

Tesis Doctoral

Fotoquímica de algunos ésteres y amidas en medio homogéneo y heterogéneo

Iguchi, Daniela

2015-05-04

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Iguchi, Daniela. (2015-05-04). Fotoquímica de algunos ésteres y amidas en medio homogéneo y heterogéneo. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Cita tipo Chicago:

Iguchi, Daniela. "Fotoquímica de algunos ésteres y amidas en medio homogéneo y heterogéneo". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2015-05-04.

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Orgánica

Fotoquímica de algunos ésteres y amidas en medio homogéneo y heterogéneo

Tesis presentada para optar al título de
Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el
Área Química Orgánica

Daniela Iguchi

Director de Tesis

Dr. Sergio M. Bonesi

Consejero de estudios

Dr. Sergio M. Bonesi

Buenos Aires, 2015

4 de Mayo de 2015

A mis padres, por el apoyo, el cariño y los sacrificios realizados para que
sus hijos tengan las mejores oportunidades,

A mis hermanas y hermano, por la compañía y la complicidad,

A mis abuelos, por el ejemplo de trabajo duro,

Al resto de mi familia, por estar ahí.

Quiero agradecer también:

A mi director de Tesis, el Dr. Sergio Bonesi quien dedicó una gran cantidad de tiempo y esfuerzo en mi formación científica y también se preocupó por que el proceso fuese ameno y enriquecedor desde el punto de vista humano.

A la Dra. Rosa Erra-Balsells, por su apoyo e interés.

A mis compañeros del laboratorio: Laura, Olga, Gaby, Kari, Alejandra, Pimpi, Ruby, Juan, Tobías, Micaela, Federico, Franco y Silvana por la compañía y por compartir sus experiencias conmigo.

A mis amigos: Lucía, Vanina, Romina, Martín, Iña, Charly y Walter por estar desde el principio y por la innumerable cantidad de veces que me ayudaron.

A los Dres. Angelo Albini, Maurizio Fagnoni y Mariella Mella, por su apoyo y colaboración ya que permitieron realizar mediciones espectroscópicas en estado estacionario y resuelto en el tiempo así como hacer uso de los cromatógrafos gaseosos y determinaciones de microanálisis en el Departamento di Química de la Universidad de Pavía, Pavía, Italia.

A todo el plantel docente del Departamento de Química Orgánica, por contribuir en mi formación.

A todo el personal no docente del mismo.

A la Universidad de Buenos Aires.

A CONICET, por las becas otorgadas.

千里の道も一歩から
senri no michi mo ippo kara

Hasta un camino de mil millas comienza por el primer paso

Fotoquímica de algunos ésteres y amidas en medio homogéneo y heterogéneo

El presente trabajo de Tesis Doctoral está subdividido en cinco capítulos.

El primer capítulo describe los antecedentes relevantes publicados sobre la fotorreactividad de los ésteres y amidas en diferentes medios de reacción.

El segundo capítulo aborda el estudio de la fotoquímica de los 3-metil-2-butenato de arilo en medio homogéneo (solventes orgánicos). Se estudió la distribución de productos y, sorprendentemente se formó 2,2-dimetil-4-cromanonas entre los fotoproductos. Se analizaron los aspectos fotofísicos, fotosensibilización y fotoquímico preparativo. Finalmente, se propuso un mecanismo de reacción que se ajustó a los resultados experimentales obtenidos.

El tercer capítulo describe los resultados obtenidos en el estudio del fotorreordenamiento de Fries de una serie de 3-metil-2-butenato de arilo en un sistema bifásico (ciclohexano – solución acuosa de KOH), lográndose preparar una serie de 2,2-dimetil-4-cromanonas convenientemente sustituidas a través de un método fotoquímico de tipo “*one-pot*”.

En el capítulo cuatro se estudia el fotorreordenamiento de Fries de una serie de acetanilidas convenientemente sustituidas en medio micro heterogéneo (sistema micelar) generado con diferentes surfactantes iónicos (catiónicos y aniónicos) y neutros. La primera parte de este capítulo describe los experimentos realizados con el objeto de mostrar que las acetanilidas se localizan dentro de la cavidad hidrofóbica de la micela a través de métodos espectroscópicos. La segunda parte estudia el fotorreordenamiento de Fries de las acetanilidas en este medio restringido demostrando una significativa selectividad de formación del regio isómero *orto*-reordenado.

En el capítulo cinco se detalla la metodología de trabajo y las técnicas experimentales utilizadas.

Palabras clave: fotorreordenamiento de Fries, 3-metil-2-butenato de arilo, 2,2-dimetil-4-cromanonas, acetanilidas, micelas.

Photochemistry of some esthers and amides in homogeneous and heterogeneous media

The current doctoral Thesis is subdivided in five chapters.

The first chapter is dedicated to the relevant background already published regarding the photoreactivity of esthers and amides in different reaction media.

The second chapter deals with the photochemistry of the aryl 3-methy-2-butenates in homogeneous medium (organic solvents). The product distribution of the photochemical reaction was analyzed and surprisingly, 2,2-dimethyl-4-chromanones was also found as a photoproduct. Photophysical, photosensitization and photochemical behaviors were also studied. Finally, a reaction mechanism was proposed taking into account the experimental evidences.

The third chapter describes the photo-Fries rearrangement reaction of a series of aryl 3-methy-2-butenates in a biphasic system (cyclohexane – aqueous solution of KOH) leading to the preparation of substituted 2,2-dimethyl-4-chromanones through a one-pot photochemical method.

Chapter fourth shows the study of the photo-Fries rearrangement of a series of substituted acetanilides in a micro heterogeneous media (micellar system) provided by different cationic, anionic and neutral surfactants. The first section of this chapter demonstrates that the acetanilides are localized in the hydrophobic cavity of the micelle by using spectroscopic methods. The second section of the chapter studies the photo-Fries rearrangement reaction of the acetanilides in a constrained media showing a noticeable selectivity in favor of the formation of the *ortho*-rearranged isomer.

The fifth chapter gives the synthetic and photochemical methodologies as well as the experimental details.

Key words: Photo-Fries rearrangement reaction, aryl 3-methy-2-butenates, 2,2-dimethyl-4-chromanones, acetanilides, micelles.

Índice

Capítulo 1

Antecedentes.....	1
Referencias.....	22

Capítulo 2

Fotoquímica de algunos 3-metil-2-butenosatos de (hetero)arilo en medio homogéneo.....	25
Conclusiones.....	57
Referencias.....	59

Capítulo 3

Preparación fotoquímica de derivados de 4-cromanonas one-pot en medio heterogéneo (bifásico).....	61
Conclusiones.....	89
Referencias.....	91

Capítulo 4

Fotoquímica de algunas aril acetamidas en medio microheterogéneo.....	93
Conclusiones.....	126
Referencias.....	128

Capítulo 5

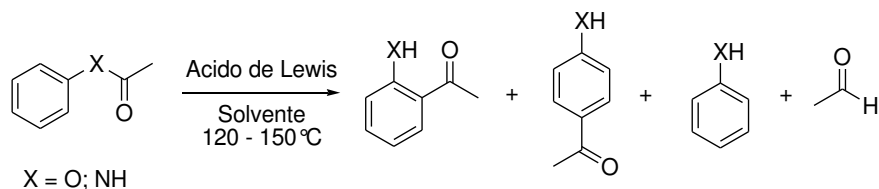
Experimental.....	131
Referencias.....	158

Resumen	161
----------------------	-----

Capítulo 1

Antecedentes

El reordenamiento de Fries, llamado así por el químico alemán Karl Theophil Fries¹, es una reacción de migración [1,3] y [1,5] de un grupo acilo de un aril éster catalizada por un ácido de Lewis para generar los productos reordenados *orto*- y *para*-hidroxiarilalquil cetonas. Los ácidos de Lewis comúnmente usados son, por ejemplo, $ZnCl_2$, $SnCl_4$, P_2O_5 , $AlCl_3$ así como una mezcla de $AlCl_3$ y $ZnCl_2$. La reacción se lleva a cabo a 120 – 150°C que es siempre mucho mayor que la temperatura de fusión de los sustratos estudiados. En 1957² se descubrió que los ácidos de Lewis antes mencionados eran capaces de catalizar el reordenamiento de Fries de acetanilidas, generando los correspondientes productos reordenados *orto*- y *para*-amino acetofenonas además de anilina, siendo el regioisómero *orto* el producto mayoritario. Las condiciones experimentales son similares a las utilizadas para los derivados de los aril ésteres. Más recientemente, se ha informado que los ácidos de Lewis, tales como, $TiCl_4$, $ThCl_4$ y $ZrOCl_2$, catalizan el reordenamiento de acetanilida para dar como producto mayoritario *para*-amino acetofenona. A partir de estos resultados informados en la literatura, el reordenamiento de Fries ocurre con una cierta regioselectividad dependiendo del tipo de catalizador empleado. En el *Esquema 1* se muestra la reacción del reordenamiento de Fries.

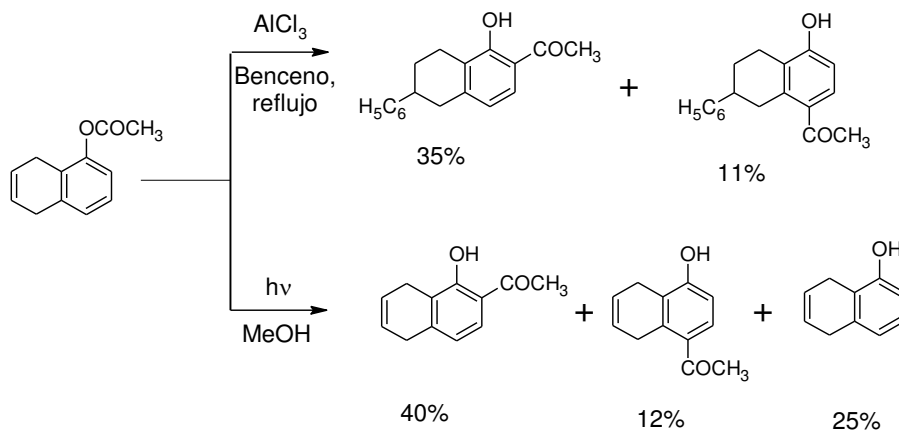


Esquema 1. Reordenamiento térmico de Fries de ésteres y amidas.

En 1960 Anderson y Reese, descubrieron que se pueden obtener los mismos productos reordenados de Fries de los aril ésteres reemplazando los ácidos de Lewis por radiación UV³ y, actualmente, se la conoce como fotorreordenamiento de Fries. El reordenamiento fotoinducido no se limita a los aril ésteres sino que también ocurre con derivados de aril amidas, tal cual se comentó para la misma reacción térmica. La fotorreacción se lleva a cabo irradiando soluciones de los sustratos disueltos en solventes de diferente polaridad y proticidad (ciclohexano, MeCN, MeOH, solventes halogenados, etc.) que, a su vez, son transparentes a la radiación UV y a temperatura ambiente (25°C). La irradiación de las soluciones se realiza empleando diferentes longitudes de onda de excitación (λ_{exc}) dependiendo de la naturaleza de los sustratos a estudiar y, por ende, la elección de la λ_{exc} adecuada se basa en el espectro de absorción UV-visible de los mismos. Las λ_{exc} que comúnmente se suelen utilizar son 254, 310, 350 y 366 nm y su elección depende de la naturaleza del sustrato a estudiar.

Una de las ventajas de la reacción fotoquímica de Fries frente a la reacción térmica es que la fotorreacción se puede llevar a cabo en condiciones más suaves. Un claro ejemplo de esta situación fue presentada por Ramakrishnan *et al.*⁴ durante el estudio de la irradiación de una serie de ésteres de 5,8-dihidronaftilo. Esta familia de compuestos es de particular interés debido a la

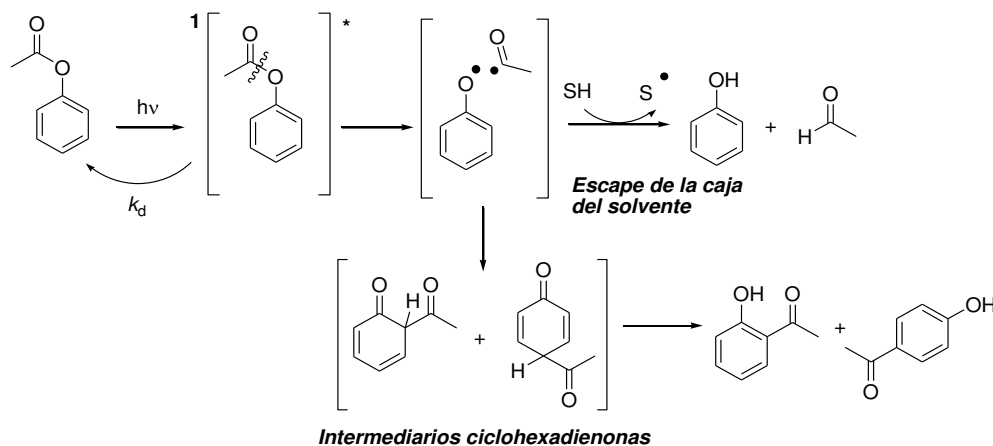
presencia de un doble enlace aislado en uno de los anillos. Al tratar al acetato de 5,8-dihidro-1-naftol con AlCl_3 utilizando benceno como solvente y a reflujo, se obtuvieron dos productos en los cuales ocurre el reordenamiento del grupo acilo y también la sustitución del doble enlace por el solvente. Por otro lado, si se lleva a cabo la reacción en metanol y se lo irradia con una lámpara de λ_{exc} igual a 254 nm, se obtienen los productos reordenados conservando el doble enlace intacto. Las reacciones mencionadas para el acetato de 5,8-dihidro-1-naftol se muestran en el *Esquema 2*.



Esquema 2. Reactividad química del acetato de 5,8-dihidro-1-naftol.

El ejemplo anterior permite apreciar la conveniencia de llevar a cabo la reacción de Fries por vía fotoquímica para los casos en los cuales se encuentran presentes en la molécula grupos lábiles que son susceptibles de generar productos secundarios indeseados.

Los primeros estudios realizados sobre el fotorreordenamiento de Fries se avocaron principalmente a los aspectos mecanísticos de la fotorreacción y se concluyó que la fotorreacción de aril ésteres y aril amidas proceden a través de un mecanismo radicalario. Bellus y, posteriormente Miranda, han realizado sendos trabajos de revisión relacionados con el fotorreordenamiento de Fries donde se pone de manifiesto que el mecanismo de la reacción fotoquímica es radicalario⁵. En una primera etapa, se excita electrónicamente al sustrato (éster o amida) poblando el estado electrónico excitado singulete de menor energía, desde el cual ocurre la fragmentación homolítica de los enlaces O-CO o NH-CO. Tal fragmentación genera un par de radicales en la caja del solvente donde ocurre la migración del grupo acilo a las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático del sustrato (aril éster o aril amida) dando los intermediarios de tipo ceto o iminociclohexadienos, dependiendo si el sustrato es un éster o una amida, respectivamente. La rearomatización de dichos intermediarios ciclohexadiénicos dan los fotoproductos reordenados, los regio isómeros *orto* y *para*. Paralelamente, las especies radicalarias pueden escapar de la caja del solvente y abstraer un átomo de hidrógeno del medio para dar origen al fenol (o anilina) como producto de la fotorreacción. En el *Esquema 3* se muestra el mecanismo de reacción del fotorreordenamiento de Fries para el acetato de fenilo, el cual se acepta hoy en día, donde k_d representa a todos los procesos de desactivación del estado electrónico excitado singulete (liberación de calor al medio (o conversión interna), emisión fluorescente y cruce de intersistema (o cambio de multiplicidad)) y SH representa al solvente.



Esquema 3. Mecanismo de reacción propuesto para el fotorreordenamiento de Fries.

Además, empleando técnicas modernas de detección de especies o transientes que viven tiempos de vida media del orden del nano a microsegundos, se ha demostrado y se acepta que la fotorreacción: i) ocurre desde el estado electrónico excitado singlete, ii) involucra la ruptura homolítica de la unión O-CO y iii) el proceso es intramolecular. Sin embargo, este mecanismo de reacción no sólo se aplica para el grupo éster, sino que también se verifica cuando el grupo funcional es amida (ArNH-COR), tioéster (ArS-COR), sulfonato (ArO-SO₂R), carbamato, sulfamato, etc.^{5c}

Tsentlovich *et al.*⁶ estudiaron la reacción de fotorreordenamiento de Fries del acetato de naftilo empleando técnicas en estado estacionario y resueltas en el tiempo (láser flash fotólisis) y el método de polarización nuclear dinámica inducida químicamente, o CIDNP por sus siglas en inglés, con el objeto de estimar los parámetros cinéticos de la reacción fotoquímica a temperatura ambiente (293 K) en diferentes solventes. A través del método CIDNP se observó la existencia de una dependencia entre el rendimiento de formación de los fotoproductos y la amplitud de polarización en presencia de piperileno, un quencher de energía triplete, lo que indicó que el estado electrónico excitado triplete del acetato de naftilo sólo contribuye en un 10% a la formación de los fotoproductos caracterizados espectroscópicamente como 2-acetil-1-naftol y 4-acetil-1-naftol.

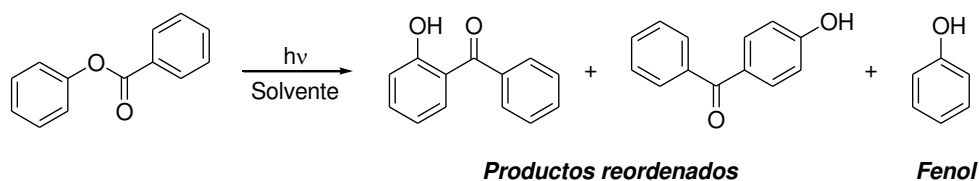
Shizuka *et al.*⁷ estudiaron por láser flash fotólisis (λ_{exc} : 266 nm) el proceso de rearomatización de los intermediarios *orto* y *para* ciclohexadienonas formados a partir de acetato de fenilo en metilciclohexano y metanol. En este estudio se determinaron las constantes de velocidad para ambas migraciones intramoleculares de hidrógeno en las correspondientes ciclohexadienonas observándose que la migración [1,3] es más rápida que la migración [1,5]. Dichas migraciones ocurren por efecto túnel. Estos experimentos ponen de manifiesto efectivamente que las ciclohexadienonas son los intermediarios primarios de la fotorreacción y, que por migración intramolecular de hidrógeno, se rearomatizan para dar los regio isómeros *orto* y *para*. En particular, cuando se utiliza un solvente prótico como un alcohol o se agrega una base como trietilamina, los mismos autores informaron que el solvente cataliza el proceso de migración

intramolecular sigmatrópica [1,3] y [1,5] de hidrógeno. Este comportamiento se ve reflejado a través de los valores de las constantes de velocidad determinadas para el caso de la fotorreacción de acetato de fenilo y que se muestran en la *Tabla 1*. Como puede observarse en la tabla, las constantes de velocidad de dichas migraciones medidas en solventes polares próticos (alcoholes) son 5 a 7 órdenes de magnitud mayores que en el solvente metilciclohexano.

Tabla 1

Solvente	$k_{1,3}^0$ (s^{-1})	$k_{1,5}^0$ (s^{-1})
Metilciclohexano	3.6 ± 0.6	$(6.5 \pm 0.6) \times 10^{-2}$
Acetonitrilo	$(5.0 \pm 1.0) \times 10^2$	$(1.2 \pm 0.4) \times 10^2$
Dietil éter	$(2.9 \pm 0.2) \times 10^2$	$(8.8 \pm 0.6) \times 10^2$
Metanol	$(3.0 \pm 0.4) \times 10^5$	$(2.5 \pm 0.2) \times 10^5$
Etanol	$(3.3 \pm 0.5) \times 10^5$	$(4.4 \pm 0.6) \times 10^5$
<i>iso</i> -Propanol	$(2.8 \pm 0.2) \times 10^5$	$(2.8 \pm 0.1) \times 10^5$

Una de las evidencias que avala el mecanismo radicalario propuesto, denominado par radical íntimo, para la reacción fotoquímica de Fries es el efecto del solvente sobre la distribución de productos. Si el mecanismo fuese concertado, al llevar a cabo la reacción en fase gaseosa, la ausencia de solvente no debería afectar la formación de los productos. Sin embargo, Hammond *et al.*⁸ informaron que en la irradiación de acetato de fenilo en fase gaseosa se formaba fenol como producto mayoritario (*ca.* 65% de rendimiento) mientras que la *orto*-hidroxiacetofenona se obtenía con un rendimiento menor al 1%. Otro evidencia interesante para comentar es el estudio de la fotorreacción del benzoato de fenilo en solución, donde se confirma la influencia del efecto de la caja del solvente en la recombinación intermolecular de los radicales íntimos para generar los productos reordenados, como se muestra en la *Tabla 2*⁹. Más aun, como puede observarse en dicha tabla, al aumentar la polaridad del solvente se aumenta la rigidez de la caja del solvente y, en consecuencia, se observa una significativa disminución de la formación de fenol debido a la inhibición de la difusión de los radicales intermediarios hacia el seno de la solución.

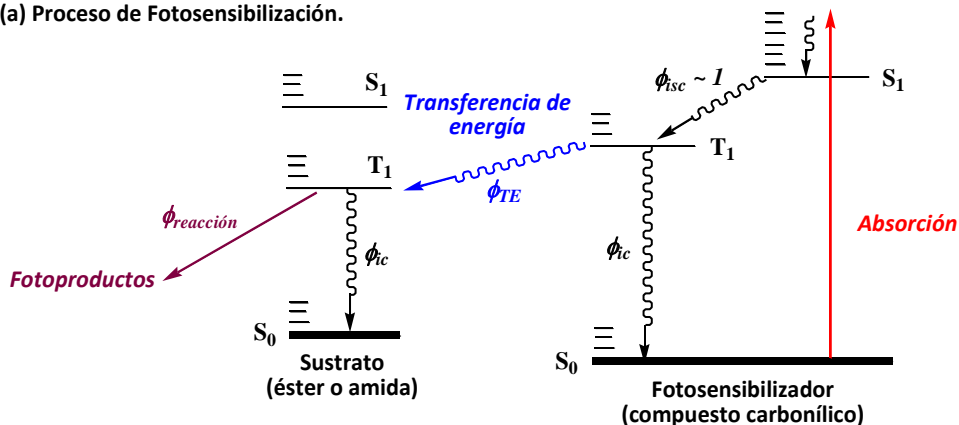
Tabla 2


Solvente	Productos reordenados (%)
Ciclohexano	40
Eter	33
Dioxano	36
Benceno	33
Isopropanol	77
Metanol	76
Etanol	78
<i>ter</i> -Butanol	84

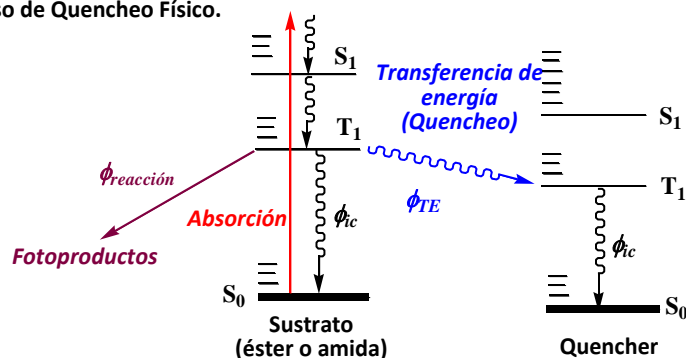
Otras evidencias de que el mecanismo es radicalario y que éste ocurre en la caja del solvente, resultaron del estudio del efecto de la viscosidad del medio sobre el fotorreordenamiento de Fries del acetato de 4-metilfenilo. Los resultados obtenidos mostraron que la eficiencia de formación del *orto* regioisómero (ϕ_o) no se ve modificada con un aumento de la viscosidad, indicando que la formación de éste resulta de la interacción del par radical dentro de la caja del solvente. Sin embargo, la eficiencia de formación de *para*-metilfenol (ϕ_{fenol}) varía significativamente con la viscosidad del medio. Los valores obtenidos en este estudio muestran que el ϕ_{fenol} es igual a 0,45 en etanol (1,00 cP) mientras que el ϕ_{fenol} es 0,02 en Carbowax (109 cP). Estos resultados interesantes nos permiten concluir que efectivamente, desde el punto de vista mecanístico, los radicales intermediarios son un *par radical íntimo* dentro de la caja del solvente¹⁰. Cuando la fotorreacción de acetato de fenilo se lleva a cabo en una matriz rígida, por ejemplo, en un film de polietileno, la formación de fenol se inhibe completamente, aumentando selectivamente la formación de los fotoproductos reordenados¹¹.

Con respecto a la multiplicidad del estado electrónico excitado de los ésteres y las amidas, podemos decir que también se ha estudiado intensamente este aspecto mecanístico del fotorreordenamiento de Fries. Para determinar cuál es la multiplicidad del estado electrónico excitado es necesario hacer uso de procesos de fotosensibilización y/o de quencheo fotofísico del estado electrónico excitado. Por ejemplo, si la fotorreacción ocurre desde el estado electrónico excitado triplete, una forma de verificarlo consiste en realizar una fotosensibilización con un compuesto que sea donador de energía triplete (E_T). Además, dicho compuesto se lo denomina fotosensibilizador. Una característica que presenta el fotosensibilizador es que éste es la única especie capaz de absorber luz durante el experimento y que puebla eficientemente su estado electrónico triplete. En general, este tipo de fotosensibilizadores son compuestos aromáticos carbónílicos tales como acetofenona, benzofenona, xantona, entre otros, y que se caracterizan por presentar un rendimiento cuántico de cruce de intersistema (ϕ_{isc}) cercano a 1. Por otro lado, el fotosensibilizador debe presentar un valor de energía triplete (E_T) igual o mayor que la E_T del sustrato, de modo que el proceso de transferencia de energía triplete sea un proceso termodinámicamente favorable. Los valores de las E_T del fotosensibilizador y del sustrato se determinan mediante la técnica espectroscópica de emisión fosforescente en matriz sólida a 77 K. Entonces, cuando se realiza la irradiación del sustrato en presencia del fotosensibilizador donador de energía triplete adecuado y la fotorreacción tiene lugar, se concluye que el estado electrónico excitado reactivo es el triplete. Esto se debe a que el proceso de transferencia de energía triplete desde el fotosensibilizador al sustrato está favorecido y se puebla selectivamente el estado triplete del sustrato (ver *Esquema 4(a)*). Si la fotorreacción no ocurre, entonces se concluye que el estado electrónico triplete no es el estado foto reactivo.

(a) Proceso de Fotosensibilización.



(b) Proceso de Quencheo Físico.


Esquema 4. Diagrama de Jablonski para los procesos de fotosensibilización y quencheo físico.

Se llega a las mismas conclusiones si se realiza el quencheo fotofísico del estado triplete foto reactivo. En este caso, el quencher es un compuesto que presenta una E_T menor que la del sustrato y se lo denomina aceptor de energía triplete. Entonces, al realizar la fotorreacción de modo tal que el sustrato pueble su estado electrónico triplete y éste sea el estado foto reactivo, cuando se agrega el quencher (aceptor de energía triplete) al sistema, la fotorreacción se inhibe significativamente. Por lo tanto, de este resultado se concluye que el proceso de transferencia de energía triplete desde el sustrato al quencher es eficiente y que el estado electrónico foto reactivo es el triplete. Si no hay inhibición de la fotorreacción, entonces se concluye que la misma ocurre desde el estado triplete del sustrato (ver *Esquema 4(b)*).

Todos los intentos que se realizaron para fotosensibilizar el reordenamiento de aril éteres con donores de energía triplete han sido infructuosos^{5c}. Por ejemplo, Sander *et al.*¹² han demostrado que el fotorreordenamiento de Fries de acetato de 4-metilfenilo no ocurre cuando la fotorreacción se realiza en presencia de acetofenona, un fotosensibilizador donador de energía triplete. Asimismo, dichos autores también han informado que el quencheo fotofísico del fotorreordenamiento de Fries de 4-metilfenilo con naftaleno, un aceptor de energía triplete, no inhibía la fotorreacción, concluyendo que el estado electrónico foto reactivo es el singulete¹⁰. Mazur *et al.* también llegaron a la misma conclusión cuando intentaron quenchar el fotorreordenamiento de Fries del carbamato de *N*-metil-4-metilfenilo con biacetilo, otro aceptor de energía triplete comúnmente utilizado en fotoquímica orgánica preparativa¹³. Incluso, Shizuka

et al. han observado que el rendimiento cuántico de reacción del fotorreordenamiento de Fries de acetato de fenilo en ciclohexano es constante en presencia y ausencia de oxígeno, siendo el oxígeno un aceptor de energía triplete¹⁴.

Tanto benceno como tolueno son fotosensibilizadores donores de energía singulete (E_S) y éstos han sido utilizados en la fotosensibilización del fotorreordenamiento de Fries^{5c}. En estos experimentos, la energía absorbida por el benceno se transfiere eficientemente al sustrato (éster o amida) poblando su estado electrónico excitado singulete, desde el cual ocurre el fotorreordenamiento de Fries. Por ejemplo, Finnegan *et al.* han demostrado que el benceno fotosensibiliza al benzoato de fenilo dando los fotoproductos *orto* y *para* reordenados y fenol¹⁵. Evidencias experimentales adicionales relacionadas con el proceso de transferencia de energía singulete desde solventes aromáticos (benceno o tolueno) a ésteres arílicos se describen detalladamente en trabajos de revisión de Bellus^{5a,36a}.

Teniendo en cuenta las evidencias descritas en la literatura con respecto al estado electrónico excitado foto reactivo, éstas sugieren que la reacción fotoquímica de Fries procede a través del estado electrónico excitado singulete y no desde el estado triplete, y en la actualidad, se acepta que ocurre de esta manera. Sin embargo, Spillane *et al.* han propuesto que los fotoproductos de la fotólisis del fenilsulfamato de sodio se forman, en parte, a partir de estados triplete superiores (e. g., T_2) siendo su contribución un proceso menor¹⁶. En 1996, Gritsan *et al.* estimaron mediante técnicas espectroscópicas que menos del 10% de los fotoproductos reordenados que se formaban por irradiación de acetato de 1-naftilo provenían del estado electrónico triplete^{6b}.

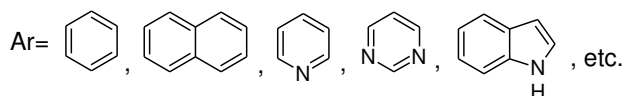
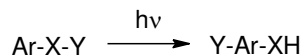
Dado que el fotorreordenamiento de Fries presenta dos procesos que compiten: la recombinación de los radicales para dar los fotoproductos o la materia prima y la difusión de los radicales que genera fenol, se ha utilizado la fotorreacción como reacción modelo para estudiar la influencia de medios micro heterogéneos en la reactividad y la selectividad de la reacción. Uno de los primeros medios elegidos fueron las ciclodextrinas (CD) en agua. Se observó que para varios sustratos tales como fenil ésteres¹⁷, acetanilida, benzanilida, etilfenilcarbamato y benzoato de fenilo, existe una marcada regioselectividad hacia la formación del producto *para*-reordenado cuando la irradiación se realiza en β -CD usando una proporción igual a 1:1 entre CD y fenil éster o acetanilida. Además, se observa una disminución en la formación de fenol o anilina, debido a que se inhibe, en estas condiciones, la difusión de los radicales al seno de la solución. Por otro lado, el grupo de Ramamurthy y posteriormente el grupo de Banu¹⁸ informaron que cuando se aumenta en diez veces la cantidad de β -CD respecto a la del sustrato (acetatos y benzoatos de α - y β -naftilo), la reacción se torna regioselectiva debido a un efecto de complejación entre el sustrato y la ciclodextrina. La orientación preferencial de los sustratos dentro de la cavidad de la ciclodextrina aumenta la regioselectividad obteniéndose en todos los casos al isómero *orto*-reordenado como producto mayoritario.

Ramamurthy *et al.* también estudiaron la misma reacción en otros medios restringidos como zeolitas¹⁹ y sales biliares²⁰. En el caso de los estudios realizados con las zeolitas se observó

que al aumentar el tamaño del catión aumenta la *orto*-regioselectividad de la reacción pero disminuye la eficiencia de la reacción. Cuando la reacción se lleva a cabo con sales biliares que forman micelas (sal sódica del ácido desoxicólico) se observó que el benzoato de 1-naftilo sólo genera el isómero sustituido en posición 2 y no se detectan los productos esperados que resultarían de la difusión de los radicales desde la micela hacia el solvente, tal como es la formación de 1-naftol.

También el grupo de R. Weiss y otros autores han estudiado la selectividad del fotorreordenamiento de Fries de algunos ésteres arílicos en medios confinados tales como membranas de Nafion²¹, alcanoatos de alquilo²² y films de polietilenos²³. En los dos primeros medios confinados, observaron una elevada regioselectividad de la fotorreacción a favor de la formación del regioisómero *orto*-reordenado. En el caso de los films de polietilenos de baja densidad “stretched” y “unstretched” el fotorreordenamiento de Fries de una serie de ésteres derivado del 2-naftilo mostró una diferente distribución de productos dependiendo de la naturaleza del solvente y del film de polietileno. También se estudió el comportamiento fotoquímico de fenacilatos de fenilo y 1-naftilo en films de polietileno y en solventes orgánicos. Los resultados obtenidos mostraron que en fase homogénea sólo ocurre el fotorreordenamiento de Fries sin ninguna selectividad apreciable. En el medio confinado del film se observó que, además de ocurrir el reordenamiento de Fries, compite la reacción de descarbonilación del grupo fenacilo debido al medio viscoso y anisotrópico del film. Este comportamiento se atribuyó al hecho que en el film el proceso de descarbonilación es más rápido que el proceso de recombinación de los radicales íntimos, mientras que en solvente orgánico, el fenómeno es opuesto y no se observa la descarbonilación²⁴.

El sustrato modelo que se ha utilizado típicamente para realizar los estudios del fotorreordenamiento de Fries ha sido el acetato de fenilo. Sin embargo, como ya se indicó antes, el fotorreordenamiento de Fries no sólo se limita al grupo funcional éster sino que también se aplica a los grupos funcionales amidas, tioésteres, sulfonatos, carbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, etc. Más aún, una gran variedad de sustratos, distintos que los acetatos y benzoatos de fenilo, reaccionan análogamente frente al fotorreordenamiento de Fries, donde también ocurre la migración de un grupo acilo. En general, dichos sustratos tienen en común la presencia de un heteroátomo (O, N, S o, menos frecuente, Se o Te) que están unidos a un anillo (hetero)aromático y a un grupo acilo, que a su vez, puede ser alifático o aromático. En el *Esquema 5* se muestra el modelo general para el fotorreordenamiento de Fries y la gran variedad de sustratos que reaccionan a través de esta fotorreacción.



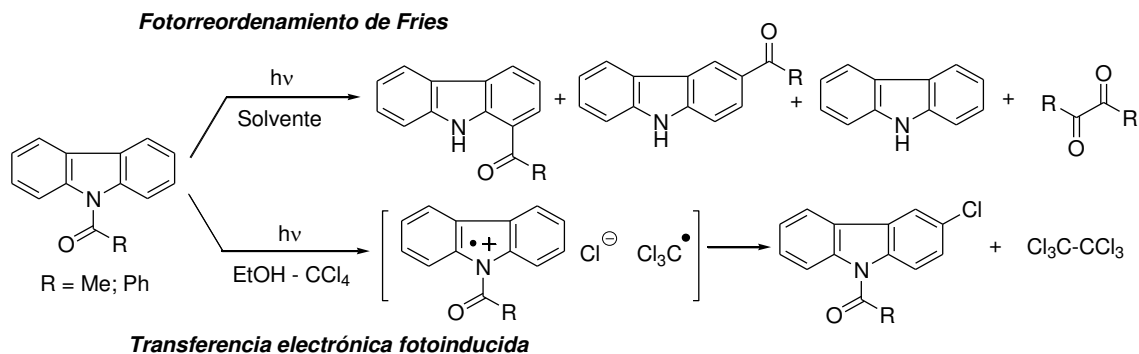
X= O, N, S, Se, Te.

Y= COR, COOR, COCO₂R, CSR, SO₂R.

R= alifático o aromático

Esquema 5. Estructuras de diversos sustratos que reaccionan frente al fotorreordenamiento de Fries.

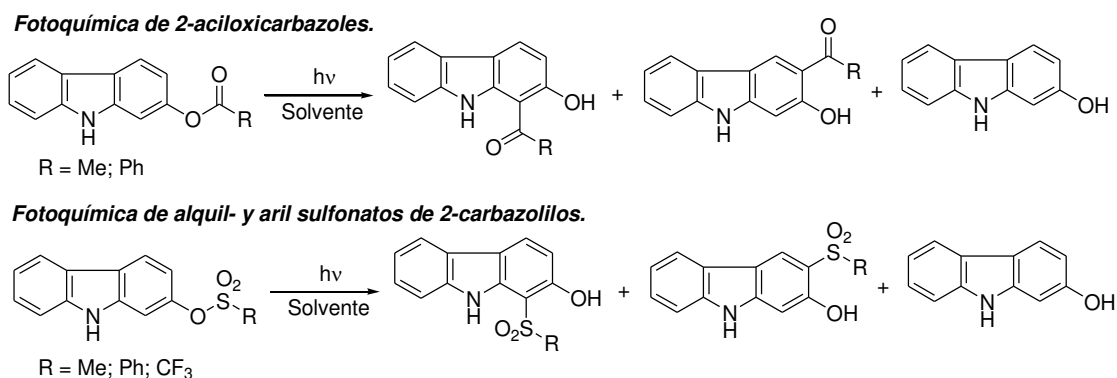
En el grupo de trabajo de Fotoquímica Orgánica, donde se desarrolló el presente trabajo de Tesis, se han realizado algunos aportes originales relacionado con el fotorreordenamiento de Fries de sistemas heterocíclicos. Durante varios años se ha estudiado la fotorreacción de una serie de derivados del carbazol y del 2-hidroxycarbazol²⁵. La fotoquímica del *N*-acetilcarbazol y del *N*-benzoilcarbazol se estudió desde el punto de vista preparativo y mecanístico^{25a}. Se observó que irradiando a 254 nm soluciones de *N*-acetilcarbazol en etanol y diclorometano se formaban los fotoproductos esperados, 1-acetilcarbazol y 3-acetilcarbazol, además de carbazol. También se observó la formación de 4-acetilcarbazol y de *N*,3-diacetilcarbazol como fotoproductos secundarios. Cuando se estudió el efecto de la concentración inicial del sustrato sobre la fotorreacción, se observó una significativa disminución de la fotorreactividad. Tal comportamiento se atribuyó a la formación de un complejo EDA entre moléculas de sustratos en el estado fundamental que al ser irradiadas disipan parte de la energía absorbida como calor al medio produciendo una disminución de la reactividad fotoquímica. Posteriormente, se estudió el fotorreordenamiento del *N*-acetil y *N*-benzoilcarbazol en diferentes solventes orgánicos y en mezclas de etanol – CCl₄^{25b}. Los resultados obtenidos mostraron que la fotorreacción llevada a cabo en los solventes no halogenados permitía obtener los fotoproductos reordenados típicos del fotorreordenamiento, mientras que en solventes halogenados (cloroformo y CCl₄) así como en mezclas de etanol – CCl₄ el fotorreordenamiento de Fries se inhibe dando lugar a un proceso de transferencia electrónica fotoinducida entre los *N*-acilcarbazoles y el solvente halogenado. En este último caso, los productos obtenidos fueron los 3-cloro-*N*-acilcarbazoles, cuya formación resulta de la reacción del catión – radical del *N*-acilcarbazol y del ión cloruro generados en la caja del solvente luego de ocurrir el proceso de transferencia electrónica disociativa (Modelo de Savèant). Estos resultados se muestran en el *Esquema 6*.



Esquema 6. Fotoquímica de *N*-acil carbazoles.

La fotoquímica de 2-acetiloxi- y 2-benzoiloxicarbazoles fue estudiada desde los puntos de vista preparativo y mecanístico^{25c}. La reacción resultó ser eficiente en solventes de diferente polaridad (ciclohexano, metanol y acetonitrilo) obteniéndose en todos los casos los fotoproductos [1,3]-reordenados y 2-hidroxicarbazol (ver *Esquema 7*). Experimentos realizados por láser flash fotólisis y fotosensibilización mostraron que el estado electrónico fotorreactivo es el estado electrónico excitado singulete de menor energía. Además, se determinaron los rendimientos cuánticos de fluorescencia (ϕ_f) y de reacción (ϕ_r) así como las constantes de velocidad k_f y k_r de los procesos de desactivación del estado electrónico excitado mediante el uso de técnicas espectroscópicas en estado estacionario y resuelto en el tiempo (emisión fluorescente y time correlated single photon counting). Los valores de las constantes de velocidad de reacción, k_r , están en el rango de $2 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ y $3 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ dependiendo de la naturaleza del solvente indicando que el fotorreordenamiento compite eficientemente con el proceso de desactivación del estado electrónico excitado singulete (k_f del orden de 10^8 s^{-1}).

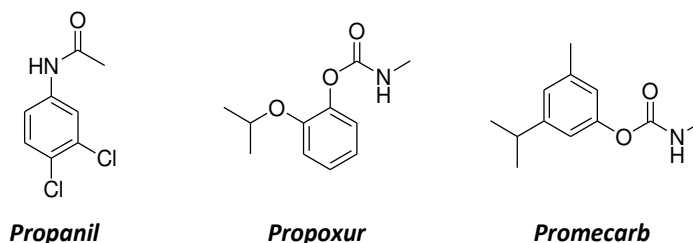
También se estudió sistemáticamente en escala preparativa el fotorreordenamiento de Fries de diferentes sulfonatos de 2-carbazolilos como un método suave y elegante para introducir los grupos alquil y arilsulfonilo en núcleos aromáticos heterocíclicos^{25d}. Asimismo, el estudio del aspecto mecanístico de la fotorreacción también fue estudiado en detalle a través del efecto de la λ_{exc} , la polaridad del solvente, la presencia de oxígeno y la fotosensibilización de la fotorreacción. En este estudio fotoquímico los fotoproductos obtenidos fueron los [1,3]-reordenados y el 2-hidroxicarbazol (ver *Esquema 7*).



Esquema 7. Fotoquímica de 2-aciloxicarbazoles y sulfonatos de 2-carbazolilos.

En estos ejemplos estudiados en el laboratorio de Fotoquímica Orgánica se concluyó que en todos los casos el estado electrónico excitado foto reactivo es el estado singulete de menor energía, que el estado triplete no está involucrado en la fotorreacción y que el fotorreordenamiento de Fries ocurre eficientemente dando los fotoproductos reordenados además de los correspondientes carbazol y 2-hidroxicarbazol.

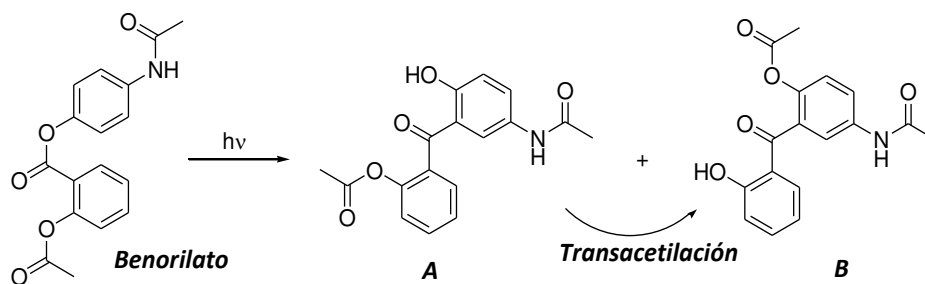
El fotorreordenamiento de Fries es una reacción que también está involucrada en la estabilidad de diferentes sustancias con propiedades pesticidas o farmacológicas así como método óptimo para la eliminación de sustancias nocivas del medio ambiente. La foto estabilidad de pesticidas es uno de los parámetros que se tiene en cuenta al momento de diseñarlos debido a que muchos de éstos reaccionan frente a la irradiación con luz solar y UV A (λ : 320 – 400 nm). Tal comportamiento se debe a que la mayoría de estos pesticidas presentan en su estructura química grupos éster y amida, como se muestra en el *Esquema 8* para algunos herbicidas. Como ya hemos descrito en este capítulo, dichos grupos funcionales son lábiles a la radiación electromagnética y se suelen fotodegradar a través del fotorreordenamiento de Fries. Por ejemplo, el herbicida *Propanil* se degrada por irradiación UV a través de dos fotorreacciones, el fotorreordenamiento de Fries y la fotodecloración²⁶. El herbicida *Propoxur* se elimina del medio ambiente por tratamiento fotoquímico con radiación UV, también a través del fotorreordenamiento de Fries dando los regioisómeros y el correspondiente fenol lográndose el consumo total del herbicida²⁷.



Esquema 8. Estructuras de algunos herbicidas.

La degradación de *Isoprocarb* y *Promecarb* se logra eficientemente por irradiación UV dando los correspondientes regioisómeros *orto*- y *para*-hidroxibenzamidas mediante el fotorreordenamiento de Fries²⁸. Sin embargo, la fotodegradación de pesticidas derivados de carbamatos tales como *bendiocarb*, *ethiofencarb*, *furathiocarb*, *fenoxy carb* y *pirimicarb*, también fue estudiada pero se observó que un proceso de fotosolvólisis ocurre eficientemente dando como producto el correspondiente fenol.

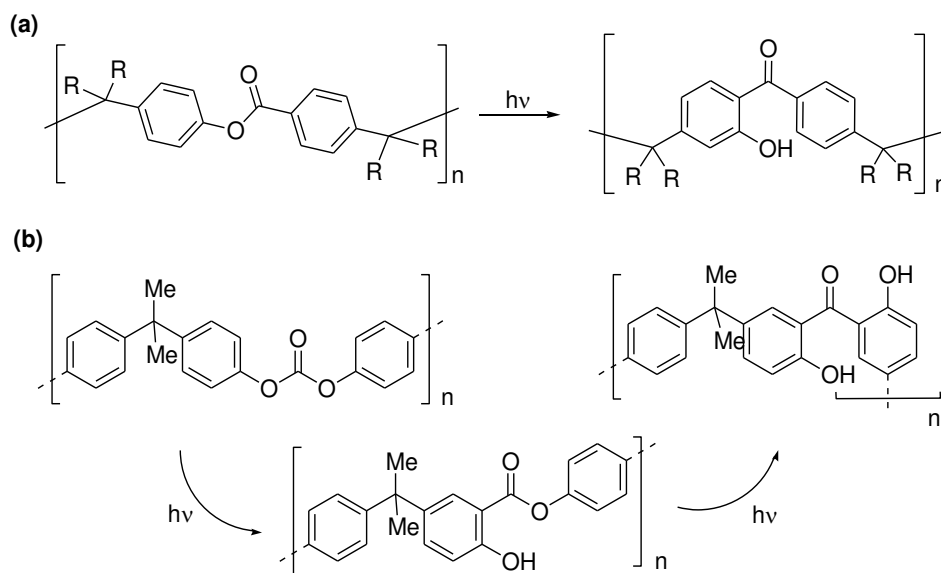
Muchas sustancias farmacológicas presentan en su estructura grupos éster y/o amidas que son lábiles frente a la irradiación. El antiinflamatorio no esteroideo conocido como *Benorilato* y que se usa en la terapia de artritis reumatoide, se fotodegrada fácilmente por presentar en su estructura dos grupos ésteres y un grupo amida. De hecho, los estudios de fotoestabilidad de este medicamento demostraron que el fotorreordenamiento de Fries es el proceso de degradación dando los fotoproductos **A** y **B**, tal cual se muestra en el *Esquema 9*, donde el medicamento pierde su propiedad farmacológica²⁹.



Esquema 9. Degradación fotoquímica de Benorilato.

Otro campo de aplicación de la reacción fotoquímica de Fries es en la industria de los materiales poliméricos, en particular, en aquellos que presentan en su estructura a los grupos funcionales ésteres y amidas aromáticos. Dichos grupos funcionales pueden ubicarse en la cadena principal del polímero así como ser sustituyentes del núcleo aromático^{5c}.

Markhart *et al.* prepararon una serie de fenil poliésteres y estudiaron la fotoestabilidad de los mismos frente a la radiación UV. Luego de la irradiación del polímero, los autores determinaron que la cadena principal de éste ubicadas en la superficie del polímero se reordenaba a través del fotorreordenamiento de Fries para dar un nuevo polímero con estructura de tipo *orto*-hidroxibenzofenona. Este film fotoquímicamente generado preserva el material polimérico original así como al material que fue previamente cubierto por el film del poliéster³⁰. En el *Esquema 10(a)* se muestra el proceso fotoquímico sobre un poliéster.



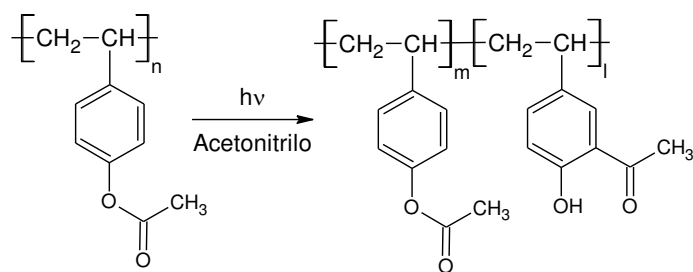
Esquema 10. Aplicación del fotorreordenamiento de Fries en materiales poliméricos.

Los carbonatos también pertenecen a esta familia de polímeros que se degradan fácilmente cuando se los irradia con λ_{exc} igual a 254 nm. En el caso del copolímero Bisfenol A –

policarbonato el proceso de degradación ocurre a través del fotoreordenamiento de Fries como puede observarse en el *Esquema 10(b)*³¹. El avance de la fotodegradación puede controlarse fácilmente por espectroscopía UV – visible debido a la banda característica de los fotoproductos reordenados, también por espectroscopía IR e incluso por espectroscopía de emisión fluorescente del cromóforo intermediario de tipo salicilato (ver *Esquema 10(b)*)³². Los poliuretanos también se degradan por irradiación UV (254 nm) dando los característicos fotoproductos derivados del fotorreordenamiento de Fries³³.

En el caso de los polímeros que contienen en su estructura el grupo funcional amida, son relativamente estables frente a la irradiación UV a diferencia de lo observado para los homólogos que contienen al grupo ésteres. Como ejemplos de esta clase de polímeros podemos mencionar al *Nomex* (poli-(1,3-fenilen isoftalimida)) y *Kevlar B* (poli-(1,4-fenilen tereftalimida))³⁴.

Por otro lado, el hecho que en ciertos polímeros ocurra el fotorreordenamiento de Fries, es muy interesante porque tiene aplicación tecnológica, por ejemplo, en el diseño de polímeros para litografía³⁵. El interés de aplicar la fotorreacción se debe a que el polímero de partida presenta grupos ésteres y después de irradiarlo con λ_{exc} de 254 nm el fotoproducto que se obtiene es un fenol *orto* sustituido, soluble en un medio básico (ver *Esquema 11*). Por lo tanto, si la irradiación se hace sobre una parte de la superficie, esa parte del polímero presentará una solubilidad diferencial en medio básico, por lo que lavando la superficie con un medio básico, quedará diseñada una figura preestablecida sobre la superficie final del polímero de partida. Esta técnica también se aplica con polímeros que contienen en su estructura amidas aromáticas.

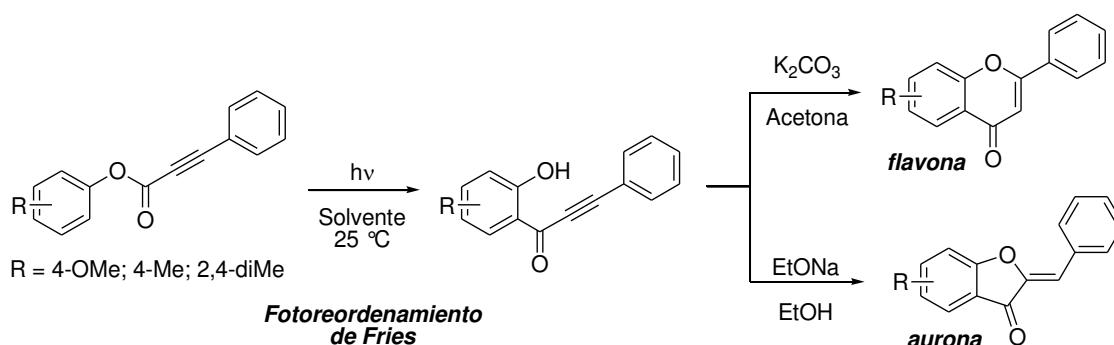


Esquema 11. Polímero modificado mediante el fotorreordenamiento de Fries.

Uno de los motivos por el cual la reacción fotoquímica de Fries es de interés en química orgánica se debe a su aplicación en síntesis orgánica y es por eso que ha sido estudiada intensamente desde el punto de vista fotoquímico preparativo, es decir, llevar a cabo la irradiación a su completitud para luego aislar y caracterizar completamente el/los fotoproducto/s formados. La versatilidad de la reacción y, por lo tanto, su potencial aplicación en síntesis orgánica, depende del tipo de sustituyentes que se introducen a la estructura base del aril éster o aril amida y que presentan cierta reactividad química. Por un lado, se estudió la influencia de la sustitución del anillo aromático del aril éster y se observó que la presencia de grupos donores de electrones

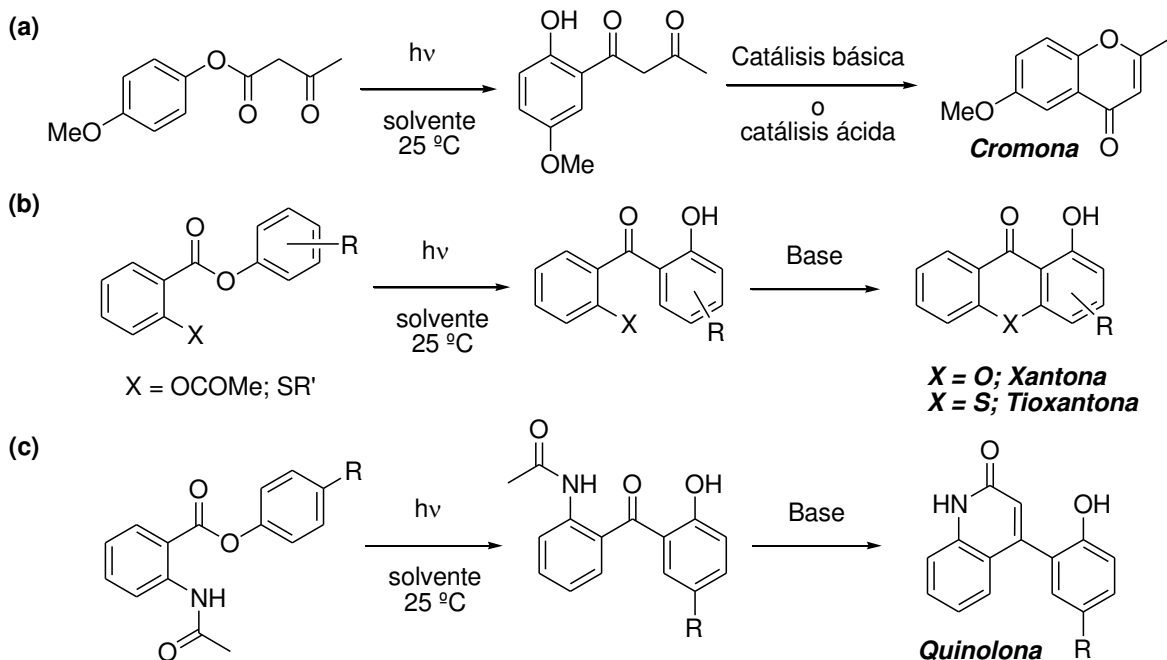
aumenta la fotoreactividad, mientras que los grupos atractores de electrones presentan el efecto contrario^{5c}. Por ejemplo, la irradiación de benzoato de *para*-hidroxifenilo ocurre con un rendimiento cuántico de reacción (ϕ_r) que resultó ser el doble que el determinado para el benzoato de *para*-acetilfenilo³⁶, mientras que los valores de ϕ_r de los benzoatos de arilo sustituidos en posición *para* con grupos cloro o metilo resultaron ser intermedios.

Por otro lado, cuando al grupo acilo de un aril éster se le introduce un segundo grupo funcional (doble o triple enlace, grupo hidroxilo, grupo carbonilo, grupo éster, etc.), luego de realizar la reacción de fotorreordenamiento de Fries de dichos ésteres, el fotoproducto *orto* reordenado se convierte en un **sintón** interesante para la preparación de sistemas heterocíclicos presentes en muchos productos naturales, tales como: furanonas, cromonas, cromenos, flavonas, xantonas, y acridonas³⁷. Por ejemplo, la irradiación de fenilpropionatos de arilo, que ocurre a través del fotorreordenamiento de Fries, provee la formación de 2-hidroxiaril feniletinil cetonas. Dichas cetonas son sintones que se emplean para la preparación de flavonas y auronas, una clase importante de productos naturales. El tratamiento básico de las cetonas da las correspondientes flavonas y auronas a través de la ciclación intramolecular de tipo *oxa*-Michael gracias a la presencia del triple enlace presente en el grupo acilo que funciona como un aceptor de Michael (ver *Esquema 12*). Tales ciclaciones siguen las reglas de Baldwin, las flavonas se obtienen a través de una ciclación *6-endo-trig* dando un ciclo de 6 miembros mientras que las auronas se obtienen siguiendo una ciclación de tipo *5-exo-trig*³⁸.



Esquema 12. Aplicación del fotorreordenamiento de Fries en la preparación de flavonas y auronas.

Otro ejemplo interesante es la preparación de cromonas donde nuevamente se ilustra la aplicación sintética del fotorreordenamiento de Fries. En esta estrategia el sustrato de partida es el 3-oxobutanonato de 4-metoxifenilo, que presenta un segundo grupo funcional en el grupo acilo del éster. La irradiación de dicho éster da una β -dicetona que luego de una ciclación intramolecular mediada por una base o un ácido, se obtiene la correspondiente cromona con excelente rendimiento (ver *Esquema 13(a)*)³⁹.

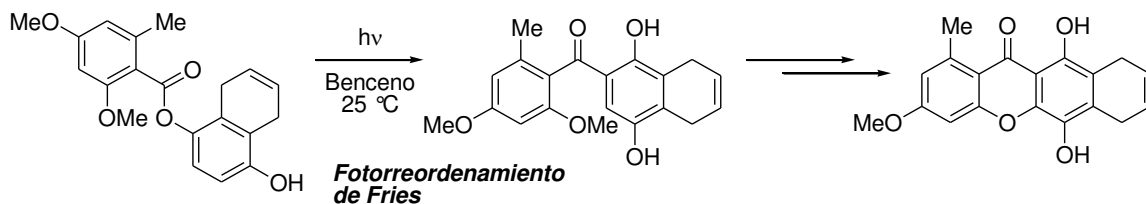


Esquema 13. Aplicación del fotorreordenamiento de Fries en la preparación de derivados de cromonas, (tio)xantonas y quinolonas.

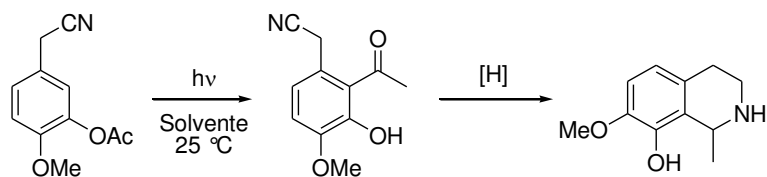
Salicilatos y tiosalicilatos de arilo también son sustratos que frente al fotorreordenamiento de Fries proveen sintones adecuados para la preparación de xantonas y tioxantonas, sistemas heterocíclicos presentes en muchos productos naturales^{37h,37i}. Asimismo, los fenil ésteres derivados del ácido *N*-acetilantranílico son sustratos interesantes que cuando se los irradia dan como sintones *orto*-*N*-acetamidobenzofenonas, que por posterior tratamiento en medio básico, permiten obtener una serie de derivados de quinolonas, heterociclos nitrogenados⁴⁰. Estas transformaciones químicas que involucran el fotorreordenamiento de Fries y posterior ciclación intramolecular, se muestran en los *Esquema 13(b)* y *(c)*.

Algunas estrategias sintéticas para la preparación de adriamicina, un fármaco neoplásico, así como la preparación de 9-desoxidaunomicina, un antibiótico de antraciclinas producidos por microorganismos que pertenecen al género *streptomices*, involucran al fotorreordenamiento de Fries como una etapa clave de la síntesis aprovechando la presencia del grupo éster en su estructura⁴¹. A modo de ejemplo, en el *Esquema 14(a)* se muestra la estrategia sintética para la preparación de un precursor avanzado de Bikaverin, un pigmento rojo con actividad anitumoral que involucra el fotorreordenamiento de Fries⁴². Asimismo, alcaloides derivados de tetrahidroisoquinolinas han sido preparados fácilmente a partir de isovainillina involucrando el fotorreordenamiento de Fries, como se ilustra en el *Esquema 14(b)* para la síntesis de arizonina, un alcaloide presente en el cactus gigante (*Carnegie Gigantea* Br. et R.)⁴³. Un protocolo similar fue empleado para la preparación del alcaloide caseadina.

(a) Preparación del precursor de Bekaverin.

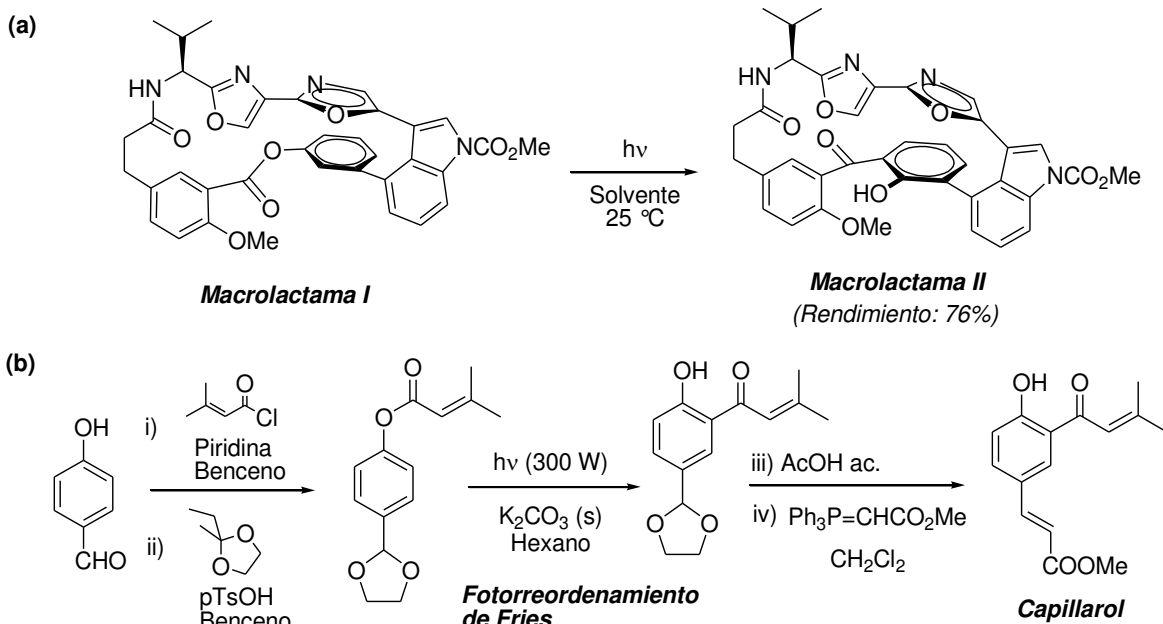


(b) Preparación de arizonina.



Esquema 14. Preparación de Bekaverin y Arizonina que involucra el fotorreordenamiento de Fries.

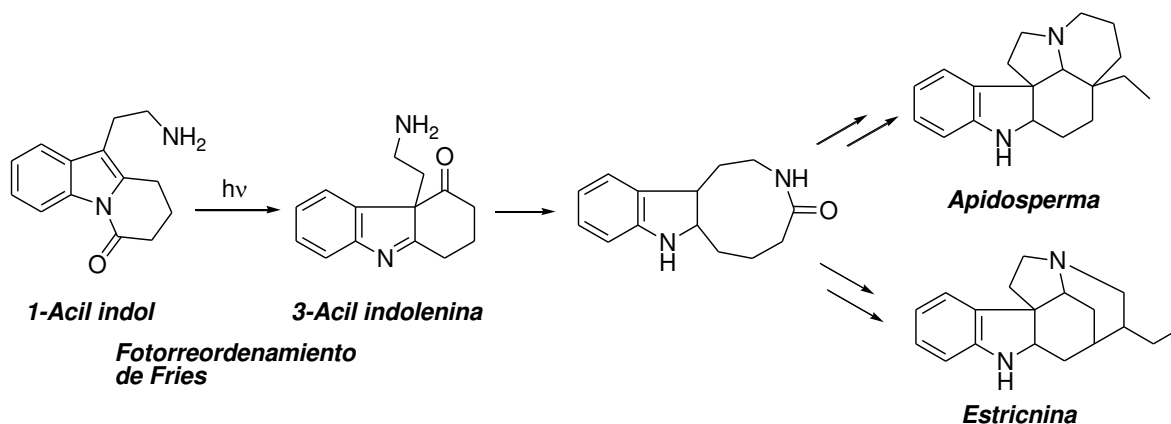
La aplicación del fotorreordenamiento de Fries en síntesis orgánica también se observó en la preparación de diazonamidas, una familia de alcaloides poco comunes. Es así que la macrolactama II se obtuvo fácilmente por irradiación del precursor éster I con un 76% de rendimiento. Tal comportamiento se atribuyó al rápido acoplamiento de los radicales formados luego de la ruptura homolítica del grupo éster debido a que se tratan de radicales singuletes (ver *Esquema 15(a)*)⁴⁴. También, el capillarol, un compuesto que actúa como factor de crecimiento de raíces de arroz aislado de *Artemisia Capillaris* Thunb, se preparó en cinco pasos de síntesis, involucrando en uno de ellos el fotorreordenamiento de Fries del grupo éster, tal cual se ilustra en el *Esquema 15(b)*⁴⁵.



Esquema 15. Ejemplos de la aplicación del fotorreordenamiento de Fries en síntesis orgánica.

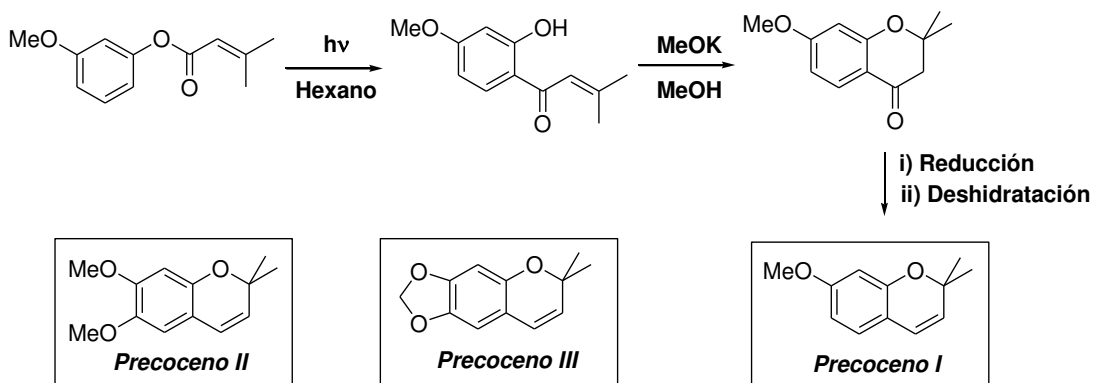
Algunos alcaloides también fueron preparados aplicando el fotorreordenamiento de Fries pero a partir de sustratos que en su estructura presentan un grupo amida. Un ejemplo interesante

fue informado por Oishi *et al.*⁴⁶ donde aplicaron el fotorreordenamiento de Fries de 1-acil indoles para obtener 3-acil indoleninas, siendo un método versátil que permite obtener derivados de alcaloides del tipo Apidosperma y Estricnina, tal cual se ilustra en el *Esquema 16*.



Esquema 16. Aplicación del fotorreordenamiento de Fries en la preparación de Estricnina y Apidosperma.

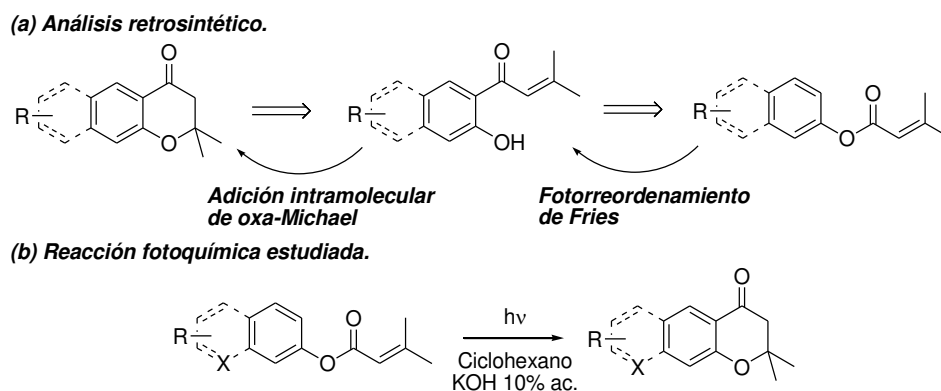
Otra aplicación del fotorreordenamiento de Fries en síntesis orgánica se pone de manifiesto en la preparación de insecticidas, conocidos como Precoceno I, II y III. Los Precocenos son insecticidas modernos que inhiben la biosíntesis de hormonas juveniles de insectos^{37b, 37c, 47}. Como productos naturales se aislaron de la planta *Ageratum houstonianum*, vulgarmente conocida como Agerata o Damansquino, debido a que dicha planta biosintetiza a los Precocenos como defensa contra insectos. La preparación de los insecticidas se inicia a partir de 3-metil-2-butenosatos de arilo donde involucra al fotorreordenamiento de Fries como un paso clave de la transformación tal cual se ilustra en el *Esquema 17* para la síntesis del Precoceno I.



Esquema 17. Estructuras de los insecticidas Precoceno I, II y III y secuencia sintética de la preparación de Precoceno I.

Como puede observarse en el esquema, la secuencia sintética involucra 4 pasos. El primero corresponde al fotorreordenamiento de Fries que permite obtener a la 2-hidroxifenona sustituida con buen rendimiento. El tratamiento del intermediario con una base promueve la ciclación intramolecular de tipo *oxa-Michael* para dar la correspondiente 2,2-dimetil-4-cromanona. Las siguientes etapas de reducción y posterior deshidratación dan finalmente las moléculas blanco.

El grupo de Fotoquímica Orgánica recientemente ha realizado un aporte original al estudiar el potencial sintético de la reacción de fotorreordenamiento de Fries como un método fotoquímico alternativo, suave y conveniente para la preparación de 2,2-dimetil-4-cromanonas. Se estudió la fotorreacción de una serie de 3-metil-2-butenosatos de (hetero)arilo en un sistema bifásico constituido por un solvente orgánico y una fase acuosa básica, tanto desde el punto de vista mecanístico como preparativo. La estrategia sintética que nos planteamos, así como la reacción fotoquímica estudiada, se muestra en el *Esquema 18*.⁴⁸



Esquema 18. Análisis retrosintético y preparación de 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas mediante el método bifásico.

La estrategia propuesta permitió obtener una serie de 2,2-dimetil-4-cromanonas con buenos a excelentes rendimientos químicos, mostrando la versatilidad y aplicación del fotorreordenamiento de Fries en síntesis orgánica a través de una reacción de tipo *one-pot*.

Los antecedentes descritos en este capítulo ponen de manifiesto los aspectos estudiados sobre la reacción de fotorreordenamiento de Fries y, por ende, la importancia que tiene esta fotorreacción clásica, no sólo en fotoquímica *per se*, sino también en la aplicación de la fotorreacción en materiales y polímeros, su aplicación en síntesis orgánica y en el estudio de la fotoestabilidad de fármacos y herbicidas. Es meritorio mencionar que esta fotorreacción clásica, desde el punto de vista mecanístico, se suele emplear como *fotorreacción modelo* para los estudios relacionados con el posible efecto que presentan los sistemas heterogéneos tales como sistemas micelares, sistemas confinados en macromoléculas orgánicas e inorgánicas, sistemas vesiculares, en membranas de Nafión así como en sistemas polietilénico, etc. Asimismo, la combinación de los estudios fotofísicos de la fotorreacción con aquéllos fotoquímicos preparativos permite determinar directa o indirectamente parámetros cinéticos asociados a los procesos de desactivación del estado electrónico excitado foto reactivo.

Si bien en los últimos cincuenta años se ha progresado mucho en el estudio del fotorreordenamiento de Fries tanto en medio homogéneo como en medio heterogéneo, todavía queda espacio para realizar aportes originales sobre esta temática. Dado el interés que tiene el grupo de Fotoquímica Orgánica en estudiar el potencial sintético, la fotoquímica preparativa así como el aspecto fotofísico y mecanístico de las reacciones fotoquímicas, se propone para el presente trabajo de Tesis Doctoral el estudio de la fotoquímica de una serie de ésteres y amidas en medio homogéneo y heterogéneo con irradiación UV (λ_{exc} : 254 nm). Dicho estudio involucra como reacción fotoquímica al fotorreordenamiento de Fries dado que los grupos funcionales mencionados son lábiles frente a la radiación UV.

El presente trabajo de Tesis Doctoral está subdividido en cinco capítulos.

El primer capítulo describe los antecedentes relevantes publicados sobre la fotorreactividad de los ésteres y amidas en diferentes medios de reacción.

El segundo capítulo aborda el estudio de la fotoquímica de los 3-metil-2-butenato de arilo en medio homogéneo (solventes orgánicos) donde se analizan los aspectos fotofísicos y fotoquímico preparativo, proponiéndose un mecanismo de reacción que se ajusta a los resultados experimentales obtenidos.

El tercer capítulo describe los resultados obtenidos en el estudio del fotorreordenamiento de Fries de una serie de 3-metil-2-butenato de arilo en un sistema bifásico (ciclohexano – solución acuosa de KOH), lográndose preparar una serie de 2,2-dimetil-4-cromanonas convenientemente sustituidas a través de un método fotoquímico de tipo “*one-pot*”.

En el capítulo cuatro se estudia el fotorreordenamiento de Fries de una serie de acetanilidas convenientemente sustituidas en medio microheterogéneo (sistema micelar) generado con diferentes surfactantes iónicos (catiónicos y aniónicos) y neutros. La primera parte de este capítulo describe los experimentos realizados con el objeto de mostrar que las acetanilidas se ubican dentro del entorno hidrofóbico de la micela a través de métodos espectroscópicos. La segunda parte estudia el fotorreordenamiento de Fries de las acetanilidas en este medio restringido demostrando una significativa selectividad de formación del regio isómero *orto*-reordenado.

En el capítulo cinco se detalla la metodología de trabajo y las técnicas experimentales utilizadas.

Referencias

- ¹ (a) Fries, K.; Finck, G., *Chemische Berichte*, **41**, 4271–4284 (1908); (b) Fries, K.; Pfaffendorf, W.,
² Balkus, Jr., K.J.; Khanmamedova, A.K.; Woo, R., *J. Mol. Catal. A*, **134**, 137-143 (1998).
- ³ (a) Anderson, J. C.; Reese, C. B.; *Proc. Chem. Soc London*, 217, (1960); (b) Kobsa, H. J.; *Org. Chem.*,
27, 2293-2298 (1962).
- ⁴ Srieraghavan, K, Ramakrishnan, V. T., *Tetrahedron*, **59**, 1791-1796 (2003)
- ⁵ (a) Bellus, D.; *Adv. Photochem.*, **8**, 140-141, (1971); (b) Miranda, M. A. In *Organic Photochemistry and Photobiology*; Horspool, W. M.; Song, P. S., Eds. CRC Press: Boca Raton; 1995; Chapter 47; pp 570 – 578. (c) M. A. Miranda, F. Galindo. "The photo-Fries rearrangement". In *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, Vol. 9, Edited by V. Ramamurthy, Marcel Dekker, pp. 43-132 (2003).
- ⁶ (a) Gristan, N. P.; Vostokov, M. V.; Yurkovskaya, A. V.; Tsentlovich, Y. P., *XV Congreso de la IUPAC*, Agosto de 1994, Praga, Checoslovaquia. (b) Gristan, N. P.; Tsentlovich, Y. P.; Yurkovskaya, A. V.; Sagdeev, R. Z., *J Phys. Chem.*, **100**, 4448- 4458 (1996).
- ⁷ Arai, T.; Tobari, S.; Shizuka, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3968 – 3975 (1995).
- ⁸ (a) Meyer, J. W.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2187 (1970). (b) Meyer, J. W.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2219 (1972).
- ⁹ Plank, D. A., *Tetrahedron Lett.*, 5423 (1968).
- ¹⁰ Sandner, M. R.; Hedaya, E.; Trecker, D., *J. J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7249 (1968).
- ¹¹ Coppinger, G. M., Bell, E. R., *J. Phys. Chem.*, **70**, 3479 (1966).
- ¹² Sandner, M. R.; Trecker, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5725 (1967).
- ¹³ Gorodetsky, M; Mazur, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5213 (1964).
- ¹⁴ Shizuka, H.; Morita, T.; Mori, Y.; Tanaka, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 1831 (1969).
- ¹⁵ Finnegan, R. A.; Mattice, J. J. *Tetrahedron*, **21**, 1015 (1965).
- ¹⁶ (a) Lally J. M.; Spillane W. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 8 (1987), (b) Lally J. M.; Spillane, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 803 (1991).
- ¹⁷ Ohara, M., Watanabe, K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **14**, 820 (1975)
- ¹⁸ (a) Syamala, M.S., Nageswar Rao, B., Ramamurthy, V, *Tetrahedron*, **44**, 7234, (1988). (b) Banu, H.S., Pitchumani, K., Srinivasan, C., *Tetrahedron*, **55**, 9601-9610 (1999).
- ¹⁹ Pitchumani, K., Warriar, M., Cui, C., Weiss, R.G., Ramamurthy, V., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6251-6254 (1996)
- ²⁰ Pattabiraman, M., Kaanumalle, L.S., Ramamurthy, V., *Langmuir*, **22**, 2185-2192 (2006).
- ²¹ Baldvins, J. E.; Cui, C., Weiss, R. G. *Photochem. Photobiol.*, **63**, 726 (1996).
- ²² Tung, C.-H., Xu, X.-H. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 127(1999).
- ²³ (a) Weiss, R. G.; Cui, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9820 (1993). (b) Cui, C.; Naciri, J.; He, Z.; Jenkins, R. M.; Lu, L.; Ramesh, V.; Hammond, G. S., Weiss, R. G. *Quim. Nova*, **16**, 578 (1993).
- ²⁴ (a) Gu, W.; Weiss, R. G. *J. Org. Chem.*, **66**, 1775 (2001); (b) Gu, W.; Abdallah, D. J.; Weiss, R. G. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **139**, 79 (2001); (c) Gu, W.; Weiss, R. G. *Tetrahedron*, **56**, 6913 (2000); (d) Gu, W.; Weiss, R. G. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, **2**, 117 (2001).
- ²⁵ (a) S. M. Bonesi, R. Erra-Balsells., *J. Photochem. Photobiol., Sec. A: Chem.*, **56**, 55-72 (1991); (b) S. M. Bonesi, R. Erra-Balsells, *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, **110**, 271-284 (1997); (c) S. M.

- Bonesi, L. Crevatin, R. Erra-Balsells, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **3**, 381-388 (2004), (d) Laura K. Crevatin, Sergio M. Bonesi, R. Erra-Balsells, *Helvetica Chimica Acta*, **89**, 1147 (2006).
- ²⁶ (a) Meallier, P. *Handbook of Environmental Chemistry*; Boule, P., ed.; Springer-Verlag: Berlin; Vol. 2 (1999); (b) Sturini, M.; Fasani, E.; Prandi, C.; Albini, A. *Chemosphere*, **35**, 931 (1997).
- ²⁷ Sanjuan, A.; Aguirre, G.; Alvaro, M.; Garcí a, H.; Scaiano, J. C. *Appl. Catal. B: Environ.*, **25**, 257 (2000).
- ²⁸ Climent, M. J.; Miranda, M. A. *J. Chromatogr. A*, **738**, 225 (1996).
- ²⁹ Castell, J. V.; Gómez-L., M. J.; Mirabet, V.; Miranda, M. A. Morera, I. M. *J. Pharm. Sci.*, **76**, 374 (1987).
- ³⁰ Cohen, S. M.; Young, R. H.; Markhart, A. H. *J. Polym. Sci. A*, **9**, 3263 (1971).
- ³¹ Rivaton, A.; Mailhot, B.; Soulestin, J.; Varghese, H.; Gardette, J. L.; *Polym. Degrad. Stab.*, **75**, 17 (2002).
- ³² (a) Clark, D. T.; Munro, H. S. *Polym. Degrad. Stab.*, **4**, 441 (1982); (b) Hoyle, C. E.; Shah, H.; Nelson, G. L. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, **30**, 1525 (1992).
- ³³ (a) Wilhelm, C.; Rivaton, A.; Gardette, J.-L. *Polymer*, **39**, 1223 (1998); (b) Liaw, D. J.; Lin, S. P.; Liaw, B. Y. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, **37**, 1331 (1999).
- ³⁴ Carlsson, D. J.; Gan, L. H.; Wiles, D. M. *Can. J. Chem.*, **53**, 2337 (1975).
- ³⁵ Tessier, T.G., Frechet, J.M.J., Willson, C. G., Ito, H., *Am. Chem. Soc Symp Ser.*, **266**, 269-292, (1984)
- ³⁶ (a) Bellus, D.; Hrdlovic, P., *Chem. Rev.*, **67**, 599 (1967). (b) Martin, R. *Org. Prep. Proc. Int.*, **24**, 369 (1992).
- ³⁷ (a) Alvaro, M.; Garcia, H.; Iborra, S.; Miranda, M.; Primo, J.; *Tetrahedron*, **43**, 143 (1987). (b) Miranda, M.; Primo, J.; Tormos, R., *Heterocycles*, **27**, 673 (1988). (c) Miranda, M.; Primo, J.; Tormos, R., *Tetrahedron*, **43**, 2323 (1987). (d) Alvaro, M.; Garcia, H.; Iborra, S.; Miranda, M.; Primo, J., *Heterocycles*, **23**, 1983 (1985). (e) Garcia, H.; Iborra, S.; Miranda, M.; Primo, J. *J. Org. Chem.*, **51**, 4432 (1986). (f) Fillol, L., Martinez-Utrilla, R., Miranda, M. A., Morera, I., *Monatsh. Chem.*, **120**, 863, (1989). (g) Garcia, H., Iborra, S., Miranda, M. A., Primo, J., *Heterocycles*, **24**, 2511 (1986). (h) Díaz-Mondéjar, M. R., Miranda, M. A., *Tetrahedron*, **38**, 1523, (1982). (i) Belled, C., Miranda, M. A., Simón-Fuentes, A., *An. Quím.C*, **85**, 39, (1989).
- ³⁸ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 734 (1976).
- ³⁹ Alvaro, M.; García, H.; Iborra, S.; Miranda, M. A.; Primo, J. *Tetrahedron*, **43**, 143 (1987).
- ⁴⁰ Belled, C.; Miranda, M. A.; Simon-Fuentes, A. *An. Quím.*, **86**, 431 (1990).
- ⁴¹ (a) Crouse, D. J.; Hurlbut, S. L.; Wheeler, D. M. S. *J. Org. Chem.*, **46**, 374 (1981); (b) Kende, A. S., Belletire, T. J.; Hume, E.; Airey, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **97**, 4425 (1975).
- ⁴² Lewis, J. R.; Paul, J. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 770 (1981).
- ⁴³ Suau, R.; Valpuesta, M.; Torres, G. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1315 (1995).
- ⁴⁴ Magnus, P.; Lescop, C. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7193 – 7196 (2001).
- ⁴⁵ Okada, K.; Suzuki, R.; Yokota, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **63**, 257 (1999).
- ⁴⁶ Ban, Y.; Yoshida, K.; Goto, J.; Oishi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6990-6992 (1981).

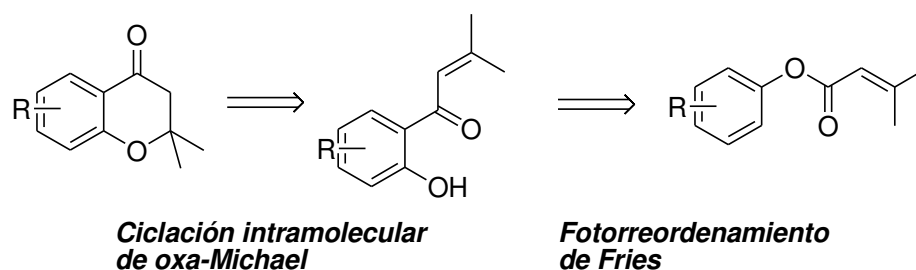
⁴⁷ (a) Miranda, M.; Primo, J.; Tormos, R., *Heterocycles*, **32**, 1159 (1991). (b) Bowers, W. S.; Ohta, T.; Cleere, J. S.; Marsella, P. A. *Science*, **193**, 542 (1976). (c) Ohta, T.; Bowers, W.S., *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 2788 (1977). (d) Pratt, G. E.; Bowers, W. S., *Nature*, **265**, 548 (1977).

⁴⁸ C. Samaniego López, R. Erra Balsells, S. M. Bonesi, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4387 – 4390, (2010).

Capítulo 2

Fotoquímica de algunos 3-metil-
2-butenosatos de (hetero)arilo
en medio homogéneo

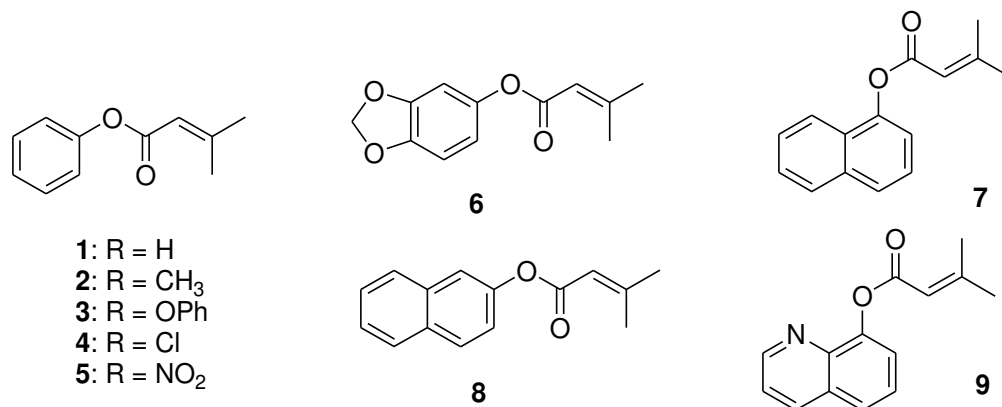
Como se describió en el capítulo anterior, en general, el fotorreordenamiento de Fries de aril ésteres permite preparar *orto*-hidroxifenonas mediante la ruptura del enlace O-CO para formar un nuevo enlace C-CO¹. Estos sintones son útiles en química orgánica ya que están involucrados como intermediarios en la síntesis de compuestos biológicamente activos como, por ejemplo, naftoquinonas y pesticidas, así como en la preparación de agentes fotográficos². Sin embargo, la fotofísica y fotoquímica de los 3-metil-2-butenosatos de arilo no han sido estudiadas detalladamente a la fecha. De hecho, los *orto*-acilfenoles sustituidos pueden ser considerados como intermediarios valiosos para la preparación de 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas, tal cual se muestra en el *Esquema 1* la propuesta retrosintética que involucraría una reacción fotoquímica para preparar dicho sintón. El interés de preparar derivados de 4-cromanonas se debe a que son compuestos que presentan actividad biológica³ y, además, la síntesis térmica de las 4-cromanonas así como el comportamiento químico y la frecuencia con que aparece en la naturaleza el núcleo 4-cromanona han sido objeto de estudios que se han informado en diferentes trabajos de revisión lo que indica la relevancia de dichos heterociclos⁴.



Esquema 1. Análisis retrosintético de las 4-cromanonas.

El reordenamiento fotoquímico de Fries es una reacción suave y limpia, no siendo necesario el uso de solventes peligrosos, altas temperaturas ni de ácidos de Lewis como catalizadores. Además, los fotoproductos se obtienen con buen rendimiento químico y con una regioselectividad predecible. Resulta interesante comentar, a modo de ejemplo, que cuando se estudió el reordenamiento térmico de Fries del 3-metil-2-butenosato de fenilo fue necesario trabajar a 80 – 120 °C y en presencia de ácidos de Lewis tales como AlCl₃ o FeCl₃. Los productos formados, es decir, el regioisómero *orto* y la 4-cromanona esperados, se aislaron de la mezcla de reacción compleja⁵ con bajo rendimiento químico. Este y otros ejemplos ponen de manifiesto que el fotorreordenamiento de Fries es más ventajoso desde el punto de vista preparativo que la misma reacción en condiciones térmicas⁶.

Es por eso que se decidió estudiar sistemáticamente la fotoquímica preparativa de una serie de 3-metil-2-butenosatos de arilo en distintos solventes (ciclohexano, metanol y acetonitrilo) y diferentes longitudes de onda de excitación con el objeto de analizar la distribución de los fotorproductos de la fotorreacción de Fries y presentar un nuevo aporte a la fotoquímica de estos ésteres. Las estructuras de los 3-metil-2-butenosatos de (hetero)arilo (**1** – **9**) estudiados en este trabajo de Tesis se muestran en el *Esquema 2*.



Esquema 2. Estructuras de los 3-metil-2-butenosato de arilo.

Para realizar el estudio fotoquímico propuesto, previamente fue necesario sintetizar los ésteres. Los compuestos **6** – **9** fueron sintetizados previamente a este trabajo de Tesis en el laboratorio de Fotoquímica Orgánica mientras que los ésteres **1** – **5** se sintetizaron empleando la metodología descrita en la literatura⁷. La metodología de síntesis de los ésteres es muy simple y consistió en hacer reaccionar el correspondiente fenol sustituido con el cloruro de 3-metil-2-butenóilo en piridina a 0 °C durante 30 minutos. En todos los casos, los ésteres se obtuvieron con buenos a excelente rendimientos químicos y fueron aislados por cromatografía de adsorción en columna de la mezcla de reacción y caracterizados por espectroscopía de RMN-¹H y ¹³C. En la *Figura 1* se muestran, a modo de ejemplo, los correspondientes espectros de RMN de los ésteres **3** y **5**.

Como puede observarse de los espectros de RMN-¹H de los ésteres **3** y **5**, los compuestos se caracterizan por presentar señales diagnósticas que los identifican (ver *Figura 1(a)*). En ambos casos las señales correspondientes al hidrógeno vinílico (H(8)) presentan un desplazamiento químico (ca. 5,95 ppm) similar para cada uno de los sustratos, indicando que la posición y naturaleza del sustituyente no lo afecta significativamente. De la misma manera, se observa un comportamiento similar con las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo (H(10) e H(11)) para ambos ésteres. Los grupos metilos presentan desplazamientos químicos diferentes entre sí y esto se atribuye a que cada grupo metilo se encuentra con un entorno electromagnético distinto. Para el caso de los hidrógenos H(10) de ambos ésteres, se observa que las señales se ubican en un valor cercano a $\delta = 2,25$ ppm por encontrarse *syn* al grupo carbonilo, mientras que para el caso de los hidrógenos H(11) las señales se ubican a un valor de $\delta = 2,00$ ppm por encontrarse *anti* al grupo carbonilo. Por otro lado, las señales aromáticas presentan

desplazamientos químicos diferentes atribuibles al efecto del sustituyente en posición *para* respecto del grupo éster. Para el caso del éster **5**, los desplazamientos químicos de los hidrógenos H(2)/H(6) se observa a δ igual a 7,26 ppm y para los hidrógenos H(3)/H(5) se observa a δ igual a 8,25 ppm, presentando ambas señales la misma constante de acoplamiento J (8,60 Hz). Para el caso del éster **3**, se observa en la zona aromática dos multipletes bien definidos. Uno de ellos corresponden a los hidrógenos H(3') y H(5') del grupo fenoxi mientras el otro corresponde al resto de los hidrógenos tanto del grupo fenoxi como del grupo arilo. En términos generales, podemos decir que los ésteres sustituidos en posición *para* con diferentes grupos donores y aceptores de electrones solo presentan un significativo efecto del sustituyente sobre las señales espectroscópicas de los protones del anillo aromático mientras que la cadena alifática α,β -insaturada de los ésteres es insensible al cambio de la naturaleza del sustituyente.

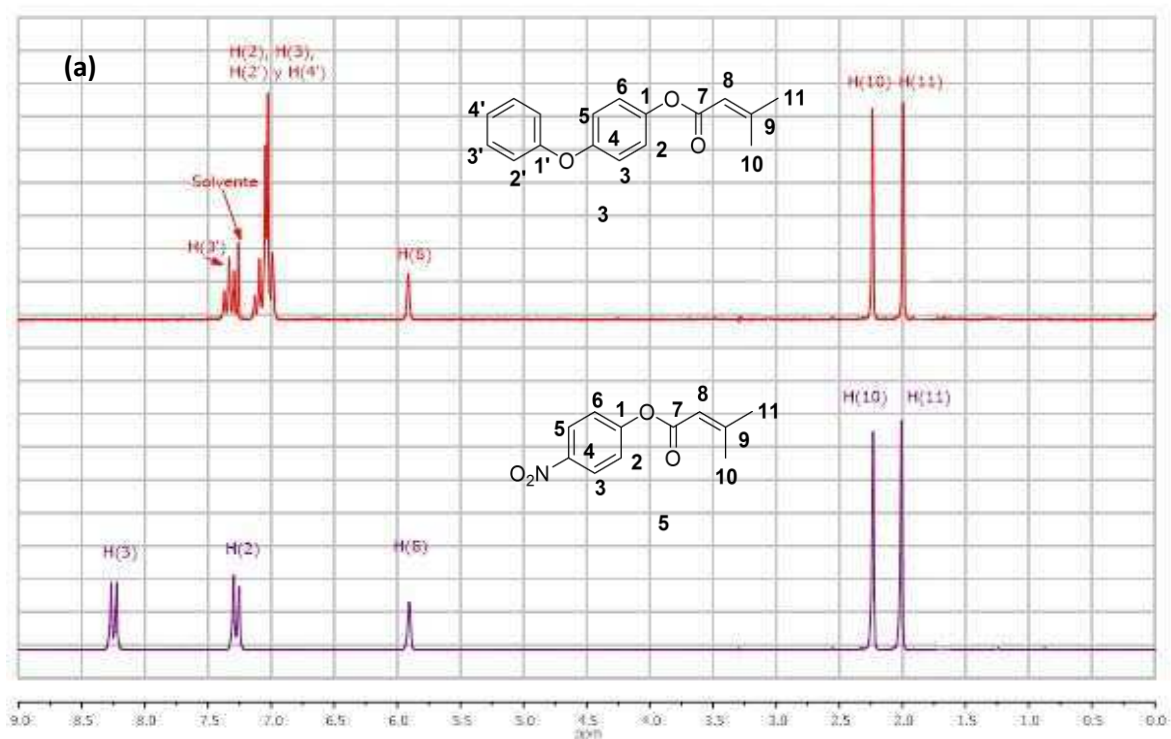


Figura 1(a). Espectros de RMN-¹H de los ésteres **3** y **5**.

Los espectros de RMN-¹³C de los ésteres **3** y **5** que se presentan en la *Figura 1(b)* muestran nuevamente que los carbonos de los metilos de la cadena alifática de los ésteres (C(10) y C(11)) exhiben desplazamientos químicos similares para ambos ésteres, con valores de δ igual a 27,7 ppm y 20,6 ppm, respectivamente. El desplazamiento químico del C(8) también permanece insensible al cambio del sustituyente observándose un valor de δ a *ca.* 115 ppm. La señal asignada al grupo carbonilo del éster **3** aparece en el espectro de RMN-¹³C a δ igual a 165,1 ppm, mientras que para el éster **5**, la misma señal se observa a campo más alto, a un valor de δ igual a 163,7 ppm. Las señales aromáticas de los ésteres **3** y **5** muestran que el efecto del sustituyente es significativo tanto sobre los carbonos C(2)/C(6) y C(3)/C(5) como sobre los carbonos C(4) y C(1), tal cual puede

observarse en los sendos espectros de RMN- ^{13}C que se muestran en la *Figura 1(b)*. Por ejemplo, el valor de δ del C(4) del éster **3** es igual a 157,4 ppm, mientras que para el mismo átomo de carbono en el éster **5**, el valor de δ es igual a 145,0 ppm. Asimismo, las señales de los carbonos C(2)/C(6) para el éster **3** presentan un valor de δ igual a 119,7 ppm mientras que para el éster **5**, los mismos átomos de carbono aparecen a δ igual a 122,6 ppm. Este cambio significativo en el desplazamiento químico se atribuye a la naturaleza del sustituyente, en un caso, un grupo donador de electrones (éster **3**) mientras que en el otro caso, el grupo es un atractor de electrones (éster **5**).

Del análisis de los espectros de RMN de ^1H como de ^{13}C para los ésteres sustituidos en posición *para* se concluye que el efecto del sustituyente opera significativamente sobre el anillo aromático de los ésteres, tanto sobre el núcleo protón como el núcleo carbono mientras que la cadena alifática α,β -insaturada de dichos ésteres muestran ser, en general, insensibles a la naturaleza de los sustituyentes donores y atractores de electrones.

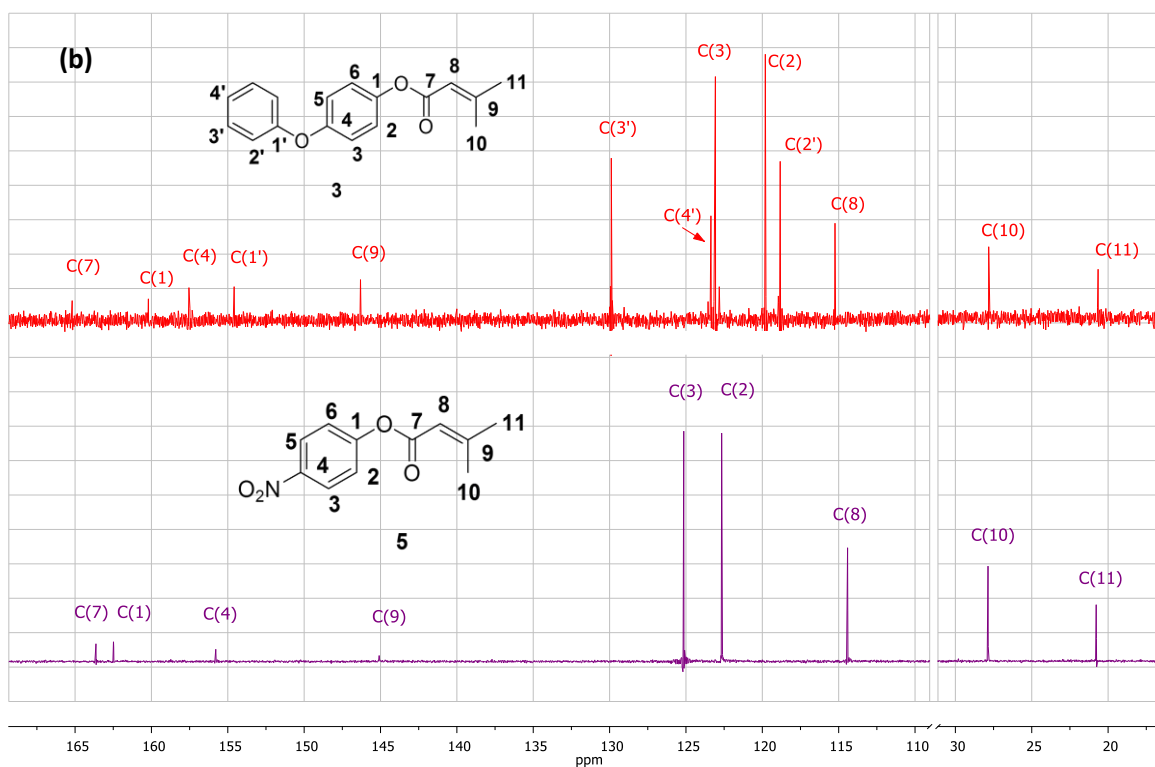
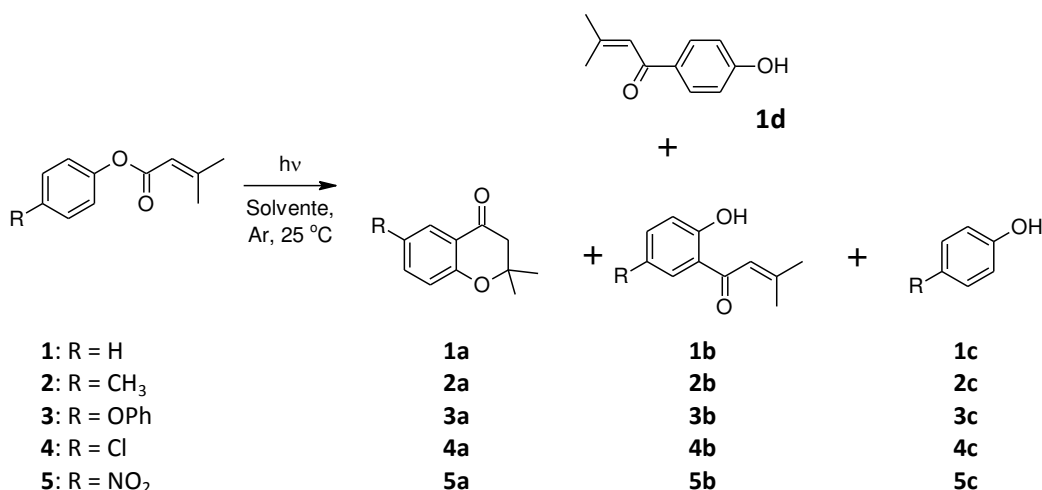


Figura 1(b). Espectros de RMN- ^{13}C de los ésteres **3** y **5**.

Una vez que los ésteres se prepararon y se caracterizaron espectroscópicamente, se procedió a estudiar sistemáticamente el comportamiento fotoquímico frente a la radiación UV en diferentes solventes orgánicos y a temperatura ambiente en escala preparativa (*ca.* 0,010 M) con el objeto de aislar y caracterizar a los fotoproductos formados. Los solventes seleccionados para realizar este estudio fueron ciclohexano, acetonitrilo y metanol que se caracterizan por presentar diferente polaridad y proticidad. Asimismo, los experimentos se llevaron a cabo a dos longitudes de onda de excitación diferentes (254 y 313 nm) bajo atmósfera inerte de Argón y a temperatura

ambiente. Las soluciones de los ésteres, contenidas en frascos Erlenmeyer de cuarzo (transparentes a la radiación UV), se irradiaron hasta conversión total del éster según se pudo confirmar al seguir las irradiaciones por cromatografía de adsorción en capa delgada (ccd). Paralelamente, las irradiaciones también fueron seguidas a diferentes intervalos de tiempos de irradiación por cromatografía gaseosa y cromatografía líquida. Una vez completada la irradiación, el solvente se evaporó a presión reducida obteniéndose en la mayoría de los casos un residuo sólido, mientras que en otros casos, se obtenía un residuo oleoso. Finalmente, los fotoproductos formados durante la irradiación se aislaron por cromatografía en columna de sílica gel a partir del residuo sólido u oleoso. Luego, los fotoproductos aislados se identificaron por métodos físicos y espectroscópicos (RMN- ^1H y ^{13}C) tal cual se describen en el Capítulo 5 (*Parte Experimental*).

En el *Esquema 3* se muestra la fotorreacción estudiada para los ésteres **1** – **5** y las estructuras de los correspondientes fotoproductos aislados y caracterizados.



Esquema 3. Productos formados por irradiación de los ésteres **1** – **5**.

En la *Figura 2* se muestran, a modo de ejemplo, los espectros de RMN- ^{13}C registrados en CDCl_3 (200 MHz) del éster **3**, el regioisómero **3b** y la 4-cromanona **3a**. En los espectros de RMN- ^{13}C de los fotoproductos **3a** y **3b** se puede observar que los desplazamientos químicos correspondientes a los carbonos carbonílicos de grupo cetona (C(7) para el compuesto **3b** y C(4) para el compuesto **3a**) se encuentran a valores mayores que 190 ppm mientras que para el éster **3** el desplazamiento químico del carbono carbonílico se encuentra alrededor de 165 ppm dado que corresponde al carbono carbonílico de un grupo éster. Por otro lado, los carbonos C(8) y C(9) correspondientes al sistema α,β -insaturado de los compuestos **3** y **3b** presentan sus señales en la zona aromática, siendo el desplazamiento químico del C(8) menor al del C(9) por encontrarse en posición α al grupo carbonilo. Para el caso de la 4-cromanona, al modificarse la hibridización de los C(8) y C(9) de sp^2 a sp^3 , y reasignándose la numeración en el heterociclo **3a** como C(3) y C(2), respectivamente, las correspondientes señales asociadas a estos carbonos se desplazan a campos más altos, tal cual se indican en el espectro de RMN- ^{13}C de la *Figura 2*. Es así que el C(3) presenta un desplazamiento químico a 79 ppm mientras que el C(2) presenta la señal de baja intensidad característica de carbonos cuaternarios centrada a 49 ppm. En el caso de los compuestos **3** y **3b** las

señales correspondientes a los carbonos del grupo metilo (C(10) y C(11)) se distinguen satisfactoriamente debido a que ambos metilos se encuentran en entornos químicos diferentes. Mientras que para la 4-cromanona **3a**, ambos metilos ya no se diferencian y la señal de ambos se observa a 26,5 ppm. Finalmente, cabe agregar que el mismo comportamiento espectroscópico se ha observado para todos los ésteres estudiados y para todos los correspondientes fotoproductos reordenados así como para las respectivas 4-cromanonas. Las asignaciones de las señales y los valores de los desplazamientos químicos se describen detalladamente en el Capítulo 5 (*Parte Experimental*).

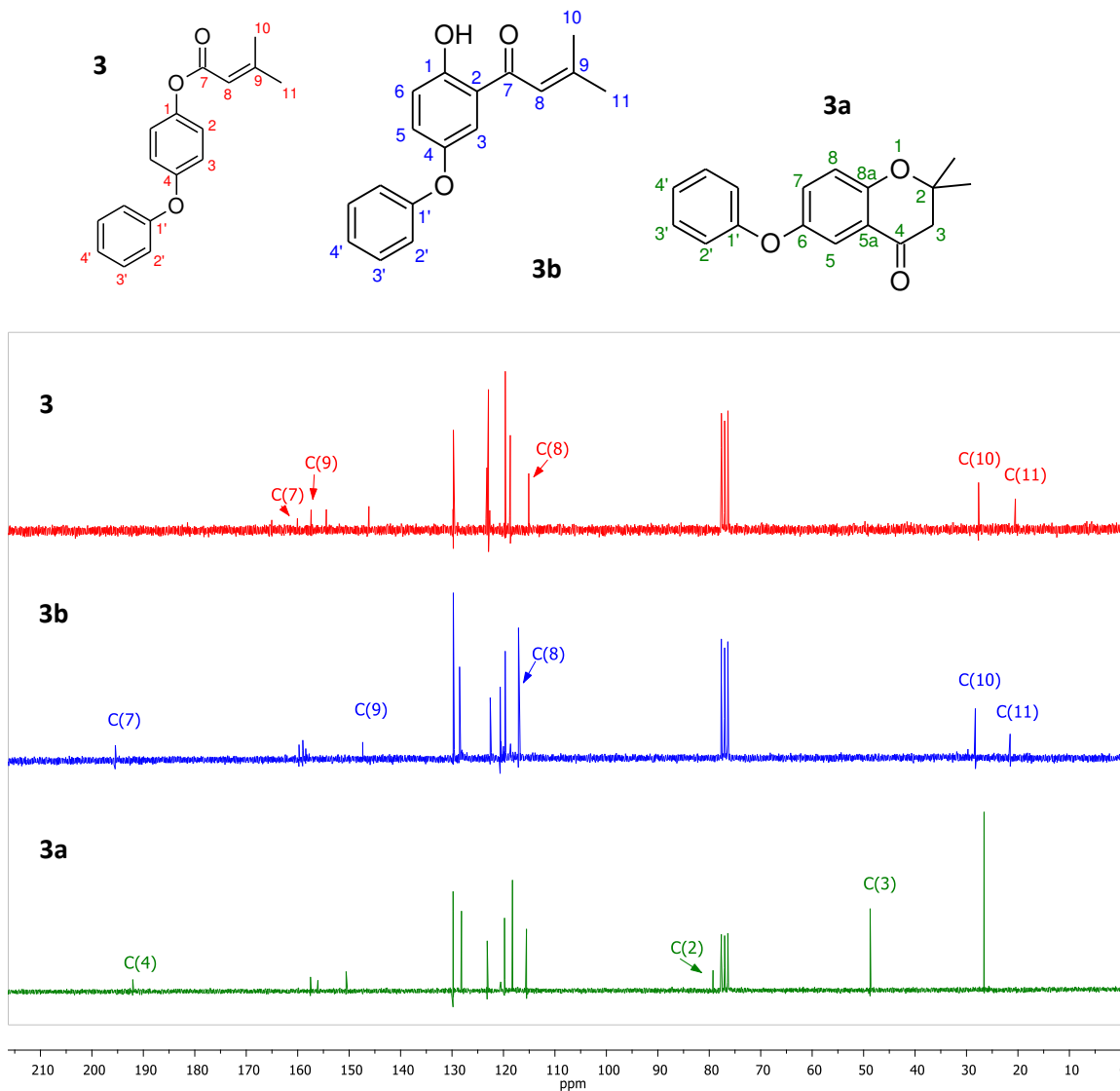


Figura 2. Espectros de RMN-¹³C de **3**, **3a** y **3b**.

En la *Tabla 1* se muestran los resultados obtenidos cuando se irradiaron las soluciones de los ésteres **1** – **5** a 254 nm, en diferentes solventes, bajo atmósfera inerte (Ar) y a temperatura ambiente. A partir de estos resultados, se observa que cuando se irradió al éster 3-metil-2-

butenoato de fenilo (**1**) en ciclohexano y a λ_{exc} : 254 nm, se obtuvieron los productos reordenados 1-(2-hidroxifenil)-3-metil-2-buten-1-ona (**1b**) y 1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-buten-1-ona (**1d**) y el fenol (**1c**), que son los típicos fotoproductos esperados del fotorreordenamiento de Fries y, llamativamente, también se formó la 4-cromanona (**1a**), que no es un fotoproducto típico de la fotorreacción. El mismo comportamiento fotoquímico y distribución de fotoproductos se observó para el éster **1** cuando los experimentos se realizaron tanto en acetonitrilo como en metanol y excitando a las soluciones con λ_{exc} : 254 nm. En estos experimentos no se observaron la formación de fotoproductos secundarios en las soluciones irradiadas del tipo acoplamiento de radicales arilo – arilo, arilo – alquilo ni fotoproductos que resulten de la pérdida de monóxido de carbono, lo que implica que el grupo acilo migra eficientemente en la caja del solvente sin descomponerse.

Tabla 1. Rendimiento de los fotoproductos obtenidos por irradiación de los ésteres **1 – 5**.

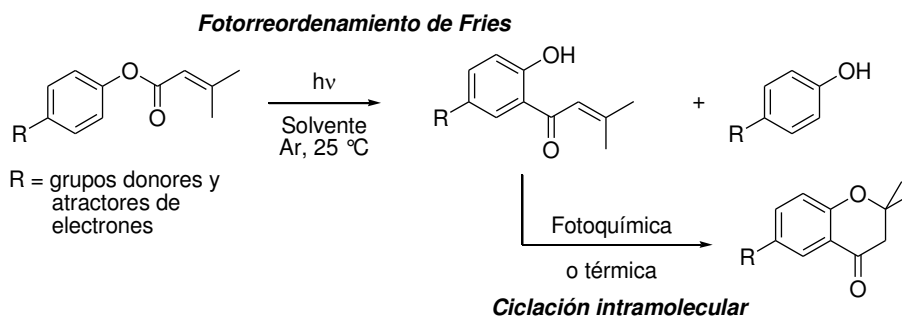
Compuesto	Solvente	Rendimiento de los fotoproductos (%) ^a			
		1a	1b	1c	1d
1	Ciclohexano	24	11	21	22
	Acetonitrilo	17	15	25	20
	Metanol	14	16	19	31
2		2a	2b	2c	
	Ciclohexano	23	23	12	
	Acetonitrilo	20	37	15	
	Metanol	5	40	31	
3		3a	3b	3c	
	Ciclohexano	20	21	13	
	Acetonitrilo	23	27	15	
	Metanol	11	36	21	
4		4a	4b	4c	
	Ciclohexano	27	5	22	
	Acetonitrilo	27	1	28	
	Metanol	28	16	25	
5		5a	5b	5c	
	Ciclohexano	---	5	23	
	Acetonitrilo	---	---	38	
	Metanol	---	---	54	

^a Calculados por CG. Condiciones experimentales. λ_{exc} : 254 nm. Concentración de éster: 0,010 M. Atmósfera: Argón. T: 25 °C.

Luego, se llevó a cabo la reacción fotoquímica de los ésteres arílicos *para*-sustituídos **2 – 5** (ver *Esquema 3*) que presentan en sus estructuras grupos atractores y donores de electrones. Los resultados también mostrados en la *Tabla 1* nos indican que los ésteres **2**, **3** y **4** tienen un comportamiento fotoquímico similar al observado para el éster **1** en los tres solventes estudiados. Nuevamente, se concluye que al irradiar a los ésteres **2 – 4** se forman los fotoproductos esperados para la fotorreacción de Fries, es decir, el regioisómero *orto* y el correspondiente fenol, pero también se forman las 4-cromanona sustituidas en posición 6. Un comportamiento diferente se

observó para el caso del éster **5**, el 3-metil-2-butenosato de *para*-nitrofenilo. Cuando se irradió al éster **5** en los tres solventes estudiados, el fotoproducto que se formó fue el *para*-nitrofenol y solamente en ciclohexano se detectó un 5 % del regioisómero *orto*. Tal comportamiento fotoquímico se debe a un cambio de la multiplicidad del estado electrónico excitado fotorreactivo que para el caso del éster **5** resulta ser el estado electrónico triplete de menor energía. Este cambio de multiplicidad se ve altamente favorecido para sustratos orgánicos que en su estructura presentan un grupo nitro⁸. En general se sabe que el grupo nitro unido a un anillo aromático es capaz de poblar eficientemente el estado excitado triplete de menor energía (T_1) por efecto de acoplamiento spin – orbita y presentan valores de rendimientos cuánticos de cruce de intersistema (ϕ_{isc}) que son del orden o mayor que 0,50⁹. Dicho proceso fotofísico hace que la reactividad fotoquímica de los nitro arenos, en general, y para el éster **5**, en particular, ocurra desde el T_1 y no desde el S_1 , lo que implica que el curso de la reacción sea diferente dando en la mayoría de los casos fotoproductos diferentes, tal cual se observa para el caso del éster **5**. Para el resto de los ésteres **1 – 4**, el estado electrónico de menor energía es el singulete. Más adelante en este capítulo retomaremos otra vez el tema de la multiplicidad del estado electrónico fotorreactivo.

Los resultados obtenidos en escala preparativa para los ésteres **1 – 4** muestran claramente que durante la fotorreacción ocurre dos pasos consecutivos: i) la reacción de fotorreordenamiento de Fries de los ésteres y, ii) la reacción de ciclación intramolecular de los regioisómeros *orto* para dar las correspondientes 4-cromanonas, tal cual se muestra en el *Esquema 4*.

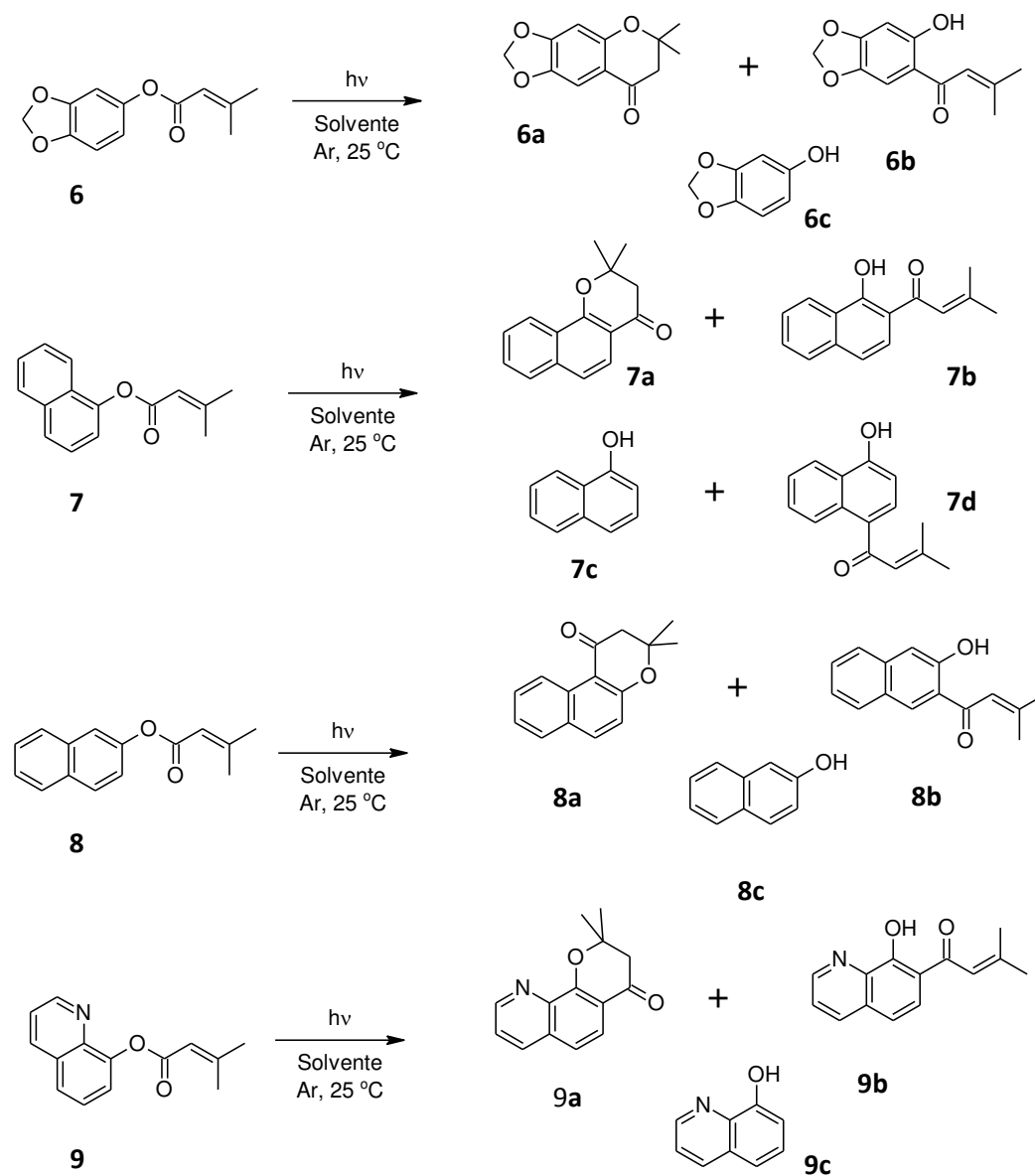


Esquema 4. Fotorreacción de los ésteres **1 – 5** en medio homogéneo.

Teniendo en cuenta los resultados descritos hasta ahora, decidimos avanzar con el estudio sistemático del fotorreordenamiento de Fries de sistemas policíclicos y heterocíclicos y para ello se irradiaron los ésteres **6 – 9** cuyas estructuras se vuelven a mostrar en el *Esquema 5*. Las irradiaciones de los ésteres **6 – 9** se realizaron usando como solvente ciclohexano, en atmósfera de Argón y excitando las soluciones a dos longitudes de onda diferentes: 254 nm y 313 nm. La metodología general fue la misma que la aplicada para el caso de los ésteres **1 – 5**. En el *Esquema 5* se muestra la fotorreacción estudiada para los ésteres **6 – 9** y las estructuras de los

correspondientes fotoproductos aislados por métodos cromatográficos y caracterizados por métodos físicos y espectroscópicos.

Como puede observarse en el *Esquema 5*, los ésteres heteroarílicos y policíclicos se fotorreordenan dando los regioisómeros *orto* (**6b – 9b**) y los correspondientes fenoles, además de formarse las 4-cromanonas (**6a – 9a**). Los rendimientos químicos obtenidos para las irradiaciones de los ésteres **6 – 9** realizadas en ciclohexano y a dos longitudes de onda de excitación se presentan en la *Tabla 2*. Además, en la *Figura 3* se muestra el seguimiento por cromatografía gaseosa de la fotorreacción de una solución del éster **7** ($2,06 \times 10^{-3}$ mol.dm⁻³) en ciclohexano, a temperatura ambiente y en atmósfera inerte.



Esquema 5. Productos formados por irradiación de los ésteres **6 – 9**.

Es interesante mencionar que el fotorreordenamiento de Fries de los ésteres **1** – **9** no ha sido investigado a la fecha con la excepción del éster **6**¹⁰. Miranda *et al.* estudiaron la fotoquímica de dicho éster realizando los experimentos en hexano y en hexano en presencia de K₂CO₃ sólido y anhidro. Los autores observaron que luego de 20 horas de irradiación a $\lambda_{exc} = 254\text{nm}$ de una solución de **6** en hexano, la fotorreacción no tuvo lugar. Por otro lado, cuando la reacción fotoquímica del compuesto **6** se lleva a cabo en las mismas condiciones antes indicadas pero en presencia de K₂CO₃ sólido y anhidro, el regioisómero **6b** se formaba con un rendimiento químico del 22%. Sin embargo, en nuestras condiciones experimentales, el comportamiento fotoquímico del éster **6** es diferente. De hecho, luego de irradiar por un tiempo de irradiación menor a 120 minutos y sin catálisis básica a una solución de **6** en ciclohexano se forman los fotoproductos esperados del fotorreordenamiento de Fries así como también la correspondiente 4-cromanona **6a**.

Como puede observarse en la *Tabla 2*, el comportamiento fotoquímico de los ésteres policíclicos y heterocíclicos es similar a lo observado para los ésteres **1** – **4**. En todos los casos, el producto mayoritario es el regioisómero *orto* (**6b** – **9b**) y también se forman las correspondientes 4-cromanonas. Nuevamente, la distribución de productos observado para los sistemas heterocíclicos y policíclicos nos permiten concluir que durante la fotorreacción ocurre dos pasos consecutivos: i) la reacción de fotorreordenamiento de Fries de los ésteres y, ii) la reacción de ciclación intramolecular de los regioisómeros *orto* para dar las correspondientes 4-cromanonas.

Tabla 2. Rendimiento de los fotoproductos obtenidos por irradiación de los ésteres **6** – **9**.

Compuestos	λ_{exc} (nm)	Rendimiento de fotoproductos (%) ^a			
		6a	6b	6c	
6	254	24	30	20	
	313	25	27	21	
		7a	7b	7c	7d
7	254	15	48	10	9
	313	17	47	11	10
		8a	8b	8c	
8	254	17	41	19	
	313	19	39	21	
		9a	9b	9c	
9	254	18	40	19	
	313	19	41	20	

^a Calculados por CG. Condiciones experimentales. Concentración de éster: 0,010 M. Atmósfera: Argón. T: 25 °C.

La *Figura 3* nos muestra que el consumo del éster **7** es eficiente y que éste se convierte en los fotoproductos provenientes del fotorreordenamiento de Fries (**7b**, **7c** y **7d**) y también se forma la 4-cromanona (**7a**). A tiempos cortos de irradiación se observa que el producto **7b** es el producto mayoritario y éste se mantiene así incluso a tiempos largos de irradiación. Es interesante observar que la formación de la 4-cromanona **7a** es significativa a tiempos mayores que 20 minutos. Este resultado nos indica y confirma efectivamente que la 4-cromanona **7a** no se forma a partir del

éster **7** sino que su formación se debe a la ciclación intramolecular de la 2-hidroxifenona **7b**. Más adelante, en este capítulo vamos a demostrar que efectivamente el fotoproducto **7b** se transforma en la 4-cromanona **7a** fotoquímicamente y térmicamente, dependiendo del solvente de reacción.

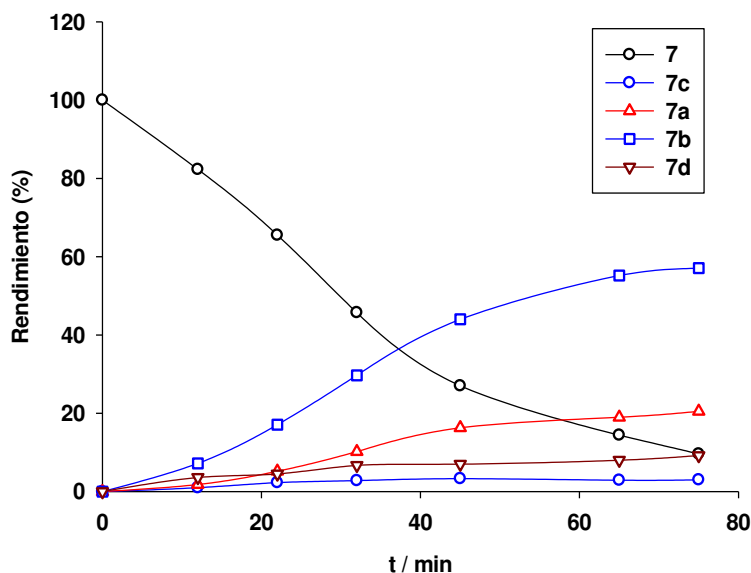


Figura 3. Seguimiento de la fotorreacción del éster **7** en medio homogéneo.

Otro aspecto interesante que resulta del análisis de los datos de la *Tabla 2* es que se obtienen resultados similares cuando las soluciones se irradian a dos longitudes de onda diferentes. Este comportamiento fotoquímico se puede explicar fácilmente. Esto se debe a que el estado electrónico excitado de menor energía es el estado electrónico foto reactivo y éste se puebla eficientemente a ambas longitudes de onda de excitación: 254 y 313 nm. Sin embargo, es necesario demostrar que dicho estado electrónico excitado de los ésteres es el singulete, tal cual lo describimos en el Capítulo 1 de este trabajo de Tesis. Para ello entonces, fue necesario estudiar las propiedades fotofísica de los ésteres **1 – 9**.

En una primera etapa se midieron los espectros de absorción UV – visible de los ésteres **1 – 9** en metanol, acetonitrilo y ciclohexano a 298 K y, en todos los casos, se determinaron los valores de la λ_{max} de absorción de la banda asignada al estado excitado de menor energía (transición electrónica $^1L_b(S_1-S_0)$). A modo de ejemplo, en la *Figura 4* se muestran los espectros de absorción UV – visible superpuestos de los ésteres **6**, **7** y **9** registrados en ciclohexano y se puede observar que esta familia de ésteres absorben a las longitudes de onda que se emplearon para realizar el estudio fotoquímico preparativo. En la *Tabla 3* se muestran los valores de λ_{max} de absorción de los ésteres estudiados medidos en metanol.

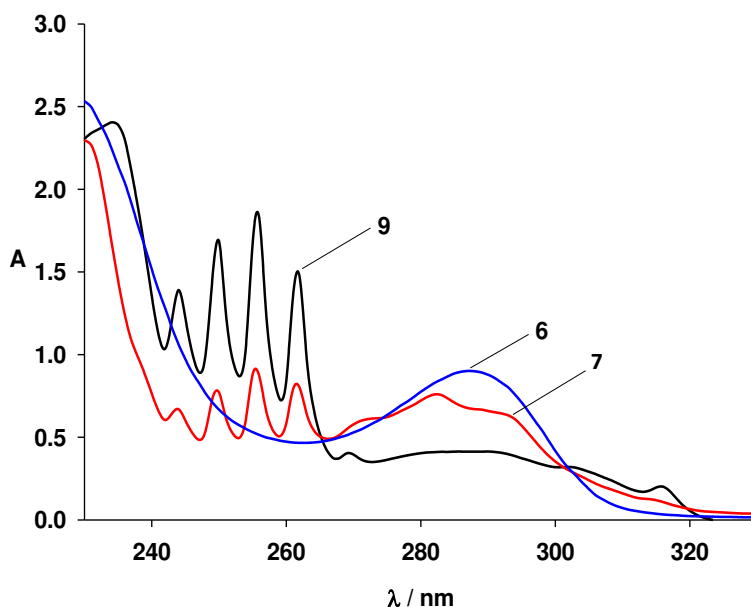


Figura 4. Espectros de absorción UV – visible de los ésteres **6**, **7** y **9** registrados en ciclohexano a 298 K. Concentración: $5,5 \times 10^{-5}$ mol.dm⁻³.

También se analizó la polaridad del solvente sobre los espectros de absorción UV – visible de los ésteres y la λ_{max} de la banda de menor energía y se observó que éstos no se ven afectados cuando se aumenta la polaridad del solvente desde ciclohexano a acetonitrilo. En la *Figura 5* se muestran los espectros de absorción UV – visible en diferentes solventes para el éster **6**.

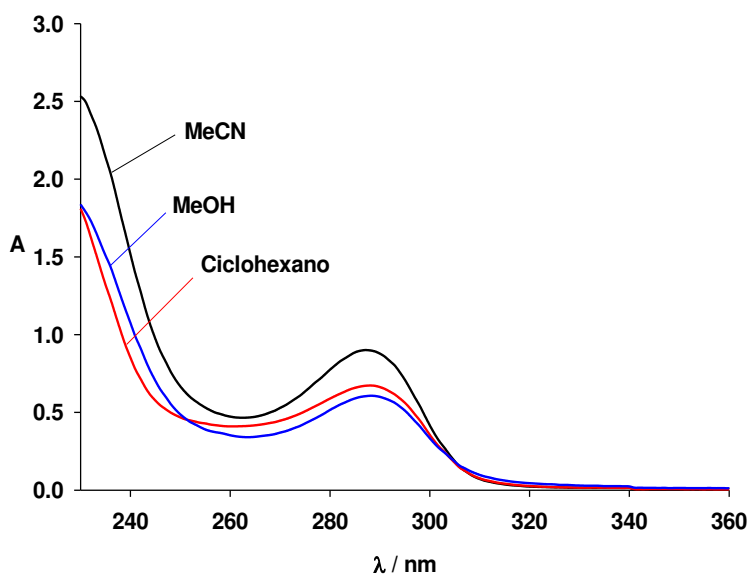


Figura 5. Espectros de absorción UV – visible del éster **6** registrado en ciclohexano, metanol y acetonitrilo a 298 K. Concentración: $4,0 \times 10^{-4}$ mol.dm⁻³.

Tabla 3. Parámetros espectroscópicos y fotofísicos de los ésteres **1 – 9**.

Ésteres	T: 298 K (Metanol)			T: 77 K (matriz sólida) ^a			
	Absorción		Fluorescencia	Fosforescencia			
	λ_{\max}/nm	λ_{\max}/nm	ϕ_f^b	λ_{\max}/nm	$E_T^c/\text{kcal.mol}^{-1}$	ϕ_p^d	τ_p/ms
1	265	281	0.006	490	58.2	0.28	> 1 ^e
2	254	281	0.017	440	52.3	0.17	> 1 ^e
3	255	280	0.015	445	52.9	0.19	> 1 ^e
4	254	281	0.018	477	59.7	0.10	> 1 ^e
5	260	ND ^f	ND ^f	485	60.7	0.06	> 1 ^e
6	287	343	0.022	451	63.2	0.11	2.4
7	285	346	0.025	451	63.2	0.10	2.3
8	285	346	0.067	397	55.6	0.11	2.9
9	280	342	0.014	477	59.7	0.15	> 1 ^e

^a Medidas realizadas en *i*-propanol – dietil eter (1:1). ^b Fluorescencia de referencia: naftaleno (λ_{exc} : 285 nm; $\lambda_{\text{max}}(\text{flu})$: 318 nm; ϕ_f : 0.040); Error de $\pm 10\%$. ^c Calculado a partir de los valores de $\lambda_{\text{max}}(\text{fos})$. ^d Referencia de fosforescencia: benzofenona (λ_{exc} : 337 nm; $\lambda_{\text{max}}(\text{fos})$: 415 nm, ϕ_p : 1.00) Error de ± 0.02 . ^e Tiempo de vida media (τ_p) con valores por debajo del límite de detección (*i.e.*, 1 ms). Error de ± 0.7 . ^f ND: no detectado.

Continuando con el estudio de los procesos fotofísicos de los ésteres **1 – 9**, se procedió a registrar los espectros de emisión fluorescente de los mismos en metanol en atmósfera inerte y los valores de longitud de onda máximo de emisión fluorescente ($\lambda_{\text{max}}(\text{em})$) se muestran en la *Tabla 3*. La excitación con λ_{exc} : 265 nm de la solución metanólica del éster **1** se caracteriza por presentar un espectro de emisión fluorescente muy débil con una $\lambda_{\text{max}}(\text{em})$ igual a 281 nm, mientras que excitando soluciones metanólicas de los ésteres **1 – 8** con λ_{exc} : 255-285 nm induce una emisión fluorescente en la región entre 270-346 nm. En todos los casos, se observa que las banda de absorción de menor energía se solapan con las bandas anchas de emisión fluorescente en la transición 0 – 0. También se observa que el corrimiento de Stokes es casi inexistente lo que implica una similitud estructural entre el estado fundamental y el estado excitado de los ésteres. La *Figura 6* muestra, como ejemplo, la superposición del espectro de absorción UV-visible y el espectro de emisión de fluorescente del compuesto **7** realizado en ciclohexano a 298 K y en atmósfera inerte.

A partir de los espectros de emisión fluorescente se midieron los rendimientos cuánticos de emisión fluorescente (ϕ_f) de los ésteres **1 – 8** a temperatura ambiente utilizando al naftaleno como actinómetro fluorescente cuyo valor de ϕ_f es conocido y se tomó de la literatura ($\phi_f = 0.040^{11}$). Los valores obtenidos se muestran en la *Tabla 3*. Como puede observarse en la tabla, los valores obtenidos de ϕ_f de los ésteres son menores a 0,1 lo que nos indica que los ésteres son cromóforos fluorescentes muy débiles y que una vez que el estado electrónico excitado singulete se puebla, los procesos de desactivación del estado excitado que ocurren eficientemente son la liberación de calor al medio (ϕ_{IC}) y el cruce de intersistema (ϕ_{ISC}), además de competir el proceso de emisión fluorescente (ϕ_f).

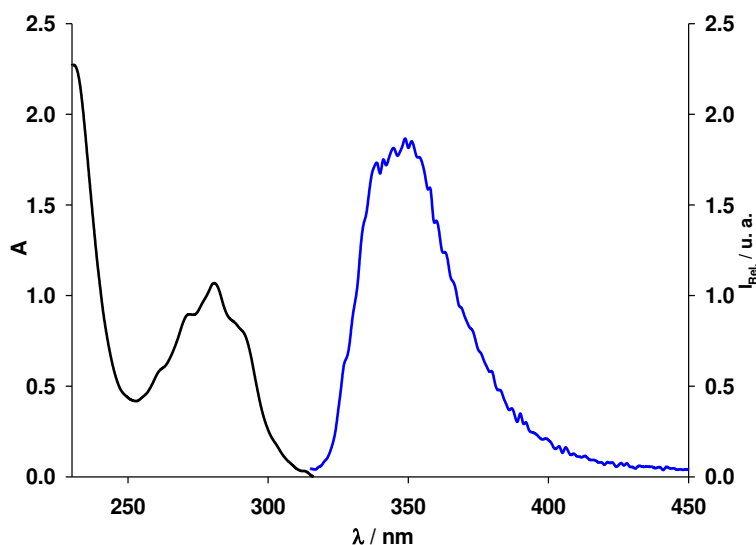


Figura 6. Espectros de absorción UV – visible y espectro de emisión fluorescente del éster **7** registrados en ciclohexano a 298 K y en atmósfera inerte. Concentración: $4,0 \times 10^{-4}$ mol. dm^{-3} .

El comportamiento fotofísico del éster **5** es diferente respecto del resto de los ésteres, tal cual se puede observar en la *Tabla 3*. Como era de esperar, el éster **5** no es un cromóforo fluorescente debido a que presenta en su estructura un grupo nitro y, en consecuencia, el acoplamiento spin – órbita favorece que el estado electrónico excitado singulete de dicho éster se desactive eficientemente liberando calor al medio y cambiando de multiplicidad electrónica poblando el estado excitado triplete de menor energía (T_1).⁸ Tales procesos de desactivación del estado electrónico singulete de menor energía son suficientemente rápidos como para inhibir la emisión fluorescente.

Paralelamente, se intentó medir el tiempo de vida media de emisión fluorescente (τ) de soluciones de los ésteres **1 – 8** empleando la espectroscopía de emisión fluorescente resuelta en el tiempo (Time Correlated – Single Photon Counting). Sin embargo, y a pesar que los ésteres presentaban un espectro de emisión fluorescente débil, los esfuerzos fueron infructuosos. En todos los casos, los valores estimados se encuentran por debajo del límite de detección de la técnica empleada ($\tau > 5$ ns) y por tal motivo no se indican en la *Tabla 3*. Esto implica que las vías no radiativas de desactivación del estado excitado singulete (conversión interna y cruce entre sistemas) compiten eficientemente con el proceso de emisión fluorescente.

Con el objeto de determinar los valores de las energías de los estados electrónicos triplete (E_T) de los ésteres en estudio se procedió a registrar los espectros de emisión fosforescente mediante el uso de un espectrofluorómetro. Para ello se prepararon soluciones de los ésteres **1 – 9** en una mezcla de solventes constituida por *i*-propanol y dietiléter en proporción 1:1 (v:v). Para registrar los espectros de emisión fosforescente de los ésteres **1 – 9** previamente es necesario generar una matriz sólida sumergiendo los tubos de cuarzo que contienen las soluciones antes descritas en nitrógeno líquido (77 K). Luego, excitando las matrices sólidas con λ_{exc} entre 255 y

285 nm se indujo la emisión fosforescente de los ésteres en la región entre 300-600 nm. En la *Figura 7* se muestran los espectros de absorción UV – visible y de emisión fluorescente del éster **7** en ciclohexano y de emisión fosforescente en matriz sólida a 77 K.

Los valores de las λ_{max} de emisión fosforescente y los valores de la energía del estado excitado triplete (E_T) estimados se muestran en la *Tabla 3*.

A partir de los espectros de emisión fosforescentes de los ésteres **1 – 9**, se procedió a integrar dichos espectros y se calcularon los valores de los rendimientos cuánticos de emisión fosforescente (ϕ_p) utilizando, en esta oportunidad, benzofenona como actinómetro de fosforescencia¹¹. Para esto, se registró el espectro de emisión fosforescente de la benzofenona en las mismas condiciones experimentales (matriz sólida, 77 K). Los valores así calculados se muestran también en la *Tabla 3*. Tal cual puede apreciarse en dicha tabla, los valores de ϕ_p varían entre 0,10 y 0,28, indicándonos que los ésteres estudiados son mejores cromóforos fosforescentes que fluorescentes. Sin embargo, la desactivación del estado excitado triplete de menor energía de los ésteres estudiados *vía* un proceso no radiativo (ϕ_{NR}) se ve altamente favorecido incluso en matriz sólida a 77 K, a juzgar de los valores de ϕ_{NR} que varían entre 0,90 y 0,70.

Por último se midieron los tiempo de vida media de emisión fosforescente (τ_p) de los ésteres **1 – 9** haciendo uso del mismo espectrofluorómetro que permite registrar las curvas de decaimiento de la emisión fosforescente en matriz sólida a 77 K. Los valores de τ_p obtenidos también se muestran en la *Tabla 3* pero solamente para los ésteres **6 – 8** ya que para el resto de los ésteres, los tiempos de vida media fueron menores al límite de detección (> 1 ms) del equipo utilizado.

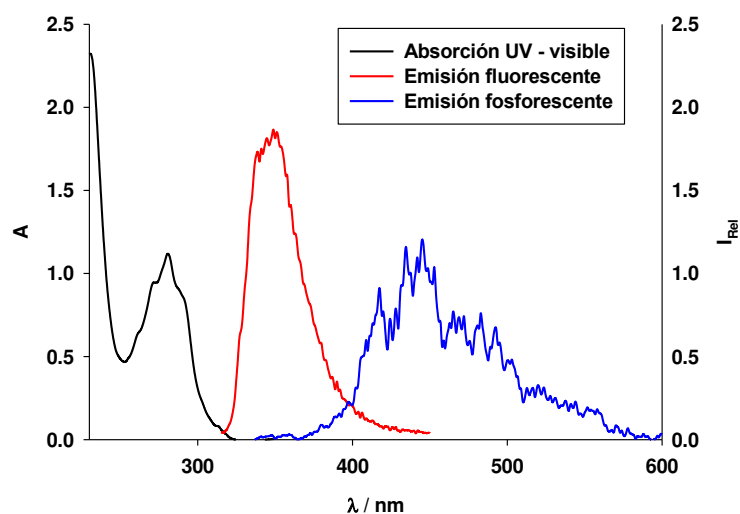
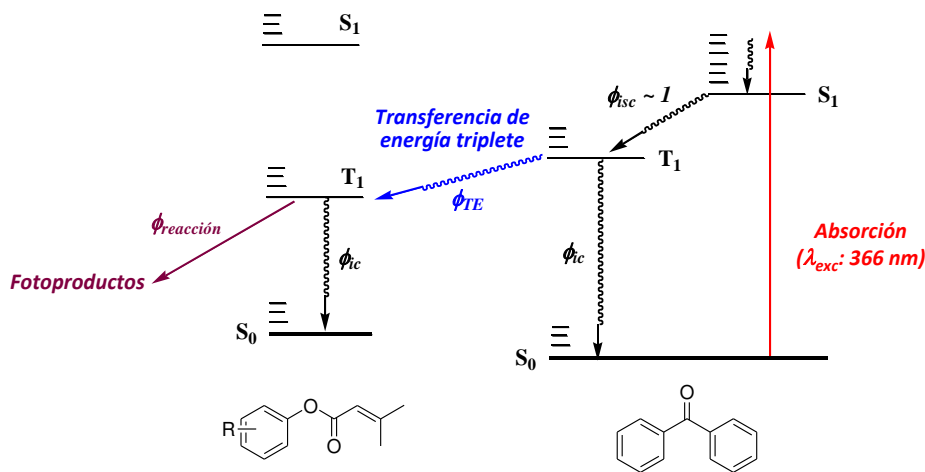


Figura 7. Espectros de absorción UV – visible y de emisión fluorescente del éster **7** registrados en ciclohexano a 298 K y en atmósfera inerte y espectro de emisión fosforescente del mismo éster registrado en matriz sólida a 77 K. Concentración del éster **7**: $4,0 \times 10^{-4}$ mol.dm⁻³.

Del estudio espectroscópico que hemos realizado hasta este momento para los ésteres **1 – 9**, los valores de la energía (E_T) del estado excitado triplete (T_1) es un parámetro importante pues nos ha permitido seleccionar el fotosensibilizador de energía triplete más adecuado para continuar los estudios de la multiplicidad del estado excitado foto reactivo y definir si la fotorreacción ocurre desde el estado electrónico excitado singulete (S_1) o triplete (T_1). Entonces, con el objeto de determinar la multiplicidad del estado excitado foto reactivo de los ésteres, se decidió estudiar el fotorreordenamiento de Fries de los 3-metil-2-butenosatos de arilo en condiciones de fotosensibilización y quencheo químico de la fotorreacción. Adicionalmente, también se estudió el quencheo de la emisión fluorescente en estado estacionario. Para realizar estos estudios se eligieron a los ésteres **6, 7 y 9** como sustratos modelos.

En una primera etapa, se estudió el fotorreordenamiento de Fries de los ésteres **6, 7 y 9** en condiciones de fotosensibilización. Para realizar los experimentos se seleccionó a la benzofenona (Bp) como donador de energía triplete^{8,11,12} ya que ésta presenta una E_T igual a $69,5 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ que es mayor que las energías E_T de los sustratos seleccionados (ver *Tabla 3*) y, en consecuencia, el proceso de transferencia de energía triplete resulta ser un proceso exergónico. Dadas estas condiciones termodinámicas, excitando selectivamente a la benzofenona en presencia de los ésteres, se lograría que la benzofenona pueble eficientemente su estado electrónico excitado triplete y luego, transfiera la energía al estado electrónico excitado triplete del éster. Este proceso se lo denomina *fotosensibilización de energía triplete* y en el *Esquema 6* se muestra, en un diagrama de Jablonski, el proceso de fotosensibilización. Si el estado excitado triplete del éster es el estado foto reactivo, entonces se deberían formar los fotoproductos en estas condiciones de fotosensibilización.



Esquema 6. Proceso de fotosensibilización de energía triplete.

Con el objeto de verificar si el estado electrónico excitado triplete de los ésteres es o no es el estado foto reactivo, se irradiaron con λ_{exc} : 366 nm soluciones de los ésteres en acetonitrilo ($6,0 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$, atmósfera de Argón) en presencia de benzofenona (Bp) (donor de energía triplete; $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol.dm}^{-3}$). En estas soluciones el único compuesto capaz de absorber luz es la benzofenona con lo cual están dadas las condiciones para que ocurra la fotosensibilización. Los

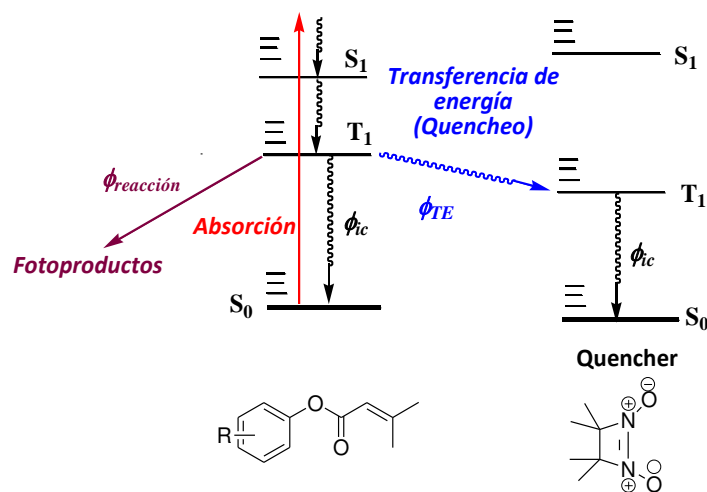
resultados obtenidos para estos experimentos mostraron que el fotorreordenamiento de Fries de los ésteres **6**, **7** y **9** no ocurre bajo condiciones de fotosensibilización con benzofenona, tal cual se puede observar en la *Tabla 4*. Entonces, se concluyó que el estado excitado triplete de los ésteres no es el estado electrónico foto reactivo pues no da origen a los productos del fotorreordenamiento de Fries ni a la correspondiente 4-cromanona.

Tabla 4. Fotosensibilización y quencheo físico del fotorreordenamiento de Fries.

Ésteres	Aditivos	λ_{exc} (nm)	Rendimiento de fotoproductos (%) ^c			
			6a	6b	6c	
6	---	313	6	34	32	
	TMDD ^a	313	6	34	31	
	Bp ^b	366	No hay reacción			
7			7a	7b	7c	7d
	---	313	15	26	13	9
	TMDD ^a	313	15	26	15	8
	Bp ^b	366	No hay reacción			
9			9a	9b	9c	
	---	313	15	17	67	
	TMDD ^a	313	14	17	66	
	Bp ^b	366	No hay reacción			

^a Dióxido de Tetrametil-1,2-diazetina (TMDD). ^b Benzofenona (Bp). ^c Calculado por CG.

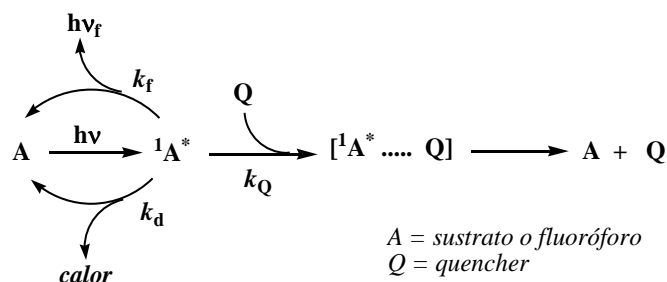
En una segunda etapa, se decidió confirmar que efectivamente el estado electrónico excitado triplete no es el estado foto reactivo del fotorreordenamiento de Fries de los ésteres estudiados. Para ello, se realizaron experimentos de quencheo físico donde se seleccionó un quencher de energía triplete, el dióxido de tetrametil-1,2-diazetina (TMDD, por sus siglas en inglés), cuyo valor de E_T es 54 Kcal.mol⁻¹ y es menor que las E_T de los ésteres **6**, **7** y **9** (ver *Tabla 4*)^{8,11,12}. El *Esquema 7* muestra, en términos generales, un diagrama de Jablonski del quencheo físico de la TMDD sobre los ésteres.



Esquema 7. Proceso de quenching físico de energía triplete.

A continuación se prepararon soluciones de los ésteres **6**, **7** y **9** en acetonitrilo ($5,0 \times 10^{-2}$ mol.dm⁻³) en presencia de TMDD ($1,0 \times 10^{-3}$ mol.dm⁻³) y dichas soluciones se irradiaron con $\lambda_{\text{exc}} = 310$ nm en una atmósfera de Argón. En estos experimentos, sólo los ésteres **6**, **7** y **9** absorben luz a 310 nm. Los resultados obtenidos se muestran en el *Tabla 4* y resulta evidente que en estas condiciones experimentales se formaron los fotoproductos esperados de la reacción de foto-Fries en presencia de TMDD. De los resultados presentados se concluye que el estado electrónico excitado triplete de los ésteres no está involucrado en el fotorreordenamiento de Fries de los ésteres estudiados y, nuevamente, podemos afirmar que dicho estado electrónico no es responsable de la formación de los regioisómeros, el correspondiente fenol ni tampoco de la formación de la 4-cromanona.

También se realizaron experimentos con el objeto de verificar y confirmar que el estado foto reactivo es el estado electrónico excitado singulete. En una primera etapa se estudió el quenching de la emisión fluorescente de los ésteres **7** y **8** con *para*-dicianobenceno (*p*-DCB) mediante el método de Stern – Volmer⁸. Se seleccionó este quencher porque es un conocido y excelente quencher de la emisión fluorescente de compuestos aromáticos, heteroaromáticos y aromáticos polinucleares¹³. Los estudios de Stern – Volmer se llevaron a cabo en solución metanólica, atmósfera inerte y a temperatura ambiente. Este método permite determinar la constante de quenching de la emisión fluorescente (k_Q) de un dado sustrato y que se logra analizando cómo disminuye la emisión fluorescente del mismo por el agregado de cantidades crecientes de un quencher. La interacción que se produce entre el fluoróforo y el quencher hace que el estado excitado singulete del sustrato se desactive traduciéndose en una disminución de la emisión fluorescente, tal cual se muestra en el *Esquema 8* y que corresponde al modelo desarrollado por Stern - Volmer.



Esquema 8. Modelo del proceso de quenching de un fluoróforo.

Planteando estado estacionario para el modelo de Stern – Volmer, se llega a la siguiente expresión matemática

$$I_0 / I_Q = 1 + k_{SV} \cdot [Q] = 1 + k_Q \cdot \tau_f \cdot [Q] \quad \text{ec. 1}$$

que relaciona el cociente del área del espectro de emisión fluorescente (o la intensidad de la emisión fluorescente) del sustrato en ausencia de quencher (I_0) y en presencia de del quencher (I_Q) con la concentración del quencher Q , donde k_{SV} es la constante de Stern – Volmer y k_Q es la

constante de quencheo. La representación gráfica del cociente de las áreas o intensidades de la emisión fluorescente en función de la concentración de quencher da una recta de ordenada unitaria y una pendiente que corresponde al valor de la k_{SV} .

Teniendo en cuenta el modelo de Stern – Volmer, procedimos a estudiar el quencheo de la emisión fluorescente de los ésteres **7** y **8**. Para ello preparamos soluciones metanólicas de los ésteres y registramos los espectros de emisión fluorescente luego de excitar las soluciones con $\lambda_{exc} = 287$ nm. A continuación se agregaron cantidades crecientes de *para*-dicianobenceno (*p*-DCB) a cada una de las soluciones y se registraron sistemáticamente los espectros de emisión fluorescente. En estas condiciones se observó que el área y las intensidades de dichos espectros disminuían significativamente, concluyéndose el *p*-DCB quenchea eficientemente al estado excitado singulete de los ésteres **7** y **8**. La *Figura 8* muestra los datos experimentales y las curvas de las regresiones lineales de Stern – Volmer obtenidas para el éster **7** (curva color negro) y para el éster **8** (curva color rojo) en las condiciones experimentales antes descritas. Luego de aplicar la regresión lineal con el programa SigmaPlot^R 11.0 a los datos experimentales, se obtuvieron los valores de las pendientes que corresponden a los valores de K_{SV} . Para el éster **7**, el valor de K_{SV} es igual a $42,8 \text{ M}^{-1}$ y para el éster **8**, el valor de K_{SV} es igual a $15,3 \text{ M}^{-1}$. Si estimamos que los valores de τ_f para ambos sustratos son del orden de 3 ns, pues ya dijimos que los tiempos de vida media de fluorescencia de los ésteres no pudieron determinarse por el método de TC-SPC y que éstos fueron menores que el límite de detección del equipo ($\tau > 5$ ns), los valores de k_Q calculados a partir de la **ec. 1** son: $1,4 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ para el éster **7** y $5,1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ para el éster **8**. Estos resultados experimentales nos permiten concluir que efectivamente el *p*-DCB quenchea la emisión fluorescente de los ésteres **7** y **8** y que dicho proceso de quenching es difusional en metanol a juzgar de los valores de las constantes k_Q estimadas.

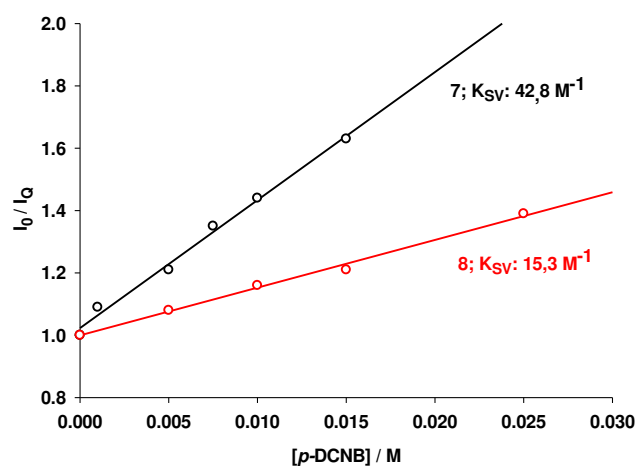


Figura 8. Quenching de la emisión fluorescente de los ésteres **7** y **8** por *para*-dicianobenceno (*p*-DCB) en metanol a 298 K.

En una segunda etapa, se irradiaron por separado soluciones metanólicas de los ésteres **7** y **8** ($1,06 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$) en presencia de cantidades crecientes de *para*-dicianobenceno (*p*-DCB). Las soluciones se colocaron en cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor, luego se burbujearon con argón durante 15 minutos, las cubetas se taparon con tapones de teflón y se irradiaron con una lámpara de Xenón acoplado a un banco óptico provisto de un filtro de interferencia que garantizó que la radiación que llegaba a la cubeta fuera de una λ_{exc} : 313 nm. Es necesario aclarar que, en estas condiciones experimentales, *p*-DCB no absorbe radiación a esa longitud de onda de excitación mientras que los ésteres sí son capaces de absorber la radiación selectivamente. De esta manera, garantizamos que *p*-DCB no se excita electrónicamente y que es la especie capaz de quenchar el estado electrónico excitado singulete de los ésteres (ver el *Esquema 8*). Las fotorreacciones se siguieron por cromatografía gaseosa hasta una conversión no mayor al 15 – 20 %. Luego, se determinaron los rendimientos cuánticos de reacción (ϕ_r) para cada sistema y se graficaron los cocientes de $\phi_r/\phi_r(Q)$ en función de la concentración de *p*-DCB para ambos ésteres. Los rendimientos cuánticos de reacción se determinaron haciendo uso de ferrioxalato de potasio como actinómetro en las mismas condiciones experimentales, o sea, en el mismo banco óptico, el mismo filtro de interferencia y manteniendo la misma distancia entre la lámpara de Xenón y la cubeta de cuarzo^{14 15}. La *Figura 9* muestra los datos experimentales y las curvas de las regresiones lineales de Stern – Volmer obtenidas para el éster **7** (curva color negro) y para el éster **8** (curva color rojo) en las condiciones experimentales antes descriptas. Luego de aplicar la regresión lineal con el programa SigmaPlot^R 11.0 a los datos experimentales, se obtuvieron los valores de las pendientes que corresponden a los valores de K_{SV} . Para el éster **7**, el valor de K_{SV} es igual a 37 M^{-1} y para el éster **8**, el valor de K_{SV} es igual a 13 M^{-1} . Nuevamente, usando un valor de τ_f para ambos sustratos del orden de 3 ns, los valores de k_Q calculados a partir de la **ec. 1** son: $1,2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ para el éster **7** y $4,3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ para el éster **8**.

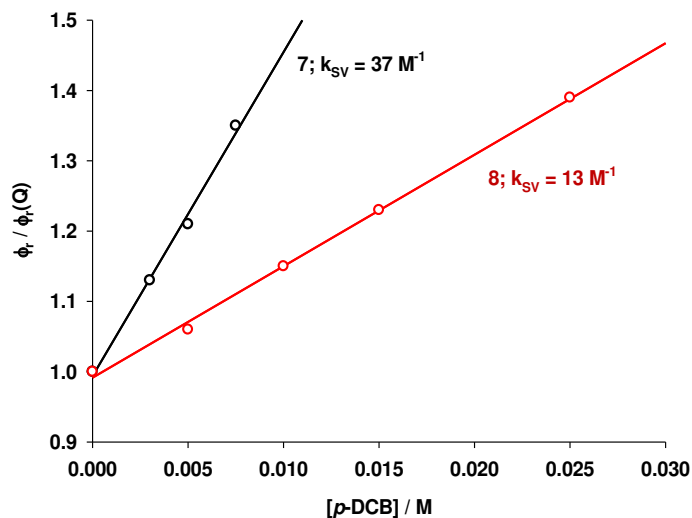
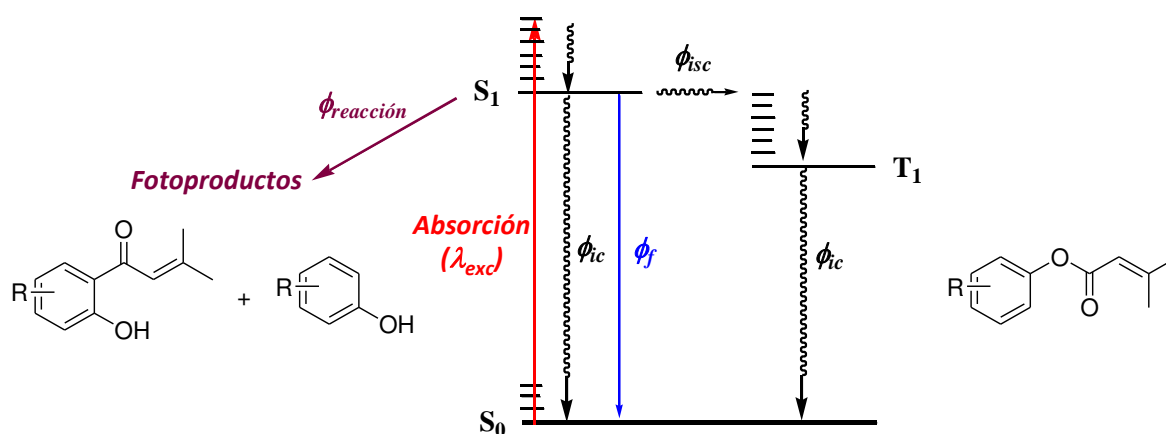


Figura 9. Quenching del fotorreordenamiento de Fries de los ésteres **7** y **8** por *p*-dicianobenceno (*p*-DCB) en metanol a 298 K.

Estos resultados experimentales nos permiten concluir que efectivamente el *p*-DCB quenchea la fotorreacción de los ésteres **7** y **8** y que dicho proceso de quencheo del estado fotorreactivo es difusional en metanol a juzgar de los valores de las constantes k_Q estimadas. Además, si comparamos los valores k_{SV} (o los valores de k_Q estimados) obtenidos en los experimentos de quencheo de la emisión fluorescente y de quencheo de la fotorreacción son muy similares dentro del error experimental lo que nos indica que se está quenchendo el mismo estado electrónico excitado que es responsable de emitir la radiación fluorescente y de dar los fotoproductos del fotorreordenamiento de Fries.

En resumen, desde el punto de vista mecanístico, los experimentos de quencheo antes descritos (fotosensibilización con benzofenona, quencheo del estado electrónico excitado triplete con TMDD, quencheo de la emisión fluorescente con *p*-DCB, quencheo de la fotorreacción con *p*-DCB) establecen claramente que el estado electrónico excitado foto reactivo involucrado en la fotorreacción Fries de los ésteres **7** y **8** es el estado electrónico excitado singulete (S_1). En consecuencia, de estas evidencias experimentales, se concluye que: (i) los ésteres pueblan eficientemente el estado electrónico excitado S_1 por absorción directa de la radiación; (ii) el estado excitado foto reactivo genera los fotoproductos de la fotorreacción de Fries, o sea, los regioisómeros así como el fenol y, (iii) la formación del estado excitado triplete (T_1) por fotosensibilización no genera ningún fotoproducto estable. Es por eso que el estado excitado triplete de los ésteres se debe desactivar eficientemente por *vías* no radiativas (liberación de calor al medio) a temperatura ambiente. Las mismas conclusiones se hacen extensivas al resto de los ésteres estudiados en este trabajo de Tesis. El *Esquema 9* muestra el diagrama de Jablonski propuesto para describir el comportamiento fotofísico y fotoquímico de los ésteres estudiados.



Esquema 9. Diagrama de Jablonski.

Finalmente, un parámetro importante que se determinó fue el rendimiento cuántico de reacción (ϕ_r) que describe cuantitativamente cuánto de la energía absorbida por el sustrato se

utiliza para convertirlo en fotoproducto/s. Para realizar la determinación de dicho parámetro es necesario conocer cuántos moles de sustrato se consume por unidad de tiempo y cuál es la intensidad absorbida (I_a). El consumo de sustrato se puede realizar por espectrofotometría o por cromatografía mientras que para determinar la intensidad absorbida por el sustrato es necesario usar un actinómetro. El actinómetro es un sustrato de referencia del cual se conoce su rendimiento cuántico ($\phi_r(\text{actinómetro})$) y que permite determinar la intensidad de la lámpara utilizada para realizar los experimentos. Las ecuaciones que se utilizaron para realizar los cálculos son las siguientes:

$$\phi_r = \frac{\Delta n(\text{sustrato}) / \Delta t}{I_a} \quad \text{ec. 2}$$

$$\phi_r(\text{actinómetro}) = \frac{\Delta n(\text{actinómetro}) / \Delta t}{I_a} \quad \text{ec. 3}$$

$$\frac{\phi_r}{\phi_r(\text{actinómetro})} = \frac{\Delta n(\text{sustrato}) / \Delta t}{\Delta n(\text{actinómetro}) / \Delta t} \Rightarrow \phi_r = \frac{\Delta n(\text{sustrato}) / \Delta t}{\Delta n(\text{actinómetro}) / \Delta t} \phi_r(\text{actinómetro}) \quad \text{ec. 4}$$

El actinómetro utilizado fue ferrioxalato de potasio cuya metodología está descrita en la literatura^{14,15}. Los rendimientos cuánticos de reacción (ϕ_r) de los ésteres **1** – **9** fueron determinados en diferentes solventes orgánicos, a λ_{exc} : 254 nm y la conversión de los ésteres durante la fotorreacción se siguió por cromatografía (GC y HPLC) y no fue mayor al 10%. Los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 5*.

Tabla 5. Rendimientos cuánticos de reacción de los ésteres **1** – **9** en diferentes solventes.

Solvente	ϕ^a				
	1	2	3	4	5
Ciclohexano	0.10	0.12	0.14	0.14	0.13
Ciclohexano ^b	0.11	0.10	0.13	0.12	0.12
MeCN	0.04	0.11	0.10	0.10	0.09
MeOH	0.05	0.14	-	0.09	0.08
Solvente	6	7	8	9	
Ciclohexano	0.04	0.06	0.04	0.04	
MeCN	0.11	0.11	0.17	0.02	
MeOH	0.05	0.02	0.07	0.01	

^a Rendimiento cuántico de reacción determinados a conversión de los ésteres **1** – **9** no mayor al 10% en atmósfera de argón; actinómetro: ferrioxalato de potasio; $\lambda_{\text{exc}} = 254$ nm; Error: ± 0.02 . ^b Rendimiento cuántico de reacción determinados en atmósfera de oxígeno; $\lambda_{\text{exc}} = 254$ nm; Error: ± 0.02 .

Como puede observarse en la tabla, los valores de ϕ_r de los ésteres no dependen significativamente de la polaridad del solvente lo que nos indica que existe un alto grado de estabilización de los intermediarios que se forman durante la fotorreacción, tanto en solventes polares y no polares dado que la variación de dichos valores se encuentran dentro del error experimental ($\pm 0,02$). Asimismo, los valores de ϕ_r tampoco dependen de la atmósfera en la cual se lleva a cabo la fotorreacción como puede apreciarse para los ésteres **1** – **5** cuando la fotorreacción se estudió empleando ciclohexano como solvente. Este resultado nos indica que el oxígeno disuelto en el solvente no quenchea efectivamente el estado electrónico excitado singulete de dichos ésteres.

Ahora que contamos con los valores de ϕ_r y ϕ_f en metanol podemos conocer los rendimientos cuánticos de los procesos no radiativos: ϕ_{ic} y ϕ_{isc} , sabiendo que $(1 - \phi_r - \phi_f) = (\phi_{ic} + \phi_{isc})$. En la *Tabla 6* se muestran los valores de los parámetros fotofísicos en metanol que describen cuantitativamente el diagrama de Jablonski que se mostró en la *Figura 9*.

Tabla 6. Parámetros fotofísicos de los ésteres en metanol.

Esteres	1	2	4	5	6	7	9
ϕ_r	0,05	0,14	0,09	0,08	0,05	0,02	0,01
ϕ_f	0,02	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02
$\phi_{ic} + \phi_{isc}$	0,93	0,83	0,90	0,91	0,93	0,96	0,97

De la *Tabla 6* se puede concluir que los procesos no radiativos ($\phi_{ic} + \phi_{isc}$) son aquellos que desactivan eficientemente el estado excitado electrónico singulete. Sin embargo, tanto el proceso de emisión fluorescente como la fotorreactividad compiten con el proceso no radiativo de desactivación. Se debe tener en cuenta que, si bien el rendimiento cuántico de reacción de los ésteres varía entre 0,01 y 0,14, una vez que se produce la ruptura homolítica de la unión éster, el fotorreordenamiento ocurre eficientemente para dar los fotoproductos esperados.

Como ya habíamos anticipado previamente, cuando los ésteres **1** – **9** se irradian en diferentes solventes además de formarse los fotoproductos esperados del fotorreordenamiento de Fries, llamativamente, también se forman las correspondientes 4-cromanonas y habíamos especulado que dichos heterocírculos se formaban por ciclación intramolecular del regioisómero *orto*. Esto nos llevó a estudiar cómo se forman las 4-cromanonas durante el fotorreordenamiento de Fries de los ésteres.

Para ello decidimos tomar como sustrato modelo al regioisómero **2b** para demostrar que efectivamente éste es el responsable de dar la 4-cromanona **2a**. Se prepararon soluciones de **2b** en acetonitrilo, metanol y ciclohexano y se irradian con dos longitudes de onda diferentes (λ_{exc} : 254 y 366 nm) durante 120 minutos en atmósfera de argón y a temperatura ambiente. La *Figura 10* muestra la reacción estudiada y el cambio del perfil del espectro de absorción UV – visible cuando se irradia una solución de **2b** en ciclohexano.

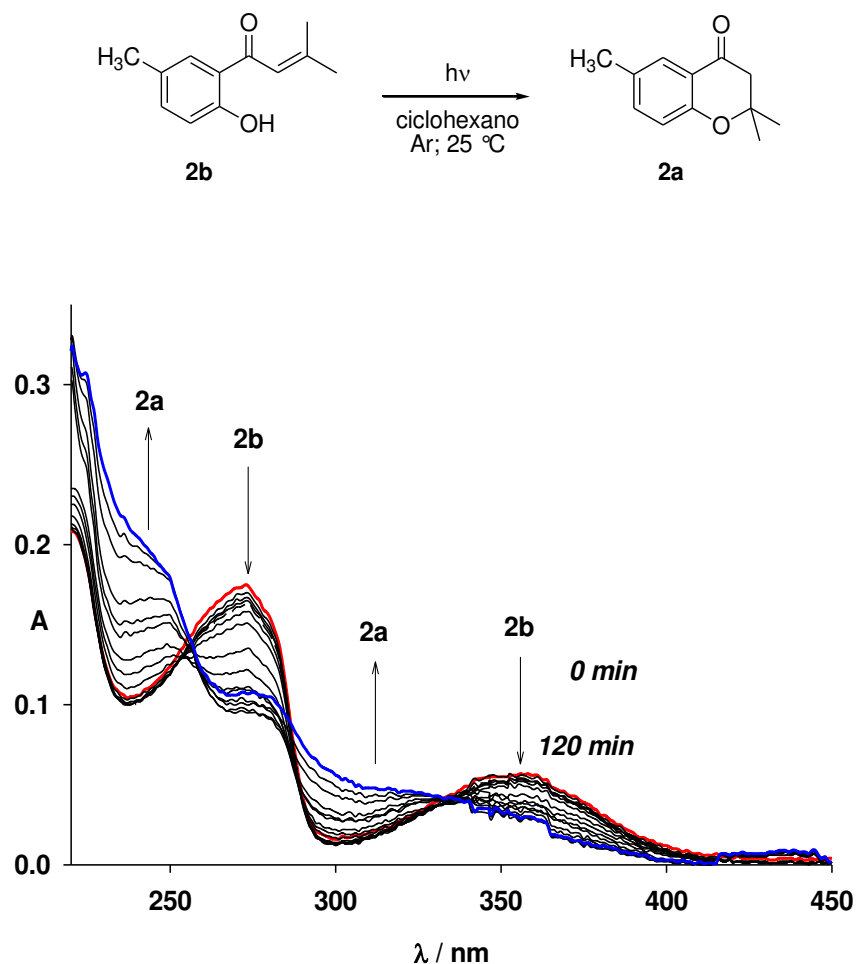
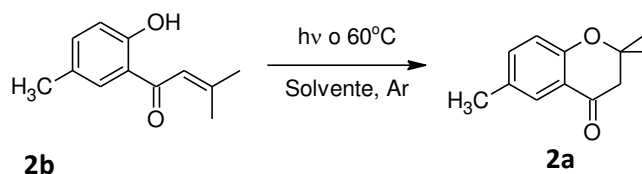


Figura 10. Perfil del espectro de absorción UV – visible de **2b** en ciclohexano durante la irradiación de la solución con λ_{exc} : 254 nm, atmósfera de argón y a temperatura ambiente.

Del perfil del espectro UV – visible mostrado en la *Figura 10* se observa que las bandas de absorción del regioisómero **2b** disminuyen al aumentar el tiempo de irradiación mientras se forman las nuevas bandas correspondientes a la 4-cromanona **2a**. Además, se observa que en el perfil hay tres puntos isobésticos centrados a 260, 285 y 335 nm que no cambian de posición, lo que nos indica que el regioisómero **2b** se transforma en la 4-cromanona **2a**. Un comportamiento espectroscópico similar se observó cuando la transformación fotoinducida de **2b** en **2a** se llevó a cabo en acetonitrilo y en metanol como solventes de reacción. Sin embargo, es necesario aclarar que las irradiaciones llevadas a cabo en metanol resultaron ser más lentas que en los otros dos solventes. Teniendo en cuenta estos resultados espectroscópicos, se realizaron las irradiaciones a dos longitudes de onda de excitación (254 y 366 nm) en escala preparativa de las soluciones del regioisómero **2b** con el objeto de determinar el rendimiento químico de formación de la 4-cromanona **2a** y el rendimiento cuántico de fotorreacción (ϕ_r). Asimismo, se ensayaron experimentos en condiciones térmicas (baño de agua a 60 °C) con el objeto de observar en cuáles de los solventes usados existe una componente térmica en el proceso de ciclación. En la *Tabla 7* se muestran los resultados obtenidos.

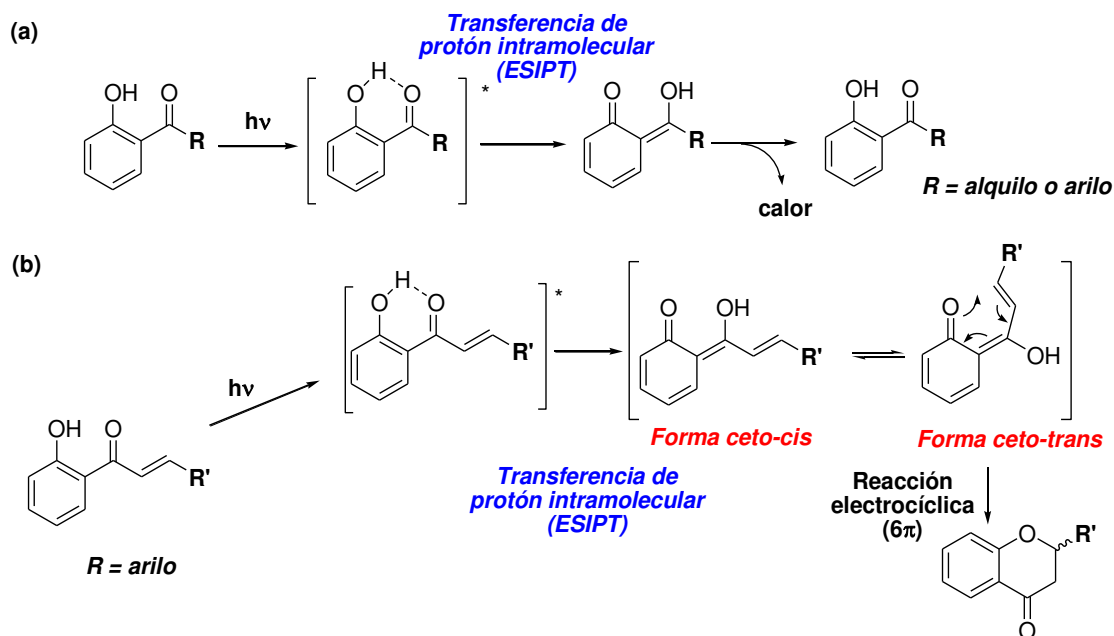
Tabla 7. Ciclación intramolecular de **2b** en diferentes condiciones experimentales.

Solvente	T (°C)	λ_{exc} (nm)	Rendimiento de 2a (%) ^a	ϕ_r^c
MeOH	25	254	16.2	0.007
	25	366	23.4	0.004
	60 ^b	---	31.5	---
Ciclohexano	25	254	78.9	0.046
	25	366	48.2	0.016
	60 ^b	---	0	---
MeCN	25	254	74.2	0.046
	25	366	43.7	0.127
	60 ^b	---	0	---

^a $\Delta t = 120$ min. ^bEn condiciones térmicas (baño a 60 °C); $\Delta t = 300$ min; Atmósfera: Ar. ^cRendimiento cuántico medido a baja conversión de **2b** (ca. 10%); actinómetro: solución de 2-nitrobenzaldehído en acetonitrilo ($\phi_{\text{rec}} = 0,505$) para $\lambda_{\text{exc}} = 366$ nm¹⁶; acetanilida en ciclohexano ($\phi_{\text{ref}} = 0,150$) para $\lambda_{\text{exc}} = 254$ nm¹⁷.

Los datos presentados en la *Tabla 7* nos indican que la ciclación intramolecular fotoinducida del regioisómero **2b** para dar la 4-cromanona **2a** depende notablemente de la naturaleza del solvente que se utiliza. Cuando el solvente es polar aprótico (acetonitrilo) o no polar (ciclohexano), la fotorreacción ocurre eficientemente a ambas longitudes de onda de excitación obteniéndose la 4-cromanona **2a** con buenos rendimientos, mientras que en solventes polares próticos (metanol) la fotorreacción tiene lugar con menor eficiencia cuántica y bajo rendimiento químico de formación de la 4-cromanona. Otro resultado interesante que se observa en la tabla es que la reacción de ciclación térmica ocurre con buen rendimiento cuando el solvente es metanol y a 60 °C mientras que en los otros dos solventes no hay reacción en las mismas condiciones experimentales.

El comportamiento fotoquímico del regioisómero **2b** se explica fácilmente teniendo en cuenta el proceso fotofísico de transferencia de protón intramolecular del estado excitado de un sistema *orto*-hidroxifenona conocido como ESIPT (por sus siglas en inglés)¹⁸ tal cual se muestra en el *Esquema 10*. En general, los compuestos aromáticos que presentan grupos β -hidroxicarbonílicos y que alcanzan el estado excitado π, π^* luego de absorber radiación a una dada longitud de onda, se caracterizan por aumentar la acidez del grupo fenol y la basicidad del grupo carbonilo, favoreciéndose así la transferencia intramolecular del protón en el estado excitado¹⁹.

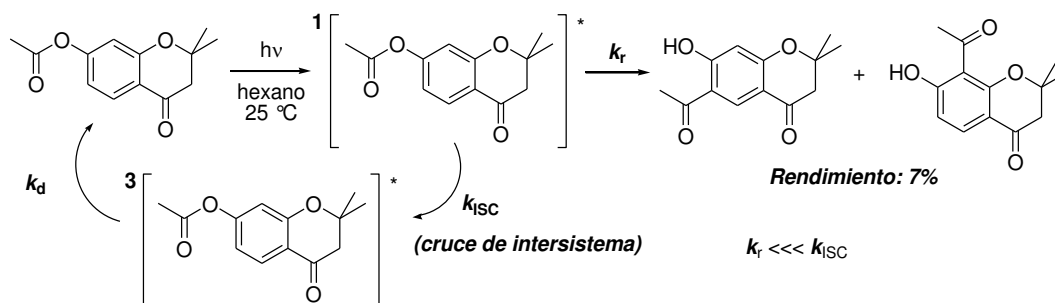


Esquema 10. Transferencia intramolecular de protón en el estado excitado de diferentes *orto*-hidroxifenonas.

Este proceso fotofísico característico de las *orto*-hidroxifenonas, donde el grupo R es un grupo alquilo o arilo (ver *Esquema 10(a)*), tiene una aplicación tecnológica ya que son sustratos que se utilizan como estabilizadores UV²⁰ debido a que la transferencia protónica intramolecular que ocurre en el estado excitado provee una vía de disipación de energía muy eficiente. Sin embargo, cuando el grupo R es un sistema alquénico, por ejemplo, cetonas *orto*-hidroxiarilalquenilo, el comportamiento fotoquímico es totalmente diferente. Este es el caso de las 2'-hidroxichalconas donde ocurre una eficiente ciclación 6-*exo-trig* intramolecular de la forma *ceto-trans* para generar eficientemente 4-flavononas (ver *Esquema 10(b)*). En las plantas, la reacción de ciclación de 2'-hidroxichalconas ocurre eficientemente, está catalizada enzimáticamente y se propone que está involucrada en la biosíntesis de flavonoides²¹. Un antecedente de la reacción electrocíclica descrita en el *Esquema 10(b)* fue propuesto por Matsushima *et al.* cuando estudiaron la ciclación de 2'-hidroxichalconas a 4-flavononas y concluyeron que la ciclación ocurre mediante un proceso térmico electrocíclico que involucra 6 π ²². Miranda *et al.* también han estudiado la ciclación de distintas *orto*-hidroxialquenil cetonas *cis* y *trans* desde el punto de vista mecanístico en condiciones alcalinas empleando diversas bases tales como acetato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de tetraetilamonio o carbonato de potasio en dimetilsulfóxido como solvente y en un sistema bifásico constituido por hexano y solución acuosa de NaOH (10%). En ambos casos se obtuvo el derivado de la 2-metil-4-cromanona en forma cuantitativa²³. Es importante resaltar que ambas cetonas, *cis* y *trans*, también se ciclan en condiciones neutras y con catálisis ácida. Sin embargo, la reacción de ciclación es muy lenta y no se observa la formación de 4-cromanonas después de varias horas de reacción. La preparación de las *cis* y *trans* *orto*-hidroxiaril alquenil cetonas se logró por irradiación de los ésteres *trans*-2-butenosato de arilo empleando el fotorreordenamiento de Fries, siendo la cetona *trans* el producto

mayoritario aislado de la mezcla de reacción. La cetona *cis* se preparó por fotoisomerización de la cetona *trans*. Llamativamente, no se observó la presencia de derivados de la 2-metil-4-cromanona en la mezcla irradiada²³.

Miranda y colaboradores también estudiaron la fotoestabilidad del núcleo benzopirano. Para ello, prepararon una serie de derivados de 7-acetiloxibenzopirano donde el núcleo benzopirano corresponde a los heterociclos cromoeno, cromanona y cromoano y que luego fueron irradiados con una lámpara de Hg de media presión (λ_{exc} : 254 nm) en hexano y en benceno y a temperatura ambiente²⁴. Entre los derivados estudiados se observó que al irradiar la 7-acetiloxi-2,2-dimetil-4-cromanona se formaron ineficientemente los fotoproductos esperados del fotorreordenamiento de Fries: 6-acetil y 8-acetil-2,2-dimetil-4-cromanona. Este resultado indicó que la estructura 4-piranona es *foto estable* en estas condiciones de irradiación. La foto estabilidad se atribuyó al eficiente proceso de desactivación del estado electrónico excitado singlete para poblar al estado electrónico excitado triplete (cruce de intersistema) debido al acoplamiento spin – orbita que ejerce la presencia del grupo carbonilo en el núcleo 4-piranona (ver Esquema 11).



Esquema 11. Fotorreordenamiento de Fries de 7-acetiloxi-2,2-dimetil-4-cromanona.

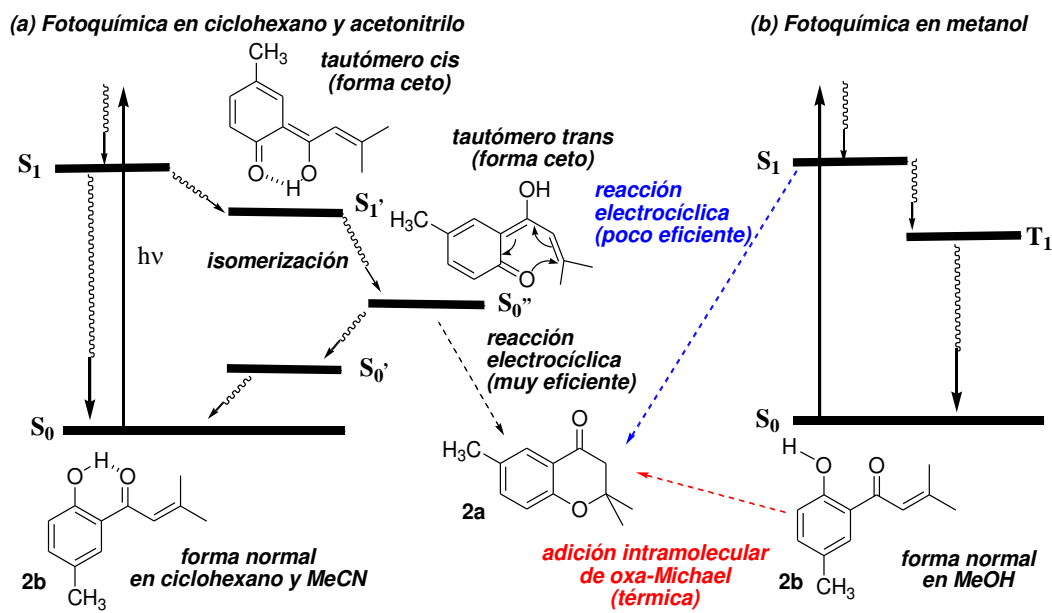
Por el contrario, la irradiación de 4,7-diacetiloxi-2,2-dimetil-2H-cromoeno, en las mismas condiciones experimentales, dio la 2,4-diacetiloxifenil-3-metilpropenil cetona y el homólogo desacetilado, entre otros productos. La formación de estos productos fue explicado por una apertura electrocíclica fotoinducida del núcleo 4-piranilo. Estos resultados muestran que los derivados de la 2,2-dimetil-4-cromanona son notablemente foto estables y que no se observa la apertura electrocíclica fotoinducida del núcleo 4-cromanona como sí sucede con los derivados del 2,2-dimetil-2H-cromoeno.

Teniendo en cuenta los antecedentes de la literatura que se describieron antes con respecto a la foto estabilidad de las 4-cromanonas y la ciclación intramolecular de las aril alquenil cetonas, podemos concluir que la transformación de la *orto*-hidroxifenona **2b** en la 4-cromanona **2a** ocurre a través de una ciclación electrocíclica que involucra 6π cuando el solvente es polar aprótico (acetonitrilo) y no polar (ciclohexano). Dicho proceso se ve favorecido por la formación de un

puede de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo y el grupo carbonilo de **2b**. Cuando el solvente es polar y prótico como metanol, la reacción electrocíclica fotoinducida de **2b** también tiene lugar pero con baja eficiencia cuántica (ver *Tabla 7*) donde también se forma el fotoproducto **2a**. Este comportamiento fotoquímico se debe a que el metanol rompe el puente hidrógeno *intramolecular* formando nuevos enlaces puente hidrógeno *intermoleculares* entre el compuesto **2b** y el mismo solvente y que coincide con los resultados obtenidos cuando se realizaron estudios similares con diferentes 2'-hidroxichalconas^{19c}. La formación de puente hidrógeno *intermolecular* a expensas de la ruptura de puente de hidrógeno *intramolecular* se observó por espectroscopía UV – visible. Para ello, se prepararon soluciones de **2b** en ciclohexano, acetonitrilo y en metanol, se registraron los espectros UV - visible y se observó un corrimiento hipsocrómico de la banda de menor energía tal cual lo indican los siguientes valores: $\lambda_{m\acute{a}x} = 357$ nm en ciclohexano, $\lambda_{m\acute{a}x} = 356$ nm en acetonitrilo y $\lambda_{m\acute{a}x} = 349$ nm en metanol. Este comportamiento espectroscópico se atribuye a la formación de enlace de puente hidrógeno *intermolecular* entre el compuesto **2b** y el metanol²⁵. Además, como ya se dijo, la ciclación fotoquímica de **2b** en metanol es poco eficiente ($\phi_r(254$ nm): 0,004 y $\phi_r(310$ nm): 0,007) debido a que los procesos de desactivación del estado electrónico excitado, tales como, emisión fluorescente, cambio de multiplicidad y conversión interna, compiten con el proceso de ciclación.

Otro resultado interesante que observamos fue que la reacción de ciclación térmica ocurre con buen rendimiento cuando el solvente es metanol y la temperatura es de 60 °C. Asimismo, el proceso de ciclación de **2b** también ocurre a temperatura ambiente (25 °C) pero requiere un mayor tiempo de reacción. Por otro lado, el enlace puente de hidrógeno *intramolecular* de **2b** en ciclohexano y en acetonitrilo es suficientemente fuerte como para que la reacción térmica de ciclación de **2b** no ocurra, mientras que si las mismas soluciones de **2b** se irradian, se forma eficientemente la 4-cromanona **2a**. Además, de los resultados presentados en la *Tabla 7*, se desprende que tanto la reacción térmica como la reacción fotoquímica de **2b** ocurren en metanol, siendo más eficiente cuando la temperatura es de 60 °C. Este comportamiento sugiere que debe existir una situación de compromiso entre los enlaces puente de hidrógeno *intramolecular* e *intermolecular* en la solución metanólica.

En el *Esquema 12* se muestra el diagrama de energía potencial propuesto para la reacción de ciclación fotoinducida y térmica del compuesto **2b** y que se ajusta satisfactoriamente con nuestros resultados experimentales, mostrando la dependencia que existe con la polaridad y proticidad del solvente utilizado.

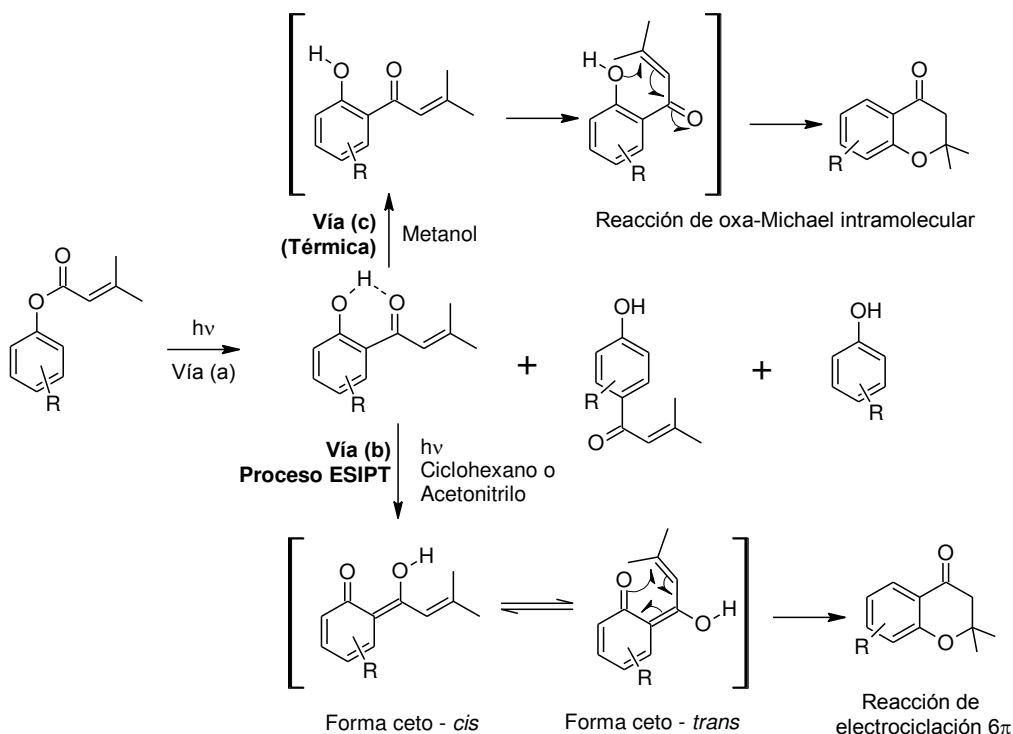


Esquema 12. Diagrama de energía para la ciclación del regioisómero **2b** en la 4-cromanona **2a** en diferentes condiciones experimentales.

Del esquema se concluye que: **1)** la transformación del regioisómero **2b** a la 4-cromanona **2a** ocurre eficientemente a través de una reacción fotoinducida electrocíclica que involucra 6π cuando el solvente es acetonitrilo o ciclohexano y se lleva a cabo a temperatura ambiente; **2)** la reacción pericíclica se ve altamente favorecida por que existe un fuerte enlace puente de hidrógeno *intramolecular*; **3)** cuando el solvente es metanol, la fotorreacción electrocíclica ocurre con muy baja eficiencia porque en este solvente el enlace puente de hidrógeno es *intermolecular* y se favorece el proceso térmico de ciclación en el estado electrónico fundamental que involucra una reacción de adición intramolecular de *oxa* – Michael; **4)** el éxito de la reacción de adición de *oxa* – Michael se atribuye a la polarización del doble enlace debido a que se encuentra conjugado con el grupo carbonilo. Como se produce un aumento de la densidad de carga positiva en el carbono β del doble enlace, el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo sobre dicha posición se ve altamente favorecida produciéndose una eficiente ciclación de tipo *6-exo-trig* intramolecular para dar el correspondiente anillo 4-cromanona^{20,21}. Cabe agregar que se obtuvieron resultados similares para otras dos 2-hidroxifenonas estudiadas en este trabajo de Tesis.

Teniendo en cuenta todos los resultados experimentales presentados en este capítulo, se propone que la reacción fotoquímica estudiada ocurre en dos pasos consecutivos: i) el reordenamiento fotoquímico de Fries de los ésteres **1** – **9** que dan los regioisómeros reordenados y el correspondiente fenol y ii) la ciclación intramolecular del regioisómero *orto* para dar las correspondiente 4-cromanonas. Dependiendo de la naturaleza del solvente la ciclación ocurre a través de una reacción electrocíclica fotoinducida o a través de una reacción de adición

intramolecular de tipo *oxa*-Michael. En el *Esquema 13* se muestran las secuencias de reacciones que sigue la reacción fotoquímica estudiada para los ésteres **1 – 9**.



Esquema 13. Secuencias de reacciones que sigue la reacción fotoquímica de Fries para los ésteres **1 – 9**.

Como puede observarse en el *Esquema 13*, la *vía (a)* describe el fotorreordenamiento de los ésteres **1 – 9**, donde se forman los regioisómeros reordenados y los fenoles en los tres solventes utilizados. Cuando el solvente es polar aprótico o bien, no polar, el regioisómero *orto* sigue la *vía (b)* tal cual se indica en el esquema. El enlace puente de hidrógeno del regioisómero *orto* es suficientemente fuerte que un proceso de transferencia de protón *intramolecular* del estado excitado (ES IPT) tiene lugar eficientemente para formar el intermediario cetona *cis* en el estado excitado. Dicho intermediario se desactiva por rotación del doble enlace C-C del tautómero para dar el intermediario cetona *trans* en el estado excitado que, a su vez, es el precursor del producto de ciclación. Finalmente, la reacción de ciclación ocurre a través de una reacción electrocíclica que involucra 6π para dar la correspondiente 4-cromanona. Este comportamiento suele observarse en compuestos aromáticos que presentan en sus estructuras grupos β -hidroxicarbonílicos como en el caso de la 2'-hidroxichalcona. De hecho, en el estado excitado π,π^* de las 2'-hidroxichalconas, los grupos fenólicos se tornan más ácidos y los grupos carbonílicos se tornan más básicos favoreciendo la transferencia *intramolecular* de protón y, por lo tanto, la isomerización en el sentido *cis – trans* de la 2'-hidroxichalcona¹⁹.

Cuando el solvente es metanol, el enlace puente de hidrógeno *intramolecular* se rompe para dar lugar a un enlace *intermolecular* entre el regioisómero orto y el mismo solvente. En estas condiciones la reacción de ciclación involucra la adición intramolecular de *oxa* – Michael, tal cual se puede observar en la *vía (c)* del *Esquema 13*, para dar finalmente la 4-cromanona. El éxito de la adición intramolecular de *oxa* – Michael se debe a que están dadas las condiciones necesarias para que ocurra el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo en la posición β del doble enlace conjugado con el grupo carbonilo.

Este trabajo de investigación dio origen a una presentación en el XIX SINAQO que se realizó en la ciudad de Mar del Plata en noviembre de 2013 y a un manuscrito que será enviado para su publicación, titulado: “Photoinduced rearrangement of some aryl 3-methyl-2-butenate esters”. Autores: D. Iguchi, F. M. Cabrerizo, R. Erra Balsells and S. M. Bonesi*.

Conclusiones.

En este capítulo se estudió la fotoquímica de algunos 3-metil-2-butenoatos de arilo en medio homogéneo. La irradiación de los ésteres **1** – **9** en diferentes solventes orgánicos y a dos longitudes de onda de excitación mostró que la fotorreacción ocurre en dos etapas consecutivas: primero tiene lugar el fotorreordenamiento de Fries de los ésteres que dan los regioisómeros reordenados y los correspondientes fenoles y, en una segunda etapa, el regioisómero *orto*, se convierte sucesivamente en la correspondiente 4-cromanona en condiciones fotoquímicas y/o térmicas, dependiendo marcadamente de la naturaleza del solvente de la fotorreacción.

La fotosensibilización con benzofenona del estado electrónico excitado triplete T_1 , el quenching del estado electrónico excitado triplete T_1 con TMDD y el quenching físico de la fotoreacción y la emisión fluorescente de los ésteres con *para*-dicianobenceno mostraron que el estado excitado foto reactivo de los 3-metil-2-butenoatos de arilo es el estado electrónico excitado singulete S_1 . Además, se concluyó que la población del estado electrónico excitado triplete T_1 de los ésteres por cruce de intersistema no genera fotoproductos y que éste se desactiva rápidamente por vía no radiativa (liberación de calor al medio).

También se estudiaron los procesos fotofísicos involucrados en los procesos de desactivación de los estados electrónicos excitados singulete y triplete a través de la espectroscopía de emisión fluorescente y fosforescente, respectivamente. Además, se demostró que dichos procesos fotofísicos compiten con la fotorreacción, siendo éste otro canal de desactivación del estado electrónico excitado singulete.

Paralelamente, también fue posible demostrar que la formación de las 4-cromanonas ocurre a partir del regioisómero *orto* que se forma durante la irradiación de los ésteres. Desde el punto de vista mecanístico, logramos mostrar que la formación de las 4-cromanonas depende marcadamente de la naturaleza del solvente empleado para realizar las irradiaciones. Cuando los solventes son no polares o polar apróticos, como ciclohexano y acetonitrilo, la formación del

núcleo 4-cromanona involucran una reacción electrocíclica fotoinducida gracias a la existencia de un fuerte enlace puente de hidrógeno *intramolecular* presente en el regioisómero *orto*. Una transferencia de protón *intramolecular* en el estado excitado (ESIPT) genera el intermediario ceto – *cis* que se isomeriza a la forma ceto – *trans* para dar finalmente la 4-cromanona, como ya se mencionó más arriba, a través de una reacción electrocíclica. Cuando el solvente es prótico como en el caso del metanol, la formación de la 4-cromanona ocurre a través de la adición intramolecular de *oxa* – Michael, un proceso térmico que ocurre durante la irradiación. Sin embargo, no se puede descartar completamente que haya un aporte fotoquímico en la formación del heterociclo a través de la reacción electrocíclica fotoinducida, si bien ésta ocurre con una eficiencia cuántica muy baja.

Estos resultados son un aporte original sobre el estudio del fotorreordenamiento de Fries de los 3-metil-2-butenosatos de arilo ya que la fotoquímica preparativa, la fotofísica y la elucidación mecanística de la fotorreacción no había sido estudiada en profundidad.

Referencias

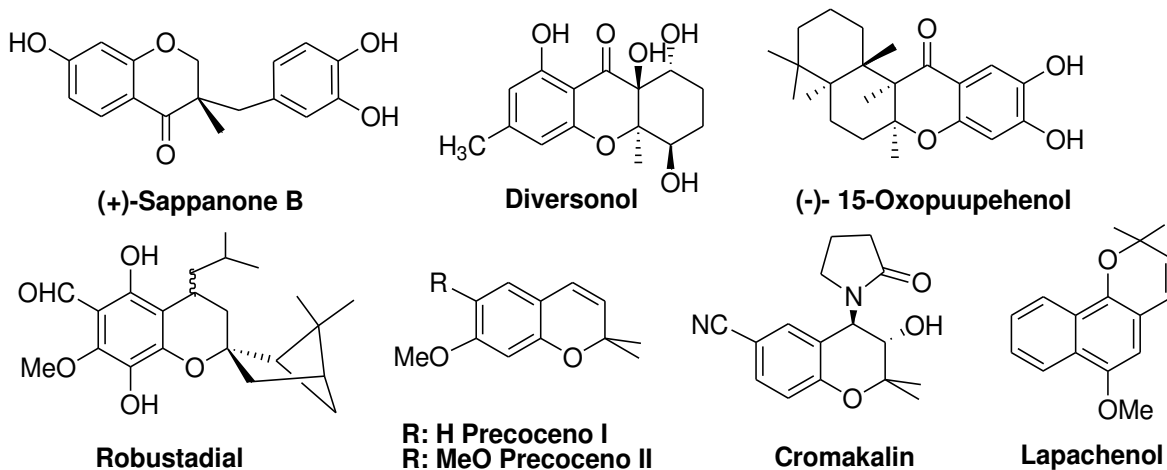
- ¹ (a) D. Bellus, *Adv. Photochem.*, **8**, 109 – 159 (1971); (b) J. L. Stratenus and E. Havinga, *Rec. Trav. Chim.*, **85**, 434 – 436 (1966); (c) B. K. Snell, *J. Chem. Soc. C*, 2367 – 2370 (1968); (d) M. R. Sandner, E. Hedaya and D. J. Tecker, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7249 – 7254 (1968), (e) R. A. Finnegan and D. Kunston, *Tetrahedron Lett.*, 3429 – 3432 (1968); (f) D. A. Plank, *Tetrahedron Lett.*, 5423 – 5426 (1968); (g) J. W. Meyer and G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2219 – 2228 (1972); (h) C. E. Kalmas and D. M. Hercules, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 449 – 456 (1974); (i) W. Adam, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 289 – 290 (1974).
- ²(a) D. J. Crouse, S. L. Hurlbut and M. S. Wheeler, *J. Org. Chem.*, **46**, 374 – 378 (1981); (b) V. I. Hugo, J. L. Nicholson and P.W. Snijman, **24**, 23 – 28 (1994).
- ³ (a) W.S. Bowers, T. Ohta, J. S. Cleere and P. A. Marsella, *Science*, **193**, 542 – 547 (1976); (b) T. Ohta and W.S. Bowers, *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 2788 – 2789 (1997); (b) G. E. Pratt, *Natural Products for Innovative Pest Management*, Vol 2, ed. T. R. Odhiano, Pergamon Press, Oxford, 1983, p 323; (c) W. S. Bowers, *Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Vol 8, *Endocrinology II*, eds. I. I. Gilbert and G. A. Kerkut, Pergamon Press, Oxford, 1985, p 551; (d) A. H. Weston and G. Edwards, *Biochemical Pharmacology*, **43**, 47 – 54 (1992); (e) L. Hari, L. F. de Buyck and H. L. de Pooter, 1726 – 1727 (1991); (f) A. R. Burnett and R. H. Thomson, *J. Chem. Soc. C*, 850 – 853 (1968); (g) R. Livingstone and M. C. Whiting, *J. Chem. Soc. C*, 3631 – 3636 (1955); (h) A. C. F. Amaral and R. A. Barnes, *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1457 – 1460 (1992).
- ⁴ (a) G. P. Ellis, *Chromenes, chromanones and chromones*, Wiley-Interscience, NY, 1977; (b) J. D. Hepworth, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky and C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984, vol. 3, p 737; (c) J. D. Hepworth, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, eds. A. R. Katritzky and C. W. Rees, 1984, vol. 3, p 848.
- ⁵ (a) S. S. Tiwari, and N. Tripathi, *J. Indian Chem. Soc.*, **31**, 791 (1954); (b) P. Sebok, J. Jeko, T. Timar and J. C. Jaszberenyi, *Heterocycles*, **38**, 2099 – 2113 (1994).
- ⁶ (a) R. Shine, *Aromatic rearrangements*, Elseviers Science: New York, (1967), pp. 72 – 82, 365 – 368, (b) A. W. Ralston, M. R. McCorkee and E. W. Segebrecth, *J. Org. Chem.*, **6**, 750 – 763 (1941), (c) Y. Ogata, H. Tabuchi, *Tetrahedron*, **20**, 1661 – 1666 (1964).
- ⁷ C. Samaniego López, R. Erra Balsells, S. M. Bonesi, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4387 – 4390 (2010).
- ⁸ N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, The Benjamin Cummings Publishing Company Inc.: Menlo Park, California, (1973).
- ⁹ (a) Dopp, D. In *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*; Horspool, W. H., Song, P.-S., Eds.; CRC Press: Boca Raton, Florida, (1995), Chapter 81, p. 1019 – 1062; (b) R. Nakagaki, K. Mutai, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 261 – 274 (1996); (c) M. Mesaros, S. M. Bonesi, M. A. Ponce, R. Erra Balsells, G. M. Bilmes, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2**, 808 – 816 (2003); (d) S. M. Bonesi, M. Mesaros, F. M. Cabrerizo, G. Bilmes, R. Erra Balsells, *Chem. Phys. Lett.*, **446**, 49 – 55 (2007).
- ¹⁰ (a) M. A. Miranda, *Organic Photochemistry and Photobiology*, eds. W. M. Horspool and P. S. Song, CRC Press: Boca Raton, 1995, Chapter 47, p. 570 – 578; (b) M. A. Miranda, J. Primo and R. Tormos, *Heterocycles*, **32**, 1159 – 1166 (1991).

- ¹¹ Handbook of Photochemistry, eds. L. S. Murov, I. Carlmichael and G. L. Hug, Marcel Dekker, New York, 2nd edn., (1993).
- ¹² (a) S. M. Bonesi, R. Erra Balsells, *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, **110**, 271 – 284 (1997); (b) S. M. Bonesi, L. Crevatin, R. Erra Balsells, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **3**, 381 (2004); (c) L. Crevatin, S. M. Bonesi, R. Erra Balsells, *Helv. Chim. Acta*, **89**, 1147 (2006).
- ¹³ M. A. Fox, M. Chanon, *Photoinduced Electron Transfer*, Elsevier Science: Amsterdam, 1988.
- ¹⁴ S. E. Braslavsky and H. J. Kuhn, *Provisional List of Actinometers Commission III.3*, IUPAC, Mülheim-an-der-Ruhr, 1987.
- ¹⁵ (a) C. G. Hatchard and C. A. Parker, *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **235**, 518 (1956); (b) C. A. Parker, *Photoluminescence in Organic Chemistry*, Elsevier, London, (1979).
- ¹⁶ Dulin D.; Mill T.; *Environ. Sci. Technol.*; **16**; 815; (1982).
- ¹⁷ Shizuka, H; Tanaka, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 909, (1969).
- ¹⁸ (a) A. Weller, *Z. Elektrochem.*, 1956, **60**, 1144; (b) J. Goodman and L. E. Brus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 7472 – 7474; (c) K. K. Smith and K. J. Kaufman, *J. Phys. Chem.*, 1978, **82**, 2286 – 2291; (d) A. U. Acuña, F. Armat Guerri, J. Catalán and F. González – Tablas, *J. Phys. Chem.*, 1980, **84**, 629 – 631; (e) S. J. Formosinho and L. G. Arnaut, *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, 1993, **75**, 21 – 48.
- ¹⁹ (a) R. Matsushima and H. Kageyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 743 – 748 (1985); (b) K. Kaneda and T. Arai, *Photochem. Photobiol. Chem.*, **2**, 402 – 406 (2003); (c) K. Kaneda and T. Arai, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 2041 – 2043 (2003).
- ²⁰ (a) M. Alvaro, H. Garcia, S. Iborra, M. A. Miranda and J. Primo, *Tetrahedron*, **43**, 143 – 148 (1987).
- ²¹ (a) J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse and L. Silberman, *J. Org. Chem.*, **42**, 3846 – 3852 (1977); (b) K. B. Old and I. Main, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1309 – 1312 (1982); (c) A. Grouiller, P. Thomaserry and H. Pacheco, *Bull. Soc. Chim. France*, 3448 (1973).
- ²² (a) R. Matsushima and I. Hirao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 518 – 522 (1980); (b) R. Matsushima and H. Kageyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 743 – 748 (1985).
- ²³ M. A. Miranda, J. Primo and R. Tormo, *Tetrahedron*, **43**, 2323 – 2328 (1987).
- ²⁴ M. A. Miranda, J. Primo and R. Tormo, *Tetrahedron*, **45**, 7593 – 7600 (1989).
- ²⁵ T. Yatsuhashi and H. Inoue, *J. Phys. Chem. A*, **101**, 8166 (1997).

Capítulo 3

Preparación fotoquímica de derivados de
4-cromanonas *one-pot* en medio
heterogéneo (bifásico)

Las 4-cromanonas son compuestos heterocíclicos que se caracterizan por presentar propiedades terapéuticas muy importantes y diversas actividades farmacológicas, debido a que en su estructura está presente un anillo heterocíclico: la benzo-4-piranona¹. Asimismo, compuestos heterocíclicos que contienen un núcleo benzopirano en su estructura, también se caracterizan por presentar propiedades biológicas similares. Por otro lado, las 4-cromanonas son sustratos que se comportan como sintones en síntesis orgánica y, ulteriores transformaciones químicas, permiten preparar una diversidad de productos que en su estructura contienen al núcleo benzo-4-piranona así como al núcleo benzopirano². Debido a esta dualidad, las cromanonas han sido denominadas “sustratos privilegiados”³. En el *Esquema 1* se muestran algunas de las estructuras de productos naturales que contienen a los núcleos benzo-4-piranona y benzopirano y que, además, se destacan por presentar propiedades biológicas.

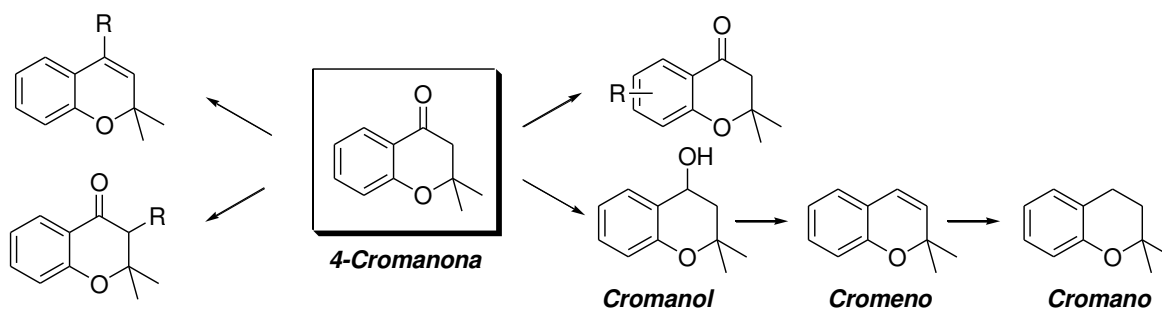


Esquema 1. Productos naturales que presentan en su estructura los núcleos benzo-4-piranona y benzopirano.

La relevancia del núcleo heterocíclico 4-cromanona podemos describirla a través de los siguientes ejemplos. Los Precocenos I y II son insecticidas modernos pues inhiben la biosíntesis de hormonas juveniles de insectos⁴. Como productos naturales se aislaron de la planta *Ageratum houstonianum*, vulgarmente conocida como Agerata o Damansquino, debido a que dicha planta biosintetiza a los Precocenos como defensa contra insectos. Cromakalin y sus derivados homólogos se caracterizan por presentar propiedades vasodilatadoras⁵ mientras que Lapachenol presenta foto afinidad por citocromo P450 y su derivado oxidado, β -lapachone, se la considera como una nueva droga contra el cáncer también utilizada como sinergista por inducción fotodinámica⁶. Los compuestos Robustadial y Sappanone B se aislaron de *Eucalyptus spp* y de *Caesalpiniasappan*, respectivamente, y se caracterizan por ser bioisómeros de las hidantoínas⁷. Además, Sappanone B inhibe el crecimiento de *propionibacterium macnes*, lipasas y presenta actividad como antioxidante, mientras que, Robustadial y sus homólogos se caracterizan por ser

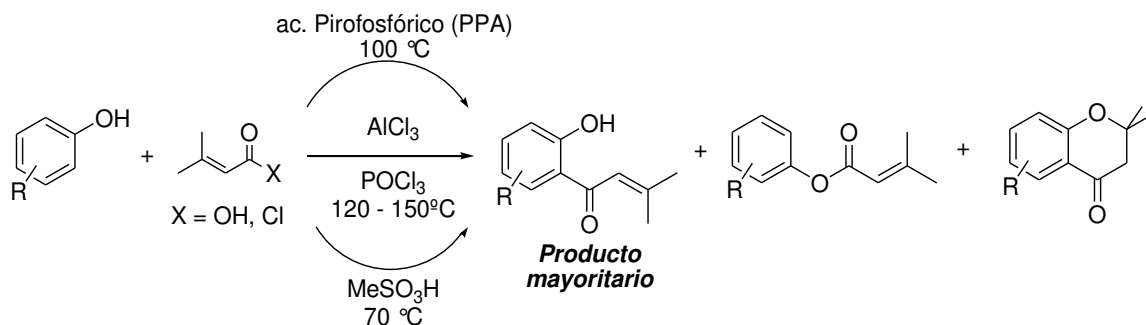
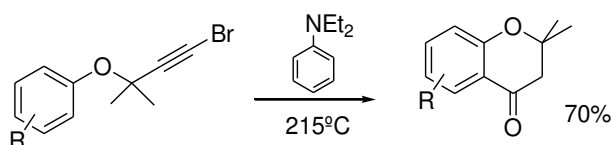
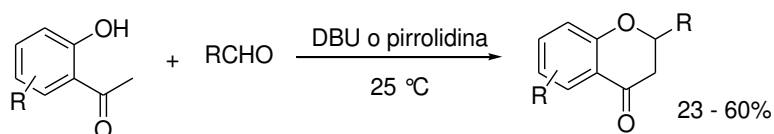
antifúngicos contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *aspergillus fumigatus*. Organismos marinos son también una fuente de compuestos naturales que tienen valor terapéutico, tales como los derivados de puupehenonas que se aíslan de esponjas de la familia *Heteronema* sp. y de esponjas del orden *Verongida* y *Dictyoceratida*⁸. Dichos compuestos se caracterizan por contener el núcleo tetrahydroxantona en su estructura y, el caso de (-)-15-oxopuupehenol es un ejemplo de un sesquiterpeno fusionado con el núcleo benzopirano que presenta actividad antimalárica.

Por otro lado, el *Esquema 2* muestra la importancia que tiene el núcleo 4-cromanona como sintón adecuado para la preparación de una variedad interesante de derivados de 4-cromanonas. El núcleo 4-cromanona se puede modificar si se aprovecha, por ejemplo, la reactividad del grupo carbonilo. La acidez de la posición α al grupo carbonilo permite introducir un reactivo electrofílico RX en dicha posición mientras que aprovechando el carácter electrofílico del carbono carbonílico, el grupo carbonilo se puede reducir fácilmente a grupo alcohol así como verse favorecido el ataque nucleofílico al carbono electrofílico. Asimismo, aprovechando la reactividad del anillo aromático de la 4-cromanona, se puede introducir una variedad de reactivos electrofílicos a través de la reacción de sustitución electrofílica aromática.

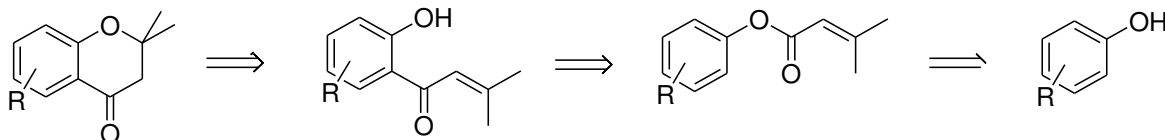


Esquema 2. Reactividad química del núcleo 4-cromanona.

Debido a las propiedades biológicas y terapéuticas que hemos descrito para algunos productos naturales que contienen al núcleo benzo-4-pirano y benzopirano, la preparación del núcleo benzo-4-pirano ha sido un desafío constante en síntesis orgánica. Los métodos que se han desarrollado para la preparación de 4-cromanonas están bien documentados en la literatura e involucran: i) reacción de condensación de fenoles con ácidos 3,3-dimetilacrílico o sus derivados (reacción de Friedel-Crafts y reordenamiento térmico de Fries)⁹; ii) reordenamiento de Claisen de éteres propargílicos del fenol¹⁰; iii) condensación de Knoevenagel de *orto*-hidroxiacetofenonas con aldehídos y cetonas alifáticas, conocida como reacción de Kabbe¹¹. Dichas metodologías se muestran en el *Esquema 3*. Cabe indicar que la condensación de Knoevenagel (método de Kabbe) es la metodología más práctica y conveniente que se suele usar al momento de preparar 4-cromanonas.

Método (i). Acilación de Friedel-Craft y reordenamiento térmico de Fries.**Método (ii). Reordenamiento de Claisen.****Método (iii). Reacción de Knoevenagel (Reacción de Kabbe).****Esquema 3.** Métodos para le preparación de 4-cromanonas.

Sin embargo, una alternativa interesante y poco utilizada es la aplicación del fotorreordenamiento de Fries en la preparación de 4-cromanonas. La propuesta consiste en aplicar dicha fotorreacción como un paso clave para la obtención del regioisómero *orto*, tal cual se muestra en el *Esquema 4*. En una segunda etapa, la posterior ciclación intramolecular en medio básico daría como producto la 4-cromanona. Esta estrategia fue utilizada exitosamente por Miranda *et al.* para la obtención de Precoceno I y Precoceno II partiendo del correspondiente 3-metil-2-butenato de arilo ^{4a}.

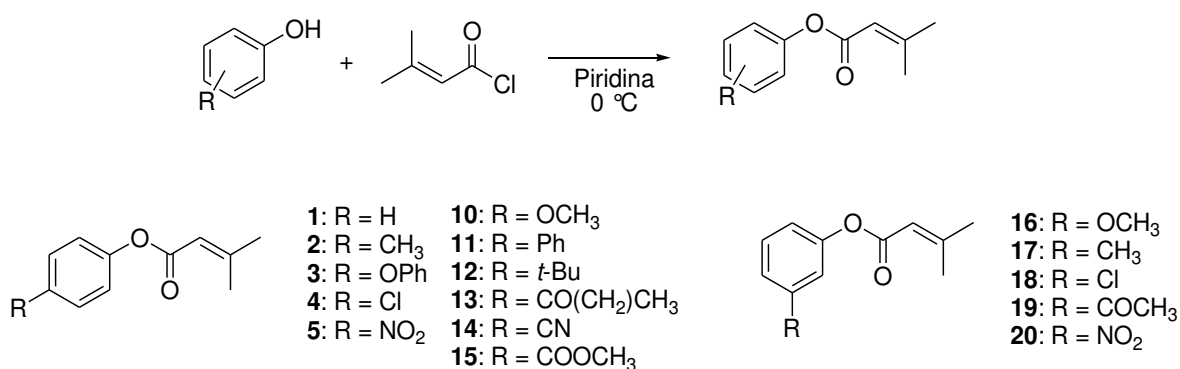
**Esquema 4.** Análisis retrosintético de derivados de 4-cromanona.

Recientemente, el grupo de trabajo donde se desarrolló el presente trabajo de Tesis, informó una metodología alternativa para la preparación de 4-cromanonas, involucrando una reacción fotoquímica en condiciones suaves y “one-pot”. La fotorreacción se estudió sobre una serie de 3-metil-2-butenatos de arilo en un medio bifásico y con catálisis básica. El sistema

heterogéneo o bifásico está constituido por una fase orgánica (ciclohexano o benceno) y una fase acuosa básica (solución de NaOH al 10 %) ¹². En este estudio las 4-cromanonas se obtuvieron con muy buenos rendimientos químicos y se demostró la versatilidad de la fotorreacción en cuanto a la misma se aplica no sólo a ésteres arílicos sino que también a sistemas policíclicos (derivados del naftaleno) y heterocíclicos (derivados del sesamol y de la oxina). Además, esta metodología *one-pot* permite preparar 4-cromanonas en un solo paso de reacción sin necesidad de aislar el regioisómero *orto*.

Teniendo en cuenta la aplicación de la fotorreacción “one-pot” en la preparación de 4-cromanonas, se decidió continuar con el estudio de esta metodología utilizando una serie de 3-metil-2-butenosatos de arilo sustituidos en posición *para* y *meta* como sustratos con el objeto de conocer los alcances y las limitaciones de la misma.

El estudio se realizó utilizando los 3-metil-2-butenosatos de arilo **1 – 5** presentados en el *Capítulo 2*, además de los nuevos ésteres **10 – 20** que se sintetizaron empleando la metodología descrita en la literatura ¹². El *Esquema 5* muestra las estructuras de los ésteres utilizados en este estudio.



Esquema 5. Reacción general para la preparación y estructuras de los 3-metil-2-butenosatos de arilo.

La preparación de los ésteres **10 – 20** es similar a la preparación de los ésteres **1 – 5**, tal cual se comentó en el *Capítulo 2*, y consistió simplemente en hacer reaccionar el correspondiente fenol sustituido con el cloruro de 3-metil-2-butenóilo en piridina a 0 °C durante 30 minutos (ver *Capítulo 5*). En todos los casos, los ésteres se obtuvieron con buenos a excelente rendimientos químicos y fueron aislados por cromatografía de adsorción en columna de la mezcla de reacción y caracterizados por métodos físicos y por espectroscopía de RMN-¹H y ¹³C. En la *Figura 1* se muestran, a modo de ejemplo, los correspondientes espectros de RMN-¹H de los ésteres **12** y **14** y en la *Figura 2* se muestran los espectros de RMN-¹³C de los mismos ésteres. La caracterización completa de todos los ésteres está detallada en el *Capítulo 5 (Parte Experimental)*.

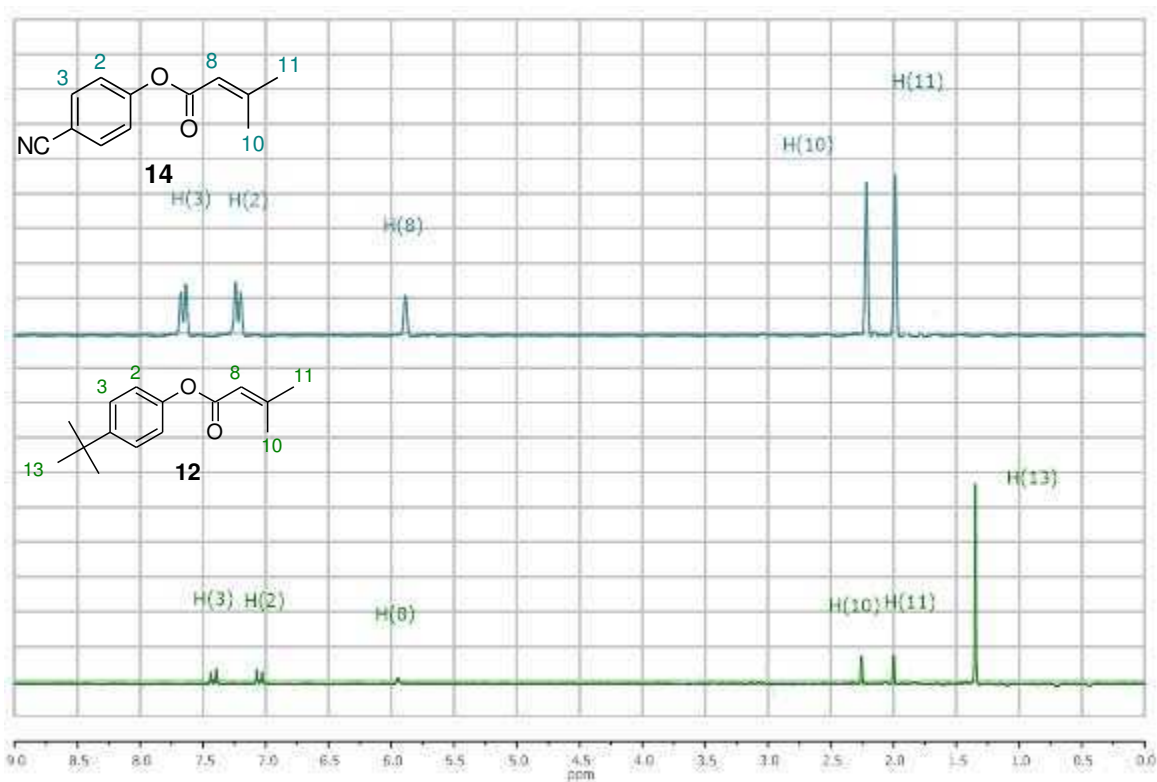


Figura 1. Espectros de RMN- ^1H de los ésteres **12** y **14**.

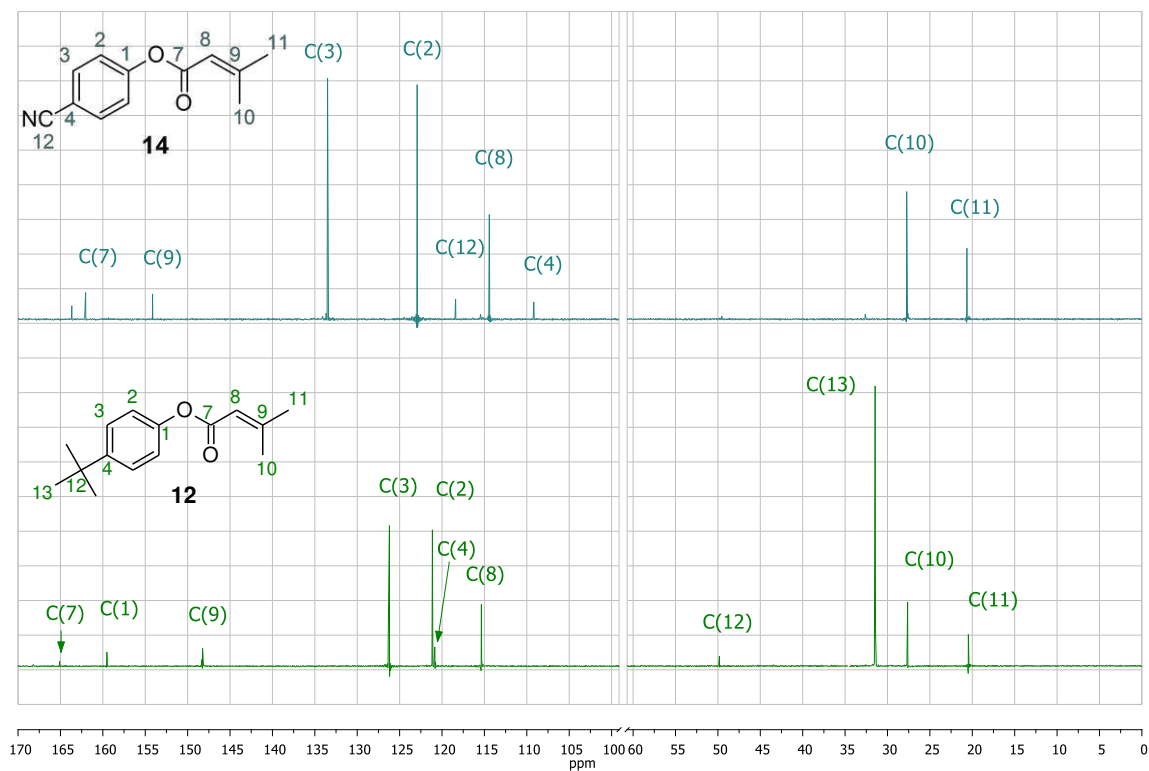


Figura 2. Espectros de RMN- ^{13}C de los ésteres **12** y **14**.

Como puede observarse de los espectros de RMN-¹H de los ésteres **12** y **14**, todos se caracterizan por presentar señales diagnósticos que los identifican (ver *Figura 1*). En todos los casos se puede observar que las señales correspondientes al hidrógeno vinílico (H(8)) presentan un desplazamiento químico (ca. 5.95 ppm) similar para cada uno de los sustratos, indicando que la posición y naturaleza del sustituyente no lo afecta significativamente. De la misma manera, se observa un comportamiento similar con las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo (H(10) e H(11)) para ambos ésteres. Como se observó en el *Capítulo 2* los grupos metilos presentan desplazamientos químicos diferentes y esto se atribuye a que cada grupo metilo se encuentra con un entorno electromagnético distinto. Para el caso de los hidrógenos H(11) de ambos ésteres, se observa que las señales se ubican a un valor de $\delta = 2,00$ ppm por encontrarse *anti* al grupo carbonilo, mientras que para el caso de los hidrógenos H(10) las señales se ubican a un valor de $\delta = 2,25$ ppm por encontrarse *syn* al grupo carbonilo. Por otro lado, las señales aromáticas presentan desplazamientos químicos diferentes atribuibles al efecto del sustituyente en posición *para* respecto del grupo éster. Para el caso del éster **12**, se observa que las señales correspondientes a los hidrógenos H(2) y H(6) presentan un desplazamiento químico igual a 7,04 ppm con una constante de acoplamiento (*J*) de 8,00 Hz y las señales correspondientes a los hidrógenos H(3) y H(5) presentan un desplazamiento químico igual a 7,41 ppm con la misma constante de acoplamiento *J*. Para el caso del éster **14**, que tiene un sustituyente aceptor de electrones (el grupo ciano), los desplazamientos químicos de los hidrógenos H(2)/H(6) se observa a δ igual a 7,22 ppm y para los hidrógenos H(3)/H(5) se observa a δ igual a 7,66 ppm, presentando ambas señales la misma constante de acoplamiento *J* (8,60 Hz). En términos generales, podemos decir que los ésteres sustituidos en posición *para* con diferentes grupos donores y aceptores de electrones solo presentan un significativo efecto del sustituyente sobre las señales espectroscópicas de los protones del anillo aromático, como se acaba de describir para los ésteres **12** y **14**, mientras que la cadena alifática de los ésteres es insensible al cambio de la naturaleza del sustituyente.

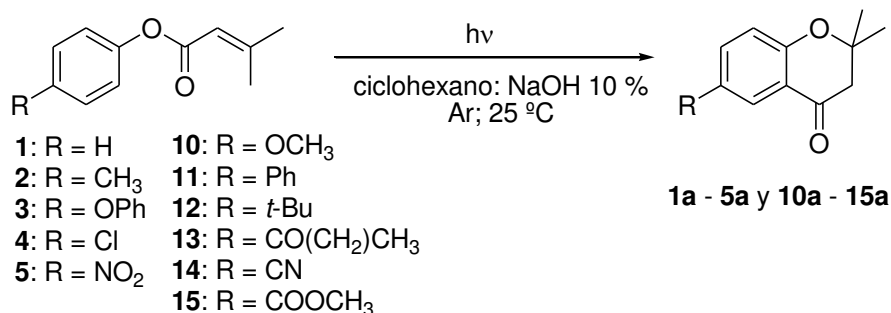
Los espectros de RMN-¹³C de los ésteres **12** y **14** vuelven a mostrar un comportamiento espectroscópico similar al observado para el núcleo protón. Los carbonos de los metilos de la cadena alifática de los ésteres (C(10) y C(11), ver *Figura 2*) presentan desplazamientos químicos similares para ambos ésteres, con valores de δ igual a 27,7 ppm y 20,6 ppm, respectivamente. El desplazamiento químico del C(8) también permanece insensible al cambio del sustituyente observándose un valor de δ igual a 115 ppm. La señal asignada al grupo carbonilo del éster **12** aparece en el espectro de RMN-¹³C a δ igual a 165,1 ppm, mientras que para el éster **14**, la misma señal se observa a campo más alto, a un valor de δ igual a 163,7 ppm. Las señales aromáticas de los ésteres **12** y **14** muestran que el efecto del sustituyente es significativo tanto sobre los carbonos C(2)/C(6) y C(3)/C(5) como sobre los carbonos C(4) y C(1), tal cual puede observarse en los sendos espectros de RMN que se muestran en la *Figura 2*. Por ejemplo, el valor de δ del C(4) del éster **12** es igual a 120,9 ppm, mientras que para el mismo átomo de carbono en el éster **14**, el valor de δ es igual a 109,2 ppm. Este cambio significativo en el desplazamiento químico se atribuye

a la naturaleza del sustituyente, en un caso, un grupo donador de electrones mientras que en el otro caso, el grupo es un atractor de electrones.

Del análisis de los espectros de RMN de ^1H como de ^{13}C para los ésteres sustituidos en posición *para* se concluye que el efecto del sustituyente opera significativamente sobre el anillo aromático de los ésteres, tanto sobre el núcleo protón como el núcleo carbono mientras que la cadena alifática α,β -insaturada de dichos ésteres muestran ser insensibles a la naturaleza de los sustituyentes donores y atractores de electrones.

Una vez finalizada la etapa de preparación y caracterización de los ésteres **1 – 5** y **10 - 20**, se estudió sistemáticamente la reacción fotoquímica de dichos ésteres sustituidos con grupos donores y atractores de electrones. Para ello, se prepararon soluciones de los ésteres en ciclohexano de concentración de 0,010 M. Se tomaron 2 mL de dichas soluciones que se colocaron en tubos de cuarzo de 1,3 cm de diámetro y luego, se agregó 1 mL de solución acuosa de KOH al 10 %. El sistema bifásico se burbujeó durante 15 minutos con Argón y luego las soluciones se irradiaron con una longitud de onda de excitación de 254 nm, a temperatura ambiente y con fuerte agitación para lograr la formación de una emulsión. Las irradiaciones se siguieron por cromatografía de adsorción en capa delgada y por cromatografía gaseosa a diferentes intervalos de tiempo. Para realizar el seguimiento cromatográfico de la fotorreacción se tomaron alícuotas previa interrupción de la fuerte agitación, lo que permitió que se formen nuevamente las dos fases inmiscibles y resultara fácil tomar la alícuota de la fase orgánica (ciclohexano). En todos los casos, las soluciones bifásicas se irradiaron hasta conversión total del éster según se pudo confirmar al seguir las irradiaciones por cromatografía de adsorción en capa delgada (ccd). Las irradiaciones también se llevaron a cabo en escala preparativa con el objeto de aislar de la mezcla de reacción las 4-cromanonas formadas y posteriormente caracterizarlas espectroscópicamente. Una vez completada la irradiación en escala preparativa, se separó la fase orgánica de la fase acuosa básica, y de la primera se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose en la mayoría de los casos un residuo sólido, mientras que en otros casos, se obtenía un residuo oleoso. Una vez aislados los fotoproductos (las 4-cromanonas) por cromatografía de adsorción en columna de sílica gel a partir del residuo de reacción, éstos se identificaron por métodos físicos y caracterizaron por métodos espectroscópicos (RMN- ^1H y ^{13}C) tal cual se indica en el *Capítulo 5 (Parte Experimental)*. Las condiciones experimentales tanto en escala analítica como en escala preparativa habían sido optimizadas oportunamente para la fotorreacción del 3-metil-2-butenato de fenilo (éster **1**) donde se obtenía a la 2,2-dimetil-4-cromanona (**1a**) cuantitativamente (ver *Tabla 1*)¹². Por este motivo, se decidió aplicar la misma metodología a los ésteres **2 – 15**.

En el *Esquema 6* se muestra la fotorreacción estudiada para una serie de 3-metil-2-butenatos de arilo sustituidos en posición *para* y en la *Tabla 1* se muestran los rendimientos químicos obtenidos para las 4-cromanonas sustituidas en posición 6.



Esquema 6. Fotorreacción de 3-metil-2-butenoatos de arilo sustituidos en posición *para*.

Tabla 1. Rendimientos químicos de 4-cromanonas sustituidas en posición 6.

Sustrato	Δt (min)	Conversión (%)	Rendimiento ^a (%)
1: H ^b	60	70	1a: 100
2: CH ₃	90	95	2a: 83
2: CH ₃ ^c	120	100	2a: 95
3: PhO	60	98	3a: 100
4: Cl	90	95	4a: 71
4: Cl ^c	115	94	4a: 95
5: NO ₂	105	79	5a: 40 ^d
5: NO ₂ ^e	105	80	5a: 98
10: OCH ₃	60	100	10a: 100
11: Ph	90	95	11a: 96
12: <i>t</i> -Bu	125	100	12a: 90
13: CO(CH ₂) ₃ CH ₃	100	92	13a: 94
14: CN	90	95	14a: 96
15: COOCH ₃	120	95	15a: 90

^aLos rendimientos están calculados con respecto al material de partida.

^bDato obtenido de la referencia 12.

^cCondiciones estándar, solvente orgánico: benceno

^dSe obtuvo *para*-nitrofenol con 53% de rendimiento

^eCondiciones estándar, solvente orgánico: benceno; catálisis básica Cs₂CO₃ (s)

De la *Tabla 1* se observa que la reacción fotoquímica *one-pot* de los ésteres permite obtener las correspondientes 4-cromanonas con rendimientos buenos a excelentes, independientemente de la naturaleza del sustituyente presente en el núcleo aromático. Claramente, los sustratos con sustituyentes donores de electrones en el anillo aromático presentan mejores rendimientos químicos que los grupos atractores de electrones, cuando el solvente orgánico del sistema bifásico es ciclohexano. Por ejemplo, para los sustratos con sustituyentes tales como alquilo, arilo, metoxi o fenoxi, los rendimientos químicos de formación de las 4-cromanonas son muy buenos a cuantitativos. Además, aquellos sustratos con grupos sustituyentes atractores de electrones unidos al anillo aromático, tales como cloro, butirilcetona, ciano o carboxilato de metilo, también dieron origen a las correspondientes 4-cromanonas con muy buenos rendimientos químicos.

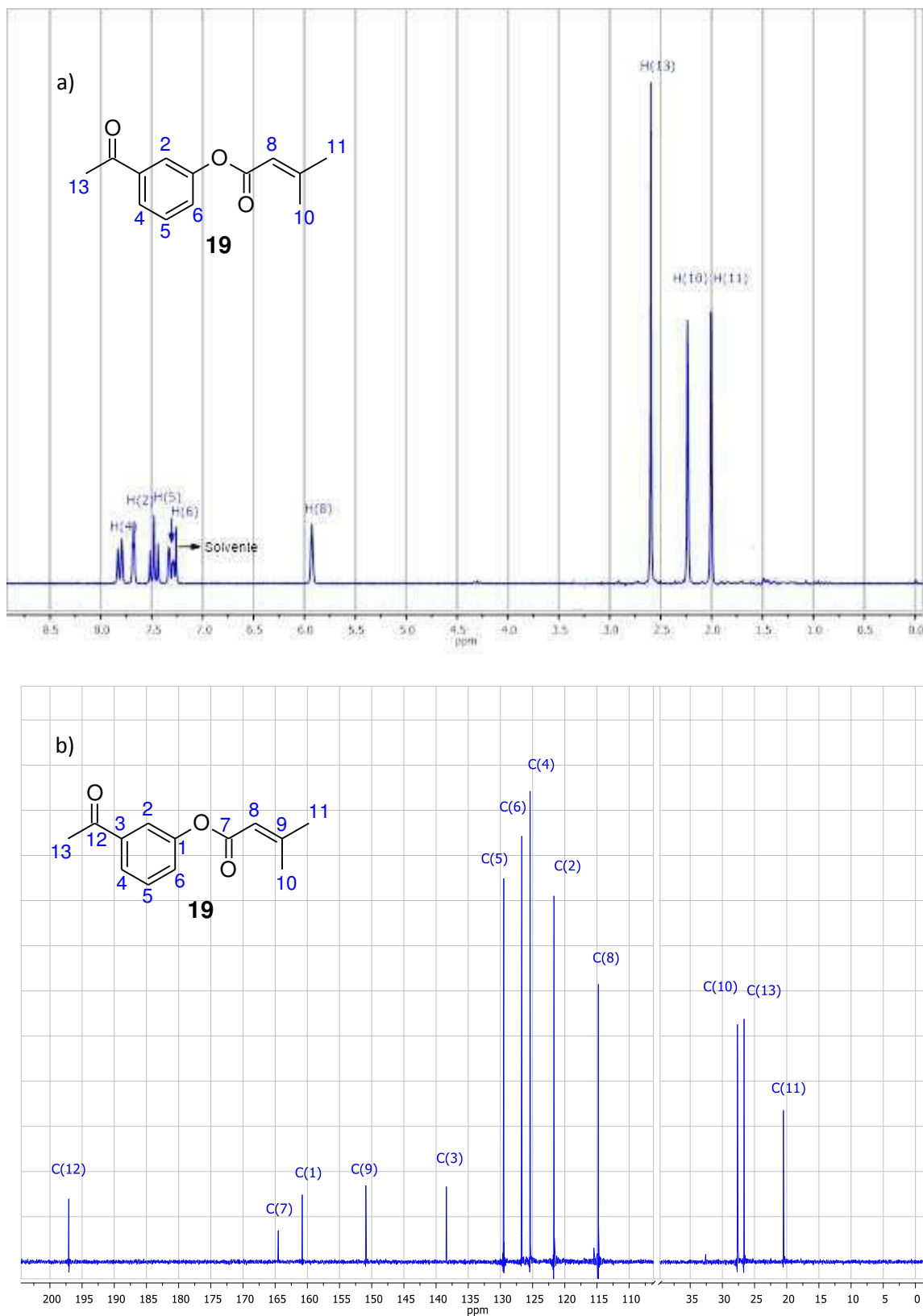
Cuando se reemplazó en el sistema bifásico al solvente ciclohexano por benceno, se observó que la irradiación de los ésteres **2** y **4** dan las correspondientes 4-cromanonas (**2a** y **4a**) con buenos

rendimientos, siendo en todos los casos mejores que en ciclohexano. Este comportamiento se puede atribuir al hecho que el benceno, además de ser el solvente de reacción, se comporta como fotosensibilizador de energía singulete. Dado que los experimentos se llevan a cabo con una longitud de onda de excitación de 254 nm, el solvente absorbe toda la radiación excitándose al estado electrónico excitado singulete. Desde allí, el benceno transfiere la energía al sustrato poblando su estado electrónico excitado singulete, el que es el estado electrónico foto reactivo y desde donde ocurre el fotorreordenamiento de Fries, tal cual se demostró satisfactoriamente en el *Capítulo 2* de este trabajo de Tesis. En una segunda etapa, el intermediario 2-hidroxifenona que se encuentra en su forma aniónica, se cicla a través de una ciclación intramolecular de tipo *oxa-Michael* para dar la correspondiente 4-cromanona. Más adelante en este capítulo se presentará el mecanismo de la reacción estudiada.

En el caso del 3-metil-2-butenato de 4-nitrofenilo (**5**) se observó un comportamiento fotoquímico diferente. Cuando se irradió una solución bifásica de **5** en las mismas condiciones experimentales antes descripta, se observó la formación de un 40 % de 6-nitro-4-cromanona (**5a**) acompañada de un 58 % de *p*-nitrofenol (**5b**). Este comportamiento se puede atribuir a un proceso de fotosolvólisis del éster **5** que compite significativamente con la ciclación intramolecular. Con el objeto de minimizar la formación de *p*-nitrofenol y favorecer la formación de **5a**, se repitió el experimento irradiando una solución bencénica del éster **5** y en presencia de Cs₂CO₃ (sólido) como catalizador básico. En esta condición heterogénea se logró obtener a la 6-nitro-4-cromanona (**5a**) con un 98 % de rendimiento.

Estos resultados muestran que el método fotoquímico bifásico “one-pot” es un método alternativo de preparación de 4-cromanonas, simple, fácil de llevar a cabo, permitiendo obtener a las 4-cromanonas sustituidas en posición 6 con muy buenos rendimientos químicos y en tiempos breves de reacción (60 – 125 minutos). Desde el punto de vista práctico, el “work-up” de la fotorreacción es sencillo pues sólo consiste en separar la fase orgánica de la fase acuosa. El posterior tratamiento standard de la fase orgánica (lavado, secado, evaporación del solvente) permite obtener a las 4-cromanonas luego de su aislamiento por cromatografía de adsorción en columna de la mezcla de reacción.

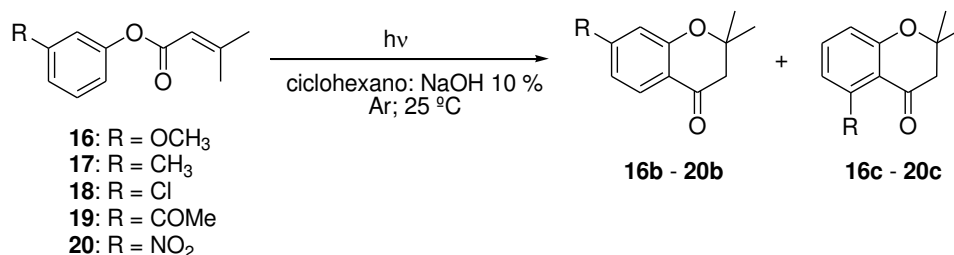
Considerando que el método bifásico resultó ser muy útil en la preparación de 4-cromanonas a partir de 3-metil-2-butenato de arilo, donde el grupo arilo fue igual a fenilo, fenilos sustituidos en posición *para* y sistemas polinucleares (naftilo) y heterocíclicos, se decidió extender el alcance de esta reacción fotoquímica a una serie de ésteres de arilo sustituidos en posición *meta* con grupos donores de electrones tales como metilo y metoxi así como con grupos atractores de electrones, tales como cloro, acetilo y nitro. Las estructuras de dichos ésteres **16** – **20** se muestran en el *Esquema 5*. Dado que dichos ésteres no son comerciales, se procedió a prepararlos de acuerdo a la metodología antes descripta para los ésteres **2** – **15**. En todos los casos, dichos ésteres se obtuvieron con buen rendimiento y se caracterizaron por métodos físicos y espectroscópicos. En la *Figura 3* se muestra, por ejemplo, los espectros de RMN de ¹H y ¹³C del éster **19**. Como ya se indicó más arriba, la caracterización completa de todos los ésteres está detallada en el *Capítulo 5 (Parte Experimental)*.



En el espectro de RMN- ^1H del éster **19** puede observarse claramente las señales aromáticas que corresponden a un patrón de sustitución *meta* no solo por los valores del desplazamiento químico de las señales sino también por las constantes de acoplamiento. De hecho, cada uno de los hidrógenos aromáticos se distingue satisfactoriamente, a saber, $\delta\text{H}(4) = 7,78$ ppm; $\delta\text{H}(2) = 7,66$ ppm; $\delta\text{H}(5) = 7,44$ ppm y $\delta\text{H}(6) = 7,30$ ppm y presentan las correspondientes constantes de acoplamiento J_o y J_m . Por otro lado, en el mismo espectro, también se observan las señales de los protones de la cadena alifática α,β -insaturada. Nuevamente, las señales correspondiente al hidrógeno vinílico (H(8)) y a los hidrógenos de los grupos metilos (H(10) e H(11)) no se ven afectados por la naturaleza y la posición del sustituyente, que para el éster **19** es el grupo acetilo. De hecho, los valores de los desplazamientos químicos de dichos protones son 5,91 ppm, 2,25 ppm y 2,00 ppm, respectivamente. Además, la señal de los hidrógenos del grupo acetilo (H(13)) se observa a δ igual a 2,62 ppm. Finalmente, se puede concluir que las señales de la cadena alifáticas α,β -insaturada del éster sustituido en posición *meta* presentan desplazamientos químicos que son similares a los ésteres sustituidos en posición *para* tales como los ésteres **12** y **14**.

En el espectro de RMN- ^{13}C del éster **19** se vuelve a mostrar un comportamiento espectroscópico similar al observado para el núcleo protón. Los carbonos de los metilos de la cadena alifática α,β -insaturada del éster (C(10) y C(11), ver *Figura 3b*) presentan desplazamientos químicos igual a 27,7 ppm y 20,5 ppm, respectivamente, y son similares a los observados para los sustituidos en posición *para* (ésteres **12** y **14**, ver *Figura 2*). Asimismo, el desplazamiento químico de los C(8) y C(9) también permanecen insensibles a la posición y naturaleza del sustituyente observándose valores de δ igual a 114,8 ppm y 150,9 ppm, respectivamente. Por otro lado, se observa en el espectro de RMN- ^{13}C una señal adicional que se asignó al carbono del grupo metilo de la metilcetona con un valor de δ igual a 26,6 ppm. La señal asignada al grupo carbonilo del éster **19** aparece en el espectro de RMN- ^{13}C a 164,8 ppm mientras que el grupo carbonilo de la metilcetona aparece a 197,1 ppm. Con respecto a las señales aromáticas, todos los carbonos del anillo bencénico se distinguen satisfactoriamente, tal cual se puede observar en la *Figura 3b* la asignación realizada sobre cada una de las señales.

Del análisis de los espectros de RMN de ^1H como de ^{13}C para los ésteres sustituidos en posición *meta* (ésteres **16** – **20**) se concluye que el efecto del sustituyente opera significativamente sobre el anillo aromático de los ésteres, tanto sobre el núcleo protón como el núcleo carbono mientras que la cadena alifática α,β -insaturada de dichos ésteres son insensibles a la naturaleza de los sustituyentes donores y atractores de electrones.



Esquema 7. Fotorreacción de 3-metil-2-butenosatos de arilo sustituidos en posición *meta*.

Una vez preparados los ésteres **16** – **20**, los mismos se irradiaron sistemáticamente empleando la metodología antes descrita para los ésteres **2** – **15**. La fotorreacción estudiada se muestra en el *Esquema 7* y los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla* .

Tabla 2. Rendimientos químicos de 4-cromanonas sustituidas en posición 5 y 7.

Sustrato	Δt (min)	Conversión (%)	Rendimiento ^a (%)
16 : OCH ₃	65	95	16b : 51; 16c : 42
17 : CH ₃	65	90	17b : 50; 17c : 39
18 : Cl	105	65	18b : 51; 18c : 41
19 : COMe	120	70	19b : 51; 19c : 40
20 : NO ₂ ^b	460	34	20b : 59 ^d ; 20c : 0
20 : NO ₂ ^c	70	10	20b : 30 ^e ; 20c : 0

^aLos rendimientos están calculados con respecto al material de partida por CG. ^bCondiciones estandar, solvente orgánico: benceno; catálisis básica Cs₂CO₃ (s). ^cCondiciones estandar, solvente orgánico: benceno. ^dSe obtuvo *m*-nitrofenol con 17,6 % de rendimiento. ^eSe obtuvo *m*-nitrofenol con 70 % de rendimiento.

De los resultados presentados en la *Tabla 2*, se puede observar que para los ésteres **16**, **17**, **18** y **19** la fotorreacción ocurre eficientemente obteniéndose las correspondientes 4-cromanonas sustituidas en posición 7 (**16b** – **19b**) y en posición 5 (**16c** – **19c**) con buenos rendimientos químicos, siendo nuevamente los tiempos de irradiación breves entre 65 y 120 minutos. También se puede observar en la misma tabla que las 4-cromanonas **b** y **c** (ver *Esquema 7*) se forman en una relación de 1,25 a 1 independientemente de la naturaleza donora o atractora de electrones del sustituyente unido al anillo aromático con excepción del grupo nitro (**20**). En este último caso y en nuestras condiciones experimentales, sólo se forma exclusivamente la 7-nitro-4-cromanona (**20b**) acompañada de cantidades significativas de *meta*-nitrofenol. Además, la fotorreacción de **20** se llevó a cabo en un sistema heterogéneo constituido por benceno como solvente y Cs₂CO₃ (s) como catalizador básico requiriendo un mayor tiempo de reacción (460 minutos). El uso de Cs₂CO₃ como catalizador fue beneficioso para efectuar la reacción fotoquímica. Cuando la misma fotorreacción del éster **20** se llevó a cabo en el sistema bifásico (benceno – solución acuosa de NaOH 10%), la 4-cromanona **20b** se obtuvo con un 30 % de rendimiento acompañada de un 70 % de *meta*-nitrofenol. Queda claro entonces, que en estas condiciones bifásicas, la fotosolvólisis del éster **20** es un proceso muy eficiente que compite fuertemente con la ciclación intramolecular para dar la correspondiente 4-cromanona.

Estos resultados muestran nuevamente que la fotorreacción “one-pot” en medio heterogéneo (bifásico) de los 3-metil-2-butenato de arilo es una metodología alternativa, suave y conveniente para la preparación de 4-cromanonas. Además, se ha logrado mostrar el alcance de la fotorreacción no sólo para los ésteres sustituidos en posición *para*, ésteres aromáticos polinucleares y heteronucleares, sino que también para los ésteres sustituidos en posición *meta*. Por otro lado, la fotorreacción estudiada ocurre eficientemente para una serie importante de ésteres sustituidos con grupos donores y atractores de electrones.

Como ya se ha mencionado más arriba, de las irradiaciones llevadas a cabo en escala preparativa se aislaron y caracterizaron por métodos espectroscópicos todas las 4-cromanonas preparadas por el método fotoquímico *one-pot*. En la *Figura 4* se muestran, a modo de ejemplo,

los espectros de RMN-¹H de tres 4-cromanonas sustituidas en posiciones 6, 7 y 5 y en la *Figura 5* los correspondientes espectros de RMN-¹³C de las mismas 4-cromanonas con el objeto de evidenciar las señales características de las mismas. La caracterización espectroscópica completa de todos los ésteres preparados por el método bifásico “one-pot” se describen detalladamente en el *Capítulo 5 (Parte Experimental)*.

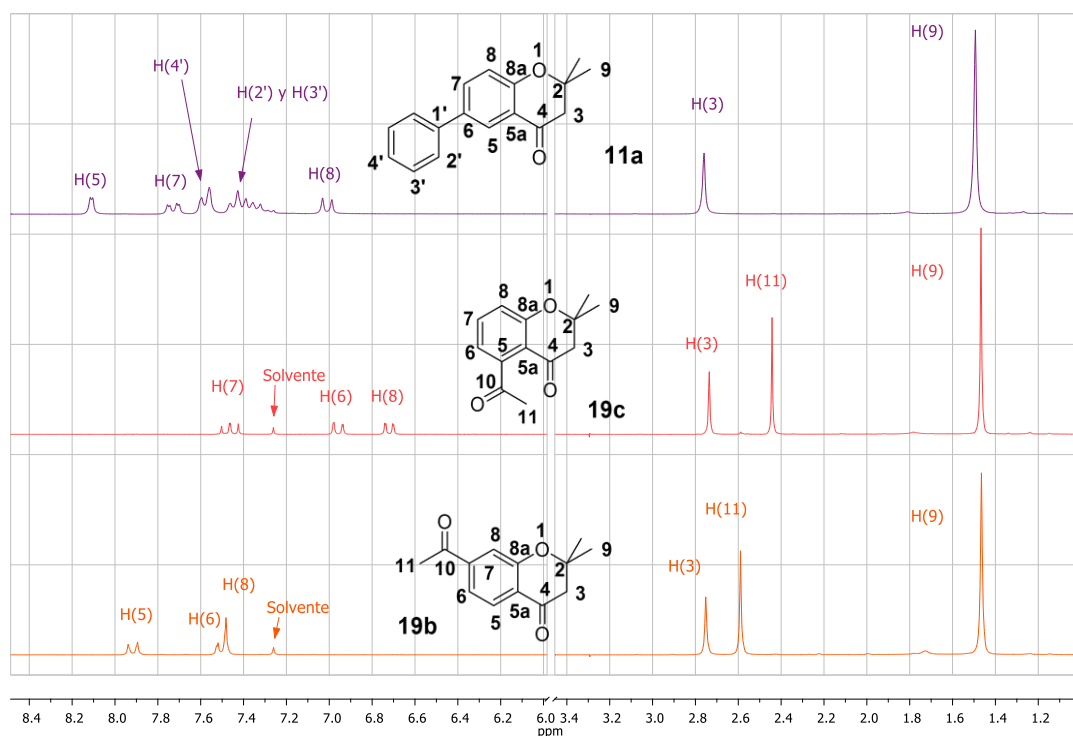


Figura 4. Espectros de RMN-¹H de las 4-cromanonas **11a**, **19b** y **19c**.

Los espectros de RMN-¹H de las 4-cromanonas **11a**, **19b** y **19c** muestran que las señales de los hidrógenos correspondientes al núcleo 4-piranona (grupo metileno; H(3) y grupos metilo; H(9)) son insensibles a la naturaleza y a la posición del sustituyente en el núcleo aromático. De hecho, el grupo metileno (H(3)) presenta un desplazamiento químico igual a 2,76 ppm para las tres 4-cromanonas analizadas así como el desplazamiento químico de los grupos metilo (H(9)) es igual a 1,50 ppm. Por otro lado, los mismos espectros muestran claramente las señales atribuibles a los hidrógenos aromáticos para cada una de las 4-cromanonas, donde fue posible asignar las señales a cada uno de los núcleos, su multiplicidad y constantes de acoplamiento, tal cual se muestra en la *Tabla 3*.

Tabla 3. Datos espectroscópicos de las 4-cromanonas **11a**, **19b** y **19c**.

Sustituyente	H(5)	H(6)	H(7)	H(8)
6-Ph	δ : 8,12 ppm; d; J_m : 2,4 Hz	----	δ : 7,74 ppm; dd; J_m : 2,4 Hz y J_o : 8,6 Hz	δ : 7,03 ppm; d; J_o : 8,6 Hz
7-CH₃CO	δ : 7,92 ppm; d; J_o : 8,8 Hz	δ : 7,51 ppm; dd; J_m : 1,4 Hz y J_o : 8,8 Hz	----	δ : 7,49 ppm; d; J_m : 1,4 Hz
5-CH₃CO	----	δ : 6,96 ppm; dd; J_m : 1,0 Hz y J'_o : 8,4 Hz	δ : 7,46 ppm; dd; J_o : 7,3 Hz y J'_o : 8,4 Hz	δ : 6,72 ppm; dd; J_m : 1,0 Hz y J_o : 7,3 Hz

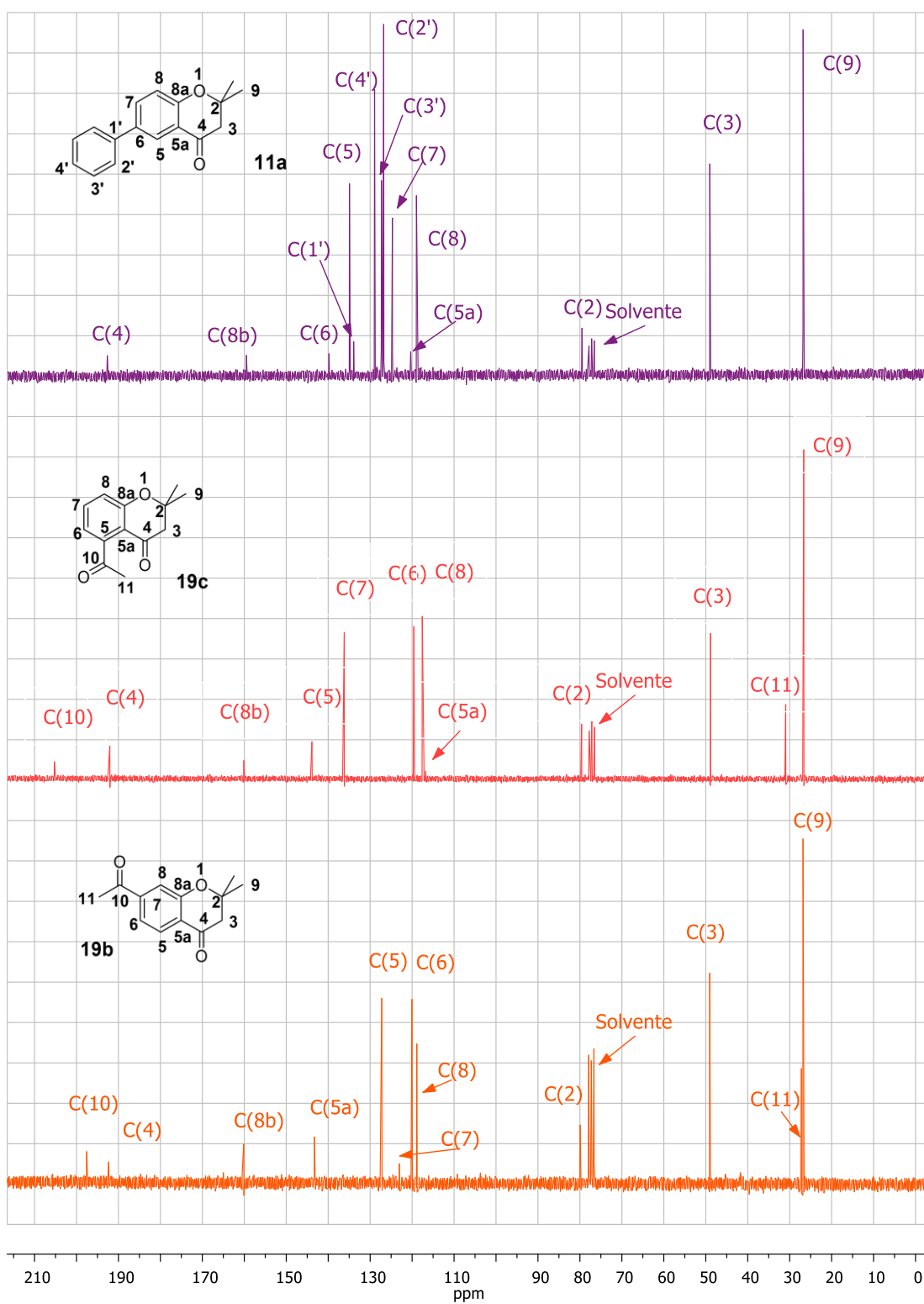


Figura 5. Espectros de RMN- ^{13}C de las 4-cromanonas **11a**, **19b** y **19c**.

Asimismo, podemos observar de los datos presentados en la *Tabla* que los desplazamientos químicos de los núcleos protónicos varían significativamente dependiendo de la naturaleza y posición del sustituyente, comportamiento que no se observa para el núcleo 4-piranona. Adicionalmente, podemos comentar que en el espectro de RMN-¹H del compuesto **11a** se observan las señales correspondientes a los protones del grupo fenilo, como sustituyente en posición 6 y para los compuestos **19b** y **19c** se observan en sus respectivos espectros de RMN-¹H las señales correspondientes a los protones del grupo metilo (H(11)).

Los espectros de RMN-¹³C de las 4-cromanonas **11a**, **19b** y **19c** muestran que los desplazamientos químicos de los núcleos de carbono que pertenecen al anillo 4-piranona son insensibles a la posición y a la naturaleza del sustituyente unido al núcleo aromático, tal cual se muestra en la *Tabla*, a excepción de los carbonos C(5a) y C(8a). Adicionalmente, en la misma tabla, se agregaron los datos parciales correspondientes a la 6-*t*-butil-4-cromanona y a la 6-metoxi-4-cromanona con el objeto de mostrar que el sustituyente efectivamente no afecta las señales espectroscópicas.

Tabla 4. Desplazamientos químicos parciales de las 4-cromanonas **11a**, **19b** y **19c**.

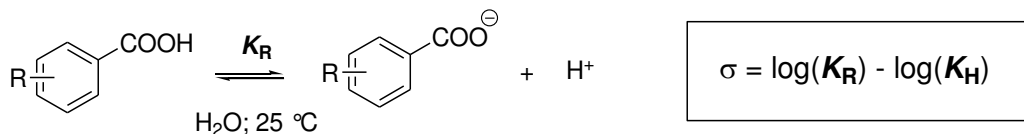
Sustituyente	C(2)	C(3)	C(4)	C(9)
6-Ph	79,4	48,9	192,6	26,7
7-CH ₃ CO	79,7	48,8	192,1	26,6
5-CH ₃ CO	79,5	48,8	192,0	26,5
6- <i>t</i> -Bu	79,3	48,7	192,1	26,7
6-CH ₃ O	79,6	48,8	194,8	26,4

Finalmente, las señales de los átomos de carbono que corresponden al anillo aromático, incluidos los núcleos C(5a) y C(8a), presentan desplazamientos químicos que sí varían según la posición y naturaleza del sustituyente, como bien puede observarse en los espectros que se muestran en la *Figura 5*.

De los espectros de RMN de los ésteres y las 4-cromanonas sustituidas que hemos descrito detalladamente muestran que cada familia de compuestos presenta una significativa correlación espectroscópica habiendo sido fácil la asignación de las señales a los núcleos protón y carbono que permitió unívocamente elucidar las estructuras de los sustratos ésteres así como de los productos heterocíclicos.

Como ya hemos dicho, el anillo aromático es aquel que muestra una significativa sensibilidad a la naturaleza de los sustituyentes y, por tal motivo, se estudió el efecto del sustituyente a través de las correlaciones de Hammett¹³. Para realizar este tipo de análisis espectroscópico, el núcleo ¹³C es frecuentemente utilizado por que se caracterizan por presentar un amplio rango de desplazamientos químicos para una vasta familia de sustituyentes, tanto donores como aceptores de electrones. Este tipo de análisis permite obtener información del efecto del sustituyente en un modo cuantitativo correlacionando el desplazamiento químico ($\delta(C_R)$) de las 4-cromanonas con la constante del sustituyente σ^{13a} . La ecuación de Hammett es

netamente empírica y, simplemente, se obtiene a partir de las constantes de ionización de los ácidos carboxílicos sustituidos en posición *para* o *meta* en agua, de acuerdo a la siguiente expresión:



Cuando las mediciones se realizan en otras condiciones experimentales, la expresión general de la ecuación de Hammett se describe de la siguiente manera:

$$\log(K_R) - \log(K_H) = \rho \cdot \sigma$$

En esta expresión aparece un nuevo parámetro, ρ , que se lo denomina *constante de reacción* y define la sensibilidad del proceso que se estudia frente a los diferentes sustituyente. Obviamente, el valor de ρ es igual a 1,00 cuando las mediciones sobre el equilibrio ácido bases de los ácidos carboxílicos se realizan en H₂O a 25 °C. La metodología empírica desarrollada por Hammett no solo se limita a equilibrios ácido base, sino que también se aplica para estudiar el efecto del sustituyente sobre reacciones químicas a través de las constantes de velocidad, equilibrios ácido base de otros núcleos aromáticos, parámetros fotofísicos (por ejemplo, constantes de emisión fluorescente), parámetros espectroscópicos (UV-visible e IR) e incluso en espectroscopía de RMN¹⁴.

Considerando que se han preparado una serie de 4-cromanonas sustituidas, resultó interesante aplicar la ecuación de Hammett sobre el desplazamiento químico del núcleo ¹³C de los átomos de carbono en posición *meta* y *para* respecto del sustituyente R. Las Figuras 6 y 7 muestran las correlaciones lineales de Hammett para los carbonos C-8a (posición *para*) y C-8 (posición *meta*) obtenidas para las 4-cromanonas sustituidas en posición 6.

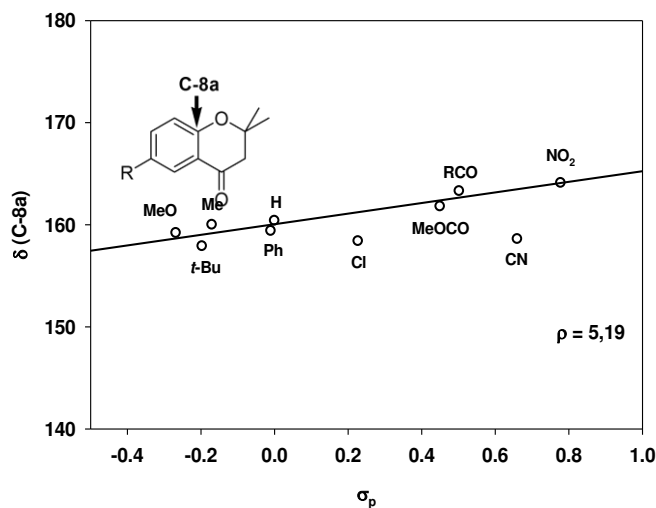


Figura 6. Correlación lineal de Hammett del desplazamiento químico de C-8a con σ_p para las 4-cromanonas sustituidas en posición 6.

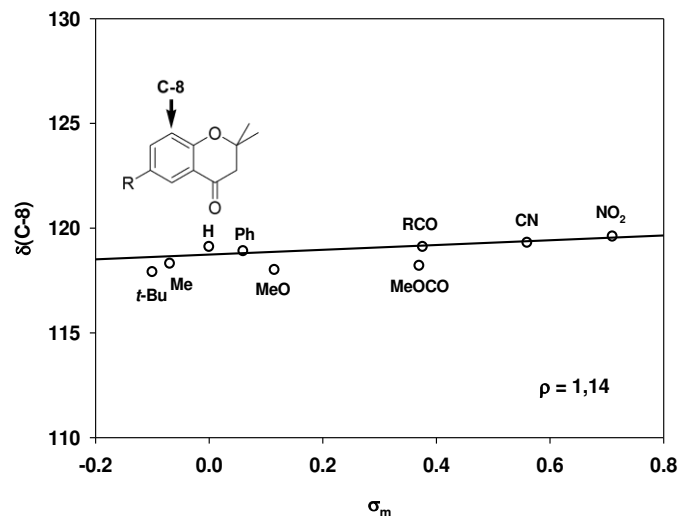


Figura 7. Correlación lineal de Hammett del desplazamiento químico de C-8 con σ_m para las 4-cromanonas sustituidas en posición 6.

Como era de esperarse, de ambas figuras se puede observar que la ecuación de Hammett se verifica satisfactoriamente. En el caso de la *Figura 6*, la correlación lineal de $\delta(\text{C-8a})$ vs. σ_p arroja un valor de ρ igual a 5,19 (r^2 : 0,9897). La magnitud de ρ nos indica claramente que los efectos inductivos y resonantes de los sustituyentes se transmiten sobre el átomo de carbono en posición *para* (C-8a) más eficientemente que en los ácidos carboxílicos aromáticos *para* sustituidos ($\rho = 1,00$) produciendo un desarrollo de carga en dicha posición. El signo positivo de ρ nos indica que los sustituyentes atrectores de electrones aumentan el desarrollo de carga sobre el C-8a. La información que nos brinda la magnitud y el signo de ρ está de acuerdo con el hecho que sobre el C-8a se produce una densidad de carga positiva teniendo en cuenta que la señal del C-8a aparece en el espectro de RMN-¹³C a campos bajos cuando los sustituyentes son atrectores de electrones y a campos altos cuando los sustituyentes son donores de electrones. En el caso de la correlación lineal de Hammett de $\delta(\text{C-8})$ con σ_m (ver *Figura 7*) se obtiene una magnitud de ρ igual a 1,14 (r^2 : 0,9824) indicando que los efectos inductivos y resonantes de los sustituyentes se transmiten con menor eficiencia que en el caso anterior. Nuevamente, el signo positivo de ρ indica que hay un desarrollo de carga sobre el C-8.

La *Figura 8* muestra la correlación lineal de Hammett de $\delta(\text{C-5a})$ con σ_p para las 4-cromanonas sustituidas en posición 7. Nuevamente, la ecuación de Hammett se verifica satisfactoriamente para esta familia de 4-cromanonas.

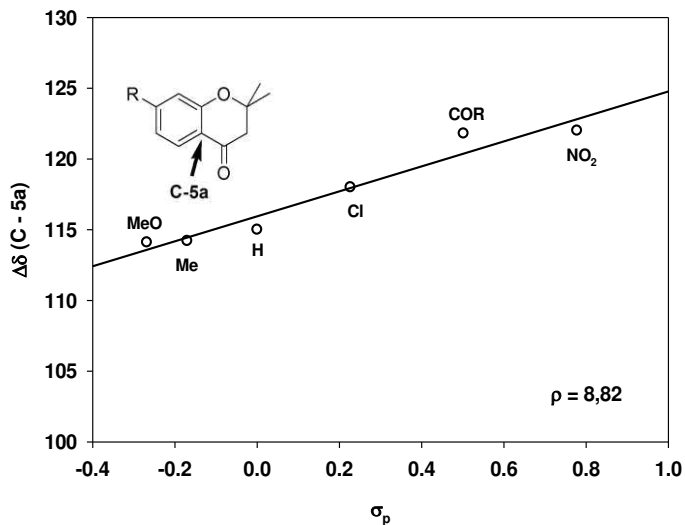


Figura 8. Correlación lineal de Hammett del desplazamiento químico de C-5a con σ_p para las 4-cromanonas sustituidas en posición 7.

La correlación lineal de $\delta(\text{C-5a})$ vs. σ_p arroja un valor de ρ igual a 8,82 (r^2 : 0.9832). El comportamiento es similar al observado para el caso de las 4-cromanonas sustituidas en posición 6 donde los efectos inductivos y resonantes de los sustituyentes se transmiten sobre el átomo de carbono en posición *para* (C-5a) más eficientemente que en los ácidos carboxílicos aromáticos *para* sustituidos ($\rho = 1,00$). Asimismo, el signo positivo de ρ indica que los grupos atractores de electrones aumentan la densidad de carga que se genera sobre el C-5a. También se analizó el efecto del sustituyente sobre el C-5, posición *meta* respecto del sustituyente. En este caso, la correlación lineal arrojó un valor de ρ igual a 2,26 (r^2 : 0,9951), mostrando un comportamiento similar al descrito para el caso de las 4-cromanonas sustituidas en posición 6. Resulta interesante hacer notar que el valor de ρ para las 4-cromanonas sustituidas en posición 7 es mayor que el valor de ρ para las 4-cromanonas sustituidas en posición 6. Esta diferencia en los valores de ρ se atribuye a la diferente naturaleza de los sustituyentes unidos directamente a los C-8a y C-5a, el grupo alcoxi y el grupo metilcetona, respectivamente. En el caso del grupo alcoxi unido al C-8a, como el sustituyente es donador de electrones por efecto resonante se favorece una neutralización parcial en el desarrollo de la carga positiva sobre el C-8a. Mientras que en el caso del grupo metilcetona, al tratarse de un grupo atractor de electrones, por efecto resonante se favorece un aumento adicional del desarrollo de la carga positiva sobre el C-5a, lo que se traduce en un valor de ρ mayor.

También se ha estudiado el efecto del sustituyente sobre la familia de las 4-cromanonas sustituidas en posición 5 y los resultados obtenidos se muestran en la *Figura 9* para la correlación lineal de Hammett entre C-8 (posición *para*) y σ_p .

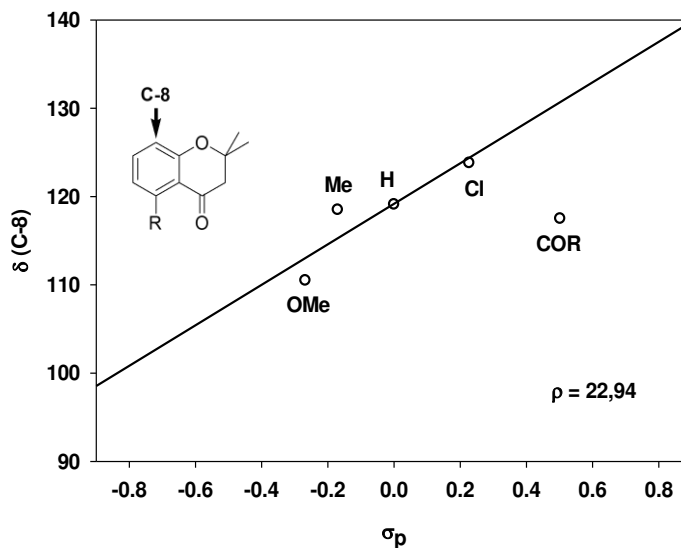
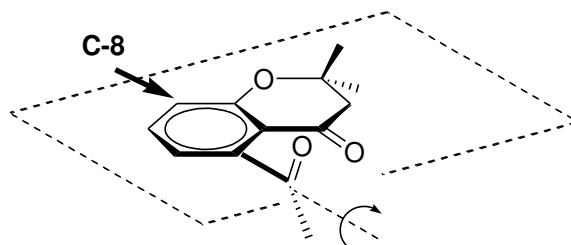


Figura 9. Correlación lineal de Hammett del desplazamiento químico de C-8 con σ_p para las 4-cromanonas sustituidas en posición 5.

La correlación lineal muestra que la ecuación de Hammett se verifica satisfactoriamente para las 4-cromanonas sustituidas en posición 5, si bien el número de sustituyentes estudiados son limitados. Esta correlación arroja un valor de ρ igual a 22,94 indicando que los efectos inductivos y resonantes de los sustituyentes se transmiten eficientemente al C-8. Resulta interesante hacer notar en esta correlación que el dato correspondiente al sustituyente R = COMe no se ajusta a la ecuación de Hammett. El motivo de este comportamiento se debería posiblemente a que el grupo acetilo no es coplanar con el anillo aromático, tal cual se intenta mostrar en el *Esquema 8*. Por lo tanto, el efecto resonante no se transmite eficientemente como se esperaría y sólo operaría el efecto inductivo del grupo acetilo sobre el C-8.



Esquema 8. Posible conformación del grupo acetilo.

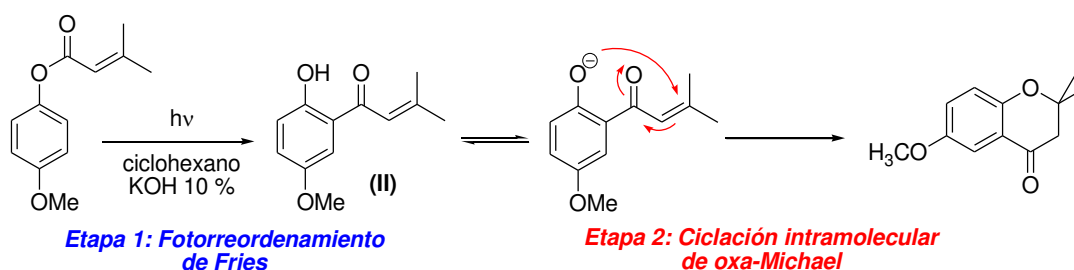
Un efecto similar se observa al analizar los desplazamientos químicos de los átomos de hidrógeno H-6 y H-8 de la 5-acetil-2,2-dimetil-4-cromanona, tal cual se puede inferir a partir de los siguientes datos:

Sustituyente R	H-6	H-8
H	6,95 ppm	7,03 ppm
COMe	6,96 ppm	6,97 ppm

Los valores de los desplazamientos químicos de dichos átomos de hidrógeno muestran claramente que no se ven afectados por la presencia del grupo acetilo en posición 5, concluyéndose una vez más que el plano que contiene al grupo acetilo presenta un ángulo diedro próximo a 90 ° con respecto al plano que contiene al núcleo 4-cromanona (ver *Esquema 8*).

A partir de los resultados presentados se puede concluir que las 4-cromanonas sustituidas en posición 5, 6 y 7 siguen la ecuación de Hammett, lográndose cuantificar la trasmisión del efecto inductivo y resonante del sustituyente a través de la constante ρ .

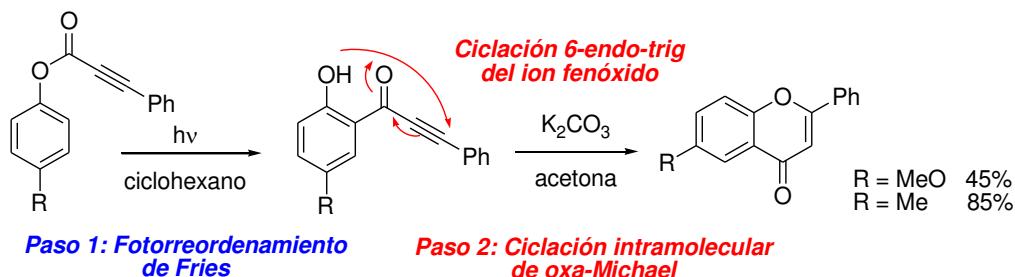
Paralelamente, también hemos analizado el aspecto mecanístico de la reacción fotoquímica “one-pot” en un sistema bifásico de los ésteres **1** – **20** y hemos propuesto un mecanismo de reacción teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio como aquéllos previamente publicados¹². En base a los antecedentes mecanísticos previos observados sobre esta reacción fotoquímica en sistema bifásico, podemos proponer que la fotorreacción de los ésteres **1** – **20** ocurre también en dos etapas consecutivas tal cual se muestra en el *Esquema 9* para el caso del éster 3-metil-2-butenato de *para*-metoxifenilo.



Esquema 9. Fotorreacción de 3-metil-2-butenato de *para*-metoxifenilo (**10**) en sistema bifásico.

Tal cual se observa en el esquema, la primera etapa involucra el fotorreordenamiento de Fries del éster **10** que da origen al regioisómero *orto* reordenado (**II**), o sea, la correspondiente 2'-hidroxifenona. Luego, en el medio básico en el que se lleva a cabo la fotorreacción, se genera *in situ* el correspondiente ion fenóxido debido a la acidez que caracteriza al grupo fenol presente en la 2'-hidroxifenona (**II**). En una segunda etapa, dicho ion fenóxido ataca eficientemente al carbono β del sistema α,β -insaturado para dar lugar a la correspondiente 4-cromanona **10a**. Como puede verse en el esquema, la formación de la 6-metoxi-4-cromanona (**10a**) ocurre a través de una ciclación intramolecular de tipo *oxa-Michael* siendo dicha ciclación un proceso térmico. La eficiencia de la reacción de ciclación térmica de la 2'-hidroxifenona (**II**) se atribuye a la polarización del doble enlace debido a la conjugación con el grupo cetona, lo cual determina la ocurrencia del ataque nucleofílico del grupo fenóxido, que es un mejor nucleófilo que el grupo hidroxilo, exclusivamente sobre el carbono β del doble enlace. Este ataque nucleofílico es consistente con la reactividad observada para compuestos carbonílicos α,β -etilénicos que siguen las reglas de Baldwin formando ciclos de seis miembros a través de una ciclación de tipo 6-*endo-dig* para dar el núcleo heterocíclico 4-piranona¹⁵. Este tipo de ciclación 6-*endo-dig* se observa comúnmente en la

preparación de flavonas a partir de chalconas y análogos. Un trabajo interesante realizado por Miranda y colaboradores muestra la ciclación 6-*endo*-trig de un intermediario de tipo chalcona, en su forma aniónica, para la preparación de derivados de flavonas. En este ejemplo, la chalcona se obtiene a partir del fotorreordenamiento de Fries de fenilpropinoatos de arilos tal cual se muestra a continuación¹⁶.



La propuesta de dos etapas consecutivas que da origen a las correspondientes 4-cromanonas a través del método bifásico se ilustra para el éster **10** en la *Figura 10*. Dicha figura se construyó realizando el seguimiento de la fotorreacción del éster **10** a diferentes intervalos de tiempo de irradiación por HPLC. Para ello, se prepararon nueve soluciones del éster **10** en ciclohexano de concentración igual a $1,0 \times 10^{-3}$ M (volumen igual a 2 mL) y se agregó a cada solución contenidas en tubos de cuarzo 1 mL de solución acuosa de KOH al 10%. Dichas soluciones se irradiaron durante un dado tiempo de reacción con fuerte agitación para generar una emulsión. Alcanzado dicho tiempo, el sistema bifásico se neutralizó hasta un valor de pH igual a 4 y se extrajo la fase orgánica. Una vez evaporado el solvente orgánico, el residuo oleoso se tomó con acetonitrilo (2 mL) y se practicó sobre dicha solución el método cromatográfico obteniéndose la *Figura 10*.

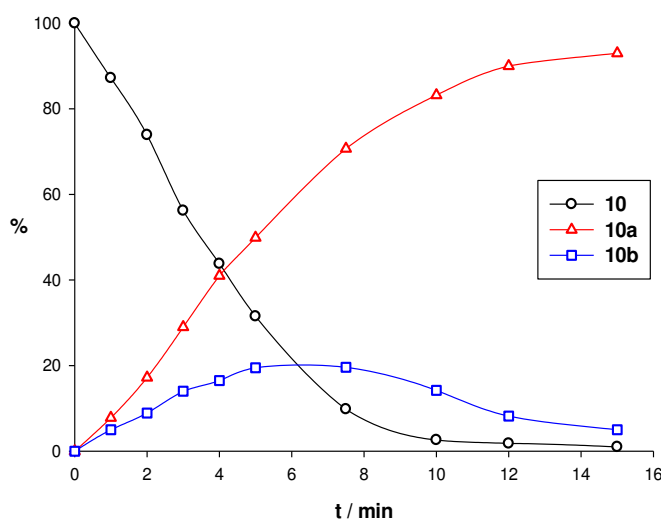


Figura 10. Seguimiento de la fotorreacción del 3-metil-2-butenato de *p*-metoxifenilo (**10**) en medio bifásico.

A partir de la *Figura 10* se puede concluir fácilmente que el éster **10** se consume eficientemente para generar la 2-hidroxifenona (intermediario **II**; ver *Esquema 9*) que es el intermediario que da origen a la 6-metoxi-4-cromanona (**10a**). Dicho intermediario se forma desde el inicio de la fotorreacción, alcanzando una concentración máxima a los 6 minutos de reacción trabajando con una concentración inicial del éster de $1,0 \times 10^{-3}$ M. Simultáneamente, el intermediario (**II**) se consume en el medio básico de la reacción para convertirse finalmente en la correspondiente 4-cromanona (**10a**). Desde el punto de vista mecanístico, este experimento confirma que durante la primera etapa (*Etapa 1* del *Esquema 9*) ocurre el fotorreordenamiento de Fries para dar el intermediario (**II**) y que éste, en la segunda etapa, se consume en el medio básico para dar finalmente la 6-metoxi-2,2-dimetil-4-cromanona (**10a**) a través de una ciclación intramolecular tipo *oxa-Michael* (*Etapa 2* del *Esquema 9*). Además, se debe tener en cuenta que en el medio básico en el cual se lleva a cabo la fotorreacción, el intermediario (**II**) se convierte en la 6-metoxi-2,2-dimetil-4-cromanona (**10a**) a través de un proceso térmico y no fotoquímico. A una conclusión similar llegaron Miranda *et al.* cuando estudiaron la fotoquímica de acrilatos de arilo para la preparación de 2*H*-cromenos en un sistema bifásico constituido por benceno/NaOH (10%) donde la ciclación 6-*endo-dig* del intermediario 2-hidroxifenona ocurre a través de un proceso térmico catalizado por la base¹⁷. Con el objeto de demostrar que la ciclación intramolecular es un proceso térmico, decidimos realizar el siguiente experimento. Se prepararon soluciones del intermediario (**II**) en ciclohexano a las que se le agregaron una solución acuosa de KOH 10%. Las soluciones así obtenidas se agitaron fuertemente para obtener una emulsión a temperatura ambiente. A diferentes intervalos de tiempo se tomaron alícuotas del sistema bifásico, que se neutralizaron hasta un valor de *pH* igual a 4 y finalmente, se separaron las fases orgánicas. Luego, procediendo de la misma manera que se explicó más arriba para el seguimiento por HPLC de las soluciones irradiadas, se obtuvo el gráfico que se muestra en la *Figura 11*, incluyéndose en la misma figura la reacción estudiada.

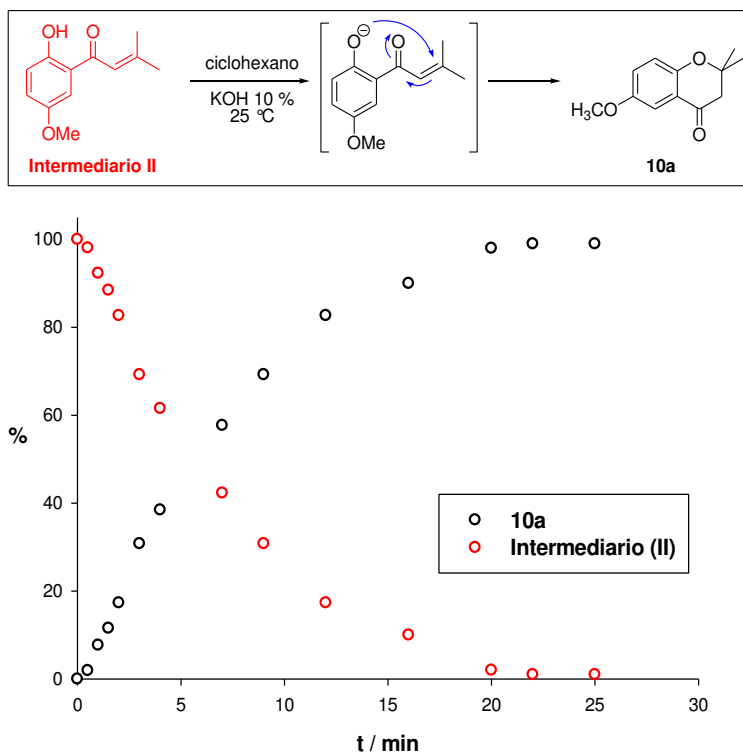
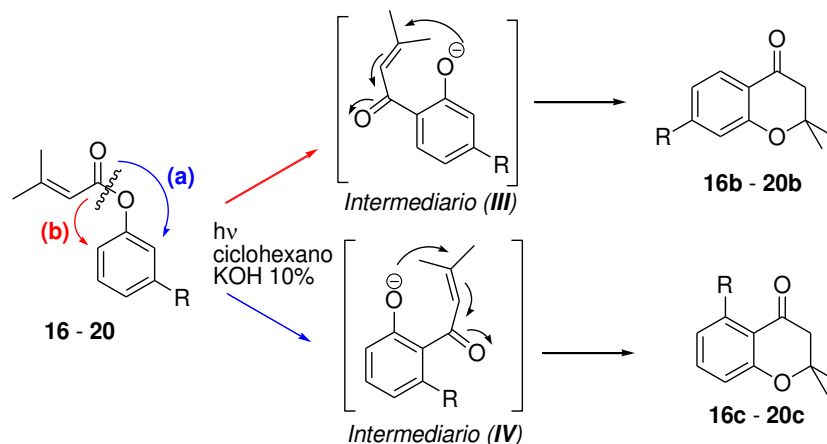


Figura 11. Seguimiento de la reacción del intermediario (**II**) en medio bifásico.

De la *Figura 11* se concluye que el intermediario (II) se transforma en la 4-cromanona **10a** a temperatura ambiente y en las mismas condiciones experimentales en que se lleva a cabo la irradiación del éster **10** en el sistema bifásico. Este resultado pone de manifiesto que la presencia de una base como catalizador favorece la ciclación intramolecular de tipo oxa-Michael debido a que el fenol se convierte en el ion fenóxido y, por lo tanto, en un excelente nucleófilo. Además, la reacción de ciclación es un proceso térmico catalizado por una base y podemos afirmar que este proceso ocurre eficientemente durante la fotoirradiación del éster **10**. Por lo tanto, no cabe duda alguna que la fotorreacción “one-pot” ocurre en dos etapas bien definidas: el fotorreordenamiento de Fries del éster y la ciclación intramolecular del intermediario 2-hidroxifenona.

La racionalización de las evidencias experimentales que hemos realizado para el éster **10** con respecto al mecanismo con el cual se forma la correspondiente 4-cromanona a través del intermediario (II), se hace extensiva para todos los ésteres estudiados en el presente trabajo. Siguiendo la misma línea de razonamiento, en el *Esquema 10* se muestra el mecanismo por el cual a partir de los ésteres *meta* sustituidos (**16 – 20**) irradiados en el sistema bifásico se obtienen las 4-cromanonas **16b – 20b** y **16c – 20c**, a través de los intermediarios (III) y (IV), respectivamente. Sin embargo, los resultados experimentales obtenidos para estos ésteres indican que las 4-cromanonas **b** y **c** se forman en una relación 1,25 a 1, a excepción del 3-metil-2-butenato de 3-nitrofenilo (**20**). Este comportamiento implica que la migración del grupo 3-metil-2-butenilo se ve favorecido hacia el carbono C(6) del fenilo (ver Paso (b) en el *Esquema 10*) frente a la migración del mismo grupo hacia el carbono C(2) del fenilo (ver Paso (a) en el *Esquema 10*), lo que nos hace pensar en que la distribución de las densidades de carga de los átomos de carbono del anillo aromático son diferentes y, en particular, la de los átomos de carbono C(2) y C(6).

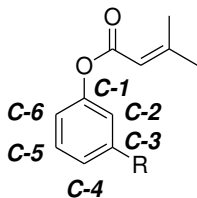


Esquema 10. Fotorreordenamiento y ciclación intramolecular de los ésteres **16 – 20**.

Con el objeto de explicar la *regio* selectividad observada en relación a la formación de los intermediarios (III) y (IV) a partir de la irradiación de los ésteres **16 – 20**, se decidió recurrir a un método de cálculo Semi Empírico predictivo. Para ello, se calcularon los valores de la densidad de

carga de los átomos de carbono del anillo aromático de los ésteres **16** – **20** mediante el método Semi Empírico AM1 y los valores obtenidos se presentan en la *Tabla* .

Tabla 5. Valores de la densidad de carga de los carbonos del anillo aromático de los ésteres **16** – **20**.



Compuesto	Valores de densidad de carga					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
16: R = OCH ₃	0,085	-0,212	-0,093	-0,165	-0,086	-0,189
17: R = CH ₃	0,055	-0,136	-0,054	-0,141	-0,112	-0,162
18: R = Cl	0,063	-0,131	-0,048	-0,135	-0,107	-0,158
19: R = COCH ₃	0,036	-0,098	-0,143	-0,082	-0,131	-0,124
20: R = NO ₂	0,051	-0,077	-0,116	-0,081	-0,124	-0,120

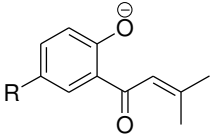
Los valores de densidad de carga de los C-2 y C-6 presentados en la *Tabla* predicen que el radical 3-metil-2-butenóilo, que se forma durante el fotorreordenamiento de Fries del éster, puede migrar con alta probabilidad a dichas posiciones como se muestra en el *Esquema 10* a través de los pasos de migración **(a)** y **(b)** para dar los intermediarios **(III)** y **(IV)**, respectivamente (ver *Esquema 10*). Por otro lado, los valores de la tabla muestran que la densidad de carga de C-6 es siempre mayor que la densidad de carga de C-2 para todos los sustituyentes donores y atractores de electrones. Esto implica que la migración **(a)** del grupo 3-metil-2-butenóilo sobre el C-2 es más probable que sobre el C-6. Lo significativo de la predicción de los cálculos Semi Empíricos AM1 a través de los valores de las densidades de carga es que se correlaciona satisfactoriamente con los rendimientos de formación de las 4-cromanonas **b** y **c** (ver *Tabla*). También resulta interesante señalar que si bien los valores de la densidad de carga de C-4 predicen que el radical 3-metil-2-butenóilo debería migrar a la posición C-4, en nuestras condiciones experimentales los fotoproductos resultantes de esta migración no fueron detectados.

Como ya hemos mencionado anteriormente, el éster 3-metil-2-butenóilo de 3-nitrofenilo (**20**) presenta un comportamiento fotoquímico diferente tal cual se observa en la *Tabla 2*, donde la irradiación del éster **20** en benceno en presencia de Cs₂CO₃ da como único producto la 7-nitro-2,2-dimetil-4-cromanona (**20b**), no formándose el regioisómero 5-nitro-2,2-dimetil-4-cromanona (**20c**). La regioselectividad observada para el éster **20** se puede explicar en términos de los valores de densidad de carga de C-2 y C-6 que se muestran en la *Tabla 5*. De los valores presentados es evidente que el valor de densidad de carga de C-6 es significativamente mayor que aquel de C-2, lo que implica que el método Semi Empírico predice que el radical 3-metil-2-butenóilo debe migrar

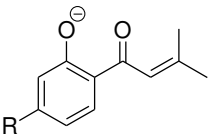
preferentemente sobre el C-6. Nuevamente, podemos concluir que los resultados predictivos del método Semi Empírico se correlacionan con la selectividad observada experimentalmente.

También, siguiendo con la misma línea de razonamiento, se calcularon los valores la densidad de carga para algunos de los iones fenóxido de los intermediarios *orto*-hidroxifenonas, (II), (III) y (IV), utilizando el método Semi Empírico AM1 con el objeto de predecir que la ciclación intramolecular es factible. Los datos más relevantes se muestran en la *Tabla* y corresponden a los valores de densidad de carga del átomo de oxígeno del ion fenóxido y de los C- β del fragmento α,β -etilénico. Los cálculos se realizaron sobre algunos intermediarios que presentan en su estructura sustituyentes donores y atractores de electrones.

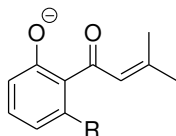
Tabla 6. Valores de densidad de carga de los intermediarios *orto*-hidroxifenonas aniónicos.



Intermediario (II)



Intermediario (III)



Intermediario (IV)

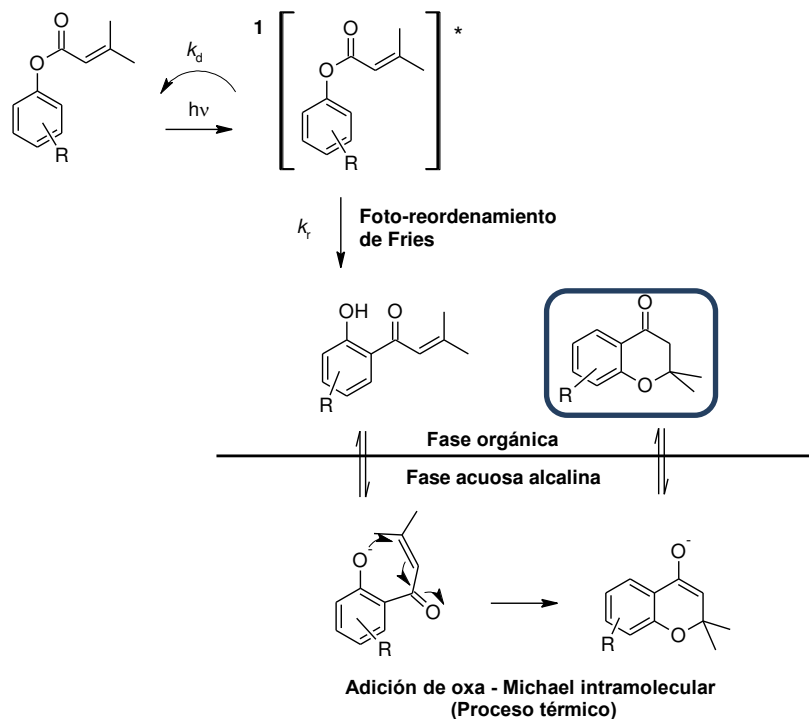
R	Densidades de carga					
	Intermediario (II)		Intermediario (III)		Intermediario (IV)	
	Ar-O ⁻	C- β	Ar-O ⁻	C- β	Ar-O ⁻	C- β
OCH ₃	-0,496	-0,103	-0,494	-0,103	-0,492	-0,105
OPh	-0,478	-0,095	---	---	---	---
<i>t</i> -Bu	-0,493	-0,103	---	---	---	---
CH ₃	-0,495	-0,204	-0,490	-0,105	-0,499	-0,107
H	-0,498	-0,105	-0,498	-0,105	-0,498	-0,105
Cl	-0,485	-0,097	-0,484	-0,097	-0,487	-0,102
NO ₂	-0,445	-0,078	-0,468	-0,005	-0,477	-0,085

Como puede observarse en la *Tabla*, los valores de densidad de carga de los iones fenóxidos sobre el átomo de oxígeno son más negativos que aquellos valores del C- β , con lo cual implica que el ataque nucleofílico de los iones fenóxidos sobre el carbono C- β electrofílico es altamente probable. Una vez más, la predicción de los cálculos es consistente con los resultados experimentales, donde hemos demostrado que el proceso térmico de ciclación intramolecular de tipo *oxa*-Michael ocurre eficientemente durante la irradiación de los ésteres con catálisis básica. Este proceso térmico de ciclación es la fuerza impulsora de la fotorreacción que permite obtener, en un solo paso de reacción, las 4-cromanonas sustituidas como fotoproductos de reacción.

Paralelamente, se determinaron los valores del rendimiento cuántico (ϕ_r) de la reacción fotoquímica de algunos ésteres en el sistema bifásico utilizando al ferrioxalato de potasio como actinómetro¹⁸. El procedimiento empleado para determinar este parámetro fue el mismo que se describió en el *Capítulo 2* de este Trabajo de Tesis. La conversión de los ésteres durante la fotorreacción se siguió por cromatografía (GC) y no fue mayor al 10%. Los valores de ϕ_r obtenidos se encuentran entre 0,30 y 0,50, lo cual indica que la reacción fotoquímica en el sistema bifásico es

eficiente y compite significativamente con los procesos de desactivación del estado electrónico excitado singulete.

La racionalización de las evidencias experimentales obtenidas al estudiar la fotorreacción de los 3-metil-2-butenosatos de arilo en el sistema bifásico nos permitió proponer un mecanismo de reacción. En el *Esquema 11* se muestra el mecanismo de la reacción fotoquímica y que se ajusta satisfactoriamente con nuestros resultados experimentales.



Esquema 11. Mecanismo de reacción propuesto para la preparación de 4-cromanonas a partir de 3-metil-2-butenosatos de arilo.

Como puede observarse en el esquema, la propuesta mecanística muestra que la reacción ocurre en dos etapas consecutivas bien definidas. La primera etapa involucra al fotorreordenamiento de Fries de los ésteres 3-metil-2-butenosatos de arilo para dar como producto primario al regioisómero *orto* reordenado. La migración del grupo 3-metil-2-butenilo a la posición *orto* respecto del grupo hidroxilo ocurre eficientemente y compite con los procesos de desactivación del estado electrónico excitado singulete, tal cual se discutió detalladamente en el *Capítulo 2* de este trabajo de Tesis. Los procesos de desactivación del estado electrónico foto reactivo son la emisión fluorescente, la liberación de calor al medio y el cambio de multiplicidad o cruce de intersistema y, en el esquema, se agrupan dichos procesos a través de una constante de

desactivación k_d . La segunda etapa involucra la ciclación intramolecular de tipo *oxa*-Michael del intermediario 2-hidroxifenona, es decir, del regioisómero *orto* reordenado. Tal ciclación intramolecular es un proceso térmico, catalizado por una base y es la fuerza impulsora de la fotorreacción que permite preparar las correspondientes 4-cromanonas. Una vez formado el intermediario 2-hidroxifenona, éste se extrae a la fase acuosa alcalina como su correspondiente ion fenóxido debido a la acidez del grupo hidroxilo. El ion fenóxido así formado se ha convertido en un excelente nucleófilo que ataca al C- β del sistema carbonílico α,β -insaturado que es, a su vez, un centro electrofílico. Dicho ataque nucleofílico representa una ciclación intramolecular de tipo *oxa*-Michael formando como intermediario al enolato de la 4-cromanona. Dado que la reacción de ciclación tiene lugar en un medio acuoso, dicho intermediario toma un protón del agua para dar finalmente la 4-cromanona que se extrae a la fase orgánica. Esta metodología fotoquímica alternativa de preparación de 4-cromanonas es una reacción “one-pot” donde se convierte eficientemente los 3-metil-2-butenosatos de arilo en las correspondientes 4-cromanonas sin la necesidad de aislar el intermediario 2-hidroxifenona o regioisómero *orto* reordenado.

Este trabajo de investigación dio origen a una presentación en la 21st Inter American Photochemistry Society que se realizó en la ciudad de Mendoza en mayo de 2011, a una publicación científica en la revista de circulación internacional: D. Iguchi, R. Erra Balsells y S. M. Bonesi, *Tetrahedron Letters*, **55**, 4653, 2014 y a un manuscrito en etapa final de redacción cuya temática corresponde a las espectroscopía RMN-¹³C de las 4-cromanonas y las correlaciones de Hammett.

Conclusiones.

En este capítulo se estudió la fotoquímica de una serie de 3-metil-2-butenosatos de arilo sustituidos en posición *para* y *meta* en medio heterogéneo (bifásico) con catálisis básica. La irradiación de dichos ésteres (**1** – **20**) a $\lambda_{exc} = 254$ nm resultó ser una metodología eficiente de preparación one-pot de 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas en posición 5, 6 y 7, obteniéndose dichas 4-cromanonas con buenos a excelentes rendimientos químicos. La fotorreacción resulta ser un método alternativo, suave y eficiente para la preparación de 2,2-dimetil-4-cromanonas.

Dado el número de 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas preparadas por este método one-pot hemos demostrado que el efecto del sustituyente se transmite eficientemente a las posiciones *meta* y *para* respecto del sustituyente R, verificando la ecuación de Hammett a través de la correlación entre los desplazamientos químicos del núcleo ¹³C de los átomos de carbono involucrados y las constantes del sustituyente (σ_m y σ_p).

Desde el punto de vista mecanístico, la fotorreacción ocurre en dos etapas consecutivas. La primera etapa involucra al fotorreordenamiento de Fries de los ésteres que da origen a las 2'-hidroxifenonas, es decir, los intermediarios **II**, **III** y **IV** dependiendo si el éster está sustituido en posición *para* o en posición *meta*, respectivamente. En una segunda etapa, las 2'-hidroxifenonas se convierten sucesivamente en las correspondientes 2,2-dimetil-4-cromanonas en las condiciones

básicas de la irradiación a través de una ciclación intramolecular de tipo *oxa*-Michael. La segunda etapa es un proceso térmico, tal cual hemos podido demostrar, en forma independiente, cuando se trató al intermediario II en un sistema bifásico con catálisis básica y se convirtió en la correspondiente 3,3-dimetil-4-cromanona. Este resultado pone de manifiesto que la presencia de una base como catalizador favorece la ciclación intramolecular de tipo *oxa*-Michael debido a que el fenol del intermediario II se convierte en el ion fenóxido y, por lo tanto, en un excelente nucleófilo, que ataca eficientemente al C- β del sistema α,β -insaturado del intermediario II. Este proceso térmico ocurre eficientemente durante la irradiación de los ésteres.

Los cálculos Semi Empíricos AM1, como método predictivo, realizados sobre los ésteres *meta* sustituidos, mostraron la factibilidad de la migración del grupo 3-metil-2-butenóilo sobre el C-6 en forma selectiva frente a la migración sobre el C-2 del éster. Además, estos cálculos predictivos se correlacionan muy bien con los resultados experimentales obtenidos. Por otro lado, mediante el mismo método de cálculo Semi Empírico, se determinaron los valores de densidad de carga del átomo de oxígeno del ion fenóxido y de los C- β del fragmento α,β -etilénico de los intermediarios II, III y IV y, a partir de dichos valores, la predicción indica que la ciclación intramolecular es factible y se correlacionan eficientemente con los resultados experimentales.

Finalmente, se ha propuesto un mecanismo de reacción que se ajusta satisfactoriamente a los resultados experimentales. Estos resultados son un aporte original sobre el estudio de la irradiación de los 3-metil-2-butenóatos de arilo en medio heterogéneo (sistema bifásico) catalizado por una base cuya fotoquímica preparativa y elucidación mecanística de la fotorreacción no han sido aún estudiada en profundidad. La metodología propuesta para la preparación de derivados de 2,2-dimetil-4-cromanonas en medio bifásico presenta ventajas frente a las estrategias de síntesis tradicionales, ya que: (i) no es necesario aislar y purificar a los intermediarios; (ii) en un solo paso de reacción se puede transformar los 3-metil-2-butenóato de arilo eficientemente en las correspondientes 4-cromanonas sustituidas en las posiciones 5, 6 y 7, y (iii) este método presenta una selectividad predecible y puede considerarse como una estrategia sintética alternativa, suave y que funciona para una amplia variedad de sustituyentes donores y atractores de electrones.

Referencias

- ¹(a) Dean, F. M. In *Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds*, Butherworths: London, 1963; (b) Ellis, G. P.; Lockhart, I. M. In *Chromans and Tocopherols*, Wiley: New York, 1977; (c) Green, G.; Evans, J. M.; Vong, A. K., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Mc Killop, A. Ed.; Pergamon: Oxford, 1996, vol. 5, pp 469.
- ² (a) Hodgetts, K. J.; Maragkou, K. I.; Wallace, T. W.; Wootton, C. R., *Tetrahedron*, **57**, 6793 – 6804 (2001); (b) Fridin – Saxim, M.; Pemberton, N.; Andersson, K. da S.; Dayrager, C.; Friberg, A.; Grotli, M.; Luthman, K. *J. Org. Chem.*, **74**, 2755 – 2759 (2009).
- ³Meng, L. –G.; Liu, H. –F.; Wei, J.-L.; Gong, S. –N.; Xue, S. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 1748 – 1750 (2010).
- ⁴(a) Miranda, M.; Primo, J.; Tormos, R., *Heterocycles*, **32**, 1159 (1991). (b) Bowers, W. S.; Ohta, T.; Cleere, J. S.; Marsella, P. A. *Science*, **193**, 542 (1976). (c) Ohta, T.; Bowers, W.S., *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 2788 (1977).
- ⁵Weston, A. H.; Edwards, G., *Biochemical Pharmacology*, **43**, 47 (1992).
- ⁶Amaral, A. C. F.; Barnes, R. A.; *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1457- 1460 (1992).
- ⁷(a) Takikawa, H.; Suzuki, K., *Org. Lett.*, **9**, 2713 – 2716 (2007); (b) Lipinski, C. A.; Aldinger, C. E.; Beyer, T. A.; Bordner, J.; Bussolotti, D. F.; Inskeep, P. B.; Siegel, T. W. *J. Med. Chem.*, **35**, 2169 – 2177 (1992).
- ⁸Pritchard, R. G.; Sheldrake, H. M.; Taylor, I. Z.; Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4156 – 4159 (2008)
- ⁹(a) Roy, O; Loiseau, F.; Riahi, A.; Henin, F.; Muzart, J., *Tetrahedron*, **59**, 9641-9468(2003); (b) Draper, R. W.; Hu, B.; Iyer, R. V.; Li, X.; Lu, Y.; Rahman, M.; Vater, E. J., *Tetrahedron*, **56**, 1811-1817 (2000); (c) Derrick, I. A. R.; Igbal, M.; Livingstone, R.; McGreeny, B. J., *J. Chem. Res (S)*, 530 (1999); (d) Sebok, P.; Jeko, J.; Timar, T.; Jaszberenyi, J. C., *Heterocycles*, **38**, 2099-2114 (1994); (e) Amaral, A. C. F.; Barnes, R. A.; *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1457- 1460 (1992); (f) Teixidor, P.; Camps, F.; Messeguer, A., *Heterocycles*, **27**, 2459-2465 (1988); (g) Timar, T.; Jaszberenyi, J. C., *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 871-877 (1988); (h) Timar, T.; Hoszrafi, S.; Jaszberenyi, J. C., Kover, K. E.; Batta, G., *Acta Chimica Hungarica*, **125**, 303 (1988); (i) Piccolo, O.; Fillippini, L.; Tinucci, L.; Valoti, E.; Cittero, A., *Tetrahedron*, **42**, 885-891 (1986); (j) Tsukayama, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 80 (1975).
- ¹⁰ (a) Anjaneyulu, A. S. R.; Isaa, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2089 (1991); (b) Ariamala, G.; Balasubramanian, K. K.; *Tetrahedron*, **45**, 309 (1989); (c) Rohatgi, B. K.; Grupta, R. S.; Khanna, R. N.; *Indian J. Chem. Sect. B*, **20**, 505 (1981); (d) Hlubucek, J.; Ritchie, E.; Taylor, W. C., *Tetrahedron Lett.*, **17**, 1369 (1969).
- ¹¹(a) Kabbe, H. J.; Widdig, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **21**, 247-256 (1982); (b) Paradkar, M. V.; Godbole, H. M.; Ranade, A. A.; Joseph, A. R., *J. Chem. Res. (S)*, 318 (1998).
- ¹²Samaniego López, C.; Erra-Balsells, R.; Bonesi, S. M., *Tetrahedron Lett.* **51**, 4387–4390 (2010).
- ¹³ (a) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, **91**, 165, (1991); (b) S. M. Bonesi, M. A. Ponce, R. Erra Balsells, *J. Heterocyclic Chem.*, **41**, 161, (2004).
- ¹⁴ (a) Bromilow, J.; Brownlee, R.T. C.; Lopez, V. O.; Taft, R.W. J. *Org. Chem.*, **44**, 4766 (1979); (b) Adcock, W.; Khor, T.4. J. *Am. Chem. SOC.*, **100**, 7799 (1978); (c) Reynolds, W. F.; Gomes, A.; Maron, A.; MacIntyre, D. W.; Tanin, A.; Hamer, G. K.; Peat, I. R. *Can. J. Chem.*, **61**, 2376 (1983); (d)

Kalinowski, H. O.; Berger, S.; Braun, S.; Carbon-¹³C NMR Spectroscopy, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Ed. J. Wiley et Sons Ltd., 1984.

¹⁵(a) Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis; Perlmutter, P., Ed.; Pergamon: Oxford, 1992; p 126; (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.*, **42**, 3846, (1977); (c) Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 743 (1976).

¹⁶ Garcia, H., Iborra, S., Primo, J., Miranda, M. A., *J. Org. Chem.*, **51**, 4432, (1986).

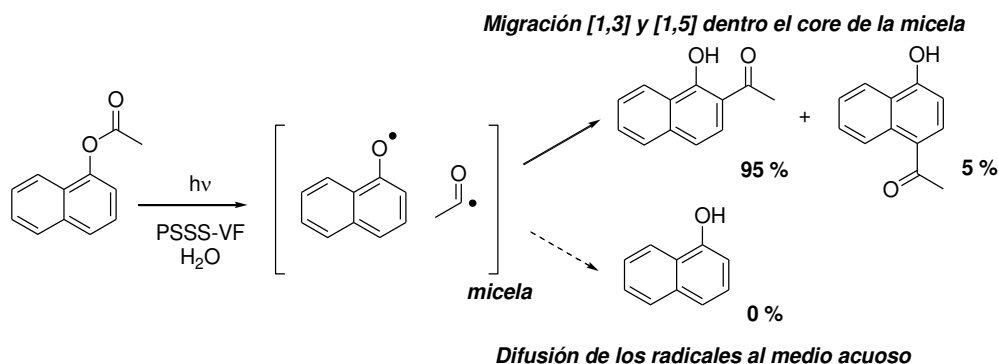
¹⁷ Primo, J., Tormos, R., Miranda, M. A., *Heterocycles*, **19**, 1819, (1982).

¹⁸(a) Braslavsky, S. E.; Kuhn, H. J. Provisional List of Actinometers Commission III.3, Photochemistry; IUPAC: Mulheim an der Ruhr, 1987; (b) Parker, A. C. Photoluminescence of Solutions with Applications to Photochemistry and Analytical Chemistry; Elsevier: Amsterdam, New York, 1968.

Capítulo 4

Fotoquímica de algunas aril
acetamidas en medio
micro heterogéneo

Como se mencionó en el *Capítulo 1* de este trabajo de Tesis Doctoral, la reacción fotoquímica de Fries también ocurre cuando el grupo funcional es una amida en lugar de un éster. El estudio de la fotoquímica de las acetanilidas en fase homogénea se inició a partir de 1957¹ abordando principalmente los aspectos mecanísticos y preparativos². Sin embargo, la reactividad de las amidas frente al fotorreordenamiento de Fries en sistemas micelares no ha sido aún estudiada. Sin embargo, en los años 80, diferentes autores han estudiado el fotorreordenamiento de Fries de acetanilida y de algunas benzanilidas en sistemas confinados o restringidos donde las ciclodextrinas disueltas en agua generaban el medio hidrofóbico³. Los resultados obtenidos en estos casos mostraron una elevada selectividad a favor de la formación del regio isómero *orto* reordenado con buenos a excelentes rendimientos químicos. Por otro lado, el grupo éster es uno de los grupos funcionales activos frente al reordenamiento de Fries donde sí se ha estudiado el efecto de los surfactantes. Por ejemplo, la fotoquímica de los ésteres cinamato de fenilo⁴ y acetato de α -naftilo⁵ ha sido estudiada en medio micro heterogéneo mostrando una elevada selectividad a favor de la formación del regio isómero *orto* reordenado frente a la formación del regio isómero *para* reordenado y el correspondiente fenol. Es así que cuando se irradió una solución de acetato de α -naftilo en PSSS-VF (de su sigla en inglés, poly(sodium styrenesulfonate-co-2-vinylfluorene) y agua se obtuvo un 95% del regio isómero *orto* reordenado, el 2-acetonaftol, mientras que el 4-acetonaftol se obtuvo en un 5% y el α -naftol no se formó. Este curioso comportamiento se atribuyó a un significativo efecto del sistema micelar generado al disolver el polielectrolito PSSS-VF en agua y que presenta la propiedad de solubilizar al sustrato dentro de la cavidad hidrofóbica donde ocurre la fotorreacción. En consecuencia, el fotorreordenamiento de Fries del acetato de α -naftilo ocurre eficientemente dentro de la micela evitándose la difusión de los radicales al medio acuoso, tal cual se muestra en el *Esquema 1*.



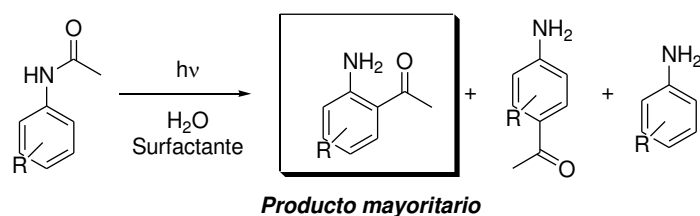
Esquema 1. Fotorreordenamiento de Fries del acetato de α -naftilo en medio micelar.

Cuando la misma fotorreacción se lleva a cabo en un medio homogéneo, por ejemplo, metanol o acetonitrilo, la distribución de los productos es totalmente diferente y no se observa

alguna selectividad preferencial en la distribución de los productos. En este caso, la distribución de productos es: 2-acetonaftol (50 %); 4-acetonaftol (17 %) y α -naftol (33 %).

Considerando que el fotorreordenamiento de Fries de las aril acetamidas no fue estudiado aún en medio micro heterogéneo, y tomando como ejemplo la selectividad informada para los ésteres, en este capítulo se presentan los resultados obtenidos al estudiar la influencia del medio de reacción sobre la reactividad fotoquímica de algunas aril acetamidas. Para ello, se estudió la fotorreacción en sistemas micro heterogéneos (surfactante y agua) y se analizó la fotorreactividad de las acetamidas en términos de la distribución de los fotoproductos, considerando a estos sistemas micro heterogéneos o entornos confinados como “*micro reactores*”. Cabe agregar que también se presentan los resultados obtenidos al estudiar, mediante diferentes métodos espectroscópicos (UV-visible y RMN), la localización de las aril acetamidas en el sistema micelar.

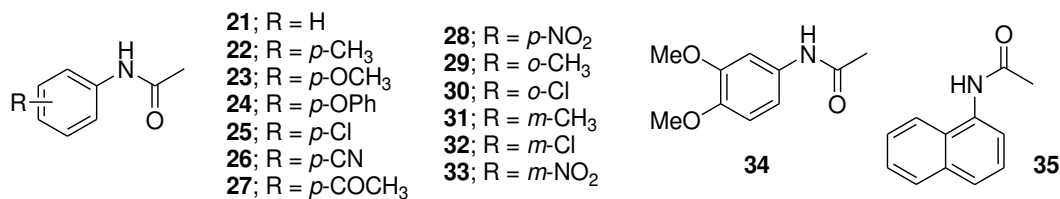
Para iniciar el estudio fotoquímico de las aril acetamidas en un sistema micelar, primero es necesario conocer y establecer el tipo de interacción que existe entre las aril acetamidas y el surfactante, es decir, establecer unívocamente dónde se localiza efectivamente el sustrato: dentro de la micela o bien sobre la superficie de ésta. En una segunda etapa y, una vez establecida la localización del sustrato, se procederá a estudiar la influencia de los surfactantes sobre la reacción del fotorreordenamiento de Fries de las aril acetamidas con el objeto de estudiar en escala preparativa la distribución de los fotoproductos en el sistema micelar y comparar los resultados obtenidos con aquéllos obtenidos en medio homogéneo (solventes orgánicos). Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos relevados con respecto al efecto de las reacciones fotoquímicas en medios confinados es de esperar que para el caso del estudio fotoquímico de las aril acetamidas en medio micelar se logre observar una elevada selectividad en favor de la formación del regio isómero *orto* reordenado frente a todos los posibles productos que se obtienen en el fotorreordenamiento de Fries, tal cual se ha observado para el caso de los ésteres. La reacción general que se presenta en este capítulo se muestra en el *Esquema 2*.



Esquema 2. Fotorreordenamiento de Fries de acetanilidas en medio micelar.

Para llevar a cabo el estudio espectroscópico y fotoquímico en medio micro heterogéneo se seleccionaron una serie de acetanilidas sustituidas, acetamidas policíclicas y heterocíclicas cuyas estructuras se muestran en el *Esquema 3*. Las aril acetamidas se sintetizaron mediante una reacción de acetilación de las correspondientes anilinas sustituidas empleando como agente acilante al cloruro de acetilo y a la piridina como solvente. Las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C debido a la elevada reactividad del agente acilante. Las aril acetamidas se obtuvieron con muy buenos a excelentes rendimientos y, luego de su aislación por cromatografía de adsorción en

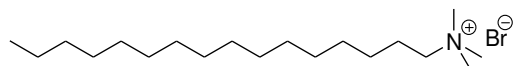
columna de sílica gel, se caracterizaron por métodos físico y espectroscópicos (RMN- ^1H y RMN- ^{13}C) y dichos datos se describen detalladamente en el *Capítulo 5*.



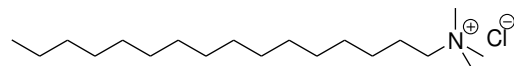
Esquema 3. Estructuras de las amidas estudiadas.

Asimismo, para llevar a cabo el estudio espectroscópico y fotoquímico de las aril acetamidas en medio micro heterogéneo, se eligieron tres tipos de surfactantes, a saber, catiónico, aniónico y no iónico o neutro, todos de origen comercial y cuyas estructuras, nombres, sigla (en inglés) y la concentración micelar crítica (*cmc*) se indican en el *Esquema 4*.

Surfactantes catiónicos.

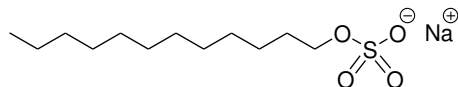


Bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB)
cmc: 0,92 mM



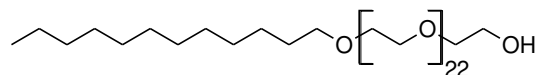
Bromuro de cetil trimetil amonio (CTAC)
cmc: 1,25 mM

Surfactante aniónico.

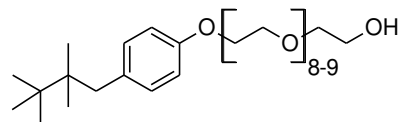


Dodecil sulfato de sodio (SDS)
cmc: 8,2 mM

Surfactantes no iónicos o neutros.



Polioxietilén(22)lauril éter (Brij 35)
cmc: 0,09 mM

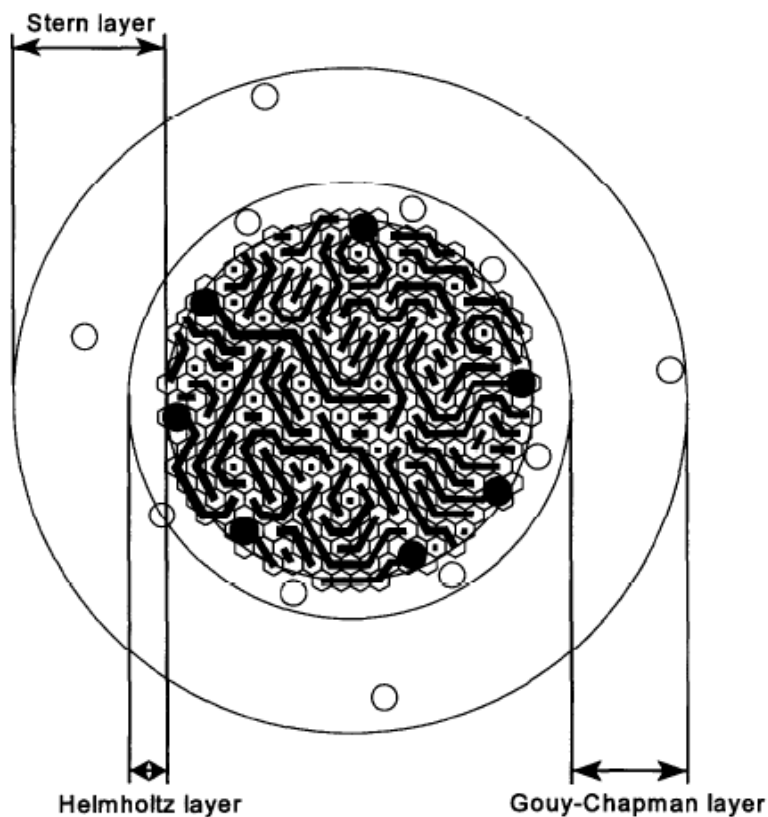


Polioxietilén octil fenil éter (Triton-X-100)
cmc: 0,3 mM

Esquema 4. Estructuras, nombres y *cmc* de diferentes surfactantes.

Los surfactantes son moléculas anfifílicas que forman una estructura esférica llamada micela cuando se supera una concentración específica conocida como concentración micelar crítica (*cmc*). Las micelas están compuestas por una superficie hidrofílica polar y un núcleo hidrofóbico constituido por las cadenas hidrocarbonadas de los surfactantes. Un estudio detallado de la

estructura de las micelas realizado por los grupos de investigación de Wolf y de Ramamurthy permitió establecer que las cadenas lipofílicas de los surfactantes en una micela no se encuentran en una distribución radial perfecta, es decir, acumulándose en el centro de la micela y alejándose de la interface entre la micela y el agua, sino que existe un contacto intenso entre los segmentos lipofílicos y el agua⁶, como se observa en el *Esquema 5*⁷.



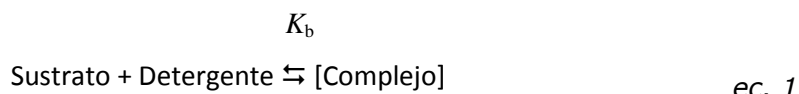
Esquema 5. Representación de un corte transversal de la esfera de una micela.

Como se puede observar en el *Esquema 5* las cabezas polares (representados por círculos negros) y los correspondientes contraiones (representados círculos blancos) forman una doble capa eléctrica conocidas como capas de Helmholtz y de Guy-Chapman. La suma de ambas capas se la conoce como capa de Stern. Paralelamente, Lindman y Wennerstrom establecieron que aproximadamente el 70 % de los contraiones de los surfactantes iónicos se encuentran en la capa de Helmholtz⁸.

Este tipo de estructura hace que las micelas sean capaces de interactuar tanto con moléculas lipofílicas como con aquéllas que presentan propiedades hidrofílicas. En consecuencia, las soluciones micelares aumentan la solubilidad aparente de los solutos en agua⁹. Este fenómeno juega un rol importante para los detergentes¹⁰, la industria farmacéutica¹¹, los procesos de teñido en la industria textil¹² y en los procesos de descontaminación de acuíferos y suelos¹³.

La interacción de un soluto con un surfactante se puede caracterizar por la constante de asociación y que se representa como K_b . Este parámetro depende tanto de la estructura del sustrato, de la estructura del surfactante y de la temperatura.

Con el objeto de determinar los valores de las constantes de asociación (K_b) para una serie de aril acetamidas con diferentes surfactantes, se ha hecho uso de la espectroscopía UV-visible suponiendo que el mecanismo de asociación del surfactante con el sustrato en la micela se puede representar a través de un equilibrio, planteando las siguientes ecuaciones,



$$K_b = \frac{[\text{Complejo}]}{[\text{Sustrato}][\text{Detergente}]} \quad \text{ec. 2}$$

donde K_b es la constante de asociación. Aplicando la Ley de Lambert - Beer sobre la ec. 1 se pueden deducir fácilmente la ecuación ec. 3, que luego de reordenarla, se puede reescribir como la ec. 4.

$$\frac{A - A_0}{A_0} = \frac{\epsilon_b K_b [C_d]}{\epsilon_s (1 + K_b [C_d])} \quad \text{ec. 3}$$

$$\frac{A_0}{A - A_0} = \frac{\epsilon_s}{\epsilon_b} + \frac{\epsilon_s}{\epsilon_b K_b} \frac{1}{C_d} \quad \text{ec. 4}$$

En ambas ecuaciones, A_0 y A corresponden a la absorbancia máxima del sustrato en ausencia y en presencia del surfactante, respectivamente, ϵ_s y ϵ_b son los coeficientes de extinción molar del sustrato y del complejo, respectivamente, y C_d es la concentración del surfactante.

Para llevar a cabo la determinación de la constante de asociación se seleccionaron algunas de las aril acetamidas sintetizadas en este trabajo, en particular, los compuestos **24** y **31 – 33**, que resultaron ser solubles en agua destilada en un rango de concentraciones entre 5.5×10^{-5} y 1×10^{-4} mol.dm⁻³. El estudio consistió en preparar soluciones acuosas de dichos sustratos y registrar los espectros de absorción UV-visible. A partir de dichos espectros se determinaron los correspondientes valores de A_0 para cada uno de los sustratos. Luego, a cada una de las soluciones antes mencionadas, se les registraron sucesivamente los espectros de absorción UV-visible a medida que se agregaba cantidades crecientes y conocidas de surfactante y, a partir de cada espectro, se tomaron los valores de A . En la *Figura 1(a)* se muestra la variación de los espectros de absorción del compuesto **24** en agua a medida que se aumenta la concentración del surfactante neutro Brij 35 mientras que en la *Figura 1(b)* se muestra la variación de los espectros de absorción del compuesto **33** en agua con el agregado de concentraciones crecientes del surfactante CTAC.

Cabe agregar que no se determinaron las constantes de asociación de algunas acetanilidas con el surfactante Triton X-100 dado que este surfactante presenta una absorbancia muy importante en la misma región donde absorben las acetanilidas (rango de absorción: 230 – 260nm).

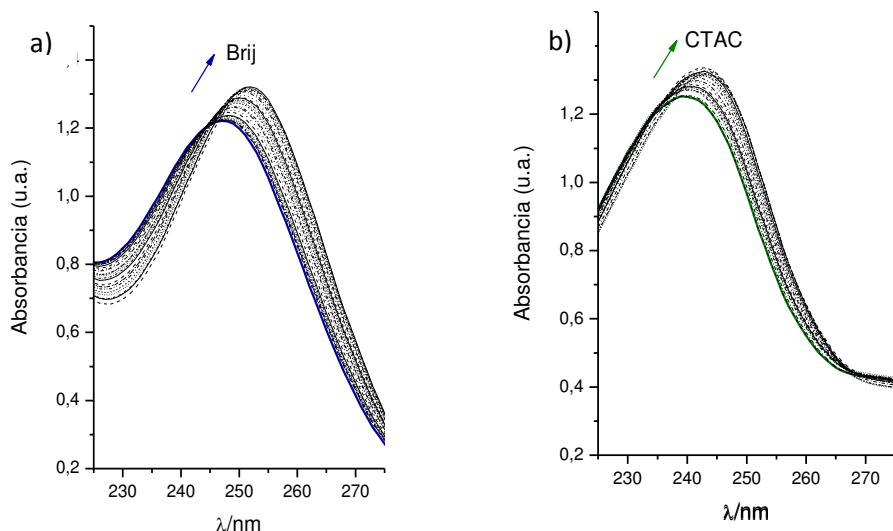


Figura 1. Variación de los espectros de absorción de las soluciones acuosas de: **(a)** acetanilida **24** (1×10^{-4} mol. dm^{-3}) con el agregado de cantidades crecientes de Brij y **(b)** acetanilida **33** ($5,5 \times 10^{-5}$ mol. dm^{-3}) con el agregado de cantidades crecientes de CTAC.

En la *Figura 1* puede observarse un desplazamiento batocrómico de la banda de menor energía ($\lambda_{\text{max}}(\text{abs})$) de los espectros de absorción UV-visible de ambas acetanilidas, **24** y **33**, a medida que se agrega cantidades crecientes de surfactante. Asimismo, se observa un desplazamiento hiperocrómico de la banda de menor energía a medida que se aumenta la concentración del surfactante. Ambos comportamientos espectroscópicos señalan que se ha producido un aumento de la solubilidad del sustrato en las micelas generadas por el surfactante.

A partir de los valores de absorbancias A_0 y A se construyeron los gráficos que se muestran en la *Figura 2*. Las *Figuras 2(a)* y *2(c)* muestran los gráficos de la variación del máximo de absorbancia ($\Delta A = A - A_0$) de las acetanilidas **24** y **33** versus la concentración del surfactante Brij 35 y CTAC, respectivamente. Las *Figuras 2(b)* y *2(d)* muestran los gráficos de $1/A - A_0$ vs. $1/[\text{surfactante}]$ para los mismos pares de sistemas antes mencionados: acetanilida **24** y surfactante Brij 35 y acetanilida **33** y surfactante CTAC.

De las *Figuras 2(a)* y *2(c)* podemos observar que, para ambas acetanilidas **24** y **33**, la dependencia de ΔA vs. la concentración del surfactante no es lineal y puede ser representada por la *ec. 3* que describe el modelo de equilibrio de asociación entre el sustrato y la micela. Tal afirmación se verifica y se confirma a través de la *ec. 4*, donde se representa la relación lineal que existe entre $(\Delta A)^{-1}$ vs. la inversa de la concentración del surfactante, tal cual se puede observar en las *Figuras 2(b)* y *2(d)* para ambas acetanilidas estudiadas. A partir del cociente de los valores de la

pendiente y los valores de la ordenada al origen de la relación lineal (ec. 4) se obtuvieron las constantes de asociación K_b de las acetanilidas **24** y **33** en los respectivos surfactantes. Esta metodología se aplicó para las soluciones acuosas de las acetanilidas **24**, **31**, **32** y **33** con los surfactantes SDS, Brij, CTAB y CTAC (ver estructuras en *Esquema 4*) y los valores de K_b se presentan en la *Tabla 1*.

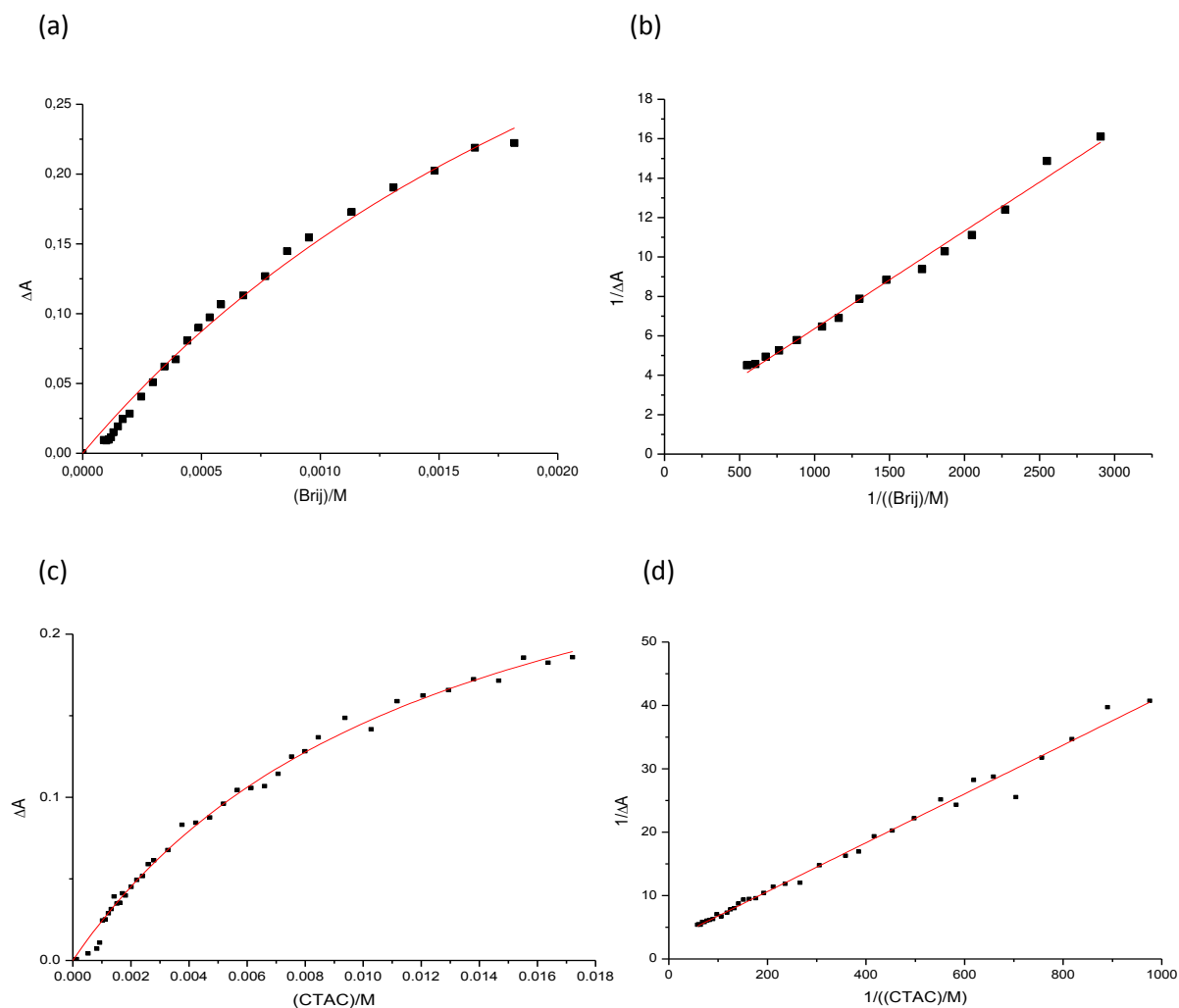


Figura 2. Representaciones gráficas de ΔA vs. la concentración del surfactante y $(\Delta A)^{-1}$ vs. la inversa de la concentración del surfactante. (a) y (b) Acetanilida **24**. (c) y (d) Acetanilida **33**.

Los datos presentados en las *Tabla 1* muestran que a mayor hidrofobicidad del sustrato se observa un mayor valor de K_b , lo que implica una fuerte interacción entre el sustrato y la micela. Tal comportamiento se observa notablemente para el compuesto **24** mientras que para la acetanilida **31** los valores de K_b son bajos lo que nos indica que dicha acetanilida presenta una mayor hidrofilia en comparación con las otras acetanilidas estudiadas. También puede observarse en la *Tabla 1* que la naturaleza del surfactante influye en el equilibrio de asociación. De todos los surfactantes analizados, podemos concluir que los surfactantes catiónicos (CTAC y CTAB)

presentan una mayor asociación con los sustratos en comparación con aquéllos aniónicos o neutros (SDS y Brij 35). Además, de los valores de K_b podemos concluir que los contraiones (cloruro y bromuro) de los surfactantes catiónicos no evidencian una diferencia significativa en el proceso de asociación.

Tabla 1. Valores de las constantes de asociación K_b .

Acetanilidas	K_b			
	SDS	CTAC	CTAB	Brij
24	109	552	459	214
31	7	11	32	-
32	17	135	113	58
33	81	76	70	33

Sin embargo, es necesario recordar que cuando se trabaja con concentraciones de surfactantes mayores que la *cmc* del mismo, por ejemplo, entre 10 y 55 veces mayor que la *cmc*, el sustrato se asocia eficientemente a la micela. En general, cuando los sustratos son hidrofóbicos, éstos se encuentran totalmente incluidos en la capa hidrofóbica de la micela mientras que para sustratos que son hidrofílicos la localización puede ocurrir sobre la superficie esférica de la micela o mínimamente internalizado en la parte hidrofóbica de la micela.

Con el objeto de obtener una mayor información sobre la distribución del sustrato en las soluciones acuosas de los surfactantes y estimar la localización del mismo en la micela se decidió hacer un estudio más profundo utilizando, en este caso, la espectroscopía de resonancia magnética nuclear. La solubilización de un soluto en la micela puede ocurrir en distintas zonas de ésta, a saber: i) en la interface agua-micela, ii) entre las cabezas polares del surfactante, iii) entre los grupos hidrofílicos y los primeros metilenos de la cadena hidrofóbica y, iv) en el núcleo de la micela (zona hidrofóbica) (ver *Esquema 5*). Recientemente, diversos grupos de investigación han utilizado la espectroscopía de RMN- ^1H para inferir la localización de un soluto en una micela comparando el espectro de la solución micelar en presencia y en ausencia de soluto¹⁴. Las variaciones en los campos a los cuales aparecen señales diagnósticos del surfactante sugieren que el entorno químico local de ese núcleo protón ha cambiado y esto se debe a la presencia del soluto próximo a dicho núcleo protónico. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear se ha utilizado desde los años 60 para estudiar la hidratación de las micelas en presencia y en ausencia de solutos¹⁵. Más recientemente se ha utilizado esta técnica en el campo de la bioquímica para estudiar la interacción entre materiales celulares y micelas formadas a partir de biosurfactantes o surfactantes sintéticos que funcionan como “imitadores de membranas” tal como lo es el surfactante SDS¹⁶, así como en el campo de la ingeniería ambiental donde se busca determinar la localización del soluto en la micela con el fin de optimizar la remoción de contaminantes¹⁷.

Entonces, para realizar el estudio de localización de una serie de acetanilidas en la micela mediante la técnica espectroscópica de RMN, se eligieron las acetanilidas **21**, **22**, **25** y **28** y los surfactantes CTAB, Brij 35 y SDS. Los experimentos se llevaron a cabo en óxido de deuterio (D_2O) como solvente y utilizando al ácido tetrametilsililpropiónico (TMSPA) como referencia en un

espectrómetro Bruker 200 operando a 200 MHz. Para cada dupla acetanilida y surfactante se procedió de la siguiente manera. Primero se registraron los espectros de RMN-¹H de los surfactantes en D₂O disolviendo una cantidad de éste de modo de obtener una concentración de surfactante superior a la concentración micelar crítica (*cmc*). Luego, se prepararon las soluciones de surfactante y sustrato en las mismas condiciones experimentales y se procedió a registrar los correspondientes espectros de RMN-¹H. Una vez obtenido el set completo de espectros, se procedió a comparar los espectros obtenidos para cada surfactante con aquéllos obtenidos para las duplas acetanilida y surfactante. Cabe agregar que la asignación de las señales de los surfactantes se realizó de acuerdo a los datos publicados en la bibliografía¹⁴.

A modo de ejemplo, en la parte superior de la *Figura 3* se muestra el espectro de RMN-¹H del surfactante catiónico CTAB (ver *Esquema 4*) cuya concentración fue de 10 mmol.dm⁻³ en D₂O. En la parte inferior de la misma figura se muestra el espectro de RMN-¹H obtenido para el sistema CTAB (10 mmol.dm⁻³) y *para*-metoxiacetanilida (**23**) (10 mmol.dm⁻³) en D₂O.

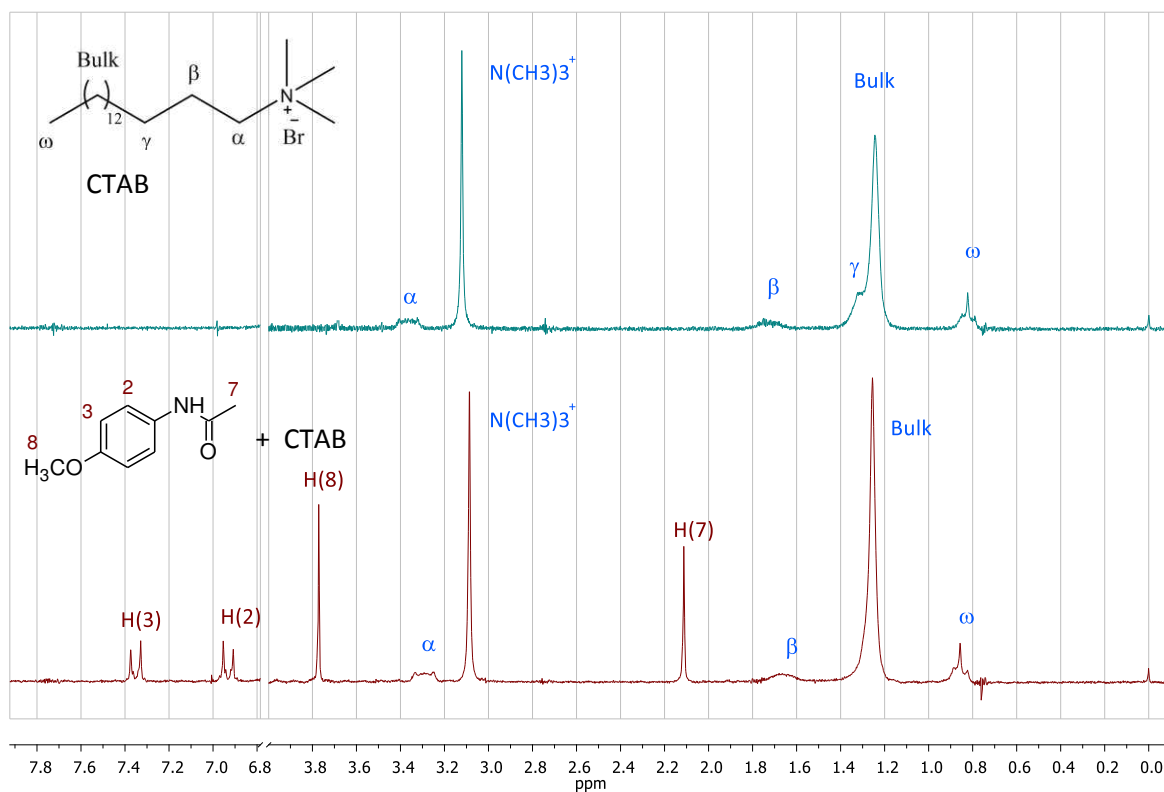


Figura 3. Espectros de RMN-¹H del surfactante CTAB (10 mmol.dm⁻³) y del sistema surfactante CTAB (10 mmol.dm⁻³) y acetanilida **23** en D₂O.

En la *Tabla 2* se muestran los valores de los desplazamientos químicos correspondientes a las señales del surfactante CTAB así como la diferencia de los valores de los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) obtenidos para los experimentos en ausencia y en presencia de las acetanilidas **21**, **22**, **25** y **27**. Analizando los valores volcados en dicha tabla se puede concluir que la variación más

significativa de los desplazamientos químicos del surfactante se produjo sobre los núcleos protones α y β , lo cual sugiere que estos núcleos se ven afectados por la proximidad del sustrato induciendo una variación del desplazamiento químico. Es importante indicar que para realizar el análisis se toma el valor absoluto de la diferencia $\Delta\delta$. Estos experimentos nos permiten estimar que las acetanilidas **21**, **23** y **25** se localizan entre los grupos hidrofílicos y los primeros metilenos de la cadena hidrofóbica del surfactante. Sin embargo, para el caso de la *p*-nitroacetanilida (**28**), el comportamiento espectroscópico es diferente. Los resultados obtenidos para este sustrato nos permiten estimar que la localización del mismo se encuentra tanto en la zona hidrofóbica de la micela como en la zona de las cabezas polares de la micela, pues las señales más afectadas corresponden a los núcleos γ , ω y a los metilos del grupo amonio.

Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ) y diferencias $\Delta\delta$ de los núcleos protones de CTAB en ausencia y en presencia de acetanilidas.

Surfactante CTAB	δ / ppm	$N^+(CH_3)_3$	α -CH ₂	β -CH ₂	γ -CH ₂	Bulk	ω -CH ₃
Acetanilida	δ / ppm	3,070	3,247	1,623	-	1,296	0,903
(21)	$\Delta\delta$ / ppm	(0,051)	(0,119)	(0,105)	-	(-0,053)	(0,080)
<i>p</i> -metoxiacetanilida	δ / ppm	3,086	3,291	1,665	-	1,255	0,857
(23)	$\Delta\delta$ / ppm	(0,035)	(0,075)	(0,063)	-	(-0,012)	(-0,034)
<i>p</i> -cloroacetanilida	δ / ppm	3,094	3,284	1,647	-	1,278	0,881
(25)	$\Delta\delta$ / ppm	(0,027)	(0,082)	(0,081)	-	(-0,035)	(-0,058)
<i>p</i> -nitroacetanilida	δ / ppm	3,134	3,362	1,729	1,300	1,238	0,840
(28)	$\Delta\delta$ / ppm	(-0,013)	(0,004)	(-0,001)	(0,012)	(0,005)	(-0,017)

En la parte superior de la *Figura 4* se muestra el espectro de RMN-¹H del surfactante aniónico SDS (70 mmol.dm⁻³) y, en la parte inferior de la misma figura, se muestra el espectro RMN-¹H del sistema SDS (70 mmol.dm⁻³) y *p*-cloroacetanilida (**25**) de concentración igual a 10 mmol.dm⁻³. Ambos espectros se registraron en D₂O y se utilizó ácido trimetilsililpropiónico como referencia.

En la *Tabla 3* se muestran los valores de los desplazamientos químicos correspondientes a las señales del surfactante SDS así como la diferencia de los valores de los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) obtenidos para los experimentos en ausencia y en presencia de las acetanilidas **21**, **23**, **25** y **28**. El análisis de los datos recolectados en la *Tabla 3* muestra que los desplazamientos químicos más afectados del surfactante SDS por la presencia de los sustratos **21** y **25** son las del núcleo protón β y los núcleos de protones del Bulk. Para el caso de las acetanilidas **23** y **28**, los desplazamientos químicos del surfactante SDS que se ven afectados corresponden a los núcleos de protones del Bulk y el núcleo protón ω . Esto sugiere que las acetanilidas que presentan sustituyentes más polares, como en el caso de las acetanilidas **23** y **28**, se localizan más profundamente dentro de la micela de SDS que en el caso de las acetanilidas **21** y **25**.

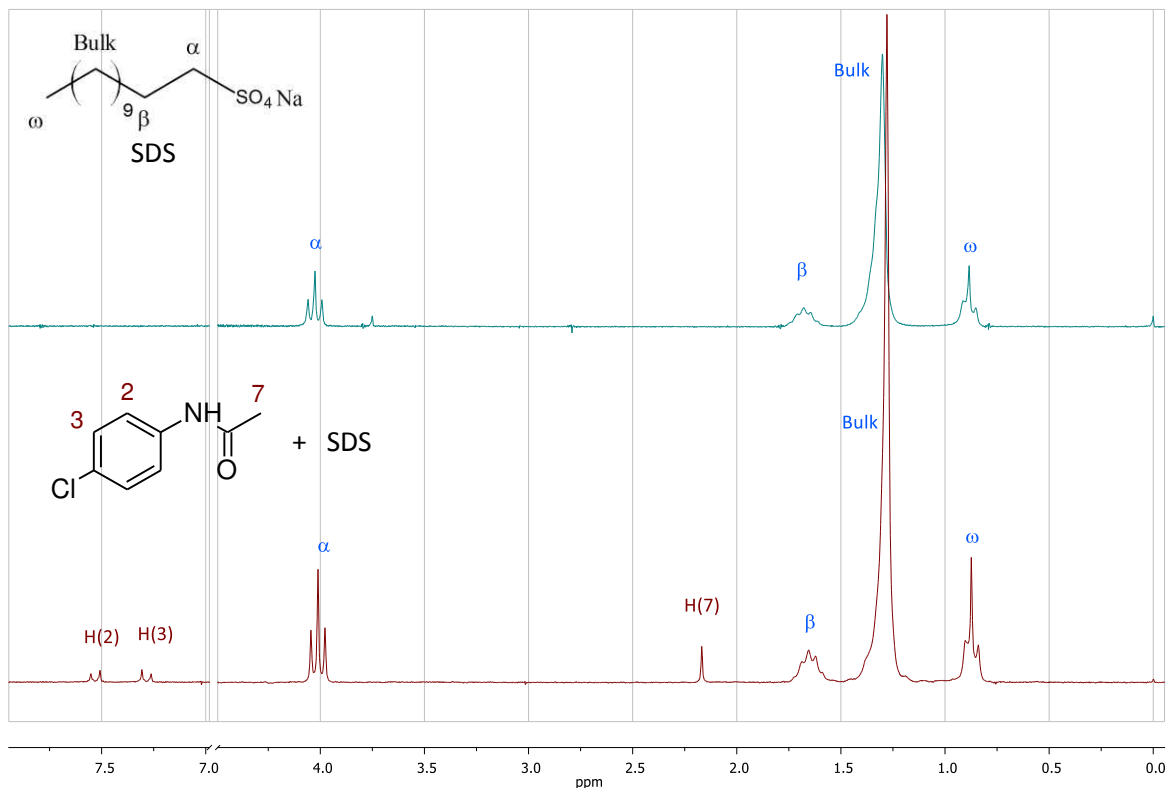
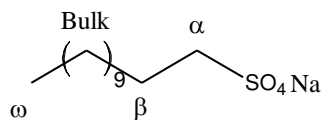


Figura 4. Espectros de RMN- ^1H del surfactante SDS ($70 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) y del sistema surfactante SDS ($70 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) y acetanilida **25** ($10 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) en D_2O .

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ) y diferencias $\Delta\delta$ de los núcleos protones de SDS en ausencia y en presencia de acetanilidas.



		$\alpha\text{-CH}_2$	$\beta\text{-CH}_2$	Bulk	$\omega\text{-CH}_3$
Surfactante SDS	δ / ppm	4,026	1,677	1,301	0,884
Acetanilida (21)	δ / ppm	4,011	1,636	1,246	0,855
	$\Delta\delta$ / ppm	(0,015)	(0,041)	(0,055)	(0,029)
<i>p</i> -Metoxiacetanilida (23)	δ / ppm	4,020	1,664	1,269	0,863
	$\Delta\delta$ / ppm	(0,006)	(0,013)	(0,032)	(0,021)
<i>p</i> -Cloroacetanilida (25)	δ / ppm	4,011	1,654	1,279	0,873
	$\Delta\delta$ / ppm	(0,015)	(0,023)	(0,022)	(0,011)
<i>p</i> -Nitroacetanilida (28)	δ / ppm	4,026	1,672	1,270	0,863
	$\Delta\delta$ / ppm	<LD ^a	(0,005)	(0,031)	(0,021)

^a Por debajo del límite de detección.

Por último, en la *Figura 5* se muestran los espectros de RMN- ^1H del surfactante no iónico Brij 35 ($75 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) y del sistema Brij 35 ($75 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) y *para*-nitroacetanilida (**28**) ($10 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) registrados en D_2O . Los valores de los desplazamientos químicos correspondientes a las señales del surfactante Brij 35 así como la diferencia de los valores de los desplazamientos

químicos ($\Delta\delta$) obtenidos para los experimentos en ausencia y en presencia de las acetanilidas **21**, **23**, **25** y **28** se muestran en la *Tabla 4*.

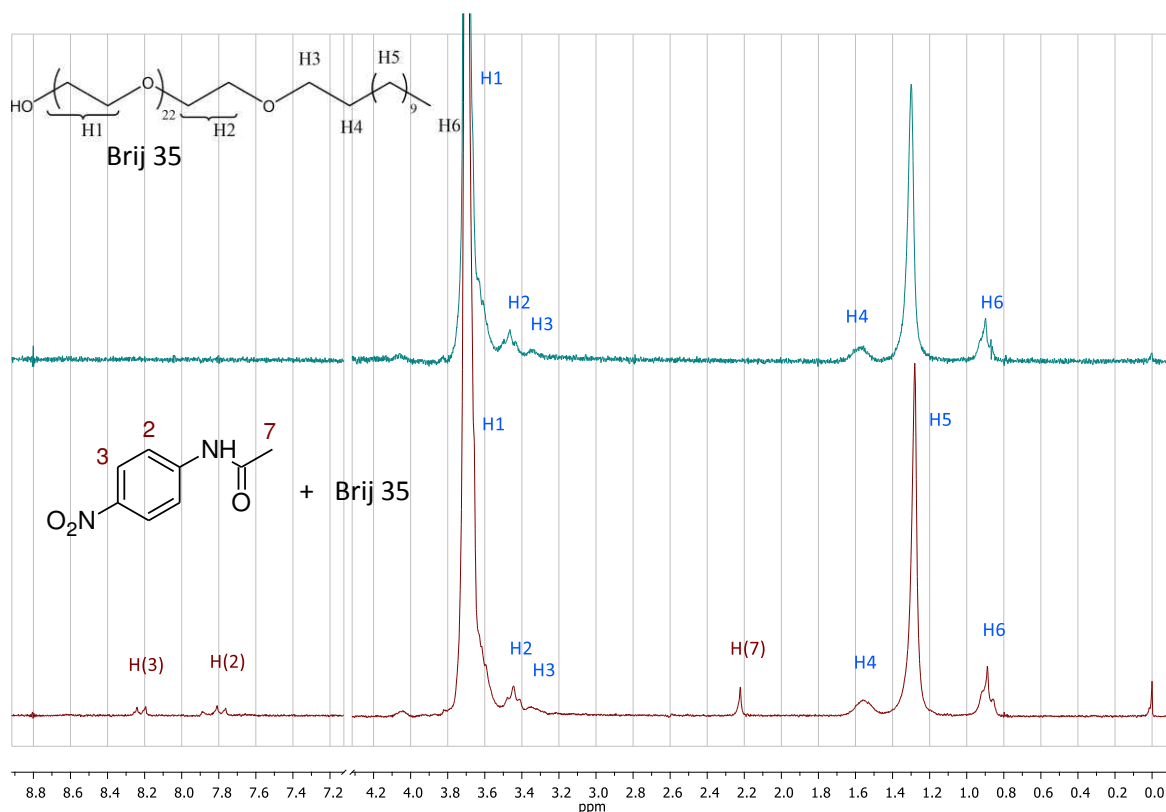
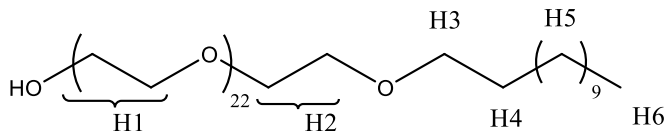


Figura 5. Espectros de RMN- ^1H del surfactante Brij 35 ($75 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) y del sistema surfactante Brij 35 ($75 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) y acetanilida **28** ($10 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$) en D_2O .

El análisis de los datos presentados en la *Tabla 4* muestra que las acetanilidas incluidas dentro de la micela afectan significativamente los núcleos protones H2 e H3 del surfactante Brij 35. Estos experimentos nos permiten estimar entonces que las acetanilidas **21**, **23**, **25** y **28** se localizan entre los grupos hidrofílicos y los primeros metilenos de la cadena hidrofóbica del surfactante Brij 35, comportamiento similar al observado para el caso en que se usó el surfactante CTAB para realizar los experimentos.

De los experimentos espectroscópicos que hemos descripto hasta ahora se concluye que efectivamente las acetanilidas se localizan en la zona hidrofóbica de la micela para los tres surfactantes que se utilizaron para realizar el estudio. El grado de internalización del sustrato en la micela es variable y evidentemente depende tanto de la naturaleza del surfactante como de las propiedades de las acetanilidas empleadas como sustratos.

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ) y diferencias $\Delta\delta$ de los núcleos protones de Brij 35 en ausencia y en presencia de acetanilidas.

		H1	H2	H3	H4	H5	H6
Surfactante Brij 35	δ / ppm	3.693	3.623	3.462	1.566	1.295	0.890
Acetanilida	δ / ppm	3.698	3.578	3.434	1.550	1.285	0.895
(21)	$\Delta\delta$ / ppm	(-0.005)	(0.045)	(0.028)	(0.016)	(0.010)	(-0.005)
<i>p</i> -Metoxiacetanilida	δ / ppm	3.697	3.581	3.435	1.551	1.282	0.891
(23)	$\Delta\delta$ / ppm	(-0.004)	(0.042)	(0.027)	(0.015)	(0.013)	(-0.001)
<i>p</i> -Cloroacetanilida	δ / ppm	3.697	3.564	3.410	1.532	1.279	0.892
(25)	$\Delta\delta$ / ppm	(-0.004)	(0.059)	(0.052)	(0.034)	(0.016)	(-0.002)
<i>p</i> -Nitroacetanilida	δ / ppm	3.700	3.594	3.444	1.559	1.280	0.888
(28)	$\Delta\delta$ / ppm	(-0.007)	(0.029)	(0.018)	(0.007)	(0.015)	(0.002)

Con el objeto de profundizar y complementar el estudio de la localización de los sustratos dentro de las micelas utilizando la información que se obtiene a partir de la interacción entre los campos magnéticos de los surfactantes y de los sustratos, se decidió analizar la existencia del efecto nuclear Overhauser (NOE) realizando experimentos NOESY 2D con un espectrómetro Bruker 500 operando a 500 MHz. La presencia de señales intermoleculares NOE se ha utilizado anteriormente para confirmar la localización y la orientación de los sustratos dentro de la micela de surfactante^{14b,e}. Para facilitar la visualización de las señales de interacción se trabajó con soluciones concentradas de sustratos en las soluciones de surfactantes. Los experimentos espectroscópicos se realizaron seleccionando a las acetanilidas **21**, **27** y **31** como sustratos y a los surfactantes SDS, CTAC y Brij 35, empleándose D₂O como solvente. Tanto las concentraciones de los sustratos como las concentraciones de los surfactantes fueron en una relación equimolar (1:1).

En las *Figura 6*, *Figura 7* y *Figura 8* se muestran los espectros NOESY obtenidos para el sistema acetanilida **21** y los surfactantes SDS, CTAB y Brij 35, respectivamente, registrados en D₂O.

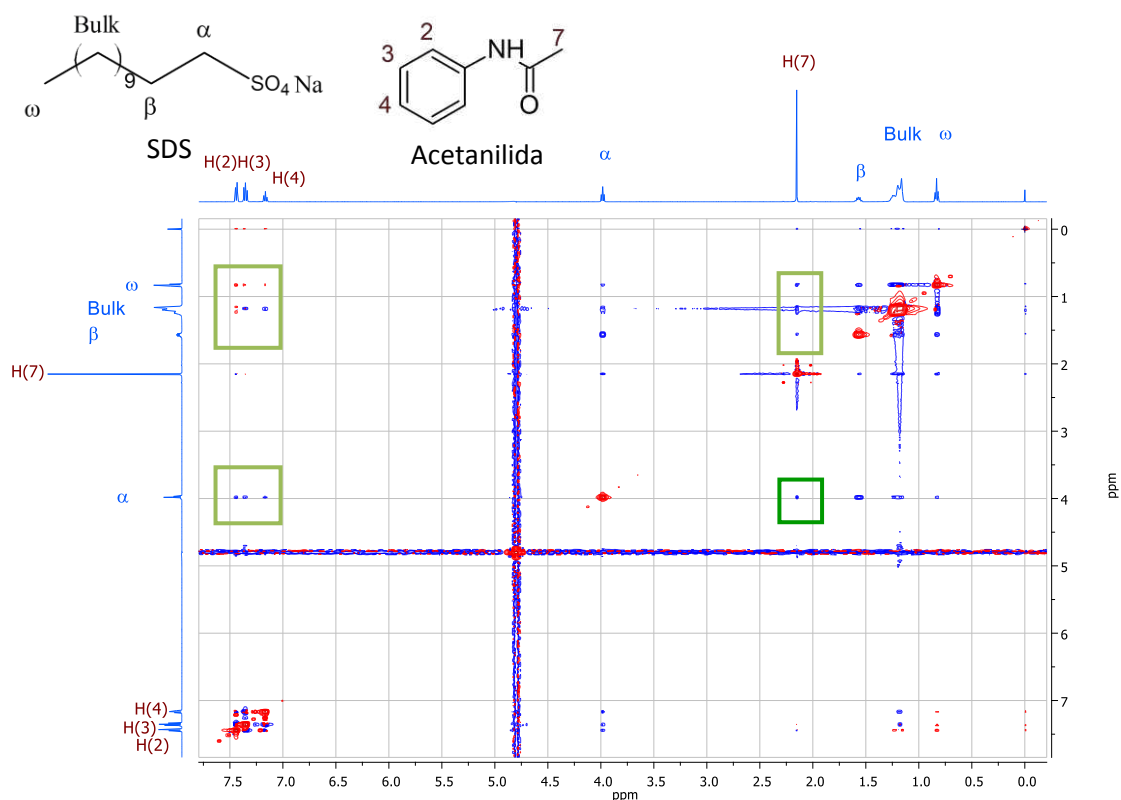


Figura 6. Espectro NOESY (500 MHz) de una solución de **21** ($50 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$) y SDS ($50 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$) en D_2O .

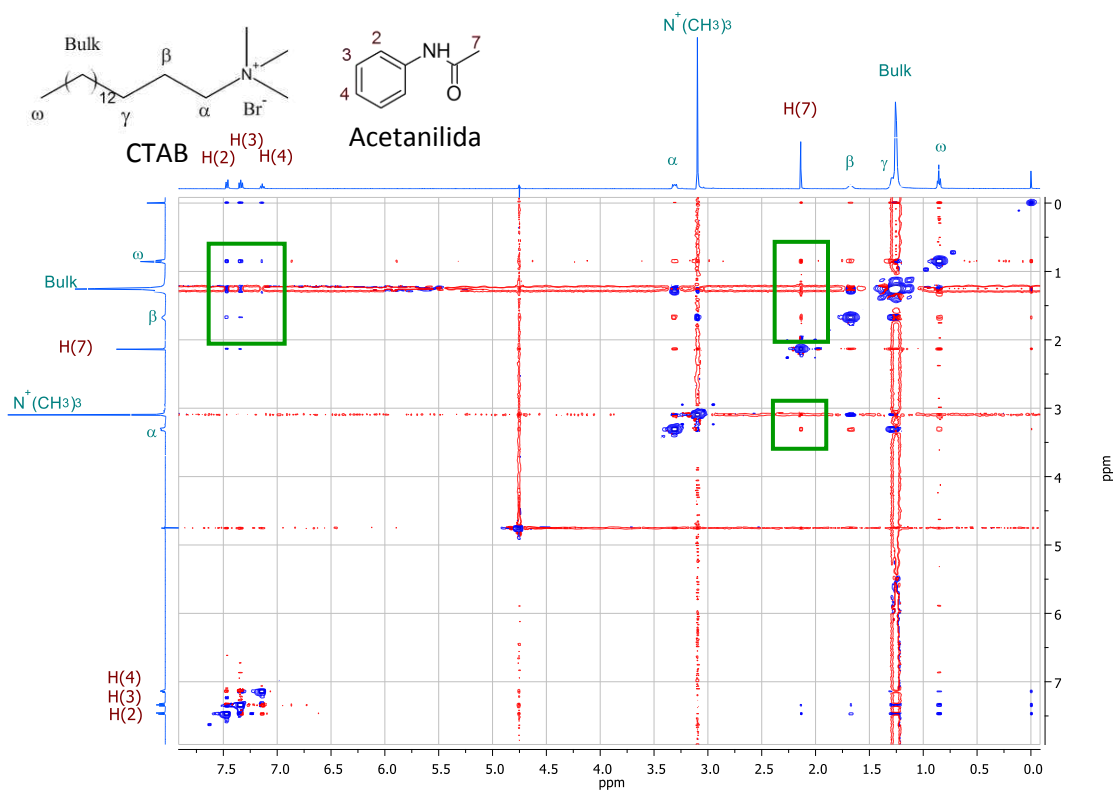


Figura 7. Espectro NOESY (500 MHz) de una solución de **21** ($10 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$) y CTAB ($10 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$) en D_2O .

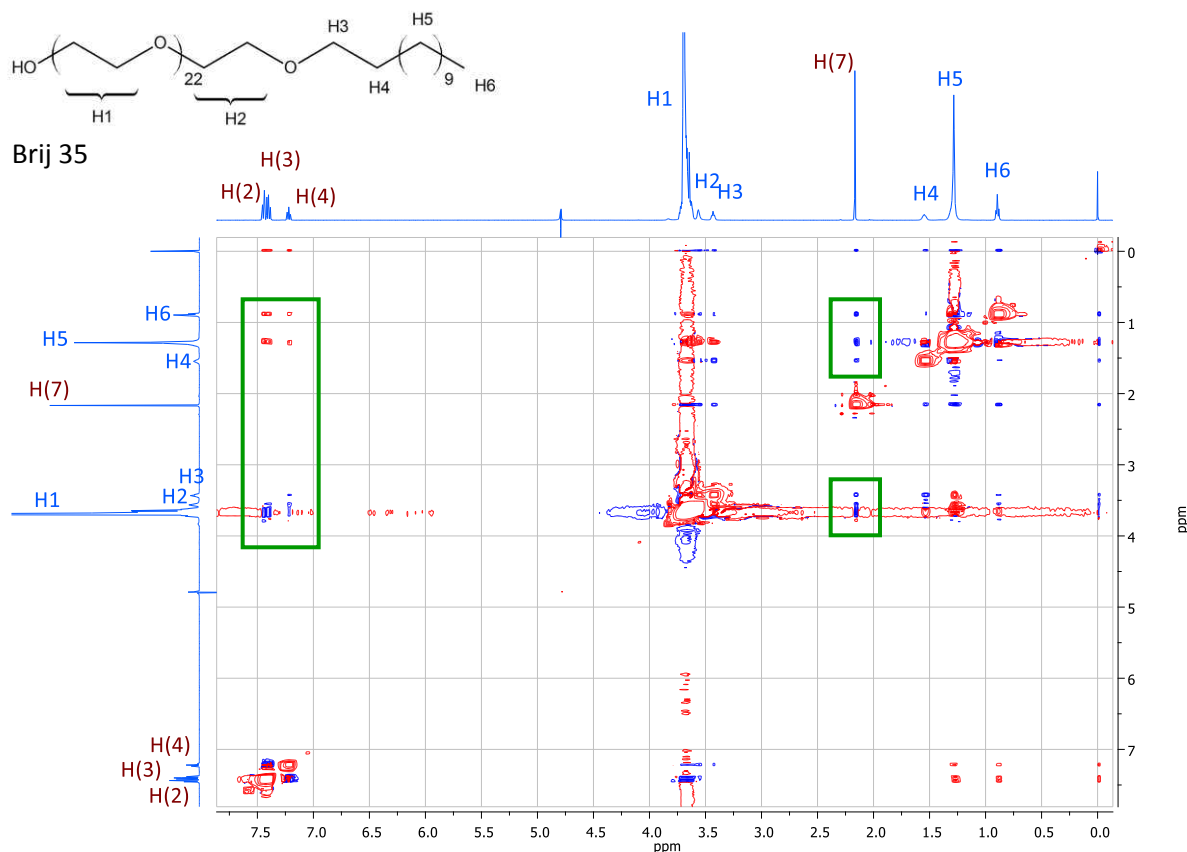


Figura 8. Espectro NOESY (500 MHz) de una solución de **21** ($10 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$) y Brij 35 ($7 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$) en D_2O .

En las tres figuras se han marcado con un recuadro de color verde los espectros NOESY para lograr una mejor visualización de la interacción intermolecular entre los núcleos protón de la acetanilida con los del surfactante. Los espectros NOESY nos muestran efectivamente que la acetanilida (**21**) se localiza en el interior de las micelas generadas por los surfactantes SDS, CTAB y Brij 35. Por ejemplo, en la *Figura 6* puede verse una clara interacción intermolecular entre los protones aromáticos de la acetanilida (**21**) con los protones α , Bulk y ω del surfactante SDS. Cabe agregar que la interacción entre los protones aromáticos y el protón β del surfactante SDS también se observa cuando se aumenta la intensidad de las señales. Asimismo, el grupo metilo del acetilo también presenta interacción intermolecular con todos los protones del surfactante. En el caso del sistema acetanilida y CTAB (ver *Figura 7*) se observa que la acetanilida se encuentra localizada en la zona hidrofóbica de la micela pues los protones aromáticos de la acetanilida muestran una interacción intermolecular con los protones ω , Bulk y β del surfactante. La señal diagnóstico de los protones del metilo del grupo acetilo, que se manifiestan más sensibles frente a esta técnica, muestra que también se produce la interacción intermolecular entre el protón α del surfactante CTAB y los protones del metilo. Para el sistema acetanilida y Brij 35 (ver *Figura 8*) se observa un comportamiento espectroscópico similar al observado para los otros sistemas antes descriptos.

En las *Figura 9* y *Figura 10* se muestran los espectros NOESY obtenidos para los sistemas *p*-acetilacetanilida **27** y *m*-metilacetanilida **31** con el surfactante CTAB, respectivamente, registrados ambos en D₂O.

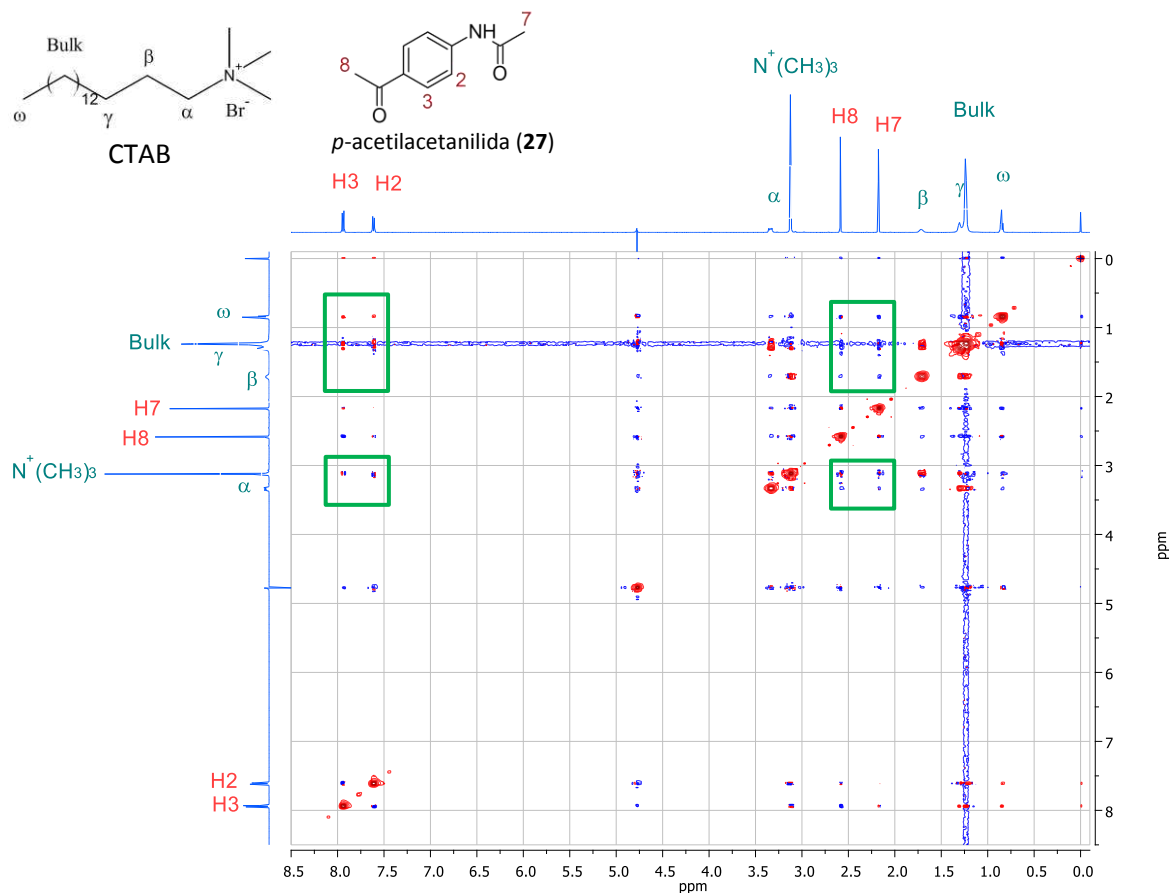


Figura 9. Espectro NOESY (500 MHz) de una solución de **27** (10 mmol.dm⁻³) y CTAB (10 mmol.dm⁻³) en D₂O.

En las *Figuras 9* y *10* también se han marcado con un recuadro de color verde los espectros NOESY para lograr una mejor visualización de la interacción intermolecular entre los núcleos protón de las acetanilidas **27** y **31** con los del surfactante CTAB. Los espectros NOESY nos muestran nuevamente que ambas acetanilidas se localizan en el interior de la cavidad hidrofóbica de las micelas generadas por el surfactante CTAB. Por ejemplo, para el caso de la acetanilida **26**, se observa que los protones de los grupos metilos interaccionan con los protones N⁺(CH₃)₃, Bulk, γ y ω del surfactante CTAB mientras que los protones aromáticos muestran interacción intermolecular con los protones Bulk, γ y ω del surfactante CTAB. Un comportamiento espectroscópico similar se observa para la acetanilida **31** que presenta un grupo metilo en posición *meta* (ver *Figura 10*).

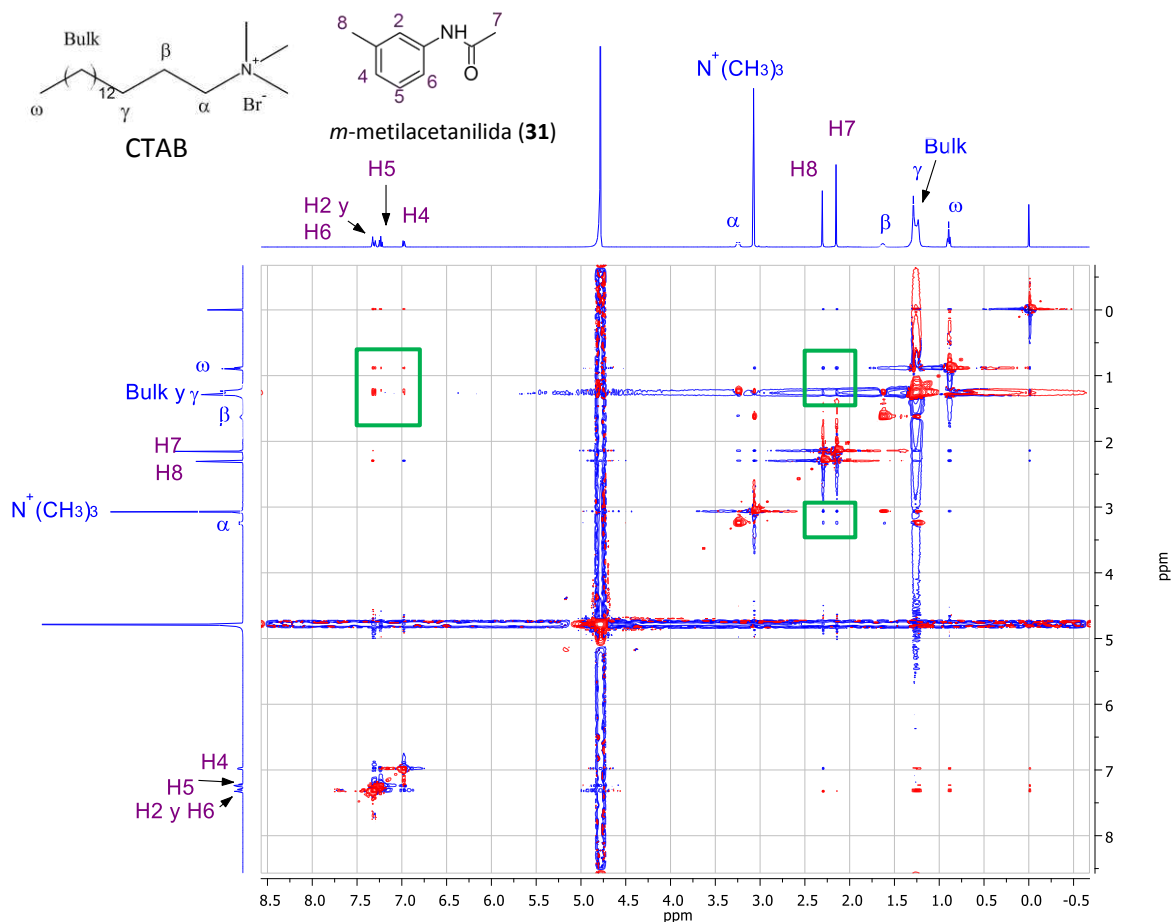


Figura 10. Espectro NOESY (500 MHz) de una solución de **31** ($10 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$) y CTAB ($10 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$) en D_2O .

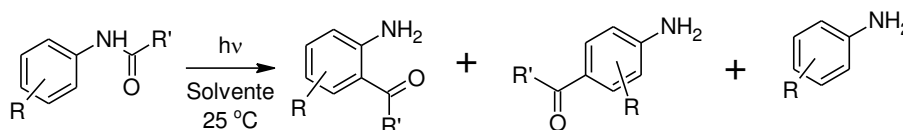
Resulta interesante destacar que los resultados obtenidos por NOESY evidencian fuertemente la estructura “desordenada” de la cavidad hidrofóbica que presentan las micelas de los distintos surfactantes empleados para este estudio y que, además, se ajusta a la imagen de la micela representada en el *Esquema 5* que fue propuesta por los grupos de investigación de Wolf y de Ramamurthy. Esta imagen explicaría por qué tanto los protones aromáticos como los protones del metilo del grupo amida presentan interacciones intermoleculares con todos los protones característicos de los surfactantes. También es interesante hacer notar que en algunos de los ejemplos arriba descritos los protones aromáticos no suelen interactuar con todos los protones del surfactante, mostrando señales de menor intensidad a diferencia de lo que se observa con los protones del metilo del grupo amida. Este comportamiento espectroscópico se debe a que los protones del metilo presentan una mayor área de integración que los protones aromáticos.

Las evidencias experimentales provistas por los experimentos de RMN mono y bidimensional permiten afirmar que las moléculas ensayadas se encuentran localizadas en la

cavidad hidrofóbica de las micelas y no en la interfase agua – micela o capa de Helmholtz (ver *Esquema 5*). Además, la localización de las acetanilidas en la cavidad hidrofóbica resulta ser independiente de la naturaleza y posición del sustituyente unido al anillo aromático. Por ejemplo, comparar los espectros NOESY de **21**, **27** y **31** en CTAB en D₂O (ver *Figuras 7, 9 y 10*). Estas conclusiones las hacemos extensiva para toda la familia de las acetanilidas (**21 – 37**) estudiadas en este capítulo.

El hecho que las acetanilidas se localicen en la cavidad hidrofóbica de las micelas nos permite considerar que éstas se comporten como potenciales “*micro reactores*” con la capacidad de confinar a las moléculas dentro de dicha cavidad y hacer difícil la difusión desde el interior de la micela hacia la fase acuosa de especies radicalarias y/o iónicas reactivas o de intermediarios de reacción que se generan, por ejemplo, a través de una reacción fotoquímica.

En general, las reacciones fotoquímicas tienden a generar más de un producto. Para que estas reacciones sean aplicables, por ejemplo, en síntesis orgánica, sería necesario poder controlarlas de modo de generar, idealmente, un único producto. Es por esto que la selectividad en la formación de un único producto continúa siendo un gran desafío para la síntesis orgánica fotoquímica, especialmente cuando los intermediarios de la reacción son pares radicales o iones radicales. Para poner a prueba la eficiencia de los “*micro reactores*” que pueden restringir el movimiento de las moléculas y de los fragmentos radicales que en éste se generan, se decidió aplicar sobre una familia de acetamidas la reacción de fotorreordenamiento de Fries. Los estudios previos de esta reacción sobre (hetero)aril amidas en solventes orgánicos mostraron que los productos de la fotorreacción son los regio isómeros *orto* y *para* reordenados así como también la correspondiente anilina, tal cual se muestra en el *Esquema 6*¹⁸.



Esquema 6. Reacción general del fotorreordenamiento de Fries de diferentes acetanilidas.

Como ya hemos comentado, los surfactantes son moléculas anfifílicas que forman micelas en agua cuando su concentración supera la concentración micelar crítica (*cmc*). Como se puede ver en el *Esquema 5*, el modelo típico de una micela presenta un interior hidrofóbico generado por las cadenas alifáticas del surfactante y las cabezas polares (cargadas o neutras) que se ubican en la interfase con el agua. Además, las micelas no son unidades estáticas sino que existen en un equilibrio dinámico con el monómero del surfactante. La característica más importante de las micelas es que aumentan la solubilidad de los compuestos hidrofóbicos en agua y los concentran en un volumen relativamente pequeño^{19,20}. Este “efecto de caja” o “medio restringido” inhibe la difusión del compuesto desde la cavidad hidrofóbica de la micela hacia la fase acuosa, y a su vez, si el compuesto es químicamente reactivo y genera algún tipo de intermediarios, estos se encuentran en el espacio confinado de la micela por más tiempo. Además, si los intermediarios son pares radicales, tal cual suele ser el caso en las reacciones fotoquímicas, la movilidad




rotacional y traslacional se encuentran restringidas exclusivamente dentro de la micela. Por lo tanto, sería de esperarse que la distribución de productos y el rendimiento químico relativo de los mismos puedan modificarse significativamente en comparación con los resultados que se obtienen en solución homogénea^{21,22}. Turro y colaboradores, a través de trabajos de revisión, han informado que la polaridad, la viscosidad, las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas así como también la solvatación de las micelas juegan un papel determinante con respecto a la reactividad de las especies radicalarias generadas dentro de la micela²³. Otros autores han estudiado el “efecto de caja” o “medio restringido” de sistemas micro heterogéneos (ciclodextrinas, zeolitas y micelas) en términos de la reactividad, selectividad y eficiencia sobre reacciones fotoquímicas en agua, eligiendo al fotorreordenamiento de Fries de aril ésteres como fotorreacción y sustratos modelos, respectivamente²⁴. En particular, Singh y colaboradores han estudiado el fotorreordenamiento de cinamatos de fenilo en agua en presencia de SDS como surfactante y han observado una elevada regio selectividad obteniéndose 2'-hidroxichalconas con muy buenos rendimientos.

Considerando los beneficios que presentan los sistemas micro heterogéneos micelares y que la reacción de fotorreordenamiento de Fries de aril acetamidas en agua en presencia de surfactantes aún no ha sido estudiada, en este capítulo se presentan los resultados obtenidos al estudiar el efecto de los surfactantes iónicos y neutros como medio de reacción para inducir regio selectividad en el fotorreordenamiento de Fries de una serie de aril acetamidas.

El estudio lo iniciamos irradiando a la acetanilida (**21**) en medio homogéneo. Cuando se irradió una solución de **21** en ciclohexano, contenida en un reservorio de cuarzo, con una $\lambda_{exc} = 254$ nm se obtuvieron como productos los regio isómeros reordenados **21a** y **21b** y anilina (**21c**). Los rendimientos químicos de los productos se muestran en la *Tabla 5*. Los resultados obtenidos muestran que en medio homogéneo no se observa selectividad alguna sobre los regio isómeros, obteniéndose éstos en una relación *ca.* (1:1).

Cuando se llevaron a cabo las irradiaciones de la amida **21** en solución acuosa en presencia de diferentes surfactantes neutros y iónicos, tales como SDS, CTAB, CTAC, Brij 35, Tween 80 y Triton-X100, se observó una notable regio selectividad a favor de la formación del regio isómero *orto*, la 2-aminoacetofenona (**21a**), frente a los otros productos. En todos los casos el compuesto **21a** se obtuvo con muy buen rendimiento tal cual se muestran en la *Tabla 5*. En todos los experimentos, la concentración de los surfactantes fue 100 veces superior a la *cmc* de modo de garantizar la formación de las micelas y cada una de las soluciones se agitó fuertemente durante la irradiación. Cuando se usaron los surfactantes SDS, CTAB, CTAC, Tween 80 y Triton-X100 en la fotorreacción de **21** se obtuvo una cantidad significativa del regio isómero *para* **21b** comprendida entre 13 % y 27 %, con la excepción del surfactante Brij 35 donde la selectividad fue máxima obteniéndose el producto **21a** en forma cuantitativa. Cabe agregar que en todas las irradiaciones de acetanilida **21** en agua en presencia de los surfactantes no se formó anilina (**21c**) (ver *Tabla 5*).

Tabla 5. Rendimientos de los productos obtenidos por irradiación de acetanilida **21** en diferentes condiciones.

Solvente	Surfactante	Rendimiento (%) ^a		
		 21a	 21b	 21c
Ciclohexano ^b	----	45	48	5
H ₂ O	SDS (0,10 mol.dm ⁻³)	73	17	
H ₂ O	Brij (0,05 mol.dm ⁻³)	> 99		
H ₂ O	CTAC (0,02 mol.dm ⁻³)	66	27	
H ₂ O	CTAB (0,02 mol.dm ⁻³)	68	22	
H ₂ O	Tween 80 ^c	72	23	
H ₂ O	Tritón X-100 (0,05 mol.dm ⁻³)	85	13	

^a λ_{exc} : 254 nm; [Acetanilida]: 0,010 M; Δt : 360 min; T: 25°C; calculado a partir de CG. ^b Atmósfera: Ar. ^c [Tween 80]: 0,10 % v/v; Δt : 180 min.

Las irradiaciones de acetanilida **21** en diferentes condiciones se llevaron a cabo hasta alcanzar una conversión no mayor a 20%, como es usual para estudios mecanísticos en fotoquímica, de modo de evitar posibles reacciones secundarias durante las irradiaciones²⁵. Los resultados presentados en la *Tabla 5* nos permite concluir que el par de radicales intermediarios, el radical anilinio y el radical acetilo, se forman dentro de la cavidad hidrofóbica de la micela y éstos no difunden hacia la fase acuosa de la solución micelar. Tal comportamiento se atribuye al hecho que en ningún caso estudiado se forma anilina (**21c**) como producto de reacción, a diferencia de lo que se observa en medio homogéneo. Por otro lado, las especies radicales que se forman al producirse la ruptura homolítica del grupo amida luego de la excitación electrónica, presentan una movilidad rotacional y traslacional limitada a la cavidad hidrofóbica de la micela²². Como consecuencia, se favorece la formación selectiva de los regio isómeros reordenados **21a** y **21b**, siendo el regio isómero *orto* el producto mayoritario, excepto en el caso que se usó Brij 35 como surfactante, donde éste es el único producto.

En la *Figura 11* se muestra la variación de los espectros de absorción UV – visible en el tiempo para la solución acuosa de acetanilida de concentración inicial igual a $1,05 \times 10^{-4}$ mol.dm⁻³ en presencia de CTAC 0,05 mol.dm⁻³. El espectro de absorción de la acetanilida a tiempo cero se indica en la figura en color rojo. Cuando se irradia la solución de acetanilida y se sigue la irradiación en función del tiempo por espectroscopía UV – visible se observa que la banda de acetanilida centrada a $\lambda_{max} = 242$ nm se consume y aparecen cuatro bandas bien definidas a λ_{max} igual a 229, 257, 322 y 372 nm que corresponde a los regio isómeros **21a** y **21b**. Las bandas de menor energía son características de las acetofenonas sustituidas con fuertes grupos donores de electrones que están conjugados con el anillo bencénico y son asignables a transiciones de tipo π, π^* ²⁶. En nuestro caso, el grupo amino es un fuerte donador de electrones y promueven un

desplazamiento batocrómico de las bandas π,π^* respecto de la acetofenona ($\lambda_{\max} = 319$ nm). En el caso del regio isómero **21a**, el corrimiento batocrómico se debe a la formación de un puente hidrógeno intramolecular entre el grupo amino y el grupo carbonilo debido a que el grupo amino está en posición *orto* respecto del grupo carbonilo y tal interacción se ve altamente favorecida. Por lo tanto, la banda espectrosópica cuya λ_{\max} es igual a 372 nm corresponde al regio isómero **21a**. En el caso del regio isómero **21b**, la formación de puente hidrógeno intramolecular no tiene lugar debido a que el grupo amino se encuentra en posición *para* respecto del grupo carbonilo y por lo tanto, este regio isómero presenta su banda de menor energía a λ_{\max} igual a 322 nm.

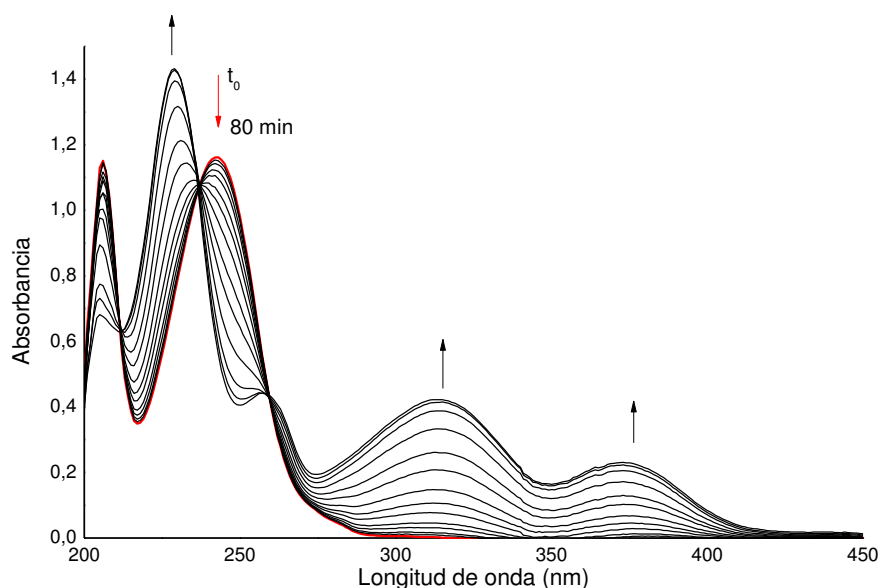
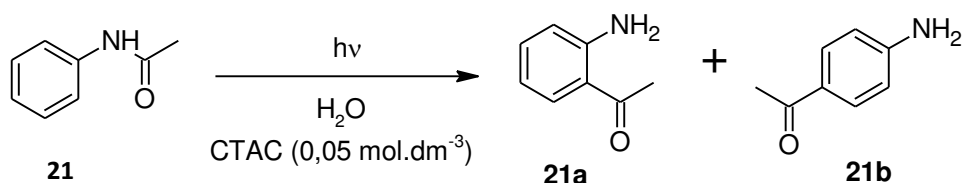
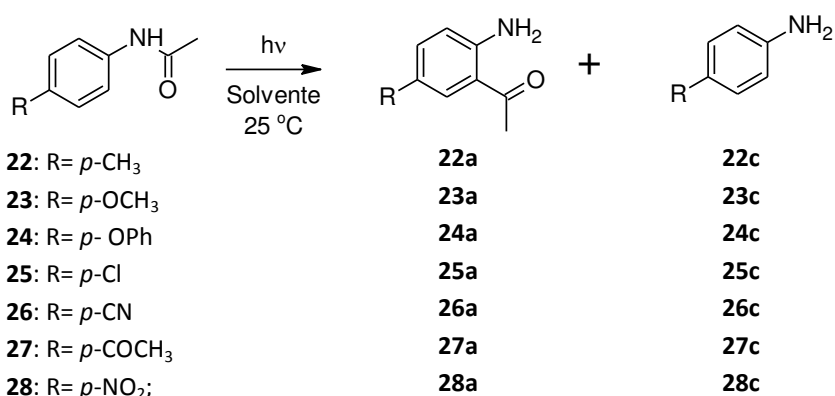


Figura 11. Variación del espectro de absorción UV – visible en función del tiempo de una solución acuosa de acetanilida (**21**; $1,05 \times 10^{-4}$ mol.dm $^{-3}$) en presencia de CTAC (0,05 mol.dm $^{-3}$).

A continuación se realizó el estudio sistemático de la reacción de fotorreordenamiento de Fries sobre una familia de acetanilidas sustituidas en posición *para* con grupos donores y atractores de electrones (**22** – **27**). En una primera etapa se irradiaron dichas acetanilidas en soluciones de ciclohexano o metanol (medio homogéneo) obteniéndose en todos los casos los regio isómeros **22a** – **27a** y las correspondientes anilinas (**22c** – **27c**). Los resultados se muestran en la *Tabla 6*.

Tal cual era de esperarse, en medio homogéneo no se observó selectividad alguna. Por el contrario, cuando la reacción de fotorreordenamiento de Fries de las acetanilidas **22** – **27** se llevó a cabo en agua en presencia de diferentes surfactantes iónicos y neutros se observó una marcada selectividad en favor del regio isómero *orto*. En particular, la irradiación en medio micro heterogéneo de acetanilidas con grupos donores y atractores de electrones (**22** – **25** y **27**) dieron los correspondientes regio isómeros *orto* sustituidos en forma cuantitativa. Sin embargo, en algunos casos, se observó la formación de una pequeña proporción de la correspondiente anilina *para* sustituida.

Tabla 6. Rendimientos de los productos obtenidos por irradiación de acetanilidas **22** – **27** en diferentes condiciones.



Compuesto		22		23		24		25		26		27	
Solvente	Surfactante ^b	Rendimiento (%) ^a											
		22a	22c	23a	32c	24a	24c	25a	25c	26a	26c	27a	27c
Ciclohexano	---	48	28	49	26	62	28	42	25	64	35	48	41
Metanol	---	---	---	57	41	55	45	---	---	---	---	47	53
H ₂ O	SDS	88	9	95	2	93	6	100		88	22	100	
H ₂ O	Brij	95	2	100		100		100		100		---	
H ₂ O	CTAC	100		100		100		100		73	27	100	
H ₂ O	CTAB	100		100		100		100		80	20	100	
H ₂ O	Triton X-100	90	7	100		90	5	100		63	37	100	

^a λ_{exc} : 254 nm; [Acetanilidas]: 0,010 mol.dm⁻³; Δt : 300 – 450 min; T: 25 °C; calculado a partir de CG. ^b Concentraciones de los surfactantes indicadas en la *Tabla 5*.

En el caso de la irradiación del compuesto **26** en agua en presencia de los surfactantes se observa la formación del regio isómero **26a** con buen rendimiento pero, curiosamente, se forma también una significativa proporción (22 – 37%) de la anilina **26c**, excepto cuando se realiza la

irradiación en presencia del surfactante Brij 35, obteniéndose en este caso la 2-aminoacetofenona **26a** en forma cuantitativa. Una explicación para este comportamiento fotoquímico implica considerar que la acetanilida **26** es parcialmente soluble en agua así como en la micela. Por lo tanto, la formación de la anilina **26c** ocurre en el medio homogéneo del agua tal cual se observa cuando las irradiaciones se llevan a cabo ciclohexano o metanol, motivo por el cual se forma la correspondiente anilina.

Las irradiaciones de la acetanilida **27** en medio micro heterogéneo requieren un tiempo de irradiación de 18 hs para alcanzar una conversión del orden del 20 % mientras que las irradiaciones de las acetanilidas **22 – 26**, en las mismas condiciones experimentales, requieren 5 hs para lograr el mismo grado de conversión a $\lambda_{exc} = 254$ nm. Este comportamiento se debe a que el carbonilo del grupo acetilo induce un cambio en la multiplicidad por acoplamiento espín órbita del estado electrónico excitado de **27** poblándose el estado electrónico excitado triplete a través del proceso de cruce de intersistema $S_1 - T_1$ (ϕ_{ISC})²⁷. Este proceso fotofísico de desactivación del estado electrónico excitado singulete de la acetanilida **27** compite eficientemente con la fotorreacción disminuyendo la eficiencia de la reacción fotoquímica y requiriéndose, en consecuencia, un mayor tiempo de reacción para alcanzar una conversión del 20 %.

La acetanilida **28** resultó foto estable frente a la irradiación tanto en medio homogéneo como en medio micro heterogéneo. Dicha foto estabilidad se atribuye al hecho que el grupo nitro favorece fuertemente el cambio de multiplicidad de singulete a triplete por efecto de acoplamiento espín órbita. En este caso, los procesos fotofísicos de desactivación del estado electrónico excitado singulete son la conversión interna (ϕ_{IC}) y el cruce de intersistema (ϕ_{ISC}) que compiten con la reacción fotoquímica²⁷.

El análisis de los resultados de la *Tabla 6* muestra nuevamente la selectividad de la cavidad hidrofóbica de la micela, independiente de la naturaleza del surfactante empleado, sobre la reacción de fotorreordenamiento de Fries de una serie de acetanilidas sustituidas en posición *para*. Además, se concluye que los radicales anilinio y acetilo quedan confinados dentro de la cavidad micelar donde se inhibe la difusión de dichas especies hacia la solución y se favorece la migración del grupo acetilo hacia la posición *orto*, generando selectivamente los regio isómeros **22a – 27a**. Si bien en algunos casos se han detectado las correspondientes anilinas sustituidas en proporciones muy bajas (< 9%), la selectividad de la fotorreacción en medio micro heterogéneo es elevada. La excepción se observa para la acetanilida **26** donde la *p*-cianoanilina **26c** se forma en cantidades significativas (entre 22 % y 37 %) y se atribuye al hecho de la parcial solubilidad de la acetanilida **26** en agua. Estos resultados nos permite concluir que el sistema micelar funciona como un excelente “*micro reactor*” poniendo de manifiesto el potencial sintético del medio micro heterogéneo como metodología sustentable. Además, los ejemplos estudiados muestran que la selectividad de la fotorreacción resulta ser independiente de la naturaleza del sustituyente unido al núcleo bencénico y del tipo de surfactante empleado ya sea éste iónico o neutro.

En la *Figura 12* se muestra, a modo de ejemplo, la variación del espectro de absorción UV-visible de la solución de acetanilida **22** en H₂O en presencia del surfactante Brij 35 (0,02 mol.dm⁻³) en función del tiempo cuando se irradia con $\lambda_{exc} = 254$ nm. El espectro de absorción de la acetanilida **22** a tiempo cero se indica en la figura en color rojo, mientras que el tiempo final se indica en color negro.

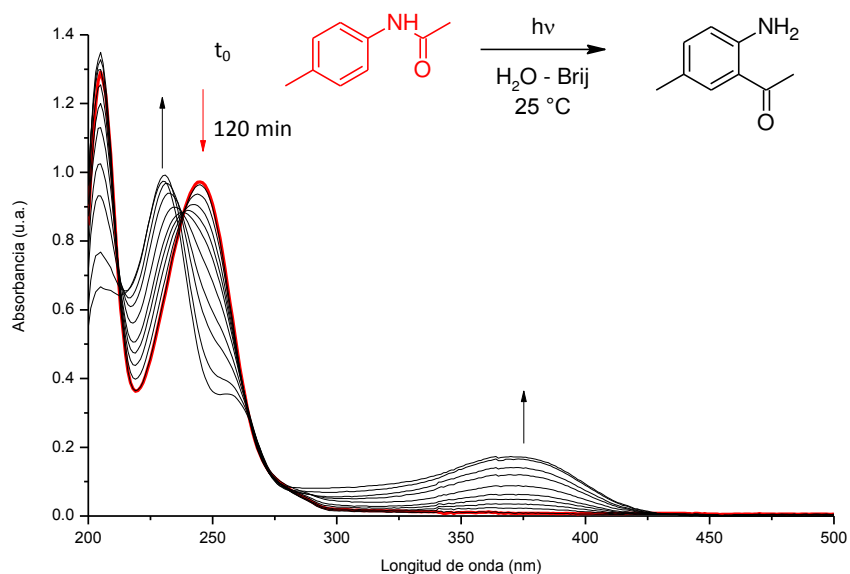


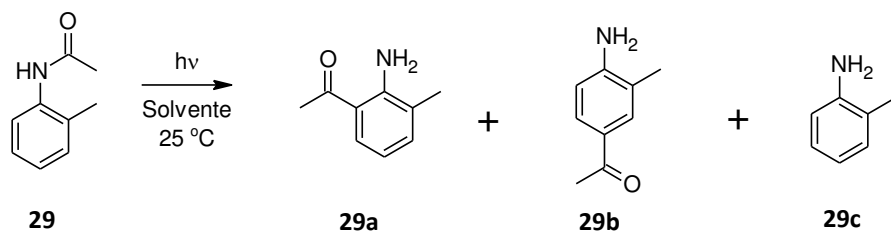
Figura 12. Variación del espectro de absorción UV – visible en función del tiempo de una solución acuosa de **22** ($1,05 \times 10^{-4}$ mol.dm⁻³) en presencia de Brij 35 (0,02 mol.dm⁻³).

Cuando se irradia la solución de la acetanilida **22** y se sigue la irradiación en función del tiempo por espectroscopía UV – visible se observa que la banda de la acetanilida **22** centrada a $\lambda_{max} = 249$ nm se consume y aparecen dos bandas bien definidas a λ_{max} igual a 227 y 372 nm y una de menor intensidad a 325 nm que corresponden al regio isómero **22a**. La banda de menor energía es característica de los cromóforos de tipo acetofenonas sustituidas con fuertes grupos donores de electrones que están conjugados con el anillo bencénico y es asignable a una transiciones de tipo π, π^* ²⁶. Como ya se comentó para el regio isómero **21a**, en el caso del regio isómero **22a** también el grupo amino promueve un desplazamiento batocrómico de la banda π, π^* respecto de la acetofenona ($\lambda_{max} = 319$ nm). De hecho la banda de menor energía de **22a** presenta una λ_{max} centrada a 372 nm, siendo el $\Delta\lambda$ igual a 53 nm. El corrimiento batocrómico observado se atribuye a la formación de un puente hidrógeno intramolecular entre el grupo amino y el grupo carbonilo debido a que ambos grupos se encuentran en posición *orto*.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para las acetanilidas sustituidas en posición *para*, se decidió continuar el estudio de la reacción de fotorreordenamiento de Fries de las acetanilidas que presentan sustituyentes en posición *orto*. En este caso, a modo de ejemplo, se decidió estudiar la irradiación de las acetanilida **29** en medio homogéneo con $\lambda_{exc} = 254$ nm. Esta

reacción produjo los regio isómeros **29a**, **29b** y la correspondiente anilina sustituida **29c**. Los rendimientos químicos se muestran en la *Tabla 7*. Cuando las irradiaciones de las mismas acetanilidas se llevaron a cabo en medio micro heterogéneo con diferentes surfactantes se obtuvieron los regio isómeros **29a** y **29b** con una notable selectividad ya que no se formó la correspondiente anilina. Además es importante destacar que el regio isómero **29a** es el producto mayoritario.

Tabla 7. Rendimientos de los productos obtenidos por irradiación de acetanilida **29** en diferentes condiciones.



Compuesto		29		
Solvente	Surfactante ^b	Rendimiento (%) ^a		
		29a	29b	29c
Ciclohexano	----	35	30	15
H ₂ O	SDS	67	33	
H ₂ O	Brij	73	27	
H ₂ O	CTAC	64	36	
H ₂ O	CTAB	70	30	

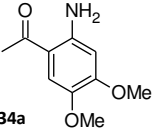
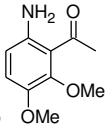
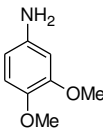
^a λ_{exc} : 254 nm; [Acetanilidas]: 0,010 mol.dm⁻³; Δt : 300 – 450 min; T: 25°C; calculado a partir de CG. ^b Concentraciones de los surfactantes indicadas en la *Tabla 5*.

Nuevamente, estos resultados ponen de manifiesto la selectividad que ejerce el medio restringido de la micela favoreciendo las migraciones [1,3] y [1,5] de los radicales anilinio y acetilo dentro de la cavidad hidrofóbica. Además, el medio restringido inhibe la difusión de los radicales ya que la anilina **29c** no fue detectada. Por otro lado, es interesante hacer notar que el grupo acetilo migra a la posición *orto* con mayor eficiencia que a la posición *para* lo que nos permite concluir que las especies radicales confinadas dentro de la micela presentan una cierta movilidad. Este comportamiento también se observó para el caso de la acetanilida **21** donde se forman, en las mismas condiciones experimentales, los regio isómeros **21a** y **21b** (ver *Tabla 5*).

También se estudió la fotoquímica de la 3,4-dimetoxiacetanilida (**34**) tanto en fase homogénea (ciclohexano) como en medio micro heterogéneo y los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 8*. Como era de esperarse, en ciclohexano se forman los regio isómeros **34a** y **34b** así como la anilina **34c**. En cambio, en medio micro heterogéneo no se obtuvo la anilina **34c**, sino que se formaron sólo los regio isómeros **34a** y **34b** mostrando nuevamente la selectividad inducida por la micela. Por otro lado, se puede apreciar que el regio isómero **34a** se forma en mayor proporción que el regio isómero **34b**. Esta selectividad se atribuye a la existencia de un impedimento estérico sobre el C(2) por parte de los grupos amino y metoxi, lo que hace que el

radical acetilo migre preferentemente sobre carbono C(6), a pesar que desde el punto de vista electrónico el C(2) está más favorecido para la migración del grupo acetilo.

Tabla 8. Rendimientos de los productos obtenidos por irradiación de **34** en diferentes condiciones.

Solvente	Surfactante ^b	Rendimiento (%) ^a		
				
Ciclohexano	----	60	17	15
H ₂ O	SDS	63	25	
H ₂ O	Brij	73	17	
H ₂ O	CTAC	70	14	

^a λ_{exc} : 254 nm; [Acetanilidas]: 0,010 mol.dm⁻³; Δt : 300 – 450 min; T: 25°C; calculados a partir de CG. ^b Concentraciones de los surfactantes indicadas en la *Tabla 5*.

En la *Figura 13* se muestra la variación del espectro de absorción UV – Visible en función del tiempo cuando se irradia una solución de la acetanilida **34** en agua en presencia de CTAC (0,05 mol.dm⁻³) con λ_{exc} = 254 nm. El espectro de absorción indicado con color rojo corresponde al tiempo inicial de la fotorreacción. Cuando se irradia la solución de **34** se observa que la banda de la acetanilida **34** centrada a λ_{max} = 226 nm disminuye presentando al mismo tiempo un corrimiento hipsocrómico. Paralelamente, aparecen tres bandas bien definidas a λ_{max} igual a 225, 280 y 375 nm que corresponde a la mezcla de los regio isómeros **34a** y **34b**.

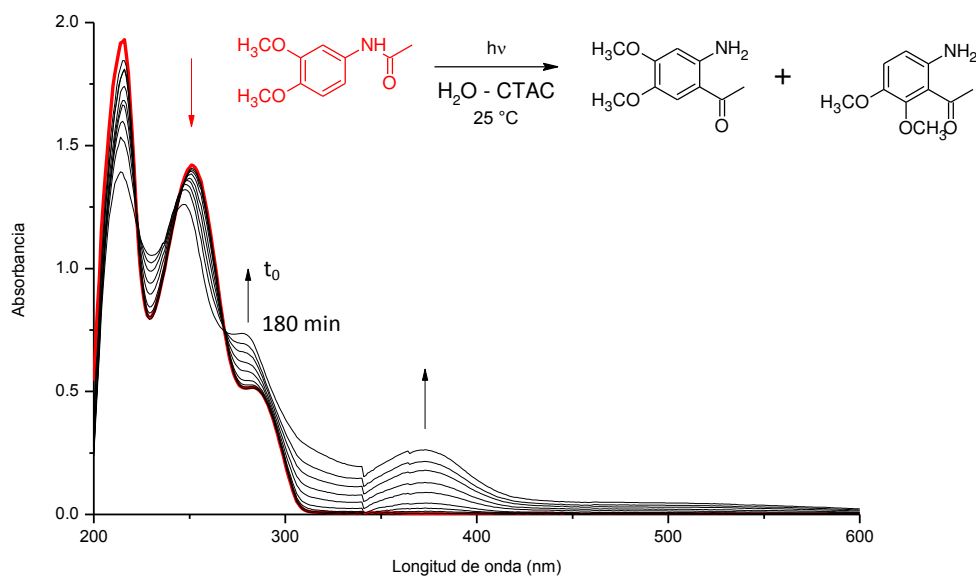
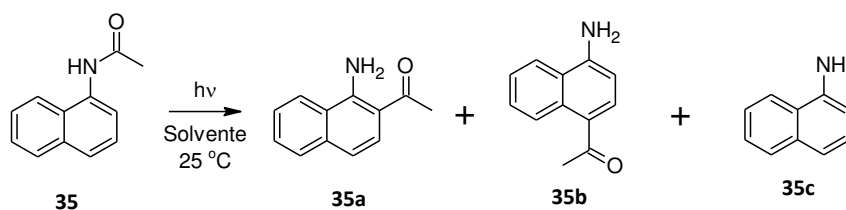


Figura 13. Variación del espectro de absorción UV – visible en función del tiempo de una solución acuosa de **34** ($1,05 \times 10^{-4}$ mol.dm⁻³) en presencia de CTAC (0,05 mol.dm⁻³).

Finalmente, hemos estudiado sistemáticamente el fotorreordenamiento de Fries de un compuesto policíclico, la α -naftilacetamida **35** en medio homogéneo (ciclohexano) y en medio micro heterogéneo en presencia de diferentes surfactantes. En estos casos se utilizó una longitud de onda de excitación igual a 310 nm. Los resultados obtenidos se presentan en la *Tabla 9*.

Una vez más, el efecto de los surfactantes sobre la reacción del fotorreordenamiento de Fries de la acetanilida **35** es otro ejemplo interesante que demuestra cómo un medio confinado afecta a los movimientos rotacionales y traslacionales del par de radicales intermediarios llevando a una notable selectividad sobre la distribución de los fotoproductos. De hecho, las irradiaciones de la acetanilida **35** en agua y en presencia de diversos surfactantes dan como único producto al regio isómero **35a** con excelente rendimiento químico. Además, este ejemplo, pone de manifiesto que el medio micro heterogéneo no se limita a sistemas bencénicos sino que también funciona eficientemente para sustratos aromáticos policíclicos.

Tabla 9. Rendimientos de los productos obtenidos por irradiación de **35** en diferentes condiciones.



		Rendimiento (%) ^a		
Solvente	Surfactante ^b	35a	35b	35c
Ciclohexano	----	40	35	15
H ₂ O	SDS	94		5
H ₂ O	Brij	97		
H ₂ O	CTAC	98		
H ₂ O	CTAB	95	1	2
H ₂ O	Tritón X-100	93		

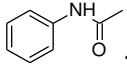
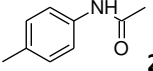
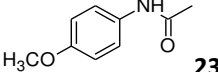
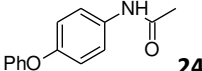
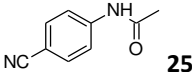
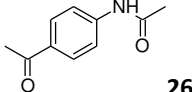
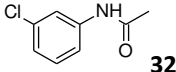
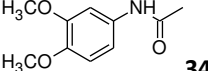
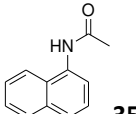
^a λ_{exc} : 254 nm; [Acetanilidas]: 0,010 mol.dm⁻³; Δt : 300 – 450 min; T: 25°C; calculados a partir de CG. ^b Concentraciones de los surfactantes indicadas en la *Tabla 5*.

A partir de los ejemplos que hemos estudiado sistemáticamente y presentado en este capítulo podemos agregar que el medio micro heterogéneo resulta ser un medio de reacción interesante, conveniente y útil para la preparación de 2-aminoacetofenonas con buenos rendimientos y en forma selectiva. Además, este estudio ha demostrado que el medio acuoso en presencia de surfactantes iónicos y neutros resulta ser beneficioso ya que se reemplazaría a los solventes orgánicos nocivos para el ambiente.

Paralelamente, se determinaron los rendimientos cuánticos de fotorreacción (ϕ_{react}) en escala analítica de algunas acetanilidas mediante una actinometría. Para ello, se prepararon

soluciones de las aril acetamidas de concentración del sustrato $2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$ en medio homogéneo (ciclohexano y metanol) y en medio micro heterogéneo en presencia de los siguientes surfactantes: SDS, CTAC y Brij 35. Dichas soluciones, contenidas en cubetas espectrofotométricas de cuarzo, se irradiaron con dos lámparas Phillips de 20 W cada una de longitud de onda de excitación de 254 nm. El volumen de solución utilizado fue de 2 mL. El grado de avance de la fotorreacción se siguió por espectroscopía UV-visible de modo tal que la conversión de la aril acetamida no fuera mayor del 10 %. Como actinómetro se hizo uso de una solución de acetanilida (**21**) en ciclohexano cuyo ϕ_{reac} es conocido y se irradió en las mismas condiciones experimentales que se irradiaron las soluciones de las aril acetamidas²⁸. El procedimiento para determinar los rendimientos cuánticos de fotorreacción se describió en el *Capítulo 2* de este trabajo de Tesis Doctoral. Entonces, mediante un cálculo sencillo se determinaron los valores de ϕ_{reac} y los mismos se muestran en la *Tabla 10*.

Tabla 10. Rendimientos cuánticos de reacción de algunas acetanilidas en diversos medios.

Aril acetanilidas	ϕ_{reac}^a				
	Ciclohexano	MeOH	SDS ($0,01 \text{ mol.dm}^{-3}$)	Brij 35 ($0,02 \text{ mol.dm}^{-3}$)	CTAC ($0,05 \text{ mol.dm}^{-3}$)
 21	0,15	0,03	0,02	0,01	0,02
 22	0,27	0,03	0,03	0,01	0,03
 23	-	0,09	0,02	-	0,01
 24	0,21	0,07	0,01	0,01	0,02
 25	-	0,08	-	-	0,03
 26	0,02	0,002	0,002	0,012	0,002
 32	-	0,18	0,01	-	-
 34	-	0,04	-	0,004	0,006
 35	0,35	-	0,08	-	-

Condiciones experimentales: λ_{exc} 254 nm; [Aril amidas]: $1,0 \times 10^{-4}$ M; atmósfera: aire. ^aActinómetro: solución de acetanilida en ciclohexano; λ_{exc} 254 nm; $\phi_{\text{ref}} = 0,150^{28}$.

Como puede observarse en la tabla, los valores de ϕ_{reac} de las acetanilidas dependen significativamente del medio de reacción. De hecho, los rendimientos cuánticos de reacción en medio micro heterogéneo tienen un orden de magnitud menor cuando los datos se comparan con aquellos obtenidos en ciclohexano considerando que la cavidad de la micela es hidrofóbica. A partir de los valores de ϕ_{reac} se concluye que los procesos de emisión fluorescente, conversión interna y cruce de intersistema que desactivan al estado electrónico excitado foto reactivo compiten eficientemente con la fotorreacción.

Paralelamente, se registraron los espectros de emisión fluorescente de las acetanilidas **21**, **22**, **23** y **35** en agua en presencia de SDS 0,01 mol.dm⁻³. En la *Figura 14* se muestran los espectros de absorción UV – visible (en color negro) y los espectros de emisión fluorescente (en color azul) de las acetanilidas **21** y **35**. En ambos casos, se observa que las banda de absorción de menor energía se solapan con las bandas anchas de emisión fluorescente en la transición 0 – 0. También se observa que el corrimiento de Stokes es casi inexistente lo que implica una similitud estructural entre el estado fundamental y el estado excitado de las acetamidas.

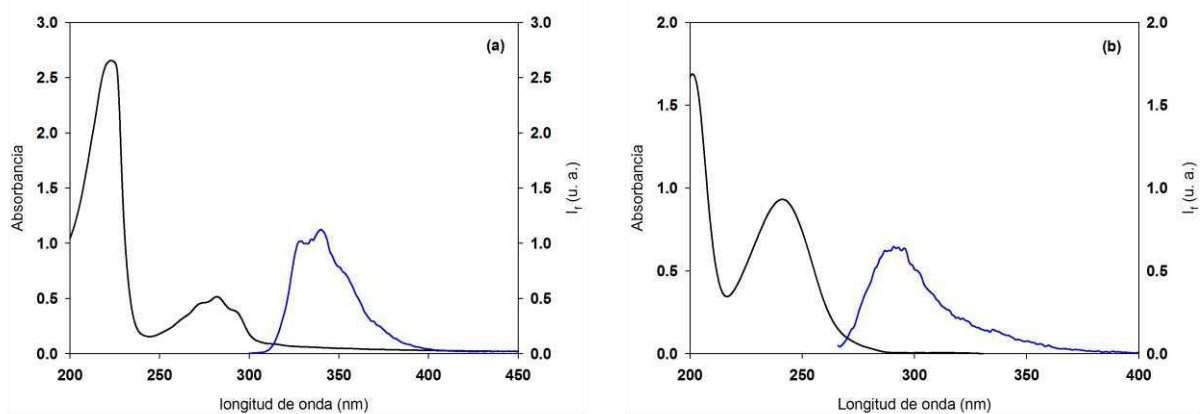


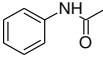
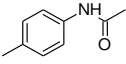
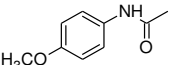
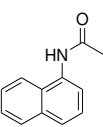
Figura 14. Espectros de absorción UV – visible y espectros de emisión fluorescente de: **(a)** α -naftilacetamida (**35**) y **(b)** acetanilida (**21**) en agua en presencias de SDS 0,10 mol.dm⁻³.

A partir de los espectros de emisión fluorescente se midieron los rendimientos cuánticos de emisión fluorescente (ϕ_f) de las acetanilidas **21**, **22**, **23** y **35** en agua en presencia de SDS 0,01 mol.dm⁻³ a temperatura ambiente utilizando al carbazol como actinómetro fluorescente cuyo valor de ϕ_f es igual a 0,47. Dicho valor corresponde al rendimiento cuántico de emisión fluorescente del carbazol en agua en presencia de SDS 0,010 mol.dm⁻³ que fue determinado usando como actinómetro una solución de carbazol en ciclohexano de acuerdo a lo informado en la literatura²⁹. Los valores obtenidos se muestran en la *Tabla 11*.

Los valores obtenidos de ϕ_f de las aril acetamidas mostrados en la *Tabla 11* son menores a 0,1 lo que nos indica que dichas amidas son cromóforos fluorescentes muy débiles y que una vez que el estado electrónico excitado singulete se puebla por absorción directa de la luz UV, los procesos de desactivación del estado excitado que ocurren eficientemente son la liberación de

calor al medio (ϕ_{ic}) y el cruce de intersistema (ϕ_{isc}), además de competir el proceso de emisión fluorescente (ϕ_f).

Tabla 11. Rendimientos cuánticos de acetanilidas en agua en presencia de SDS 0,010 mol.dm⁻³.

Aril acetanilidas	ϕ_f^a	ϕ_{reac}^b	$\phi_{ic} + \phi_{isc}$
 21	0,02	0,02	0,96
 22	0,01	0,03	0,96
 23	0,01	0,02	0,97
 35	0,11	0,08	0,81

^aActinómetro: solución de carbazol en agua en presencia de SDS 0,01 mol.dm⁻³; λ_{exc} 315 nm; $\phi_f = 0,47^{29}$. ^b Valores tomados de la *Tabla 10*.

Ahora que contamos con los valores de ϕ_{reac} y ϕ_f en agua en SDS 0,01 mol.dm⁻³ podemos conocer los rendimientos cuánticos de los procesos no radiativos: ϕ_{ic} y ϕ_{isc} , sabiendo que $(1 - \phi_{reac} - \phi_f) = (\phi_{ic} + \phi_{isc})$. Dichos valores se muestran también en la *Tabla 11*. Luego, se concluye que los procesos no radiativos ($\phi_{ic} + \phi_{isc}$) son aquellos que desactivan eficientemente el estado excitado electrónico singlete en el sistema micro heterogéneo. Sin embargo, tanto el proceso de emisión fluorescente como la fotorreactividad compiten con el proceso no radiativo de desactivación. Se debe tener en cuenta que, si bien el rendimiento cuántico de reacción de las aril acetamidas varía entre 0,02 y 0,08, una vez que se produce la ruptura homolítica de la unión amida, el fotorreordenamiento ocurre eficientemente para dar los fotoproductos presentados en este capítulo. Estos resultados fotofísicos se resumen en el diagrama de Jablonski que se muestra en la *Figura 15*.

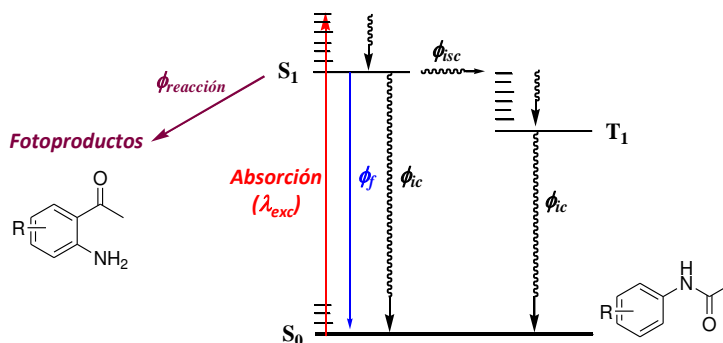
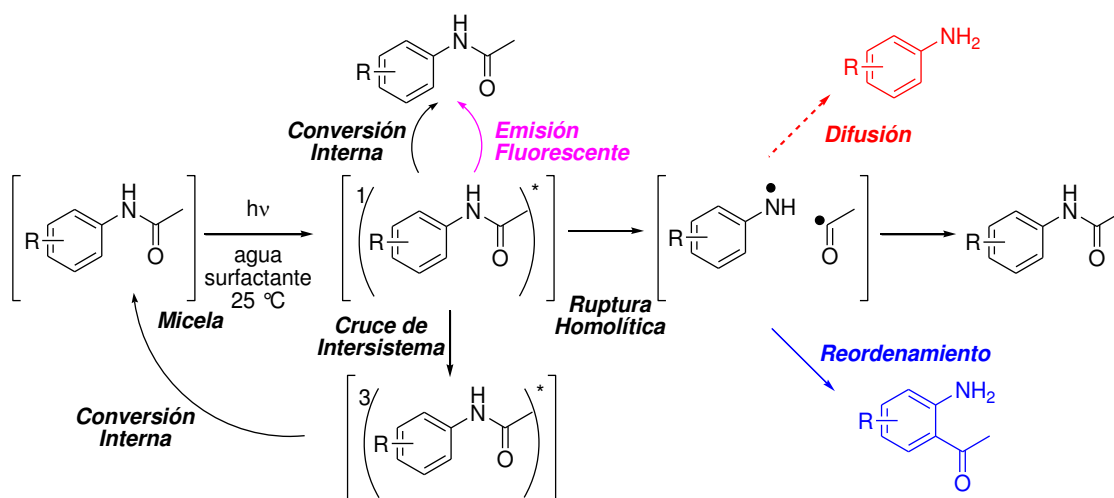


Figura 15. Diagrama de Jablonski.

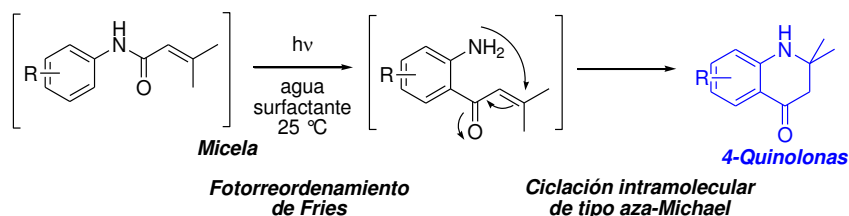
Teniendo en cuenta todos los resultados que hemos presentado en este capítulo, en el *Esquema 7* se muestra el mecanismo de reacción propuesto para el fotorreordenamiento de Fries de aril acetamidas en medio micro heterogéneo.



Esquema 7. Mecanismo de reacción propuesto para el fotorreordenamiento de Fries en medio micro heterogéneo.

El mecanismo propuesto involucra los procesos fotofísicos como la transformación química permanente. Los primeros describen la desactivación del estado electrónico excitado de las aril acetamidas en términos de la emisión fluorescente así como los procesos no radiativos. Como fue oportunamente descrito, las aril acetamidas son cromóforos débiles y la desactivación no radiativa es el proceso más eficiente. Con respecto a la transformación química, luego de ocurrida la ruptura homolítica de la unión N-CO, se generan las especies radicales que en el sistema micro heterogéneo quedan confinadas en la cavidad hidrofóbica. Dichos radicales colapsan para dar nuevamente el sustrato de partida o bien producir las migraciones [1,3] y [1,5], dependiendo de la naturaleza del sustrato, para dar finalmente el producto esperado.

Finalmente, los resultados presentados y discutidos en este capítulo ponen de manifiesto la selectividad del fotorreordenamiento de Fries en medio micro heterogéneo y la potencial aplicación en síntesis orgánica de este medio sustentable. Por ejemplo, la preparación de 4-quinolonas se puede lograr a través de una transformación de tipo “one – pot” que involucra dos etapas de reacción: el fotorreordenamiento de Fries y la ciclación intramolecular de tipo aza-Michael, tal cual se muestra a continuación:



Este trabajo de investigación dio origen a presentaciones en dos congresos, a saber, en el XVIII SINAQO que se realizó en la ciudad de Villa Carlos Paz en noviembre de 2011 y en el XI ELAFOT que se realizó en la ciudad de Córdoba en septiembre de 2012. Asimismo, dio origen a un manuscrito que será enviado para su publicación, titulado: "Noticeable selectivity on the Photo-Fries rearrangement of some aryl acetamides in micellar solution". Autores: D. Iguchi, R. Erra Balsells and S. M. Bonesi*.

Conclusiones.

En este capítulo se estudió la fotoquímica de algunas aril amidas en medio micro heterogéneo, empleándose en este caso surfactantes de diferente naturaleza, a saber, surfactantes catiónicos, aniónicos y neutros. En la primera parte del capítulo se determinaron las constantes de asociación (K_b) de algunas aril acetamidas con los surfactantes por espectroscopía UV – visible. Asimismo, se estableció la localización de las aril acetamidas dentro de la cavidad hidrofóbica de las micelas mediante el uso de espectroscopía de resonancia nuclear de protón mono y bidimensional. A partir de los espectros NOESY se demostró la interacción intramolecular de los protones de las aril acetamidas con los protones de los distintos surfactantes estudiados y permitió confirmar que las acetamidas se encuentran localizadas en la cavidad hidrofóbica de las micelas y no en la interfase agua – micela o capa de Helmholtz. Además, la localización de las acetanilidas en la cavidad hidrofóbica resultó ser independiente de la naturaleza y posición del sustituyente del anillo aromático. Por otro lado, los resultados obtenidos por NOESY también evidenciaron fuertemente la estructura "desordenada" de la cavidad hidrofóbica que presentan las micelas de los distintos surfactantes empleados para este estudio y se concluyó que las cadenas alifáticas de los surfactantes no se encuentran radialmente distribuidas en la esfera en consonancia con lo propuesto por los grupos de investigación de Wolf y de Ramamurthy.

En la segunda parte de este capítulo se estudió el fotorreordenamiento de Fries de algunas aril acetamidas en agua en presencia de surfactantes excitando las soluciones micro heterogéneas con longitud de onda de excitación de 254 nm. La distribución de productos obtenidos en medio micro heterogéneo mostró una elevada selectividad de la fotorreacción, obteniéndose los regio isómeros *orto* y *para*, según el patrón de sustitución de la aril acetamida, pero no se formaron las correspondientes anilinas. Esta notable selectividad no se observó cuando los mismos experimentos se llevaron a cabo en medio homogéneo, obteniéndose en todos los casos los productos esperados para el fotorreordenamiento de Fries.

Se determinaron los rendimientos cuánticos de reacción (ϕ_{reac}) en medio micro heterogéneo y los valores obtenidos fueron menor que 0,1 en todos los casos, indicando que la fotorreacción ocurre con una moderada eficiencia cuántica. También se registraron los espectros de emisión fluorescente y se determinaron los rendimientos cuánticos de fluorescencia (ϕ_f) de algunas aril acetamidas en medio micro heterogéneo y se concluyó que, en todos los casos, se tratan de cromóforos fluorescentes débiles. A partir de estos resultados se estimaron los rendimientos

cuánticos de los procesos no radiativos ($\phi_{CI} + \phi_{ISC}$) y se concluyó que dichos procesos desactivan eficientemente el estado electrónico excitado singulete y que compiten eficientemente con la fotorreacción.

Los resultados presentados y discutidos en este capítulo son un aporte original sobre el estudio del fotorreordenamiento de Fries de las aril acetamidas ya que la fotoquímica preparativa, la fotofísica y la elucidación mecanística de la fotorreacción no había sido estudiada con anterioridad. Con este trabajo de Tesis se pudo demostrar que es posible llevar a cabo el fotorreordenamiento de Fries en medio acuoso en presencia de surfactantes iónicos y neutros, lo cual sería un beneficio para reemplazar solventes orgánicos nocivos para el ambiente. Además, el fotorreordenamiento de Fries en medio micro heterogéneo es un método suave, alternativo y selectivo que permite obtener con buenos rendimientos una variedad de *orto*-aminofenonas.

Referencias

- ¹ Balkus, Jr., K.J.; Khanmamedova, A.K.; Woo, R., *J. Mol. Catal. A*, **134**, 137-143 (1998).
- ² (a) M. A. Miranda, *Organic Photochemistry and Photobiology*, eds. W. M. Horspool and P. S. Song, CRC Press: Boca Raton, 1995, Chapter 47, p. 570 – 578; (b) M. A. Miranda and F. Galindo, *Photochemistry of Organic Molecules in isotropic and anisotropic media, Volume 9 (Molecular and supramolecular Photochemistry)*, eds. V. Ramamurthy and K. S. Schanze, Marcel Dekker Inc., 2003, Chapter 2, The photo-Fries Rearrangement.
- ³ (a) M. S. Syamala; B. N. Rao; V. Ramamurthy, *Tetrahedron*, **44**, 7234 (1988); (b) M. Nasetta; R. H. de Rossi, J. J. Cosa; *Can. J. Chem.*, **66**, 2794 (1988); (c) R. Chevenert; V. Plante, *Can. J. Chem.*, **61**, 1092 (1983).
- ⁴ Singh, A. K.; Raghuraman, T. S. *Synth. Commun*, **16**, 485 (1986).
- ⁵ Nowakowska, M.; Storsberg, J.; Zapotoczny, S.; Guillet, J. E. *New J. Chem.*, **23**, 617 (1999).
- ⁶ Ramnath, N., Ramesh, V., Ramamurthy, V.; *J. Scient. Ind. Res.*, **44**, 199 (1985).
- ⁷ Wolff, T.; Klausnerl, B.; *Adv. Colloid Interface Sci.*, **59**, 31-94 (1995).
- ⁸ B. Lindman, B.; Wennerstrom, H.; *Topics. Curr. Chem.*, **87**, 1, (1980).
- ⁹ Fujio, K.; Mitsui, T.; Kurumizawa, K.; Tanaka, Y.; Uzu, Y.; *Colloid Polym.Sci.*, **282**, 223, (2004).
- ¹⁰ Lim, J.C.; Millar, C. A.; *Langmuir*, **7**, 2021 (1991).
- ¹¹ Nurnberg, E.; Pohler, W.; *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **69**, 48 (1984).
- ¹² Ghoreishi, S.M.; Shabani Nooshabadi, M.; *Dyes Pigm.*, **65**, 117, (2005).
- ¹³ Xiarchos, I.; Doulia, D.; *J. Hazard. Mater.*, **136**, 882, (2006).
- ¹⁴ (a) Luning Prak, D.J.; *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **375**, 12–22 (2011); (b) Sabatino, P.; Szczygielb, A; Sinnaebeb, D; Hakimhashemia M; Saveyna, H; Martinsb, J.C.; Van der Meerena P; *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **370**, 42–48 (2010); (c) Bernardez, L.A.; *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **324**, 71–78 (2008) (d) Ribeiro, M.E.N.P.; *International Journal of Pharmaceutics* **436**, 631– 635 (2012); (e) Dharaiyaa, N.; Chavdaa, S.; Singhb, K.; Marangonib, D.G.; Bahadura, P.; *Spectrochimica Acta Part A* **93**, 306– 312 (2012).
- ¹⁵ (a) Eriksso, J. C.; *Acta Chem. Scand.* **17**, 1478–1481 (1963); (b) Eriksson, J. C.; Gillberg, G.; *Acta Chem. Scand.* **20**, 2019–2027 (1966); (c) J.E. Gordon, J.C. Robertson, R.L. Thorne, *J. Phys. Chem.*, **74**, 957–961 (1970). (d) F. Podo, A. Ray, G. Nemethy, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6164–6171 (1973).
- ¹⁶ (a) X. Gao, T.C. Wong, *Biophys. J.*, **74**, 1871–1888 (1998); (b) X. Gao, T.C. Wong, *Biopolymers*, **58** 20–32 (2001); (c) C. Chatterjee, C. Mukhopadhyay, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **315**, 866–871, (2004); (d) C. Chatterjee, C. Mukhopadhyay, *Biopolymers*, **78**, 197–205 (2005); (e) N. Matsumori, T. Houdai, M. Murata, *J. Org. Chem.*, **72**, 700–706 (2007).
- ¹⁷ (a) L.A. Bernardez, S. Ghoshal, *Environ. Sci. Technol.*, **38**, 5878–5887 (2004); (b) L.A. Bernardez, *Colloids Surf. A*, **324**, 71–78 (2008); (c) M. S. Goldenberg, L. A. Bruno, E. L. Rennwantz, *J. Colloid Interface Sci.*, **158**, 351–363 (1993).
- ¹⁸ (a) H. Shizuka, I. Tanaka, *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, **43**, 67 (1969); (b) H. Shizuka, I. Tanaka, *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, **41**, 2343 (1968); (c) H. Shizuka, *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, **42**, 52 (1969); (d) H. Shizuka, *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, **42**, 57 (1969); (e) H. Shizuka, M. Kato, T. Ochiai, K. Matsui, T. Morita, *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, **42**, 1831 (1969); (f) H. Shizuka, M. Kato, T. Ochiai, K. Matsui, I. Tanaka, *Bull.*

- Chem.Soc. Jpn.*, **43**, 67 (1970); (g) S. M. Bonesi, R. Erra Balsells, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **56**, 55 (1991); (h) S. M. Bonesi, R. Erra Balsells, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **110**, 271 (1997).
- ¹⁹ J. H. Fendler, E. J. Fendler, In *Catalysis in Micellar and Macromolecular System*, Academic Press, London, 1975
- ²⁰ F. M. Menger, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 111 (1979).
- ²¹ M. Pattabiraman, L. S. Kaanumalle, V. Ramamurthy, *Langmuir*, **22**, 2185 (2006).
- ²² (a) N. J. Turro, J. Mattay, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4200 (1981); (b) N. J. Turro, G. Sidney Cox, M. A. Paczkowski, *Topic in Current Chemistry*, **129**, 57 (1985).
- ²³ (a) N. J. Turro and B. Kraeutler, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 369 (1980); (b) N. J. Turro, A. L. Buchachenko, V. F. Tarasov, *Acc. Chem. Res.*, **28**, 69 (1995).
- ²⁴ (a) A. K. Singh, T. S. Raghuraman, *Tet. Lett.*, **26**, 4125 (1985); (b) R. Nakagaki, M. Hiramatsu, T. Watanabe, Y. Tanimoto, S. Nagakura, *J. Phys. Chem.*, **89**, 3222 (1985) (b) A. K. Singh, T. S. Raghuraman, *Synth. Commun.*, **16**, 485 (1986); (d) R. Q. Yie, Y. C. Liu, X. G. Lei, *Res. Chem. Intermed.*, **18**, 61, (1992); (e) B. Suau, G. Torres, M. Valpuesta, *Tet. Lett.*, **36**, 1311 (1995); (f) M. Nowakowska, J. Storsberg, S. Zapotoczny, J. E. Guillet, *New J. Chem.*, **23**, 617 (1999).
- ²⁵ (a) Mori, T.; Inoue, Y.; Weiss, R. G., *Org. Lett.* **5**, 4661 (2003); (b) Hirano, T.; Li, W.; Abrams, L.; Krusic, P. J.; Ottaviani, M. F.; Turro, N. J. *J. Org. Chem.*, **65**, 1319 (2000); (c) Cui, C.; Weiss, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9820 (1993).
- ²⁶ Yoshihara, T., Shimada, S.; Shizuka, H.; Tobita, S., *Phys.Chem. Chem. Phys.*, **3**, 4972, (2001).
- ²⁷ N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, The Benjamin Cummings Publishing Company Inc.: Menlo Park, California, (1973)
- ²⁸ (a) Bonesi, S. M.; Erra Balsells, R., *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, **56**, 55, (1991); (b) Shizuka, H; Tanaka, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 909, (1969).
- ²⁹ Bonesi, S. M.; Erra Balsells, R., *J. Lumin.*, **93**, 51, (2001).

Capítulo 5

Experimental

A. Instrumental y métodos analíticos generales.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Fisher - Johns y no están corregidos.

Los solventes utilizados para llevar a cabo las irradiaciones en fase homogénea fueron de calidad HPLC (producto comercial JT Baker) y fueron utilizados directamente. Los solventes utilizados para las preparaciones de los sustratos fueron de calidad "para análisis" o superior y, cuando fue necesario, se purificaron según métodos descriptos en la literatura¹. Las irradiaciones en fase micro heterogénea se realizaron empleando agua de calidad MilliQ, provista gentilmente por la Prof. Dra. Mabel Tudino, Laboratorio de Análisis de Trazas, Departamento de Química Inorgánica, Análítica y Química Física, FCEyN, UBA.

Las irradiaciones se llevaron a cabo en diferentes atmósferas: i) nitrógeno o argón; ii) aire y iii) oxígeno.

Las lámparas empleadas en este estudio son tubos cilíndricos de fabricación argentina de 43 cm de largo conocidas comercialmente como lámparas germicidas de Hg de baja presión que emiten radiación electromagnética de $\lambda_{em} = 254$ nm. Las lámparas que emiten a $\lambda_{em} = 310$ nm son también tubos cilíndricos de 43 cm adquiridos en Italia a la empresa HelioQuartz SpA, Milano, que presentan un tratamiento especial del tubo de cuarzo con sales de fósforo. Este tratamiento aísla todas las líneas del mercurio excepto aquella que corresponde a 310 nm. La emisión de la lámpara corresponde a una banda centrada a 310 ± 30 nm. Las lámparas que emiten a $\lambda_{em} = 366$ nm son tubos cilíndricos de fabricación argentina de 43 cm de largo conocidas comercialmente como lámparas de luz negra. Algunos experimentos se realizaron con un Lamp Housing Oriel provista con lámparas de Xenón, refrigeración y lente colimadora de cuarzo. Dicha lámpara está ubicada sobre un banco óptico y, a la distancia focal de la lente colimadora, se interpuso un soporte para filtros de interferencia Schott que deja pasar radiación de $\lambda_{exc} = 310$ y 365 nm con un ancho de banda media de ± 5 nm.

Los fenoles, las anilinas, los agentes acilantes, los surfactantes, naftaleno, benzofenona, *p*-dicianobenceno, acetanilida, *N*-(1-naftil)acetamida, carbazol y KOH así como cualquier otro compuesto orgánico e inorgánico utilizado en este trabajo de Tesis son de origen comercial y se adquirieron a diversas empresas: Sigma Aldrich, Fluka y BDH Co. o bien se tomaron del Droguero Central del Departamento de Química Orgánica, FCEyN, UBA así como del droguero del Laboratorio de Fotoquímica Orgánica del Departamento de Química Orgánica, FCEyN, UBA. Todos los reactivos fueron de grado analítico y se utilizaron directamente sin previa purificación. El quencher TMDD (tetrametil-1,2-diazetina dióxido) fue gentilmente donado por el laboratorio de Fotoquímica Orgánica del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Pavía, Pavía, Italia.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se adquirieron con espectrómetros Bruker AC – 200 (Departamento de Química Orgánica, FCEyN, UBA, a 200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C), Bruker AM-500 (LANAIS RMN-500, CONICET, a 500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C). Los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C se expresan en partes por millón (ppm) respecto de la señal de tetrametilsilano (TMS) utilizado como referencia interna cuando el solvente fue cloroformo deuterado. Cuando las adquisiciones se realizaron en D_2O se utilizó ácido trimetilsililpropiónico como referencia interna. Las constantes de acoplamiento se expresaron en Hz. Las señales se describen como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), dd (doble doblete), dt (doble triplete) y m (multiplete). Los espectros NOESY bidimensional se realizaron con el espectrómetro Bruker AM-500 en D_2O y se utilizó ácido trimetilsililpropiónico como referencia interna.

El método empleado para observar la evolución y resultado de las diferentes reacciones, así como la pureza de las diferentes fracciones eluidas en las columnas cromatográficas para su posterior recombinación fue la cromatografía en capa delgada (ccd). Las mismas se realizaron utilizando la técnica ascendente en cromatofolios de sílica gel F254 de 200 μm de espesor, sobre soporte de aluminio (Merck). En general, el revelado se realizó por detección UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$), sin embargo, cuando fue necesario el revelado se realizó por inmersión de las placas en solución de H_2SO_4 5 % (v/v) en etanol, y posterior calentamiento.

La separación cromatográfica de los sustratos (ésteres y amidas) así como los productos obtenidos de las irradiaciones de dichos sustratos se separaron por cromatografía en columna. Para ello se utilizó sílica gel 60 de malla 230 – 400 (Merck). Los solventes de elución utilizados fueron mezclas de hexanos y acetato de etilo y las proporciones se ajustaron dependiendo del comportamiento cromatográfico de los sustratos así como de los productos a separar.

El análisis por cromatografía gaseosa (CG) se llevó a cabo con un cromatógrafo gaseoso Hewlett Packard 5890 Series II utilizando una columna cromatográfica capilar Ultra 2. En el caso de los ésteres **6 – 9** se utilizó el siguiente programa: *temperatura inicial*: 150°C, 2 minutos; *rampa*: 10°C.min⁻¹; *temperatura final*: 250°C, 15 minutos. Para el resto de los ésteres y las amidas **21 – 36** se utilizó el programa: *temperatura inicial*: 100°C, 2 minutos; *rampa*: 10°C.min⁻¹; *temperatura final*: 250°C, 10 minutos.

El análisis por HPLC en fase reversa se llevó a cabo con un equipo JASCO PU 1580 con detector UV PU 1575 utilizando una columna cromatográfica RP – 18 (Supelco; eluyente: mezclas de MeCN – H_2O ; flujo: 1 mL.min⁻¹; detector: UV, λ 230 y 260 nm).

Los espectros electrónicos de absorción UV – visible se registraron con un espectrofotómetro Shimadzu UV-1203 UV-visible. Todas las determinaciones se realizaron empleando celdas de cuarzo de dos caras transparente con tapa y de 1 cm de paso óptico a temperatura ambiente.

Los espectros de emisión fluorescente y fosforescente se registraron con un espectrofluorómetro Cary Eclipse (Varian). Todas las determinaciones de emisión fluorescente se realizaron empleando celdas de cuarzo de cuatro caras transparentes con tapa y de 1 cm de paso

óptico a temperatura ambiente. Todas las determinaciones de emisión fosforescente realizaron a 77 K empleando celdas cilíndricas de 2 mm de paso óptico y generando las matrices sólidas transparentes por el congelamiento de soluciones de los sustratos en isopropanol – dietil éter (1:1; v/v) con N₂ líquido.

Los rendimientos cuánticos de emisión fluorescente (ϕ_f) de los ésteres se determinaron a partir de la integración de los espectros de emisión fluorescente a temperatura ambiente, en solventes orgánicos y utilizando naftaleno como referencia o actinómetro (λ_{exc} : 285 nm; $\lambda_{max}(fluo)$: 318 nm; ϕ_f : 0,040)². Los valores de (ϕ_f) de las aril acetamidas se determinaron de la misma manera pero en solución de agua en presencia de SDS 0,010 mol.dm⁻³. El actinómetro utilizado en este caso fue carbazol (λ_{exc} : 310 nm; $\lambda_{max}(fluo)$: 346 nm; ϕ_f : 0,47). Para la obtención del valor de ϕ_f en solución acuosa en presencia de SDS 0,010 mol.dm⁻³ se tomó a su vez como referencia una solución de carbazol en ciclohexano (λ_{exc} : 310 nm; $\lambda_{max}(fluo)$: 346 nm; ϕ_f : 0,53)³. El error estimado de las mediciones fue de $\pm 10\%$. Para evitar el efecto de filtro interno la absorbancia de las soluciones se mantuvo por debajo de 0,10 a la longitud de onda de excitación.

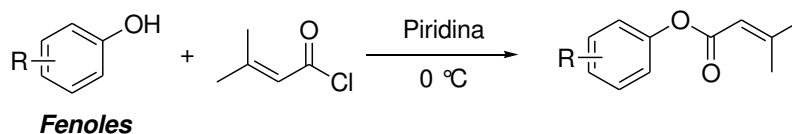
Los tiempos de vida medios de fluorescencia (τ_f) se midieron a partir de las mismas soluciones utilizadas en las mediciones de estado estacionario con la técnica de Single Photon Counting Time Correlated (SPC-TC). Las determinaciones se realizaron con un espectrofotómetro de fluorescencia Edinburgh OB 900 provisto de una lámpara flash de nanosegundos rellena con hidrógeno a una presión de 0,42 bar. Las curvas de decaimiento obtenidas se analizaron por convolución de una exponencial simple con la función de la Lámpara. Las longitudes de onda de excitación y emisión se ajustaron para cada sustrato en particular.

Los rendimientos cuánticos de fosforescencia (ϕ_p) se determinaron a partir de la integración de los espectros de emisión fosforescente registrados a 77 K utilizando benzofenona como referencia ($\phi_p = 1$)². Se utilizó un aparato de flash convencional para medir los tiempos de vida media.

Los tiempos de vida media de fosforescencia (τ_p) se registraron con un espectrofluorómetro Cary Eclipse (Varian) en las mismas condiciones experimentales arriba indicadas. Los decaimientos de la emisión fosforescente de los sustratos presentaron una cinética mono exponencial en todos los casos.

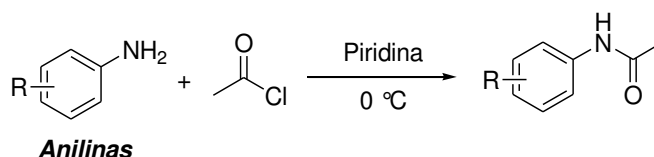
B. Preparación de ésteres y aril acetamidas.

B.1. Preparación de los ésteres 1 – 20.



Se disolvieron 0,010 mol de los correspondientes fenoles en 10 mL de piridina, y se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se agregaron 0,012 mol de cloruro de 3-metil-2-butenóilo gota a gota durante 10 minutos, adquiriendo la solución una coloración rosada. La mezcla de reacción se dejó agitando por 45 minutos adicionales. En algunos casos, se ha observado la formación de un sólido. Luego, una vez verificado por ccd que el fenol se consumió, se agregaron 10 mL de diclorometano y, a continuación, una solución acuosa de HCl (d). La mezcla de reacción se transfirió a una ampolla de decantación y se separó la fase orgánica. Dicha fase se lavó con agua, se secó y evaporó a presión reducida. La purificación del residuo crudo por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 9:1) permitió obtener los ésteres **1 – 20** con rendimientos excelentes (> 90%). Posteriormente, los ésteres se caracterizaron por métodos físico y espectroscópicos y esta información se describe detallada al final de este capítulo.

B. 2. Preparación de las aril acetamidas **22 – 35**.



Se disolvieron 0,010 mol de las correspondientes anilinas en 10 mL de piridina y se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se agregaron 0,012 mol de cloruro de acetilo gota a gota durante 10 minutos, adquiriendo la solución una coloración rojiza intensa. La mezcla de reacción se dejó agitando por 45 minutos adicionales. Luego, una vez verificado por ccd que la anilina se consumió, se agregaron 10 mL de diclorometano y, a continuación, una solución acuosa de HCl (d). La mezcla de reacción se transfirió a una ampolla de decantación y se separó la fase orgánica. Dicha fase se lavó con agua, se secó y evaporó a presión reducida. La purificación del residuo crudo por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 8:2) permitió obtener las aril acetamidas **22 – 35** con rendimientos excelentes (> 90%). Posteriormente, las aril acetamidas se caracterizaron por métodos físico y espectroscópicos y esta información se describe detallada al final de este capítulo.

C. Irradiaciones en escala preparativa de 3-metil-2-butenato de arilo y aril acetamidas en medio homogéneo.

C.1. Procedimiento general para las irradiaciones en escala preparativa de los 3-metil-2-butenatos de arilo.

Se prepararon soluciones de los ésteres **1 – 20** en ciclohexano (0,106 mmol en 100 ml). Se tomó una alícuota de 65 mL y se la colocó en un Erlenmeyer de cuarzo de 100 mL provisto de tapón y barra magnética. La solución se burbujeó con nitrógeno por un período de 30 min, y luego se tapó herméticamente. El Erlenmeyer se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera que cuenta con la opción de utilizar 2 o 4 lámparas. La solución se agitó fuertemente durante la irradiación. La solución se irradió con cuatro lámparas germicidas ($\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$, marca Philips, cada una de 20 W, adquiridas en Argentina). Las irradiaciones de las soluciones de los ésteres **6, 7 y 8** también se llevaron a cabo con cuatro lámparas de $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$ (HelioQuartz, cada una de 18 W, adquiridas en Italia) procediendo de la misma manera que se indicó arriba. El avance de las irradiaciones en escala preparativa se monitoreó por ccd (eluyente: hexano / acetato de etilo (8:2 v/v); reveladores: lámpara UV a 254nm) a distintos intervalos de tiempos hasta que el éster se consumió completamente. Una vez ocurrido esto, se interrumpió la irradiación y la solución coloreada de amarillo se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo crudo de reacción por cromatografía en columna (mezclas de hexano/acetato de etilo) permitió obtener los productos que, posteriormente, se caracterizaron por métodos físico y espectroscópicos. Esta información se describe detallada al final de este capítulo.

C.2. Procedimiento general para las irradiaciones en escala preparativa de aril acetamidas 21 – 30, 34 y 35 en medio homogéneo.

Se prepararon soluciones de las aril acetamidas **21 – 30, 34 y 35** en ciclohexano (0,106 mmol en 100 ml). Se tomó una alícuota de 65 mL y se colocó en un Erlenmeyer de cuarzo de 100 mL provisto de tapón y barra magnética. La solución se burbujeó con nitrógeno por un período de 30 min, y luego se tapó herméticamente. El Erlenmeyer se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera. La solución se agitó fuertemente durante la irradiación. La solución se irradió con cuatro lámparas germicidas ($\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$, marca Philips, cada una de 20 W, adquiridas en Argentina). El avance de las irradiaciones en escala preparativa se monitoreó por ccd (eluyente: hexano / acetato de etilo (8:2 v/v); revelador: lámpara UV a 254 nm) a distintos intervalos de tiempos hasta que la aril acetamida se consumió completamente. Una vez ocurrido esto, se interrumpió la irradiación y la solución coloreada de amarillo se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo crudo de reacción por cromatografía en columna (mezclas de hexano/acetato de etilo) permitió obtener los productos que, posteriormente, se caracterizaron por métodos físico y espectroscópicos. Esta información se describe detallada al final de este capítulo.

C.3. Procedimiento general para la determinación de los rendimientos químicos de las irradiaciones en escala preparativa de los 3-metil-2-butenato de arilo.

Se prepararon soluciones de los ésteres **1 – 20** disolviendo 0,106 mmol en 100 ml en diversos solventes orgánicos (ciclohexano, acetonitrilo, metanol). De las soluciones preparadas se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en un tubo de cuarzo de 10 mm de diámetro y 13 cm de alto provisto de tapón y barra magnética. La solución se burbujeó con argón durante 10 min y luego, se tapó herméticamente. El tubo de cuarzo se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera provisto con 4 lámparas germicidas. La solución se agitó fuertemente durante la irradiación. El avance de la irradiación se siguió por cromatografía gaseosa empleando una columna capilar Ultra 2 a distintos intervalos de tiempo hasta que el éster alcanzó una conversión no mayor al 20 %. De los cromatogramas obtenidos se determinaron los rendimientos químicos de los productos a través de la integración de las señales mediante curvas de calibración utilizando bifenilo o naftaleno como estándares. Los experimentos donde se variaron la longitud de onda de excitación, por ejemplo, irradiación con $\lambda_{exc} = 310$ nm y la atmósfera inerte (argón o nitrógeno) por aire y oxígeno, se realizaron empleando la metodología antes descrita.

C.4. Procedimiento general para las irradiaciones en escala analítica de los 3-metil-2-butenato de arilo.

De las soluciones preparadas como se indicó en el ítem **C.2.** se tomó una alícuota de 1 ml y se colocó en un matraz de 100,00 mL. Luego, se llevó a volumen con el solvente elegido. De estas soluciones se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en una cubeta de cuarzo de dos caras transparentes provista de tapón de teflón y barrita magnética. La solución se burbujeó con nitrógeno durante 10 min y luego, se tapó herméticamente. La cubeta de cuarzo se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera provisto con 2 lámparas germicidas. La solución se agitó fuertemente durante la irradiación. El avance de la irradiación se siguió por espectroscopía UV – visible a distintos intervalos de tiempo para obtener la variación de los espectros de absorción UV – visible en función del tiempo.

C.5. Procedimiento general para la fotosensibilización con benzofenona y quencheo físico con TMDD en escala preparativa de algunos 3-metil-2-butenato de arilo.***C.5.1. Fotosensibilización con benzofenona.***

Se prepararon soluciones de los ésteres **6**, **7** y **9** en acetonitrilo tal cual se indicó en el ítem **C.3.**. De cada solución se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en un tubo de cuarzo provisto de tapón de téflon y barra magnética. Luego se disolvieron cantidad necesaria de benzofenona de modo de lograr una concentración de $0,010 \text{ mol.dm}^{-3}$. La solución se burbujeó con argón durante 10 min y luego, se tapó herméticamente. El tubo de cuarzo se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera provisto con 4 lámparas de $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$. La solución se agitó fuertemente durante la irradiación. El avance de la irradiación se siguió por cromatografía gaseosa empleando una columna capilar Ultra 2 a distintos intervalos de tiempo hasta que el éster alcanzó una conversión no mayor al 15 %. De los cromatogramas obtenidos se determinaron los rendimientos químicos de los productos a través de la integración de las señales mediante curvas de calibración utilizando bifenilo o naftaleno como estándares.

C.5.2. Quencheo físico con 1,1,2,2-tetrametil-1,2-diazetina dióxido (TMDD).

Se prepararon soluciones de los ésteres **6**, **7** y **9** en acetonitrilo tal cual se indicó en el ítem **C.3.**. De cada solución se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en un tubo de cuarzo provisto de tapón de téflon y barra magnética. Luego se disolvieron cantidad necesaria de TMDD de modo de lograr una concentración de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$. La solución se burbujeó con argón durante 10 min y luego, se tapó herméticamente. El tubo de cuarzo se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera provisto con 4 lámparas de $\lambda_{\text{exc}} = 310 \text{ nm}$. La solución se agitó fuertemente durante la irradiación. El avance de la irradiación se siguió por cromatografía gaseosa empleando una columna capilar Ultra 2 a distintos intervalos de tiempo hasta que el éster alcanzó una conversión no mayor al 15 %. De los cromatogramas obtenidos se determinaron los rendimientos químicos de los productos a través de la integración de las señales mediante curvas de calibración utilizando bifenilo o naftaleno como estándares.

C.5.3. Quencheo del fotorreordenamiento de Fries de los ésteres por *para*-dicianobenceno.

Se prepararon soluciones de los ésteres **6** y **8** en metanol tal cual se indicó en el ítem **C.3.**. De cada solución se tomaron alícuotas de 2 mL y se colocaron en varios tubos de cuarzo provisto de tapón de téflon y barra magnética. Luego, en cada tubo se disolvieron cantidades necesarias de *p*-DCB de modo de lograr un rango creciente de concentración desde $5,0 \times 10^{-4}$ a $3,0 \times 10^{-3} \text{ mol.dm}^{-3}$. Las soluciones se burbujearon con argón durante 15 min y luego, se taparon herméticamente. Los tubos de cuarzo se apoyaron sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico provisto de una lámpara de Xenón con lente colimadora y filtro de interferencia Schott de $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$. Las soluciones se agitaron fuertemente durante la irradiación. El avance de la irradiación se siguió por cromatografía gaseosa empleando una columna capilar Ultra 2 a distintos intervalos de tiempo hasta que el éster alcanzó una conversión no mayor al 15 %. De los cromatogramas obtenidos se determinaron los consumos de los ésteres a través de la integración de las señales mediante curvas de calibración utilizando bifenilo o naftaleno como estándares. A

partir de estos valores, se calcularon los rendimientos químicos de fotoreacción en ausencia y en presencia de cantidades de p-DCB y se confeccionaron los gráficos de tipo Stern – Volmer.

D. Determinaciones de rendimientos cuánticos de reacción.

Los rendimientos cuánticos de reacción (ϕ_{reac}) se calcularon siguiendo el procedimiento descrito en el *Capítulo 2* de este trabajo de Tesis a través de las ecuaciones 2, 3 y 4. Para ello, se hizo uso de diferentes actinómetros para determinar los valores de ϕ_{reac} y en todos los casos se siguió la metodología descrita en la literatura. Las soluciones de los actinómetros se irradiaron utilizando los mismos reservorios de irradiación (tubos de cuarzo de 10 mm de diámetro o bien cubetas de cuarzo de dos caras transparentes) que se utilizaron para realizar las irradiaciones de las soluciones de los sustratos. En todos los casos, se conservó estrictamente la geometría de irradiación y las determinaciones se realizaron en total oscuridad para reducir la introducción de errores adicionales más allá de los errores experimentales intrínsecos del método. La conversión de los sustratos se determinó por espectroscopía UV-visible o bien por cromatografía gaseosa y nunca fue mayor al 10 %.

D.1. Determinación de ϕ_{reac} de los ésteres 1 – 20 en medio homogéneo y en medio bifásico.

Los valores de (ϕ_{reac}) de los ésteres **1 – 20** en distintos solventes orgánicos, diferentes atmósferas y condiciones de quencheo físico se determinaron utilizando como actinómetro al ferrioxalato de potasio ($\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). La metodología empleada se describe en la literatura⁴ y se siguió estrictamente en total oscuridad del laboratorio. Los valores de ϕ_{ref} fueron 1,25 para $\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$, 1,24 para $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$ y 1,21 para $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$.

D.2. Determinación de ϕ_{reac} de la reacción fotoquímica del regio isómero 2b.

Los valores de ϕ_{reac} se determinaron para dos longitudes de onda de excitación, 254 y 366 nm. En el primer caso se utilizó como actinómetro una solución de acetanilida en ciclohexano de concentración $1,00 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. El grado de conversión de la acetanilida se determinó espectrofotométricamente y el valor de ϕ_{ref} fue 0,150 para $\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$ ⁵. En el segundo caso se utilizó como actinómetro una solución de 2-nitrobenzaldehído en acetonitrilo de concentración $1,00 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. El grado de conversión del 2-nitrobenzaldehído se determinó espectrofotométricamente y el valor de ϕ_{ref} fue 0,505 para $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$ ⁶.

D.3. Determinación de ϕ_{reac} de las aril acetamidas 21 – 36 en medio micro heterogéneo.

Los valores de ϕ_{reac} se determinaron utilizando como actinómetro una solución de acetanilida en ciclohexano de concentración $1,00 \times 10^{-4}$ mol.dm⁻³. El grado de conversión de la acetanilida se determinó espectrofotométricamente y el valor de ϕ_{ref} fue 0,150 para $\lambda_{\text{exc}} = 254$ nm⁵.

E. Procedimiento general para la ciclación de 1-(2-hidroxi-5-metilfenil) isobutenil cetona 2b.

E.1. Procedimiento para la ciclación 2b.

Se prepararon soluciones de la cetona **2b** disolviendo 0,10 mmol en 100 mL de distintos solventes orgánicos (ciclohexano, acetonitrilo y metanol). De cada solución se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en una cubeta de cuarzo provista de un tapón y barra magnética. La solución se burbujeó con argón por 20 min y luego se tapó herméticamente. La cubeta de cuarzo se colocó sobre un agitador magnético ubicado en el banco óptico de fabricación casera y luego, la solución se irradió con cuatro lámparas germicidas de $\lambda_{\text{exc}} = 254$ nm así como también con cuatro lámparas de $\lambda_{\text{exc}} = 366$ nm. El avance de la reacción se monitoreó por espectroscopía UV - visible, ccd (eluyente: hexano – acetato de etilo (8:2 v/v), revelado con $\lambda_{\text{exc}} = 254$ nm) y por cromatografía gaseosa (columna capilar Ultra 2).

E.2. Procedimiento para la ciclación térmica de 2b.

De las soluciones preparadas en el ítem **E.1.** se una alícuota de 2 mL y se colocó en una cubeta de cuarzo provista de tapón y barra magnética. La solución se burbujeó con argón por 20 min y luego se tapó herméticamente. La cubeta de cuarzo se colocó dentro de un baño de agua a 60 °C que se encontraba a su vez sobre un agitador magnético. El avance de la reacción se monitoreó por espectroscopía UV - visible, ccd (eluyente: hexano – acetato de etilo (8:2 v/v), revelado con $\lambda_{\text{exc}} = 254$ nm) y por cromatografía gaseosa (columna capilar Ultra 2).

F. Irradiaciones en escala preparativa de 3-metil-2-butenato de arilo en medio bifásico.

F.1. Procedimiento general para la preparación fotoquímica de derivados de 2,2-dimetil-4-cromanona en medio bifásico.

Se prepararon soluciones de los ésteres **1 – 20** en ciclohexano (0,106 mmol en 100 ml). Se tomó una alícuota de 65 mL y se colocó en un Erlenmeyer de cuarzo de 150 mL provisto de tapón y barra magnética. Luego, se colocaron en el mismo Erlenmeyer 10 mL de una solución de KOH 10%, generándose dos fases. La solución se burbujeó con nitrógeno por un período de 30 min, y luego se tapó herméticamente. El Erlenmeyer se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera que cuenta con la opción de utilizar 2 o 4 lámparas. La

solución se agitó vigorosamente durante la irradiación de modo de obtener una emulsión. La solución se irradió con cuatro lámparas germicidas ($\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$, marca Philips, cada una de 20 W, adquiridas en Argentina). El avance de las irradiaciones en escala preparativa se monitoreó por ccd (eluyente: hexano / acetato de etilo (8:2 v/v); reveladores: lámpara UV a 254] a distintos intervalos de tiempos hasta que el éster se consumió completamente. Una vez ocurrido esto, se interrumpe la irradiación y se transfiere a una ampolla de decantación. Se neutraliza el sistema con una solución de HCl (d) y se separan las fases. La fase orgánica incolora se lava, se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. La purificación del residuo crudo de reacción por cromatografía en columna (mezclas de hexano/acetato de etilo) permitió obtener los productos que, posteriormente, se caracterizaron por métodos físico y espectroscópicos. Esta información se describe detallada al final de este capítulo.

F.2. Procedimiento general para la determinación de los rendimientos químicos de las irradiaciones en escala preparativa de los 3-metil-2-butenato de arilo en medio bifásico.

Se prepararon soluciones de los ésteres **1 – 20** disolviendo 0,106 mmol en 100 ml en diversos solventes orgánicos (ciclohexano, acetonitrilo, metanol). De las soluciones preparadas se tomó una alícuota de 2,5 mL y se colocó en un tubo de cuarzo de 10 mm de diámetro y 13 cm de alto provisto de tapón y barra magnética. Luego, se agregaron 0,5 mL de solución de KOH 10%. La solución se burbujeó con argón durante 10 min y luego, se tapó herméticamente. El tubo de cuarzo se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera provisto con 4 lámparas germicidas. La solución se agitó fuertemente durante la irradiación de modo de generar una emulsión. El avance de la irradiación se siguió por cromatografía gaseosa empleando una columna capilar Ultra 2 a distintos intervalos de tiempo hasta que el éster alcanzó una conversión no mayor al 20 %. Para realizar este control cromatográfico, se interrumpió tanto la irradiación como la agitación. Se dejó que se formen nuevamente las dos fases (orgánica y acuosa) y se tomó una muestra de la fase orgánica (fase superior) sobre la cual se realizó el control cromatográfico. De los cromatogramas obtenidos se determinaron los rendimientos químicos de los productos a través de la integración de las señales mediante curvas de calibración utilizando bifenilo o naftaleno como estándares. Los experimentos donde se variaron la longitud de onda de excitación, por ejemplo, irradiación con $\lambda_{\text{exc}} = 310 \text{ nm}$, la atmósfera inerte (argón o nitrógeno) por aire y oxígeno y el solvente orgánico, se realizaron empleando la metodología antes descrita.

G. Preparación de las soluciones acuosas de los diferentes surfactantes iónicos y neutros.

Se prepararon soluciones de los surfactantes iónicos y neutros en agua MilliQ (250 mL) con las siguientes concentraciones: SDS 0,10 mol.dm⁻³; CTAC 0,02 mol.dm⁻³; CTAB 0,02 mol.dm⁻³; Brij 35 0,05 mol.dm⁻³; Tritón-X-100 0,05 mol.dm⁻³ y Tween 80 0,10 % (v/v). En todos los casos las concentraciones de surfactante fue 100 veces superior a la concentración micelar crítica (*cmc*) de modo de garantizar la formación de las micelas pero fue inferior a 1000 veces la *cmc* de modo de

evitar la deformación de las micelas esféricas y la posible formación de estructuras tubulares, geles y cristales líquidos.

H. Procedimiento general para determinar la constante de asociación (K_b) de las amidas al detergente.

Se prepararon diferentes soluciones acuosas de las acetanilidas **23**, **30**, **31** y **32** cuyas concentraciones variaron entre 5.5×10^{-5} y 1×10^{-4} M. A cada una de las soluciones se agregaron concentraciones crecientes de una solución concentrada del surfactante en agua. Ante cada agregado, la solución final resultante se agitó durante 20 minutos. Al cabo de ese tiempo, se procedió a registrar los espectros de absorción UV – visible para cada solución en ausencia y en presencia creciente del surfactante. A partir de los espectros, se registró el valor de la absorbancia a la longitud de onda máxima de absorción de la correspondiente acetanilida, siendo A_0 el valor en ausencia del surfactante y A el valor en presencia del surfactante. Es necesario aclarar que se decidió realizar el primer agregado de surfactante a una concentración que fuera ligeramente superior a la *cmc* debido a que por el agregado de concentraciones de surfactantes por debajo de la *cmc* se observó que se producía la formación de una suspensión o bien, de una turbidez del sustrato. Con los valores de A_0 y A se graficó $(A_0/(A - A_0))$ vs. la inversa de la concentración de surfactante. Las rectas obtenidas obedecieron a la ecuación 4 presentada en el Capítulo 4. El cociente entre los valores de la ordenada al origen y de los valores de las pendientes, se obtuvieron los valores de las constantes de asociación K_b . Para realizar los cálculos de la constante de asociación se realizó una corrección por el volumen agregado a los valores de las absorbancias.

I. Irradiaciones en escala preparativa de aril acetamidas en medio bifásico.

I.1. Procedimiento general para la determinación de los rendimientos químicos de las irradiaciones en escala preparativa de las acetanilidas 21 – 30, 34 y 35 en medio micro heterogéneo.

Se prepararon soluciones de las acetanilidas **21 – 30**, **34** y **35** disolviendo 0,106 mmol en 100 ml en agua en presencia de un dado surfactante. Cada una de estas soluciones se agitó durante 12 a 15 horas en la oscuridad hasta lograr una solución transparente. De las soluciones preparadas se tomó una alícuota de 2,5 mL y se colocó en un tubo de cuarzo de 10 mm de diámetro y 13 cm de alto provisto de tapón y barra magnética y luego se taparon. El tubo de cuarzo se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera provisto con 4 lámparas germicidas. La solución se agitó vigorosamente durante la irradiación. El avance de la irradiación se siguió por cromatografía gaseosa empleando una columna capilar Ultra 2 a distintos intervalos de tiempo hasta que la aril acetamida alcanzó una conversión no mayor al 20 %. Para realizar este control cromatográfico, se interrumpió tanto la irradiación como la agitación. Luego, a la solución se le agregó solución saturada de NaCl y 2,5 mL de diclorometano o acetato de etilo.

La misma se agita vigorosamente durante 20 minutos y se interrumpe la agitación para que se separen las fases. La fase acuosa se deshechó y la fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 2,5 mL de diclorometano o cloroformo y sobre esta solución se realizó el control cromatográfico. De los cromatogramas obtenidos se determinaron los rendimientos químicos de los productos a través de la integración de las señales mediante curvas de calibración utilizando bifenilo o naftaleno como estándares.

1.2. Procedimiento general para las irradiaciones en escala analítica de las aril acetamidas.

De las soluciones preparadas como se indicó en el ítem **1.1.** se tomó una alícuota de 1 ml y se colocó en un matraz de 100,00 mL y luego se llevó a volumen con solución acuosa del surfactante. De estas soluciones diluidas se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en una cubeta de cuarzo de dos caras transparentes provista de tapón de teflón y barra magnética. La solución se agitó durante 10 min y al finalizar se tapó herméticamente. La cubeta de cuarzo se apoyó sobre un agitador magnético ubicado dentro de un banco óptico de fabricación casera provisto con 2 lámparas germicidas. La solución se agitó fuertemente durante la irradiación. El avance de la irradiación se siguió por espectroscopía UV – visible a distintos intervalos de tiempo para obtener la variación de los espectros de absorción UV – visible en función del tiempo.

J. Datos físicos y espectroscópicos de los 3-metil-2-butenato de arilo 1 – 20.

3-Metil-2-butenato de fenilo (1): se obtuvo con un rendimiento de 90 % como un aceite incoloro.⁷ RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.10 (m, 5 H, Ar-H), 5.90 (s, 1 H, H-C=C), 2.20 (s, 3 H, CH₃), 2.00 (s, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 165.0 (C=O), 159.9 (C – 1)), 146.3 (C – 3'), 130.0 (C – 4), 129.3 (C – 3 and C – 5), 123.2 (C – 2 and C – 6), 115.2 (C – 2'), 27.1 (CH₃), 20.5 (CH₃).

3-Metil-2-butenato de 4'-metilfenilo (2) se obtuvo con un rendimiento del 95% como un aceite incoloro.⁷ RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H – 2 and H – 6), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H – 3 y H – 5) 5.90 (s, 1 H, H-C=C), 2.30 (s, 3 H, ArCH₃), 2.20 (s, 3 H, CH₃), 2.00 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 165.1 (C=O), 159.6 (C – 1), 148.5 (C=C-H), 135.1 (C – 4), 129.9 (C – 3 y C – 5), 121.6 (C – 2 y C – 6), 115.4 (C=C-H), 27.6 (CH₃), 20.9 (ArCH₃), 20.5 (CH₃).

3-Metil-2-butenato de 4'-fenoxifenilo (3) se obtuvo con un rendimiento del 95% como un aceite incoloro.⁷ RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.48 – 7.26 (m, 5 H, Ar-H), 7.24 – 7.00 (m, 4 H, Ar-H), 5.92 (s, 1 H, H-C=C), 2.25 (s, 3 H, CH₃), 2.00 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 165.1 (C=O), 160.0 (C – 1), 157.4 (C – 4), 154.1 (C – 1'), 146.2 (C=C-H), 129.8 (C – 3' y C – 5'), 123.2 (C – 4'), 122.9 (C – 3 y C – 5), 119.7 (C – 2 y C – 6), 118.7 (C – 2' y C – 6'), 115.1 (C=C-H), 27.7 (CH₃), 20.5 (CH₃). *Anal.* Calculado para C₁₇H₁₆O₃: C 76.10, H 6.01, O 17.89. Hallado: C 75.97, H 5.91, N 17.85.

3-Metil-2-butenato de 4'-clorofenilo (4) se obtuvo con un rendimiento del 96% como un aceite incoloro.⁷ RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H – 3 y H – 5), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2

H, H – 2 y H – 6) 5.90 (s, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{-C}=\text{C}$), 2.20 (s, 3 H, CH_3), 2.00 (s, 3 H, CH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 164.5 (C=O), 160.7 (C – 1), 149.2 ($\underline{\text{C}}=\text{C-H}$), 130.8 (C – 4), 129.9 (C – 3 y C – 5), 123.3 (C – 2 y C – 6), 114.9 (C= $\underline{\text{C}}\text{-H}$), 27.7 (CH_3), 20.5 (CH_3).

3-Metil-2-butenato de 4'-nitrofenilo (5) se obtuvo con un rendimiento del 93%. p.f.: 89 °C. RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, H – 3 y H – 5), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, H – 2 y H – 6) 5.92 (s, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{-C}=\text{C}$), 2.24 (s, 3 H, CH_3), 2.02 (s, 3 H, CH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 163.6 (C=O), 162.4 (C – 1), 155.7 ($\underline{\text{C}}=\text{C-H}$), 145.0 (C – 4), 125.1 (C – 3 y C – 5), 122.6 (C – 2 y C – 6), 114.4 (C= $\underline{\text{C}}\text{-H}$), 27.8 (CH_3), 20.7 (CH_3). Anal. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C 59.73, H 5.01, N 6.33. Hallado: C 59.69, H 4.97, N 6.30.

3-Metil-2-butenato de 3,4-dioximetilénfenilo (6) se obtuvo con un rendimiento del 96 %. P.f.: 52 °C⁷. RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 6.50 – 6.80 (m, 3 H, Ar-H), 6.00 (s, 2 H, CH_2), 5.90 (s, 1 H, H-C=C), 2.20 (s, 3 H, CH_3), 2.00 (s, 3 H, CH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 165.1 (C=O), 159.9 (C – 1), 147.8 (C – 3'), 145.0 (C – 4), 144.9 (C – 3), 114.9 (C – 2'), 114.0 (C – 6), 107.8 (C – 5), 103.9 (C – 2), 101.5 (CH_2), 27.5 (CH_3), 20.3 (CH_3).

3-Metil-2-butenato de 1-naftilo (7) se obtuvo con un rendimiento del 96 %. p.f.: 61 °C⁷. RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.96 – 7.87 (m, 3 H, Ar-H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H – 4), 7.55 – 7.42 (m, 2 H, Ar-H), 7.29 (dd, $J = 1.9, 8.0$ Hz, 1 H, C – 5), 6.16 (s, 1 H, H-C=C), 2.30 (s, 3 H, CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 165.0 (C=O), 160.6 (C – 1)), 146.7 (C – 3'), 134.7 (C – 8a), 128.0 (C – 4)), 127.2 (C – 4a), 126.3 (C – 3')), 125.7 (C – 5), 125.5 (C – 7), 121.5 (C – 6), 118.3 (C – 3), 115.0 (C – 2), 27.5 (CH_3), 20.6 (CH_3).

3-Metil-2-butenato de 2-Naftilo (8) se obtuvo con un rendimiento del 93%. p.f.: 54 – 55 °C⁷. RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.87 – 7.84 (m, 3 H, Ar-H), 7.60 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, H – 1), 7.51 – 7.46 (m, 2 H, Ar-H), 7.28 (dd, $J = 2, 8.0$ Hz, 1 H, H – 3), 6.00 (s, 1 H, H-C=C), 2.30 (s, 3 H, CH_3), 2.03 (s, 3 H, CH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 165.2 (C=O), 160.1 (C – 2), 148.4 (C – 3'), 133.9 (C – 8a), 131.4 (C – 4a'), 129.2 (C – 4), 127.8 (C – 5), 127.6 (C – 8), 126.4 (C – 7), 125.5 (C – 2'), 121.6 (C – 6), 118.7 (C – 1'), 115.3 (C – 3), 27.7 (CH_3), 20.6 (CH_3).

8-(3-Metil-2-buteniloxi)quinolina (9) se obtuvo con un rendimiento del 95 %. p.f.: 94 – 95 °C⁷. RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8.88 (dd, $J = 1.9, 6.9$ Hz, 1 H, H – 2), 8.20 (dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz, 1 H, H – 5), 7.71 (dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz, 1 H, H – 7), 7.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H – 3), 7.46 (dd, $J = 1.9, 6.9$ Hz, 1 H, H – 4), 7.40 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H, H – 6), 6.11 (s, 1 H, H-C=C), 2.26 (s, 3 H, CH_3), 2.03 (s, 3 H, CH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 165.0 (C=O), 160.3 (C – 8), 150.5 (C – 2), 147.4 (C – 3), 141.6 (C – 8a'), 136.0 (C – 4), 129.5 (C – 4a'), 126.2 (C – 5), 125.6 (C – 2), 121.8 (C – 3), 121.6 (C – 7), 115.1 (C – 6), 27.7 (CH_3), 20.6 (CH_3).

3-Metil-2-butenato de 4'-metoxifenilo (10) se obtuvo con un rendimiento del 96%. p.f.: 59 °C (lit. p.f.: 59 – 60 °C⁸). RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H, H – 3 y H – 5), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H, H – 2 y H – 6) 5.90 (s, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{-C}=\text{C}$), 2.20 (s, 3 H, CH_3), 2.00 (s, 3 H, CH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 165.3 (C=O), 159.6 (C – 1), 144.2 ($\underline{\text{C}}=\text{C-H}$), 157.1 (C – 4), 122.6 (C – 3 y C – 5), 114.4 (C – 2 y C – 6), 115.3 (C= $\underline{\text{C}}\text{-H}$), 55.6 (OCH_3), 27.7 (CH_3), 20.5 (CH_3).

3-Metil-2-butenato de 4'-fenilfenilo (11) se obtuvo con un rendimiento del 96%. p.f.: 122 °C. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.70 – 7.56 (m, 3 H, Ar-H), 7.56 – 7.26 (m, 2 H, Ar-H), 7.18 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, H – 2 y H – 6), 5.96 (s, 1 H, H-C=C), 2.26 (s, 3 H, CH₃), 2.02 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (C=O), 160.1 (C – 1), 150.2 (C=C-H), 140.6 (C – 1'), 138.7 (C – 4), 128.8 (C – 3'/C – 5'), 127.3 (C – 2'/C – 6'), 127.1 (C – 4'), 122.1 (C – 2 / C – 6), 115.2 (C=C-H), 27.7 (CH₃), 20.5 (CH₃). *Anal.* Calculado para C₁₇H₁₆O₂: C 80.93, H 6.39. Hallado: C 80.86, H 6.31.

3-Metil-2-butenato de 4-t-butilfenilo (12) se obtuvo con un rendimiento del 96%. p.f.: 45-46 °C (lit. p.f. 42 °C⁹). RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H – 3 y H – 5), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H – 2 y H – 6), 5.95 (s, 1 H, H-C=C), 2.25 (s, 3 H, CH₃), 2.00 (s, 3 H, CH₃), 1.35 (s, 9 H, C(CH₃)₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (C=O), 159.6 (C – 1), 148.3 (C=C-H), 126.3 (C – 3 y C – 5), 121.2 (C – 2 y C – 6), 120.9 (C – 4), 115.4 (C=C-H), 31.5 (C(CH₃)₃), 27.6 (CH₃), 20.5 (CH₃).

3-Metil-2-butenato de 4-valeroilfenilo (13) se obtuvo con un rendimiento del 96% como un aceite incoloro. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, H – 3 y H – 5), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, H – 2 y H – 6) 5.89 (s, 1 H, H-C=C), 2.92 (t, 2 H, CH₂), 2.21 (s, 3 H, CH₃), 2.96 (s, 3 H, CH₃), 1.69 (m, 2 H, CH₂), 1.38 (m, 2 H, CH₂), 0.92 (t, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 199.2 (C=O), 164.1 (C=O), 161.0 (C – 1), 154.4 (C=C-H), 134.3 (C – 4), 129.5 (C – 3 y C – 5), 121.9 (C – 2 y C – 6), 114.8 (C=C-H), 27.7 (CH₃), 26.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 20.5 (CH₃), 13.9 (CH₃). *Anal.* Calculado para C₁₆H₂₀O₃: C 73.82, H 7.74. Hallado: C 73.79, H 7.71.

3-Metil-2-butenato de 4'-cianofenilo (14) se obtuvo con un rendimiento del 96% yield. P.f.: 62 °C. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H – 3 y H – 5), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H – 2 y H – 6) 5.89 (s, 1 H, H-C=C), 2.22 (s, 3 H, CH₃), 1.99 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (C=O), 162.1 (C – 1), 154.2 (C=C-H), 133.5 (C – 3 y C – 5), 122.0 (C – 2 y C – 6), 118.4 (CN), 114.8 (C=C-H), 109.2 (C – 4), 27.8 (CH₃), 20.7 (CH₃). *Anal.* Calculado para C₁₂H₁₁O₂: C 71.63, H 5.51, N 6.96. Hallado: C 71.60, H 5.49, N 6.97.

3-Metil-2-butenato de 4'-carboximetilfenilo (15) se obtuvo con un rendimiento del 96%. p.f.: 48-50 °C. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H – 3 y H – 5), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, H – 2 y H – 6) 5.89 (s, 1 H, H-C=C), 3.88 (s, 3 H, COOCH₃), 2.21 (s, 3 H, CH₃), 1.97 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 166.4 (C=O), 164.1 (C=O), 161.0 (C – 1), 154.5 (C=C-H), 131.0 (C – 3 y C – 5), 127.3 (C – 4), 121.8 (C – 2 y C – 6), 114.8 (C=C-H), 52.1 (COOCH₃), 27.6 (CH₃), 20.5 (CH₃). *Anal.* Calculado par C₁₃H₁₄O₄: C 66.66, H 6.02. Hallado: C 66.63, H 5.98.

3-Metil-2-butenato de 3'-metoxifenilo (16) se obtuvo con un rendimiento del 96% como un aceite incoloro¹⁰. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H – 5), 6.78 (dq, *J* = 2.0, 2.4 y 8.0 Hz, 1 H, H – 4), 6.71 (dq, *J* = 2.0, 2.4 y 8.2 Hz, 1 H, H – 6), 6.66 (t, *J* = 2.0 y 2.4 Hz, 1 H, H – 2), 5.92 (s, 1 H, H-C=C), 3.81 (s, 3 H, O(CH₃)), 2.24 (s, 3 H, CH₃), 2.00 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (C=O), 159.3 (C – 1), 151.8 (C – 3), 151.7 (C=C-H), 129.6 (C – 4), 115.6 (C=C-H), 109.8 (C – 6), 109.6 (C – 5), 105.8 (C – 2), 40.4 (O(CH₃)), 27.6 (CH₃), 20.4 (CH₃).

3-Metil-2-butenato de 3'-metilfenilo (17) se obtuvo con un rendimiento del 96% como un aceite incoloro.⁷ RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H - 5), 7.03 (d, *J* = 2.0 y 8.0 Hz, 1 H, H - 4), 6.95 - 6.85 (m, 2 H, H - 2 y H - 6), 5.93 (s, 1 H, H-C=C), 2.37 (s, 3 H, ArCH₃), 2.24 (s, 3 H, CH₃), 1.99 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (C=O), 159.7 (C - 1), 150.7 (C=C-H), 139.5 (C - 3), 129.1 (C - 4), 126.4 (C - 6), 122.5 (C - 5), 118.8 (C - 2), 115.3 (C=C-H), 27.6 (CH₃), 21.3 (ArCH₃), 20.5 (CH₃).

3-Metil-2-butenato de 3-clorofenilo (18) se obtuvo con un rendimiento del 96% como un aceite incoloro.⁷ RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H - 5), 7.23 (dd, *J* = 1.2 y 2.2 Hz, 1 H, H - 2), 7.16 (dt, 1 H, *J* = 2.0 y 7.8 Hz, H - 6), 7.02 (dq, 1 H, *J* = 1.2, 2.2 y 8.0 Hz, H - 4), 5.90 (s, 1 H, H-C=C), 2.23 (s, 3 H, CH₃), 2.00 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (C=O), 161.0 (C - 1), 151.2 (C=C-H), 134.6 (C - 3), 130.1 (C - 4), 125.7 (C - 6), 122.5 (C - 5), 120.3 (C - 2), 114.8 (C=C-H), 27.6 (CH₃), 20.6 (CH₃).

3-Metil-2-butenato de 3-acetilfenilo (19) se obtuvo con un rendimiento del 96% como un aceite amarillo suave. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H - 4), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H - 2), 7.44 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H - 5), 7.30 (dd, 1 H, *J* = 1.02 and 7.6 Hz, H - 6), 5.90 (s, 1 H, H-C=C), 2.56 (s, 3 H, CH₃), 2.21 (s, 3 H, CH₃), 1.97 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 197.1 (C=O), 164.5 (C=O), 160.8 (C - 1), 150.9 (C=C-H), 138.4 (C - 3), 129.5 (C - 4), 128.7 (C - 2), 125.4 (C - 6), 121.7 (C - 5), 114.8 (C=C-H), 27.7 (CH₃), 26.6 (CH₃), 20.5 (CH₃). Anal. Calcd. for C₁₃H₁₄O₃: C 71.54, H 6.47. Found: C 71.52, H 6.45.

3-Metil-2-butenato de 3'-nitrofenilo (20) se obtuvo con un rendimiento del 96%. p.f.: 67-68 °C. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (dq, *J* = 1.2, 2.0 y 8.0 Hz, 1 H, H - 4), 8.01 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H - 2), 7.56 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H - 5), 7.46 (dq, 1 H, *J* = 1.2, 2.2 y 8.0 Hz, H - 6), 5.93 (s, 1 H, H-C=C), 2.24 (s, 3 H, CH₃), 2.02 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (C=O), 162.2 (C - 1), 151.1 (C=C-H), 148.7 (C - 3), 129.9 (C - 4), 128.4 (C - 2), 120.4 (C - 6), 117.5 (C - 5), 114.3 (C=C-H), 27.7 (CH₃), 20.6 (CH₃). Anal. Calculado para C₁₁H₁₁NO₄: C 59.73, H 5.01, N 6.33. Hallado: C 59.70, H 5.02, N 6.29.

K. Datos físicos y espectroscópicos de las 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas.

2,2-Dimetil-4-cromanona (**1a**):⁷ was obtained as a colorless oil; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H - 8), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H - 6), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H - 5), 6.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H - 7), 2.58 (s, 2 H, CH₂), 1.51 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 193.2 (C=O), 160.4 (C - 8a), 136 (C - 7), 126.3 (C - 5), 121.5 (C - 4a), 120.6 (C - 6), 119.1 (C - 8), 75.2 (C - 2), 49.1 (CH₂), 24.9 (CH₃).

2,2,6-Trimetil-4-cromanona (**2a**) se obtuvo como un aceite amarillo claro¹¹. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H - 5), 6.78 (dd, *J* = 2.0 y 8.0 Hz, 1 H, H - 7), 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H - 8), 2.69 (s, 2 H, CH₂), 2.35 (s, 3 H, ArCH₃), 1.45 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 194.7

(C=O), 160.0 (C – 8a), 139.4 (C – 7), 126.4 (C – 5), 122.1 (C – 6), 118.3 (C – 8), 114.2 (C – 5a), 79.1 (C – 2), 48.8 (CH₂), 26.7 (CH₃).

2,2-Dimetil-6-fenoxi-4-cromanona (3a): p.f.: 101 °C; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H – 5), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H – 4'), 7.21 (dd, *J* = 3.0 y 9.0 Hz, 1 H, H – 7), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H – 3'), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H – 2'), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H – 8), 2.72 (s, 2 H, CH₂), 1.48 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 192.1 (C=O), 157.6 (C – 8a), 156.1 (C – 6), 150.6 (C – 1'), 129.8 (C – 5), 128.2 (C – 3'), 123.2 (C – 8), 120.6 (C – 5a), 119.8 (C – 7), 118.3 (C – 4'), 115.6 (C – 2), 79.3 (C – 2), 48.7 (CH₂), 26.7 (CH₃). *Anal.* Calculado para C₁₇H₁₆O₃ C 76.10, H 6.01. Hallado: C 76.03, H 6.03.

6-Cloro-2,2-dimetil-4-cromanona (4a): p.f.: 89 °C (lit: 89 – 90 °C¹²); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H – 5), 7.40 (dd, *J* = 2.4 y 8.6 Hz, 1 H, H – 7), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H – 8), 2.72 (s, 2 H, CH₂), 1.46 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 191.4 (C=O), 158.4 (C – 8a), 135.9 (C – 5), 126.2 (C – 6), 125.9 (C – 7), 120.9 (C – 5a), 79.6 (C – 2), 48.6 (CH₂), 26.5 (CH₃).

2,2-Dimetil-6-nitro-4-cromanona (5a): p.f.: 374 °C (lit: 374 °C¹³); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H – 5), 8.33 (dd, *J* = 2.8 y 9.0 Hz, 1 H, H – 7), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H – 8), 2.81 (s, 2 H, CH₂), 1.52 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 190.4 (C=O), 164.1 (C – 8a), 160.6 (C – 6), 145.2 (C – 4a), 130.5 (C – 7), 123.3 (C – 5), 119.6 (C – 8), 81.3 (C – 2), 48.4 (CH₂), 26.6 (CH₃).

Compuesto (6a): p.f. 59 °C⁷. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (s, 1 H, H – 5), 6.37 (s, 1 H, H – 8), 5.96 (s, 2 H, CH₂), 2.64 (s, 3 H, CH₂), 1.43 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 190.8 (C=O), 157.9 (C – 8a), 154.5 (C – 7), 142.6 (C – 6), 113.6 (C – 4a), 103.7 (C – 5), 101.8 (C – 9), 98.8 (C – 8), 79.6 (C – 2), 48.3 (CH₂), 26.5 (CH₃).

Compuesto (7a): p.f. 76 °C⁷; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.85 (*m*, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 7.79 (*m*, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.61 (*m*, 1 H, *J* = 7.8 and 8.3 Hz), 7.52 (*m*, 1 H, *J* = 7.8 and 8.3 Hz), 7.38 (*m*, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 2.82 (s, 2 H, CH₂), 1.60 (s, 6 H, CH₃).

Compuesto (8a): p.f. 112 °C⁷, RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.45 (*d*, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-8), 7.92 (*d*, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-5), 7.75 (*d*, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-4), 7.64 (*t*, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-7), 7.40 (*t*, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-6), 7.06 (*d*, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-3), 2.85 (s, 2H, CH₂), 1.60 (s, 6H, CH₃); RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 193.6 (C=O), 161.9 (C-2), 137.3 (C-4), 129.7 (C-8a), 129.4 (C-5), 128.7 (C-4a), 128.3 (C-8), 125.4 (C-7), 124.4 (C-6), 119.3 (C-4), 111.3 (C-1), 79.3 (C-11), 50.0 (CH₂), 26.2 (CH₃).

Compuesto (9a): p.f. 65 °C⁷. RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (*dd*, 1 H, *J* = 4.2 and 1.7 Hz, H – 2), 8.15 (*dd*, 1 H, *J* = 8.3 and 1.7 Hz, H – 4), 7.95 (*d*, 1 H, *J* = 8.7 Hz, H – 5), 7.55 (*q*, 1 H, *J* = 4.2 Hz, H – 3), 7.37 (*d*, 1 H, *J* = 8.7, H – 6), 2.90 (s, 2 H, CH₂), 1.70 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 192.1 (C=O), 157.5 (C-8), 150.1 (C-2), 140.6 (C-8a), 136.0 (C-4), 133.0 (C-4a), 123.6 (C-5), 122.4 (C-3), 119.2 (C-6), 117.5 (C-7), 81.0 (C-2'), 48.3 (CH₂), 26.4 (CH₃).

2,2-Dimetil-6-metoxi-4-cromanona (10a): p.f. 74 °C (lit: 72 – 74 °C¹⁴); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H, H – 5), 7.07 (dd, *J* = 3.2 y 9.0 Hz, 1 H, H – 7), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H – 8),

2.70 (s, 2 H, CH₂), 1.43 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 194.8 (C=O), 159.2 (C – 8a), 160.1 (C – 6), 127.0 (C – 5), 123.8 (C – 8), 120.0 (C – 5a), 118.0 (C – 7), 79.6 (C – 2), 54.3 (OCH₃), 48.8 (CH₂), 20.1 (CH₃).

2,2-Dimetil-6-fenil-4-cromanona (11a) se obtuvo como un aceite oscuro; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H – 5), 7.74 (dd, *J* = 2.4 y 8.6 Hz, 1 H, H – 7), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H – 4'), 7.57 – 7.33 (m, 2 H, H – 3' y H – 2'), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H – 8), 2.77 (s, 2 H, CH₂), 1.51 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 192.6 (C=O), 159.4 (C – 8a), 139.7 (C – 6), 134.8 (C – 5), 133.8 (C – 1'), 128.9 (C – 4'), 127.2 (C – 3'), 126.7 (C – 2'), 124.6 (C – 7), 120.2 (C – 5a), 118.9 (C – 8), 79.4 (C – 2), 48.9 (CH₂), 26.7 (CH₃). *Anal.* Calculado para C₁₇H₁₆O₂ C 80.93, H 6.39. Hallado: C 80.88, H 6.37.

6-t-Butil-2,2-dimetil-4-cromanona (12a) se obtuvo como un aceite incoloro¹⁵; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H – 5), 7.53 (dd, *J* = 2.6 y 8.6 Hz, 1 H, H – 7), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H – 8), 2.71 (s, 2 H, CH₂), 1.46 (s, 6 H, CH₃), 1.31 (s, 9 H, C(CH₃)₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 193.0 (C=O), 157.9 (C – 8a), 143.5 (C – 5a), 133.8 (C – 5), 122.5 (C – 7), 119.4 (C – 6), 117.9 (C – 8), 79.0 (C – 2), 48.9 (CH₂), 35.2 (C(CH₃)₃), 31.4 (C(CH₃)₃), 26.7 (CH₃).

2,2-Dimetil-6-valeril-4-cromanona (13a) se obtuvo como un aceite amarillento; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H – 5), 8.12 (dd, *J* = 2.2 y 8.6 Hz, 1 H, H – 7), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H – 8), 2.95 (t, 2 H, CH₂), 2.77 (s, 2 H, CH₂), 1.70 (m, 2 H, CH₂), 1.45 (s, 6 H, CH₃), 1.42 (m, 2 H, CH₂), 0.94 (t, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ. 198.7 (C=O), 191.7 (C=O), 163.3 (C – 8a), 143.5 (C – 5a), 135.5 (C – 5), 130.1 (C – 6), 127.5 (C – 7), 119.1 (C – 8), 80.3 (C – 2), 48.6 (CH₂), 38.0 (CH₂), 26.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃). *Anal.* Calcd. for C₁₆H₂₀O₃ C 73.82, H 7.74. Hallado: C 73.81, H 7.76.

6-Ciano-2,2-dimetil-4-cromanona (14a): p.f. 122 – 123 °C (lit. 122 – 124 °C¹⁶); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H – 5), 7.43 (dd, *J* = 1.6 y 8.6 Hz, 1 H, H – 7), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H – 8), 2.62 (s, 2 H, CH₂), 1.48 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ. 194.9 (C=O), 158.6 (C – 8a), 143.5 (C – 5a), 137.3 (C – 7), 131.4 (C – 5), 119.3 (C – 8), 119.0 (C – 5a), 117.6 (CN), 104.4 (C – 6), 75.6 (C – 2), 50.0 (CH₂), 38.0 (CH₂), 26.4 (CH₃), 24.2 (CH₃).

6-Carboximetil-2,2-dimetil-4-cromanona (15a): p.f.: 101 – 102 °C (lit. 101,5 °C¹⁷); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H – 5), 7.85 (dd, *J* = 2.0 y 8.6 Hz, 1 H, H – 7), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H – 8), 3.90 (s, 3 H, COOCH₃), 2.72 (s, 2 H, CH₂), 1.48 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ. 190.7 (C=O), 165.5 (COOCH₃), 161.8 (C – 8a), 130.6 (C – 7), 128.4 (C – 6), 128.3 (C – 5), 122.9 (C – 5a), 118.2 (C – 8), 75.2 (C – 2), 51.9 (CH₃), 50.0 (CH₂), 41.4 (CH₂), 26.4 (CH₃), 24.2 (CH₃).

2,2-Dimetil-7-metoxi-4-cromanona (16b): p.f.: 72 °C (lit. 72 – 74 °C¹⁸); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H – 6), 6.53 (dd, *J* = 2.4 y 8.8 Hz, 1 H, H – 5), 6.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H – 8), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 2.66 (s, 2 H, CH₂), 1.45 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 191.1 (C=O), 166.2 (C – 7), 162.0 (C – 8a), 128.3 (C – 5), 114.1 (C – 5a), 109.3 (C – 6), 101.1 (C – 8), 79.6 (C – 2), 55.6 (OCH₃), 48.6 (CH₂), 26.7 (CH₃).

2,2-Dimetil-5-metoxi-4-cromanona (16c): p.f. 125 °C (lit. 124 – 125 °C¹⁹); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (dt, *J* = 1.0 y 8.2 Hz, 1 H, H – 7), 6.53 (dd, *J* = 1.0 y 8.4 Hz, 1 H, H – 6), 6.47 (d, *J* = 8.6, 1 H, H – 8), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 2.69 (s, 2 H, CH₂), 1.43 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 191.4 (C=O), 161.6 (C – 8a), 160.3 (C – 5), 135.9 (C – 7), 111.5 (C – 5a), 110.5 (C – 8), 103.1 (C – 6), 78.5 (C – 2), 56.1 (OCH₃), 50.3 (CH₂), 26.4 (CH₃).

2,2,7-Trimetil-4-cromanona (17b): p.f. 69 – 70 °C (lit. 67 – 70 °C²⁰); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H – 5), 6.78 (dd, *J* = 2.0 y 8.0 Hz, 1 H, H – 6), 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H – 8), 2.69 (s, 2 H, CH₂), 2.35 (s, 3 H, ArCH₃), 1.45 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 194.7 (C=O), 160.0 (C – 8a), 139.4 (C – 7), 126.4 (C – 5), 122.1 (C – 6), 118.3 (C – 8), 114.2 (C – 5a), 79.1 (C – 2), 48.8 (CH₂), 26.7 (CH₃), 21.9 (Ar-CH₃).

2,2,5-Trimetil-4-cromanona (17c): p.f.: 68 °C (lit. 68 – 69 °C¹⁹) RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (dd, *J* = 1.8 y 8.0 Hz, 1 H, H – 6), 7.33 (dd, *J* = 1.8 y 8.0 Hz, 1 H, H – 8), 6.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H – 7), 2.72 (s, 2 H, CH₂), 2.23 (s, 3 H, ArCH₃), 1.47 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 193.1 (C=O), 158.2 (C – 8a), 136.9 (C – 7), 127.5 (C – 5), 124.1 (C – 6), 120.0 (C – 8), 119.8 (C – 5a), 78.8 (C – 2), 48.8 (CH₂), 26.8 (CH₃), 22.0 (Ar-CH₃).

7-Cloro-2,2-dimetil-4-cromanona (18b): p.f.: 71 °C (lit. 70 – 71 °C¹²); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H – 5), 7.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H – 8), 6.86 (dd, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1 H, H – 6), 2.72 (s, 2 H, CH₂), 1.46 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 201.3 (C=O), 161.2 (C – 8a), 134.8 (C – 7), 127.8 (C – 5), 118.5 (C – 6), 117.4 (C – 8), 114.8 (C – 5a), 79.1 (C – 2), 48.7 (CH₂), 26.5 (CH₃).

5-Cloro-2,2-dimetil-4-cromanona (18c): p.f.: 106 °C (lit. 107 – 108 °C¹²); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H – 7), 6.97 (m, 2 H, H – 6 y H – 8), 2.75 (s, 2 H, CH₂), 1.46 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 201.0 (C=O), 160.3 (C – 8a), 130.0 (C – 5), 127.7 (C – 7), 123.8 (C – 8), 121.5 (C – 6), 120.2 (C – 5a), 80.1 (C – 2), 49.9 (CH₂), 26.6 (CH₃).

7-Acetil-2,2-dimetil-4-cromanona (19b): se obtuvo como un aceite incoloro; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H – 5), 7.51 (dd, *J* = 1.4 and 8.8 Hz, 1 H, H – 6), 7.49 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, H – 8), 2.76 (s, 2 H, CH₂), 2.60 (s, 3 H, COCH₃), 1.47 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 197.4 (COCH₃), 192.1 (C=O), 159.9 (C – 8a), 143.1 (C – 7), 127.0 (C – 5), 122.8 (C – 5a), 119.8 (C – 6), 118.6 (C – 8), 79.7 (C – 2), 48.8 (CH₂), 27.0 (COCH₃), 26.6 (CH₃).

5-Acetil-2,2-dimetil-4-cromanona (19c): se obtuvo como un aceite incoloro; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (dd, *J* = 7.3 and 8.4 Hz, 1 H, H – 7), 6.96 (dd, *J* = 1.0 and 8.4 Hz, 1 H, H – 6), 6.72 (dd, *J* = 1.0 and 7.3 Hz, 1 H, H – 8), 2.74 (s, 2 H, CH₂), 2.44 (s, 3 H, COCH₃), 1.47 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 205.2 (COCH₃), 192.0 (C=O), 160.0 (C – 8a), 143.8 (C – 5), 136.1 (C – 7), 119.5 (C – 6), 117.5 (C – 8), 116.7 (C – 5a), 79.5 (C – 2), 48.8 (CH₂), 30.8 (COCH₃), 26.5 (CH₃).

2,2-Dimetil-7-nitro-4-cromanona (20b): se obtuvo como un aceite amarillento; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H – 5), 7.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, H – 8), 7.79 (d, *J* = 1.2 y 8.0 Hz, 1 H, H – 6), 2.81 (s, 2 H, CH₂), 1.50 (s, 6 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 195.0 (C=O), 163.9 (C – 8a),

151.1 (C – 7), 128.0 (C – 5), 115.1 (C – 6), 114.3 (C – 8), 114.2 (C – 5a), 80.1 (C – 2), 48.6 (CH₂), 27.7 (CH₃). *Anal.* Calculado para C₁₁H₁₁NO₄ C 59.73, H 5.01, N 6.33. Hallado: C 59.71, H 5.04, N 6.31.

L. Datos físicos y espectroscópicos de los regio isómeros orto reordenados.

1-(2-Hidroxifenil) isobutenil cetona (**1b**):⁷ se obtuvo como un aceite incoloro; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 12.8 (bs, 1 H, OH), 7.88 – 7.82 (m, 1 H, ArH, H-3), 7.59 – 7.50 (m, 2 H, ArH, H-4, H-5), 6.97 – 6.93 (m, 1 H, ArH, H-6), 6.37 (m, 1 H, HC=C), 2.25 (m, J = 1.5 Hz, 3 H, CH₃), 2.05 (m, J = 1.5 Hz, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 179.7 (C=O), 162.8 (C – 1), 149.6 (C – 3'), 136.2 (C – 5), 128.9 (C – 3), 121.9 (C – 4), 119 (C-6), 117.3 (C – 2'), 116.7 (C – 2), 27.9 (CH₃), 23.1 (CH₃).

1-(2-Hidroxi-5-metilfenil) isobutenil cetona (**2b**): se obtuvo como un aceite incoloro; RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 12.62 (1 H, Ar-OH), 7.55 (1 H, d, J_{3,5} 1.4, 3-H), 7.26 (1 H, dd, J_{5,6} 8.4 and J_{3,5} 1.4, 5-H), 6.89 (1 H, d, J_{5,6} 8.4, 6-H), 6.78 (1 H, s, C=C-H), 2.32 (3 H, s, Ar-CH₃), 2.21 (3 H, s, Me), 2.06 (3 H, s, Me). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) 196.3 (C=O), 161.1 (1-C), 157.5 (9-C), 136.8 (3-C), 129.6 (5-C), 127.6 (4-C), 121.5 (2-C), 120.2 (6-C), 119.8 (5a-C), 115.3 (8-C), 28.2 (Ar-CH₃), 21.4 (Me), 20.6 (Me). *Anal.* Found: C, 75.73; H, 7.40. C₁₂H₁₄O₂ requires C, 75.76; H, 7.42%.

1-(2-Hidroxi-5-fenoxifenil) isobutenil cetona (**3b**) se obtuvo como un aceite incoloro; RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 12.63 (s, 1 H, ArOH), 7.50 (d, J_{3,5} = 2.8 Hz, 1 H, H-3), 7.37 – 7.26 (m, 1 H, H-4'), 7.19 (dd, J_{3,5} = 2.6 y J_{5,6} = 8.8 Hz, 1 H, H-5), 7.09 (d, J_{5,6} = 8.8 Hz, 1 H, H-6), 7.02 – 6.92 (m, 2 H, H-2' y H-3'), 6.68 (s, 1 H, H-C=C), 2.27 (s, 3 H, CH₃), 2.02 (s, 3 H, CH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 195.5 (C=O), 159.8 (C – 1'), 159.0 (C – 1), 158.5 (C – 4), 147.4 (C=C-H), 129.8 (C – 3'), 128.6 (C – 5), 122.5 (C – 4'), 120.5 (C – 2), 120.7 (C – 3), 119.7 (C – 2'), 119.6 (C – 6), 117.9 (C=C-H), 28.3 (CH₃), 21.5 (CH₃). *Anal.* Hallado: C, 76.03; H, 5.97. C₁₇H₁₆O₃ requiere C, 76.10; H, 6.01%.

1-(2-Hidroxi-5-clorofenil) isobutenil cetona (**4b**) se obtuvo como un aceite incoloro; RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 12.70 (1 H, Ar-OH), 7.35 (1 H, dd, J_{5,6} 9.0 y J_{3,5} 2.2, 5-H), 7.32 (1 H, d, J_{3,5} 2.2, 3-H), 7.05 (1 H, d, J_{5,6} 9.0, 6-H), 5.91 (1 H, s, C=C-H), 2.24 (3 H, s, Me), 2.00 (3 H, s, Me). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 195.0 (C=O), 160.6 (1-C), 149.2 (9-C), 135.5 (4-C), 129.3 (3-C), 123.2 (5-C), 120.1 (2-C), 119.4 (8-C), 114.9 (6-C), 27.7 (Me), 20.5 (Me).

1-(2-Hidroxi-5-nitrofenil) isobutenil cetona (**5b**) se obtuvo como un aceite incoloro; RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 13.10 (1 H, Ar-OH), 8.27 (1 H, d, J_{5,6} 8.3, 6-H), 8.10 (1 H, d, J_{3,5} 2.1, 3-H), 6.91 (1 H, dd, J_{3,5} 8.3 y J_{5,6} 2.1, 5-H), 5.97 (1 H, s, C=C-H), 2.17 (3 H, s, Me), 1.97 (3 H, s, Me). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 195.0 (C=O), 166.1 (1-C), 149.6 (9-C), 140.1 (4-C), 132.4 (3-C), 124.8 (5-C), 118.0 (2-C), 117.3 (8-C), 117.4 (6-C), 27.9 (Me), 21.4 (Me). *Anal.* Hallado: C, 59.81; H, 5.05; N, 6.28. C₁₁H₁₁NO₄ requiere C, 59.73; H, 5.01; N, 6.33%.

1-(2-Hidroxi-4,5-metilendioxfenil)-3-metil-2-buten-1-ona (**6b**). p.f. 99-100 °C⁷. RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 7.30 (1 H, s, 3-H), 6.5 (1 H, s, 6-H), 6.00 (2 H, s, O-CH₂-O), 5.90 (1 H, s, C=C-H), 2.20 (3 H, s, Me), 2.00 (3 H, s, Me).

1-(2-Hidroxinaftil) isobutenil cetona (**7b**): p.f. 105 – 106 °C⁷; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 15.20 (bs, 1 H, OH), 8.43 (m, 1 H, H-8), 7.80 – 7.12 (m, 5 H, Ar-H), 6.80 (m, 1 H, HC=C), 2.20 (s, 3 H, CH₃), 2.00 (s, 3 H, CH₃).

3-(2-Hidroxinaftil) isobutenil cetona (**8b**): p.f. 110 °C⁷; RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 15.20 (1 H, bs, OH), 8.43 (1 H, m, 8-H), 7.80–7.12 (5 H, m, Ar-H), 6.80 (1 H, m, C=C-H), 2.20 (3 H, s, Me), 2.00 (s, 3 H, Me). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 182 (C=O), 166.9 (2-C), 149.7 (3'-C), 139.3 (4-C), 134.3 (8a-C), 131.9 (5-C), 129.7 (7-C), 127.8 (4a-C), 125.4 (8-C), 125.1 (6-C), 121.4 (3-C), 117.2 (2'-C), 113.5 (1-C), 27.9 (Me), 23.1 (Me).

1-(2-Hidroxiquinolil) isobutenil cetona (**9b**): p.f. 143 °C⁷. RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 11.8 (1 H, bs, OH), 8.71 (1 H, dd, *J*_{2,3} 5 y *J*_{2,4} 2, 2-H), 7.97 (1 H, d, *J*_{6,5} 8.5, 6-H), 7.89 (1 H, dd, *J*_{4,3} 5 y *J*_{4,2} 2, 4-H), 7.54 (1 H, d, *J*_{5,6} 8.5, 5-H), 7.32 (1 H, q, *J*_{3,2} 5, 3-H), 6.37 (1 H, s, C=C-H), 2.17 (3 H, s, Me), 1.97 (3 H, s, Me). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 178.1 (C=O), 162.6 (8-C), 150.9 (1-C), 150.0 (3'-C), 141.8 (4a-C), 139.4 (3-C), 138.3 (8a-C), 126.9 (6-C), 124.6 (5-C), 122.1 (2-C), 121.2 (7-C), 117.3 (2'-C), 28.0 (Me), 23.1 (Me).

L. Datos físicos y espectroscópicos de los regio isómeros para reordenado.

4-(1-Hidroxifenil) isobutenil cetona (**1d**): p. f. 99 °C⁷; RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (m, 2H, Ar-H), 6.87 (m, 2H, Ar-H), 6.70 (m, 1 H, HC=C), 5.77 (s, 1H, OH), 2.18 (d, 3 H, *J* = 1.5 Hz, CH₃), 2.00 (d, 3 H, *J* = 1.5 Hz, CH₃).

4-(1-Hidroxinaftil) isobutenil cetona (**7d**): p.f. 141 – 142 °C⁷; RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 8.68 (1 H, m, 5-H), 8.30 (1 H, m, 8-H), 7.72 – 6.80 (4 H, m, Ar-H), 6.57 (1 H, m, C=C-H), 2.19 (3 H, s, Me), 2.00 (3 H, s, Me).

M. Datos físicos y espectroscópicos de las aril acetamidas 22 – 34.

4-Metilacetanilida (**22**): p.f. 150 – 151 °C (lit. 150 °C²¹); RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 7.87 (1 H, ba, NH), 7.39 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 3-H y 5-H), 7.09 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 2-H y 6-H), 2.30 (3H, s, NHCOCH₃), 2.14 (3H, s, ArCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 168.7 (C=O), 135.4 (1-C), 134.0 (4 – C), 129.4 (3-C y 5-C), 120.2 (2-C y 6-C), 24.4 (COCH₃), 20.9 (ArCH₃).

4-Metoxiacetanilida (**23**): p.f. 130 °C (lit. 130 – 131 °C²²); RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃) δ 7.50 (1 H, ba, NH), 7.38 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, 2-H y 6-H), 6.82 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, 3-H y 5-H), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.12 (3H, s, COCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 168.7 (C=O), 156.4 (4 – C), 131.1 (1-C), 122.1 (2-C y 6-C), 114.1 (3-C y 5-C), 55.5 (OCH₃), 24.2 (COCH₃).

4-Fenoxiacetanilida (**24**): p.f. 131 – 132 °C (lit. 130 – 132 °C²³); RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃) δ 9.97 (1 H, bs, NH), 7.60 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 2-H y 6-H), 7.37 (2H, m, 3'-H y 5'-H), 7.06 (1H, m, 4'-H), 6.97 (4H,

m, 3-H 5 – H, 2' – H y 6' -H), 2.30 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168.0 (C=O), 157.3 (1' -C), 151.4 (4 – C), 135.2 (1 – C), 129.4 (3' – C), 122.8 (4' – C), 120.6 (2-C), 119.4 (3 – C), 117.7 (2' – C), 23.8 (COCH_3).

4-Cloroacetanilida (25): p.f. 178 °C (lit. 178 – 179 °C²⁴); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 10.07 (1 H, bs, NH), 7.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 3-H y 5-H), 7.33 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, 2-H y 6-H), 2.04 (3H, s, COCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 173.7 (C=O), 143.5 (1 – C), 133.8 (3 – C y 5 – C), 131.7 (4 – C), 125.7 (2 –C y 6 – C), 29.2 (COCH_3).

4-Cianoacetanilida (26): p.f. 205 °C (lit. 204 – 205 °C²⁵); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 10.37 (1 H, bs, NH), 7.76 (4H, m, 2 – H, 3 – H, 5 – H y 6-H), 2.09 (3H, s, COCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 169.1 (C=O), 143.4 (1 – C), 133.4 (3 – C y 5 – C), 119.0 (CN), 118.8 (2 – C y 6 – C), 104.6 (4 – C), 24.9 (COCH_3).

4-Acetilacetanilida (27): p.f. 169 – 170 °C (lit. 168 – 170 °C²⁶); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 10.28 (1 H, bs, NH), 7.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 3-H y 5-H), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2-H y 6-H), 2.52 (3H, s, COCH_3), 2.09 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 196.4 (COCH_3), 168.9 (NHCOCH_3), 143.5 (1 – C), 131.4 (4 – C), 129.4 (3 – C y 5 – C), 118.1 (2 –C y 6 – C), 26.4 (COCH_3), 24.1 (NHCOCH_3).

4-Nitroacetanilida (28): p.f. 215 °C (lit. 215 – 217 °C²⁷); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 10.50 (1H, bs, NH), 8.81 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, 3-H y 5-H), 7.80 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, 2-H y 6-H), 2.16 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 169.2 (CO), 145.3 (4 – C), 141.9 (1 – C), 124.8 (3 – C y 5 – C), 118.4 (2 – C y 6 – C), 24.1 (COCH_3).

2-Metilacetanilida (29): p.f. 108 – 109 °C (lit. 109 – 110 °C²⁸); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 10.39 (1H, bs, NH), 7.68 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 6-H), 7.19 (3H, m, 3 – H, 4-H, 5 – H), 2.24 (3H, s, ArCH_3), 2.18 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168.6 (CO), 135.6 (1 – C), 130.5 (3 – C), 128.0 (2 – C), 126.7 (5 – C), 125.5 (4 –C), 123.7 (6 – C), 24.3 (COCH_3), 17.8 (ArCH_3).

2-Cloroacetanilida (30): p.f. 86 – 87 °C (lit. 88 – 89 °C²¹); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 9.54 (1H, bs, NH), 7.70 (1H, dd, $J = 1.0$ y 7.8 Hz, 6-H), 7.48 (1H, dd, $J = 1.6$ y 7.6 Hz, 3 – H), 7.32 (1H, dt, $J = 1.2$ y 7.6 Hz, 5-H), 7.18 (1H, dt, $J = 1.6$ y 8.0 Hz, 4-H), 2.10 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168.6 (CO), 134.9 (1 – C), 129.3 (3 – C), 127.3 (5 – C), 126.5 (2 – C), 126.3 (4 –C), 126.1 (6 – C), 23.2 (COCH_3).

3-Metilacetanilida (31): p.f. 65 – 66 °C (lit. 65 °C²⁹); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7.85 (1H, bs, NH), 7.33 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 8-H), 7.26 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, 3-H), 7.17 (1H, t, $J = 7.6$, 5-H), 6.91 (1H, dd, $J = 1.2$ y 7.6 Hz, 4-H), 2.30 (3H, s, ArCH_3), 2.14 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168.8 (CO), 138.8 (1 – C), 137.9 (3 – C), 128.8 (5 – C), 125.1 (4 – C), 120.7 (2 –C), 117.2 (6 – C), 24.5 (COCH_3), 21.5 (ArCH_3).

3-Cloroacetanilida (32): p.f. 74 °C (lit. 79 °C³⁰); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 10.14 (1H, bs, NH), 7.81 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, 2-H), 7.42 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz y 8.2 Hz, 4-H), 7.33 (1H, t, $J = 7.6$, 5-H), 7.08 (1H, dd,

$J = 1.4$ y 7.8 Hz, 4-H), 2.12 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168.6 (CO), 140.6 (1 - C), 132.9 (3 - C), 130.3 (5 - C), 122.6 (4 - C), 118.3 (2 - C), 117.2 (6 - C), 24.0 (COCH_3).

3-Nitroacetanilida (33): p.f. 153 – 154 °C (lit. 154 – 155 °C³¹); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 10.43 (1H, bs, NH), 8.61 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 2-H), 7.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 4-H), 7.86 (1H, d, $J = 8.4$, 6-H), 7.58 (1H, t, $J = 7.8$ y 8.4 Hz, 5-H), 2.10 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 169.3 (CO), 148.1 (3 - C), 140.6 (1 - C), 130.3 (5 - C), 125.0 (6 - C), 117.7 (4 - C), 113.2 (2 - C), 24.3 (COCH_3).

3,4-Dimetoxiacetanilida (34): p.f. 130 – 131 °C (lit. 130 – 131 °C³²); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7.42 (1H, bs, NH), 7.30 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 2-H), 6.87 (1H, dd, $J = 2.1$ y 8.6 Hz, 6 - H), 6.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 5-H), 3.85 (6H, s, OCH_3), 2.15 (3H, s, NHCOCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168.4 (CO), 149.0 (3 - C), 145.8 (4 - C), 131.5 (1 - C), 112.0 (5 - C), 111.2 (2 - C), 105.1 (6 - C), 56.1 (OCH_3), 24.5 (COCH_3).

N. Datos físicos y espectroscópicos de los regio isómeros orto y para de las acetilanilidas sustituidas.

2-Acetanilina (21a): aceite amarillento³³; RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7.71 (1H, dd, $J = 1.2$ y 8.3 Hz, 3-H), 7.26 (1H, dt, $J = 1.3$ y 8.3 Hz, 5-H), 6.68 – 6.60 (2H, m, 4-H y 6-H), 2.25 (3H, s, COCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 200.8 (C=O), 150.3 (1-C), 134.4 (5-C), 132.1 (3-C), 118.2 (2-C), 117.2 (4-C), 115.7 (6-C), 27.9 (COCH_3).

4-Acetanilina (21b): 106 °C (lit. 106 – 107 °C³⁴); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7.81 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz, 3-H y 5-H), 6.66 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz, 2-H y 6-H), 2.51 (3 H, s, COCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 196.7 (C=O), 151.4 (1-C), 130.7 (3-C y 5-C), 127.6 (4-C), 113.7 (2-C y 6-C), 26.1 (COCH_3).

2-Amino-5-metilacetofenona (22a): 51 °C (lit. 50 – 51 °C³⁵); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7.49 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, 3 - H), 7.09 (1H, dd, $J = 1.4$ y 8.4 Hz, 5-H), 6.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 6-H), 2.56 (3H, s, COCH_3), 2.25 (3H, s, ArCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 200.7 (C=O), 148.2 (1-C), 135.6 (5 - C), 131.7 (3 - C), 124.7 (4-C), 118.1 (2-C), 117.3 (6-C), 27.9 (COCH_3), 20.4 (ArCH_3).

2-Amino-5-metoxiacetofenona (23a): 51 - 52 °C (lit. 52 °C³³); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7.18 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, 3 - H), 6.97 (1H, dd, $J = 2.8$ y 9.0 Hz, 5-H), 6.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 6-H), 5.9 (1H, bs, NH), 3.78 (3H, s, OCH_3), 2.57 (3H, s, COCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 200.8 (C=O), 150.0 (1-C), 145.0 (4 - C), 123.1 (5 - C), 118.6 (6-C), 118.1 (2-C), 114.8 (3-C), 56.1 (OCH_3), 28.0 (COCH_3).

2-Amino-5-fenoxiacetofenona (24a): 124 °C; RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7.46 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 3 - H), 7.33 (2H, t, $J = 7.8$, 3'-H y 5'-H), 7.16 (1H, bs, NH), 7.06 (1H, dd, $J = 2.6$ y 8.6 Hz, 5-H), 7.04 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 4'-H), 6.90 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, 2'-H y 6'-H), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 6-H y 2-H), 2.47 (3H, s, COCH_3). RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 199.5 (C=O), 158.6 (1'-C), 148.1 (4 - C), 143.2 (1-C), 129.7 (3'-C), 127.9 (5-C), 122.7 (4'-C), 121.9 (3-C), 118.4 (6 - C), 116.5 (2'-C), 116.2 (2-C), 27.8 (COCH_3).

2-Amino-5-cloroacetofenona (25a): 96 – 98 °C (lit. 98 °C³⁶); RMN- ^1H (200 MHz; CDCl_3): δ 7.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 3 - H), 7.27 (1H, dd, $J = 2.4$ y 9.0 Hz, 5-H), 6.79 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 6-H), 2.52 (3H, s,

COCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 199.3 (C=O), 149.6 (1-C), 133.9 (5 - C), 130.8 (3 - C), 118.7 (6-C), 117.2 (2-C), 117.1 (4-C), 27.8 (COCH₃).

2-Amino-5-cianoacetofenona (26a): 131 – 132 °C (lit. 132 – 133,5 °C³⁷); RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 8.23 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 3 - H), 7.93 (bs, 1H, NH), 7.55 (1H, d, *J* = 2.0 y 8.8 Hz, 5-H), 6.85 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 6-H), 2.51 (3H, s, COCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 199.6 (C=O), 153.5 (1-C), 138.1 (5 - C), 135.8 (3 - C), 119.6 (CN), 117.6 (6-C), 116.4 (2-C), 95.3.1 (4-C), 27.8 (COCH₃).

2-Amino-5-acetilacetofenona (27a): 153 °C (lit. 153 – 154 °C³⁸); RMN-¹H (200 MHz; CDCl₃): δ 8.37 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, 3 - H), 7.83 (1 H, dd, *J* = 1.4 y 8.1 Hz, 5 - H), 7.67 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 6 - H), 2.52 (6H, s, COCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 199.6 (C=O), 153.5 (1-C), 138.1 (5 - C), 135.8 (3 - C), 119.6 (CN), 117.6 (6-C), 116.4 (2-C), 95.3.1 (4-C), 27.8 (COCH₃).

Amino-3-metilacetofenona (29a): 55 °C (lit. 55 – 56 °C³⁹); RMN-¹H (200 MHz; DMSO-*d*₃): δ 7.64 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5-H), 7.20 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, 3 - H), 6.60 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, 4 - H), 2.60 (3H, s, NHCOCH₃), 2.17 (3H, s, ArCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₃): δ 201.1 (CO), 148.8 (1 - C), 135.0 (3 - C), 130.1 (5 - C), 123.3 (2 - C), 117.6 (6 - C), 115.0 (4 - C), 28.1 (COCH₃), 17.2 (ArCH₃).

4-Amino-3-metilacetofenona (29b): 109 – 110 °C (lit. 110 °C⁴⁰); RMN-¹H (200 MHz; DMSO-*d*₃): δ 7.68 (1H, d, *J* = 1.8 y 8.0 Hz, 5-H), 7.65 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 3 - H), 6.64 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 6 - H), 2.50 (3H, s, NHCOCH₃), 2.18 (3H, s, ArCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₃): δ 196.8 (CO), 149.4 (1 - C), 131.3 (3 - C), 128.6 (5 - C), 127.8 (4 - C), 121.0 (2 - C), 113.5 (6 - C), 26.1 (COCH₃), 17.2 (ArCH₃).

2-Amino-4,5-dimetoxiacetofenona (33a): 106 – 107 °C (lit. 106 – 108 °C⁴¹); RMN-¹H (200 MHz; DMSO-*d*₃): δ 7.08 (1H, s, 5-H), 6.10 (1H, s, 2 - H), 3.85 (6H, s, OCH₃), 2.51 (3H, s, NHCOCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₃): δ 198.4 (CO), 155.4 (3 - C), 147.6 (4 - C), 140.0 (1 - C), 114.1 (5 - C), 106.9 (6 - C), 99.2 (2 - C), 56.1 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 27.8 (COCH₃).

2-Amino-5,6-dimetoxiacetofenona (33b): 60 °C (lit. 60 – 61 °C⁴²); RMN-¹H (200 MHz; DMSO-*d*₃): δ 7.17 (1H, s, *J* = 8.1 Hz, 5-H), 6.14 (1H, s, *J* = 8.1 Hz, 6 - H), 3.85 (6H, s, OCH₃), 2.47 (3H, s, NHCOCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₃): δ 198.7 (CO), 149.1 (3 - C), 138.7 (4 - C), 130.9 (1 - C), 128.8 (6 - C), 110.8 (5 - C), 101.3 (2 - C), 55.8 (OCH₃), 27.9 (COCH₃).

2-Acetil-1-naftilamina (35a): 122 °C (lit. 122 – 124 °C⁴³); RMN-¹H (200 MHz; DMSO-*d*₃): δ 7.92 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 3-H), 7.73 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, 6 - H), 7.62 – 7.42 (3H, m, 5 - H, 7 - H y 8 - H), 7.05 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz, 4 - H), 2.67 (3H, s, NHCOCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₃): δ 200.4 (CO), 149.0 (1 - C), 136.4 (8a - C), 131.2 (4a - C), 128.9 (4 - C), 128.4 (5 - C), 127.5 (8 - C), 125.5 (3 - C), 123.8 (2 - C), 121.8 (6 - C), 115.3 (7 - C), 28.5 (COCH₃).

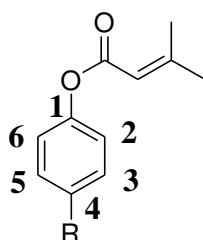
4-Acetil-1-naftilamina (35b): 130 – 131 °C (lit. 130 – 132 °C⁴³); RMN-¹H (200 MHz; DMSO-*d*₃): δ 9.21 (1H, dd, *J* = 1.2 y 8.8 Hz, 5-H), 7.96 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 3 - H), 7.80 (1H, dd, *J* = 1.4 y 8.2 Hz, 8 - H), 7.62 (1 H, dt, *J* = 1.4 y 8.8 Hz, 6 - H), 7.49 (1 H, dt, *J* = 1.2 y 8.8 Hz, 7 - H), 6.70 (1 H, d, *J* = 8.2 Hz, 2 - H), 4.69 (1H, bs, NHCOCH₃), 2.70 (3H, s, NHCOCH₃). RMN-¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₃): δ 199.5 (CO),

146.7 (1 – C), 137.5 (8a – C), 130.3 (4a – C), 133.1 (5 – C), 128.5 (8 – C), 127.4 (7 – C), 125.4 (6 – C), 120.5 (3 – C), 106.8 (2 – C), 29.1 (COCH₃)

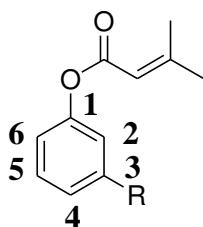
L. Cálculos Semi Empíricos.

Se calculó la geometría del estado estacionario, el calor de formación y la distribución de carga estática de algunos ésteres y de los iones fenóxido de los intermediario o-hidroxifenona **A**, **B** y **C** utilizando el método parametrizado Semi Empírico AM1 como está implementado en el programa HyperChem que ha sido considerado efectivo para el estudio de moléculas que contienen heteroátomos, comparado con otros métodos como MINDO/3 o MNDO.

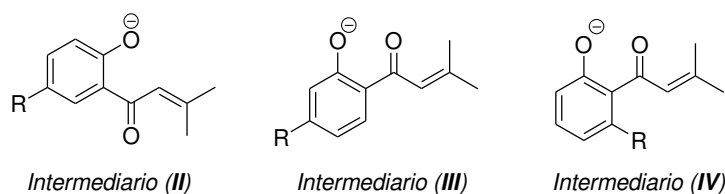
Tabla 1. Valores de densidad de carga de algunos 3-metil-2-butenato de arilo *para* sustituidos.



Compuesto	R	Valores de densidad de carga					
		C – 1	C – 2	C – 3	C – 4	C – 5	C – 6
1	H	0.057	-0.135	-0.113	-0.143	-0.112	-0.165
2	CH ₃	0.094	-0.141	-0.103	-0.093	-0.107	-0.187
4	Cl	0.103	-0.138	-0.097	-0.088	-0.098	-0.187
5	NO ₂	0.117	-0.154	-0.046	-0.156	-0.043	-0.192
10	CH ₃ O	0.016	-0.098	-0.190	0.070	-0.141	-0.127
3	PhO	0.026	-0.106	-0.169	0.060	-0.133	-0.132
11	Ph	0.049	-0.134	-0.109	-0.041	-0.108	-0.149
12	<i>t</i> -Bu	0.042	-0.146	-0.118	-0.060	-0.120	-0.132
13	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	0.081	-0.149	-0.062	-0.165	-0.078	-0.170

Tabla 2. Valores de densidad de carga de algunos 3-metil-2-butenato de arilo *meta* sustituidos.

Compuesto	R	Valores de densidad de carga					
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
16	CH ₃ O	0.085	-0.212	0.093	-0.165	-0.086	-0.189
17	CH ₃	0.055	-0.136	-0.054	-0.141	-0.112	-0.162
18	Cl	0.063	-0.131	-0.048	-0.135	-0.107	-0.158
20	NO ₂	0.051	-0.077	-0.116	-0.081	-0.124	-0.120

Tabla 3. Valores de densidad de carga de los intermediarios *orto*-hidroxifenonas aniónicos.

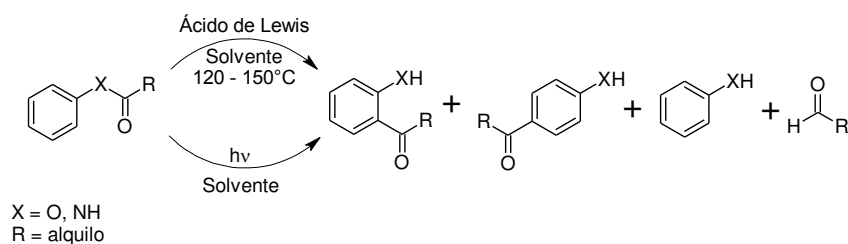
R	Densidades de carga					
	Intermediario (II)		Intermediario (III)		Intermediario (IV)	
	Ar-O ⁻	C-β	Ar-O ⁻	C-β	Ar-O ⁻	C-β
OCH ₃	-0,496	-0,103	-0,494	-0,103	-0,492	-0,105
OPh	-0,478	-0,095	---	---	---	---
<i>t</i> -Bu	-0,493	-0,103	---	---	---	---
CH ₃	-0,495	-0,204	-0,490	-0,105	-0,499	-0,107
H	-0,498	-0,105	-0,498	-0,105	-0,498	-0,105
Cl	-0,485	-0,097	-0,484	-0,097	-0,487	-0,102
NO ₂	-0,445	-0,078	-0,468	-0,005	-0,477	-0,085

Referencias

- ¹ Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D., *Purification of Laboratory Chemicals*, Third Edition, Pergamon
- ² *Handbook of Photochemistry*, Eds. L. S. Murov, I. Carlmichael and G. L. Hug, Marcel Dekker, New York, 2nd edn., (1993).
- ³ Bonesi, S. M.; Erra Balsells, R., *J. Lumin.*, **93**, 51, (2001).
- ⁴ (a) Braslavsky, S. E. and Kuhn, H. J., *Provisional List of Actinometers Commission III.3*, IUPAC, Mülheim-an-der-Ruhr, (1987); (b) C. G. Hatchard and C. A. Parker, *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **235**, 518 (1956).
- ⁵ (a) Bonesi, S. M.; Erra Balsells, R., *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, **56**, 55, (1991); (b) Shizuka, H; Tanaka, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 909, (1969).
- ⁶ [(a) Galbavy E. S., Ram, K., Anastasio, C., *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **209**, 186–192 (2010); (b) Dulin, D.; Mill, T., *Environ. Sci. Technol.*, **16**, 815, (1982)
- ⁷ Samaniego López, C.; Erra Balsells, R.; Bonesi, S. M., *Tetrahedron Letters*, **51**, 4387 – 4390, (2010).
- ⁸ Camps, F.; Coll, J.; Colomina, O.; Messegueur, A., *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 363, (1985).
- ⁹ Miranda, M. A.; Primo, J.; Tormos, R. *Heterocycles*, **32**, 1159, (1991).
- ¹⁰ Miranda, M. A.; Primo, J.; Tormos, R. *Heterocycles*, **27**, 673, (1988).
- ¹¹ Asolkar, R. N.; Kamat, V. P.; Wagner-Dobler, I.; Laatsch, H., *J. Nat. Prod.*, **65**, 1664, (2002).
- ¹² Hepworth, J. D.; Jones, T. K.; Livingstone, R., *Tetrahedron*, **37**, 2613, (1981).
- ¹³ Tripathi, A. K.; Koul, S.; Taneja, S. C., *Indian J. Chem., Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry*, **48**, 301, (2009).
- ¹⁴ Wang, Q.; She, X.; Ma, J.; Pan, X., *Tetrahedron Asymmetry*, **15**, 29, (2004).
- ¹⁵ Seboek, P.; Timar, T.; Eszenyi, T.; Patonay, T., *J. Org. Chem.*, **59**, 6318, (1994).
- ¹⁶ Buckle, D. R.; Houge-Frydrych, C. S. V.; Pinto, I. L.; Smith, D. G.; Tedder, J. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **63**, (1991).
- ¹⁷ Terreaux, Ch.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K., *Phytochemistry*, **49**, 461, (1998).
- ¹⁸ Kabbe, H-J.; Widdig, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **21**, 247, (1982).
- ¹⁹ Koever, J.; Sandor, A., *Zeitschrift Naturforschung B: Chem. Sciences*, **60**, 792, (2005).
- ²⁰ Vinot, N.; Maitte, P., *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1013, (1989).
- ²¹ Brahmachari, G.; Laskar, S.; Sarkar, S., *J. Chem. Res.*, **34**, 288 – 295 (2010).
- ²² Niralwad, K. S.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S, *Letters in Organic Chemistry*, **8**, 274 – 277 (2011).
- ²³ Chen, W.; Li, J.; Fang, D.; Feng, Ch.; Zhang, Ch., *Organic Letters*, **10**, 4565 – 4568 (2008).
- ²⁴ Pearson, D. E.; Carter, K. N.; Greer, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5905 - 5908 (1953).
- ²⁵ Srivastava, R. M.; Neves Filho, R. A. W.; da Silva, C. A.; Bortoluzzi, A. J., *Ultrasonic Sonochemistry*, **16**, 737 – 742 (2009).
- ²⁶ Saez, R.; Otero, M. D.; Batanero, B.; Barba, F., *J. Chem. Res.*, **9**, 492 – 494 (2008).
- ²⁷ Gowda, B. T.; Lakshmipathy, J. K., *Zeitschrift fuer Naturforschung A: Physical Sciences*, **61**, 595 – 599 (2006).
- ²⁸ Eshghi, H.; Shafieyoon, P., *J. Chem. Res.*, **12**, 802 – 805 (2004).
- ²⁹ Nemade, A. M.; Zope, V. S.; Bonde, S. L., *International J. Chem. Sci.*, **5**, 519 – 528 (2007).
- ³⁰ Dey, B. B.; Maller, R. Krishna; Pai, B. R., *J. Sci. Industrial Res.*, **10B**, 140 – 144 (1951).

- ³¹ Princy, G.; Satya, P., *Green Chem.*, **13**, 2365 – 2372 (2011).
- ³² Mizuno, M.; Inagaki, A.; Yamashita, M.; Soma, N.; Maeda, Y.; Nakatani, H., *Tetrahedron*, **62**, 4065 – 4070 (2006).
- ³³ Su, W.; Jim, C., *J. Chem. Soc.*, 611 (2004).
- ³⁴ Elad, D.; Rao, D. V.; Stenberg, V. I., *J. Org. Chem.*, **30**, 3252 (1965).
- ³⁵ Basha, A.; Ahmed, S. S.; Farooqui, T. A., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3217 (1976).
- ³⁶ Elad, D.; Rao, D. V.; Stenberg, V. I., *J. Org. Chem.*, **30**, 3252 (1965).
- ³⁷ Simpson, J. C. E.; Atkinson, C. M.; Schofield, K.; Stephenson, O., *J. Chem. Soc.*, 646 (1945).
- ³⁸ Siegle, J.; Chritensen, B. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4186 (1950).
- ³⁹ Keneford, J. R.; Morley, J. S.; Simpson, J. C. E., *J. Chem. Soc.*, 1702 (1948).
- ⁴⁰ Sato, T., *Bull. Chem. Soc. Jp.*, **32**, 1130 (1959).
- ⁴¹ Zhao, S.; He, Y.-H.; Wu, D.; Guan, Z., *J. Fluorine Chem.*, **131**, 597 (2010).
- ⁴² Bandurco, V. T.; Schwender, Ch. F.; Bell, S. C.; Combs, D. W.; Kanojia, R. M.; Levine, S. D.; Mulvey, D. M.; Appollina, M. A.; Reed, M. S., *J. Med. Chem.*, **30**, 1421 (1987).
- ⁴³ Katsuhara, Y.; Maruyama, H.; Shigemitsu, Y.; Odaira, Y., *Tetrahedron Lett.*, **16**, 1323 (1973).

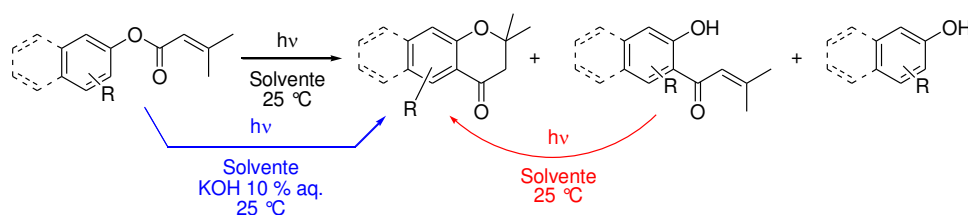
El reordenamiento de Fries es una reacción térmica donde se produce la migración [1,3] y [1,5] de un grupo acilo de un aril éster catalizada por un ácido de Lewis que forma los productos reordenados *orto*- y *para*-hidroxiarilalquil cetonas (ver *Esquema 1*). Esta reacción también se observa cuando el grupo funcional es amida o tioéster. Posteriormente, se observó que el mismo reordenamiento tiene lugar cuando se utiliza radiación UV en lugar de las condiciones térmicas. En las condiciones fotoquímicas, la reacción se la conoce como fotorreordenamiento de Fries (ver *Esquema 1*).



Esquema 1. Reordenamiento de Fries de ésteres y amidas

El fotorreordenamiento de Fries de aril ésteres permite preparar *orto*-hidroxifenonas mediante la ruptura homolítica del enlace O-CO para formar un nuevo enlace C-CO. Estos sintones son útiles en química orgánica ya que están involucrados como intermediarios claves en la síntesis de compuestos heterocíclicos tales como cromanonas, flavonas, auronas, entre otras, y que se caracterizan por presentar, en muchos casos, propiedades biológicas.

En este Trabajo de Tesis Doctoral se abordó la fotoquímica de 3-metil-2-butenosatos de (hetero)arilo en medios homogéneo y heterogéneo (sistema bifásico) tal cual se muestra en el *Esquema 2*. El fotorreordenamiento de Fries de estos compuestos no había sido estudiado en profundidad en fase homogénea, por lo tanto, se decidió estudiar sistemáticamente los aspectos fotofísicos, fotoquímico preparativo (distribución de fotoproductos) y proponer un mecanismo de reacción que describiera los resultados experimentales.

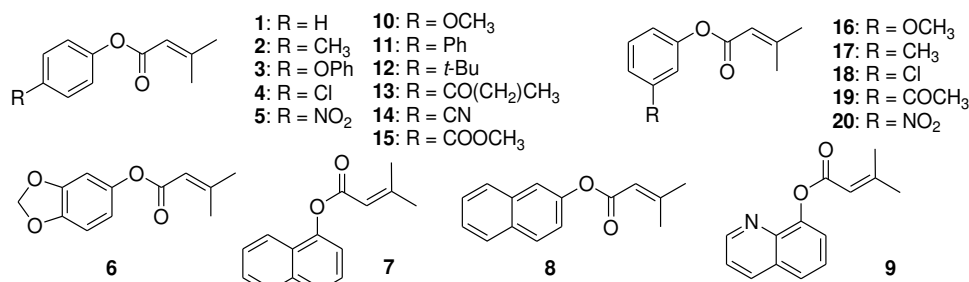


Esquema 2. Fotoquímica de 3-metil-2-butenosatos de arilo en medio homogéneo y heterogéneo.

Por otro lado, la elección de esta familia de compuestos resultó interesante porque cuando se llevó a cabo las irradiaciones en medio bifásico se obtuvieron las 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas en forma selectiva y con buenos a excelentes rendimientos químicos. Para nuestra satisfacción, este hallazgo permitió proponer a la fotorreacción como una metodología suave, conveniente y alternativa para la preparación de 4-cromanonas. Las 4-cromanonas tienen interés biológico dado que en su estructura está presente un anillo

heterocíclico: la benzo-4-pirano, la cual presenta propiedades terapéuticas muy importantes y diversas actividades farmacológicas. Además, las 4-cromanonas son sustratos que se comportan como sintones en síntesis orgánica y pueden utilizarse para preparar una diversidad de productos que en su estructura preservan al núcleo benzo-4-pirano y benzopirano.

Para realizar el estudio fotoquímico de los ésteres implicó previamente la preparación de 20 (veinte) 3-metil-2-butenato de arilo a partir de los correspondientes fenoles y que se aislaron y caracterizaron por métodos espectroscópicos y físico y cuyas estructuras se muestran en el *Esquema 3*.



Esquema 3. Estructuras de los 3-metil-2-butenato de arilo.

En el *Capítulo 2* de este trabajo de Tesis se describen los experimentos realizados cuando los ésteres **1** – **9** se irradiaron en diferentes solventes (ciclohexano, metanol y acetonitrilo), a temperatura ambiente y con distintas longitudes de onda de excitación ($\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$ y 313 nm), observándose en todos los casos los fotoproductos reordenados típicos de la reacción de fotorreordenamiento de Fries, además, del correspondiente fenol. Sin embargo, en la mezcla de reacción, curiosamente se detectó como fotoproducto a los derivados de la 2,2-dimetil-4-cromanona que no es un producto típico de la reacción de foto Fries. La formación de las 2,2-dimetil-4-cromanonas conjuntamente con los fotoproductos de la foto Fries nos permitió proponer que la fotorreacción ocurre en dos etapas consecutivas: primero tiene lugar el fotorreordenamiento de Fries de los ésteres que dan los regio isómeros reordenados y los correspondientes fenoles y, en una segunda etapa, el regio isómero *orto*, se convierte en el correspondiente derivado de la 2,2-dimetil-4-cromanona en condiciones fotoquímicas y/o térmicas, dependiendo marcadamente de la naturaleza del solvente utilizado.

De la familia de ésteres estudiada, el único que no cumple con el comportamiento fotoquímico general es el compuesto **5**, que presenta el grupo nitro en posición *para* del anillo aromático. Las irradiaciones del éster **5** en los tres solventes estudiados dieron como fotoproducto mayoritario el *para*-nitrofenol y, solamente en ciclohexano, se detectó un 5 % del regio isómero *orto*. Tal comportamiento fotoquímico se atribuyó a la eficiente población del estado electrónico excitado triplete de menor energía (T_1) que es el estado electrónico fotorreactivo. El cambio de multiplicidad se debe al acoplamiento spin – órbita debido al grupo nitro que presentan valores de rendimientos cuánticos de cruce de intersistema (ϕ_{isc}) del orden o mayor que 0,50. Para el resto de los ésteres estudiados el estado electrónico excitado de menor energía es el singulete.

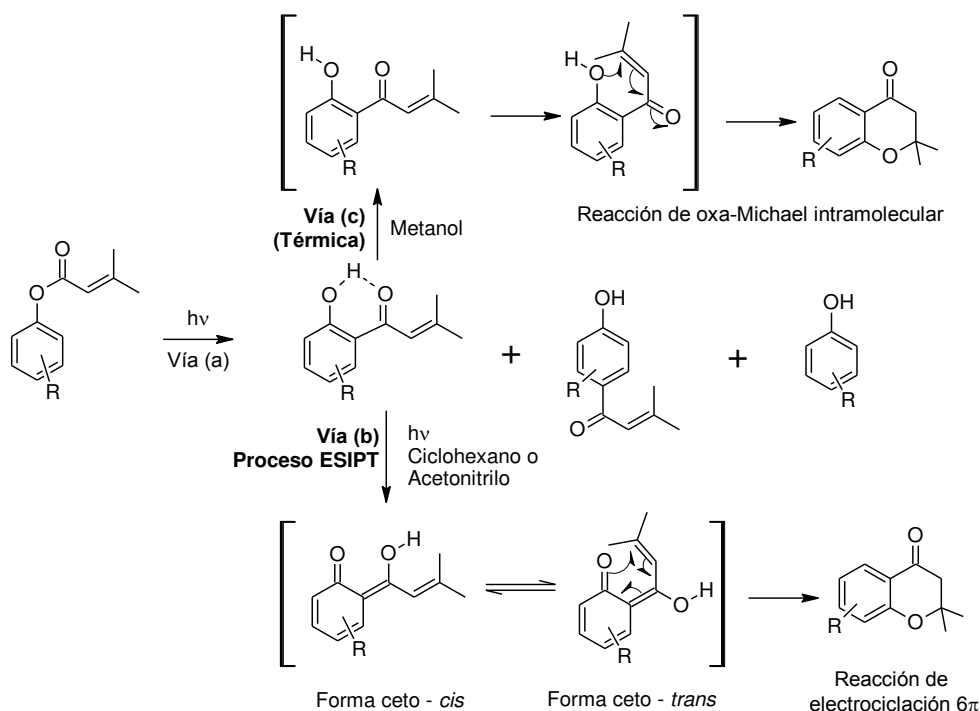
Para conocer la multiplicidad del estado electrónico fotorreactivo de la reacción de foto Fries de los ésteres se llevaron a cabo diversos experimentos:

- *la fotosensibilización con benzofenona del estado electrónico excitado triplete T_1* : este experimento permitió comprobar que cuando se puebla eficientemente el estado electrónico excitado triplete del sustrato no se produce el fotorreordenamiento de Fries.
- *quenching del estado electrónico excitado triplete T_1 con TMDD*: con este estudio se verificó que el estado electrónico excitado triplete no es el responsable de la formación de fotoproductos debido a que la presencia del quencher no afecta la distribución de los fotoproductos.
- *quenching físico de la fotorreacción y quenching de la emisión fluorescente de los ésteres con *p*-dicianobenceno*: el agregado de cantidades crecientes de *p*-dicianobenceno inhibe la fotorreacción de Fries así como la emisión fluorescente de los ésteres.

A partir de estos resultados se concluyó que el estado excitado foto reactivo de los 3-metil-2-butenos de arilo es el estado electrónico excitado singulete (S_1). Además, se concluyó que la población del estado electrónico excitado triplete (T_1) de los ésteres no es responsable de la formación de los fotoproductos y que éste se desactiva eficientemente por vía no radiativa (liberación de calor al medio).

El estudio de los procesos fotofísicos mediante espectroscopía de emisión fluorescente y fosforescente nos permitió concluir que tanto la emisión fluorescente, como la conversión interna así como también el cambio de multiplicidad son todos procesos fotofísicos que desactivan el estado electrónico excitado singulete de los ésteres y que compiten con la fotorreacción. Este último también es otro canal de desactivación del estado electrónico excitado singulete de los ésteres.

Paralelamente, también fue posible demostrar que las 2,2-dimetil-4-cromanonas se forman a partir del regio isómero *orto* que, a su vez, es un producto del fotorreordenamiento de Fries de los ésteres. Desde el punto de vista mecanístico (ver *Esquema 4*), logramos demostrar que la formación de las 2,2-dimetil-4-cromanonas depende marcadamente de la naturaleza del solvente empleado para realizar las irradiaciones. Cuando los solventes son no polares o polar apróticos, como ciclohexano y acetonitrilo, la formación del núcleo 4-cromanona involucran una reacción electrocíclica fotoinducida gracias a la existencia de un fuerte enlace puente de hidrógeno *intramolecular* presente en el regio isómero *orto*. Una transferencia de protón *intramolecular* en el estado excitado (ESIPT) genera el intermediario ceto – *cis* que se isomeriza a la forma ceto – *trans* para dar finalmente la 2,2-dimetil-4-cromanona. Cuando el solvente es prótico, por ejemplo, metanol, la formación de la 2,2-dimetil-4-cromanona ocurre a través de la adición intramolecular de *oxa* – Michael, un proceso térmico que ocurre durante la irradiación. Sin embargo, no se puede descartar completamente que haya un aporte fotoquímico en la formación del heterociclo a través de la reacción electrocíclica fotoinducida, si bien ésta ocurre con una eficiencia cuántica muy baja.



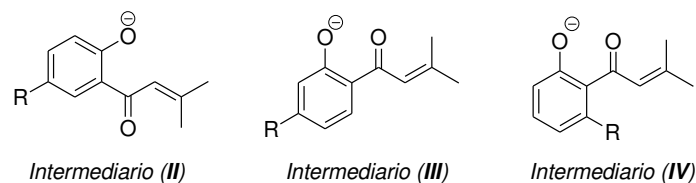
Esquema 4. Mecanismo de reacción para la irradiación de 3-metil-2-butenato de arilo.

En base a lo descrito en el *Capítulo 2* y considerando que la irradiación de los ésteres dio las 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas como productos secundarios y que, como se mencionó, estos productos presentan propiedades biológicas, se decidió estudiar el fotorreordenamiento de Fries en presencia de una base con el objeto de mejorar el rendimiento químico de las mismas. El *Capítulo 3* presenta los resultados obtenidos al irradiar los 3-metil-2-butenatos de arilo con $\lambda_{exc} = 254$ nm en un sistema bifásico, constituido por un solvente (ciclohexano) y una solución acuosa de KOH 10 %. La metodología resultó eficiente para la preparación “one-pot” de 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas en posiciones 5, 6 y 7. Las 4-cromanonas se obtuvieron con buenos a excelentes rendimientos químicos, resultando esta fotorreacción un método alternativo, suave y eficiente.

Las irradiaciones de los 3-metil-2-butenatos de arilo sustituidos en posición *para* con la metodología bifásica permitió obtener las 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas en posición 6 con excelentes rendimientos químicos. Además, este método mostró que la fotorreacción tiene lugar con una amplia variedad de sustituyentes donores y atractores de electrones. Interesante resultó la selectividad observada cuando se irradiaron los ésteres sustituidos en posición *meta*. En estos casos se prepararon una serie de 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas en posiciones 7 y 5, siendo el primero el producto mayoritario. Una vez más se puso de manifiesto la eficiencia y aplicabilidad de la metodología fotoquímica como un método preparativo en química orgánica.

Mediante métodos de cálculo Semi Empíricos, como método predictivo, realizados sobre los 3-metil-2-butenatos de arilo sustituidos en posición *meta*, mostraron la factibilidad de la migración del radical 3-metil-2-butenóilo sobre el C-6 en forma selectiva frente a la migración sobre el C-2 del éster. Dichos cálculos predictivos se correlacionaron muy bien con los resultados experimentales obtenidos.

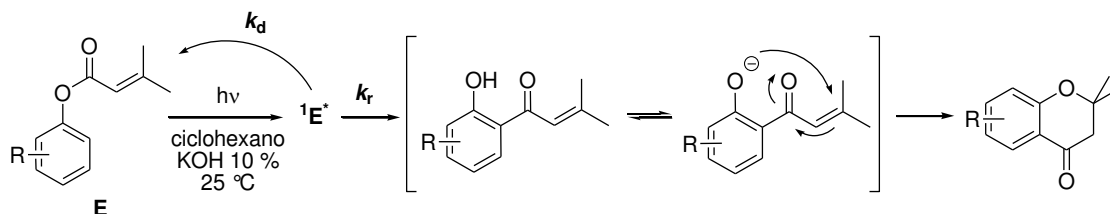
Por otro lado, mediante el mismo método de cálculo Semi Empírico, se determinaron los valores de densidad de carga del átomo de oxígeno del ion fenóxido y de los C- β del fragmento α,β -etilénico de los intermediarios II, III y IV, cuyas estructuras se muestran a continuación:



y nuevamente la predicción indica que la ciclación intramolecular es factible y se correlacionan muy bien con los resultados experimentales.

Teniendo en cuenta que fue posible preparar una serie de 2,2-dimetil-4-cromanonas y que éstas se caracterizaron por espectroscopía de RMN, resultó interesante aplicar la ecuación de Hammett donde se correlacionó los desplazamientos químicos de los núcleos protón y carbono con los parámetros del sustituyente de Hammett (σ_p y σ_m). A partir de este estudio se concluyó que las 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas en posición 5, 6 y 7 siguen la ecuación de Hammett, lográndose cuantificar la trasmisión del efecto inductivo y resonante del sustituyente a través de la constante ρ .

Desde el punto de vista mecanístico, la fotorreacción en el sistema bifásico en presencia de una base ocurre en dos etapas consecutivas. La primera etapa involucra al fotorreordenamiento de Fries de los ésteres que da origen a las 2'-hidroxifenonas, los regio isómeros *orto* reordenados. En una segunda etapa, las 2'-hidroxifenonas se convierten en las correspondientes 2,2-dimetil-4-cromanonas a través de una ciclación intramolecular de tipo *oxa*-Michael. La segunda etapa es un proceso térmico, tal cual se demostró en forma independiente al tratar a la 2'-hidroxifenonas en un sistema bifásico con catálisis básica y en la oscuridad convirtiéndose cuantitativamente en la correspondiente 2,2-dimetil-4-cromanona. La ciclación intramolecular de tipo *oxa*-Michael de la 2'-hidroxifenona se ve favorecida porque el fenol se convierte en el ion fenóxido en el medio básico y, por lo tanto, en un excelente nucleófilo. Luego, el ion fenóxido ataca eficientemente al C- β del sistema α,β -insaturado del intermediario. Este proceso térmico ocurre eficientemente durante la irradiación de los ésteres (ver *Esquema 5*).



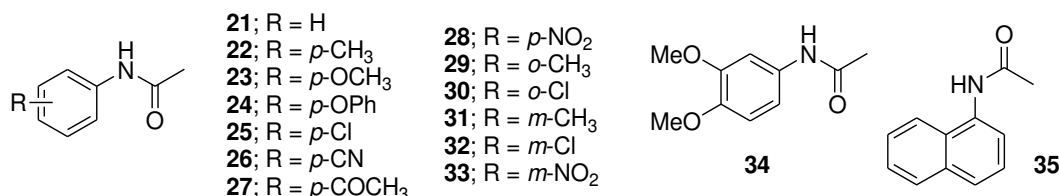
Esquema 5. Mecanismo de reacción propuesto para la preparación de 2,2-dimetil-4-cromanonas.

Finalmente, se propuso un mecanismo de reacción que se ajusta satisfactoriamente a los resultados experimentales. Estos resultados son un aporte original sobre el estudio de la irradiación de los 3-metil-2-butenosatos de arilo en medio bifásico catalizado por una base cuya

fotoquímica preparativa y elucidación mecanística de la fotorreacción no habían sido aún estudiadas en profundidad. La metodología propuesta para la preparación de derivados de 2,2-dimetil-4-cromanonas en medio bifásico presenta ventajas frente a las estrategias de síntesis tradicionales, ya que: (i) no es necesario aislar y purificar a los intermediarios; (ii) en un solo paso de reacción se puede transformar los 3-metil-2-butenato de arilo eficientemente en las correspondientes 2,2-dimetil-4-cromanonas sustituidas en las posiciones 5, 6 y 7, y (iii) este método presenta una selectividad predecible y puede considerarse como una estrategia sintética alternativa, suave y que funciona para una amplia variedad de sustituyentes donores y atractores de electrones.

Por último, en el *Capítulo 4*, se estudió el fotorreordenamiento de Fries de una serie de aril acetamidas analizando la influencia de un medio de reacción micro heterogéneo (sistema micelar) sobre la reactividad y la distribución de los fotoproductos así como también analizar la localización de las aril acetamidas en las micelas mediante el uso de técnicas espectroscópicas (espectroscopías UV – visible y resonancia magnética nuclear). Además, este estudio es un aporte original desde el punto de vista fotofísico, fotoquímico preparativo y mecanístico dado que hasta el momento no se estudió el fotorreordenamiento de Fries de aril acetamidas en forma sistemática en condiciones micro heterogéneas.

El desarrollo de este estudio implicó previamente la preparación de 14 (catorce) aril acetamidas a partir de las correspondientes anilinas y que se aislaron y caracterizaron por métodos espectroscópicos y físico y cuyas estructuras se muestran en el *Esquema 6*, a excepción de la acetanilida y la α -naftil acetamida que son compuestos de origen comercial. Los surfactantes utilizados en este estudio, también de origen comercial, fueron de diferente naturaleza, a saber, surfactantes catiónicos (CTAB y CTAC), surfactante aniónico (SDS) y surfactantes neutros (Brij-35, Tween-80 y Triton-X-100).



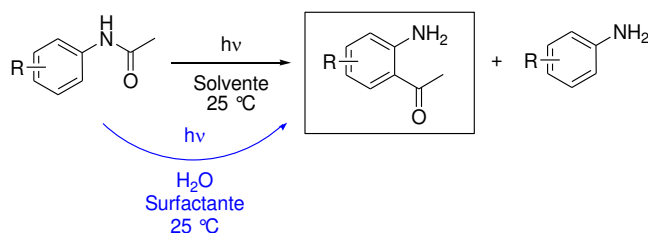
Esquema 6. Estructuras de las aril acetamidas.

En la primera parte de este Capítulo se estudió la solubilización de las aril acetamidas en agua en presencia de los surfactantes mediante la espectroscopía UV – visible. Se comprobó la solubilidad de los sustratos en las micelas analizando la variación de la longitud de onda máxima de absorción en el espectro UV-visible observándose un desplazamiento batocrómico e hiperocrómico del máximo de absorción de las aril acetamidas. A partir de este estudio espectroscópico se determinaron las constantes de asociación (K_b) de algunas aril acetamidas mostrando la eficiente afinidad de éstas por los surfactantes iónicos y neutros.

Mediante la espectroscopía de resonancia magnética nuclear mono y bidimensional se estudiaron las interacciones entre las aril acetamidas y los surfactantes. En el primer caso se compararon los espectros de los surfactantes en D₂O en presencia y en ausencia del sustrato y se verificó que las señales muestran una pequeña variación del valor de δ debido a que el

sustrato interactúa con los surfactantes y este comportamiento no ocurriría si el sustrato se encontrara fuera de la micela. Además, se complementaron los estudios con los espectros NOESY y se verificó por esta técnica bidimensional que los sustratos se localizan en la cavidad hidrofóbica de la micela y que las estructuras de las micelas son altamente desordenadas y no presentan una disposición radial perfecta de las cadenas alifáticas de los surfactantes como se suele presentar habitualmente.

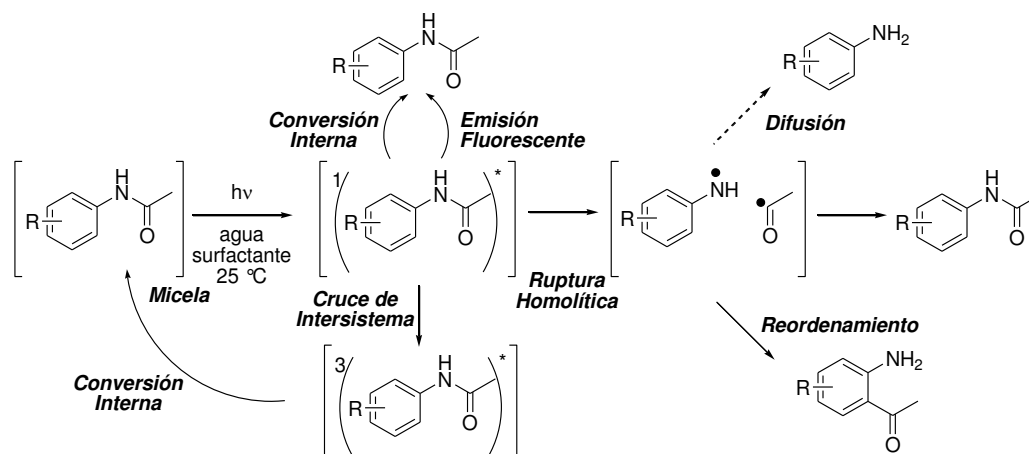
Esto permite considerar a las micelas como micro reactores con capacidad de confinar a las moléculas dentro de la cavidad hidrofóbica dificultando la difusión de estas, así como de los posibles intermediarios de reacción, desde el interior de la micela hacia la fase acuosa. Entonces, se comprobó la eficiencia de los micro reactores estudiando el fotorreordenamiento de Fries de las aril acetamidas. Los resultados obtenidos mostraron que efectivamente el sistema micelar induce una elevada selectividad en la distribución de los fotoproductos cuando se comparó con los experimentos realizados en medio homogéneo. Por ejemplo, en todos los casos, la formación de las correspondientes anilinas se vio totalmente inhibida. En consecuencia, la irradiación en medio micelar de las acetanilidas produjo selectivamente a los regio isómeros *orto* con muy buenos a excelentes rendimientos químicos (ver *Esquema 7*).



Esquema 7. Fotorreordenamiento de Fries de acetanilidas en diferentes medios de reacción.

Este comportamiento se atribuyó exclusivamente al medio restringido que generan las micelas con lo cual, una vez producida la fragmentación homolítica del enlace N – CO y la consecuente formación de los radicales, la micela dificulta la difusión de las especies radicalarias hacia la fase acuosa aumentando las probabilidades de que se produzca la migración del grupo acilio, o bien, la recuperación del compuesto de partida. Paralelamente, se determinaron los rendimientos cuánticos de reacción (ϕ_{reac}) en medio micelar así como el rendimiento cuántico de emisión fluorescente (ϕ_f) de las acetanilidas y los datos relevados permitieron concluir que los procesos fotofísicos no radiativos ($\phi_{\text{Cl}} + \phi_{\text{ISC}}$) son responsables de la desactivación del estado electrónico excitado singulete de las acetanilidas y compiten eficientemente con la fotorreacción.

Finalmente, también en este caso se propuso un mecanismo de reacción en medio micro heterogéneo para las acetanilidas tal cual se muestra en el *Esquema 8*.



Esquema 8. Mecanismo de reacción propuesto para el fotorreordenamiento de Fries en medio micro heterogéneo.

Los resultados obtenidos en este estudio sistemático son de gran interés debido a que plantean la posibilidad de reemplazar los solventes orgánicos tradicionales (ciclohexano, metanol, acetonitrilo, benceno) por uno menos nocivo para el ambiente tal cual lo es la solución acuosa de surfactantes biodegradables. Por otro lado, el sistema micelar induce fuertemente una elevada selectividad sobre el fotorreordenamiento de Fries permitiendo obtener 2-aminofenonas que son sintones interesantes para la preparación de 4-quinolonas.

Parte de este Trabajo de Tesis Doctoral dio origen a una publicación científica y a un manuscrito que será enviado para su publicación en breve. Actualmente, se encuentran en redacción dos manuscritos adicionales.

“Expeditious photochemical reaction towards the synthesis of substituted chroman-4-ones.”
D. Iguchi, R. Erra Balsells y S. M. Bonesi, *Tetrahedron Letters*, **55**, 4653, (2014).

“Photoinduced rearrangement of some aryl 3-methyl-2-butenate esters”.
D. Iguchi, F. M. Cabrerizo, R. Erra Balsells and S. M. Bonesi, para su publicación.

“Micellar solutions as photochemical reaction media: photoproduct selectivity”.
Daniela Iguchi, Rosa Erra-Balsells and Sergio M. Bonesi, en redacción.

“Substituent effect and net atomic charge density correlations on the ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data of substituted 4-chromanone derivatives”.
D. Iguchi, R. Erra-Balsells and S. M. Bonesi, en redacción.

Además, se realizaron cuatro presentaciones a congresos nacionales e internacionales en modalidad de póster.

21st IAPS, Mendoza, Argentina, mayo de 2011. “A convenient and mild photochemical reaction towards the synthesis of substituted chroman-4-ones”. Iguchi, D.; Erra-Balsells, R.; Bonesi, S. M.

XVIII SINAQO, Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina, noviembre de 2011. “Fotoquímica de (hetero)arilacetamidas en medio heterogéneo. Efecto de los surfactantes en la regioquímica de la reacción”. Iguchi, D.; Erra-Balsells, R.; Bonesi, S. M.

XI ELAFOT, Córdoba, Argentina, septiembre de 2012. “Fotoquímica de arilamidas en medio heterogéneo. Efecto de los surfactantes en la regioquímica de la reacción.” Iguchi, D.; Erra-Balsells, R.; Bonesi, S. M.

XVIII SINAQO, Mar del Plata, Argentina, noviembre de 2013. “Fotoquímica de algunos 3-metil-2-butenosatos de arilo en solución.” Iguchi, D.; Erra-Balsells, R.; Bonesi, S. M.

Correcciones

Pág. 16: reemplazar “6-endo-trig” y “5-exo-trig” por “6-endo-dig” y “5-exo-dig”

Pág.: 17, *Esquema 13*, (b) reemplazar “SR’ “ por “SCOR’ “

Pág. 28, *Esquema 2*, agregar sustituyente R en la posición *para* del anillo aromático en la estructura de **1-5**.

Pág. 30, tercer línea desde arriba de página: reemplazar “145 ppm” por “156 ppm”

Pág. 31, últimas dos líneas desde debajo de la página: 79 y 49 ppm están invertidos.

Pág. 70, *Tabla 1*: nota pie de tabla (a): agregar “a la conversión”: “Los rendimientos están calculados con respecto **a la conversión** del material de partida.”

Pág. 74, *Tabla 2*: ídem tabla 1.

Pág. 76, *Figura 5*. Reemplazar “C(8b)” por “C(8a)”

Pág. 77, primer renglón debe decir “*Tabla 3*” y en el segundo párrafo cuarto renglón debe decir “*Tabla 4*”.

Pág. 83, primer párrafo y esquema: reemplazar “6-endo-trig” por “6-endo-dig”

Pág. 83, *Figura 10*: reemplazar 10b por II

Pág. 85, *Esquema 10*, y texto en pág. 86: pasos a) y b) están intercambiados

Pág. 86, segundo párrafo, octavo renglón debe decir “C-6 es más probable que C-2”.

Pág. 102, último párrafo, segundo renglón debe decir acetanilida **23** en lugar de **22**.

Pág. 103, último renglón, debe decir “**23, 25 y 28**” en lugar de “**22, 25 y 27**”.

Pág. 120, segundo párrafo, quinta y sexta línea las longitudes de onda máximas son: $\lambda_{\text{máx}} = 220$ nm y $\lambda_{\text{máx}} = 254$ nm.

Pág. 121, *Tabla 9*: corregir pie de tabla (a): $\lambda_{\text{exc}} = 310$ nm