

UCH-FC
MAG-Q
A 774
C-1



**ESTUDIO Y OPTIMIZACION DE LA SINTESIS DE
4-ALQUILTIOFENILISOPROPILAMINAS MEDIANTE
REORDENAMIENTO DE NEWMAN-KWART**

**TESIS ENTREGADA A LA UNIVERSIDAD DE CHILE EN CUMPLIMIENTO
PARCIAL DE LOS REQUISITOS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN CIENCIAS QUIMICAS**

FACULTAD DE CIENCIAS

POR

SUSANA ANDREA ARREDONDO GUTIERREZ

JULIO 2015

DIRECTOR DE TESIS: DR. PATRICIO ITURRIAGA

FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE CHILE
INFORME DE APROBACION
TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias
que la Tesis de Magíster presentada por la candidata

SUSANA ANDREA ARREDONDO GUTIERREZ

Ha sido aprobada por la comisión de Evaluación de la tesis como
requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Químicas, en el
examen de Defensa Privada de Tesis rendido el día 08 de Abril de 2015

Director de Tesis

Dr. Patricio Iturriaga



Comisión evaluadora de Tesis

Prof. María Inés Toral

María Inés Toral

Mg. Héctor Bravo

Héctor Bravo

Dr. Ramiro Araya

.....

“A mi bebé que viene en camino, Isidora”

BIOGRAFIA



Susana Andrea Arredondo Gutiérrez nació en Mendoza, Argentina en 1987. Estudió Licenciatura en Ciencias con mención en Química en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile, obteniendo su grado en Diciembre de 2011. Su Unidad de Investigación consistió en el estudio químico variacional del contenido de diterpenos de tipo abietano en hojas de *sphacele salviae*. En el año 2012 ingresó al programa de Magíster en Ciencias Químicas de la misma Universidad. Desarrolló su Tesis en el área de la síntesis orgánica en el estudio y optimización de la síntesis de 4-alquiltiofenilisopropilaminas mediante reordenamiento de Newman-Kwart.

AGRADECIMIENTOS

Al término de esta etapa de mi vida, quiero expresar mi profundo agradecimiento a quienes con su ayuda, apoyo y motivación, me alentaron siempre a seguir adelante, bajo toda circunstancia, logrando con ello, culminar este proceso con éxito.

A mi familia: en primer lugar a mi madre, a mis hermanos y a mis tías, por ser un pilar fundamental de apoyo en todos nuestros momentos importantes.

A mi compañero de vida Oscar y a su madre Jessica, por su incondicionalidad y amor.

A mi director de Tesis Patricio Iturriaga, que me entregó la oportunidad de aprender de su experiencia y a la comisión evaluadora por los consejos entregados en el desarrollo de esta Tesis.

A mis amigos de Universidad: Ornella, Juani, Soledad, Pancho y Willy, por su continuo y afectuoso aliento.

A mis compañeros de laboratorio, en especial a Carla y Migue, por estar siempre presente.

A mis amigos y compañeros de Preu Marce y Joaquín, por todos los buenos momentos vividos y también por el apoyo brindado.

A mi amiga de infancia Colette, por los logros de vida compartidos, en particular, en el de hoy.

Al proyecto Fondecyt 1100542 que financió este trabajo de investigación.

RESUMEN

Las fenilisopropilaminas (FIPAs) forman parte de una gran variedad de sustancias que han sido ampliamente desarrolladas para su evaluación farmacológica como potenciales inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (MAO).

FIPAs con sustituyentes en posición *para* en el anillo aromático, tales como: grupos amino, halógenos, hidroxilos y metoxilos han demostrado un aumento de la potencia y selectividad hacia la isoforma de monoaminoxidasa A (MAO-A) y algunos derivados de alquiltio han presentado aumentos significativos en la actividad inhibidora de la MAO.

El presente trabajo de investigación consistió en la síntesis de dos derivados de alquiltio: 4-etiltiofenilisopropilamina (4-EtS-FIPA) y 4-ciclopentiltiofenilisopropilamina (4-cicloPentS-FIPA) utilizando nuevas metodologías en dos etapas de reacción determinantes: reordenamiento de Newman-Kwart (NKR), realizado por irradiación de microondas y síntesis de nitroestirenos usando el líquido iónico 2-HEAF como solvente.

Los resultados mostraron una completa conversión en la etapa de NKR en la ruta sintética II, con el uso de microondas, obteniendo un rendimiento del producto **II.3** de 98% y en la síntesis de nitroestirenos, con líquido iónico, rendimientos moderados (por aislamiento del compuesto puro) de 53% y 59% para los productos **II.6a** y **II.6b** respectivamente.

En el caso de la ruta sintética I, no se obtuvo reordenamiento bajo las condiciones medidas, por lo que esta ruta de síntesis no pudo ser viable para la obtención de las FIPAs propuestas: 4-EtS-FIPA y 4-cicloPentS-FIPA.

ABSTRACT

The phenylisopropylamines (FIPAs) are part of a variety of substances that have been widely developed for pharmacological evaluation as potential inhibitors of the enzyme monoamine oxidase (MAO).

FIPAs with substituents in position on the aromatic ring such as: amino, halogen, hydroxyl and methoxyl have demonstrated increased potency and selectivity for the isoform of monoamine oxidase A (MAO-A) and some derivatives have developed increases alkythio significant in the MAO inhibitory activity.

This research involves the synthesis of two alkythio derivatives: 4-ethyltiofenilisopropilamina (4-ETS-FIPA) and 4-ciclopentiltiofenilisopropilamina (4-cicloPentS-FIPA) using new methodologies in two crucial stages of reaction: Newman-Kwart rearrangement (NKR) by microwave irradiation and nitrostyrenes synthesis using 2-HEAF ionic liquid as solvent.

The results showed a complete conversion to the NKR stage in the synthetic route II, with the use of microwaves, resulting in a product yield of **II.3** and 98% nitrostyrenes synthesis, ionic liquid, moderate yields (by insulation pure) with 53% and 59% for products **II.6a** and **II.6b** respectively.

In the case of the synthetic route I, no measures rearrangement under the conditions obtained, so this synthetic pathway can not be feasible for obtaining the FIPAs proposals: 4-EtS-FIPA and 4-cicloPentS-FIPA.

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCION	1
1.1. Conceptos Generales	1
1.2. Reordenamiento de Newman-Kwart	4
1.3. Síntesis de nitroestirenos	7
2. HIPOTESIS DE TRABAJO	12
3. OBJETIVOS	12
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	12
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	12
4. MATERIALES Y METODOS	14
4.1. Ruta sintética I.	15
4.1.2. Síntesis de 4-hidroxifenilnitroisopreno (I.2).....	16
4.1.3. Síntesis de 4-hidroxifenilnitroisopropano (I.3).....	16
4.1.4. Síntesis de <i>O</i> -(4-nitroisopropilfenil)dimetilcarbamoato (I.4).....	17
4.1.5. Síntesis de <i>S</i> -(4-nitroisopropilfenil)dimetilcarbamoato (I.5).....	18
4.2. Ruta sintética II.....	19
4.2.1. Síntesis de <i>O</i> -(4-formilfenil)dimetilcarbamoato (II.2)	20
4.2.2. Síntesis de <i>S</i> -(4-formilfenil)dimetilcarbamoato (II.3)	20
4.2.3. Síntesis de 4-mercaptobenzaldehído (II.4)	21

4.2.4. Síntesis de 4-alciltiobenzaldehídos (II.5a, II.5b).....	22
4.2.5. Síntesis de 4-alciltiofenilnitroisoprenos (II.6a, II.6b).....	23
4.2.6. Síntesis de 4-alciltiofenilisopropilaminas (II.7a, II.7b).....	24
5. RESULTADOS Y DISCUSION	26
5.1. Ruta sintética I	26
5.1.1. Análisis de rendimientos obtenidos	26
5.1.1.1. Síntesis de 4-hidroxifenilnitroisopreno (I.2).....	26
5.1.1.2. Síntesis de 4-hidroxifenilnitroisopropano (I.3).....	27
5.1.1.3. Síntesis de S-(4-nitroisopropilfenil)dimetilcarbamoato (I.5)	28
5.2. Ruta sintética II.....	31
5.2.1. Análisis de rendimientos obtenidos	31
5.2.1.1. Síntesis de S-(4-formilfenil)dimetilcarbamoato (II.3).....	31
5.2.1.2. Síntesis de 4-mercaptobenzaldehído (II.4).	33
5.2.1.3. Síntesis de 4-alciltiofenilnitroisoprenos (II.6a, II.6b).....	33
5.2.1.4. Síntesis de FIPAs.	34
6. CONCLUSIONES.....	36

7. BIBLIOGRAFIA.....	37
8. ANEXO	40

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Resultados de inhibición de MAO en FIPAs	3
2. Conversión de 9 a 10 para distintos sustituyentes	5
3. Conversión de 9 a 10 por irradiación de microondas	7
4. Rendimientos de nitroestirenos sintetizados con 2-HEAF	10
5. Rendimientos de nitroestireno I.2 sintetizado con líquido iónico 2-HEAF	26
6. Rendimientos obtenidos de I.3 en reducción catalítica.....	27
7. NKR realizado en microondas al producto I.4	28
8. Asignación de señales de espectro de RMN- ¹ H de compuesto I.4.....	29
9. Rendimientos de productos obtenidos en la ruta sintética I	30
10. NKR realizado en Kugelrohr de compuesto II.2 a II.3	31
11. NKR realizado en microondas de compuesto II.2 a II.3.....	31
12. Asignación de señales de espectro de RMN- ¹ H a la mezcla de II.2 y II.3	33
13. Rendimientos de nitroestirenos II.6a y II.6b sintetizados con LI 2-HEAF	33
14. Resultados de rendimientos en síntesis de FIPAs.....	34
15. Resultados de productos obtenidos de la ruta sintética II.....	35

LISTA DE FIGURAS

Tabla	Página
1. Estructura de la fenilisopropilamina.....	1
2. Estructura de neurotransmisores monoaminérgicos.....	1
3. Inhibidores selectivos de MAO-A y MAO-B	2
4. Intermediario 1,3 oxatietano	4
5. Espectro de RMN- ¹ H del compuesto I.4 sometido a NKR en microondas	29
6. Análisis de espectro de RMN- ¹ H a la mezcla de II.2 y II.3	32

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema	Página
1. Ruta de preparación de tiofenoles	4
2. Mecanismo de reordenamiento de Newman-Kwart	5
3. Reacción de obtención de β-nitroestirenos.....	8
4. Mecanismo de síntesis de β-nitroestirenos.....	8
5. Formación de β-nitroestirenos a partir de líquido iónico 2-HEAF	9
6. Mecanismo de síntesis de β-nitroestirenos con 2-HEAF	9
7. Ruta sintética I propuesta para la obtención de 4-alkultioFIPAs	15
8. Ruta sintética II propuesta para la obtención de 4-alkultioFIPAs.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt = Acetato de etilo

C₂H₅Br = Bromuro de etilo

C₂H₉Br = Bromuro de ciclopentilo

CH₃CN = Acetonitrilo

CCF = Cromatografía de capa fina

CDCl₃ = Cloroformo deuterado

DCM = Diclorometano

DFE = Difenil éter

DMSO-*d*₆ = Dimetilsulfóxido deuterado

DMTCC = Cloruro de dimetiltiocarbamoilo

FIPAs = Fenilisopropilaminas

HCl = Ácido clorhídrico

IMAO = Inhibidor de monoaminoxidasa

K₂CO₃ = Carbonato de potasio

KOH = Hidróxido de potasio

LiAlH₄ = Hidruro de litio y aluminio

MAO = Monoaminoxidasa

MAO-A = Monoaminoxidasa A

MAO-B = Monoaminoxidasa B

MeOH = Metanol

MTA = Metiltioanfetamina

ETA = Etiltioanfetamina

Na₂SO₄ = Sulfato de sodio

NKR = Reordenamiento de Newman-Kwart

RMN-¹H = Resonancia magnética nuclear de protones

THF = Tetrahydrofurano

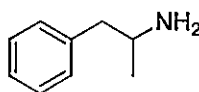
TMS = Tetrametilsilano

2-HEAF = Formiato de 2-hidroxifenilamonio

1. INTRODUCCION

1.1. Conceptos Generales.

Numerosas sustancias con estructuras del tipo fenilisopropilamina (FIPA, **Figura 1**) han sido sintetizadas para su evaluación farmacológica, como potenciales inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (MAO) (Mantle y col. 1976). Esta enzima cataliza la oxidación de monoaminas como serotonina (**2**), dopamina (**3**), norepinefrina (**4**) y tiramina (**5**) entre otras (Walker y col. 1979; Wouters 1998; Shih y col. 1999). Se han identificado dos isoenzimas de MAO, la MAO-A y la MAO-B, que se diferencian por su selectividad hacia sustratos, por la acción específica de inhibidores y secuencia de aminoácidos. La MAO-A cataliza la oxidación de serotonina y norepinefrina y se inhibe por clorgilina (**6**), mientras que la MAO-B oxida preferencialmente dopamina, feniletilamina y bencilamina y se inhibe por seleginina (**7**) (Youdim y Weinstock 2004).



1

Figura 1. Estructura de la fenilisopropilamina.

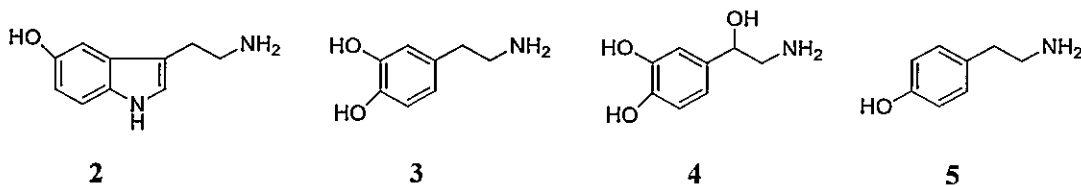


Figura 2. Estructuras de neurotransmisores monoaminérgicos.

efecto queso), luego de la ingesta de alimentos ricos en tiramina fueron limitando su uso (Youdim 1983, Murphy y col. 1987, Kalgutkar y col. 2001).

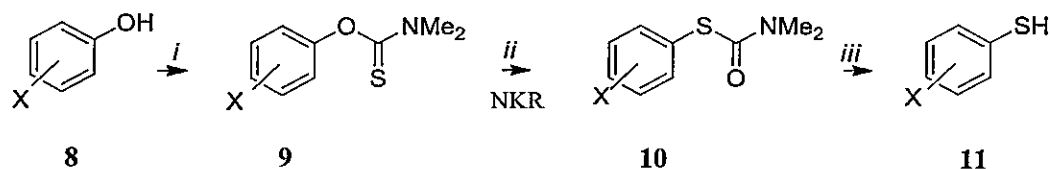
Posteriormente, comenzó el estudio y desarrollo de nuevos inhibidores de tipo reversible, donde los resultados arrojaron que compuestos derivados de la estructura de anfetamina mostraron una potente inhibición de MAO-A, en el caso de MTA, ETA (Scorza y col. 1997) y más recientemente la 4-cicloPentS-FIPA (Vilches y col. 2009). Diversas investigaciones señalan además, que la relación estructura-actividad de moléculas con estructura del tipo fenilisopropilamina, con sustituyentes en posición *para*, como: grupos amino (Florvall y col. 1978, Florvall y col. 1886, Reyes-Parada y col. 1994), hidroxilos (Arai y col. 1990), halógenos (Fuller y Hemrick-Luecke 1982), metoxilos (Green y El Hait 1980) y alquiltio (Scorza y col. 1997), es decir, grupos con mayor carácter electroatractor en el anillo aromático, producen un aumento significativo en la actividad, debido a que tienden a estabilizar de manera más eficiente los electrones adquiridos desde su entorno (Hammett 1937, Rivas y col. 2013, Sørensen y col. 2015).

Tabla 1. Resultados de inhibición de MAO en FIPAs (^aScorza y col. 1997, ^bVilches y col. 2009).

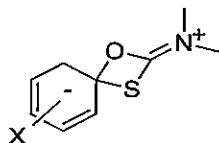
FIPAs	IC ₅₀ (μM)	
	MAO-A	MAO-B
4-MeS-FIPA(MTA)	0,2	ND ^a
4-EtS-FIPA (ETA)	0,1	29 ^a
4-BuS-FIPA	1,2±0,04	7,6 ^b
4-PentS-FIPA	1,5±0,35	29 ^b
4-HexS-FIPA	6,2±3,7	22 ^b
4-cicloPentS-FIPA	0,39±0,028	34 ^b
4-cicloHexS-FIPA	2,6±0,44	13 ^b

1.2. Reordenamiento de Newman-Kwart.

El reordenamiento de Newman-Kwart (NKR) es una reacción de transposición intramolecular de $O_{Ar} \rightarrow S_{Ar}$ en ariltiocarbamatos, inducida a altas temperaturas (200-300°C) (Newman y Karnes 1966) y corresponde a la principal ruta utilizada para la síntesis de tiofenoles a partir de sus fenoles sintéticos (Kwart y Evans 1966). La transposición se propone a partir de la formación del intermediario 1,3 oxatietano (**Figura 4**) en una reacción de sustitución nucleofílica aromática (Relles y Pizzolato 1968, Miyazaki 1968, Kaji y col. 1971, Căproiu y col. 2014):



Esquema 1. Ruta de preparación de tiofenoles desde el correspondiente fenol. *i*) DMTCC, DABCO *ii*) Δ convencional *iii*) NaOH o KOH (Kwart y Evans 1966).



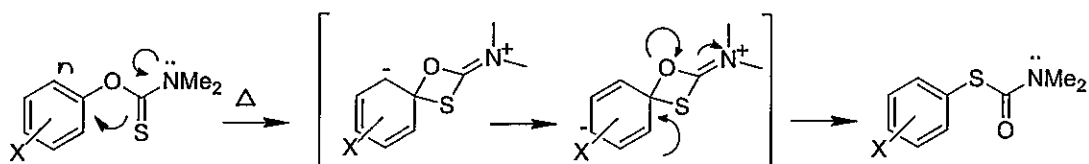
12

Figura 4. Intermediario 1,3 oxatietano (Relles y Pizzolato 1968).

El mecanismo actualmente aceptado para el NKR (Esquema 2), demuestra que la transposición es altamente dependiente de la naturaleza y posición de los grupos sustituyentes en el anillo aromático (Lloyd-Jones y col. 2008, Burns y col. 2010). Aquellos grupos sustituyentes aceptores de electrones en las posiciones *para* y *orto* muestran un aumento considerable en la activación del anillo, lo que favorece el ataque nucleofílico mediante la reducción de densidad electrónica, estabilizando la carga resultante y por

consiguiente, facilitan el reordenamiento y reducen el tiempo de reacción (resultados señalados en **Tabla 2**).

Mientras que en presencia de sustituyentes voluminosos en posición *orto* se manifiesta todo lo contrario, disminuye la velocidad de reacción debido a efectos estéricos de estos grupos, que restringen la libre rotación alrededor del enlace O_{Ar}, por lo que disminuye ostensiblemente la posibilidad de reordenamiento (Newman y Karnes 1966, Relles y Pizzolato 1968).



Esquema 2. Mecanismo de reordenamiento Newman-Kwart (Lloyd-Jones y col. 2008).

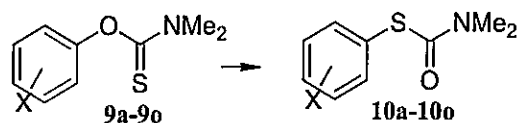
Tabla 2. Conversión de **9** a **10** para distintos sustituyentes. (Newman y Karnes 1966).

X=	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
2-NO ₂	170	90
4-NO ₂	180	95-100
3-NO ₂	235	95-100
4-C ₃ NH ₆	200	80
2-C ₃ NH ₆	210	95
3-C ₃ NH ₆	250	95
4-CH ₃ CO	220	95-100
4-COOH	220	75
2-COOCH ₃	220	95
4-COOCH ₃	220	95-100
2,4,5-triCl	220	95-100
3-CF ₃	250	95-100
4- <i>t</i> -butil	270	95-100
2-MeO	280	90
4-MeO	290	83
4-OH	280	20
4-CH ₃ CONH ₂	280	90
3-(CH ₃) ₂ N	280	95-100

El inconveniente que presenta la migración $O_{Ar} \rightarrow S_{Ar}$ es que requiere de condiciones altamente energéticas para la formación del intermediario, situación que podría conllevar a la obtención adicional de productos secundarios indeseados, catalizados por trazas de impurezas (Zonta y col. 2007, Lloyd-Jones y col 2008).

Por lo tanto, en la búsqueda de mejorar la serie de dificultades suscitadas en la conversión, actualmente se están utilizando nuevas técnicas para alcanzar altas temperaturas de reacción, como el calentamiento por irradiación de microondas (Hernández y col. 2014, Leadbeater 2015). Esta metodología ha evidenciado óptimos resultados en la transposición $O_{Ar} \rightarrow S_{Ar}$, ya que permite disminuir los tiempos y temperaturas de reacción de forma significativa, lo que se traduce en excelentes rendimientos de conversión (Moseley y col. 2006, Moseley y Lenden 2007, Gilday y col. 2007). Los compuestos con sustituyentes electroattractores en posición *para* fueron aquellos que mostraron las mejores conversiones $O_{Ar} \rightarrow S_{Ar}$ mediante microondas, resultados que concuerdan con las transposiciones realizadas por calentamiento convencional (indicadas en **Tabla 2**) y que se describen a continuación:

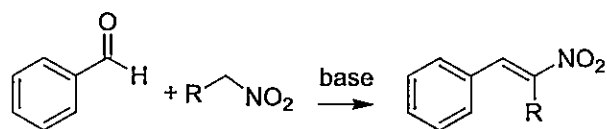
Tabla 3. Conversión de 9 a 10 por irradiación de microondas (Moseley y col. 2006).



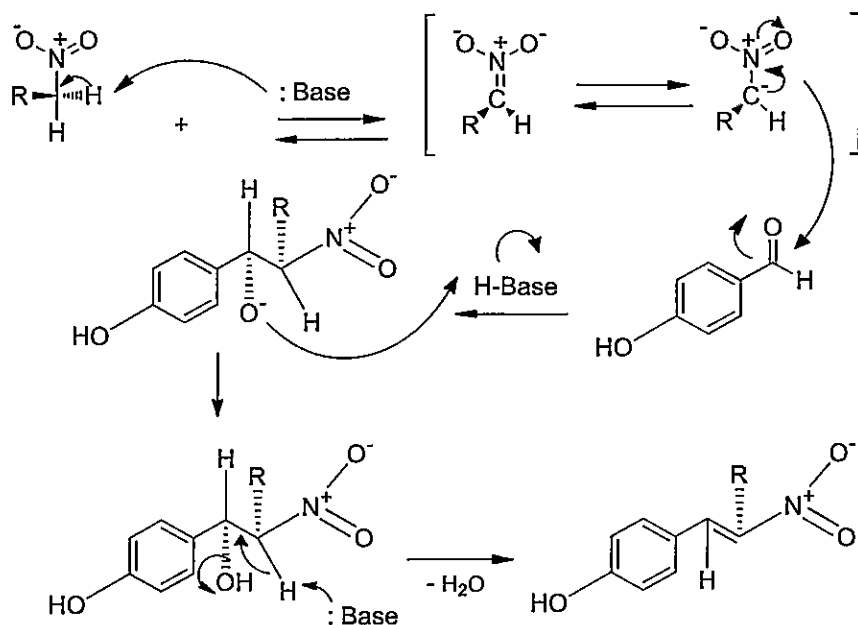
	X=	Rendimiento (%)	Conversión (%)
9a	2-NO ₂	92	100
9b	3-NO ₂	93	100
9c	4-NO ₂	79	100
9d	4-CN	93	100
9e	4-CO ₂ Me	92	100
9f	4-CF ₃	91	99.9
9g	2-Naph	72	99.8
9h	4-Br	84	99.7
9i	4-Cl	84	99.8
9j	4-H	56	99.9
9k	4-Me	66	100
9l	4-F	80	99.7
9m	4-MeO	49	99.7
9n	3-MeO	68	98
9o	2-MeO	75	100

1.3. Síntesis de nitroestirenos.

La metodología seguida tradicionalmente para la síntesis de nitroestirenos ha sido la condensación de Knoevenagel (1898). Este procedimiento permite obtener a partir de una reacción de condensación nitroaldólica los nitroestirenos precursores de numerosas feniletilaminas y fenilisopropilaminas (**Esquema 3**) (March, 1992) luego de una posterior reducción con LiAlH₄ (**Esquema 4**) (Nystrom y Brown 1948, Shulgin y Shulgin 1991).



Esquema 3. Reacción de obtención de β -nitrostirenos.



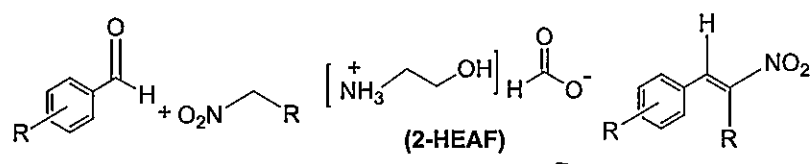
Esquema 4. Mecanismo de síntesis de β -nitrostirenos.

Sin embargo, algunas desventajas en el desarrollo experimental, como formación de productos secundarios e inconvenientes de purificación de compuestos, han llevado a buscar nuevas metodologías en esta etapa de síntesis (Otaibi y col. 2014, Martins y col. 2014).

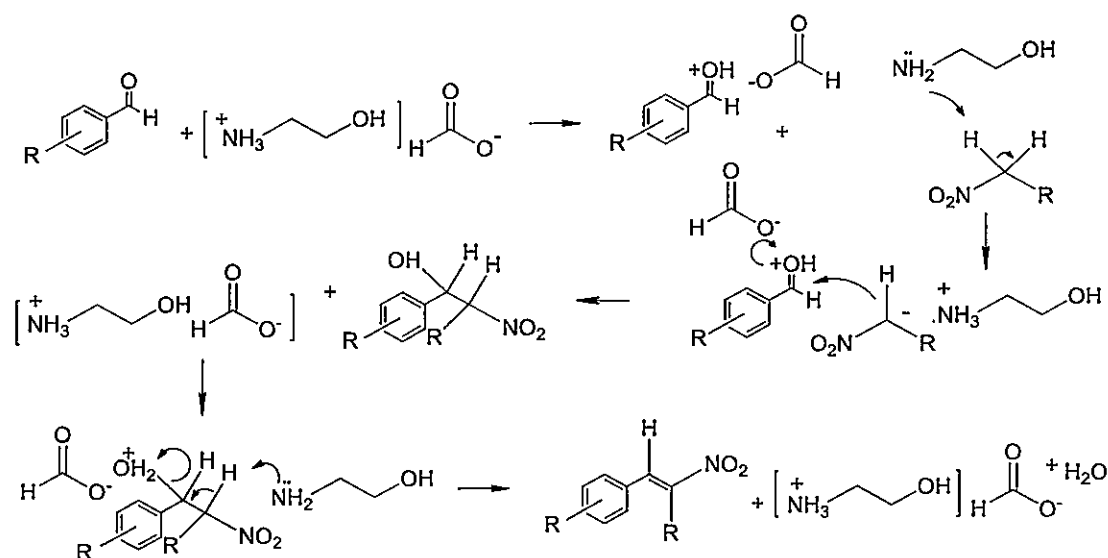
Para la obtención de nitrostirenos (**I.2**, **II.6a** y **II.6b**) se propone utilizar en esta investigación el líquido iónico formiato de 2-hidroxietilamonio (2-HEAF) (Bicak 2005, Pavlovica y col. 2014), ya que se han descrito óptimos resultados de rendimiento para una serie de aldehídos evaluados con este disolvente (**Esquema 5**) (Bicak 2005), además de las

ventajas señaladas como la simpleza de la síntesis, debido a que requiere condiciones normales de presión y temperatura, cortos tiempos de reacción, no involucra la utilización de solventes orgánicos tóxicos ni peligrosos ni requiere de catalizadores (Climent y col. 2014).

Otra propiedad que hace muy atractivo el uso de este disolvente es que puede ser recuperado y lavado para su posterior reutilización, aunque cabe señalar que su actividad va decayendo con el transcurso del tiempo (Alizadeh 2010).



Esquema 5. Formación de β -nitroestirenos a partir de líquido iónico 2-HEAF (Alizadeh 2010).



Esquema 6. Mecanismo de síntesis de β -nitroestirenos propuesto con 2-HEAF (Alizadeh 2010).

Tabla 4. Rendimientos de nitroestirenos sintetizados con 2-HEAF (Alizadeh 2010).

	Aldehído	R'-NO ₂	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	R ₁ , R ₂ , R ₃ =H	CH ₃	0,5	91
2	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-Me	CH ₃	0,8	95
3	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-OMe	CH ₃	1,1	94
4	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-NO ₂	CH ₃	0,7	97
5	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-Br	CH ₃	2	95
6	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-OH	CH ₃	3	92
7	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-CN	CH ₃	0,7	97
8	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = H	C ₂ H ₅	3	90
9	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-Me	C ₂ H ₅	4,1	95
10	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-OMe	C ₂ H ₅	2,5	91
11	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-Cl	C ₂ H ₅	2,1	90
12	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-CN	C ₂ H ₅	2,5	93
13	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-OH	C ₂ H ₅	5,5	88
14	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-F	C ₂ H ₅	4	91
15	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-NO ₂	C ₂ H ₅	2,2	95
16	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-Me	C ₃ H ₇	6,5	80
17	R ₁ , R ₂ =OMe; R ₃ = H	CH ₃	1,3	94
18	R ₁ , R ₂ =Cl; R ₃ = H	CH ₃	3,5	92
19	R ₁ , R ₂ =OMe; R ₃ = H	C ₂ H ₅	1,5	90
20	R ₁ , R ₂ =H; R ₃ = 4-Me	CH ₃	0,6	95
21	Furan-2-carbaldehído	C ₂ H ₅	1,2	96
22	1-Naftaldehído	CH ₃	2,5	91
23	4-(5-Bromopentiloxi) benzaldehído	CH ₃	6	90
24	4-(5-Bromopentiloxi) benzaldehído	C ₂ H ₅	17	65
25	4-(12-Bromododeciloxi) benzaldehído	C ₂ H ₅	20	60

Según los resultados informados en la **Tabla 4**, se observan eficientes rendimientos para una serie de nitroestirenos sintetizados. Además se demuestra la relación entre el largo de la cadena de los nitroalcanos con el rendimiento de producto obtenido, si se comparan por ejemplo, **2** con **16** y **23** con **24**. El motivo podría deberse a un efecto estérico de la cadena, lo que afectaría directamente en la eficiencia del ataque nucleofílico y en consecuencia, en los rendimientos obtenidos de los respectivos nitroestirenos.

En base a los antecedentes previamente señalados, se planteó en esta tesis sintetizar dos fenilisopropilaminas: la 4-etiltiofenilisopropilamina (4-EtS-FIPA) y la 4-ciclopentiltiofenilisopropilamina (4-cicloPentS-FIPA) que han mostrado una potente inhibición en MAO-A de rata. Su posterior estudio farmacológico podría arrojar interesantes resultados sobre sus efectos fisiológicos en modelos de estrés o ansiedad. Sin embargo, la síntesis de estos dos inhibidores, a partir de las rutas sintéticas seguidas con anterioridad, no se ha obtenido con rendimientos satisfactorios, por lo que en este trabajo se proponen dos rutas sintéticas para su desarrollo: una nueva ruta sintética (I) y una ruta sintética modificada (II), incluyendo la variación de dos principales metodologías, tanto en la reacción de reordenamiento de Newman-Kwart (NKR), utilizando irradiación por microondas, como en la síntesis de nitroestirenos, utilizando para ello el líquido iónico 2-HEAF. Por lo tanto esta tesis se basa fundamentalmente en la optimización de las rutas sintéticas para obtener las correspondientes FIPAs.

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

Las rutas sintéticas I y II propuestas en esta investigación, permitirán aumentar los rendimientos de obtención de las fenilisopropilaminas: 4-EtS-FIPA y 4-CicloPentS-FIPA, a partir de nuevas metodologías utilizadas, como la irradiación por microondas y el uso de líquido iónico 2-HEAF como solvente, en dos etapas de reacción determinantes: el reordenamiento de Newman-Kwart y la síntesis de nitroestirenos respectivamente, optimizando además todas las condiciones de reacción en cada etapa de la síntesis, principalmente en el paso intermedio de reordenamiento térmico de Newman-Kwart.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL:

Obtener una ruta sintética eficiente de tiofenoles, optimizando cada etapa de reacción propuesta para sintetizar las 4-alkiltiofenilisopropilaminas: 4-EtS-FIPA y 4-CicloPentS-FIPA con buenos rendimientos, desde el compuesto de partida 4-hidroxibenzaldehído.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 3.2.1. Preparar el líquido iónico formiato de 2-hidroxietyl amonio (2-HEAF) evaluando sus condiciones de reacción para que actúe como disolvente y optimice el rendimiento de nitroalkilación del 4-hidroxibenzaldehído (1).
- 3.2.2. Realizar y analizar la transposición de Newman-Kwart a través de métodos distintos al calentamiento térmico convencional:

a) Por calentamiento en destilador de paso corto giratorio Kugelrohr.

b) Por irradiación de microondas.

3.2.3. Desde los tiofenoles obtenidos sintetizar las fenilisopropilaminas: 4-etiltiofenilisopropilamina (4-EtS-FIPA) y 4-ciclopentiltiofenilisopropilamina (4-CicloPentS-FIPA).



4. MATERIALES Y METODOS

El análisis de los compuestos y avance de las reacciones fueron medidos a través de cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de aluminio recubiertas de sílicagel 60 F254 (cromatofolio 55,54). La fase móvil utilizada se indica en cada análisis. Las placas se observaron bajo una lámpara UV a 254 y 365 nm Camag modelo 022.9120UV-Lamp. El revelado de aldehídos se realizó pulverizando las placas con reactivo 2,4 dinitrofenilhidrazina y el revelado de aminas con solución Dragendorff.

Asimismo se realizaron espectros de RMN-¹H a los compuestos obtenidos, que se registraron en un equipo Avance Bruker a 400 MHz utilizando CDCl₃ y DMSO-d₆ como solvente con TMS como referencia interna.

Para las reducciones catalíticas se utilizó un agitador de hidrogenación Parr modelo 3911. Las soluciones fueron colocadas en un tubo de reacción con catalizador Pd/C y conectadas a un depósito de hidrógeno.

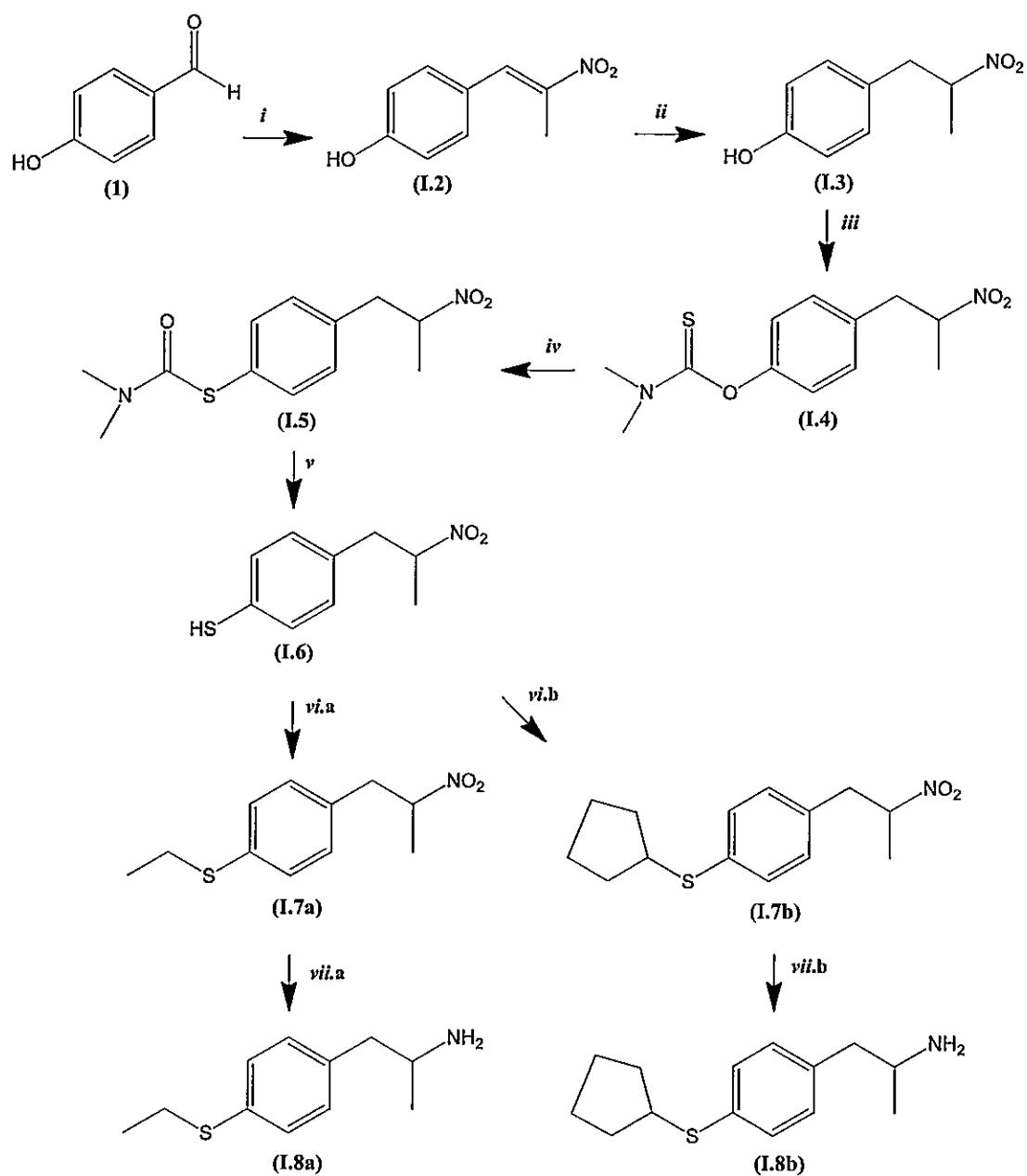
Las reacciones en microondas se realizaron en un reactor Anton Paar modelo monowave 300.

Los puntos de fusión se determinaron en una platina microscópica de Kofler Reichert-Jung Galen III acoplada a un termómetro de termocupla DUAL JTEK Dig-Sence.

Las masas de los compuestos fueron medidas en una balanza analítica Startotius Analytic modelo A-120 s.

Las destilaciones al vacío se realizaron en un equipo de destilación a presión reducida de paso corto giratorio Kugelrohr Buchi Switzerland modelo B-585.

4.1. Ruta sintética I.

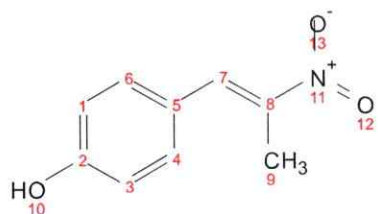


Esquema 7. Ruta sintética I propuesta para la obtención de 4-alkiltioFIPAs.

4.1.1. Síntesis de líquido iónico formiato de 2-hidroxi-etilamonio 2-HEAF (método de Bicak): Para formar el nitroestireno, primero fue necesario sintetizar el líquido iónico 2-HEAF (a partir del método descrito a continuación), el que luego actuó como disolvente en la reacción de condensación nitroaldólica entre 4-hidroxibenzaldehído (**1**) y nitroetano.

Cuidadosamente fueron adicionados gota a gota 0,2 moles de ácido fórmico a un balón con 0,2 moles de etanolamina, manteniendo una agitación constante y una temperatura de 0 °C en un baño de agua con hielo, controlando siempre que no aumentara la temperatura ya que esta adición es una reacción muy exotérmica. Una vez terminada la adición, se mantuvo la agitación de la mezcla durante 24 h, hasta la obtención de un líquido viscoso claro.

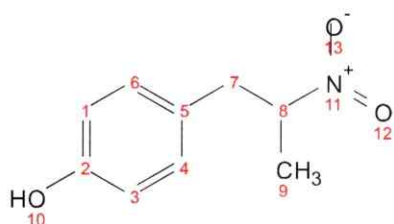
4.1.2. Síntesis de 4-hidroxifenilnitroisopropeno (I.2) (método de Alizadeh): En un balón de fondo redondo, se disolvió 1mmol de aldehído (**1**) con 11,2 mmoles de 2-HEAF y 1 mmol de nitroetano. Se mantuvo esta solución con agitación contante, calentando en un baño de aceite a una temperatura de 50°C durante 3h. Una vez finalizada la reacción se agregó agua a la mezcla y se filtró. Se obtuvieron cristales amarillos que fueron recristalizados en benceno.



(73%). Cristales amarillos, pf 69.7 – 70.1 °C, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm) 2.47 (s, 3H, ⁹CH₃), 6.92 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H, ⁴CH, ⁶CH), 7.38 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, ¹CH, ³CH), 8.06 (s, 1H, ⁷CH).

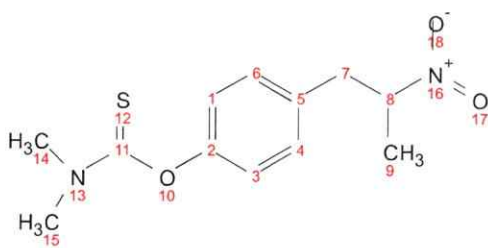
4.1.3. Síntesis de 4-hidroxifenilnitroisopropano (I.3): En un tubo de hidrogenación se agregaron 500 mg (2,79 mmoles) de nitroestireno **I.2** disueltos en 200 ml de etanol absoluto. Luego se agregó a la solución una punta de espátula de catalizador Pd/C y se sometió a

hidrogenación catalítica hasta observar un cambio de color en la solución de amarillo a incoloro, por aproximadamente 20 min. Luego se filtró la mezcla en celite para separar al catalizador de la solución, el solvente fue extraído a presión reducida, obteniendo una mezcla de compuestos que fue separada por cromatografía en silicagel utilizando DCM como eluyente.



(71%). Sólido amarillo, pf 105 – 105.4 °C, RMN-¹H (CDCl₃) δ 1.53 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H ⁹CH₃), 2.95, 3.23 (dq, ³*J*= 7,1 Hz, ⁴*J*= 7,6 Hz, 2H ⁷CH₂), 4.73 (m, 1H ⁸CH), 5,11 (s, 1H OH), 6.76 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH), 7.02 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H ¹CH, ³CH).

4.1.4. Síntesis de *O*-(4-nitroisopropilfenil)dimetilcarbamotioato (I.4): En una solución de 100 ml de KOH (0,46 g) se disolvieron 500 mg (2,77 mmoles) de I.3. Esta mezcla de reacción se colocó en un balón sobre un baño de hielo, manteniendo una temperatura de 10°C y con agitación constante. Luego se adicionó lentamente (gota a gota ya que esta reacción es muy exotérmica) una solución de 1,36 g de DMTCC en 40 ml de THF seco. Una vez terminada la adición, se retiró la solución del baño de hielo y se dejó con agitación por unos 10 min más. Luego se agregó una solución acuosa de KOH al 10% hasta obtener un pH básico. Se extrajo la fase orgánica con 2 porciones de 50 ml de benceno en un embudo de decantación, se secó con Na₂SO₄, se filtró y por último se concentró el compuesto a sequedad, obteniendo como producto unos cristales amarillos que fueron recrystalizados en MeOH.

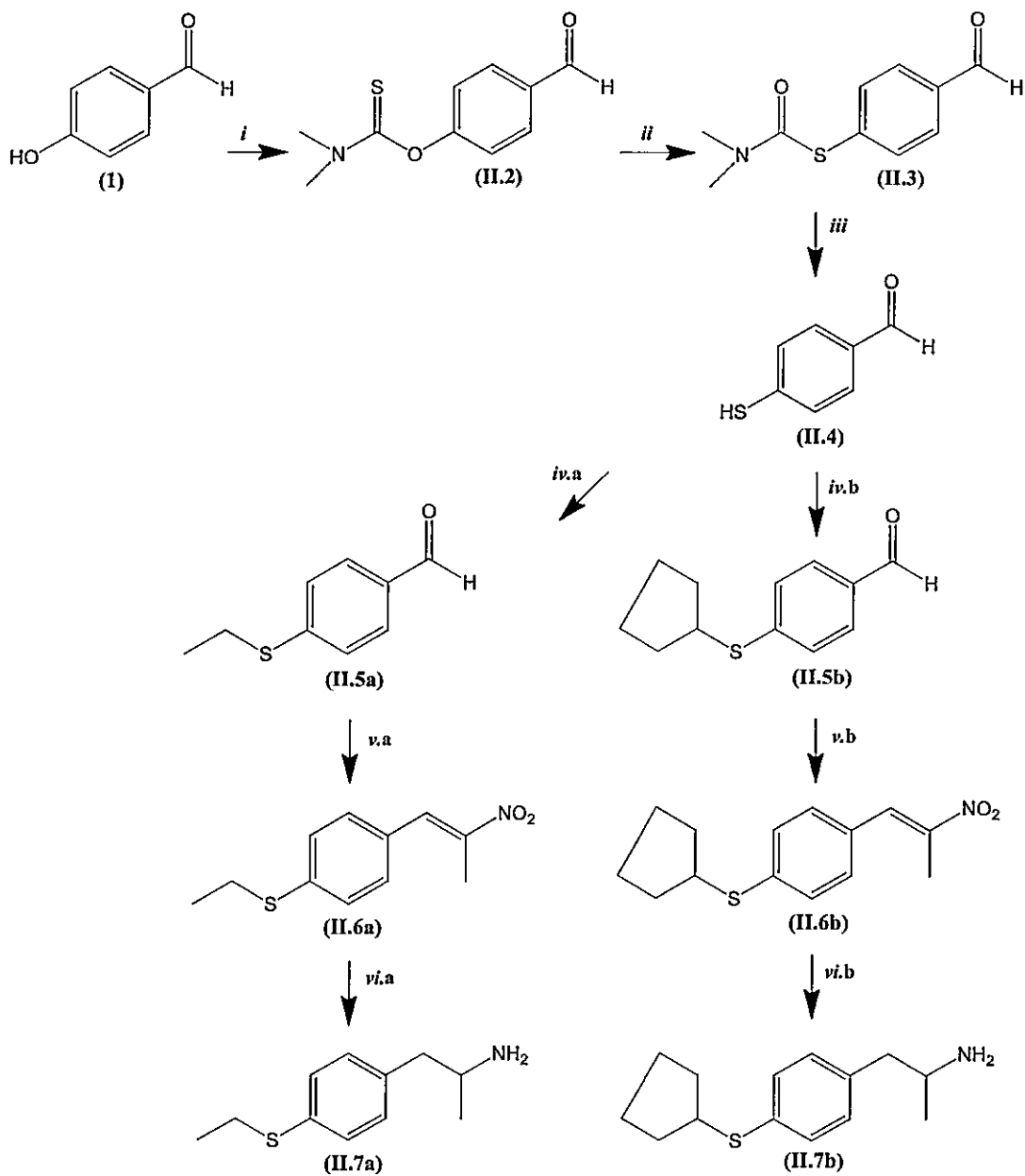


(51%). Sólido amarillo, pf 131.7 – 132 °C, RMN-¹H (CDCl₃) δ 1.57 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H ⁹CH₃), 3.02, 3.33 (dq, ³*J*= 7.0 Hz, ⁴*J*= 7.5 Hz, 2H ⁷CH₂), 3.34 (s, 3H ¹⁴CH₃), 3.45 (s, 3H ¹⁵CH₃), 4.78 (m, 1H ⁸CH), 7.02 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH), 7.19 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H ¹CH, ³CH).

4.1.5. Síntesis de S-(4-nitroisopropilfenil)dimetilcarbamotioato (I.5): Se agregaron 500 mg de **I.4** en un tubo de microondas de 10 ml sellado y se calentó a una temperatura de 220°C a una potencia de 300 W por 20 min*.

*Los resultados obtenidos por CCF y espectros de RMN-¹H realizados al compuesto **I.5** indicaron que no hubo transposición de Newman-Kwart bajo las distintas condiciones experimentales medidas. Debido a esto no fue posible continuar con esta ruta sintética.

4.2. Ruta sintética II.



Esquema 8. Ruta sintética II propuesta para la obtención de 4-alkiltioFIPAs.

4.2.1. Síntesis de *O*-(4-formilfenil)dimetilcarbamotioato (II.2): En una solución de 100 ml de KOH (0,46 g) se disolvió 1g (8,2 mmoles) de 4-hidroxibenzaldehído (**I**). La mezcla se colocó en un balón de fondo redondo con agitación constante, controlando la temperatura de reacción en un baño de hielo a 10°C. Luego se adicionó lentamente (gota a gota) una solución de 1,36 g de DMTCC en 40 ml de THF seco, siempre controlando la temperatura, debido a que esta adición es muy exotérmica. Una vez terminada la adición, se retiró la solución del baño de hielo y se dejó con agitación por unos 10 min más. Luego se agregó una solución acuosa de KOH al 10% hasta obtener un pH básico. Se extrajo la fase orgánica con 2 porciones de 50 ml de benceno en un embudo de decantación, se secó con Na₂SO₄, se filtró y por último se concentró el compuesto a sequedad, obteniendo como producto unos cristales blancos que fueron recristalizados en MeOH.

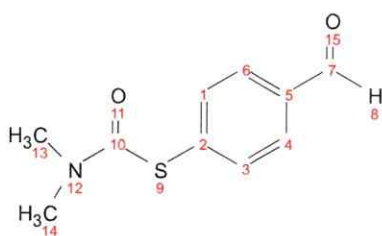


(63%). Cristales blancos, pf 109.5 – 109.7 °C, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm) 3.37 (s, 3H ¹⁴CH₃), 3.47 (s, 3H ¹³CH₃), 7.25 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH) 7.93 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H ¹CH, ³CH), 10.01 (s, 1H RCHO).

4.2.2. Síntesis de *S*-(4-formilfenil)dimetilcarbamotioato (II.3): Se realizó la transposición a partir de dos técnicas:

4.2.2.1. Calentamiento por Kugelrohr: Se colocaron 500 mg de **II.2** en un balón de destilación de 50 ml conectado a un sistema de destilación a presión reducida de paso corto giratorio Kugelrohr y se dejó destilando a una temperatura de 220°C a una presión de 10-11 Torr durante 1h. Se obtuvo una mezcla de productos (**II.2** y **II.3**) que posteriormente fue separada por cromatografía de sílicagel utilizando DCM como eluyente.

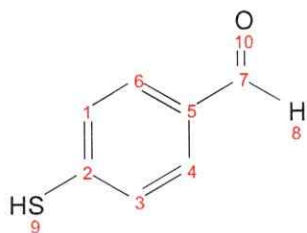
4.2.2.2. Irradiación de microondas: Se agregó 1g de **II.2** a un tubo de microondas de 10 ml sellado y se calentó a una temperatura de 220°C a 300 W de potencia por 20 min. Después de haber sido enfriado el tubo con aire comprimido, se observa la formación de un sólido café anaranjado. En seguida se destiló el compuesto a presión reducida para aislar algunas trazas de impureza y se obtuvo el compuesto puro.



(90%). Cristales amarillos, pf 110.5 – 110.8 °C, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm) 3.06 (s, 3H ¹³CH₃), 3.12 (s, 3H ¹⁴CH₃), 7.68 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH), 7.88 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H ¹CH, ³CH), 10.03 (s, 1H RCHO).

4.2.3. Síntesis de 4-mercaptobenzaldehído (II.4): En un balón de fondo redondo se disolvió 1g (4,78mmoles) de **II.3** en 40 ml de MeOH. Luego se adicionó cuidadosamente una solución acuosa de 10 ml de KOH 0,73 M y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la solución, luego se evaporó todo el MeOH a presión reducida. En seguida se agregó cuidadosamente gota a gota una solución de HCl al 10% hasta acidificar la solución. La fase orgánica fue extraída con dos porciones de 20 ml de acetato de etilo. Una vez extraídas las fases se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, luego fueron filtradas y finalmente concentradas.

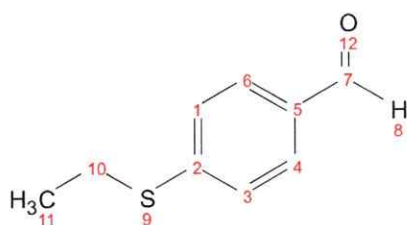




(78%). Sólido blanco, RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 7.63 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H ¹CH, ³CH), 7.83 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH), 9.96 (s, 1H RCHO).

4.2.4. Síntesis de 4-alkiltiobenzaldehídos (II.5a, II.5b): Se disolvió en un balón 1mmol de compuesto **II.4** con 3 mmoles de K₂CO₃ y 2 mmoles de bromuro de alquilo correspondiente; C₂H₅Br para sintetizar **II.5a** y C₂H₉Br para sintetizar **II.5b** en 50 ml de CH₃CN. Luego la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante durante 24 h. Luego se adicionó agua a la solución y posteriormente la fase orgánica fue extraída con dos porciones de 20 ml de acetato de etilo, secada con Na₂SO₄, enseguida filtrada y concentrada, extrayendo el solvente a presión reducida.

4-etiltiobenzaldehído (II.5a):



(65%). Aceite amarillo, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm) 1.39 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H ¹¹CH₃), 3.05 (q, *J*= 7.4 Hz, 2H₂ ¹⁰CH₂), 7.36 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H ¹CH, ³CH), 7.77 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH), 9.92 (s, 1H RCHO).

4-ciclopentiltiobenzaldehído (II.5b):



(54%). Aceite amarillo, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm)

1.67 (m, 4H ¹³CH₂, ¹⁴CH₂), 1.80 (m, 2H ¹¹CH, ¹²CH),

2.17 (m, 2H ¹¹CH, ¹²CH), 3.75 (m, 1H ¹⁰CH), 7.37 (d

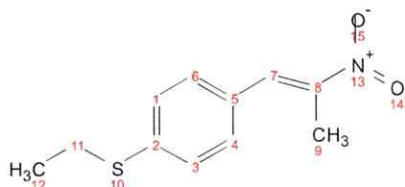
J= 8.4 Hz, 2H ¹CH, ³CH), 7.75 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H

⁴CH, ⁶CH), 9.92 (s, 1H RCHO).

4.2.5. Síntesis de 4-alkiltiofenilnitroisopropenos (II.6a, II.6b) (método de Alizadeh):

En un balón de fondo redondo se disolvió 1mmol de aldehído II.5a o II.5b con 11,2 mmoles de 2-HEAF y 1 mmol de nitroetano. Esta solución se mantuvo con agitación contante y calentando en un baño de aceite a una temperatura de 50°C durante 3h. Una vez finalizada la reacción se agregó agua a la mezcla y se filtró. Se obtuvo (en ambos casos) un compuesto aceitoso de color amarillo que fue purificado por cromatografía de sílicagel utilizando DCM como eluyente.

4-etiltiofenilnitroisopropeno (II.6a):



(53%). Aceite amarillo, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm)

1.37 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H ¹²CH₃), 2.47 (d, *J*= 0,8 Hz, 3H

⁹CH₃), 3.01 (q, *J*= 7.4 Hz, 2H ¹¹CH₂), 7.33 (d, *J*= 8.7

Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH), 7.36 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H ¹CH, ³CH),

8.05 (s, 1H ⁷CH).

4-ciclopentiltiofenilnitroisopreno (II.6b):



(59%). Aceite amarillo, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm)

1.67 (m, 4H ¹⁴CH₂, ¹⁵CH₂), 1.80 (m, 2H ¹²CH, ¹³CH),

2.14 (m, 2H ¹²CH, ¹³CH), 2.47 (d, *J*= 1.0 Hz, 3H

⁹CH₃) 3.70 (m, 1H ¹¹CH), 7.35 (s, 4H ¹CH, ³CH, ⁴CH,

⁶CH), 8.05 (s, 1H ⁷CH).

4.2.6. Síntesis de 4-alquiltiofenilisopropilaminas (II.7a, II.7b): En un balón se preparó cuidadosamente una suspensión de 10 mmoles de LiAlH₄ en THF seco, en la que se agregó lentamente una solución de 1 mmol de nitroestireno **II.6a** o **II.6b** en el mismo solvente. La mezcla de reacción fue calentada bajo reflujo y agitada por 36 h. Posteriormente, una vez enfriada la solución, se adicionó lentamente y con agitación una solución acuosa de tartrato de sodio al 25% para descomponer el exceso de hidruro. La mezcla fue filtrada varias veces con tartrato de sodio al 25% y THF. Luego el compuesto fue concentrado, obteniendo un aceite que se purificó por destilación a presión reducida en un equipo Kugelrohr.

4-etiltiofenilisopropilamina (II.7a):



(23%). Aceite amarillo, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm)

1.30 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H ¹⁰CH₃), 1.60 (s, 2H, RNH₂),

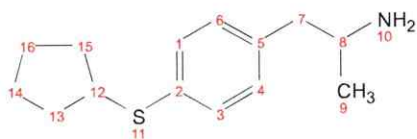
2.48, 2.68 (dq, ³*J*= 6.6 Hz, ⁴*J*= 7.9 Hz, 2H ⁷CH₂),

2.92 (q, *J*= 7.3 Hz, 2H ¹²CH₂), 3.13 (m, 1H ⁹CH),

7.11 (d, *J*= 8.11 Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH), 7.28 (d, *J*= 7.2

Hz, 2H ¹CH, ³CH).

4-ciclopentiltiofenilisopropilamina (II.7b):



(27%). Aceite amarillo, RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm)

1.13 (d, 3H ⁹CH₃), 1.63 (m, 4H ¹⁴CH₂, ¹⁶CH₂), 1.75 (m, 2H ¹³CH, ¹⁵CH), 2.02 (m, 2H ¹³CH, ¹⁵CH), 2.09 (s, 2H, RNH₂) 2.52, 2.68 (dq, ³J= 6.7 Hz, ⁴J= 7.8 Hz, 2H ⁷CH₂), 3.17 (m, 1H ¹²CH), 3.57 (m, 1H ⁸CH), 7.10 (d, J= 8.1 Hz, 2H ⁴CH, ⁶CH), 7.30 (d, J= 8.1 Hz, 2H ¹CH ³CH).

5. RESULTADOS Y DISCUSION

5.1. Ruta sintética I.

5.1.1. Análisis de rendimientos obtenidos.

5.1.1.1. Síntesis de 4-hidroxifenilnitroisopropeno (I.2):

Tabla 5. Rendimientos de nitroestireno I.2 sintetizado con líquido iónico 2-HEAF.

Exceso de ácido en LI (%)	LI (ml)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
0	2,5	-	72	15
	2,5	50	8	20
	5	-	72	10
	5	50	10	17
5	2,5	-	72	30
	2,5	50	10	32
	5	-	72	25
	5	50	14	30
10	2,5	-	72	48
	2,5	50	3	73
	5	-	72	45
	5	50	5	65
15	2,5	-	36	37
	2,5	50	10	33
	5	-	48	30
	5	50	10	32
20	2,5	-	48	35
	2,5	50	8	36
	5	-	48	30
	5	50	10	31
25	2,5	-	48	45
	2,5	50	5	50
	5	-	48	40
	5	50	6,5	45
50	2,5	-	36	34
	2,5	50	5,5	40
	5	-	48	32
	5	50	6,5	37

Para lograr una máxima conversión de aldehído (**1**) a nitroestireno (**I.2**), fueron evaluadas condiciones como: volumen de 2-HEAF utilizado, concentración de 2-HEAF, tiempo de reacción y temperatura, realizando un seguimiento de los resultados por CCF. El mejor rendimiento obtenido fue en la síntesis realizada con líquido iónico al 10% de exceso de ácido, tal como muestran los resultados de la **Tabla 5**. Además se observa una clara influencia de la temperatura sobre los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos. Aun cuando no fue posible lograr una completa conversión a nitroestireno, la mezcla obtenida con aldehído fue purificada fácilmente por recristalización.

5.1.1.2. Síntesis de 4-hidroxifenilnitroisopropano (**I.3**).

Tabla 6. Rendimientos obtenidos de (**I.3**) en reducción catalítica.

Masa inicial de I.2 (g)	Tiempo de reacción (min)	Presión (psi)	Rendimiento (%)
0,5	15	50	65
0,5	20	50	71
0,5	15	60	61
0,5	20	60	63
0,5	15	70	52
0,5	20	70	51

La hidrogenación catalítica se llevó a cabo en condiciones experimentales relativamente simples y se logró un buen rendimiento para esta reacción, con un 71% para el mejor resultado obtenido, en condiciones de 50 psi de presión y un tiempo de reacción de 20 min, por lo que resultó conveniente este método para la reducción del producto **I.2** a **I.3**.

5.1.1.3. Síntesis de S-(4-nitroisopropilfenil)dimetilcarbamoato (I.5).

Tabla 7. NKR realizado en microondas al producto I.4.

Masa inicial de I.4 (g)	T° (°C)	Tiempo de reacción (min)	Conversión (%)	Rendimiento (%)
0,2	220	20	-	-
0,2	240	30	-	-
0,2	250	30	-	-

Debido a que no existió transposición en el compuesto I.4 (observado por CCF y por análisis de espectro de RMN-¹H directamente en el producto obtenido en el calentamiento por microondas, **Figura 5**), no fue posible continuar con esta ruta sintética propuesta, por lo que la síntesis de las FIPAs solo debió ser realizada a partir de la ruta sintética II.

Probablemente la conversión se vio desfavorecida, debido a que el grupo sustituyente en posición *para* del compuesto I.4, si bien presenta un grupo nitro en el final de la cadena, la precede un grupo alquilo y al no ser éste un grupo atractor de electrones, no favorecería el ataque nucleofílico y por ende no se realizaría la transposición.

P.Iturriaga-NKR-2F

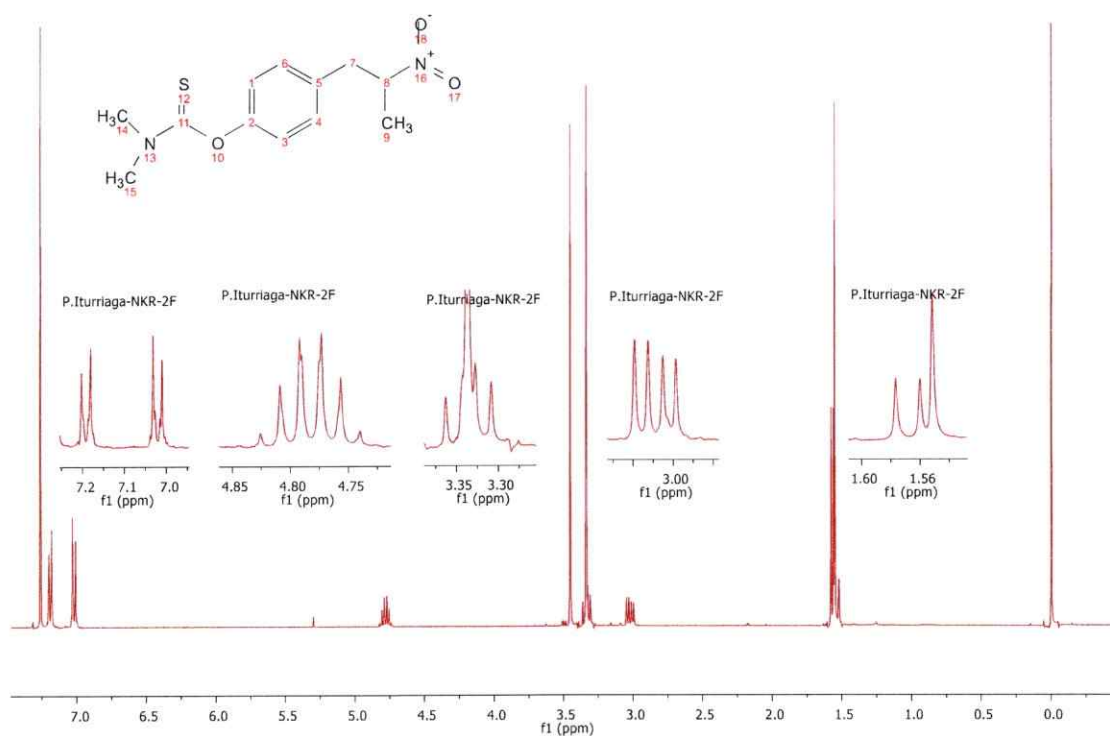


Figura 5. Espectro de RMN-¹H de *O*-(4-nitroisopropilfenil)dimetilcarbamotioato, compuesto (I.4) sometido a NKR en microondas.

Tabla 8. Asignación de las señales del espectro de RMN-¹H de compuesto I.4 (CDCl₃, 400MHz).

δ (ppm)	1.57 (d)	3.02 (dd), 3.34 (dd)	3.34 (s)	3.45 (s)	4.78 (m)	7.02 (d)	7.19 (d)
J (Hz)	6.7	-	-	-	-	8.5	8.5
H	3H, ⁹ CH ₃	2H, ⁷ CH ₂	3H, ¹⁴ CH ₃	3H, ¹⁵ CH ₃	1H, ⁸ CH	2H, ⁴ CH, ⁶ CH	2H, ¹ CH, ³ CH

Los resultados generales de rendimiento para cada producto obtenido en la ruta sintética

I se muestran a continuación:

Tabla 9. Rendimientos de productos obtenidos en la ruta sintética I.

Producto	Rendimiento (%)
(I.2)	73
(I.3)	71
(I.4)	51
(I.5)	-

5.2. Ruta sintética II.

5.2.1. Análisis de rendimientos obtenidos.

5.2.1.1. Síntesis de S-(4-formilfenil) dimetilcarbamoato (II.3).

Tabla 10. NKR realizado en Kugelrohr de compuesto II.2 a II.3.

Masa de II.2 (g)	T° (°C)	Tiempo (min)	Solvente	Presión (Torr)	Conversión a II.3 (%)	Rendimiento de II.3 (%)
0,5	220	45	DFE	10-11	90	47
0,5	220	45	-	10-11	90	93
0,5	230	45	DFE	10-11	90	40
0,5	230	45	-	10-11	90	89
0,5	240	45	DFE	10-11	90	35
0,5	240	45	-	10-11	90	90
0,5	250	45	DFE	10-11	90	37
0,5	250	45	-	10-11	90	85

Los rendimientos de productos inducidos a NKR con el solvente DFE se vieron muy disminuidos en comparación a los realizados sin solvente, ya que para retirarlo se realizó una extracción líquido-líquido con una mezcla AcOEt/Hexano al 50/50, donde no se pudo recuperar todo el producto II.3, por lo que las siguientes conversiones fueron realizadas sin DFE.

Tabla 11. NKR realizado en microondas de compuesto II.2 a II.3.

Masa de II.2 (g)	T° (°C)	Tiempo (min)	Conversión (%)	Rendimiento (%)
0,5	220	20	100	98
1,0	220	20	100	97
2,0	220	20	100	95

Al analizar las dos transposiciones medidas en distintas condiciones de reacción, se observó que el NKR realizado en microondas fue más eficiente que el realizado en Kugelrohr, ya que con el primer método se logró un 100% de conversión de producto II.2, mientras que en Kugelrohr nunca se completó la reacción (datos representados en **Tabla 10** y **11**). Por otro

lado, con el uso de microondas, la transposición se realizó en un corto tiempo de reacción y fue mucho más simple continuar con la siguiente etapa de la ruta sintética, debido a que el producto obtenido de la reacción (**II.3**) solo requirió de una posterior destilación para separar pequeñas trazas de impurezas que quedaron en el producto final de transposición. En cambio, con la conversión en Kugelrohr, se obtuvo una mezcla de producto de partida y producto final (**Figura 6**) que se intentó separar primero por el método de destilación a presión reducida. Esta técnica no fue efectiva, debido a que ambos compuestos presentaron un punto de ebullición muy similar (la mezcla comenzaba a destilar a 116°C a una presión de 6 Torr), por lo tanto, fue necesario purificar por cromatografía en columna de sílicagel, utilizando DCM como fase móvil, lo que condujo a una disminución en el rendimiento final de **II.3**, tal cual se describen los resultados en **Tabla 10**.

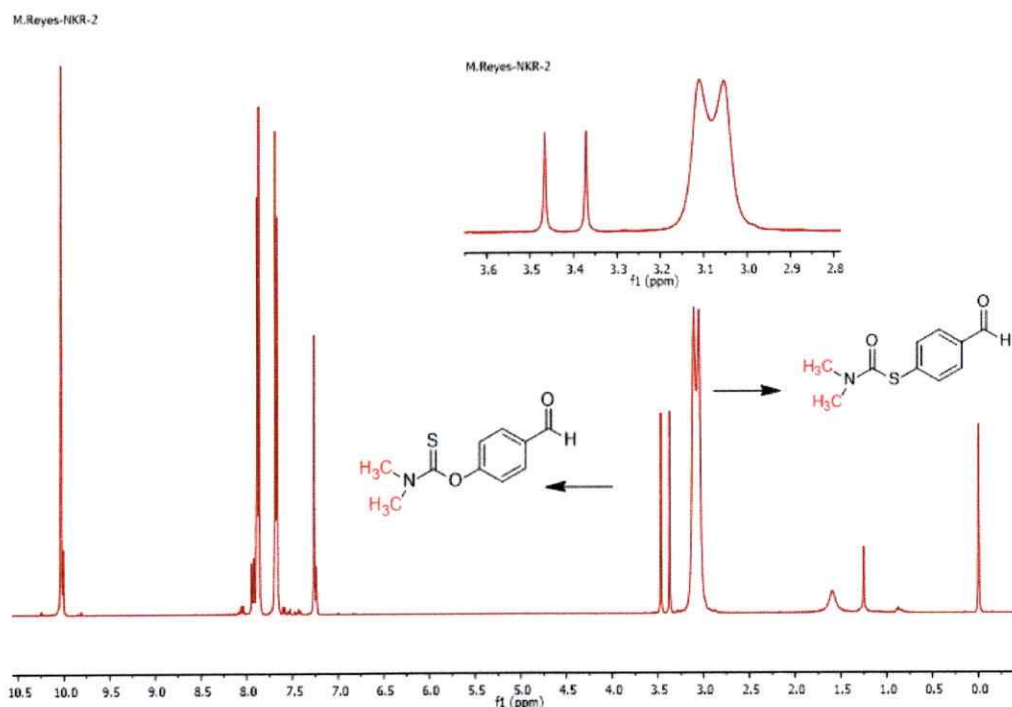


Figura 6. Análisis de espectro de RMN-¹H a la mezcla de **II.2** y **II.3** obtenida en Kugelrohr.

Tabla 12. Asignación de las señales de espectro de RMN-¹H a la mezcla de **II.2** y **II.3** (CDCl₃, 400MHz).

δ (ppm)	3.05 (s)	3.11 (s)	3.37 (s)	3.47 (s)	7.68 (d)	7.88 (d)	10.03 (s)
J (Hz)	-	-	-		8.1	8.2	-
H	3H, CH ₃ SAr	3H, CH ₃ SAr	3H, CH ₃ OAr	3H, CH ₃ OAr	2H, Ar	2H, Ar	1H, CHO

5.2.1.2. Síntesis de 4-mercaptobenzaldehído (**II.4**).

La síntesis de este tiofenol presentó inconvenientes al no hidrolizarse fácilmente bajo cualquier condición de reacción y además al descomponerse de manera rápida después de su síntesis, por lo que se evaluaron distintas condiciones de reacción y finalmente se encontró la adecuada (señalado en el ítem 4.2.3.). El rendimiento de producto obtenido se indica en la **Tabla 15**.

5.2.1.3. Síntesis de 4-alkiltiofenilnitroisoprenos (**II.6a**, **II.6b**).

Tabla 13. Rendimientos de nitroestirenos **II.6a** y **II.6b** sintetizados con LI 2-HEAF.

Compuesto	Masa de aldehído (g)	Tiempo de reacción (h)	T° (°C)	Masa de nitroestireno (g)		Rendimiento (%)
II.5a	0,84	3	60	II.6a	0,60	53
II.5b	0,87	5	60	II.6b	0,65	59

El progreso de ambas reacciones fue medido por CCF y a partir de las conversiones observadas de aldehído al correspondiente nitroestireno, las condiciones experimentales de tiempo de reacción y temperatura fueron variadas hasta observar la máxima formación de nitroestireno. No obstante, a pesar de todas las optimizaciones en las condiciones de reacción descritas, nunca se obtuvo un consumo completo de aldehído.

Si bien, los rendimientos obtenidos de nitroestirenos (descritos en **Tabla 13**) son moderados, el propósito en esta reacción de condensación nitroaldólica, con la utilización de líquido iónico 2-HEAF, era lograr un mejor resultado en la conversión, (como los rendimientos señalados por Alizadeh en **Tabla 4**), debido a que la separación entre estos aldehídos con sus respectivos nitroestirenos presentan ciertas complicaciones experimentales.

Inicialmente se intentó la separación de la mezcla obtenida entre aldehído y nitroestireno correspondiente, con las técnicas de recristalización y destilación, las que no entregaron resultados satisfactorios, por lo que se realizaron sucesivas cromatografías en columnas de sílicagel utilizando DCM como eluyente. Esto condujo a una disminución en los rendimientos de producto de nitroestirenos, como aparece señalado en los resultados de **Tabla 13**.

Una de las posibles causas a la falta de conversión, se podría atribuir al largo de la cadena del nitroalcano, ya que según lo informado en la referencia (Alizadeh 2010), este tenía una influencia directa en su eficacia como nucleófilo debido a que presentaría dificultad en la conversión por efectos estéricos, resultados que conciben con los informados en la **Tabla 4**.

5.2.1.4. Síntesis de FIPAs.

Tabla 14. Resultados de rendimientos en síntesis de FIPAs.

Compuesto	Masa inicial (g)	Tiempo de reacción (h)	Masa obtenida (g)	Rendimiento (%)
II.6a	0,20	36	0,04	23
II.6b	0,22	36	0,06	27



La reducción de nitroestirenos a FIPAs con LiAlH_4 presentó bajos rendimientos según muestran los resultados representados en **Tabla 15**. Esto podría deberse a que al terminar la reacción, se obtuvo una mezcla de sales un poco compleja de tratar, que debió ser filtrada, lavada y sonicada con tartrato de sodio y potasio y THF para lograr descomponer el exceso de hidruro y liberar a las correspondientes aminas de esta solución formada con sales. Los rendimientos obtenidos fueron de un 23% para 4-EtS-FIPA y un 27% para 4-cicloPentS-FIPA respectivamente. Por lo tanto, el procedimiento descrito debería ser revisado posteriormente, para aumentar los rendimientos de obtención, en esta etapa de síntesis, para las FIPAs propuestas.

Los resultados generales de rendimiento para cada producto obtenido en la ruta sintética II se muestran a continuación:

Tabla 15. Resultados de rendimientos en productos obtenidos de la ruta sintética II.

Producto	Rendimiento (%)
(II.2)	63
(II.3)	98
(II.4)	78
(II.5a)	65
(II.5b)	54
(II.6a)	53
(II.6b)	59
(II.7a)	23
(II.7b)	27

6. CONCLUSIONES

De acuerdo con los análisis y resultados obtenidos en esta investigación:

No existió reordenamiento de Newman-Kwart en el compuesto **I.4** bajo las condiciones de reacción medidas en la ruta sintética I, por lo que no fue posible sintetizar las FIPAs propuestas 4-EtS-FIPA y 4-cicloPentS-FIPA a partir de esta metodología.

En la ruta sintética II se logró un 100% de conversión en el reordenamiento de Newman-Kwart y se obtuvo un rendimiento final de producto **III.3** del 98%.

El método más eficiente para realizar la transposición de Newman-Kwart en la ruta sintética II fue la irradiación por microondas, ya que por calentamiento en Kugelrohr nunca se obtuvo una completa conversión de compuesto **II.2** a **II.3**.

La síntesis de nitroestirenos **I.2**, **II.6a** y **II.6b** utilizando líquido iónico 2-HEAF tuvo una conversión moderada desde el aldehído al correspondiente nitroestireno. El mejor resultado se obtuvo en la ruta sintética I para el compuesto **I.2** con un 73% de rendimiento, mientras que en la ruta sintética II se tuvo rendimientos de 53% para **II.6a** y 59% para **II.6b**.

Las fenilisopropilaminas 4-EtS-FIPA y 4-cicloPentS-FIPA fueron obtenidas a partir de la ruta sintética II con rendimientos de 23% y 27% respectivamente.

7. BIBLIOGRAFIA

- Alizadeh, A., Khodaei, M., Eshghi, A. 2010. *J. Org. Chem.* 75, 8295-8298.
- Arai, Y., Kim, S. K., Kinemuchi, H., Tadano, T., Satoh, S-E., Satoh, N., Kisara, K. 1990. *J. Neurochem.* 55, 403-408.
- Azizi, N., Amiri, K., Bolourtchian, M., Saidi, M. 2009. *J. Iran. Chem. Soc.* 6, 749-753.
- Bicak, N. 2005. *Journal of Molecular Liquids.* 116, 15-18.
- Binda, C., Newton-Vinson, P., Hubálek, F., Edmondson, D. E., Mattevi, A. 2002. *Nature. Struct. Biol.* 9, 22-26.
- Burns, M., Lloyd-Jones, G. C., Moseley, J. D., Renny, J. S. 2010. *J. Org. Chem.* 75, 6347-6353.
- Caron, M. C., Sotnikova, T. D., Gainetdinov, R. R. 2014. U.S. Patent N° 8,877,802 B2.
- Căproiu, M. T., Dumitrascu, F., Shova, S., Chiriță, I. C., Missir, A. V., Cioroianu, D-M. 2014. *Tetrahedron Lett.* 55, 4011-4013.
- Climent, M. J., Iborra, S., Sabater, M. J., Vidal, J. D. 2014. *Applied Catalysis A: General.* 481, 27-38.
- Florvall, L., Ask, A.L., Ögren, S.O., Ross, S. B. 1978. *J. Med. Chem.* 21, 56-63.
- Florvall, L., Ask, A.L., Fagervall, I., Ross, S. B. 1986. *J. Med. Chem.* 29, 2250-2256.
- Fuller, R. W., Hemrick-Luecke, S. K. 1982. *Res. Commun. Substance Abuse.* 3, 159-164.
- Gilday, J. P., Lenden, P., Moseley, J. D., Cox B. G. 2008. *J. Org. Chem.* 73, 3130-3134.
- Green, A. L., El Hait, M. A. S. 1980. *J. Pharm. Pharmacol.* 32, 262-266.
- Hammett, L. 1937. *J. Am. Chem. Soc.* 59, 96-103.
- Hernandez, J. G., Avila-Ortiz, C. G., Juaristi, E. 2014. *Chemistry Molecular Sciences and Chemical Engineering.* 9, 287-314.
- Kaji, A., Araki, Y., Miyazak, K., 1971. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44, 1393-1399.
- Kalgutkar, A. S., Dalvie, D. K., Castagnoli, N., Jr., Taylor, T. J. 2001. *Chem Res. Toxicol.* 14, 1139-1162.

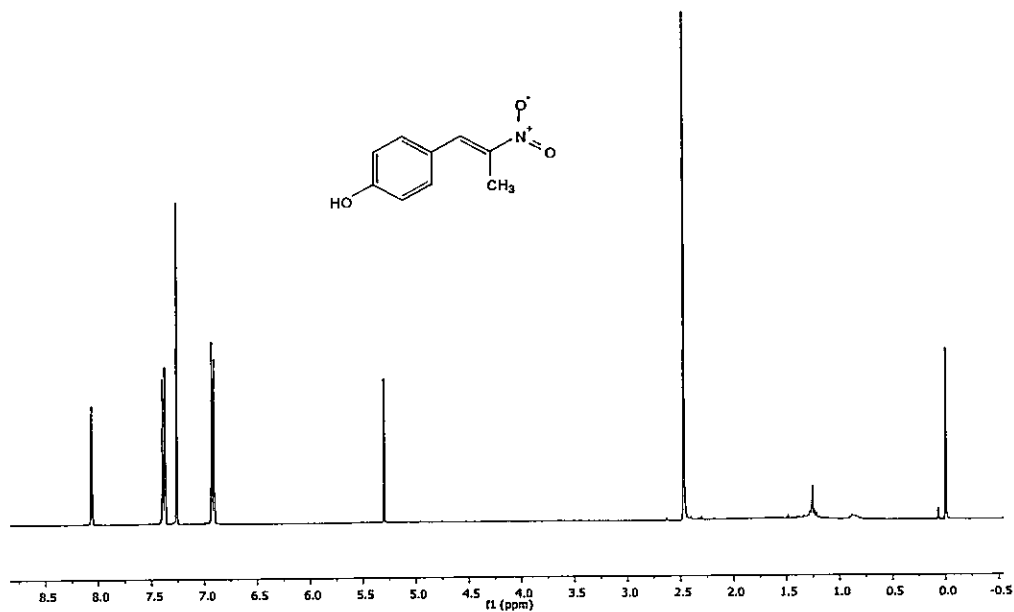
- Knoevenagel, E. 1898. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 31, 2596-2619.
- Kwart, H., Evans, E. R. 1966. *J. Org. Chem.* 31, 410-413.
- Leadbeater, N. E. 2015. *Chemistry Molecular Sciences and Chemical Engineering.* 9, 234-286.
- Lloyd-Jones, G. C., Moseley, J. D., Renny, J. S. 2008. *Synthesis.* 5, 661-689.
- Ma, J., Yoshimura, M., Yamashita, E., Nakagawa, A., Ito, A., Tsukihara, T. 2004. *J. Mol. Biol.* 338, 103-114.
- Mantle, T. J., Tipton, K. F., Garrett, N. 1976. *Biochem. Pharmacol.* 25, 2073-2077.
- March, J. 1992, "Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure". Fourth Edition, John Wiley and Sons Inc., New York.
- Martins, M. A., Frizzo, C. P., Tier, A. Z., Moreira, D. N., Zanatta, N., Bonacorso, H. G. 2014. *Chem. Rev.* 104 (20), 201-208.
- Miyazaki, K., 1968. *Tetrahedron Lett.* 2793-2798.
- Moseley, J. D., Sankey, R. F., Tang, O. N., Gilday, J. P. 2006. *Tetrahedron Lett.* 62, 4685-4689.
- Moseley, J. D., Lenden, P. 2007. *Tetrahedron Lett.* 63, 4120-4125.
- Murphy, D. L., Aulakh, C. S., Garrik, N. A, Sunderland, T. 1987. *Psychopharmacology.* 545-552.
- Newman, M. S., Karnes, H. A., 1966. *J. Org. Chem.* 31, 3980-3984.
- Nystrom, R. F., Brown, G. 1948. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3737-3740.
- Otaibi, A. A., Gordon, C. P., Gilbert, J., Sakoff, J. A., McCluskey, A. 2014. *RSC Adv.* 4, 19806-19813.
- Pavlovica, S., Gaidule, A., Zicmains, A. 2014. *Latvian Journal of Chemistry.* 52, 49-53
- Relles, H. M., Pizzolato, G., 1968. *J. Org. Chem.* 33, 2249-2253.
- Reyes-Parada, M., Scorza, M., Silveira, R., Dajas, F., Costa, G., Tipton, K. F., Cassels, B. K. 1994. *Biochem. Pharmacol.* 47, 1365-1371.
- Riederer, P., Danielszyk, W., Grunblatt, E. 2004. *Neurotoxicology.* 25, 271-277.

- Rivas, C. F., Núñez, J., Marquez, E. 2013. *Saber, Universidad de Oriente, Venezuela.* 25, 445-448.
- Scorza, M. C., Carrau, C., Silveira, R., Zapata-Torres, G., Cassels, B. K., Reyes-Parada, M. 1997. *Biochem Pharmacol.* 54, 1361-1369.
- Shih, J. C., Chen, K., Ridd, M. J. 1999. *Annu Rev. Neurosci.* 22, 197-217.
- Shulgin, A., Shulgin, A., 1991, "PIHKAL, A Chemical Love Story", Transform Press, Berkeley.
- Sørensen, A., Rasmussen, B., Pittelkow, M. 2015. *J. Org. Chem.* 80, 3852-3857.
- Thomas, T. 2000. *Neurobiol.* 21, 343-348.
- Vilches-Herrera, M., Miranda-Sepúlveda, J., Rebolledo-Fuentes, M., Fierro A., Lühr, S., Iturriaga-Vasquez, P., Cassels, B. K., Reyes-Parada, M. 2009. *Bioorg. Med. Chem.* 17, 2452-2460.
- Walker, W. H., Kearney, E. B., Seng, R., Singer, T. P. 1979. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 44, 287-292.
- Wouters, J. 1998. *Curr. Med. Chem.* 5, 137-162.
- Youdim, M. B. H., Riederer, P. 1983. *J. Neural. Transm.* 19, 63-74.
- Youdim, M. B. H., Weinstock, M. 2004. *Neurotoxicology.* 25, 215-221.
- Youdim, M. B. H., Edmondson, D. E., Tripton, K. F. 2006. *Nature.* 7, 295-309.
- Zonta, C., Lucchi, O. D., Volpicelli, R. 2007. *Top. Curr. Chem.* 275, 131.

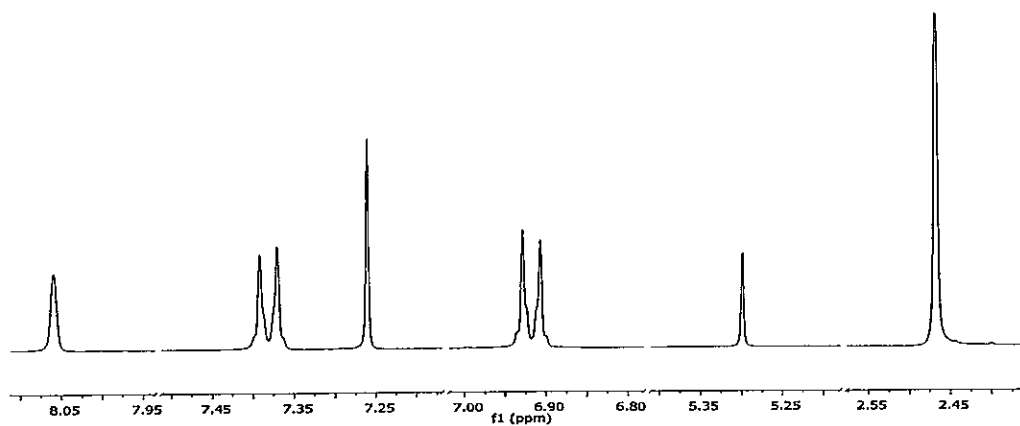
8. ANEXO

8.1. Espectros de RMN-¹H de compuestos sintetizados en ruta sintética I con sus correspondientes ampliaciones de señales características.

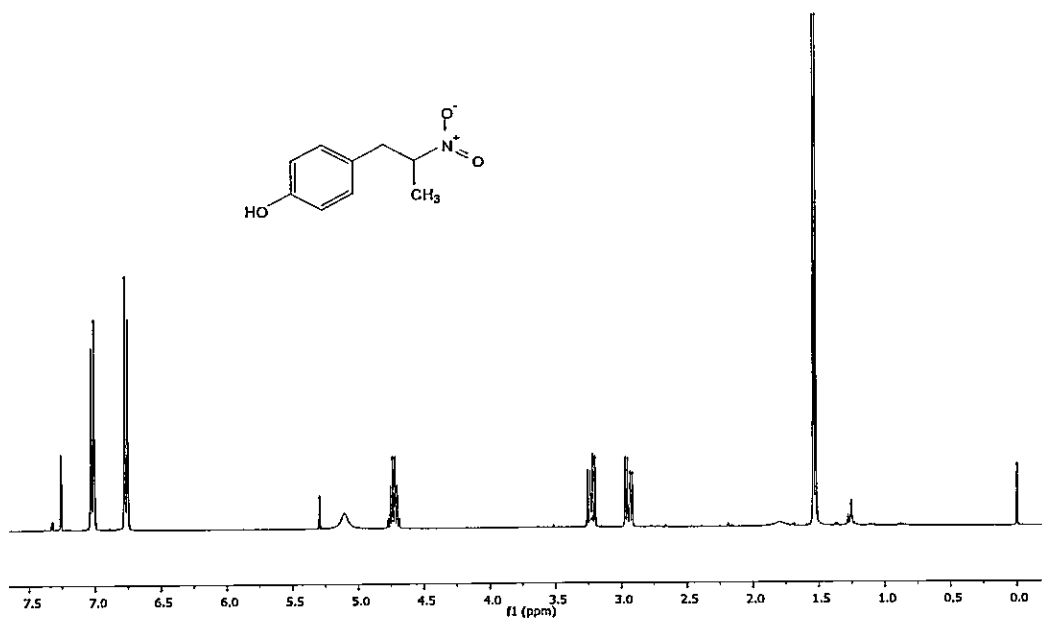
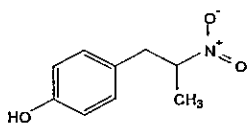
M.Reyes-NO2ISOPROPENO



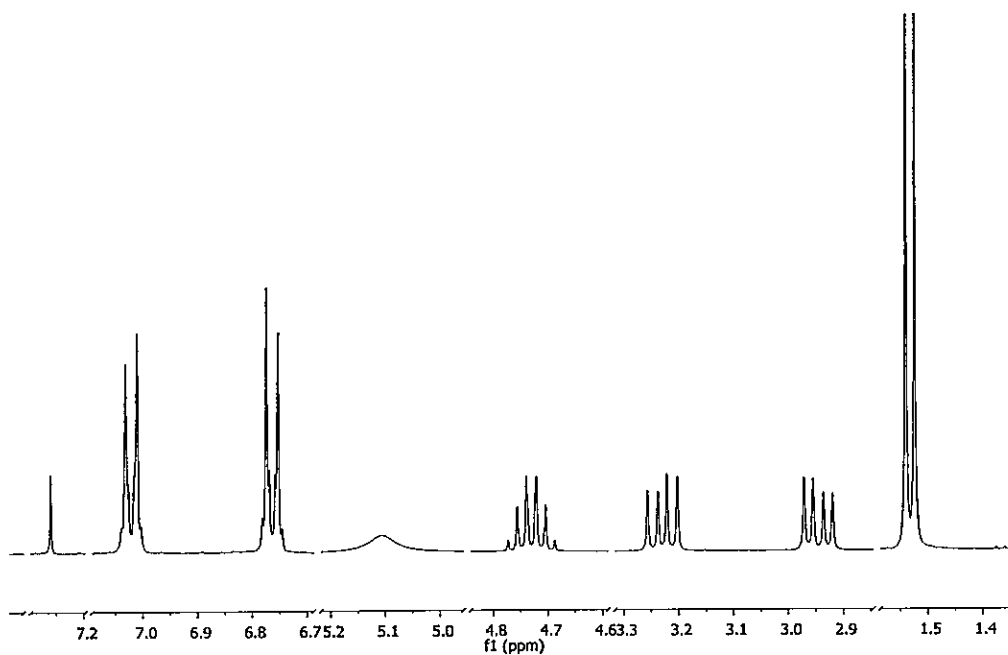
M.Reyes-NO2ISOPROPENO



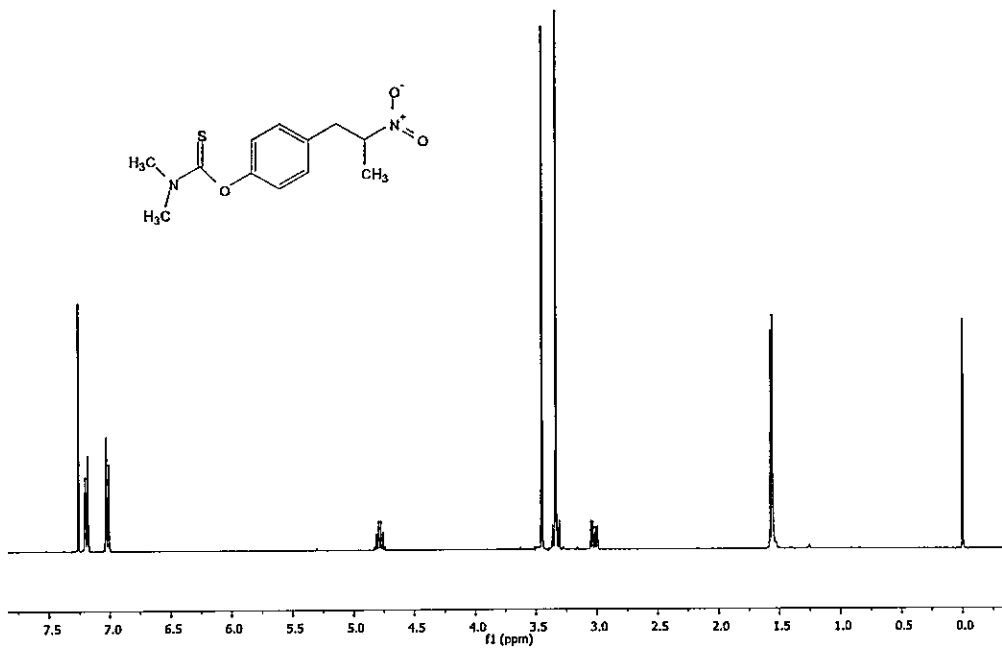
P.Iturriaga-NA-FIPA



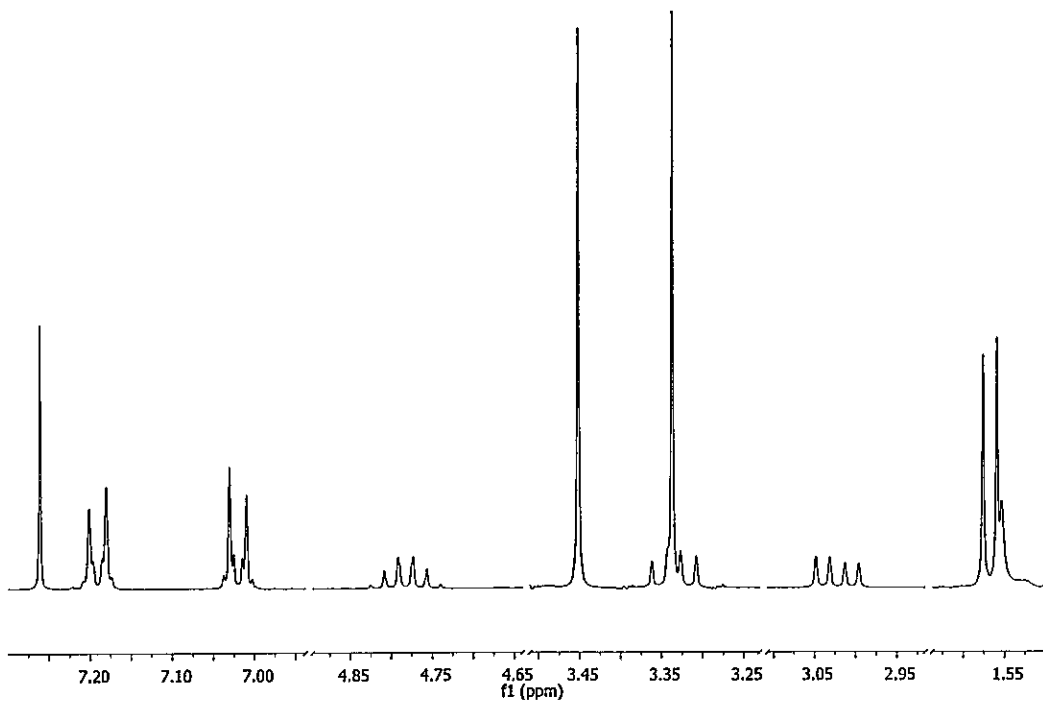
P.Iturriaga-NA-FIPA



P.Iturriaga-ADTIOF

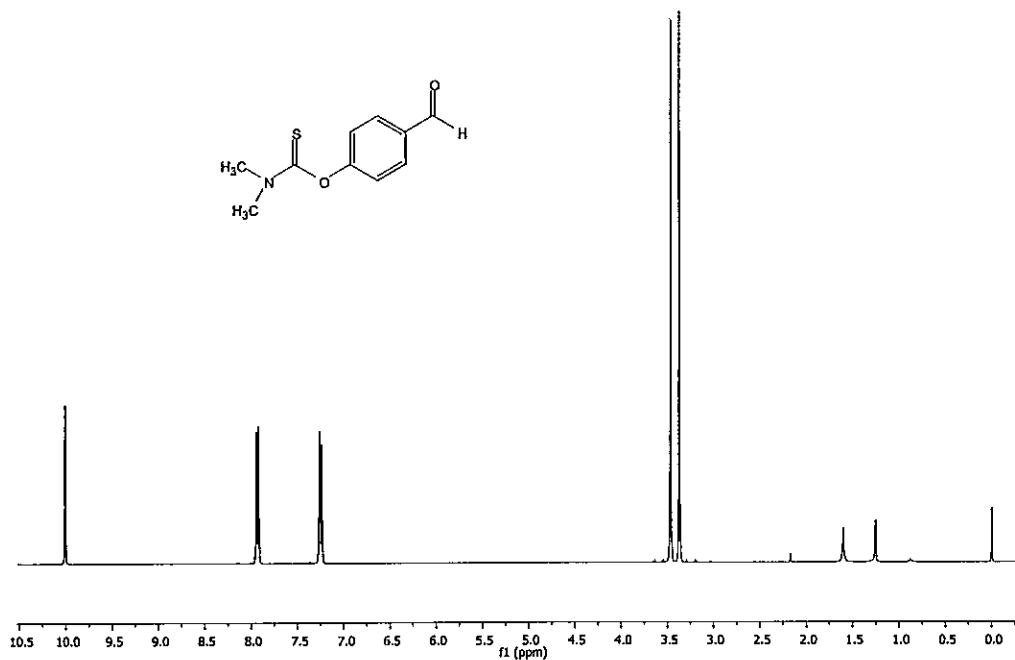


P.Iturriaga-ADTIOF

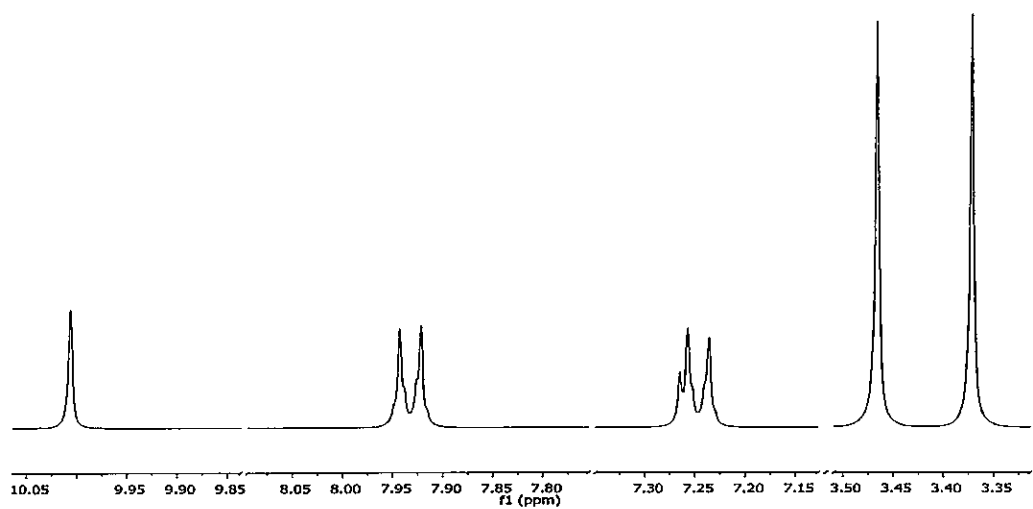


8.2. Espectros de RMN-¹H de compuestos sintetizados en ruta sintética II con sus correspondientes ampliaciones de señales características.

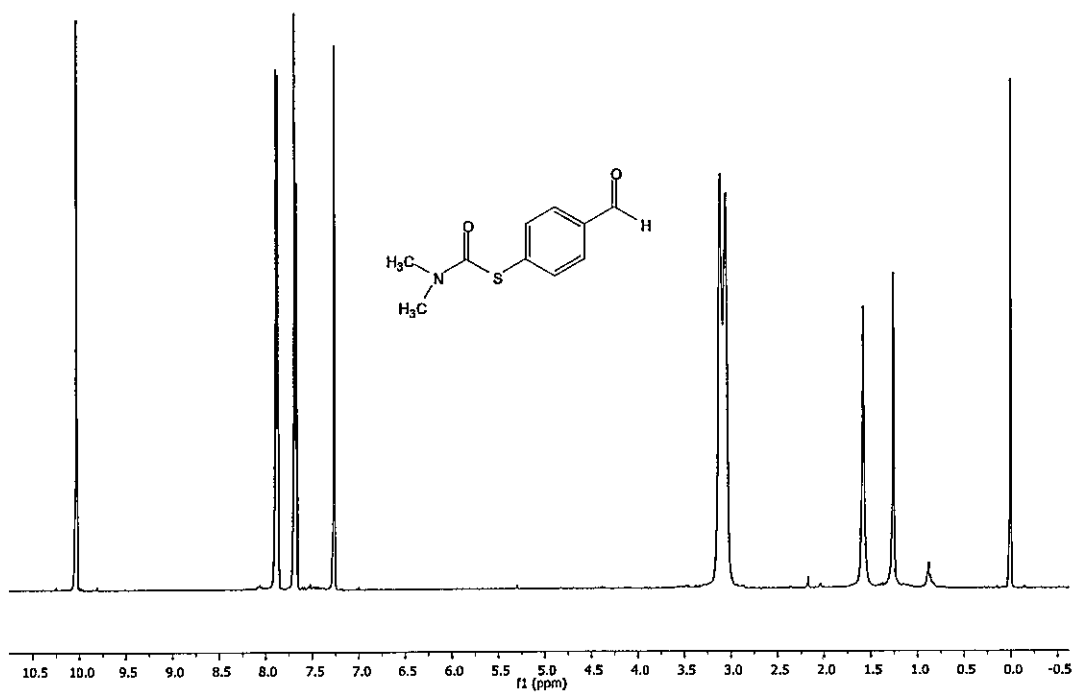
M.Reyes-ADTIO



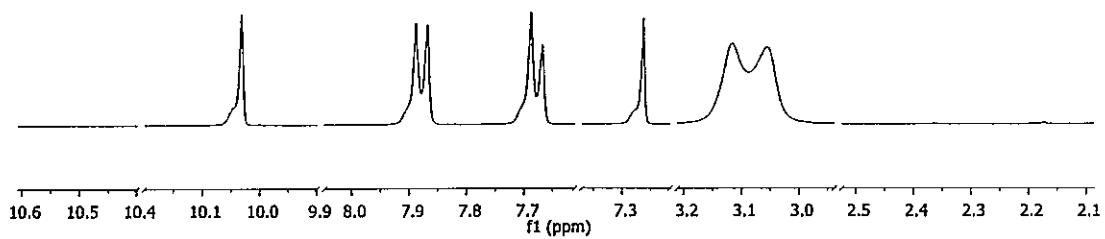
M.Reyes-ADTIO



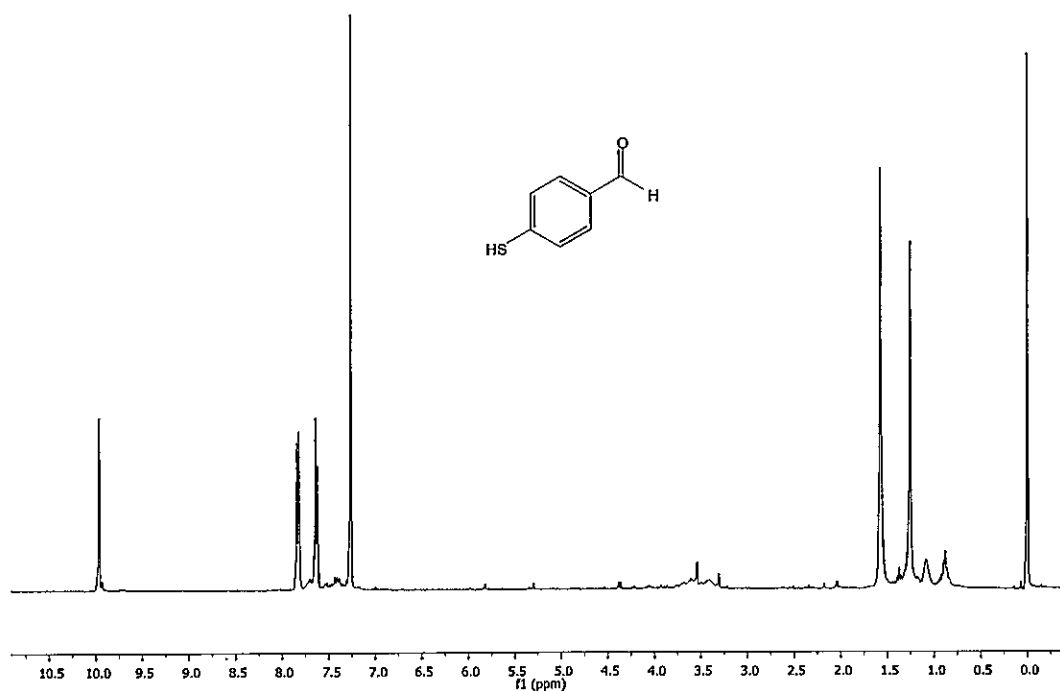
P.Iturriaga-S-Ar



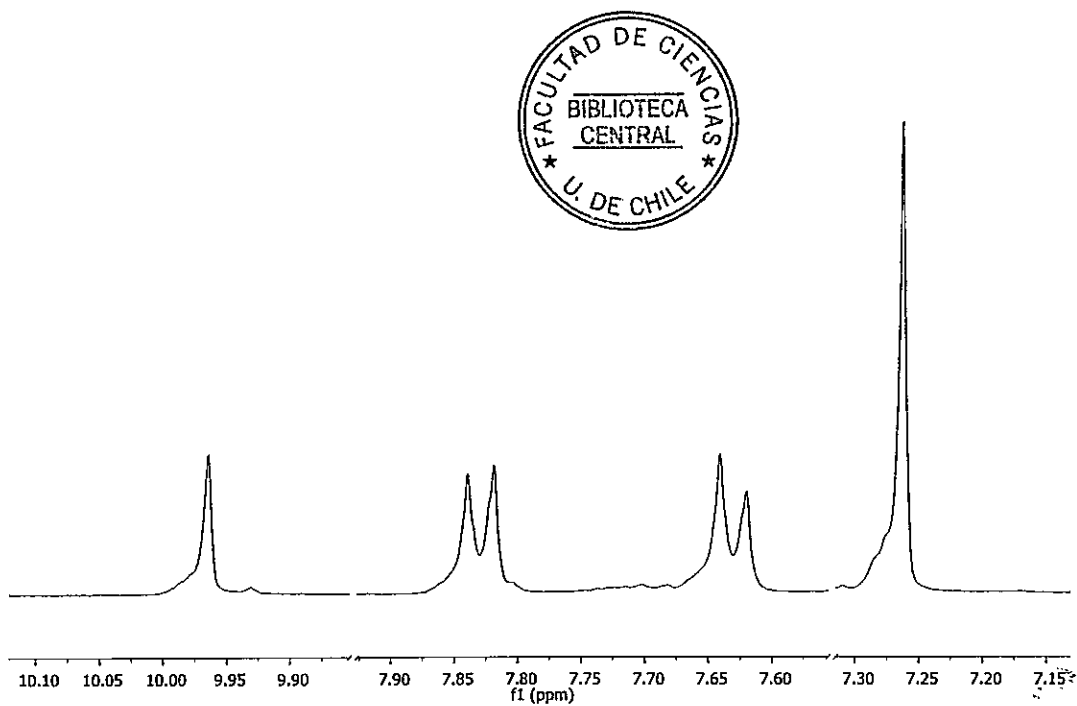
P.Iturriaga-S-Ar



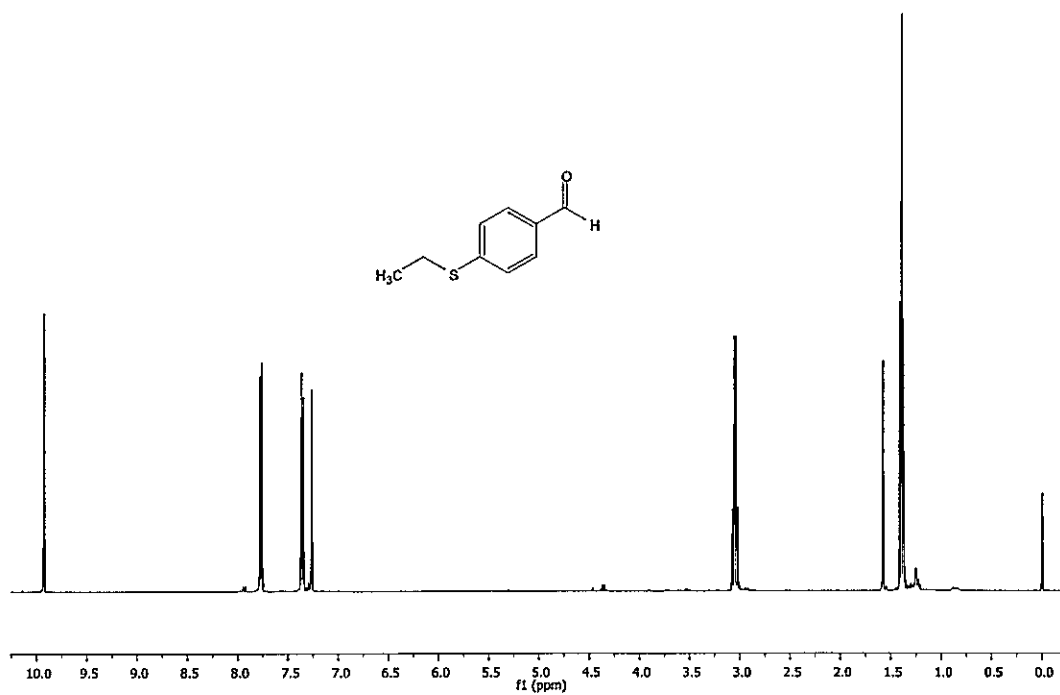
P.Iburriaga-SH-Ar



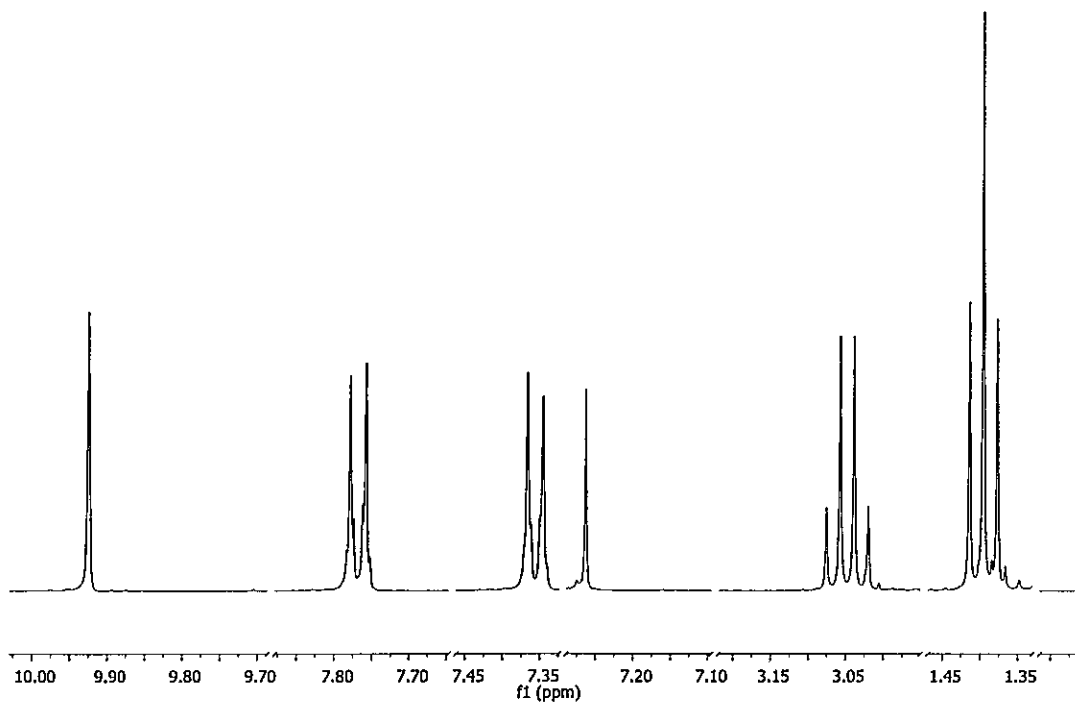
P.Iburriaga-SH-Ar



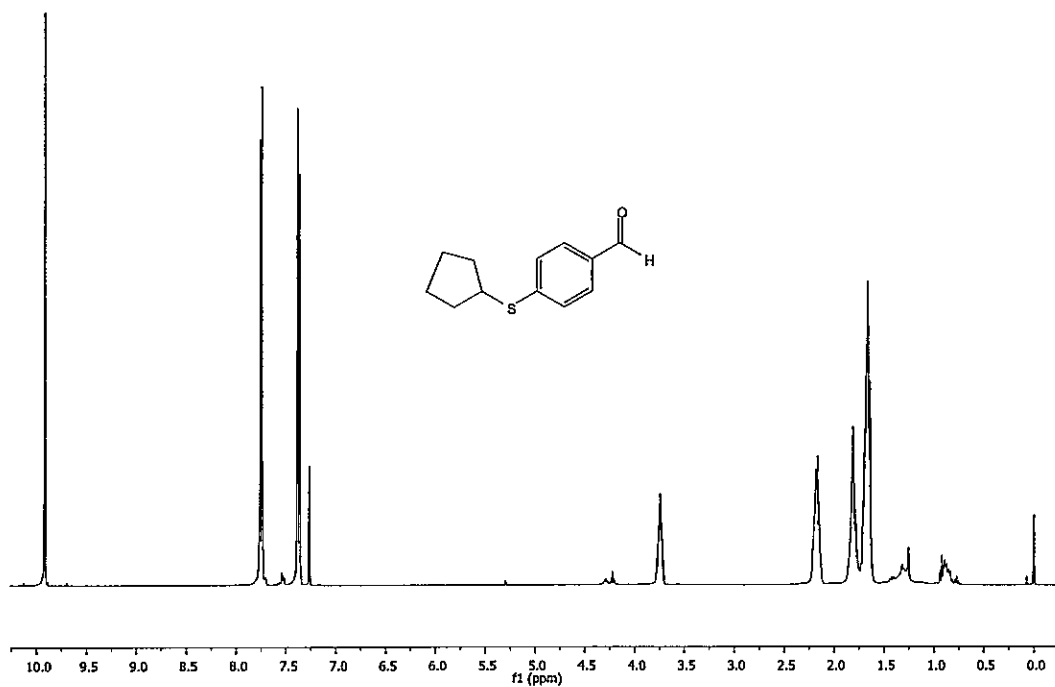
P.Iturriaga-4M Et/B



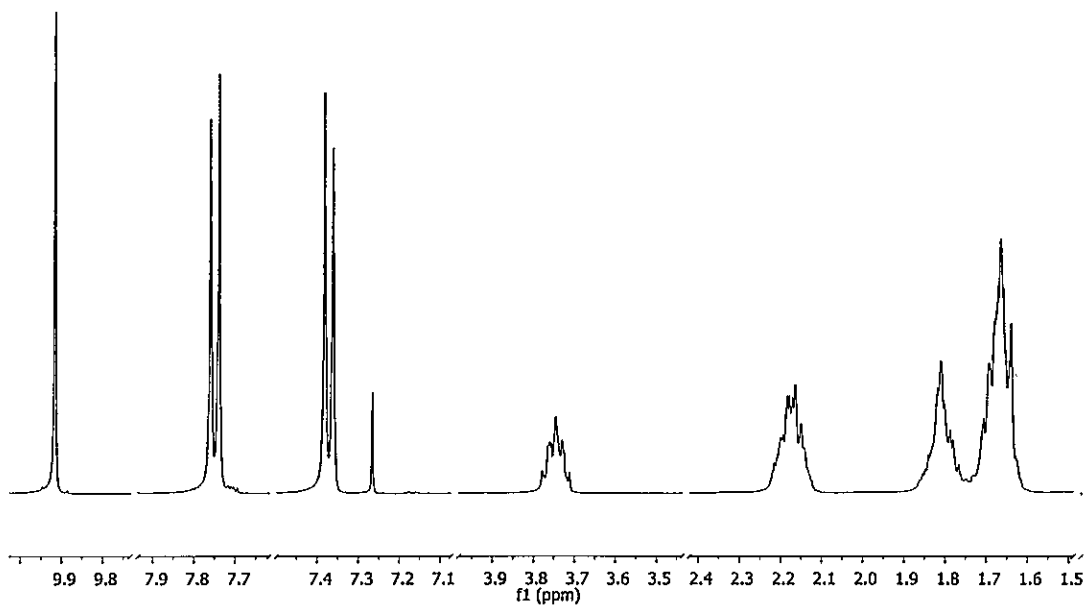
P.Iturriaga-4M Et/B



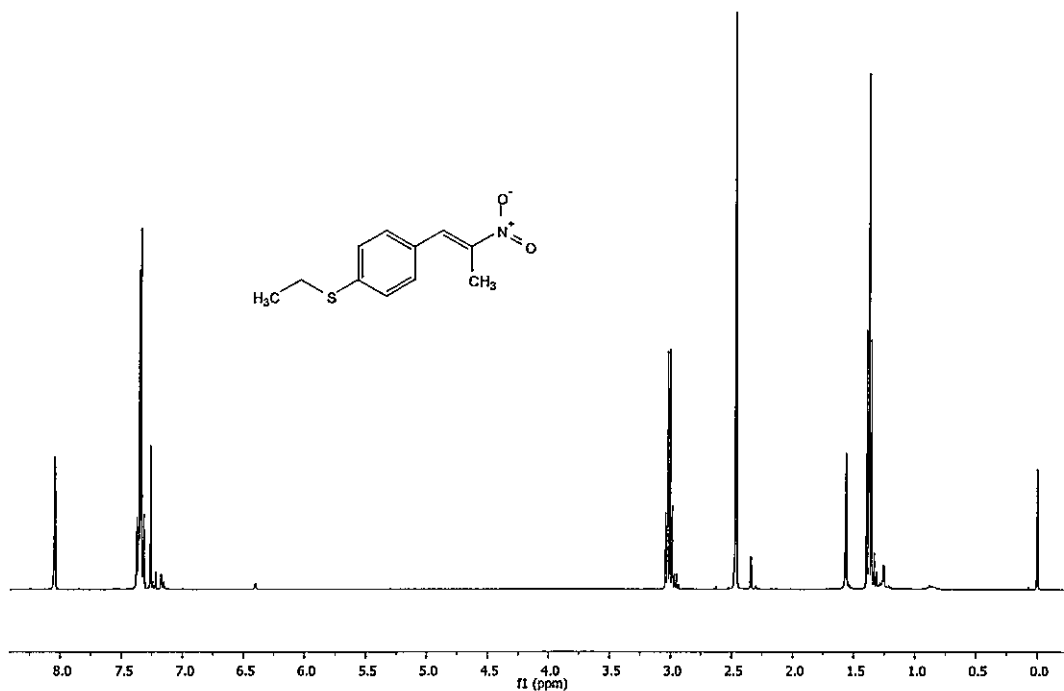
M.Reyes-4M-CICLOP-B



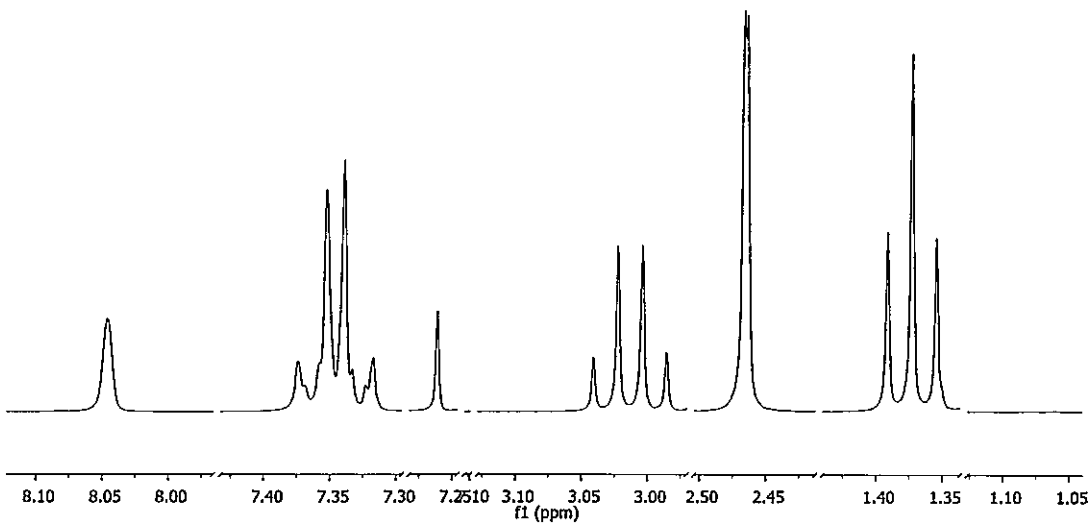
M.Reyes-4M-CICLOP-B



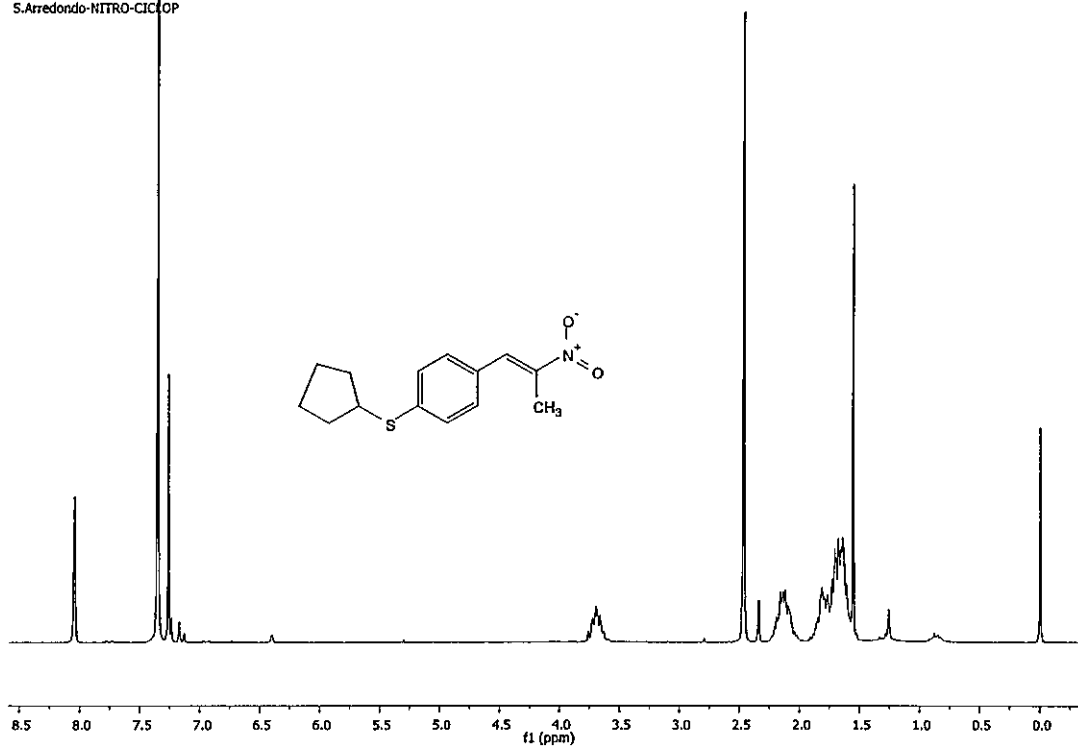
M.Reyes-P-Etl-SF2N



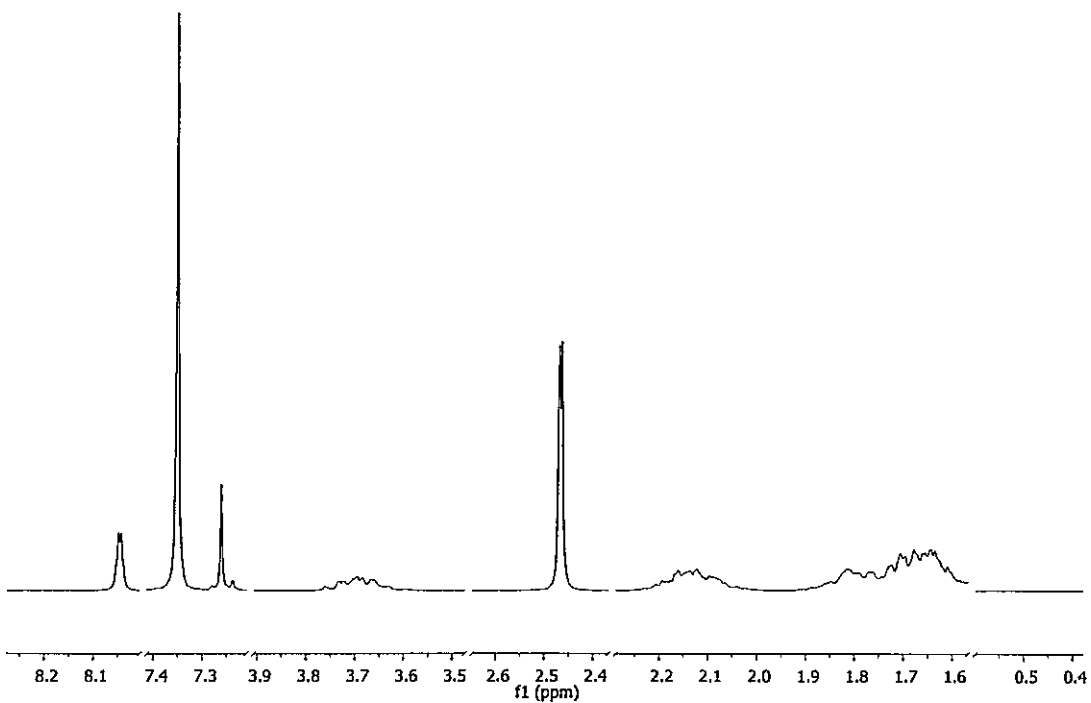
M.Reyes-P-Etl-SF2N



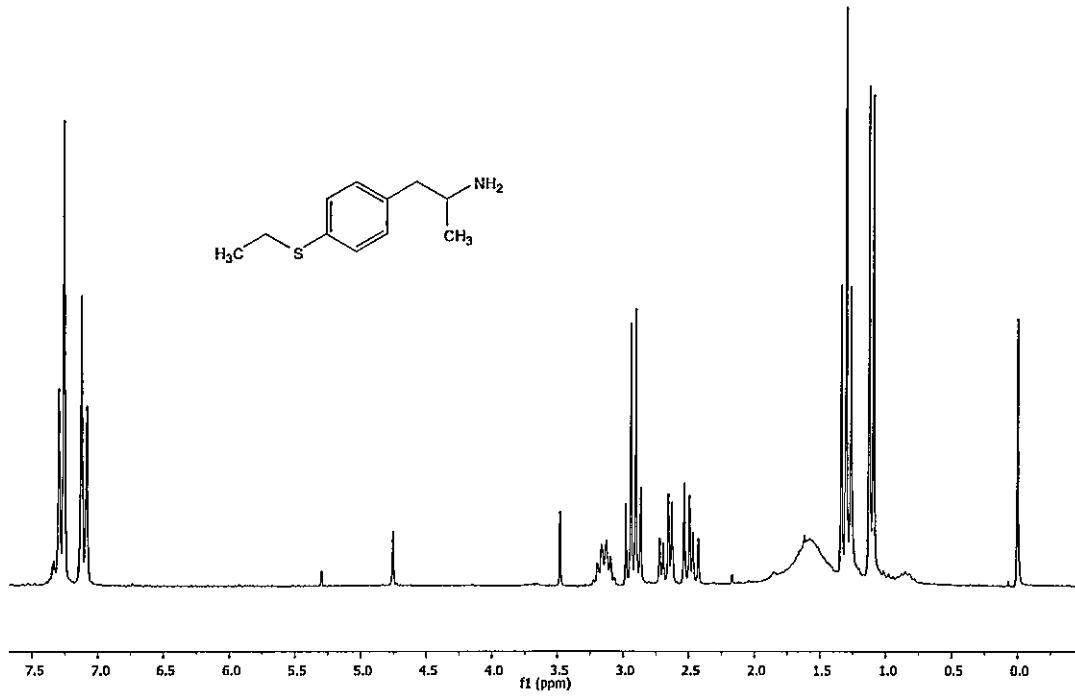
S.Arredondo-NITRO-CICLOP



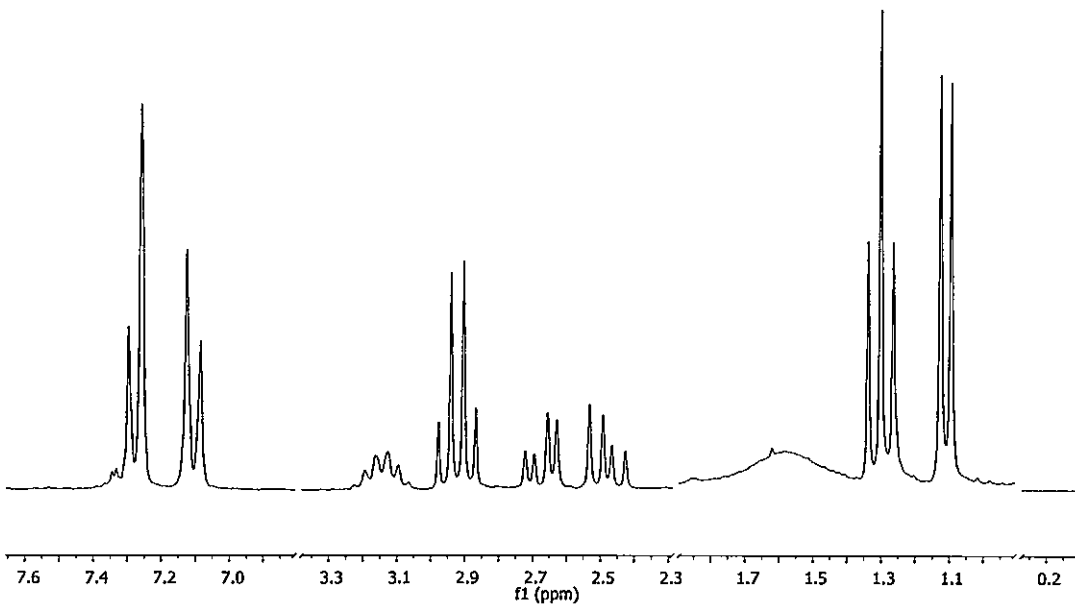
S.Arredondo-NITRO-CICLOP



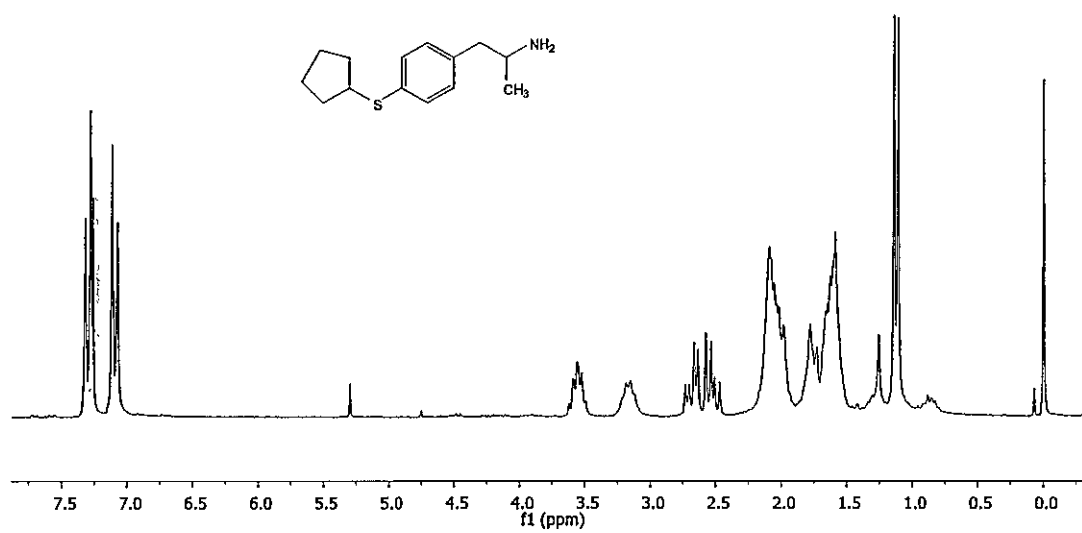
M.Reyes-ETAMIN



M.Reyes-ETAMIN



M.Reyes-CIAMIN



M.Reyes-CIAMIN

