

**OBTENCIÓN DE  $\beta$ -CETOESTER CON APÉNDICES OLEFÍNICOS, INTERMEDIARIO DE LA FORMACIÓN DEL ÉTER DE OXIMA, PRECURSOR POTENCIAL DE UN SISTEMA AZOESPIRO VÍA RADICALES**

**HELBERTH JESÚS LLANTÉN MARTÍNEZ**

**Trabajo de investigación**

**Director**

**Doctor: Jaime Martin Franco**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**2010**

## CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
2.1	INTRODUCCIÓN	3
3.	OBJETIVOS	5
3.1	OBJETIVO GENERAL	5
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
4.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	6
4.1	HALOGENACIÓN CON NBS (REACCIÓN DE WOHL-ZIEGLER)	6
4.2	SALES DE DIAZONIO Y DIAZOTIZACION	8
4.3	SÍNTESIS ACETOACETICA	11
4.4	ALQUILACIÓN DE ENOLATOS	13
4.5	ETERES DE OXIMA	20
4.6	DEALCOXICARBONILACION	25
4.7	ESTRATEGIAS DISPONIBLES PARA LA SINTESIS DEL SISTEMA ANULAR 1-AZOESPIRO [4.4] NONANO	28
4.8	REACCIONES TIPO DOMINÓ	33
5.	METODOLOGÍA	35
5.1	SÍNTESIS DE 2-YODOTOLUENO 110	36
5.2	SÍNTESIS DE BROMURO DE O-YODOBENCILLO 104	37
5.3	SÍNTESIS DE BROMURO DE CROTONONITRILO 106	39
5.4	SÍNTESIS DE 5-(2-YODOFENIL)-3-OXOPENTANOATO DE METILO 107	40

5.5	SÍNTESIS DE (E, Z)- 7-CIANO-6-EN-3-OXOHEPTANOATO DE METILO	10346
5.6	SINTESIS DE (E, Z)-2-ACETIL-5-CIANO-4-EN-PENTANOATO DE METILO (REACCIÓN MODELO).	111 49
5.7	SÍNTESIS DE 2-(3-(2-YODOFENIL)PROPANOIL)-5-CIANO-4-EN-PENTANOATO DE METILO	108 51
6.	RESULTADOS EXPERIMENTALES	53
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	54
7.1	SÍNTESIS DE 2-YODOTOLUENO	56
7.2	SÍNTESIS DE BROMURO DE O-YODOBENCIOLO	58
7.3	SÍNTESIS DE BROMURO DE CROTONONITRILO	61
7.4	SINTESIS DE (E, Z)- 7-CIANO-6-EN-3-OXOHEPTANOATO DE METILO	68
7.5	SÍNTESIS DE (E, Z)-2-ACETIL-5-CIANO-4-EN-PENTANOATO DE METILO (REACCIÓN MODELO).	73
7.6	SÍNTESIS DE 5-(2-YODOFENIL)-3-OXOPENTANOATO DE METILO	75
7.7	SINTESIS DE 2-(3-(2-YODOFENIL)PROPANOIL)-5-CIANO-4-EN-PENTANOATO DE METILO	87
8.	CONCLUSIONES	113
9.	REFERENCIAS	114

## LISTADO DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Energías de disociación del enlace C-H	8
<b>Tabla 2.</b> Resultados experimentales	52
<b>Tabla 3.</b> Cálculos aproximados de desplazamientos químicos para los protones H <sub>e</sub> y H <sub>f</sub> presentes en el dialquilado <b>108</b>	108

## LISTADO DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Espectro $^1\text{H}$ – RMN de 2-yodo tolueno	57
<b>Figura 2.</b> Espectro $^1\text{H}$ – RMN de bromuro de o-yodobencilo	60
<b>Figura 3.</b> Espectro $^1\text{H}$ – RMN de bromuro de crotononitrilo	67
<b>Figura 4.</b> Espectro $^1\text{H}$ – RMN de ( <i>E, Z</i> )-2-acetil-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	71
<b>Figura 5.</b> Espectro $^1\text{H}$ – RMN de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo	79
<b>Figura 6.</b> Espectro $^1\text{H}$ – RMN de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo	81
<b>Figura 7.</b> Espectro $^{13}\text{C}$ – RMN de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo	82
<b>Figura 8.</b> Espectro F.T – I .R de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo	84
<b>Figura 9.</b> Espectro de Masas de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo	85
<b>Figura 10</b> Espectro $^1\text{H}$ – RMN de ( <i>E</i> )-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	89
<b>Figura 11.</b> Espectro F.T – I .R de 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	92
<b>Figura 12.</b> Espectro $^{13}\text{C}$ – RMN de ( <i>E</i> )-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	94
<b>Figura 13.</b> Espectro DEPT de ( <i>E</i> )-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	95
<b>Figura 14.</b> Espectro de Masas de ( <i>E</i> )-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	97
<b>Figura 15.</b> Espectro HSQC de ( <i>E</i> )-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	103
<b>Figura 16.</b> Espectro HSQC de ( <i>E</i> )-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	104
<b>Figura 17.</b> Espectro HSQC de ( <i>E</i> )-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo	105

- Figura 18.** Espectro HSQC de (E)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo 106
- Figura 19.** Espectro HSQC de (E)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo 107
- Figura 20.** Espectro HSQC de (E)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo 108
- Figura 21.** Espectro HSQC de (E)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo 109
- Figura 22.** Espectro HSQC de (E)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo 110
- Figura 23.** Espectro HSQC de (E)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo 111

## LISTADO DE ACRÓNIMOS

AIBN	azobisisobutironitrilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
Bu <sub>3</sub> SnH	hidruro de tris(n-butil) estaño
BzOOBz	peróxido de benzoílo
CCl <sub>4</sub>	tetracloruro de carbono
CCR	cromatografía de columna relámpago
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
<sup>13</sup> C – RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetil sulfóxido
NBC	heteronuclear multiple bond coherence
<sup>1</sup> H – RMN	resonancia magnética nuclear protonica
HSQC	heteronuclear spectroscopy quantum coupling
I. R	Infra rojo
NBS	N – bromo succinimída
Py	piridina
t – BuO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>	terc - butoxido de potasio
TBSO	terc – butildimetilsililoxano
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	cloruro de tris(trimetil) silil silano
U.V.	luz ultravioleta

## 1. INTRODUCCIÓN

La Química Orgánica es la química de los compuestos de carbono, los cuales constituyen el material esencial del que están formados todos los organismos vivientes que existen en este planeta. En los compuestos de carbono se incluyen entre otras biomoléculas, el ADN, las proteínas, también las enzimas que catalizan las reacciones verificadas en nuestro organismo.

La ciencia de la química orgánica tiene alrededor de 200 años de existencia, y se sabe que solo hasta 1828 Friedrich Wöhler encontró que la urea un componente orgánico de la orina, podía prepararse calentando cianato de amonio (un compuesto clasificado como inorgánico), a partir de la síntesis de la urea empezó el surgimiento de la química orgánica como ciencia, y la síntesis orgánica como su principal rama, enfocada en la obtención y análisis de moléculas preparadas en el laboratorio.

La química orgánica y la química medicinal han estado conectadas durante muchos años a través del uso de la síntesis orgánica para crear moléculas que alteren de forma útil los procesos de las enfermedades en sistemas vivos.

Este trabajo de investigación hace parte de un proyecto macro que se desarrolla en el laboratorio SIMERQO "Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica" de la Universidad del Valle, dirigido por la profesora Luz Marina Jaramillo G. Dicho proyecto pretende extender la utilidad de las ciclaciones en secuencia que involucran captura intramolecular de radicales alquil-oxyaminilo en la síntesis de compuestos heterocíclicos ya que en el grupo SIMERQO la metodología de construir anillos con la participación de radicales centrados en nitrógeno se ha desarrollado como parte de una tesis doctoral reportando por primera vez la generación de radicales alquil-oxiaminilo a través del ataque

intramolecular de radicales arilo sobre el grupo imino de una función oxima, y de inmediato su captura por dobles enlaces activados, en un proceso en secuencia para la obtención de sistemas tricíclicos con un núcleo pirrolidínico.<sup>1</sup>

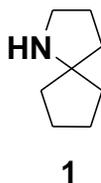
En este trabajo de grado se pretendió en primera instancia sintetizar un éter de oxima precursor de ciclación, el cual se transformaría posteriormente por cierre de cadena *via* radicales en un sistema 1-azoespiro [4,4] nonano análogo al que hace parte del esqueleto anular de numerosos compuestos de origen natural de importancia por la actividad biológica, entre ellos la homoarrintonina, un compuesto cuyo éster monometil  $\alpha$ -alquilmalato, ha demostrado una pronunciada actividad antileucémica de mayor efectividad que las quimioterapias convencionales practicadas en pacientes con leucemia crónica.

Es importante mencionar que los reactivos hidruro de sodio y *n*-butil litio, fueron claves en la síntesis de intermediarios planteados en esta investigación; desafortunadamente no se encontraban en buen estado al momento de utilizarlos y esto dilató la fase experimental debido a que fue necesario la repetición de reacciones y la elucidación de mezclas complicadas. Esta circunstancia sumada a las dificultades de importación de los reactivos mencionados, determinaron en cierta forma que no se llevara a cabo la formación del precursor de ciclación y el compuesto espirocíclico como estaba dispuesto en el proyecto original, en lugar de estos se obtuvo un  $\beta$ -cetoéster con apéndices olefínicos intermediario en la formación del éter de oxima precursor del sistema 1-azoespiro [4,4] nonano.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 2.1 INTRODUCCIÓN

El sistema 1-azoespiro [4,4] nonano **1**, hace parte del esqueleto anular de numerosos compuestos de origen natural, de importancia por la actividad biológica. Entre las estrategias conocidas para la obtención de compuestos análogos, las de mayor eficiencia, emplean catalizadores costosos, y la protección de grupos lábiles, incrementando el número de etapas, la cantidad de reactivos y el costo global de la síntesis.

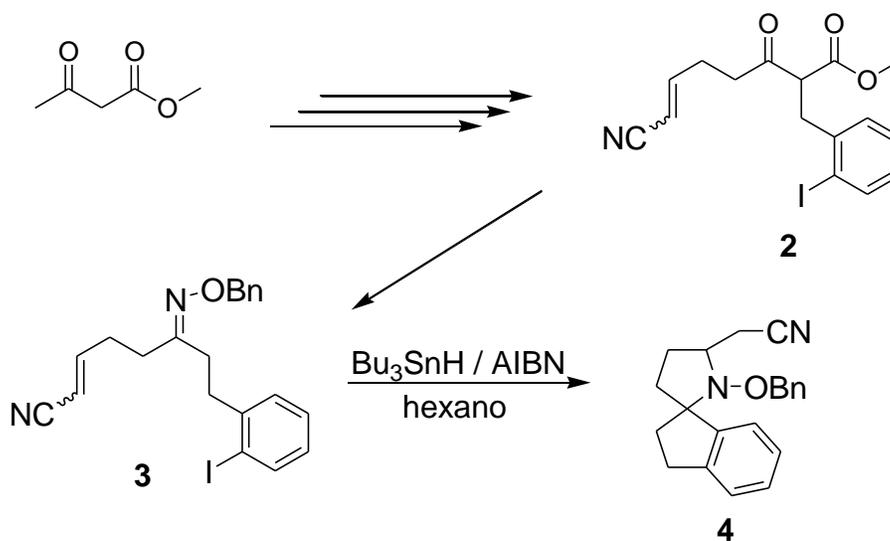


Considerando que uno de los objetivos de la síntesis orgánica es el diseño de estrategias sencillas y eficientes para formar enlaces C-C, se planteó un proyecto para la síntesis del azoespiro **4** a partir del éter de oxima **3** por cierre de cadena vía radicales (Esquema 1), el éter de oxima **3** sería generado a partir del acetoacetato de metilo **105** mediante reacciones de alquilación, descarboxilación y condensación como se muestra en el Esquema 23.

Es importante mencionar que no fue posible llevar a cabo la síntesis del éter de oxima **3** precursor de ciclación y el compuesto espirocíclico **4** debido a los motivos expuestos en la Sección 1; pero se logró sintetizar el éster dialquilado 2-(3-(2-

yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **108** como una mezcla de isomeros (E, Z).

### Esquema 1



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Sintetizar un éster dialquilado, intermediario en la formación de un éter de oxima precursor de ciclación.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

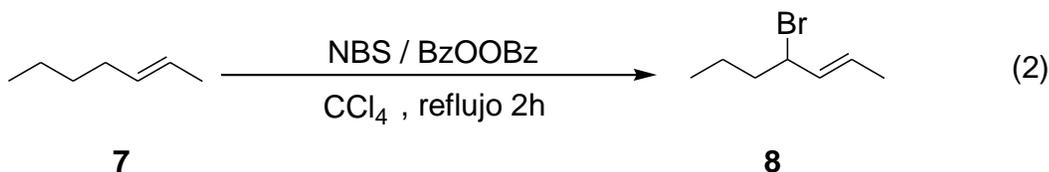
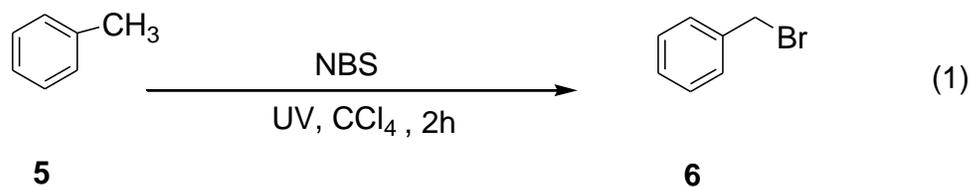
- Obtener el éster dialquilado 2-(2-iodobencil)-7-ciano-3-oxo-6-heptenoato de metilo **2** como una mezcla de isómeros (*E*, *Z*), intermediario en la formación del éter de oxima **3**, en varias etapas, a partir de reactivos disponibles comercialmente.
- Caracterizar el producto final y los intermediarios involucrados mediante espectroscopía de I.R., de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.

#### 4. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

En esta sección se presentan aspectos químicos fundamentales de la formación de compuestos azoespirocíclicos, del éter de oxima precursor final de ciclación y de los intermediarios correspondientes. En tal sentido se presentan los temas de halogenación bencílica con N-bromo succinimida (NBS), reacción de diazotización, síntesis acetoacética y la alquilación de enolatos, al igual que los éteres de oxima, requeridos como aceptores de radicales centrados en nitrógeno en reacciones de ciclación y las reacciones tipo dominó en el marco de las estrategias sintéticas disponibles para la formación de compuestos azoespirocíclicos.

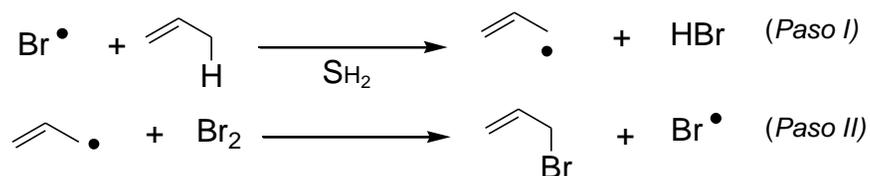
##### 4.1 HALOGENACIÓN CON NBS (REACCIÓN DE WOHL-ZIEGLER)

El reactivo N-bromosuccinimida (NBS) es empleado comúnmente en bromaciones alílicas o bencílicas, en la reacción de Wohl-Ziegler, la cual es iniciada fotoquímica o térmicamente en presencia de peróxido de benzoílo u otro iniciador (Ecs. 1 y 2). La característica que hace particularmente útil a la reacción de Wohl-Ziegler es su extremada selectividad. <sup>2</sup>

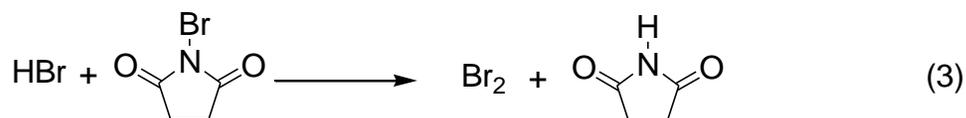


Probablemente todas las reacciones de bromación con participación de NBS siguen el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 2, en cuyo primer paso de la etapa de propagación un radical centrado en bromo proveniente de la etapa de iniciación o generado en la propagación, reacciona *vía* S<sub>H2</sub> con el sustrato dando lugar a la formación de un radical centrado en carbono, el cual ataca a una molécula de bromo en el segundo paso de la etapa de propagación, formando el producto final bromado y el radical bromo que actúa como propagador de cadena.

### Esquema 2

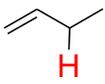
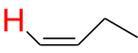
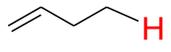


En la Ec. 3 se muestra como el bromo molecular se forma *in situ* a partir de NBS y el HBr generado durante la reacción, manteniéndose una concentración constante y muy baja de este elemento. La N-bromo succinimida comercial generalmente contiene una pequeña cantidad de bromuro de hidrógeno, para evitar la adición inicial de bromo a la olefina de partida.



La selectividad de la reacción de Wohl-Ziegler es consecuencia de la baja energía de disociación del enlace C-H (alílico) comparada con la energía de disociación de un enlace C-H vinílico o alquílico <sup>2</sup> (Tabla 1).

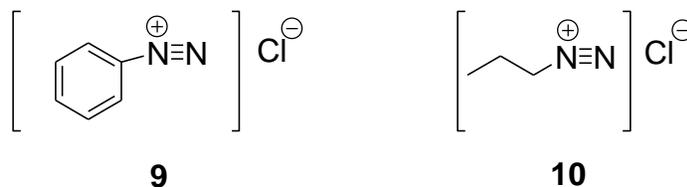
**Tabla 1.** Energías de disociación para diferentes tipos de enlace C-H.

Nombre	Clase de hidrogeno	EDE C-H (Kcal/mol)
alílico		88
vinílico		106
alquílico		98

Bajo esta argumentación, es más probable que se forme un radical a partir de la substracción de un protón alílico (*via* S<sub>H</sub>2) que a partir de un protón vinílico o alquílico y en consecuencia bajo condiciones de halogenación *vía* radicales, el producto que se genera en mayor cantidad es el halogenado en la posición alílica.

#### 4.2 SALES DE DIAZONIO Y DIAZOTIZACION

Las sales de diazonio son compuestos derivados de aminas primarias ya sean arílicas o alquílicas como **9** y **10** respectivamente. <sup>3</sup>

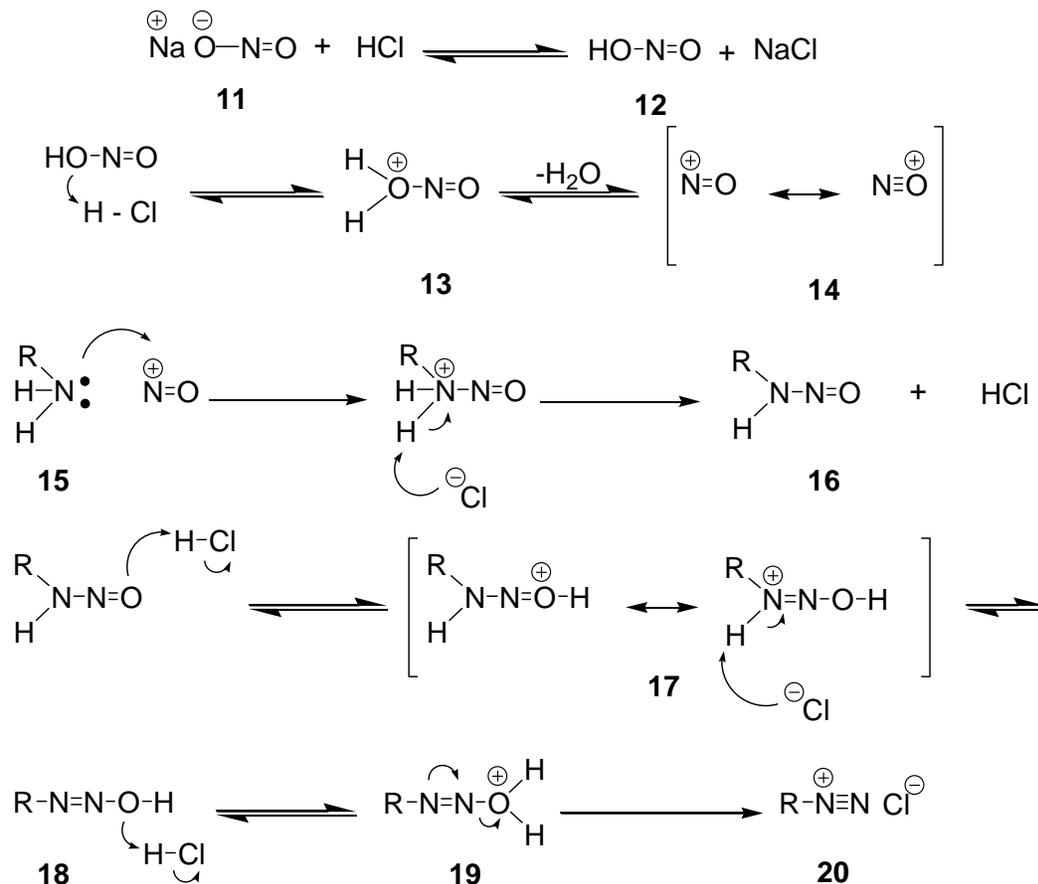


Estos compuestos se obtienen mediante una reacción de diazotización que consiste en hacer reaccionar una amina con el ion nitrosonio, obtenido *in-situ* de un ácido mineral usualmente ácido clorhídrico, con nitrito de sodio en medio acuoso, a temperaturas entre 0 y 10 °C. Por encima de este rango las sales de diazonio son inestables y se descomponen con facilidad, siendo necesario emplearlas de inmediato.

El Esquema 3 presenta el mecanismo general de la reacción de diazotización, iniciada con la interacción entre el nitrito de sodio **11** y el ácido clorhídrico, que da lugar a la formación de ácido nitroso **12**, el cual posteriormente es protonado en el grupo hidroxilo por una segunda unidad de ácido clorhídrico generando el catión inestable **13**, el cual mediante deshidratación da lugar a la formación del ion nitrosonio **14**.

El catión nitrosonio es entonces atacado por la amina **15** y se forma el intermediario *N*-nitrosoamina **16** que es protonado en el oxígeno para producir el catión **17** estabilizado por resonancia. Dicho ión pierde un protón por acción del ion cloruro que actúa como base, dando lugar a la formación de un segundo enlace N-N presente en el compuesto azo **18**, el cual es protonado en el grupo hidroxilo para formar la especie **19** que se deshidrata dando lugar a la sal de diazonio **20**.

### Esquema 3

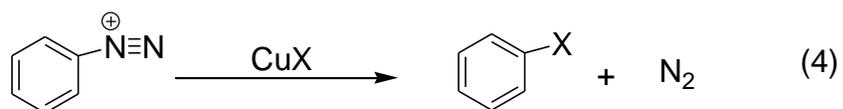


R = Alquilo o arilo

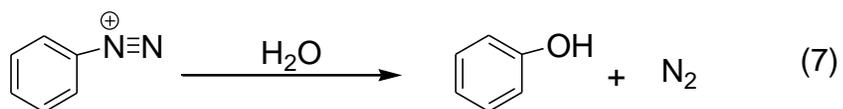
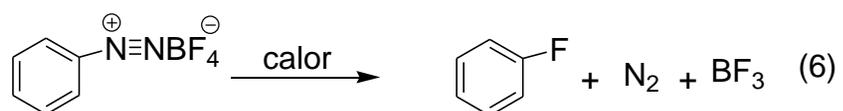
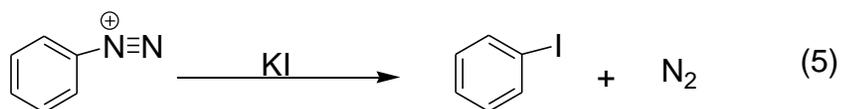
Las sales de alquil diazonio son demasiado inestables, se descomponen rápidamente y su utilidad sintética es casi nula; todo lo contrario ocurre con las sales de aril diazonio las cuales son de gran utilidad sintética y efectúan reacciones de reemplazo y de copulación. En las reacciones de reemplazo uno de los nitrógenos es sustituido, mientras que en las de copulación este elemento se conserva. En el Esquema 4 se muestran ambos procedimientos.

## Esquema 4

### A. Reemplazo



X = Cl, Br, CN



### B. Copulación



G = OH, NR<sub>2</sub>, NHR, NH<sub>2</sub>

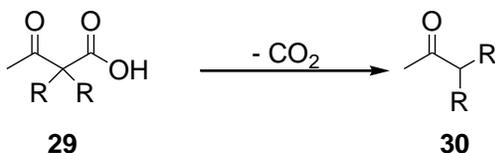
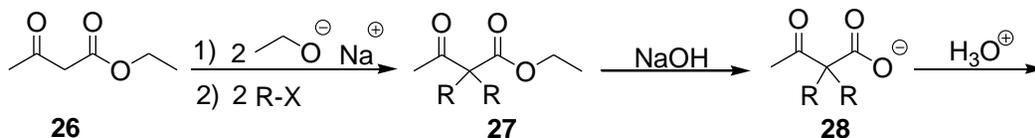
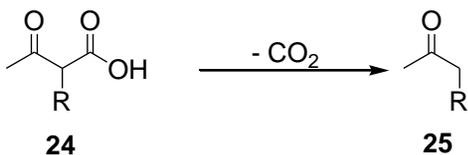
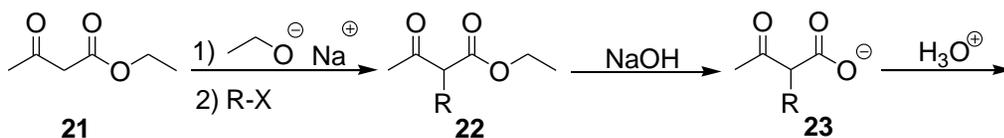
## 4.3 SÍNTESIS ACETOACETICA

Esta metodología<sup>4</sup> es muy empleada en la formación de enlaces C-C, mediante la alquilación del metileno activado. Con este procedimiento se consigue el alargamiento de la cadena carbonada de cetonas, partiendo del acetoacetato de

etilo **21**, el cual al reacciona con un equivalente de etóxido de sodio y un equivalente de agente alquilante, produce el éster monoalquilado **22** y cuando se emplean dos equivalentes de base y dos equivalentes de agente alquilante se forma el éster dialquilado **27**.

La hidrólisis ácida o básica del éster mono o dialquilado conduce a la formación del  $\beta$ -cetoácido **24** o **29** respectivamente, el cual se descarboxila dando lugar a las cetonas exhibidas en el Esquema 5, monoalquiladas o dialquiladas **25** o **30** respectivamente.

### Esquema 5



X = I, Cl, Br

#### 4.4 ALQUILACIÓN DE ENOLATOS

Los  $\beta$ -cetoésteres y los ésteres malonato fueron la primera clase de compuestos relativamente ácidos utilizados para llevar a cabo la alquilación vía carbaniones.<sup>5</sup> Esta reacción puede llevarse a cabo empleando alcoholes como solventes y alcóxidos como bases.

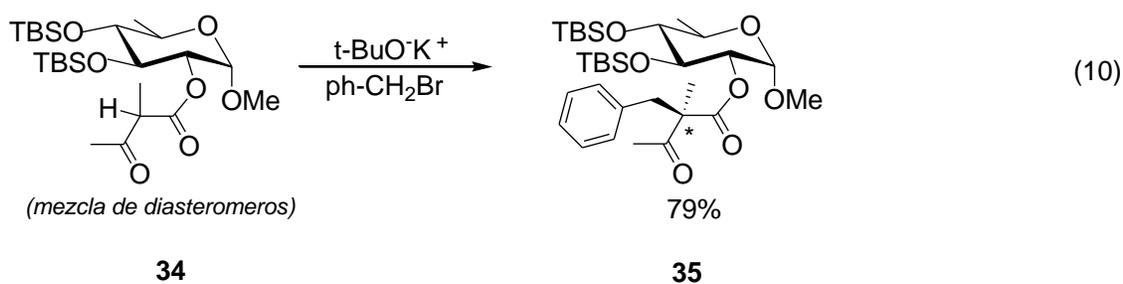
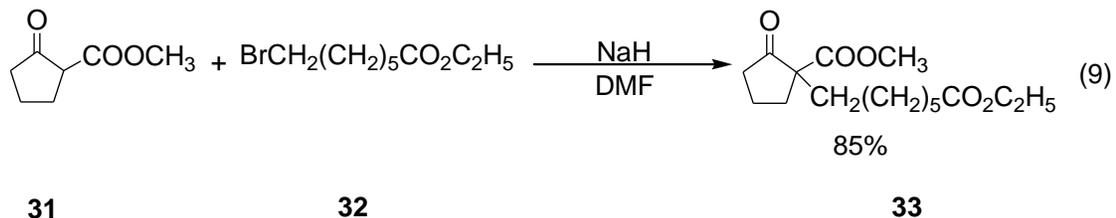
En los  $\beta$ -cetoésteres y ésteres malonato la presencia de dos grupos carbonilos electroatrayentes facilita la formación del enolato. La reacción de Alquilación ocurre *via* S<sub>N</sub>2 por lo tanto el agente alquilante debe ser reactivo hacia el desplazamiento nucleofílico; por su parte, los halogenuros de alquilo primarios, especialmente los alílicos y bencílicos son los agentes alquilantes mas reactivos. Los sistemas secundarios dan rendimientos moderados por lo que en este caso hay competencia entre las reacciones de sustitución y eliminación, los sistemas terciarios conducen a productos de eliminación.

Algunos ejemplos típicos de reacciones de alquilación que involucran compuestos relativamente ácidos son reportados por Bernardy <sup>6</sup>y Akashi y colaboradores <sup>7</sup> (Ecs. 9 y 10).

Las reacciones de alquilación con participación de dianiones han sido de gran utilidad para conseguir el incremento de la cadena carbonada en sitios menos reactivos de compuestos con metinos o metilenos activados por la presencia de grupos electroatrayentes.

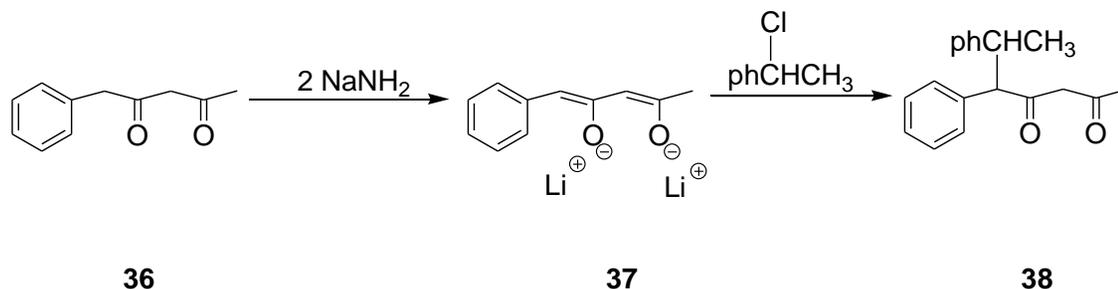
En este grupo, los compuestos 1,3–dicarbonílicos en presencia de las bases fuertes hidruro de sodio, diisopropilamida de litio (LDA) o amiduro de sodio, se

convierten en sus dianiones mediante dos desprotonaciones secuenciales <sup>8</sup>.



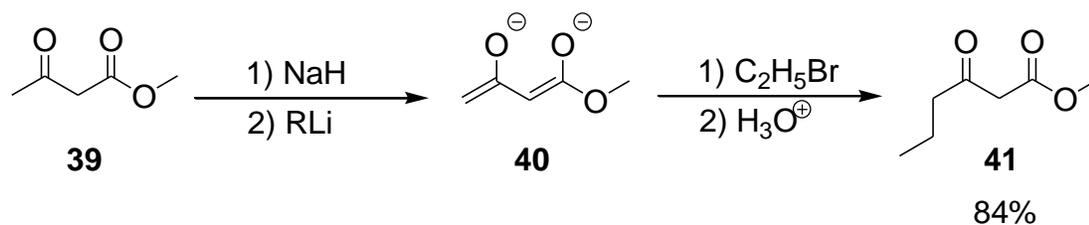
Un ejemplo de este comportamiento se observa en la reacción de 1-fenil-2,4-pentadiona **36** al tratarse con un equivalente de amiduro de sodio <sup>9</sup> que sustrae uno de los protones metilénicos ubicados entre los carbonilos, dando lugar a la formación de un enolato. Un segundo equivalente de base sustrae uno de los protones del carbono alfa al anillo aromático dando lugar a la formación del dianión **37** el cual reacciona con el agente alquilante conduciendo al monoalquilado **38** (Esquema 6).

**Esquema 6**

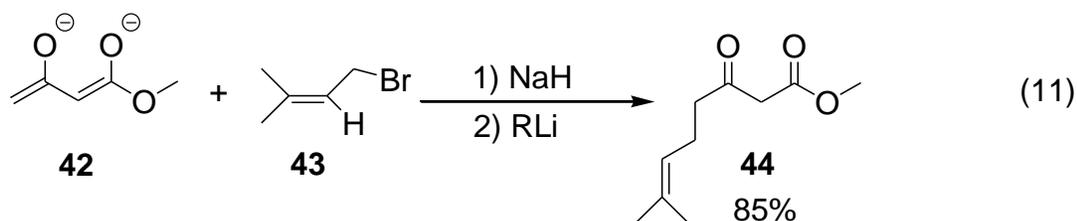


La alquilación del dianión tiene lugar en el carbono *más básico*, permitiendo llevar a cabo alquilaciones en el carbono menos estabilizado. Sum y Huckin reportan algunos ejemplos de alquilación de dianiones en la obtención del ceto éster **39** (Esquema 7).<sup>10</sup>

### Esquema 7

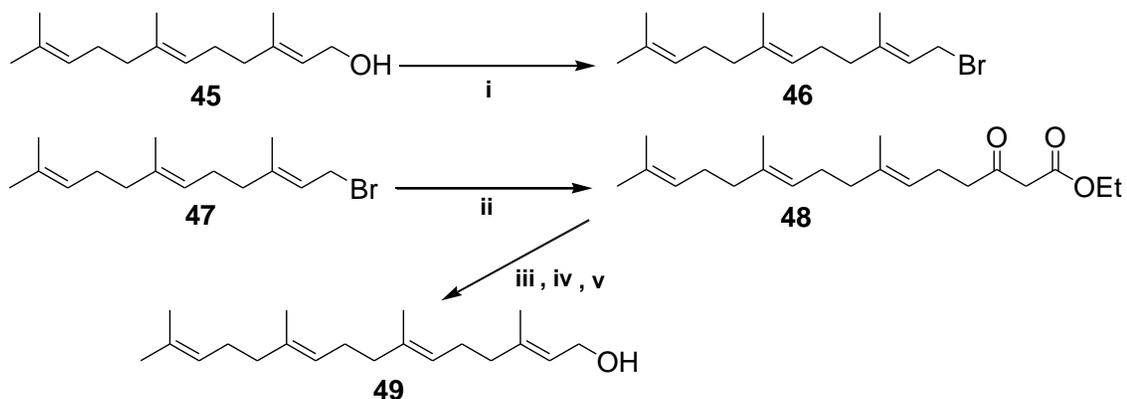


Sum y Huckin también reportan la alquilación del cetoéster **42** exhibida en la Ec. 11 y ocurrida vía dianión.<sup>11</sup>



Yinghua y colaboradores reportaron la síntesis de (*E,E,E*)-geranilgeraniol **49** a partir de (*E,E*)-farnesol **45**, empleando la alquilación del dianión acetoacetato (Esquema 7) como paso clave en un alargamiento de cadena.<sup>12</sup>

## Esquema 7

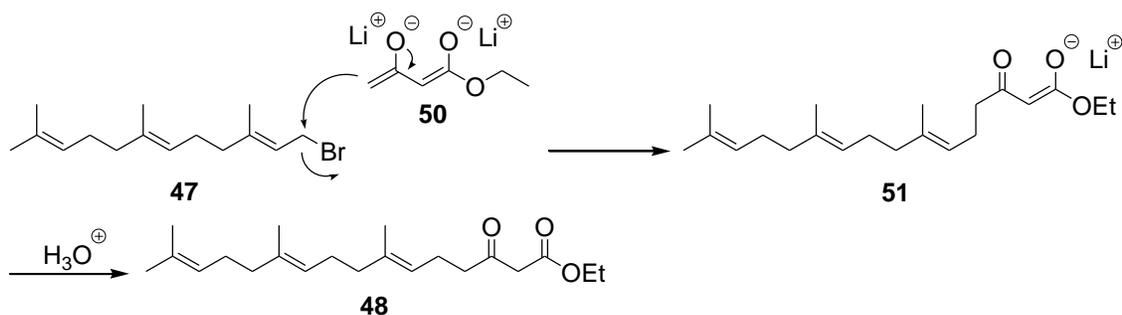


i. MsCl, Et<sub>3</sub>N, LiBr/ THF, -45°C a 0°C. ii. Dianión acetoacetato/ THF, 0°C, 15min. iii. NaH, Et<sub>2</sub>O, (EtO)<sub>2</sub>P(O)Cl / 0°C 15 min. iv. Me<sub>2</sub>CuLi / -78°C a -45°C, 4h. v. t-Bu<sub>2</sub>AlH/ tolueno 78°C, 30min

En el Esquema 8 se muestra el dianión acetoacetato **50** generado a partir de la reacción entre acetoacetato de etilo y dos bases fuertes como son el hidruro de sodio y n-butillitio.

El dianión generado con la participación de las bases mencionadas, ataca al halogenuro de alquilo **47** dando lugar al enolato **51** *via* S<sub>N</sub>2, el cual una vez protonado da lugar a la formación del éster **48**, el cual es transformado bajo las condiciones específicas iii, iv, y v (Esquema 7), en el producto final **49**.

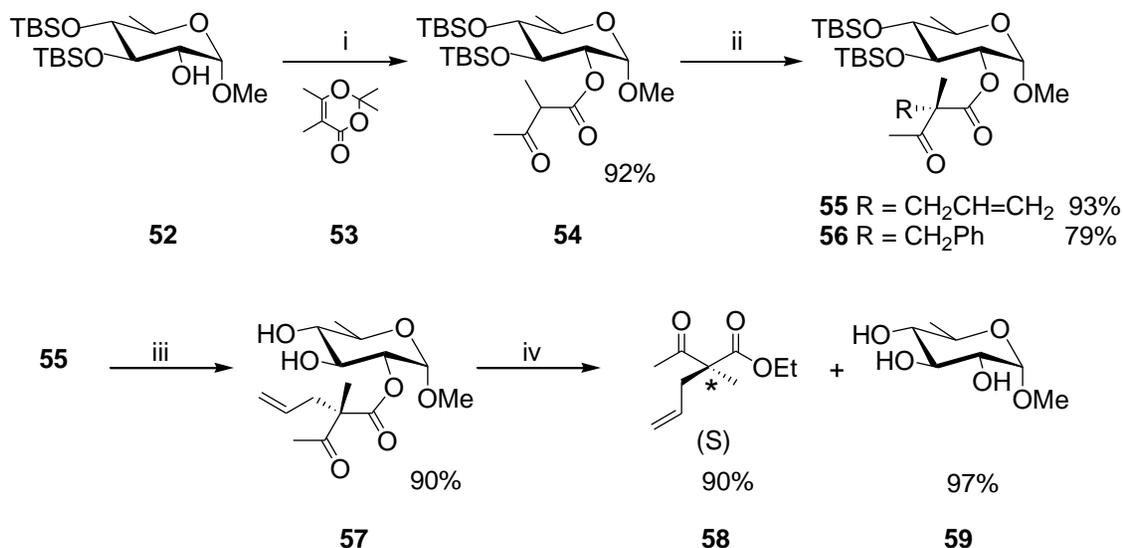
## Esquema 8



Akashi y colaboradores reportaron la alquilación mostrada en el Esquema 9, de un compuesto dicarbonílico unido a un derivado de 6-deoxy-2,3-di-O-(terc-butildimetilsilil)- $\alpha$ -D-glucopiranosido **54**.<sup>13</sup>

En este procedimiento se empleó bromuro de alilo y bromuro bencilo como agentes alquilantes para demostrar la utilidad del  $\alpha$ -D-glucopiranosido en la conducción de reacciones altamente estereoselectivas que involucran la formación de enlaces C-C.

## Esquema 9



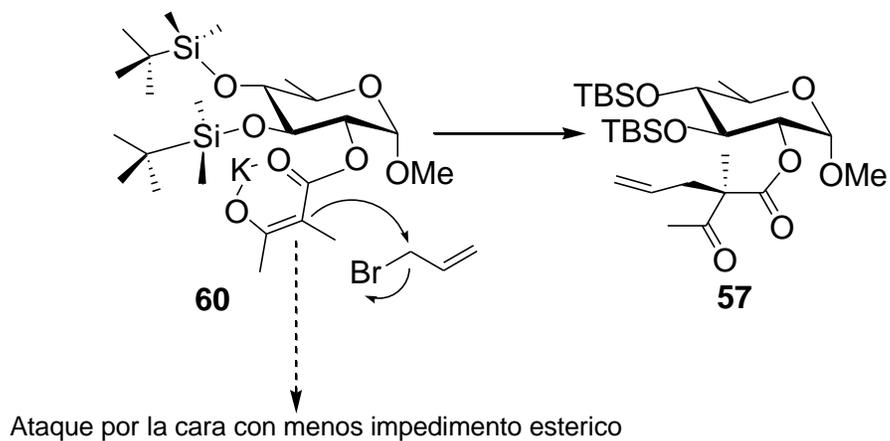
i. **53**, o-xileno, reflujo. ii.a) bromuro de alilo, terc-butoxido de potasio, THF, -78 a 5 °C; b) bromuro de bencilo, terc-butoxido de potasio, THF, -78 a 0°C. iii. 6M HCl / THF=1:1, t.a. iv. NaOEt, EtOH, t.a.

A partir de **55** se obtiene **58** con un exceso enantiomérico (ee) de 95%. A partir de **56** también se obtiene el estereoisómero (S) con un exceso enantiomérico (ee) de 95%.

Los altos porcentajes de exceso enantiomérico (ee) se deben a que existe mayor probabilidad de que el halogenuro de alquilo se acerque a la cara “frontal” del anión **60** (Esquema 10) la cual posee menor impedimento estérico.

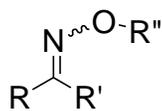
El acercamiento del halogenuro de alquilo a la cara “trasera” del anión **60** es limitado por el gran impedimento estérico que genera el grupo TBSO unido al carbono 3 del apéndice α-D-glucopiranosido, reduciendo la probabilidad de formar el enantiomero (R).

### Esquema 10

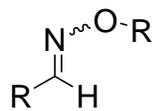


### 4.5 ÉTERES DE OXIMA

Los éteres de oxima son derivados de oxima con un grupo alquilo unido al oxígeno, como se observa en los precursores **61** y **62**, derivados de cetonas o aldehídos mediante condensación con una sal de hidroxilamina.



**61**

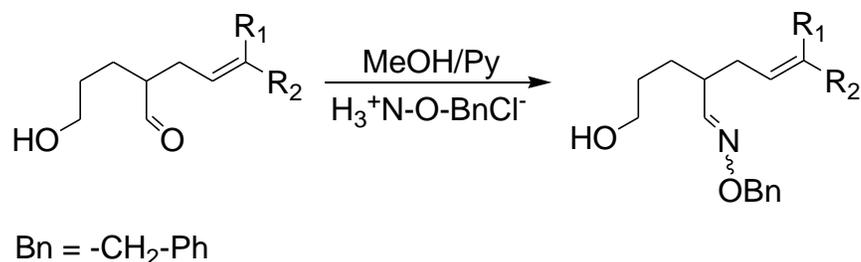


**62**

R, R' y R'' = Alquilo, arilo o bencilo

La obtención de estas sustancias en el laboratorio en general, no reviste dificultad. Así, una sal hidroxilamina al reaccionar con el grupo carbonilo de un aldehído o cetona genera la oxima correspondiente. Pero si se hace reaccionar la sal de alquilhidroxilamina con el grupo carbonilo de aldehídos y cetonas se requieren condiciones un poco más fuertes para generar en este caso, éteres de oxima. La formación de éteres de oximas, se ha llevado a cabo con buenos resultados empleando metanol y piridina en caliente (Esquema 11).

### Esquema 11



Los éteres de oxima recientemente han sido preparados para usarlos como aceptores de radicales en procesos de ciclación que involucran la participación de radicales centrados en nitrógeno en sistemas insaturados con olefinas convenientemente dispuestas.

Estos precursores exhiben cierto grado de polaridad (inferior a la de los ésteres o cetonas) debido a que el oxígeno sustrae carga negativa del doble enlace C=N, este fenómeno también hace que el carbono sp<sup>2</sup> del doble enlace C=N adquiera carácter electrofílico.

Por muchos años las oximas y compuestos relacionados fueron empleados en química iónica, pero la creciente demanda de metodologías sintéticas más suaves y eficientes hizo que se emplearan como aceptores de radicales, así dichos compuestos empezaron a usarse en este tipo de reacciones desde los años ochenta.

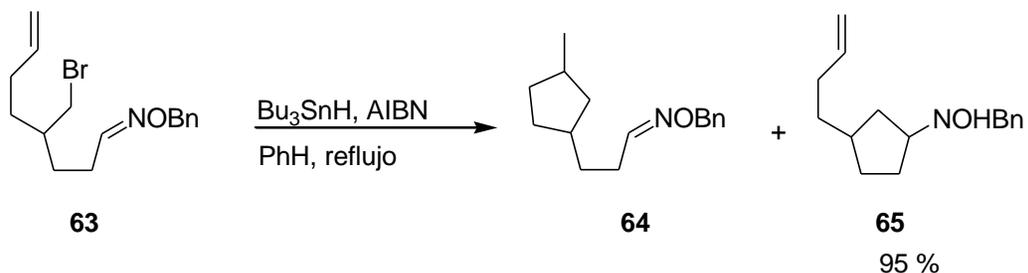
La velocidad de adición de radicales alquilo sobre el doble enlace C=N presente en iminas y compuestos relacionados puede ser hasta tres ordenes de magnitud mayor que la velocidad de adición de radicales alquilo sobre el doble enlace C=C presente en alquenos análogos.

Específicamente las velocidades de ciclación de radicales metilo sobre el doble enlace C=N de O-benciloximas son dos órdenes de magnitud más grandes que las velocidades de ciclación sobre el doble enlace C=C de alquenos análogos.<sup>14</sup> Los valores de estas velocidades de cierre anular 5-exo y 6-exo sobre funciones éteres de oxima son:

$$k_C (5\text{-exo}) = 4.2 \times 10^7 \text{ s}^{-1} \text{ y } k_C (6\text{-exo}) = 2.4 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$$

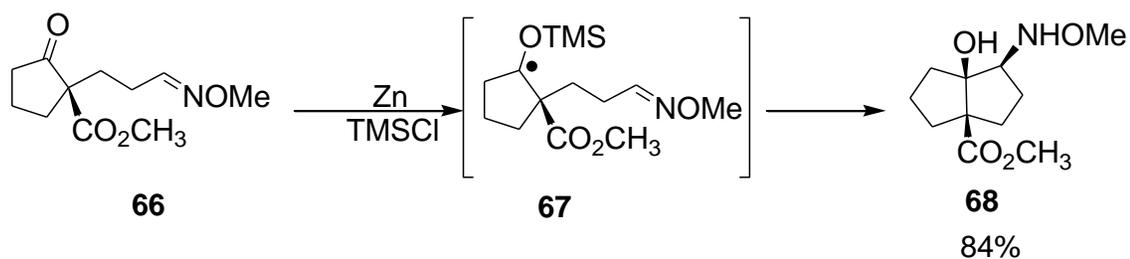
La diferencia con el sistema olefínico se hace notoria al analizar los rendimientos del experimento mostrado en el Esquema 12, el cual demuestra la excelente habilidad de los éteres de oxima, por encima de las olefinas para actuar como aceptores de radicales alquilo.

### Esquema 12



La primera ciclación *vía* radicales en la que se involucra un éter de oxima como aceptor de radicales fue reportada por Corey en 1983. Este estudio involucra la ciclación del radical cetilo **66** protegido con trimetilsilano, generado *in situ* a partir de la reacción entre la ciclopentanona disustituida **66** y Zn / TMSCl para dar lugar a la formación del biciclo **68** como único estereoisómero.<sup>15</sup>

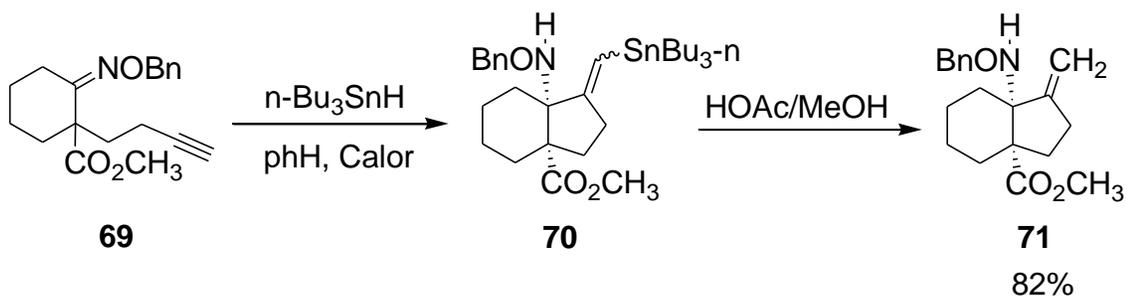
### Esquema 13



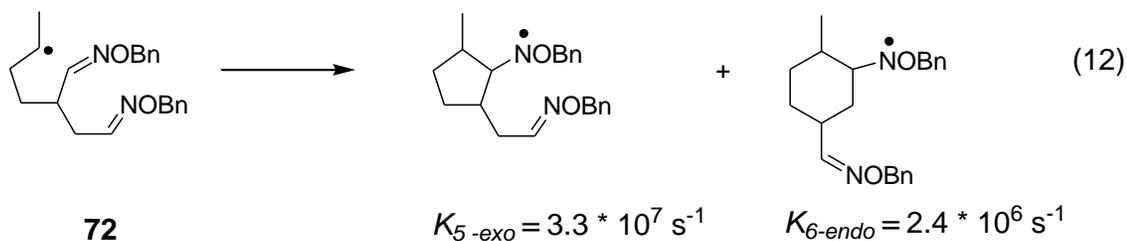
El primer reporte del uso de un enlace C=N como aceptor de un radical generado por adición de un heteroátomo a otro enlace múltiple fue una reacción *tandem* de adición-ciclación reportada por Enholm y colaboradores.<sup>16</sup>

En este ejemplo, la adición de un radical estanilo sobre el alquino terminal de **69** dio lugar a la formación de un radical vinilo el cual se adicionó sobre la oxima dando lugar a la formación del bicíclico **70**. La remoción del grupo *n*-tributilestannilo ocurrió con ácido acético en metanol, proporcionando el compuesto bicíclico **71** (Esquema 14).

Esquema 14



Fallis y colaboradores pusieron en evidencia que existe mayor probabilidad de que ocurran ciclaciones 5 - *exo* antes que ciclaciones 6 - *endo* en adiciones intramoleculares de radicales alquilo **72** sobre éteres de oxima (Ec. 12).<sup>17</sup>



#### 4.6 DEALCOXICARBONILACION

La dealcoxicarbonilación es una reacción que involucra en un solo paso pérdida de CO<sub>2</sub> (descarboxilación) y un grupo R, de β-cetoésteres, α-cianoésteres o diésteres como el éster malónico y relacionados. Comúnmente estos procedimientos son conocidos como síntesis malónica y acetoacética.

La presencia de dos grupos electroatrayentes hacen que el pKa del hidrógeno metilénico disminuya y que debido a la mayor acidez, se puedan llevar a cabo alquilaciones selectivas.

Las dealcoxicarbonilaciones se han efectuado por hidrólisis ácida o básica de la especie en estudio seguida de un calentamiento para efectuar la descarboxilación y si se requiere, se prosigue con la esterificación del ácido obtenido para producir un monoéster alquilado o dialquilado dependiendo de las alquilaciones que se hubiesen llevado a cabo.

A comienzos de los 90s las dealcoxicarbonilaciones para este tipo de sustancias fueron desarrolladas empleando sales anhidras en disolventes apróticos polares como el DMSO y una cantidad catalítica de agua.<sup>18</sup> El malonato de dietilo y algunos malonatos monosustituídos pueden ser descarboxilados por calentamiento en disolventes como DMSO o DMF en presencia de por lo menos

un equivalente de agua.

Esta dealcoxicarbonilación se da con dificultad bajo tales condiciones para ésteres de malonatos disustituídos y algunos monosustituídos. En cambio, si estas reacciones se llevan a cabo en presencia de sales como NaCN, NaCl o LiCl las velocidades de reacción aumentan significativamente. Por ejemplo la dietoxicarbonilación del fenilmalonato y del bencilmalonato de dietilo dan un rendimiento del 90% y 70% respectivamente, empleando DMSO húmedo bajo calentamiento.

Por otro lado la dietoxicarbonilación con sustituyentes alquílicos o cicloalquílicos del éster malónico pueden ser obtenidos con excelentes resultados con el uso de LiCl en DMSO húmedo. De esta manera, la descarboxilación del isopropil, isobutil y el ciclohexilmalonato de dietilo, conllevaron a los respectivos monoésteres, con rendimientos de 90 a 95%.

En dealcoxicarbonilaciones de ésteres del malonato disustituídos se encuentra que el proceso se favorece bajo calentamiento por largos periodos, con sustratos derivados del malonato de dimetilo como el dimetil malonato de dietilo en DMSO, con dos equivalentes de agua y una de las sales anteriormente enunciadas.<sup>19</sup>

Un trabajo más reciente de Dehmlow y Kunesch ilustra el empleo de la dealcoxicarbonilación de ésteres malónicos mono y dialquilados y de  $\beta$ -cetoésteres alquilados involucrando la transesterificación catalizada por sales de fosfonio.<sup>20</sup>

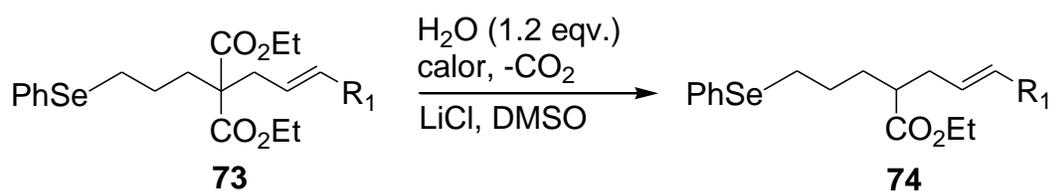
La reacción involucra diferentes sales cuaternarias de fosfonio que pueden ser utilizadas como catalizadores, ácido esteárico que proporciona la fuente del protón para que se pueda llevar a cabo la dealcoxicarbonilación en un disolvente aprótico

y una temperatura que va de 160-200°C, por un tiempo de 4-16 horas aproximadamente, arrojando unos rendimientos del 60- 98 %.

La reacción involucra en primera instancia la abstracción por parte del ión fosfonio al grupo alquilo del malonato o  $\beta$ -cetoéster, seguido de la formación del anión a causa de esta abstracción y la posterior donación de un protón por parte del ácido esteárico al anión recientemente formado para que se convierta en ácido y posteriormente libere  $\text{CO}_2$ .

A mediados de los 90s, Bowman y Stephenson muestran el empleo de la dealcoxicarbonilación de un malonato previamente dialquilado, exhibido en el Esquema 15. <sup>21</sup> En este trabajo emplearon 2 equivalentes de LiCl, DMSO destilado y seco y 1.2 equivalentes de agua. La mezcla de reacción se calentó a 170°C por un espacio de 24 horas, el producto extraído y purificado por CCR fue obtenido en 90% de rendimiento.

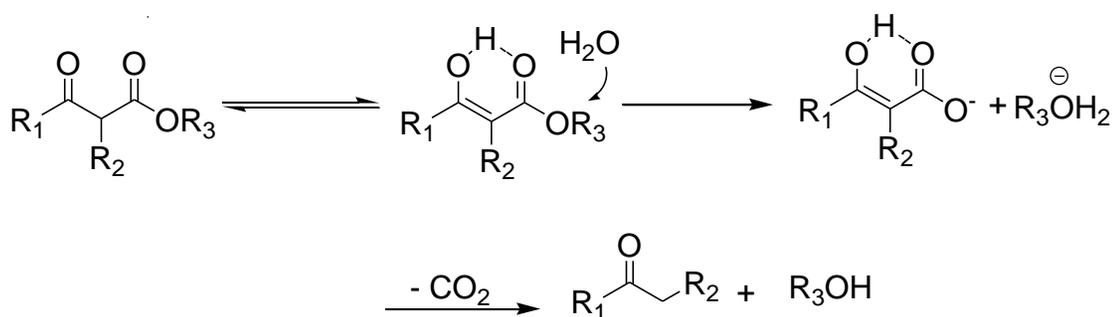
### Esquema 15



$\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $n = 1,2$ ;  $\text{R}_1 = \text{Ph}$ ,  $n = 1,2$

Más recientemente, la tecnología trajo consigo una nueva metodología mas eficaz con el uso de la radiación de microondas. Curran y Zhang, emplearon esta técnica para la dealcoxicarbonilación selectiva de malonatos monoalquilados y  $\beta$ -cetoésteres sin el requerimiento de las sales como catalizadores (Esquema 16).<sup>22</sup> Curran llevó a cabo dichos trabajos empleando DMF con 2.4 equivalentes de agua que es la especie que promueve la dealcoxicarbonilación. Los reactivos fueron encapsulados e irradiados a una temperatura que osciló entre 160°C y 200°C entre 3-30 minutos consiguiendo rendimientos del 80-90%.

**Esquema 16**



#### 4.7 ESTRATEGIAS DISPONIBLES PARA LA SINTESIS DEL SISTEMA ANULAR 1-AZOESPIRO [4.4] NONANO <sup>23</sup>

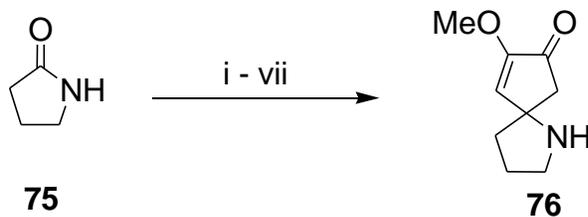
Los sistemas anulares 1-azoespiro [4.4] nonano como **1** tienen gran importancia, ya que son el núcleo de la estructura de moléculas que presentan actividad biológica. De igual manera son empleados como intermediarios en la síntesis de inhibidores de enzimas. Consecuentemente se ha dirigido la atención al desarrollo de nuevos métodos que permitan sintetizar este tipo de sistemas anulares.

Las estrategias disponibles en la literatura para la síntesis de sistemas azoespiro [4,4] nonano se dividen en dos grupos: 1-

1. *Formación de un anillo ciclopentano sobre un derivado de la pirrolidina.*

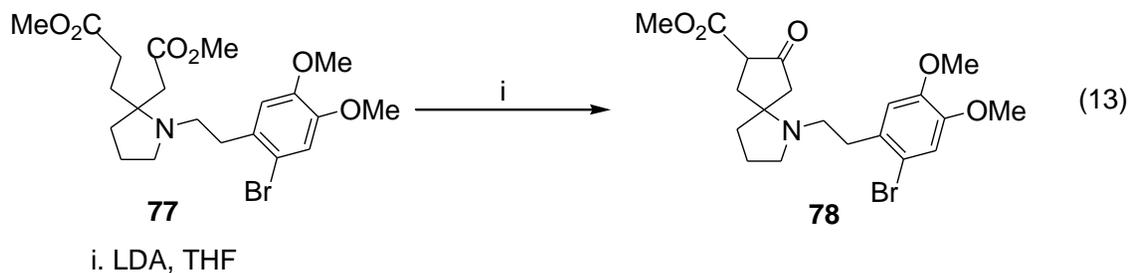
Semmelack y colaboradores reportan la formación del compuesto espirocíclico **76** (Esquema 17) en siete etapas, con un paso clave denominado condensación aciloínica.<sup>24</sup>

**Esquema 17**



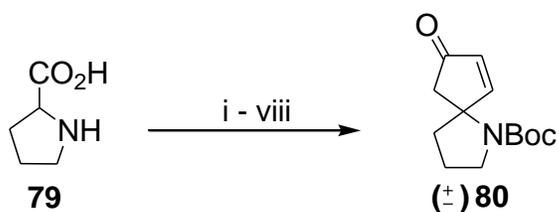
i.  $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$  ii.  $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{MgBr}$  r.t. 18h iii.  $\text{N}_3\text{COO-tercBu}$ ,  $\text{O}_3$ , MeOH,  $\text{Ag}_2\text{O}$ , KOH  
iv.  $(\text{EtO})_3\text{CH}$ , HCl, MeOH v. Na/K aleacion, TMSCl, PhH r.t. 20h vi.  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$   
 $\text{CH}_2\text{N}_2$

En este grupo se incluye también la condensación de Dieckman, utilizada en la obtención de los azoespirononanos **78**, reportada por Bryson y colaboradores. Dicha condensación es llevada a cabo tratando el compuesto **77** con LDA (Ec. 13).<sup>25</sup>



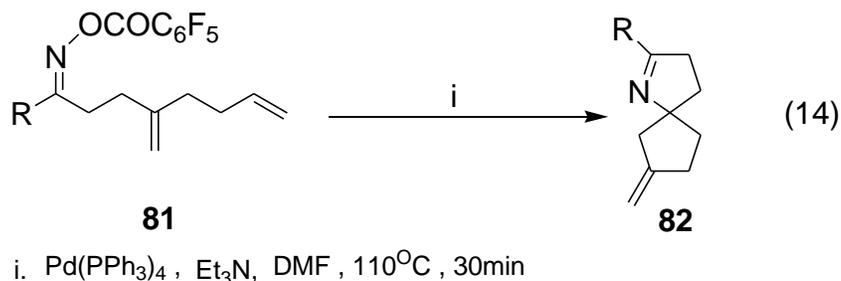
La obtención de una mezcla racémica del compuesto azoespirocíclico **80** mostrado en el Esquema 18 ha sido reportada por Ikeda y colaboradores, fue realizada usando una condensación aldólica intramolecular en la última etapa de la síntesis.<sup>26</sup>

### Esquema 18



i.  $\text{SOCl}_2$ , t-BuOH ii. MeOH iii.  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , EtOAc iv. LiHMDS, Bromuro de alilo v.  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$   
vi. DMSO,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vii.  $\text{O}_2$  PdCl<sub>2</sub>, CuCl DMF/ H<sub>2</sub>O viii.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  aq. MeOH  $70^\circ\text{C}$ , 40min

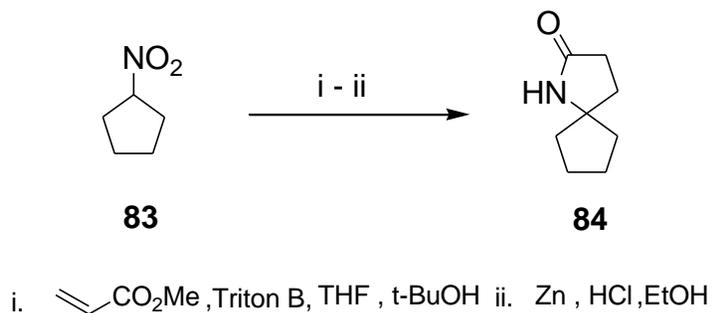
Narasaka y colaboradores, describen la síntesis del compuesto 1-azoespiro [ 4,4 ] nonano **82** como una reacción tipo dominó, catalizada por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (Ec. 14).<sup>27</sup>



2. Síntesis de un anillo de pirrolidina sobre un ciclopentano pre-existente.

Entre las estrategias incluidas en el segundo grupo, Bryce y colaboradores <sup>28</sup> (Esquema 19), reportan la síntesis de compuestos 1-azoespiro [4,4] nonano, basada en la reducción del grupo nitro del compuesto **83**, que induce a espirociclación para dar la  $\gamma$ - lactama **84**.

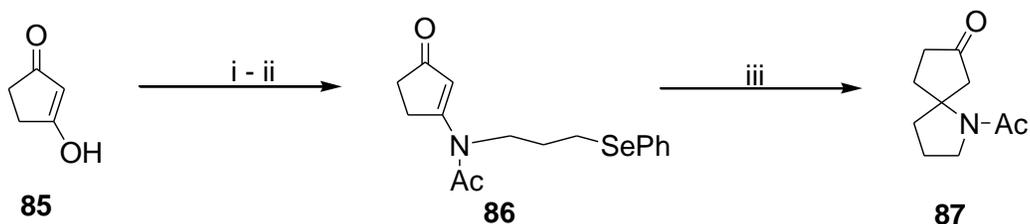
**Esquema 19**



Nagasaka describe la ciclación *vía* radicales visualizada en el Esquema 20 a partir de la amina protegida **86** bajo condiciones estándar para generar el azoespirocíclico **87**.<sup>29</sup> La amina debe estar protegida para evitar la transferencia

del átomo de hidrógeno presente en el grupo NH, lo cual haría que el proceso de ciclación fuese completamente inútil.

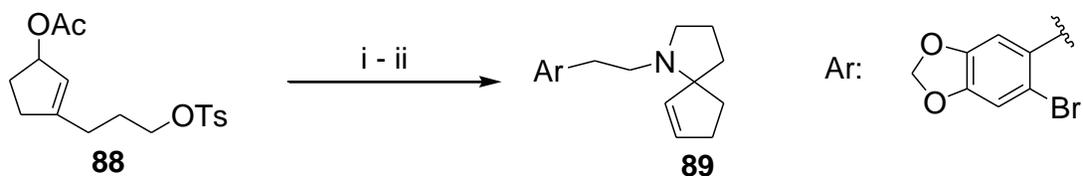
### Esquema 20



i. PhSe-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, benceno ii. AcO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, NaOH, Adogen<sup>R</sup> 464 iii. Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, benceno

Tietze y colaboradores sintetizaron un sistema 1-azoespiro [4,4] nonano **89** (Esquema 21), usando un complejo de paladio (0) como catalizador.<sup>30</sup>

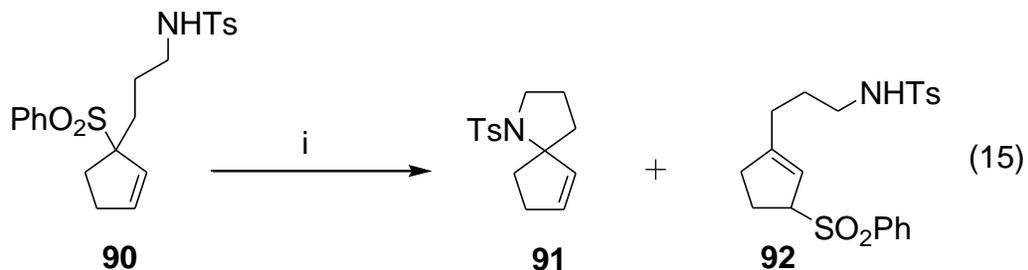
### Esquema 21



i. Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 1.5 eqv. TBAI, THF, reflujo ii. 4mol % Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, TMG, MeCN, 45°C

Fuchs y colaboradores, reportaron la síntesis estereoespecífica del sistema anular azobíclico **91** con un rendimiento del 51%, a partir de una sulfona alílica terciaria **90** mediante una reacción que procede *vía* intermediario  $\pi$ -alílpaladio como se

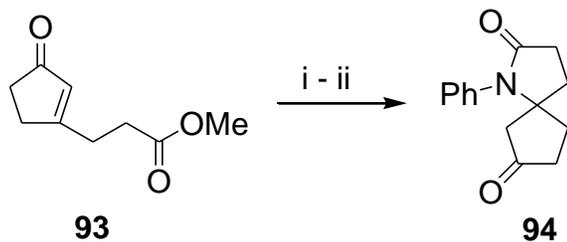
muestra en la Ecuación 16; en esta reacción también se produce la sulfona alílica secundaria **92**.<sup>31</sup>



i.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{NEt}_3$ , MeCN, reflujo, 12h

Por su parte, Tietze y colaboradores reportaron la síntesis de la lactama espirocíclica **94** por una reacción tipo dominó Esquema 22.<sup>32</sup>

Esquema 22



i.  $\text{Ph-NH}_2$ ,  $\text{AlMe}_3$ , benceno,  $0^\circ\text{C}$ , r.t. 1h ii. benceno,  $80^\circ\text{C}$ , r.t. 18h

#### 4.8 REACCIONES TIPO DOMINÓ

Gran parte de las reacciones mencionadas en la sección 4.7. involucran la formación de enlaces individuales por etapas hasta conseguir una molécula objetivo en este caso sistemas anulares 1-azoespiro [4.4] nonano; este tipo de metodología conlleva a que se tengan que aislar intermediarios y por lo tanto se hace necesario el uso de mas solventes y reactivos.<sup>33</sup> Actualmente se estudia la manera de hacerlo mucho más eficiente mediante la formación de enlaces en secuencia sin aislar intermediarios, cambiar condiciones de reacción o adicionar nuevos reactivos. Con este tipo de reacciones, podría disminuir el consumo de solventes, reactivos, adsorbentes, energía y también se podría reducir el tiempo de trabajo.

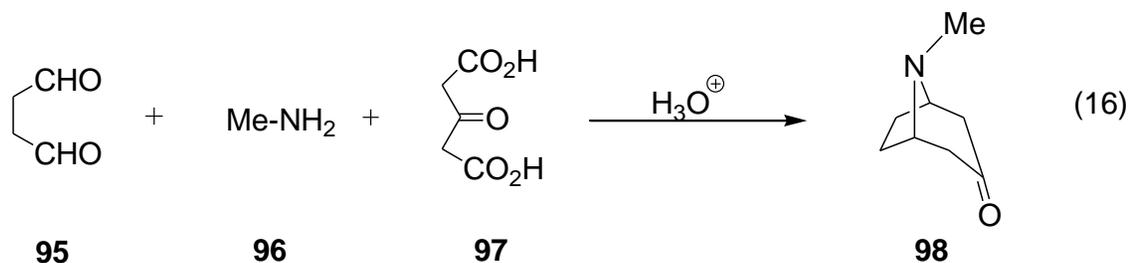
Este tipo de transformación se conoce como reacción dominó y responde favorablemente en términos ambientales y económicos.

*Una reacción tipo dominó es un proceso de dos o más transformaciones en secuencia para la formación de enlaces C-C o C-Hetroátomo, bajo las mismas condiciones de reacción, sin hacer uso de reactivos y catalizadores adicionales; cada movimiento resulta como consecuencia de la funcionalidad formada en el paso previo, según esta definición y teniendo en cuenta las propiedades de los éteres de oxima mencionadas en la sección 2.5. podría pensarse en la construcción de sistemas 1-azoespiro [4.4] nonano a partir de dichos compuestos mediante reacciones tipo domino *via* radicales.*

La utilidad de una reacción tipo dominó, se relaciona con la eficiencia en la formación de enlaces (número de enlaces formados en una secuencia), el incremento en la complejidad estructural y su disponibilidad para una aplicación general.

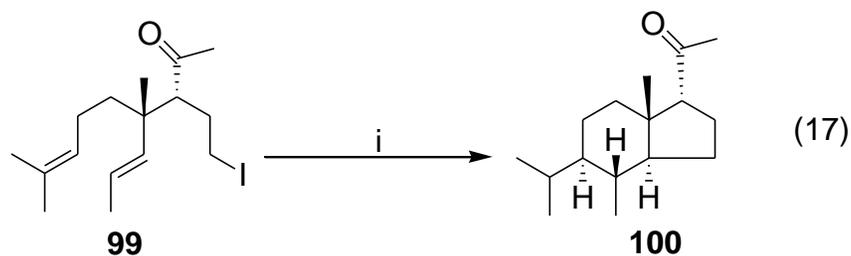
En la Ecuación 16, se muestra una reacción de Mannich tricomponente tipo

dominó en la que se combina un aldehído, una cetona y una amina para generar la tropinona **98**.



CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES DOMINÓ. Las reacciones dominó se pueden clasificar de acuerdo al mecanismo del primer paso en: Aniónicas, catiónicas, pericíclicas, fotoquímicas y de radicales, pudiendo ser combinadas con otras reacciones, en un segundo, tercero o aún en un cuarto paso.

En la Ecuación 17 se muestra una reacción dominó vía radicales, en la que el precursor **99** en presencia del transferidor de cadena  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y del iniciador AIBN, se transforma en el bicyclo **100** mediante la formación bisecuencial de dos enlaces. En este proyecto se propone la formación de un bicyclo heterocíclico mediante una reacción similar, con participación del radical intermediario alcoxiaminilo.



i.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, benceno,  $80^\circ\text{C}$

## 5. METODOLOGÍA

## 5.1 SÍNTESIS DE 2-YODOTOLUENO 110

**Ensayo I.** En un balón de fondo redondo de 100 mL que contenía la mezcla de 7.01 mL de o-toluidina (60 mmol), 10.67 mL de ácido clorhídrico (37%, 120 mmol) y 10.67 mL agua, se introdujo un termómetro y se sumergió en un baño de hielo / sal. Cuando la mezcla se enfrió a 5 °C se inyectó lentamente 2 mL de solución acuosa 2.84 M de nitrito de sodio, en adiciones sucesivas del mismo volumen hasta completar 21.10 mL. Al finalizar la adición, se introdujo una barra magnética y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos; al cabo de este tiempo se adicionó gota a gota 10.06 mL de solución de yoduro de potasio 5.96 M. Al finalizar la adición, se dejó en reposo durante 2 h, se calentó a 100 °C con baño de aceite y se neutralizó con solución al 10% de hidróxido de sodio. Una vez la mezcla alcanzó la temperatura ambiente se separó la fase acuosa de la fase orgánica y esta última fue secada con sulfato de magnesio anhidro y se hizo una destilación por arrastre de vapor. El crudo final se purificó por cromatografía de columna relámpago, empleando hexano como eluyente y la fase estacionaria sílica gel 70 - 230 mesh, en proporción sílica: crudo de 20:1. Al final se obtuvo 1.30 g de 2-yodotolueno con rendimiento del 10% de producto puro aislado.

**Ensayo II.** En un balón de 1000 mL se mezcló 33.21 mL de o-toluidina (1 equiv., 300 mmol), 77.05 mL de ácido clorhídrico (37%, 900 mmol) y 77.05 mL de agua. Posteriormente se introdujo un termómetro en la mezcla de reacción y se sumergió el balón en un baño de hielo / sal, alcanzando la mezcla una temperatura de 5-10 °C; tras retirar el termómetro y agregar una barra magnética, se adicionó 50 mL de solución 6.60 M de nitrito de sodio bajo agitación, *via* jeringa, en porciones sucesivas de 2 mL, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de finalizar la adición, se dejó la mezcla bajo agitación durante 20 min. más y se adicionó lentamente *via* jeringa 52 mL de solución 5.90 M de yoduro de

potasio, sin dejar aumentar la temperatura por encima de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó 2 h en reposo y se calentó con baño de aceite a 100 °C, se dejó enfriar y se separó la fase orgánica de la fase acuosa, esta última se secó con sulfato de magnesio anhidro y se basificó con solución de hidróxido de sodio al 10%. Finalmente, se separó la fase orgánica de la fase acuosa mediante destilación por arrastre de vapor y la purificación se efectuó por cromatografía de columna relámpago, empleando sílica 70 - 230 mesh como fase estacionaria (proporción sílica:crudo de 20:1), siendo eluida con hexano. Se obtuvo 34.66 g de producto, con rendimiento del 53% de producto puro.

RMN <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, **identificación**).  $\delta$  ( ppm ): 7.856 ( d, 1H,  $J = 7.6$  Hz ); 7.276 (d, 2H,  $J = 4.4$  Hz ); 6.923 - 6.881 ( m, 1H ); 2.481 ( s, 3H ).

## 5.2 SÍNTESIS DE BROMURO DE O-YODOBENCILLO 104

**Ensayo I.** En un balón de 25 mL equipado con una barra magnética se mezcló 0.59 mL de 2-yodotolueno (3 equiv., 4.60 mmol), 0.27 g de NBS (1 equiv., 1.50 mmol), 9.33 mg de peróxido de benzoílo (0.02 equiv., 0.04 mmol) y 1.0 mL de CCl<sub>4</sub> y se conectó a un condensador. La mezcla fue refluida por 30 minutos a una temperatura de 100 °C. Al cabo de este tiempo el sistema se llevó a 70 °C y se mantuvo el calentamiento a esta temperatura durante 24 h, luego se permitió que alcanzara la temperatura ambiente, se filtró a gravedad y rotoevaporó; la mezcla resultante se mezcló con 4 mL de hexano y se refrigeró por 24 h, el sólido resultante se separó de la fase líquida, se disolvió en hexano nuevo y se purificó por CCR empleando hexano como eluyente y sílica gel 70 - 230 mesh como fase estacionaria en una proporción sílica: crudo de 50: 1. Al final se obtuvo 0.28 g de un sólido blanco, con rendimiento de 64%.

**Ensayo II.** En un balón de 50 mL equipado con una barra magnética se mezcló

4.08 mL de 2-yodotolueno (3 equiv., 30 mmol), 1.92 g de NBS (1 equiv., 10 mmol), 0.06 g de peróxido de benzoílo (0.02 equiv., 0.248 mmol) y 8 mL de CCl<sub>4</sub> anhidro; la mezcla fue refluida por 30 minutos a una temperatura de 100 °C, al cabo de este tiempo la temperatura se llevo hasta 70°C y se mantuvo el calentamiento a esta temperatura durante 24 h, luego se permitió que alcanzara la temperatura ambiente, se filtró a gravedad y rotoevaporó; la mezcla resultante se mezcló con 6 mL de hexano y se refrigeró por 24 h, el sólido resultante se separó de la fase líquida, se disolvió en hexano nuevo y se purificó por cromatografía de columna relámpago empleando hexano como eluente y sílica gel 70 - 230 mesh como fase estacionaria en una proporción sílica: crudo de 50: 1. Al final se obtuvo 1.96 g de un sólido blanco, con rendimiento de 66%.

**Ensayo III.** En un balón de 100 mL equipado con una barra magnética se mezcló 13.19 mL de 2-yodotolueno (3 equiv., 100 mmol), 6.21 g de NBS (1 equiv., 30 mmol), 0.21 g de peróxido de benzoílo (0.02 equiv., 0.88 mmol), 12.5 g de carbonato de bario anhidro (1.8 equiv., 60 mmol) y 22.5 mL de CCl<sub>4</sub> anhidro; la mezcla fue agitada por 3 h a temperatura ambiente, al cabo de este tiempo la temperatura se llevo hasta 100 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta observar la aparición de espuma en el medio de reacción, luego se permitió que la mezcla en reflujo alcanzara una temperatura de 80 °C y se agitó por 2 h mas, se filtró a gravedad y rotoevaporó; la mezcla resultante se mezcló con 15 mL de hexano y se refrigeró por 24 h, el sólido resultante se separó de la fase líquida, se disolvió en hexano nuevo y se purificó por cromatografía de columna relámpago empleando hexano como eluente y sílica gel 70 - 230 mesh como fase estacionaria en una proporción sílica: crudo de 50: 1. Al final se obtuvo 6.94 g de un sólido blanco, con rendimiento de 78%.

RMN <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, **identificación**).  $\delta$  □( ppm ): 7.864 ( d, 1H, J = 7.6 Hz

); 7.484 ( d, 1H,  $J = 7.6$  Hz ); 7.340 ( t, 1H,  $J = 7.6$  Hz ); 6.983 ( t, 1H,  $J = 7.6$  Hz); 4.607 ( s, 2H ).

### 5.3 SÍNTESIS DE BROMURO DE CROTONONITRILLO 106

**Ensayo I.** En un balón de 50 mL equipado con una barra magnética se mezcló 2.58 mL de (*E, Z*) - crotononitrilo (3 equiv., 30 mmol), 2.53 g de NBS (1 equiv., 10 mmol), 0.09 g de peróxido de benzoílo (0.04 equiv., 0.372 mmol), 3.94 g de carbonato de bario anhidro (2 equiv., 20 mmol) y 9.8 mL de CCl<sub>4</sub> anhidro; se agitó por 3 h a temperatura ambiente y entonces se reflujo a 100 °C hasta que formó espuma, luego se llevó el sistema a una temperatura de 80 °C y se mantuvo el calentamiento por 2 h mas. Al cabo de este tiempo se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, luego se filtró a gravedad y se rotaevaporó. El crudo se purificó pasándolo a través de una columna empacada con alúmina neutra relación 20:1 (alúmina:crudo) empleando una mezcla acetato de etilo/hexano al 15% v/v, como eluente. Se obtuvo 0.67 g de un líquido amarillo, una mezcla de [(*E, Z*) – 3 –bromo-1-ciano-1-propeno] con rendimiento de 46%.

**Ensayo II.** En un balón de 50 mL equipado con una barra magnética se mezcló 1.13 mL de (*E, Z*) - crotononitrilo (1 equiv., 10 mmol), 3.7 g de NBS (1.5 equiv., 15 mmol), 0.12 g de peróxido de benzoílo (0.05 equiv., 0.516 mmol), 5.91 g de carbonato de bario anhidro (2 equiv., 30 mmol) y 6 mL de CCl<sub>4</sub> anhidro. La mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente y se reflujo a 100 °C hasta que formó espuma, luego se llevó el sistema a una temperatura de 80 °C y se mantuvo el calentamiento por 2 h mas. Al cabo de este tiempo se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, luego se filtró a gravedad y se rotaevaporó. El crudo se purificó pasándolo a través de una columna empacada con alúmina neutra con relación alúmina:crudo de 20:1, empleando una mezcla acetato de

etilo/hexano al 15% v/v, como eluente. Se obtuvo 0.29 g de un líquido amarillo una mezcla de [(*E, Z*) – 3 –bromo-1-ciano-1-propeno] con rendimiento de 20%.

**Ensayo III.** En un balón de 100 mL equipado con una barra magnética se mezcló 13.83 mL de (*E, Z*) - crotononitrilo (3 equiv., 160 mmol), 9.33 g de NBS (1 equiv., 53 mmol), 0.32 g de peróxido de benzoílo (0.02 equiv., 1.32 mmol), 20.91 g de carbonato de bario anhidro (2 equiv., 106 mmol) y 38 mL de CCl<sub>4</sub> anhidro. La mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente y se reflujo a 100 °C hasta que formó espuma, luego se llevó el sistema a una temperatura de 80 °C y se mantuvo el calentamiento por 2 h mas. Al cabo de este tiempo se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, luego se filtró a gravedad y se rotaevaporó. El crudo se purificó pasándolo a través de una columna empacada con alúmina neutra usando una relación alúmina:crudo de 20:1 y la mezcla acetato de etilo/hexano al 15% v/v, como eluente. Se obtuvo 3.56 g de una mezcla [(*E, Z*) – 3 –bromo-1-ciano-1-propeno] con rendimiento de 46% (líquido amarillo).

RMN <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, identificación).  $\delta$  ( ppm ): 6.785 (dt, 1H(*E*), J=7.2, 15.6 Hz), 6.649 ( dt, 1H(*Z*), J=8.0, 10.8 Hz), 5.625 (dt, 1H(*E*), J=1.2, 15.6 Hz), 5.435 (d, 1H(*Z*), J=10.6 Hz), 4.148 ( d, 1H(*Z*), J= 8.0 Hz), 3.997 (dd, 1H(*E*), J= 1.2, 7.2 Hz).

#### 5.4 SÍNTESIS DE 5-(2-YODOFENIL)-3-OXOPENTANOATO DE METILO 107

**Ensayo I.** Un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra magnética, dos tapones de caucho y 0.02 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60% (1 equiv., 0.5 mmol) fue conectado a una línea de argón y se adicionó *via* jeringa 1.36 mL de THF anhidro. La mezcla se agitó por 30 min. a t.a. y se adicionó *via* jeringa 0.06 mL de acetoacetato de metilo

(1.01 equiv., 0.506 mmol). La mezcla se dejó bajo agitación magnética durante 30 min. y 10 minutos más después de sumergir el balón en un baño de hielo / sal a 0-10 °C. Al cabo de este tiempo se inyectó 0.2 mL de n- butillitio 2.5 M y después de 30 minutos de agitación magnética, se retiró el baño de hielo y se adicionó 0.15 g de bromuro de o-yodobencilo (1 equiv., 0.505 mmol) disueltos en 0.14 mL de THF anhidro. La reacción finalizó después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, con la adición de solución saturada de cloruro de amonio. El crudo de reacción se extrajo con 5 x 5 mL de acetato de etilo; los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se rotoevaporaron después de filtrar. La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, en una relación sílica: crudo de 50:1 y la mezcla eluyente acetato de etilo / hexano con gradiente de + 1% (0 - 4%).

Se obtuvo 0.03 g de el producto monoalquilado en el metileno activo del compuesto 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo, formado en lugar del producto esperado y se advirtió la presencia de bromuro de o-yodobencilo sin reaccionar.

**Ensayo II.** Un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra magnética, dos tapones de caucho y 0.05 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60% (1 equiv., 1.25 mmol) fue conectado a una línea de argón y se adicionó *via* jeringa 3.28 mL de THF anhidro. La mezcla se agitó por 30 min. a t.a. y se adicionó *via* jeringa 0.14 mL de acetoacetato de metilo (1 equiv., 1.26 mmol); la mezcla se dejó bajo agitación magnética durante 30 min. y luego se sumergió el balón en un baño de hielo / sal a 0-10 °C, y se agitó durante 10 minutos. Entonces, se inyectó 0.50 mL de n- butillitio 2.5 M y después de 30 minutos de agitación magnética, se retiró el baño de hielo y se adicionó 0.37 g de bromuro de o-yodobencilo (1 equiv., 1.25 mmol) disueltos en 0.52 mL de THF

anhidro. La reacción se terminó después de 2h de agitación a temperatura ambiente, con adición de solución saturada de cloruro de amonio. El crudo de reacción se extrajo con 7 x 5 mL de acetato de etilo; los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se rotoevaporaron después de filtrar. La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla eluente de acetato de etilo / hexano con gradiente de + 1% (0 - 4%).

Se obtuvo 0.08 g de el producto monoalquilado en el metileno activo 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo, en lugar del producto esperado y se advirtió la presencia de bromuro de *o*-yodobencilo remanente.

**Ensayo III.** Un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra magnética, dos tapones de caucho y 0.02 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60% (1 equiv., 0.5 mmol) fue conectado a una línea de argón y se adicionó *via* jeringa 1.36 mL de THF anhidro, se sumergió el balón en un baño de agua / hielo a 20 °C y se adicionó *via* jeringa 0.06 mL de acetoacetato de metilo (1.01 equiv., 0.506 mmol); la mezcla se dejó bajo agitación magnética durante 30 minutos, luego se sumergió el balón en un baño de hielo seco / acetona a -78 °C. Entonces, se inyectó 0.2 mL de *n*-butillitio 2.5 M y después de 30 minutos de agitación magnética se adicionó 0.15 g de bromuro de *o*-yodobencilo (1 equiv., 0.505 mmol) disueltos en 0.14 mL de THF anhidro, se reemplazó el baño hielo seco / acetona a -78 °C por uno a 0 °C. La reacción se terminó después de 2 h de agitación a 0 °C, con adición de solución saturada de cloruro de amonio. El crudo de reacción se extrajo con 5 x 5 mL de acetato de etilo; los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se rotoevaporaron después de filtrar. La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una

mezcla eluente de acetato de etilo / hexano con gradiente de +1% (0 - 4%).

Se obtuvo el producto esperado con un 20% de rendimiento, se advirtió la presencia de bromuro de *o*-yodobencilo remanente y algo de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo.

**Ensayo IV.** Un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra magnética, dos tapones de caucho y 0.07 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60% (1 equiv., 1.75 mmol) fue conectado a una línea de argón y se adicionó *vía* jeringa 3.70 mL de THF anhidro, se sumergió el balón en un baño de agua / hielo a 20 °C y se adicionó *vía* jeringa 0.19 mL de acetoacetato de metilo (1 equiv., 1.75 mmol); la mezcla se dejó bajo agitación magnética durante 30 minutos, luego se sumergió el balón en un baño de hielo seco / acetona a 0 °C. Entonces, se inyectó 0.7 mL de *n*-butillitio 2.5 M y después de 10 minutos de agitación magnética se adicionó 0.52 g de bromuro de *o*-yodobencilo (1 equiv., 1.75 mmol) disueltos en 0.50 mL de THF anhidro, se reemplazó el baño hielo seco / acetona por uno de hielo / agua a 22 °C. La reacción se terminó después de 2 h de agitación a 22 °C, con adición de solución saturada de cloruro de amonio. El crudo de reacción se extrajo con 7 × 5 mL de acetato de etilo; los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se rotoevaporaron después de filtrar. La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla eluente de acetato de etilo / hexano con gradiente de +1% (0 - 4%).

Se obtuvo 0.12 g de el producto monoalquilado en el metileno activo 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo **112**, en lugar del producto esperado y se advirtió la presencia de bromuro de *o*-yodobencilo remanente.

RMN <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ). δ □□( ppm ): 7.823 ( d, 1H, *J* = 7.6 Hz ); 7.270 –

7.236 ( m, 2H ); 6.937 – 6.895 ( m, 1H ); 3.977 ( t, 1H,  $J = 7.6$  ); 3.697 ( s, 3H ); 3.267 ( d, 2H,  $J = 7.2$  Hz); 2.240 ( s, 3H ).

**Ensayo V.** Un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra magnética, dos tapones de caucho y 0.07 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60% (1 equiv., 1.75 mmol) fue conectado a una línea de argón y se adicionó *via* jeringa 3.70 mL de THF anhidro, se sumergió el balón en un baño de agua / hielo a 20 °C y se adicionó *via* jeringa 0.19 mL de acetoacetato de metilo (1 equiv., 1.75 mmol); la mezcla se dejó bajo agitación magnética durante 30 minutos, luego se sumergió el balón en un baño de hielo seco / acetona a -78 °C. Entonces, se inyectó 0.7 mL de *n*- butillitio 2.5 M y después de 30 minutos de agitación magnética se adicionó 0.52 g de bromuro de *o*-yodobencilo (1 equiv., 1.75 mmol) disueltos en 0.50 mL de THF anhidro, se reemplazó el baño hielo seco / acetona por uno de hielo / agua a 22 °C. La reacción se terminó después de 2h de agitación a 22 °C, con adición de solución saturada de cloruro de amonio. El crudo de reacción se extrajo con 7 × 5 mL de acetato de etilo; los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se rotoevaporaron después de filtrar. La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla eluente de acetato de etilo / hexano con gradiente de +1% (0 - 5%).

Se obtuvo 0.12 g de el producto esperado (aceite amarillo) con un rendimiento de 20%. También se obtuvo el producto monoalquilado en el metileno activo 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo y se advirtió la presencia de bromuro de *o*-yodobencilo remanente.

**Ensayo VI.** Un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra magnética, dos tapones de caucho y 0.24 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 50% (3 equiv., 5.42 mmol) fue conectado a una

línea de argón y se adicionó *vía* jeringa 3.49 mL de THF anhidro y libre de peróxidos, se agito por 2 min. y se sumergió el balón en un baño de hielo seco / acetona a 0 °C, se agitó por 5 min. y se adicionó *vía* jeringa 0.55 mL de acetoacetato de metilo (3 equiv., 5.06 mmol); la mezcla se dejó bajo agitación magnética hasta que se torno de color amarillo claro, luego se continuó agitando por 15 min mas. Entonces, se inyectó 2 mL de n- butillitio 2.5 M, la mezcla se dejo bajo agitación magnética hasta que se tornó de color naranja tenue, se agitó 15 min mas y a 0 °C se adicionó 0.53 g de bromuro de o-yodobencilo (1 equiv., 1.78 mmol) disueltos en 0.51 mL de THF anhidro y libre de peróxidos. La reacción se terminó después de 3 h de agitación a 0 °C, con adición de solución saturada de cloruro de amonio. El crudo de reacción se extrajo con 4 x 10 mL de acetato de etilo; los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se rotoevaporaron después de filtrar. La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla acetato de etilo / hexano con gradiente +1% (0 - 5%) como eluente.

Se obtuvo 0.12 g de el producto esperado (aceite amarillo) con un rendimiento de 20%. También se obtuvo el producto monoalquilado en el metileno activo 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo y se advirtió la presencia de bromuro de o-yodobencilo remanente.

**Ensayo VII.** Un balón de dos bocas de 100 mL previamente flameado, equipado con una barra magnética, dos tapones de caucho y 1.73 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 50% (3 equiv., 30 mmol) fue conectado a una línea de argón y se adicionó *vía* jeringa 23.1 mL de THF anhidro y libre de peróxidos, se agito por 2 min. y se sumergió el balón en un baño de hielo seco / acetona a 0 °C, se agitó por 5 min. y se adicionó *vía* jeringa 3.28 mL de acetoacetato de metilo (3 equiv., 30 mmol); la mezcla se dejó bajo agitación magnética hasta que se torno

de color amarillo claro, luego se continuó agitando por 15 min mas. Entonces, se inyectó 20.62 mL de n- butillitio 1.6 M, la mezcla se dejo bajo agitación magnética hasta que se tornó de color naranja tenue, se agitó 15 min mas y a 0 °C se adicionó 3.09 g de bromuro de o-yodobencilo (1 equiv., 10 mmol) disueltos en 3 mL de THF anhidro y libre de peróxidos. La reacción se terminó después de 3 h de agitación a 0 °C, con adición de solución saturada de cloruro de amonio. El crudo de reacción se extrajo con 20 x 20 mL de acetato de etilo; los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se rotoevaporaron después de filtrar. La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla acetato de etilo / hexano con gradiente +1% (0 - 5%) como eluente.

Se obtuvo 2.32 g de el producto esperado (aceite amarillo) con un rendimiento de 70%. También se obtuvo el producto monoalquilado en el metileno activo 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo y se pudo observar que el bromuro de o-yodobencilo se consumió totalmente.

RMN <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> , **identificación**). δ□□( ppm ): 7.796 ( d, 1H, J = 6.8 Hz ); 7.277 – 7.213 (m, 2H); 6.882 ( td,1H, J = 6.8, 2.4 Hz ); 3.715 ( s, 3H ); 3.455 ( s, 3H ); 3.011 ( t, 2H, J = 7.6 Hz); 2.853 ( t, 2H, J = 7.6 Hz).

## 5.5 SÍNTESIS DE (E, Z)- 7-CIANO-6-EN-3-OXOHEPTANOATO DE METILO 103

**Ensayo I.** En un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra de agitación magnética y dos rubber septum se pesó 0.08 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60% (1 equiv., 2 mmol ); el balón se conectó a una línea de argón y se inyectó 1.08 mL de THF anhidro. Después de agitar la mezcla durante 10 min., se inyectó 0.24 mL de acetoacetato de metilo (1.09 equiv., 2.19 mmol) y se agitó durante 20 min. mas, luego se

sumergió el balón en un baño de hielo seco / acetona a  $-77\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó *via* jeringa 0.86 mL de n-butil litio 2.5 M, gota a gota, sin dejar que la temperatura sobrepasara los  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Al terminar la adición se agitó la mezcla por 30 min mas y se inyectó gota a gota 0.39 g (pesado en jeringa) de (*E, Z*) bromuro de crotononitrilo (1.22 equiv., 2.67 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla hasta que la temperatura alcanzó los  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , observándose ennegrecimiento del crudo. La reacción se detuvo adicionando solución saturada de cloruro de amonio; enseguida se extrajo la fase orgánica con  $5 \times 15$  mL de acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se guardaron durante 24 h en el congelador. Al cabo de este tiempo se eliminó el solvente por rotaevaporación y fue imposible purificar el crudo por CCR con sílica gel 230 – 400 mesh, ya que el compuesto de interés, quedó retenido en la columna probablemente porque se utilizó una cantidad exagerada de sílica.

**Ensayo II.** En un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra de agitación magnética y dos rubber septum se pesó 0.08 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60% (1 equiv., 2 mmol ); el balón se conectó a una línea de argón y se inyectó 1.08 mL de THF anhidro. Después de agitar la mezcla durante 10 min., se inyectó 0.24 mL de acetoacetato de metilo (1.09 equiv., 2.19 mmol) y se agitó durante 20 min. mas, luego se sumergió el balón en un baño de hielo seco / acetona a  $-77\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó *via* jeringa 0.86 mL de n-butil litio 2.5 M, gota a gota, sin dejar que la temperatura sobrepasara los  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Al terminar la adición se agitó la mezcla por 30 min mas y se inyectó gota a gota 0.39 g (pesado en jeringa) de (*E, Z*) bromuro de crotononitrilo (1.22 equiv., 2.67 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla hasta que la temperatura alcanzó los  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , observándose ennegrecimiento del crudo. La reacción se detuvo adicionando solución saturada de cloruro de amonio; enseguida se extrajo la fase orgánica con  $5 \times 15$  mL de acetato de etilo y los

extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se guardaron durante 24 h en el congelador. Al cabo de este tiempo se filtró y se eliminó el solvente por rotaevaporación.

La purificación se hizo por CCR, usando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla eluente de acetato de etilo / hexano 9%. Se obtuvo 0.02 g de (*E, Z*)-2-acetil-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **111** en lugar del producto esperado.

**Ensayo III.** En un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra de agitación magnética y dos rubber septum se pesó 0.08 g de hidruro de sodio en dispersión de aceite mineral al 60% (1 equiv., 2 mmol ); el balón se conectó a una línea de argón y se inyectó 1.08 mL de THF anhidro. Después de agitar la mezcla durante 10 min., se inyectó 0.24 mL de acetoacetato de metilo (1.09 equiv., 2.19 mmol) y se agitó durante 20 min. mas, luego se sumergió el balón en un baño de hielo / sal a 0 °C, se agitó durante 10 min. y se adicionó *via* jeringa 0.86 mL de n-butil litio 2.5 M, gota a gota. Al terminar la adición se agitó la mezcla por 10 min. mas y se inyectó gota a gota 0.39 g (pesado en jeringa) de (*E, Z*) bromuro de crotononitrilo (1.22 equiv., 2.67 mmol), se agitó la mezcla durante 10 min., se retiró el baño de hielo / sal y se agitó la mezcla a temperatura ambiente, observándose ennegrecimiento del crudo después de 15 min. de reacción. Al cabo de este tiempo se agregó solución saturada de cloruro de amonio; enseguida se extrajo la fase orgánica con 5 x 15 mL de acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se guardaron durante 24 h en el congelador. Al cabo de este tiempo se filtró a gravedad, se eliminó el solvente por rotaevaporación.

La mezcla se purificó por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, usando la relación sílica: crudo de 50:1 y la mezcla eluente acetato de etilo / hexano 9%.

Se obtuvo 0.022 g de (*E, Z*)-2-acetil-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **111** en lugar del producto esperado.

RMN <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, identificación). δ ( ppm ): 6.657 – 6.578 (m, 1H(*E*)) , 6.525 – 6.457 ( m, 1H(*Z*)), 5.448 – 5.388 (m, 1H(*E*)), 5.330 – 5.256 (m, 1H(*Z*)), 3.776 ( s, 3H), 3.649 – 3.572 (m, 1H), 2.950 – 2.903 (m, 1H), 2.755 – 2.714 (m, 1H), 2.289 – 2.270 (m, 3H).

## **5.6 SÍNTESIS DE (*E, Z*)-2-ACETIL-5-CIANO-4-EN-PENTANOATO DE METILO 111 (REACCIÓN MODELO).**

**Ensayo I.** En un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra de agitación magnética y dos rubber septum se pesó 0.13 g de terc-butoxido de potasio (1 equiv., 1.10 mmol ); el balón se conectó a una línea de argón y se inyectó 2.8 mL de THF anhidro, se agitó por 30 min. y después se inyectó 0.12 mL de acetoacetato de metilo (1 equiv., 1.09 mmol), se agitó durante 35 min. mas a temperatura ambiente, luego se sumergió el balón en un baño de agua / hielo a 10 °C , se agito durante 10 min., entonces se inyectó 0.16 g (pesado en jeringa) de (*E, Z*) bromuro de crotononitrilo (1 equiv., 1.09 mmol) observándose ennegrecimiento del crudo. Se agitó la mezcla durante 15 min., se retiró el baño de agua / hielo y se permitió reaccionar a t.a 1 h. La reacción se detuvo adicionando salmuera; enseguida se extrajo la fase orgánica con 3 × 15 mL de acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se guardaron durante 24 h en el congelador. Al cabo de este tiempo se filtró y se eliminó el solvente por rotaevaporación.

La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla acetato de etilo / hexano con gradiente +1% (7-9%) como eluente. Se obtuvo 0.08 g del producto esperado con un

rendimiento de 40%.

**Ensayo II.** En un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra de agitación magnética y dos rubber septum se pesó 0.13 g de terc-butoxido de potasio (1 equiv., 1.10 mmol ); el balón se conectó a una línea de argón y se inyectó 2.8 mL de THF anhidro, se agitó por 30 min. y después se inyectó 0.12 mL de acetoacetato de metilo (1 equiv., 1.09 mmol), se agitó durante 35 min. mas, luego se sumergió el balón en un baño de acetona / hielo seco a -76 °C , se agito durante 10 min., entonces se inyectó 0.16 g (pesado en jeringa) de (*E, Z*) bromuro de crotononitrilo (1 equiv., 1.09 mmol). Se permitió reaccionar hasta alcanzar los 5 °C (observándose ennegrecimiento del crudo al sobrepasar los -50 °C). La reacción se detuvo adicionando salmuera; enseguida se extrajo la fase orgánica con 3 × 15 mL de acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se guardaron durante 24 h en el congelador. Al cabo de este tiempo se filtró y se eliminó el solvente por rotaevaporación.

La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla acetato de etilo / hexano con gradiente +1% (7-9%) como eluente. Se obtuvo 0.08 g del producto esperado con rendimiento de 40%.

RMN <sup>1</sup>H ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, identificación). δ ( ppm ): 6.657 – 6.578 (m, 1H(*E*)) , 6.525 – 6.457 ( m, 1H(*Z*)), 5.448 – 5.388 (m, 1H(*E*)), 5.330 – 5.256 (m, 1H(*Z*)), 3.776 ( s, 3H), 3.649 – 3.572 (m, 1H), 2.950 – 2.903 (m, 1H), 2.755 – 2.714 (m, 1H), 2.289 – 2.270 (m, 3H).

## 5.7 SÍNTESIS DE 2-(3-(2-YODOFENIL)PROPANOIL)-5-CIANO-4-EN-PENTANOATO DE METILO 108

**Ensayo I.** En un balón de dos bocas de 25 mL previamente flameado, equipado con una barra de agitación magnética y dos rubber septum se pesó 0.17 g de terc-butoxido de potasio (1.2 equiv., 1.44 mmol ); el balón se conectó a una línea de argón y se inyectó 2.5 mL de THF anhidro y libre de peróxidos, se agitó por 30 min. y después se inyectó 0.40 g de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo (1 equiv., 1.20 mmol) disuelto en 0.5 mL de THF anhidro y libre de peróxidos, se agitó durante 35 min. mas, luego se sumergió el balón en un baño de agua / hielo a 10 °C , se agito durante 10 min., entonces se inyectó 0.18 g (pesado en jeringa) de bromuro de crotononitrilo (1.02 equiv., 1.23 mmol) observándose ennegrecimiento del crudo. Se agitó la mezcla durante 15 min., se retiró el baño de agua / hielo y se permitió reaccionar a t.a 1 h. La reacción se detuvo adicionando salmuera; enseguida se extrajo la fase orgánica con 10 x 15 mL de acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se guardaron durante 24 h en el congelador. Al cabo de este tiempo se filtró y se eliminó el solvente por rotaevaporación.

La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla acetato de etilo / hexano con gradiente +1% (0-13%) como eluente. Se obtuvo 0.095 g del producto esperado con un rendimiento de 20%.

**Ensayo II.** En un balón de dos bocas de 50 mL previamente flameado, equipado con una barra de agitación magnética y dos rubber septum se pesó 0.248 g de terc-butoxido de potasio (1 equiv., 2.10 mmol ); el balón se conectó a una línea de argón y se inyectó 4.37 mL de THF anhidro y libre de peroxidos, se agitó por 30 min. y después se inyectó 0.70 g de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo

(1 equiv., 2.10 mmol) disuelto en 0.88 mL de THF anhidro y libre de peróxidos, se agitó durante 35 min. mas, luego se sumergió el balón en un baño de acetona / hielo seco a  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$  , se agito durante 10 min., entonces se inyectó 0.308 g (pesado en jeringa) de bromuro de crotononitrilo (1 equiv., 2.10 mmol). Se permitió reaccionar hasta alcanzar los  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se detuvo adicionando salmuera; enseguida se extrajo la fase orgánica con 12 x 15 mL de acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se guardaron durante 24 h en el congelador. Al cabo de este tiempo se filtró y se eliminó el solvente por rotaevaporación.

La purificación se hizo por CCR, empleando sílica gel 70 - 230 mesh, con relación sílica: crudo de 50:1 y una mezcla acetato de etilo / hexano con gradiente +1% (0-13%) como eluente.

Se obtuvo 0.33 g del producto esperado con un rendimiento de 40%.

RMN  $^1\text{H}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ).  $\delta$  ( ppm ): 7.818 ( d, 1H,  $J = 8.0\text{ Hz}$  ); 7.300 - 7.209 ( m, 2H ); 6.938 – 6.895 ( m, 1H ); 6.613 – 6.536 ( m, 1H ); 5.407 – 5.358 ( m, 1H ); 3.719 ( s, 3H ); 3.578 ( t, 1H,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 3.036 – 3.006 ( m, 2H ); 2.970 – 2.932 ( m, 1H ); 2.851 – 2.772 ( m, 1H ); 2.757 – 2.712 ( m, 2H ).

## 6. RESULTADOS EXPERIMENTALES

Se llevo a cabo la síntesis del compuesto 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **108** como una mezcla (E, Z) y de sus intermediarios en las cantidades y rendimientos reportados en la tabla 2.

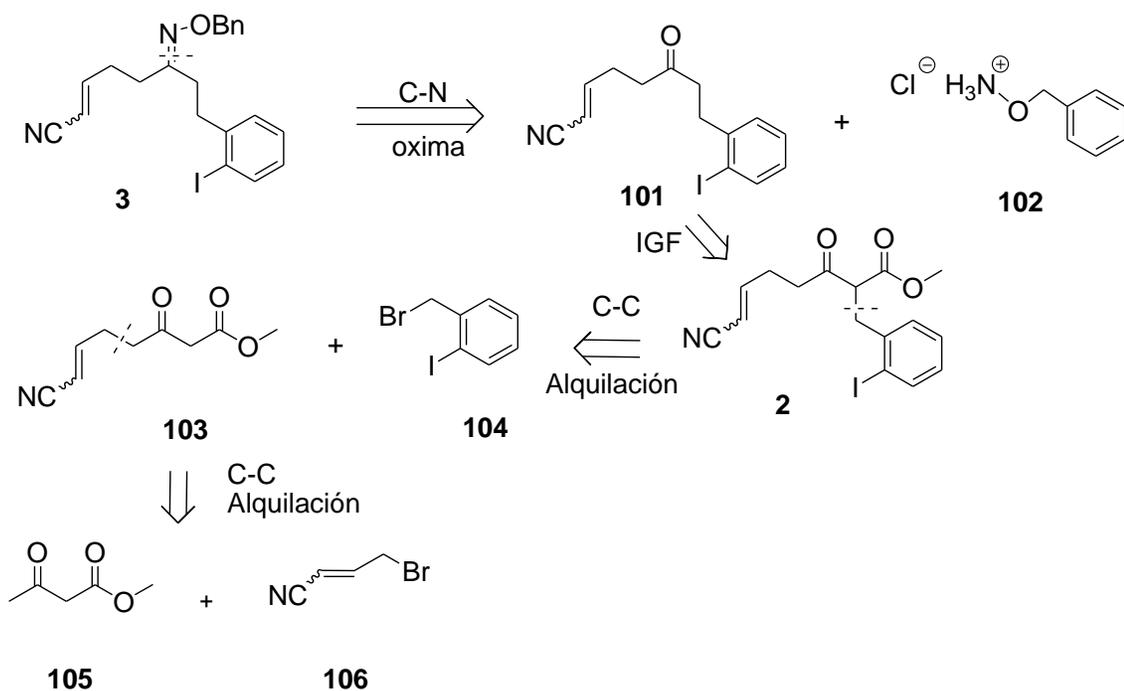
**Tabla 2.** Resultados experimentales.

Compuesto	Cantidad	Rendimiento
2-yodotolueno.	34.66 g	53%
(E, Z) Bromuro de crotononitrilo.	3.56 g	46%
(E, Z)-2-acetil-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo.	0.08 g	40%
5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo.	2.32 g	70%
(E, Z) 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo.	0.33 g	40%
Bromuro de o-yodobencilo.	6.94 g	78%

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tema principal de este trabajo esta referido a la obtención del material de partida (*E, Z*)-2-(2-iodobencil)-7-ciano-3-oxo-6-heptenoato de metilo **2** en la síntesis del precursor de ciclación 3-O-benciloxima de 7-ciano-6-en- 1-(2-yodofenil)-3-heptanona **3** y los intermediarios respectivos obtenidos en varias etapas a partir de reactivos disponibles comercialmente, conforme a la estrategia sintética mostrada en el Esquema 23.

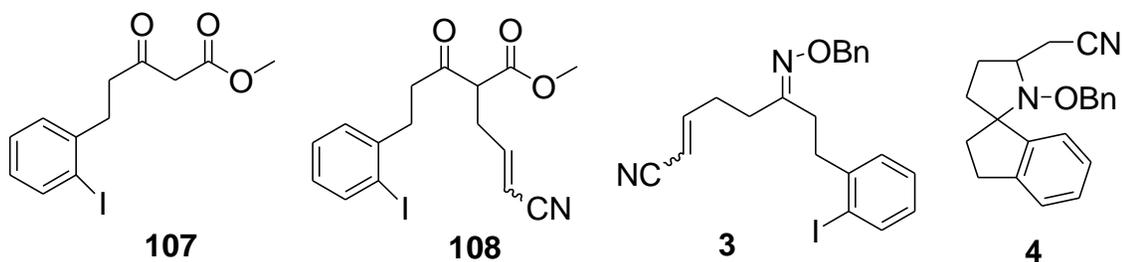
Esquema 23



La desconexión anterior muestra el origen del producto, teniendo como material de partida el acetoacetato de metilo **105**, al cual se llega mediante alquilaciones sucesivas en diferentes partes de la molécula.

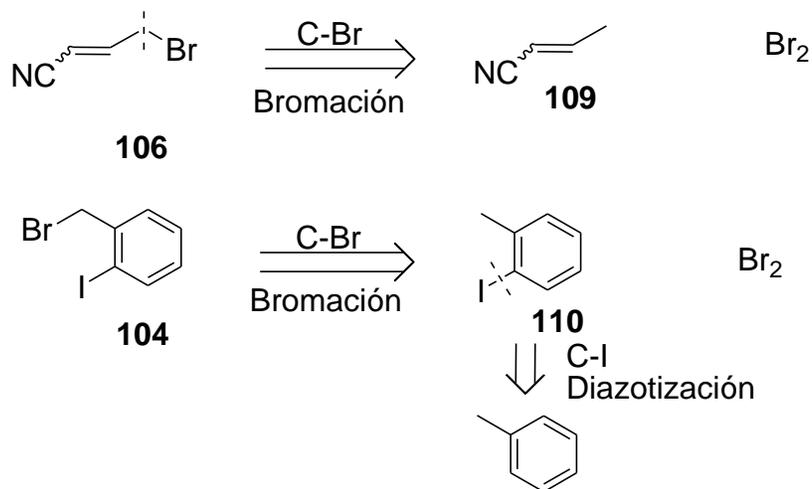
Respecto a la síntesis, vale destacar que no se logró obtener el monoalquilado **103** mediante la reacción de alquilación *vía* dianión del  $\beta$ -cetoéster **105** con el bromuro de crotononitrilo **106**. Entonces, se decidió sintetizar el compuesto **107** a partir del  $\beta$ -cetoéster **105** y bromuro de *o*-yodobencilo **104**, empleando la misma metodología del dianión.

Una segunda alquilación sobre el  $\beta$ -cetoéster **107** condujo a la formación del  $\beta$ -cetoéster dialquilado **108** el cual será usado para convertirlo *vía* descarboxilación y condensación en el precursor de ciclación **3**, y luego en el azoespiro **4** por cierre de cadena *vía* radicales de manera análoga a la que se muestra en el Esquema 1.



La obtención de los agentes alquilantes **104** y **106** se llevó a cabo conforme al análisis retrosintético mostrado a continuación en el Esquema 24.

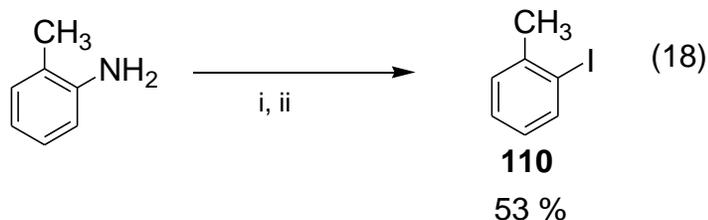
## Esquema 24



### 7.1 SÍNTESIS DE 2-YODOTOLUENO

La estrategia asumida consiste en una bromación arílica o bencílica vía radicales con NBS como fuente de bromo. Como se exhibe en la Ec. 19, el 2-yodotolueno se obtuvo a partir de la o-toluidina.

La síntesis se realizó en dos experimentos independientes; en el primero no se mantuvo la temperatura del medio de reacción por debajo de  $10^{\circ}\text{C}$  lo que conllevó a la descomposición de la sal antes de reaccionar con el yoduro de potasio.

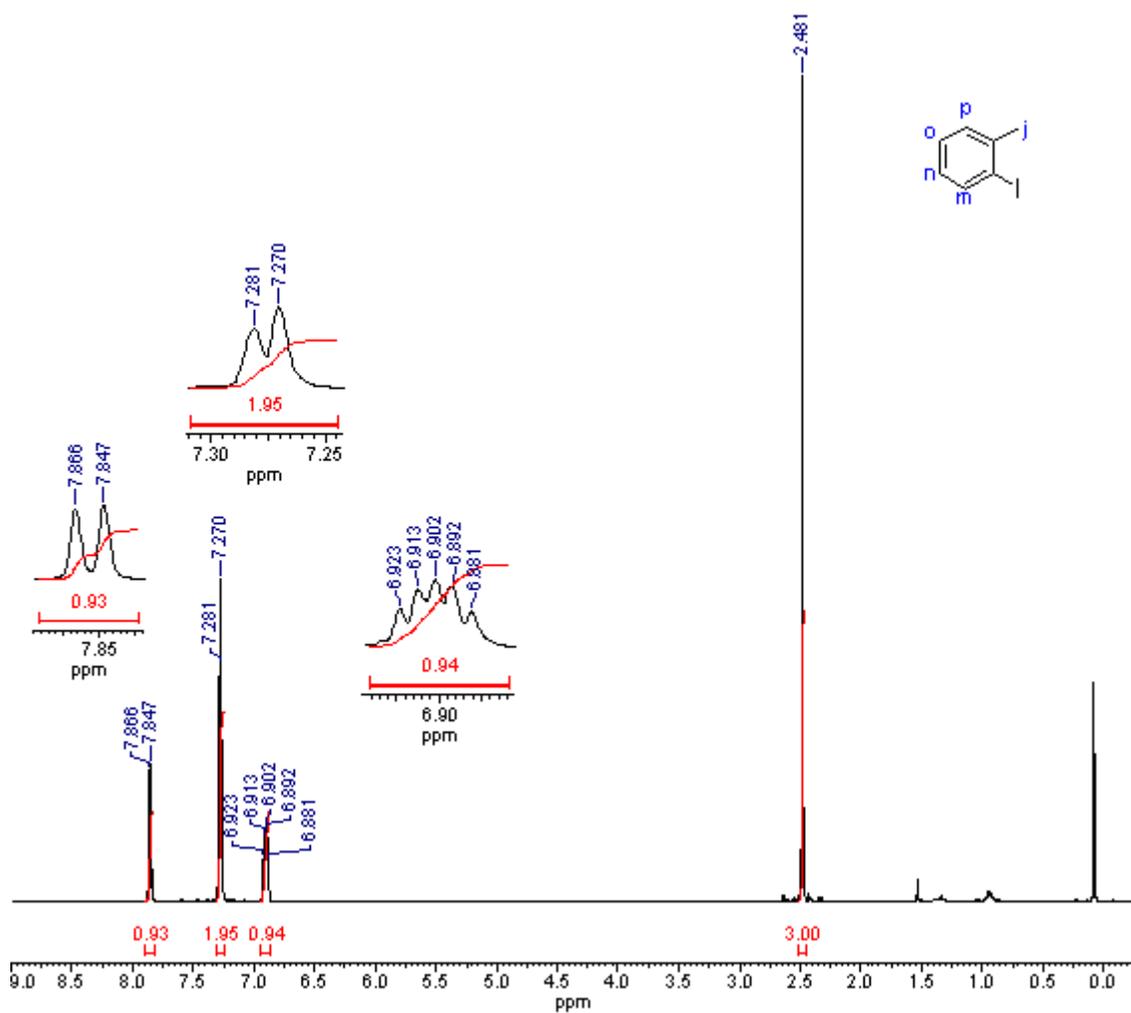


(i).  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{NaNO}_2$ ,  $5^\circ\text{C}$ , 20min; (ii).  $\text{KI}$ ,  $5^\circ\text{C}$

El primer intento apenas alcanzo el 10% de rendimiento, mientras que en el segundo se cambió el baño y la temperatura se mantuvo por debajo de  $10^\circ\text{C}$ , consiguiendo aumentar el rendimiento a 53%.

El 2-yodotolueno obtenido fue identificado por espectroscopia  $^1\text{H}$  RMN. En la Fig. 1 se muestra el espectro respectivo, el cual exhibe cuatro señales a saber: un doblete a 7.856 ppm ( $J = 7.6$  Hz) consistente con el patrón de desdoblamiento del protón H-m en posición orto al yodo, que recibe la mayor influencia desprotectora.

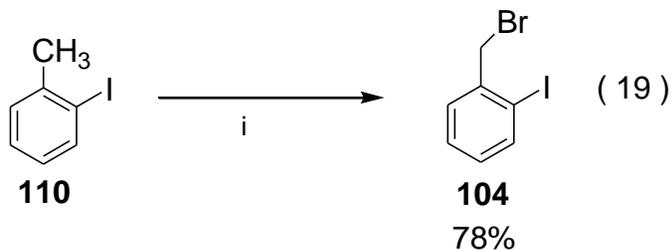
Mas hacia campo alto aparecen las absorciones de los protones H-o y H-p, las cuales se solapan generando un multiplete con desplazamiento químico de 7.290 – 7.265 ppm. La señal aromática mas corrida a campo alto con  $\delta = 6.923 - 6.881$  ppm, es un multiplete representativo del protón H-n, que está acoplado escalaramente a los otros protones a través de tres y cuatro enlaces. Finalmente, un singulete situado a 2.481 ppm que integra para tres protones corresponde a la señal de los tres protones H-j del grupo metilo.



**Fig. 1** Espectro  $^1\text{H}$  – RMN de 2-yodotolueno (**110**)

## 7.2 SÍNTESIS DE BROMURO DE O-YODOBENCILLO

La obtención de bromuro de o-yodobencilo **104** a partir de o-yodotolueno fue realizada bajo las condiciones descritas en la Ec.19, en tres oportunidades diferentes.



(i). a) NBS, Peroxido de benzoilo, CCl<sub>4</sub>, BaCO<sub>3</sub>, t.a, 3h. b). 100°C - 80°C, 2h.

En el primer intento se llevó a cabo con proporción de 2-yodotolueno y NBS de 3 a 1 respectivamente, bajo las condiciones de temperatura, solvente y tiempo de reflujo reportadas en Vogel's Practical Organic Chemistry;<sup>34</sup> el rendimiento alcanzado fue del 64%.

Con el propósito de mejorar el rendimiento se procedió a secar el solvente, el cual podría contener trazas de agua que probablemente alterarían el producto o la calidad de la NBS.

El siguiente ensayo se realizó con tetracloruro de carbono anhidro y la misma proporción de 2-yodotolueno / NBS de 3 / 1, bajo las mismas condiciones de reflujo y temperatura de los dos primeros ensayos, consiguiendo un rendimiento del 66% de bromuro de o-yodobencilo.

Cuando las condiciones se refinaron mediante el uso de CCl<sub>4</sub> anhidro y BaCO<sub>3</sub> con base en la publicación de Binkley colaboradores, la reacción concluyó luego de 5 h; durante las primeras 3 h la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y en las 2 h siguientes se calentó a una temperatura de 80 - 100 °C.<sup>35</sup>

El tetracloruro de carbono anhidro usado se mezcló con carbonato de bario y la proporción de los materiales de partida 2-yodotolueno / NBS fue también de 3 / 1. En esta oportunidad el rendimiento de la reacción fue del 78%, advirtiéndose una notable mejoría por la eliminación de la humedad del medio de reacción.

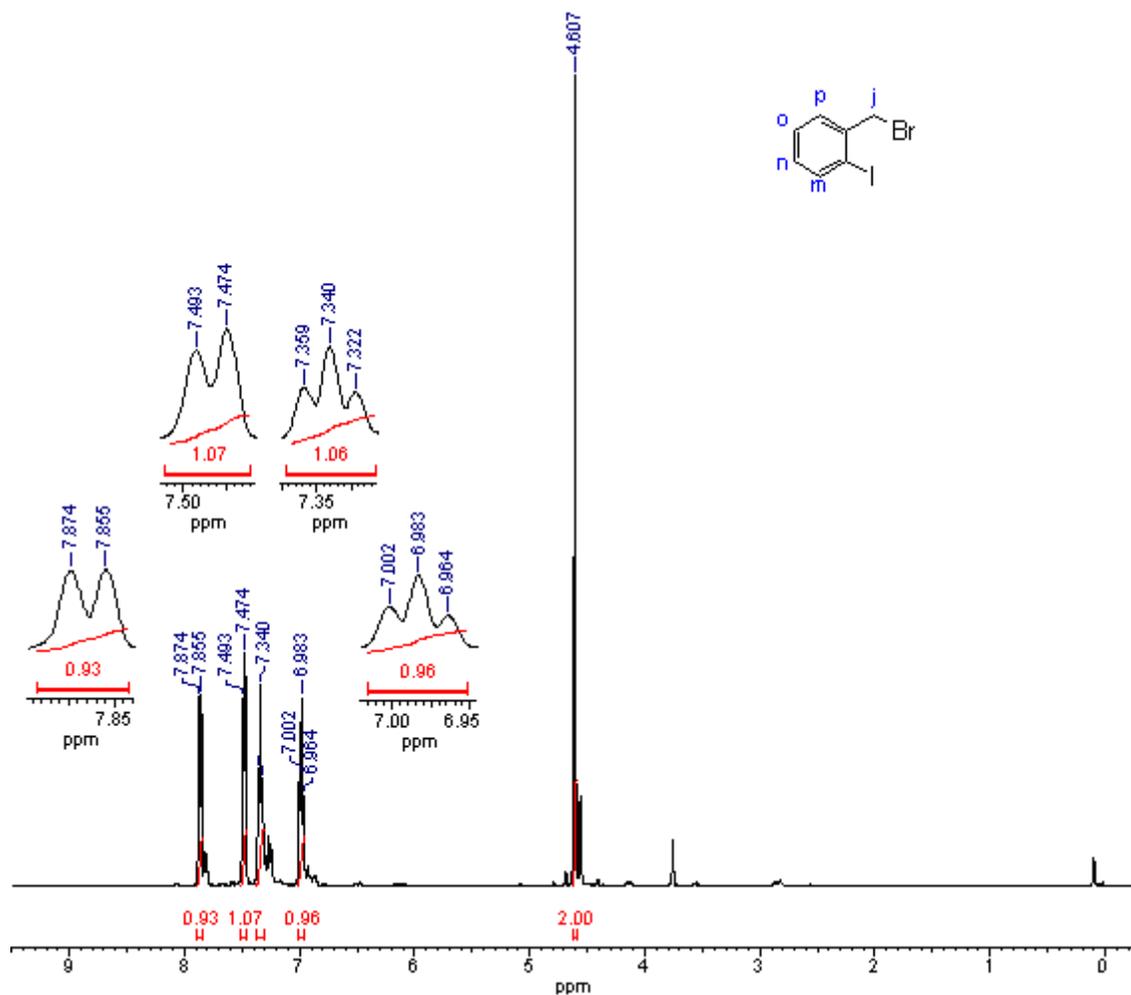
Vale la pena destacar que el agua no extingue la condición de radical de las especies intermedias participantes, pero si puede reaccionar heterolíticamente hidrolizando las sustancias de partida que intervienen en la reacción o los productos, reduciendo el rendimiento en la medida de la labilidad de estas, de su presencia y de las condiciones de reacción.

El bromuro de o-yodobencilo obtenido fue caracterizado por espectroscopia de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  RMN. El espectro correspondiente se exhibe en la Fig. 2, pudiéndose observar cinco señales que son analizadas a continuación:

La señal del protón H-m es consistente con un doblete desplazado a campo bajo, a 7.864 ppm por el efecto desprotector del yodo, situado en posición orto. La señal de este protón es un doblete con  $J = 7.6$  Hz, esta multiplicidad obedece a la conectividad que hace H-m con el protón H-n, el cual se muestra como un triplete a 6.983 ppm, debido a su interacción con H-o y obviamente con H-m.

Por su parte, el protón H-o genera un triplete situado a 7.340 ppm, como respuesta a su interacción con los protones H-n y H-p. Este último produce un doblete con desplazamiento químico de 7.484 ppm que integra para un protón y tiene una constante de acoplamiento  $J_3 = 7.6$  Hz.

Finalmente, el singulete a 4.607 ppm corresponde a dos protones metilénicos H-j, bastante desprotegidos por el efecto directo desprotector del átomo de bromo.

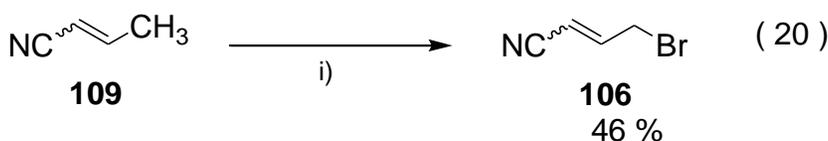


**Fig. 2** Espectro <sup>1</sup>H – RMN de bromuro de o-yodobencilo (**104**)

### 7.3 SÍNTESIS DE BROMURO DE CROTONONITRILO

El bromuro de crotononitrilo o 3 –bromo-1-ciano-1-propeno **106** se llevó a cabo como se describe en la Ec.20, con NBS en tetracloruro de carbono, en tres

ensayos, en dos de ellos se uso una proporción de crotononitrilo / NBS de 3 / 1 y las mismas condiciones, de tiempo de reflujo y temperatura que en la reacción de obtención del bromuro de o-yodobencilo. El mejor rendimiento en estas dos oportunidades fue del 46% y cuando se uso una proporción crotononitrilo : NBS de 1 : 1.5, el rendimiento fue del 20%.



i) a) NBS, Peroxido de benzoilo, CCl<sub>4</sub>, BaCO<sub>3</sub>, t.a., 3h. b) 100°C - 80°C, 2h

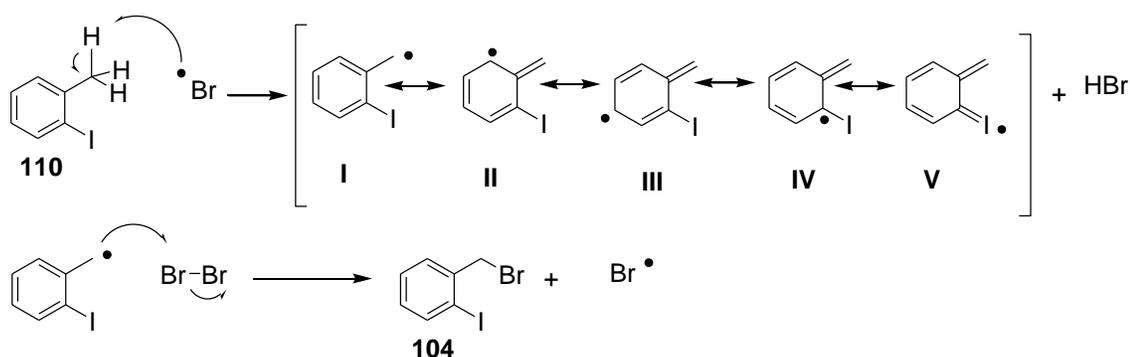
El comportamiento de esta reacción de bromación alílica es semejante al de la obtención del bromuro de o-yodobencilo **104**; no obstante, en los experimentos realizados bajo las mismas condiciones, el bromuro de crotononitrilo se obtuvo con un rendimiento máximo de 46%, mientras que la formación del bromuro de o-yodobencilo se consiguió con el 78% de rendimiento.

El resultado obtenido es explicado a continuación considerando que la reactividad de los materiales de partida está asociada con la estabilidad de los radicales intermedios, generados en la etapa de propagación.

Bajo tal consideración, en la formación del producto **104**, la etapa de propagación se inicia con la formación del radical o-yodobencilo exhibido en el Esquema 26. En dicho radical el electrón desapareado inicialmente ubicado en el grupo metilo puede deslocalizarse en toda la nube  $\pi$  del anillo aromático, estabilizándose por resonancia con participación de cinco estructuras contribuyentes referenciadas

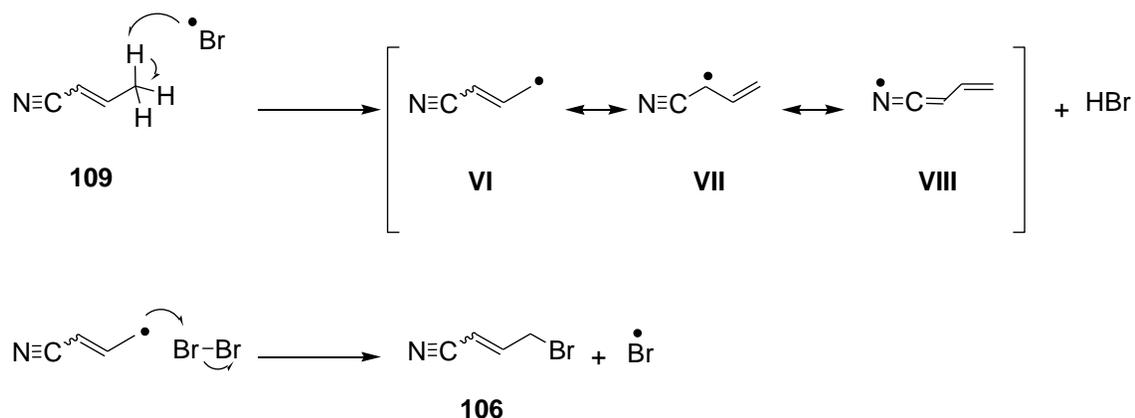
como **I**, **II**, **III**, **IV** y **V**, consistentes con una conjugación muy extendida a lo largo de cinco núcleos.

Esquema 26



Por su parte, en la formación del halogenuro **106**, la etapa de propagación se caracteriza porque se genera el radical crotononitrilo referenciado en tres estructuras resonantes que son exhibidas en el Esquema 27, como: **VI**, **VII** y **VIII**. En este caso, el radical se deslocaliza a lo largo del doble enlace C-C y del triple enlace C-N.

### Esquema 27



Aunque los radicales o-yodobencilo y crotonitrilo son muy estables, el primero lo es aún más, debido a que posee un mayor número de estructuras contribuyentes que conducen a una mayor dispersión del SOMO radical ampliada por la presencia de un donador  $\pi$  como es el átomo de yodo, que refuerza la conjugación.

Para explicar la estabilidad del radical crotonitrilo y compararla con la del yodobencilo, se tuvo en cuenta que la estructura contribuyente del radical crotonitrilo **VII** presenta un efecto sinérgico que hace disminuir el carácter  $\pi$  – alílico del radical, reduciendo la conjugación; este argumento evidencia la menor estabilidad del crotonitrilo frente al radical o-yodobencilo.

El efecto sinérgico <sup>36</sup> se origina por la presencia de un sustituyente electroatrayente unido al carbono metilénico alfa al doble enlace. <sup>37,38</sup> Es evidente

cuando se comparan las barreras rotacionales de los radicales **IX** y **VII**. El primero sin sustituyentes electroatrayentes posee una barrera rotacional del centro radical mayor que el radical **VII**, cuya barrera rotacional es de 10.2 Kcal/mol; en este caso la interacción del centro radical con el doble enlace adyacente ha disminuido con relación a **IX**, reduciéndose también la conjugación y por ende la deslocalización del electrón desapareado. De esta manera se justifica que el radical **VII** sea menos estable que el radical **IX** y que el radical o-yodobencilo cuya estabilidad es mayor que la de **IX**.



Teniendo en cuenta que *el paso de abstracción de protón es limitante de la velocidad de la reacción de bromación con NBS y que cuanto más estable sea el radical más velozmente se forma*, podría concluirse que la estabilidad del radical o-yodobencilo y la consecuente velocidad de formación, son factores coherentes con el rendimiento de la reacción de bromación del 2-yodotolueno **110**, más alto que el de la reacción de bromación del crotononitrilo **109**.

El halogenuro de alquilo **106** fue caracterizado mediante espectroscopia  $^1\text{H}$  – RMN, en la Fig. 3 se exhibe el espectro correspondiente a este producto, que en realidad corresponde a una mezcla de isómeros geométricos E, Z, en virtud a que el análisis preliminar muestra seis señales consistentes con la mezcla de los

isómeros, ya que cada uno aporta tres señales.

Hacia campo bajo a 6.785 ppm se observa un doblete de tripletes que integra para el protón vinílico H-e localizado en posición beta al grupo CN y orientado hacia el mismo lado de este grupo, lo que conlleva a que se encuentre más desprotegido. Este protón hace parte del isómero E; cerca a la señal que produce, a 6.649 ppm se encuentra la absorción del otro protón H-e beta al grupo CN del isómero geométrico Z, que también genera un doblete de tripletes.

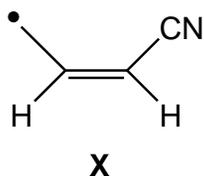
Continuando el recorrido hacia campo alto se encuentra un doblete de tripletes a 5.625 que integra para un protón y corresponde a la señal producida por el protón vinílico H-f alfa al grupo CN del isómero E. Esta asociación protón señal es reconocida por la constante de acoplamiento más grande consistente con la literatura.

El protón H-f alfa al grupo CN del isómero Z genera un doblete con desplazamiento químico de 5.435 ppm. El reconocimiento de este protón vinílico se hizo teniendo en consideración la constante de acoplamiento con el hidrógeno vecino beta al grupo CN, cuyo valor de 10.6 Hz es típico en protones vinílicos en disposición geométrica Z.

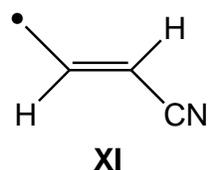
Finalmente a 4.148 y 3.997 ppm se sitúan el doblete y el doblete de dobletes de los protones H-d del metileno alfa al bromo, de los isómeros Z y E respectivamente.

Con base en las integraciones de las señales análogas se pudo establecer que la relación entre ambos isómeros geométricos es aproximadamente 60 % y 40 % de E y Z respectivamente, podría pensarse que este resultado es consecuencia del efecto electroatrayente ejercido por el grupo ciano sobre el grupo metilo del crotonitrilo, dicho efecto es mas enérgico sobre el grupo metilo que hace

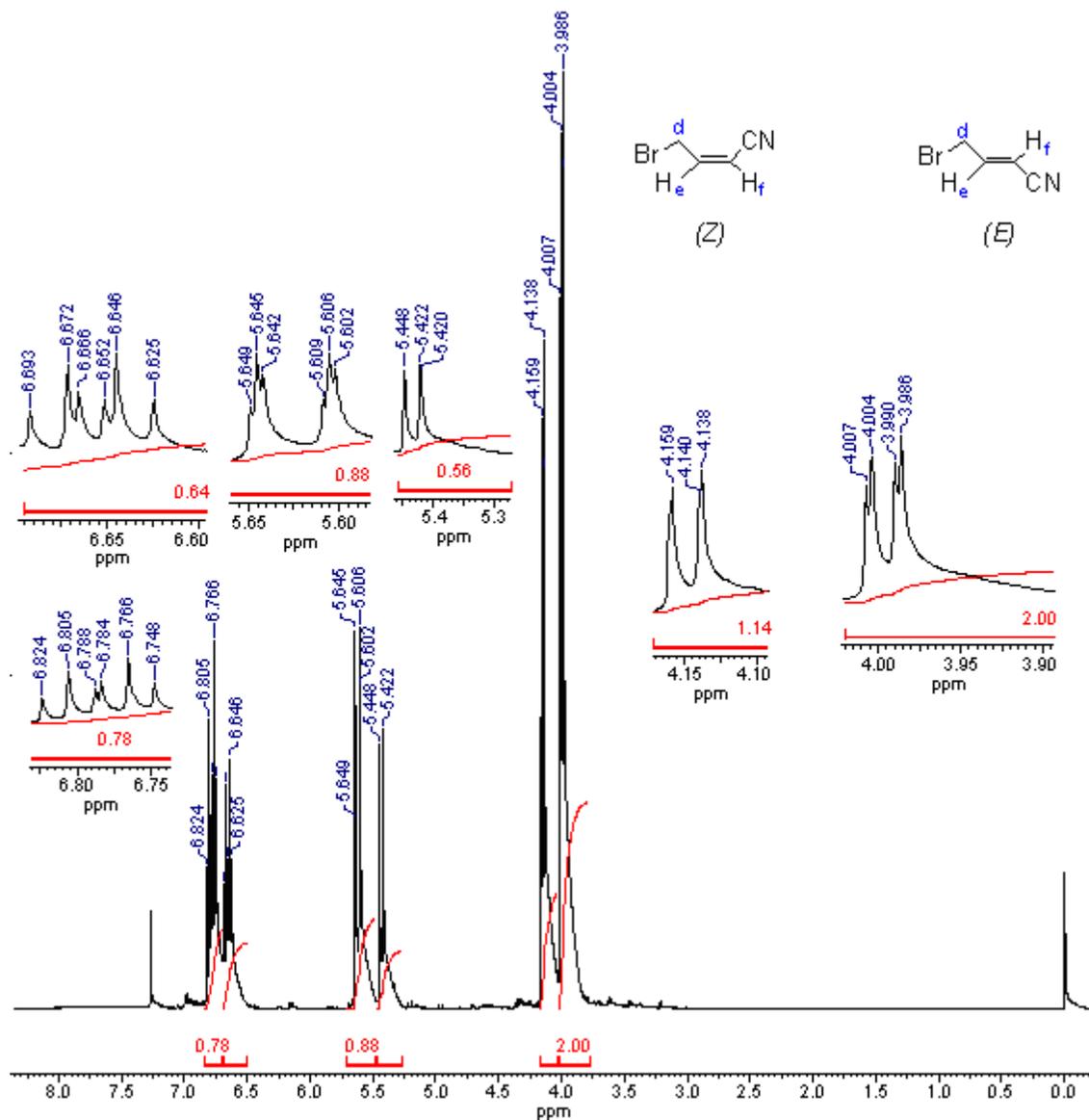
parte del isómero (*Z*) del crotononitrilo, esto se hace evidente si se comparan los desplazamientos químicos de los protones H-d de los isómeros *Z* y *E* del halogenúro **106** 4.148 y 3.997 ppm respectivamente, por consiguiente el radical **X** generado a partir del isómero (*Z*) del crotononitrilo es más electrofílico<sup>37</sup> que el radical **XI** generado a partir del isómero (*E*), el cual reaccionó con el bromo molecular en la etapa de propagación (Esquema 1) a mayor velocidad, consecuente con el mayor rendimiento del (*E*) bromuro de crotononitrilo. Cabe mencionar que el material de partida en esta reacción fue una mezcla de (*Z*) crotononitrilo 60 % y (*E*) crotononitrilo 40 %.



(Radical más electrofílico, mayor carácter s)



(Radical menos electrofílico, mayor carácter p)

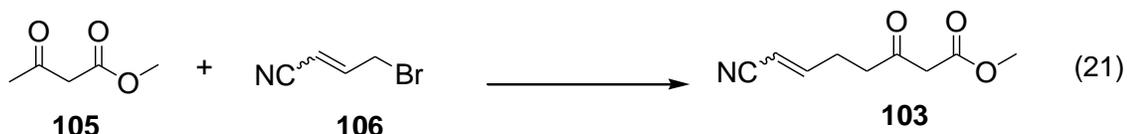


**Fig. 3** Espectro <sup>1</sup>H – RMN de bromuro de crotononitrilo (**106**)

#### 7.4 SÍNTESIS DE (E, Z)-7-CIANO-6-EN-3-OXOHEPTANOATO DE METILO

La síntesis del derivado cetoéster **103** se intentó bajo las condiciones descritas en

la Ec. 21, en tres ensayos usando el método del dianión a partir de acetoacetato de metilo **105** y bromuro de crotononitrilo.



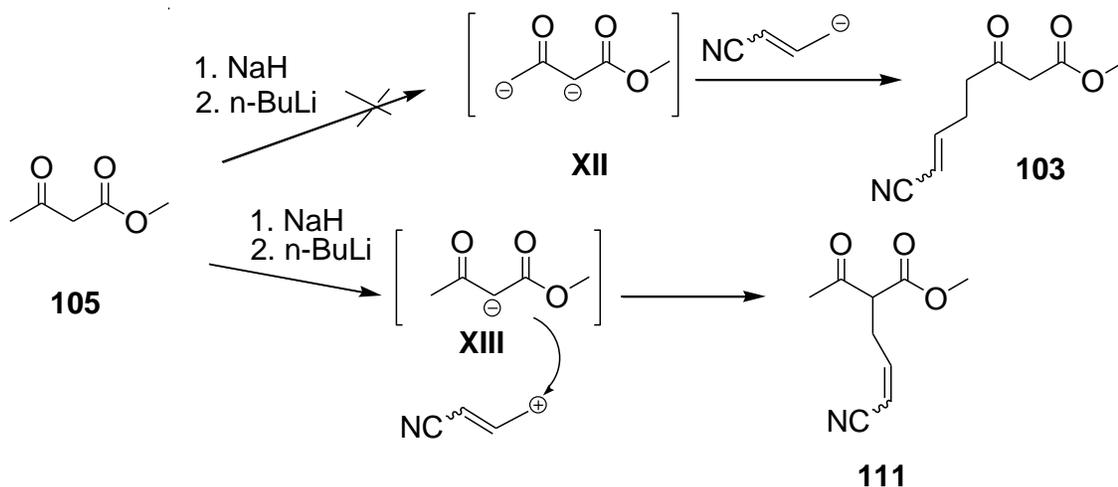
El primer ensayo se realizó bajo las condiciones reportadas por Alix Loaiza y colaboradores.<sup>1</sup> Se procedió a neutralizar y a extraer el crudo con cloruro de amonio y acetato de etilo. Una vez se eliminó mediante rotaevaporación el solvente, se procedió a separar los componentes del crudo por cromatografía de columna relámpago (CCR), pero la mezcla de reacción inexplicablemente fue retenida en la columna de separación de sílica gel (230 / 400 mesh).

Asumiendo que no se pudo establecer la identidad del producto obtenido y que se cometió un error al programar la separación por CCR, se decidió efectuar de nuevo la reacción bajo las mismas condiciones anotadas. Esta vez se logró aislar un producto que correspondió a la mezcla (E, Z) del acetoacetato monoalquilado **111** en 4.62% de rendimiento.

La alquilación ocurrió como se muestra en el Esquema 28, sobre el metileno activo y no procedió vía dianión como se esperaba. Es decir que en lugar de generarse el dianión **XII**, se había formado el anión **XIII** el cual posiblemente reaccionó via S<sub>N</sub>1 con el (E, Z) bromuro de crotononitrilo, generando la mezcla (E, Z) del ciano cetoester **111** en muy bajo rendimiento.

Considerando que este resultado ocurría porque no se había generado el dianión **XII**, se procedió a aumentar la temperatura en el momento de adicionar el n-butillitio. De esta manera, el tercer ensayo se llevo a cabo con baño de hielo/ sal a 0°C en lugar del baño de acetona / hielo seco a -77°C, el resultado fue similar al del segundo ensayo, obteniéndose la mezcla (E, Z) del monoalquilado **111** en 5% de rendimiento.

### Esquema 28



En los tres ensayos se observó ennegrecimiento de la mezcla de reacción después de adicionar el agente alquilante **109**, probablemente por polimerización de los intermediarios generados en una reacción de adición tipo Michael con participación de la olefina activada del crotononitrilo como aceptor.

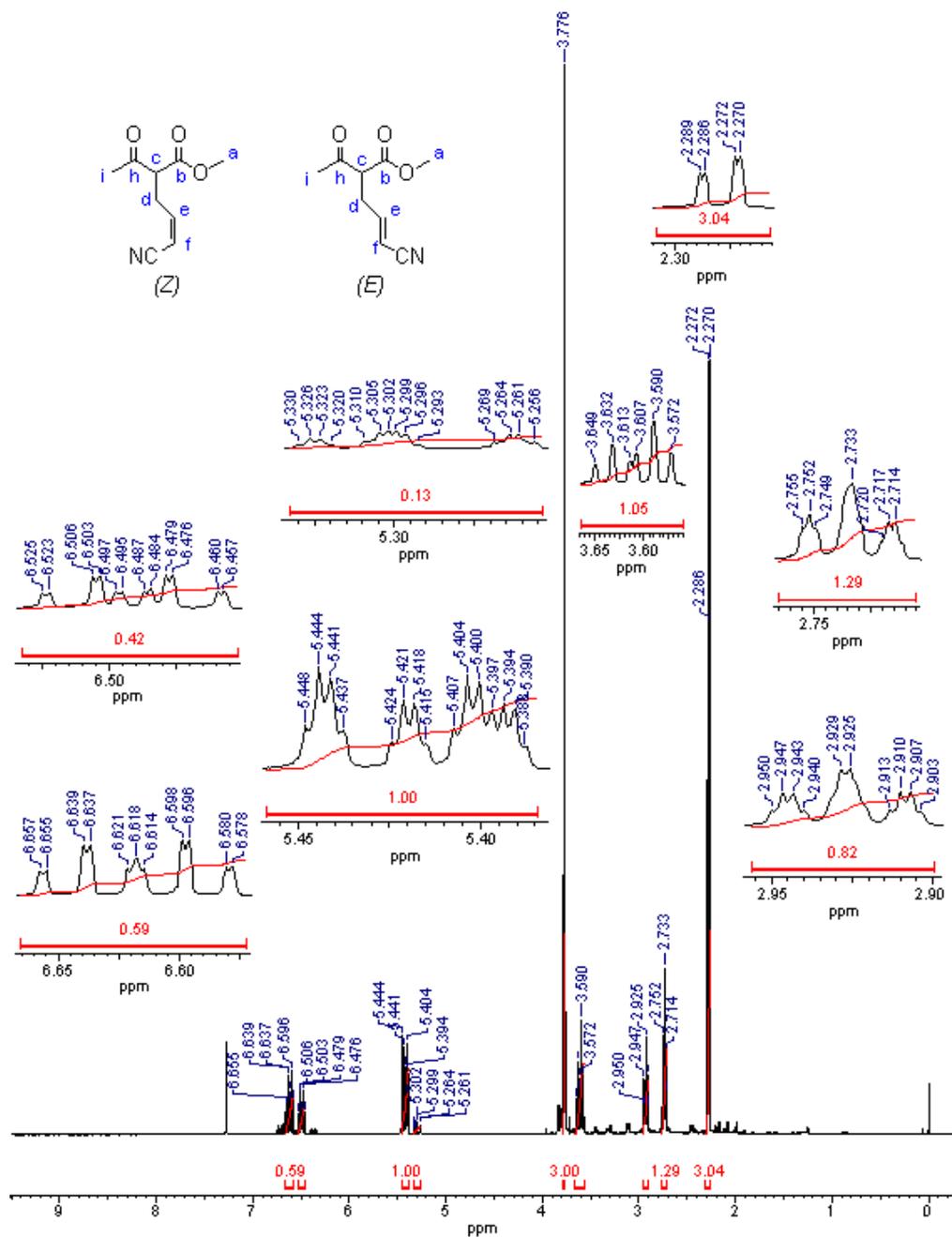
El espectro  $^1\text{H}$  – RMN de la mezcla (E, Z) del monoalquilado **111** se presenta en la Fig. 4. Hacia campo bajo se observa un multiplete que integra para un protón correspondiente al hidrogeno H–e que hace parte del isómero E. Dicho protón es el mas desprotegido debido a que se encuentra del mismo lado del grupo ciano con desplazamiento  $\delta = 6.657 - 6.578$  ppm. La señal con desplazamiento químico  $\delta = 6.525 - 6.457$  ppm corresponde al protón H-e beta al grupo CN del isómero geométrico Z, que también genera un multiplete el cual aparece menos desplazado hacia campo bajo debido a que esta ubicado del lado opuesto al grupo ciano lo cual hace que el efecto desprotector inducido por dicho grupo se atenúe.

Continuando el recorrido hacia campo alto se encuentra un multiplete con  $\delta = 5.448 - 5.388$  ppm que integra para un protón y corresponde a la señal producida por el protón vinílico H-f alfa al grupo CN del isómero E, el protón alfa al grupo CN del isómero Z genera un multiplete ubicado entre  $5.330 - 5.256$  ppm.

Hacia campo alto aparece un singulete a  $3.776$  ppm el cual integra para tres protones correspondiente a los hidrógenos H–a del grupo metoxilo. Entre  $3.649 - 3.572$  ppm se observa un multiplete correspondiente al protón H–c, dicha multiplicidad obedece al acoplamiento del protón H – c con los protones H–d y H–i.

Las señales que corresponden a los protones diasterotópicos H-d se observan como multipletes con  $\delta = 2.950 - 2.903$  ppm y  $\delta = 2.755 - 2.714$  ppm.

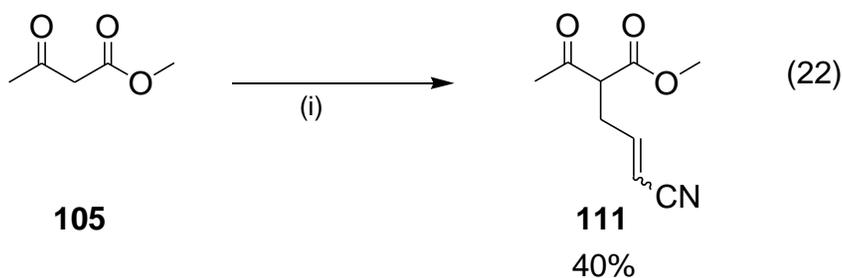
Entre  $2.289 - 2.270$  ppm aparece un multiplete que integra para los tres protones H – i, dicha multiplicidad obedece a un acoplamiento a largo alcance entre los protones H – i y el protón metínico H – c.



**Fig. 4** Espectro <sup>1</sup>H – RMN de (*E, Z*)-2-acetil-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (111)

## 7.5 SÍNTESIS DE (E, Z)-2-ACETIL-5-CIANO-4-EN-PENTANOATO DE METILO (REACCIÓN MODELO).

**Ensayo I.** En vista de que en los intentos por obtener el monoalquilado **103** solo se logró sintetizar el compuesto **111**, se decidió evaluar la segunda etapa mediante la reacción modelo de alquilación del cetoéster **105** en el metileno activo empleando como base terc-butoxido de potasio como se describe en la Ec. 22, en este intento se obtuvo una mezcla (E, Z)-2-acetil-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **111** con un 40% de rendimiento. Cabe mencionar que en este ensayo se volvió a observar ennegrecimiento de la mezcla de reacción cuando se adicionó el agente alquilante, en dicho momento la temperatura del baño de agua / hielo era de 10°C.



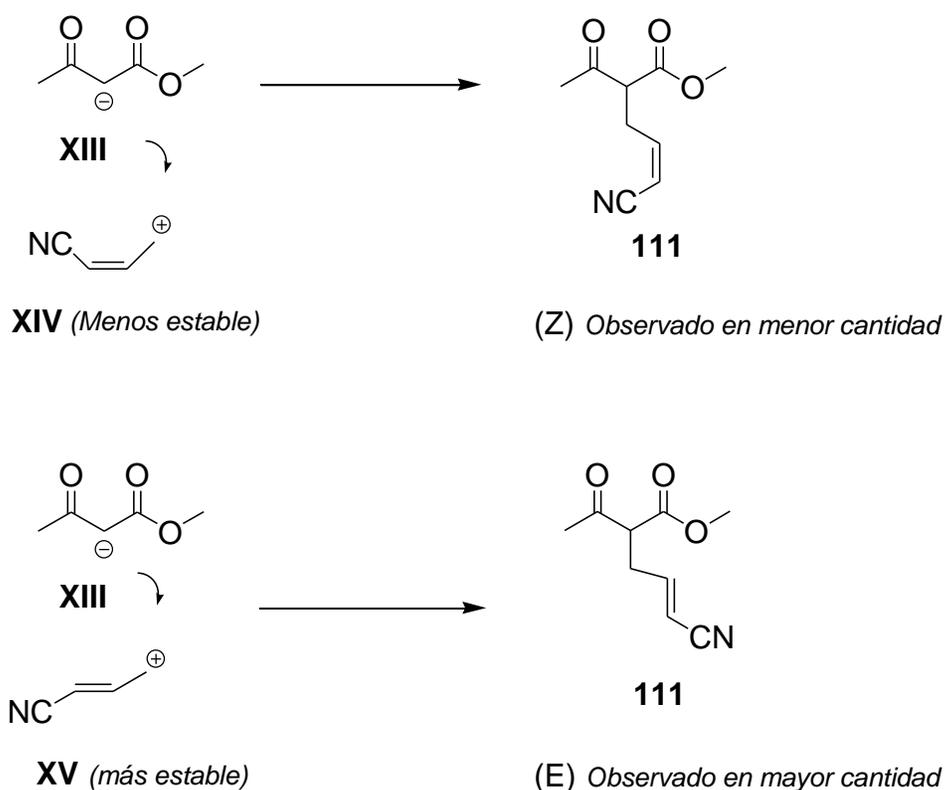
(i).  $\text{tert - BuO}^- \text{K}^+$ , THF, t.a. (E, Z) - bromuro de crotonitrilo

El espectro  $^1\text{H}$  – RMN de la mezcla (E, Z) del monoalquilado **111** es mostrado en la Fig. 4, en dicho espectro se puede observar que en la mezcla obtenida el isómero Z está presente en menor cantidad que el isómero E.

Podría decirse que el carbocatión **XIV** generado a partir del isómero (Z) del bromuro crotonitrilo es menos estable que el carbocatión **XV** generado a partir del isómero (E) debido a que en el carbocatión **XIV** el carbono sobre el cual se

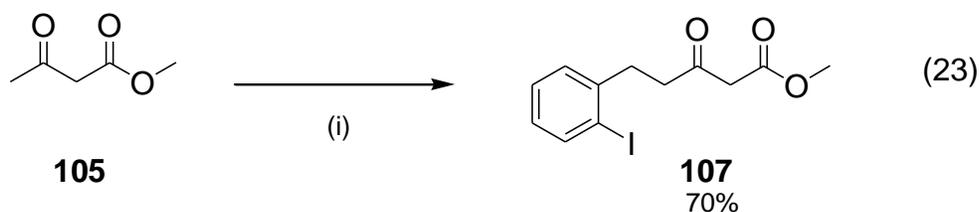
desarrolla la carga positiva esta mas desprotegido ya que este se encuentra del mismo lado del grupo ciano, todo lo contrario ocurre con **XV**, así podría pensarse que si la reacción de alquilación sobre el metileno activado del  $\beta$  - cetoester **105** ocurre *via*  $S_N1$  el carbocatión generado en mayor cantidad sería **XV**, esto explica por que el isómero (E) del 2-acetil-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **111** es el que se produce en mayor cantidad (Esquema 29).

### Esquema 29



## 7.6 SÍNTESIS DE 5-(2-YODOFENIL)-3-OXOPENTANOATO DE METILO

Conocido el comportamiento del material de partida en la reacción de alquilación del metileno activado se procedió a la síntesis de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo **107** la cual se llevó a cabo como se describe en la Ec. 23.



(i). NaH, THF, 0°C, 20 min.; n - BuLi, 0°C, 25 min. ; Bromuro de o-yodobencilo, 0°C, 3h

En los dos primeros ensayos realizados para obtener 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo **107** a partir de **105** por el método del dianión usando bromuro de o-yodobencilo **104** como agente alquilante, no se logro sintetizar dicho producto, en lugar de este se obtuvo el compuesto monoalquilado en el metileno activo 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo **112**, en el tercer ensayo se obtuvo el monoalquilado **107** con un rendimiento de 20% y además el monoalquilado **112**. Los tres ensayos tienen una característica en común y es que en todos se pudo advertir la presencia de agente alquilante **104** remanente al final de la reacción.

Pensando en aumentar el rendimiento del producto **107**, se decidió llevar a cabo un cuarto ensayo a una temperatura de 0°C en lugar de la de -78°C que había sido usada al momento de adicionar el n-butillitio. Este cambio se hizo para incrementar el numero de colisiones entre el n-butillitio y el anión formado a partir

de **105** y de esta manera generar una mayor cantidad del dianión **XII**, además la adición del agente alquilante se llevó a cabo a una temperatura de 22°C con el propósito de aumentar la velocidad de reacción entre el dianión **XII** y el agente alquilante **104**. Esta vez no se obtuvo el producto **107**, se volvió a obtener el monoalquilado **112** y se pudo advertir la presencia de agente alquilante remanente al final de la reacción.

En el quinto ensayo se combinaron las condiciones de reacción de los ensayos tres y cuatro y además se prolongo el tiempo de agitación con el n-butillitio, lo ultimo con el objetivo de permitir que el anión **XIII** formado por la reacción entre **105** y el hidruro de sodio reaccionara mas tiempo con el n-butillitio y así obtener mas cantidad del dianión **XII** lo cual permitiría aumentar el rendimiento del monoalquilado **107**. Esta vez se obtuvo el monoalquilado **107** con un rendimiento de 20%, también se pudo notar la presencia de agente alquilante **104** remanente y algo de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo **112**.

Según los resultados de los experimentos uno a cinco, podría pensarse que el anión **XIII**, no se estaba formando en una cantidad considerable por consiguiente no se formaría una cantidad apreciable del dianión **XII**, esto se hace evidente si se considera el rendimiento del monoalquilado **112** solo 20% en los dos primeros ensayos; el rendimiento del compuesto de interés **107** también es pobre, solo 20% en el tercer y quinto ensayo; además en todos los ensayos quedaba una cantidad considerable de bromuro de o-yodobencilo sin reaccionar según se podía observar por CCD al final de cada reacción.

El hecho de que no se estuviese formando el dianión **XII** en una cantidad apreciable podría deberse a que el hidruro de sodio empleado no estuviese en las mejores condiciones, para confirmar esta hipótesis se decidió cambiar el hidruro de sodio empleado por uno nuevo y llevar a cabo un sexto ensayo; en dicho

ensayo se obtuvo un rendimiento de 20% del monoalquilado **107** y algo de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo **112**, además se advirtió la presencia de bromuro de o-yodobencilo sin reaccionar; a diferencia de los ensayos anteriores se pudo observar la aparición de un color amarillo minutos después de haber adicionado el hidruro de sodio y también se observó la aparición de un color naranja tenue luego de adicionar el n-butillitio, además por CCD se observó una disminución en la cantidad de alquilante remanente y un aumento en la intensidad de la mancha correspondiente al producto **112**.

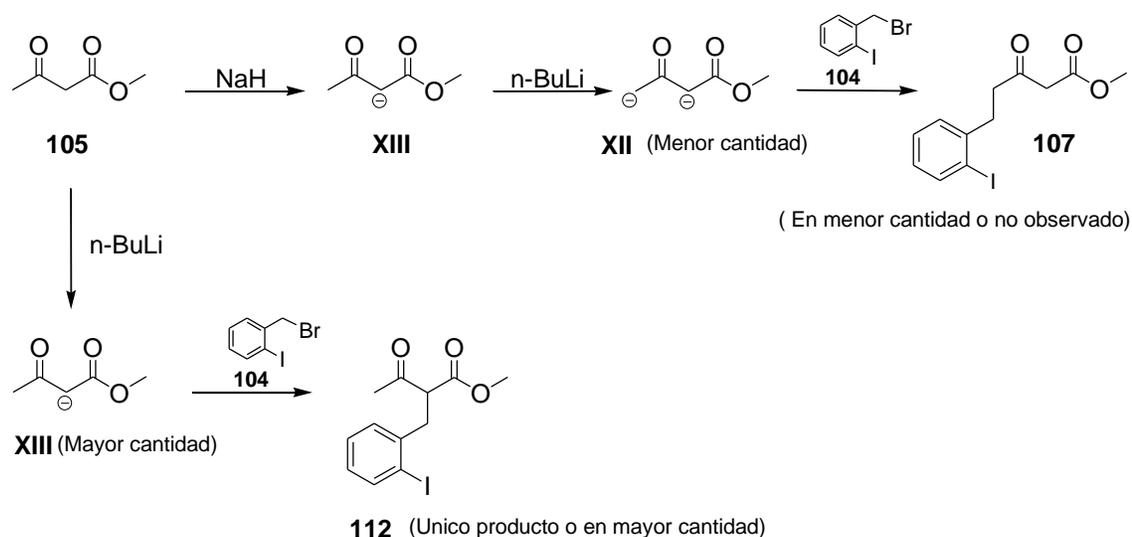
Se llevo a cabo un séptimo ensayo, bajo las mismas condiciones del ensayo anterior, pero empleando un nuevo n-butillitio, el hidruro de sodio usado fue el mismo que se empleó en el sexto ensayo; esta vez se observó la aparición de una coloración amarilla minutos después de haber adicionado el hidruro de sodio lo que se confirmó con la formación de una cantidad considerable de anión **XIII** y minutos después de adicionar el n-butillitio, observándose una coloración naranja intensa que indicaba la presencia de una cantidad apreciable del dianión **XII**.

En esta oportunidad se obtuvo el monoalquilado **107** con un rendimiento de 70%, además por CCD se pudo advertir la presencia de una pequeña cantidad del monoalquilado **112** y la desaparición total del bromuro de o-yodobencilo **104**.

Estos resultados hacen presumir que tanto el hidruro de sodio como el n-butillitio empleados en los cinco primeros experimentos estaban deteriorados, por lo tanto solo una pequeña cantidad de hidruro de sodio reaccionaba con el dicarbonílico **105** dando lugar a la formación de pequeñas cantidades del anión **XIII**, de esta manera una cantidad considerable del dicarbonílico **105** quedaba sin reaccionar, de dicha cantidad una parte entraba a reaccionar con una porción muy pequeña de n-butillitio para formar mas cantidad del anión **XIII** el cual a su vez atacaba a una fracción muy pequeña de agente alquilante, dando lugar a la formación del

monoalquilado **112** con bajo rendimiento. También podría pensarse que una fracción muy pequeña del anión **XIII** era transformado en el dianión **XII**, esto explica por que en los experimentos tres y cinco se obtuvo el monoalquilado **107** con un bajo rendimiento (Esquema 30).

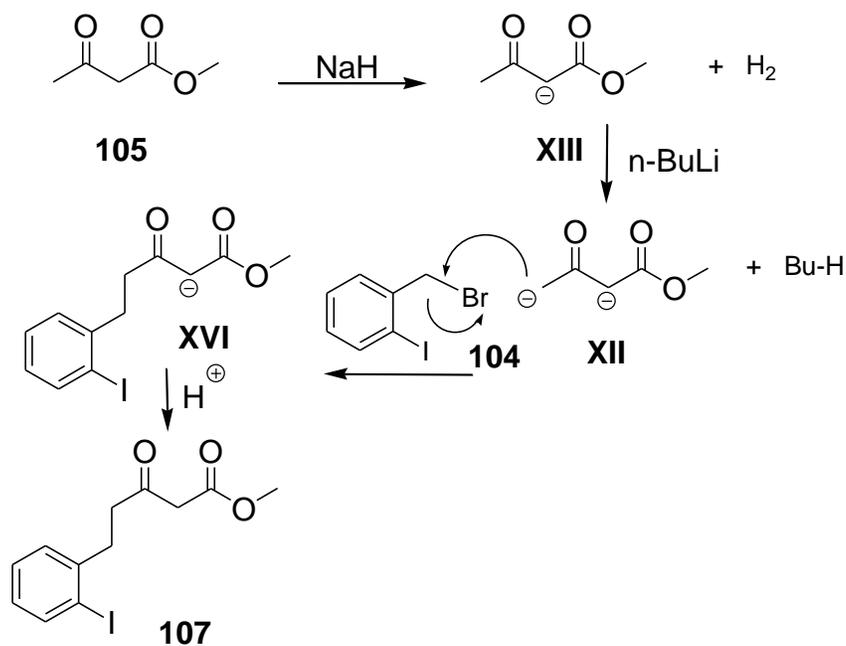
### Esquema 30



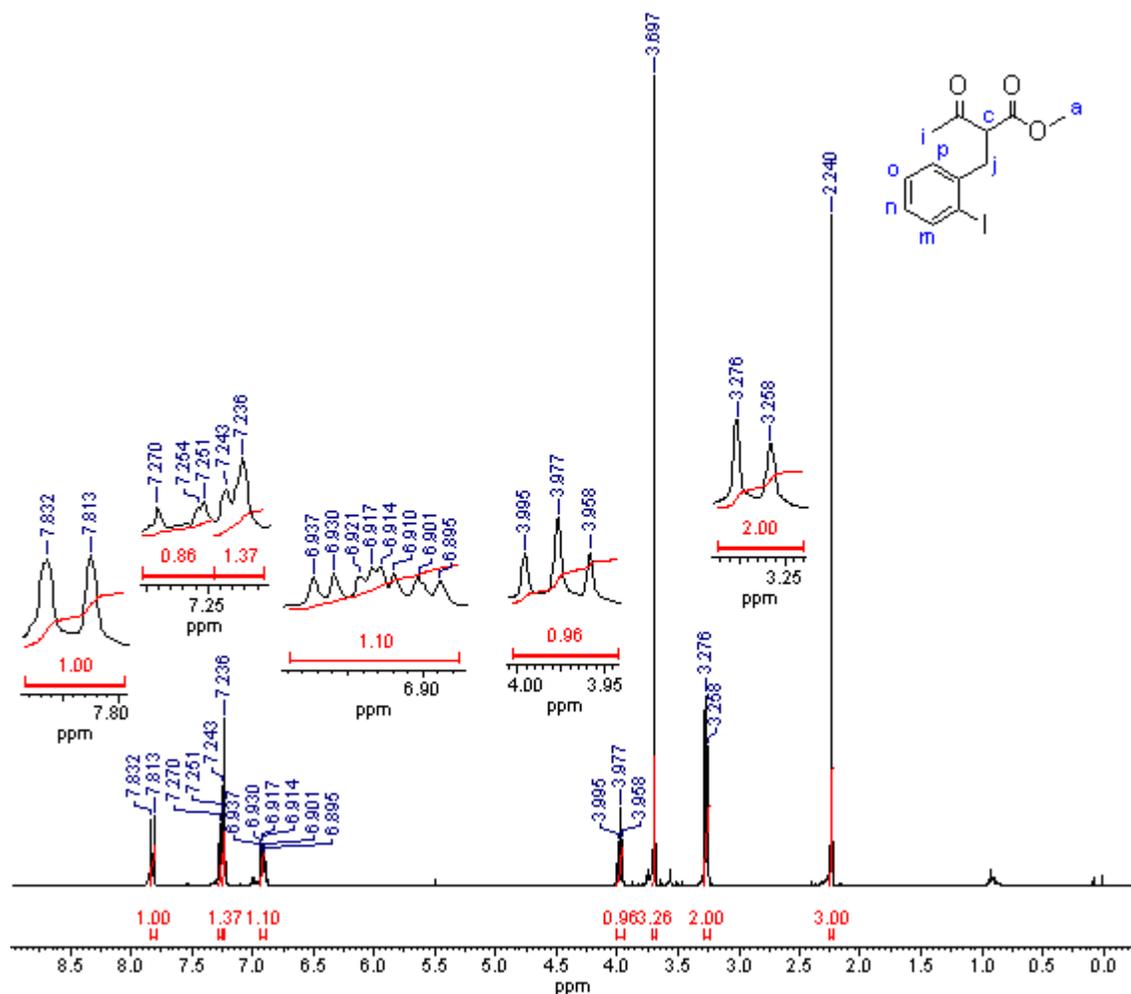
En el Esquema 31, se presenta el mecanismo de reacción mediante el cual tiene lugar la formación del monoalquilado **107**. En el primer paso el hidruro de sodio sustrae un protón desde el metileno activo del compuesto dicarbonílico **105** dando lugar a la formación del anión **XIII**, a continuación el n-butillitio sustrae un protón desde el carbono menos ácido presente en **105** dando paso a la formación del dianión **XII** este a su vez reacciona *via*  $\text{S}_{\text{N}}2$  con el halogenúro de alquilo **104**

permitiendo que se forme el anión **XVI** el cual al ser protonado da como resultado el monoalquilado **107**.

### Esquema 31



El 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo **112** obtenido fue identificado por espectroscopia  $^1\text{H}$  RMN. En la Fig. 5 se muestra el espectro respectivo, el cual exhibe siete señales a saber:



**Fig. 5** Espectro <sup>1</sup>H – RMN de 2-(2-yodobencil)-3-oxobutanoato de metilo (**112**)

Un doblete a 7.823 ppm ( $J = 7.6$  Hz) consistente con el patrón de desdoblamiento del protón H-m en posición orto al yodo, que recibe la mayor influencia desprotectora. Mas hacia campo alto aparecen las absorciones de los protones H-o y H-p, las cuales se solapan generando un multiplete con desplazamiento químico de 7.270 – 7.236 ppm. La señal aromática mas corrida a campo alto con

$\delta = 6.937 - 6.895$  ppm, es un multiplete representativo del protón H-n, que está acoplado escalarmente a los otros protones a través de tres y cuatro enlaces, mas a campo alto se observa un triplete representativo del protón metínico H - c con  $\delta = 3.977$  ppm ( $J = 7.2$  Hz) el cual acopla a tres enlaces con los protones H - j, le sigue un singulete a 3.697 ppm el cual integra para los tres protones metoxilicos H - a, a continuación hacia campo alto aparece un doblete con  $\delta = 3.267$  ppm ( $J = 7.2$  Hz) que integra para dos protones y corresponde a los hidrógenos H - j. Finalmente se observa un singulete a 2.240 ppm el cual es representativo de los hidrógenos metílicos H-i.

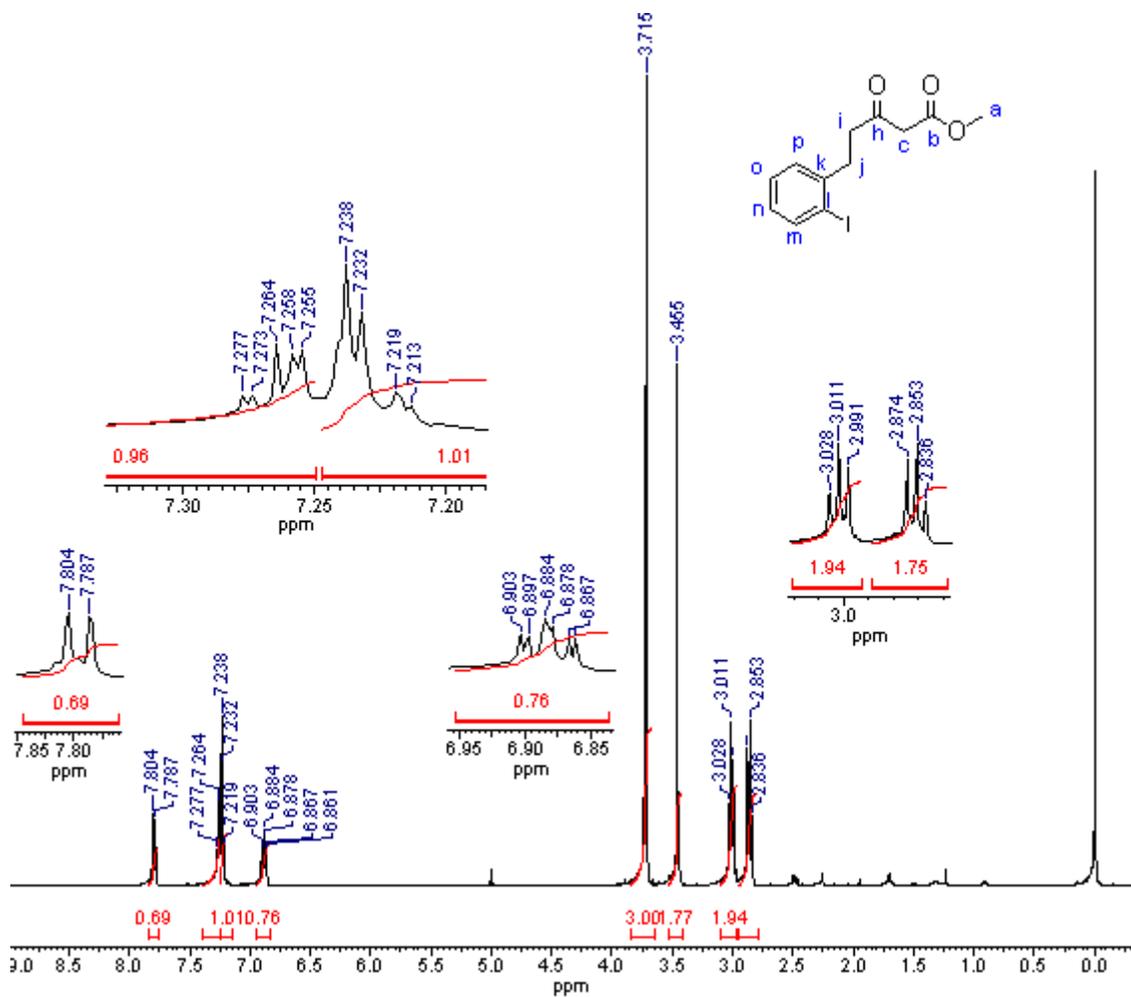
El 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo **107** fue caracterizado usando espectroscopía:  $^1\text{H}$  - RMN,  $^{13}\text{C}$  - RMN, FT - I.R, GC - MS. En la Fig. 6 se muestra el espectro  $^1\text{H}$  - RMN respectivo, el cual exhibe ocho señales a saber:

Un doblete a campo bajo con  $\delta = 7.796$  ppm ( $J = 6.8$  Hz) el cual corresponde al protón H - m alfa al yodo. Mas hacia campo alto aparecen las absorciones de los protones H-o y H-p, las cuales se solapan generando un multiplete con desplazamiento químico de 7.277 - 7.213 ppm.

La señal aromática mas corrida a campo alto con  $\delta = 6.882$  ppm, es un triplete de dobletes representativo del protón H-n, que está acoplado escalarmente a los otros protones a través de tres y cuatro enlaces. Continuando hacia campo alto a 3.715 ppm aparece un singulete el cual integra para tres protones y corresponde a los hidrógenos metoxilicos H - a, también se observa un singulete con  $\delta = 3.455$  ppm representativo de los dos protones metilénicos H - c.

Finalmente aparecen dos tripletes, el primero con  $\delta = 3.011$  ppm ( $J = 7.6$  Hz) correspondiente a los protones H - j, el segundo que también integra para dos

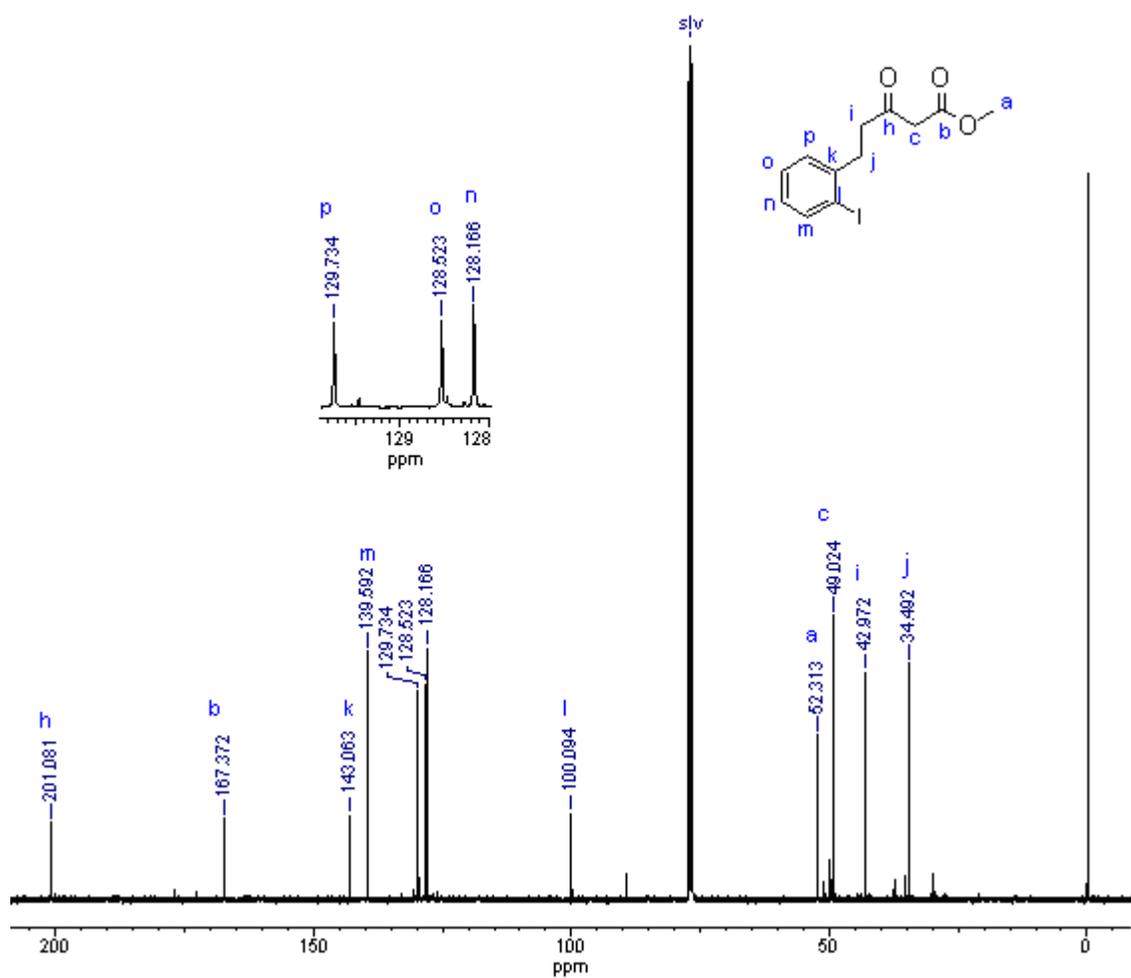
protones es representativo de los hidrógenos H – i con  $\delta = 2.853$  ppm ( $J = 7.6$  Hz).



**Fig. 6** Espectro  $^1\text{H}$  – RMN de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo (**107**)

En la Fig. 7 se muestra el espectro  $^{13}\text{C}$  – RMN del monoalquilado **107**. Dicho

espectro permite confirmar la presencia de carbonos que hacen parte de grupos



**Fig. 7** Espectro  $^{13}\text{C}$  – RMN de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo (**107**)

carbonilo de cetona C -h y de éster C – b a campo bajo en la región comprendida entre 205 - 150 ppm, en la región entre 150 - 100 ppm aparecen las señales de los carbonos k, m, p, o, n, y l que hacen parte del anillo aromático. A campo alto en la región comprendida entre 55 - 34 ppm se pueden observar las señales correspondientes al carbono del grupo metoxilo C- a , metileno activo C - c y los dos carbonos en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  al anillo aromático C – i y C - j respectivamente.

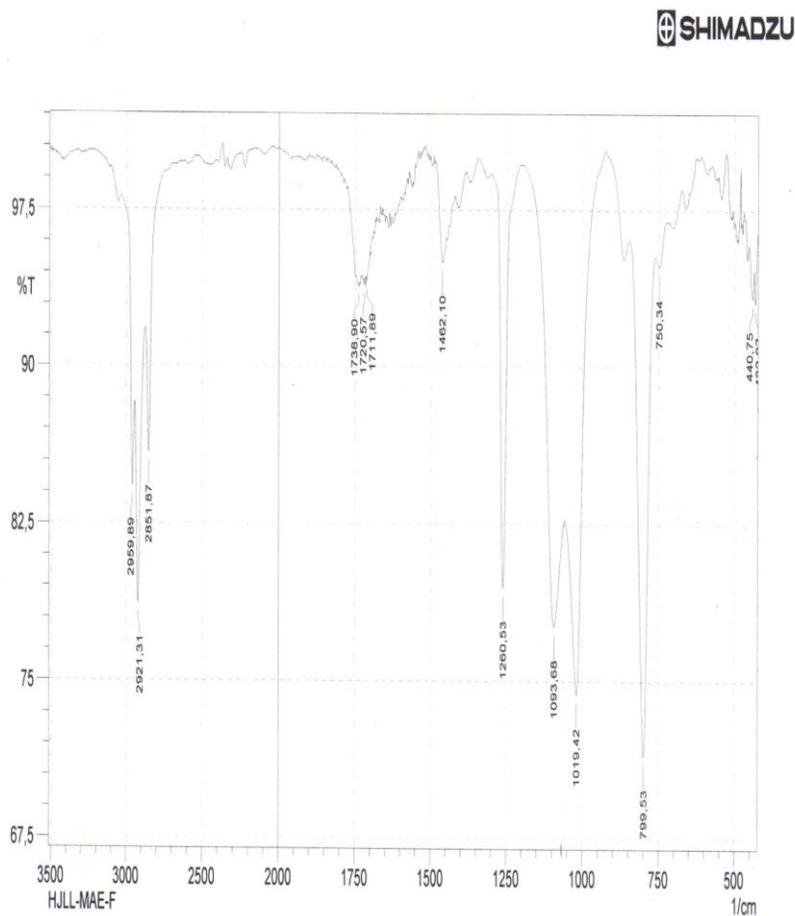
La Fig. 8 corresponde al espectro FT – I.R del cetoéster monoalquilado **107**, en este espectro se observa a  $1738.90\text{ cm}^{-1}$  la banda de estiramiento del doble enlace C=O del éster, entre  $1000 - 1300\text{ cm}^{-1}$  aparecen dos bandas fuertes una a  $1260.53\text{ cm}^{-1}$  y otra a  $1069.44\text{ cm}^{-1}$  dichas bandas son el resultado de las vibraciones asimétrica y simétrica del grupo C-O-C del éster.

Casi enmascarada con la banda de estiramiento del grupo carbonilo del éster aparece a  $1720.57\text{ cm}^{-1}$  la banda de estiramiento C=O de la cetona.

A  $1462.10\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda de tensión C=C típica de anillos aromáticos, en este caso no es posible observar los armónicos que indican el tipo de sustitución sobre el anillo aromático debido a que las bandas de estiramiento de los grupos carbonilos están superpuestas sobre estos, pero es posible inferir que se trata de un anillo disustituido si se observan las dos bandas de flexión fuera del plano a  $799.53$  y  $750.34\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los enlaces C=C-H del anillo.

En el espectro de la Fig. 8 se observa un triplete de bandas, a saber: una de tensión a  $2959.89\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración asimétrica del enlace C-H del grupo metilo, le siguen dos bandas de absorción correspondientes a las vibraciones C-H de los metilenos, a  $2921.31\text{ cm}^{-1}$  las vibraciones de estiramiento asimétrico y a  $2851.87\text{ cm}^{-1}$  las vibraciones de estiramiento simétrico. A  $440.75$

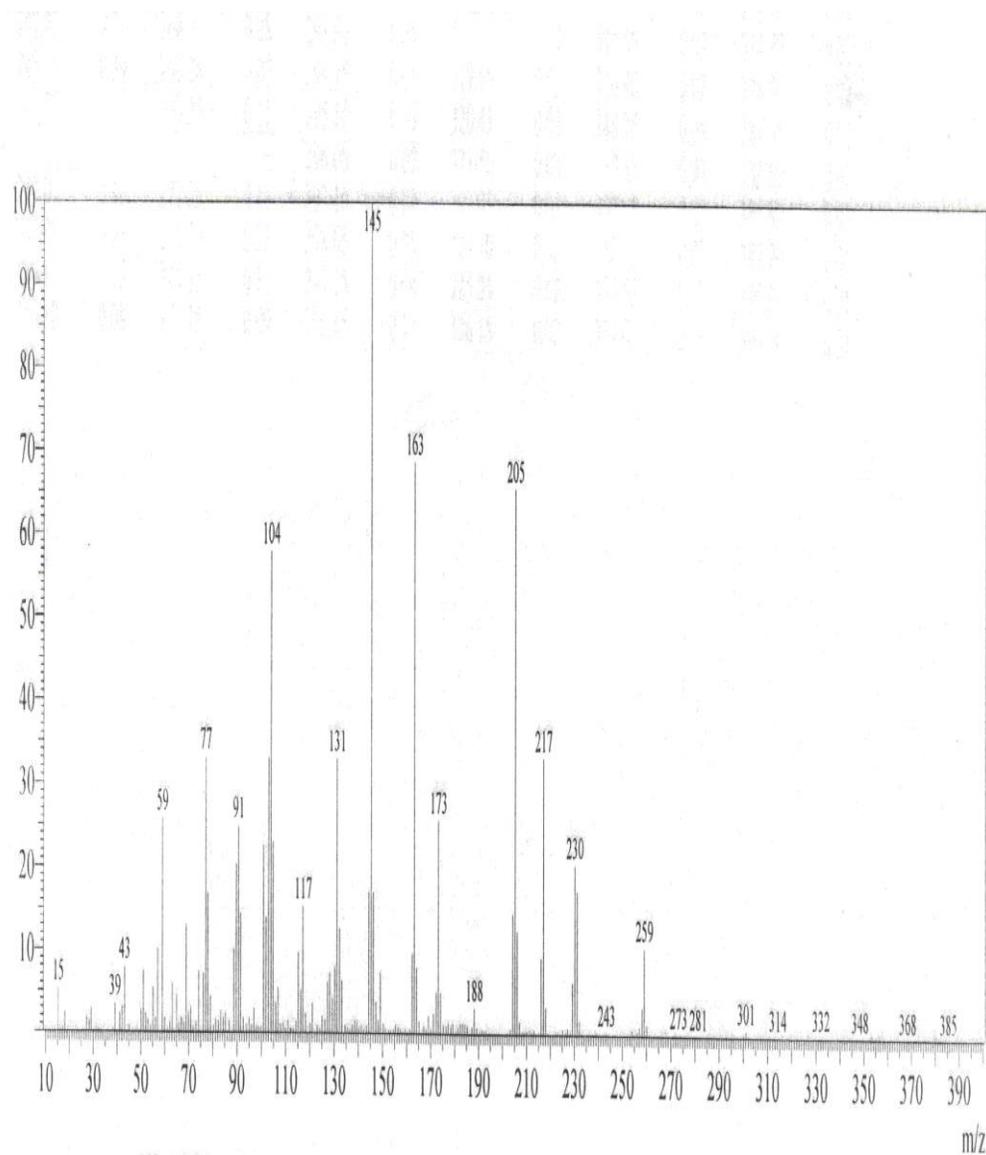
$\text{cm}^{-1}$  se observa una vibración de estiramiento correspondiente al enlace Carbono-yodo.



**Fig. 8** Espectro F.T – I .R de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo (**107**)

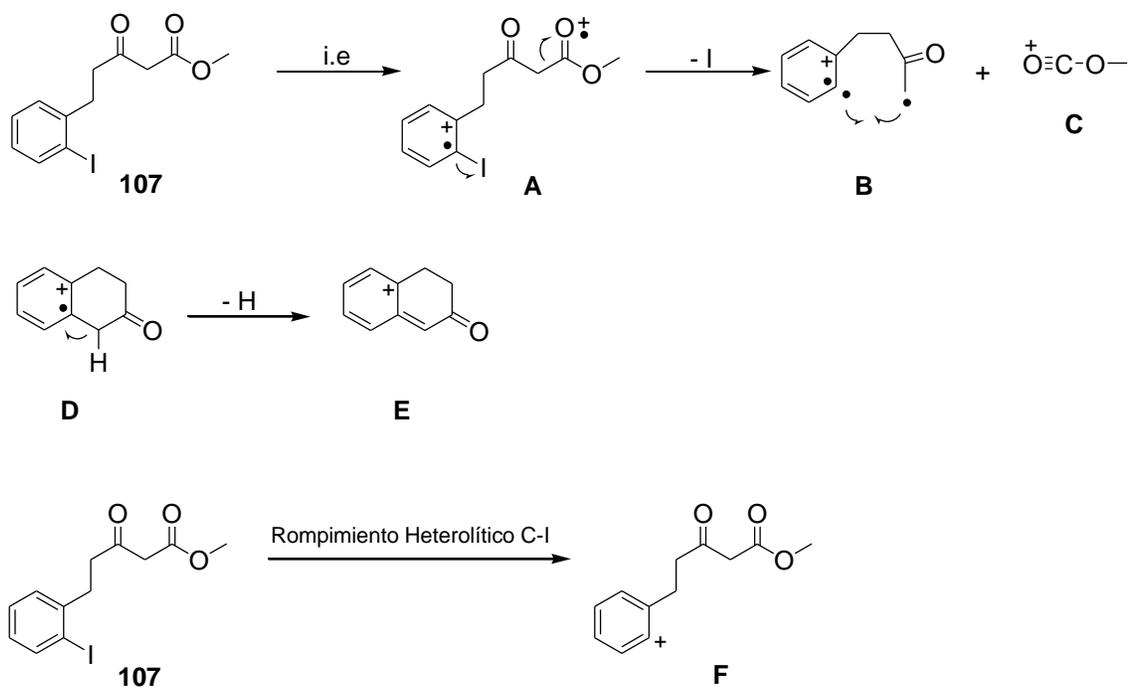
La Fig.9 corresponde al espectro de masas del monoalquilado **107**, en dicho espectro se observan tres picos principales: un pico  $m/z = 59$  el cual corresponde al fragmento C (Esquema 32), el pico base  $m/z = 145$  el cual es representativo del fragmento E formado a partir de la especie B mediante ciclación [1, 6] y perdida posterior de un átomo de hidrogeno. La señal  $m/z = 205$  corresponde

al catión F generado por rompimiento heterolítico del enlace C-I en el compuesto **107**.



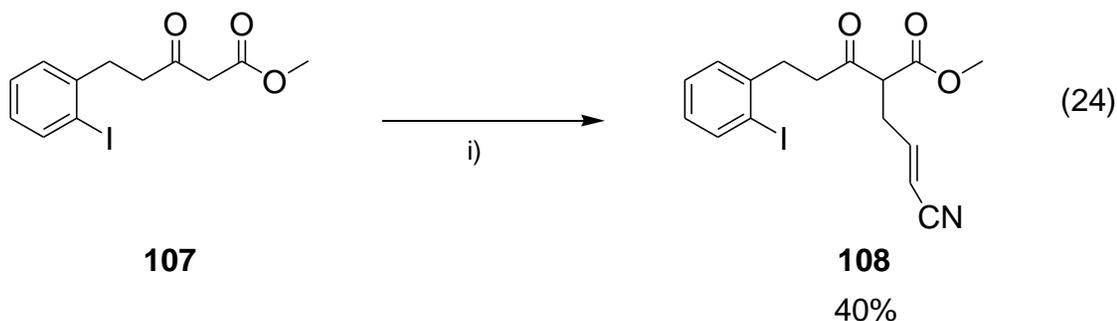
**Fig. 9** Espectro de Masas de 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo (**107**)

### Esquema 32



### 7.7 SÍNTESIS DE 2-(3-(2-YODOFENIL)PROPANOIL)-5-CIANO-4-EN-PENTANOATO DE METILO

La síntesis del 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **108** se llevó a cabo como se describe en la Ec. 24.



i).  $\text{tert-BuO}^- \text{K}^+$ , THF, t.a, 65 min. (*E, Z*) Bromuro de crotononitrilo,  $-76^\circ\text{C}$

La obtención del dialquilado **108** requirió de dos ensayos, mas un ensayo adicional el cual involucró una reacción modelo. En el primer ensayo la mezcla se enfrió a  $10^\circ\text{C}$  en el momento de adicionar el (*E, Z*) bromuro de crotononitrilo **106**, una vez adicionado dicho agente alquilante fue posible observar ennegrecimiento de la mezcla de reacción. En este ensayo se obtuvo el dialquilado **108** con un rendimiento de 20%.

Con el fin de mejorar el rendimiento obtenido en el primer ensayo, se decidió llevar a cabo un segundo intento de la reacción modelo discutida en la sección 5.5., esta vez enfriando la mezcla de reacción a  $-76^\circ\text{C}$  en el momento de adicionar el agente alquilante **106**, esta vez la mezcla de reacción no se ennegreció inmediatamente.

Se permitió reaccionar hasta alcanzar los  $5^\circ\text{C}$  (observándose ennegrecimiento del crudo al sobrepasar los  $-50^\circ\text{C}$ ), en este intento se obtuvo el monoalquilado **111** con un rendimiento de 40% del cual se cree hubiese podido ser superior si la reacción se hubiese detenido justo al alcanzar los  $-50^\circ\text{C}$  o si se hubiese logrado

alcanzar una temperatura mas baja del medio de reacción en el momento de adicionar el agente alquilante por ejemplo empleado un baño de nitrógeno liquido, podría pensarse que de esta manera el sistema se demoraría mas en alcanzar los  $-50^{\circ}\text{C}$  permitiendo que el anión **XIII** y el halogenúro de alquilo **106** reaccionasen por un lapso de tiempo mas prolongado.

El segundo ensayo para la obtención del dialquilado **108** se llevo a cabo enfriando la mezcla de reacción a  $-76^{\circ}\text{C}$  en el momento de adicionar el alquilante **106**. La reacción se detuvo justo al alcanzar los  $-50^{\circ}\text{C}$ , esta vez no se observo ennegrecimiento de la mezcla de reacción y se obtuvo el dialquilado **108** con un 40% de rendimiento.

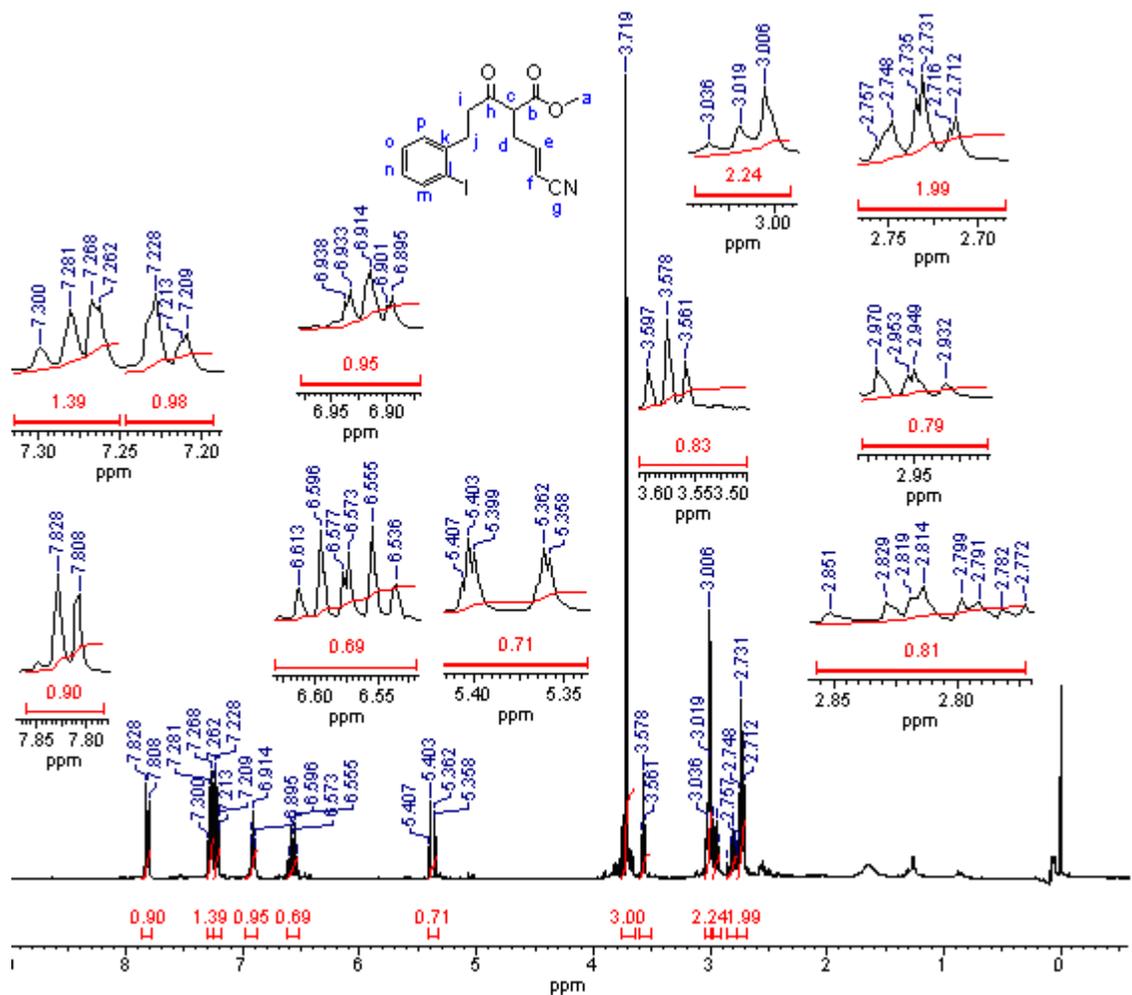
El 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **108** fue caracterizado usando espectroscopía :  $^1\text{H}$  – RMN, FT – I.R,  $^{13}\text{C}$  – RMN, DEPT, GC - MS, HSQC,  $^{13}\text{C}$  –  $^1\text{H}$  HMBC.

El espectro  $^1\text{H}$  - RMN correspondiente al 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo se exhibe en la Fig. 10, pudiéndose observar once señales que son analizadas a continuación:

Un doblete a campo bajo con  $\delta = 7.818$  ppm ( $J = 8.0$  Hz) el cual corresponde al protón H – m alfa al yodo. Mas hacia campo alto aparecen las absorciones de los protones H-o y H-p, las cuales se solapan generando un multiplete con desplazamiento químico de 7.300 - 7.209 ppm.

La señal aromática mas corrida a campo alto con  $\delta = 6.938 - 6.895$  ppm, es un multiplete representativo del protón H-n, que está acoplado escalarmemente a los otros protones a través de tres y cuatro enlaces.

Continuando hacia campo alto aparece otro multiplete con  $\delta = 6.613 - 6.536$  ppm el cual integra para un protón y corresponde al hidrógeno H - e beta al grupo ciano que esta acoplado con los protones diasterotópicos H - d y con el hidrogeno H - f, enseguida hacia campo alto  $\delta = 5.407 - 5.358$  ppm aparece otro multiplete que integra para un protón y corresponde al hidrogeno H - f en posición alfa al grupo ciano, el cual acopla con los protones H - e y H - d

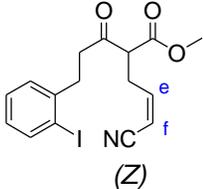
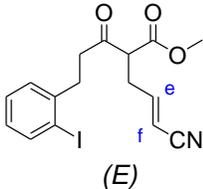


**Fig. 10** Espectro  $^1\text{H}$  – RMN de (*E*)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (**113**)

a través de tres y cuatro enlaces. A 3.719 ppm se observa un singulete representativo de los tres protones metílicos H – a, mas hacia campo alto aparece un triplete con  $\delta = 3.578$  ppm correspondiente al acoplamiento del protón metínico H – c con los protones H - d, el multiplete observado con desplazamiento químico  $\delta = 3.036 - 3.006$  ppm corresponde a los protones metilénicos H – i en posición beta al anillo aromático, continuando hacia campo alto se pueden observar dos multipletes, uno con  $\delta = 3.036 - 3.006$  ppm y otro con  $\delta = 2.851 - 2.772$  ppm los cuales son representativos de los protones diasterotópicos H – d. Finalmente se observa a  $\delta = 2.757 - 2.712$  ppm un multiplete correspondiente a la multiplicidad del los protones H – j en posición alfa al anillo aromático .

Según los resultados de los cálculos en la Tabla 3, podría pensarse que el espectro  $^1\text{H}$  – RMN de la Fig. 10 corresponde al isómero (*E*)- 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **108**, debido a que los valores de los desplazamientos tabulados para los protones H<sub>e</sub> (6.47 ppm) y H<sub>f</sub> (5.22 ppm) presentes en el isómero (*E*) se aproximan mas a los valores para los desplazamientos de H<sub>e</sub> y H<sub>f</sub> mostrados en la Fig. 10.

**Tabla 3.** Cálculos aproximados de desplazamientos químicos para los protones H<sub>e</sub> y H<sub>f</sub> presentes en el dialquilado **108**.

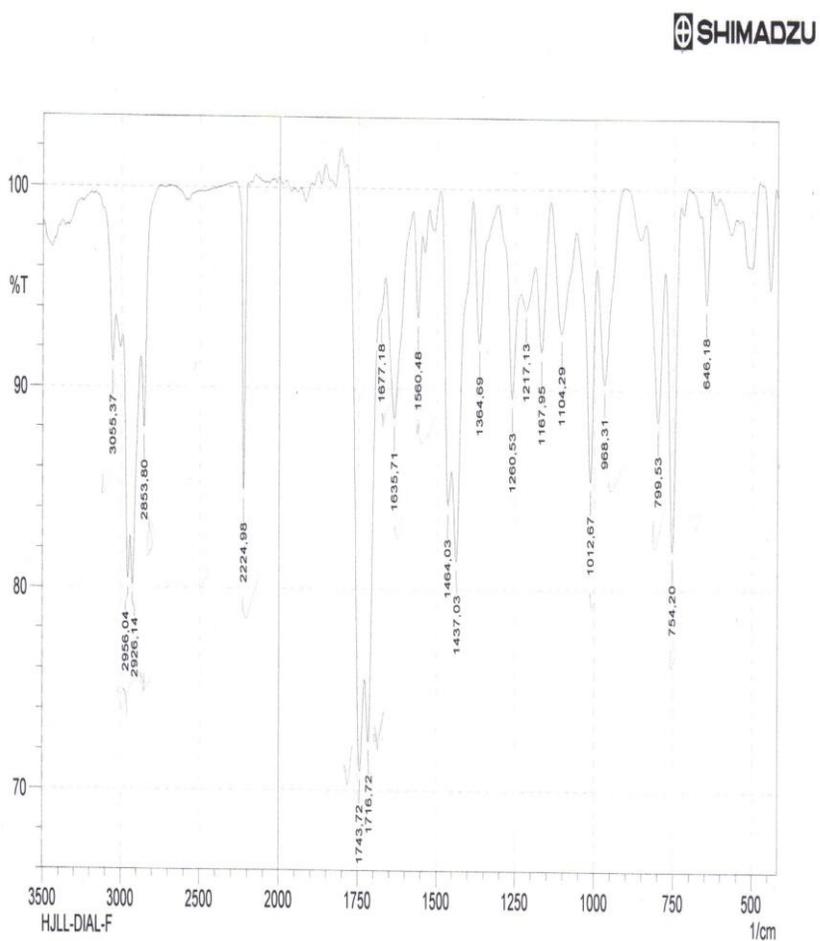
	<b>Desplazamiento químico (<math>\delta</math> ppm)</b>
 <p>(Z)</p>	$H_e = CN_{trans} + H_{cis} + CH_2_{gem}$ $H_e = 0.58 + 0.44 + 0 + 5.25 = 6.27 \text{ ppm}$ $H_f = CN_{gem} + H_{cis} + CH_2_{trans}$ $H_f = 0.23 + 0 - 0.29 + 5.25 = 5.19 \text{ ppm}$
 <p>(E)</p>	$H_e = CN_{cis} + H_{trans} + CH_2_{gem}$ $H_e = 0.78 + 0.44 + 0 + 5.25 = 6.47 \text{ ppm}$ $H_f = CN_{gem} + H_{trans} + CH_2_{cis}$ $H_f = 0.23 + 0 - 0.26 + 5.25 = 5.22 \text{ ppm}$

El hecho de que en el espectro de la Fig.10 solo se observen las señales correspondientes al isómero (E) del 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **108**, se debe a que el isómero (Z) del 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo esta presente en muy baja cantidad como consecuencia del bajo rendimiento de la reacción.

La Fig. 11 corresponde al espectro FT – I.R del cetoéster dialquilado **108**, en dicho espectro se observan: una absorción a  $3055.37 \text{ cm}^{-1}$  originada por la vibración de estiramiento =C-H presente en el anillo aromático, dos bandas de vibración a  $1635.71$  y  $1560.48 \text{ cm}^{-1}$  debida a dobles enlaces C=C en el anillo aromático.

A  $799.53$  y  $754.20 \text{ cm}^{-1}$  aparecen dos bandas de flexión fuera del plano correspondientes a =C-H presentes en anillos aromáticos con disustitución 1,2

(orto), en este caso no es posible observar los armónicos típicos presentados por sistemas aromáticos debido a que estas absorciones están enmascaradas por las bandas de estiramiento del grupo C=O del éster a 1743.72  $\text{cm}^{-1}$  y del grupo C=O de la cetona a 1716.72  $\text{cm}^{-1}$



**Fig. 11** Espectro F.T – I .R de *(E)*-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo **108**

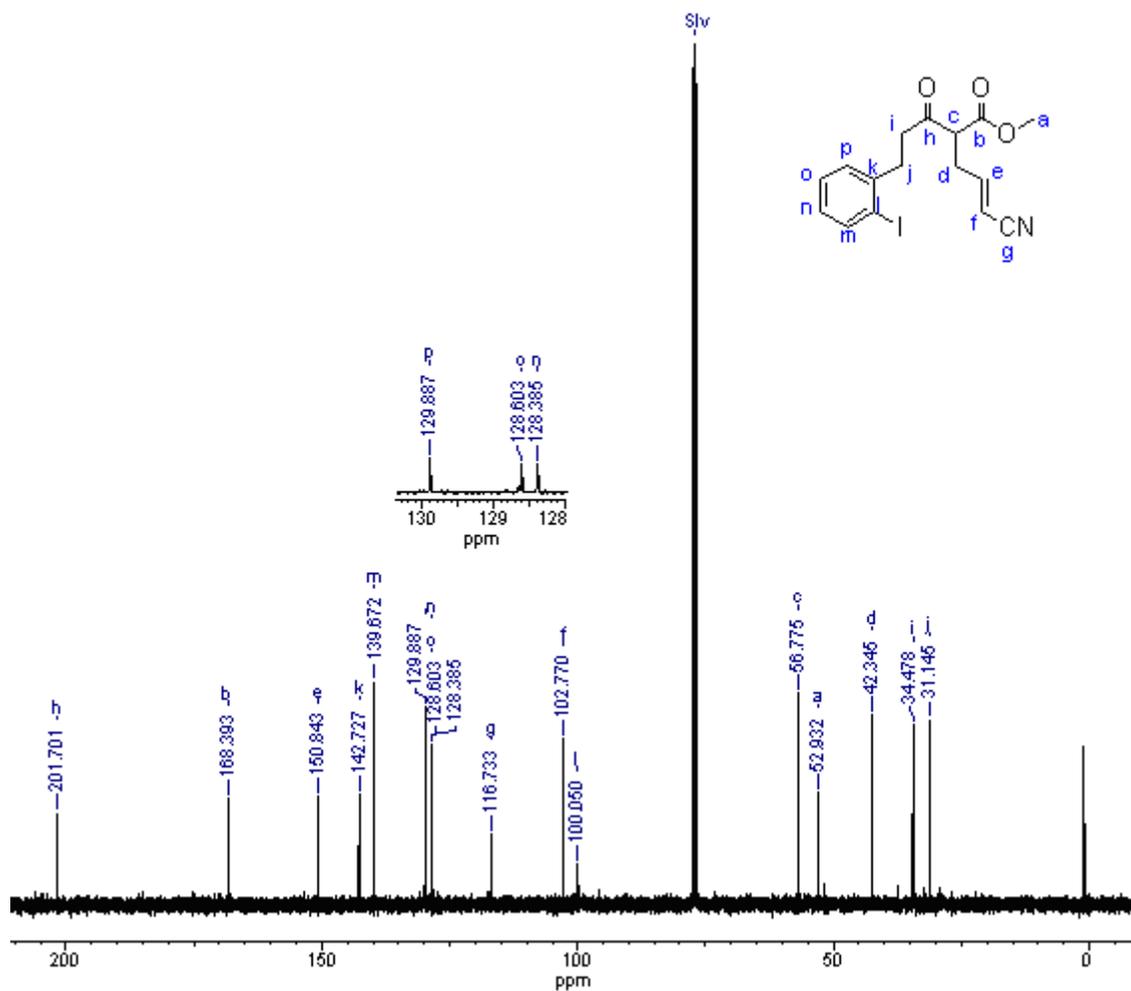
Tres absorciones consecutivas; una a 2956.04  $\text{cm}^{-1}$  debida a una banda de tensión C-H del grupo metilo del éster, dos absorciones a 2926.14 y 2853.80  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a las vibraciones de estiramiento asimétrico y simétrico C-H de los metilenos. A 2224.98  $\text{cm}^{-1}$  una absorción originada por la vibración de tensión del triple enlace C-N del grupo ciano.

Una absorción a 1677.18  $\text{cm}^{-1}$  debida a la vibración de estiramiento C=C de la olefina con sustituyentes en posición trans, dos absorciones a 968.31 y 1012.67  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a las vibraciones fuera del plano del grupo =C-H.

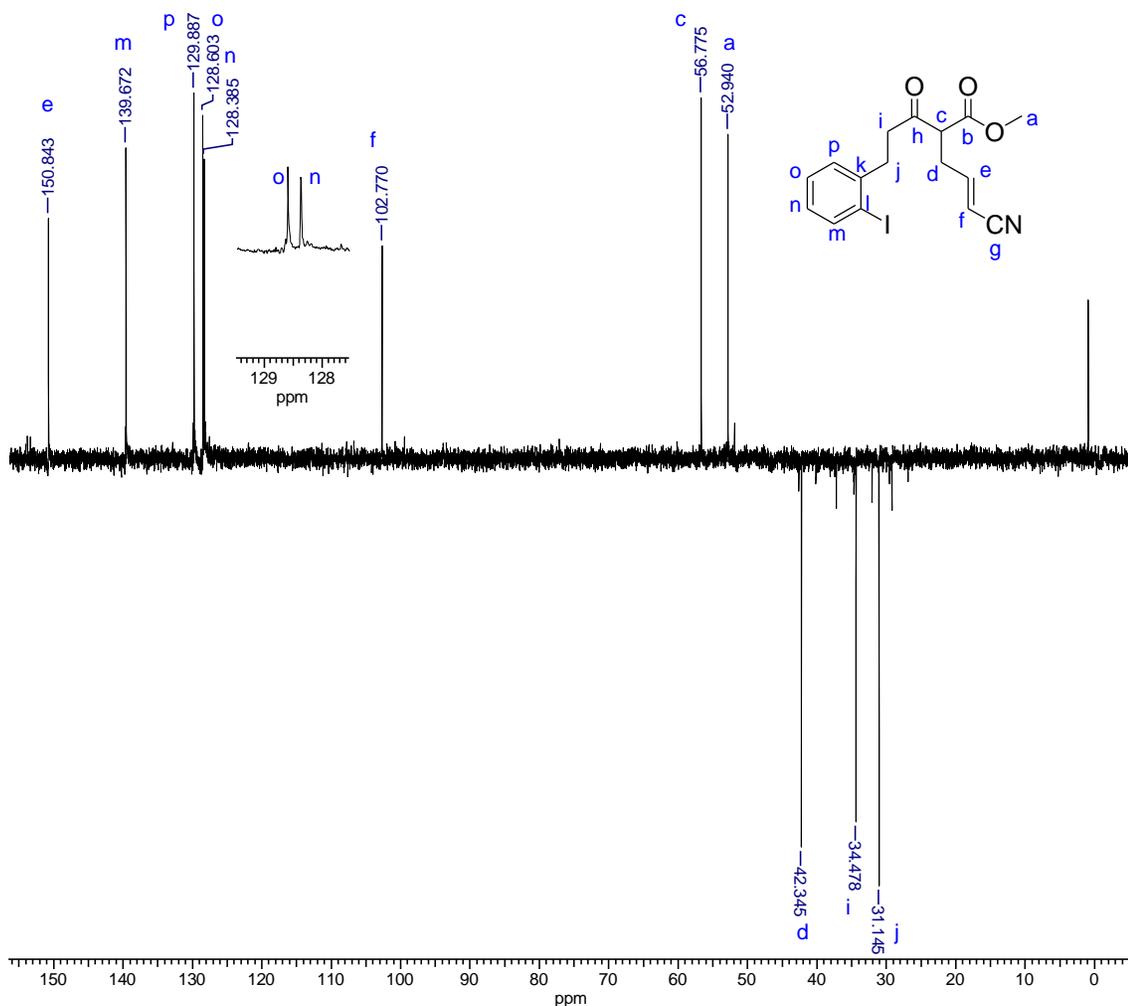
Las figuras 12 y 13 presentan los espectros  $^{13}\text{C}$  – RMN y DEPT del dialquilado **108**. El espectro  $^{13}\text{C}$  – RMN del dialquilado **108** permite confirmar la presencia de carbonos que hacen parte de grupos carbonilo de cetona C - h y de éster C - b en la región comprendida entre 202 - 168 ppm, en la región entre 151 - 100 ppm aparecen las señales de los carbonos que hacen parte del anillo aromático C - k, C - m, C - p, C - o, C - n, C - l, además aparecen tres señales correspondientes a los carbonos C - e, C - g y C - f los cuales hacen parte del apéndice alílico unido al metileno activo. En la región comprendida entre 57 - 30 ppm se pueden observar las señales correspondientes al carbono del grupo metoxi C - a y el carbono metínico C - c, esta ultima aparece a campo mas bajo respecto a la mostrada en la figura 7, podría pensarse que esto se debe al efecto desprotector que induce el apéndice alílico unido directamente al metileno activo, en esta región también es posible observar las señales correspondientes a los dos carbonos metilénicos en posiciones  $\alpha$  C - j y  $\beta$  C - i al anillo aromático.

En el espectro DEPT del dialquilado **108** se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos m, p, o, n que hacen parte de los grupos =C-H del anillo aromático en la región comprendida entre 140 - 128 ppm, también es

posible observar dos señales una a 150.843 ppm y otra a 102.770 ppm, dichas



**Fig. 12** Espectro  $^{13}\text{C}$  – RMN de (*E*)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (**108**)

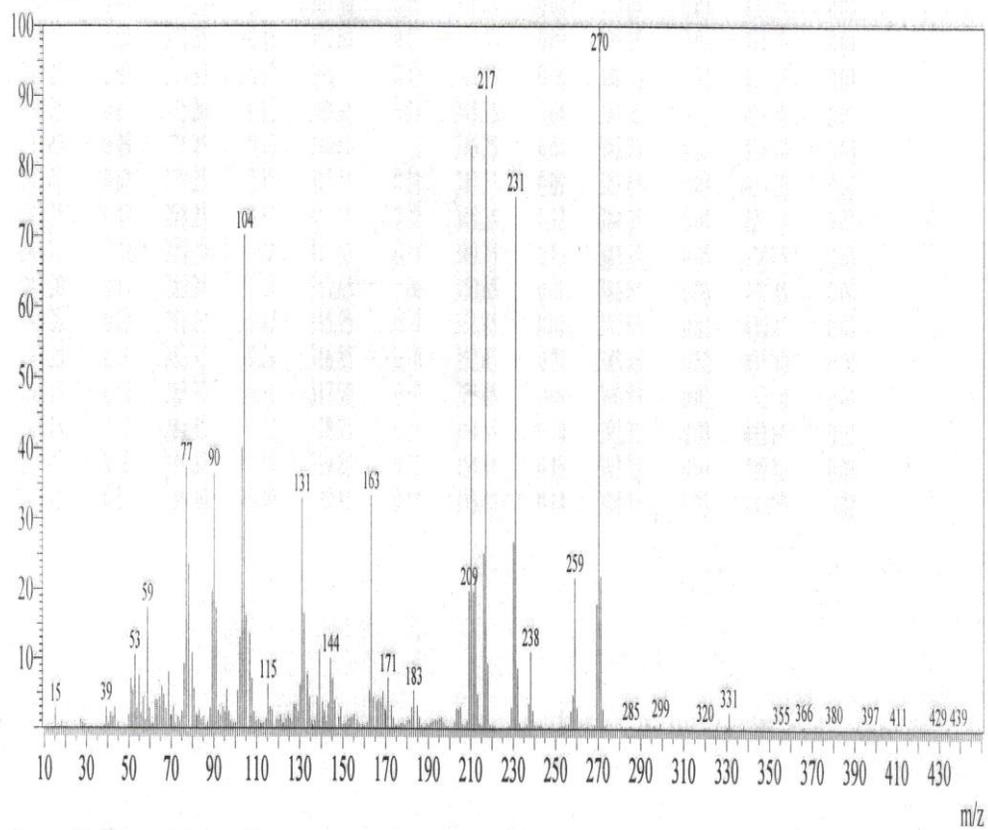


**Fig. 13** Espectro DEPT de *(E)*-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo(**108**)

señales corresponden a los carbonos beta e y alfa f al grupo ciano del apéndice alílico. A 52.940 ppm aparece la señal correspondiente al C – a el cual hace parte del grupo metilo del éster, enseguida a 56.775 ppm aparece la señal correspondiente al carbono metínico C – c la cual confirma que el compuesto **107** ha sido alquilado en el metileno activo. En la región entre 43 – 31 ppm aparecen

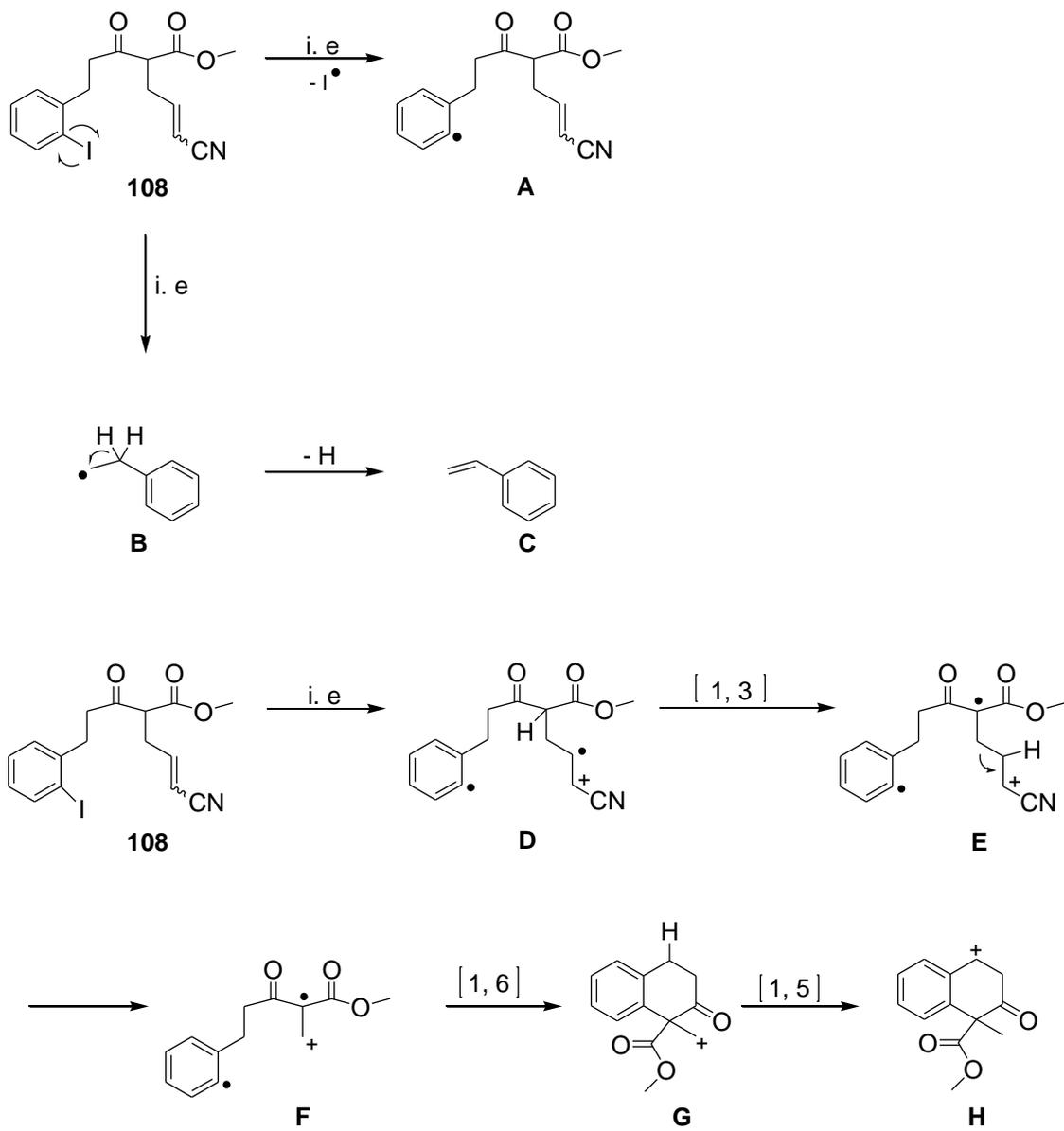
las señales correspondientes a los carbonos metilénicos C - i, C - j  $\beta$  y  $\alpha$  al anillo aromático, en esta región también se puede observar la señal correspondiente al carbono metilénico C - d en posición  $\gamma$  al grupo ciano.

La Fig. 14 corresponde al espectro de masas del  $\beta$ -cetoéster dialquilado **108**, en esta figura se observan tres picos representativos: el primero con  $m/z = 104$  característico del fragmento C el cual es generado a partir de **108** por impacto electrónico y posterior pérdida de hidrogeno desde el radical bencilo B (Esquema 33), le sigue un pico con  $m/z = 217$  el cual corresponde al catión H, dicho catión se forma cuando ocurre una transferencia de hidrogeno [1, 3] en cation dirradical D, seguido de una ruptura heterolítica, un cierre de anillo [1, 6] y posterior migración de hidrogeno [1, 5] en el cation G. El pico base  $m/z = 270$  corresponde al fragmento A el cual se forma por pérdida de yodo radical desde **108** mediante impacto electrónico.



**Fig. 14** Espectro de Masas de *(E)*-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo(**108**)

### Esquema 33



Las figuras 15 y 16 corresponden al espectro HSQC del dialquilado **108**, debe tenerse en cuenta que en dichas figuras el espectro DEPT (vertical) aparece en fase inversa, así las señales correspondientes a los carbonos metilénicos aparecen hacia arriba mientras que las señales correspondientes a los carbonos metílicos y metínicos aparecen hacia abajo.

En la Fig. 15 se observan cinco correlaciones : la primera es la correlación del carbono C – e  $\delta = 150.843$  ppm con el hidrogeno H – e  $\delta = 6.613 - 6.536$  ppm cuyo patrón de multiplicidad corresponde a un multiplete, le sigue la correlación entre el carbono C – m  $\delta = 139.672$  ppm y el doblete correspondiente al hidrogeno H – m  $\delta = 7.818$  ppm, luego aparece la correlación entre el carbono C – p  $\delta = 129.887$  ppm y el protón H – p  $\delta = 7.300 - 7.209$  ppm, a continuación aparece la correlación del carbono C – o  $\delta = 128.603$  ppm y el protón H – o  $\delta = 6.938 - 6.895$  ppm cuya multiplicidad corresponde a un multiplete, sigue la correlación entre el C – n  $\delta = 128.385$  ppm y el protón H – n cuyo patrón de multiplicidad aparece como un multiplete  $\delta = 7.300 - 7.209$  ppm.

En la Fig. 16 se observan siete correlaciones: una correspondiente al carbono C – f  $\delta = 102.770$  ppm con el multiplete del protón H – f  $\delta = 5.407 - 5.358$  ppm, sigue la correlación correspondiente al carbono C – c  $\delta = 56.775$  ppm con el protón H – c cuyo patrón de multiplicidad es un triplete  $\delta = 3.578$  ppm, luego aparece la correlación entre el carbono C – a  $\delta = 52.940$  ppm y los protones H – a  $\delta = 3.719$  ppm cuya señal corresponde a un singulete, mas a campo alto se observa la correlación entre el carbono C - d  $\delta = 42.345$  ppm y sus dos protones diasterotópicos H – d cuyas señales son dos multipletes con  $\delta = 2.970 - 2.932$  ppm y  $\delta = 2.851 - 2.772$  ppm , continuando hacia campo alto se observa la

correlación correspondiente al carbono C – i  $\delta = 34.478$  ppm con los protones H – i  $\delta = 3.036 - 3.006$  ppm cuya señal corresponde a un multiplete, finalmente aparece la correlación entre el carbono C – j  $\delta = 31.145$  ppm y los protones H – j  $\delta = 2.757 - 2.712$  ppm cuyo patrón de multiplicidad es un multiplete.

Las figuras 17 a 23 corresponden al espectro  $^{13}\text{C} - ^1\text{H} - \text{HMBC}$  del dialquilado **108**. En la Fig. 17 se observan tres correlaciones a saber: Una corresponde al acoplamiento del carbono C – p  $\delta = 129.887$  ppm con el protón H – o  $\delta = 7.300 - 7.209$  ppm a dos enlaces, la señal correspondiente a dicho protón es un multiplete, luego aparece la correlación que corresponde al acoplamiento a tres enlaces entre el carbono C – o  $\delta = 128.603$  ppm y el protón H – m  $\delta = 7.818$  ppm el cual presenta un doblete como patrón de multiplicidad, finalmente se observa la correlación correspondiente al acoplamiento entre el carbono C – n a tres enlaces  $\delta = 128.385$  ppm con el protón H – p  $\delta = 7.300 - 7.209$  ppm cuya señal aparece como un multiplete.

En la Fig. 18 se observan cuatro correlaciones: una corresponde al acoplamiento a tres enlaces del carbono C – g  $\delta = 116.733$  ppm con el protón H – e  $\delta = 5.407 - 5.358$  ppm cuya señal aparece como un multiplete, enseguida aparece la correlación correspondiente al acoplamiento del carbono C – l  $\delta = 100.050$  ppm con los protones H – n y H – p  $\delta = 7.300 - 7.209$  ppm a tres enlaces, otra correlación corresponde al acoplamiento C – l y el doblete correspondiente a los protones H – m  $\delta = 7.818$  ppm mediante dos enlaces, finalmente se observa el acoplamiento C – l y H – o  $\delta = 6.938 - 6.895$  ppm mediante cuatro enlaces.

Es posible observar dos correlaciones en la Fig. 19 : la primera corresponde al acoplamiento del carbono C – c  $\delta = 56.775$  ppm mediante tres enlaces con multiplete correspondiente al protón H – e  $\delta = 6.613 - 6.536$  ppm, la segunda

es representativa del acoplamiento del carbono C – i  $\delta = 34.478$  ppm a través de cuatro enlaces con el multiplete representativo del protón H – p  $\delta = 7.300 - 7.209$  ppm .

En la Fig. 20 se observan nueve correlaciones, cinco de ellas corresponden al acoplamiento del carbono C – h  $\delta = 201.701$  ppm: la primera ( de izquierda a derecha) representa el acoplamiento con el triplete correspondiente al protón metínico H – c  $\delta = 3.578$  ppm a través de dos enlaces, la segunda es representativa del acoplamiento con los protones H – i  $\delta = 3.036 - 3.006$  ppm a través de dos enlaces, la tercera y cuarta corresponden a los acoplamientos a través de tres enlaces con los protones diasterotópicos H – d cuyas señales son dos multipletes con  $\delta = 2.970 - 2.932$  ppm y  $\delta = 2.851 - 2.772$  ppm, la quinta corresponde al acoplamiento con los protones metilénicos H – j cuya multiplicidad corresponde a un multiplete con  $\delta = 2.757 - 2.712$  ppm. Las dos correlaciones siguientes corresponden a los acoplamientos del carbono C – b  $\delta = 168.393$  ppm con los tres hidrógenos H – a  $\delta = 3.719$  ppm del metilo del éster y con el protón metínico H – c  $\delta = 3.578$  ppm a tres y dos enlaces respectivamente, la correlación siguiente es representativa del acoplamiento entre el carbono C – e  $\delta = 150.843$  ppm y el protón H – c a través de tres enlaces, finalmente aparece la correlación del carbono C – k  $\delta = 142.727$  ppm con los hidrógenos metilénicos H – i.

En las figuras 21 y 22 se observan tres correlaciones: la primera es representativa del acoplamiento a cuatro enlaces entre el carbono C – p y los protones metilénicos H – i. En la Fig. 21 se observa el acoplamiento entre el carbono C – f  $\delta = 102.770$  ppm y el protón diasterotópico H – d  $\delta = 2.851 - 2.772$  ppm a través de tres enlaces, también es posible observar el acoplamiento entre el carbono C – l y los protones metilénicos H – i a través de cuatro enlaces.

El acoplamiento a través de cuatro enlaces entre el carbono C – c y los protones metilénicos H – j se muestra en la Fig.23, en esta figura también se observa la correlación correspondiente al acoplamiento entre el carbono C – d y los protones metilénicos H – i a través de cuatro enlaces, además las correlaciones correspondientes al acoplamiento del carbono C – i con los hidrógenos diastereotópicos H – d a través de cuatro enlaces y finalmente se observa la correlación entre el carbono C – j a cuatro enlaces con el protón metínico H – c.

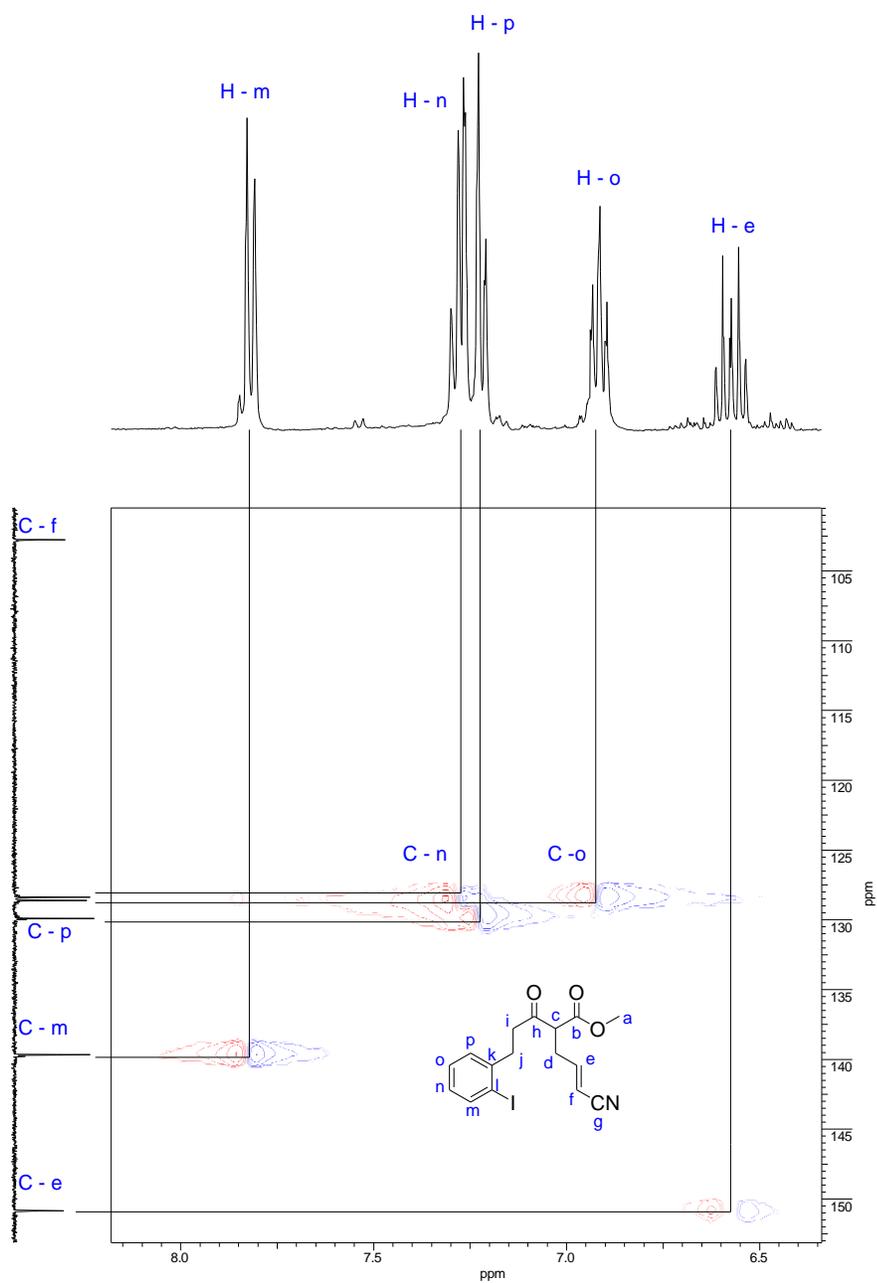
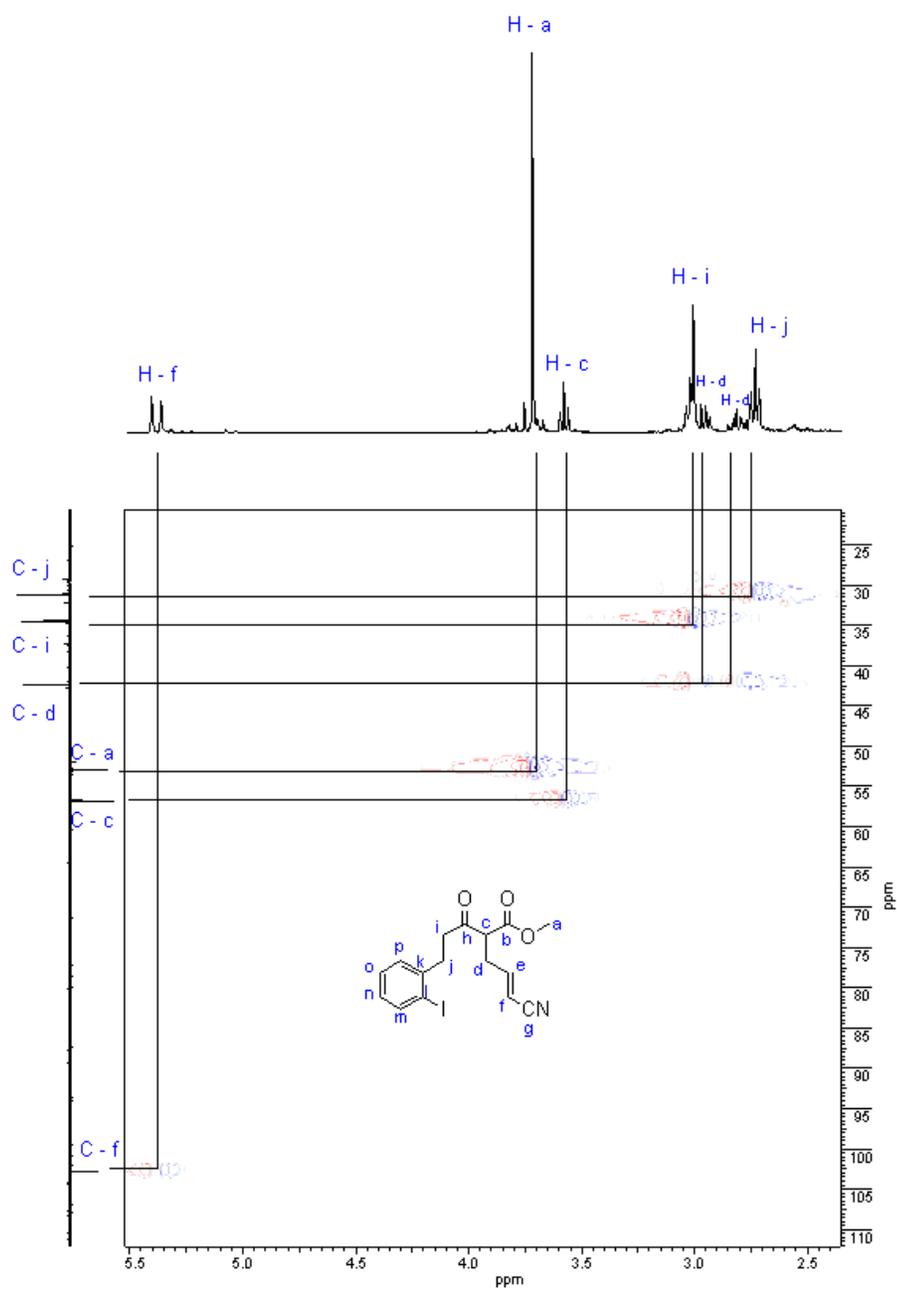
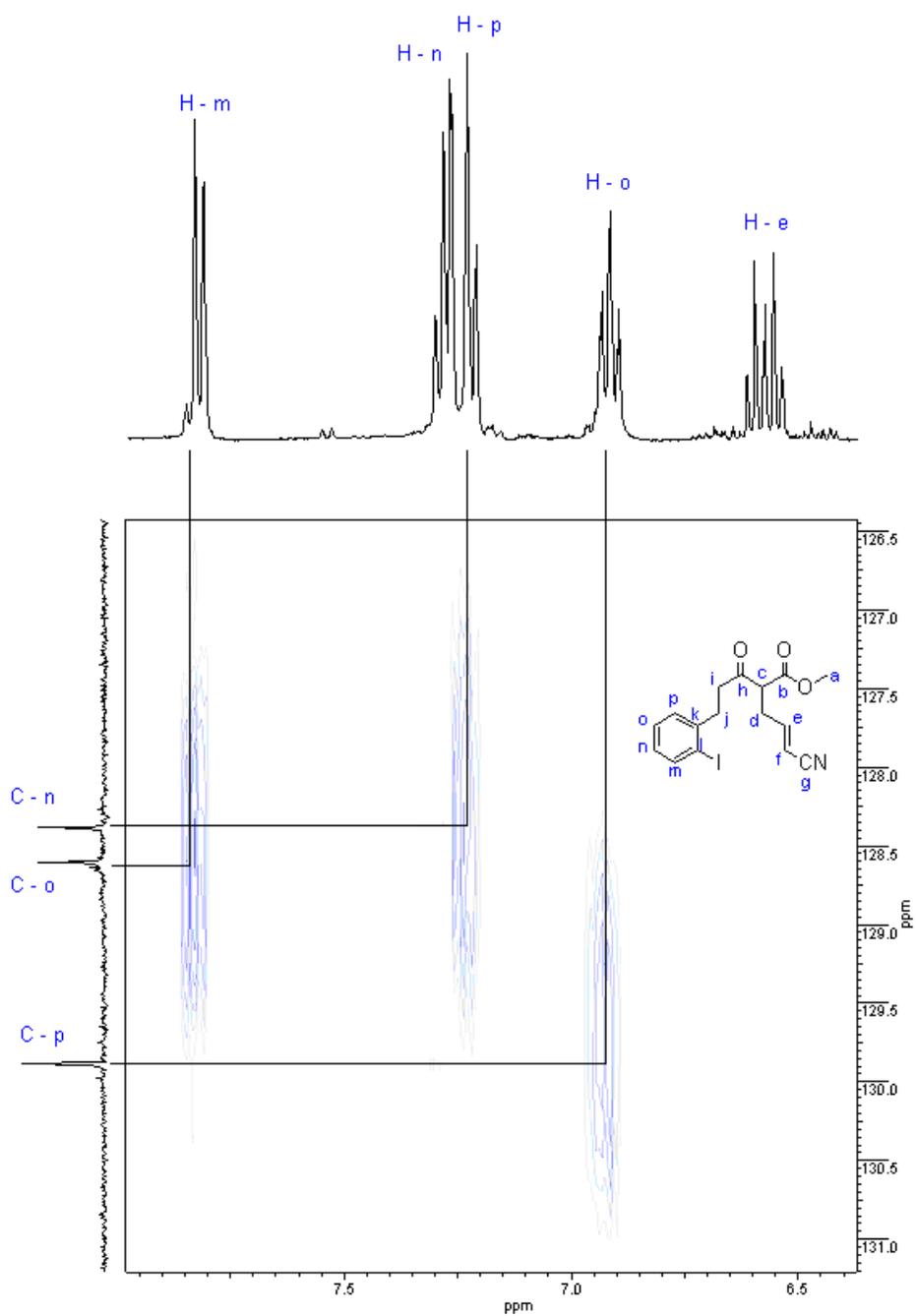


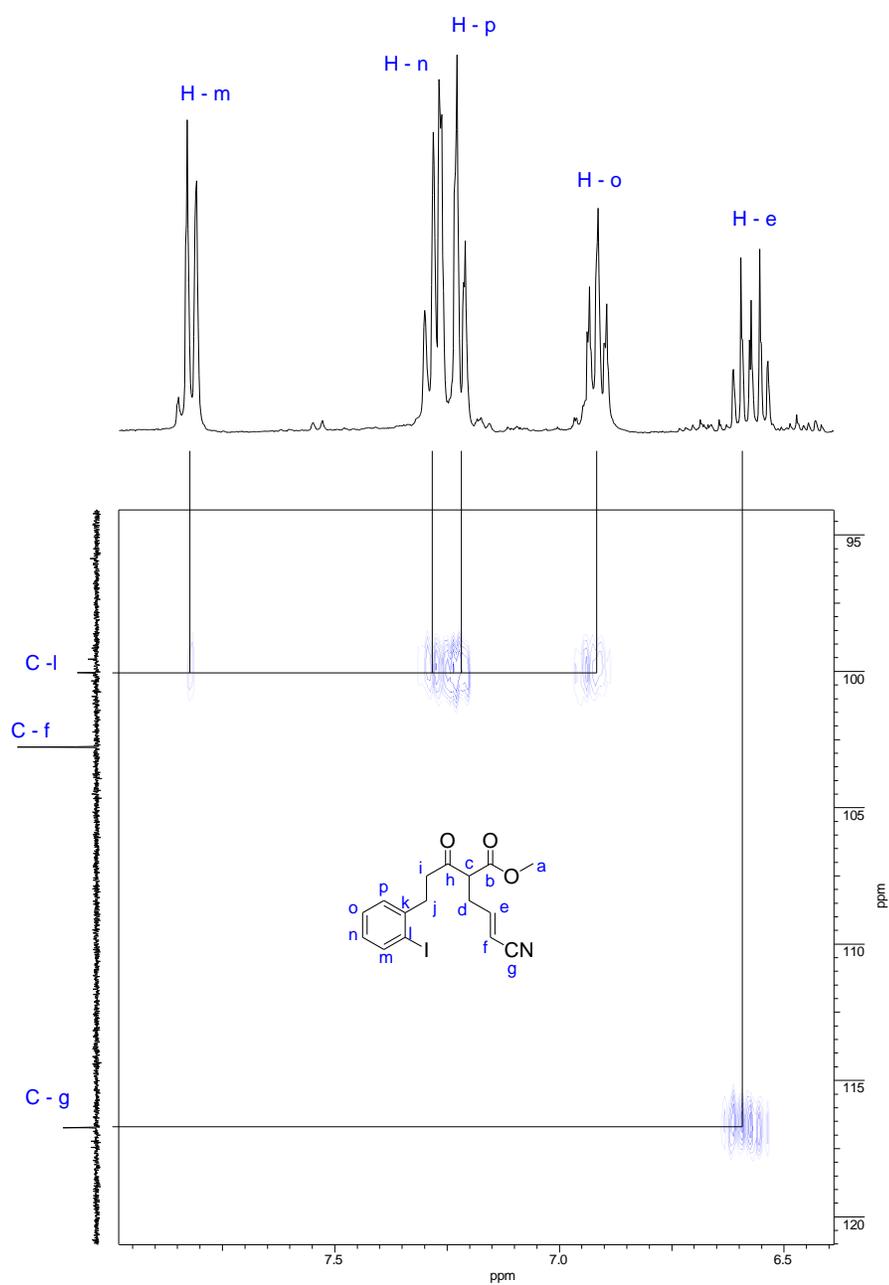
Fig. 15 Espectro HSQC de (*E*)-2-(3-(2-iodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (108)



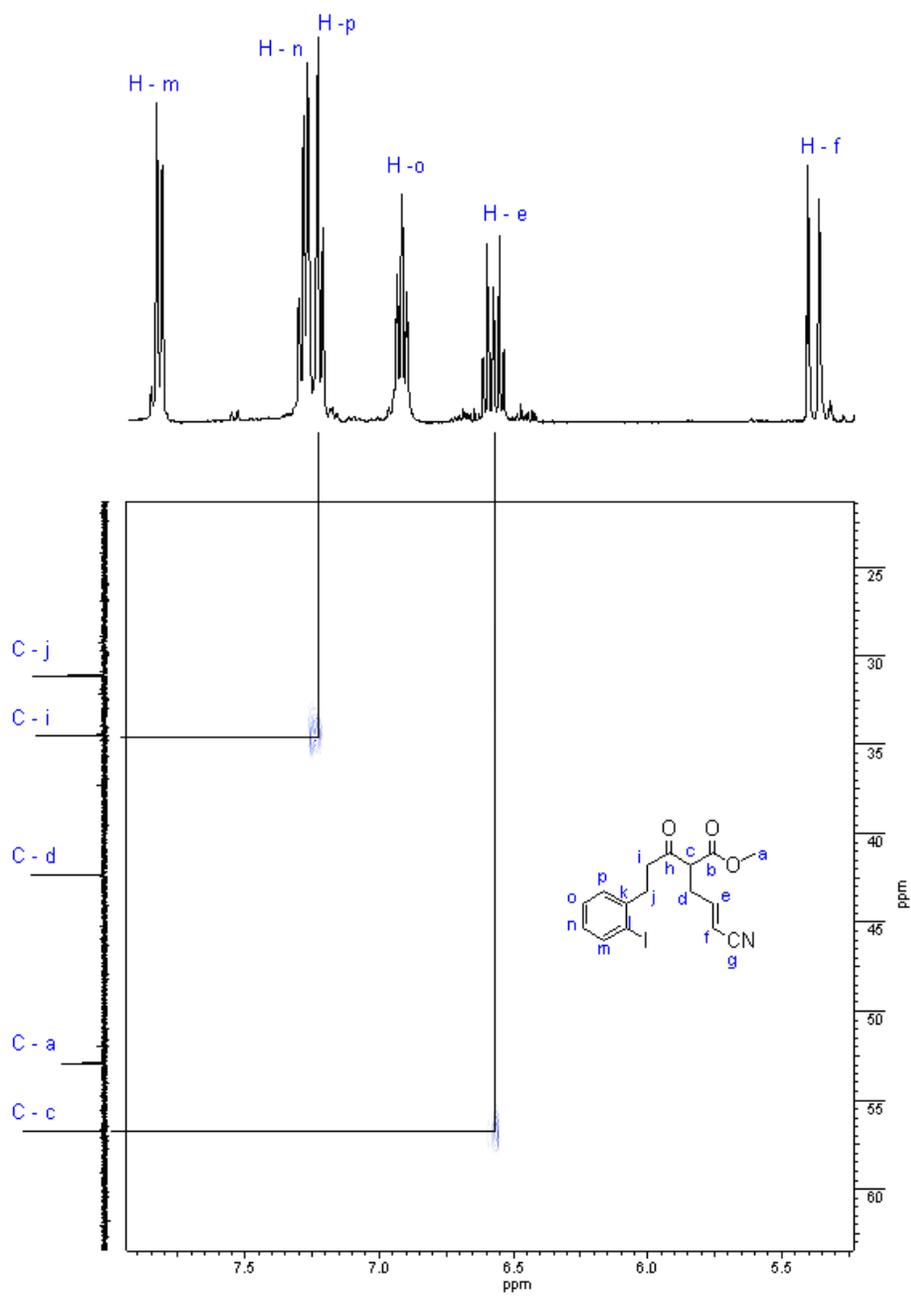
**Fig. 16** Espectro HSQC de (*E*)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (108)



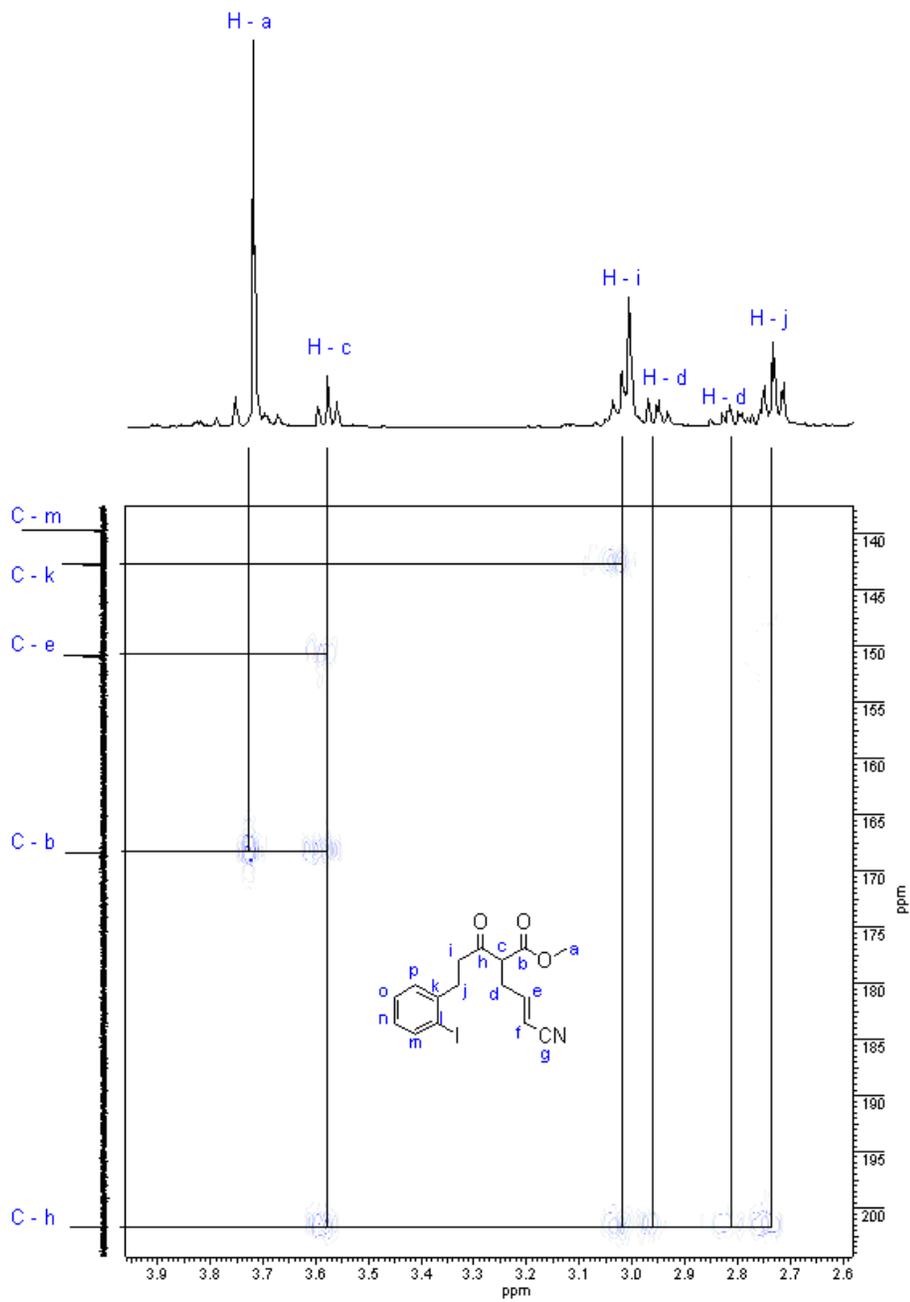
**Fig. 17** Espectro HMBC de (*E*)-2-(3-(2-iodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (108)



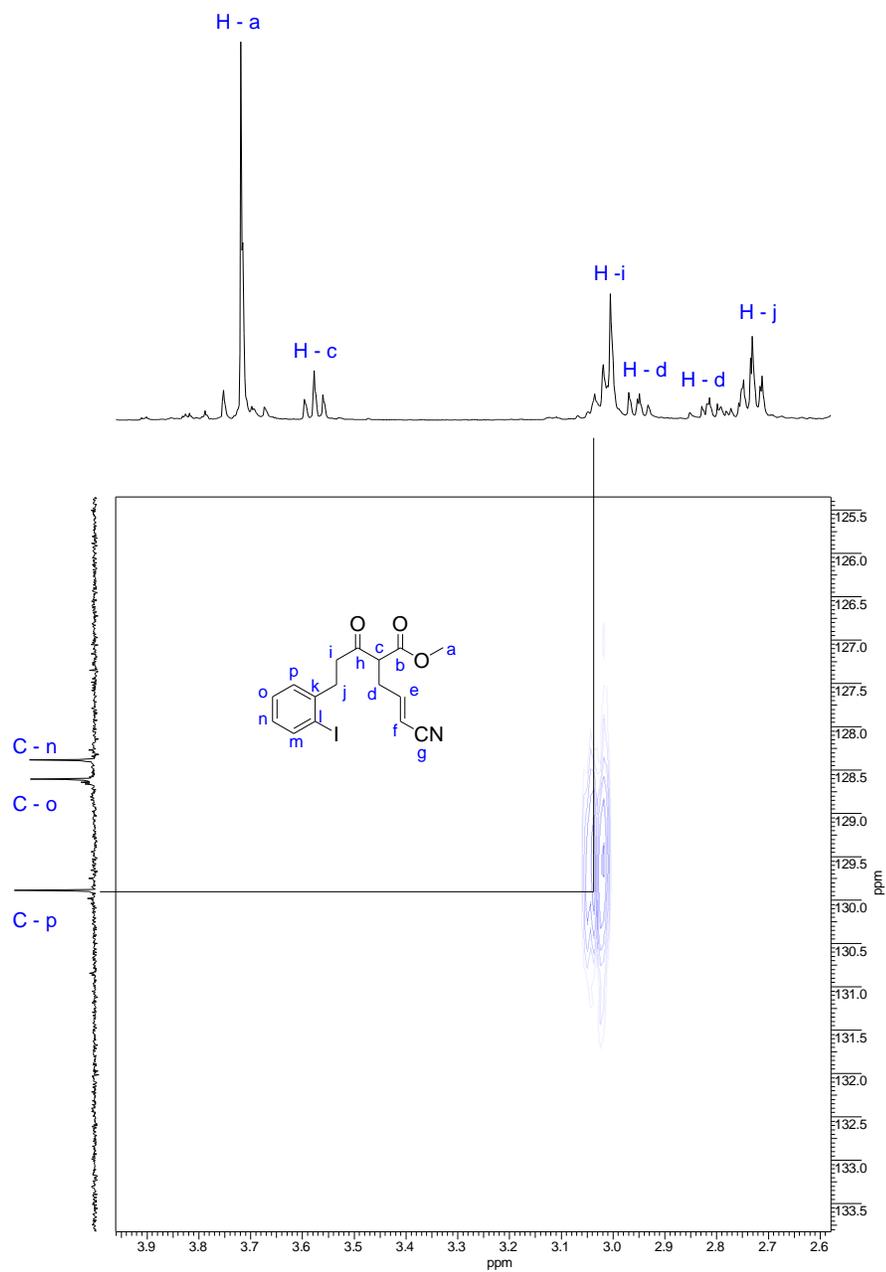
**Fig. 18** Espectro HMBC de (*E*)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (108)



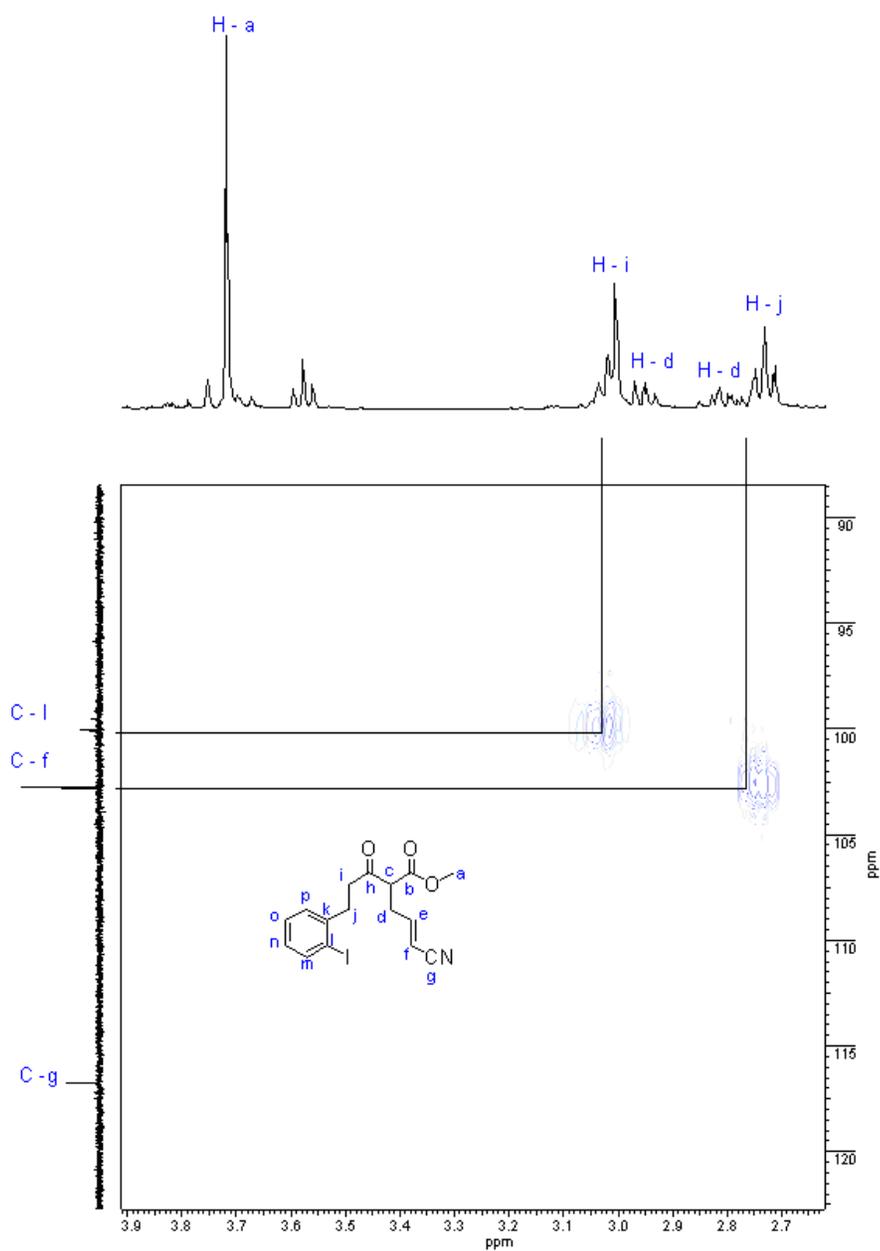
**Fig. 19** Espectro HMBC de (*E*)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (**108**)



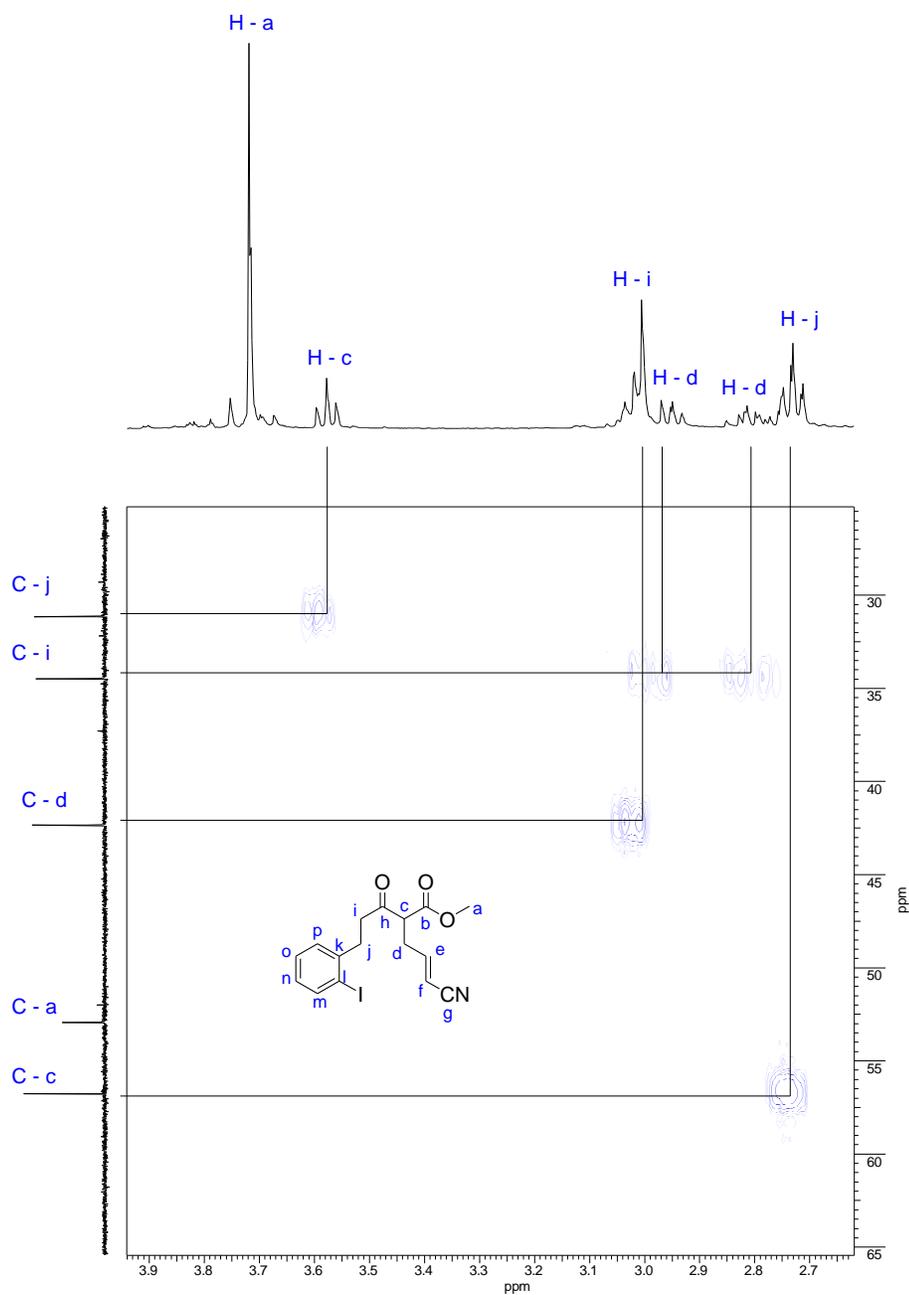
**Fig. 20** Espectro HMBC de *(E)*-2-(3-(2-iodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (108)



**Fig. 21** Espectro HMBC de (*E*)-2-(3-(2-iodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (108)



**Fig. 22** Espectro HMBC de *(E)*-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (108)



**Fig. 23** Espectro HMBC de (*E*)-2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo (108)

## 8. CONCLUSIONES

Se sintetizó el compuesto 2-(3-(2-yodofenil)propanoil)-5-ciano-4-en-pentanoato de metilo. Este precursor posee la misma utilidad sintética que el compuesto 2-(2-iodobencil)-7-ciano-3-oxo-6-heptenoato de metilo en la obtención del precursor de ciclación 3-O-benciloxima de 7-ciano-6-en- 1-(2-yodofenil)-3-heptanona propuesto inicialmente.

El rendimiento de la reacción de alquilación del 5-(2-yodofenil)-3-oxopentanoato de metilo empleando bromuro de crotononitrilo como agente alquilante mejoró considerablemente cuando se llevó a cabo a 0 °C la adición de n-BuLi y en un rango de temperatura de -76°C a -50°C la adición del agente alquilante.

El rendimiento de las reacciones de bromación alílica empleando NBS depende de la estabilidad y nucleofilicidad del radical formado a partir del sustrato.

## 9. REFERENCIAS

---

- 1 Jaramillo L. M., Loaiza A. E., Martin J., Ríos L. A., Wang P. G., Tetrahedron Letters, 2006, 47, 3909 – 3912.
- 2 a) Djerassi C., "Brominations with N-Bromosuccinimide and Related Compounds. The Wohl-Ziegler Reaction", Chem. Rev., 1948, 43: 271; b) Ziegler K., et al. Annalen der Chemie, 1942, 551: 30.
- 3 a) Morrison and Boyd, "Química Organica" 5ta. Ed., Addison Wesley Longman, 1998, Pag. 956 – 966; b) L.G. Wade, JR, "Química Organica" 2da. Ed., Prentice Hall, 1993, Pag. 911 – 917.
- 4 Morrison and Boyd, "Química Organica" 5ta. Ed., Addison Wesley Longman, 1998, Pag. 1046 – 1050.
- 5 Carey F. A., Sundberg R. J., "Advanced Organic Chemistry" 5th Ed., Springer, 2007, Part B, Pag. 21 – 35
- 6 Bernardy K. F., Poletto J. F., Nocera J., Miranda P., Schaub R. E., J. Org. Chem., 1980, 45, 4702.
- 7 Akashi Y., Takao K., Tadano K., Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1139 – 1142.
- 8 Carey F. A., Sundberg R. J., "Advanced Organic Chemistry" 5th Ed., Springer, 2007, Part B, Pag. 36.
- 9 Von Schriltz D. M., Hampton K. G., Hauser C. R., J. Org. Chem., 1969, 34, 2509.
- 10 Huckin S. N., Weiler L., J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 1082
- 11 Sum F. W., Weiler L., J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 4401
- 12 Jin Y., Roberts F., Coates R., Organic Syntheses, 2007, 84, 43
- 13 Akashi Y., Takao K., Tadano K., Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1139 – 1142

- 
- 14 Friestad G . K., Tetrahedron, 2001, 57, 5461 – 5496
  - 15 Corey E. J., Pyne S. G., Tetrahedron Letters, 1983, 24, 2821-2824
  - 16 Enholm E. J., Burroff J. A., Jaramillo L. M., Terahedron Letters, 1990, 31, 3727-3730
  - 17 Fallis A. G, Brinza I.,Tetrahedron, 1997, 53, 17543 – 17594
  - 18 a) Wadsworth W. S. Jr. , Emmons W. D., J Am Chem Soc. 1961, 83, 1733. b) Boutagy J., Thomas R., Chem Rev. 1974, 74, 9
  - 19 Texier F., Villemin D., Ricard M., Moison H. , Foucaud A., Tetrahedron, 1985, 41, 1259
  - 20 Dehmlow E. V., Kunesh. Synthesis. 1985, 3, 320-321
  - 21 Bowman W.R., Stephenson P., Young A.R., Tetrahedron. 1996, 52, 11445-11462
  - 22 Curran P., Zhang D., Quisheng. Adv. Synth. Catal. 2003, 345(3), 329-332
  - 23 El Bialy S. A. A., Braun H., Tietze L. F., Synthesis, 2004, 14, 2249 – 2262
  - 24 Semmelhack M.F., Jones L.D., J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 8629
  - 25 Bryson T.A., Smith D.C., Krueger S.A., Tetrahedron Lett. 1977, 6, 525
  - 26 Ikeda M., Hirose K.I., El Bialy S.A. A., Chemm. Pharm. Bull. 1998, 46, 1084
  - 27 Narasaka K., Kitamura M., Synlett 2001, 974
  - 28 Bryce M.R., Gardiner J.M., Horton P.J., Chemm. Res., Synop. 1989, 1
  - 29 Nagasaka T., Sato H., Saeki S., Tetrahedron: Assymetry, 1997, 8, 191
  - 30 Tietze L.F., Steck P.L., Eur. J. Org. Chem. 2001, 4353
  - 31 Fuchs P.L., Jin Z., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 5253
  - 32 Tietze L.F., Schirock H., J. Am. Org. Chem. Soc. 1999, 121, 10264
  - 33 Tietze L. F., “Domino Reactions in Organic Sinthesis”, Chem. Rev., 1996, 96, 115 – 136

---

34 Vogel A . I., "Voguel's Text Book Of Practical Organic Chemistry" 5th Ed., Longman Scientific And Technical, 1989, Pag. 695

35 Binkley R. W., Goewey G. S., Johnston J., "Regioselective ring opening of selected benzylidene acetals. A photochemically initiated reaction for partial deprotection of carbohydrates". J. Org. Chem., 1984, 49: 992

36 Carey F. A., Sundberg R. J., "Advanced Organic Chemistry" 5th Ed., Springer, 2007, Part A, Pag.986 - 988

37 Carey F. A., Sundberg R. J., "Advanced Organic Chemistry" 5th Ed., Springer, 2007, Part A, Pag.986 - 988

38 Zard S. Z., "Radical Reactions in Organic Synthesis", Oxford University Press, 2003, Pag. 9 - 11