

**ESTUDIO CINÉTICO POR COMPETENCIA DE LA CICLACIÓN 5-EXO DEL
RADICAL FENILO SOBRE UNA FUNCIÓN OXIMA**



ANA MARIA ORTIZ GUTIÉRREZ

Proyecto presentado como requisito parcial para optar el título de Químico

Director

Dr. JAIME MARTÍN FRANCO

Codirector

Qca. ALIX ELENA LOAIZA

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POPAYÁN
2005

**ESTUDIO CINÉTICO POR COMPETENCIA DE LA CICLACIÓN 5-EXO DEL
RADICAL FENILO SOBRE UNA FUNCIÓN OXIMA**

ANA MARIA ORTIZ GUTIÉRREZ

Proyecto presentado como requisito parcial para optar el título de Químico

Director

Dr. JAIME MARTÍN FRANCO

Codirector

Qca. ALIX ELENA LOAIZA

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POPAYÁN
2005

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS	VIII
RESUMEN	X
1. INTRODUCCION	12
2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	14
2.1. Método del Hidruro de tri n-butilestaño (TBTH)	22
2.2. Cinética Química.....	24
2.3. Métodos para la determinación de constantes de ciclación.....	26
2.3.1. Método directo: Láser Flash Photolysis (LFP)	26
2.3.2. Método indirecto: Cinéticas por competencia	27
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
4. OBJETIVOS	34
4.1. Objetivo general.....	34
4.1.1. Objetivos específicos	34
5. JUSTIFICACION	35
6. PARTE EXPERIMENTAL	36
6.1. Síntesis de o-yodotolueno (23)	36
6.2. Síntesis de bromuro de 2-yodobencilo (24)	37
6.3. Síntesis de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de etilo (26)	38

6.4. Síntesis de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (27).....	39
6.5. Síntesis de (<i>E, Z</i>) 2-acetil-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de etilo (28)	40
6.6. Síntesis de (<i>E, Z</i>)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (29)	41
6.7. Síntesis de 2-((<i>E,Z</i>)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (4 <i>Z</i>)-etilo (30)	42
6.8. Ensayos de ciclación vía radicales por el método del hidruro.....	43
6.8.1. Intento de Ciclación-Reducción de (<i>E,Z</i>)-3-(benciloxi)imino-2-(2- bromobencil)butanoato de etilo (29)	43
6.8.2. Ciclación-Reducción de 2-((<i>E,Z</i>)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2- metilpenten-4-enoato de (4 <i>Z</i>) etilo (30).....	45
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
7.1. Síntesis de <i>o</i> -yodotolueno (23)	49
7.2. Síntesis de bromuro de 2-yodobencilo (24)	53
7.3. Alquilación del acetoacetato de etilo: Síntesis del 2-(2'-yodobencil)-3- oxobutanoato de etilo (26)	58
7.4. Obtención del éter de oxima: Síntesis de (<i>E, Z</i>)-3-(benciloxi)imino-2-(2- bromobencil)butanoato de etilo (29)	62
7.5. Descripción del primer ensayo de ciclación/reducción vía radicales.....	68
7.6. Descripción del segundo ensayo de ciclación – reducción vía radicales	83
7.6.1. Alquilación del acetoacetato de etilo: Síntesis de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (27)	83

7.6.2. Dialquilación del acetoacetato de etilo: Síntesis de (E,Z)-2-acetil-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de etilo (28)	85
7.6.3. Obtención del éter de oxima: Síntesis de 2-((E,Z)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de-4(E,Z) de etilo (30).....	89
7.6.4. Reacción de ciclación-reducción vía radicales.....	93
8. CONCLUSIONES	100
9. REFERENCIAS	102

LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACCN	1, 1´azo(ciclohexanocarbonitrilo)
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Ar	Aromático
Bn	Bencil
CCD	Cromatografía de Capa Delgada
CCR	Cromatografía de Columna Relámpago
cd	Cuarteto de dobletes
Cy	Ciclohexano
d	Doblete
dd	Doblete de Doblete
dt	Doblete de triplete
Et	Etil
HRMS	Espectrometría de Masa Molecular de Alta Resolución
IR	Infrarrojo
J	Constante de Acoplamiento
m	Multiplete
Me	Metil
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mg	miligramos
mL	mililitro
mmol	milimol
NBS	N-bromosuccinimida
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete

t	Triplete
TBTH	Hidruro de tri n-butilestaño
t-BuOK	Ter-Butóxido de Potasio
THF	Tetrahidrofurano
TTMS	Tris(trimetilsilil)silano
UV	Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro RMN ^1H de <i>o</i> -yodotolueno (23).....	51
Figura 2. Espectro RMN ^{13}C de <i>o</i> -yodotolueno (23).....	52
Figura 3. Espectro RMN IR de Bromuro de-2-yodobencilo (24).....	54
Figura 4. Espectro RMN ^1H de Bromuro de-2-yodobencilo (24)	55
Figura 5. Espectro RMN ^{13}C -DEPT de Bromuro de-2-yodobencilo (24)	56
Figura 6. Espectro RMN ^1H de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de etilo (26)	60
Figura 7. Espectro RMN ^{13}C de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de etilo (26)...	61
Figura 8. Espectro RMN ^1H de (<i>E</i>)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil) butanoatode etilo (29)	64
Figura 9. Espectro RMN ^{13}C de (<i>E</i>)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil) butanoatode etilo (29)	65
Figura 10. Espectro HRMS de (<i>E</i>)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil) butanoato de etilo (29)	66
Figura 11. Cromatografía de Capa Delgada de la ciclación	69
Figura 12. Espectro RMN ^1H del producto de la ciclación de (<i>E</i> , <i>Z</i>)-3- (benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (29)	71
Figura 13. Espectro RMN ^{13}C del producto de la ciclación de (<i>E</i> , <i>Z</i>)-3- (benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (29)	72
Figura 14. Espectro HRMS del producto de ciclación de (<i>E</i> , <i>Z</i>)-3-(benciloxi)imino- 2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (29)	73

Figura 15. Representación de la hibridación del radical fenilo	82
Figura 16. Espectro RMN ¹ H de (<i>E</i>)-2-acetil-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de etilo (28).....	87
Figura 17. Espectro RMN ¹³ C de (<i>E</i>)-2-acetil-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de etilo (28).....	88
Figura 18. Espectro RMN ¹ H de 2-((<i>E,Z</i>)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (<i>4Z</i>) etilo (30).....	90
Figura 19. Espectro RMN ¹³ C de 2-((<i>E,Z</i>)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (<i>4Z</i>) etilo (30).....	91
Figura 20. Espectro HRMS de de 2-((<i>E,Z</i>)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (<i>4Z</i>) etilo (30).....	92
Figura 21. Espectro RMN ¹ H del crudo de la ciclación de 2-((<i>E,Z</i>)-1-(benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (<i>4Z</i>) etilo (30)	94
Figura 22. CCD del crudo de la reacción de ciclación.....	95
Figura 23. Representación de la hibridación del radical vinilo	99

RESUMEN

En el siguiente trabajo de investigación, se describen ensayos para determinar la constante de ciclación del radical fenilo sobre una función oxima y del radical vinilo sobre la misma función usando un método indirecto por competencia para medir constantes de velocidad. El proyecto incluye una sección de síntesis que detalla los protocolos de las reacciones empleadas, como son las alquilaciones y dialquilaciones, preparación de oximas y reacciones de ciclación. Se reportan las condiciones empleadas para obtener cada uno de los precursores y los productos finales, además de la caracterización espectroscópica por Masas y RMN.

La síntesis de las oximas precursoras de ciclación, se inició con la preparación del *o*-yodotolueno a partir de la *o*-toluidina por diazotización con nitrito de sodio en medio ácido. El crudo de la reacción se purificó por destilación por arrastre de vapor, para conseguir un rendimiento del 65%. El *o*-yodotolueno sintetizado se sometió a una bromación por radicales con *N*-bromosuccinimida (NBS), usando peróxido de benzoilo como iniciador. El bromuro se purificó por recristalización, y se procedió a realizar la alquilación del acetoacetato de etilo en presencia de *tert*-butoxido de potasio, con rendimientos entre el 56 y 70%. La síntesis de la oxima se hizo usando el derivado alquilado preparado anteriormente, *bencil*hidroxilamina y piridina.

La primera reacción por metodología de radicales se llevó a cabo utilizando la oxima como sustrato, hidruro de tributil estaño (TBTH) como propagador de cadena y azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador en una relación de 1: 6: 0.3

respectivamente. No se obtuvo el producto de reducción esperado pero en su lugar, los isómeros cis y trans del producto ciclado. La reacción fue repetida cambiando la relación de equivalentes de los reactivos a 1:13:0.3 respectivamente, obteniéndose el mismo resultado, es decir que el producto reducido no fue formado.

Se optó entonces por probar un sustituyente vinílico introducido por alquilación, con el fin de determinar si la presencia de éste apéndice producía cambios en el desarrollo de la ciclación y en la distribución de los productos. En el análisis se comparó la actividad de los radicales fenilo y vinilo, identificando los factores que intervinieron en ésta reacción.

1. INTRODUCCION

Las reacciones de ciclación de radicales alquilo sobre enlaces C=N han recibido menos atención sintética y mecanística comparadas con las reacciones de ciclación sobre enlaces C=C y C=O. La adición de radicales alquilo a iminas, éteres de oxima, e hidrazonas han sido recientemente reportadas y su utilidad sintética ha incrementado su importancia¹.

El método del hidruro metálico es el más empleado y eficiente en ciclaciones por radicales. El hidruro de tri-n-butilestaño (n-Bu₃SnH ó TBTH) ha sido el promotor de cadena de mayor utilización, pero su uso se ha limitado por su potencialidad reductora, y por los niveles de toxicidad. Por estas dificultades, el método del hidruro se enfocó hacia al uso de otros mediadores con igual o mayor potencialidad sintética, entre los cuales se destaca el Tris(trimetilsilil)silano o Hidruro de Tris(trimetilsilil)silicio (TTMS)².

Si bien las reacciones de radicales libres centrados en nitrógeno han ganado distinción en las nuevas metodologías sintéticas, y han sido el centro de recientes importantes estudios, no han sido lo suficientemente aprovechadas. El potencial de estas especies se ha incrementado debido a su utilidad en la síntesis de productos naturales y de compuestos heterocíclicos, debido a la actividad biológica que la mayoría de ellos presenta³.

El siguiente trabajo es un estudio sobre el comportamiento cinético del radical fenilo frente a un buen aceptor radical como son las oximas, mediante el método de competencia. Este trabajo se realizó en el laboratorio de investigación SIMERQO de la Universidad del Valle dirigido por la Dra. Luz Marina Jaramillo, como un complemento de las investigaciones por radicales exploradas por este

grupo y utilizando las metodologías de síntesis y los precursores mas útiles para sus objetivos.

La reacción de ciclación- reducción se llevó a cabo a partir de un precursor que exhibe simultáneamente la función oxima y un halógeno en posición 2 con relación al grupo bencilo en el anillo aromático. Este compuesto fue sintetizado por métodos clásicos reportados en la literatura y cada producto identificado por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C .

2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

En las últimas décadas los químicos han desarrollado muchos ejemplos de ataques de radicales sobre enlaces múltiples carbono – carbono, heteroátomo – carbono y heteroátomo – heteroátomo, que incluyen la participación de grupos ciano, azo, hidroximino y carbonilos⁴. Las reacciones de ciclación de radicales alquilo sobre dobles enlaces carbono – nitrógeno (C=N) han recibido menos atención sintética y mecanística comparados con las reacciones de ciclación sobre enlaces C=C y C=O. La adición de radicales alquilo a iminas, éteres de oxima e hidrazonas, ha sido recientemente reportadas y su utilidad sintética ha incrementado su importancia. Entre los tipos de enlaces C=N, los éteres de oxima parecen ser los más utilizados como aceptores de radicales y las velocidades de ciclación de radicales alquílicos sobre enlaces C=N han sido estudiadas recientemente¹.

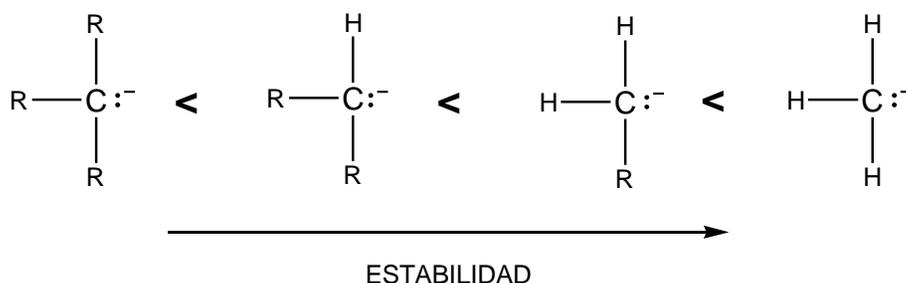
Las reacciones que involucran radicales como intermediarios son de gran interés ya que se realizan en condiciones suaves y con alta selectividad. Aunque los radicales centrados en carbono poseen características muy favorables, el estudio de las ciclaciones por radicales centrados en nitrógeno ha proporcionado información novedosa por su gran potencialidad en las áreas de la química de productos naturales y química de heterocíclicos. A nivel sintético, estas reacciones proporcionan una poderosa herramienta para el entendimiento de la formación de enlaces vía radicales y en reacciones de adición intramolecular o ciclaciones³.

Los intermediarios radicales, son especies de vida corta y presentes en bajas concentraciones, debido a que reaccionan tan rápidamente como se forman. La mayoría de las veces son fragmentos de moléculas que con frecuencia tienen átomos con números no usuales de enlace (por ej: carbono di y trivalente). Las

especies con carbono trivalente se clasifican de acuerdo a su carga, que depende del número de electrones no compartidos. Entre ellos están los carbaniones y los radicales libres, que aunque no son especies estables, son de gran importancia en la química orgánica².

Los carbaniones portan una carga negativa en su átomo de carbono, debido a la abundancia de electrones lo que los hace muy nucleofílicos. Su estructura e hibridación se asemejan mucho al nitrógeno en las aminas. El átomo de carbono está hibridado sp^3 y es tetraédrico. Igualmente, una de las posiciones tetraédricas está ocupada por un par no compartido de electrones aislados. Aunque son muchas las similitudes frente a las aminas, los carbaniones actúan como una base más potente y son nucleófilos más fuertes, debido a la presencia de la carga negativa en su átomo de carbono. Por la alta densidad electrónica, los grupos alquilo y otros grupos donadores de electrones desestabilizan los carbaniones⁵. El orden de estabilidad de los carbaniones se muestra en el Esquema 1:

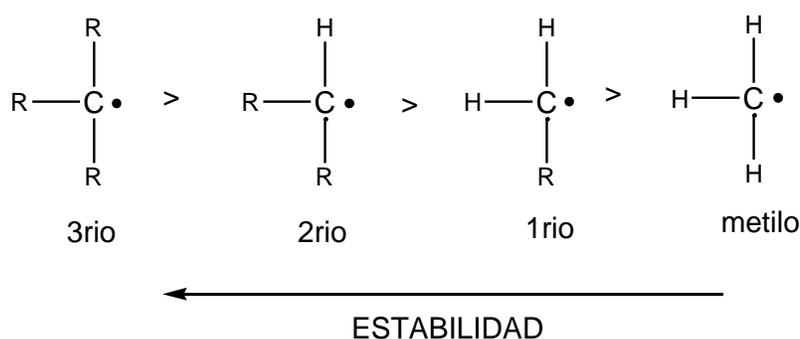
Esquema 1



Por su parte, los radicales libres son especies neutras, con un electrón desapareado y muy reactivos con moléculas, iones e incluso consigo mismo. En química orgánica son muy útiles, especialmente por su participación en la formación de enlaces carbono – carbono y carbono heteroátomo². Los radicales

libres centrados en carbono son planos y poseen hibridación sp^2 . El orbital p puro es perpendicular al plano de enlace C-H y contiene el electrón impar. Como estas especies son deficientes en electrones, los grupos donadores de electrones tienden a estabilizarlos, siendo más estable el radical más sustituido⁵, como se exhibe en el Esquema 2:

Esquema 2



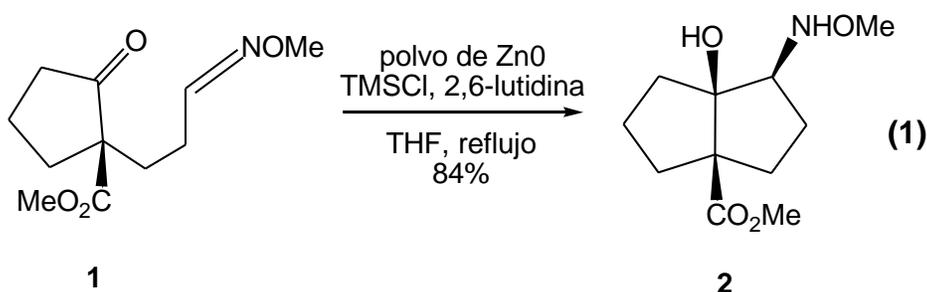
A menudo los radicales se clasifican de acuerdo a sus velocidades de reacción con alquenos en nucleofílicos, electrofílicos y ambifílicos. Los radicales nucleofílicos son muy usados en síntesis y reaccionan más rápidamente con alquenos pobres en electrones que con alquenos ricos en densidad electrónica. Su carácter nucleofílico se incrementa cuando el átomo donde está localizado el electrón desapareado está unido a otro átomo con pares electrónicos no enlazados. Los radicales electrofílicos en cambio reaccionan con alquenos ricos en electrones. Finalmente, los radicales denominados ambifílicos reaccionan más rápidamente con alquenos ricos o con alquenos pobres electrónicamente, que con alquenos de densidad electrónica intermedia².

El comportamiento de los radicales centrados en carbono ha sido ampliamente estudiado, se sabe que exhiben una buena regioselectividad en las reacciones de

formación de enlaces, son poco reactivos frente a muchos grupos funcionales polares y además las condiciones de reacción suaves, los hace muy convenientes para lograr acercamientos sintéticos complicados.

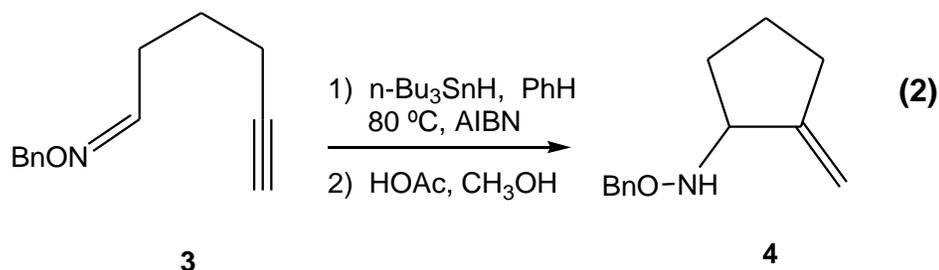
Antes de 1980, las ciclaciones vía radicales libres involucraban casi exclusivamente a alquenos, dadas sus características ampliamente exploradas y dominadas, pero estos no eran de gran utilidad cuando se requería la síntesis de compuestos heterocíclicos, y de hecho la química sintética en reacciones de ciclación, se había centrado en el estudio de radicales centrados en carbono. Las ciclaciones vía radicales sobre enlaces C=N no han recibido atención sintética, pero se han publicado numerosos estudios en los últimos años evidenciando su versatilidad en síntesis orgánica lo que ha incrementado su importancia¹.

La aplicación sintética de la adición radical a enlaces C=N, fue implementada hasta 1983, cuando Corey y Pyne⁶ reportaron la primera ciclación vía radicales que involucraba a la función éter de oxima como aceptor radical. Después de esto, a partir de 1988, en varios estudios se exploró el comportamiento aceptor de radicales del enlace π en C=N y de los éteres de oxima en adiciones reductivas. Las condiciones para estas reacciones incluían el uso de polvo de Zinc en presencia de trimetilsilicloruro.



Igualmente en 1988, Barlett, reportó que hidroxilaminas carbocíclicas podían ser preparadas por ciclación reductiva de feniltiocarbomatos o bromuros sobre el enlace C=N de las oximas. La preparación de incluía el uso de AIBN e hidruro de tributilestaño (TBTH)⁷.

Los alquenos y carbonilos habían sido explorados como aceptores de radicales, pero el primer ejemplo del uso del enlace C=N de una oxima como aceptor en una reacción de adición intramolecular, fue reportada por Enholm y Jaramillo en 1990, quienes exploraron una importante variación de las reacciones que involucraban hidruro de estaño preparados a partir de un alquino terminal y un radical tributil para producir anillos de cinco miembros en una reacción tandem adición/ciclación⁸.

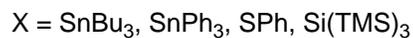
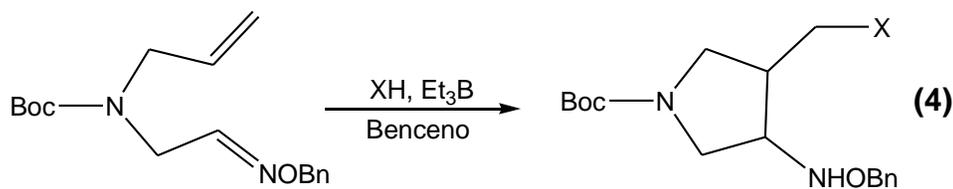


Las iminas, hidrazonas y éteres de oxima, han sido estudiadas recientemente¹, siendo quizás este último el aceptor radical mas comúnmente utilizado sobre otros grupos funcionales que contienen el enlace C=N. Las iminas pueden ser usadas pero su manipulación se hace difícil debido a su mayor tendencia a la hidrólisis y tautomerización que las oximas e hidrazonas⁷.

La ventaja particular de usar éteres de oxima, parece estar en la estabilidad extra que confieren al radical alcoxi aminilo generado durante la ciclación. Una posible explicación de este fenómeno es el efecto estabilizador hacia el radical por el par electrónico libre del oxígeno adyacente⁹.



En numerosos estudios realizados Naito et al, ha aprovechado las características aceptoras de las oximas e hidrazonas, para realizar reacciones de ciclación/adición tandem cambiando diferentes variables, como el iniciador (triethylborano)^{10a}.

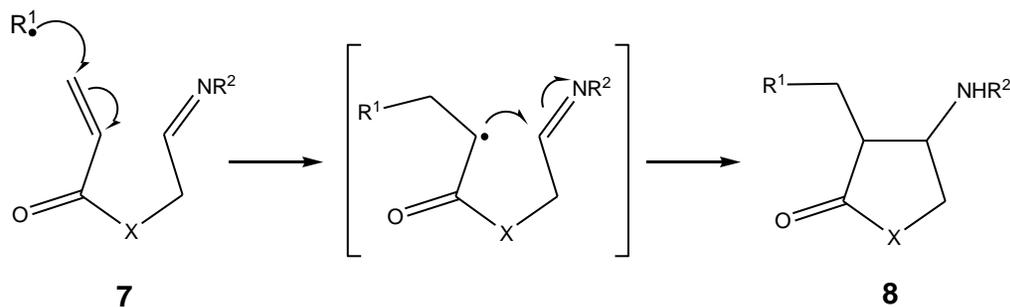


5

6

Igualmente este grupo fue reportado en reacciones con solventes acuosos y no acuosos^{10b} y reacciones en donde los substratos tiene dos diferentes aceptores radicales^{10c}. En el Esquema 3 se muestra el ataque del radical que conduce a la ciclación luego de adicionarse a la olefina:

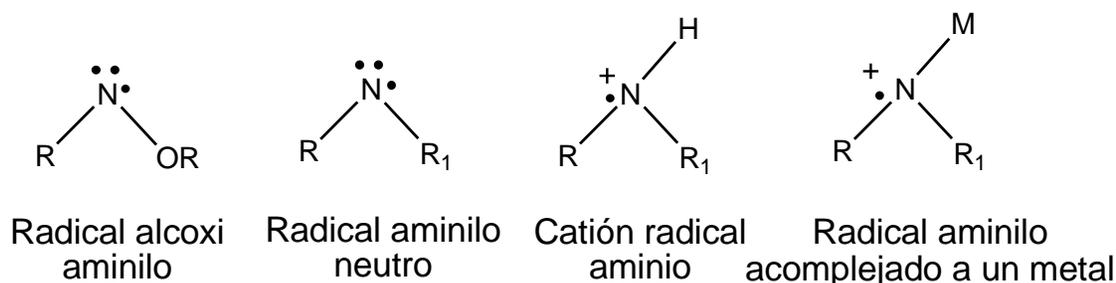
Esquema 3



Aunque se han realizado carbociclaciones exitosas vía radicales, aún se desconocen en muchos aspectos las reacciones con participación de radicales centrados en nitrógeno, pese a su gran potencial, especialmente en la síntesis de productos naturales con presencia de anillos heterocíclicos.

La ciclación directa de radicales alcoxiaminilo, la naturaleza y el comportamiento de estas especies aún no está bien definida, siendo algunas especies análogas de radicales centrados en nitrógeno como son los radicales aminilo neutros, los radicales aminilo protonados o cationes radicales aminio y los radicales aminilo acomplejados con metales, los más estudiados hasta ahora (Esquema 4). Mediante correlaciones de Hammett se ha demostrado que estos radicales tienen carácter nucleofílico¹¹.

Esquema 4



Cuando se realiza una ciclación sobre el carbono en la imina, el radical aminilo intermediario puede ser atrapado intramolecularmente, lo que ha permitido el desarrollo de ciclaciones en secuencia en el mismo frasco de reacción. El estudio propuesto en este proyecto es similar, pero será la función oxima (-C=N-OR) la que actúe como aceptora de los radicales centrados en carbono. La adición

intramolecular de un radical centrado en carbono a la función oxima genera el radical alcoxiaminilo¹¹.

Las transformaciones sintéticas logradas vía radicales libres, se pueden conducir por dos métodos generales: reacciones en no cadena y reacciones en cadena. Los métodos en cadena han tenido gran influencia en el resurgimiento sintético de reacciones por radicales, sin embargo muchas reacciones de interés son conducidas por métodos en no cadena y reacciones rédox².

Una reacción en cadena contiene una serie de etapas en las que se consume una especie, los reactivos se convierten en productos y los intermediarios se regeneran. La regeneración de las especies intermediarias permite que el ciclo se repita una y otra vez. Así, cantidades relativamente pequeñas de intermediarios originan grandes cantidades de producto¹².

La mayoría de los radicales libres son especies altamente reactivas, además reaccionan consigo mismos por combinación o desproporcionación⁵ por lo que es deseable mantener una baja concentración de los radicales durante el curso de la reacción para lo cual son apropiadas las reacciones en cadena debido a que la etapa de transferencia esta convenientemente conectada a la generación de un radical inicial a partir de un radical precursor, con el atrapamiento del radical final para formar un producto estable. La concentración del radical esta limitada por la velocidad de iniciación la cual es típicamente lenta, por lo tanto, las reacciones radical/radical no son comunes antes de agotarse los reactivos¹³.

El iniciador radical utilizado usualmente es el azoisobutirilo nitrilo o (*AIBN*). Aunque otros compuestos análogos como el 1,1'azo(ciclohexanocarbonitrilo) (*ACCN*) están siendo explorados. El ciclohexano se convirtió en el solvente preferido para reacciones mediadas por TBTH, ya que confiere un medio óptimo y por su baja toxicidad comparado con los solventes anteriormente empleados (benceno y

tolueno), los cuales están catalogados actualmente como cancerígenos por las leyes mundiales de salud⁴.

Las reacciones por radicales para síntesis de compuestos heterocíclicos, está actualmente establecida como una metodología muy común. La mayoría de las ciclaciones radicales en química heterocíclica son llevadas a cabo usando TBTH. Las reacciones con este hidruro son bien conocidas y los mecanismos han sido discutidos en detalle. El uso del TBTH continua siendo frecuente, siendo un promotor de cadena muy útil aunque conlleva problemas en el tratamiento final del crudo. La toxicidad de los compuestos de organoestaño impide su uso en gran escala para la industria farmacéutica⁴. Existen otros compuestos promotores de cadena en reacciones por radicales libres como el *tris(trimetilsilil)silano* (TTMS) que presenta algunas ventajas frente al TBTH, ya que la mezcla de reacción final no necesita procedimientos especiales, sencillamente se puede concentrar y purificar directamente, los productos secundarios son menos tóxicos que los derivados de estaño, además la reacción puede seguirse por cromatografía de gases, y puede utilizarse con iniciación fotoquímica en la reducción vía radicales libres de haluros de alquilo². Sin embargo, el TBTH sigue siendo el compuesto de mayor utilización por su gran capacidad reductora, y cuando es usado en cantidades catalíticas, promueve eficientemente la ciclación sobre la reducción.

El método del hidruro metálico es el más utilizado en síntesis por radicales en cadena y fue usado en este trabajo, por lo cual se describe en detalle a continuación.

2.1. Método del Hidruro de tri n-butilestaño (TBTH)

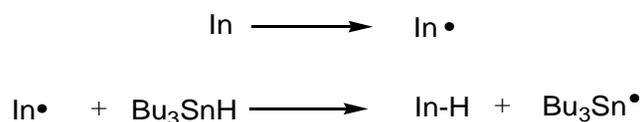
La reducción de diversos grupos funcionales vía radicales por el método del Hidruro de tri n-butilestaño, ha crecido en importancia desde su descubrimiento en la década de los 60's. Este método también ha llegado a ser uno de los más comúnmente usados en la formación de enlaces C-C por radicales¹⁴.

Aunque el TBTH ha sido el promotor de cadena de mayor uso, su utilización se ha limitado por su potencialidad reductora y por los niveles de toxicidad. Los problemas más usuales asociados con su uso son: alta toxicidad y contaminación de los productos con trazas de organoestaño lo que hace imposible seguir una reacción por cromatografía de gases.

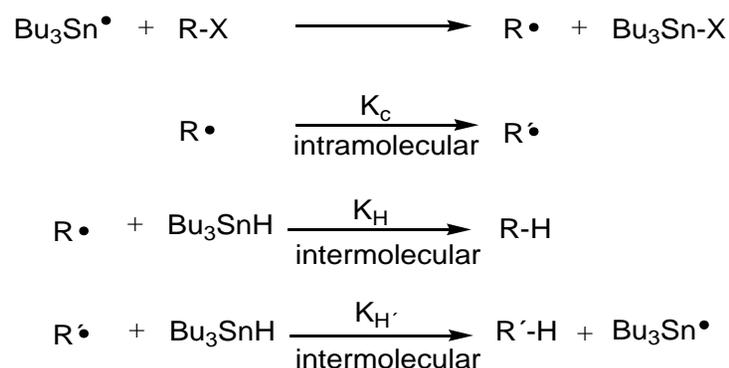
El mecanismo habitual de la acción del hidruro de tributilestaño se describe a continuación en el Esquema 5¹⁵:

Esquema 5

Iniciación:



Propagación:



La primera parte de la reacción es el rompimiento homolítico del iniciador, para generar un radical el cual abstrae un hidrógeno del hidruro metálico, generando el radical tributilestannilo. La etapa de propagación empieza con el ataque de este radical al sustrato orgánico, abstrayendo un átomo de halógeno y generando un radical centrado en carbono ($R\cdot$), el cual dependiendo del sustrato tiene dos vías alternas para reaccionar, mediante una reacción intramolecular para producir el compuesto ciclado o un radical centrado en carbono, el cual sufre una reducción para generar un compuesto estable, ó seguir una reacción intermolecular y generar directamente el compuesto reducido, por abstracción de hidrógeno del hidruro de tributilestano. La distribución de los productos reducidos $R-H$ y $R'-H$ dependerá de la reactividad del radical $R\cdot$ en cada etapa, la cual esta representada por las constantes de velocidad K_H y K_C , de manera que si el proceso bimolecular es mucho mas rápido que el ataque intramolecular, es decir ($K_H \gg K_C$) el producto generado será exclusivamente el compuesto $R-H$; Pero si K_H y K_C tienen valores comparables, entonces las reacciones serán competitivas y resultarán mezclas de $R-H$ y $R'-H$ ¹³. La etapa final de propagación se da cuando los radicales $R\cdot$ reaccionan con Bu_3SnH para formar el radical $Bu_3Sn\cdot$ y así continuar el proceso en cadena.

2.2. Cinética Química

La cinética química estudia las regularidades de los procesos químicos en el tiempo. Esta herramienta describe el curso de la reacción en el tiempo a temperatura constante y con dependencia de la concentración de las sustancias reaccionantes¹⁶.

Este estudio se divide en clases, por la molecularidad (número de átomos o moléculas que toman parte en la acción que conduce la reacción química) ó por el

orden de reacción o número de moléculas cuyas concentraciones determinan la velocidad o cinética del proceso. En una reacción de primer orden la velocidad es directamente proporcional a la concentración de la sustancia reaccionante¹²; ésta condición se puede expresar matemáticamente como se exhibe en la Ecuación 5:

$$-\frac{dC}{dt} = k_c \quad (5)$$

Donde C es la concentración de la sustancia reaccionante. Esta ecuación establece que la velocidad de desaparición de esta sustancia en cualquier instante es proporcional a su concentración en dicho instante. Si a es la concentración inicial de la especie reaccionante y x es su disminución después del intervalo de tiempo t , la concentración de la sustancia que queda será $(a-x)$, con esto la Ecuación 6, quedaría así ¹²:

$$c = a - x \rightarrow -\frac{d(a-x)}{dt} = k(a-x) \quad \text{ó} \quad \frac{dx}{dt} = k(a-x) \quad (6)$$

El objetivo de este estudio es aprovechar la habilidad aceptora de la función oxima de radicales nucleofílicos, combinada con el atrapamiento del radical intermediario alcoxiaminilo neutro generado, y efectuar un estudio cinético por competencia para determinar las velocidades de ciclación al variar la cantidad de TBTH aplicado.

2.3. Métodos para la determinación de constantes de ciclación

En los últimos 30 años la determinación de las velocidades de reacción en reacciones por radicales en solución ha contribuido al entendimiento del curso del proceso radical¹⁷.

Muchas de las aplicaciones sintéticas y la validez de los estudios realizados en torno a los radicales libres, dependen del conocimiento y el dominio de la mayor cantidad de variables posibles. Este conocimiento permite predecir las tendencias de determinados radicales y por tanto, permite obtener cierto control sobre la distribución de los productos sintetizados. Es por tanto necesario, acotar la diferentes factores que afectan estas reacciones, conociendo al menos cualitativamente la cinética de los radicales para realizar una selección adecuada de reactivos y sus concentración en la reacción¹³.

Existen dos métodos para medir las constantes de ciclación: Método directo y Método indirecto de competencia.

2.3.1. Método directo: Láser Flash Photolysis (LFP)

La técnica de Láser Flash Photólisis (LFP) es un método útil para la investigación de intermediarios reactivos generados por un pulso láser.

En la fotólisis de flash se expone el sistema a un flash de luz visible y ultravioleta de gran intensidad y muy corta duración. Las moléculas que absorben la luz del flash o se disocian en radicales o son excitadas a estados más energéticos. Las reacciones de estas especies pueden seguirse mediante la medida de la absorción de la luz¹². La unidad detectora esta compuesta por un monocromador

manual y un fotomultiplicador el cual es conectado a un osciloscopio y este al computador¹⁸. Usualmente en la construcción de un aparato de láser flash fotólisis, se usa un láser Nd: YAG con un tiempo de resolución que actualmente varía de 500 a 1000 ps y una longitud de onda de 355 nm.

Este experimento resulta útil para medir constantes de velocidad y funciones de Arrhenius y estos valores representan uno de los más importantes conjuntos de datos cinéticos primarios para escalas de cinética de radicales¹³.

El principio del LFP está basado en la medida de la densidad óptica (absorción OD) con respecto al tiempo. Los intermediarios son convertidos en otros productos con diferentes velocidades. Este proceso puede ser observado por el incremento del tiempo o el decremento de la densidad óptica. Un gráfico de $OD(t)_\lambda$ vs. tiempo (t) es llamado *curva transitoria*. El espectro transitorio es obtenido al graficar la diferencia entre OD antes y después de un pulso láser sencillo¹⁸.

2.3.2. Método indirecto: Cinéticas por competencia

La determinación de las constantes de velocidad en reacciones vía radicales, de la forma indirecta o cinéticas de competencia, es un método bien conocido.

Los valores cinéticos son importantes ya que la mayoría de las secuencias de síntesis basada en radicales, involucra reacciones en cadena en la cual la competencia entre la reacción deseada y la indeseada es inevitable. Son útiles estos valores, por lo tanto, para predecir el resultado de las reacciones vía radicales, basado en el conocimiento de la distribución de los productos generados^{19a}.

Para una reacción con una constante de velocidad desconocida es posible hacer que esta compita con una reacción de constante de velocidad conocida o una reacción básica. La constante de velocidad deseada es calculada según la distribución de los productos, las concentraciones de los reactivos y la constante de velocidad de la reacción base. El método no requiere instrumentación especial y ha sido ampliamente aplicado. Una reacción radical unimolecular es comúnmente llamada “radical clocks”, y es a menudo usada como reacción base.

A modo de simplificar la experimentación al usar un radical clock como reacción básica, algunas reacciones unimoleculares de radicales de alquilo, como ciclación y apertura de anillo, son calibradas a una escala absoluta.

La mayoría de las constantes de velocidad disponibles para reacciones de radicales alquilo, han sido determinadas indirectamente y últimamente puestas en una escala cinética absoluta^{19b}.

En este método, las reacciones que compiten son de primer y segundo orden en etapas irreversibles, de tal manera que si el reductor está en gran exceso (más de cinco veces con respecto al precursor del radical), la reacción de segundo orden se puede tratar como un proceso de pseudo- primer orden. Con esta condición y sabiendo que los productos son estables a las condiciones de reacción, la razón de las constantes de velocidad k_1/k_2 , se puede obtener directamente de la distribución de productos usando la Ecuación 7, en donde k_1 y k_2 son las constantes de la reacción unimolecular (ciclación) y bimolecular (reducción), $[R'-H]$ y $[R-H]$ es la concentración de los productos finales de la reacción de ciclación y reducción respectivamente y $[X_3MH]$ es la concentración del agente reductor involucrado en la reacción bimolecular durante el curso de la reacción.

$$\frac{k_1}{k_2} = [X_3MH] \frac{[R'-H]}{[R-H]} \quad (7)$$

Las concentraciones de los productos de ciclación y reducción para realizar el estudio cinético, se determinan por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía de gases (GC), ya que éstas son herramientas versátiles y poderosas en la separación y cuantificación de especies químicas de alto peso molecular estrechamente relacionadas. Estas técnicas brindan además alta sensibilidad, fácil adaptación a las determinaciones cuantitativas exactas y gran aplicabilidad a sustancias de interés primordial en muchos campos de la ciencia²⁰.

Ambos métodos el directo y el indirecto para medir las constantes de ciclación, han sido ingeniosamente utilizados para medir toda clase de constantes y compuestos. El grupo de Newcomb^{19c}, ha sido pionero en ésta clase de estudios y sus publicaciones desde 1985, han servido como base teórica e inspiración de muchas investigaciones posteriores.

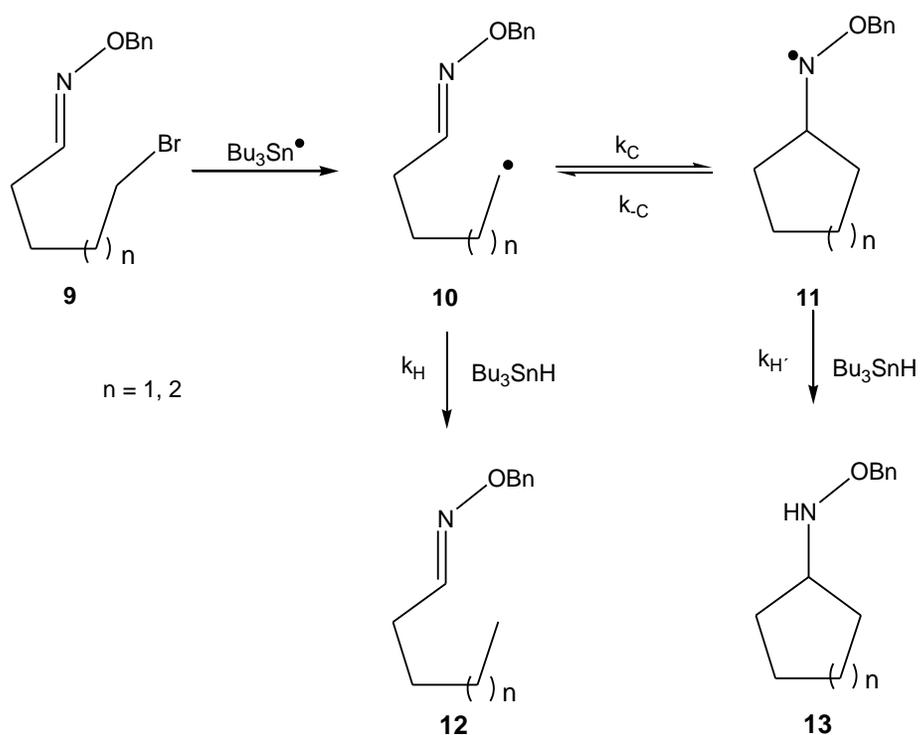
Curran y Fairweather²¹, realizaron sus estudios cinéticos para cuantificar el efecto de sustituyentes en posición orto sobre la velocidad de ciclación y las reacciones de transferencia de hidrógeno en radicales arilo, siguiendo el esquema utilizado previamente por Newcomb. Igualmente lo hicieron Wagner, Ruel y Luisztyk²², en sus estudios para establecer la cinética de radicales aminio sobre olefinas y Chatgialloglu y colaboradores²³ en la determinación del producto cinético y termodinámico mas favorecido.

Otros estudios importantes realizados por la Nacional Research Council of Canada (NRCC) han facilitado el entendimiento del comportamiento del propagador de cadena más utilizado en reacciones de ciclación como lo es el hidruro de tributilestaño, al definir la velocidad absoluta para la reacción de radicales centrados en carbono con hidruro de tributil estaño, por el método de LFP²⁴:



El grupo de Kim y colaboradores, también ha explorado las constantes de ciclación de radicales alquilo sobre bencilos en éteres de oxima por métodos de competencia¹. En el Esquema 6 se exhibe la etapa de propagación de la ciclación 5 y 6-exo de radicales alquilo, cuando son atrapados por éteres de oxima:

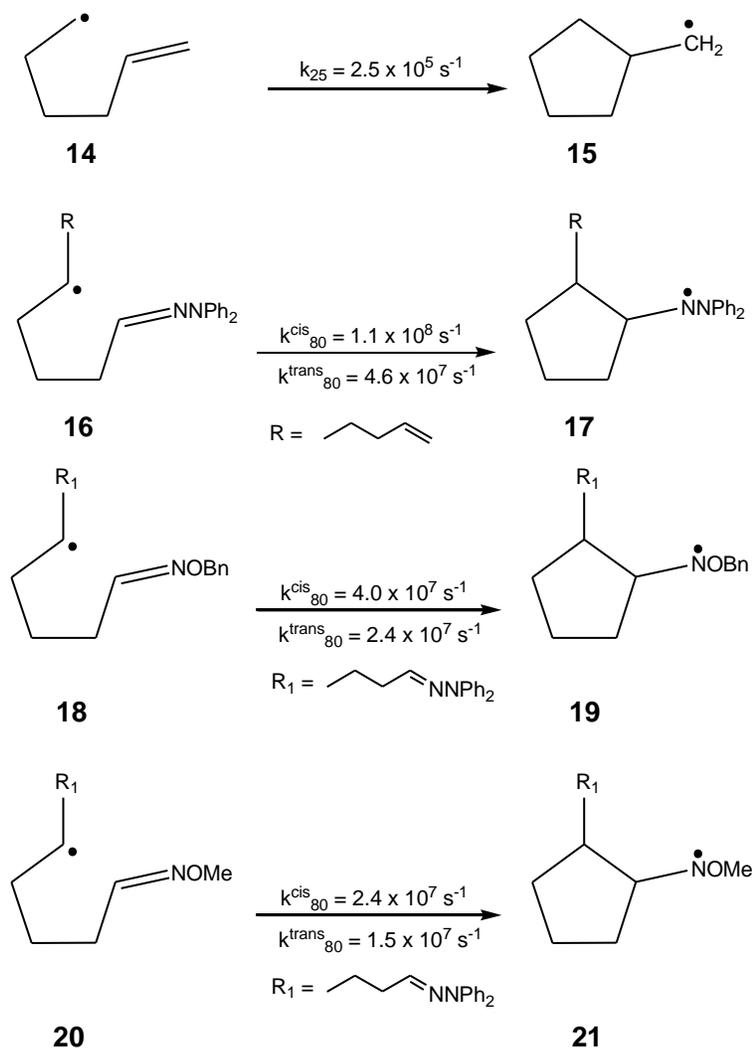
Esquema 6



Hay reportes en donde combinan ambos métodos, con el fin de comparar la exactitud y ventajas de un método sobre otro, como el caso del grupo de Branchi, Galli y Gentili¹⁷.

Recientemente fue reportado por Tauh y Fallis²⁵, las constantes de velocidad para ciclaciones 5-exo de algunos alquenos, hidrazonas y éteres de oxima, por métodos de competencia. Las constantes se muestran a continuación:

Esquema 7



En este proyecto de investigación se pretende realizar un estudio cinético de ciclaciones por radicales que serán atrapados por un éter de oxima. Se busca llevar a cabo la medición de las constantes cinéticas relativas de ciclación 5-exo del radical fenilo, mediante el método de competencia. La ciclación se llevará cabo a partir del compuesto **29** (Pág. 40) que exhibe simultáneamente la función oxima

y un halógeno en posición 2 con relación al grupo bencilo en el anillo aromático. Este precursor será sintetizado por métodos clásicos reportados en la literatura con participación de carbaniones y cada producto identificado por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C . El seguimiento de las reacciones se realizará por cromatografía de capa delgada (CCD), y la purificación de los precursores por cromatografía de columna relámpago (CCR).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La construcción de anillos heterocíclicos usando ciclaciones intramoleculares vía radicales libres, se ha convertido en una estrategia habitual en síntesis orgánica¹⁴. Aunque las reacciones de ciclación de radicales alquilo sobre enlaces C=N han recibido menos atención sintética comparadas con las reacciones de ciclación sobre otros enlaces aceptores, la adición de radicales alquilo sobre grupos con heteroátomos se ha desarrollado como una estrategia muy útil en la síntesis de numerosos productos naturales¹.

Si bien las reacciones que involucran radicales centrados en nitrógeno han tenido un auge considerable durante los últimos años, no han sido suficientemente explotadas. No obstante, el potencial de estas especies se ha incrementado debido a su utilidad en la síntesis de productos naturales y compuestos heterocíclicos, ya que muchos de los productos tienen aplicaciones importantes por la actividad biológica de la mayoría de ellos³.

En muchas reacciones sintéticas que involucran la participación de radicales intermediarios alcoxiaminilos, existe la posibilidad de competencia, por lo que es necesario conocer el camino que seguirá la reacción y también muy importante determinar la velocidad de ciclación, porque permite visualizar el comportamiento de la oxima frente al ataque del radical fenilo y, de esta manera se estaría haciendo un aporte importante al entendimiento de estos radicales y se estaría ampliando el conocimiento para el planeamiento eficiente de secuencias sintéticas relacionadas, constituyéndose la constante de ciclación en una herramienta útil en la obtención de una gran variedad de productos naturales.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Determinar la constante de ciclación por el método de competencia del cierre 5-exo del radical fenilo sobre la función oxima.

4.1.1. Objetivos específicos

- Explorar la metodología de competencia en las ciclaciones de radicales fenilos sobre enlaces C=N de oximas.
- Determinar la constante de ciclación utilizando el método de cinéticas por competencia.
- Caracterizar los productos de la síntesis de precursores y de las reacciones de ciclación por las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas de alta resolución.
- Proponer secuencias mecanísticas de reacción que puedan explicar los productos obtenidos en las reacciones de ciclación.

5. JUSTIFICACION

Las reacciones mediante radicales libres, han ganado interés en los últimos años debido a su versatilidad en la síntesis de nuevos productos y nuevos mecanismos de reacción. El interés en las reacciones por radicales libres en problemas de síntesis continua en avance y han sido usadas exitosamente con diversos objetivos. Aunque estas reacciones han sido ampliamente exploradas por la química orgánica, aún se desconocen detalles de su comportamiento, lo que las hace impredecibles y constituyen un reto para el químico sintético actual.

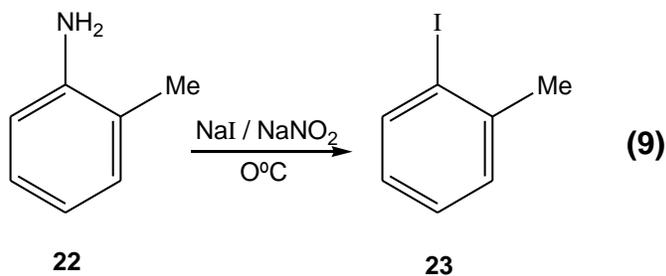
Estas características, han generado la necesidad de conocer y dominar el mayor número de variables presentes en cada reacción, siendo el estudio cinético uno de los más importantes debido a la alta reactividad de los radicales frente a diferentes grupos funcionales y por el número de productos formados en cada reacción. A su vez, factores polares, cinéticos, termodinámicos y estéricos definen el mecanismo habitual de las reacciones por radicales, facilitando el análisis y predicción de su comportamiento. El éxito de muchas aplicaciones sintéticas y sus mecanismos, depende del conocimiento de las constantes de velocidad que permitan la predicción del camino de la reacción y a su vez, el control y distribución de los productos. Es necesario por lo tanto el conocimiento de la cinética de los radicales al menos de forma cualitativa, para diseñar la secuencia sintética más apropiada y los precursores de reacción.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados en esta investigación son de disponibilidad comercial siendo usados sin previa purificación. Solo el solvente tetrahidrofurano (THF), fue purificado por destilación de sodio-benzofenona. Todos los protocolos en este trabajo fueron realizados por duplicado y algunos por triplicado, para obtener los mejores rendimientos.

En la separación por cromatografía de capa delgada (CCD) y purificación por cromatografía de columna relámpago (CCR), se hizo con platos Merck de sílica gel con activación por F₂₅₄ y sílica gel (70-230) mesh y/o (230-400) mesh.

6.1. Síntesis de *o*-yodotolueno (**23**)



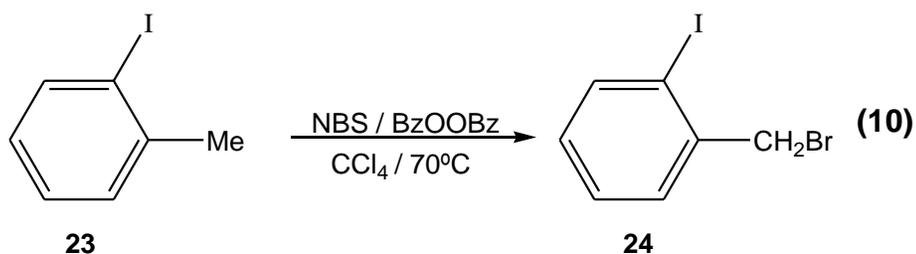
La mezcla de 24.64 g (24.94 mL, 0.23 mol) de *o*-toluidina comercial (**22**) con 110 mL de HCl 6.0 M fue enfriada a 0°C bajo agitación constante, luego se añadió lentamente y en alícuotas, 75 mL de una solución de nitrito de sodio 3.0 M. Una vez terminada la adición, la mezcla se mantuvo bajo agitación durante 4 horas. Al cabo de este tiempo se agregó 40 mL de una solución 5.0 M de NaI y la mezcla

fue calentada, observándose la liberación de nitrógeno producto de la reacción. Cuando no hubo más liberación de gas, se separaron las fases acuosa y orgánica.

A la fase orgánica se adicionó una solución saturada de NaOH hasta neutralidad y se purificó por destilación por arrastre de vapor, obteniéndose un líquido de coloración rojiza. Finalmente se realizó una destilación al vacío, para obtener finalmente 32.5 g del producto (**23**) como un aceite amarillo con un rendimiento del 65%.

RMN ¹H (300 MHz, (**23**), CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H, CH₃), 6.89 (m, 1H, CH ar), 7.26 (d, 2H, CH ar), 7.85 (d, 1H, CH ar). **RMN ¹³C-DEPT** (300 MHz, (**23**), CDCl₃) δ 28.641 (CH₃), 101.716 (C-I), 127.882 (CH), 128.663 (CH), 130.269 (CH), 139.456 (CH), 141.832 (CH₃).

6.2. Síntesis de bromuro de 2-yodobencilo (**24**)

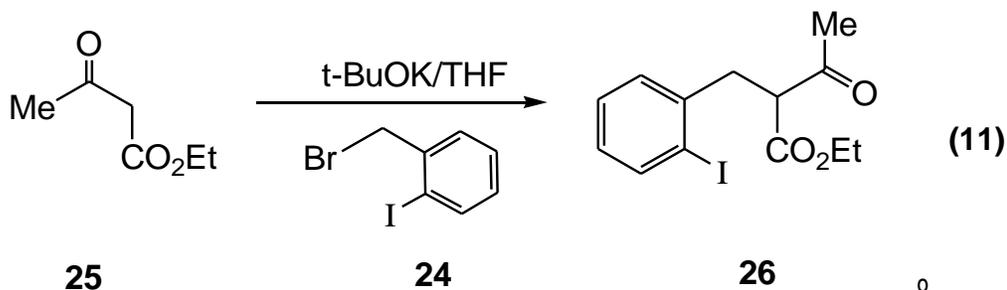


Se mezcló (10 g, 56 mmol) de N-bromosuccinimida, 310 mg (1.32 mmol, 1.5 equiv.) de peroxido de benzoilo y 110 mL de CCl₄ en un balón de dos bocas equipado con condensador y trampa de CaCl₂ por uno de sus extremos. Una vez se tapó la otra boca del balón usando un septúm, se calentó suavemente por 3 minutos y luego se inyectó a través del mismo 7.2 g (33 mmol) de **23**. Se llevó a reflujo y al cabo de 6 horas. El crudo recogido se filtró con alumina para retirar el

exceso de N-succinimida y obtener finalmente de hexano frío 6.0 g del producto deseado recristalizado en un rendimiento del 61%.

RMN ¹H (300 MHz, **(24)**, CDCl₃) δ 4.60 (s, 2H, CH₂), 7.0 (td, 1H, *J*₁=8.1Hz, *J*₂=1.6Hz, CH ar), 7.30 (td, 1H, *J*₁=7.5Hz, *J*₂=1.1Hz, CH ar), 7.50 (1H, dd *J*₁=7.7Hz, *J*₂=1.6Hz, CH ar), 7.90 (dd, 1H, *J*₁=7.93 Hz, *J*₂=1.06 Hz, CH ar). **RMN ¹³C-DEPT** (300 MHz, **(24)**, CDCl₃) δ 39.18 (Ar-CH₂Br), 129.32 (CH), 130.51, 130.95 (CH) 140.54 (CH).

6.3. Síntesis de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de etilo (**26**)

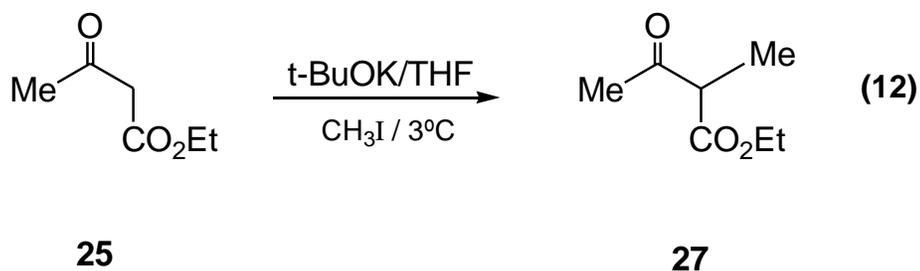


Procedimiento General: En un balón de dos bocas, previamente flameado y bajo atmósfera de Ar, se depositó 1.20 g (10.68 mmol) de t-BuOK, 1.39 g (10.68 mmol) de acetoacetato de etilo (**25**) y 30 mL de THF seco. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se adicionó 3.17 g (10.68 mmol) del agente alquilante **24** disuelto en 9 mL del solvente. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. Al cabo de 4 horas se determinó por CCD la desaparición del material de partida. La reacción se detuvo por adición de salmuera; la fracción orgánica se extrajo con acetato de etilo y los combinados orgánicos fueron secados con MgSO₄ y evaporados a

sequedad, dando un aceite amarillo. La purificación por cromatografía de columna relámpago con solución al 7% de acetato de etilo-hexano dio el producto **(26)** como un aceite amarillo claro en un rendimiento del 70%.

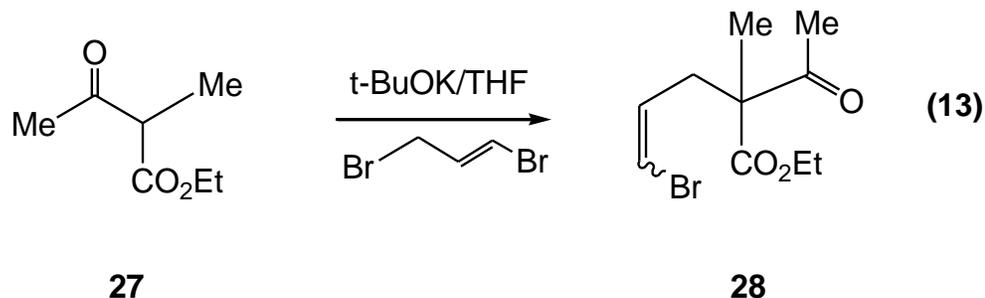
RMN ¹H (CDCl₃, **(26)**, 300 MHz): δ 1.19 (3 H, t, $J=7.2$, CH₃), 2.23 (3 H, s, C(O)CH₃), 3.23 (2 H, d, CH₂), 3.93 (1 H, t, CH), 4.12 (2 H, m, OCH₂), 6.88 (1 H, m, CH ar), 7.22 (2 H, d, CH ar), 7.80 (1 H, dd, $J=7.9$, CH ar); **RMN ¹³C** (CDCl₃, **(26)**, 300 MHz): δ 14.29 (CH₃), 30.08 (CH₂), 38.68 (CH₃), 59.25 (CH), 61.77 (OCH₂), 96.9 (Cl), 128.63 (CH), 128.88 (CH), 131.11 (CH), 139.86 (CH), 140.78 (CH), 168.90 (C=O éster), 202.36 (C=O cetona).

6.4. Síntesis de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (**27**)



Se utilizó el procedimiento general descrito en la sección 6.3 pero usando un baño de agua hielo para conseguir una temperatura de reacción a 3 °C. La purificación por cromatografía de columna relámpago dio el compuesto **(27)** como un aceite amarillo en un rendimiento del 40%. El compuesto **27** fue utilizado en la siguiente etapa sin previa caracterización espectroscópica.

6.5. Síntesis de (*E*, *Z*) 2-acetil-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de etilo (**28**)

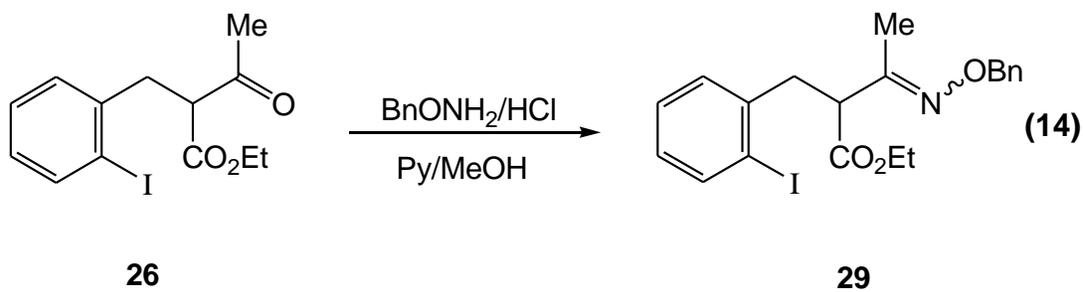


Usando el procedimiento general detallado en la sección 6.3. y purificación por CCR se obtuvo el compuesto (**28**) como un aceite amarillo en un rendimiento del 56%.

RMN ¹H (Isómero *E*) (CDCl₃, (**28**) 300 MHz): δ 1.26 (3H, t, CH₃), 1.33 (3H, s, CH₃), 2.14 (3H, s, (C(O)CH₃), 2.43-2.59 (2H, dd, $J_1=11.1$, $J_2=5.6$ CH₂), 4.19 (2H, c, CH₂O), 6.05 (2H, m, (CH=CHBr)). **RMN ¹³C** (CDCl₃, (**28**), 300 MHz): δ 14.02 (CH₃), 19.04 (CH₃), 26.05 (C(O)CH₃), 34.99 (CH₂), 58.94 (CH₂O), 111.08 (CH-Br), 129.39 (CH), 171.92 (C=O éster), 204.43 (C=O cetona).

RMN ¹H (Isómero *Z*) (CDCl₃, (**28**) 300 MHz): δ 1.26 (3H, t, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 2.16 (3H, s, (C(O)CH₃), 2.73 (2H, dd, $J_1=3.3$, $J_2=1.2$ CH₂), 4.19 (2H, c, CH₂O), 6.05 (1H, m, (C=CHBr), 6.30 (1H, td, (CH=CHBr)) **RMN ¹³C** (CDCl₃, (**28**), 300 MHz): δ 14.08 (CH₃), 19.09 (CH₃), 26.18 (C(O)CH₃), 38.26 (CH₂), 61.61 (CH₂O), 117.91 (CH-Br), 132.40 (CH), 172.16 (C=O éster), 204.60 (C=O cetona).

6.6. Síntesis de (*E*, *Z*)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (29)



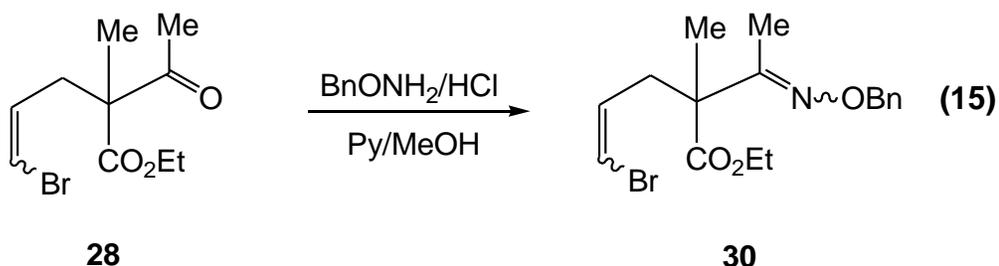
Procedimiento general: En un balón de dos bocas equipado con condensador de reflujo, se pesó 370 mg (2,19 mmol) hidrocloreuro de O-benzilhidroxilamina, 0.4 mL (4.56 mmol) de piridina, 660 mg (1.9 mmol) de **26** y 7.6 mL de metanol. La mezcla se reflujo a 60 °C. Al cabo de 6 horas todo el material de partida fue consumido y la reacción se detuvo con solución saturada de NaCl y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo 3 x 10 mL. La purificación se hizo por CCR para obtener 580 mg de un aceite amarillo pálido en un 68% de rendimiento. En un intento de separación de los isómeros configuracionales se usó CCR con sílica gel consiguiendo aislar 270 mg del isómero *E* y 60 mg del isómero *Z*. La mayor parte permaneció como una mezcla, por la cercanía de los Rf de ambos compuestos.

RMN ¹H (Isómero *E*) (CDCl₃, (**29**), 300 MHz): δ 1.18 (3 H, t, CH₃), 1.94 (3 H, s, C(O)CH₃), 3.11 (1 H, dd, $J_1 = 14.1$, $J_2 = 7.2$, CH₂), 3.31 (1 H, dd, $J_1 = 14.1$, $J_2 = 7.8$, CH₂), 3.67 (1 H, dd, $J = 8.1$ CH), 4.12 (2 H, m, OCH₂), 5.09 (2 H, s, CH₂O), 7.16, 7.31, 7.80 (H ar), **RMN ¹³C** (CDCl₃, (**29**), 300 MHz): δ 13.77 (CH₃), 14.31 (CH₃-C=N), 39.84 (CH₂), 51.62 (CH), 61.35 (OCH₂), 75.97 (CH₂O), 100.94 (CI), 128.21 (CH), 128.39 (CH), 128.50 (CH), 130.86 (CH), 138.35 (CH), 139.81 (CH), 141.24

(CH), 154.34 (C=N), 171.36 (C=O éster). **MS** 452.0717 (M+H), **HRMS (EI)** calculado para C₂₀H₂₂INO₃ 451.0644, encontrado 451.0720.

RMN ¹H (Isómero Z) (CDCl₃, **(29)**, 300 MHz): δ 1.15 (3 H, t, CH₃), 1.76 (3 H, s, CH₃), 3.09 (1 H, dd, *J*₁ = 10.8, *J*₂ = 5.4, CH₂), 3.29 (1 H, dd, *J*₁ = 10.5, *J*₂ = 6.0, CH₂), 3.65 (1 H, t, CH), 4.08 (2 H, m, OCH₂), 4.96 (2 H, dd, CH₂O- ar), 6.87, 7.14, 7.29 (H ar) **RMN ¹³C** (CDCl₃, **(29)**, 300 MHz): δ 13.48 (CH₃), 14.04 (CH₃-CN), 39.61 (CH₂), 51.39 (CH), 61.07 (OCH₂), 75.73 (CH₂O), 100.68 (C), 128.13 (CH), 128.24 (CH), 128.32 (CH), 130.59 (CH), 139.57 (CH), 141.04 (CH), 154.06 (C=N), 171.03 (C=O éster). **RMN ¹³C-DEPT** (300MHz, **(29)**, CDCl₃) δ 13.52 (CH₃), 14.07 (CH₃-CN), 51.41 (CH), 129.25 (CH), 28.34 (CH), 130.61 (CH), 139.59 (CH).

6.7. Síntesis de 2-((*E,Z*)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (*4Z*)-etilo (**30**)



Usando el procedimiento general descrito en la sección 6.6. y purificación por cromatografía de columna relámpago, se obtuvo el compuesto **(30)** como un aceite amarillo en un rendimiento del 64%.

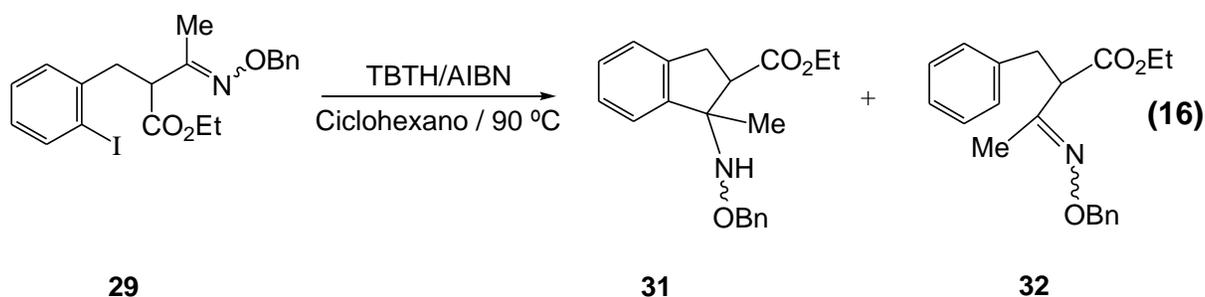
RMN ¹H (Isómero N(*E*)-*E*) (CDCl₃, **(30)** 300 MHz): δ 1.25 (3H, t, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.75 (3H, s, CH₃), 2.70 (1H, dd, CH₂), 2.75- 2.84 (1H, dd, *J*₁= 11.1, *J*₂

=5.6 CH₂), 4.08 (2H, m, CH₂), 5.05 (2H, s, OCH₂), 6.18 (1H, d, CH), 6.39 (1H, td, CH), 7.28 (H Ar). **RMN ¹³C** (CDCl₃, **(30)**, 300 MHz): δ 12.91 (CH₃), 14.54 (CH₃), 21.09 (CH₃), 39.59 (CH₂), 52.70 (CH), 61.65 (CH₂), 76.23 (CH₂O), 110.51 (=HC – Br), 128.75 (CH), 128.66 (CH), 130.83 (CH), 133.91 (CH), 164.0 (C=N), 175.62 (C=O éster). **MS** 368.056 (M+H⁺) **HRMS (EI)** calculado para C₁₇H₂₂BrNO₃ 367.0783, encontrado 367.056.

RMN ¹H (Isómero N(*E*)-*Z*) (CDCl₃, **(30)**, 300 MHz): δ 1.25 (3H, t, CH₃), 1.33 (3H, s, CH₃), 1.82 (3H, s, CH₃), 2.65 (1H, dd, CH₂), 2.70- 2.93 (1H, dd, *J*₁= 3.3, *J*₂= 1.2 CH₂), 4.16 (2H, m, CH₂), 5.14 (2H, s, OCH₂), 6.15 (1H, d, CH), 6.37 (1H, td, CH), 7.37 (H Ar). **RMN ¹³C** (CDCl₃, **(30)**, 300 MHz): δ 12.27 (CH₃), 14.34 (CH₃), 19.76 (CH₃), 36.17 (CH₂), 52.70 (CH), 61.65 (CH₂), 76.23 (CH₂O), 107.46 (=HC – Br), 128.75 (CH), 128.66 (CH), 130.83 (CH), 133.91 (CH), 164.0 (C=N), 174.23 (C=O éster).

6.8. Ensayos de ciclación vía radicales por el método del hidruro

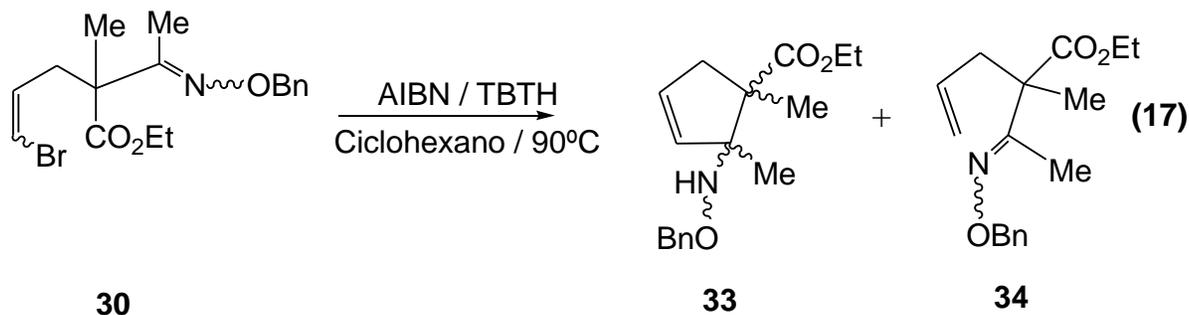
6.8.1. Intento de Ciclación-Reducción de (*E,Z*)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (**29**)



Procedimiento general: En un balón de dos bocas equipado con condensador de reflujo y barra magnética, se depositó 7.64 mg (0.046 mmol) de AIBN, 0.05 mL (0.20 mmol) de TBTH, 70 mg (0.16 mmol) de la oxima **29** y 7.6 mL de ciclohexano. La mezcla se inyectó con argón durante 45 minutos para expulsar el oxígeno y luego se reflujo a 90 °C durante 2 horas. Luego se examinó por CCD y se detuvo la reacción quitando el reflujo. La mezcla de reacción se trató con 10 mL de solución al 10% de CsF₂ y filtrado con sílica (70-230) mesh para eliminar los residuos de estaño. La purificación se realizó por CCR usando solución al 7% de acetato de etilo/hexano para obtener 32.5 mg de crudo como un aceite amarillo en un rendimiento del 64%.

RMN ¹H (Mezcla de isómeros cis-trans) (CDCl₃, **(31)**, 300 MHz): δ 1.14 (3H, s, CH₃), 1.29 (3H, t, CH₃), 3.09 (1H, dd, $J_1 = 16.2$, $J_2 = 8.4$, CH₂), 3.29 (1H, dd, $J_1 = 15.9$, $J_2 = 9.9$, CH₂), 3.93 (1H, dd, CH), 4.20 (2H, m, CH₂), 4.68 (2H, s, OCH₂), 5.99 (1H, s, NH), 7.24 (9H, H ar). **RMN ¹³C** (CDCl₃, **(31)**, 300 MHz): δ 14.42 (CH₃), 20.94 (CH₃), 31.62 (CH₂), 48.59 (CH), 60.48 (C), 72.03 (CH₂O), 122.98, 124.78, 126.74, 127.68, 128.20, 137.82, 140.15, 145.41 (C-ar), 173.17 (C=O éster). **MS** 368.056 (M+Na⁺) **HRMS (EI)** calculado para C₂₀H₂₃NO₃ 325.1678, encontrado 325.1570.

6.8.2. Ciclación-Reducción de 2-((*E,Z*)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (*4Z*) etilo (30**)**



Usando el procedimiento general detallado en la sección 6.8.1. y purificación por CCR empleando un solución al 5% de acetato de etilo/hexano para obtener 206.8 mg de crudo como un aceite amarillo en un rendimiento del 85%.

RMN ¹H (CDCl₃, **(33)**, 300 MHz): δ 2.15 (3H, s, CH₃), 4.08 (2H, m, CH₂O), 4.62 (2H, s, OCH₂Bn), 5.63 (2H, dd, HC=CH), 7.37 (H ar, m).

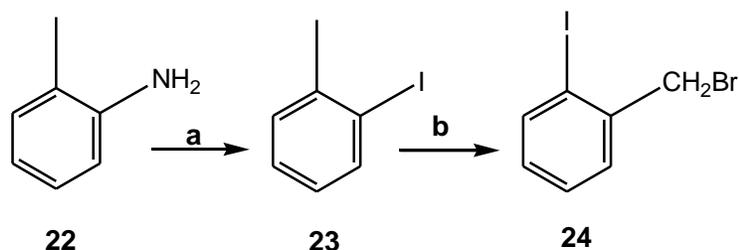
RMN ¹H (CDCl₃, **(34)**, 300 MHz): δ 2.0 (3H, s, CH₃), 4.08 (2H, m, CH₂O), 5.04 (2H, s, OCH₂Bn), 5.06 (2H, m, C=CH₂), 6.0 (1H, m, HC=C), 7.37 (H ar, m).

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para obtener los precursores de las reacciones de ciclación con función oxima, fue indispensable preparar diferentes sustancias intermediarias adaptando diferentes protocolos de la literatura y modificando otros para optimizar los resultados. En ésta investigación se planteó la obtención los precursores partiendo del acetoacetato de etilo mediante alquilaciones sucesivas para la obtención del monoalquilado y el dialquilado mixto, los cuales en una etapa posterior se convirtieron en el derivado con función oxima, que finalmente fueron ciclados y/o reducidos vía radicales. Todas las reacciones descritas anteriormente fueron realizadas por duplicado y algunas por triplicado, para obtener los mejores rendimientos.

En el Esquema 8 se muestra la iniciación del proceso con la diazotización de la *o*-toulidina (**22**), usando nitrito de sodio en medio ácido. El *o*-yodotolueno sintetizado por sustitución nucleofílica aromática, se sometió posteriormente a una bromación vía radicales con N-bromosuccinimida (NBS) usada como fuente de bromo y peróxido de benzoilo como iniciador.

Esquema 8

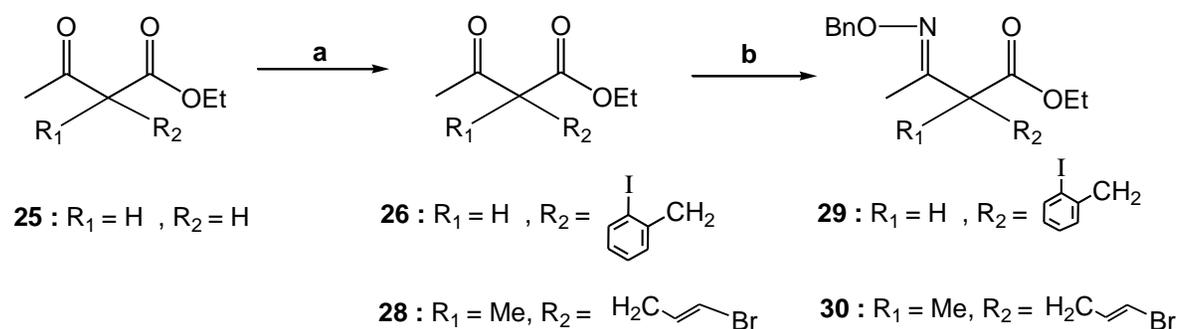


a. NaNO₂, HCl, NaI, 0 °C; **b.** NBS, BzOOBz, CCl₄.

Las alquilaciones sucesivas se llevaron a cabo por metodologías similares usando una base que genera el carbanión, para formar el nuevo enlace C-C. La presencia de grupos electroatrayentes en el material de partida favorece la formación del enolato por la remoción de un protón del carbono situado entre los carbonilos; Por su parte las oximas se generaron con buenos rendimientos empleando hidrocloreuro de O-bencilhidroxilamina y metanol como solvente.

En el Esquema 9 se muestran las alquilaciones sucesivas del acetatoacetato de etilo **25** para obtener los dialquilados mixtos **29** y **30** a partir de los monoalquilados **26** y **28** respectivamente luego de ser aislados y purificados por CCR. Tanto los monoalquilados como el dialquilado fueron caracterizados por espectroscopía de RMN.

Esquema 9

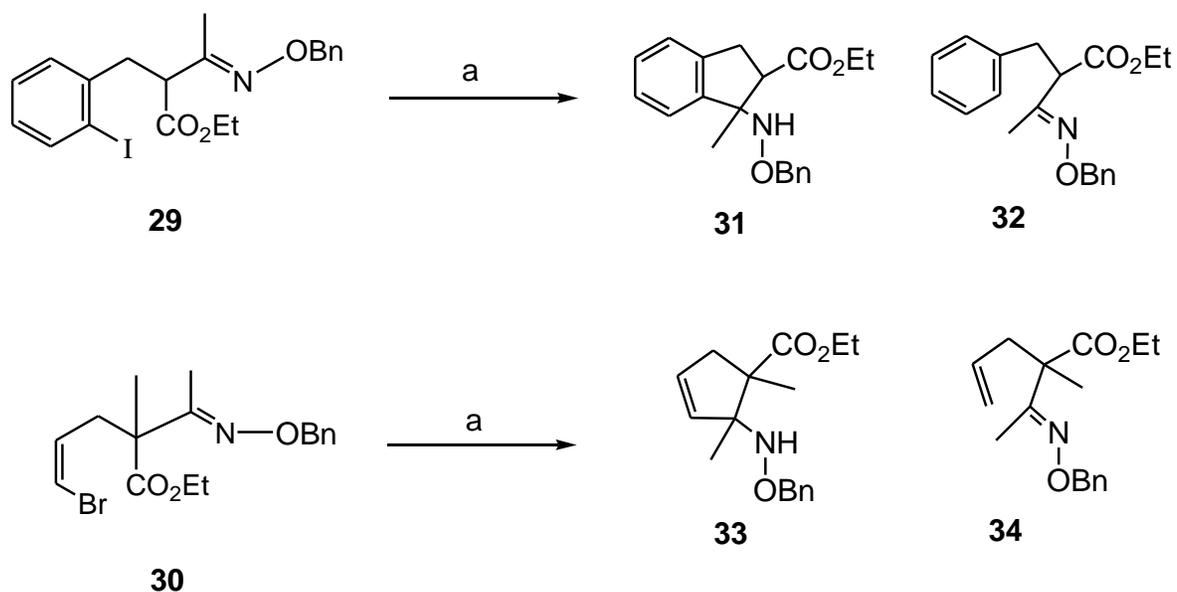


a. $t\text{-BuOK}$, THF, 25 °C; **b.** $\text{BnONH}_2\cdot\text{HCl}$, Py, MeOH.

La reacción para obtener el producto ciclado y el producto reducido vía radicales se llevó a cabo utilizando los precursores **29** y **30**, purga con argón, hidruro de tributil estaño (TBTH) como propagador de cadena y el iniciador

azobisisobutironitrilo (AIBN) en ciclohexano, y calentamiento a una temperatura de 90 °C. En el Esquema 10 se muestran los productos esperados de ciclación y reducción respectivos.

Esquema 10



a. TBTH, AIBN, Cy, 90 °C.

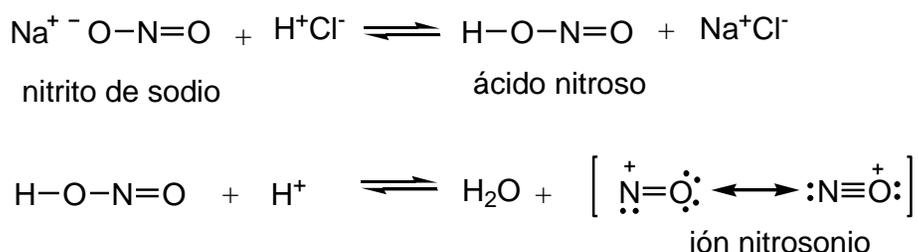
A continuación se presenta un análisis detallado de cada una de las etapas llevadas a cabo para la obtención de los precursores **29** y **30**.

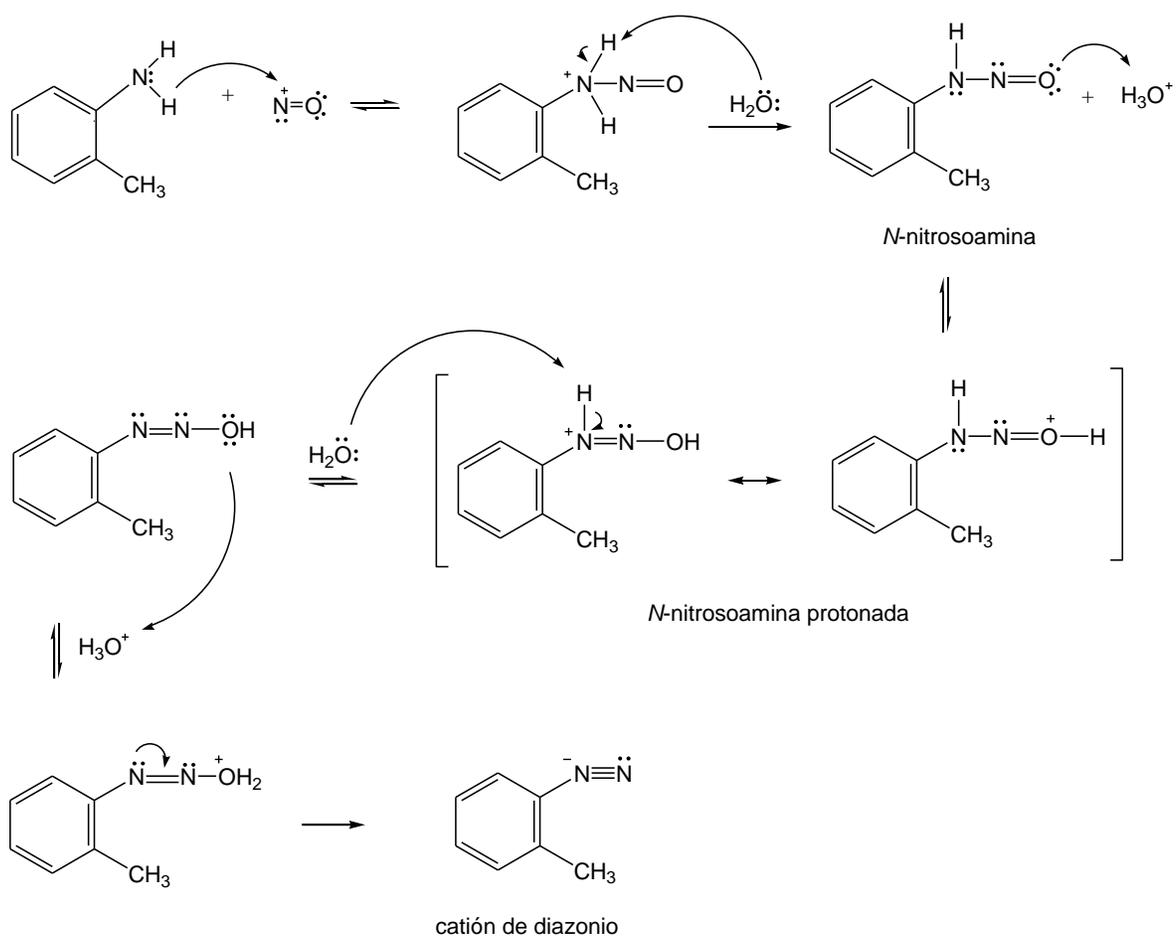
7.1. Síntesis de *o*-yodotolueno (23)

Aunque el *o*-yodotolueno (23) es comercial, su obtención a partir del *o*-toluidina (22) se planeó por la inmediatez con que se requería ésta sustancia y la disponibilidad de los reactivos requeridos para su preparación. Con este propósito, se usó la metodología descrita en Vogels²⁶ para la yodación de la anilina. El crudo se purificó por destilación por arrastre de vapor debido a que presentaba una coloración rojiza la cual disminuyó substancialmente pero no en su totalidad con el procedimiento realizado, por lo que se optó por la destilación al vacío, obteniendo finalmente el compuesto deseado de coloración amarillo pálido y de características físicas similares al compuesto comercial, en un rendimiento del 65%. Las señales espectroscópicas de RMN ¹H y ¹³C son consistentes con la literatura, confirmando la obtención del producto deseado. (Ver Figuras 1 y 2)

En el Esquema 11 se presenta el mecanismo de la reacción el cual es típico de un proceso de diazotación que inicia con la generación in situ del ácido nitroso derivado de la interacción entre el nitrito de sodio (NaNO₂) y el ácido clorhídrico diluido y frío. En una disolución ácida, el ácido nitroso se protona y pierde agua para formar el catión nitrosonio (+N=O), el cual sufre un ataque nucleofílico por parte de la amina, generando una N-nitrosoamina⁶.

Esquema 11





A continuación el grupo $-\text{N}=\text{O}$ se protona sucesivamente produciendo pérdida de agua y generación del catión diazonio. Finalmente el grupo diazonio sufre una sustitución nucleofílica aromática por el ión yoduro proveniente del yoduro de sodio⁵.

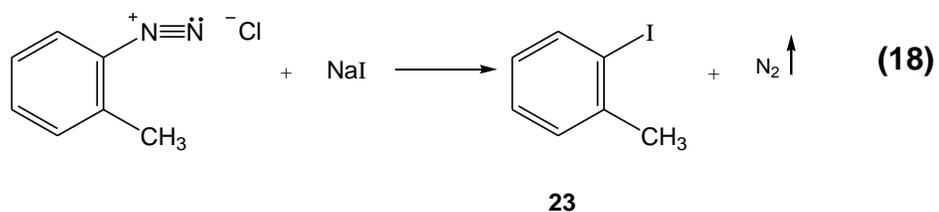


Figura 1. Espectro RMN ^1H de *o*-yodotolueno (23)

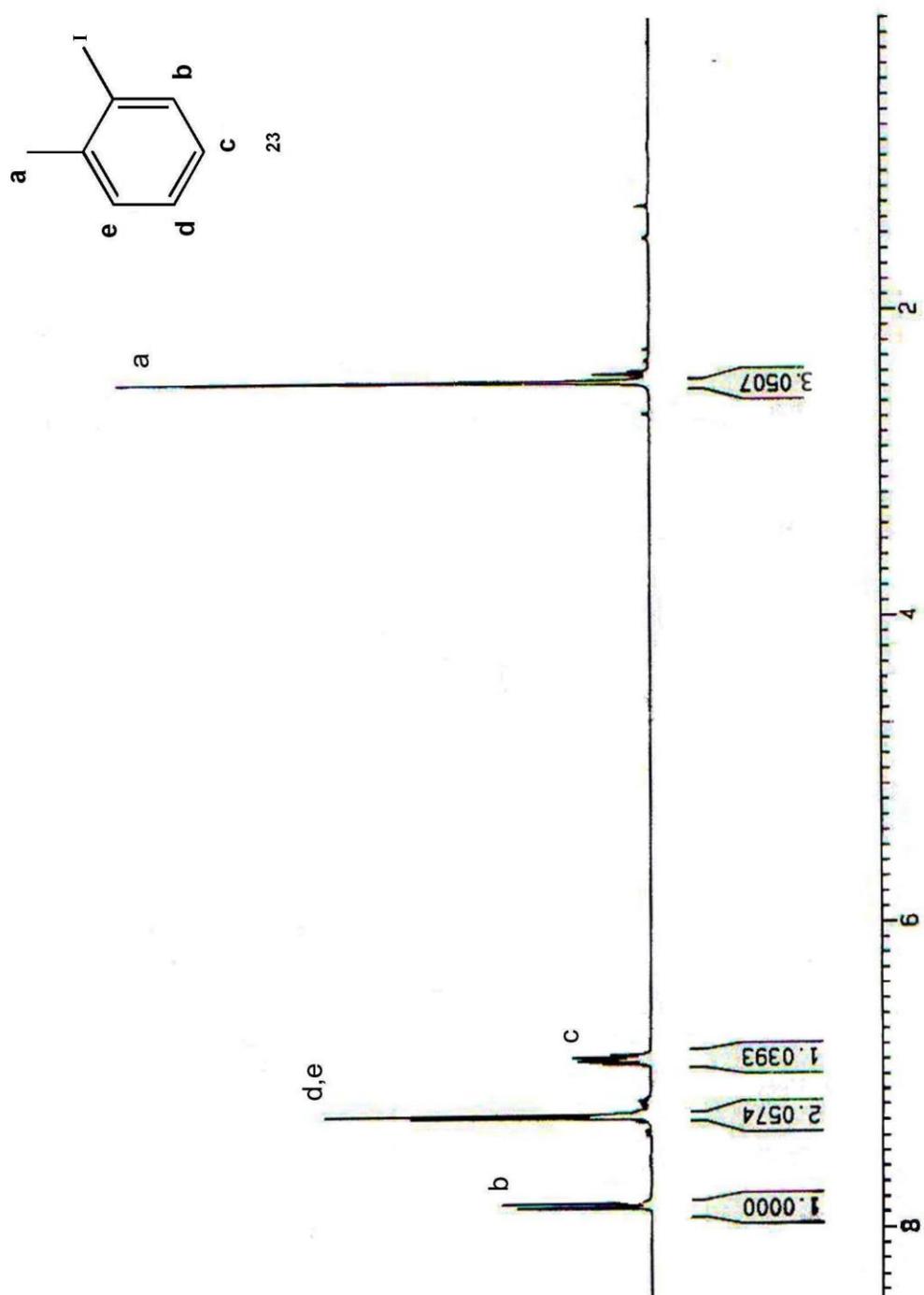
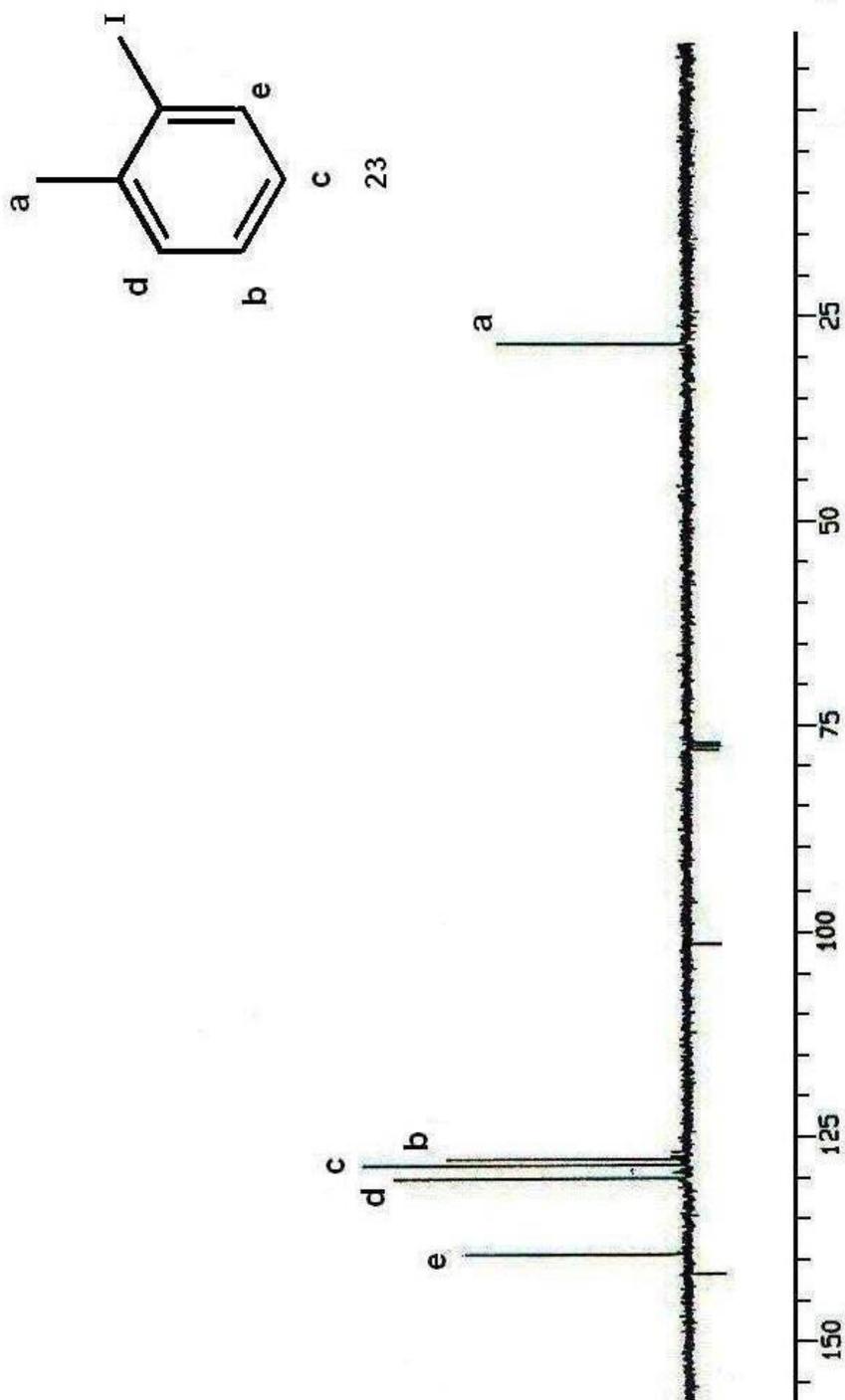


Figura 2. Espectro RMN ^{13}C de *o*-yodotolueno (23)



7.2. Síntesis de bromuro de 2-yodobencilo (24)

La síntesis del compuesto alquilante (**24**) se hizo a partir del *o*-yodotolueno **23** en presencia del iniciador peróxido benzoílo y N-Bromosuccinimida usando la metodología descrita por Kar y Argade²⁷. Bajo estas condiciones, la reacción presentó un bajo rendimiento por lo que fue necesario explorar otras metodologías para optimizar los resultados.

Se presentaron algunas dificultades debido a la tendencia a la hidrólisis de **24**, ya que éste comportamiento lo hace fuertemente lacrimógeno y de difícil manipulación. En el seguimiento por CCD, se observó que después de un largo periodo de reacción, permanecía material de partida sin reaccionar influyendo esto en el rendimiento. La purificación se hizo por filtración de la mezcla de reacción a través de alúmina usando hexano como eluyente para separar la succinimida generada. El filtrado fue rotoevaporado para obtener por recristalización con hexano frío el producto puro como cristales blancos. La caracterización espectroscópica por IR, y RMN ¹H y ¹³C, reveló la presencia del producto en un rendimiento del 61%.

En la Figura 3 se muestra el espectro IR el cual evidenció los picos característicos para la tensión C-H aromática a 2900-2940 cm⁻¹, al igual que la tensión C=C para aromático disustituido en posición orto como sobretonos a 1580-1600 cm⁻¹, la vibración de flexión CH₂ a 1455 cm⁻¹ y la vibración de estiramiento para el enlace C-Br y C-I a 600- 480 cm⁻¹ respectivamente. El espectro RMN ¹H (Figura 4) mostró la señal para los protones metilénicos muy desplazada hacia campo bajo, debido al enlace con el átomo de bromo y el grupo fenilo, ambos muy desprotectores. También se diferencian las señales de los protones aromáticos en las posiciones orto, para y meta con referencia al átomo de yodo. El espectro RMN ¹³C DEPT fue consistente con el compuesto deseado (Figura 5).

Figura 3. Espectro IR de Bromuro de-2-yodobencilo (24)

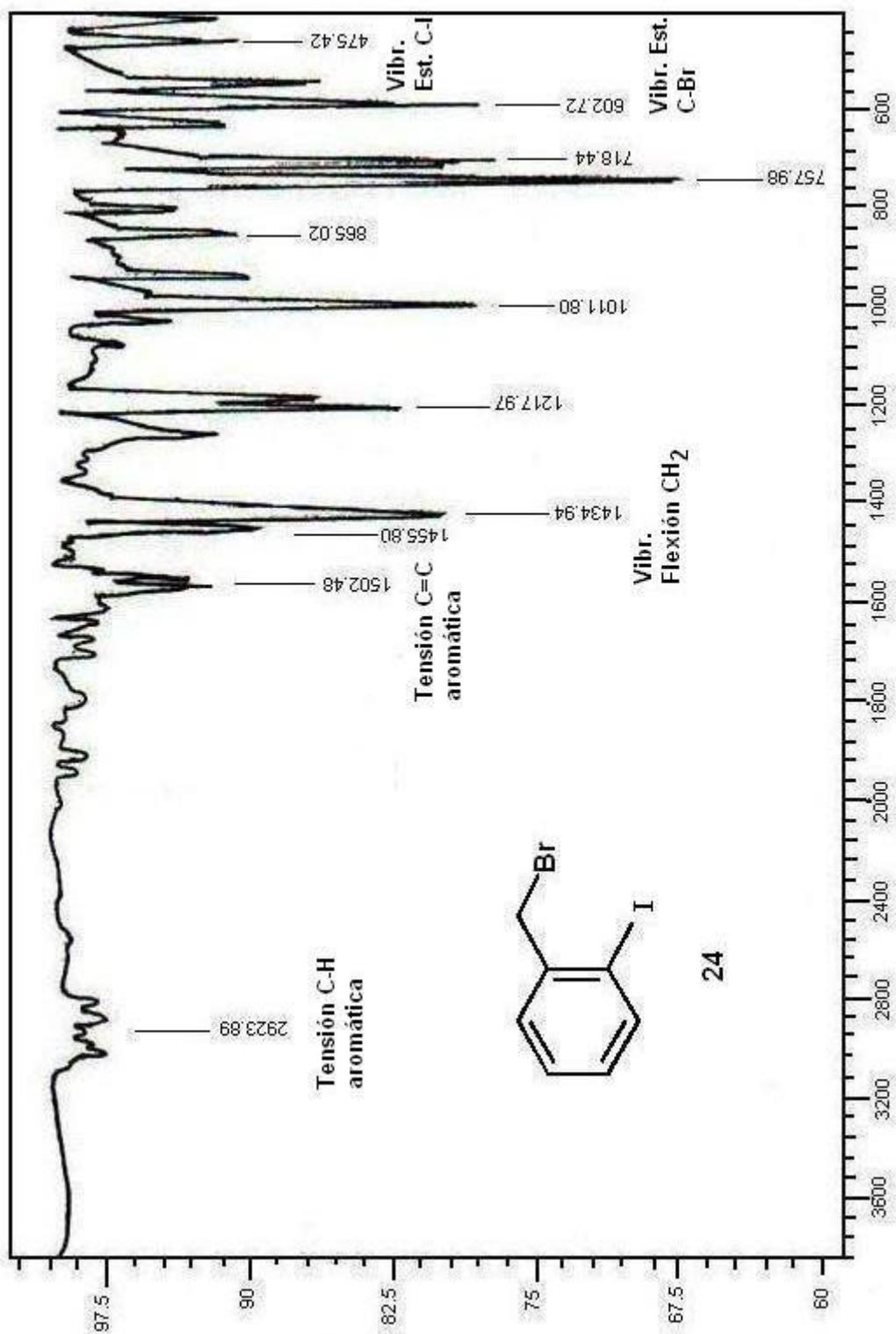


Figura 4. Espectro RMN ^1H de Bromuro de-2-yodobencilo (**24**)

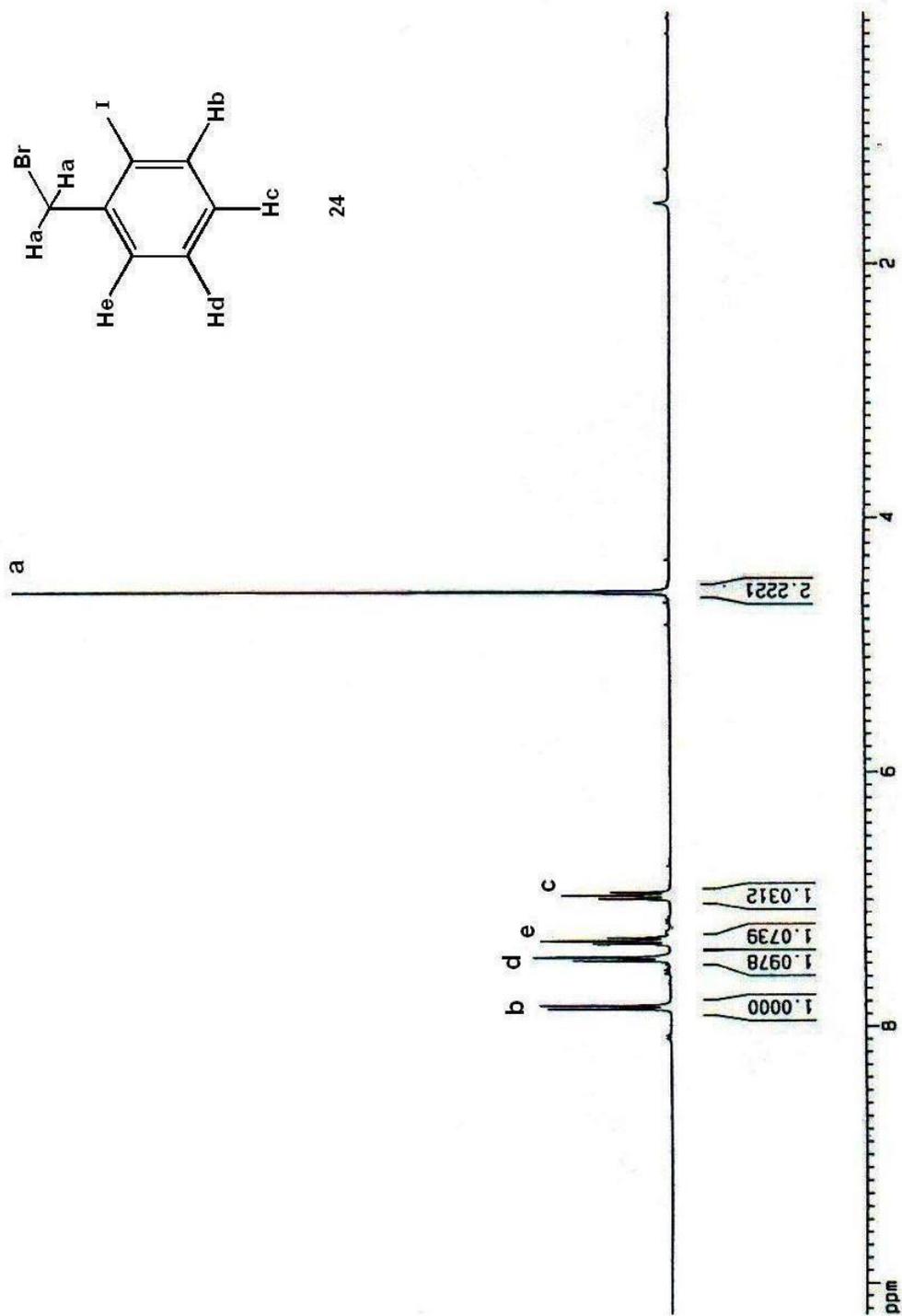
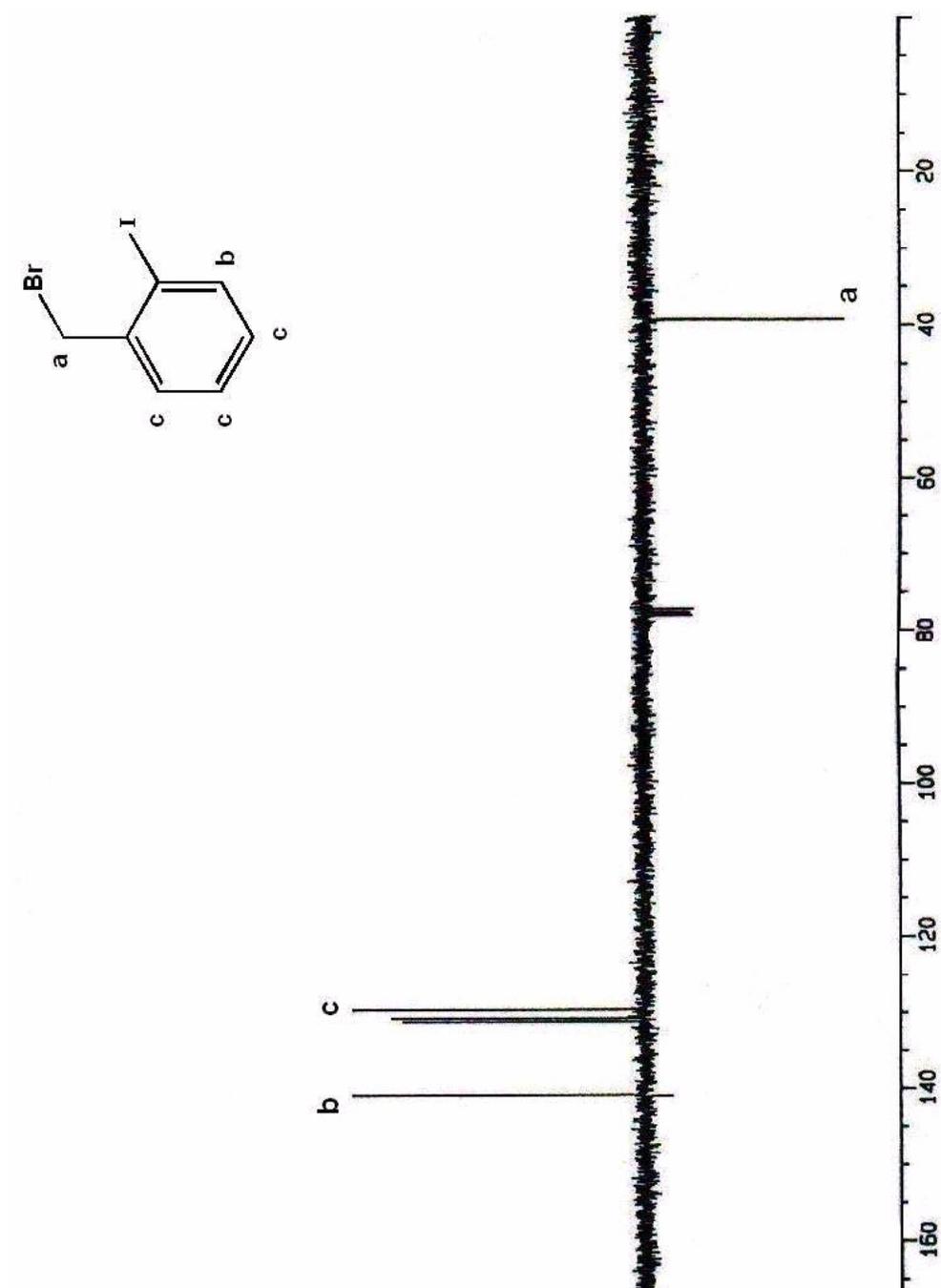


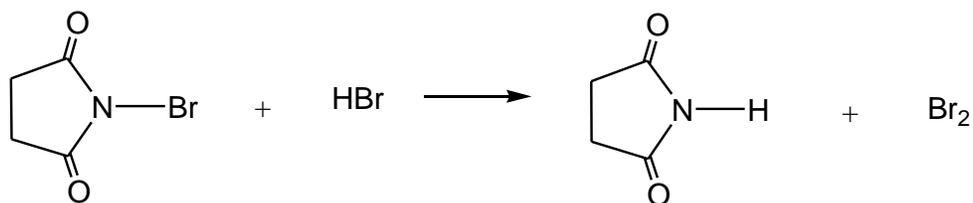
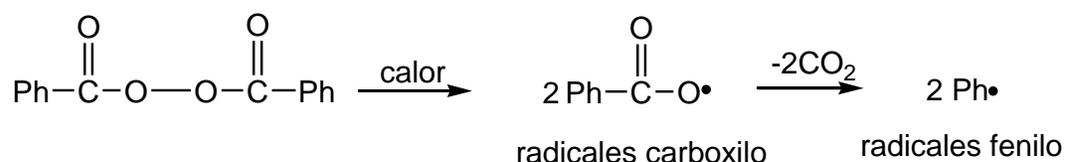
Figura 5. Espectro RMN ^{13}C -DEPT de Bromuro de-2-yodobencilo (**24**)



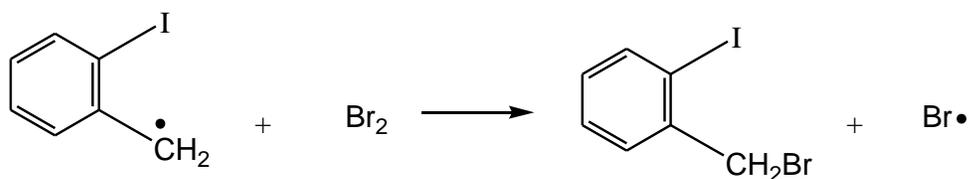
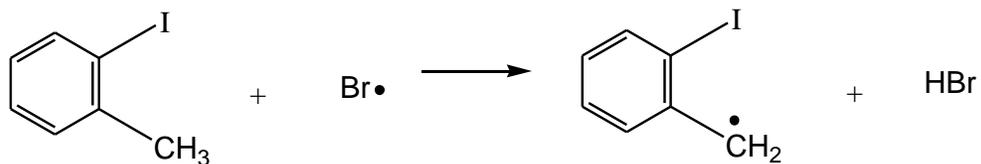
El mecanismo de reacción se muestra en el Esquema 12. Este se inicia con el rompimiento homolítico del peroxido de benzoilo el cual actúa como iniciador, para formar radicales carboxilo, que sufren descarboxilación con pérdida de dos moléculas de dióxido de carbono, generando dos radicales fenilo.

Esquema 12

Iniciación:



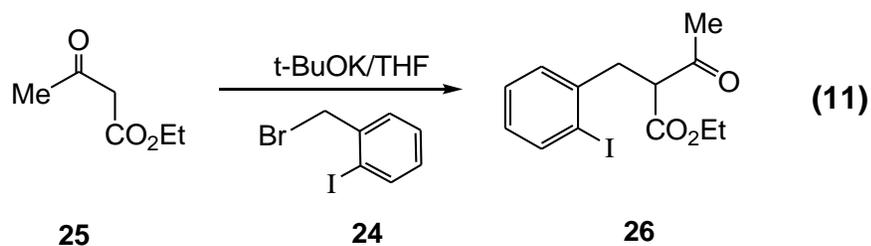
Propagación:



El radical fenilo homoliza el bromo molecular uniéndose al átomo de bromo y generando el radical bromo el cual abstrae un protón metílico del sustrato formando el radical bencilo, el cual ataca al bromo molecular para producir compuesto bromado de interés y generar de nuevo el radical bromo que continuará la propagación de la cadena. El bromo necesario para la reacción con el radical bencilo se produce en la reacción del ácido bromhídrico (HBr) con la NBS.

7.3. Alquilación del acetoacetato de etilo: Síntesis del 2-(2'-yodobencil)-3-oxobutanoato de etilo (26)

En la alquilación y dialquilación mixta del acetoacetato de etilo, se emplearon rutas sintéticas modificadas del protocolo descrito por Vogel's²⁶. La reacción de monolaquilación se llevó a cabo a temperatura ambiente, usando acetoacetato de etilo (25), t-BuOK y 24 en una relación de equivalentes 1:1:1 bajo atmósfera de argón y THF seco como solvente.



El material de partida se consumió en aproximadamente 3 horas. La reacción se detuvo adicionando salmuera y la extracción se hizo con acetato de etilo. Después de secar con sulfato de magnesio, la fase orgánica se rotoevaporó y purificó por cromatografía de columna relámpago usando sílica y solución al 5% de acetato de

etilo/hexano como eluente, para obtener el compuesto monoalquilado en un rendimiento del 70 %.

La caracterización espectroscópica por RMN ^1H del compuesto monoalquilado produjo las señales típicas aromáticas aproximadamente a 7.0 ppm y un triplete a 3.93 ppm con $J = 7.8$ que integra para un protón, correspondiente al único hidrógeno metínico del producto (Figura 6). El espectro RMN ^{13}C (Figura 7), evidenció claramente la desaparición de la señal correspondiente al enlace C-Br y la presencia de la señal del enlace C-I a 96.9 ppm. Igualmente, todas las señales esperadas para el enlace C=O cetona, C=O éster, carbonos aromáticos, metilénicos y metílicos, aparecen en las regiones esperadas garantizando la formación del producto deseado.

El mecanismo exhibido en el Esquema 13 se inicia cuando la base sustrae un protón del carbono α a los carbonilos del acetoacetato de etilo para formar un enolato que es estabilizado por resonancia. En seguida ocurre el ataque nucleofílico via $\text{S}_{\text{N}}2$ del enolato sobre la molécula del halogenuro formando un nuevo enlace C-C.

Esquema 13

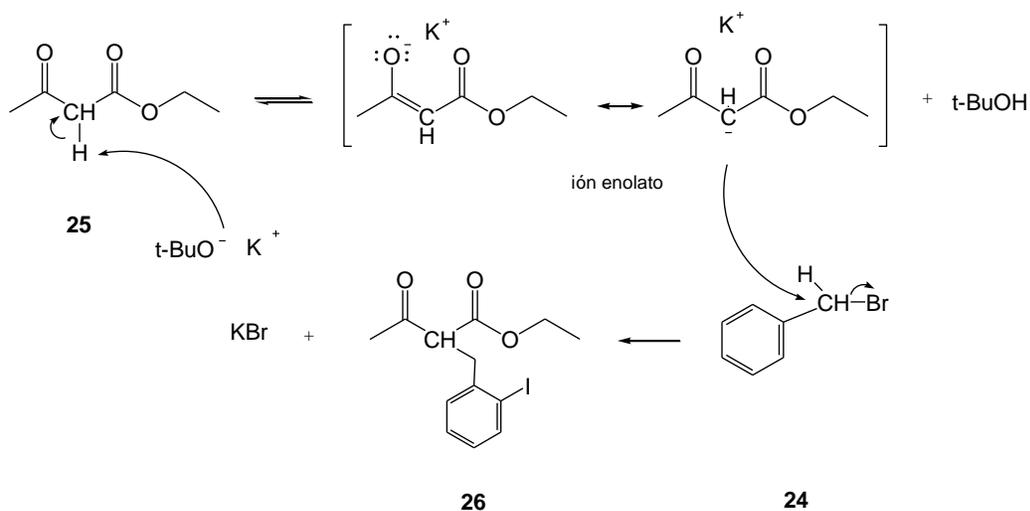


Figura 6. Espectro RMN ^1H de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de etilo (26)

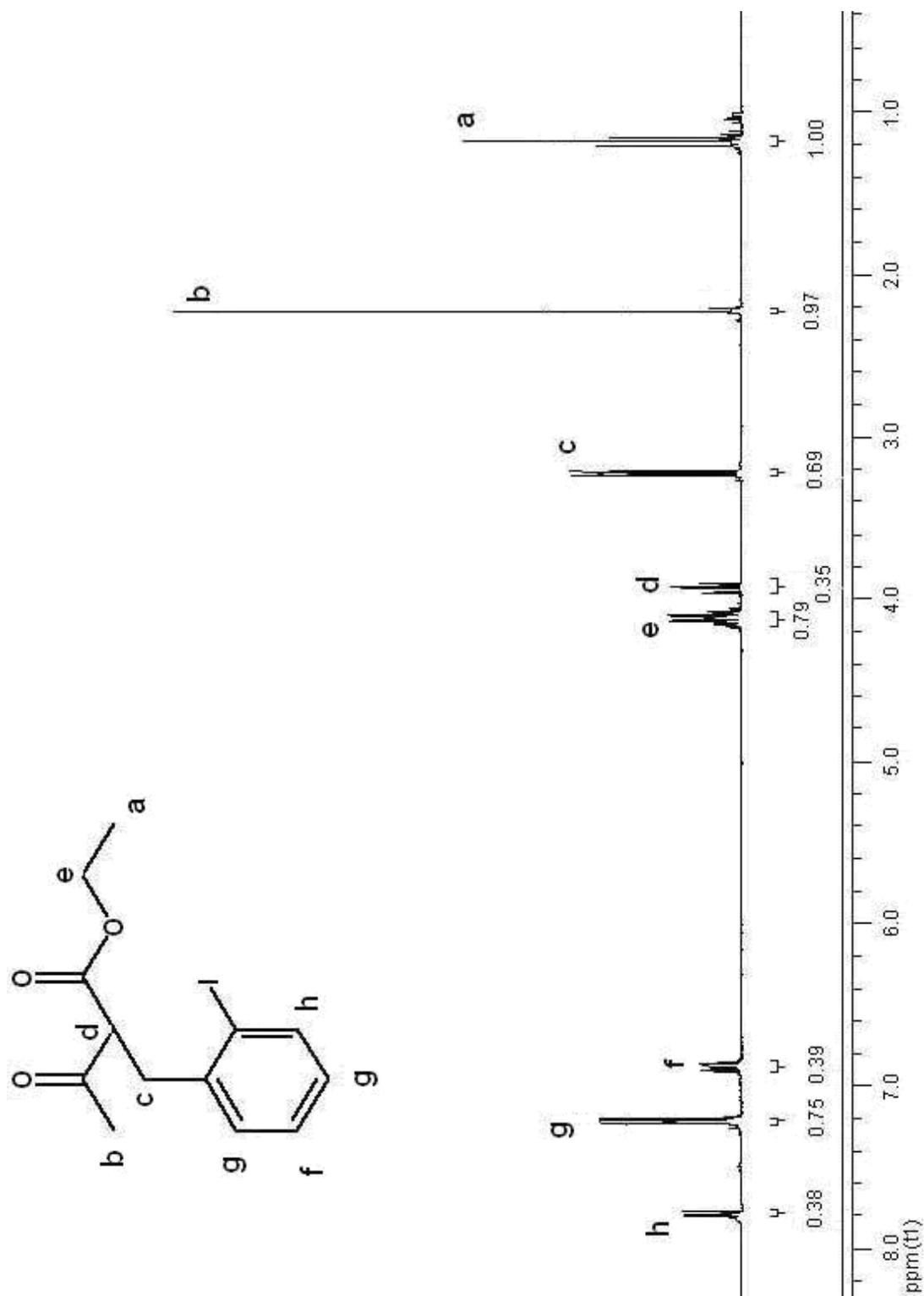
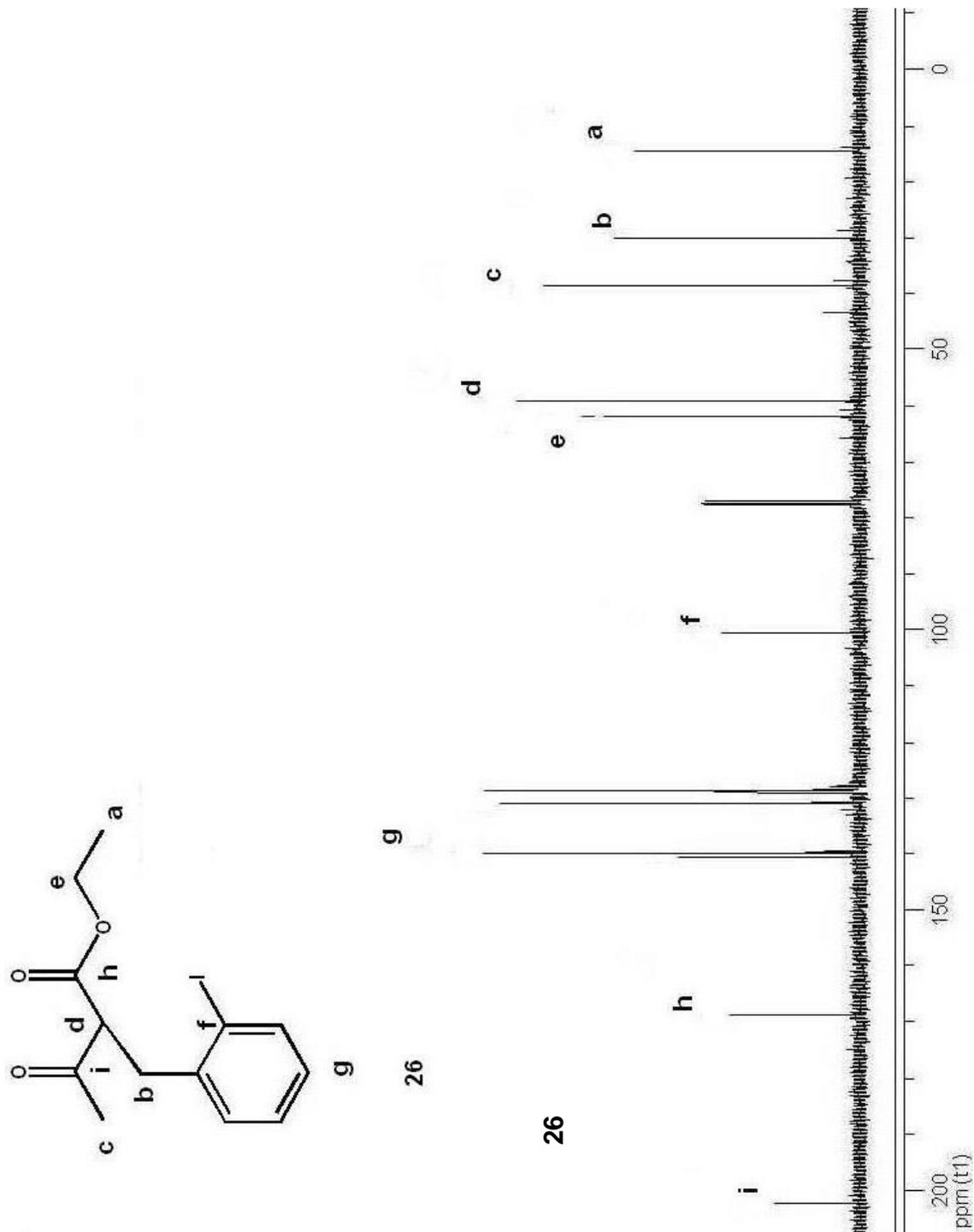


Figura 7. Espectro RMN 13C de 2-(2-iodobencil)-3-oxobutanoato de etilo (26)



7.4. Obtención del éter de oxima: Síntesis de (E, Z)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (29)

El protocolo para la obtención de la oxima (**29**), fue modificado del reportado por Enlholm y colaboradores⁸. Se requirió 1.0 equivalente de **26**, 1.2 equivalentes de hidrocloreuro de O-Bencilhidroxilamina y 2.5 equivalentes de piridina. El sistema se reflujo a 55°C bajo atmósfera de argón, durante aproximadamente 6 horas, periodo en el cual se observó la desaparición del material de partida. La reacción se detuvo usando solución saturada de NaHCO₃ para neutralizar el crudo, y se procedió a hacer la extracción con el procedimiento de rutina y solución de acetato de etilo/hexano al 10% como solvente.

El análisis por CCD reveló la presencia de dos manchas de coloración similar frente a varios reveladores, y de polaridad diferente, las cuales correspondían a los diastereómeros *E* y *Z* con respecto al doble enlace C=N

La purificación se realizó por CCR utilizando solución al 10% de acetato de etilo/hexano como eluyente. El rendimiento global obtenido fue del 68%, del cual se estimó que se obtuvo el isómero *E* en un 31%, el isómero *Z* en un 8% y una fracción del 29% de la mezcla de ambos. Los espectros RMN ¹H y ¹³C del estereoisómero *E* se muestra en las Figuras 8 y 9. El isómero prioritario es el *E* el cual corresponde al de menor polaridad. Las señales metilénicas permitieron estimar que la relación de cada isómero en la fracción donde se hallaba mezcla de ellos, fue de 4:1 *E/Z*. El espectro RMN ¹H correspondiente a la oxima *E* aislada, mostró la señal típica del grupo benciloxi como un singlete a 5.08 ppm, un triplete a 3.6 ppm con $J_1 = 8.1$ que corresponde al único protón metínico y el desdoblamiento de los protones metilénicos α al carbono quiral como dos dobletes de dobletes a 3.11 ppm con $J_1 = 14.1$, $J_2 = 7.2$ y 3.31 ppm con $J_1 = 14.1$, $J_2 = 7.8$ y. El espectro RMN ¹³C evidenció las señales esperadas para el compuesto además

de la señal del carbono cuaternario correspondiente al enlace C=N, lo cual terminó de confirmar que se obtuvo el compuesto deseado. La espectroscopía HRMS mostró las señales generadas por el impacto de los iones hidrógeno, sodio y potasio. En los tres casos sólo se observan señales de mayor masa molecular que la del compuesto **29**, lo que indica que la molécula no resultó fragmentada, si no que durante el impacto se produjo la transferencia o adición del ión. Al restar el peso molecular de estos iones, se encontró una masa acorde con la del compuesto **29** lo que ratificó los resultados (Figura 10). Las señales con menor abundancia corresponden al aporte del isótopo del carbono (^{13}C).

La configuración *E* y *Z* fue determinada por espectroscopia RMN ^1H según el desdoblamiento de la señal correspondiente al metileno benciloxi. En la configuración *Z*, el grupo OCH_2Ph se encuentra al mismo lado que el grupo CO_2Et , y la señal que producen los protones metilénicos aparece como dos dobletes desplazados a campo alto por el efecto anisotrópico protector que produce la cercanía al grupo carbonilo. En disposición *E*, los grupos OCH_2Ph y CO_2Et , se encuentran en lados opuestos, haciendo que los protones metilénicos sean químicamente equivalentes, por lo cual la señal para los mismos aparece como un singlete. El grupo metilo sufre también el efecto desprotector del grupo benciloxi y su señal aparece ligeramente desplazada hacia campo bajo.

Esquema 14

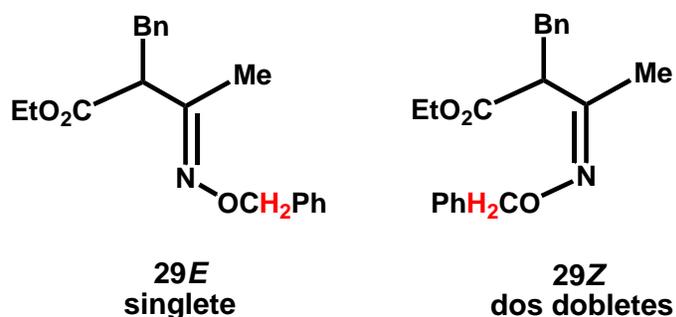


Figura 8. Espectro RMN ^1H de (*E*)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoatode etilo (**29**)

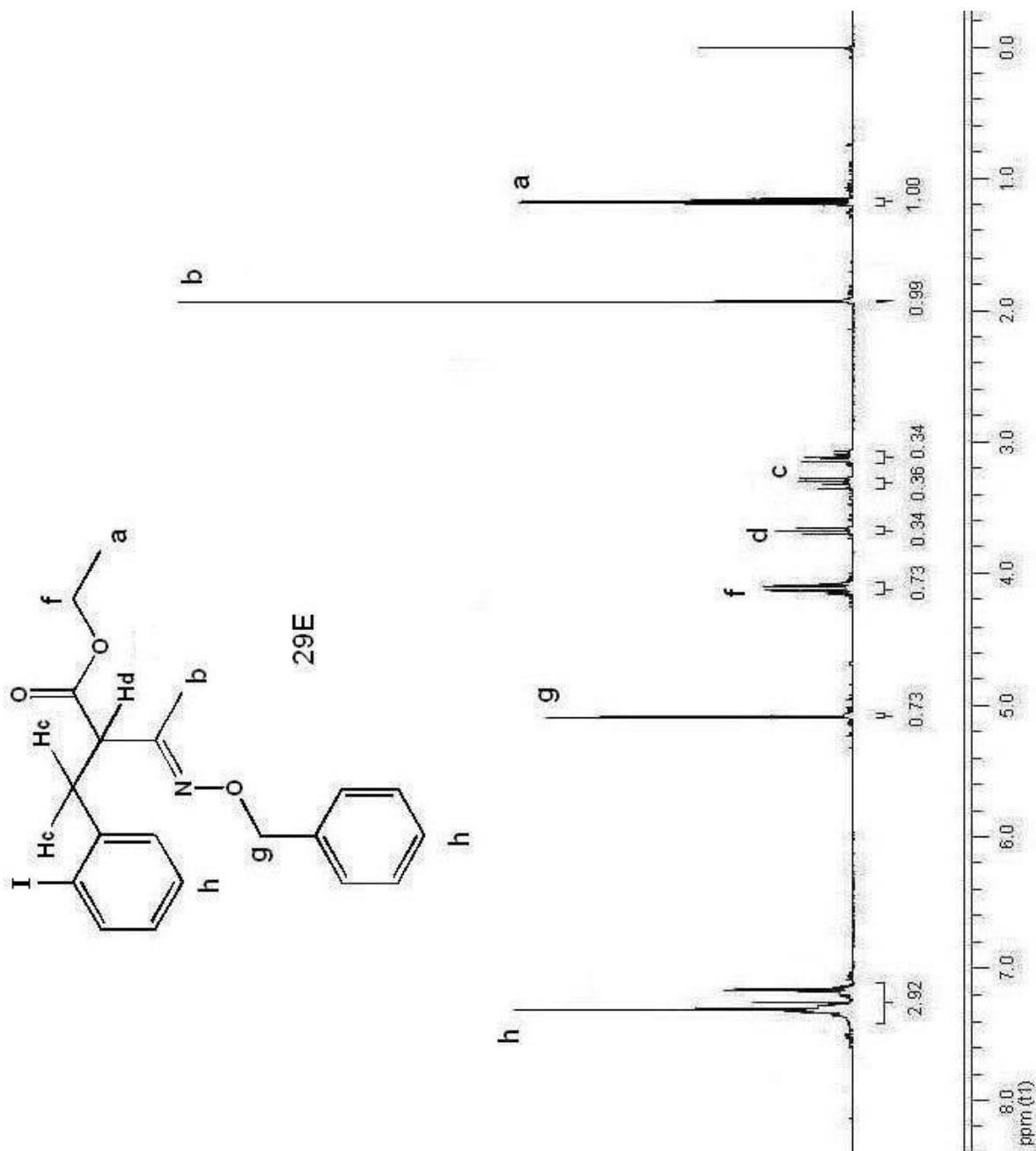


Figura 9. Espectro RMN ^{13}C de (*E*)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoatode etilo (29)

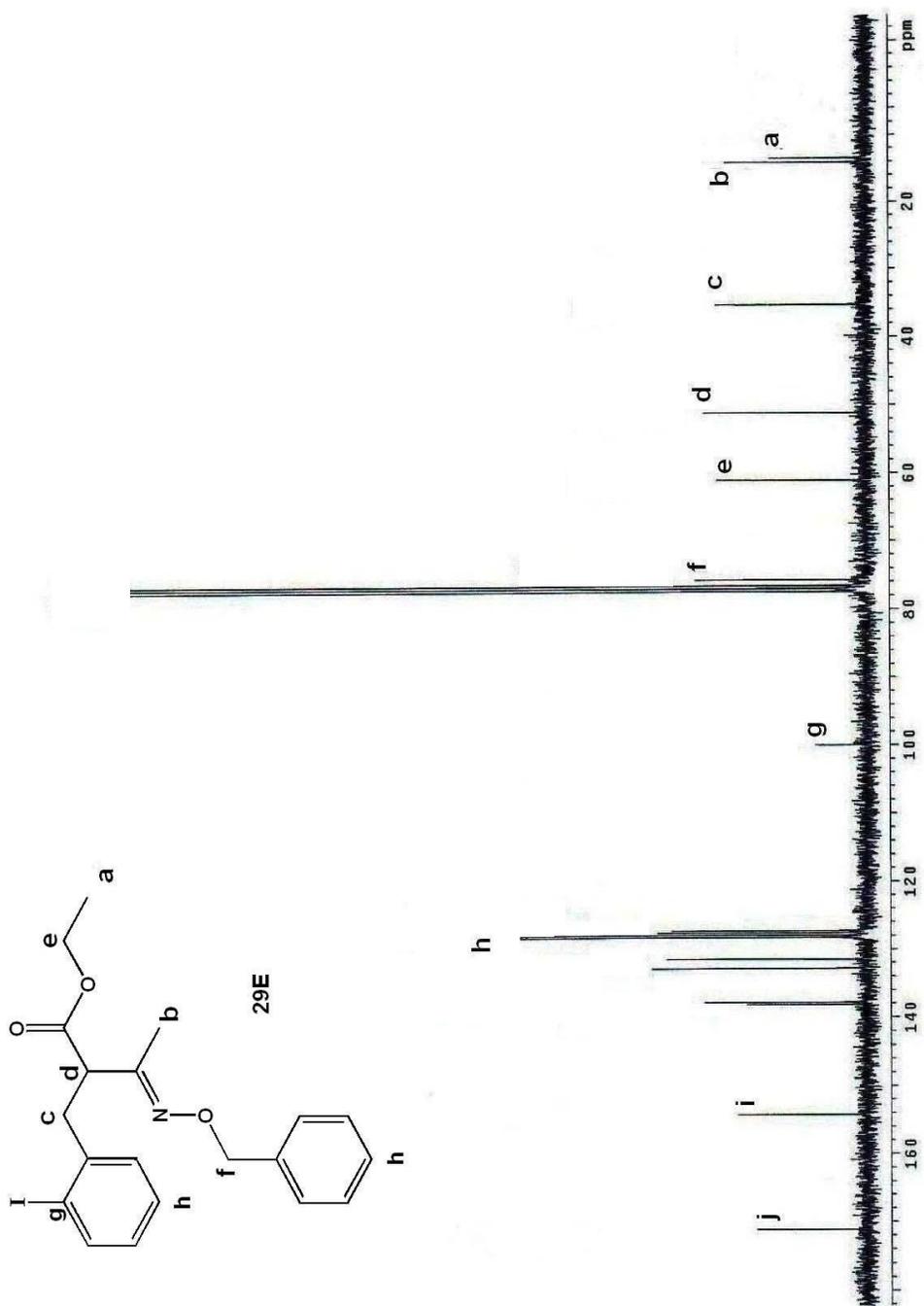
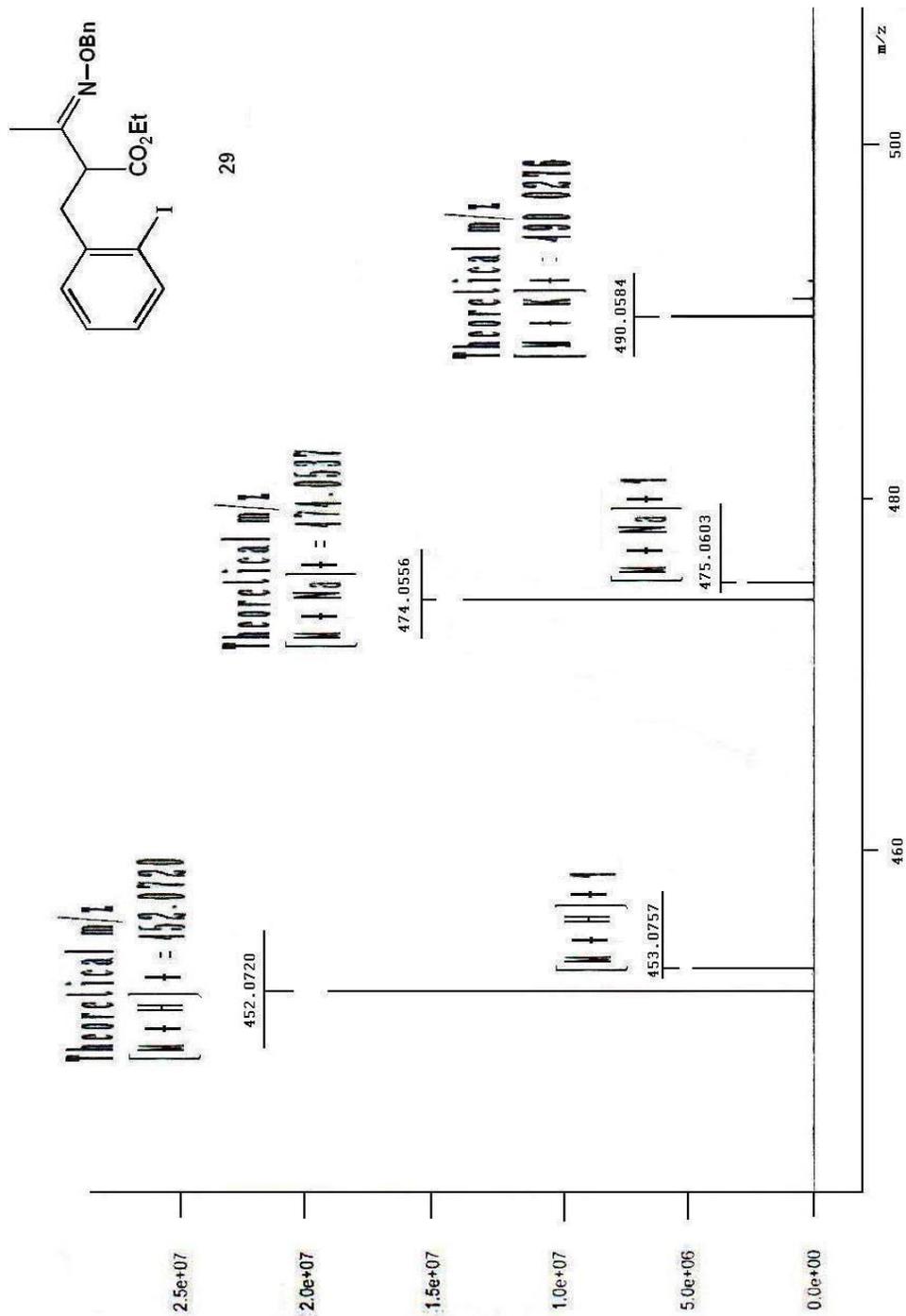
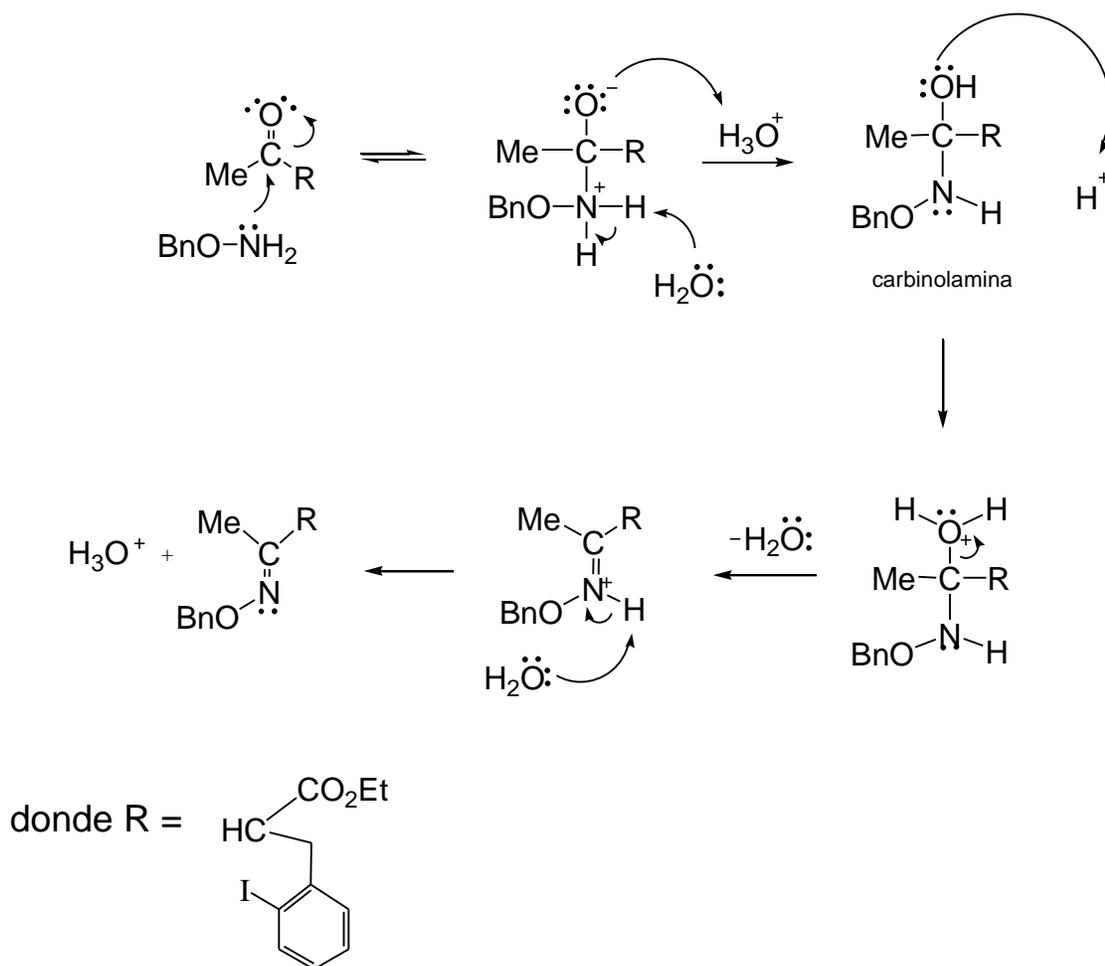


Figura 10. Espectro HRMS de (*E*)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil) butanoato de etilo (29)



El mecanismo de la reacción exhibido en el Esquema 15 inicia con la adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo. El ataque de la amina seguido por protonación del átomo de oxígeno y desprotonación del átomo de nitrógeno, produciendo el intermediario carbinolamina, que reacciona para formar el doble enlace de la imina después de la deshidratación⁵.

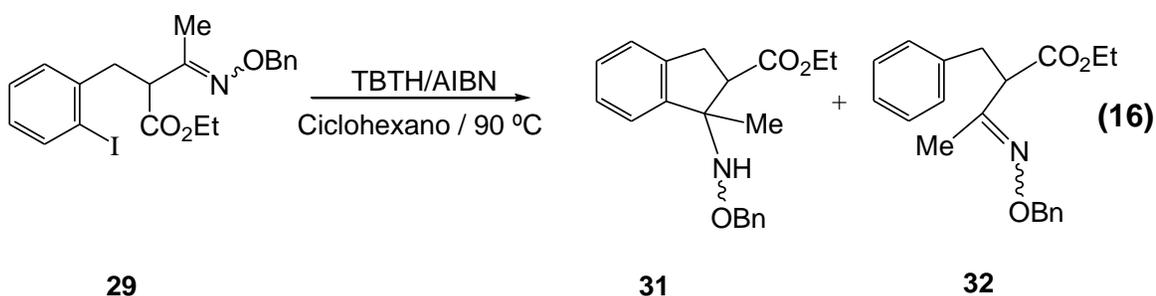
Esquema 15



7.5. Descripción del primer ensayo de ciclación/reducción vía radicales

Los ensayos se llevaron a cabo empleando protocolos usuales al interior del grupo de investigación SIMERQO utilizando purga con argón, TBTH como propagador de cadena, azobisisobuturonitrilo (AIBN) como iniciador en ciclohexano, y calentamiento a una temperatura de 90 °C, durante aproximadamente 6 horas.

El primer ensayo se hizo con una relación de equivalentes de 1.0:6.0:0.3 de **29** (mezcla de E y Z), TBTH, y AIBN respectivamente. Inicialmente se buscaba establecer si efectivamente el producto ciclado y el reducido habrían de darse en concentraciones cuantificables. Los experimentos para cinética por competencia para determinar constantes de ciclación, establecen que un exceso de más de 5 veces en equivalentes del reductor, es suficiente para determinar ésta constante¹³. Al utilizar un exceso de TBTH se trató de garantizar que existía en solución gran cantidad de radicales hidrógeno que provocarían una competencia entre la reacción de cerramiento del anillo y la reducción directa del radical formado en la que se produce el compuesto abierto.

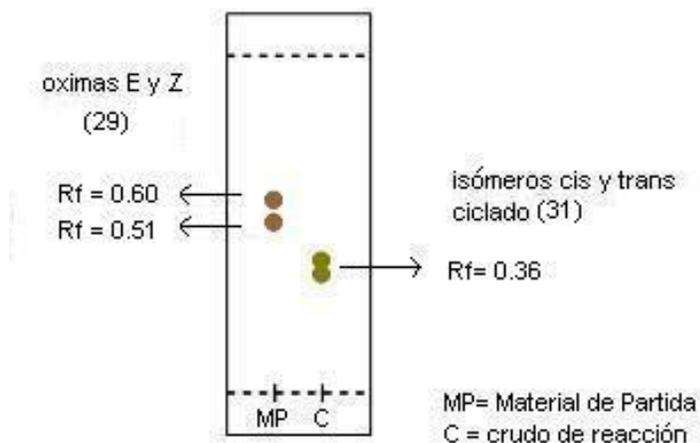


El seguimiento de la reacción se hizo por CCD, usando mezcla eluente de acetato de etilo/hexano al 10%. Finalmente se observó un mancha definida a $R_f = 0.36$, y algunos rastros de mayor polaridad, pertenecientes a los derivados de estaño que se producen como reacciones secundarias. El crudo de ésta reacción fue

analizado por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C , demostrándose la ausencia del compuesto de reducción aún cuando se utilizó una cantidad en exceso del agente reductor.

Cuando el experimento fue repetido por segunda vez, se utilizaron mas equivalentes del reductor, con el fin de observar si en condiciones extremas se generaba el producto reducido y determinar de esta manera la constante de ciclación. La relación de equivalentes utilizada fue de 1:13:0.3 de **29**, TBTH y AIBN, respectivamente. De igual forma, en el seguimiento por CCD usando el mismo eluente, se evidenció la presencia de dos manchas de polaridad similar. Cuando el crudo de ésta reacción fue analizado por espectroscopia RMN ^1H y ^{13}C , se estableció que el producto de reducción no fue obtenido, y que las manchas observadas correspondían a los isómeros cis/trans del compuesto ciclado.

Figura 11. Cromatografía de Capa Delgada de la ciclación

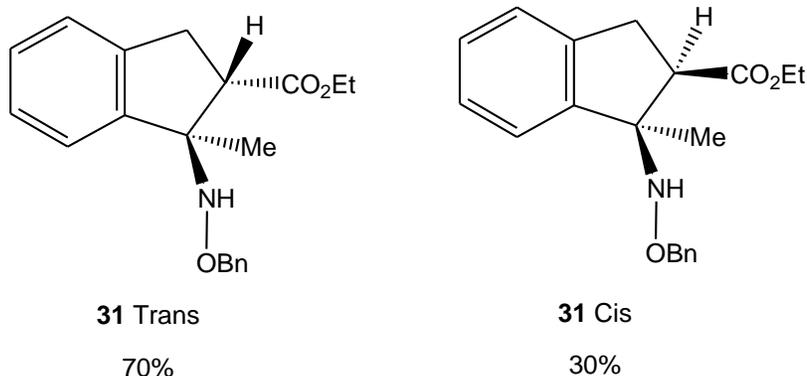


El espectro RMN ^1H del crudo de reacción se muestra en la Figura 12, observándose en él, las señales esperadas y por duplicado correspondientes al compuesto ciclado **31** es decir, las señales para el protón de la amina N-H a 5.90 y 6.20 ppm, las señales del grupo benciloxi a 4.68 y 5.07 ppm y el desplazamiento hacia campo alto del singlete correspondiente al grupo metilo α al enlace C-N.

Este desplazamiento ocurre por el efecto protector que causa la formación del nuevo enlace C-N, el cual puede rotar libremente incluyendo en su cono al grupo metilo, desplazando su señal hacia campo alto. Debido a la gran cantidad de residuos de estaño presentes en la región entre 1.2 y 1.5 ppm, no son evidentes las señales que indican la presencia de los metilos.

Con la evidencia anterior, se determinó que en ésta reacción sólo se formaron los isómeros cis y trans de **31**, y con la relación de las señales del grupo benciloxi, se estimó que el porcentaje de cada isómero en el crudo de reacción fue de 21% para el isómero cis y 79% para el isómero trans.

Esquema 16



Por su parte, el espectro RMN ¹³C mostrado en la Figura 13, confirmó el análisis anterior, por la aparición de la señal para el enlace C-N a 61 ppm del compuesto ciclado y la ausencia de la señal del enlace C=N aproximadamente a 164 ppm perteneciente al compuesto de reducción **32**. Por su parte, el espectro de masas de alta resolución, evidenció señales de mayor masa molecular que la del compuesto de interés. En este caso, la molécula no se fragmentó pero sí recibió una adición del ión hidrógeno, que al restar su peso, produjo una masa acorde con la del compuesto **31**. (Figura 14)

Figura 12. Espectro RMN ^1H del producto de la ciclación de (E, Z)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (**29**)

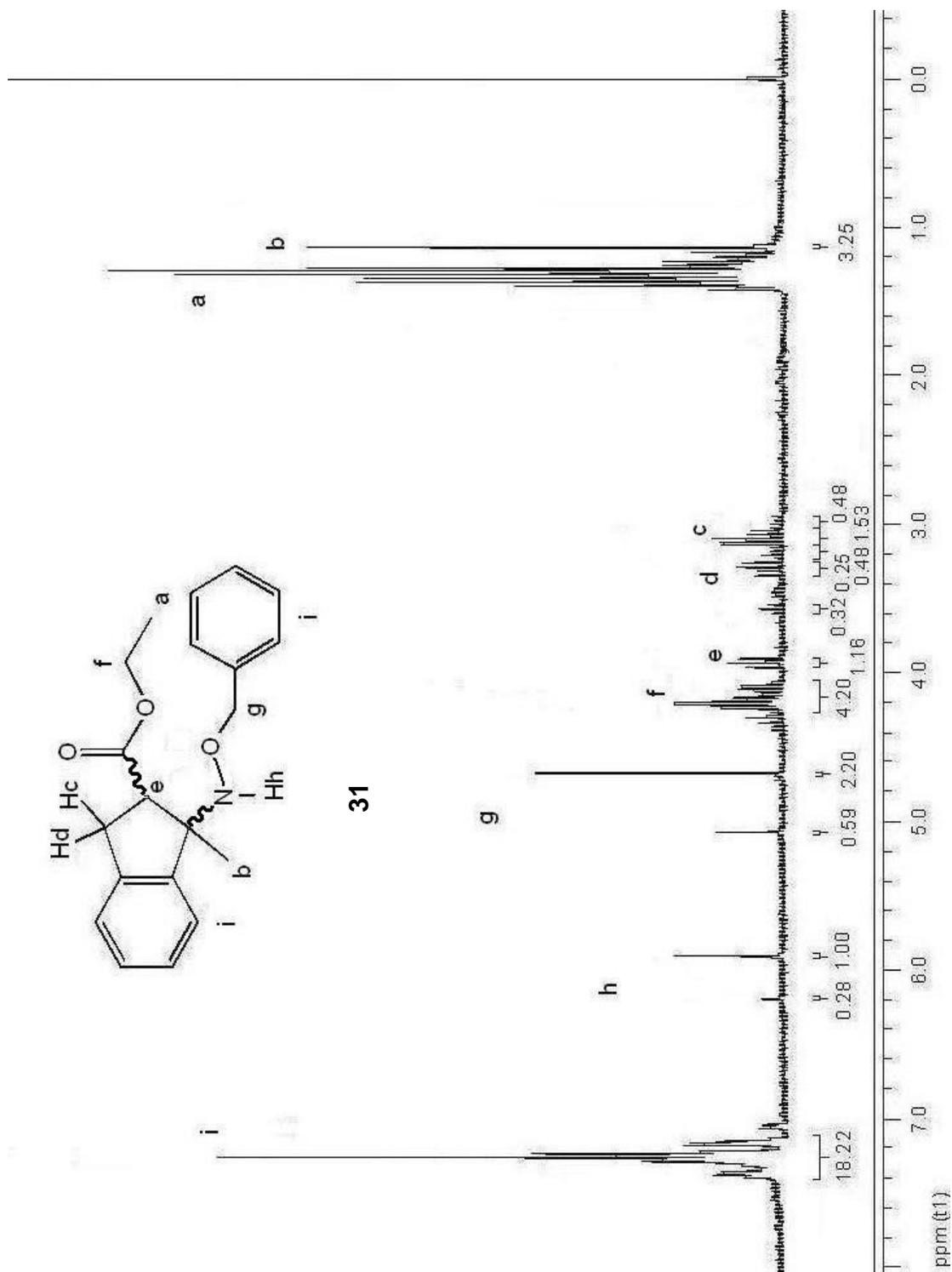


Figura 13. Espectro RMN ^{13}C del producto de la ciclación de (E, Z)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (**29**)

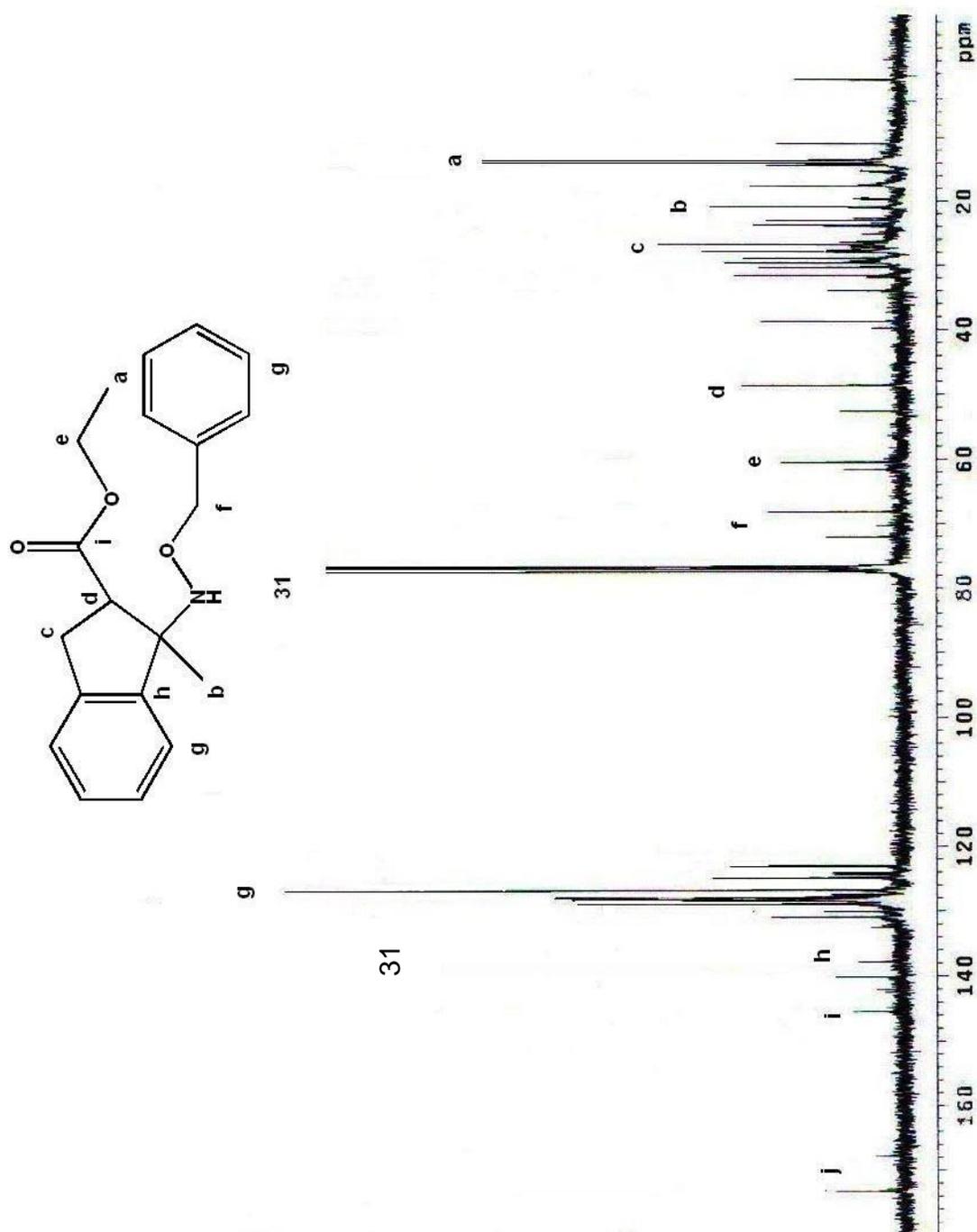
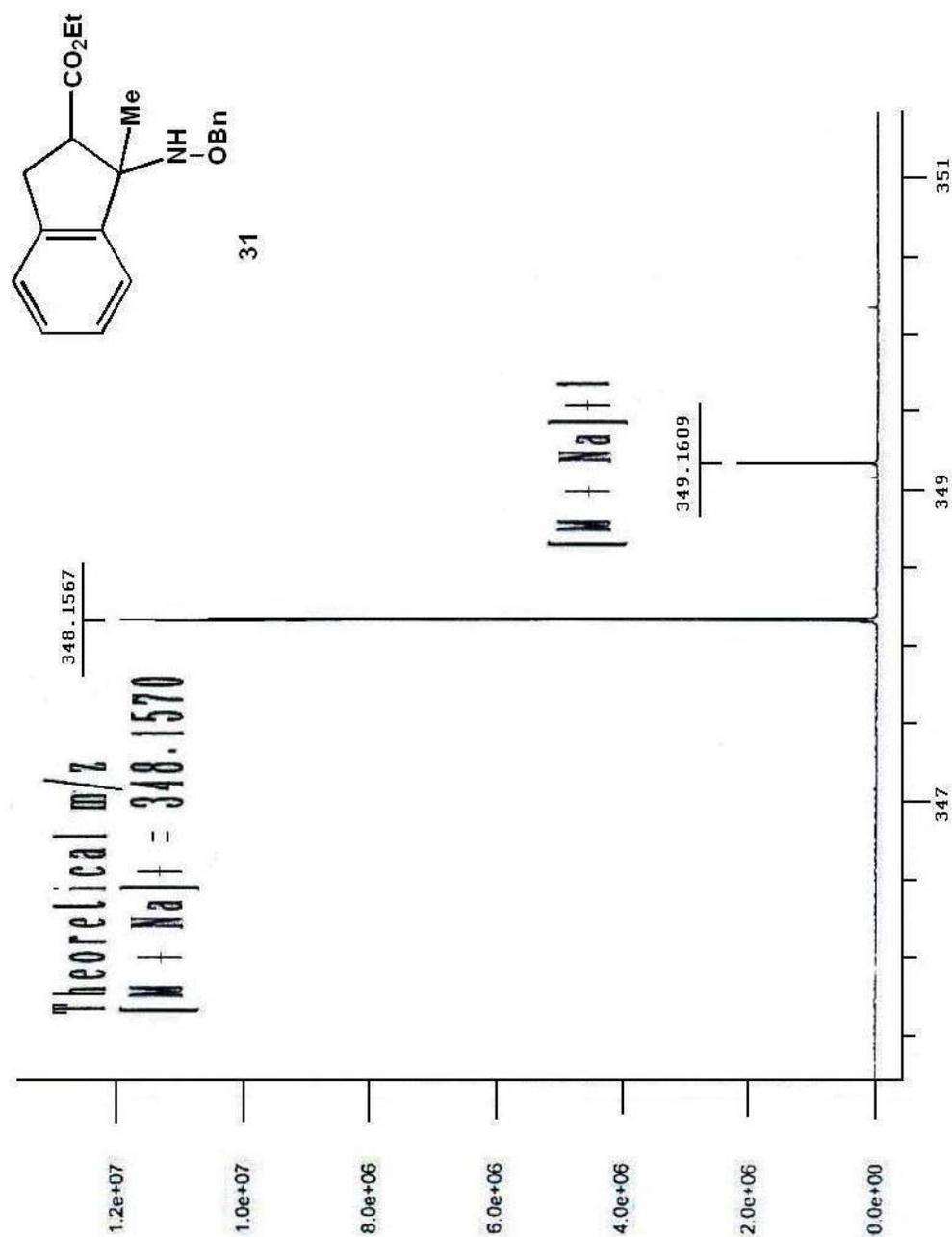


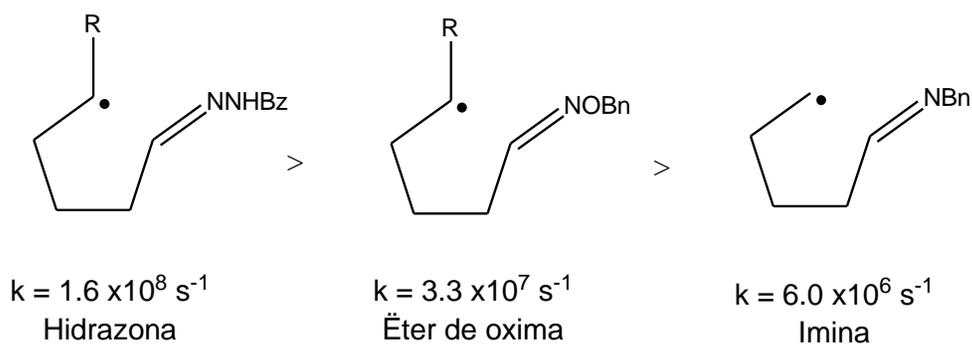
Figura 14. Espectro HRMS del producto de ciclación de (E, Z)-3-(benciloxi)imino-2-(2-bromobencil)butanoato de etilo (**29**)



Aunque no fue posible medir la constante cinética del radical fenilo por el método indirecto o por competencia, fue posible establecer las razones estructurales, polares y termodinámicas de este comportamiento.

En la planificación de la reacción de ciclación - reducción, la estructura escogida para el precursor se realizó teniendo en cuenta el mejor diseño y condiciones de reacción. La ventaja particular de usar éteres de oxima como precursores en reacciones por radicales, está en la estabilidad extra que confieren el par electrónico libre del oxígeno adyacente al radical alcoxi aminilo generado durante la ciclación⁹. Ésta estabilidad se evidencia en la poca o nula tendencia de la oxima a la hidrólisis y tautomería, lo que la hace de fácil purificación y manipulación. Cálculos semi-empíricos de las densidades electrónicas (*MOPAC*) realizados por Kim y colaboradores¹ a diferentes grupos funcionales que contienen el enlace C=N, reveló que el aumento en la velocidad para reacciones de adición por radicales es: hidrazona > éter de oxima > imina (Esquema 17)

Esquema 17



Estos estudios también revelaron que las etapas de ciclación son esencialmente irreversibles. De las velocidades relativas de ciclación se infiere, que la velocidad media de los éteres de oxima no tendería hacia un lado específico para promover o desfavorecer reacciones colaterales, lo que es una ventaja debido a la

necesidad de éste estudio hacia una reacción competitiva donde la probabilidad de ciclar o reducir sean semejantes. El carácter irreversible de estas reacciones garantizaría además, que no se de la formación de compuestos indeseados por reacciones impredecibles.

Aunque en la síntesis de los éteres de oxima se presentan dificultades en la purificación por la formación de los isómeros *E* y *Z*, está establecido que independientemente de su distribución espacial, la reacción de ciclación es igual de probable y no afecta el rendimiento de los productos^{8,10c}. También se ha observado que en reacciones vía radicales llevadas a cabo usando TBTH como propagador de cadena y éteres de oxima como aceptores radicales, estas presentan un modesto estéreocontrol en la distribución de los productos de ciclación, obteniéndose mezcla de isómeros²⁸. Es el caso de éste estudio, donde la espectroscopia RMN ¹H reveló el mismo resultado con cantidades relativas de los isómeros de 21/79 cis/trans.

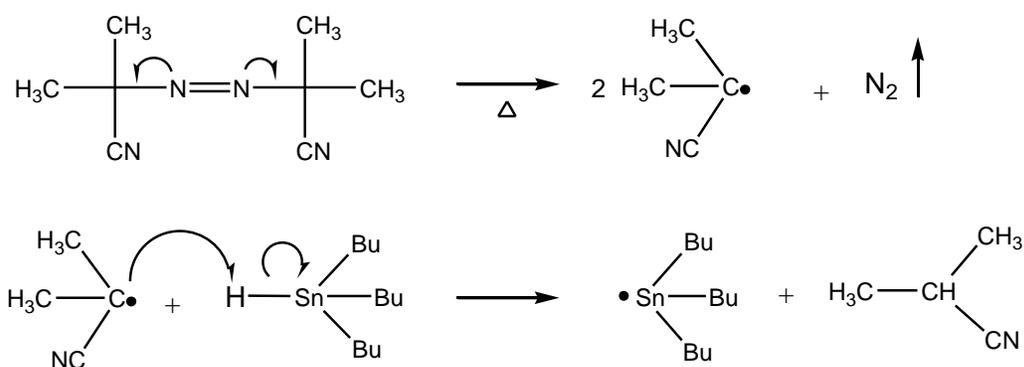
El compuesto **29** utilizado como precursor de ciclación exhibe simultáneamente la función oxima y un átomo de yodo en posición 2 con relación al grupo bencilo en el anillo aromático. Es bien conocido por la química orgánica sintética, que el átomo de yodo es un buen grupo saliente por homólisis en reacciones vía radicales mediadas con Bu₃SnH, incluso mejor que el cloro y bromo, ya que la energía de disociación de enlace (BDE) del enlace C-I (57 kcal/mol) es significativamente más baja que en el enlace C-Br (71 kcal/mol) o el enlace C-Cl (83 kcal/mol)²⁹.

Las características anteriormente descritas, proporcionaron fundamento suficiente para deducir que el precursor **29** cumplía con todos los requisitos requeridos para comportarse adecuada y satisfactoriamente al propósito de este trabajo de investigación.

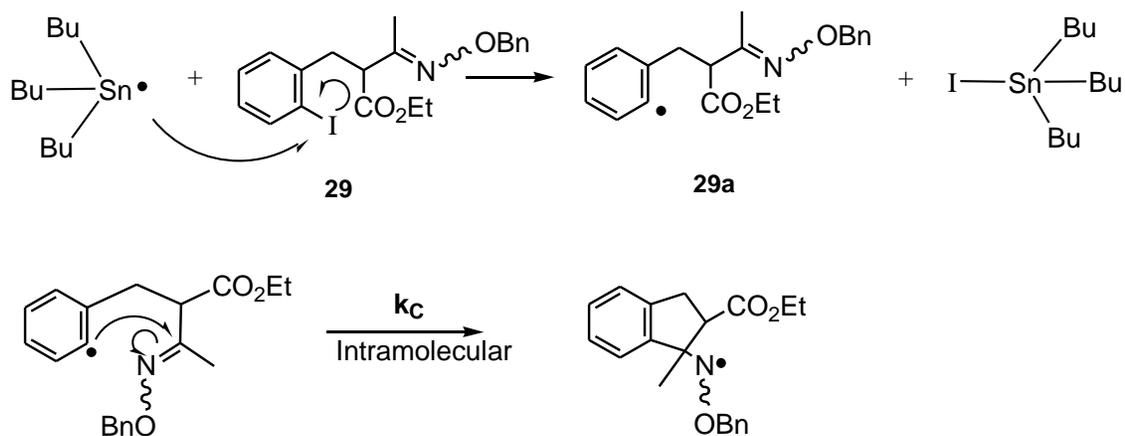
En el Esquema 18, se muestra una secuencia tentativa para explicar los resultados, siguiendo un mecanismo de ciclación reductiva iniciada por homólisis de un átomo o grupo:

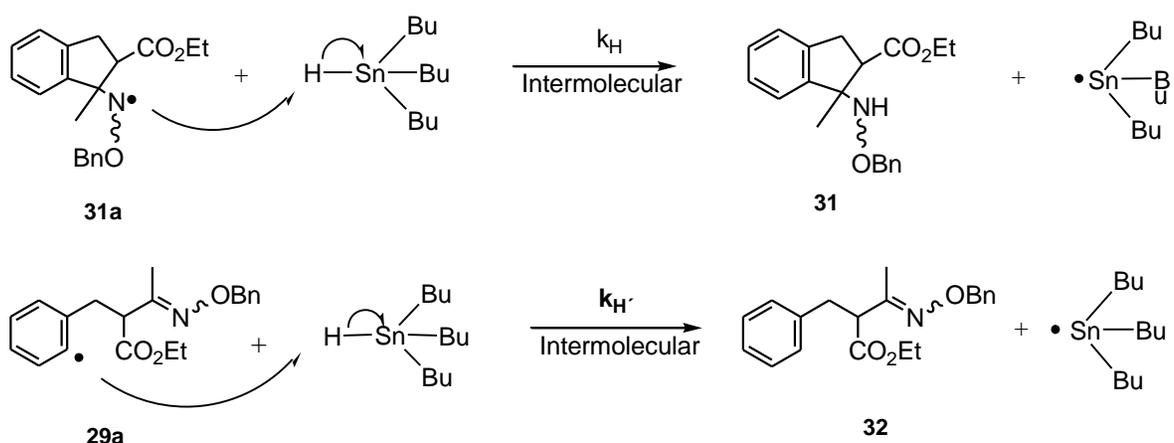
Esquema 18

Iniciación:



Propagación:





La primera etapa de la reacción es el rompimiento homolítico del iniciador AIBN por efecto de la temperatura, para generar dos radicales los cuales abstraen un hidrógeno de dos moléculas del hidruro metálico, generando dos radicales tributilestaño.

En la etapa de propagación dicho radical ataca al sustrato orgánico, en este caso el éter de oxima, abstrayendo el átomo de yodo y generando un radical centrado en carbono $R\cdot$, el cual tiene dos vías alternas para reaccionar, ya sea siguiendo una reacción intramolecular para producir el compuesto ciclado y un radical centrado en carbono, el cual sufre una reducción para generar el compuesto estable, ó seguir una reacción intermolecular y generar directamente el compuesto reducido, por abstracción de un hidrógeno del hidruro de tributilestaño.

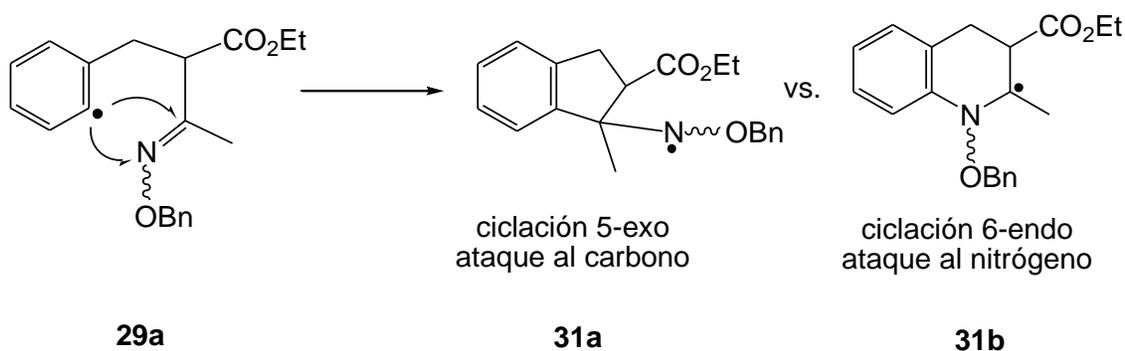
La última parte de la etapa de propagación es en la cual el radical centrado en nitrógeno del sustrato ciclado, reaccionan con Bu_3SnH para generar el compuesto ciclado estable y el radical $Bu_3Sn\cdot$ que continuará el proceso en cadena.

Dado que el propagador de cadena se encuentra en exceso, la etapa de terminación se da por el consumo total de los otros materiales de partida y la reacción entre radicales de la misma especie los cuales no generan productos de

la reacción por radicales o por el choque de dichos radicales contra las paredes del recipiente.

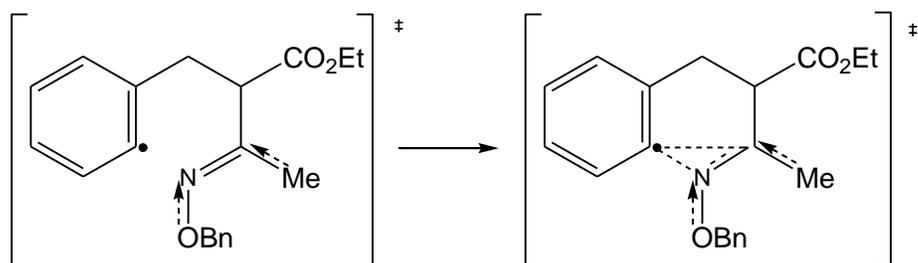
En la reacción por radicales se esperaba la abstracción del halógeno por el radical $\bullet\text{Bu}_3\text{Sn}$, generando un radical fenilo centrado en carbono el cual podría atacar en modo 5-*exo* o 6-*endo* al doble enlace aceptor como se muestra en el Esquema 19.

Esquema 19



El ataque al carbono en el enlace C=N es casi exclusivamente observado, siendo la ciclación 5-*exo* el proceso más favorecido en la mayoría de reacciones de este tipo, influenciado tanto por efectos termodinámicos y polares. En los experimentos realizados en este trabajo, no fue posible observar el ataque hacia el nitrógeno del enlace C=N. En la formación del compuesto vía 6-*endo*, el nuevo radical centrado en carbono, estaría siendo estabilizado por el grupo metilo mientras que en la formación del compuesto vía 5-*exo* el radical centrado en nitrógeno, es estabilizado por resonancia por los pares electrónicos libres del átomo de oxígeno, de manera que la reacción se lleva a cabo hacia la formación del radical más estable. Algunos autores han explicado la regioselectividad infiriendo que la barrera de ciclación es mucho más baja para la formación del compuesto 5-*exo* que el 6-*endo*, esto es, menor energía de activación³⁰.

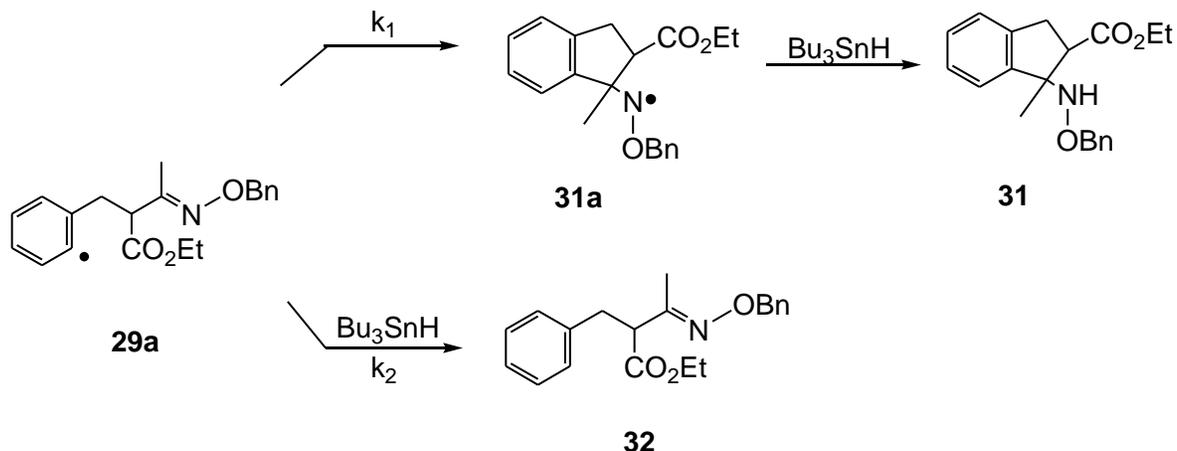
Esquema 20



Aunque aparentemente un anillo de seis miembros estaría favorecido debido a la menor tensión entre sus ángulos y enlaces, la tendencia a la formación de un anillo de cinco miembros indica que aunque éste no es el producto más estable o el producto termodinámico, podría tratarse del producto cinético, lo que explicaría la ausencia total del compuesto de seis miembros.

De otro lado, la determinación de la constante cinética del radical fenilo sobre la función oxima, se realizó por un método indirecto o de competencia, es decir, se dispone de dos reacciones irreversibles, en la cual una es unimolecular y la otra bimolecular, donde el agente reductor que en nuestro caso el TBTH está en exceso de forma que la reacción de segundo orden o intermolecular, pueda considerarse de pseudo primer orden, ya que la concentración del reductor se mantiene prácticamente invariable durante la ciclación:

Esquema 21



Con esta condición y sabiendo que los productos son estables a las condiciones de reacción, de la razón de las constantes de velocidad k_1/k_2 se obtiene directamente de la distribución de productos usando la Ec. 19, en donde k_1 y k_2 son las constantes de la reacción unimolecular de ciclación y bimolecular de reducción. La concentración de los productos finales de ciclación y reducción se representan como $[31]$ y $[32]$ respectivamente y $[\text{Bu}_3\text{SnH}]$ es la concentración del agente reductor involucrado en la reacción bimolecular:

$$\frac{k_1}{k_2} = [\text{Bu}_3\text{SnH}] \frac{[31]}{[32]} \quad (19)$$

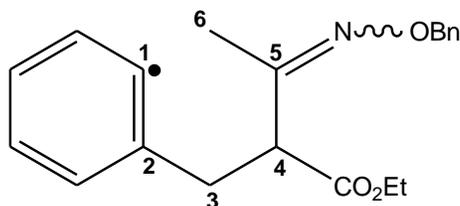
Antes de este experimento se conocía el valor de la constante de reducción del radical fenilo con TBTH a 80°C ³¹ siendo $k_2 = 5.0 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. En ésta investigación la reacción por radicales del compuesto **29** (mezcla *E* y *Z*) generó únicamente el producto ciclado que fue caracterizado por espectroscopía RMN ^1H el cual presentó además isomería *cis* y *trans*.

La elevada velocidad de ciclación no permitió la obtención del producto de reducción. A continuación se intenta explicar este comportamiento mediante un análisis de estructura-reactividad.

El comportamiento de la molécula **29** portadora del radical, puede ser extrapolado del comportamiento del radical 5-hexenilo estudiado previamente por Beckwith²⁸. Se infiere que un grupo sustituyente en posición 5 con respecto al radical, disminuye la velocidad de ciclación permitiendo la formación del anillo de seis miembros. En este caso el grupo metilo no ofreció un impedimento estérico importante que disminuyera la velocidad de ciclación al punto de producirse alguna cantidad cuantificable del producto de reducción al ser atacado directamente por el reductor TBTH.

Del mismo estudio realizado por Beckwith, se ha concluido que sustituyentes en posición 2 y 4 con respecto al radical generan productos con sus grupos distribuidos de modo trans y con sustituyentes en posiciones 1, 3 y 5, compuestos cis (Ver Esquema 22). La molécula precursora **29** tiene sustituyentes en las posiciones 1, 2, 4 y 5 que produjeron el compuesto trans en un porcentaje estimado desde el espectro RMN ¹H del 79%. Lo anterior indica que en el caso de éste estudio, la extrapolación del comportamiento del radical 5-hexenilo no puede ser aplicado.

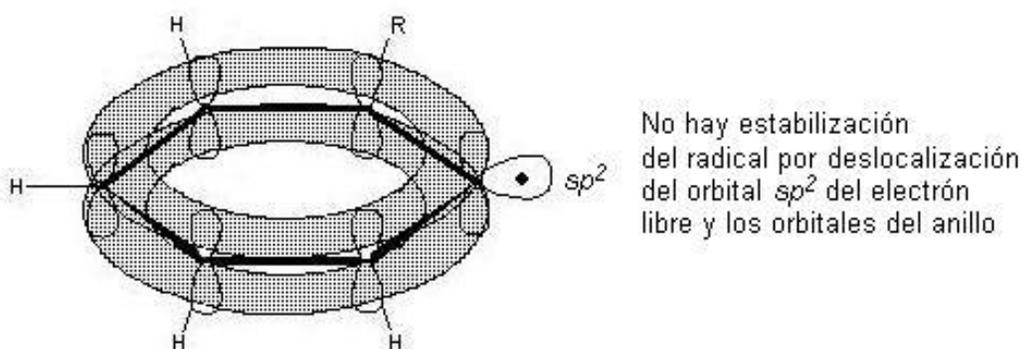
Esquema 22



Por otro lado, el radical fenilo acomoda el electrón libre en un orbital sp^2 perpendicular al sistema del anillo bencénico y consecuentemente no es posible

una deslocalización ni estabilización, actúa prácticamente como un radical aislado, inestable, muy reactivo y con más afinidad hacia un punto con densidad electrónica baja como el carbono del grupo C=N-OBn que para realizar una abstracción de hidrogeno del hidruro de estaño.

Figura 15. Representación de la hibridación del radical fenilo



Según los resultados anteriormente discutidos, se puede afirmar que la velocidad de ciclación para el radical fenilo, usando TBTH como propagador de cadena y AIBN como iniciador, es mayor que el valor de la constante de reducción estimado por Miroslaw³¹ bajo las mismas condiciones, ya que la abstracción de hidrógeno para formar el producto reducido no sucedió.

$$k_C \gg k_H = 5.0 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$$

Luego de analizar los factores que influenciaron en la velocidad de ciclación y que impidieron culminar éste estudio, se propuso modificar el material de partida para clarificar el entendimiento del mecanismo de ésta reacción.

Se optó entonces por probar un sustituyente vinílico como grupo generador del radical con el fin de determinar si la presencia de determinados apéndices producen variaciones en el desarrollo de la ciclación y la distribución de los productos. Además se pretendía comparar los dos radicales fenilo y vinilo ya que sus estructuras son aparentemente similares pero de comportamiento probablemente diferente lo que podría revelar detalles del proceder cinético.

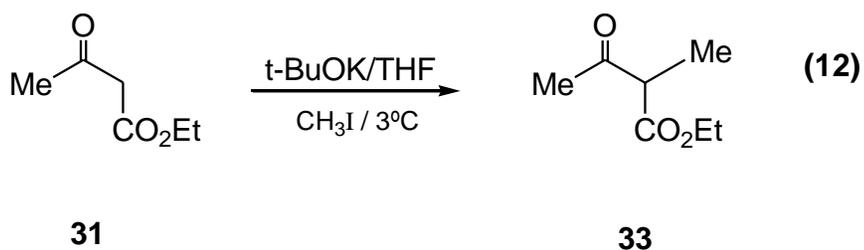
7.6. Descripción del segundo ensayo de ciclación – reducción vía radicales

Para realizar éste ensayo, fue necesario preparar un nuevo precursor siguiendo metodologías similares a las descritas anteriormente; su síntesis se diseñó para que permitiera observar variaciones con respecto al primer sistema de ciclación y hacer un análisis comparativo con el mismo.

7.6.1. Alquilación del acetoacetato de etilo: Síntesis de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (27)

Las condiciones descritas a continuación para la alquilación del acetoacetato de etilo con yodometano, son el resultado de cuatro ensayos exploratorios previos los cuales se realizaron con el fin de estandarizar el procedimiento, y con esto se logró configurar un protocolo adecuado que produjo un rendimiento aceptable.

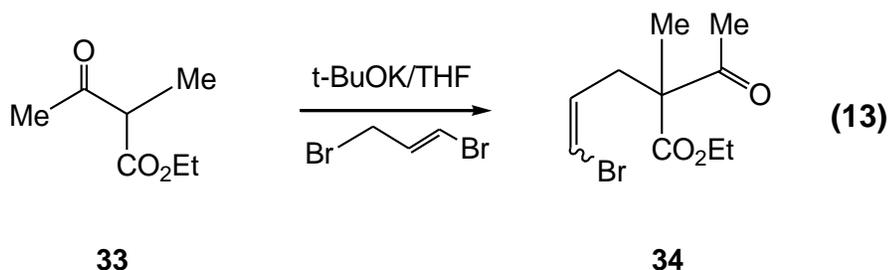
La monoalquilación se realizó por una metodología análoga a la descrita para obtener el producto **26**, usando una relación de equivalentes de 1:1,2:1 de **25**, yodometano y t-BuOK respectivamente.



La cantidad de t-BuOK involucrada fue baja, para evitar una posible dialquilación, para favorecer la purificación y el rendimiento de la reacción. Debido al bajo punto de ebullición del yodometano (39 °C), se aumentó su relación de equivalentes para compensar las posibles pérdidas por volatilización. Esto además obligó a utilizar atmósfera de argón solamente como purga con el fin de desalojar la humedad, sin embargo, la reacción se llevó a cabo usando trampa de CaCl₂ para evitar fugas del yodometano por la línea de argón. También fue necesario bajar la temperatura hasta 3 °C. Al igual que el procedimiento descrito para **26**, se usó THF seco y la reacción concluyó en aproximadamente 2 horas. El seguimiento por CCD reveló únicamente la formación del compuesto monoalquilado. La reacción se detuvo usando salmuera y se realizó la extracción por el procedimiento de rutina con acetato de etilo. La purificación se hizo por cromatografía de columna relámpago usando sílica y solución al 15% acetato de etilo/hexano como eluente, para obtener un rendimiento del 40%. El bajo rendimiento es atribuido a las numerosos inconvenientes que produjeron pérdidas debido a la volatilidad del agente alquilante. Este compuesto fue utilizado en la siguiente etapa sin previa caracterización espectroscópica.

7.6.2. Dialquilación del acetoacetato de etilo: Síntesis de (E,Z)-2-acetil-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de etilo (**28**)

Una vez obtenido el compuesto **27**, se llevó a cabo la síntesis del compuesto dialquilado (**28**) según el procedimiento general, pero utilizando **27**, t-BuOK y 1,3-dibromopropeno en una relación de equivalentes de 1:1,1:1,1.



Ya que la posición más vulnerable para posibles dialquilaciones ó reacciones no deseadas ya estaba ocupada por la un grupo metilo, se aumentó la cantidad de t-BuOK y del agente alquilante para así disminuir el tiempo de reacción. El seguimiento por CCD mostró a las 3 horas de reacción el consumo total del material de partida.

La purificación de **28** se llevó a cabo de manera similar como para **27** pero se empleó una solución al 8% acetato/hexano como eluyente. Al finalizar se obtuvo dos fracciones, en una de ellas se observó por CCD que contenía únicamente el compuesto puro y en la otra se halló además una mancha a polaridad menor, de comportamiento similar frente a los reveladores empleados (u.v y solución de vainillina), por ésto se infirió que la mancha corresponde a un producto dialquilado de la reacción anterior. Por lo tanto el rendimiento del compuesto puro fue del 56%.

Aunque por CCD no se evidenció la presencia de más compuestos, se infiere que debieron haberse formado los isómeros *E* y *Z* en el sustituyente vinilo, pero que sus características físicas y químicas son tan similares, que aparecen a igual polaridad y prácticamente indistinguibles. Esto fue corroborado con espectroscopia RMN ^1H y ^{13}C (Figuras 16 y 17), en cuyos espectros aparecieron las señales esperadas y por duplicado. La ausencia de una señal para carbono metínico confirmó la dialquilación y la presencia del carbono cuaternario igual sucedió por el desdoblamiento a 2.5 ppm de los protones α al carbono que sufrió las alquilaciones, reafirmando la presencia del carbono quiral.

El mecanismo de las reacciones de alquilación y dialquilación (Esquema 23) transcurrieron según lo descrito en la sección 7.3. en el que la base genera el enolato, promoviendo la alquilación del carbono α

Esquema 23

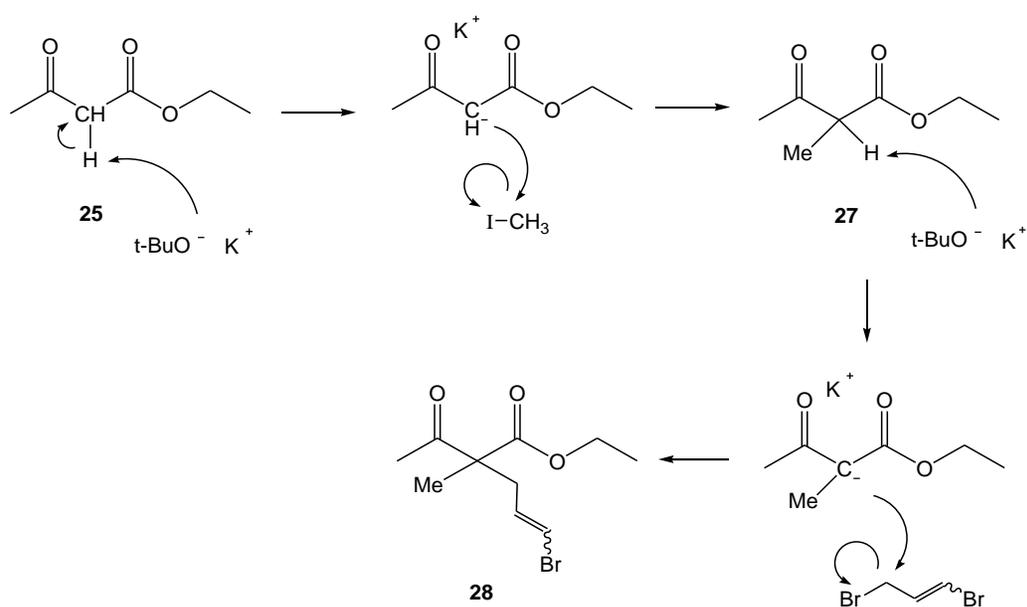


Figura 16. Espectro RMN ^1H de (*E*)-2-acetil-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de etilo (**28**)

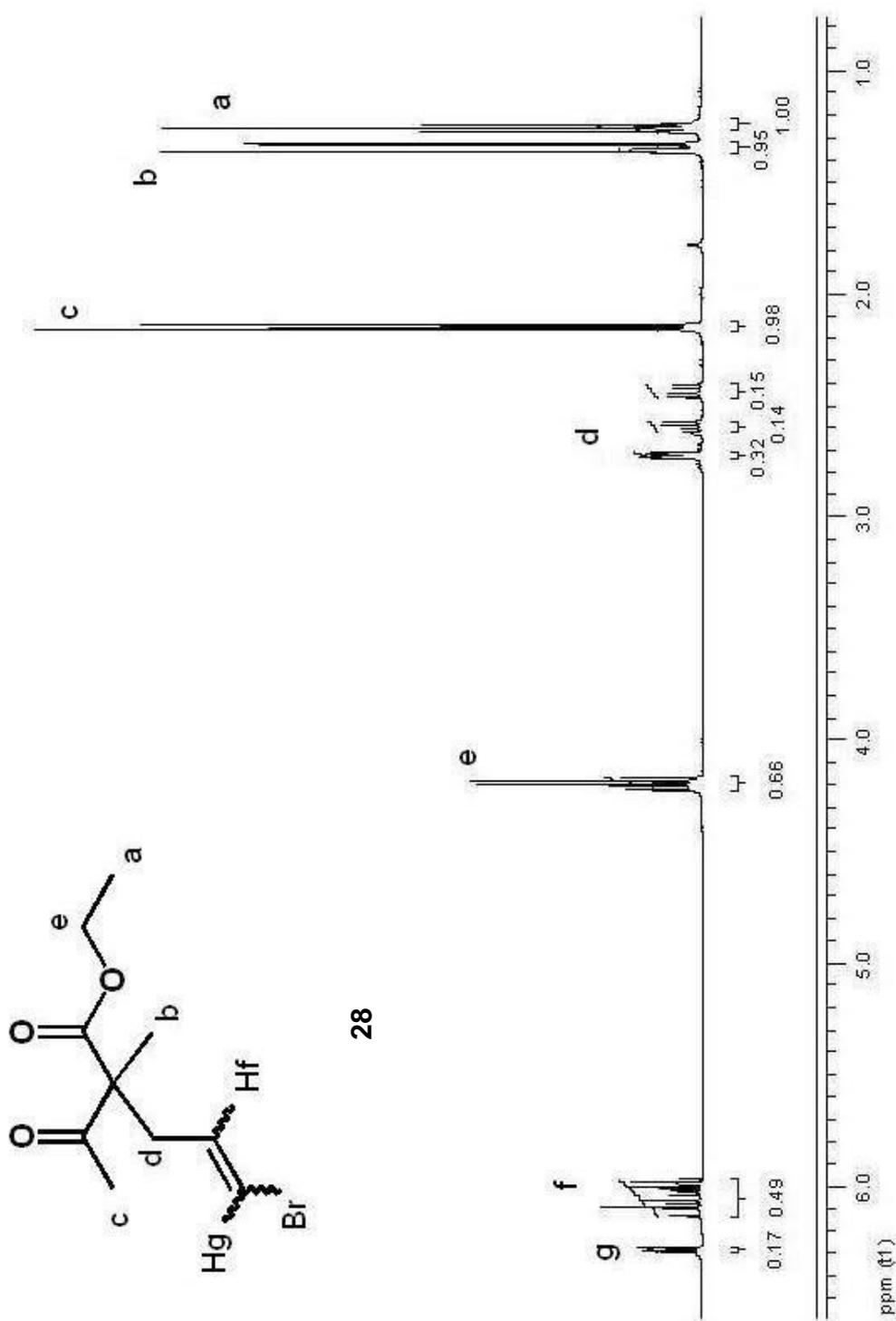
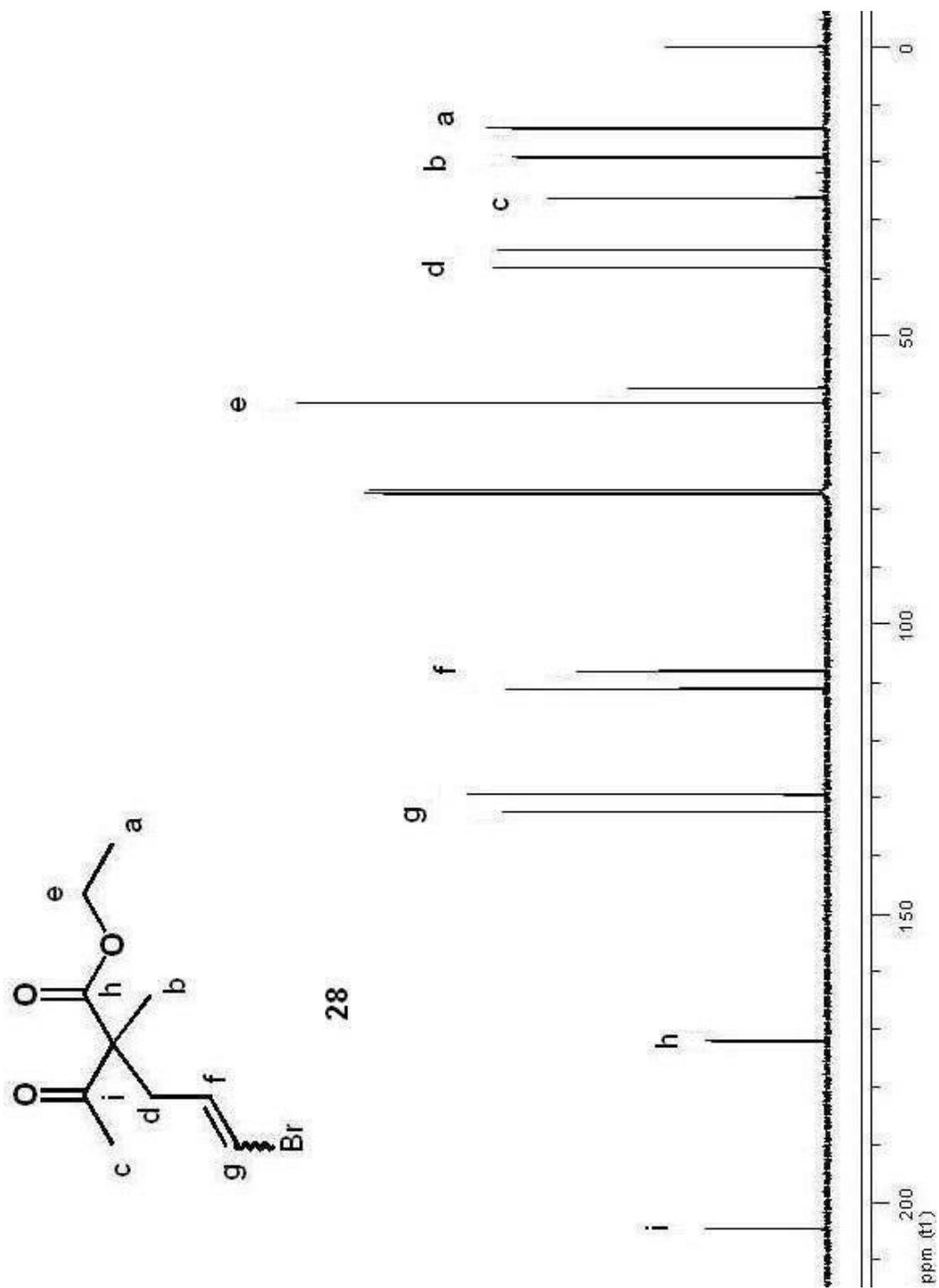


Figura 17. Espectro RMN ^{13}C de (*E*)-2-acetil-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de etilo (**28**)



7.6.3. Obtención del éter de oxima: Síntesis de 2-((E,Z)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de-4(E,Z) de etilo (30)

El protocolo para la obtención de la oxima (**30**), es análogo al descrito anteriormente en la sección 7.4. Se requiere 1.0 equivalente de **28**, 1.2 equivalentes de hidrocloreuro de O-Bencilhidroxilamina y 2.5 equivalentes de piridina. El sistema debió permanecer bajo atmósfera de argón y reflujo a 55 °C durante aproximadamente 6 horas. Una vez se evidenció la desaparición del material de partida, se detuvo la reacción usando solución saturada de NaHCO₃. Se separaron las fases orgánica y acuosa, y se procedió a hacer la extracción con el procedimiento descrito anteriormente.

La purificación de **30**, se realizó por CCR y solución al 8% de acetato de etilo/hexano como eluente obteniéndose un rendimiento del 64% de la oxima esperada. El estudio espectroscópico, debía revelar la presencia de 4 isómeros, los *E* y *Z* de la oxima y los *E* y *Z* del vinilo, pero éste sólo indicó la presencia de los isómeros geométricos del grupo vinilo y el isómero geométrico *E* de la oxima, es decir los diasterómeros *EZ* y *EE*. Por espectroscopia RMN ¹H (Figura 18), se determinó que las señales correspondientes a los protones vinílicos presentan desdoblamientos diferentes como doblete de tripletes cuando los protones se encontraban de lados opuestos (isómero *E*), y como triplete de dobletes, cuando los protones se encontraban del mismo lado (isómero *Z*). La isomería *E* de la oxima pudo establecerse debido a la presencia de una única señal singlete correspondiente al grupo benciloxi a 5.32 ppm. El espectro RMN ¹³C evidenció las señales esperadas para el compuesto además de la señal del carbono cuaternario correspondiente al enlace C=N, lo cual terminó de confirmar que se obtuvo el compuesto deseado (Figura 19). La espectrometría de masas de alta resolución evidencio las señales correspondientes a la adición del isótopo del Bromo 79 y 81 a la molécula de interés. Las señales menos abundantes corresponden a la contribución del isótopo del carbono. (Figura 20)

Figura 18. Espectro RMN ^1H de 2-((*E,Z*)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (*4Z*) etilo (**30**)

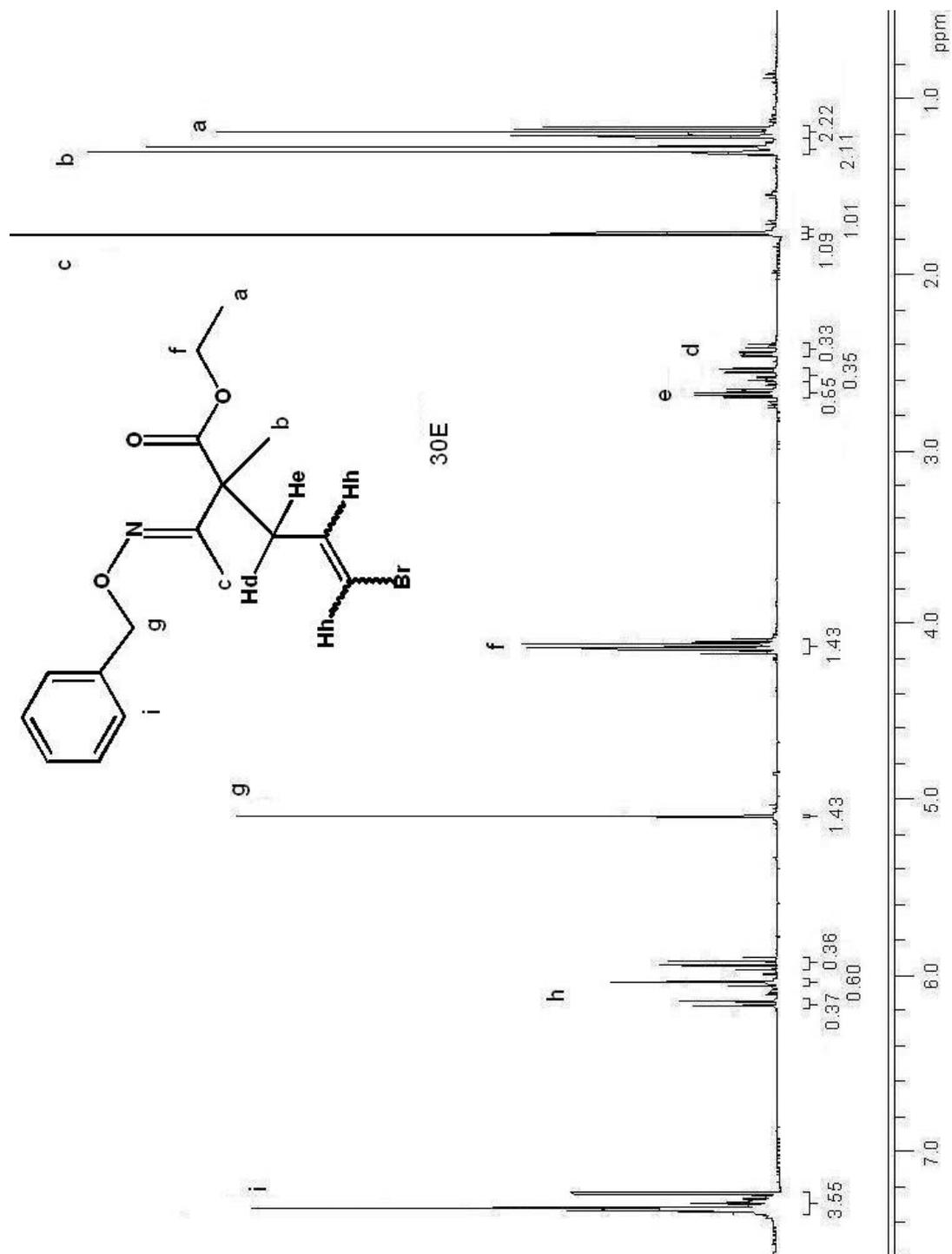


Figura 19. Espectro RMN ^{13}C de 2-((*E,Z*)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (*4Z*) etilo (**30**)

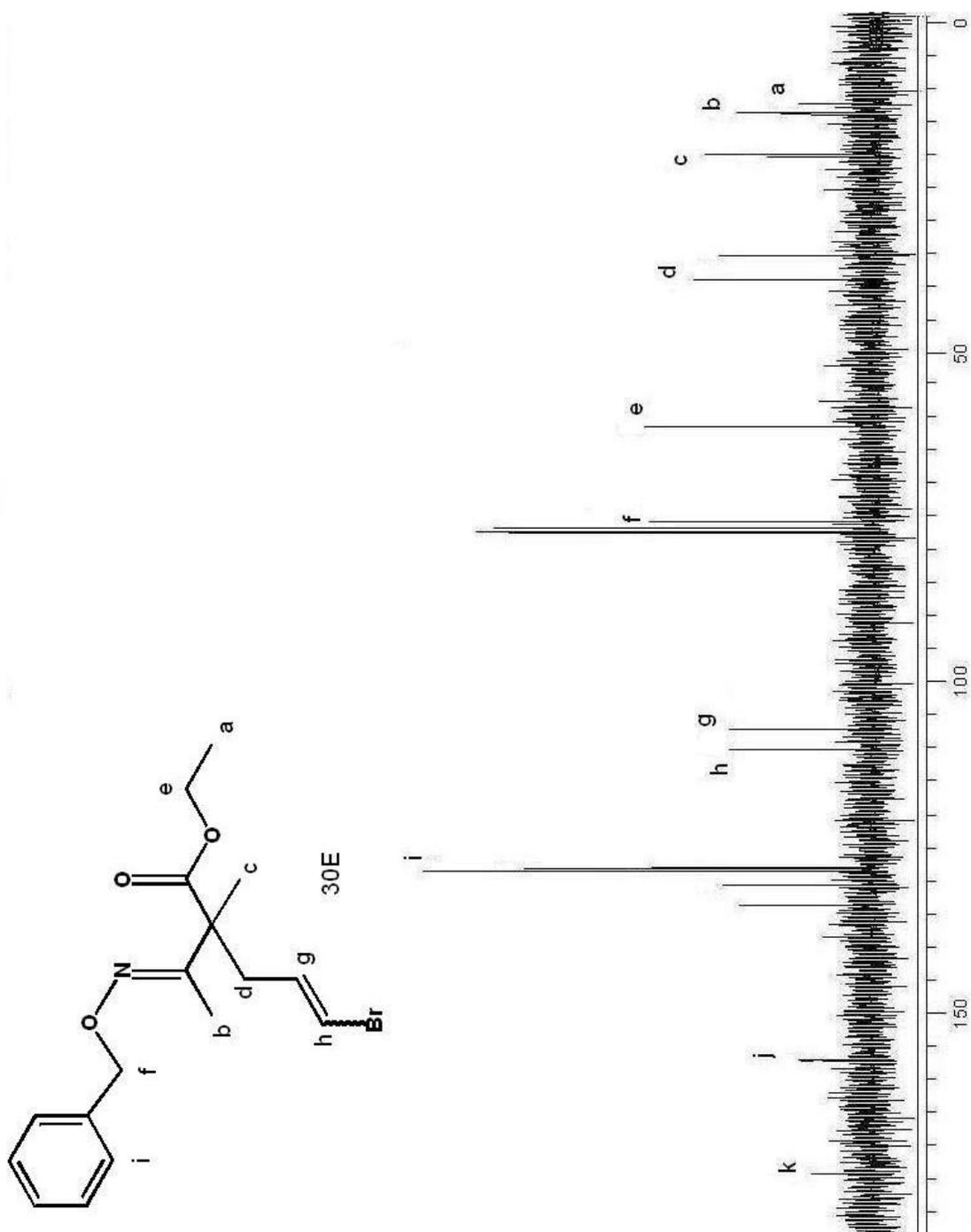
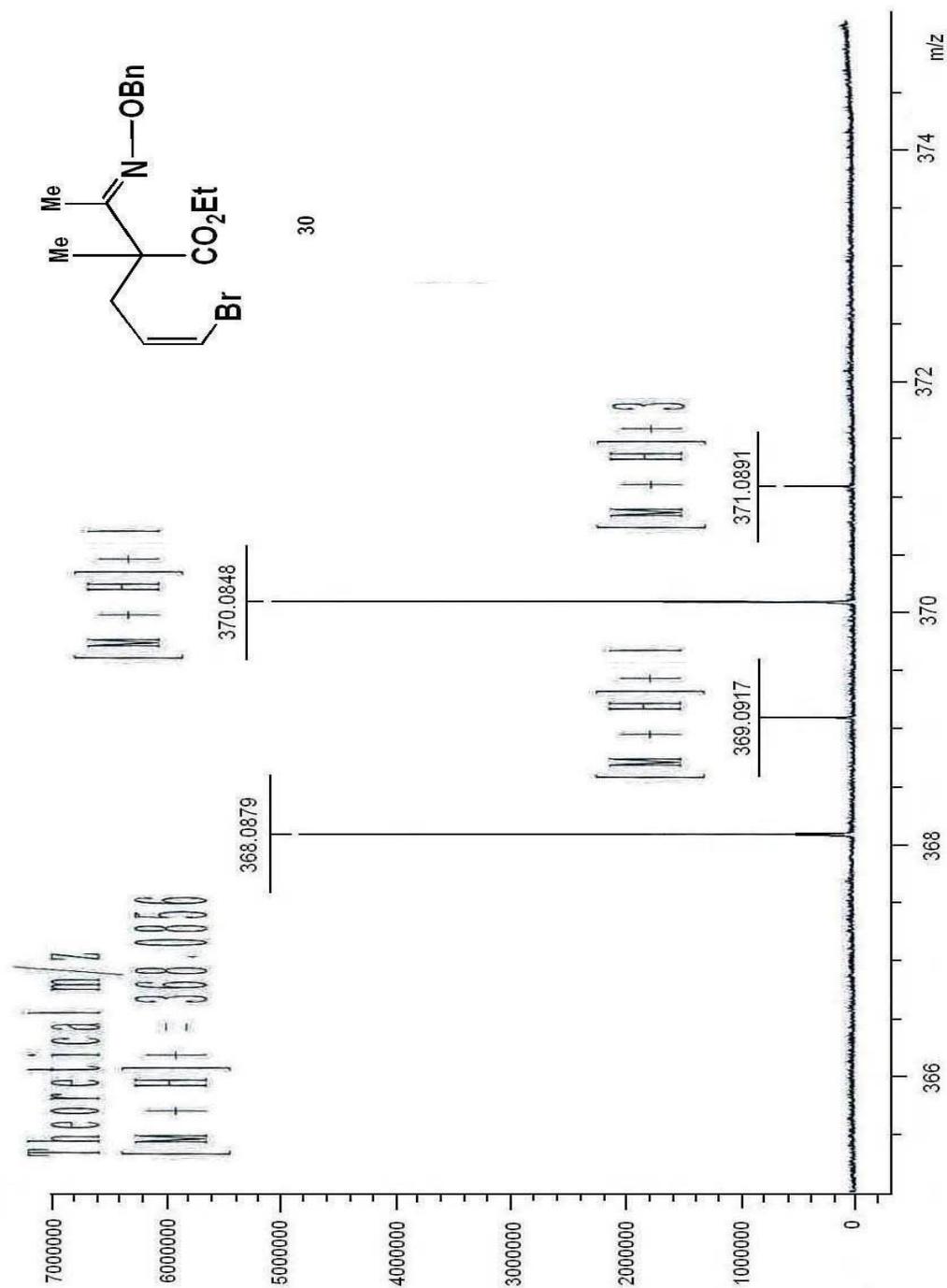


Figura 20. Espectro HRMS de de 2-((*E,Z*)-1-benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (*Z*) etilo (**30**)



7.6.4. Reacción de ciclación-reducción vía radicales

Para la segunda reacción vía radicales se usó el precursor **30** y al igual que en el primer ensayo de ciclación -reducción, se utilizó purga con argón, TBTH como propagador de cadena, azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador en ciclohexano, y calentamiento a una temperatura de 90 °C, durante aproximadamente 6 horas.

En este experimento se usó una relación de equivalentes de 1.0:6.0:0.3 de **30** (mezcla de *E* y *Z*), TBTH, y AIBN respectivamente, las mismas condiciones del primer ensayo de ciclación. Igualmente, con el exceso de TBTH se pretendía garantizar una alta concentración del reductor y condiciones favorables para la ciclación y reducción.

En el seguimiento de la reacción por CCD se observaron varias manchas con $R_f = 0.33$ y 0.40 de mayor polaridad que el precursor cuyo R_f es igual a 0.52 . Además pudo establecerse que el material de partida se había consumido en su totalidad. La reacción se detuvo quitando el reflujo. Luego del tratamiento con solución de CsF_2 y se filtró con sílica gel 70-230 mesh para eliminar los residuos de estaño. Finalmente el crudo se purificó por CCR usando como eluyente solución de acetato de etilo/hexano con gradientes del 2 al 5%, no obstante fue infructuoso cualquier intento de separar los compuestos, entonces se optó por analizar la mezcla por espectroscopia de RMN 1H (Figura 21).

Figura 21. Espectro RMN ^1H del crudo de la ciclación de 2-((*E,Z*)-1-(benciloxiiminoetil)-5-bromo-2-metilpenten-4-enoato de (4*Z*) etilo (**30**)

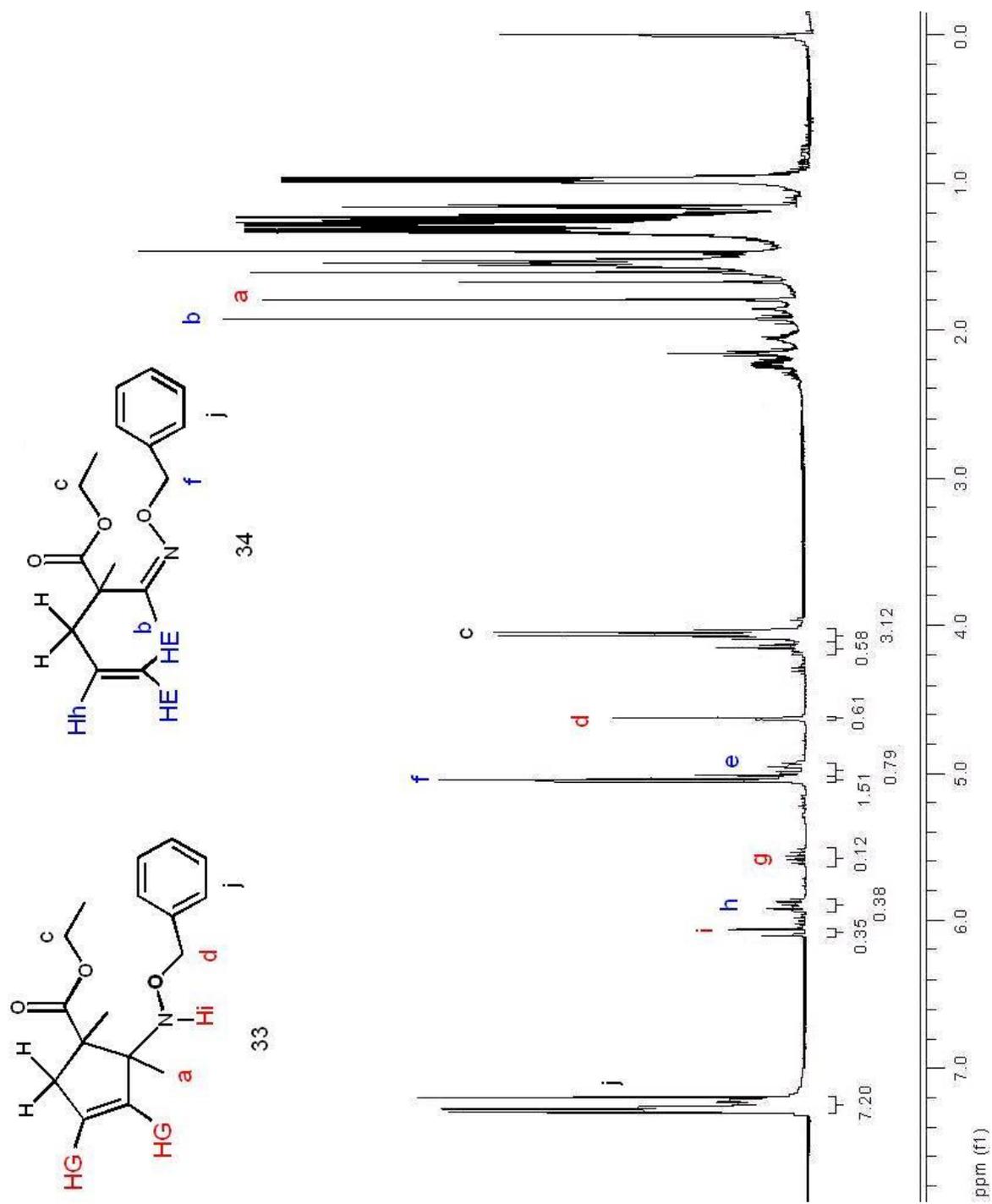
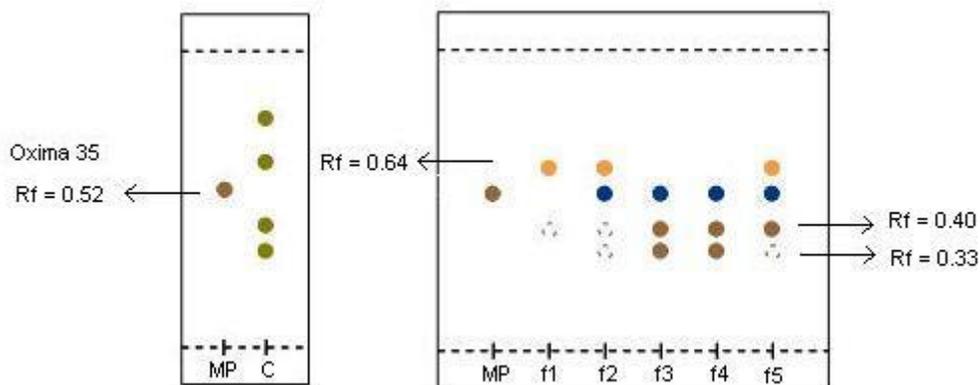


Figura 22. CCD del crudo de la reacción de ciclación



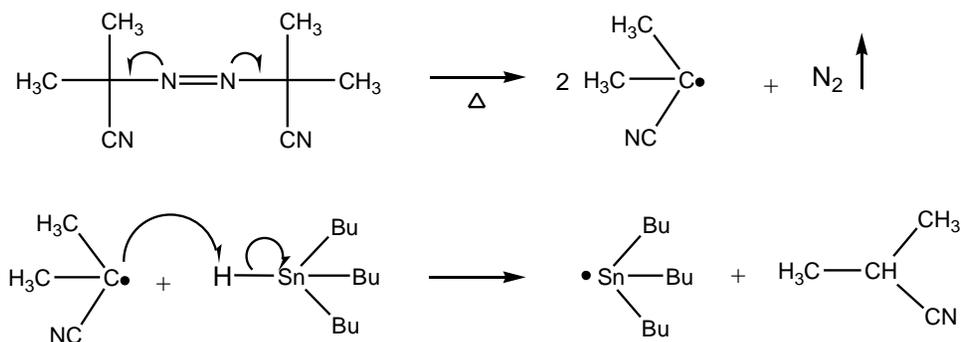
La caracterización espectroscópica del crudo por RMN ^1H arrojó un espectro complejo en cual se revelaron las señales aromáticas típicas aproximadamente a 7.0 ppm, varios multipletes en la región vinílica, dos señales singlete entre 4.5 y 5.2 ppm correspondientes a los grupos benciloxi; En la región entre 4.4 ppm y 4.0 ppm se observan las señales multiplete de los protones metilénicos unidos al grupo $-\text{COO}$ y a campo mas alto, señales superpuestas y prácticamente indistinguibles en la región característica de los protones metílicos.

Las señales de los grupos benciloxi permitieron descifrar la composición y por lo tanto el comportamiento de la reacción de ciclación – reducción. La señal metilénica del benciloxi en el compuesto reducido se visualizó como un singlete análogo al del precursor, a ≈ 5.06 ppm. La señal de grupo benciloxi para el compuesto ciclado, se presentó a 4.7 ppm como un singlete, se infiere una conformación cis, ya que los cicloalquenos trans son comúnmente inestables a menos que el anillo sea suficientemente grande de al menos 8 carbonos⁵. La relación entre el compuesto reducido y el ciclado fue estimada en 1.5:1, equivalente a 60% y 40% respectivamente.

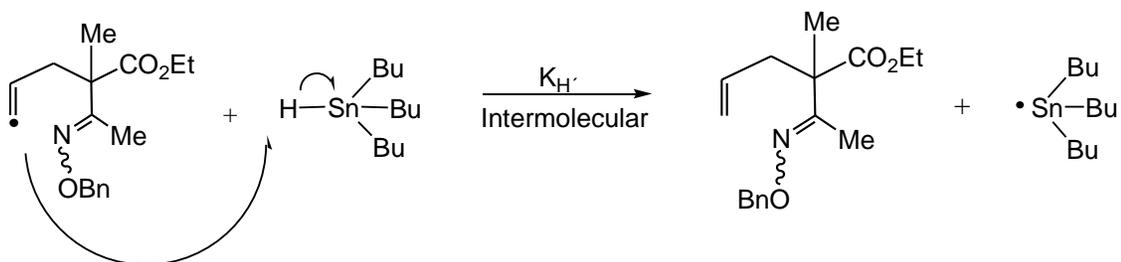
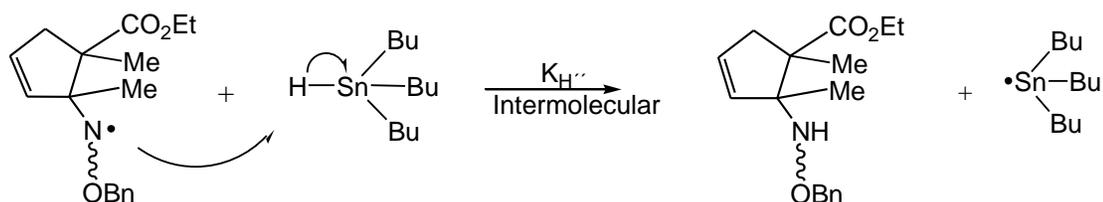
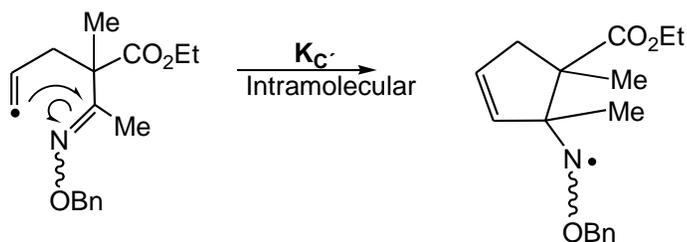
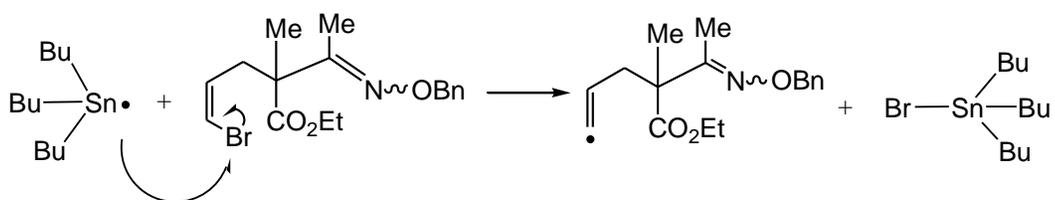
Debido a los porcentajes obtenidos del compuesto ciclado y reducido, se puede decir que la velocidad de ciclación y reducción son muy similares. Contrario a lo sucedido con el radical fenilo con el cual solo se obtuvo el compuesto ciclado, con el radical vinilo el compuesto mayoritario fue el reducido. Esto puede explicarse analizando la nucleofilicidad del radical y el aceptor radical. El radical inicialmente centrado en uno de los carbonos vinílicos podría tener una tendencia nucleofílica ya que ésta es afectada por la polaridad conferida por el grupo N=OR y el grupo metilo ambos donadores de densidad electrónica, lo cual provocaría poca afinidad o rechazo entre estas dos partes de la molécula, por lo que es posible que la reacción de ciclación haya sido reversible permitiendo el ataque del reductor, lo que será también una consecuencia de baja velocidad y la posibilidad de reacciones competitivas. Un posible mecanismo de reacción se presenta en el Esquema 24:

Esquema 24

Iniciación:



Propagación:



Al igual que en el mecanismo descrito anteriormente en el primer ensayo de ciclación, la etapa de iniciación se dió por el rompimiento homólítico del AIBN formando los radicales que abstraen un átomo de hidrogeno del hidruro metálico, generando radicales tributilestañilo.

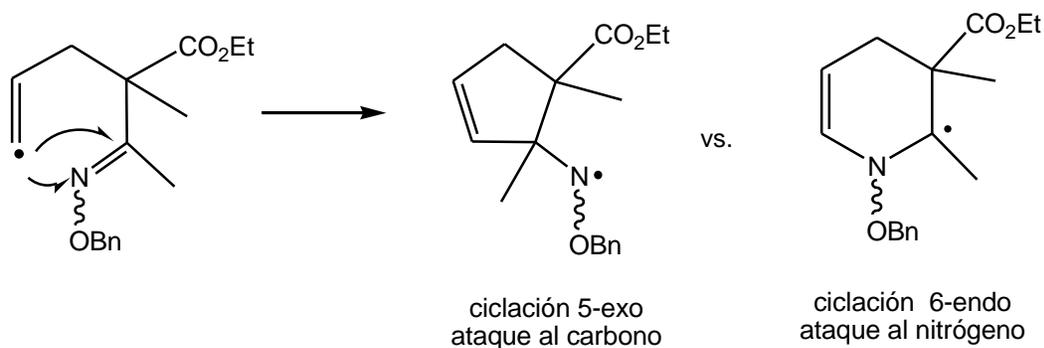
En la etapa de propagación este radical ataca al sustrato generando el radical vinilo el cual tiene dos modos posibles para reaccionar, mediante un ataque

intramolecular para producir el compuesto ciclado o intermolecular para producir el compuesto reducido, por abstracción de un hidrógeno del hidruro de tributilestaño.

La etapa de terminación se da por el consumo de los materiales de partida y la disipación de radicales mediante reacciones de combinación.

El apéndice bromopropeno, proporcionó un sistema con alta probabilidad de ciclación en modo 5-exo, como se muestra en el Esquema 25. No se observó el producto de ciclación 6-endo, probablemente porque procedió con control cinético como ocurrió en el caso anterior.

Esquema 25

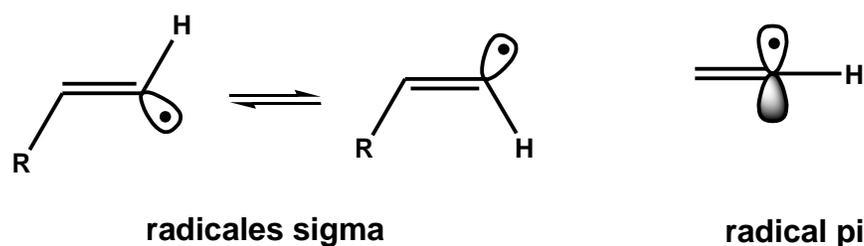


Se descartó un ataque en modo 6-endo por la ausencia de las señales que caracterizan a un anillo de seis miembros.

Aunque el valor de la constante de reducción estimada para el radical vinilo ($1.0 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)³² es prácticamente igual a la constante de reducción estimada para el radical fenilo ($5.0 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)³¹ la diferencia en el comportamiento de cada uno puede ser explicado estereoelectrónicamente. Como se dijo anteriormente, el

radical fenilo acomoda el electrón libre en un orbital sp^2 perpendicular al sistema del anillo bencénico y de ésta manera no es posible una deslocalización que genere la estabilización del radical. El radical vinilo puede tener uno o varios estados electrónicos denominados π y σ . El estado σ con el electrón desapareado en un orbital sp^2 en un equilibrio de dos isómeros configuracionales con una pequeña barrera de inversión (2 Kcal/mol) y el estado π aloja el electrón desapareado en un orbital p , perpendicular al plano del radical³³, generando una disminución en la velocidad de ciclación.

Figura 23. Representación de la hibridación del radical vinilo



Además, el electrón desapareado está contenido dentro de un orbital ortogonal al orbital π vinílico permitiendo así la deslocalización dentro del sistema y la estabilización del radical, lo que conlleva a una menor reactividad permitiendo que el ataque hacia la abstracción de hidrogeno sea eficiente.

Esto confirma que el radical fenilo es cinéticamente más eficaz en reacciones por radicales para ciclación que el radical vinilo, debido a su poca estabilización que evita una pronta reducción. Aunque los resultados revelados en este trabajo generaron gran interés para la dilucidación y entendimiento de las reacciones por radicales, y realizar un estudio cinético para el radical vinilo habría sido un gran aporte, no se contó con el apoyo económico para continuar con esta investigación.

8. CONCLUSIONES

- El método del hidruro metálico no es adecuado para realizar mediciones de tipo cinético de la constante de ciclación del radical fenilo sobre una función oxima. Con ésta investigación se estableció que el método por competencia o indirecto no es útil para radicales fenilos, debido a la alta reactividad del mismo y su afinidad con la función oxima lo que genera una gran velocidad y preferencia hacia la ciclación, excluyendo por completo el ataque del radical sobre el hidruro de estaño para la abstracción de hidrógeno, lo que impidió la medición de la constante de ciclación del radical fenilo sobre una función oxima como aceptor.
- En esta investigación se comprobó que la velocidad de abstracción de hidrogeno del hidruro de tributil estaño es mucho menor comparada con la velocidad de ciclación del radical fenilo. Este comportamiento hace que el método por competencia para la medición de constantes cinéticas no sea efectivo y sea propicio utilizar algún método directo como el método de Láser Flash Photolysis.
- La ciclaciones de radicales fenilos con hidruro de tributilestaño como propagador de cadena, se llevaron a cabo regioselectivamente bajo control cinético con la formación del anillo de cinco miembros, en modo 5-exo. Ésta reacción no es estereoselectiva ya que se obtienen los diaterómeros cis y trans. Se considera que ésta reacción está influenciada por factores polares, estéricos, y electrónicos.
- Se comprueba la efectividad de las oximas como aceptores radicales, ya que la polaridad conferida por los grupos electroatrayentes cercanos al carbono aceptor, generan una electrofilicidad conveniente para el ataque de modo 5-exo del radical fenilo o vinilo, además su configuración espacial no interviene ni en la distribución de los productos de ciclación, ni en la estereoquímica de los mismos.

- La ciclación de radicales vinilos llevadas a cabo mediante el método de hidruro, es óptima para mediciones cinéticas, ya que se consigue obtener los compuestos ciclados y reducidos; no obstante, se presentan dificultades en la purificación de los productos por lo cual podría trabajarse en mejorar el método de separación.

- Debido a que la velocidad de ciclación del radical vinilo sobre una función oxima aceptora es comparable con la velocidad de abstracción de hidrógeno del hidruro de tributil estaño, el estudio cinético para la determinación de las constantes de velocidad por el método de cinéticas por competencia es factible, y brindaría un aporte significativo en el entendimiento del comportamiento de dichos radicales.

9. REFERENCIAS

1. **Kim, S.; Kim, Y.; Yoon, K. S.** "Approximate Rate Constants for Cyclization of Alkyl Radicals onto Benzyl Oxime Ethers" *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2487-2490.
2. **Martin, J.**; "Estudio de: (A) Ciclaciones de Sistemas Eninos (1,6 y 1,7), Carbonil-doble enlace y Carbonil-Nitrilo a través de Radicales Sisilvinilos y Sisiloxialquilos. (B) Cianuración del Carbono Anomérico en Azúcares a través de Radicales Sisilo", Disertación Doctoral, Universidad de Valle Febrero de **1999**.
3. **Loaiza, A.**; "Estudio del comportamiento de los radicales alcoxiaminilo en procesos secuenciales de ciclación para la formación de sistemas biciclo-heterociclicos". Disertación Doctoral, Universidad de Valle, **2002**.
4. **Bowman, W. R.; Cloonan, M.; Krintel, S. L.**; "Synthesis of Heterocycles by radical cyclization", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2885-2902.
5. **Wade, L.G.** "Química Orgánica". 6ta ed. Editorial Prentice Hall, **1994**.
6. **Corey, E.J.; Pyne, S.G.**; "Conversion of ketones having δ , ϵ - π -functions to cyclopentanols by zinc-trimethylchlorosilane", *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2821.
7. **Friestad, G. K.** "Addition of carbon-centered radicals to imines and related compounds". *Tetrahedron*. **2001**. vol 57, 5461-5496.
8. **Enholm, E.; Burroff, J.; Jaramillo, L.**; "Free Radical Cyclizations of Terminal Alkynes with Oxime Ethers". *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3727-3730.
9. **Booth, S.; Jenkins, P.**; "Intramolecular Addition of Vinyl and Aryl Radicals to Oxime Ethers in the Synthesis of Five-, Six- and Seven-membered Ring Systems". *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1994**, Vol 1, 3499-3508.
10. **a. Naito, T.; Miyabe, H.; Tanaka, H.**; "Triethylborane-induced solid-phase radical cyclization of oxime ethers" *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8387-8390. **b. Naito, T.; Miyabe, H.; Ueda, M.**; "Free-Radical reaction of Imine Derivates in Water". *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5043-5047. **c. Miyabe, H.; Naito, T.; et al** "Tandem Carbon-Carbon Bond-Forming Radical

Addition-Cyclization Reaction of Oxime ether and Hidrazone". *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5618-5626.

11. **Esker, J.; Newcomb, M.;** "The generation of Nitrogen Radicals and Their Cyclization for the Construction of the Pyrrolidine Nucleus". *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Ed. Academic Press: San Diego, **1993**, Vol 58, 1-45.
12. **Levine, I.** "Fisicoquímica". Tomo II, 4ta edición. Editorial McGraw-Hill, **1996**.
13. **Rios, L. M.; Jaramillo, L. M.; Martin J.;** " A kinetic Study of the 5-exo Cyclization of α -Ammonium Distonic Radical Cation Cyclization Substituted at 5-position with a Methyl Group". Disertación Doctoral, Universidad de Valle, **2001**.
14. **Curran, D.P.;** "The Design and Application of Free Radical Chain Recations in Organic Synthesis. Part 1, *Synthesis*, **1998**, 6, 417-437.
15. **Franz, J. A.; Sha, W. J.; et al.** "Absolute rate Constants for reactions of tributylstannyl Radicals with Bromoalkanes, Episulfides, and α -Halomethyl-Episulfides, -Cyclopropenes, and -Oxiranes: New Rate Expressions for Sulfur and Bromine Atom Abstraction". *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1020-1027.
16. **Guerasimov, Y.;** "Curso de Química Física". Tomo II, 2da edición. Editorial MIR, **1977**.
17. **Branchi, B.; Galli, C.; Gentili, P.;** "Reactivity of Aryl and Vinyl Radicals: Abstraction of Hydrogen Atom or Reaction with a Nucleophile". *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2884-2854.
18. <http://www.neon.orch.ruhr-uni-bochum.de/bucher/frtechnik.html> (consultado el 1 de mayo de 2005).
19. **(19^a)Newcomb, M.** *Tetrahedron*, 49, 1994, 1151-1176. **19^b. Musa, o. M.; Choi, S.Y.; Horner, J. H.; Newcomb, M.;** "Absolute Rate Constant for α -Amide Radical Reactions" *J. Org. Chem.* **1998**, 63,3, 786-793. **19^c Newcomb, M.; Choi S.Y.; Horner, J. H.;** " Adjusting the Top End of the Alkyl Radical Kinetoc Scale. Laser Flash Photolysis Calibrations of Fast Radical Clocks and Rate Constants for Reactions of Benzeneselenol". *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4, 1225-1231.
20. **Skoog, N.;** Análisis Instrumental. 5ta ed. Editorial McGraw-Hill, **2000**.

21. **Curran, D. P.; Fairweather, N.;** "Quantitating the Effect of an Ortho Substituent on Cyclization and Intramolecular Hydrogen-Transfer Reactions of Aryl Radicals". *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2972-2974. (22)
22. **Wagner, B. D.; Ruel, G.; Luszyk, J.;** "Absolute Kinetic of Aminium Radical Reaction with Olefines in Acetonitrile Solution". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13-19.
23. **Chatgililoglu, C.; et al.** "5-Endo-trig Radical Cyclizations: Disfavored or Favored Processes?". *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10765-10772.
24. **Garden, S. J.; et al.** "Absolute Rate Constant for the Reaction of Aryl Radicals with Tri-n-butyltin Hydride". *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 805-809.
25. **Tauh, P.; Fallis, A.G.;** "Rate Constants for 5-exo Secondary Alkyl Radicals Cyclizations onto Hydrazones and Oxime Ethers via Intramolecular Competition Experiments". *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6960-6968.
26. **Vogel's.** "Textbook of Practical Organic Chemistry". Longman Group Limited, 4th Ed. London, **1978**, p 695.
27. **Kar, A.; Argade, N. P.;** "A facile access to natural and unnatural dialkylsubstituted maleic anhydrides". *Tetrahedron.* **2003**, 59, 2991-2998.
28. **Beckwith, A. L. J.;** "Regio-selectivity and Stereo-selectivity in Radical Reactions". *Tetrahedron.* **1981**, Vol. 37, No. 18, 3073-3100.
29. **Tamura, O.; Matsukida, H.; et al.;** "Is a Iodine Atom Almighty as a Leaving Group for Bu₃SnH-Mediated Radical Cyclization? The effect of a Halogen Atom on the 5-Endo-trig Radical Cyclization of N-vinyl- α -halo Amides". *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5537-5545.
30. **Brendan, J. M.; Tsanaktsidis, J.;** "Cyclization of N-Butyl-4-pentenylaminyli: Implications for the Cyclization of Alkenylaminyli Radicals". *J. Am. Soc.* **1996**, 118, 4276-4283.
31. **Mirosław, T.; Warkentin J.;** "Rate Constants for Aryl Radical Cyclization to Aldimines: Synthesis of Tetrahydroisoquinolines by Fast 6-endo Closures to Carbon". *Tetrahedron Lett.* **1992**. No. 16, Vol 33, 2123-2126.
32. **Curran, D. P.; Wang, S.;** "Radical Translocation Reactions of Vinyl Radicals: Substituent Effects on 1,5-Hydrogen-Transfer Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6051-6059.

33. Kopping, C.; Chatgililoglu, C.; et al. “ (Me₃Si)₃SiH: An Efficient Hydrosilylating Agent of Alkenes and Alkynes”. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3994-4000.