCF, esto puede ser debido a la reactividad de los productos esperados frente a las condiciones de la fase estacionaria y móvil de la columna utilizada.

Cuando se empleó el ácido nitro benzoico **7** en la reducción de Birch, al monitorear el crudo de reacción mediante CCF únicamente se observó la mancha correspondiente al ácido 2-amino benzoico, por lo tanto, debido a la experiencia adquirida en la purificación de los 3 experimentos antes realizados el crudo de reacción ya no se intentó purificar mediante la resina de intercambio iónico dowex®.

La reducción de Birch de la aminobenzamida **2** se realizó con potasio y amoníaco, posteriormente se adicionó *tert*-butanol como medio de protones y finalmente se terminó con cloruro de amonio con la finalidad de generar el compuesto **2a** (**Esquema 42**).



Esquema 42. Reducción de Birch de la aminobenzamida **2**.

Al realizar el seguimiento del crudo de reacción por CCF, se observó la formación de nuevas manchas, sin embargo, al igual que con las quinazolinonas una vez que se realizó la CC no se recuperó ninguno de ellos.

Debido a que no se logró la reducción de Birch en la aminobenzamida **2** se decidió continuar la exploración de la reactividad de las quinazolinonas en esta reacción. En la **Tabla 5** se resumen los resultados de las reacciones de reducción de Birch que se llevaron a cabo en las quinazolinonas (QNZ) **5** y **8-12**. El uso de los distintos metales se realizó de acuerdo con la disponibilidad de ellos en el laboratorio.

Tabla 5. Reducción de Birch sobre las quinazolinonas 5 y 8-12.

QNZ	Metal	R-OH	Producto (% Rendimiento)
<b>8</b>	Na	EtOH	Descomposición en cromatografía en columna
<b>5</b>	Na	<i>t</i> -BuOH	Descomposición en cromatografía en columna
	Li		
	K		
<b>9</b>	Li	EtOH	<b>9 (75-80%)</b>
	Na	<i>t</i> -BuOH	
	K	EtOH	
<b>10</b>	K	<i>t</i> -BuOH	<b>10 (no determinado)</b>
<b>11</b>	K	<i>t</i> -BuOH	<b>8 (12%), 11(57%)</b>
<b>12</b>	K	<i>t</i> -BuOH	<b>8 (10%), 12 (60%)</b>

QNZ	Metal	R-OH	Producto (% Rendimiento)
<b>8</b>	Na	EtOH	Descomposición en cromatografía en columna
<b>5</b>	Na	<i>t</i> -BuOH	Descomposición en cromatografía en columna
	Li		
	K		
<b>9</b>	Li	EtOH	<b>9 (75-80%)</b>
	Na	<i>t</i> -BuOH	
	K	EtOH	
<b>10</b>	K	<i>t</i> -BuOH	<b>10 (no determinado)</b>
<b>11</b>	K	<i>t</i> -BuOH	<b>8 (12%), 11(57%)</b>
<b>12</b>	K	<i>t</i> -BuOH	<b>8 (10%), 12 (60%)</b>

QNZ

1) NH<sub>3</sub>, Metal, 10 min, -78°C  
 2) QNZ, 45 min, -78°C  
 3) R-OH, 45 min, -78°C  
 4) NH<sub>4</sub>Cl  
 5) Cromatografía en columna

**5a**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
**8a**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H  
**9a**, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**10a**, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
**11a**, R<sup>1</sup> = HCO, R<sup>2</sup> = H  
**12a**, R<sup>1</sup> = HCO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>

**5b**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
**8b**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H  
**9b**, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**10b**, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
**11b**, R<sup>1</sup> = HCO, R<sup>2</sup> = H  
**12b**, R<sup>1</sup> = HCO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>

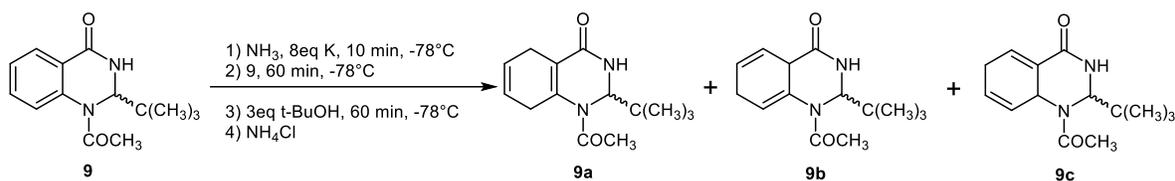
**5c**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
**8c**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H  
**9c**, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**10c**, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
**11c**, R<sup>1</sup> = HCO, R<sup>2</sup> = H  
**12c**, R<sup>1</sup> = HCO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>

En el experimento de la quinazolinona **8**, la reducción de Birch se realizó con sodio y empleando el etanol como fuente de protones. Cuando se realizó el seguimiento de la reacción por CCF se observó la formación de manchas distintas a la de la materia prima, sin embargo, después de realizar la CC y monitorear las fracciones recolectadas no se logró recuperar ninguna de las manchas observadas con anterioridad. Un caso similar ocurrió con los experimentos realizados en la quinazolinona **5**, utilizar los Li, Na y K permitió observar un patrón diferente en la formación de nuevas manchas, sin embargo, de igual manera cuando se monitorearon las fracciones recolectadas no se logró identificar ninguna de las manchas generadas.

Para la entrada de la quinazolinona **9** se utilizaron los 3 metales disponibles, observando en las 3 reacciones la formación de nuevas manchas, pero con la particularidad de seguir observando la materia prima por CCF, cuando se realizó la purificación por columna únicamente se recuperó entre el 75% al 80% la materia prima, las nuevas manchas que se habían formado no se encontraron en las fracciones recolectadas. Para la quinazolinona **10** únicamente se realizó el experimento con potasio, en el caso contrario a los experimentos anteriores realizados en esta tabla, al realizar el tratamiento de la reacción y monitorearlo por CCF únicamente se observó la mancha correspondiente al compuesto 10 y se decidió no realizar su purificación por columna.

Finalmente, los experimentos con las quinazolinonas 11 y 12 que difieren del sustituyente en la posición  $N(3)$ , presentaron resultados similares, en ambas se utilizó potasio y t-BuOH. Al realizar el seguimiento de la reacción por CCF se observaron manchas nuevas, sin embargo, después de monitorear las fracciones recolectadas, solo se recuperaron 2 de ellas en ambos casos. Una mancha correspondía a la materia prima sin reaccionar que se recuperó con un 57% y 60% de rendimiento respectivamente. La segunda mancha después de analizar su fluorescencia al revelar la CCF en la lámpara de luz UV se comparó con las quinazolinonas sin el grupo protector en el  $N(1)$ , estas se recuperaron con rendimientos del 12% y 10% respectivamente.

Debido a que se observó la formación de nuevas manchas en la reacción de la quinazolinona **9** sin embargo se recuperó un alto porcentaje que no reaccionó se decidió ampliar el tiempo de reacción en las condiciones de reacción, dando 60 minutos en el paso 1 y 60 minutos en el paso 3 después de la adición del alcohol (**Esquema 43**).



Esquema 43. Reducción de Birch de la quinazolinona **9**.

La incorporación del grupo acetilo en la posición *N(1)* ha demostrado dar estabilidad a la reactividad de las quinazolinonas por lo que realizar el experimento anterior sugería una probable estabilidad de los productos de reducción frente a las condiciones de la CC que hasta el momento no nos permitió caracterizar algún producto de la reacción.

En la **Figura 15** se muestra la CCF realizada al crudo de la reacción anterior, la placa fue revelada por 3 medios distintos y se eluyó en un sistema 6:4 (hexano/acetato de etilo).

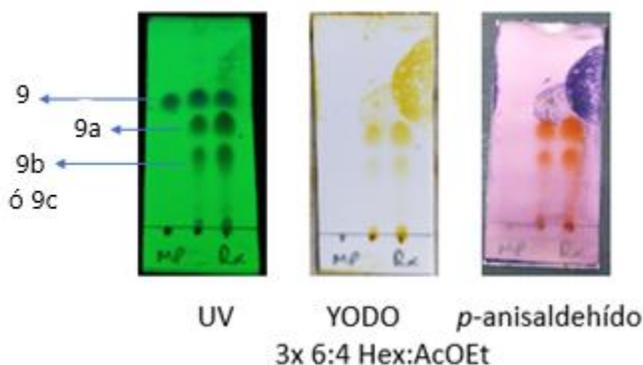


Figura 15. CCF del crudo de reacción de la reducción de Birch de la quinazolinona **9**.

Como se observa en la figura anterior, en este experimento se formaron dos nuevas manchas (**9a y 9b o 9c**) además de la materia prima (**9**). Una vez realizada la purificación por CC la mancha identificada como **9a** se analizó por RMN de  $^1\text{H}$ .

En la **Figura 16** se muestra el espectro adquirido y la propuesta de la estructura para este compuesto.

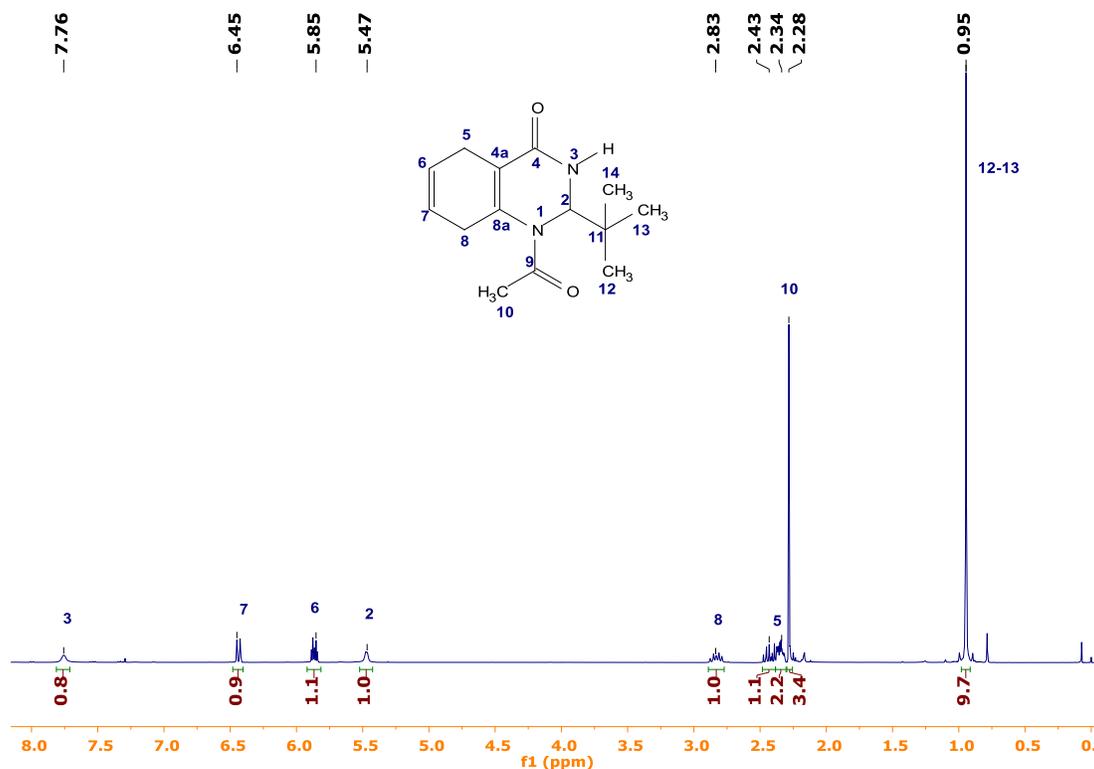


Figura 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> del producto **9a**.

Se observan las siguientes señales: los hidrógenos vinílicos de las posiciones C(6) y C(7) en 5.85 y 6.45 ppm respectivamente; los hidrógenos de los metilenos de las posiciones C(5) y C(8) en 2.34 y 2.83 ppm respectivamente, el hidrogeno de la posición C(2) en 5.47 ppm, los hidrógenos del metilo del grupo acilo [C(10)] en 2.28 ppm y las señales de los hidrógenos del grupo *tert*-butilo [C(12)-C(14)] en 0.95 ppm. Con esta evidencia el producto obtenido corresponde a la estructura del compuesto **9a** de acuerdo con el **Esquema 35**. El producto se obtuvo con un 24% de rendimiento después de realizar la CC.

En la **Figura 17** se muestra el espectro de <sup>13</sup>C para **9a**, en él se observan las 12 señales esperadas para los carbonos presentes en la molécula.

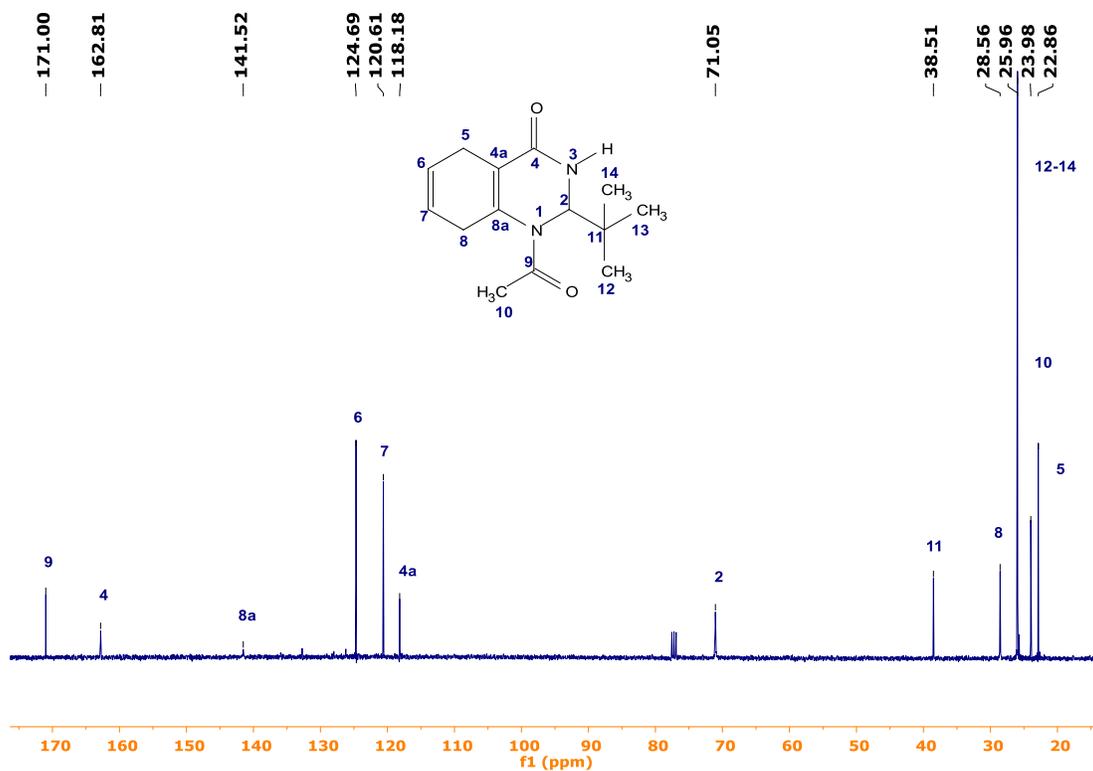


Figura 17. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C en CDCl<sub>3</sub> del producto **9a**.

Del espectro anterior se destacan las señales en 162.81 y 171 ppm correspondientes a los carbonos carbonílicos 9 y 4 respectivamente, además de las señales en 22.9, 28.6, 118.2, 120.6, 124.7, 141.5 que corresponden a los carbonos 5, 8, 4a, 7, 6, 8a que conforman el anillo parcialmente reducido del producto **9a** respectivamente. Con esta evidencia se termina por confirmar la estructura propuesta para uno de los productos de la reducción de Birch.

El compuesto **9b** o **9c** se obtuvo con un 18% de rendimiento y se analizó por RMN de <sup>1</sup>H. En la **Figura 18** se muestra el espectro adquirido después de su purificación.

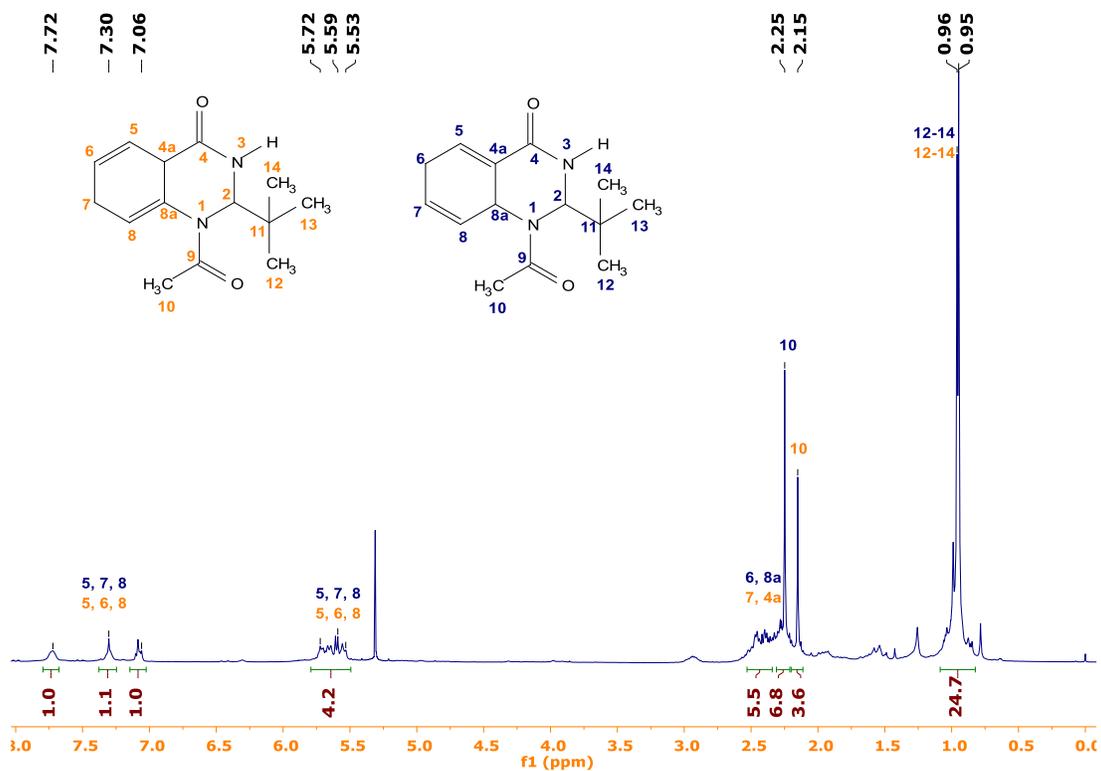
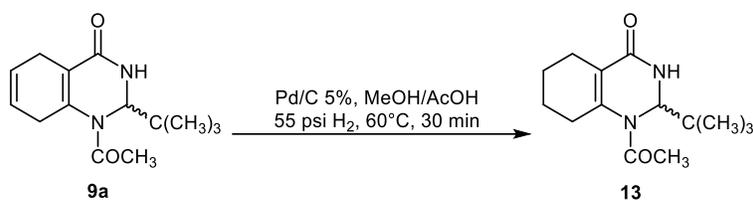


Figura 18. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> del producto 059.

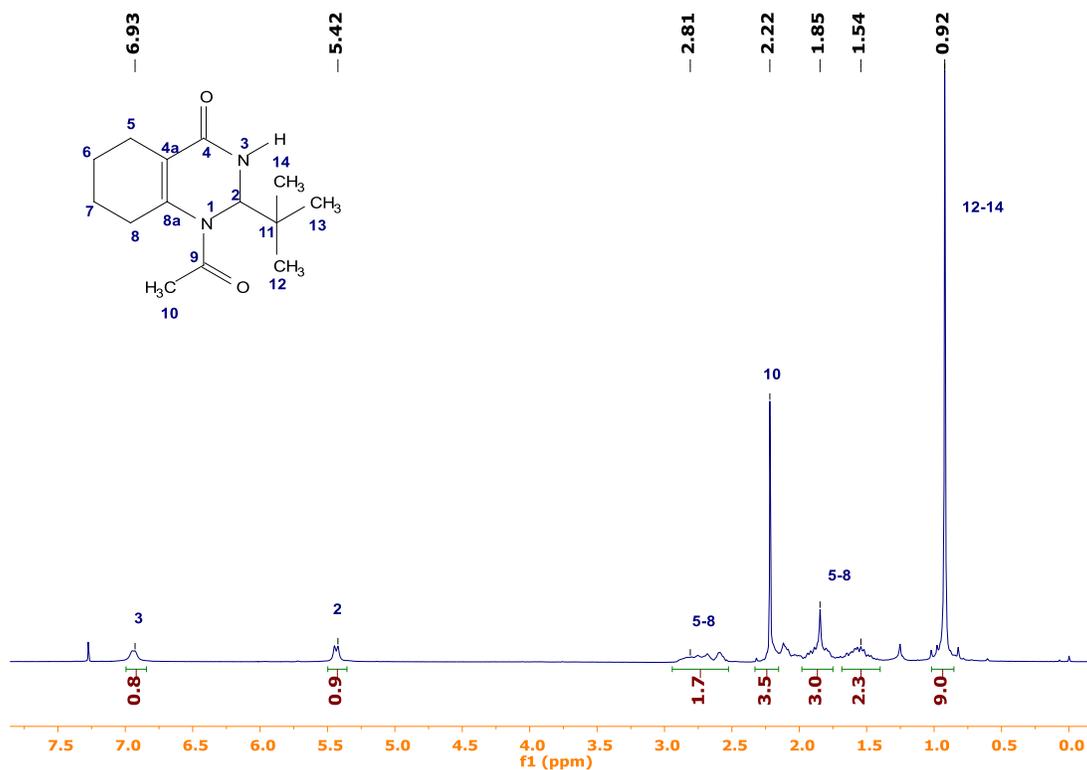
Es importante notar que el compuesto **9b** o **9c** parece una sola mancha, sin embargo, en el espectro se observan señales en 2.15 y 2.25 ppm correspondientes a los hidrógenos de los metilos del grupo acetilo, además en 0.95 y 0.96 ppm están las señales de los hidrógenos de los grupos metilo correspondientes al grupo *tert*-butilo. Con esta evidencia podemos sugerir la presencia de una mezcla de compuestos (al menos 2) y debido a los bajos rendimientos que se aislaron se decidió dar por concluido el análisis y continuar con esta molécula para los objetivos planteados.

Finalmente, para concluir con la metodología planteada en el análisis retrosintético del **Esquema 41**, se realizó la reacción de hidrogenación catalítica del compuesto **9a** con la intención de reducir únicamente uno de los 2 enlaces dobles que tiene la molécula. En el **Esquema 44** se muestran las condiciones de la hidrogenación catalítica, en donde se utilizó 5% de Pd/C como catalizador, a 60 °C durante 30 minutos y 55 psi de hidrógeno.



*Esquema 44. Reacción de hidrogenación catalítica del compuesto 9a.*

Se realizó el seguimiento de la reacción mediante CCF y se observó la formación de un producto mayoritario además del agotamiento de la materia prima después de 30 minutos. Se procedió a realizar la purificación por CC y posteriormente se realizó el análisis por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En la **Figura 19** se muestra el espectro de  $^1\text{H}$  obtenido para el compuesto purificado.



*Figura 19. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del producto 13.*

Del espectro anterior destacan las señales en 0.92 y 2.22 ppm que corresponden a los hidrógenos de los grupos *tert*-butilo y metilo del acilo respectivamente, la señal del hidrogeno del C(2) se observa en 5.42 ppm, la zona alifática se encuentra poblada y se ajusta a los hidrógenos esperados para el producto **13**. Para confirmar la presencia del enlace doble entre C(6)-C(7) se adquirió el espectro de  $^{13}\text{C}$ , mismo que se muestra en la **Figura 20**.

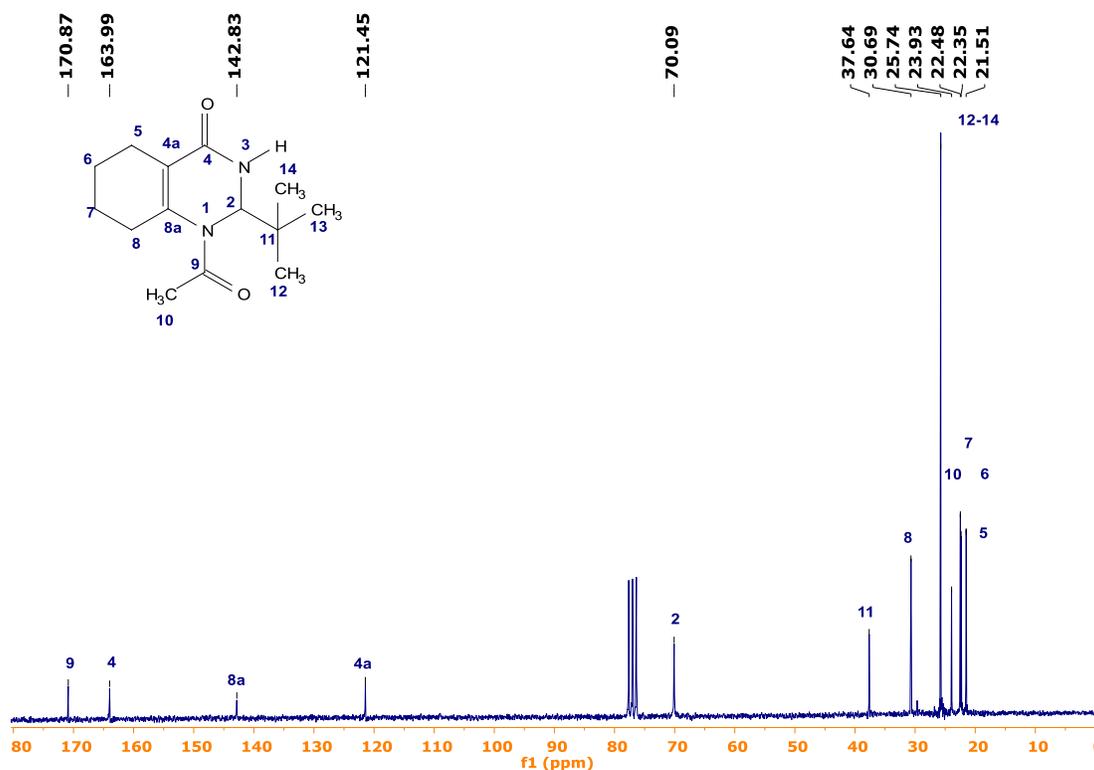


Figura 20. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del producto **13**.

Del espectro anterior destacan las señales en 163.99 y 170.87 ppm correspondientes a los carbonos carbonílicos 9 y 4 respectivamente, las señales en 121.45 y 142.83 correspondientes a los carbonos 4a y 8a respectivamente y el aumento de señales en la zona alifática entre 15-35 ppm confirman la hidrogenación del enlace doble entre C(6)-C(7).

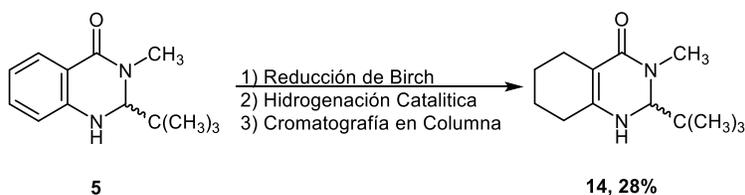
Con este resultado se confirmó la formación del compuesto **9a** como el producto mayoritario de la reducción de Birch, además de que la reacción de hidrogenación conduce a la reducción de solo un enlace doble [C(6)-C(7)] y con ello a la formación del producto **13** que si se compara con los precursores propuestos para el producto hidroperoxidado confirman que las estructuras propuestas en la ruta de síntesis son correctas.

Con este último resultado, se dio por concluido el estudio individual de la reducción de Birch en quinazolinonas y podemos reportar que la reacción ocurre de manera sencilla cuando no se tienen grupos protectores en el N(1). Sin embargo, para las quinazolinonas protegidas (**9-12**) se observa una reacción de desprotección en todos los casos estudiados.

## 5.4 Incorporación del grupo -OOH

Con la evidencia de la poca estabilidad de los intermediarios que se forman en la reducción de Birch cuando se intentaron aislar, además de la baja reactividad del anillo benzopirimidínico frente a la reacción de hidrogenación catalítica, el último experimento que diseñamos fue realizar la reducción de Birch y sin aislar el o los productos generados en esta reacción, realizar la reacción de hidrogenación.

Hasta el inicio del presente trabajo se reportaron 6 experimentos siguiendo esta metodología de tres pasos, siendo el rendimiento máximo de 28%. Si bien el rendimiento es bajo, es una reacción muy interesante pues no hay adición de reactivos que promuevan la reacción de oxidación. En el **Esquema 45** se muestran las condiciones de reacción llegando solo hasta la etapa 3.



Esquema 45. Síntesis de la hexahidroquinazolinona 14.

La reacción se monitoreó por CCF y por UV (**Figura 21**) se observan de izquierda a derecha la aplicación del crudo de la reacción de reducción de Birch (1), la aplicación del crudo de la reacción de hidrogenación (3) y la mezcla de los dos crudos (2).

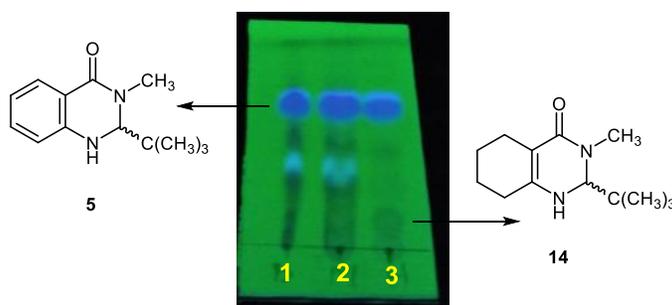


Figura 21. CCF del tren de reacción sobre la quinazolinona 5.

De la figura anterior podemos destacar la presencia de materia prima después de realizar las dos primeras etapas, así como la formación de un producto mayoritario, que después de su purificación por CC se obtuvo con 28% de rendimiento. En la **Figura 22** se muestra su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y la estructura propuesta para este producto.

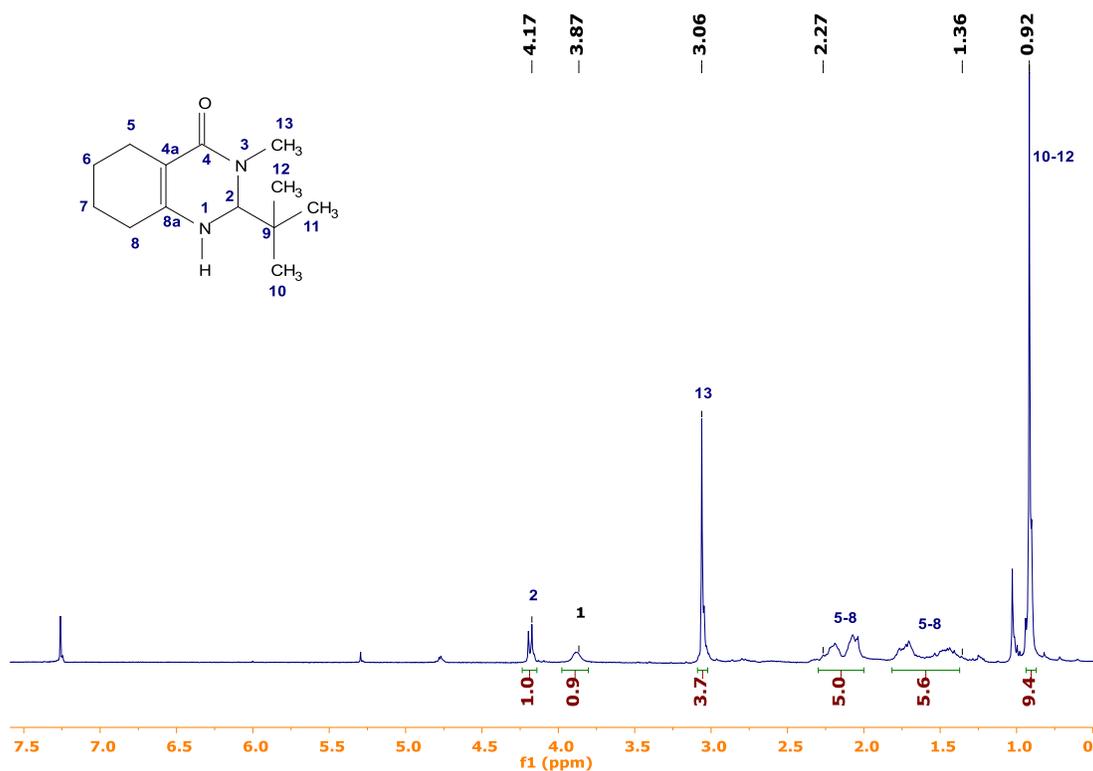


Figura 22. Espectro de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> de la hexahidroquinazolinona 14.

Del espectro anterior se observan las señales en 0.92 ppm correspondientes a los hidrógenos de los metilos del grupo *tert*-butilo, entre 1.36-2.27 ppm las señales de los hidrógenos de los metilenos C(5)-C(8), en 3.06 la señal de los hidrógenos del metilo del N(3) y en 4.17 la señal correspondiente al hidrogeno del C(2). Es importante destacar que la resolución de las señales en la zona alifática no tiene una buena definición por lo que la integración no es muy precisa.

El espectro de <sup>13</sup>C fue adquirido durante un fin de semana, el resultado se muestra en la **Figura 23**, en él se destacan las señales en 166.03 ppm para el C(4), la señal en 147.99 ppm que corresponde al C(8a), la señal en 101.36 ppm correspondiente al C(4a), la señal en 79.38 ppm que corresponde al C(2) y la señal en 41.71 ppm que corresponde al C(9) base del

sustituyente *tert*-butilo. Sin embargo, al llegar a la zona donde se encuentran las señales de los metilos y metilenos [ $C(5)$ - $C(8)$  y  $C(10)$ - $C(13)$ ] entre 21.59-27.97 ppm existen más señales de las que se esperan para la estructura propuesta, lo que sugiere que la muestra no se encontraba totalmente pura y que probablemente se había descompuesto durante todo el fin de semana, por lo que se decidió adquirir nuevamente se espectro de  $^1\text{H}$  para comprobar si existían señales diferentes al espectro adquirido anteriormente (**Figura 23**).

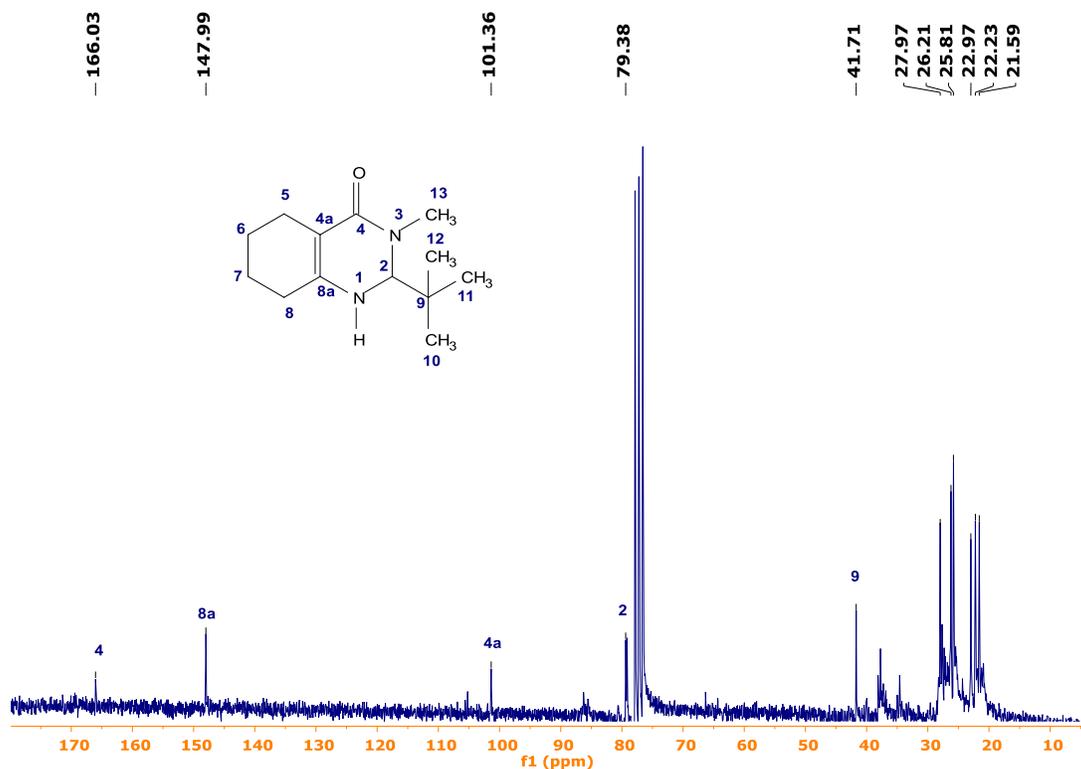


Figura 23. Espectro de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  de la hexahidroquinazolinona 14.

Para nuestra sorpresa, en el espectro de  $^1\text{H}$  la señal en 1 ppm se había incrementado de manera notable tres días después (**Figura 24**), además de la aparición de dos señales, una en 3.1 ppm junto a la señal del metilo del  $N(3)$  y una en 4.8 ppm.

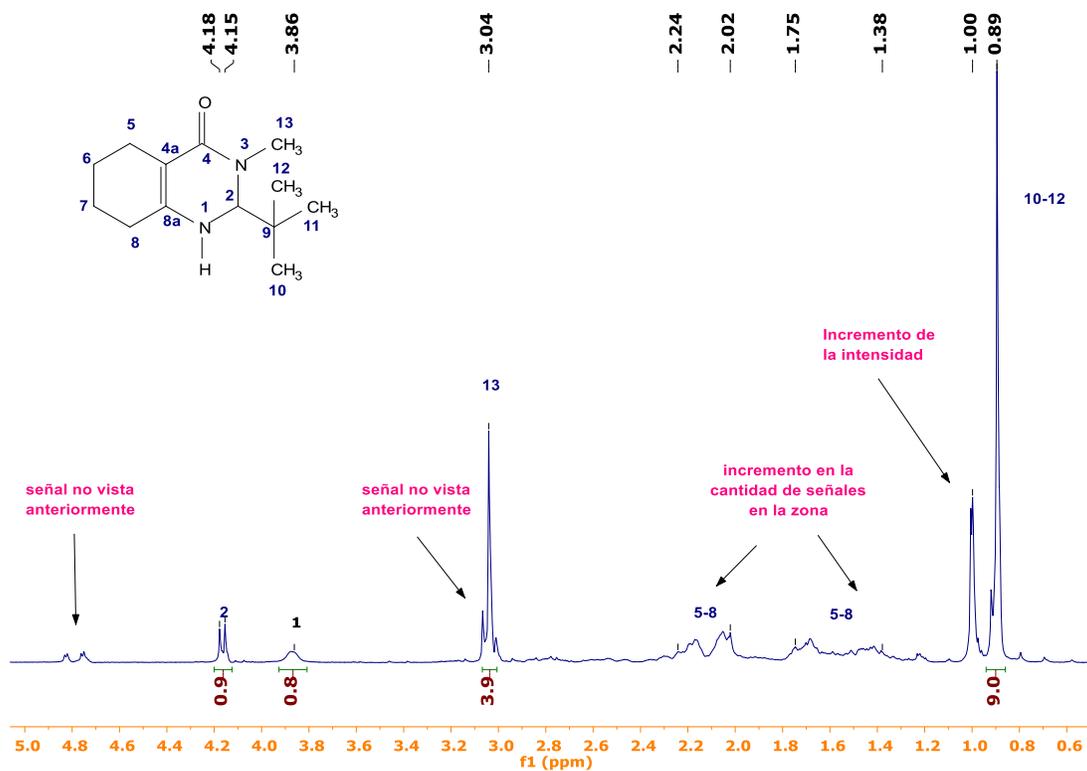


Figura 24. Espectro de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de la hexahidroquinazolinona **14** después del fin de semana en que se adquirió el  $^{13}\text{C}$ .

Con esta evidencia, decidimos realizar una cinética en donde una vez que se prepara la muestra se obtiene el espectro de  $^1\text{H}$  (**Figura 25**). A continuación, se destapó el tubo de resonancia y la muestra fue expuesta a la luz y al aire antes de adquirir un nuevo espectro 24 horas después; antes de adquirir cada espectro se completó el volumen de disolvente deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) para no modificar su concentración. Esto confirmó que ocurre una reacción con el oxígeno del medio ambiente confirmando lo propuesto en el **Esquema 40**, donde se ilustra que el compuesto hidroperoxidado **15** se obtuvo una vez que se recrystalizó por difusión de disolventes al compuesto **14**.

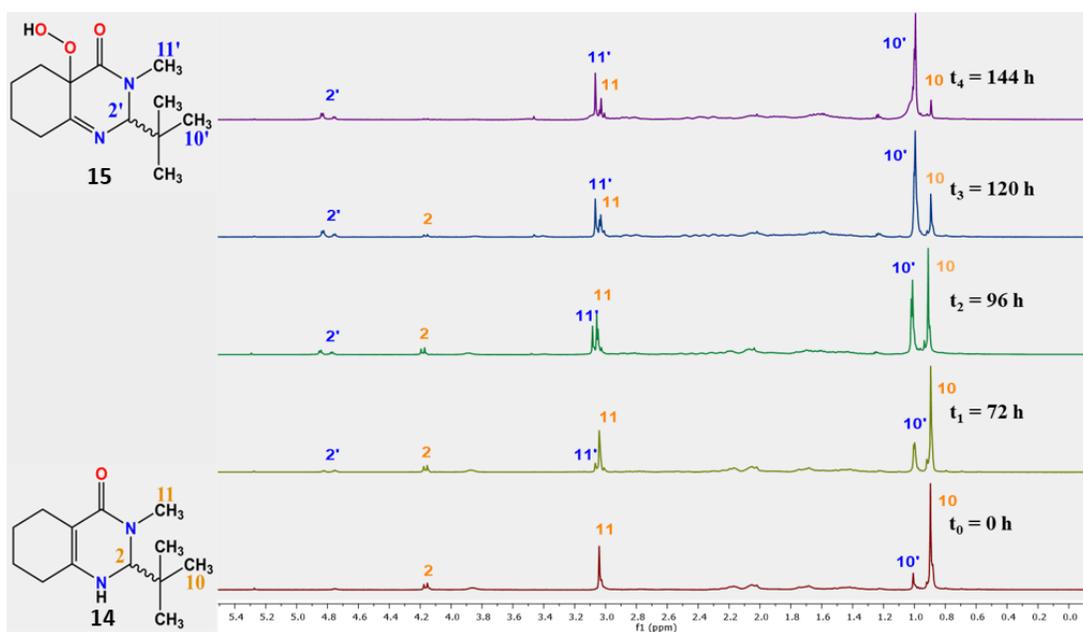


Figura 25. Cinética de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{CDCl}_3$  de la reacción de oxidación del compuesto 14.

En la figura anterior el  $t_0$  corresponde al espectro mostrado en la **Figura 22** y se considera como 0 h de exposición, el  $t_1$  corresponde al espectro adquirido después de 3 días dentro de la sonda del equipo de RMN (**Figura 25**) y se consideran 72 horas, posteriormente los tiempos  $t_2$ - $t_4$  se adquirieron cada 24 h de exposición después de adquirir el experimento  $t_1$ . Al no haber adicionado ningún reactivo al tubo con la muestra la hipótesis era que el producto **15** se formaría con el paso del tiempo, y como se puede observar las señales correspondientes a los grupos *tert*-butilo (10 y 10') fueron las más evidentes en cuanto a su modificación, aunque también las señales del *N*-Me (11 y 11') y del hidrogeno del C(2) (2 y 2') también mostraron cambios apreciables. Con estos resultados, se realizó el cálculo de proporciones de los compuestos **14** y **15** basados en las señales 10 y 10' que corresponden a los hidrógenos de los grupos *tert*-butilo y así graficar el avance de la reacción. Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Proporción de materia prima (**14**) y producto (**15**) en espectros de <sup>1</sup>H-RMN

Espectro <sup>1</sup> H-RMN	Tiempo de exposición (h)	<b>14</b> (%)	<b>15</b> (%)	<b>Incremento Promedio de 15 (%)</b>
1 <sup>a</sup>	0	87	13.0	
2 <sup>b</sup>	24	81	18.6	5.6
2 <sup>b</sup>	48	75	24.2	5.6
2 <sup>b</sup>	72	70	29.8	5.6
3	96	46	54.0	24.2
4	120	21	79.0	25
5	144	8	92	13

<sup>a</sup> Desde la preparación de la muestra hasta introducirlo al equipo de RMN.

<sup>b</sup> La muestra estuvo un fin de semana dentro del equipo de RMN.

Como se observa en la tabla anterior, cuando la muestra se mantuvo dentro del equipo por 72 h ocurrió un aumento del 16% aproximadamente, pero cuando la exposición al ambiente fue continua se tuvo un incremento aproximado de 25% (cada 24 h). Es importante recordar que la reacción original que conduce a la obtención de cristales, el disolvente se evaporó casi en su totalidad, pero en este estudio la materia prima y el producto estuvieron siempre en solución. En la **Figura 26** se muestra la gráfica del porcentaje de producto **15** con respecto al tiempo de exposición.

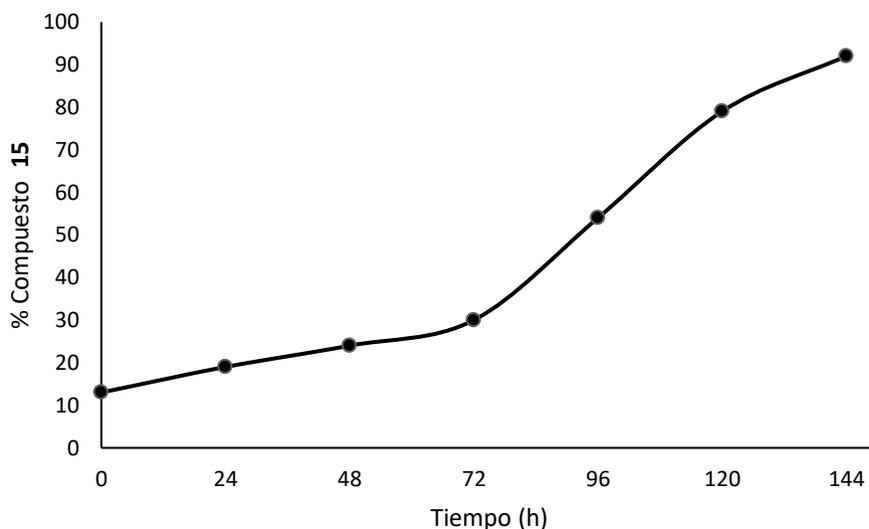
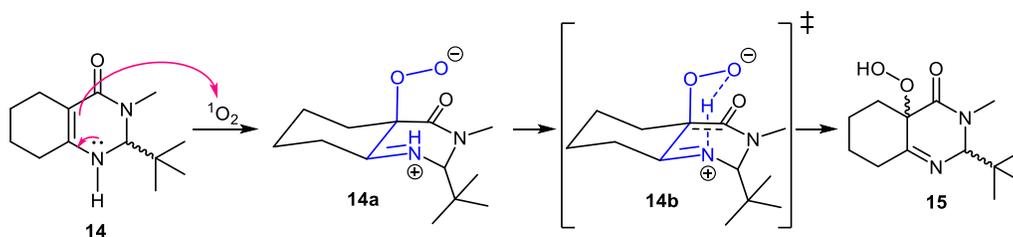


Figura 26. Gráfica de proporción de producto **15** en función del tiempo de exposición al ambiente.

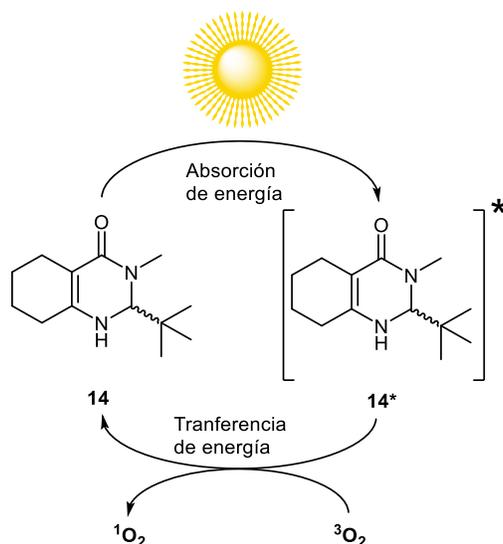
Como se observa en la gráfica anterior después de exponer la muestra a las condiciones ambientales las primeras 24 h (72 h a 96 h, **Figura 26**) el incremento en la concentración del producto **15** es bastante notorio, manteniéndose la tendencia durante los siguientes días de exposición. Con base en estas evidencias se propuso un posible mecanismo de reacción para la incorporación del sustituyente -OOH (**Esquema 46**).



Esquema 46. Mecanismo propuesto para la transformación de **14** a **15**.

La propuesta comienza con la deslocalización del par de electrones del nitrógeno de la posición tres hacia el carbono "alílico" para formar el carbanión alfa al carbonilo y éste a su vez ataca al oxígeno singlete ( $^1\text{O}_2$ ) para formar un intermediario dipolar (**14a**). Posteriormente se convertiría en un estado de transición cíclico (**14b**) y finalmente dará como resultado el producto hidroperoxidado **15**.

Para justificar la presencia del oxígeno singlete en el sistema de reacción se revisaron los reportes descritos en la literatura sobre la generación de oxígeno singlete mediante un proceso de transferencia de energía<sup>41</sup> y la eliminación fotoinducida del grupo *tert*-butilo en quinazolinonas,<sup>46</sup> con esta información en el **Esquema 47** se muestra la propuesta a la generación de oxígeno singlete dentro de nuestro sistema de reacción.



Esquema 47. Formación de oxígeno singlete.

En el primer paso la hexahidroquinazolinona **14** es capaz de absorber energía cuando es expuesta la luz del ambiente de acuerdo con lo descrito en el estudio reportado por Cabrera-Rivera.<sup>46</sup> De esta manera obtenemos el estado excitado **14\*** que en un segundo paso es el responsable de reaccionar con el oxígeno del ambiente (<sup>3</sup>O<sub>2</sub>) para generar oxígeno singlete (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) mediante un proceso de transferencia de energía.<sup>56</sup> Finalmente, una vez que se realizó el proceso de transferencia de energía entre **14\*** y el oxígeno del ambiente la hexahidroquinazolinona regresar a su estado basal con la formación del oxígeno singlete.

<sup>56</sup> Aganda, K. H. Aerobic  $\alpha$ -Oxidation of *N*-Substituted Tetrahydroisoquinolines to Dihydroisoquinolones via Organophotocatalysis. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, 1124–1129. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801301>

Con las evidencias experimentales mostradas hasta este punto, se comprobó que:

- 1) El responsable de la incorporación del grupo -OOH es el oxígeno presente en el ambiente.
- 2) La reacción ocurre cuando el compuesto **14** (producto de la doble reacción, **Esquema 40**) es expuesto a las condiciones ambientales al intentar cristalizarlo.
- 3) No se requirió de ningún reactivo para la promoción de alguna reacción de fotooxidación y ocurre de manera autosensibilizada.
- 4) El mecanismo propuesto corresponde a una reacción de tipo “*eno*” entre la hexahidroquinazolinona **14** y el oxígeno singulete.
- 5) Un elemento clave para esta reacción es la presencia del hidrógeno de la posición *N*(1), el cual es similar a un hidrógeno alílico, razón por la cual se justifica la adición del sustituyente -OOH por una reacción de fotooxidación.
- 6) El grupo hidróperóxido se incorpora de manera *anti* al grupo *tert*-butilo.

Adicionalmente se realizó una colaboración con el Dr. Jonathan Román Valdéz Camacho<sup>57</sup> en donde se realizó un estudio teórico analizando los posibles intermediarios de la reacción.

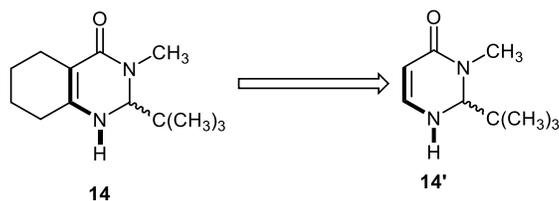
Para el mecanismo propuesto, se exploraron los probables intermediarios siguiendo el método teórico y experimental de Alberti y Orfanopoulos.<sup>58</sup> Para nuestro modelo teórico, se removió el ciclohexano de **14** para formar **14'** (**Esquema 48**) La molécula completa de **14** fue utilizada para un estudio detallado del análisis de orbitales, mientras que **14'** fue utilizada para reducir el costo computacional en los cálculos realizado para localizar los estados de transición y comprobarlos por el método de coordenada intrínseca de reacción (**IRC**, por sus

---

<sup>57</sup> Méndez, A.; Valdez-Camacho, J. R.; Escalante, J. Photooxidation of 2-(*tert*-Butyl)-3-Methyl-2, 3, 5, 6, 7, 8-Hexahydroquinazolin-4 (1H)-one, an Example of Singlet Oxygen ene Reaction. *Molecules*, **2020**, *25*, 5008. <https://doi.org/10.3390/molecules25215008>

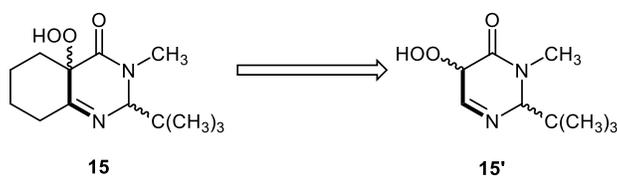
<sup>58</sup> Alberti, M. N.; Orfanopoulos, M. Unraveling the mechanism of the singlet oxygen ene reaction: recent computational and experimental approaches. *Chemistry—A European Journal*, **2010**, *16*, 9414-9421. <https://doi.org/10.1002/chem.201000752>

siglas en inglés).



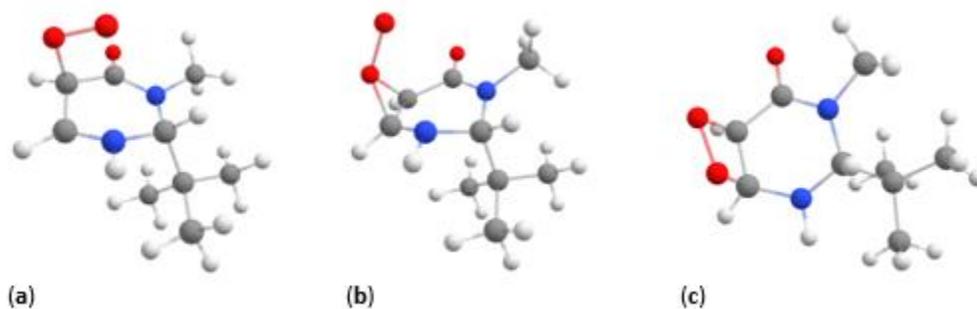
*Esquema 48. Modelo propuesto para la molécula 14'.*

Para validar el uso de **14'**, como estudio preliminar se realizó un análisis orbital de **14** y **14'** en el nivel B3LYP / 6-311 ++ G \*\* donde se observó que **14'** comparte un HOMO y LUMO muy similar con **14**. Esto sugiere fuertemente el uso de **14'** para explorar el mecanismo propuesto. El producto **15'** se definió de la misma manera (**esquema 49**).



*Esquema 49. Modelo propuesto para la molécula 15'.*

Como sugirieron Alberti y Orfanopoulos,<sup>66</sup> se consideraron los siguientes intermediarios: (a) birradical/dipolar, (b) perepóxido y (c) 1,2-dioxetano (**Figura 27**).



*Figura 27. Intermediarios propuestos para la reacción de peroxidación (a) birradical/dipolar, (b) perepóxido y (c) 1,2-dioxetano.*

Las geometrías de estos intermedios se optimizaron al mismo nivel teórico, se encontró que solo los intermedios zwitteriónico (**Iz**) y 1,2-dioxetano (**Id**) pudieron converger en estructuras estables mientras que el intermediario perepóxido resultó en la disociación parcial de la molécula de oxígeno de **14'**.

En el siguiente paso, con la estructura optimizada de **14'** y del oxígeno singulete ( $^1\text{O}_2$ ) como reactivo e **Iz** como producto, el **TS1z** correspondiente se colocó mediante el método **QST2**. Este estado de transición es el resultado de un ataque nucleófilo del carbono  $\alpha$  del sistema  $\alpha, \beta$  insaturado al electrófilo ( $^1\text{O}_2$ ) [**Figura 28 (a)**]. El segundo estado de transición **TS1D**, de la misma reacción de **14'** y el oxígeno singulete ( $^1\text{O}_2$ ) donde **Id** es el producto, muestra el primer enlace oxígeno---C $\alpha$  [**Figura 28 (b)**] mientras que el ataque nucleófilo del segundo oxígeno al C $\beta$  positivo formar el segundo enlace sugiere fuertemente un segundo intermedio.

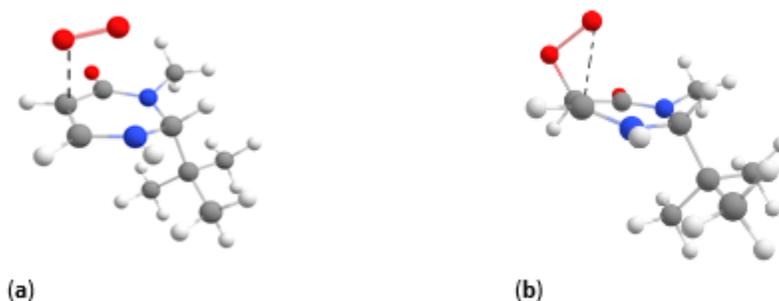
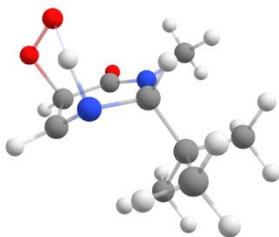


Figura 28. Estados de transición del cálculo **QST2**, partiendo de  $^1\text{O}_2$  y **14'** como reactivos, y: (a) intermediario dipolar **TS1z** ( $E = -687.577821$  Hartree) y (b) el 1,2-dioxetano, **TS1D** ( $E = -687.562242$  Hartree) como producto.

Los resultados de los cálculos de **IRC** que conectan un estado de transición con el reactivo y el producto fueron correctos y muestran que **TS1z** conduce al intermedio **Iz** mientras que **TS1D** no conduce a los reactivos **14'** y  $^1\text{O}_2$  sino a **Iz** en su lugar. La combinación de los dos resultados nos da un mecanismo de dos pasos: el primer estado de transición conduce al intermediario **Iz**. A partir de ahí, un segundo estado de transición conduce al segundo intermediario **Id**. En el siguiente paso, nuevamente usamos la combinación de los métodos **QST2** e **IRC** para estudiar las reacciones entre los intermedios **Iz**, **Id** y el producto final **15'**.

Para la formación de **15'** (**P**) a partir del intermedio **Iz**, encontramos un estado de transición de seis miembros **TS2z** donde se observa un ataque nucleofílico del oxígeno cargado negativamente al hidrógeno parcialmente positivo unido al átomo de nitrógeno *N*(1) (**Figura 29**). Se utilizaron cálculos de **IRC** para confirmar la conexión entre este estado de transición y el intermediario **Iz** y la molécula **15'**, respectivamente.



*Figura 29. TS2z del cálculo QST2 comenzando con Iz como reactivo y el hidroperóxido como producto (P) ( $E = -687.571828$  Hartree).*

Sin embargo, el estado de transición de la reacción entre el intermedio **Ib** y **15'** es el mismo que el de **TS1z** ya que el átomo de hidrógeno en la posición *N*(1), nuevamente debido a su conformación rígida, no puede participar y, como resultado, la reacción procede a la misma manera que el estado de transición **TS1z**.

Finalmente, teniendo en cuenta toda la evidencia teórica y experimental hasta ahora, se propuso el siguiente mecanismo para la transformación de **14** a **15**. En el primer paso, la molécula de oxígeno singlete se acerca a **14** desde el sitio opuesto del sustituyente *tert*-butilo, luego un ataque nucleofilo al  $C\alpha$  da como resultado un intermediario dipolar/zwiteriónico **Iz** inestable a través del estado de transición **TS1z**. La estructura de difracción de rayos  $X^{61}$  proporciona evidencia que respalda este paso. En el segundo paso, otro ataque nucleofílico intermolecular del oxígeno libre restante del peróxido al hidrógeno cargado positivamente en *N*(1) a través del segundo estado de transición **TS2z** que conduce al producto final **15'** (**P**) (**Figura 30**).

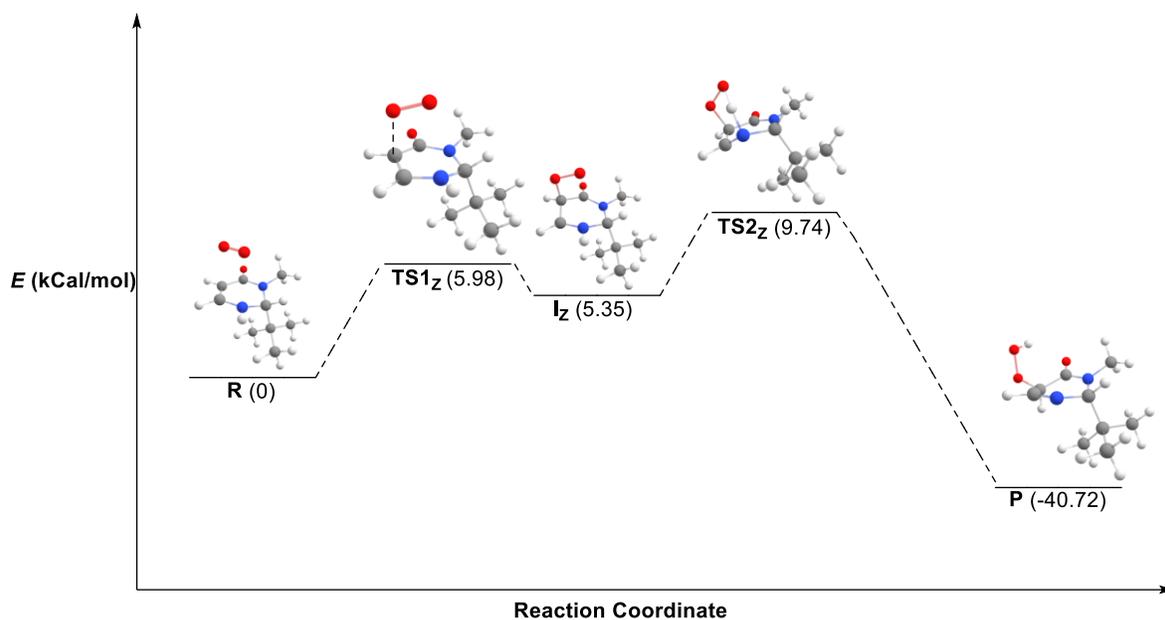
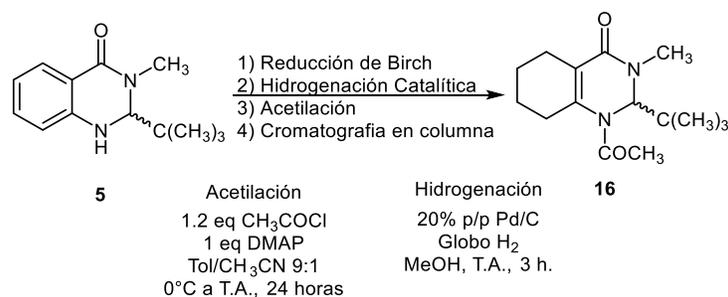


Figura 30. Coordinada de reacción con la que se describe el mecanismo más probable para la formación de **15** a partir de **14**.

Por otro lado, para dar soporte a la importancia del hidrógeno pseudoalílico, se diseñó un experimento que incluye 3 reacciones. Partiendo de la quinazolinona **5** como materia prima la idea consiste en realizar la protección del N(1) cambiando el hidrógeno por un grupo acetilo, esto con la finalidad de comprobar que cuando no se tiene el hidrógeno en esa posición la fotooxidación de tipo “*eno*” no ocurre. En el **Esquema 50** se muestra el nuevo tren de reacciones, donde el segundo y tercer paso se intercambian para conocer cuál es la mejor metodología ya que como se ha descrito con anterioridad los productos de reducción de Birch son bastante reactivos.



Esquema 50. Acetilación por etapas de la quinazolinona **5**.

La primera ruta que se realizó fue realizar la hidrogenación catalítica y después al crudo de reacción se le adicionaron los reactivos para realizar la reacción de protección. La segunda ruta realizó primero la acetilación al crudo de reducción de Birch y posteriormente la reacción de hidrogenación al crudo de la reacción resultante.

Para la primera ruta el rendimiento del producto **16** fue de 14% mientras que para la segunda ruta el rendimiento fue de 28%. En ambos casos el producto se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , en la **Figura 31** se muestra el espectro de hidrógeno obtenido.

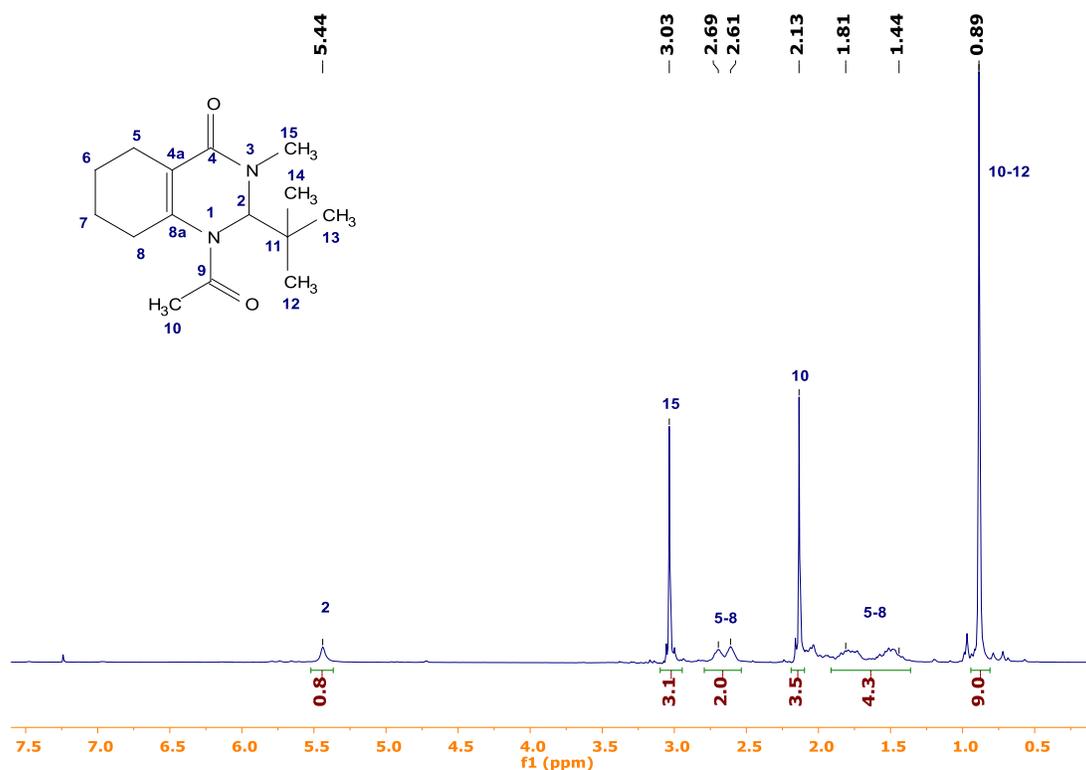


Figura 31. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN en  $\text{CDCl}_3$  del producto **16**.

En el espectro anterior se observan las señales en 3.03, 2.13 y 0.89 ppm corresponden a los hidrógenos de los grupos metilos de la molécula [ $\text{C}(15)$ ,  $\text{C}(10)$  y  $\text{C}(12)\text{-C}(14)$ ], la zona aromática se encuentra vacía y la señal característica del C2 se encuentra con un desplazamiento de 5.44 ppm, finalmente, los metilenos [ $\text{C}(5)\text{-C}(8)$ ] se encuentran en las zonas de 2.6-2.7 y 1.3-2.0 ppm.

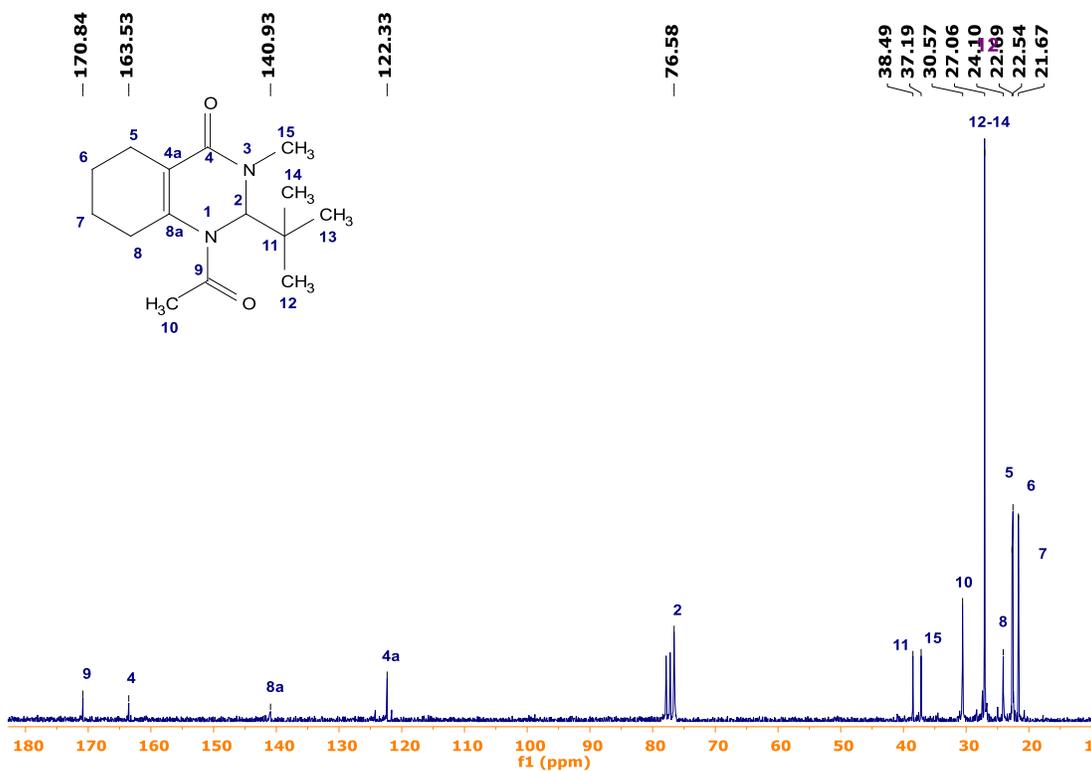
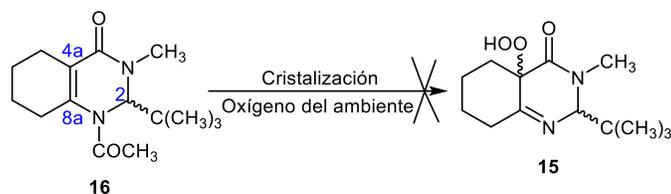


Figura 32. Espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en  $\text{CDCl}_3$  del producto **16**.

En la **Figura 32** se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$  de la molécula **16**, en él se observaron las señales características para los dos carbonilos y para el C2. Se observan las señales para los dos carbonos carbonílicos (C9 y C4) en 170.8 y 163.5 ppm respectivamente, para los carbonos cuaternarios (C8a, C4a y C11) corresponden las señales con desplazamiento en 140.9, 122.3 y 38.5 ppm respectivamente, otra señal característica del compuesto es la del C(2) que se encuentra con un desplazamiento de 76.6 ppm.

Finalmente, el compuesto acetilado **16** se cristalizó bajo las mismas condiciones en que se hizo para la hexahidroquinazolinona **14** (**Esquema 51**) y de los cristales obtenidos se pudo obtener su difracción de Rayos X (**Figura 40**). El resultado fue la estructura de la materia prima (**16**), por lo que se confirma la importancia de la presencia del hidrógeno en el N(1) para que la reacción de fotooxidación se lleve a cabo.



Esquema 51. Cristalización del producto **16**.

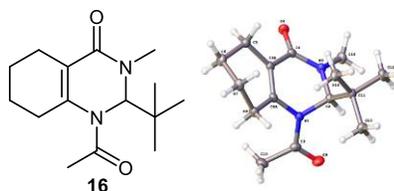
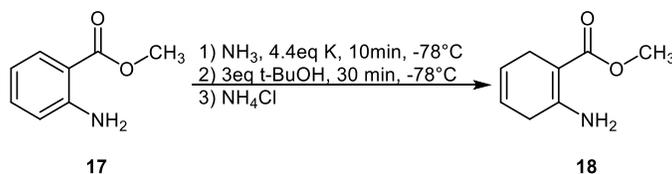


Figura 33. Hexahidroquinazolinona **16**.

Este resultado redondea la propuesta donde la hexahidroquinazolinona **14** reacciona con el ambiente (luz y oxígeno) mediante una reacción de fotooxidación de tipo “*eno*” para obtener el compuesto hidropoxidado **15**, la presencia del grupo protector y la eliminación del hidrógeno pseudo alílico evitan la formación del oxígeno singlete (**Esquema 47**) y la reacción de fotooxidación (**Esquema 40**).

Por último, para dar una explicación a los bajos rendimientos de todo el proceso de reducción de la quinazolina **5** hasta el producto hidropoxidado **15** (28% global), se realizaron una serie de experimentos utilizando como materia prima al éster metílico del ácido antranílico (**17**), en el que primero se realizó la reducción de Birch como se muestra en el **Esquema 52**.



Esquema 52. Reducción de Birch del compuesto **17**.

La reacción se monitoreó por CCF y en ella se confirmó que la materia prima se había agotado (**Figura 34**). En el punto 1 está la aplicación de la materia prima (**17**), en el punto 3 la aplicación del crudo de reducción de Birch y en el punto 2 la mezcla de ambos puntos.

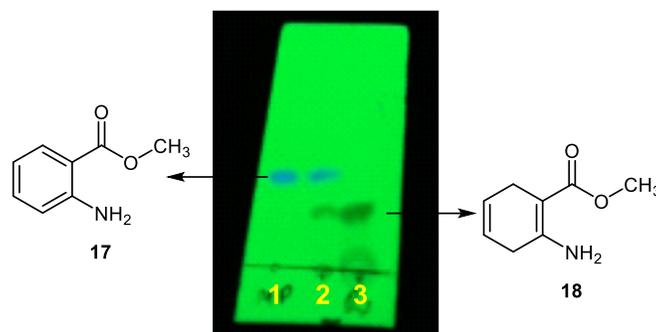


Figura 34. CCF del crudo de reducción de Birch del compuesto 17.

En el punto 3 se observan sólo dos manchas, la de arriba podría corresponder al compuesto **18**. Cuando se intentó purificar esa mancha por CC, ocurrió nuevamente su descomposición, lo que ya se ha reportado para los productos de reducción de Birch en las quinazolinonas, a pesar de probar distintas fases estacionarias en la columna como sílice, alúmina neutra, alúmina ácida y alúmina básica. Debido a estas dificultades se decidió analizar por RMN- $^1\text{H}$  el crudo de la reacción. En la **Figura 35** se observa el espectro de hidrógeno adquirido para el crudo de reducción de Birch.

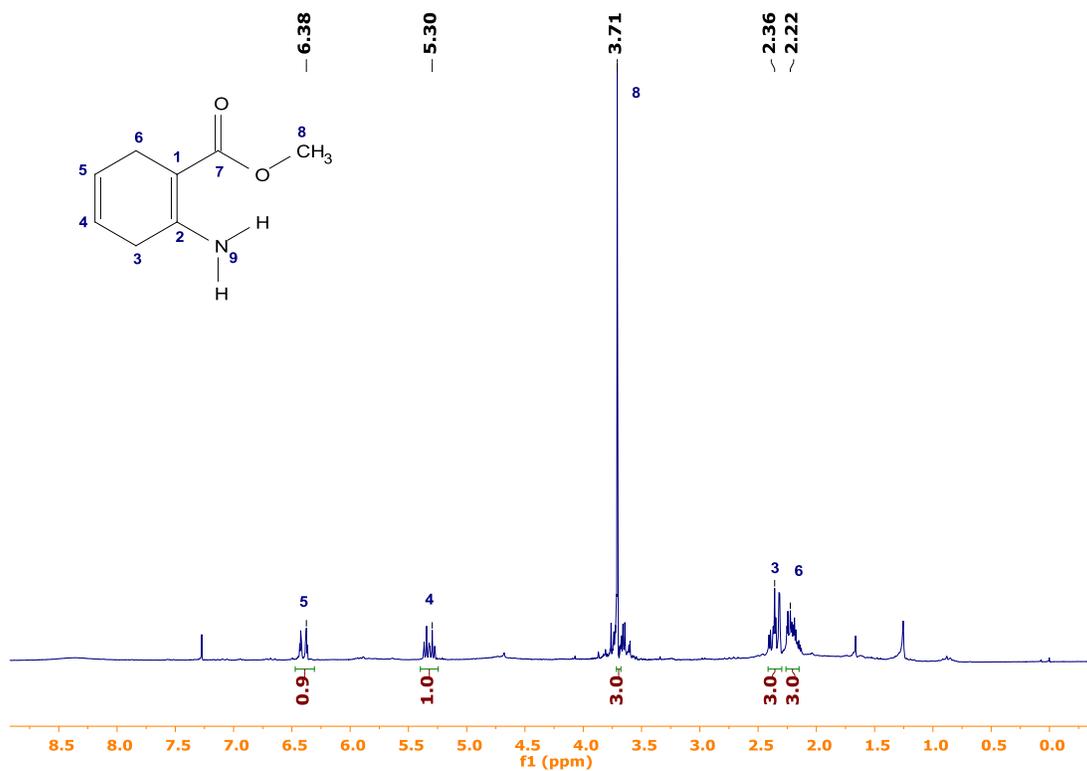
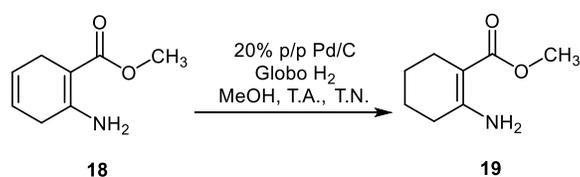


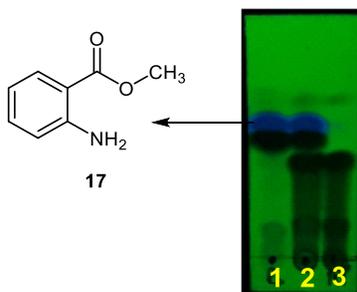
Figura 35. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reducción de Birch del compuesto 17.

Como se observa en el espectro anterior a pesar de tratarse de un crudo de reacción, el espectro muestra un compuesto casi puro. Las señales encontradas corresponden para la estructura propuesta para el producto (**18**). En 6.38 y 5.30 ppm se encuentran las señales para los metinos de los C(3) y C(4), en 3.71 ppm la señal correspondiente a los hidrógenos del grupo metilo y en 2.36 y 2.22 ppm las señales de los hidrógenos de los metilenos C(3) y C(6). Debido a que se trata de un crudo de reacción los datos de integración pueden no ser precisos. Como se comprobó que la reacción ocurría de manera cuantitativa se decidió continuar con el siguiente paso del tren de reacción, es decir la hidrogenación catalítica. En el **Esquema 53** se muestran las condiciones de reacción a las que se expuso el compuesto **18**.



*Esquema 53. Reducción de catalítica del compuesto 18.*

En la **figura 36** se muestra la CCF que se realizó para comparar el crudo de reacción de hidrogenación catalítica contra el crudo de reducción de Birch.



*Figura 36. CCF del crudo de reacción de hidrogenación catalítica.*

El punto 1 corresponde a la aplicación del crudo de reacción de hidrogenación, el punto 3 al crudo de reducción de Birch y el punto 2 a la mezcla de ambos. Se destaca en el punto 1 la presencia de dos nuevas manchas de polaridad media, mismas que no se observan en el crudo reducción de Birch (punto 3), sin embargo, la mancha azul podría corresponder a la materia prima (**17**), mientras que la mancha oscura debajo de la azul podría corresponder al

compuesto esperado (**19**). Debido a que nuevamente no se lograron purificar los compuestos del crudo de reacción por su descomposición, se analizó por RMN de  $^1\text{H}$ . La **Figura 37** muestra el espectro adquirido.

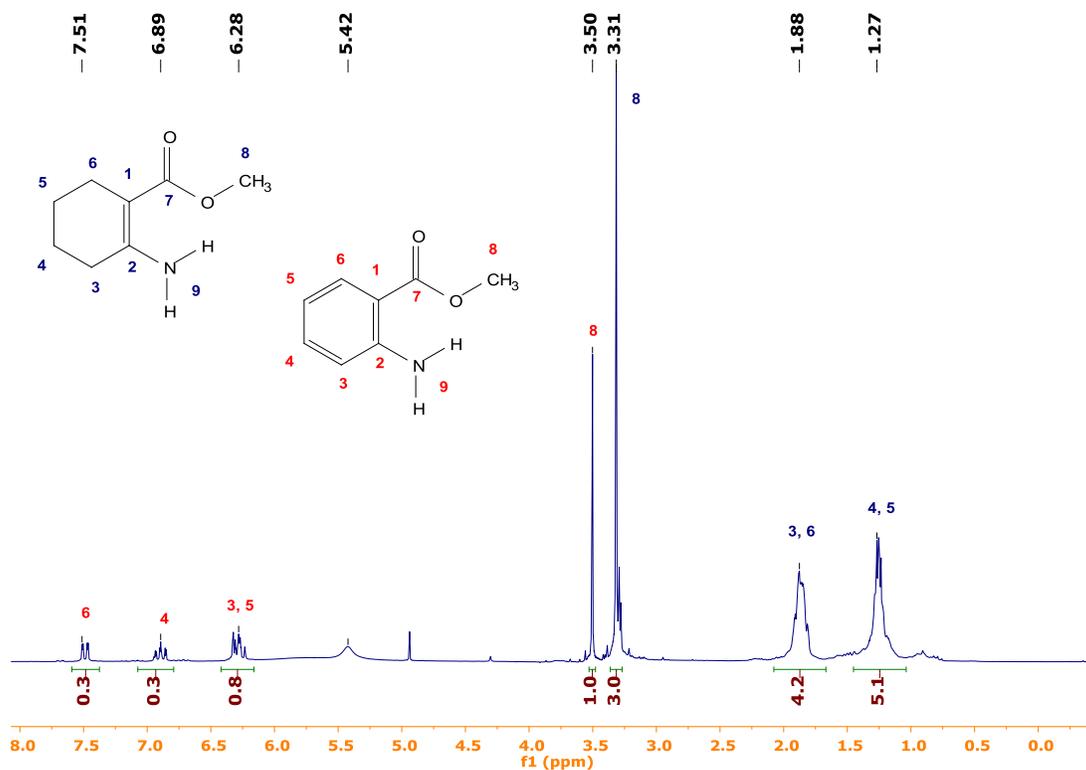
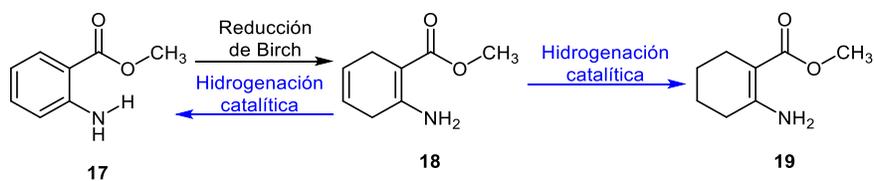


Figura 37. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reducción de hidrogenación catalítica.

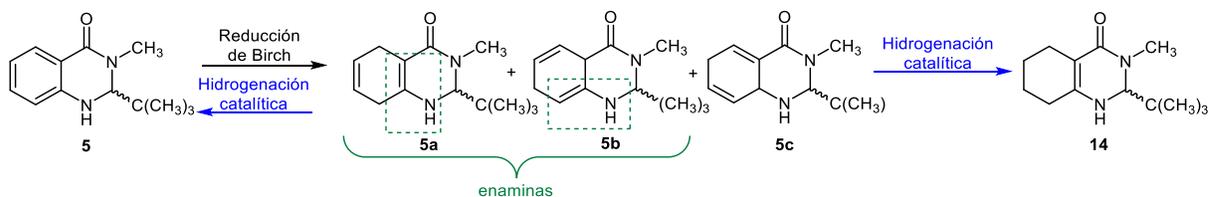
Sorprendentemente, nuevamente se logran observar señales características para un compuesto aromático entre 6.28-7.51 ppm (materia prima **17**, en color rojo) y también señales correspondientes al producto de hidrogenación entre 1.27-1.88 ppm (**19**, en color azul). Este resultado nos indica que el compuesto **18** se está rearomatizando bajo las condiciones de hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C, por lo que de acuerdo con el **Esquema 54**, una parte de **18** se reduce para obtener el producto deseado **19** y por la otra se regenera la materia prima **17** (sección derecha e izquierda del **Esquema 54** respectivamente).



Esquema 54. Proceso de hidrogenación catalítica del compuesto 18.

De la **Figura 37** a partir de las señales de los grupos metilo de ambas moléculas (**19:17**) pudimos determinar una proporción 75:25 respectivamente, es decir más de la mitad del compuesto avanza hacia el producto y una cuarta parte se aromatiza. Este resultado nos ayudó a comprender y entender los bajos rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto **14** (28%).

En la literatura se han reportado varias reacciones de aromatización de enaminas<sup>59,60,61,62,63</sup> empleando diversos catalizadores metálicos, incluyendo el Pd/C en cantidades catalíticas del 5%. Si analizamos la reacción de reducción de Birch y los posibles productos que se pueden formar (**5a-c**), tenemos dos posibles estructuras que contienen a este grupo de tipo enamina: **5a** y **5b** (Esquema 55).



Esquema 55. Proceso de rearomatización del compuesto 5a y 5b.

<sup>59</sup> Cossy, J.; Belotti, D. Aromatization of enamines promoted by a catalytic amount of Pd/C. Synthesis of aromatic Amines. *Organic letters*, **2002**, *4*, 2557-2559. <https://doi.org/10.1021/ol026184z>

<sup>60</sup> Chen, Z.; Zeng, H.; Girard, S. A.; Wang, F.; Chen, N.; Li, C. J. Formal direct crosscoupling of phenols with amines. *Angewandte Chemie*, **2015**, *127*, 14695-14699. <https://doi.org/10.1002/ange.201506751>

<sup>61</sup> Qiu, Z.; Li, J. S.; Li, C. J. Formal aromaticity transfer for palladium-catalyzed coupling between phenols and pyrrolidines/indolines. *Chemical science*, **2017**, *8*, 6954-6958. DOI: [10.1039/C7SC02578E](https://doi.org/10.1039/C7SC02578E)

<sup>62</sup> Chen, S.; Liao, Y.; Zhao, F.; Qi, H.; Liu, S.; Deng, G. J. (2014). Palladium-catalyzed direct arylation of indoles with cyclohexanones. *Organic letters*, **2014**, *16*, 1618-1621. <https://doi.org/10.1021/ol500231c>

<sup>63</sup> Jumde, V. R.; Petricci, E.; Petrucci, C.; Santillo, N.; Taddei, M.; Vaccaro, L. Domino hydrogenation–reductive amination of phenols, a simple process to access substituted cyclohexylamines. *Organic letters*, **2015**, *17*, 3990-3993. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01842>

Fue de esperarse que la reacción de aromatización ocurriera en nuestro caso toda vez que nosotros empleamos en este trabajo el 20% de Pd/C. Después de este último resultado, podemos decir que la alta reactividad de los productos de reducción de Birch, la alta concentración de Pd/C en la reacción de hidrogenación catalítica y la poca estabilidad de los intermediarios frente a las condiciones de purificación por CC fueron factores determinantes en el rendimiento de la reacción global.

## 5.5 Análisis de las estructuras cristalinas

El compuesto **5** cristalizó en un grupo espacial monoclinico  $P2_1$ , la unidad asimétrica contiene una molécula de la 4(*1H*)-quinazolinona **5** como se muestra en la **Figura 38**. El anillo aromático adopta una conformación plana, mientras que el anillo heterocíclico adopta una conformación tipo sobre. A pesar de ser un racemato es notable la configuración espacial adquirida por el grupo *tert*-butilo, como ya se ha discutido anteriormente parte de la hipótesis de este trabajo y otros anteriores, es que al incorporar este grupo en la posición *C*(2) bloquearía una cara del anillo aromático.

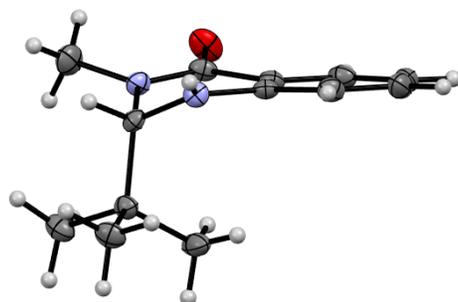


Figura 38. Unidad asimétrica de la molécula 5.

Las interacciones supramoleculares de este compuesto son dominadas por puentes de hidrógeno N-H...O con una distancia de 2.22 Å. En la **Figura 39** se observa como tres moléculas se enlazan a través de interacciones de puente de hidrógeno N1-H1...O1.

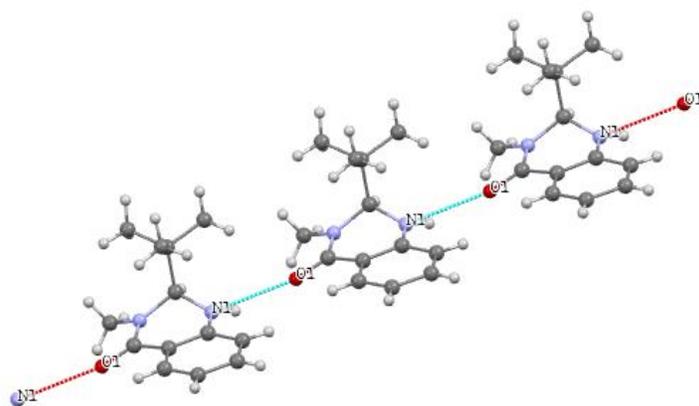


Figura 39. Interacciones intermoleculares de la molécula 5.

El compuesto **15** cristalizó en un grupo espacial ortorrómbico  $Pna2_1$ , la unidad asimétrica contiene dos moléculas de la hexahidroquinazolinona **15** como se muestra en la **Figura 40**. El ciclohexano adopta una conformación de silla, mientras que el anillo heterocíclico adopta una conformación tipo sobre. Es importante destacar que la incorporación del grupo -OOH se dio por la cara *anti* al *tert*-butilo que de igual manera que la molécula **5** adopta una conformación pseudoaxial.

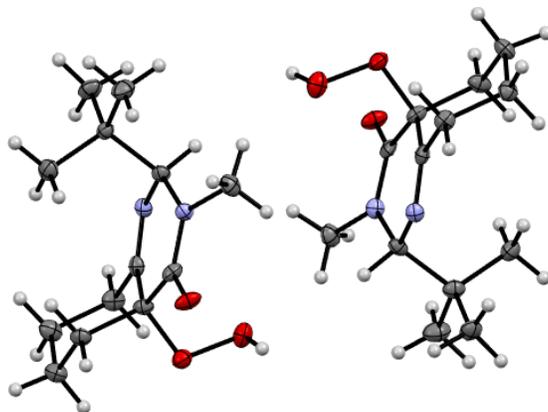


Figura 40. Unidad asimétrica de la molécula **15**.

Igualmente, las interacciones supramoleculares de este compuesto son dominadas por interacciones por puente de hidrógeno O-H...O con una distancia de 1.73 Å. En la **Figura 41** se observa como tres moléculas se enlazan a través de interacciones de puente de hidrógeno O2-H2A...O17 y O6-H6...O4.

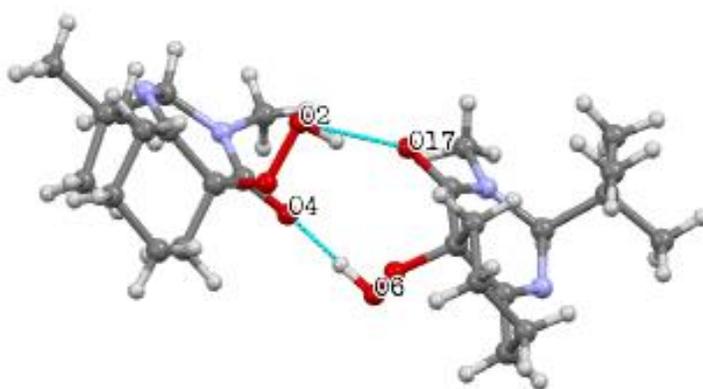


Figura 41. Interacciones intermoleculares de la molécula **15**.

El compuesto **16** cristalizó en un grupo espacial ortorrómbico *Pbca*, la unidad asimétrica contiene una molécula de la hexahidroquinazolinona **16**. El ciclohexano adopta una conformación de sobre, de la misma manera el anillo heterocíclico adopta una conformación tipo “sobre”. Es importante destacar que la incorporación del grupo acetilo se dio con una conformación pseudoecuatorial, esto debido a la conformación pseudoaxial que adopta el *tert*-butilo, por lo que los factores estéricos también gobiernan las reacciones de protección (**Figura 42**).

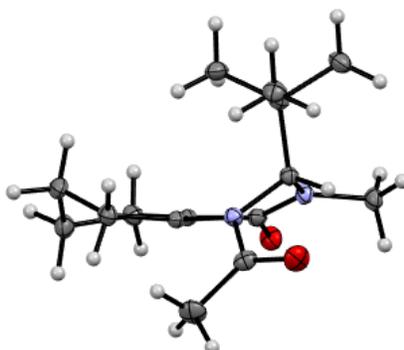


Figura 42. Unidad asimétrica de la molécula **16**.

Las interacciones supramoleculares de este compuesto son dominadas por interacciones por puente de hidrógeno C-H...O con una distancia de 2.23 Å. En la **Figura 43** se observa como tres moléculas se enlazan a través de interacciones de puente de hidrógeno C12–H12A...O9 y C15–H15B...O9.

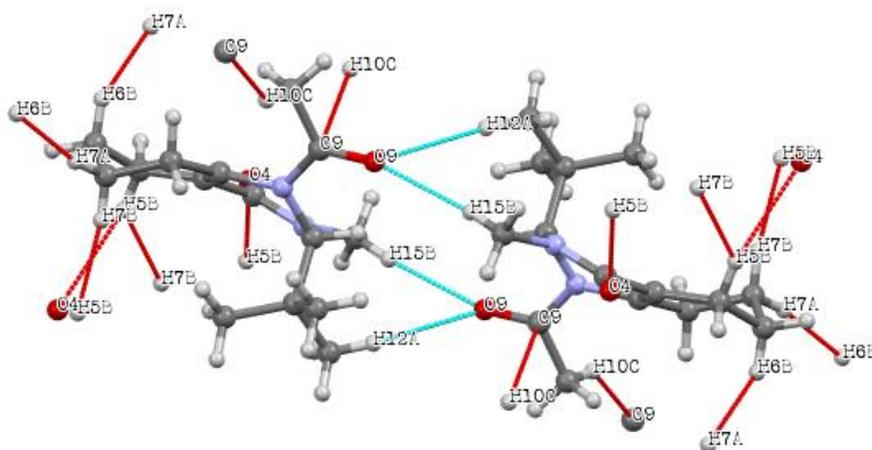


Figura 43. Interacciones intermoleculares de la molécula **16**.

A continuación, en la **Tabla 7** se resumen los datos cristalográficos y de refinamiento estructural, mientras que en la **Tabla 8** se resumen los parámetros geométricos para las interacciones por puentes de hidrógeno intermoleculares en las estructuras cristalinas de los compuestos **5**, **15** y **16**.

Tabla 7. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para los compuestos **5**, **12** y **16**.

Compuesto	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
Empirical formula	C <sub>33</sub> H <sub>45</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight	595.72	254.32	264.36
Temperature/K	293(2)	100.01(11)	99.9(4)
Crystal system	monoclinic	orthorhombic	orthorhombic
Space group	P2 <sub>1</sub>	Pna21	Pbca
a/Å	6.91475(15)	12.0759(8)	14.0614(2)
b/Å	11.68447(15)	9.9245(6)	7.94150(10)
c/Å	8.08083(14)	22.5539(16)	25.2493(3)
α/°	90	90	90
β/°	113.833(2)	90	90
γ/°	90	90	90
Volume/Å <sup>3</sup>	597.22(2)	2703.0(3)	2819.55(6)
Z	1	8	8
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.656	1.25	1.246
μ/mm <sup>-1</sup>	0.945	0.089	0.658
F(000)	320.0	1104	1152
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.21 × 0.23 × 0.34	0.4 × 0.3 × 0.3	0.12 × 0.099 × 0.05
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)	MoKα (λ = 0.71073)	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	11.974 to 144.606	5.312 to 58.264	9.414 to 145.654
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -14 ≤ k ≤ 14, -9 ≤ l ≤ 9	-16 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 26	-17 ≤ h ≤ 16, -9 ≤ k ≤ 6, -31 ≤ l ≤ 31
Reflections collected	7294	10662	18083
Independent reflections	2301 [R <sub>int</sub> = 0.0152, R <sub>sigma</sub> = 0.0121]	5466 [R <sub>int</sub> = 0.0280, R <sub>sigma</sub> = 0.0396]	2782 [R <sub>int</sub> = 0.0248, R <sub>sigma</sub> = 0.0140]
Data/restraints/parameters	2301/1/149	5466/1/341	2782/0/177
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.094	1.041	1.072
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0338, wR <sub>2</sub> = 0.1120	R <sub>1</sub> = 0.0460, wR <sub>2</sub> = 0.1095	R <sub>1</sub> = 0.0373, wR <sub>2</sub> = 0.0925
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0339, wR <sub>2</sub> = 0.1122	R <sub>1</sub> = 0.0532, wR <sub>2</sub> = 0.1136	R <sub>1</sub> = 0.0391, wR <sub>2</sub> = 0.0939
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	0.37/-0.30	0.30/-0.25	0.24/-0.18
Flack parameter	0.52(7)	-0.3(7)	---

Tabla 8. Parámetros geométricos para las interacciones por puentes de hidrógeno intermoleculares en las estructuras cristalinas de los compuestos **5**, **12** y **16**.

Compuesto	Interacciones intermoleculares	D-H/[Å]	H...A/[Å]	D...A/[Å]	∠DHA/[°]	Código de simetría
<b>5</b>	N1-H1...O1	0.86	2.22	2.921(2)	139	1+x,y,z
<b>15</b>	O2-H2A...O17	0.94	1.73	2.6355(2)	163	1-x,1-y,1/2+z
	O6-H6...O4	0.97	1.68	2.6319(2)	156	1/2-x,- 1/2+y,1/2+z
	C2-H2...O4	0.98	2.57	3.4628(2)	158	1/2+x,1/2-y,z
	C13-H13B...O6	0.98	2.55	3.3810(2)	173	1/2-x,1/2+y,- 1/2+z
	C15-H15...O17	0.86	2.57	3.4614(2)	174	1/2+x,3/2-y,z
<b>16</b>	O7-H7B...O6A	0.98	2.19	2.91(1)	140	1-x, 1-y, -z
	C12-H12...O9	0.98	2.23	2.7205(14)	110	----
	C15-H15B...O9	0.96	2.38	3.3052(15)	163	1-x,1-y,1-z

# Conclusiones

## 6 Conclusiones

En este trabajo se realizaron reacciones de hidrogenación catalítica y reacciones Birch en quinazolinonas con diferentes sustituyentes permitiendo ampliar los resultados obtenidos en el grupo de investigación y destacar la importancia de los sustituyentes frente a estas reacciones de reducción del anillo aromático.

Hidrogenación catalítica:

- 1) Cuando se realizó la hidrogenación catalítica sobre quinazolinonas que tienen H como sustituyente en el *N*(1) y *C*(2), sin importar el sustituyente en la posición *N*(3) la reacción ocurre bajo condiciones relativamente suaves (30-60 psi)
- 2) Cuando se incorporó un sustituyente en el *C*(2), y un H en *N*(1) con sustituyente diferente de H en *N*(3), la reacción conduce a la ruptura del enlace *C*(2)-*N*(3).
- 3) La incorporación de un sustituyente electroattractor en el *N*(1) proporciona a la molécula una alta estabilidad frente a las condiciones de reacción incluso con temperaturas y presión elevadas (100 °C y 2000 psi).
- 4) Si bien al incorporar sustituyentes menos voluminosos en el *C*(2) permitió hidrogenar el anillo aromático, los rendimientos son muy bajos respecto a los recursos empleados para lograr este resultado por lo cual no se consideran redituables.

Reducción de Birch:

- 1) Cuando las quinazolinonas tienen H como sustituyente en el *N*(1), sin importar los sustituyentes en *C*(2) y *N*(3), la reacción ocurre de acuerdo con las evidencias experimentales al monitorear la reacción por CCF.
- 2) La incorporación de un sustituyente electroattractor en el *N*(1), nuevamente proporcionó una alta estabilidad a la molécula frente a las condiciones de reacción de reducción de Birch de la misma manera que ocurre con la reacción de hidrogenación catalítica.

- 3) Los productos de reducción de Birch de quinazolinonas resultaron altamente reactivos a la purificación por CC, incluyendo una amplia gama de fases estacionarias.

#### Incorporación del -OOH:

- 1) Se comprobó que la incorporación del grupo hidroperóxido es una reacción de fotooxidación de tipo “*eno*”.
- 2) El estudio cinético por RMN-1H permitió comprobar la importancia de la exposición a la luz y aire del ambiente para que la reacción ocurra.
- 3) La reacción de fotooxidación ocurrió de manera cuantitativa y sin la adición de fotosensibilizadores.
- 4) Se realizó un estudio teórico que confirmó junto con los resultados experimentales, la propuesta del mecanismo de reacción.
- 5) La incorporación del grupo hidroperóxido por la cara opuesta al grupo *tert*-butilo, como lo muestra la estructura de rayos X, sugirieron proponer un estado de transición cíclico, quedando sustentada la hipótesis del bloqueo espacial por este grupo por efectos estéricos del sustituyente en el C(2).
- 6) La importancia del hidrógeno pseudoalílico del N(1) quedó comprobada al realizar el intercambio de éste por un grupo acilo, ya que al cristalizarse este último producto acilado no condujo a un producto peroxidado.
- 7) Los bajos rendimiento quedaron justificados por la reacción de rearomatización de enaminas, misma que forma parte de la estructura de dos de los tres productos de la reducción de Birch.

# Metodología

## 7 Metodología

### 7.1 Información general

Los disolventes como diclorometano, acetato de etilo y hexano fueron destilados antes de su uso. El tolueno, *tert*-butanol, anhídrido isatoico, metilamina, ácido *p*-toluenosulfónico, pivalaldehído, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio, sodio, paladio/carbono, 4,4-dimetilaminopiridina y cloruro de acetilo se adquirieron de Aldrich con excepción del acetonitrilo (Merck) y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se controlaron mediante CCF en placas de aluminio recubiertas con gel de sílice con indicador fluorescente (60 F254). La cromatografía en columna (CC) se realizó en gel de sílice (Merck de malla 230-400). Espectros de RMN: Varian Gemini a 200 ( $^1\text{H}$ ) y 50 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), Varian Inova a 400 ( $^1\text{H}$ ) y 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), Bruker AVANCE III HD 500 MHz ( $^1\text{H}$ ) y 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Los desplazamientos químicos en los espectros de  $^1\text{H}$  NMR se informan en partes por millón (ppm, escala  $\delta$ ) campo abajo en relación con el tetrametilsilano ( $\delta=0$ ), que se usó como estándar interno en  $\text{CDCl}_3$ , o en relación con el protón residual en el disolvente ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.26). Los desplazamientos químicos en los espectros de  $^{13}\text{C}$  NMR se informan en partes por millón (ppm, escala  $\delta$ ) campo abajo con respecto al tetrametilsilano, y se refieren a la resonancia de  $^{13}\text{C}$  NMR del disolvente ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77.23). Se realizó un análisis espectrométrico de masas usando un LCMS de tiempo de vuelo cuadrupolo (QTOF) Agilent 6530 con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.). Se realizó un análisis de espectrometría de masas en modo de iones positivos, configurado para una detección de la relación masa / carga ( $m/z$ ) de 100 a 1000.

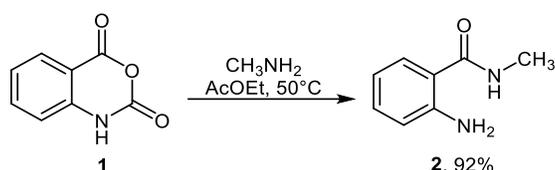
Los datos de intensidad para los análisis cristalográficos de rayos X se recopilaron a 100 o 120 K en un Agilent Technologies Super Nova equipado con un detector de área CCD (EosS2). Utilizando Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$ ). Las estructuras se resolvieron con el paquete de programa OLEX2<sup>64</sup> utilizando SHEXLTL y se refinaron con SHELXL-2014 . Los átomos de hidrógeno se generaron en posiciones calculadas y se restringieron con el uso de un modelo de conducción. Los datos de la estructura cristalina se depositaron en el Cambridge Crystallographic Data Center.

---

<sup>64</sup> Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A.; Puschmann, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of applied crystallography*, **2009**, *42*, 339-341. <https://onlinelibrary.wiley.com/iucr/doi/10.1107/S0021889808042726>

## 7.2 Experimentales

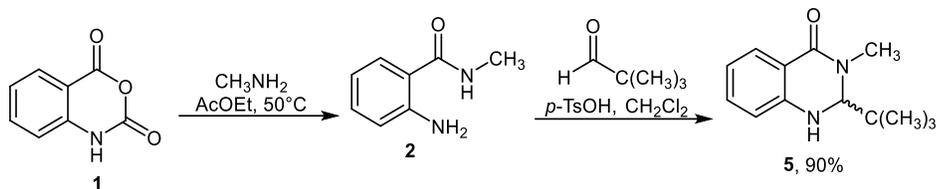
### 7.2.1 Síntesis de la 2-amino-*N*-metilaminobenzamida (2)



Esquema 56. Síntesis del compuesto 2.

En un matraz bola de 100 mL provisto de una barra magnética se adicionaron 6g (30.68 mmol) de anhídrido isatoíco disueltos en 50 mL de acetato de etilo y se colocó en baño de hielo. Se adicionaron 18.24 mL (122.72 mmol) de una solución al 25% metilamina en *iso*-propanol gota a gota. Una vez que se tuvieron los reactivos en el matraz de reacción se calentó a una temperatura de  $50^\circ\text{C}$  por 2 h. Una vez pasado este tiempo la mezcla de reacción al vacío sobre una capa de celita y una capa de carbón activado, el procedimiento debe ser con el crudo de reacción caliente ya que el producto precipita rápidamente, lo que puede provocar que el filtro se tape, por esta razón se lavó con acetato de etilo caliente para arrastrar el producto remanente en el filtro, el producto se concentró y no requiere purificación por columna. Rendimiento: 92%; Sólido blanco opaco; pf:  $73\text{-}74^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz):  $\delta$  2.86 (d,  $J = 1.8$  Hz, 4H), 6.56-6.64 (tdd,  $J = 7.1, 2.1, 1.2$  Hz, 1H), 6.71-6.75 (dt,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.12-7.20 (ddt,  $J = 8.6, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.37-7.41 (dt,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  26.6 (C8), 116.8 (C3), 117.5 (C5), 122.4 (C1), 127.4 (C6), 132.4 (C4), 148.7 (C2), 170.2 (C7).

## 7.2.2 Síntesis de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(*1H*)-ona (5)

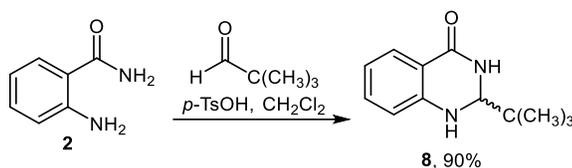


Esquema 57. Síntesis del compuesto 5.

En un matraz bola provisto de una barra magnética se adicionaron 6 g de anhídrido isatoico (30.68 mmol), 18.24 mL de metilamina (122.72 mmol), y 50 mL de acetato de etilo. La reacción se calentó a  $50^\circ\text{C}$  y se agito por 2 h. El material obtenido se filtró y el disolvente se evaporó utilizando un rotaevaporador, produciendo 2.06 g de crudo de reacción. 2.06g del crudo de reacción, 0.103 g de ácido *p*-toluenosulfónico (5% p/p), 1.86 mL de pivalaldehído (1.2 equiv.) y 60 mL de diclorometano se reflujaaron por 5 h. El material resultante se filtró, concentró y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel y como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1 a 6:4). Rendimiento: 90%; Sólido blanco; pf: 145-146  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  0.91 (s, 9H), 3.20 (s, 3H), 4.34(d, 1H), 4.71 (sa, 1H), 6.56-6.58 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 7.19-7.23 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.80-7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  26.3 (C10-12), 38.5 (C11), 41.9 (C9), 79.9 (C2), 113.1 (C8), 116.6 (C4a), 118.1 (C6), 128.1 (C5), 133.4 (C7), 146.5 (C8a), 163.8 (C4). HREIMS  $m/z$  218.1440 (calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ , 218.1419). CCDC No. 2006915.

### 7.2.3 Síntesis de la 2-(*tert*-butil)-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona

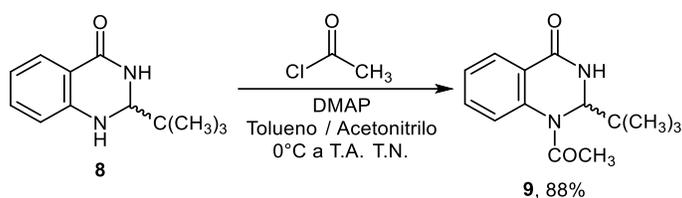
(8)



Esquema 58. Síntesis del compuesto 8.

En un matraz bola de 100 mL provisto de una barra magnética se colocaron 1.47 g (10.82 mmol) de la aminobenzamida **2**, 0.073 g de ácido *p*-toluensulfónico (5 % p/p), 60 mL de diclorometano y 2.44 mL de pivalaldehído (12.98 mmol). Se colocó una trampa Dean-Stark inversa y se calentó a reflujo por 5 h, cubierta de papel aluminio. Una vez pasado el tiempo de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio, se filtró y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel y como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1 a 6:4). Rendimiento:90%; Sólido blanco; pf:163-165°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.06 (s, 9H), 4.29 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.74–6.86 (m, 1H), 7.21–7.35 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 24.93 (C10), 39.28 (C9), 74.23 (C2), 102.63 (C4a), 114.95 (C8), 118.01 (C6), 128.57 (C5), 135.41 (C7), 150.6 (C8a), 167.57 (C4).

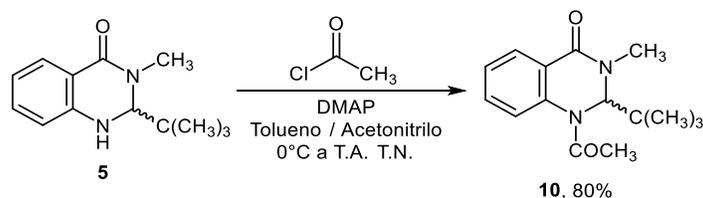
## 7.2.4 Síntesis de la 1-acetil-2-(*tert*-butil)-2,3-dihidroquinazolin-4(*1H*)-ona (9)



Esquema 59. Síntesis del compuesto 9.

En un matraz bola de 100 mL provisto de una barra magnética y atmósfera de nitrógeno, se agregaron 1.95 g de la quinazolinona **8** (9.5 mmol), 0.11 g de 4-dimetilaminopiridina (9.5 mmol) y 40 mL de una solución de tolueno:acetonitrilo 9:1; el matraz se colocó en baño de hielo y se adicionaron 0.83 mL de cloruro de acetilo (11.4 mmol), una vez adicionado el cloruro se retiró el baño de hielo y se dejó reaccionar por 30 h a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción el crudo se filtró y posteriormente se concentró; el producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel y como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1 a 6:4). Rendimiento 88 %; Sólido blanco cristalino; pf:193-195°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  0.80 (s, 9H) 2.28 (s, 3H), 5.88 (d, 1H), 7.18 – 7.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.48 – 7.62 (m, 2H), 8.02 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  22.6 (C10), 25.8 (C12-14), 38.6 (C11), 69.4 (C2), 122.9 (C4a), 124.3 (8), 126.3 (C6), 128.2 (C5), 132.8 (C7), 139.9 (C8a), 163.3 (C4), 170.4 (C9).

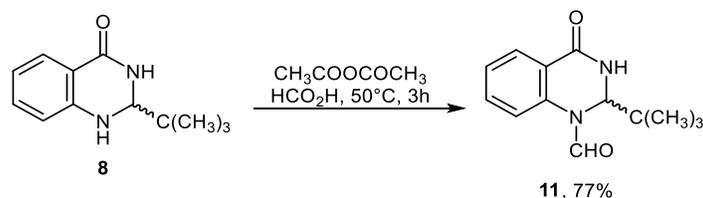
## 7.2.5 Síntesis de la 1-acetil-2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(*1H*)-ona (10)



Esquema 60. Síntesis del compuesto 10.

En un matraz bola de 100 mL provisto de una barra magnética y atmósfera de nitrógeno, se agregaron 1.95 g de la quinazolinona **5** (9.5 mmol), 0.11 g de 4-dimetilaminopiridina (9.5 mmol) y 40 mL de una solución de tolueno:acetonitrilo 9:1; el matraz se colocó en baño de hielo y se adicionaron 0.83 mL de cloruro de acetilo (11.4 mmol), una vez adicionado el cloruro se retiró el baño de hielo y se dejó reaccionar por 30 h a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción el crudo se filtró y posteriormente se concentró; el producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel y como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1 a 6:4). Rendimiento 80 %; Sólido blanco cristalino; pf:197-199°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  0.760 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 5.87 (sa, 1H), 7.13 – 7.17 (m, 1H), 7.26 – 7.34 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.96-8.01 (sa, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  22.3 (C10), 26.8 (C12-14), 37.9 (C11), 39.1 (C15), 75.7 (C2), 123.7 (C8), 125.1 (C4a), 126.3 (C6), 128.2 (C5), 132.2 (C7), 139.4 (C8a), 162.7 (C4), 170.0 (C9).

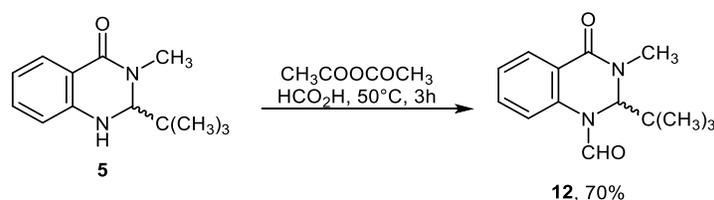
## 7.2.6 Síntesis de la 2-(*tert*-butil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-1(2*H*)-carbaldehído (11)



Esquema 61. Síntesis del compuesto 11.

En un matraz bola de 100 mL provisto de una barra magnética, 1 g de la quinazolinona **8** (4.9 mmol) disuelta 15 mL de ácido fórmico. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y posteriormente se agregó gota a gota el anhídrido acético (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura por 3 h. Transcurrida la reacción se realizaron extracciones con diclorometano (3 X 25 mL). El crudo de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna en columna de sílica gel y como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1 a 6:4). Rendimiento 77%; Sólido blanco cristalino; pf:190-192°C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (s, 9H), 5.73-5.75 (d, 1H), 7.19-7.23 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.30-7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H), 8.06-8.10 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 8.32 (sa, 1H), 8.67 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  25.5 (C11-13), 39.3 (C10), 68.1 (C2), 117.4 (C8), 122.1 (C4a), 126.0 (C6), 128.7 (C5), 134.0 (C7), 139.1 (C8a), 161.8 (C9), 163.1 (C4).

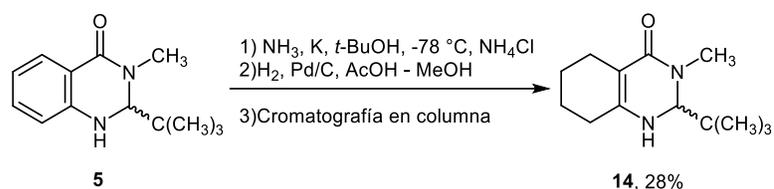
### 7.2.7 Síntesis de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-1(2*H*)-carbaldehído (**12**)



Esquema 62. Síntesis del compuesto **12**.

En un matraz bola de 100 mL provisto de una barra magnética, 1 g de la quinazolinona **5** (4.9 mmol) disuelta 15 mL de ácido fórmico. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y posteriormente se agregó gota a gota el anhídrido acético (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura por 3 h. Transcurrida la reacción se realizaron extracciones con diclorometano (3 X 25 mL). El crudo de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna en columna de sílica gel y como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1 a 6:4). Rendimiento 70%; Sólido blanco cristalino; pf:195-197°C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 7.07-7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.98-8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 26.8 (C11-13), 38.1 (C10), 40.1 (C14), 74.4 (C2), 105.2 (4a), 117.1 (C8), 126.2 (C6), 128.9 (C5), 132.9 (C8a), 133.5 (C7), 161.1 (C9 y C4).

## 7.2.8 Síntesis de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4(*1H*)-ona (**14**)



Esquema 63. Síntesis del compuesto **14**.

Se condensaron 50 mL de amoníaco y se disolvió 1 g de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(*1H*)-ona **5** (4.64 mmol) y 0.644 g de sodio (28 mmol). La reacción se enfrió y agitó a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 30 minutos, se agregó 1.4 mL de *tert*-butanol (14 mmol) y se dejó reaccionar por 1h. La reacción se terminó adicionando 0.64 g de cloruro de amonio (18.56 mmol). El amoníaco se evaporó y el crudo de reacción se disolvió en diclorometano, posteriormente se secó sobre sulfato de sodio y el exceso de disolvente se concentró al vacío. Una suspensión de 0.8 g del crudo de reacción, 40 mg de Pd/C (5% p/p), y 60 mL de metanol fueron agregados en un matraz bola de 100 mL que contenía una barra magnética, luego el sistema se cerró con un tapón. Se colocaron dos globos con hidrógeno y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1 a 2:8). Rendimiento: 28%; Sólido amarillo claro; pf:  $134\text{-}137^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.18 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.27 – 2.04 (m, 4H), 1.77 – 1.36 (m, 4H), 0.91 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR debido a la alta reactividad de **14**, no fue posible adquirir un espectro adecuado para su asignación.

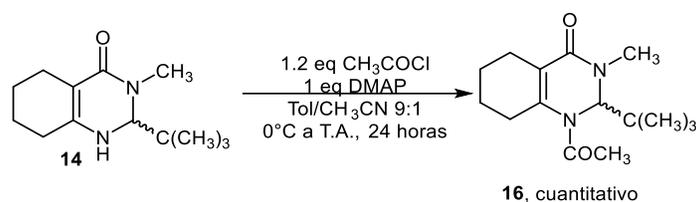
### 7.2.9 Síntesis de la 2-(*tert*-butil)-4a-hidroperoxi-3-metil-2,4a,5,6,7,8-hexahidro-quinazolin-4(3*H*)-ona (15)



Esquema 64. Síntesis del compuesto 15.

0.071g de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4(1*H*)-ona **14** (0.32 mmol) se disolvieron en 2mL de diclorometano en un tubo de ensayo, luego se adicionaron lentamente 8mL de hexano para formar un bifase, el Sistema se cerró con un tapón de algodón y se expuso al ambiente para la evaporación de los disolventes. Después de pasar toda la noche, se obtuvieron los cristales esperados. Rendimiento: 81mg, rendimiento cuantitativo; Cristales blancos; pf: 152-154°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02 (s, 9H), 1.55-1.67 (m, 3H), 1.94-1.97 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.94-2.95 (m, 1H) 3.10 (s, 3H), 4.90 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 168.6, 85.3, 76.3, 40.1, 37.0, 34.2, 33.7, 28.5, 27.2, 20.5. HREIMS m/z 254.1654 (calculado por C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 254.1630). CCDC No. 2006916.

### 7.2.10 Síntesis de la 1-acetil-2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4(*1H*)-ona (**16**)



Esquema 65. Síntesis del compuesto **16**.

0.8 g de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4(*1H*)-ona **14** (3.6 mmol), 0.439 g de la 4-dimetilaminopiridina (3.6 mmol) y 40 mL de una solución tolueno/acetonitrilo 9:1 se agregaron a un matraz de 100 mL provisto de una barra magnética. Se colocó en baño de hielo y se purgó con nitrógeno. Se agregó gota a gota 0.3 mL de cloruro de acetilo (4.32 mmol) y se dejó durante toda la noche, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel y como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1 a 3:7). Rendimiento: cuantitativo; Sólido blanco; pf: 146-148 °C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.44 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.79 – 2.54 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.91 – 1.36 (m, 4H), 0.89 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 170.8, 163.5, 122.3, 38.4, 37.1, 30.5, 27.17, 27.0, 24.1, 22.6, 22.5, 21.6. HREIMS m/z 264.1843 (calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 264.1838). CCDC No. 2007030.

# Datos cristalográficos

## 8 Datos cristalográficos y refinamiento estructural

Tabla 9. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para 135leo [2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (5)].

Identification code	135leo
Empirical formula	C <sub>33</sub> H <sub>45</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
Formula weight	595.72
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub>
a/Å	6.91475(15)
b/Å	11.68447(15)
c/Å	8.08083(14)
α/°	90
β/°	113.833(2)
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	597.22(2)
Z	1
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.656
μ/mm <sup>-1</sup>	0.945
F(000)	320.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.21 × 0.23 × 0.34
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	11.974 to 144.606
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -14 ≤ k ≤ 14, -9 ≤ l ≤ 9
Reflections collected	7294
Independent reflections	2301 [R <sub>int</sub> = 0.0152, R <sub>sigma</sub> = 0.0121]
Data/restraints/parameters	2301/1/149
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.094
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0338, wR <sub>2</sub> = 0.1120
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0339, wR <sub>2</sub> = 0.1122
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	0.37/-0.30
Flack parameter	0.52(7)

Tabla 8. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para leo144a [2-(*tert*-butil)-4a-hidroperoxi-3-metil-2,4a,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4(3H)-ona (15)].

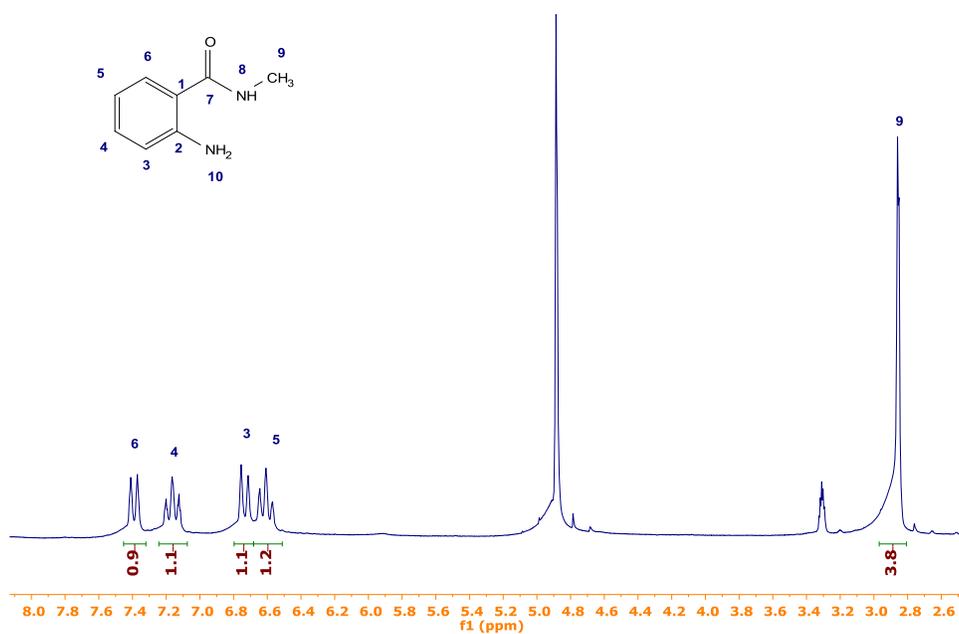
Identification code	leo144a
Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Formula weight	254.32
Temperature/K	100.01(11)
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pna21
a/Å	12.0759(8)
b/Å	9.9245(6)
c/Å	22.5539(16)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	2703.0(3)
Z	8
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.25
μ/mm <sup>-1</sup>	0.089
F(000)	1104
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.4 × 0.3 × 0.3
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	5.312 to 58.264
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	10662
Independent reflections	5466 [R <sub>int</sub> = 0.0280, R <sub>sigma</sub> = 0.0396]
Data/restraints/parameters	5466/1/341
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.041
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0460, wR <sub>2</sub> = 0.1095
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0532, wR <sub>2</sub> = 0.1136
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	0.30/-0.25
Flack parameter	-0.3(7)

Tabla 9. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para redn [1-acetil-2-(tert-butil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-4(1H)-ona (16)].

Identification code	redn
Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight	264.36
Temperature/K	99.9(4)
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pbca
a/Å	14.0614(2)
b/Å	7.94150(10)
c/Å	25.2493(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	2819.55(6)
Z	8
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.246
μ/mm <sup>-1</sup>	0.658
F(000)	1152
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.12 × 0.099 × 0.05
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collec	9.414 to 145.654
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 16, -9 ≤ k ≤ 6, -31 ≤ l ≤ 31
Reflections collected	18083
Independent reflections	2782 [R <sub>int</sub> = 0.0248, R <sub>sigma</sub> = 0.0140]
Data/restraints/paramet	2782/0/177
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.072
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0373, wR <sub>2</sub> = 0.0925
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0391, wR <sub>2</sub> = 0.0939
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	0.24/-0.18

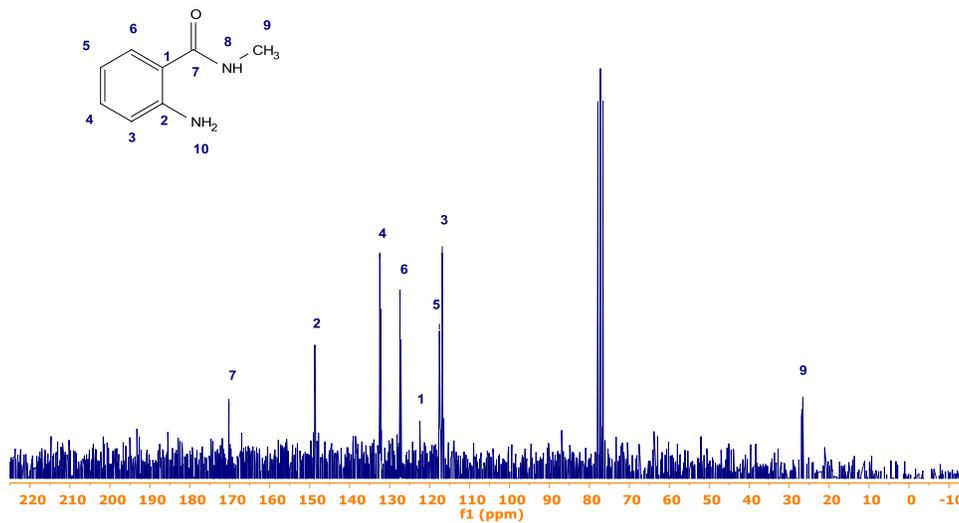
# Espectros de RMN

## 9 Espectros de RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

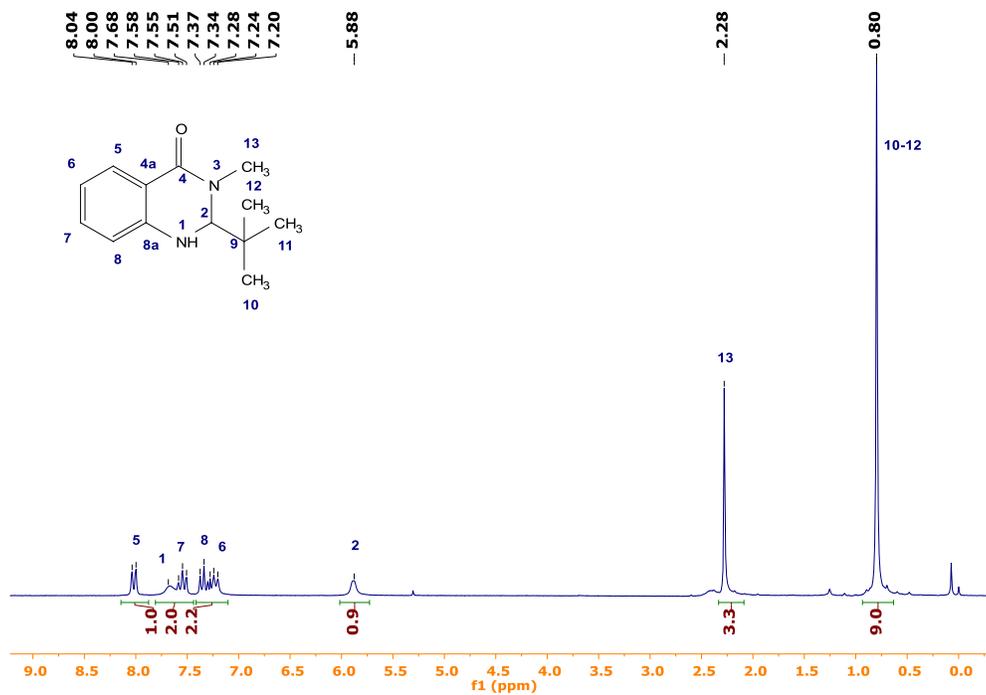


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CD}_3\text{OD}$  del compuesto 2.

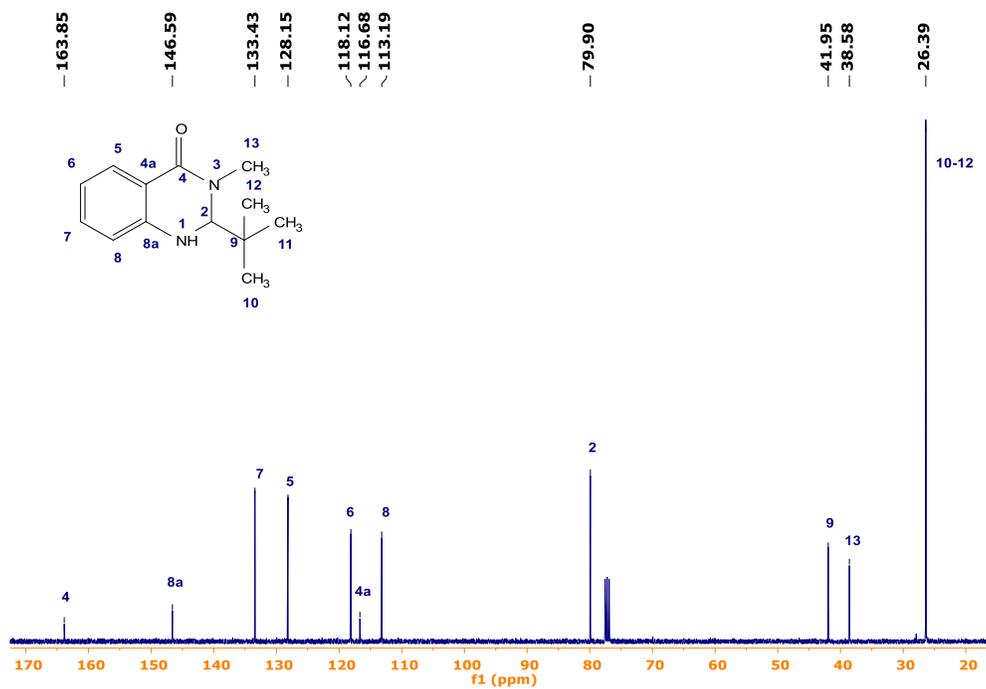
-170.21  
-148.72  
132.44  
127.39  
122.43  
117.52  
116.82  
-26.58



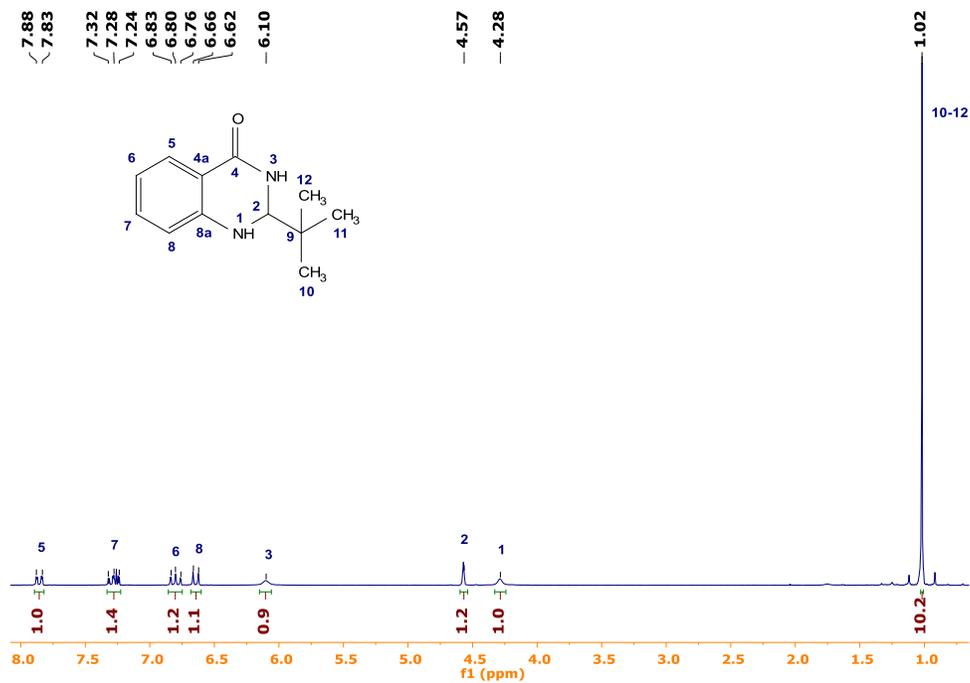
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 2.



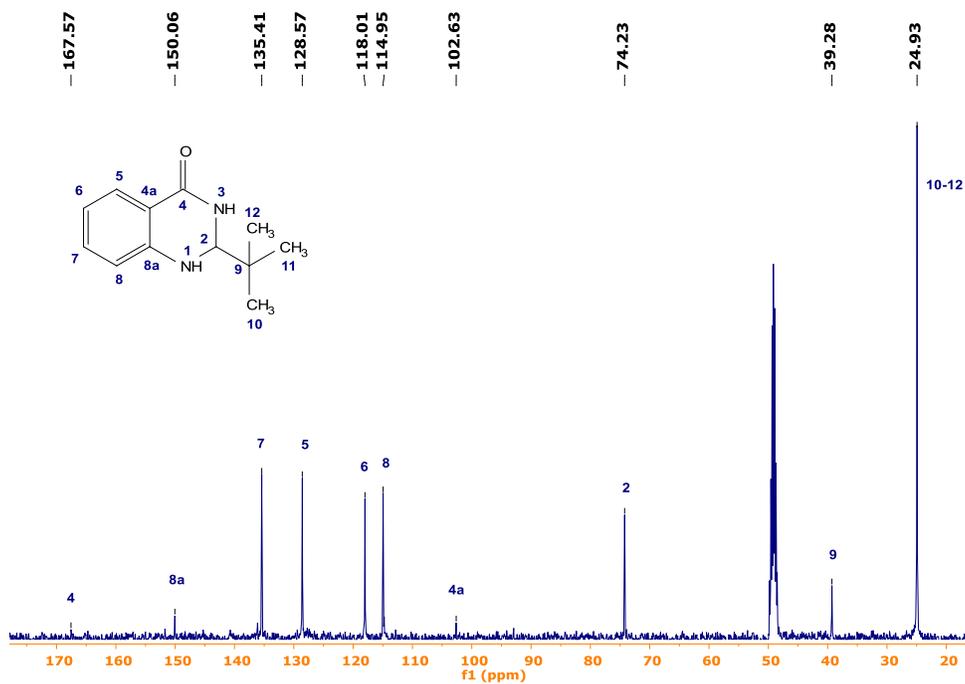
*Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 5.*



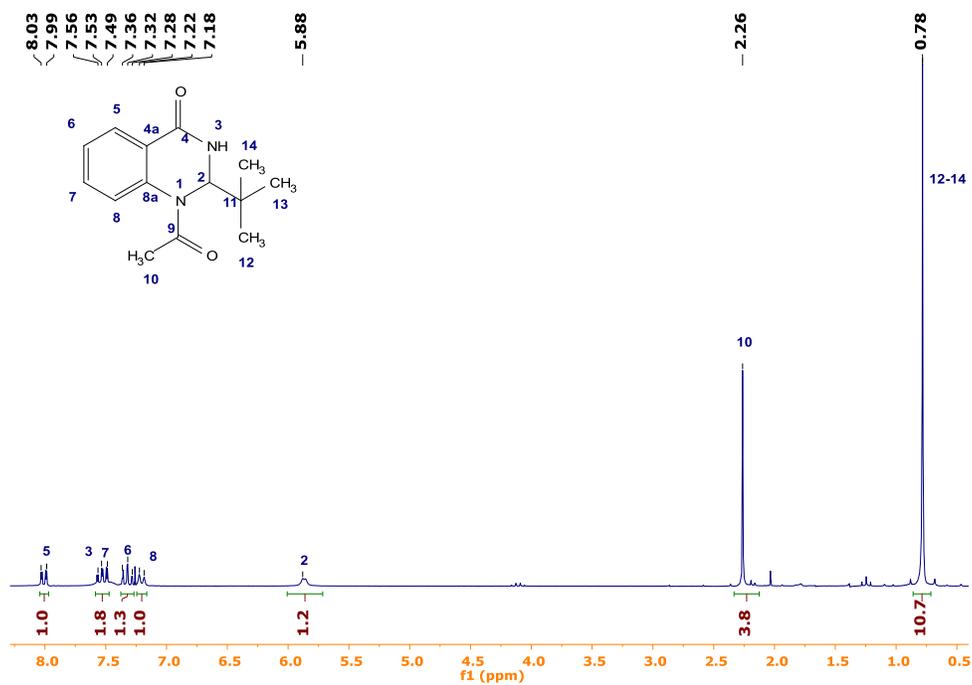
*Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 5.*



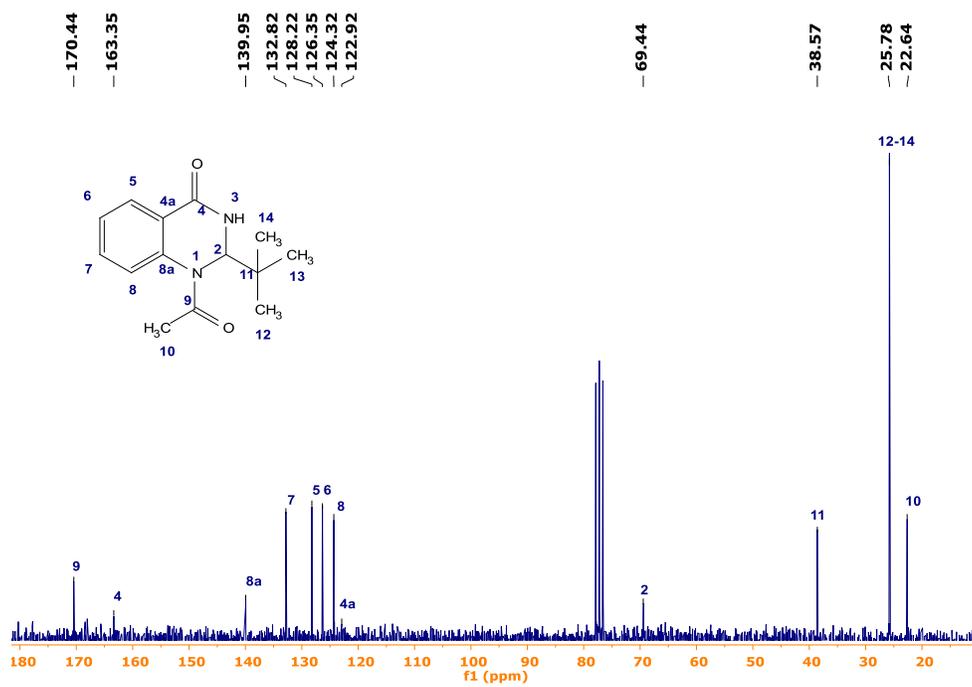
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 8.



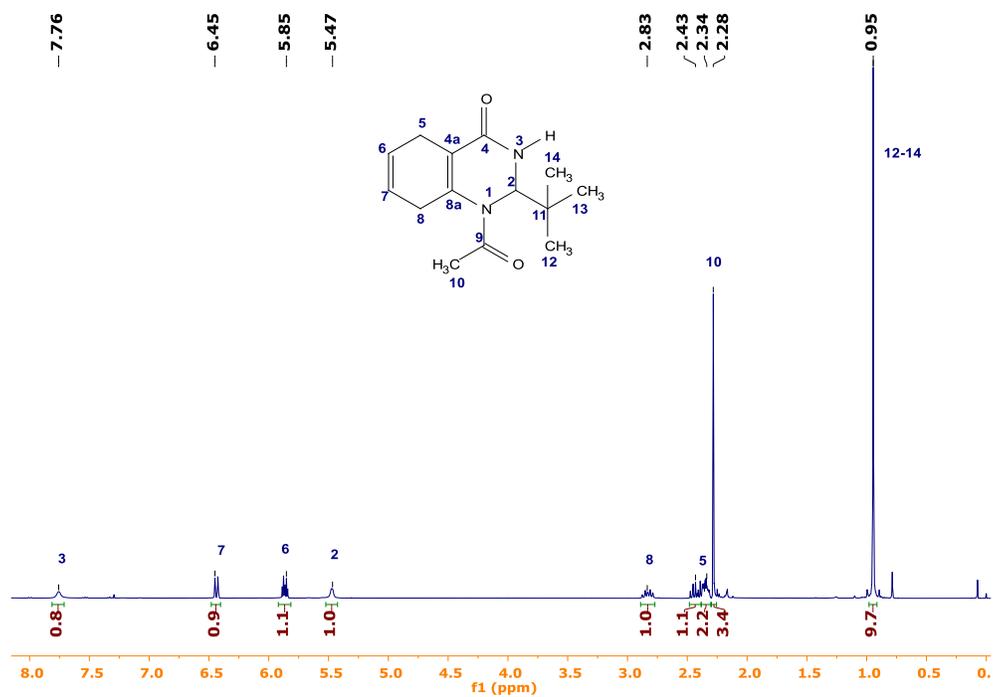
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CD}_3\text{OD}$  del compuesto 8.



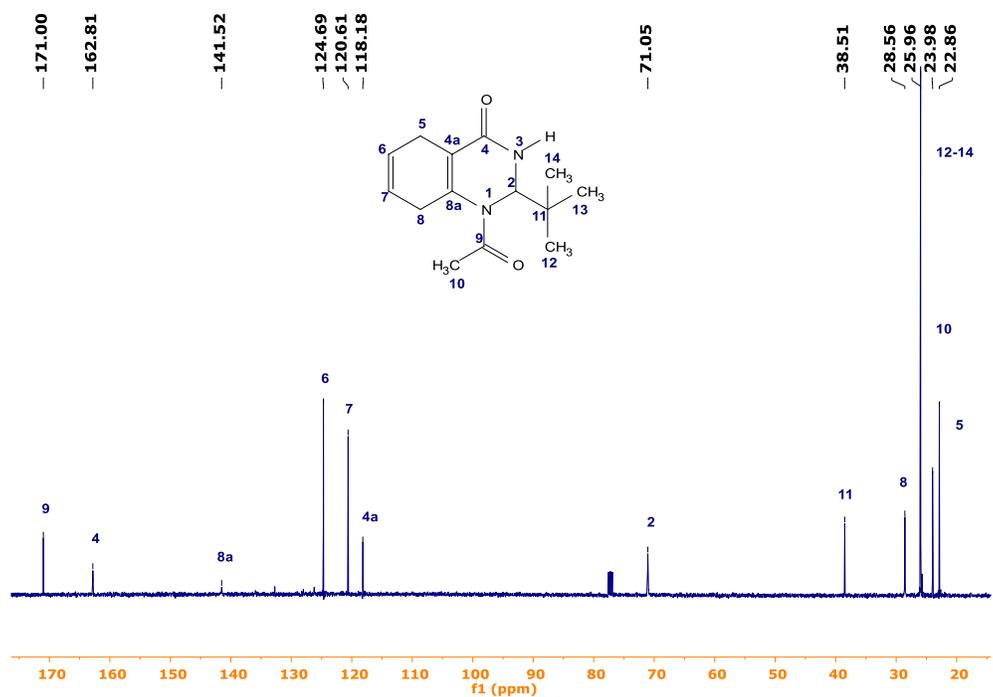
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 9.



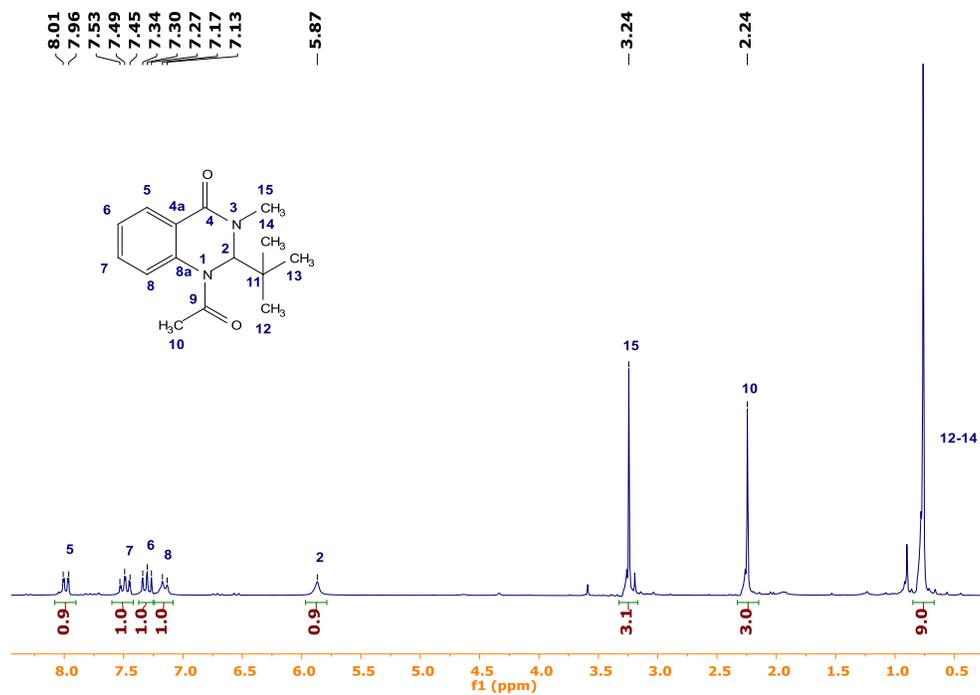
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 9.



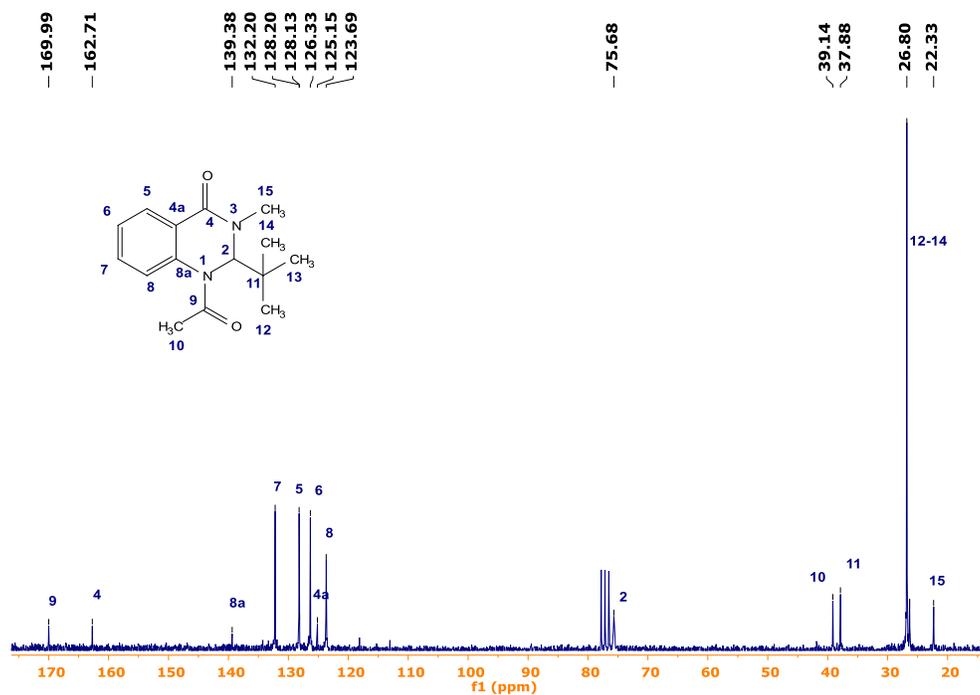
*Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 9a.*



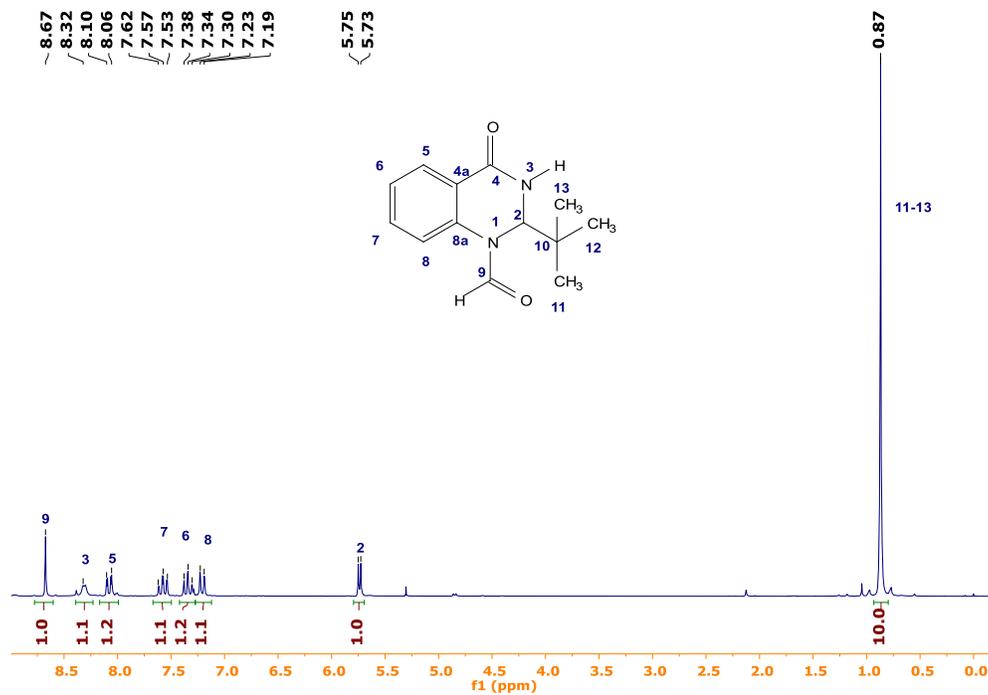
*Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 9a.*



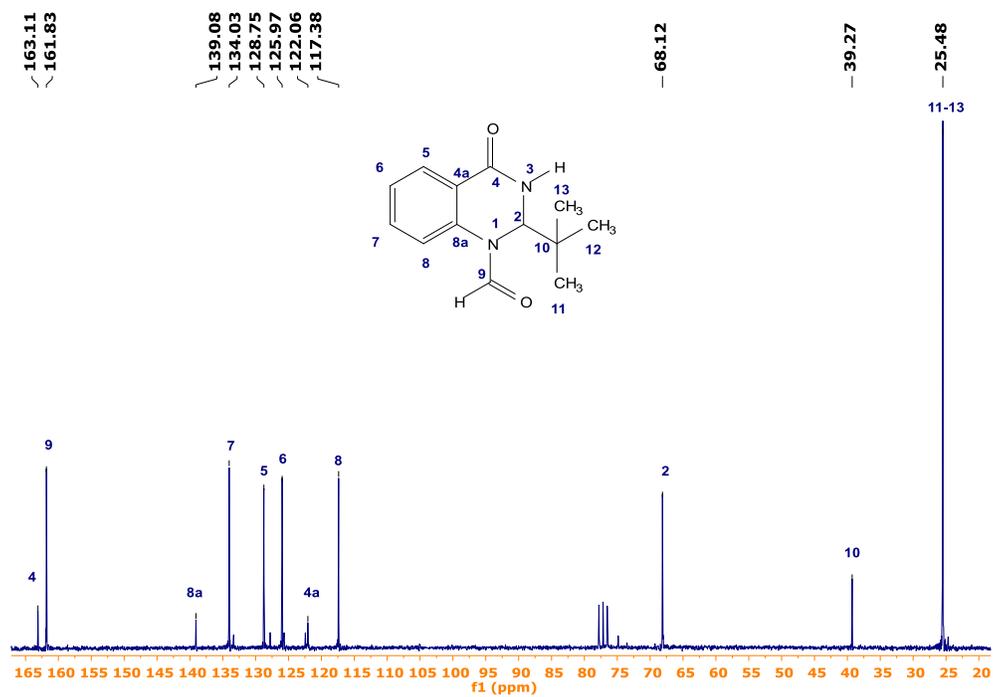
*Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 10.*



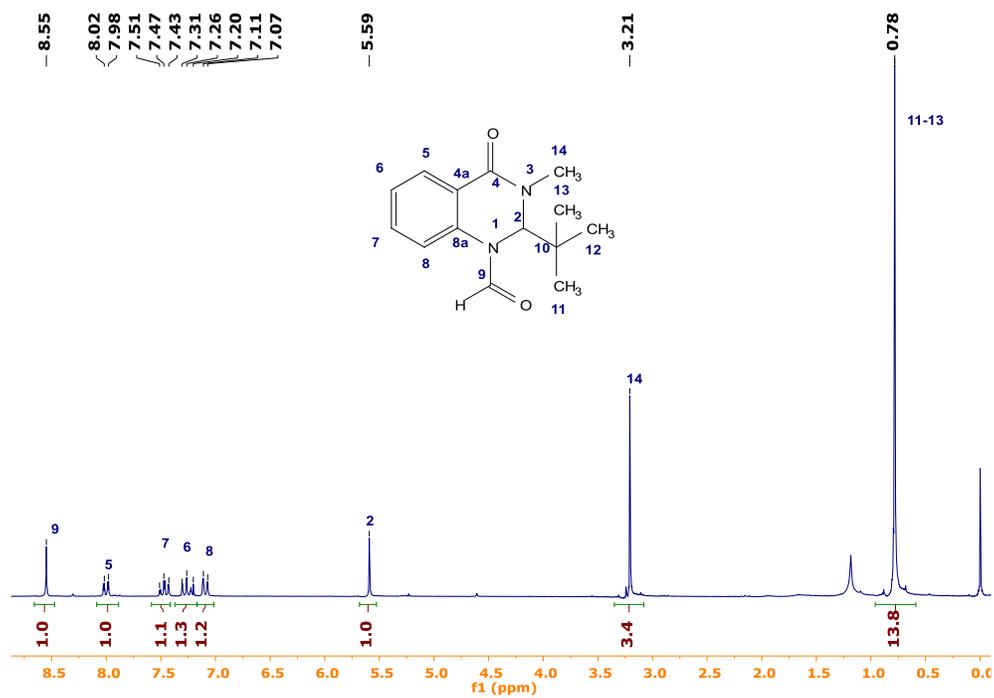
*Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 10.*



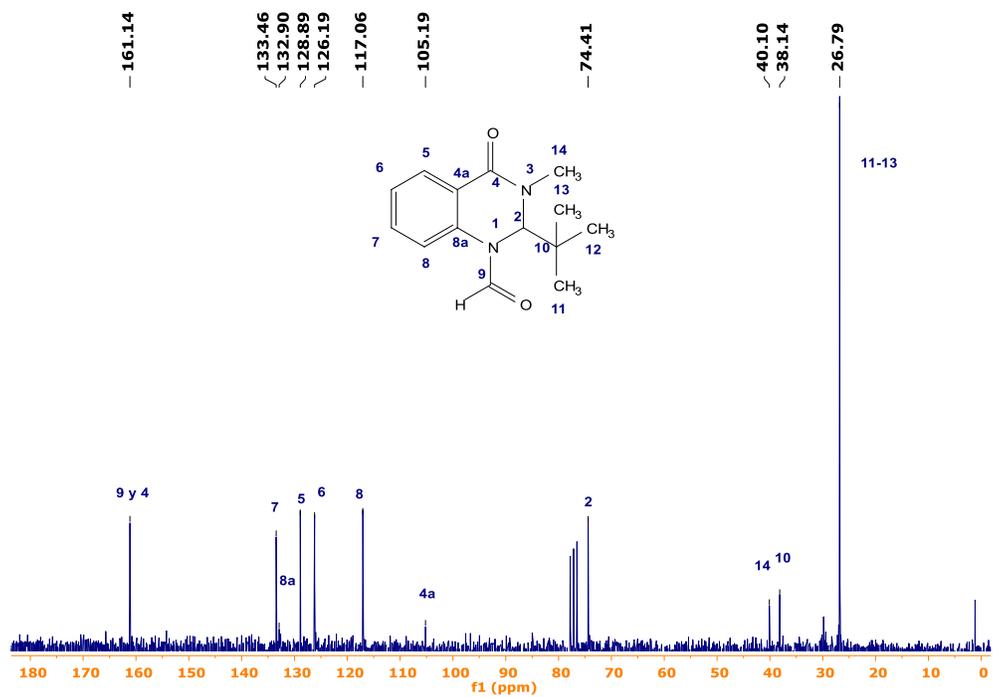
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **11**.



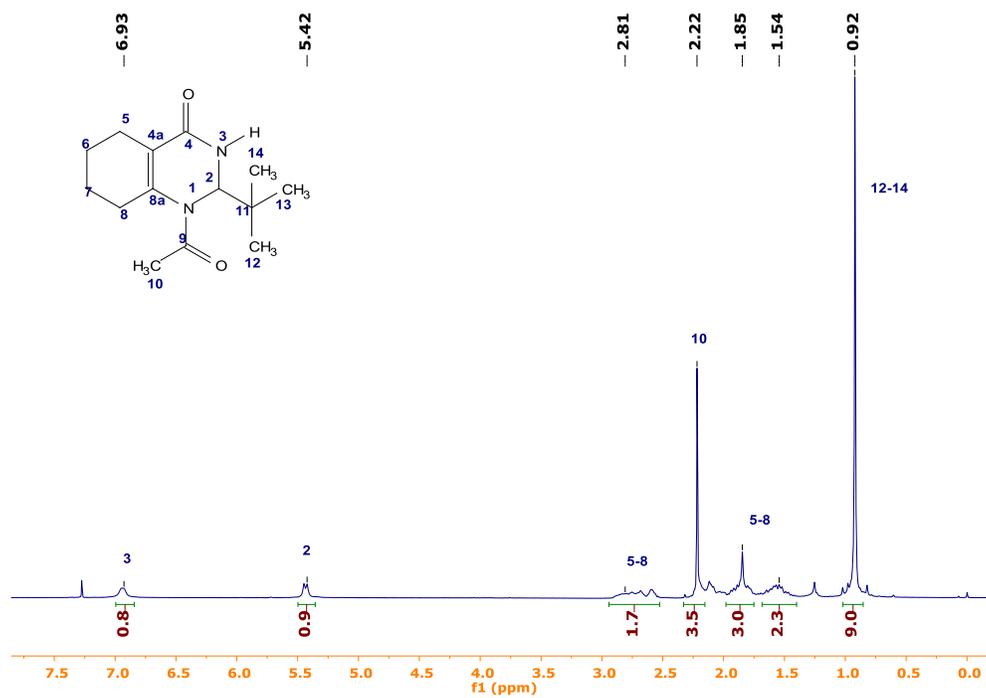
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **11**.



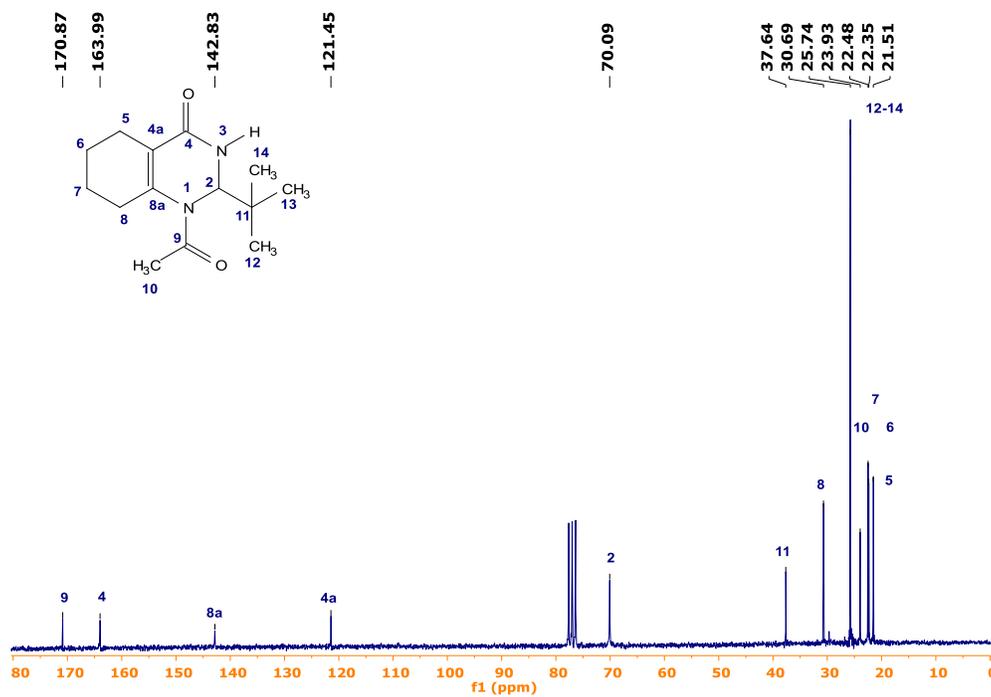
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 12.



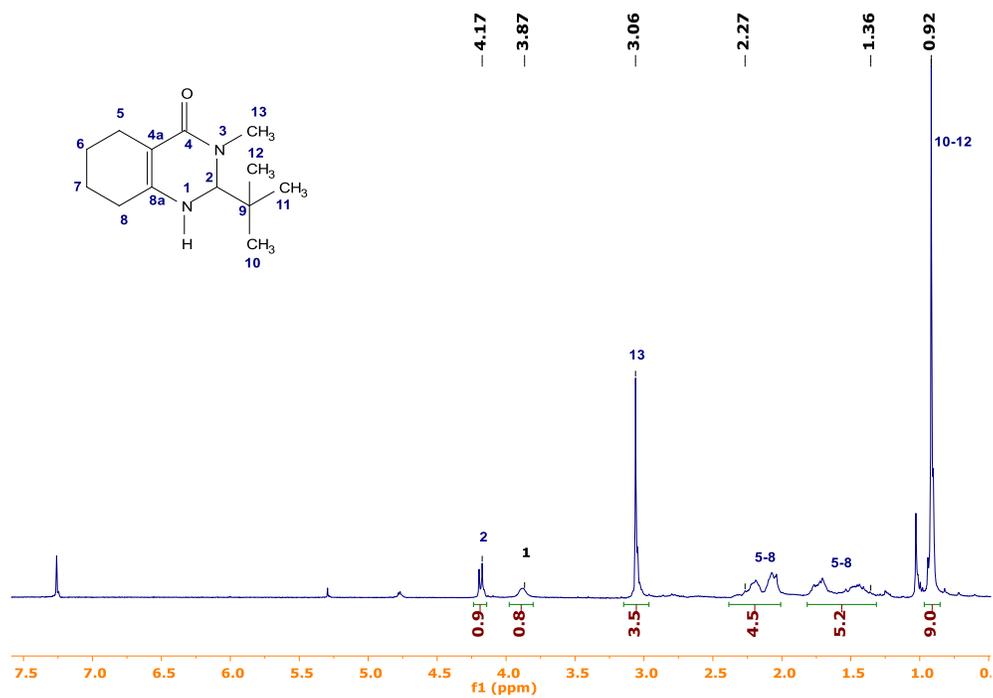
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 12.



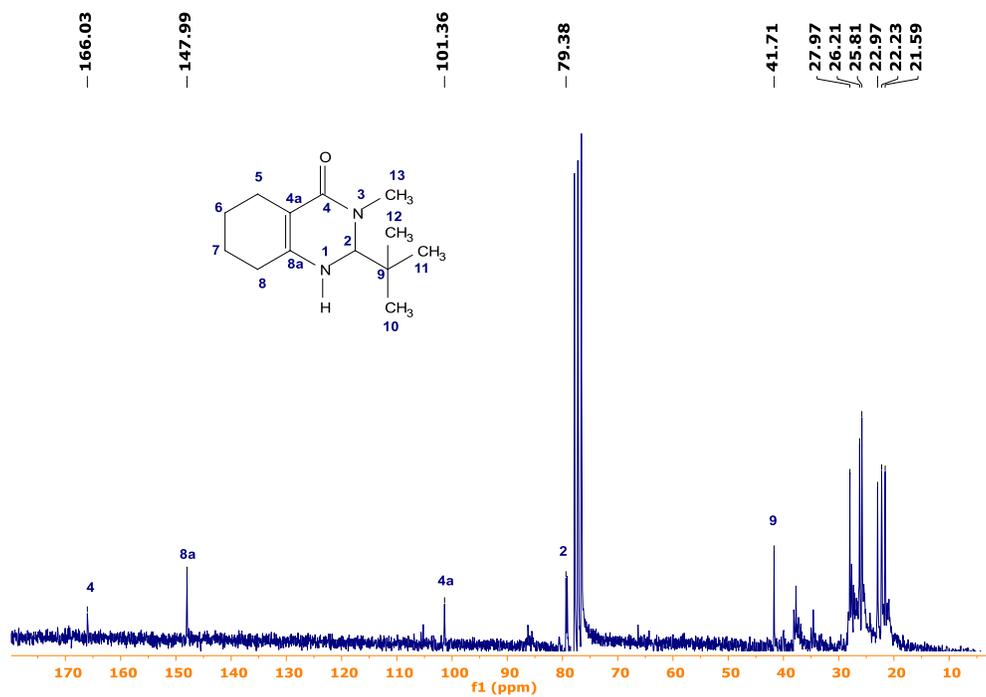
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 13.



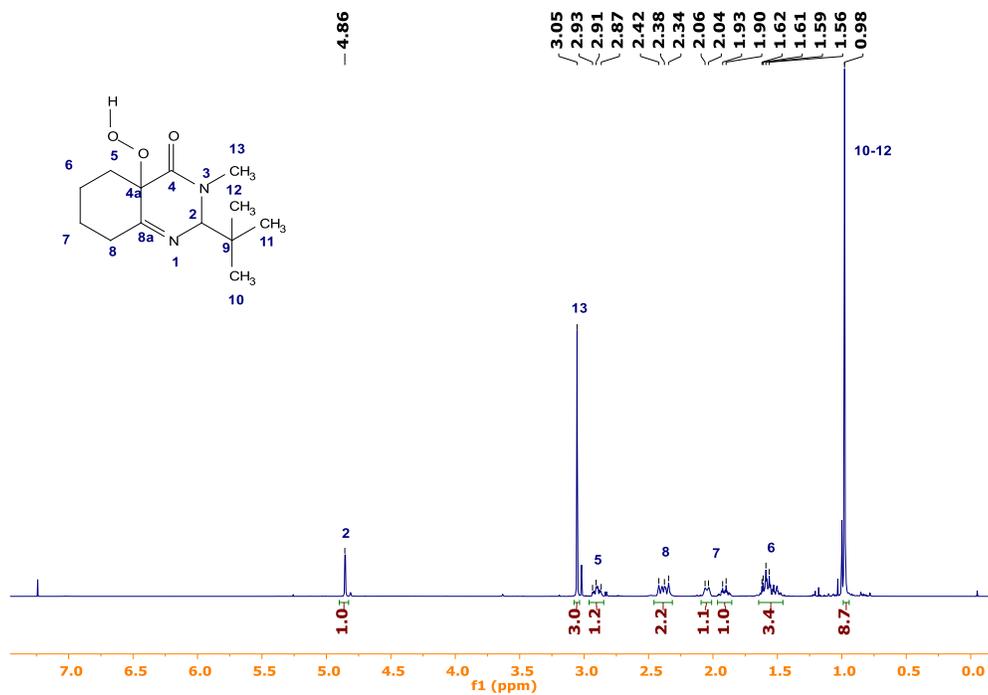
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 13.



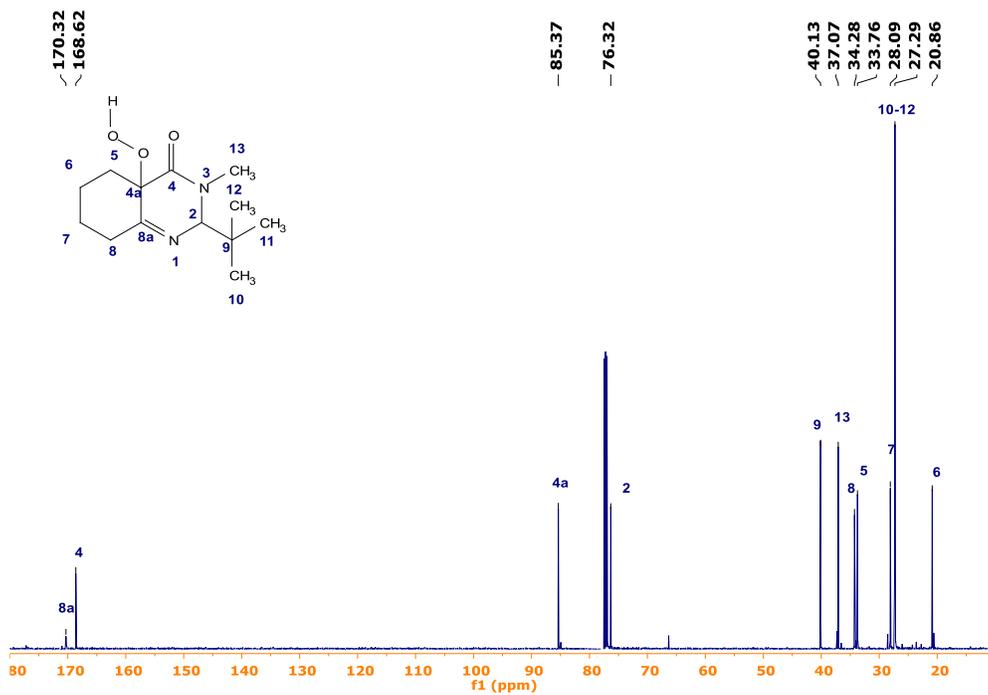
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 14.



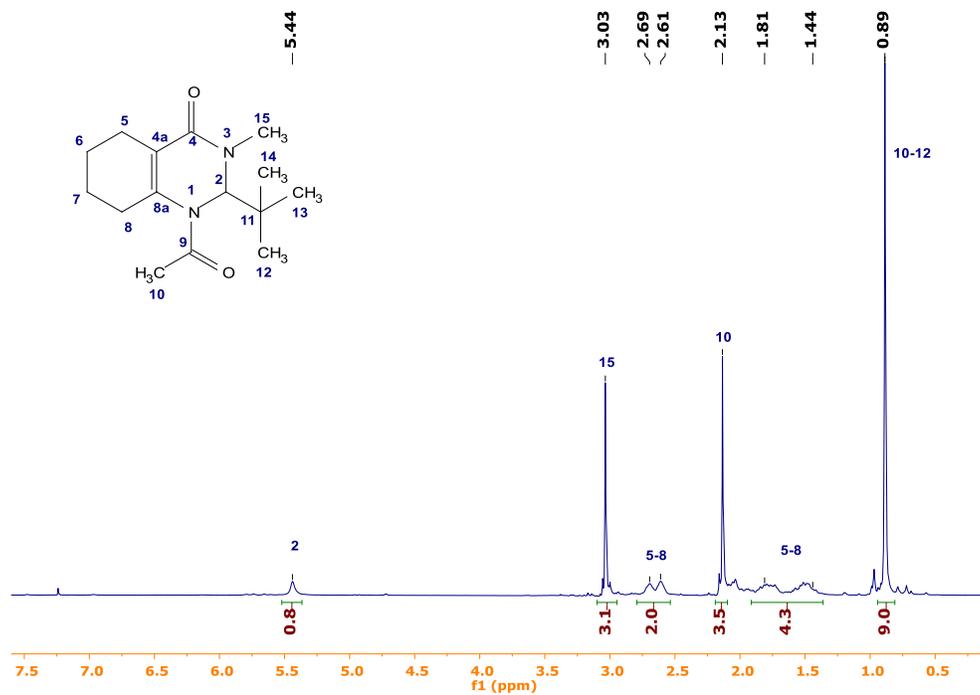
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 14.



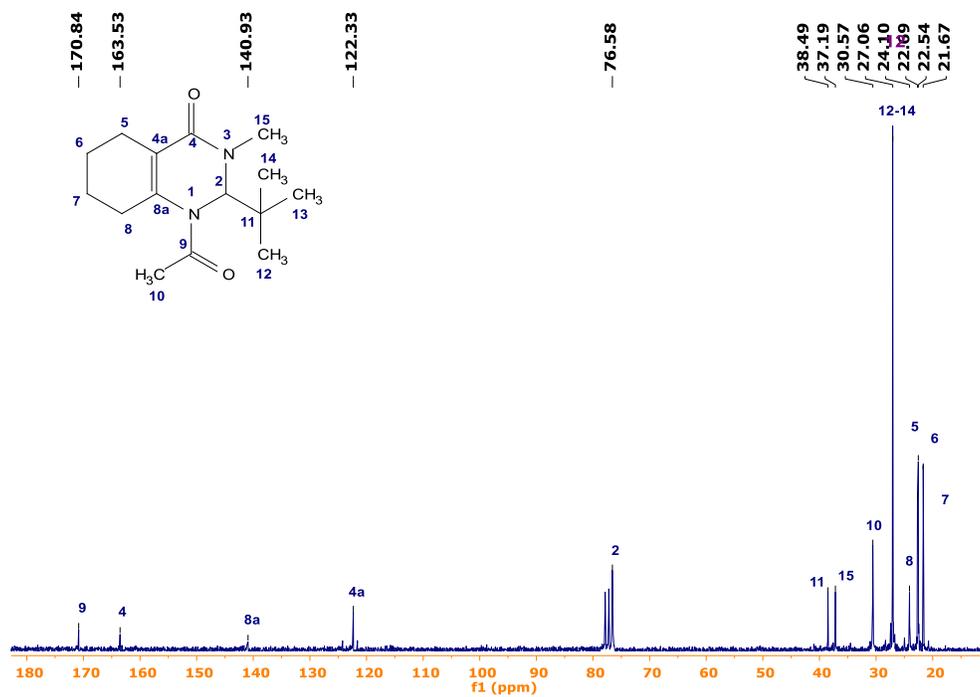
*Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 15.*



*Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 15.*



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 16.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 16.