

**SÍNTESIS DE UN ÉTER DE OXIMA PARA CICLACIÓN TANDEM
VÍA RADICALES**



ALBA MILENA LÓPEZ CASAÑAS

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POPAYÁN
2006**

**SÍNTESIS DE UN ÉTER DE OXIMA PARA CICLACIÓN TANDEM
VÍA RADICALES**

ALBA MILENA LÓPEZ CASAÑAS

Monografía para optar al título de
Química

Director
JAIME MARTÍN FRANCO
Doctor en Ciencias Química

Co-Director
ALIX E. LOAIZA
Candidata a Doctora en Ciencias Química

UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POPAYÁN
2006

Nota de aceptación

Director

JAIME MARTÍN FRANCO

Doctor

Jurado

JUAN CARLOS ARGOTI

Magíster

Jurado

FABIO CABEZAS

Doctor

Fecha de Sustentación: Popayán, Junio 14 de 2006

DEDICATORIA

A Dios, la luz que me dio la vida, de quién le heredé lo artista e investigativa que soy y como dijo

Albert Einstein, todo es relativo, en su teoría especial de la relatividad, pero lo único y

verdaderamente absoluto es la existencia del creador.

R. M.

“Le ruego tener paciencia con los asuntos sin resolver de su corazón. Trate de amar las preguntas como si fuesen cuartos cerrados o libros escritos en idiomas extraños. No busque las respuestas que aún no le pueden ser reveladas, porque Ud. no podría vivirlas. El punto es que hay que vivirlo todo. Viva las preguntas ahora. Tal vez entonces, algún día lejano en el futuro, Ud. gradualmente, sin que se dé cuenta, vivirá su camino hasta llegar a la respuesta.”

Rainer María Rilke

RECONOCIMIENTOS

Con especial agradecimiento:

A mi mejor amigo, Jesús de Nazareth, el que sabe de antemano mis sueños, mis proyectos, mi mayor confidente, el que me ama profundamente y está muy interesado en cada detalle de mi diario vivir.

A mi familia, especialmente a mi padre, q.e.p.d., que se fue durante este pequeño sueño, pero siempre vivirá en mí y sé que está en algún lugar del universo, a mi madre; a mi tía Amparo; a mi mamita "por profesarme su cálido amor," a mi hermana Beatriz, a mi prima Clara Isabel y a mi cuñado Walter por su apoyo incondicional.

A mis angelitos Cristian David y Luis Felipe, con mi amor les digo que el futuro les espera...adelante.

A mi director de tesis, Dr. Jaime Martín, que sin conocerme me brindó la oportunidad trabajar con él y por enseñarme que sin la lucha incesante no se consigue la victoria. Además, de sus orientaciones acertadas y estimable ayuda que hicieron posible la culminación de mi preparatoria.

A la Dra. Luz Marina Jaramillo por brindarme la oportunidad de trabajar, la parte experimental de este trabajo, en el grupo de investigación S.F.M.E.R.Q.O de la Universidad del

Valle. Además de su confianza depositada en mí, así como su amabilidad y su colaboración invaluable.

A mis profesores de la Universidad del Cauca, especialmente a María Victoria Rubio, Juan Carlos Castilmas, Franklin Fajardo, Humberto Granados, Julián Sandoval, Francisco Enriquez, Paulo Enrique Acosta, Mauricio Maca, Yilton Riascos por su legado de conocimientos y por entrenarme a ser cada día mejor.

A mis jurados, M.Sc. Juan Carlos Argoti, Ph.D. Fabio Cabezas por aceptar ser jurados de mi tesis y por sus apreciaciones acertadas para perfeccionar esta monografía.

A los profesores de la Universidad del Valle, Rodrigo Abenia, Walter Torres, Jaime Restrepo, Mario Grajales por permitirme conocer la otra cara del mundo científico.

A mis profesores del Programa de Formación en Inglés, P.F.I., especialmente a William Jurado y Troy Austin Emert por permitirme conocerme más a través de este idioma.

A grupo de Inmunología y Enfermedades Infecciosas, especialmente a los doctores Julio César Klinger y Jhann Andrés Arturo por inculcarme que la ciencia no tiene sentido sin la evolución, por su calidez humana y trayectoria científica, y además, por brindarme su amor, jamás los olvidaré.

A mis compañeros, especialmente Jairo, Felipe, Luis Fernando, Fernando, Natalia, Adrián, Alex, Vilma, Carolina, Clara, Fanny, Victoria por todos los bellos momentos que compartimos.

A mis compañeros de laboratorio, José Andrés, Guillermo, Aliv, Carlos, Ana María por los pequeños instantes compartidos.

A mis compañeras de colegio, María Teresa, Maribel y Ximena por los valores que nos forjaron desde nuestra etapa escolar y que en últimas son las estrellas las que nos permiten navegar a través de la vida.

A los monitores de la sala de sistemas, especialmente a Juan José Agredo, Peter Emerson, Andrés Sarria, Carlos Benavides, Andrés Medina por sus aportes y su valiosa ayuda.

A mi amigo, Juan Pablo quien ha estado conmigo en los momentos más difíciles de mi vida, por sus maravillosos consejos y por toda esa bella amistad que hemos edificado todos estos años.

A Álvaro, aunque no te conozco lo suficiente, gracias por estar en estos momentos difíciles de mi vida. Sé que vas a ser un excelente Dr., un nuevo sendero te espera por construir.

*Al Dr. Víctor Jácome por su entusiasmo e interés en seguir adelante con el proyecto y Al Ing.
Carlos Tobar por una amistad que renace, gracias por tus aportes para la presentación final.*

*A la Dra. María Teresa López Cobo por sutiles enseñanzas que me han permitido crecer más en
la vida.*

Al personal administrativo y directivo de la Universidad del Cauca por su colaboración

*A la Universidad del Valle, Universidad Nacional de Bogotá, Universidad de la Florida
(U.S.F.) por la toma de espectros.*

A todos ellos, y a los otros que no nombro pero que también estuvieron, MIL GRACIAS.

CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	xi
LISTA DE FIGURAS	13
RESUMEN	15
1. INTRODUCCIÓN	16
2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	17
2.1 Química de Carbaniones	17
2.2 Alquilación vía Enolatos	18
2.3 Química del Grupo Carbonilo	19
2.4 Síntesis de Oximas	21
2.5 Ciclación de los Radicales Centrados en Nitrógeno de los Éteres de Oxima	24
3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	25
4. OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo General	27
4.2 Objetivos Específicos	27
5. JUSTIFICACIÓN	27
6. PARTE EXPERIMENTAL	28
6.1 Solventes y Reactivos	28
6.2 Análisis e Instrumentación	28

6.3 Trabajo Sintético	29
6.3.1 Obtención de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo	29
6.3.2 Obtención de 4-yodobutino	29
6.3.3 Obtención de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo	30
6.3.4 Obtención de 2-acetil-2-(3-butinil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo)	31
6.3.5 Obtención de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo)	32
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
7.1 Obtención del tosilato 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo (20)	33
7.2 Obtención del agente alquilante 4-yodobutino (14)	36
7.3 Obtención del monoalquilado 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (15)	39
7.4 Obtención del dialquilado mixto 2-acetil-2-(3-butinil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo)	44
7.5 Obtención de la oxima (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4 pentenoato de metilo) (61)	45
8. CONCLUSIONES	50
9. ANEXOS	54
10. BIBLIOGRAFÍA	51

LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Ar	Aromático
Bn	Bencilo
BnONH₃Cl	Clorhidrato de bencilhidroxilamina
CCD	Cromatografía de Capa Delgada
CCR	Cromatografía de Columna Relámpago
d	Doblete
dt	Triplete de dobletes
Eq	Equivalentes
EtOH	Etanol
g	Gramos
IR	Infrarrojo
J	Constante de Acoplamiento
m	Multiplete
Me	Metilo
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MeOH	Metanol

RMN	Resonancia Magnetica Nuclear
Ph	Fenilo
Py	Piridina
q	Quintuplete
s	Singlete
T	Triplete
tercBuOK	Terc-Butóxido de Potásio
THF	Tetrahidrofurano

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Espectro IR-TF de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo (20)	55
Figura 2. Espectro HRMS de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo (20)	56
Figura 3. Espectro RMN ¹ H de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo (20)	57
Figura 4. Espectro IR-TF de 4-yodobutino (14)	58
Figura 5. Espectro HRMS de 4-yodobutino (14)	59
Figura 6. Espectro RMN ¹ H de 4-yodobutino (14)	60
Figura 7. Ampliación del Espectro RMN ¹ H de 4-yodobutino (14)	61
Figura 8. Espectro IR-TF de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (15)	62
Figura 9. Espectro HRMS de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (15)	63
Figura 10. Espectro RMN ¹ H de 2-acetil-5-fenil-4-	64

pentenoato de metilo (15)

Figura 11. Espectro RMN ^{13}C DEPT de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (15) **65**

Figura 12. Espectro HRMS de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo (61) **66**

Figura 13. Espectro RMN ^1H de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo (61) **67**

Figura 14. Espectro RMN ^{13}C de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo (61) **68**

RESUMEN

Las oximas y sus complejos metálicos son de interés corriente en química sintética y en áreas de la medicina, sistemas bioorgánicos, catálisis y sensores electroquímicos y electro ópticos.

Las oximas y los éteres de oxima son precursores importantes en síntesis orgánica debido a su utilización en la protección de compuestos carbonilos. La regeneración de compuestos carbonilos desde aldoximas y cetoximas se consigue con una variedad de métodos incluyendo técnicas oxidativas, reductivas y fotoquímicas.

En el presente trabajo se intentó sintetizar un éter de oxima con apéndices insaturados a partir del acetoacetato de metilo, mediante dos alquilaciones consecutivas. Aunque no se consiguió el producto deseado, probablemente porque no se estudiaron sistemáticamente las condiciones de reacción y el tiempo no alcanzó para ejecutar un mayor número de experimentos, tendientes a evaluar las modificaciones.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los éteres de oxima han incursionado vertiginosamente en procesos tandem de ciclación vía radicales,¹ particularmente por la importancia que tienen estas sustancias, como intermediarios claves de ciclación y su enorme potencial sintético en la formación de productos naturales policarbocíclicos y poliheterocíclicos.²

Particularmente, en química de alcaloides, y moléculas afines son de gran interés por su versatilidad biológica, utilizada por los químicos orgánicos para encontrar rutas eficientes y estereoselectivas para la formación de esta clase de compuestos.³

La síntesis moderna requiere reducir el número de etapas sintéticas y obtener sustancias más complejas, por consiguiente, las reacciones realizadas en un sólo pote en procesos tandem o cascada facilitan la purificación, con altos rendimientos del producto esperado y menos residuos contaminantes,⁴ motivo por el cual, el grupo de investigación en Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica (SIMERQO) se ha interesado en estudiar la naturaleza y potencial de los radicales centrados en nitrógeno, en la obtención de sistemas heterocíclicos mediante adición intermolecular o ciclación intramolecular.⁵

El primer ejemplo de ciclación intramolecular con participación de un éter de oxima fue reportado por Corey y Pyne en 1983, quienes reportaron la gran estabilidad del radical alcoxi aminilo generado (R^1O-N-R^2)⁶ durante la ciclación. Siendo uno de los inconvenientes en esta química la generación de los precursores, en el presente trabajo de investigación se estudio una ruta sintética para la construcción de un éter de oxima con apéndices insaturados derivado del acetoacetato de metilo; el producto obtenido se utilizará en un estudio posterior.

El trabajo experimental para preparar el éter de oxima precursor de ciclación se desarrolló en su totalidad en el laboratorio de Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica de la Universidad del Valle en una pasantía de investigación durante los meses de Septiembre (2004) a Febrero (2005) comprendió cuatro (4) etapas, primero se realizó la obtención del agente alquilante mediante dos reacciones secuenciales de tosilación del alcohol 3-butanol y su respectiva yodación; posteriormente se intentó la monoalquilación del acetoacetato de metilo con cloruro de cinamilo y una segunda alquilación con el agente alquilante preparado 4-yodobutino y finalmente se intentó la formación de la oxima. Posteriormente, en vista que no se alcanzó el producto deseado, se invirtió el orden de alquilación.

2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

2.1 Química de Carbaniones

El término “Carbanión” se aplica a sustancias, con carga negativa localizada sobre un átomo de carbono, esta especie tiene una participación en reacciones de alquilación como nucleófilo que ataca a otro carbono unido a un buen grupo saliente tipo halógeno o sulfonato de alquilo para la generación de un nuevo enlace carbono-carbono.

El carbono nucleofílico incluye dos tipos generales: a) Los grupos con carácter carbaniónico en compuestos organometálicos, que comúnmente se generan por reacción de un halogenuro orgánico con un metal: por ejemplo, los reactivos de Grignard y los organocúpricos; los derivados orgánicos de cinc, intermediarios en la reacción de Reformatzky y b) Los carbaniones que se generan por separación de hidrógenos α mediante una base, como sucede en las condensaciones aldólicas, de Claisen, Wittig, y similares.

La carga negativa es menor si hay un enlace covalente con un metal. Esta puede ser muy pequeña cuando la conjugación π permite que la carga resida gran parte sobre átomos electronegativos como los que encontramos en aniones enolatos de cetonas. Además esta puede ser dispersada por conjugación π a otros átomos de carbono, por efectos inductivos de heteroátomos adyacentes o por orbitales d solapados como en los iluros. Los carbaniones localizados muy concentrados requieren procesos más energéticos para llevar a cabo su formación y ellos suelen estar más dispersos y estables bajo condiciones suaves con reactivos menos potentes. El factor unificante en este rango de materiales es su común habilidad para dar productos útiles por la formación de nuevos enlaces al átomo de carbono.

Una carga negativa sobre el átomo de carbono puede generarse por cualquiera de las dos reacciones generales. En un proceso redox, un metal dona electrones al sustrato reducible, el cual puede luego perder un haluro o un saliente ión hidróxido para formarse un carbanión enlazado a un catión. Alternativamente, en una reacción ácido-base, un protón puede ser extraído desde un carbono por una base saliente cargada negativamente sobre ese carbono.

Los carbaniones son intermediarios muy reactivos importantes en la producción de un nuevo enlace al carbono que soporta la carga negativa. Los carbaniones pueden simplemente actuar como una base y aceptar un protón o pueden comportarse como un nucleófilo y atacar un átomo de carbono polarizado positivamente para generar un nuevo enlace carbono-carbono.⁷ Los carbaniones son nucleófilos eficientes que pueden atacar no sólo a otro carbono carbonílico, sino también a halogenuros de alquilo, en reacciones de alquilación.⁸

2.2 Alquilación vía enolatos

Los métodos de alquilación con participación de enolatos metálicos como β -diésteres, β -cianoésteres, β -cetoaldehídos, β -cetosulfóxidos, β -cetosulfonas, β -dicetonas y β -cetoésteres pueden llevarse a cabo empleando alcohol como solvente y el correspondiente

alcóxido como base. La presencia de dos grupos electroatrayentes favorecen la formación del enolato, por remoción de un protón proveniente del carbono situado entre ellos; generalmente la selección de la base depende de la naturaleza de la sustancia que se desea alquilar, entre las bases más empleadas se encuentran: NaOEt, K₂CO₃, NaH en THF, terc-BuOK en THF, NaOH en agua, LDA en THF. Los agentes alquilantes deben ser propensos hacia el desplazamiento nucleofílico y entre los más reactivos se encuentran aquellos que sostienen buenos grupos salientes como halogenuros y sulfonatos en sustratos primarios, alílicos y bencílicos, en comparación a otros agentes alquilantes que tienden a competir con la eliminación.

Las reacciones de alquilación no están limitadas al enolato del malonato de dietilo. Otros enolatos también sufren reacciones S_N2 con halogenuros de metilo o de alquilo primario, lo mismo que halogenuro de alilo y de propargilo para dar productos monoalquilados. Otro enolato que comúnmente se emplea es el que se obtiene a partir del acetoacetato de etilo, cianoacetato de etilo, malonitrilo, etc.

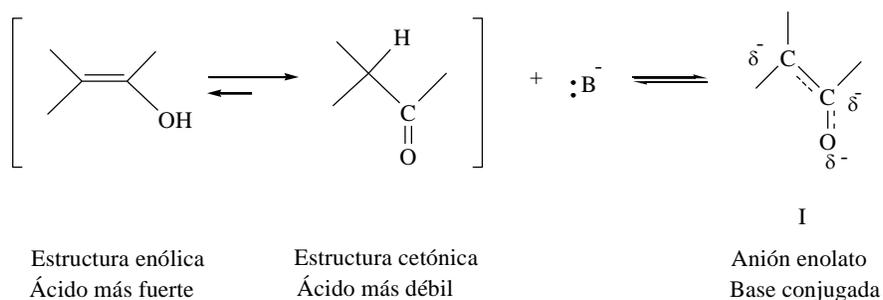
Una de las características primordiales de las especies carbaniónicas es el ataque a un halogenuro de alquilo. La reacción de alquilación es un desplazamiento S_N2 típico con presencia de un nucleófilo fuerte. Se inicia, tratando al compuesto que posee un metileno activo con una base fuerte para formar el anión enolato, el cual se comporta como nucleófilo. Por su parte, el halogenuro de alquilo es atacado por el carbanión, para generar un compuesto monoalquilado, y en muchos casos el dialquilado también. Las reacciones de alquilación son favorecidas con el uso de solventes próticos polares, y se obtienen rendimientos máximos con halogenuros alílicos primarios. Es necesario tener en cuenta que el éster alquilmalónico aún tiene un hidrógeno α ácido, que puede ser ionizable y reaccionar con otro halogenuro de alquilo para generar un éster dialquilado.⁹

2.3 Química del grupo carbonilo

La función química carbonílica esta representada por un grupo carbonilo planar que rige la química de aldehídos y cetonas especialmente de dos maneras: a) proporcionando un

no se sitúa en el carbono, sino en el oxígeno, siendo la estructura III la que contribuye mayormente a las estabilidades del híbrido de resonancia I, debido al mejor acomodamiento de la carga negativa.

En un compuesto carbonílico existe un equilibrio entre las estructura ceto y enólica, favoreciéndose ampliamente la cetónica, debido a que es más fácil separar el hidrógeno del oxígeno que del carbono, ocurriendo la conversión del ácido más fuerte en el más débil. Teniendo en cuenta que una estructura con un grupo hidroxilo unido a un carbono que forma un doble enlace, se conoce como enol y con el grupo carbonílico, se conoce como estructura ceto, el carbanión I se denomina anión enolato, siendo la base conjugada no sólo de la estructura cetónica del compuesto carbonílico, sino también de la estructura enólica. Las formas cetónica y enólicas se denominan tautómeros, ya que difieren en la posición del doble enlace y en el punto de unión del hidrógeno.



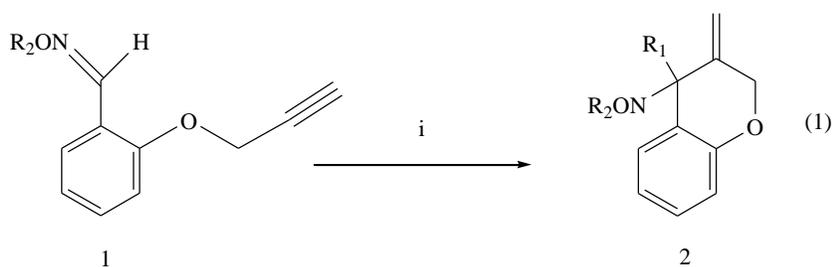
La marcada acidez de los hidrógenos α , generada por el grupo carbonilo es quizás el efecto estructural más importante de la química orgánica, puesto que da lugar a la formación de carbaniones.⁸

2.4 Síntesis de Oximas

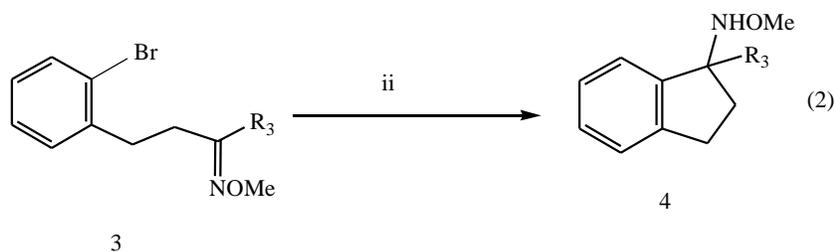
Las oximas son compuestos orgánicos altamente cristalinos, derivados de aldehídos y cetonas útiles para la purificación, caracterización y como intermediarios en la transformación de estos grupos funcionales.¹⁰ Las oximas tienen aplicabilidad en modelos bioquímicos y materiales semiconductores.^{10b}

Convencionalmente las oximas son preparadas en reflujo con una solución alcohólica de un compuesto carbonílico con hidrocloreuro de hidroxilamina y piridina. Un tratamiento de cetonas con hidrocloreuro hidroxilamina y resina de ión intercambiable (Amberlyst A-21) catalizado en etanol produce oximas en 70-100% de rendimiento, a temperatura ambiente y procedimiento de extracción sencillo.¹¹

La construcción de anillos carbocíclicos, en un buen ejemplo de las oximas que se utilizan en ciclaciones vía radicales libres según el procedimiento desarrollado por Store y Mook¹² y modificado por Booth y Colab.¹³ en la formación de anillos de cinco, seis y siete miembros mediante adición intramolecular de radicales vinilo y arilo a éteres de oxima con buenos rendimientos, como se exhibe en las ecuaciones 1 y 2



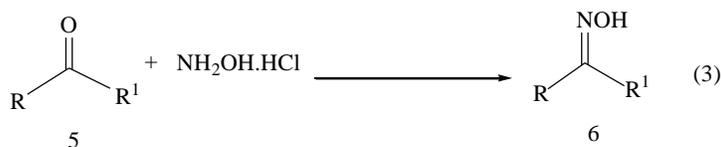
i: Bu₃SnH, AIBN, PhH, reflujo, MeCO₂H



ii: Bu₃SnH, AIBN, PhH, reflujo

R₁ y R₃ = H, Me; R₂ = Me, But, Bn

Recientemente, las oximas se han sintetizado con irradiación de microondas (MWI) a partir de cetonas, clorhidrato de hidroxilamina, acetato de sodio en etanol alcanzando diversos rendimientos.¹⁴ (Ec. 3)



i. microondas y humedad
Al₂O₃ básico

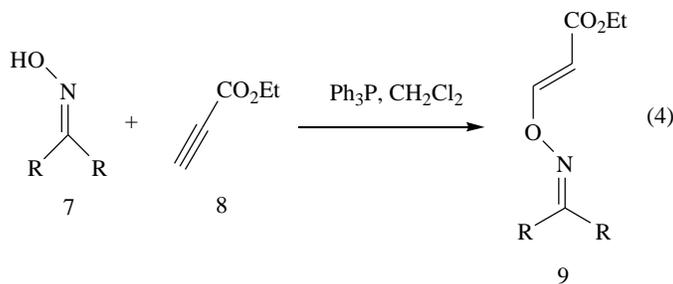
ii. maceración
tamices moleculares

R = Ar, alifática; R¹ = H, alifática

Los O-éteres cetoximas son rápidamente preparados con 15-92% de rendimiento del correspondiente cetoximas y yoduros de alquilo, preparados *in situ* desde cloruro de alquilo y yoduro de potasio. Las condiciones de catálisis de transferencia de fase son empleadas usando carbonato de potasio o hidróxido de potasio y 18-corona-6

Kizil y Murphy prepararon oximas con un 61-84% de rendimiento vía ataque de radicales alquilo sobre nitritos alquilo. Los radicales son generados *in situ* por la acción de hexabutilestaño y bromuros de alquilo o yoduros de alquilo.

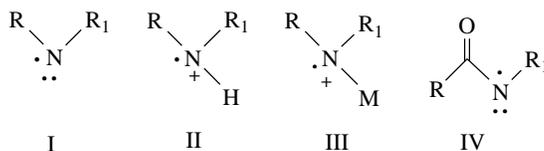
Por otra parte, Yavari y colaboradores propusieron que los O-vinil oximas (**9**) son preparados en un 68-83% de rendimiento por la adición conjugada de oximas por la adición conjugada de oximas (**7**) a propinoato de etilo (**8**) usando trifenilfosfina como catalizador. (Ec. 4)



2.5 Ciclación de los Radicales Centrados en Nitrógeno de los Éteres de Oxima

Los radicales centrados en nitrógeno han sido menos estudiados que sus análogos en carbono, a pesar de las transformaciones de los radicales centrados en nitrógeno son utilizados ampliamente en las áreas de química heterocíclica y alcaloides de núcleos pirrolidínicos.

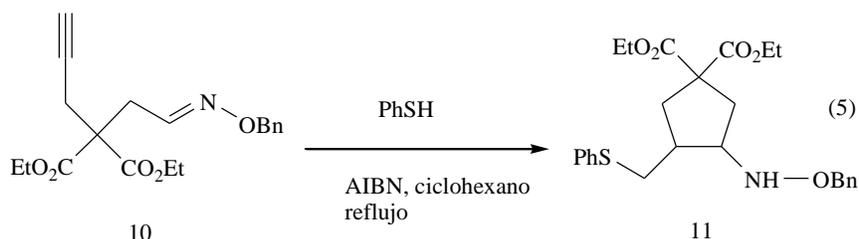
La naturaleza electrónica de los radicales centrados en nitrógeno en reacciones de ciclación intramolecular o adición intermolecular depende las condiciones de reacción y/o radical precursor empleado. Entre los tipos de radicales más utilizados en aplicaciones sintéticas se encuentran: los radicales aminilo neutros (I), conocidos también como radicales amino, pueden ser considerados como especies nucleofílicas, mientras que los radicales catión aminio (II), los radicales aminilo acomplejados con metales (III), y los radicales amidilo (IV) son de naturaleza electrofílica.^{16a}



R, R₁ = alquil, alquenil, aril
M = Sn, Fe

Los métodos sintéticos basados en radicales aminilo neutros, aminio catión y aminilo acomplejados con metales se han incrementado rápidamente; en contraste, los radicales alcoxiaminilo neutros [(R₁)(R₂O)N[•]] no han sido estudiados en procesos de atrapamiento, probablemente por la carencia de métodos directos para generarlos. Sin embargo, el radical alcoxiaminilo es intermediario clave en reacciones de adición intra e intermolecular de radicales centrados en carbono al enlace -C=N- de una función éter de oxima (-C=N-OR), el cual eventualmente podría ser capturado por una función múltiple.¹⁵ Esta combinación resulta atractiva si se considera el potencial sintético de los éteres de

oxima como aceptores de radicales en ciclaciones *5-exo* y *6-exo*.^{16a} Un buen ejemplo ilustrativo es la ciclación inducida del radical tiofenol de éteres de oxima etilénico y acetilénico 10 dan sistemas de anillos de cinco miembros 11.¹¹ Ec. 5



Aunque las ciclaciones de radicales tandem han sido investigadas ampliamente para productos naturales policíclicos; hay pocos reportes para la síntesis de compuestos bicíclicos en un solo pote^{2b}; en vista de lo anterior, la posibilidad de construir moléculas altamente complejas mediante el diseño en “un solo pote” es la mayor directriz de ésta investigación en el grupo SIMERQO.

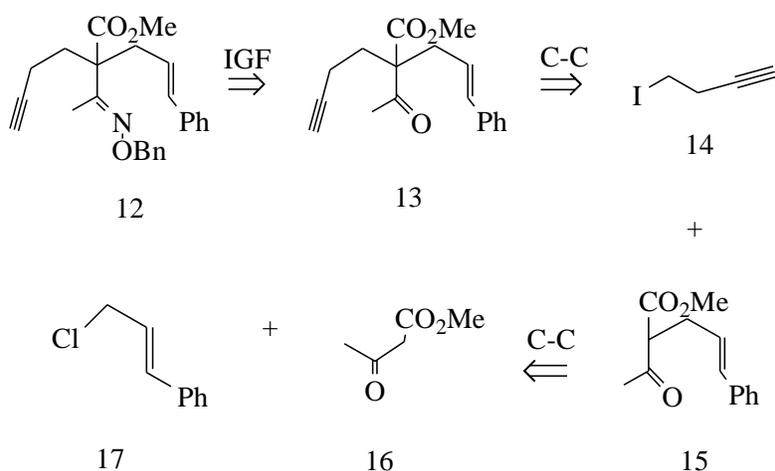
3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Diversos estudios previos han mostrado la utilidad de los radicales centrados en nitrógeno en la generación de enlaces carbono-nitrógeno;¹⁶ en este sentido, el grupo de investigación en Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica ha demostrado interés la construcción de sistemas anulares biciclo-heterocíclicos mediante reacciones en secuencia o *tandem* vía radicales.¹⁷ Recientemente, se ha incursionado en la síntesis de heterocíclicos, aprovechando la excelente capacidad aceptora de la función oxima en el atrapamiento de radicales nucleófilos¹⁸

En este proyecto de investigación se propone una ruta sintética para la obtención de un éter de oxima, derivado del acetoacetato de metilo para ser utilizado en un estudio posterior sobre la naturaleza de los radicales centrados en nitrógeno.

Dado que la oxima requerida no se encuentra disponible comercialmente, se hizo necesario proponer y desarrollar una metodología sintética que condujera a su obtención. Para tal efecto se realizó un análisis retrosintético de la cetoxima asimétrica que se desea preparar. La molécula objetivo se fraccionó por intercambio de grupo funcional y dos retroalquilaciones que finalmente conducen al acetoacetato, como se exhibe en el Esquema 1

Esquema 1



Adicionalmente, en el evento que la ruta propuesta para la síntesis de la oxima no fuera altamente satisfactoria, se propuso invertir el orden de las alquilaciones.

Hay que resaltar que la formación del precursor propuesto es un gran reto por las dificultades que conlleva su síntesis y por la importancia de las reacciones de adición-ciclación vía radicales en la formación de anillos heterocíclicos.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar y desarrollar una ruta sintética para obtener un éter de oxima precursor de sistemas heterocíclicos de cinco miembros vía radicales.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Sintetizar un sistema derivado del acetoacetato de metilo con la función éter de oxima y apéndices insaturados.

4.2.2 Caracterizar los compuestos obtenidos por las técnicas espectroscópicas de Infrarrojo (IR-TF), Resonancia magnética nuclear protónica y de carbono (RMN ^1H y ^{13}C), lo mismo que en lo posible, Espectrometría de masas de alta y baja resolución (EM HR y LR).

5. JUSTIFICACIÓN

La síntesis del compuesto propuesto servirá para explorar, fundamentar y optimizar protocolos en síntesis. Su obtención servirá de gran apoyo al grupo SIMERQO, ya que se requiere para llevar a cabo la ciclación *tandem* en presencia de radicales tri-butil estanilo, en un mecanismo en cadena.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Solventes y reactivos

Las reacciones descritas a continuación se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. La trietilamina fue secada con hidróxido de potasio anhidro y luego destilada. Los solventes fueron secados y destilados previamente. El diclorometano se secó con cloruro de calcio. La acetona se secó con carbonato de potasio. El cloruro de p-toluensulfonilo se recrystalizó en hexano caliente a la temperatura de ebullición. El THF fue purificado con sodio-benzofenona. Los solventes piridina y metanol fueron utilizados directamente de sus fuentes comerciales.

6.2 Análisis e instrumentación

El control de los productos purificados por cromatografía de columna relámpago se realizó usando sílica gel (Kiesel 60) manufacturada por Merck y Colaboradores. La cromatografía de capa delgada realizada para cada una de las reacciones ejecutadas en este informe se utilizó hojas de aluminio (60-254) con 0.2 mm de espesor manufacturado por Merck y Colab. Los reveladores que se utilizaron bajo lámpara UV de 245 nm; fueron: vainillina, solución de stain, yodo y ácido fosfomolibdico en etanol.

Los espectros de IR fueron registrados en un espectrómetro SHIMADZU 8400 con transformada de Fourier (FTIR) y los espectros de masas se tomaron en un Espectrómetro GCMS-QP2010 SHIMADZU de impacto electrónico 20-70 eV (Universidad del Valle), para los productos obtenidos en la primera fase, excepto para el IR del producto monoalquilado que fue tomado con un espectrómetro GEMINI de 400 MHz (Universidad Nacional de Bogotá). Los espectros de RMN fueron tomados con un espectrómetro GEMINI de 300 MHz (Universidad de la Florida).

6.3 Trabajo sintético

6.3.1 Obtención de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo (**20**)

En un balón de una boca previamente flameado y equipado con rubber septum y magneto, se adicionó cuidadosamente 0.93 g (12.94 mmol, 1 eq) de 3-butinol, e inmediatamente se agregó 26 mL de diclorometano seco y 2.96 g de cloruro de p-toluensulfonilo recristalizado de hexano caliente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 0 °C y se adicionó gota a gota 4.51 mL (2.5 equiv) de trietilamina; después de 10 minutos de finalizada la adición se observó una turbidez. La mezcla de reacción continuó bajo agitación en el baño frío por una hora y luego se colocó en el refrigerador durante dos horas más. El avance de la reacción se monitoreo por cromatografía de capa delgada; cuando el material de partida se consumió, la reacción se detuvo con la adición de una solución saturada de bicarbonato de potasio. Finalmente el crudo se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo oscuro que fue filtrado con sílica gel 70-230 mesh, usando diclorometano como eluente. Finalmente se obtuvo un aceite amarillo con rendimiento del 61%. IR: 3260 cm^{-1} aguda (tensión $\equiv\text{C-H}$), 2125 variable (alargamiento $\text{C}\equiv\text{C}$), 1597.92 media (tensión anillos aromáticos $\text{C}=\text{C}$), 1463.87 deformación $-\text{CH}_3$, 1175.53 aguda (tensión C-O esteres saturados). MASAS m/z (%): [$\text{M}^+ = 224(1.92), 155.10(100), 91(83.10), 18(27.72)$] RMN ^1H (400Mhz) δ 2.17(s, 1H, $\equiv\text{CH}$), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.75 (dt, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv$), 4.30 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 7.55 (d, 2H, $-\text{CH-Ar}$), 8.0 (d, 2H, $-\text{CH-Ar}$).

6.3.2 Obtención de 4-yodobutino (**14**)

En un balón de dos bocas previamente flameado y equipado con rubber septum y una barra magnética, se pesó 1.98 g (13.24 mmol, 1.5 eq) de yoduro de sodio anhidro previamente secado según el método descrito en el libro de Vogel's y modificado por

nosotros. Después de conectar al flujo de Argón se agregó 2 g (8.83 mmol, 1 eq) de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo disueltos en 7.1 mL (1equiv) de acetona seca. La reacción se tornó de color naranja intenso y se dejó en baño de hielo por 7 horas. Posteriormente, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó 15 horas más. El avance de de la reacción se monitoreo por cromatografía de capa delgada cada 6 horas y se detuvo por adición de salmuera, cuando el material de partida se consumió. El crudo se extrajo con n-pentano; los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo crema, que luego se filtró sobre sílica gel 70-230 mesh utilizando n-pentano como eluente. El volumen se redujo por destilación sencilla a una temperatura no mayor a 40 °C. Se recogió un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 95.4%. IR: 3292.27 cm^{-1} aguda (tensión $\equiv\text{C-H}$), 2918.10 aguda (tensión asimétrica C-H de metilenos), 2120 variable (tensión alquino terminal $\text{C}\equiv\text{C}$), 882.38 deformación $=\text{C-H}$, 500 variable (tensión C-I). MASAS m/z (%): $[\text{M}^+=180(14), 53.10(100), 27.10(27,20), 91.10(11.97)]$. RMN ^1H (400Mhz, acetona- d_6) δ 2.2(t, 1H, $\equiv\text{CH}$), 2.8 (dt, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 3.23 (t, 2H, I- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -). RMN ^{13}C (400Mhz, CDCl_3) δ 1.03($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 23.86 (I- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 70.39 ($\equiv\text{CH}$), 82.85 ($\text{C}\equiv\text{CH}$)

6.3.3 Obtención de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (**15**)

En un balón de dos bocas previamente flameado y equipado con rubber septum y un magneto, se pesó usando bolsa seca 0.93 g (15.51 mmol, 1.2 eq) de terc-BuOK. El balón se conectó inmediatamente al flujo de Argón y se inyectó 129 mL (1 equiv) de THF seco, la mezcla de reacción tomó una apariencia densa de color blanco. Luego se adicionó gota a gota 1.5 g (12.92 mmol, 1 eq) de acetoacetato de metilo y la mezcla se tornó incolora, evidenciándose la formación del enolato Después de 10 minutos de agitación continua a temperatura ambiente, se adicionó gota a gota 1,74 g (15.51 mmol, 1 eq) de cloruro de cinamilo, la mezcla de reacción se tornó amarillo pálido. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calentó ligeramente y se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente se siguió por cromatografía de capa delgada. La reacción se

detuvo con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo. La purificación del crudo se hizo isocráticamente por cromatografía de columna relámpago empleando sílica gel neutra 230-400 mesh y una fase móvil de 25% diclorometano-5% acetato de etilo-hexano. Se recogieron 251 mg de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 18%. IR 1714.6 cm^{-1} aguda (tensión C=O), 3026.1 aguda (C-H aromático). MASAS m/z (%): [M^+ = 129(100), 232(< 1%), 77(51.50), 57(74.12), 18(42.16)] RMN ^1H (400Mhz, CDCl_3) δ 2.26(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.75(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-$), 3.61(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CO})(\text{COOMe})$), 3.74(s, 3H, $-\text{OMe}$), 6.11(dt, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=14.8\text{Hz}$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.45(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.33-7.19(m, $J_1=24.2\text{Hz}$, $J_2=21.6\text{Hz}$, $J_3=11.6\text{Hz}$, 5H, CH-Ar). RMN ^{13}C DEPT (400Mhz, CDCl_3) δ 29.61($-\text{CH}_3$), 31.80($-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-$), 52.78($-\text{OMe}$), 59.60($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CO})(\text{COOMe})$), 125.81(Ph- $-\text{CH}=\text{CH}-$), 126.41($-\text{CH}-$ Ar), 127.68($-\text{CH}-$ Ar), 128.77($-\text{CH}-$ Ar), 133.02(Ph- $-\text{CH}=\text{CH}-$), 137.15($-\text{C}-$ Ar), 169.91($-\text{COOMe}$), 202.66($-\text{C}(\text{O})$).

6.3.4 Obtención de 2-acetil-2-(3-butinil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo

En un balón de dos bocas previamente flameado y equipado con rubber septum y un magneto, se pesó en bolsa seca 1.5 g (1.27 mmol, 1.1 eq) de terc-BuOK. Inmediatamente, después de conectar al flujo de Argón, se inyectó 4.6 mL (1 equiv) de THF seco y la reacción tomó una apariencia densa de color blanco. Posteriormente se adicionó 2.73 g (1.17 mmol, 1eq) de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo y la solución tomó un color amarillo, evidenciándose la formación del enolato. Se dejó en agitación 10 minutos a 20 °C y luego se adicionó lentamente gota a gota 2.07 g (1.15 mmol, 1eq) de 4-yodobutino y se tornó amarillo anaranjado. La mezcla de reacción se dejó 7 horas a temperatura ambiente y siendo monitoreada por cromatografía de capa delgada. La reacción se detuvo con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo. La purificación del crudo se hizo a gradiente

por cromatografía de columna relámpago empleando sílica gel neutra 230-400 mesh y una fase móvil de acetato de etilo-hexano al 1%. Se recogieron 169 mg de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 52%. No se obtuvo de IR porque el equipo de la Universidad del Valle se encontraba dañado. El producto aislado se envió a los Estados Unidos para tomar el espectro de RMN correspondiente. A pesar que el supuesto producto tenía un Rf aproximadamente igual al del material de partida se decidió continuar la secuencia sintética.

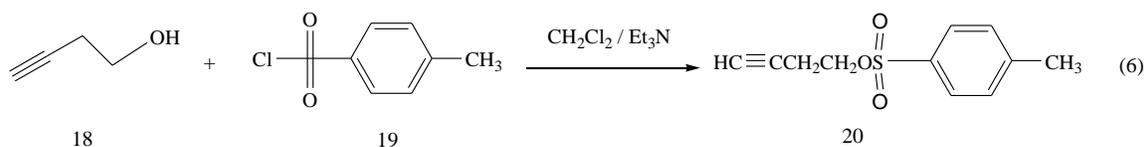
6.3.5 Obtención de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo (**61**)

En un balón de dos bocas previamente flameado y equipado con rubber septum y una barra magnética, se agregó 73.97 mg (0.46 mmol, 1.1 eq) de la sal clorhidrato de bencilhidroxilamina disuelta en 14 mL (1equiv) de metanol conectado a un sistema de flujo de Argón, se adicionó 119 mg de 2-acetil-2-(3-butilil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo y 82.5 mg (1.04 mmol, 2.5 eq) de piridina. La mezcla de reacción fue incolora, se agitó y calentó a 60 °C por 6 horas siendo monitoreada por cromatografía de columna delgada. La reacción se detuvo con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo. La purificación del crudo se hizo a gradiente por cromatografía de columna relámpago empleando sílica gel neutra 230-400 mesh y una fase móvil de acetato de etilo-hexano al 1%. Se recogieron 119 mg de un sólido blanco con rendimiento del 78%. RMN ¹H (400Mhz, DMSO/metanol-d4) δ 1.99 (s, 3H, -CH₃), 2.68 (q, 1H, -CH-CH₂-CH=), 2.88 (q, 1H, -CH-CH₂-CH=), 3.52 (t, 1H, CN-CH-COO) 3.75 (s, 3H, -CH₃), 5.21 (s, 2H, ArC-CH₂-O), 6.15 (q, 1H, -CH₂-CH=CH), 6.51 (d, 1H, -CH=CH-ArC), 7.34 (s, 10H, CH-Ar). RMN ¹³C (400Mhz, CDCl₃) δ 12.53(-CH₃), 32.84(-CH-CH₂-CH=), 32.88(=C-CH-(CO)(CH₂)), 52.07 (-CH₃), 76.02 (ArC-CH₂-O), 127.87(-CH₂-CH=CH), 126.47 (CH-Ar), 128.06 (CH-Ar), 128.53 (CH-Ar), 128.72 (CH=CH-ArC), 132.66 (ArC), 137.96(ArC), 154.75 (C=N), 172.16 (C=O)

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

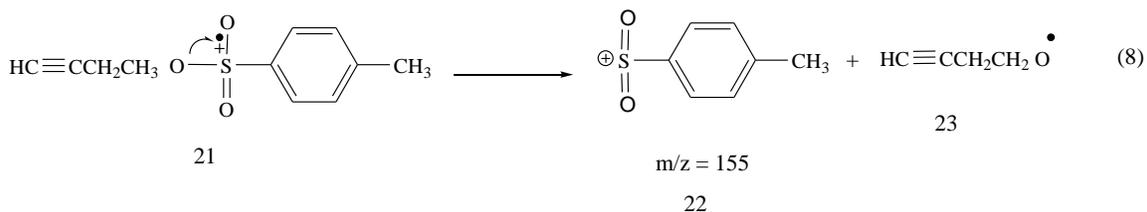
7.1 Obtención del tosilato de 4-metilbencensulfonato de 3-butino (20)

La síntesis del agente alquilante 4-yodobutino se diseñó considerando que el grupo hidroxilo del alcohol es muy mal grupo saliente. Por tal motivo, se convirtió el alcohol en un tosilato mediante una reacción de sustitución nucleofílica, tratándolo con cloruro de p-toluensulfonilo, recristalizado de hexano caliente, utilizando trietilamina en diclorometano. La reacción se monitoreó por cromatografía de capa delgada evidenciándose a las 3 horas el consumo total del material de partida y la formación de un solo producto menos polar. Cuando la reacción finalizó, el crudo se neutralizó con bicarbonato de potasio. En la Ec. 6 se muestra la reacción de sustitución nucleofílica para la generación del tosilato esperado, el cual se purificó por cromatografía de columna relámpago (CCR).

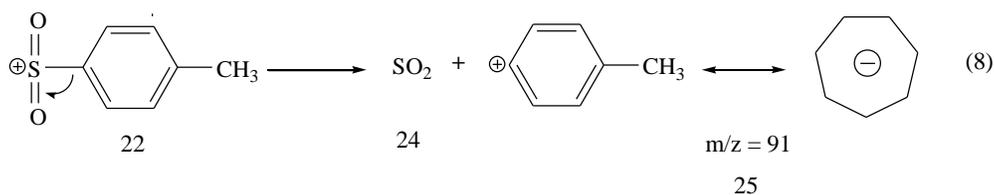


El espectro de infrarrojo del producto aislado de la figura 1 muestra un pico agudo de baja intensidad a 2125 cm⁻¹ propio del enlace C≡C y una banda que indica la formación del nuevo enlace O-S a 1175.53 cm⁻¹ debido a una tensión aguda de ésteres saturados. Otras señales no menos importantes se encuentran a 3291.30 cm⁻¹ de la tensión ≡C-H, 2922.92 cm⁻¹ de la tensión C-H, 1597.92 cm⁻¹ del enlace carbono-carbono en anillos aromáticos, 1463 cm⁻¹ deformación CH₂ de ésteres saturados, 815.84 y 767.62 cm⁻¹ derivados 1,4-disustituídos del benceno y 663.47 cm⁻¹ corresponde a la tensión C-S de sustancias que contienen azufre.

Por su parte, el espectro de masas de la figura 2 muestra el pico del ión molecular ($m/z = 224.28$) con una intensidad muy débil y otras señales correspondientes a fragmentos típicos de esta molécula. Por su parte, la presencia de un pico base con $m/z = 155$ corresponde al siguiente fraccionamiento:

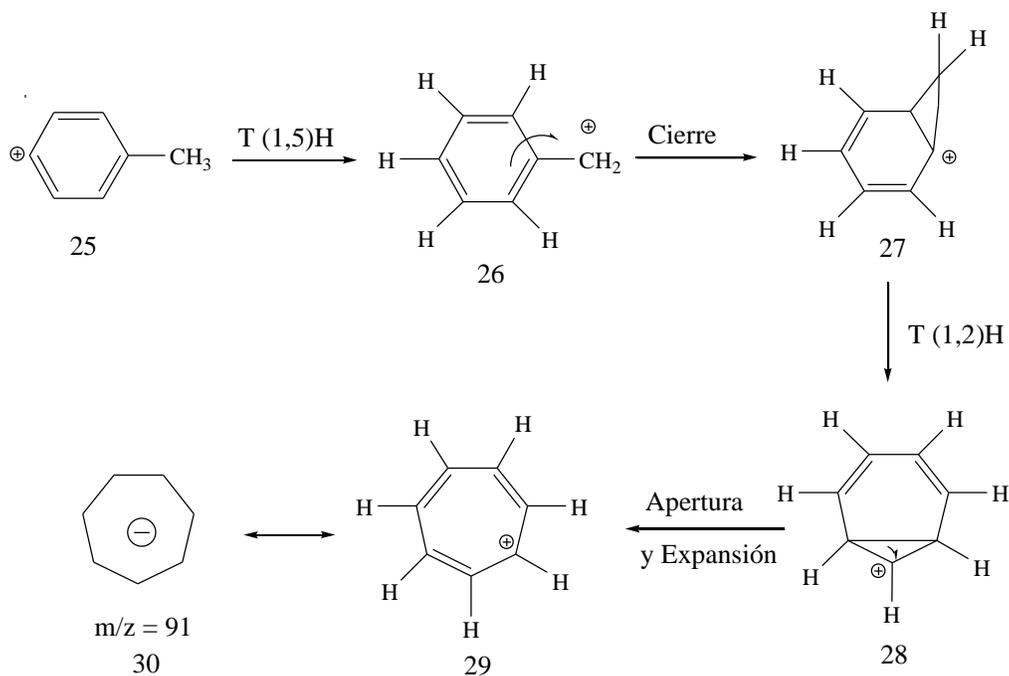


A su vez el ión $m/z = 155$ sufre una ruptura del enlace C-S que conlleva a la formación del ión tropilio de naturaleza aromática mediante la liberación de SO_2 . Esto ocurre de la siguiente manera:

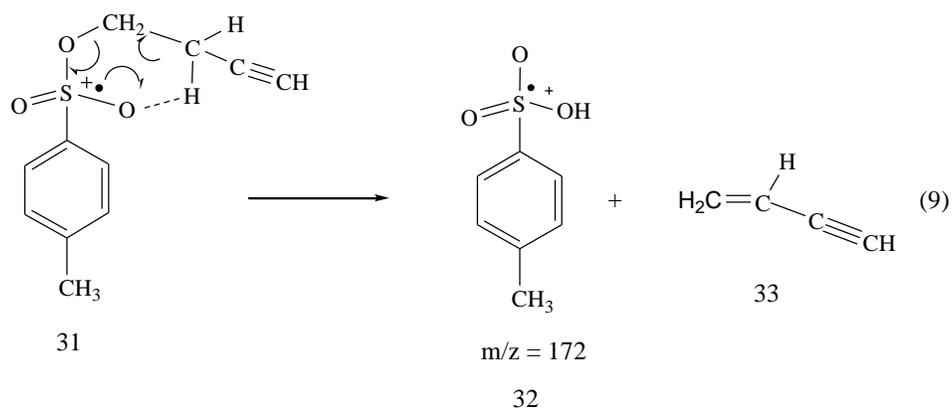


El ión tropilio se estabiliza después de un cierre 3-exotrigonal y una transposición del hidrógeno como se muestra en el Esquema 2

Esquema 2



La señal $m/z = 172$ se produce por rearrreglo de Mc Lafferty de la siguiente manera:

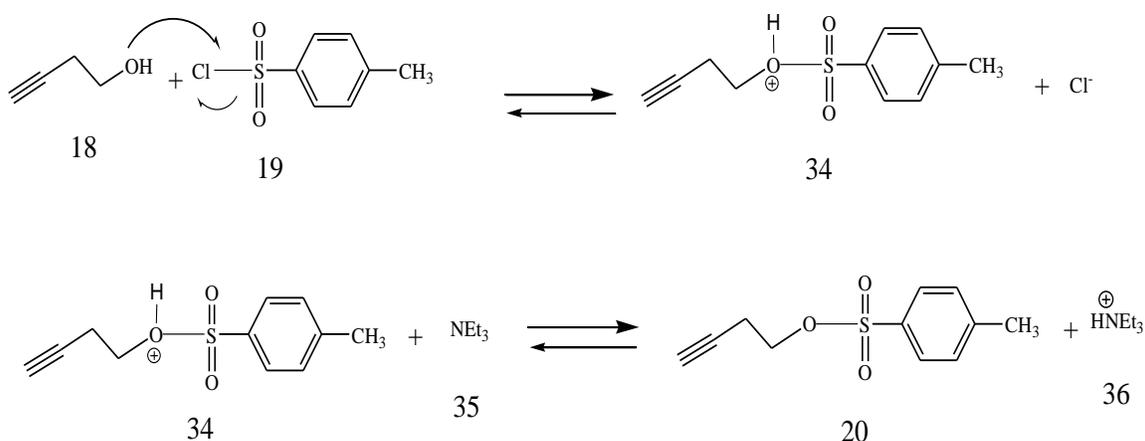


El espectro de RMN ¹H de la figura 3 muestra un triplete típico de un protón alquínic a 2.17 ppm desplazado a campo bajo por la anisotropía diamagnética, en razón a que el campo magnético generado por la circulación de los electrones π induce la desprotección de este hidrógeno. También se puede observar el metilo bencénico a 2.75 ppm y un

tripleto de dobles que corresponde al metileno más protegido, que el otro metileno éster está ubicado a 4.30 ppm debido a que se encuentra próximo al grupo sulfonato.

En cuanto al mecanismo, de esta reacción inicialmente ocurre un intercambio ácido básico del alcohol y la amina en un proceso en equilibrio desplazado hacia la formación del tosilato (**20**), como se muestra en el Esquema 3

Esquema 3

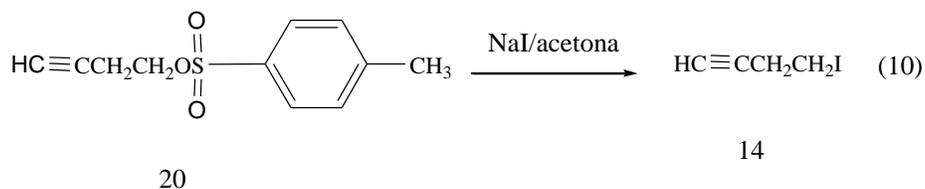


A continuación, el alcóxido formado ataca al cloruro de p-toluensulfonilo generando el alcohol protegido “tipo éster” p-toluensulfonato de 3-butinilo; el cual reacciona con la amina para formar el tosilato.

7.2 Obtención del agente alquilante 4-yodobutino (**14**)

La síntesis del agente alquilante 4-yodobutino se planeó conforme a la literatura considerando que el anión sulfonato es una base débil y un buen grupo saliente. Por tal efecto, se convirtió el tosilato 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo **20** en el agente alquilante 4-yodobutino (**14**) mediante una reacción de sustitución nucleofílica, tratándolo con yoduro de sodio anhidro, de acuerdo al procedimiento descrito en Vogel’s y modificado en este trabajo, con el uso de acetona como solvente. La reacción se monitoreó por cromatografía de capa delgada evidenciándose a las 22 horas la presencia

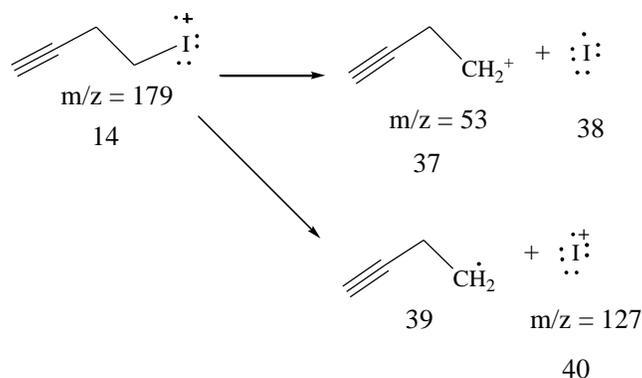
de material de partida y la formación de un único producto ligeramente menos polar. La presencia de material de partida se vinculó a una cinética de segundo orden S_N2 ; es decir que la velocidad depende de la concentración de ambos reactivos; cuando el ión yoduro débilmente básico, reacciona con una molécula de sulfonato para formar el enlace C-I, luego de romper el enlace C-O liberándose el ión sulfonato de gran tamaño, esto aumenta el impedimento estérico al ataque del voluminoso ión yoduro, de modo que la velocidad decae. Cuando la reacción finalizó, el crudo se trató con salmuera. En la ecuación 10 se muestra la reacción de sustitución nucleofílica para la generación de 4-yodobutino esperado, el cual se purificó por destilación a presión reducida.



El espectro de infrarrojo del producto aislado de la figura 4 exhibe señales que demuestran la presencia del compuesto esperado. Se observa a 600 cm^{-1} la absorción del enlace C-I, y a 3292.27 cm^{-1} se presenta la tensión $\text{C}\equiv\text{C-H}$ alquínica. Cabe destacar que a 882.38 cm^{-1} esta la deformación $=\text{C-H}$ del anillo bencénico, probablemente por la presencia de material de partida. Otras señales en el infrarrojo no menos importantes son 2918.10 cm^{-1} por la tensión CH_2 de alcanos y 2120.59 cm^{-1} de la tensión $\text{C}\equiv\text{C}$ de acetileno.

Por su parte, el espectro de masas de la figura 5 exhibió el ión molecular ($m/z = 179.85$) con una intensidad del 14%. Entre los fragmentos típicos de esta molécula observados tenemos $m/z = 53$ el pico base y 127 presencia de I^+

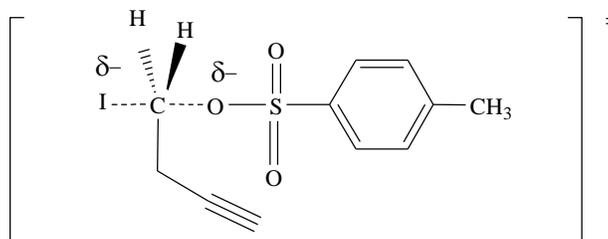
Esquema 4



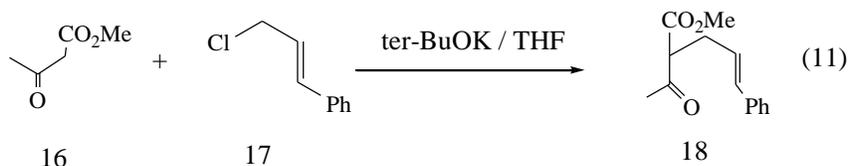
El espectro RMN ^1H de la figura 6 y 7 muestra una señal típica de un triplete a 2.2 ppm del hidrógeno metínico, un triplete de dobletes a 2.8 ppm y a 3.23 ppm se observa un triplete de los protones adyacentes al yodo y el espectro RMN ^{13}C muestra una absorción característica del carbono cuaternario a 82.85 ppm a campo bajo debido a la vecindad del triple enlace. Por otro lado a 23.86 ppm se encuentra el carbono que esta adyacente al acetileno y al yodometano está más protegido de lo esperado por la configuración espacial.

El mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ de esta reacción se desarrolla, en un solo paso por el ataque del yoduro al p-toluensulfonato de 3-butinilo vía el siguiente estado de transición, exhibido en el Esquema 5

Esquema 5



7.3 Obtención del monoalquilado 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (**15**)



La alquilación del acetoacetato de metilo (**16**) se efectuó primero con el cloruro de cinamilo (**17**), atendiendo a la necesidad que se tenía en ese momento del derivado monoalquilado que se obtendría en el desarrollo de esta etapa. Esta reacción fue planeada considerando que el acetoacetato de metilo posee hidrógenos ácidos en el carbono α a los grupos carbonilos, útiles en procedimientos de alquilaciones consecutivas.

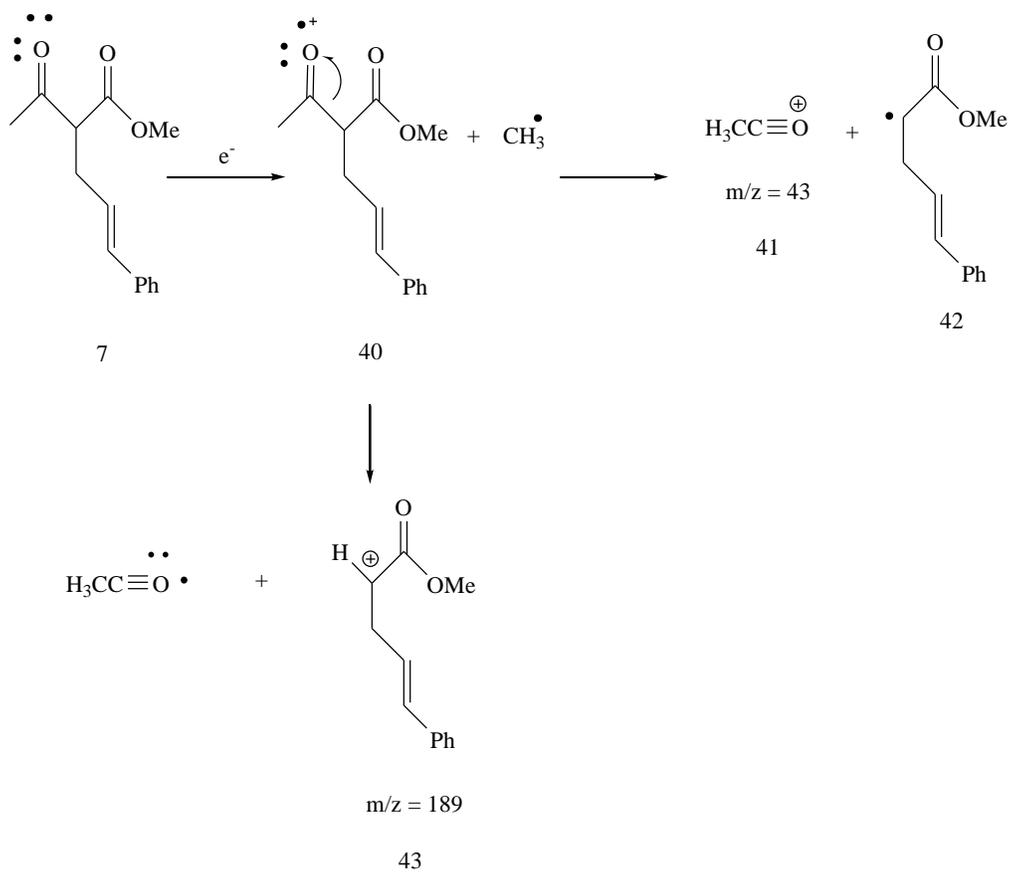
En la primera alquilación se convirtió el acetoacetato de metilo en el derivado monoalquilado (**15**) mediante una reacción de sustitución nucleofílica, con cloruro de cinamilo, la base fuerte *terc*-BuOK y tetrahidrofurano seco como solvente. La reacción se monitoreó por cromatografía de capa delgada evidenciándose después de 24 horas la formación de dos nuevos productos, de R_f 's ligeramente mayores que el R_f del material de partida. Al finalizar la reacción, se adicionó salmuera al crudo para garantizar la eficiencia de extracción. El producto esperado se aisló por cromatografía de columna relámpago (CCR) isocrática al 25% diclorometano-5% acetato de etilo-hexano.

La caracterización del producto por espectrometría de masas de la figura 9 exhibió el ión molecular ($m/z = 232.28$) con intensidad del 8%. La presencia de otras señales en el espectro de masas fue analizada de la siguiente manera:

El producto monoalquilado sufre un rearrreglo con pérdida de acetilo dando lugar al pico $m/z = 189$. La presencia del pico base ($m/z = 43$) corresponde al fraccionamiento del

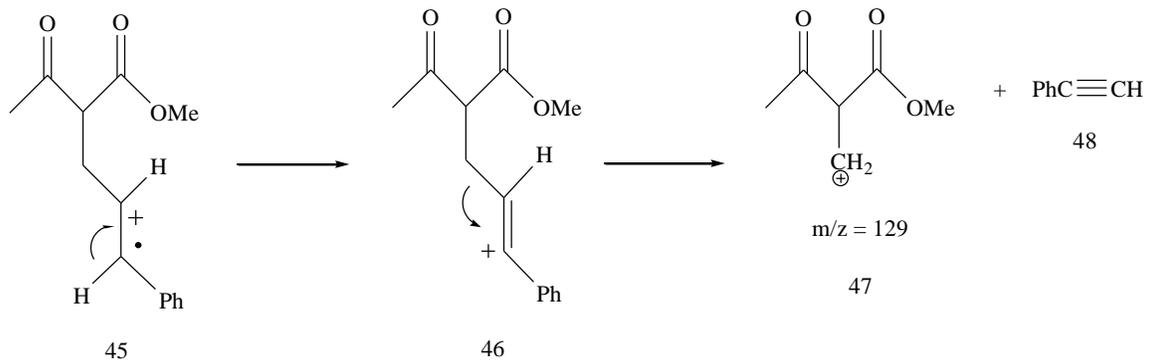
cación radical 40 que conduce a la presencia del ión acílio 41, como se presenta en el Esquema 6.

Esquema 6



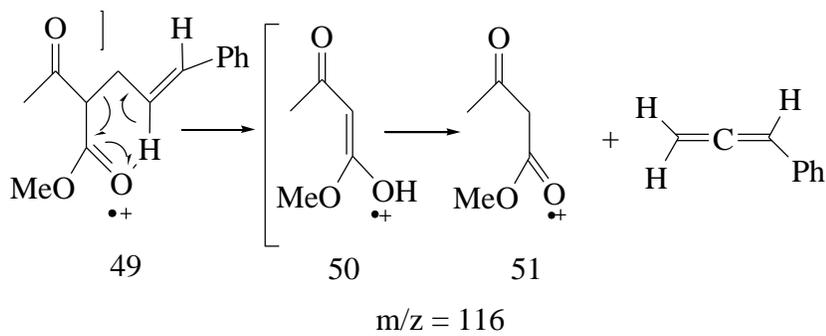
A su vez, el producto monoalquilado sufre una ruptura de la cadena vinílica con la formación del fenilacetileno y el ión $m/z = 129$ de mayor estabilidad:

Esquema 7



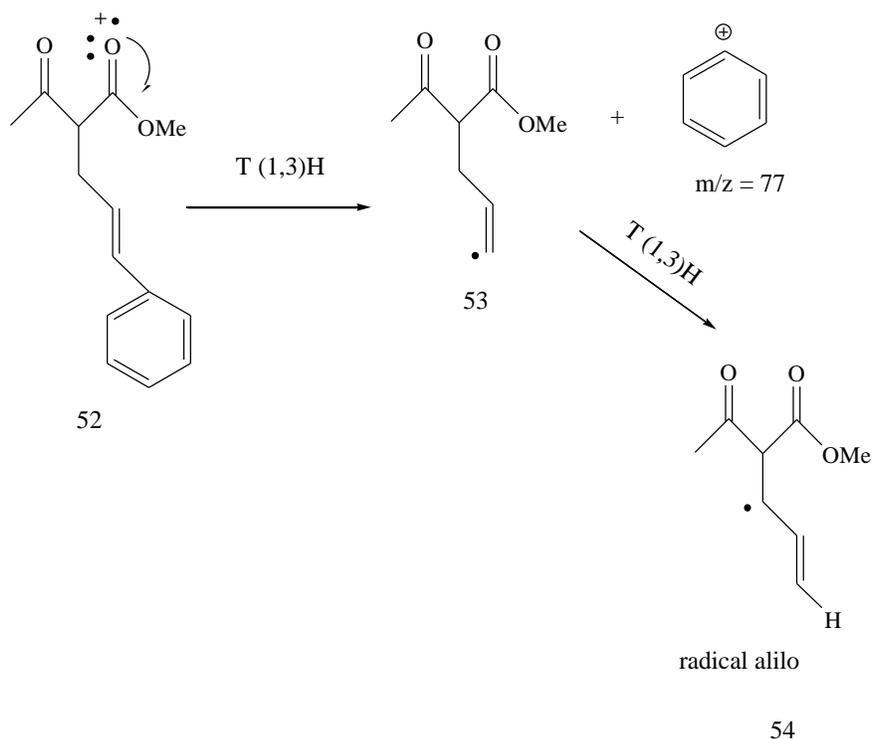
Por su parte, el producto monoalquilado sufre un reordenamiento con la formación de un ión molecular de masa de 116 :

Esquema 8



Por otro lado, la ruptura del enlace carbono vinílico-carbono aromático da lugar a la formación del ión fenílico de masa $m/z = 77$

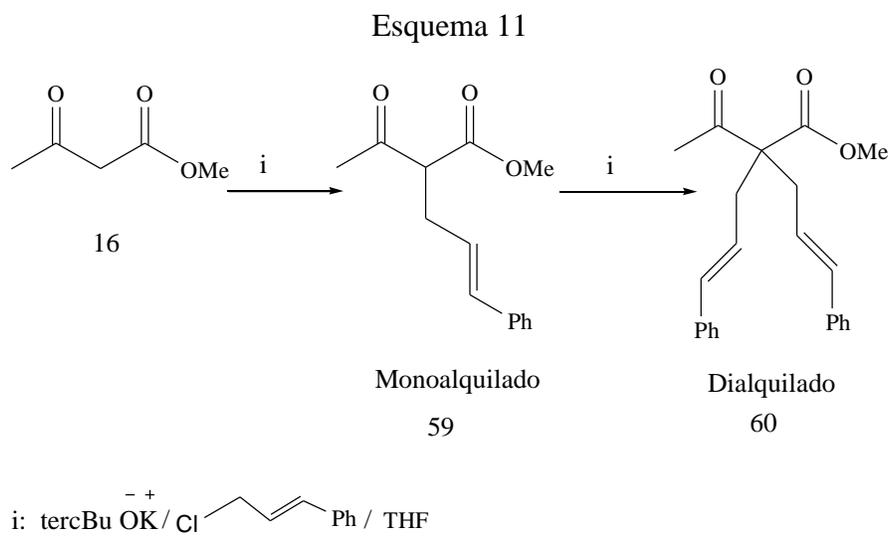
Esquema 9



El espectro de RMN ^1H de la figura 10 del derivado monoalquilado revela el metilo α -carbonilo a 2.26 ppm como un singlete, mientras que el metino α a ambos carbonilos produce un triplete aproximadamente a 3.62. De igual modo, se observaron las señales correspondientes a los protones vinílicos, establecidos como un doblete y un doblete de tripletes con una constante de acoplamiento $J = 16 \text{ Hz}$ que evidencia la estereoquímica E del doble enlace. Los protones vinílicos se encuentran desplazados a 6.11 y 6.45; la mayor desprotección de uno de ellos ocurre por su proximidad al anillo bencénico.

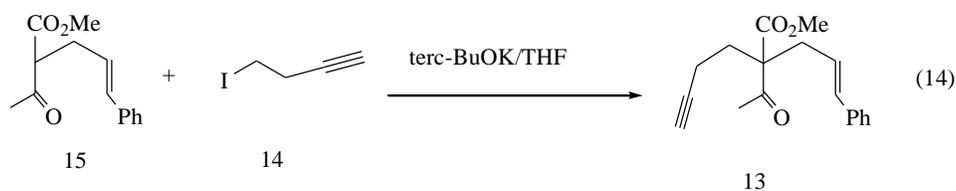
Por otra parte, el espectro de RMN ^{13}C de la figura 11 y 12 muestra el metilo éster a 52.78 ppm más desprotegido que el carbono metilo α carbonilo que se encuentra a 29.62 ppm. De igual manera, se puede observar que el carbono cetónico a 202.66 ppm se encuentra más desprotegido que el carbonilo éster a 169.92 debido posiblemente a la ubicación del anillo aromático y de los protones vinílicos en el mismo plano.

Un inconveniente serio en esta clase de reacciones es la formación de productos dialquilados por la presencia de un hidrógeno ácido en el producto monoalquilado que conduce en menor escala a la formación del compuesto dialquilado, como se representa en el Esquema 11.



7.4 Obtención del dialquilado mixto 2-acetil-2-(3-butinil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo

El procedimiento experimental que se llevó a cabo para la obtención del compuesto (**13**) fue similar al empleado en el ensayo anterior. En este caso, se utilizó 4-yodobutino como agente alquilante. Este ensayo fue monitoreado por cromatografía de capa delgada, evidenciándose la formación de un nuevo producto más polar que el agente alquilante. Cuando la reacción finalizó, el crudo se trató con salmuera para neutralizar. En la ecuación 14 se muestra la reacción de sustitución nucleofílica de 2-acetil-2-acetil-2-(3-butinil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo, el cual se purificó por cromatografía de columna relámpago (CCR). La caracterización de este compuesto no fue posible dado que no se contaba con el equipo de IR de la Universidad del Valle, el cual se encontraba dañado y fue imposible enviarlo afuera por falta de recursos en el proyecto de investigación.

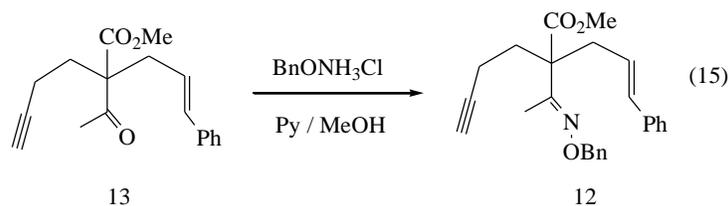


En vista de las limitaciones mencionadas, se decidió proceder con la generación del éter de oxima, no obstante el riesgo de obtener el éter con un solo apéndice.

7.5 Obtención de la oxima (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo (**61**)

Esta reacción se llevó a cabo tratando el material de partida con hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina y piridina en metanol. La reacción se monitoreó por cromatografía de capa delgada evidenciándose la desaparición total del material de partida y la formación de un único producto menos polar. Cuando la reacción finalizó, el crudo se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio a temperatura ambiente.

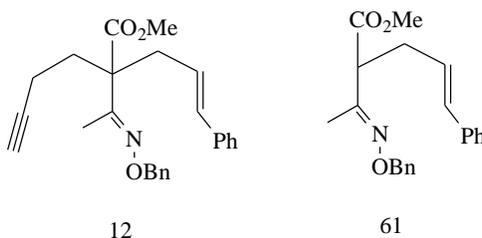
En la ecuación 15 se muestra la reacción de adición nucleofílica para la generación de la oxima. En este caso, el producto obtenido se purificó por cromatografía de columna relámpago (CCR).



La caracterización de este producto era indispensable para continuar con la ciclación vía radicales libres conforme se propuso en el proyecto originalmente; para la obtención de un bicíclico heterocíclico como estaba propuesto.

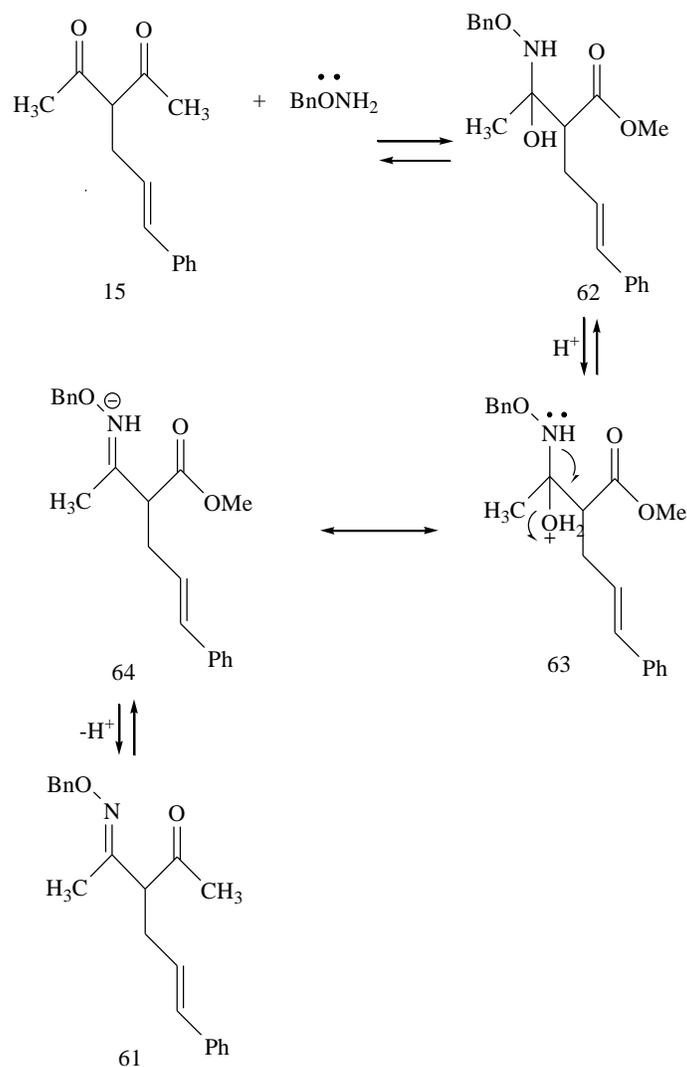
Desafortunadamente no hubo recursos para tomar los espectros de RMN protónico y de carbono a tiempo y sólo se contó con una oportunidad para intentar otro ensayo.

La caracterización espectroscópica del producto aislado reveló que no había ocurrido la segunda alquilación y que el material de partida fue el monoalquilado **15** por lo que la oxima generada contenía un solo apéndice, es decir que el producto obtenido es (**61**) en lugar de (**12**).



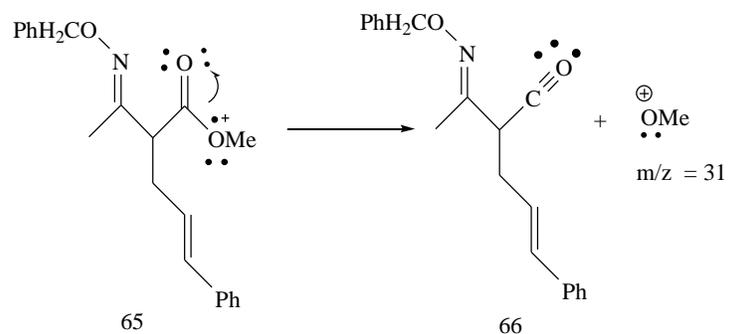
El mecanismo de esta reacción se desarrolla mediante una adición nucleofílica del hidrocloreuro de O-bencilhidroxilamina al grupo carbonilo de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo para generar la oxima con pérdida de agua y ácido clorhídrico, como se muestra a continuación en el Esquema 12

Esquema 12



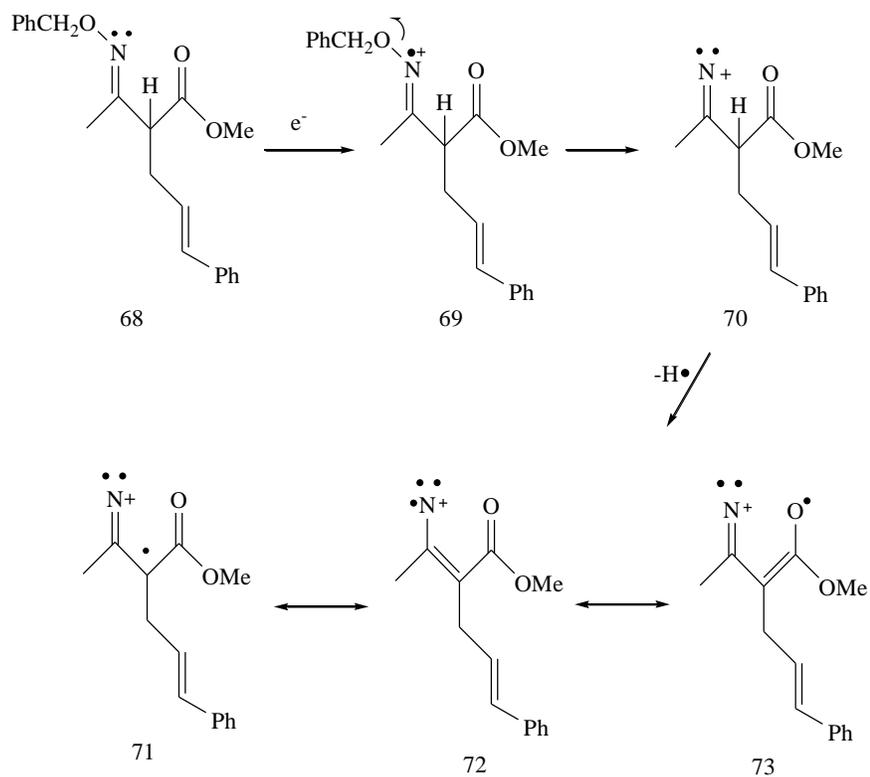
El espectro de masas de la figura 13 no muestra el pico de ión molecular propio de la oxima esperada (**12**) ni la señal del peso correspondiente al ión molecular del compuesto obtenido. Sin embargo hay otras señales características del éter de oxima obtenido. Entre los fragmentos obtenidos se encuentra el ión 67 de masa/carga = 31 y el ión tropilio con una intensidad del 98%

Esquema 13



De igual manera, se puede observar el pico base con $\text{m/z} = 226$, el cual se forma según lo mostrado en el Esquema 14

Esquema 14



Por su parte, el espectro RMN ^1H de la figura 14 muestra señales características de la oxima **61**. Se observa una señal a 5.21 ppm típica del metileno benciloxi, reportado con la estereoquímica E, se muestra también los protones metilo oxima 1.99 están más protegidos que los protones metilo éster debido a que el carbono es menos electronegativo que el oxígeno y en el espectro RMN ^{13}C de la figura 15 se evidencia la formación del enlace C=N por la señal a 154.75 ppm que pertenece a la oxima **61**. De igual manera, se constata que el carbono oxímico a 154.75 ppm está más protegido que el carbono cetoéster a 172.16 ppm debido a que el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno. Por último tenemos, que el carbono cuaternario benciloxi a 137.97 ppm esta más desprotegido que el carbono cuaternario vinílico a 132.66 ppm debido a la mayor interacción de electrones del grupo metileno benciloxi con respecto al protón vinílico.

La formación de este producto se debió a la pobre actividad del halogenuro homopropargílico y que no se utilizó un éter corona que aumenta la solubilidad de la base y su efectividad en la formación del enolato y a su vez en la separación del par iónico cuando se hubiese formado.

8. CONCLUSIONES

8.1 La síntesis de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo y del 4-yodobutino se llevó a cabo bajo las condiciones de reacción reportadas en la literatura por el grupo de investigación Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica - SIMERQO, los rendimientos fueron 61 y 95.4% respectivamente.

8.2 El monitoreo de las reacciones de alquilación se efectuó por cromatografía de capa delgada. Esta técnica reveló que los productos monoalquilados y dialquilados exhibían R_f 's parecidos.

8.3 La obtención del éter de oxima de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo fue satisfactoria; no obstante, la falta de datos espectroscópicos impidió identificar el material de partida de la reacción final, creyendo que era el dialquilado mixto cuando en realidad era el monoalquilado, esto lamentablemente condujo a una oxima con un solo apéndice. En la secuencia sintética falló la segunda alquilación porque se consideró durante el seguimiento por CCD que el monoalquilado se había consumido en su totalidad.

8.4 Cuando se invirtió el orden de alquilación, la primera con el 4-yodobutino no condujo al producto monoalquilado correspondiente debido a la pobre actividad de este alquilante.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ryu, I.; Matsu, K.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, 120, 5838-5839.
Bowman, W.; Cloonan, M.; Krintel, S. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.* **2001**, 1, 2885-2902.
Bowman, W.; Bridge, C.; Brookes, P.; Cloonan, M.; Leach, D. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.* **2002**, 1, 58-68.
2. Yang, D.; Gu, S.; Yan, Y-L.; Zhao, H-W.; Zhu, N-Y. *Angew.Chem.Int.Ed.***2002**, 6, 41.
Hasegawa, H.; Senboku, H.; Kajizuka, Y.; Orito, K.; Tozuda, M. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 827-832.
3. Sjöholm, A.; Hemmerling, M.; Pradeille, N.; Somfai, P. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.* **2001**, 891-899. Renaud, P.; Giraud, L. *1-amino and 1-amidoalkyl radicals: Generation and Stereoselective Reactions.* **1996**, 913-926.
4. Parsons, P.; Penkett, C.; Shell, A. *Chem.Rev.* **1996**, 96,195-206. McCarrol, A.; Walton, J. *Angew.Chem.Int.Ed.***2001**, 40,2224-2248.
5. Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Chem.Commun.*, **2000**, 2059-2060. Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Synlett.* **2004**.
6. Booth, S.; Jenkins, P.; Swain, C.; Sweeney, J. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.* **1994**, 1, 3499-3508. Miyabe, H.; Shibata, R.; Ushiro, Ch.; Naito, T. *Tetrahedron letters.***1998**, 39, 631-634. Bowman, W.; Stephenson, P.; Young, A. *Tetrahedron.* **1996**, vol 52, No. 35, 11445-11462. Guindon, Y.; Guerin, B.; Landry, S. *Letters.* **2001**. vol. 3, No. 15, 2293-2296. Curran P. Dennis. *The Design and Application of Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis. Part 1.* Pp 1-25, **1988**.

7. Stowell, Jhon C. *Carbanions in Organic Synthesis* J. Wiley & Sons. **1979**; Chapter 2. Pp, 23-27. Morrison, R.; Boyd, R. *Química Organica. Quinta Edición*. Addison Wesley Longman de México S.A. de C.V. **1998**; Cap. 25. Pp. 889-908.
8. Ibid., pp. 889-908. Guzman-Victoria, N: *Optimización en la adición de Michael a aldehidos α y β -insaturados dentro de la síntesis de precursores 1,3,9-triénicos para ciclación vía radicales libres*. Tesis Pregrado. Universidad del Valle. **2000**. Santiago de Cali. Pp. 1-27.
9. Morrison, R.; Boyd, R. Op. Cit., pp. 889-908. Ibid., Pp. 1-27. House, Hebert O. *Modern Synthetic Reactions. Second Edition*. W.A. Benjamín, INC. **1972**. Pp. 482-592. Carey, F.; Sunderberg, R. *Advanced Organic Chemistry. Second Edition. Part B: Reactions and Synthesis*. Plenum Press, New York. **1977**. Pp. 1-18.
10. Hosseinzadeh, R.; Tajbakhsh, M.; Yazdani, M. *Tetrahedron letters*, **2002**, 43, 9413-9416. Celik, C.; Ulukanli, Z.; Tumer, M.; Serin, S. *Spectroscopy letters*. **2003**, vol. 36, Nos. 1 y 2, pp. 51-70.
11. Chavan, S.; Soni, P.; *Tetrahedron letters*, **2004**, 45, 3161-3162. Chandra, S.; Sharma, S. *Spectrochimica Acta Part A*. **2003**, 59, 755-760. Adams, Joseph P. Imines, Enamines and Oximes. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans*, **2000**, 1, 125-139.
12. G. Store and R. Mook, *Tetrahedron Letters*, **1986**, 4529.
13. Booth, S.; Jenkins, P.; Swain, C.; Sweeney, J., *J.Chem.Soc.Perkin Trans.I*. **1994**, 3499-3508.
14. Kad, G.; Bhandari, M.; Kaur, J.; Rathee, R.; Singh, J., *Green Chemistry*, **2001**, 3, 275-277.
15. Enholm E.; Jaramillo, L.M. *Tetrahedron letters*. **1990**, 31, 3727-3730

16. Esker, J.; Newcomb, M. *The Generation of Nitrogen Radicals and their Cyclizations for the Construction of the Pyrrolidine Nucleus in: Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1993**, 58, 1-44. Bowman, W.; Bridge, C.; Cloonan, M.; Leach, D. *Synlett*. **2001**, 6, 765-768. Bowman, W.; Bridge, C.; Brookes, P. *Tetrahedron letters*. **2000**, 8989-8994. Bowman, W.; Stephenson, P.; Young, A. *Tetrahedron letters*. **1995** Vol. 36, No. 31, 5623-5626.

17. Jaramillo, L. M.; Martin, J.; Rios, L. A. "Radicales en Transformaciones Sintéticas: Ciclaciones con Participación de Radicales Alcoxiaminilo, Iminilo y α -amónio diatónicos. Funcionalización del Carbono Anomérico en Azúcares vía radicales α -Glicopiranosilos" Propuesta de Investigación, Diciembre de **1999**. Martín Franco, J., estudio de: a) ciclaciones de sistemas eninos (1,6 y 1,7), carbonil-doble enlace, carbonil-nitrilo y alquinil-nitrilo a través de radicales silvinílicos y siloxialquilos. b) cianación del carbono anomérico de glicopiranosidos vía radicales sililo. Disertación Doctoral. Universidad del Valle. **1999**. 190-193.

18. Bolvin, J.; Callier-Dublanchet, A-C.; Quiclet-Sire, B.; Schlano, A-M.; Zard, S. *Tetrahedron*. **1995**. vol. 51, No. 23, 6517-6528. Miyabe, H., Ueda, M.; Yoshioka, N.; Yamakawa, K.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2413-2420. Jaramillo, L-M.; Loaiza, A. *Ciclaciones en Secuencia con Participación de Radicales Alcoxiaminilo*. Disertación Doctoral. Universidad del Valle. **2002**.

Figura 1. Espectro IR-TF de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo (20)

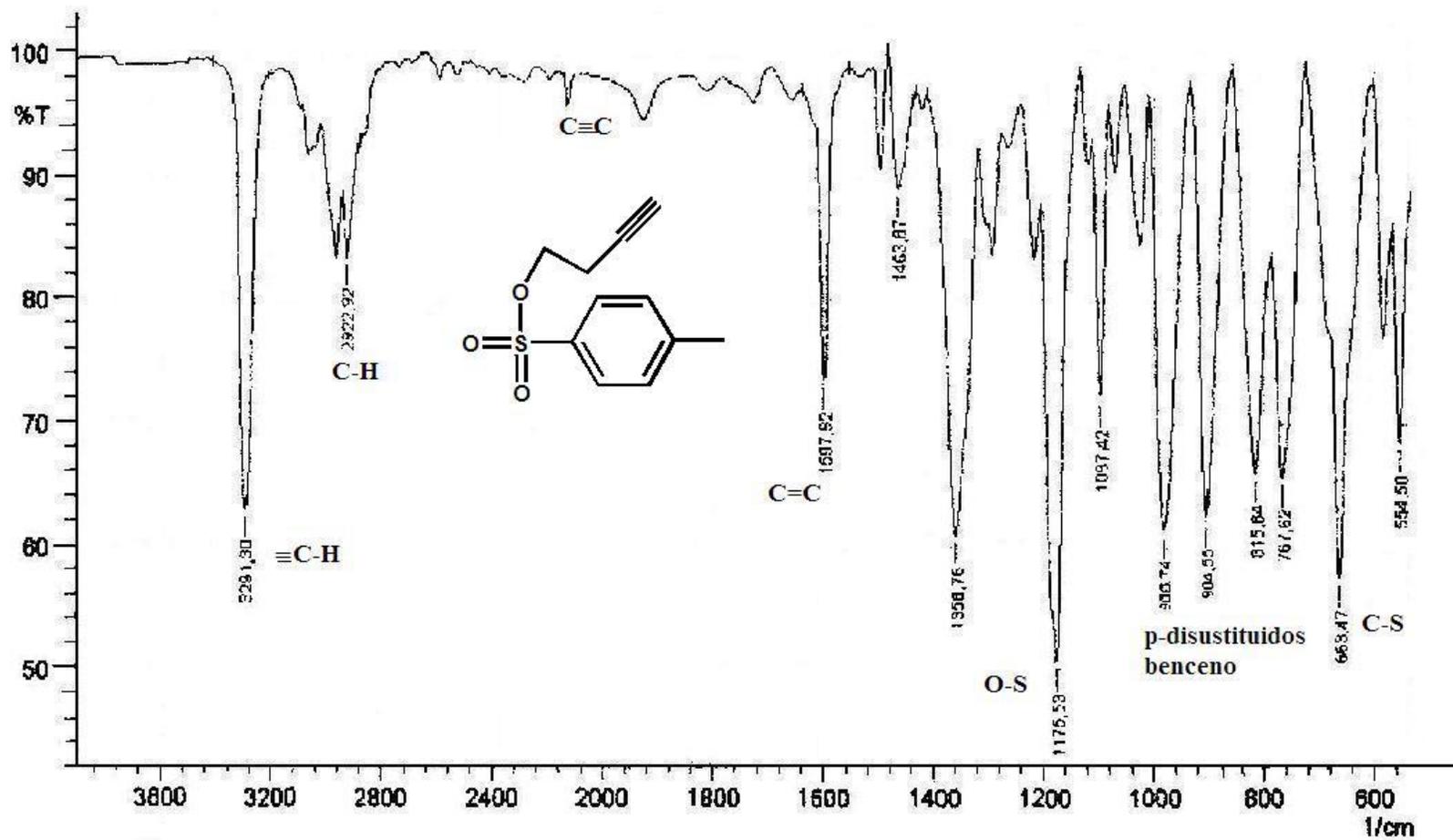


Figura 2. Espectro HRMS de 4-metilbencensulfonato de 3-butinilo (20)

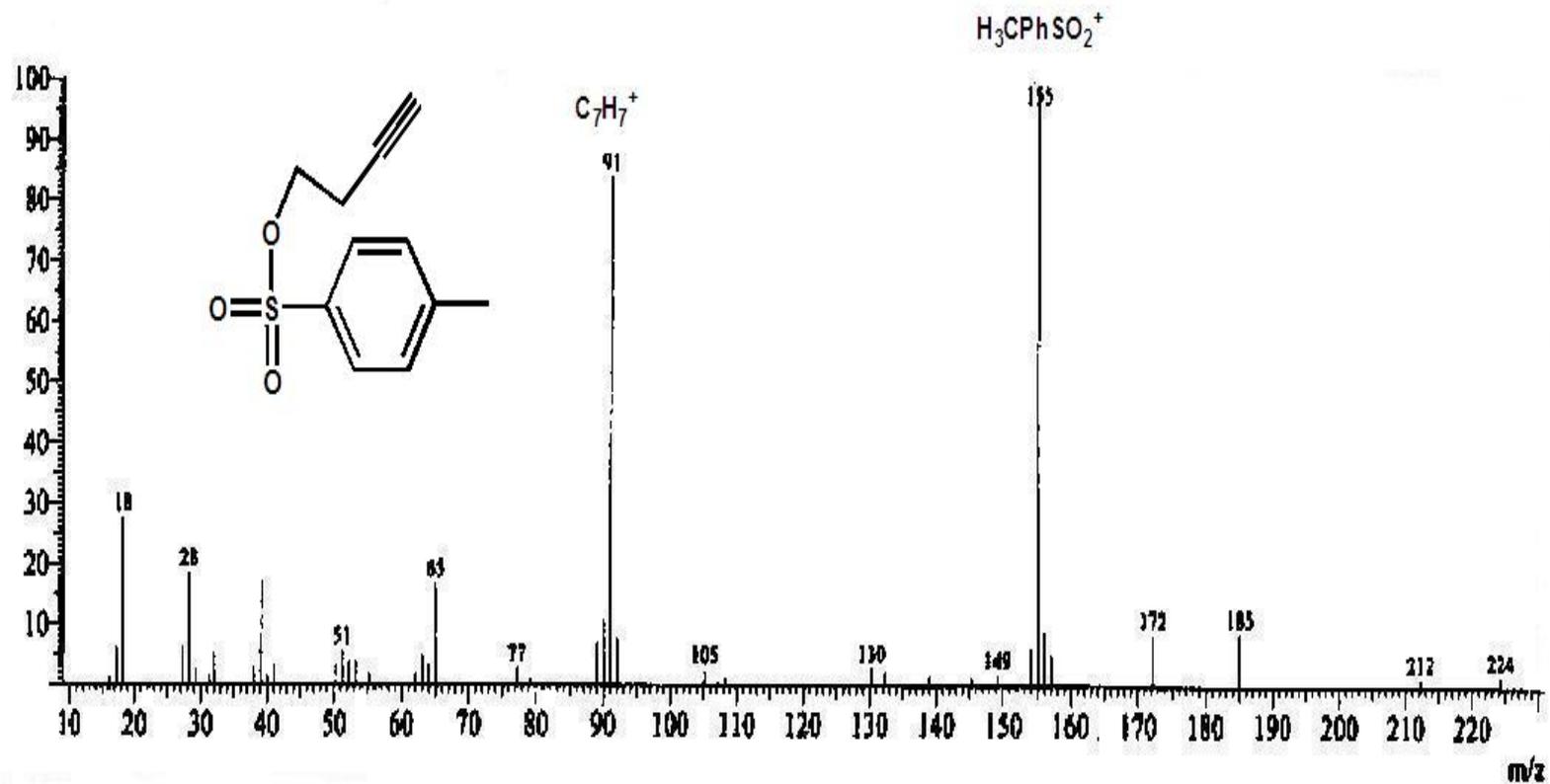


Figura 3. Espectro RMN ^1H de 4-metilbencensulfonato de 3-butino (20)

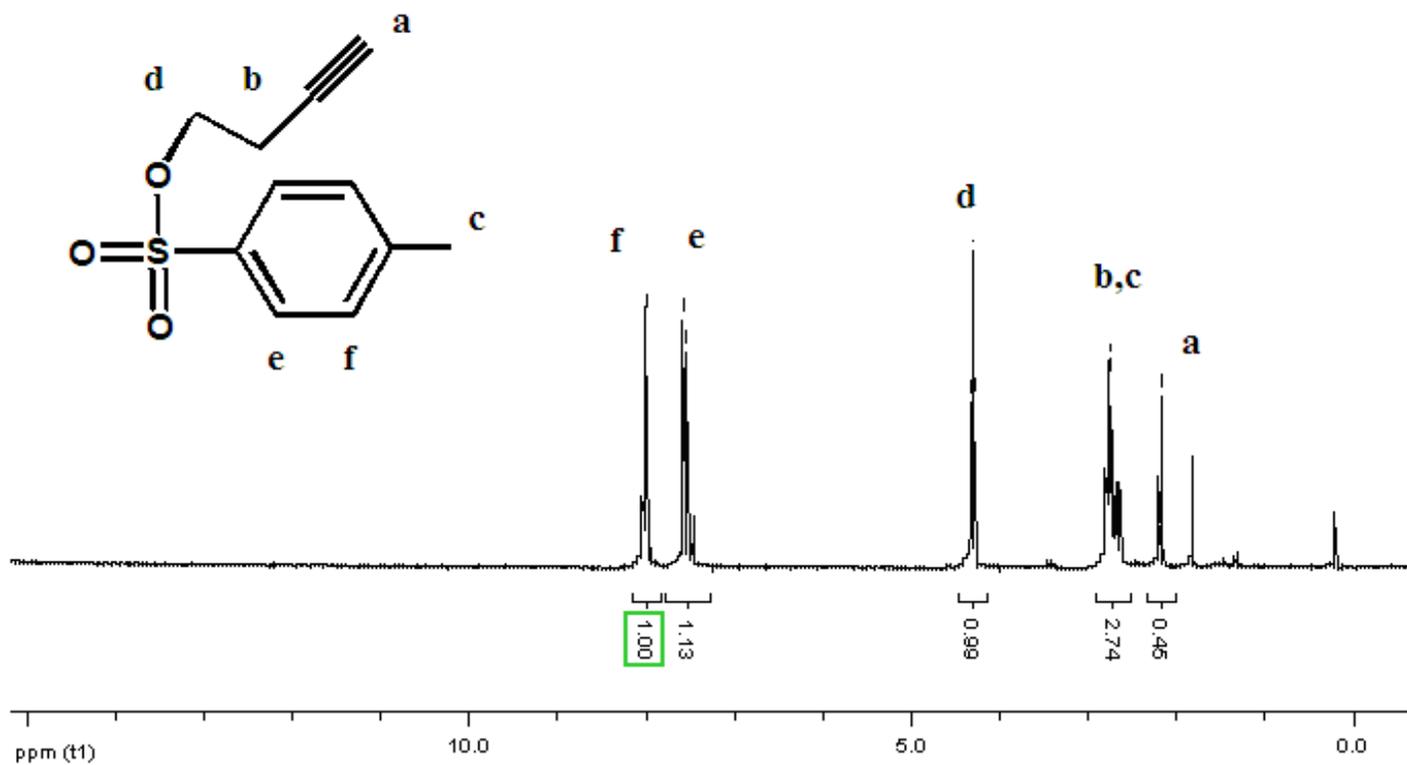


Figura 4. Espectro IR-TF de 4-yodobutino (14)

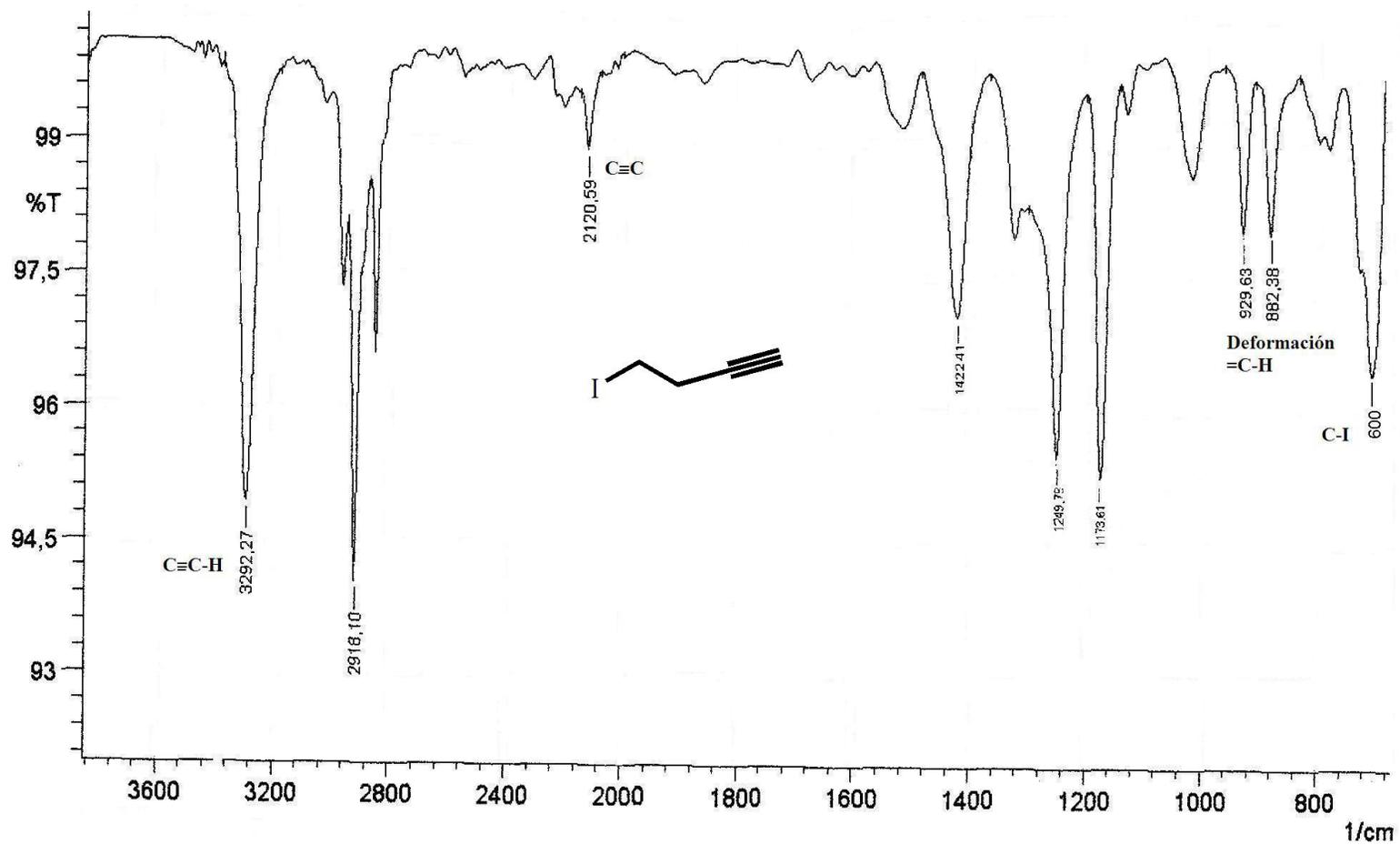


Figura 5. Espectro HRMS de 4-yodobutino (14)

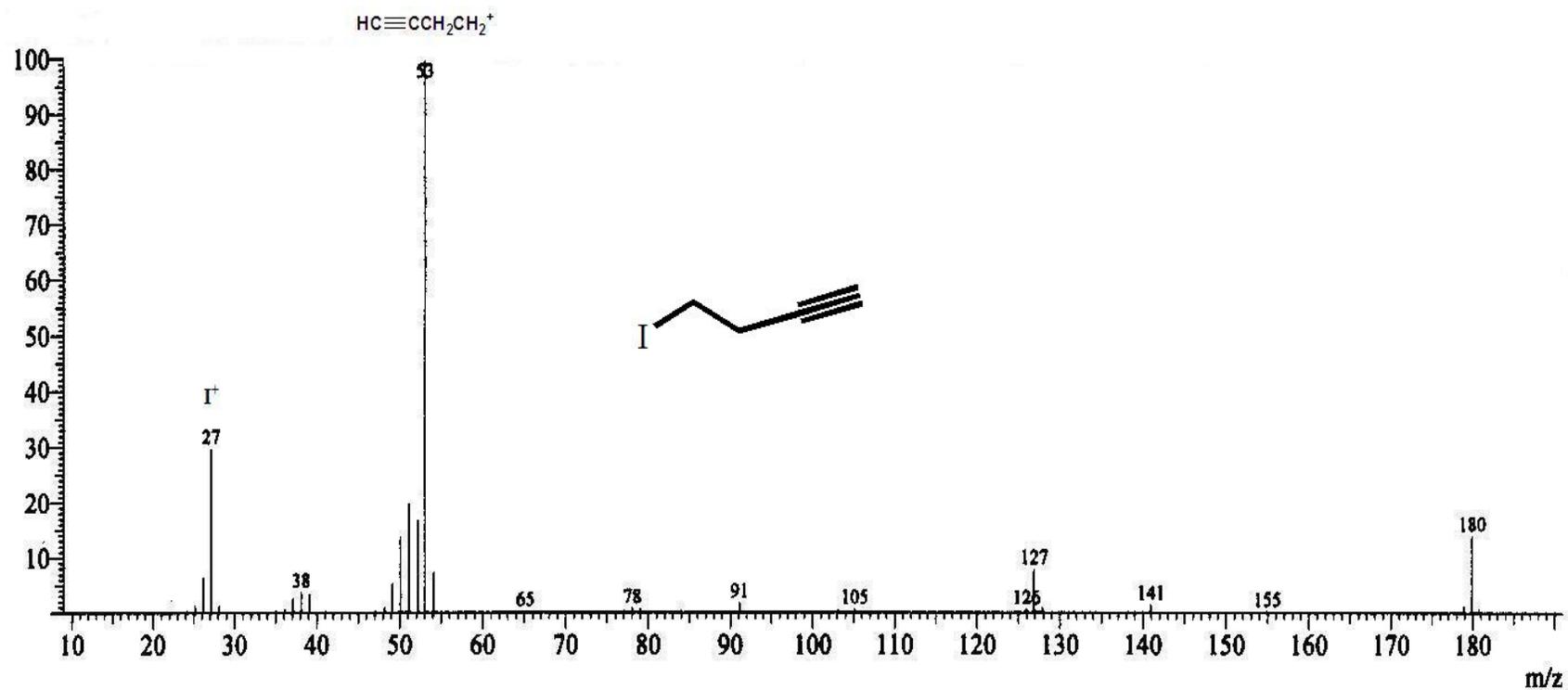


Figura 6. Espectro RMN ^1H de 4-yodobutino (14)

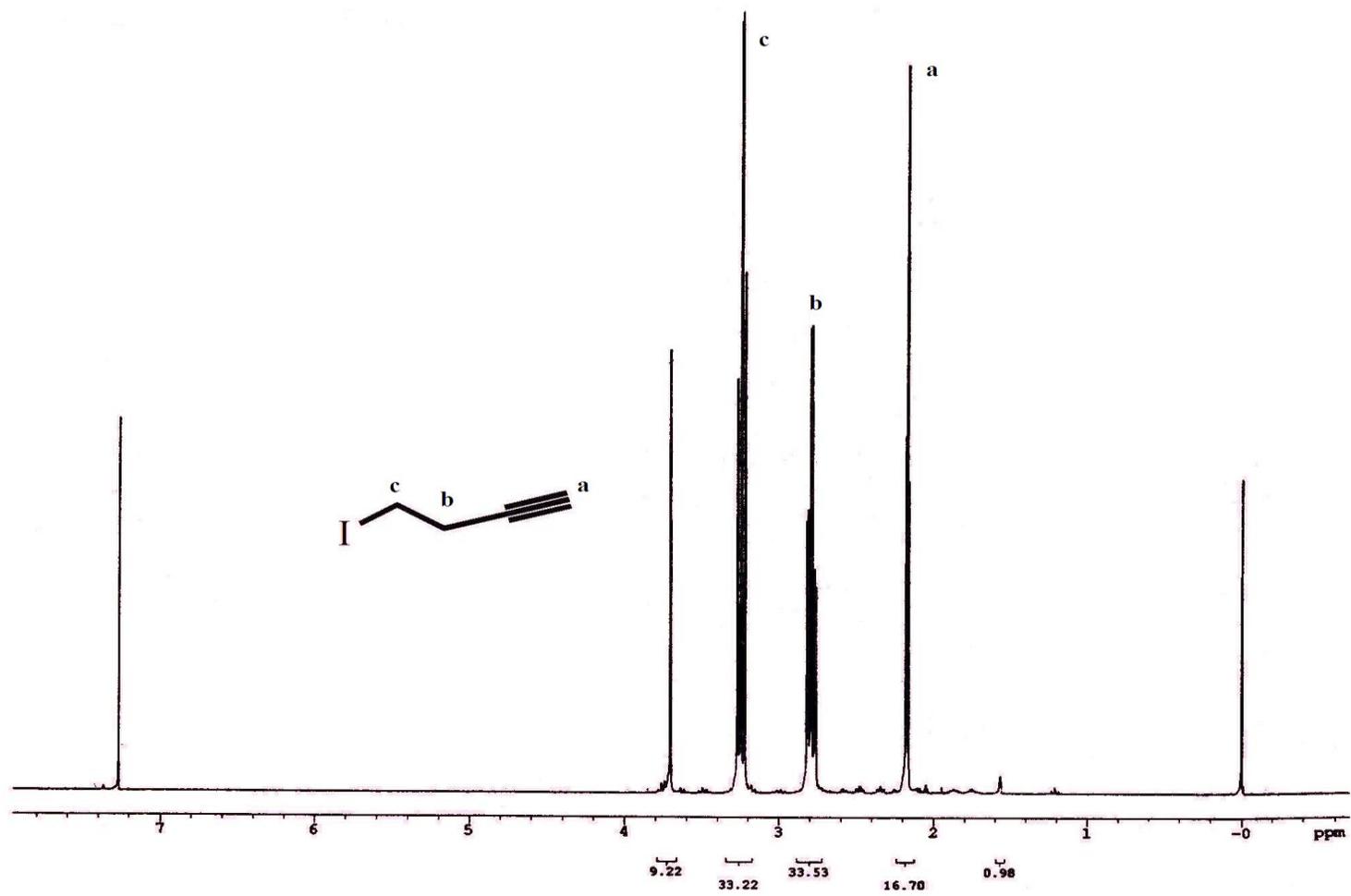


Figura 7 Ampliación del Espectro RMN ^1H de 4-yodobutino (**14**)

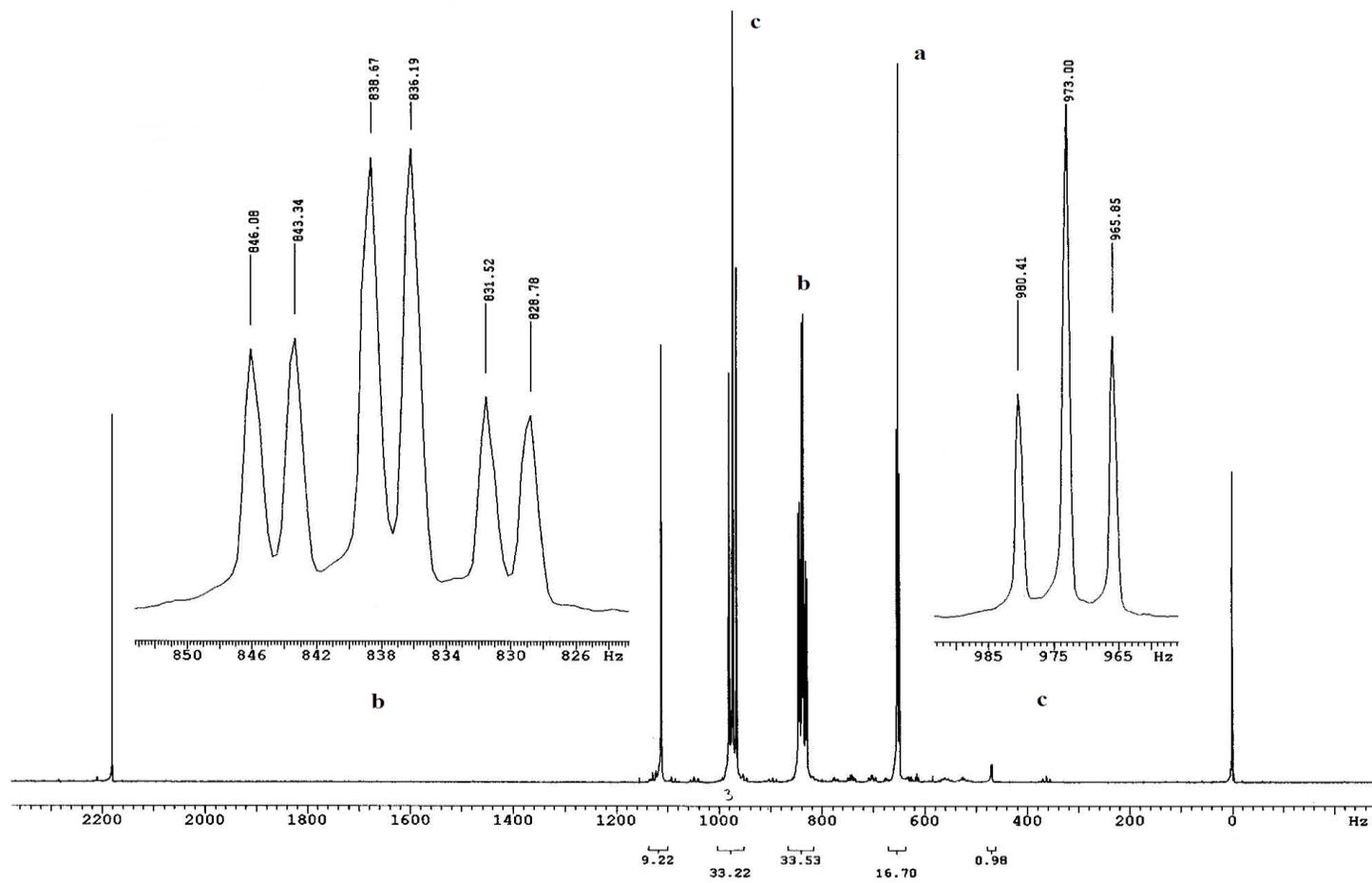


Figura 8. Espectro IR-TF de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (**15**)

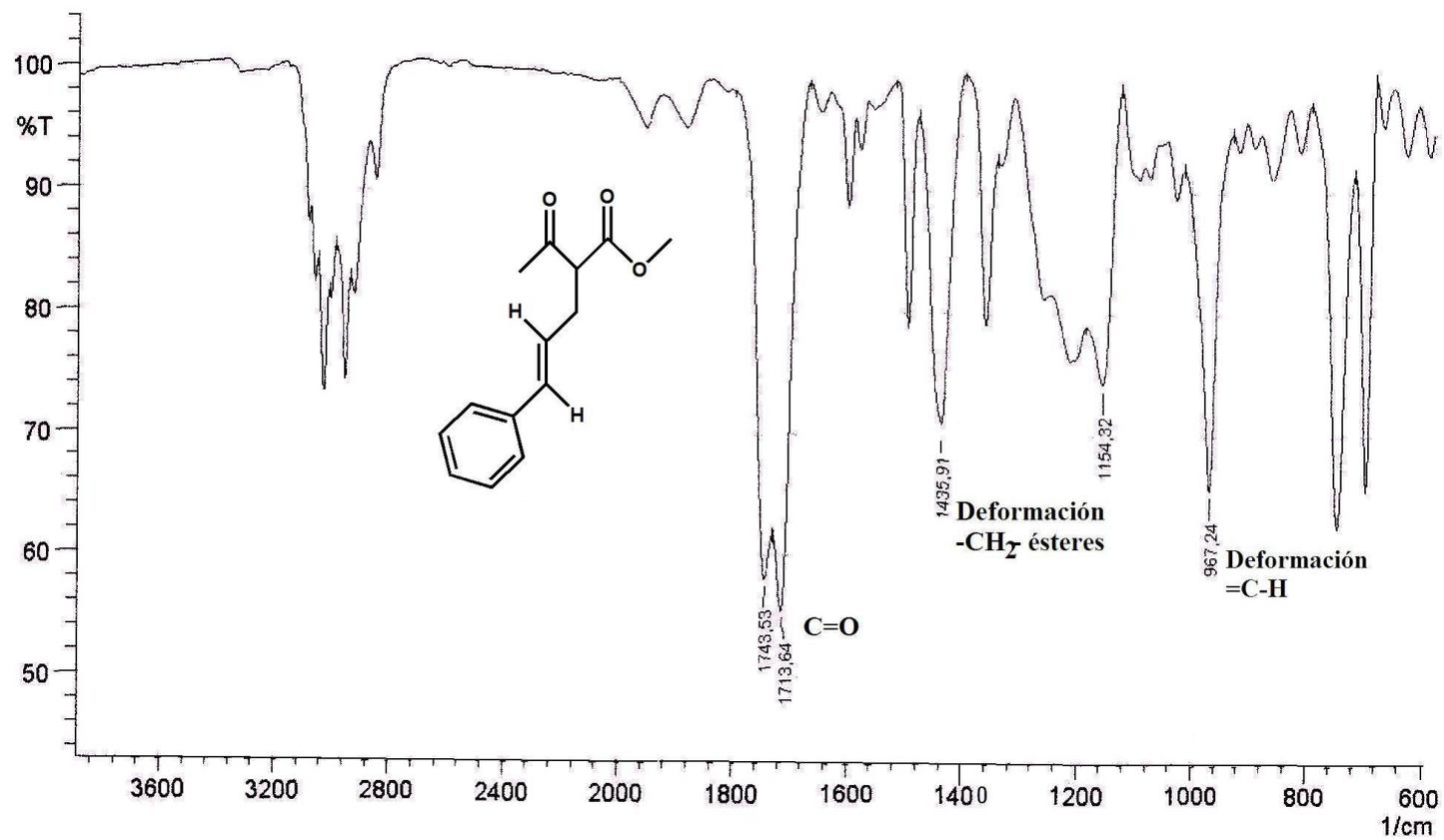


Figura 9. Espectro HRMS de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (15)

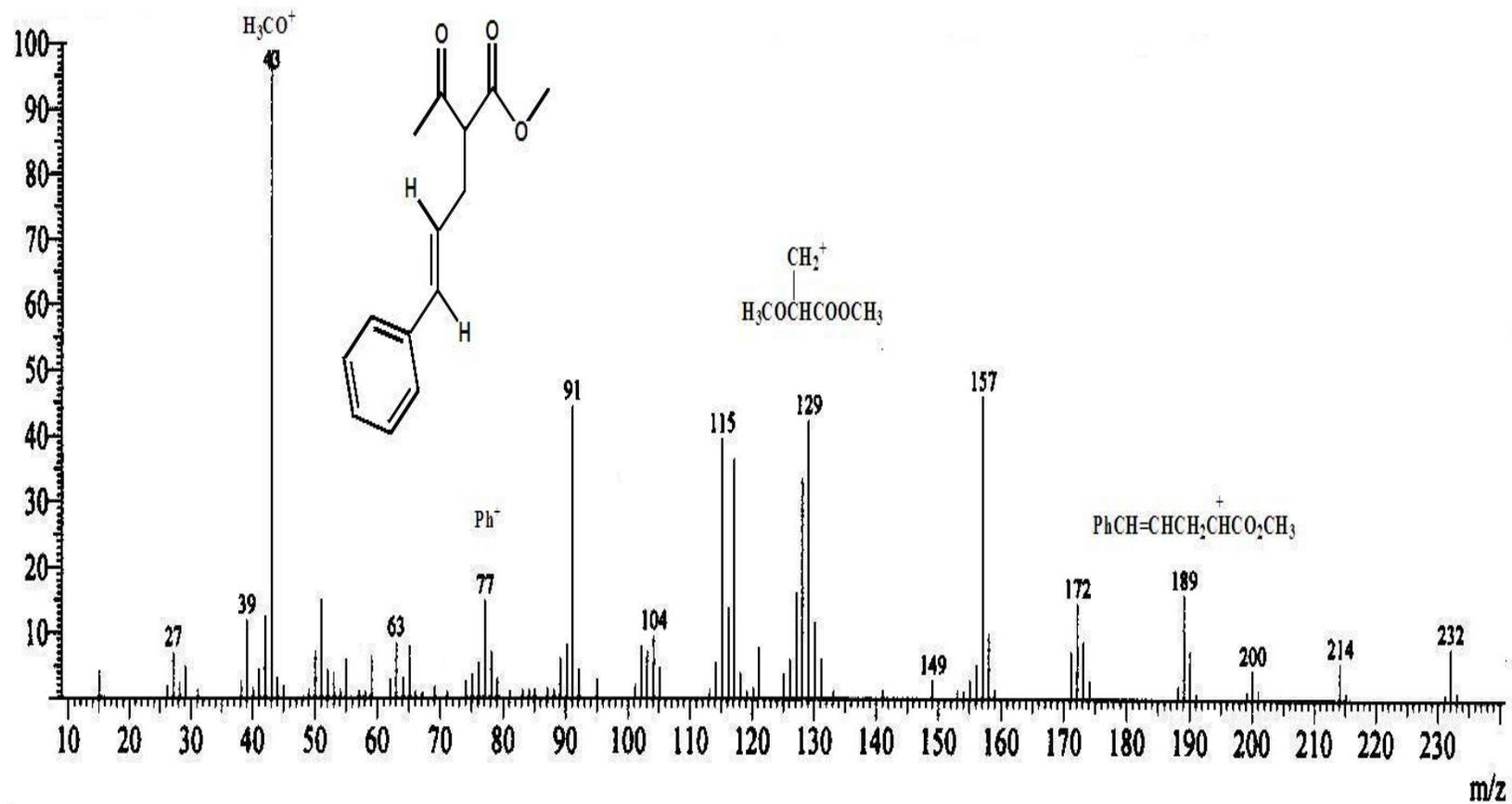


Figura 10. Espectro RMN ^1H de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (**15**)

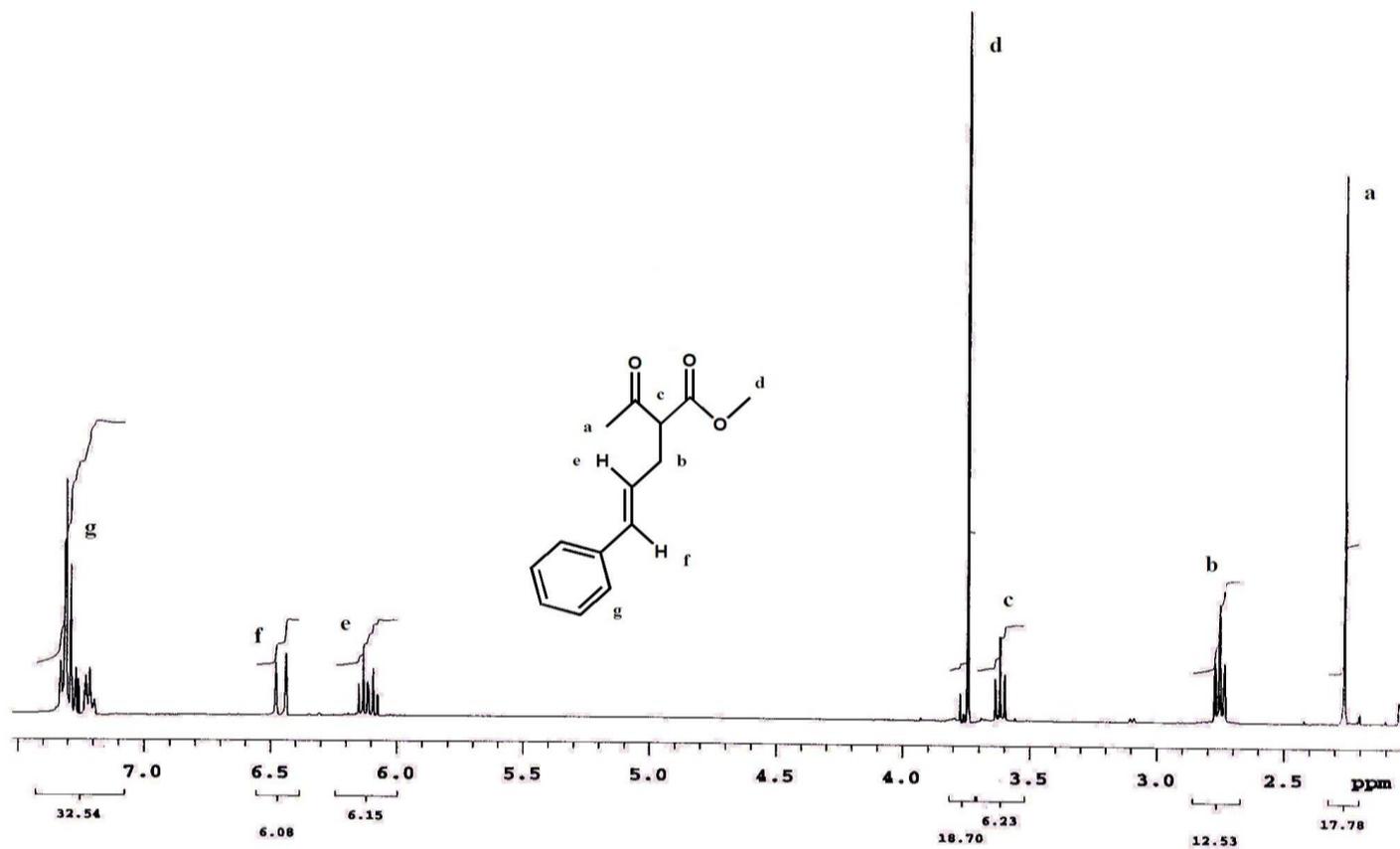


Figura 11. Espectro RMN ^{13}C de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (15)

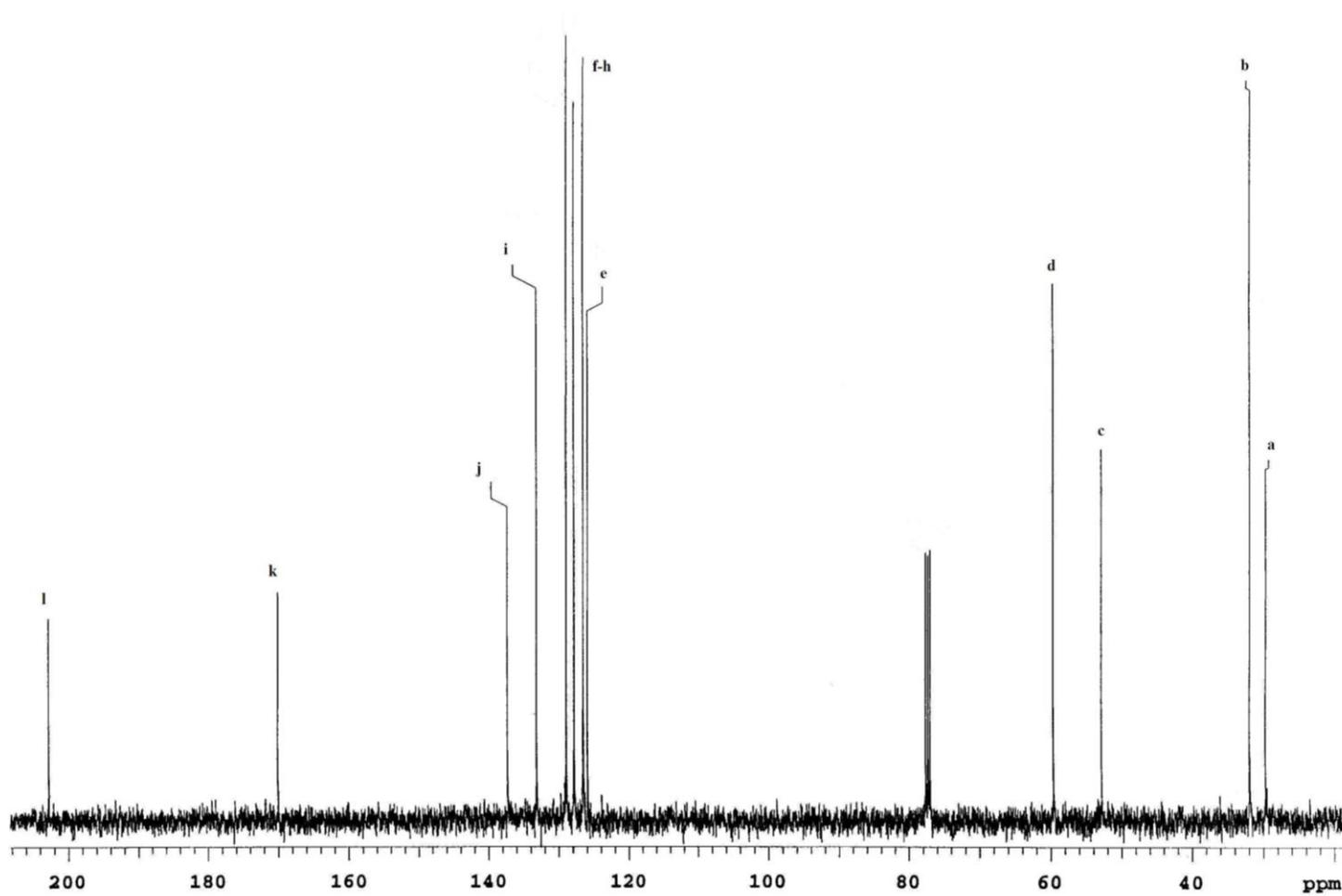


Figura 12. Espectro RMN ^{13}C DEPT de 2-acetil-5-fenil-4-pentenoato de metilo (15)

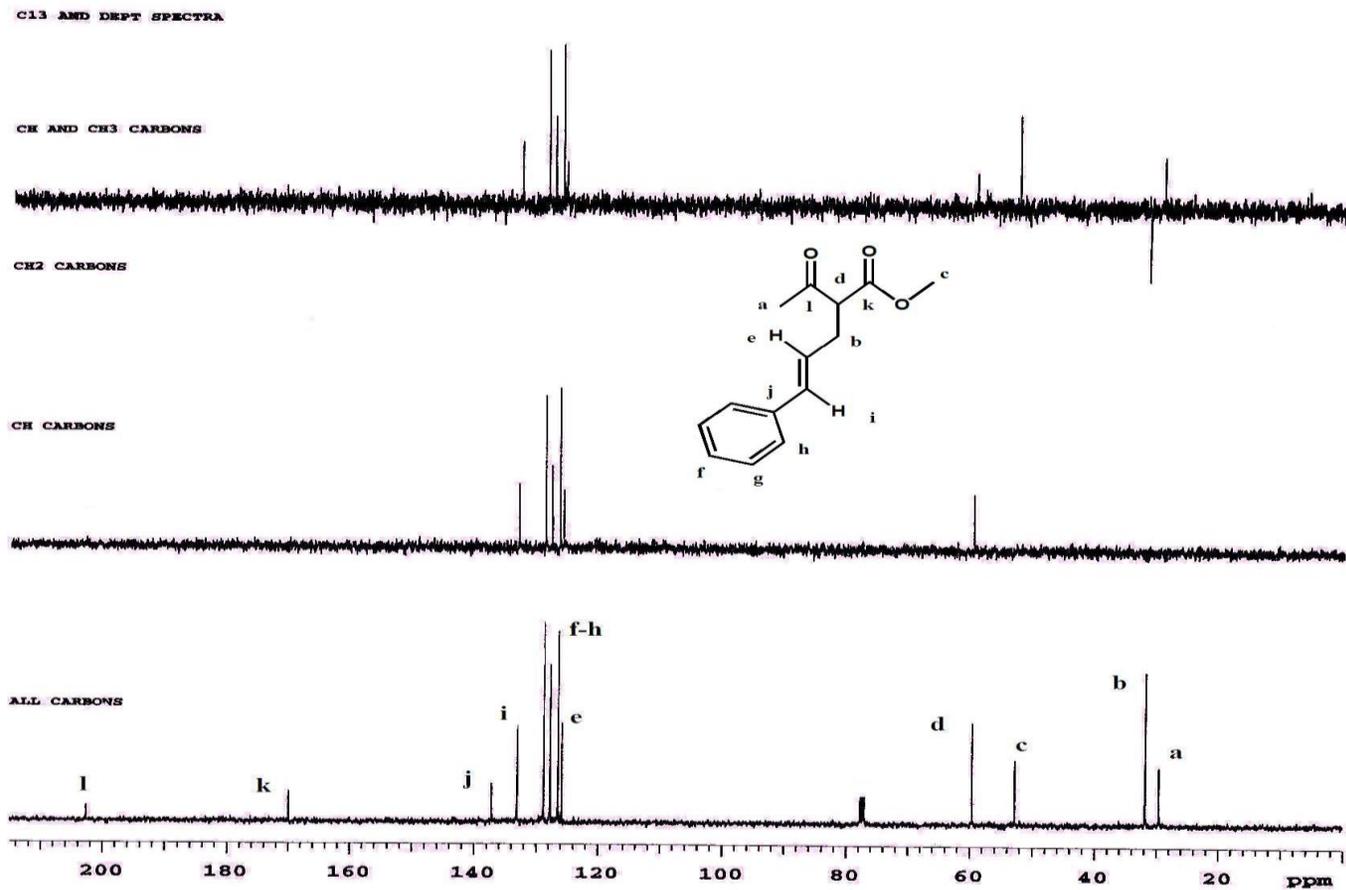


Figura 13. Espectro HRMS de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo (**61**)

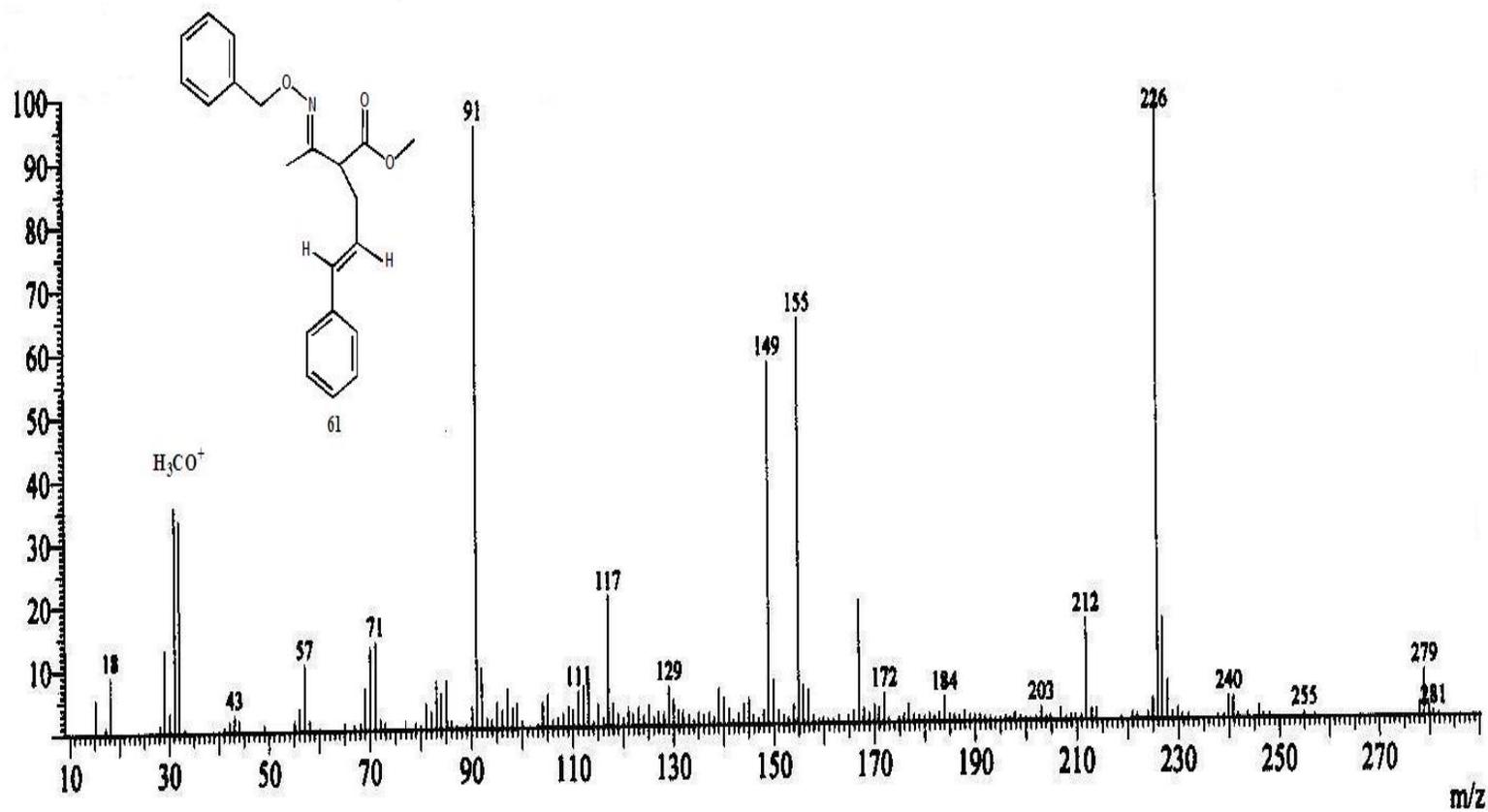


Figura 14. Espectro RMN ^1H de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo (61)

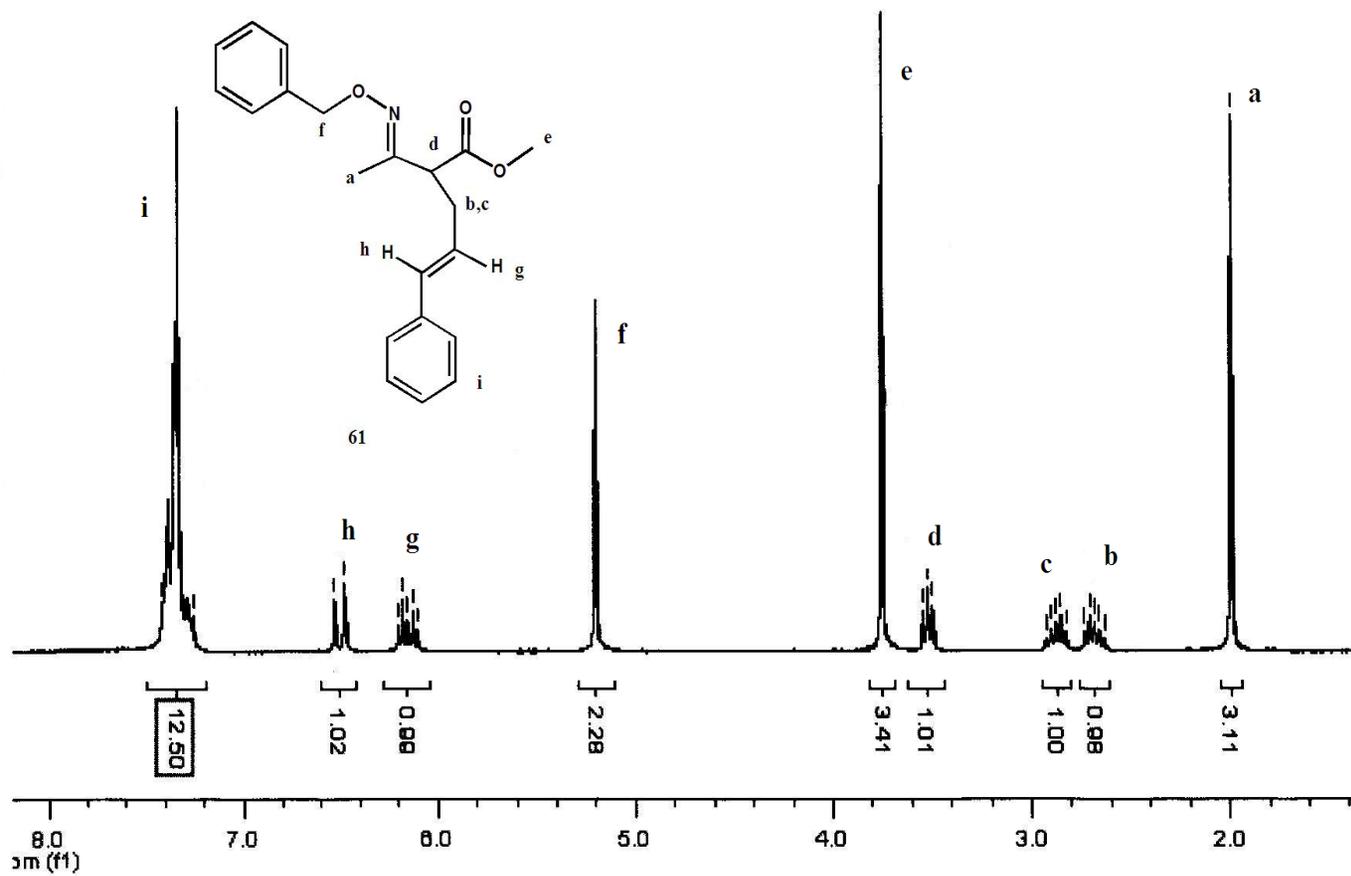


Figura 15. Espectro RMN ^{13}C de (E)-2-(benciloxiiminoetil)-5-fenil-4-pentenoato de metilo (61)

