



# Universidad Nacional Autónoma de México

---

Facultad de Química

**ALQUILACION Y CICLIZACION  
DE ALFA, OMEGA DINITRILOS.**

**T E S I S**

Que para obtener el Título de  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

p r e s e n t a

**MARISELA DEL CARMEN POOT GRAJALES**

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO.

	pág.
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
III. PARTE TEORICA	15
IV. CONCLUSIONES	38
V. PARTE EXPERIMENTAL	41
VI. ESPECTROS	53
VII. BIBLIOGRAFIA	63

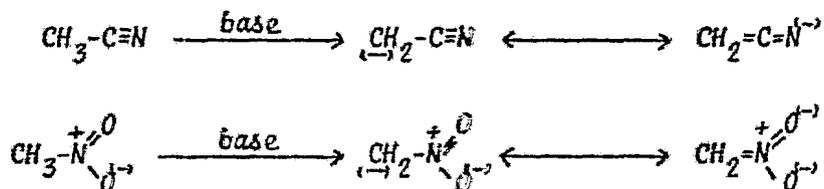
## INTRODUCCION

## I. INTRODUCCION.

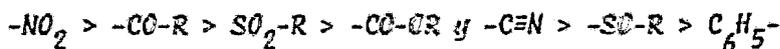
En la síntesis de moléculas complejas, uno de los pasos críticos implica la formación de un enlace carbono-carbono. Para este propósito una de las reacciones más útiles es aquella que involucra la formación de carbaniones o intermediarios carbaniónicos.

El término carbanión se refiere a sustancias en las cuales una carga negativa reside en cierto átomo de carbono. Esta carga puede ser generada por una reacción ácido-base donde un protón es abstraído por una base, dejando una carga negativa en ese carbono.<sup>1</sup>

La presencia de ciertas funciones activantes como parte estructural de la molécula, como grupos nitro, carbonilo, sulfona, nitrilo, fenilo, etc., facilitan la ruptura del enlace C-H adyacente, debido a su capacidad de deslocalizar la carga negativa remanente, cuando el protón ha sido eliminado.<sup>2</sup>



La efectividad de estas funciones insaturadas como grupos activadores presenta el siguiente orden:<sup>2</sup>



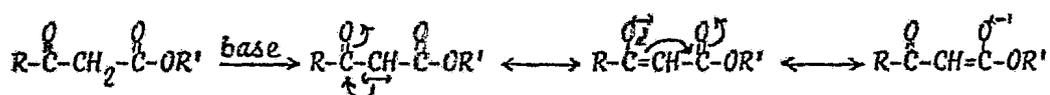
La facilidad de ruptura del enlace C-H está en función de una serie de factores que se combinan en el sistema de reacción,

tales como tipo de disolvente, base utilizada, etc., así como de la estabilidad de la base conjugada en dicho sistema.

Alternativamente, la carga negativa puede ser generada por un proceso de óxido-reducción, donde un metal puede donar electrones a una sustancia reducible, la cual puede entonces perder un ión haluro o hidruro formando un carbanión acompañado de un catión metálico.<sup>1</sup>

Una vez generada la carga negativa, ésta puede estar dispersa en la molécula por: conjugación  $\pi$  con otro átomo de carbono, por efecto inductivo de heteroátomos adyacentes, o por orbitales  $d$  como en los Ilidos.<sup>1</sup>

La estabilidad de los carbaniones se ve incrementada por la presencia de dos funciones activantes como en el caso de  $\beta$ -ceto-ésteres y dicetonas, donde la carga se encuentra deslocalizada por conjugación  $\pi$  con dos heteroátomos.



El carbanión puede actuar como base y capturar un protón, o puede comportarse como un nucleófilo y atacar un electrófilo generando un nuevo enlace carbono-carbono. El ataque nucleofílico es favorecido si la molécula con la cual reacciona posee un buen grupo saliente. Si la reacción es sobre una doble ligadura se realiza una adición.<sup>1</sup>

El presente trabajo se enfoca a la alquilación de carbaniones, en particular de  $\alpha,\alpha$  dinitrilos con derivados dihalogenados.

ANTECEDENTES

## II. ANTECEDENTES.

Como antes se mencionó la acidez del hidrógeno en C  $\alpha$  a una función activante, depende, entre otros factores, de la naturaleza de dicha función. En la tabla No.1 se enlista el efecto de estos grupos activantes.<sup>3</sup>

GRUPO G	pK APROXIMADO DE G-C-H	pK APROXIMADO DE G <sub>2</sub> -C-H
R-	50-70	
Ø-	41	33
$\overset{\text{O}}{\text{R-C-}}$	20-30	9
$\overset{\text{O}}{\text{R-O-C-}}$	24	13
N=C-	31	12
$\overset{\text{O}}{\text{R-S-}}$	35	—
R-SO <sub>2</sub> -	31	12
CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub>	19	—
O <sub>2</sub> -N-	11	4

Los métodos y sistemas utilizados para generar carbaniones varían dependiendo del grado de estabilización de la carga negativa por el sustituyente. Para los aniones más estables como los enolatos, la concentración adecuada para reacciones de sin tesis puede ser producida en solución acuosa o alcohólica con

hidróxidos o alcoholes como base.<sup>2</sup>

Algunas de las bases más utilizadas son:<sup>1</sup>

a) Para los sustratos más ácidos se han usado hidróxidos de so  
dio, potasio y bario en soluciones alcohólicas o acuosas, como  
por ejemplo el acetoacetato de etilo disuelto como anión en KOH  
acuoso; b) los alcoholes son bases que tienen aplicación par  
ticularmente cuando una baja concentración del carbanión basta  
para que se efectúe la reacción, por ejemplo, se usa con fre  
cuencia en la condensación de Diekmann. Los carbaniones de ma  
lonato de dietilo o de nitroalcanos pueden ser preparados en -  
altas concentraciones usando como base etóxido de sodio. c) El  
uso de los aniones de aminas impedidas como sales de litio da  
mayores rendimientos que la sodamida para la formación de car  
baniones a  $-78^{\circ}\text{C}$ , ya que se elimina la reacción de condensación  
del carbanión con otra molécula del reactivo inicial a esta tem  
peratura. Las bases de este tipo más usadas son las sales de -  
litio de la diisopropilamina, la dicitclohexilamina, la dietila  
mina y la N-ciclohexilisopropilamina. d) Otro tipo de base uti  
lizada es el alquil litio como nBuli, metil litio, etc. Si se  
incrementan los sustituyentes alquílicos en el sitio carbanio  
nico de la base, se aumenta su basicidad, tal es el caso del -  
sec-butil litio, el ter-butil litio, etc.<sup>1</sup>

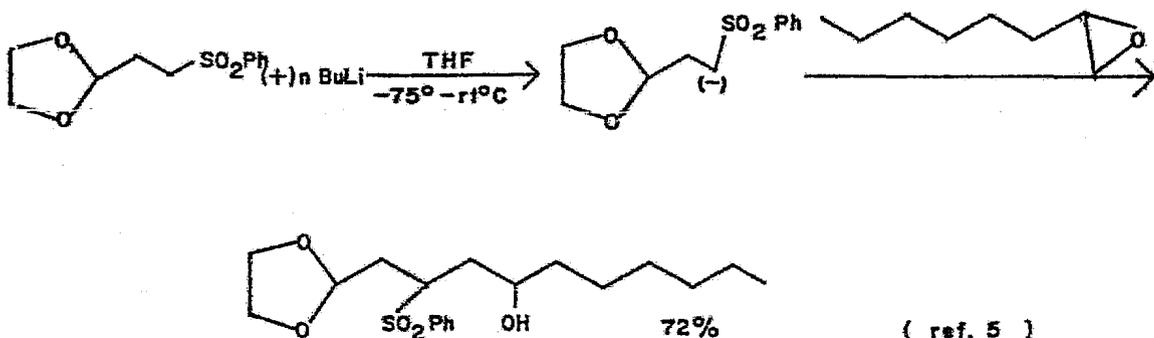
Es de vital importancia seleccionar la base y el disolven  
te apropiados para la formación del anión deseado; por ejemplo,  
una cetona puede ser convertida completamente a su anión, en un

proceso cinéticamente controlado, por adición lenta de la cetona a un exceso de una base fuerte en un disolvente aprótico, - de esta manera, si se desea alquilar el anión formado, se evita la condensación aldólica como reacción colateral.<sup>4</sup>

A continuación nos orientaremos hacia la reacción de alquilación de carbaniones.

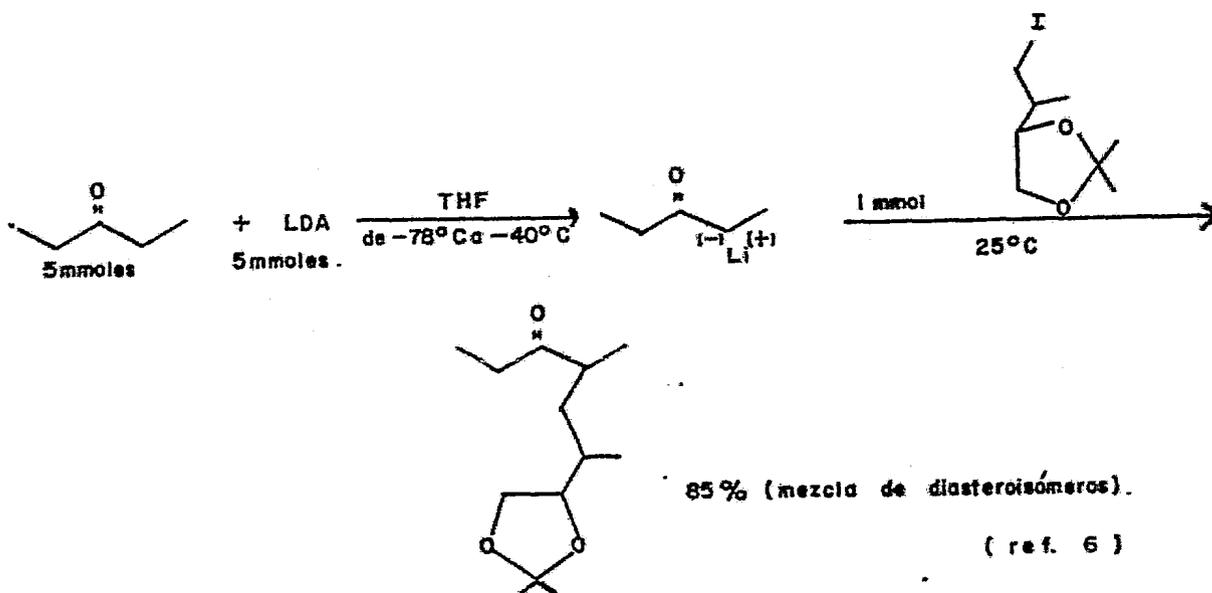
De acuerdo a estudios realizados el 1,2-dimetoxietano, la dimetilformamida, el THF, el eter y el amoníaco líquido parecen ser los mejores disolventes a utilizar en las reacciones - de alquilación.<sup>2</sup>

Comunmente los agentes alquilantes incluyen halogenuros de alquilo primarios y secundarios, sulfonatos y epóxidos.<sup>1</sup>



Se pueden lograr mejores rendimientos y reacciones más rápidas con agentes alquilantes "activados", tales como bromuros alílicos y bencílicos, yoduro de metilo y bromacetato de etilo.<sup>1</sup>

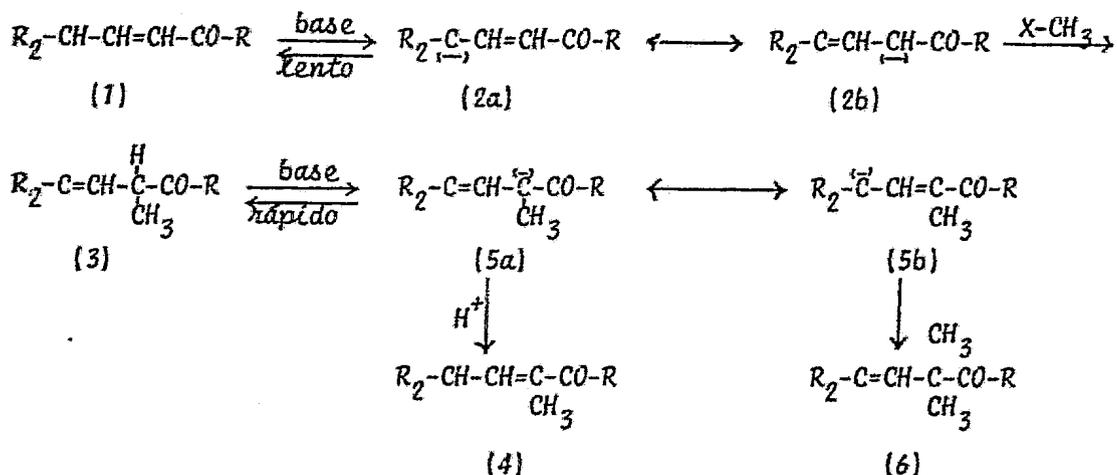
La alquilación de cetonas con más de un hidrógeno  $\alpha$  se complica por la formación del producto dialquilado o polialquilado. La cetona monoalquilada es convertida en un nuevo enolato, por otro enolato no alquilado y recibe un nuevo grupo alquilo. Esto se puede minimizar usando un gran exceso del anión a favor de la monoalquilación.<sup>2</sup>



Los carbaniones derivados de nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados y de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados (1) son generalmente alquilados en la posición  $\alpha$  formando compuestos  $\beta,\gamma$ -insaturados (3). Si existe un protón adicional  $\alpha$ , la base puede causar isomerización de (5a) a (5b) dando lugar a un compuesto  $\alpha$  alquilado y  $\alpha,\beta$ -insaturado (4).

En este caso también puede ocurrir la formación del producto dialquilado, debido a que la abstracción del protón del

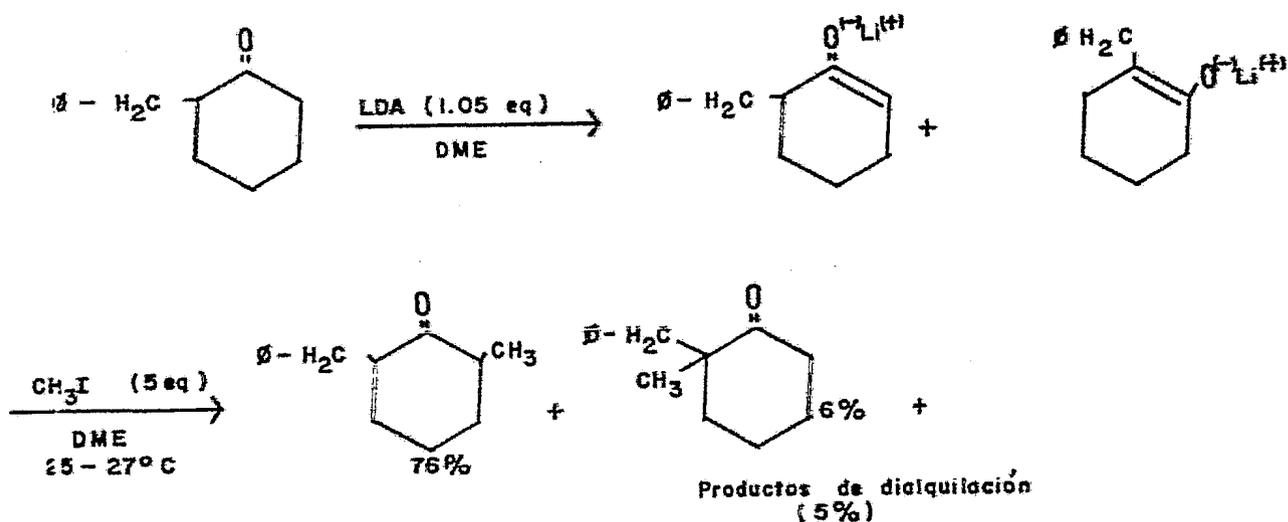
intermediario  $\beta, \gamma$ -insaturado (5b) es más rápida que la de la cetona original.<sup>1-2</sup>



En la alquilación de nitrilos, cetonas asimétricas, y cetonas que pueden enolizarse en una sola dirección, no presentan otro problema que la separación del producto monoalquilado del reactivo original inalterado o del producto dialquilado. Pero en el caso de cetonas asimétricas que pueden enolizarse en dos direcciones se puede obtener mezcla de enolatos isómeros cuando son tratadas con base, que al ser alquiladas originan una mezcla compleja de productos, difícil de separar. Para resolver este problema se han usado derivados tales como enolatos con iminas o hidrazonas, enaminas, grupos temporalmente activantes, grupos bloqueadores o enolatos específicos generados bajo condiciones de control cinético.<sup>3</sup>

Otro método para la preparación de enolatos específicos, es el tratamiento de un acetato de enol específico, o un trime

tilsilil eter con yoduro de metilo. House<sup>7</sup> describe la alquilación de enolatos de cetonas asimétricas. Señala que la alquilación por medio de un proceso de control cinético, usando como base LDA, (en donde se forma el enolato menos sustituido) se realiza con buena especificidad. Además para completar la alquilación, ésta debe ser más rápida que el equilibrio entre el producto alquilado y el enolato inicial, para ello se debe usar alta concentración de agente alquilante (5:1) y ligero exceso de base (1.05 eq.)



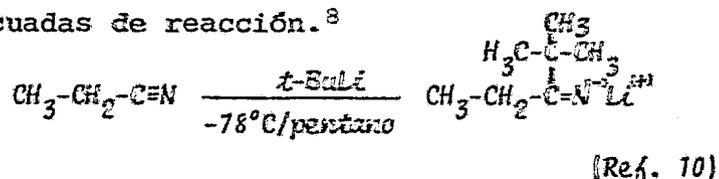
Como es sabido, la C-alquilación se favorece debido a que el catión pequeño (Li) forma un enlace covalente con el oxígeno, comportándose como un par iónico.<sup>3</sup>

Los nitrilos primarios pueden ser fácilmente metalados en la posición  $\alpha$  por varios agentes metalantes, tales como,  $\text{NaNH}_2$ ,

la sal de sodio del hexametildisilazano y varios compuestos organolitados.<sup>8</sup>

Cuando se trata de monoalquilación, no todos los agentes metalantes son adecuados, por ejemplo, en la alquilación de propionitrilo, cuando se usa como base t-BuOLi se obtiene el producto monoalquilado en bajo rendimiento (14%), y si se usa -- t-BuLi se obtiene el producto dialquilado en 90%.<sup>9</sup>

Cuando se usa un exceso de agente metalante como MeLi<sup>8</sup>, t-BuLi<sup>10</sup>, y PhLi<sup>11</sup> se puede observar la adición al triple enlace C≡N. Esto se puede evitar usando bases impedidas y las condiciones adecuadas de reacción.<sup>8</sup>

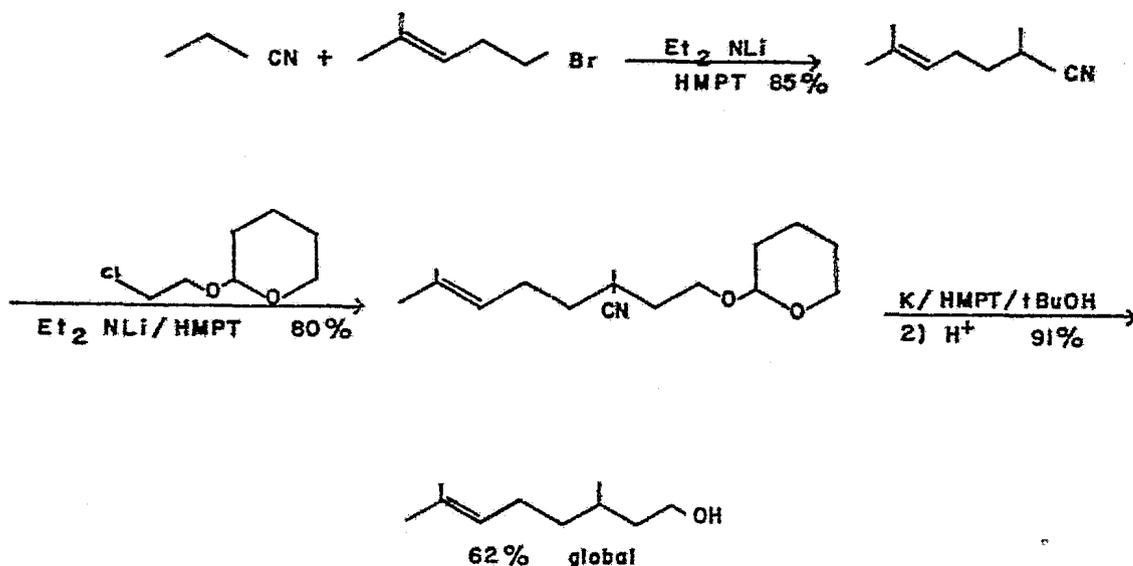


Contrariamente, existen casos en que se desea la adición al triple enlace, por ejemplo, en la síntesis de piperidinas se utilizan nitrilos terciarios α-halogenados usando como base nucleofílica fenil litio.<sup>11</sup>

Para favorecer la monoalquilación de nitrilos primarios - Watt<sup>9</sup> recomienda usar: 1) dialquilamidos de litio, 2) bajas temperaturas (-78°C), 3) cortos lapsos de tiempo para generar el anión y 4) 5% de exceso de halogenuro de alquilo. Bajo estas condiciones, Watt obtiene diversos derivados monoalquilados de nitrilos primarios en 70-80% de rendimiento.<sup>9</sup>

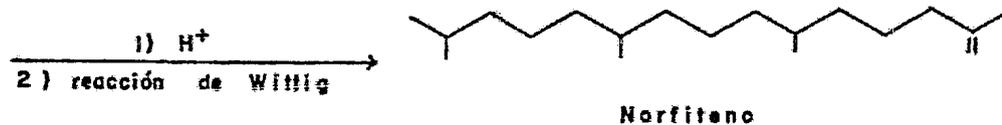
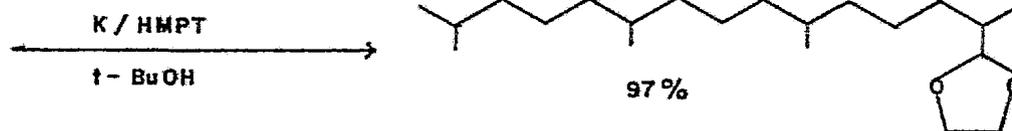
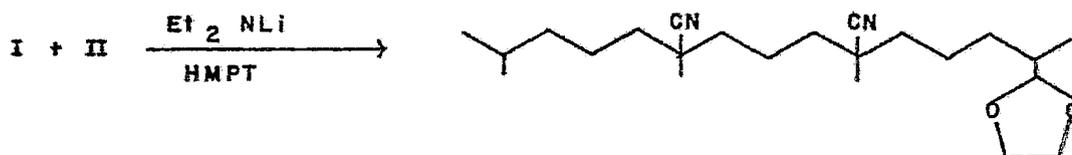
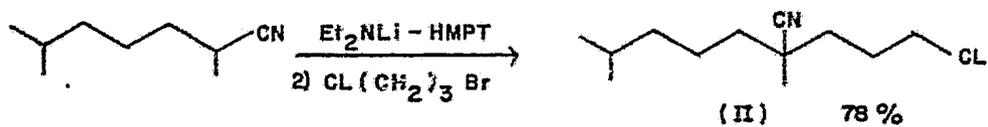
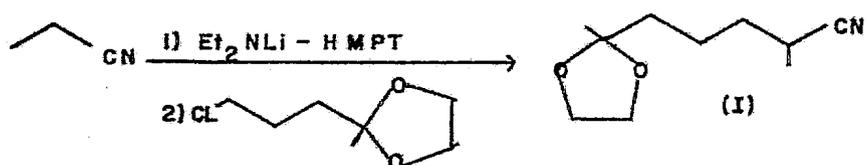
Por ejemplo, el propionitrilo fue alquilado, y posterior-

mente se volvió a alquilar con un halogenuro de alquilo diferente en la ruta sintética del citronelol.<sup>12</sup>

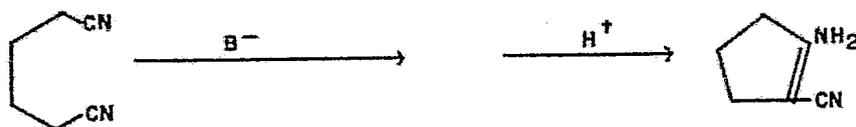


En la monoalquilación de 3-butenonitrilo se obtienen resultados semejantes, bajo las mismas condiciones.<sup>13</sup>

Es importante mencionar que el grupo nitrilo, además de ser una buena función activante, ofrece la ventaja de poderse eliminar fácilmente y con buenos rendimientos, usando Na o K en HMPA. Estas ventajas fueron aprovechadas en la síntesis de Norfiteno.<sup>14</sup>





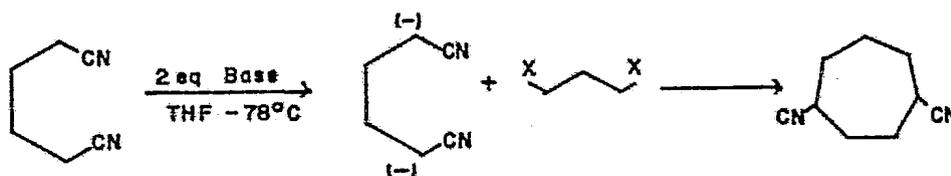


En un trabajo precedente a éste, realizado en el Instituto de Química, acerca del uso de aminas impedidas en la ciclización de  $\alpha,\omega$  dinitrilos, se realizó la formación del anión del adiponitrilo a  $-78^\circ\text{C}$  en THF usando como base la sal de sodio del hexametildisilazano, posteriormente se dejó subir la temperatura paulatinamente y se observó la aparición de un precipitado a  $-50^\circ\text{C}$  que aumentaba conforme la temperatura se elevó - hasta  $-20^\circ\text{C}$ .<sup>17</sup>

Dicho trabajo tenía entre sus objetivos demostrar que a  $-78^\circ\text{C}$  no ocurría la ciclización. Para lograr este objetivo se realizó la formación del anión del adiponitrilo con la sal de sodio del hexametildisilazano a  $-78^\circ\text{C}$  manteniendo la reacción a esta temperatura durante 1 hr. Al cabo de este tiempo se adicionó yoduro de metilo. Si la ciclización hubiera ocurrido no reaccionaría con el yoduro de metilo (debido a que se precipita bajo estas condiciones de reacción), en caso de que el anión esté presente se formaría el derivado alquilado. El producto aislado resultó ser el derivado monoalquilado en buen rendimiento.

to, lo cual demostró que la formación del anión se da a  $-78^{\circ}\text{C}$  y que para que ocurra la ciclización se necesita aumentar la temperatura.

Este trabajo motivó la idea del estudio de la alquilación de  $\alpha,\omega$  dinitrilos a  $-78^{\circ}\text{C}$  usando una base fuerte y como agente alquilante derivados dihalogenados. El objetivo del presente trabajo se enfoca a la posibilidad de la ciclización del producto monoalquilado, in situ, utilizando dos equivalentes de base para promover la formación del dianión.

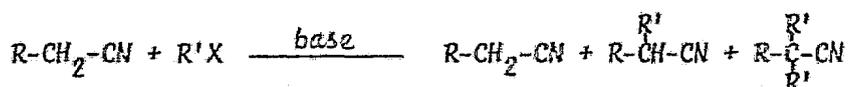


PARTE TEORICA

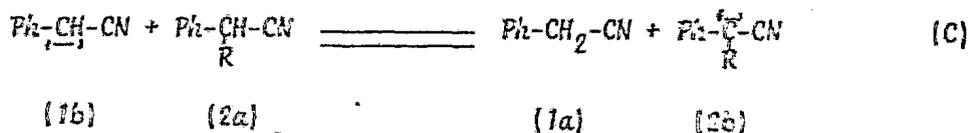
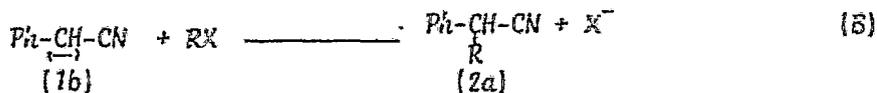
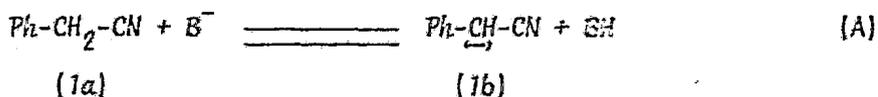
### III. PARTE TEORICA.

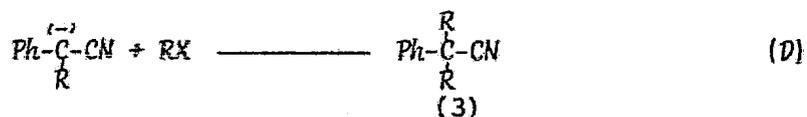
En muchos casos se ha observado que la monoalquilación de compuestos que poseen metilenos activados por nitrilos, se ve mermada en menor o mayor proporción por la formación de productos de di- y polialquilación.

En estudios realizados por M. Makosza,<sup>18</sup> acerca de la alquilación competitiva de derivados de acetonitrilo, se observó que a pesar de usar cantidades estequiométricas de agente alquilante y compuesto por alquilar, los productos de reacción obtenidos eran, el derivado monoalquilado, el dialquilado, así como el sustrato original; cuya proporción depende, entre otros factores, de la clase de agente alquilante, naturaleza de la base y disolvente, procedimiento de reacción, etc.<sup>18</sup>



Como ejemplo se describe la reacción de alquilación del fenilacetónitrilo usando como base  $NaNH_2$





M. Makosza propone que el producto dialquilado sea formado por un proceso de varias etapas, donde el producto monoalquilado (2a) esté en equilibrio ácido-base con el anión (1b) para convertir el producto monoalquilado en un nuevo anión (2b) y que se regenere el nitrilo inicial (1a). Este nuevo anión formado puede ser nuevamente alquilado, formándose así el producto dialquilado (3).

El equilibrio ácido-base (C) estará afectado por la fuerza relativa de los ácidos (1a) y (2a) así como la de las bases (1b) y (2b). La reactividad y concentración de (1b) y (2b) en el sistema son factores decisivos que determinan cual reaccionará con el agente alquilante.<sup>18</sup>

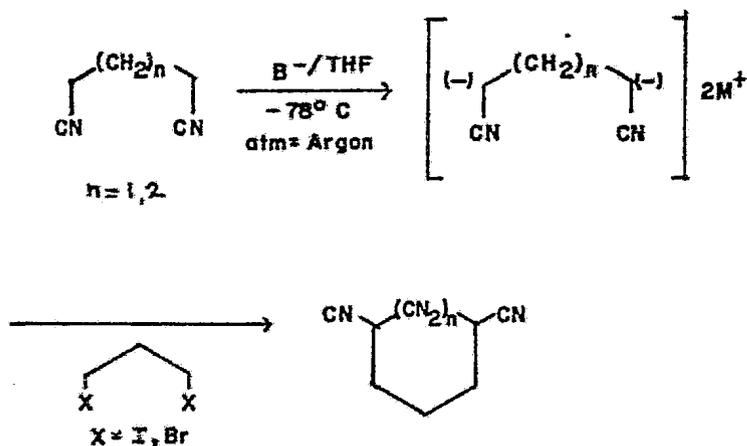
Asimismo, en trabajos realizados por Brennet y colaboradores, se propone que el derivado disililado del 3-butenonitrilo sea formado también por un proceso de varias etapas después de que el monocanión se ha formado. En este caso la base utilizada fue el n-BuLi.<sup>19</sup>

Sin embargo, en la alquilación de nitrilos primarios Matt<sup>9</sup> logra obtener en buen rendimiento (70-80%) el derivado monoalquilado, además del producto dialquilado en bajos rendimientos usando como base la sal de litio de la N-isopropil N-ciclohexil amina en un sistema de adición inversa.

En el presente trabajo se describen los experimentos rea-

lizados para obtener las condiciones óptimas de la formación del producto cíclico "in situ".

El esquema general de la reacción es el siguiente:



Las variables de reacción manejadas fueron: tiempo de reacción, agente alquilante, cantidad de base y de derivado dihalogenado a utilizar, así como el procedimiento de reacción.

Como agentes alquilantes se usaron 1,3-diyodopropano y 1,3-dibromopropano para tener una comparación entre estos dos derivados dihalogenados de diferente reactividad y determinar cual de ellos es el más adecuado para este propósito. Los dinitrilos sometidos al estudio fueron el glutaronitrilo y el adiponitrilo.

#### ESTUDIO DE ANIONES.

Para ampliar la información obtenida acerca del comporta-

miento de los dinitrilos tratados con bases fuertes a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se realizó un breve estudio de alquilación de los aniones provenientes del glutaronitrilo y del adiponitrilo con yoduro de metilo.

Si un dinitrilo es tratado con dos equivalentes de base, teóricamente debe esperarse la formación de un dianión. Con el glutaronitrilo se presenta un caso especial, ya que el dianión esperado, corresponde a un 1,3-dianión bastante inestable, debido a que las cargas negativas están separadas por un sólo átomo de carbono.

Para comparar la reactividad del glutaronitrilo frente a diferentes bases se ensayaron el diisopropilamiduro de litio (LDA) y el  $n\text{-BuLi}$ , cuyos resultados se resumen en la tabla No. 2.

Los resultados obtenidos no corresponden a lo esperado, ya que en ambos casos se obtiene una mezcla de productos de monoalquilación, dialquilación y trialquilación. Sin embargo, cuando se usa LDA se logra un 44% del derivado monoalquilado como producto mayoritario, rendimiento que no se obtiene al utilizar  $n\text{-BuLi}$ .

Lo anterior hace pensar en la posibilidad de la existencia de un equilibrio ácido-base semejante a los propuestos por Makosza<sup>18</sup> y Buerner<sup>19</sup>.

Los productos de reacción se caracterizaron por espectrometría de masas y cromatografía de gases de acuerdo a las si-

T A B L A N o . 2'

No. DE EXPERIMENTO	DINITRILLO	YODURO DE METILO	EQUIVALENTES DE BASE	P R O D U C T O S* %			DINITRILLO RECUPERADO %
				MONOAL-QUILADO	DIAL-QUILADO	TRIAL-QUILADO	
1	Glutaronitrilo	2 eq.	2 LDA	44.0	32.0	20.6	--
2	Glutaronitrilo	2 eq.	2 nBuLi	24.0	28.0	27.7	--
3	Adiponitrilo	1 eq.	1 LDA + 0.3 HMPA	30.0	25.0	10.0	--
4	Adiponitrilo	1 eq.	1 LDA	46.0	15.0	--	28.0

+: Tiempo de reacción 15 minutos.

\*: Los rendimientos estan calculados a partir de los resultados de cromatografía de gases, tomando como base el dinitrilo.



Paralelamente, si el dinitrilo es tratado con un equivalente de base se esperaría la formación mayoritaria del monoanión que daría origen al producto monoalquilado principalmente.

Pero si un equilibrio ácido-base entre el derivado monoalquilado y el monoanión, es posible, se formaría además el producto de dialquilación.

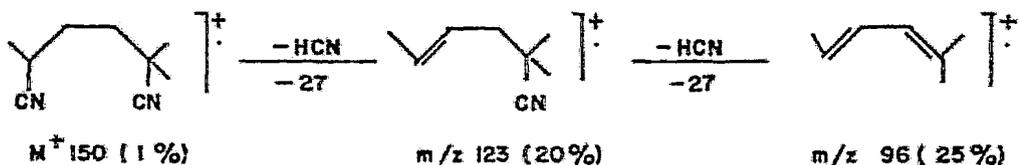
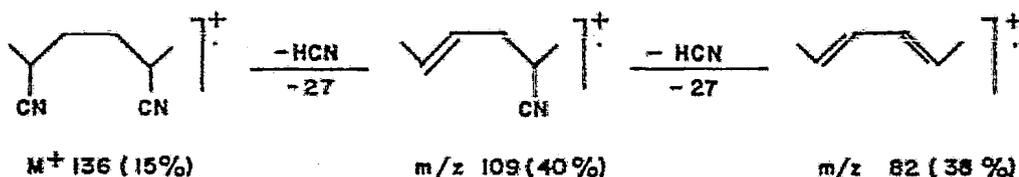
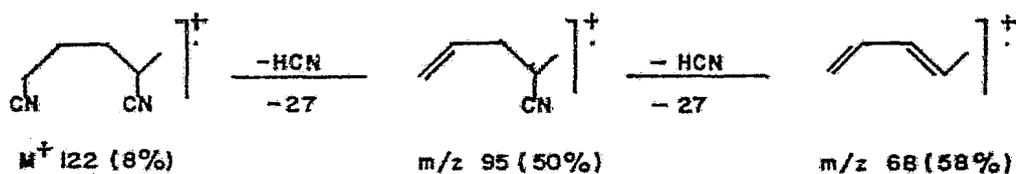
Para corroborar ésto, se realizaron dos experimentos con adiponitrilo. En uno de ellos además de utilizar un equivalente de LDA se le adicionó HMPA (hexametilfosforamida) que de acuerdo a datos reportados en la literatura incrementa los rendimientos de reacción. Los resultados se resumen en la tabla No. 2.

Se puede apreciar, en base a los resultados obtenidos, que el uso adicional de HMPA da origen a una mezcla compleja de productos de mono, di, y trialquilación contrario a lo esperado. Alternativamente, el uso único de LDA favoreció la formación del producto monoalquilado mayoritariamente, formándose en 15% el producto dialquilado y recuperándose adiponitrilo.

Este comportamiento esta de acuerdo con la posibilidad de un equilibrio ácido-base in situ y no por un consumo estequiométrico de la base.

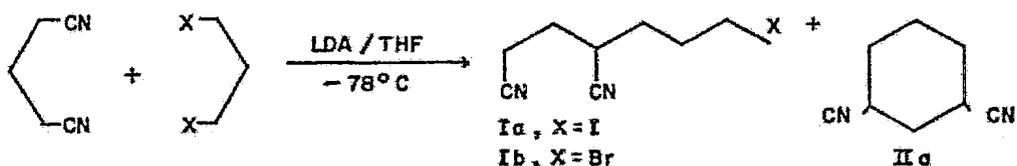
Los productos de reacción se caracterizaron al igual que en el caso anterior, por espectrometría de masas y cromatografía de gases.

En el espectro de masas de la mezcla de reacción del experimento 3 (tabla No. 2) se observan picos a 122, 136 y 150 que corresponden a los iones moleculares de los productos monoalquilado, dialquilado y trialquilado respectivamente, así como la fragmentación de la pérdida sucesiva de dos moléculas de HCN a partir de cada ión molecular que apoyan la presencia de estos productos en la mezcla de reacción.



## ALQUILACION DE GLUTARONITRILLO.

Tomando como precedente la información obtenida acerca del comportamiento de los aniones, se realizaron reacciones de alquilación del glutaronitrilo utilizando como agentes alquilantes el diyodopropano y el dibromopropano, variando las condiciones de reacción para determinar cuales favorecían la producción del producto cíclico.



En la tabla No. 3 se resumen los resultados obtenidos.

Con diyodopropano como agente alquilante los resultados no fueron satisfactorios; aún cuando se variaron, la cantidad de base y tiempo de reacción no hubo una diferencia significativa en los rendimientos obtenidos. En todos los casos se obtuvo la mezcla del producto monoalquilado y cíclico en bajos rendimientos, recuperándose glutaronitrilo.

La reacción también se llevó a cabo mediante un sistema de adición inversa<sup>9</sup>, pero los resultados tampoco fueron satisfactorios. Se observó la formación de un producto con aspecto característico de polímero en el seno de la reacción, lo que disminuyó en gran proporción el rendimiento de reacción.

T A B L A No. 3.

AGENTE ALQUILANTE	EQUIVALENTES DE LDA	TIEMPO DE REACCION hr	PRODUCTO* % MONOALQUILADO	PRODUCTO* % CICLICO
D I Y O D O P R O P A N O	1	0.25	8.3	16.0
	1	1	17.0	22.0
	2	0.25	24.0	26.5
	2	1	22.5	29.25
	2	1 <sup>+</sup>	23.8	33.0
D I B R O M O P R O P A N O	1	0.25	7.0	33.0
	2	0.25	22.0	34.0
	2	1	37.0	45.0
	2.5	0.25	25.0	65.0
	3.75	0.25	26.0	62.0

+: 1 hora a temperatura ambiente.  
 \*: Los rendimientos estan calculados a partir de los resultados de cromatografía de gases tomando como base el dinitrilo.

En vista de que los resultados obtenidos con diiodopropano, no fueron adecuados para el propósito perseguido, este agente alquilante se cambió por uno menos reactivo, como lo es el dibromopropano, para determinar si de este modo se mejoraban los rendimientos.

De manera similar se realizaron experimentos con 1 y 2 eq. de base usando como agente alquilante el dibromopropano para determinar si los rendimientos mejoraban con respecto a los obtenidos con diiodopropano en iguales condiciones. En este caso se obtuvo hasta un 45% del producto cíclico, pero aún así, se formó el producto monoalquilado en buena proporción y se recuperó glutaronitrilo (tabla No.3).

Un exceso de base fue utilizado para promover la formación del derivado dimetalado en mayor proporción y consecuentemente incrementar la formación del producto cíclico. Cuando se usaron 2.5 eq. de LDA el rendimiento del producto cíclico se mejoró notablemente (65%) disminuyendo la cantidad de glutaronitrilo recuperado (7.8%).

Para verificar si el rendimiento del producto cíclico mejoraba a medida que la cantidad de base se incrementa, se realizó un experimento más con 3.75 eq. de LDA, pero los resultados no variaron significativamente con respecto a los obtenidos con 2.5 eq.

El sistema de adición inversa también fue probado, pero no tuvo éxito.

Un último experimento realizado para comprobar la reproducibilidad de los resultados a una escala 10 veces mayor se vió afectado por la formación de productos de polimerización.

Los productos de reacción se caracterizaron en la forma usual.

El producto monoalquilado Ia no se aisló de la mezcla de reacción, pero su presencia se detectó por espectrometría de masas y cromatografía de gases de acuerdo a las siguientes evidencias:

En el espectro de I.R. se observa una banda a  $2220\text{ cm}^{-1}$  que se asignó al nitrilo. El espectro de masas de la mezcla de reacción 4 (tabla No.5) muestra una señal a 262 ( $M^+$ ) (10%) que corresponde al ión molecular ( $C_8H_{11}N_2I$ ) y fragmentos  $m/z=135$  (74%) que se asigna al ión molecular menos el átomo de yodo y  $m/z=108$  (77%) que se asigna al fragmento  $m/z=135$  menos una molécula de HCN, además de las señales esperadas para el producto cíclico IIa (que se describen más adelante).

El producto monoalquilado Ib se aisló de la cromatografía del experimento 5 (tabla No.6) como un producto de aspecto -- aceitoso (5.5% de producto aislado) de P.cb.  $134-40^\circ\text{C}/2\text{mm}$  de Hg que se identificó como 6-bromo, 1,3-diciano hexano y cuya estructura se corroboró bajo las siguientes evidencias espectroscópicas:

El espectro de I.R. (espectro No.1) muestra una banda fina a  $2240\text{ cm}^{-1}$  característica de nitrilo sobre carbono saturado

do, una banda a  $610\text{ cm}^{-1}$  asignada a C-Br, además de la banda a  $1450\text{ cm}^{-1}$  asignada a metilenos.

En el espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro No.2) se observa un triplete a 3.4 ppm ( $J=7\text{Hz}$ ) que se asignó a los protones del átomo de carbono  $\alpha$  al bromo y dos señales complejas centradas a 2.8 y 1.75 ppm que integran para los nueve protones restantes.

En el espectro de masas se observa el ión molecular  $M^+$  a 215, así como los picos a  $m/z=175$  ( $M^+-\text{CH}_2\text{CN}$ ) (100%),  $m/z=148$  ( $M^+-\text{C}_3\text{H}_5\text{CN}$ ) (20%),  $m/z=135$  ( $M^+-\text{Br}$ ) y  $m/z=108$  ( $135-\text{HCN}$ ).

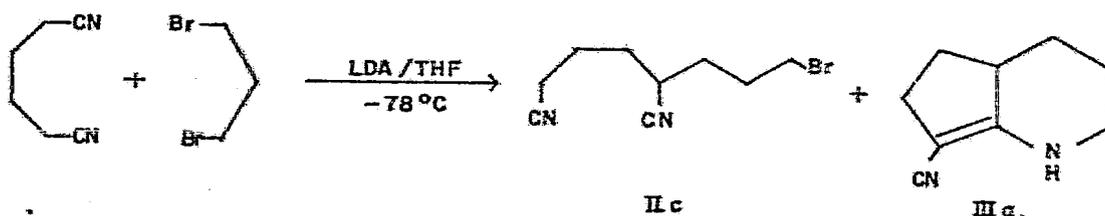
El producto del experimento No. 7 (tabla No.6) se cromatografió en columna, de donde se aisló un producto aceitoso - (9% de producto aislado) de P.eb.  $160-5^\circ\text{C}/2\text{ mm}$  de Hg que se identificó como 1,3-diciano ciclohexano (IIa) de acuerdo a las siguientes evidencias:

El espectro de I.R. (espectro No.3) muestra una banda a  $2240\text{ cm}^{-1}$  característica de nitrilo sobre carbono saturado.

En el espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro No.4) se observa una señal centrada a 2.4 ppm asignada a los dos protones de los carbonos  $\alpha$  a los nitrilos y otra señal compleja centrada a 1.9 ppm que integra para los ocho protones restantes.

En E.M. se observa el ión molecular  $M^+$  a 134 (10%) así como los picos  $m/z=107$  ( $M^+-\text{HCN}$ ) (85.9%),  $m/z=80$  ( $M^+-2\text{HCN}$ ) (97.9%) y  $m/z=81$  (100%) ..

## ALQUILACION DE ADIPONITRILO.



Finalmente se realizó el estudio de la alquilación del adiponitrilo usando como agente alquilante el dibromopropano, ya que el diyodopropano no resultó ser el adecuado para nuestro propósito.

En este caso si el adiponitrilo es tratado con 2 eq. de base, el dianión formado se espera que sea más estable que el análogo del glutaronitrilo, ya que las cargas se encuentran más separadas.

Los resultados de los experimentos se resumen en la tabla No.4.

T A B L A No. 4			
EQUIVALENTES DE LDA	TIEMPO DE REACCION hr	PRODUCTO MONOALQUILADO <sup>+</sup> IIc %	PRODUCTO BICICLICO <sup>+</sup> IIIa %
2	0.25	4.7	42.95
2	1	5.0	36.0
2.5	0.25	5.8	66.55
3.75	0.25	11.6	55.56
2.5*	0.50	4.35	64.8

\*: Macrosistona (10 veces mayor)

+: Los rendimientos estan calculados a partir de los resultados de cromatografía de gases, referidos al adiponitrilo.

Cuando se utilizaron 2 eq. de base se observó la formación preferencial de un producto bicíclico (IIIa) no esperado, además de la formación en pequeña proporción del producto monoalquilado (Ic) y adiponitrilo recuperado en 27%.

Cuando se utilizó un exceso de base (2.5 eq.) el rendimiento del producto bicíclico (IIIa) se incrementó hasta el 66% quedando prácticamente inalterada la cantidad del producto monoalquilado. Un experimento más con 3.75 eq. de LDA y ligero exceso del derivado dihalogenado dió como resultado un aumento en la producción del producto monoalquilado Ic, disminuyendo significativamente la cantidad de adiponitrilo recuperado. La cantidad del producto bicíclico no se incrementó.

El sistema de adición inversa también se realizó pero no se obtuvieron resultados adecuados.

Seleccionando las condiciones óptimas de la reacción (2.5 eq. de LDA y 30 min de reacción) se realizó un último experimento a una escala 10 veces mayor para apreciar la reproducibilidad de los resultados. Este sistema fue satisfactorio ya que los rendimientos fueron reproducibles.

Los productos aislados se caracterizaron por análisis espectroscópico.

En las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano - (3:7) de la cromatografía del producto del experimento 6 (tabla No.7) se obtuvo un producto cristalino (producto bicíclico IIIa) (7.68 de producto aislado) de Pf=112-5°C que se iden

tificó como 9-ciano, 2-aza, biciclo 3.4.0. nonan-9-eno de acuerdo con las siguientes evidencias:

En el espectro de I.R. (espectro No.5) se observa una banda de intensidad débil a  $3380\text{ cm}^{-1}$  asignada a la vibración  $\text{>N-H}$  de amina secundaria, una banda a  $2190\text{ cm}^{-1}$  asignada a la función nitrilo  $\alpha,\beta$  insaturado y una banda de intensidad fuerte a  $1625\text{ cm}^{-1}$  asignada a doble ligadura  $\text{>C=C<}$ .

En el espectro de U.V. un máximo a  $273\text{ nm}$  ( $\epsilon=20370$ ) típico de enamionitrilo cíclico.

En el espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro No.6) se observa una señal ancha que intercambia con agua deuterada desplazada a  $4.35\text{ ppm}$  asignada al protón del grupo amino y dos señales complejas a  $3.15$  y  $1.9\text{ ppm}$  que integran para los once protones restantes.

En E.M. se observa el ión molecular  $\text{M}^+$  a  $148$  (48%) así como los picos  $m/z=147$  ( $\text{M}^+-\text{H}$ ) (100%),  $m/z=133$  ( $\text{M}^+-\text{NH}$ ) (12.8%),  $m/z=120$  ( $147-\text{HCN}$ ) (15%).

De la cromatografía antes mencionada, en las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 1:1 se aisló un producto cristalino, amarillento (2.26% de producto aislado) de  $\text{P}_f - 82-3^\circ\text{C}$  que se identificó como 7-bromo, 1,4-diciano heptano IIc de acuerdo a las siguientes evidencias espectroscópicas:

En el espectro de I.R. (espectro No.7) se observa una banda a  $2240\text{ cm}^{-1}$  asignada a nitrilo sobre carbono saturado.

En el espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro No. 8) se observa un triplete desplazado a  $3.45\text{ ppm}$  ( $J=6\text{Hz}$ ) asignado para los protones

del carbono  $\alpha$  al bromo y dos señales centradas a 2.6 y 1.9 ppm que integran para los once protones restantes.

El E.M. muestra el ión molecular  $M^+$  a 229, así como los picos  $m/z=202$  ( $M^+-HCN$ ) (5%),  $m/z=175$  ( $M^+-2HCN$ ) (5%),  $m/z=161$  -- ( $M^+-(CH_2)_3CN$ ) (100%) y  $m/z=149$  ( $M^+-Br$ ) (38%).

Las aguas madres del producto bicíclico IIIa se recromatografiaron en columna empacada con alúmina neutra en un sistema de disolventes acetato de etilo-hexano-hidróxido de amonio -- (1:1:0.02). En las primeras fracciones se obtuvo un producto cristalino (12 mg) de Pf 205-10°C que se propone sea el dímero IVa del producto bicíclico IIIa de acuerdo a las siguientes evidencias:

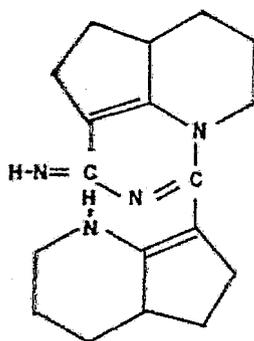
El espectro de I.R. (espectro No.9) muestra una banda a  $1640\text{ cm}^{-1}$  asignada a doble ligadura  $\text{>C=C<}$  y una banda a  $1570\text{ cm}^{-1}$  asignada a doble ligadura  $\text{>C=N-}$ .

El espectro de U.V. presenta tres máximos de absorción a 340 nm ( $\epsilon=13\ 950$ ), 270 nm ( $\epsilon=524$ ), y 204 nm ( $\epsilon=4\ 008$ ).

En el espectro de RMN<sup>1</sup>H (espectro No.10) se observa una señal intercambiable con agua deuterada a 5.7 ppm que integra para dos protones y se propone sean los correspondientes a los de N-H presentes en la molécula y además, presenta tres señales complejas centradas a 3.7, 3.25 y 2 ppm que integran para 22H.

El E.M. presenta el ión molecular  $M^+$  a 296 así como los picos  $m/z=294$  ( $M^+-2H$ ) (31%),  $m/z=148$  ( $1/2 M^+$ ) (11.8%) y  $m/z=147$  ( $1/2 M^+-H$ ) (100%).

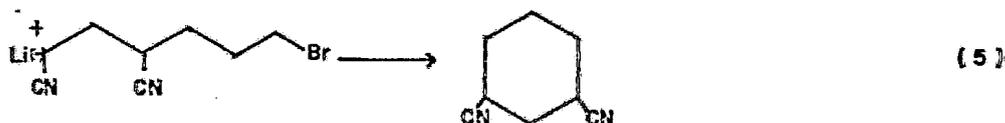
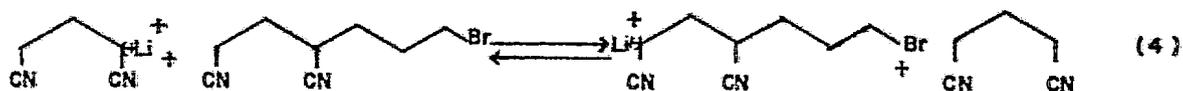
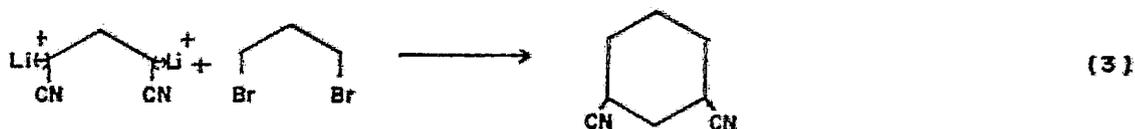
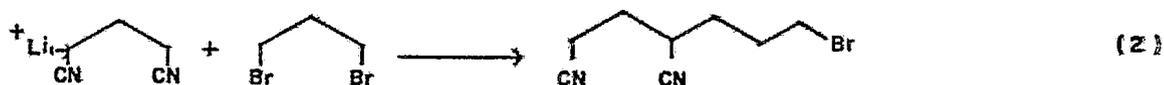
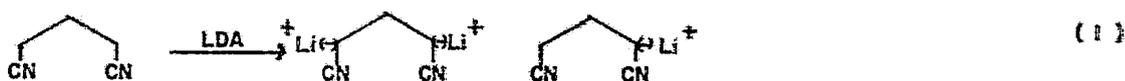
De acuerdo a las evidencias presentadas se propone tentativamente la estructura IVa para éste producto.



Estructura IVa

## DISCUSION DE RESULTADOS.

Analizando el comportamiento observado en los experimentos realizados para el glutaronitrilo se aprecia que independiente<sub>mente</sub> de la cantidad de base utilizada siempre se obtiene la mezcla de los productos monoalquilado, cíclico y glutaronitrilo aún cuando el tiempo de reacción se prolonga. Esto hizo pensar en la posibilidad de un equilibrio ácido-base semejante al descrito por M. Macokszs. <sup>14</sup>

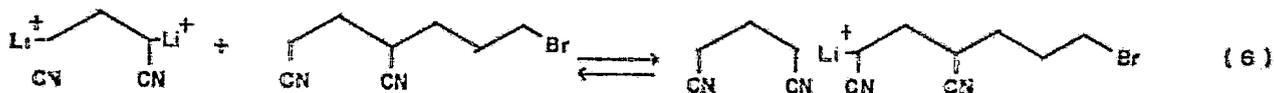


Se propone que la base forme los derivados monometalado y dimetalado, éste último en menor proporción, partiendo de la premisa de la inestabilidad energética de los 1,3 dianiones - (ecuación No.1).

Posteriormente, se propone el ataque nucleofílico de los carbaniones formados al agente alquilante, dando lugar a la formación del producto monoalquilado y cíclico respectivamente (ecuación No.2 y No.3).

Conforme se forma el producto monoalquilado, éste puede reaccionar con el derivado monometalado que aún no ha reaccionado, estableciéndose un equilibrio ácido-base (ecuación No.4), donde el derivado monoalquilado es convertido a un nuevo anión y se regenera glutaronitrilo. Este nuevo anión puede ciclizar-se y formar el producto cíclico (ecuación No.5).

Alternativamente se puede pensar en otro equilibrio (ecuación No.6).



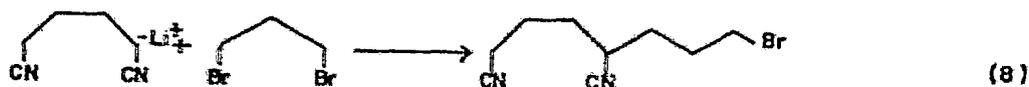
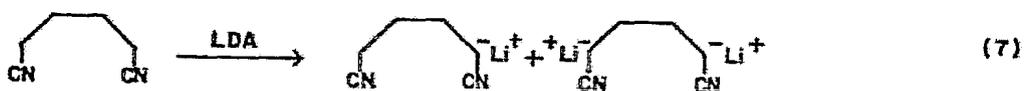
Dada la inestabilidad del dianión, éste puede actuar como base y sustraer un protón del producto monoalquilado formándose el derivado monometalado del glutaronitrilo y el anión cíclico

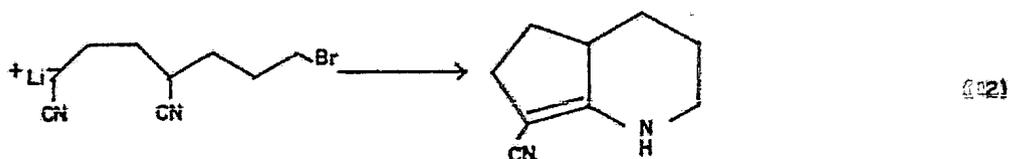
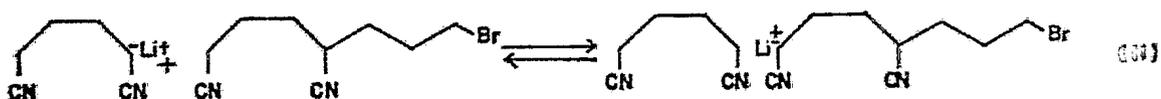
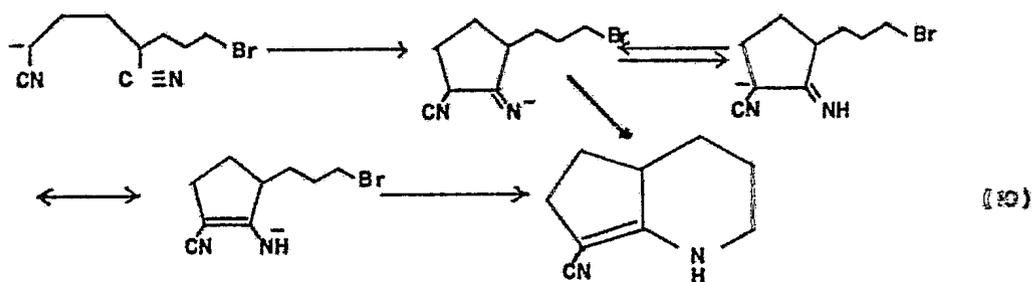
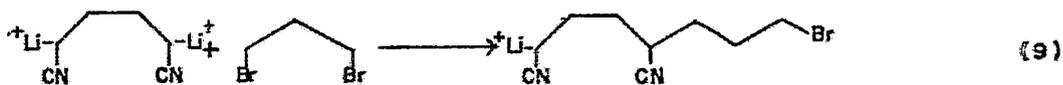
respondiente al derivado monoalquilado que a su vez se puede ciclizar dando origen al producto cíclico.

A medida que la cantidad de base se incrementa, más derivado monometalado y dimetalado se formará en la mezcla de reacción pero puede pensarse que esta concentración de aniones tiene un límite, ya que al aumentar la cantidad de base de 2.5 eq. a 3.75 eq. no hay un cambio significativo en los resultados, es decir, que la concentración máxima de aniones en el medio se forma con 2.5 eq. de base.

Un comportamiento similar se observó con el adiponitrilo. En este caso el dianión formado tiene las cargas más separadas, y por lo tanto podría ser más estable.

En los experimentos realizados con diferentes cantidades de base se obtiene preferentemente el producto bicíclico IIIa, y en muy bajo rendimiento el producto monoalquilado, además del adiponitrilo recuperado; lo cual hace pensar nuevamente en la posibilidad de un equilibrio ácido-base:





Se propone la formación de los derivados monometalado y di metalado por acción de la base (ecuación No.7). Seguido por la reacción de cada derivado metalado con el agente alquilante for mándose los productos de monoalquilación (ecuación No.8 v No.9).

El anión del producto monoalquilado sufre una ciclización interna del tipo *Thorpe-Ziegler* formándose el producto bicíclico

IIIa (ecuación No.10).

Se propone además, un equilibrio ácido-base entre el derivado monometalado y el producto monoalquilado (ecuación No.11), formándose el anión del producto monoalquilado que dará origen al producto bicíclico IIIa (ecuación No.12).

En este caso también se propone una concentración límite de aniones independiente del exceso de base utilizado.

El presente trabajo no pretende hacer un estudio físico-químico de los aniones formados en el sistema de reacción, sino dar una explicación a los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

#### IV. CONCLUSIONES.

Del estudio de Alquilación y Ciclización de  $\alpha,\omega$  Dinitrilos se puede concluir:

- 1.- Para el sistema de reacción el dibromopropano es mejor agente alquilante que el diiodopropano.
- 2.- De la alquilación del glutaronitrilo con dibromopropano se obtuvo el 6-bromo, 1,3-diciano hexano (producto monoalquilado Ib) y el 1,3-diciano ciclohexano (producto cíclico IIa).
- 3.- De la alquilación del adiponitrilo con dibromopropano se obtuvo el 7-bromo, 1,4-diciano heptano (producto monoalquilado IIc) y el 9-ciano, 2-aza biciclo [3.4.0] nonan-9-eno (producto bicíclico IIIa).
- 4.- Los productos de reacción se identificaron por métodos Espectroscópicos.
- 5.- El uso de un sistema de Adición Inversa no es recomendable para el propósito del presente trabajo.

#### Purificación de Reactivos:

El THF anhidro se prepara por destilación sobre hidruro de litio (P.eb. 57-8°C). La diisopropilamina se destila sobre KOH y sobre hidruro de calcio (P.eb. 72°C). El glutaronitrilo y el adiponitrilo se destilan a presión reducida (2mm de Hg) (P.eb. 100-5°C y 145°C). El diyodopropano y el yoduro de metilo se lavan con solución saturada de tiosulfato de sodio hasta decoloración, se secan sobre cloruro de calcio anhidro y se destilan a presión reducida (2mm de Hg) y presión atmosférica respectivamente ( P.eb. 74°C y 38°C) se guardan sobre polvo de cobre protegidos de la luz.

El dibromopropano se seca sobre cloruro de calcio y se destila (P.eb. 132°C). (Los puntos de ebullición estan dados a la presión atmosférica de la ciudad de México P=590mm de Hg).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Jones y no estan corregidos.

Para cromatografía en columna se utilizó sílica gel 60 - Merck (70-230 Mesh ASTM). Para cromatografía rápida se utilizó sílica gel 60 Merck (230-400 Mesh ASTM).

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones de hidrólisis se siguieron por cromatoplaaca de gel de sílice Merck F-254, usando como revelador yodo.

Los espectros de I.R. fueron corridos en película, en nujol y cloroformo; en un espectrofotómetro Perkin-Elmer mod. 237

Los espectros de RMN<sup>1</sup>H en un aparato Varian FT-80A. Los desplazamientos químicos estan dados en ppm, referidos al tetrametil silano (TMS) como referencia interna. Los espectros de masas en un espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer 6d de doble foco.

El análisis de los productos por cromatografía de gases se realizó en un aparato Perkin-Elmer mod.  $\sigma_1$  con programación lineal y en un aparato Aerograph 600, ambos con detector de flama.

La columna se empacó con 3% de FFAP, tiene 6ft de largo y 1/8 inch. de diámetro. El flujo del gas acarreador y del hidrógeno es de 30 ml/min y el del aire 300 ml/min.

La temperatura de la columna va de 150°C a 170°C (5°C/min) y luego se eleva a 200°C (30°C/min).

El volumen de muestra inyectado es de 0.3  $\mu$ l.

La velocidad de la carta para el primer aparato es de 1 cm/min y para el segundo de 20 cm/min.

PARTE EXPERIMENTAL

## V. PARTE EXPERIMENTAL

### REACCION TIPO No. I

En un matraz redondo de una boca de 100 ml provisto de un tapón septum, en atmósfera de Argon y baño de hielo a la temperatura de 0-4°C y con agitación magnética, se le inyectan sucesivamente 50 ml de THF anhidro, diisopropilamina y solución hexánica de nBuLi (1.6 M).

Esta mezcla se pone en un baño de hielo seco-acetona hasta alcanzar la temperatura de -78°C, dejando transcurrir 15 minutos bajo estas condiciones. Concluido este lapso de tiempo se le adiciona con jeringa, gota a gota, una solución de glutaronitrilo en THF anhidro (2ml) que previamente se enfrió a la temperatura de reacción. A esta mezcla se le inyecta yoduro de metilo disuelto en THF (2 ml) igualmente enfriado a -78°C. Transcurrido el tiempo de reacción, ésta se detiene al inyectar una solución saturada de cloruro de amonio (aproximadamente 8 ml).

El producto se aísla de la mezcla de reacción mediante extracciones sucesivas con acetato de etilo, separándose la fase orgánica; ésta se lava con solución saturada de cloruro de amonio hasta pH neutro, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra, concentra al vacío y se pesa.

Bajo estas condiciones de reacción se realizaron dos experimentos. Ambos con 1 eq. (5 mmoles) de glutaronitrilo y 2 eq. (10 mmoles) de yoduro de metilo; en el primer experimento la base utilizada fue el LDA (2 eq.), y en el segundo nBuLi

(2 eq.). El tiempo de reacción fue de 15 min para ambos casos, tomados a partir de la adición del derivado halogenado.

Los productos de reacción se trataron en igual forma; se cromatografiaron en columna, empacada con sílica gel en proporción 5:1 (5 g de sílice/g de muestra) que se eluyó con una mezcla de acetato de etilo-hexano de polaridad creciente, iniciándose con acetato de etilo-hexano 1:9 y finalizando con acetato de etilo (100%).

Las fracciones se analizaron por placa y se reunieron las de polaridad semejante sometándose posteriormente a una microdestilación. El producto destilado se analizó por cromatografía de gases y espectrometría de masas resultando ser una mezcla de productos de mono, di y trialquilación\*.

En el primer experimento se obtuvo 44% del producto monoalquilado, 32% del dialquilado y 20.6% del trialquilado.

En el segundo experimento la proporción fue de 24%, 28% y 27.7% respectivamente.

El espectro de masas de la mezcla de reacción del experimento 1 (tabla No.2), comprueba la presencia de estos tres derivados. PM 108 calculado para  $C_6H_8N_2$  (18), con fragmentos  $m/z=81(M^+-27)$  (10%),  $m/z=54(M^+-54)$  (44%) para el producto monoalquilado. PM 122 calculado para  $C_7H_{10}N_2$  (18), con fragmentos  $m/z=95(M^+-27)$

\*: Los productos no se aislaron puros y su presencia se detectó por su fragmentación en masas y su proporción por cromatografía de gases.

(10%),  $m/z=68$  ( $M^+-54$ ) (100%) para el producto dialquilado. PM 136 calculado para  $C_8H_{12}N_2$  (1%), con fragmentos  $m/z=109$  ( $M^+-27$ ) (5%),  $m/z=82$  ( $M^+-54$ ) (10%) para el producto de trialquilación.

#### REACCION TIPO No. II

En un sistema semejante al antes descrito se lleva a cabo la reacción tipo No.II. Teniendo el LDA disuelto en 25 ml de THF a  $-78^\circ C$  y atmósfera de Argon, se adiciona adiponitrilo disuelto en THF (2 ml) previamente enfriado, en seguida se inyecta yoduro de metilo igualmente disuelto y enfriado. Transcurrido el tiempo de reacción, ésta se detiene y el producto se aísla y pesa como en la reacción tipo No.I.

Se realizaron dos experimentos en estas condiciones. Ambos con 1 eq. (10 mmoles) de adiponitrilo, 1 eq. (10 mmoles) de yoduro de metilo y 1 eq. de LDA.

En el primer experimento, además de la base se adicionó 0.3 eq. de HMPA. El tiempo de reacción para ambos experimentos fue de 15 min.

Los productos de reacción se trataron igual que en la -- reacción tipo No.I. Después del procedimiento de purificación el producto se analizó por cromatografía de gases y espectrometría de masas.

En el primer experimento se obtuvo: 30% del producto monoalquilado, 25% del dialquilado y 10% del trialquilado.

En el segundo experimento se obtuvo: 46% del producto noalquilado, 15% del dialquilado y 28% de adiponitrilo recuperado.

El espectro de masas de la mezcla de reacción del experimento 3 (tabla No. 2) muestra las siguientes señales:

PM 122 calculado para  $C_7H_{10}N_2$  ( $M^+$ ) (8%) con fragmentos  $m/z=95$  ( $M^+-27$ ) (50%),  $m/z=68$  ( $M^+-54$ ) (58%) para el producto noalquilado. PM 136 calculado para  $C_8H_{12}N_2$  ( $M^+$ ) (15%) con fragmentos  $m/z=109$  ( $M^+-27$ ) (40%),  $m/z=82$  ( $M^+-54$ ) (38%) para el producto dialquilado. PM 150 calculado para  $C_9H_{14}N_2$  ( $M^+$ ) (1%) y fragmentos  $m/z=123$  ( $M^+-54$ ) (25%) para el producto trialquilado.

#### REACCION TIPO No. III

El sistema de reacción es igual al antes descrito. Una vez formada la base bajo las mismas condiciones, se inyecta, gota a gota una solución de glutaronitrilo en THF (2 ml) previamente enfriado a  $-78^\circ C$  y enseguida se adiciona diyodopropano disuelto e igualmente enfriado. Transcurrido el tiempo de reacción, ésta se detiene y el producto se aísla y pesa en la forma usual. Se toma una alícuota se analiza por cromatografía de gases y espectrometría de masas. El resto se trabaja en la forma usual.

Se realizaron 14 experimentos bajo estas condiciones de reacción, cuyas variables se describen a continuación (se en-

T A B L A . N o . 5

No. DE EXPERIMENTO	EQUIVALENTES DE LDA	TIEMPO DE REACCION hr	PRODUCTO % MONCALQUILADO	PRODUCTO CICLICO %	GLUTARONITRILIO RECUPERADO %
1	1	0.25	8.3	16.0	50.0
2	1	1	17.0	22.0	14.0
3	2	0.25	24.0	26.5	44.0
4	2	1	22.5	29.2	16.0
5 <sup>+</sup>	2	1	23.8	33.0	18.0
6 <sup>*</sup>	2	0.25	9.0	15.8	15.0

Todos los experimentos se efectuaron con 1 eq. (5 mmoles) de glutaronitrilo y 1 eq. de diiodopropano.

Los tiempos de reacción se tomaron a partir de la adición del agente alquilante.

+: La reacción se realiza a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se deja 5 min, enseguida se eleva paulatinamente hasta la ambiente dejándose a esa temperatura por 1 hr.

\*: Adición inversa.

Los rendimientos se calcularon a partir de los resultados obtenidos por cromatografía de gases y referidos al glutaronitrilo.

listan los resultados más representativos de cada tipo de experimento) ( tabla No. 5).

No se obtuvo ninguno de los dos productos puros, pero de acuerdo a la fragmentación observada en el espectro de masas se identificaron.

El espectro de masas de la mezcla de reacción del experimento 4 presenta las siguientes señales:

PM 134 calculado para  $C_8H_{10}N_2$  ( $M^+$ ) (10%), con fragmentos  $m/z=107$  ( $M^+-27$ ) (73%),  $m/z=80$  ( $M^+-54$ ) (90%) para el producto cíclico. PM 262 calculado para  $C_8H_{11}N_2I$  ( $M^+$ ) (10%) con fragmentos  $m/z=135$  ( $M^+-127$ ),  $m/z=108$  ( $M^+-154$ ),  $m/z=81$  ( $M^+-181$ ) - (62%) para el producto monoalquilado.

El producto cíclico se identificó además, por comparación del tiempo de retención en cromatografía de gases con el producto aislado en la reacción No. IV que corresponde a la misma estructura.

#### REACCION TIPO No. IV

En un sistema igual al antes descrito se prepara la base (LDA), enseguida se inyecta el glutaronitrilo en la forma -- usual y el dibromopropano igualmente disuelto y enfriado a la temperatura de reacción (-78°C). Una vez transcurrido el tiempo de reacción, ésta se detiene y el producto se aísla en la forma usual. Se realizaron once experimentos bajo estas condiciones, cuyos resultados se enlistan en la tabla No. 6 (los -

T A B L A No. 6.					
No. DE EXPERIMENTO	EQUIVALENTES DE LDA	TIEMPO DE REACCION hr	PRODUCTO % MONOALQUILADO	PRODUCTO % CICLICO	GLUTARONITRILO RECUPERADO %
1	1	0.25	7.0	33.0	--
2	2	0.25	22.0	34.0	21.0
3	2	1	37.0	45.0	10.0
4*	2	1	--	--	--
5	2.5	0.25	25.0	65.0	7.8
6	3.75	0.25	26.0	62.0	3.0
7 <sup>+</sup>	2.5	0.50	22.0	34.0	6.67

Todos los experimentos se efectuaron con 1 eq. (5 mmoles) de glutaronitrilo y 1 eq. de dibromopropano a excepción de los experimentos 5 y 6 que se realizaron con un 25% de exceso de dibromopropano.

\*: Adición inversa.

+: Se llevó a cabo con 0.05 moles (1 eq.) de glutaronitrilo, 0.05 moles + 25% de exceso de dibromopropano (1.25 eq.) y 0.1 moles + 25% de exceso de LDA (2.5 eq.). Los rendimientos se calcularon a partir de los resultados obtenidos en cromatografía de gases y referidos al glutaronitrilo.

más representativos). De cada uno de ellos se tomó una alícuota para analizarla por cromatografía de gases y espectrometría de masas.

El producto del experimento 5 (790 mg) se cromatografió en la forma usual. Las fracciones menos polares se reunieron y recromatografiaron utilizando el método modificado de Cromatografía Rápida en columna eluida con una mezcla de acetato de etilo-hexano 1.5:8.5.

De esta cromatografía se obtuvieron 60 mg (5.5% de producto aislado) de un producto aceitoso (P.eb. 135-40°C/2mm de Hg) que se identificó como 6-bromo, 1,3-diciano hexano (producto monocalquilado Ib).

I.R. (película) (espectro No.1)  $\nu_{\text{máx}}$  2240 (nitrilo sobre carbono saturado)  $\text{cm}^{-1}$ ; 1450 (metilenos)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN<sup>1</sup>H 80MHz (CDCl<sub>3</sub>) - (espectro No.2)  $\delta$ : 3.4 ppm (t, J=7Hz, 2H); 2.8 ppm (m, H) y una señal compleja a 1.75 ppm que integra para 8H. PM 215 calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Br. E.M. 215(M<sup>+</sup>), fragmentos m/z=175 (M<sup>+</sup>-40) - (100%), m/z=135 (M<sup>+</sup>-80) (18), m/z=108 (M<sup>+</sup>-107) (18), m/z=81 - (M<sup>+</sup>-134) (100%).

De la cromatografía del producto obtenido en el experimento 7 (7.2 g) se reunieron las fracciones semejantes en polaridad y se microdestilaron a presión reducida, obteniéndose 631 mg (9% aislado) de un producto aceitoso (P.eb. 160-5°C/2 mm de Hg) que se identificó como 1,3-diciano ciclohexano (producto cíclico IIIa).

I.R. (película) (espectro No.3)  $\nu_{\text{máx}}$  2240 (nitrilo sobre carbono saturado)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN<sup>1</sup>H 80MHz (CDCl<sub>3</sub>) (espectro No.4)  $\delta$ : 2.4 ppm (m, 2H) y una señal compleja a 1.9 ppm que integra para 8H. PM 134 calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>. E.M. 134 (M<sup>+</sup>), fragmentos m/z=107 (M<sup>+</sup>-27) (85.9%), m/z=81 (M<sup>+</sup>-53) (100%), m/z=80 (M<sup>+</sup>-54) (97.9%).

#### REACCION TIPO No. V

El sistema de reacción es igual al antes descrito. En este caso el dinitrilo es el adiponitrilo y el agente alquilante el dibromopropano. La reacción se lleva a cabo en la forma usual, así como la manera de aislar el producto.

Se realizaron 6 experimentos en estas condiciones, cuyos resultados se enlistan en la tabla No.7, todos ellos con 1 eq. (5mmoles) de adiponitrilo y 1 eq. de dibromopropano a excepción de los experimentos 3 y 5 que tienen un 25% de exceso de dibromopropano.

El producto aislado del experimento 6 (12.9 g) se cromatógrafió por el método de cromatografía rápida con una mezcla de acetato de etilo-hexano de polaridad creciente, iniciándose con acetato de etilo-hexano 3:7 y concluyendo acetato de etilo metanol 9:1. De las primeras fracciones eluidas se aislaron 567.9 mg (7.6% aislado) de un producto cristalino, blanco, que se sublimó para purificarlo Pf 112-5°C y se identificó como -

T A B L A N o . 7 .

No. DE EXPERIMENTO	EQUIVALENTES DE LDA	TIEMPO DE REACCION hr	PRODUCTO % MONOALQUILADO	PRODUCTO % BICICLICO	ADIPONITRILLO RECUPERADO %
1	2	0.25	4.7	42.95	27.0
2	2	1	5.0	36.0	37.0
3	2.5	0.25	5.8	66.55	17.0
4*	2	1	18.7	29.0	36.0
5	3.75	0.25	11.6	55.5	2.1
6 <sup>+</sup>	2.5	0.50	4.35	64.8	6.7

\*: Adición inversa.

+: Se llevó a cabo con 0.05 moles (1 eq.) de adiponitrilo, 0.05 moles + 25% de exceso de dibromopropano (1.25 eq.) y 0.1 moles + 25% de exceso de LDA (2.5 eq.).

Los rendimientos se calcularon en la forma usual referidos al adiponitrilo.

9-ciano, 2-aza biciclo [3.4.0] nonan-9-eno.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) (espectro No.5)  $\nu_{\text{máx}}$  3380 ( $\text{>N-H}$  de amina secundaria)  $\text{cm}^{-1}$ , 2190 (nitrilo  $\alpha, \beta$  insaturado)  $\text{cm}^{-1}$ , 1625 ( $\text{>C=C<}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . U.V.  $\lambda_{\text{máx}}$  273 nm ( $\epsilon=20\ 370$ ).  $\text{RMN}^1\text{H}$  80MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (espectro No.6)  $\delta$ : 4.85 ppm (s,H), y dos señales complejas a 3.15 y 1.9 ppm que integran para 11H. PM 148 calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2$ . E.M. 148 ( $\text{M}^+$ ), fragmentos  $m/z=147$  ( $\text{M}^+-1$ ) (100%),  $m/z=133$  ( $\text{M}^+-15$ ) (12.8%) y  $m/z=120$  ( $\text{M}^+-28$ ) (15%).

Las aguas madres del producto bicíclico (4.6 g) se recromatografiaron en columna empacada con alúmina neutra con un sistema de disolventes acetato de etilo-hexano-hidróxido de amonio (1:1:0.02). En las primeras fracciones eluidas a esta polaridad se obtuvieron 12 mg de un producto cristalino que se recristaliza de acetona-hexano, Pf 205-10°C (con descomposición) que se propone sea el dímero (IVa) del producto bicíclico (IIIa).

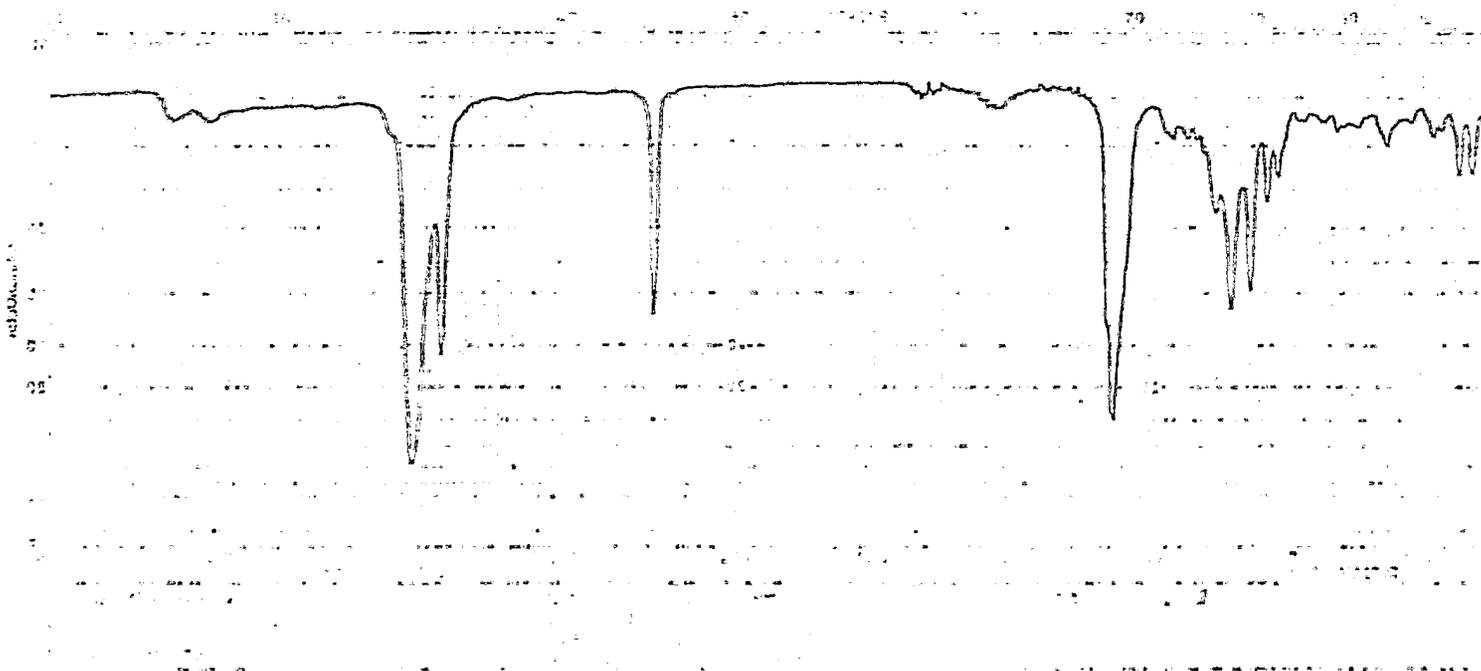
I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) (espectro No.9)  $\nu_{\text{máx}}$  1640 ( $\text{>C=C<}$ )  $\text{cm}^{-1}$ , 1570 ( $\text{>C=N-}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . U.V.  $\lambda_{\text{máx}}$ : 340 nm ( $\epsilon=13\ 950$ ), 270 nm ( $\epsilon=524$ ) y 204 nm ( $\epsilon=4\ 008$ ).  $\text{RMN}^1\text{H}$  80MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) (espectro No.10)  $\delta$ : 5.7 ppm (s,2H), y tres señales complejas a 3.7, 3.25 y 2 ppm que integran para 22H. PM 296 calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4$ . E.M. 296 ( $\text{M}^+$ ), fragmentos  $m/z=294$  ( $\text{M}^+-2$ ) (31%),  $m/z=148$  ( $1/2 \text{M}^+$ ) (11.8%) y  $m/z=147$  ( $1/2 \text{M}^+-1$ ) (100%).

De la cromatografía del producto del experimento 6, también se obtuvo un producto (258.8 mg) (2.26% aislado) cristalino, amarillento, que se recristaliza de acetona-hexano de Pf=

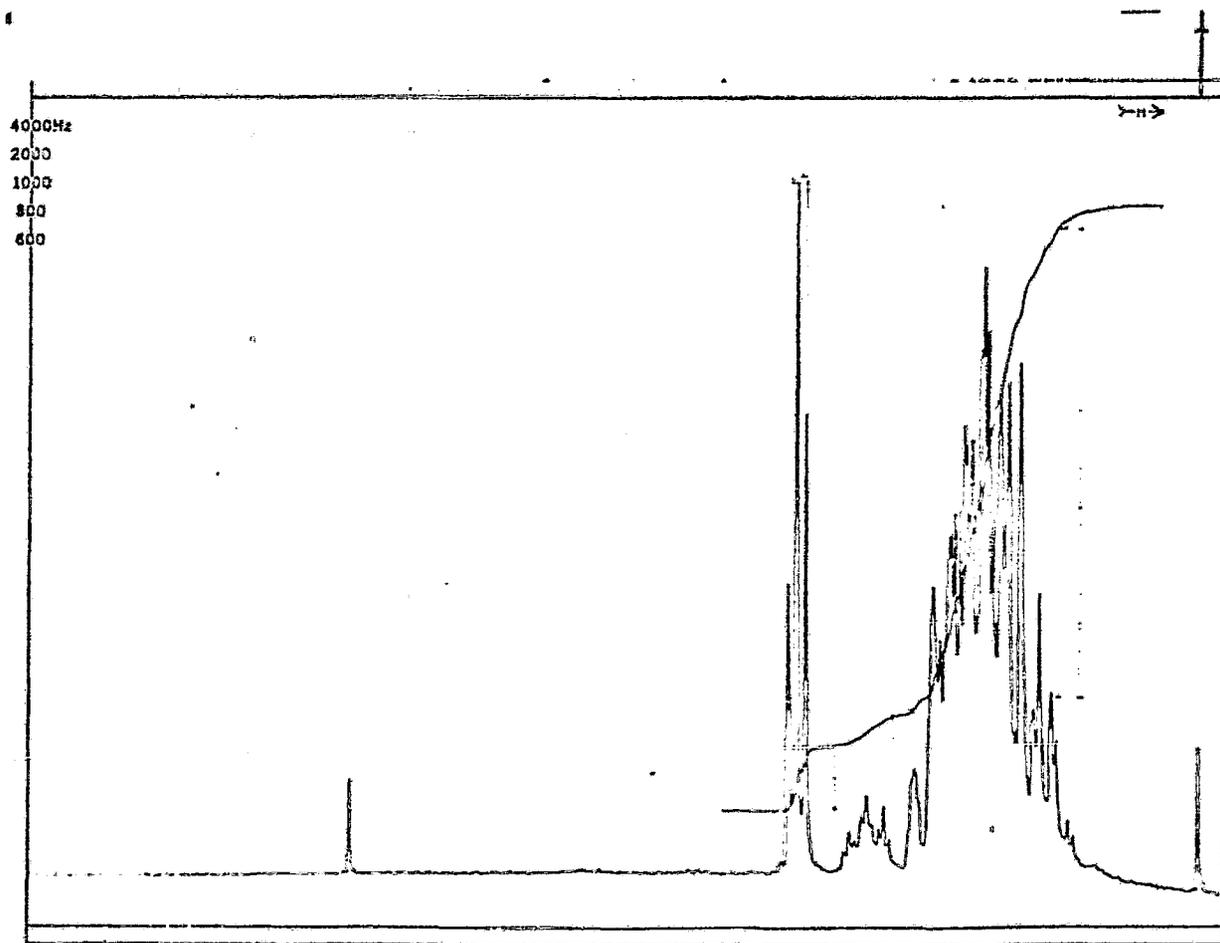
82-3°C que se identificó como 7-bromo, 1,4-diciano heptano — (producto monoalquilado IIC).

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) (espectro No.7)  $\nu_{\text{máx}}$  2240 (nitrilo sobre carbono saturado)  $\text{cm}^{-1}$ , 1460 (metilenos)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN<sup>1</sup>H 80MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) - (espectro No.8)  $\delta$ : 3.45 ppm (t, J=6Hz, 2H), 2.6 ppm (señal que integra para un protón), una señal compleja centrada a 1.9 ppm - que integra para 10H. PM 229 calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Br}$ . E.M. - 229 ( $\text{M}^+$ ), fragmentos  $m/z=202$  ( $\text{M}^+-27$ ) (5%),  $m/z=175$  ( $\text{M}^+-54$ ) (5%),  $m/z=163$  ( $\text{M}^+-66$ ) (100%),  $m/z=149$  ( $\text{M}^+-80$ ) (38%) y  $m/z=122$  ( $\text{M}^+-107$ ) (15%).

ESPECTROS



Espectro No. 1



FT-80A SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_  
 NUCLEUS \_\_\_\_\_ FREQUENCY \_\_\_\_\_  
 SYNTHESIZER SETTINGS \_\_\_\_\_  
 EXPERIMENT NAME \_\_\_\_\_  
 FILE NAME \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_

LOCK  INTERNAL  EXTERNAL  
 LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
 SPIN RATE \_\_\_\_\_ rpm TEMP. \_\_\_\_\_ °C  
 INSERT \_\_\_\_\_

ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (SW) \_\_\_\_\_ Hz  
 NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
 ACQ. CUM. TIME (ACT) \_\_\_\_\_ sec.  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_ sec.  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ sec.  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

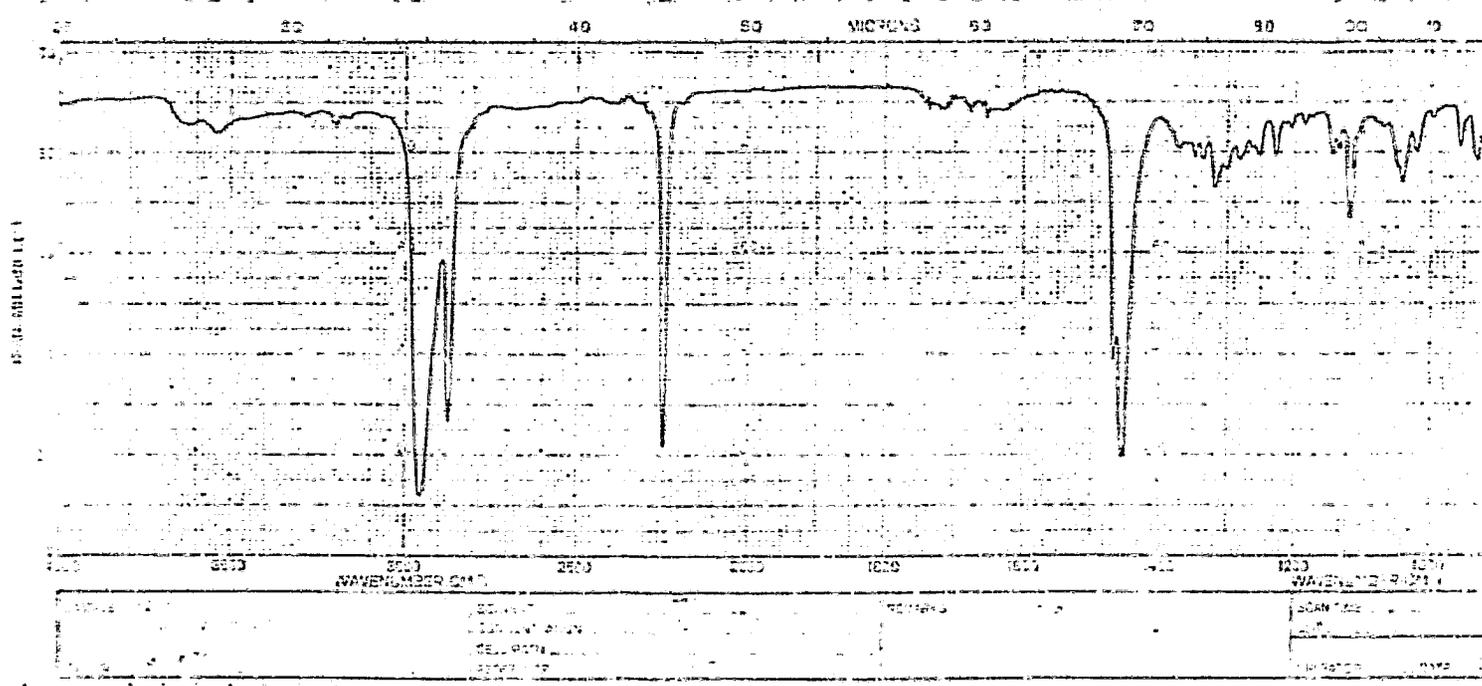
TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
 HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
 NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_ kHz  
 ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

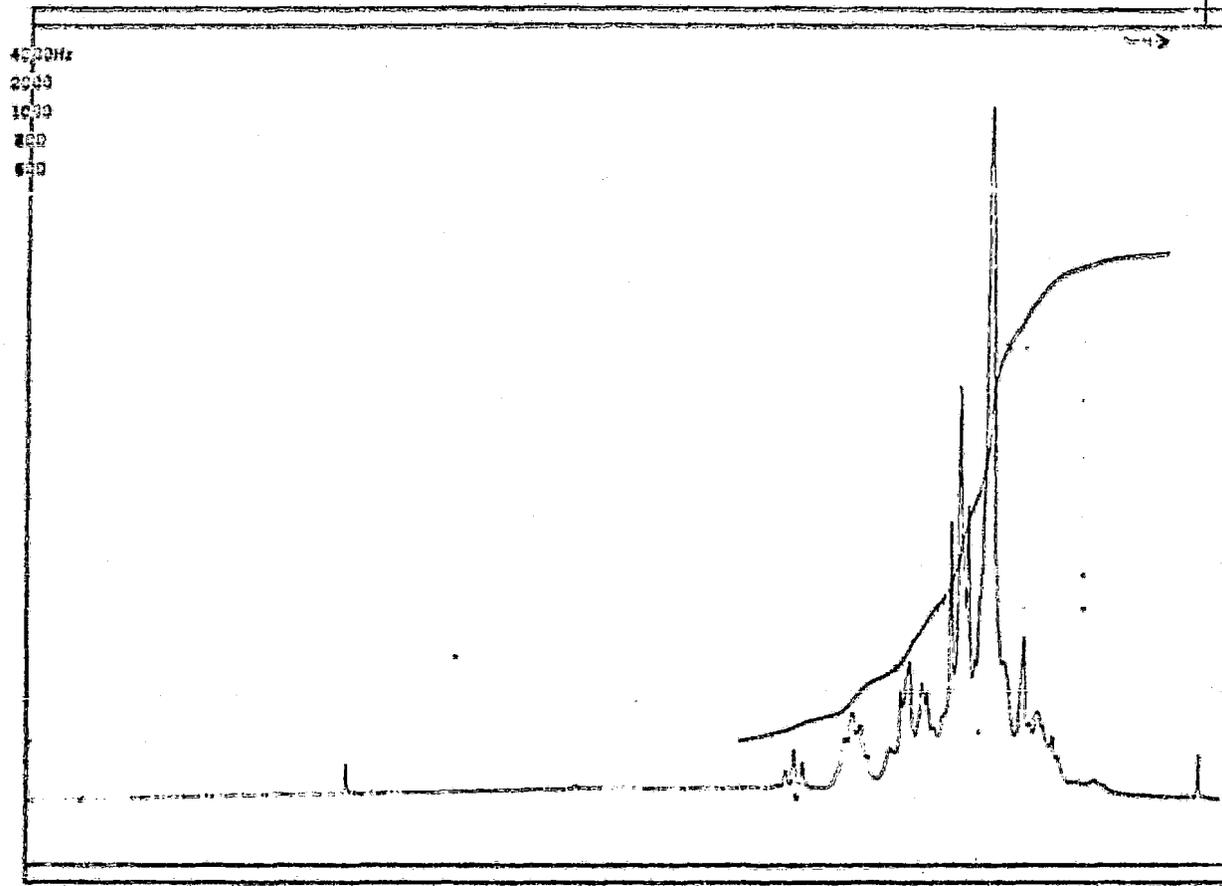
DISPLAY  
 SENS. ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_ sec.  
 WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_ Hz  
 END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_ Hz  
 WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_ Hz  
 END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_ Hz  
 VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_  
 REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

Espectro No. 2





Espectro No. 3



FT-80A SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_  
 NUCLEUS \_\_\_\_\_ FREQUENCY \_\_\_\_\_  
 SWH/RES PER SETTING \_\_\_\_\_  
 EXPERIMENT NAME \_\_\_\_\_  
 FILE NAME \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_

LOCK INTERNAL \_\_\_\_\_  
 LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
 SPIN RATE \_\_\_\_\_ Hz. TEMP \_\_\_\_\_ °C  
 OFFSET \_\_\_\_\_ Hz

ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (SW) \_\_\_\_\_ Hz  
 NO. OF TRANSCIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_ SEC  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_ SEC  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ SEC  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

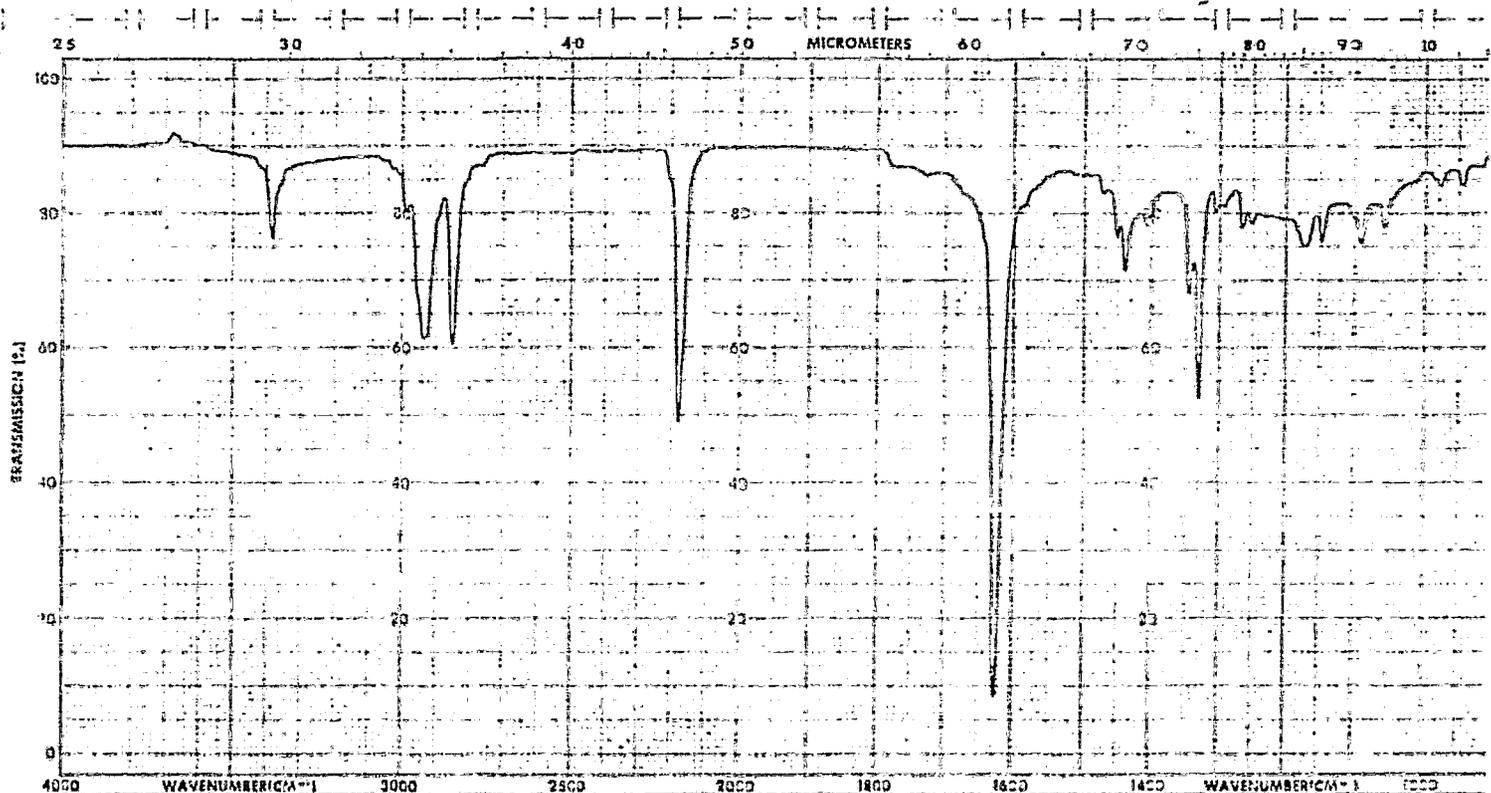
TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
 HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
 NO. OF BALANCE (NB) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

DISPLAY  
 SEND TO ALLOCATION (SA) \_\_\_\_\_ Hz  
 WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_ Hz  
 END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_ Hz  
 WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_ Hz  
 END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_ Hz  
 VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_  
 REVERSE LINE (RL) \_\_\_\_\_

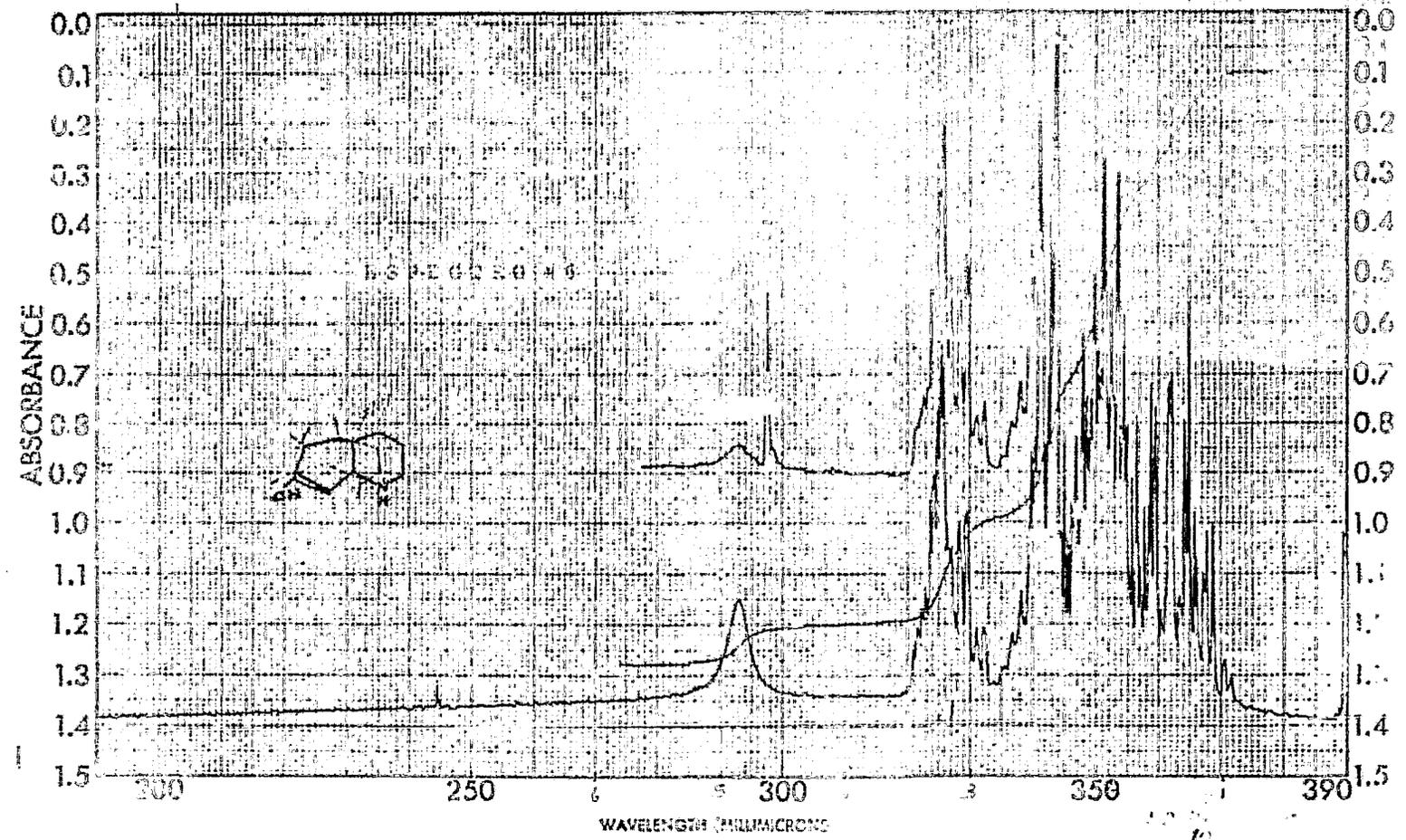
Spectro No. 4



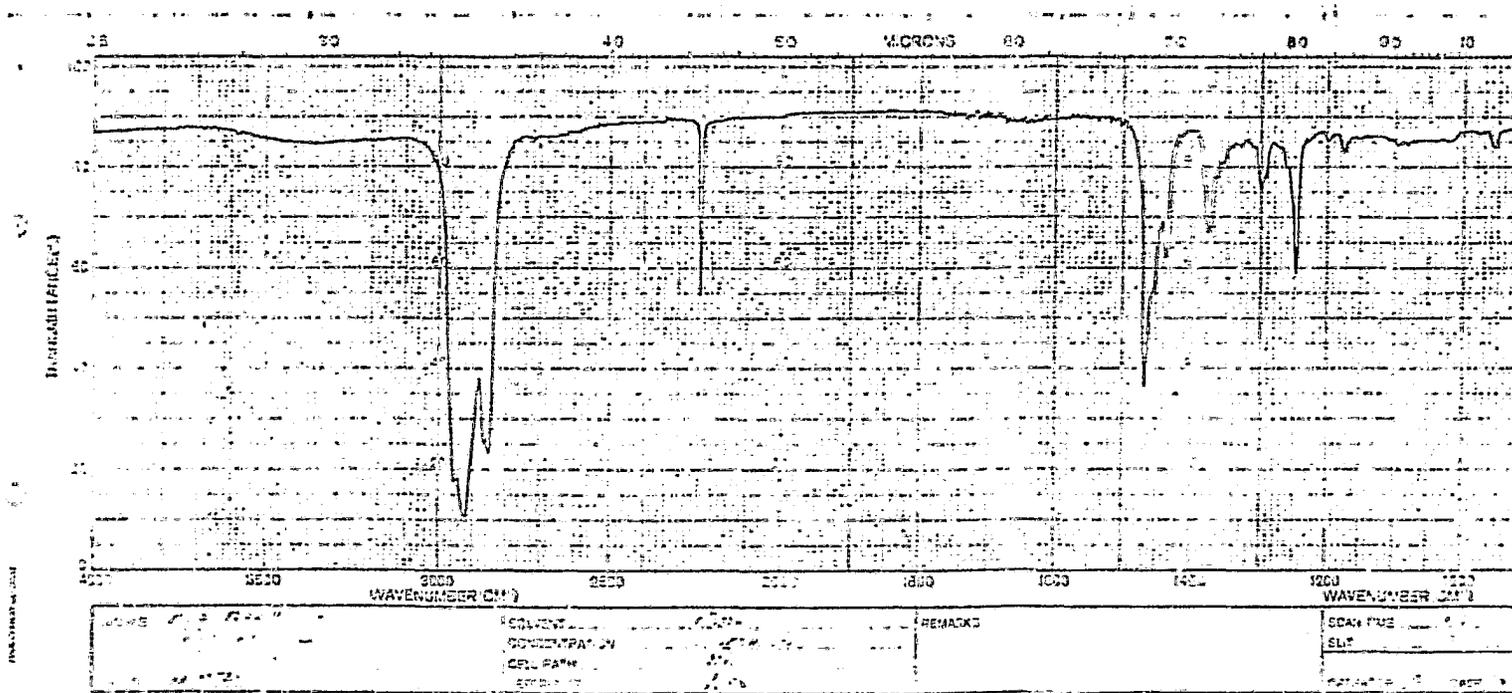


SAMPLE		REMARKS		SOLVENT		ABSCISSA		SCALE TIME		EXPANSION	
CONCN		CH		CONCENTRATION		HIGH LIMIT		RESPONSE		SCALE RES	
				CELL PATH		LOW LIMIT		PULSE DRIVE		PRT CAMP	
				REFERENCE				PRT PROGRAM			

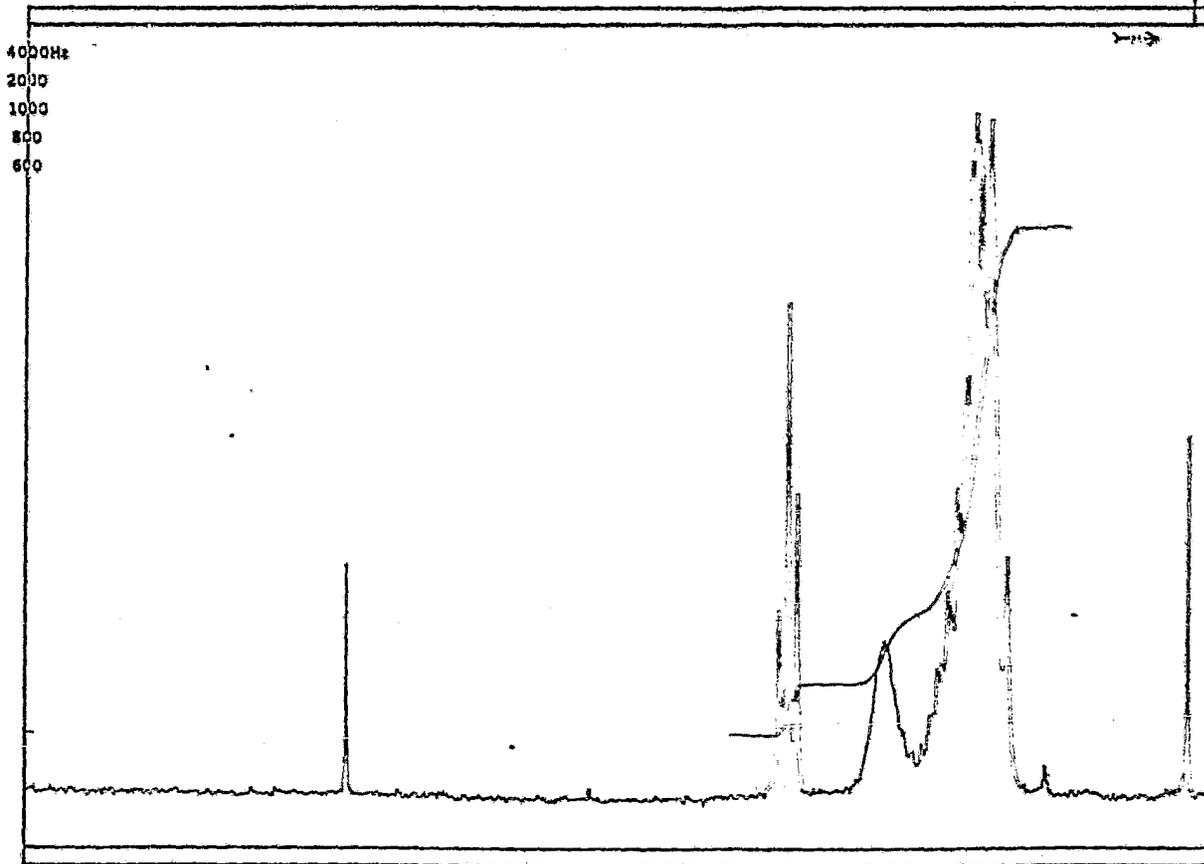
Especto No. 5



SAMPLE _____	CURVE NO. _____	SCAN SPEED _____	OPERATOR <u>J. S. M.</u>
_____	CONC. _____	SLOT _____	DATE _____
ORIGIN _____	CELL PATH _____	REMARKS <u>ES. 100th L.</u>	
SOLVENT _____	REFERENCE _____		



Spectro No. 7



FT-80A SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_  
 NUCLEUS \_\_\_\_\_ FREQUENCY \_\_\_\_\_  
 SYNTHESIZER SETTING \_\_\_\_\_  
 EXPERIMENT NAME \_\_\_\_\_  
 FILE NAME \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_

Page 1 of 2

LOCK  INTERNAL  EXTERNAL  
 LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
 S/N RATE \_\_\_\_\_ Hz TEMP. °C \_\_\_\_\_  
 INSERT \_\_\_\_\_

ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (SW) \_\_\_\_\_ Hz  
 NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_ sec  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_ sec  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ sec  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

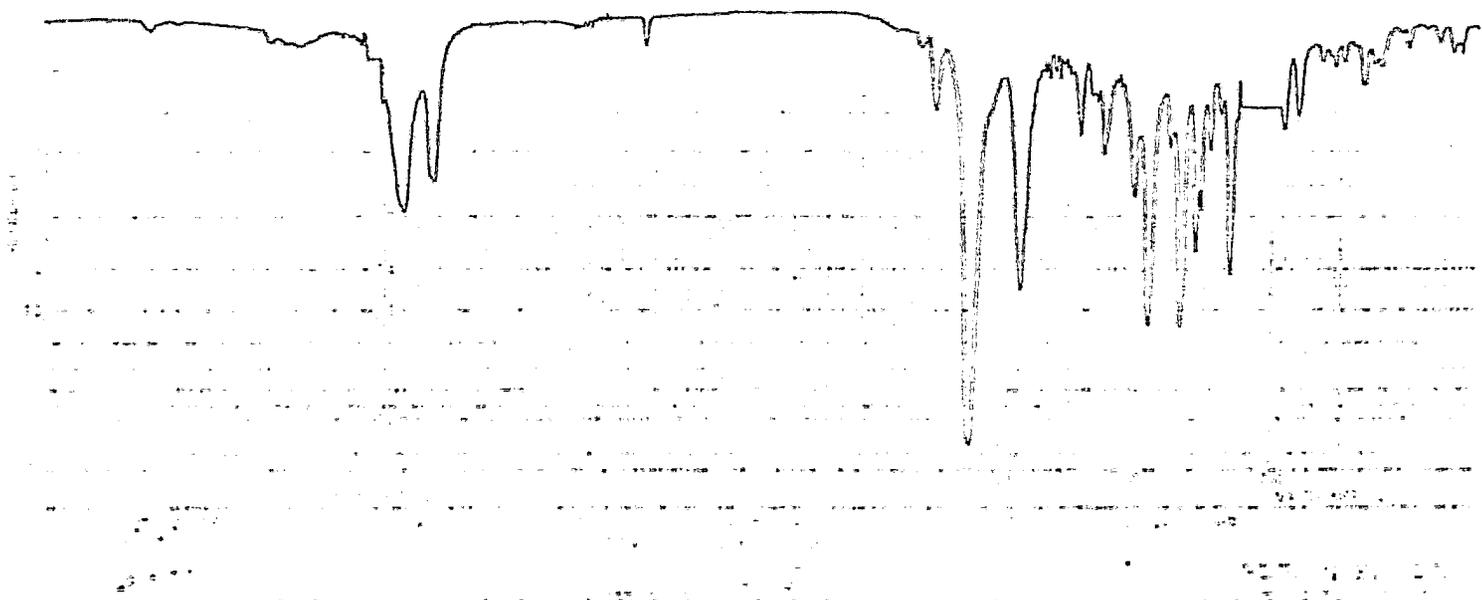
TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
 HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
 NO. OF BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_ kHz  
 ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

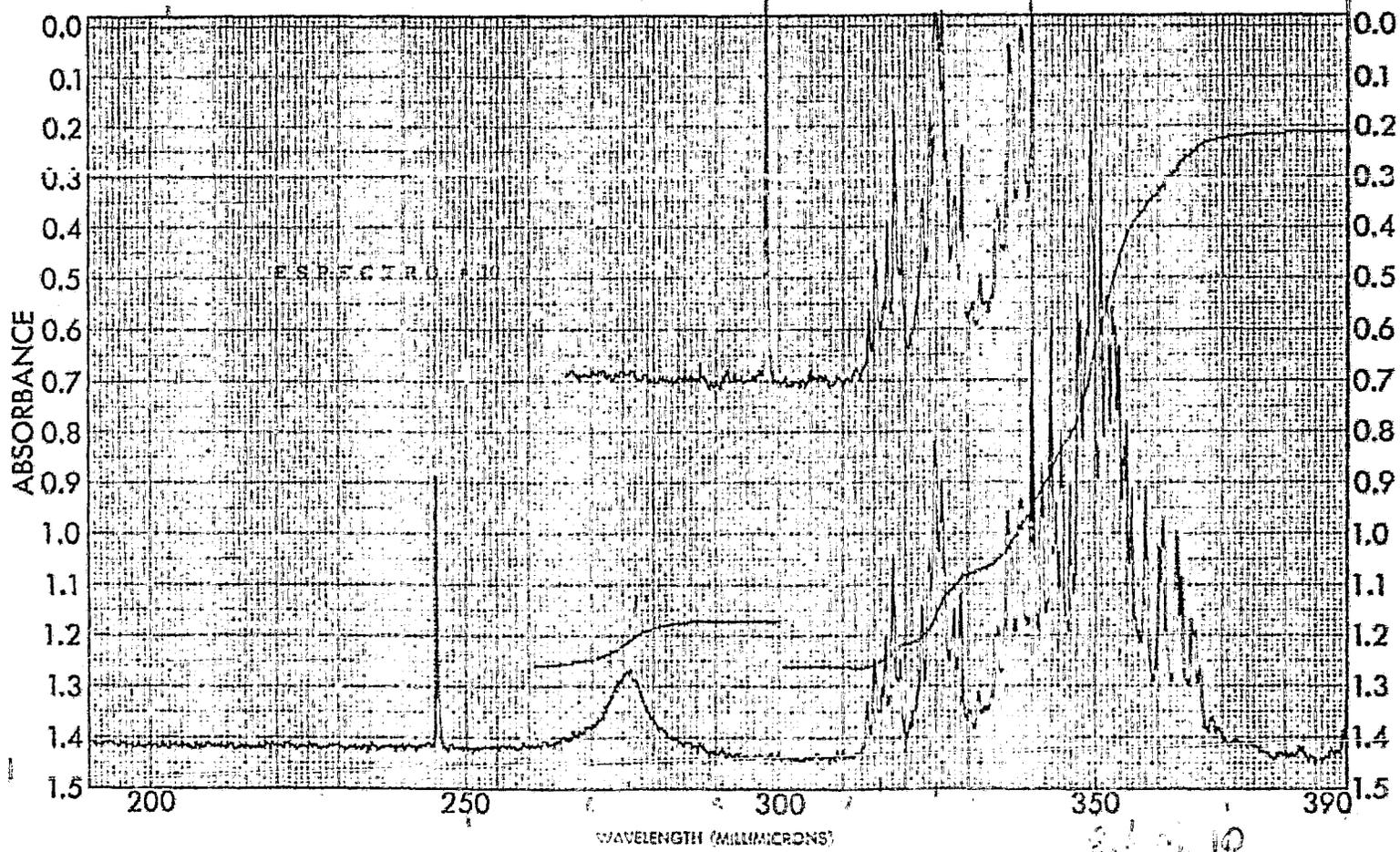
DISPLAY  
 GENS. ENHANCEMENT (EE) \_\_\_\_\_ sec  
 WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_ Hz  
 END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_ Hz  
 WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_ Hz  
 END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_ Hz  
 VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_  
 REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

Espectro No. 8





Espectro No. 9



SAMPLE _____	CURVE NO. _____	SCAN SPEED _____	OPERATOR _____
ORIGIN _____	CONC. _____	SUIT. _____	DATE _____
SOLVENT _____	CELL PATH _____	REMARKS _____	
	REFERENCE _____		

PART NO. 202-1511

PERKIN-ELMER

BIBLIOGRAFIA

## VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Stowell J. C., Carbanions in Organic Synthesis, Ed. Jhons Wiley and Sons (1979).
2. House Herbert O., Modern Synthetic Reactions, Ed. W. A. Benjamin Inc., Chapter 9 (1972).
3. Lowry Thomas H. Mechanism and Theory in Organic Chemistry Ed. Harper and Row, Chapter 6 (1981).
4. Stork G., Rosen P., Goldman N., Coombs R. V. y Tsuji J. - J. Am. Chem. Soc., 87, 275 (1965).
5. Kondo K., Saito E., y Tunemoto D. Tetrahedron Letters 27, 2275 (1975).
6. Elliott W. T. y Fried J., J. Org. Chem., 41, 2475 (1976).
7. House H. O., Gall M. y Olmstead H. D., J. Org. Chem., 36, 2361 (1971).
8. Brenner S. y Bovette M. Tetrahedron 31, 153 (1975).
9. Watt D. S. Tetrahedron Letters, 9, 707 (1974).
10. Gornowicz G. A. y West R., J. AM. Chem. Soc. 93, 1714 - (1971).
11. Larcheveque M., Debal A. y Cuvigny T., Bull. Soc. Chem. France, 1710 (1974).
12. Debal A., Cuvigny T. y Larcheveque M. Synthesis Comunica-tions, 391 (1976).

13. Kiezykowski G. R., Schlessinger R. H. y Slusky R. B. Tetrahedron Letters 52, 4667 (1975).
14. Larcheveque M. y Cuvigny T. Tetrahedron Letters 44, 3851 (1975).
15. Stork G., Ozorio A. A. y Leony A. Tetrahedron Letters 52, 5175 (1978).
16. Campaigne E. y Forsch R. A., J. Org. Chem., 43, 1044 (1978).
17. Parra M., Uso de Aminas Impedidas en la Reacción de Ziegler Thorpe, Instituto de Química, UNAM (1980).
18. Makosza M. Tetrahedron 24, 175 (1968).
19. Brenner S. y Bovete M., Tetrahedron Letters 15, 1377 - (1974).