



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

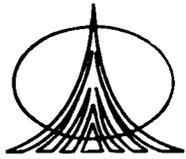
Facultad de Estudios Superiores  
ZARAGOZA

"SINTESIS DE HETEROCICLOS A PARTIR DE  
 $\alpha$  - ALQUINILCETONAS"

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
INGENIERO QUIMICO  
PRESENTAN:

MENDEZ MARTINEZ MINERVA  
GUTIERREZ TINOCO OLIVER YAIR

Asesor Dr. Noé Rosas Espinosa



MEXICO, D. F.

Agosto, 2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**TESIS CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

# PAGINACIÓN DISCONTINUA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES ZARAGOZA**

**JEFATURA DE LA CARRERA  
DE INGENIERIA QUIMICA**

**OFICIO: FESZ/JCIQ/052/03**

**ASUNTO: Asignación de Jurado**

**ALUMNO: GUTIÉRREZ TINOCO OLIVER YAIR ✱**  
**P r e s e n t e.**

En respuesta a su solicitud de asignación de jurado, la jefatura a mi cargo, ha propuesto a los siguientes sinodales:

<b>Presidente:</b>	<b>Quím. Miki Otani Imura</b>
<b>Vocal:</b>	<b>Dr. Noé Rosas Espinosa</b>
<b>Secretario:</b>	<b>Q.F.B. Enriqueta Castrejón Rodríguez</b>
<b>Suplente:</b>	<b>Q.F.B. Gpe. Verónica Javier Basillo</b>
<b>Suplente:</b>	<b>M. en C. Eloisa Anleu Ávila</b>

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**  
México, D. F., 21 de Mayo de 2003

**EL JEFE DE LA CARRERA**

**M. en C. ANDRÉS AQUINO CANCHOLA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES ZARAGOZA**

**JEFATURA DE LA CARRERA  
DE INGENIERIA QUIMICA**

**OFICIO: FESZ/JCIQ/053/03**

**ASUNTO: Asignación de Jurado**

**ALUMNA: MÉNDEZ MARTÍNEZ MINERVA ✱**  
**P r e s e n t e.**

En respuesta a su solicitud de asignación de jurado, la jefatura a mi cargo, ha propuesto a los siguientes sinodales:

<b>Presidente:</b>	<b>Quím. Miki Otani Imura</b>
<b>Vocal:</b>	<b>Dr. Noé Rosas Espinosa</b>
<b>Secretario:</b>	<b>Q.F.B. Enriqueta Castrejón Rodríguez</b>
<b>Suplente:</b>	<b>Q.F.B. Gpe. Verónica Javier Basilio</b>
<b>Suplente:</b>	<b>M. en C. Eloísa Anleu Ávila</b>

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**  
México, D. F., 21 de Mayo de 2003

**EL JEFE DE LA CARRERA**

**M. en C. ANDRÉS AQUINO CANCHOLA**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**El presente trabajo fue realizado en el Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Noé Rosas Espinosa y la asesoría técnica del Dr. Pankaj Sharma.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**x**

**El trabajo de investigación que se presenta para obtener el título de Ingeniero Químico fue realizado gracias a los apoyos financieros otorgados por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM (DGAPA, Proyecto N° IN-218901) y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, Proyecto N° 38761-E).**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*Agradecemos...*

*A Dios*

*A nuestros Padres...*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b><u>ÍNDICE</u></b>	
<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>CAPITULO 1. <math>\alpha</math>-ALQUINILCETONAS.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 GENERALIDADES.....</b>	<b>7</b>
1.1.1 Definición, propiedades físicas y químicas. ....	7
1.1.2 Antecedentes de la síntesis de $\alpha$ -alquinilcetonas.....	7
1.1.3 Reacción de síntesis de $\alpha$ -alquinilcetonas .....	12
<b>1.2 PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>14</b>
1.2.1 Material y equipo.....	14
1.2.2 Consideraciones en la síntesis de $\alpha$ -alquinilcetonas. ....	15
1.2.3 Secado de THF .....	17
1.2.4 Procedimiento para limpieza de Sodio metálico.....	20
1.2.5 Síntesis de $\alpha$ -alquinilcetonas. ....	21
1.2.6 Purificación.....	24
<b>1.3 RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
<b>1.4 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS <math>\alpha</math>-</b>	
<b>ALQUINILCETONAS .....</b>	<b>28</b>
<b>1.5 CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>CAPITULO 2. HETEROCICLOS: OXOCIN-4-ONAS .....</b>	<b>35</b>
<b>2.1 GENERALIDADES.....</b>	<b>37</b>
2.1.1 Definición. ....	37
2.1.2 Nomenclatura .....	39
2.1.3 Heterociclos de ocho miembros.....	42

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2.1.4 Anillos con un átomo de oxígeno .....	42
2.1.5 Antecedentes a la reacción de síntesis oxocin-4-onas.....	45
<b>2.2 PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>47</b>
2.2.1 Consideraciones para la síntesis de oxocin-4-onas .....	47
2.2.2 Síntesis de oxocin-4-onas .....	49
2.2.3 Purificación.....	49
<b>2.3 RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
<b>2.4 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS OXOCIN-4-ONAS</b> .....	<b>52</b>
<b>2.5 MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA</b> <b>SÍNTESIS DE OXOCIN-4-ONAS.....</b>	<b>59</b>
<b>2.6 CONCLUSIONES.....</b>	<b>61</b>
<b><i>CAPITULO 3 .HETEROCICLOS: <math>\gamma</math>-LACTAMAS.....</i></b>	<b><i>65</i></b>
<b>3.1 GENERALIDADES.....</b>	<b>67</b>
3.1.1 Definición y nomenclatura .....	67
3.1.2 Antecedentes de la síntesis de lactamas.....	69
3.1.3 Reacción de síntesis de lactamas .....	71
<b>3.2 PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>72</b>
3.2.1 Material y equipo.....	72
3.2.2 Consideraciones para la síntesis de $\gamma$ -lactamas.....	72
3.2.3 Síntesis de $\gamma$ -lactamas .....	73
3.2.4 Extracción y purificación.....	74
<b>3.3 RESULTADOS .....</b>	<b>76</b>
<b>3.4 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE <math>\gamma</math> LACTAMAS .....</b>	<b>78</b>

<b>3.5 MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE <math>\gamma</math>-LACTAMAS</b> .....	<b>80</b>
<b>3.6 CONCLUSIONES</b> .....	<b>83</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>85</b>
<b>ANEXO A. ESPECTROSCOPIA DE <math>\alpha</math>-ALQUINILCETONAS</b> 91	
<b>ESPECTROSCOPIA EN EL INFRARROJO</b> .....	<b>93</b>
<b>ESPECTROMETRÍA DE MASAS</b> .....	<b>96</b>
<b>ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR, <math>^1\text{H}</math> Y <math>^{13}\text{C}</math></b> .....	<b>100</b>
<b>ANEXO B. ESPECTROSCOPIA DE OXOCIN-4-ONAS</b> ....	<b>107</b>
<b>ESPECTROSCOPIA EN EL INFRARROJO</b> .....	<b>109</b>
<b>ESPECTROMETRÍA DE MASAS</b> .....	<b>112</b>
<b>ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR, <math>^1\text{H}</math> Y <math>^{13}\text{C}</math></b> .....	<b>115</b>
<b>DIFRACCIÓN DE RAYOS X</b> .....	<b>121</b>
<b>ANEXO C. ESPECTROSCOPIA DE <math>\gamma</math>-LACTAMAS</b> .....	<b>123</b>
<b>ESPECTROSCOPIA EN EL INFRARROJO</b> .....	<b>125</b>
<b>ESPECTROMETRÍA DE MASAS</b> .....	<b>126</b>
<b>ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR, <math>^1\text{H}</math> Y <math>^{13}\text{C}</math></b> .....	<b>127</b>
<b>DIFRACCIÓN DE RAYOS X</b> .....	<b>129</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry should be supported by a valid receipt or invoice. This ensures transparency and allows for easy verification of the data. The second part of the document provides a detailed breakdown of the financial data for the quarter. It includes a table showing the revenue generated from various sources, as well as the associated costs and expenses. The final part of the document concludes with a summary of the overall financial performance and provides recommendations for future actions. It suggests that the company should continue to focus on improving its operational efficiency and expanding its market reach to achieve its long-term goals.

XVI

**ABREVIATURAS**

$^1\text{H}$	Protón
$^{13}\text{C}$	Carbono 13
A	Armstrongs
$\delta$	Desplazamiento químico
$\lambda$	Longitud de onda
$\nu$	Frecuencia
$\omega$	Intervalo de barrido
c	Señal cuádruple
$\text{CDCl}_3$	Cloroformo deuterado
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	Tetrametil silano
$\text{cm}^3$	Centímetro cúbico
d	Señal doble
EM	Espectrometría de masas
g	Gramos
Hz	Hertz
IE	Impacto Electrónico
IR	Infrarrojo
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
M	Metal
$\text{M}^+$	Ión molecular
ml	Mililitro
m/z	Relación masa carga
N	Concentración normal
PM	Peso molecular
ppm	Partes por millón
q	Señal quintuple
$\text{R}_i$	Grupo sustituyente
RMN	Resonancia magnética nuclear.
s	Señal simple
sex	Señal séxtuple
t	Señal triple
T.A.	Temperatura ambiente
UV	Ultravioleta
X	Halógeno

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **RESUMEN**

El objetivo de este trabajo es la síntesis de nuevos heterociclos con actividad biológica y farmacológica. Para esto, el proyecto de tesis fue dividido en tres etapas de investigación.

En la primera etapa, se sintetizaron siete  $\alpha$ -alquinilcetonas que constituyeron la materia prima para desarrollar la segunda y tercera etapa.

En la segunda etapa se desarrolló un procedimiento de un solo paso en condiciones suaves de reacción, para obtener una serie de seis compuestos cíclicos de ocho miembros con un heteroátomo de oxígeno, de nombre general oxocin-4-onas.

En la última etapa se sintetizaron heterociclos nitrogenados de cinco miembros llamados  $\delta$ -lactamas. Y se realizó un estudio termodinámico de algunos parámetros de reacción (presión y temperatura).

El método por nosotros utilizado en la síntesis de  $\alpha$ -alquinilcetonas resulta de una modificación a un trabajo reportado con anterioridad; en las dos últimas etapas se desarrollaron nuevas técnicas de síntesis, diferentes a las reportadas previamente en la literatura química.

Los productos obtenidos: alquinilcetonas, oxocin-4-onas y  $\delta$ -lactamas fueron identificados y caracterizados haciendo uso de las técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), Espectroscopia en el Infrarrojo, Espectrometría de masas y en algunos casos, Difracción de Rayos X.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **INTRODUCCIÓN**

La ciencia es la actividad humana de la que parten todas las ramas del conocimiento. Sin embargo, el quehacer científico es visto como un gasto innecesario por la mayoría de las industrias establecidas en el país. Por lo que la producción científica, a pesar de ser de primer nivel, tiene una escasa o nula aplicación.

Todo esfuerzo por acrecentar el acervo científico en México resulta loable. Existen instituciones que invierten recursos en esta tarea. Entre ellas destaca la Universidad Nacional Autónoma de México que genera más del cincuenta por ciento de la investigación básica del país.

En el Instituto de Química de la UNAM actualmente se desarrollan proyectos encaminados al aprovechamiento y conservación de los recursos naturales así como al desarrollo de métodos de síntesis y caracterización de nuevos productos químicos que no impliquen el uso de métodos drásticos de reacción.

Uno de estos proyectos: "Nuevos métodos de síntesis heterociclos utilizando técnicas de catálisis", es desarrollado por un grupo de investigadores financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM (DGAPA).

El objetivo de este proyecto, es encontrar nuevas rutas de síntesis de productos orgánicos con aplicación biológica y farmacológica. Se busca que estas nuevas vías de síntesis no tengan un efecto adverso al ambiente, que utilicen la menor cantidad de disolventes orgánicos posible y que no necesiten condiciones de presión y temperatura extremas.

El proyecto ha dado resultados, como el desarrollo de un sistema catalítico de níquel en el cual se pueden producir compuestos orgánicos en medio acuoso a condiciones de presión y temperatura ambientales. También se ha logrado obtener varios heterociclos con actividad biológica comprobada. La actividad en la búsqueda de nuevos procesos de síntesis continua, de tal manera que se han abierto nuevas ramas de investigación algunas de las cuales se desarrollaron en este trabajo de tesis.

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes that this is essential for ensuring transparency and accountability in the organization's operations.

2. The second part of the document outlines the various methods and tools used to collect and analyze data. It highlights the need for consistent and reliable data collection processes to support effective decision-making.

3. The third part of the document focuses on the role of technology in data management and analysis. It discusses how modern software solutions can streamline data collection, storage, and reporting, thereby improving efficiency and accuracy.

4. The fourth part of the document addresses the challenges associated with data management, such as data quality, security, and privacy. It provides strategies to mitigate these risks and ensure that data is used responsibly and ethically.

5. The fifth part of the document discusses the importance of data governance and the establishment of clear policies and procedures. It stresses that a strong data governance framework is crucial for maintaining data integrity and compliance with regulatory requirements.

6. The sixth part of the document explores the benefits of data-driven decision-making and how it can lead to improved performance and innovation. It provides examples of successful organizations that have leveraged data to gain a competitive edge.

7. The seventh part of the document discusses the future of data management and the emerging trends in the field. It highlights the growing importance of artificial intelligence and machine learning in data analysis and the need for ongoing education and skill development.

8. The eighth part of the document provides a summary of the key points discussed and offers final thoughts on the importance of data in the modern business landscape. It encourages organizations to embrace data as a strategic asset and to invest in the necessary resources to maximize its value.

9. The ninth part of the document includes a list of references and sources used in the research. It provides a comprehensive overview of the literature and resources available on the topic of data management and analysis.

10. The tenth part of the document is a conclusion that summarizes the main findings and offers recommendations for further research. It emphasizes the need for continued exploration and innovation in the field of data management and analysis.

11. The eleventh part of the document is a list of appendices that provide additional information and data related to the main text. These appendices are intended to support the findings and conclusions of the document.

12. The twelfth part of the document is a list of figures and tables that illustrate the data and results presented in the document. These visual aids are used to enhance the clarity and understanding of the information.

13. The thirteenth part of the document is a list of footnotes that provide additional details and references for specific points mentioned in the text. These footnotes are used to provide context and support for the main text.

14. The fourteenth part of the document is a list of glossary terms that define key concepts and terminology used throughout the document. This glossary is intended to help readers understand the language and terminology used in the text.

15. The fifteenth part of the document is a list of index entries that provide a quick reference to the various topics and sections covered in the document. This index is designed to facilitate navigation and searching for specific information.

16. The sixteenth part of the document is a list of acknowledgments that thank the individuals and organizations that provided support and assistance during the research and writing process. These acknowledgments are a way to express gratitude and recognize the contributions of others.

17. The seventeenth part of the document is a list of references that provide a comprehensive list of the sources used in the research. These references are organized alphabetically and include the full citation information for each source.

18. The eighteenth part of the document is a list of appendices that provide additional information and data related to the main text. These appendices are intended to support the findings and conclusions of the document.

19. The nineteenth part of the document is a list of figures and tables that illustrate the data and results presented in the document. These visual aids are used to enhance the clarity and understanding of the information.

20. The twentieth part of the document is a list of footnotes that provide additional details and references for specific points mentioned in the text. These footnotes are used to provide context and support for the main text.

**CAPITULO 1**

**$\alpha$ -ALQUINILCETONAS**



## CAPITULO 1. $\alpha$ -ALQUINILCETONAS

### 1.1 GENERALIDADES

#### 1.1.1 Definición, propiedades físicas y químicas.

Las  $\alpha$ -alquinilcetonas son cetonas acetilénicas de fórmula general:



Estas sustancias son estables a una temperatura que oscila entre 0 °C y 20 °C. El estado físico puede ser sólido o líquido. Presentan una coloración diferente dependiendo de la naturaleza del sustituyente (R o R<sub>1</sub>, grupo alquilo o fenilo)

Estas cetonas poseen marcadas propiedades lacrimógenas, principalmente las que contienen libre el grupo etinil es decir R = H

Las alquinilcetonas forman acetiluros con sales amoniacales de cobre y plata que atacan el cobre metálico con marcada rapidez. El hecho de que estas cetonas acetilénicas liberen metano cuando reacciona con yoduro de metil magnesio a temperaturas ordinarias, es fuerte evidencia de la alta reactividad del átomo del hidrógeno etilínico.

Estos compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ , acetilénicos no muestran una tendencia apreciable a la polimerización, pero sí tienen una variedad de reacciones de adición. Estas adiciones pueden ser en forma de condensaciones y ciclizaciones, que hacen a estas cetonas sustratos muy útiles en la síntesis orgánica como en la elaboración de heterocíclicos con actividad biológica y farmacológica. Es por esto que se ha dedicado mucho esfuerzo a la síntesis de este tipo de cetonas alquinílicas, como se describe a continuación.

#### 1.1.2 Antecedentes de la síntesis de $\alpha$ -alquinilcetonas.

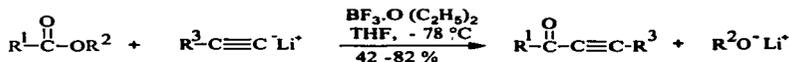
Existen diferentes métodos en la preparación de estos compuestos a saber:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

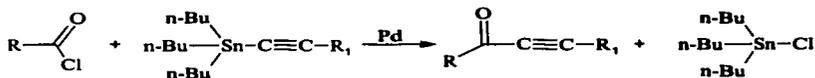
***i) Por acilación de acetiluros metálicos***

Esta ruta de síntesis de las alquinilcetonas por acilación de acetiluros metálicos (Li, Mg, Cu, Cd, Ar, Sn, Zn) con derivados de ácidos carboxílicos como anhídridos, ésteres y amidas, usualmente requiere un catalizador. Además los acetiluros de litio reactivos necesitan una cantidad equimolar de éterato (BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>). Ejemplos de estas síntesis son las siguientes:

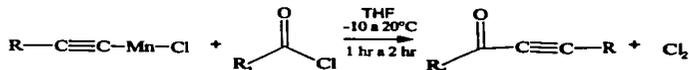
Yamaguchi<sup>1</sup> y sus colaboradores reportaron un método que consiste en la acilación de acetiluros de litio preparados a partir de alquinos y butil litio con ésteres a -78 ° C en presencia de éterato de trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>), esta reacción es rápida. A pesar de que los ésteres alifáticos dan las alquinilcetonas correspondientes con un buen rendimiento, los ésteres α, β insaturados y los aromáticos no reaccionan. La reacción general es:



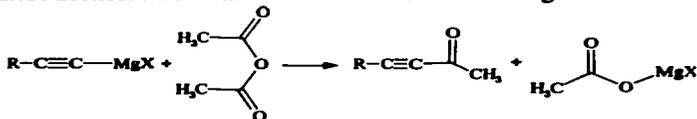
Logue<sup>2</sup> describe la síntesis de una variedad, (α-alquini)tributilestanatos, y sus reacciones con cloruros de acilo para producir α-alquinielcetonas en presencia de catalizadores de paladio:



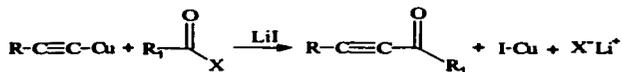
Cahiez<sup>3</sup> reportó que los organomanganesos de cloro reaccionan con cloruros de ácido carboxílico en THF (tetrahydrofurano) para dar las correspondientes cetonas:



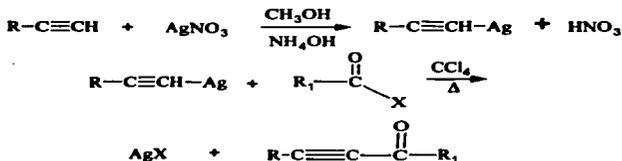
Kroeger<sup>4</sup> encontró un exitoso método para la preparación de alquínilcetonas involucrando el uso de reactivos acetilénicos de Grignard y anhídrido acético. La cetona se forma de acuerdo con la siguiente reacción.



Bourgain<sup>5</sup> hace mención de la síntesis de alquínilcetonas usando alquíniluros de cobre con halógenuros de ácido según la reacción:



Davis<sup>6</sup> y sus colaboradores encontraron la manera de sintetizar alquínilcetonas a partir de alquinos y halogenuros de ácido en presencia de nitrato de plata mediante las reacciones siguientes:

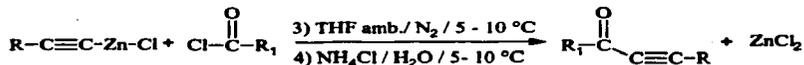


Dado que Davis no lo menciona, esto es bajo la suposición de que no se forma el complejo incoloro  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_4]^+$ .

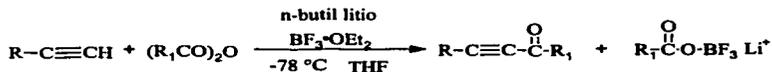
Otro método propuesto por Brandsma<sup>7</sup> para la síntesis de alquínilcetonas consiste en usar halogenuros de zinc en cuatro pasos:



TIENE CON  
FALLA DE ORIGEN

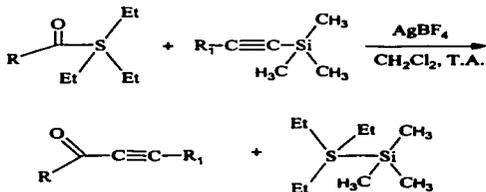


Especial atención merece el procedimiento propuesto por Brown<sup>8</sup>, ya que es la base del método utilizado en este trabajo. Consiste en la acilación de acetiluros de litio preparados desde alquinos y butil litio (n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Li) con anhídridos de ácido a -78 °C, en presencia de eterato de trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub> • OEt<sub>2</sub>).



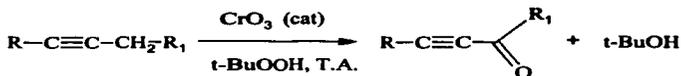
**ii) A partir de alquinitrimetilsilano.**

Estos métodos incluyen reacciones de alquinitrimetilsilano con cloruros de acilo en la presencia de ácidos de Lewis o con un ester tiol. Por ejemplo, Kawanami<sup>9</sup> menciona en su artículo el siguiente procedimiento: En presencia de tetrafluorborato de plata (AgBF<sub>4</sub>), S-etil carbotiats reaccionan con α-alquinitrimetilsilanos para dar las cetonas acetilénicas correspondientes. Los ester tiolos actúan como agentes de transferencia de acilo. La reacción es la que sigue:



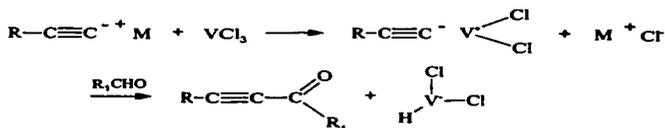
iii) Por  $\alpha$ -oxidación de un alquino.

Otro método es la  $\alpha$ -oxidación de un alquino con trióxido de cromo, un complejo de piridina, cromato de sodio o ter-butil hidroperóxido catalizado con óxido de cromo VI. Por ejemplo, usando t-BuOOH con  $\text{CrO}_3$  como catalizador, Muzart<sup>10</sup> observó la  $\alpha$ -oxidación regioselectiva de alquinos a alquinilcetonas a temperatura ambiente con buenos rendimientos.



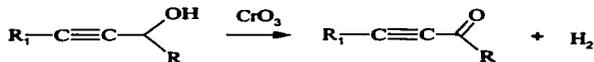
iv) Usando Vanadio.

Hirao<sup>11</sup> usó un método que consiste en la reacción de un acetiluro metálico con cloruro de vanadio III seguido de una oxidación o una adición nucleofílica a un aldehído mediante la reacción:



v) A partir de carbinoles y glicoles.

Kenneth<sup>12</sup> mencionó la disponibilidad de carbinoles acetilénicos y glicoles e hizo una investigación de su oxidación, especialmente de los etinil carbinoles alifáticos con trióxido de cromo y obtuvo buenos rendimientos.



## Capítulo 1

---

### 1.1.3 Reacción de síntesis de $\alpha$ -alquiniilcetonas

Se eligió el método de Brown porque la reacción es rápida e involucra un número menor de reactivos que además tienen un costo bajo en comparación a los otros métodos.

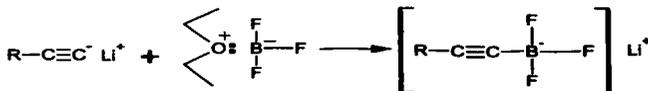
Los acetiluros de litio son preparados a partir de butil litio y 1-alquinos ( $R-C\equiv C-H$ ) en tetrahidrofurano (THF) de acuerdo al procedimiento de Midland<sup>13</sup>.

Es necesario mencionar que el protón del grupo alquino es importante para esta reacción, ya que si se encuentra un grupo alquilo ( $R-C\equiv C-R_1$ ) en su lugar, esta reacción no se lleva a cabo.

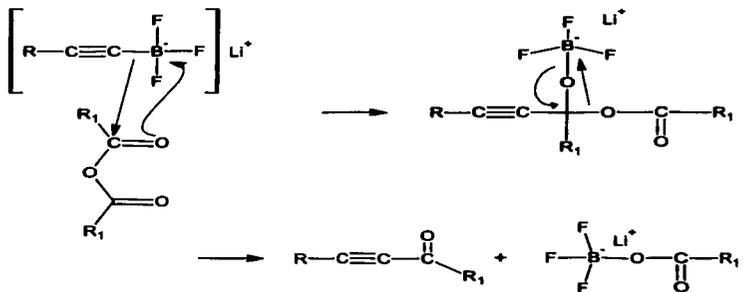
Siendo el butil litio una base fuerte, desplaza al hidrógeno acetilénico provocando un cambio de color en la mezcla.



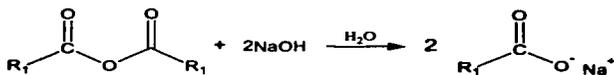
La mezcla es agitada y al adicionar el éterato de trifluoruro de boro ( $BF_3 \cdot OEt_2$ ), este hace que el ión se estabilice, ya que actúa como un ácido de Lewis



Al agregarse el anhídrido



Al final de la reacción se adiciona hidróxido de sodio (NaOH) que descompone al anhídrido que no reaccionó formando la respectiva sal de ácido, como se muestra en la siguiente reacción.



La adición de butil litio al alquino en THF a 0 °C produce un precipitado blanco. El uso excesivo de alquino no suprime la formación del precipitado, pero a -78 °C la solución permanece clara.

1987  
FALLA DE ORIGEN

**1.2 PARTE EXPERIMENTAL**

En la obtención de las  $\alpha$ -alquinilcetonas utilizadas, se emplearon las siguientes etapas.

- a) Secado de Tetrahidrofurano (THF).
- b) Síntesis de la  $\alpha$ -alquinilcetona.
- c) Purificación de  $\alpha$ -alquinilcetona.

**1.2.1 Material y equipo**

**MATERIAL**

Matraz balón de dos bocas 24/40 de 100 y 250 ml  
Matraz balón 24/40 de 100, 250, 500, 1000 y 2000 ml  
Trampa (Embudo de adición modificado)  
Refrigerante  
Conexión de nitrógeno  
Adaptador para barbotco de nitrógeno en el seno de la reacción  
Jeringas de vidrio de 2, 5, 10, 30 y 50 ml  
Embudo de separación 250 y 500 ml  
Embudo  
Embudo Buchner  
Matraz Erlenmeyer 10, 50, 100 y 250 ml  
Matraz kitasato 100, 250 y 500 ml  
Bureta 50, 100, 500 y 1000 ml  
Columna cromatografica de 3X70 cm  
Pipeta 1, 2, 5 y 10 ml

**EQUIPO**

Parrilla acoplada de calentamiento y agitación  
Estufa  
Rotovapor  
Lámpara de rayos UV  
Balanza analítica  
Aparato Fisher Johns para punto de fusión

**OTROS**

Taponos de hule

Barra magnética

Mangueras

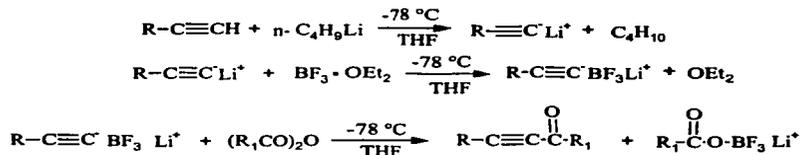
Recipiente para baño de hielo seco / acetona

Placas comerciales para CCF de Silica gel 60

Silica gel para columna 240

**1.2.2 Consideraciones en la síntesis de  $\alpha$ -alquínilcetonas.**

Como se mostró en el mecanismo de reacción, las reacciones sucesivas que ocurren en la síntesis de las  $\alpha$ -alquínilcetonas son:



Tomando en consideración que las dos primeras reacciones se llevan a cabo al cien por ciento, para cálculos, se tomó como base la siguiente reacción ya presentada anteriormente:



En la tabla 1.1 se muestran las relaciones de los reactivos y sustancias involucrados en el proceso, considerando que se planea preparar 30 milimoles de alquínilcetona.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es necesario comentar que el motivo de considerar que las dos primeras reacciones se llevaron acabo al cien por ciento es que algunos de los reactivos se pusieron en exceso.

**Tabla 1.1. CANTIDAD DE REACTIVOS PARA LA SÍNTESIS DE  $\alpha$ -ALQUINILCETONAS**

<b>Reactivo</b>	<b>Millimoles de reactivo</b>
Alquino	30
n-butil litio	33
Etearato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ )	33
Anhidrido	40

La tabla 1.2 muestra la cantidad de cada una de las sustancias involucradas en el proceso para la síntesis y purificación de las  $\alpha$ -alquinilcetonas que no intervienen en la reacción directamente pero son necesarias. También se incluyen las utilizadas en el secado del THF.

**Tabla 1.2. SUSTANCIAS QUE INTERVIENEN EN LA SÍNTESIS DE LAS  $\alpha$ -ALQUINILCETONAS**

<b>Sustancia</b>	<b>Cantidad</b>
Tetrahidrofurano (THF)	50 ml
Acetona p/baño de hielo seco	100 ml
Acetato de Etilo p/extracción	30 ml
Agua destilada por lavado	30 ml
Hielo seco	500 g
Sulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) anhidro	10 g
Solución 2 N de NaOH	50 ml
Benzofenona	1 g
KOH	50 g
Sodio metálico (Na)	2 cm <sup>3</sup>

Para la columna se usan aproximadamente 300 g de sílica gel malla 200 a 400 y de 500 a 1000 ml de eluyente (90 % hexano, 10 % acetato de etilo), según la cantidad de alquinilcetona sintetizada a purificar. De algodón y sulfato de sodio anhidro se usan pequeñas cantidades.

### 1.2.3 Secado de THF

Todos los reactivos usados en la síntesis de las alquilcetonas fueron adquiridos comercialmente y utilizados sin previa purificación, salvo el disolvente: el tetrahidrofurano cuyas propiedades físicas se muestran en la tabla 1.3. y su formula es:

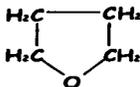


Tabla 1.3. PROPIEDADES DEL TETRAHIDROFURANO.

<b>PROPIEDADES FISICAS</b>	
Formula Molecular	$C_4H_8O$
Peso molecular	72.11
% C	66.63
% O	11.18
% H	22.19
Punto de ebullición	66 °C
Punto de fusión	-108 °C
Densidad relativa (agua = 1)	0.9
Solubilidad en agua	Miscible
Presión de vapor, kPa a 20 °C	19.3
Densidad relativa de vapor (aire=1)	2.5
Punto de inflamación	-14.5 °C
Temperatura de autoignición	321 °C
Limites de explosividad, % en volumen en el aire	2-11.8

El tetrahidrofurano resulta ser el disolvente más importante en este proyecto ya que es inerte a un gran número de reacciones. Este disolvente se utiliza para dos cosas:

- ✓ Para la producción de alquilcetonas.
- ✓ Y para llevar a cabo la reacción entre alquilcetonas y p-nitrobenzaldehído.

FALLA DE ORIGEN

## Capítulo 1

---

Además, su punto de fusión es de  $-108\text{ }^{\circ}\text{C}$  por lo que permanece en estado líquido a la temperatura de un baño de hielo seco-acetona (aproximadamente  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Dicho baño es necesario para mantener la temperatura en la cuál se llevan a cabo las reacciones químicas deseadas.

El tetrahidrofurano comercial contiene pequeñas cantidades de agua, la cual, dentro del sistema reaccionante actúa como ácido y reacciona con el butil litio de la manera siguiente:



Esta reacción impide la formación del acetiluro de litio. Por ello es necesario eliminar el agua del tetrahidrofurano para lo que se desarrolló el siguiente procedimiento:

### Procedimiento para secado de THF.

1. En un matraz balón de 2 l se agregan 1500 ml de THF comercial y 50 g de hidróxido de potasio (KOH). El matraz se coloca en un dispositivo de destilación como el que se muestra en la figura 1.1.

El esquema muestra que en una parrilla acoplada de calentamiento y agitación se coloca el matraz balón conectado a una Trampa (Embudo de adición modificado con una salida inclinada C con tapón por la parte superior y una llave B en la parte inferior que permite coleccionar THF durante la destilación). Sobre la trampa se coloca un refrigerante que debe tener una conexión de nitrógeno gas seco para mantener una atmósfera inerte.

Durante la destilación, la llave A esta cerrada y B abierta, el tapón de la salida C permanece cerrado también. En el reflujo B y C se mantienen cerradas, A permanece abierta. En ambos procedimientos el flujo de  $\text{N}_2$  gas es necesario.

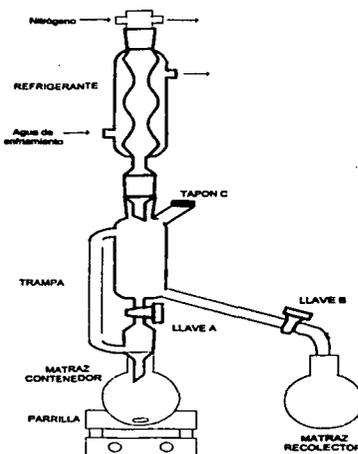


Figura 1.1. APARATO DE DESTILACIÓN DE THF.

2. Se destila, con agitación, a 55 °C separando una fracción de "cabeza" y "cola" de aproximadamente 50 ml y 100 ml respectivamente.
3. Al "cuerpo" de la destilación recogido a través de la llave B de la trampa en otro matraz bola de 2 l se agrega 1.0 g de benzofenona como indicador y sodio metálico (aproximadamente 2 cm<sup>3</sup>) en trozos muy delgados. Ver procedimiento para la limpieza del sodio metálico.
4. En el mismo dispositivo de la figura 1.1, se pone a reflujo con agitación el THF con sodio y benzofenona. El tiempo de reflujo total puede variar de tres a seis horas. Cuando se adiciona el sodio metálico se puede observar una efervescencia, la ausencia de esta efervescencia es el indicador de que el tiempo de reflujo no es largo (20 minutos).

Si después de tres horas de reflujo, el THF no presenta una coloración azul, es necesario interrumpir el reflujo y dejar enfriar. Se debe adicionar más sodio y poner a reflujo nuevamente hasta la presencia del color azul, lo cual indica que el THF esta totalmente seco.

La coloración del THF no es permanente, pues se hidrata con la humedad del ambiente a pesar de la corriente de  $N_2$  por lo que diariamente es recomendable refluir por una hora para mantenerlo seco y así poder utilizarlo en muchas reacciones.

5. Cuando se lleva a cabo alguna reacción, se destila el THF cerrando la llave A (lo que permite colectarlo en otro matraz balón a través de la llave B de la trampa). Cuando se presenta una coloración azul se cierra la llave B para que el THF se acumule en el cuerpo de la trampa. Este THF está completamente seco y se puede utilizar en cualquier reacción. Al enfriarse el sistema es posible sacar el THF seco por la salida C.

### 1.2.4 Procedimiento para limpieza de Sodio metálico.

Antes de iniciar cualquier procedimiento en el laboratorio es conveniente el aseguramiento y protección personal. Cuando se trabaja con sodio metálico se tienen que extremar las precauciones para evitar explosiones y heridas. Los daños ocasionados por accidentes con sodio metálico son graves.

El sodio metálico es muy reactivo. No se debe tocar con los dedos, ni poner en contacto con material de laboratorio húmedo o sucio. Esto se debe principalmente a que el sodio reacciona rápidamente con al agua para producir hidróxido de sodio y esta reacción es muy energética.

Cuando se expone al aire, el sodio metálico recién cortado pierde su apariencia plateada y adquiere un color gris opaco por la formación de un recubrimiento de óxido de sodio.

Es por ello que la limpieza del sodio es muy importante.

**Procedimiento:**

1. En un lugar seco, se colocan hojas de papel que puedan absorber el aceite en el cual esta contenido el sodio.
2. Sacar del aceite el sodio y remover con una espátula de acero inoxidable el hidróxido de sodio formado.
3. Lo más rápido posible (para evitar la formación de óxido de sodio) cortar el sodio en pequeños trozos en forma de laminas (para aumentar la superficie de contacto con el líquido) agregando inmediatamente al matraz que contiene el THF.
4. Los desechos removidos pueden neutralizarse con Etanol ( $C_2H_5OH$ ), pues la reacción es menos rápida.

**1.2.5 Síntesis de  $\alpha$ -alquililcetonas.**

Las alquililcetonas son la materia prima para producir heterociclos. Desgraciadamente, hay muy pocas alquililcetonas disponibles comercialmente, lo que hace que parte del proyecto sea la producción de alquililcetonas que permitan determinar el efecto de los grupos R y  $R_1$  en la posterior reacción de heterociclización.

Debe señalarse que las materias primas de una alquililcetona son un  $\alpha$ -alquino y un anhídrido de ácido. Durante el proyecto, se ha establecido un procedimiento estándar para la síntesis de alquililcetonas.

Durante todo el proceso, se debe mantener una atmósfera inerte con una corriente de nitrógeno gas seco. Debido a que el diseño de los envases comerciales de los reactivos evita el contacto directo con el ambiente, toda manipulación de las sustancias en la reacción se hace por medio de diferentes jeringas de vidrio para cada reactivo. Como se muestra en la figura 1.2, se introduce una corriente de  $N_2$  gas seco en un extremo del tapón, y se extrae el reactivo con una jeringa en otro extremo del tapón.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

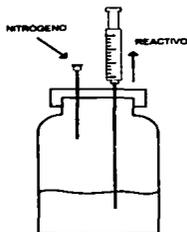


Figura 1.2. EXTRACCIÓN DE REACTIVOS DE SU ENVASE COMERCIAL.

**Procedimiento para la síntesis de  $\alpha$ -alquililcetonas:**

1. Se introduce en una estufa a 100 °C por una hora el material de vidrio a utilizar, así como jeringas y agujas para que estén completamente secas.
2. Se monta el dispositivo de reacción de la figura 1.3. Consta de un matraz balon de dos bocas de 250 ml (con agitador) en la boca vertical se pone un tapón mientras que en la lateral se pone una conexión que permita el flujo de  $N_2$  al interior del matraz. Sobre la parrilla de agitación se coloca un recipiente para el baño de hielo seco-acetona y sobre este recipiente se adapta el matraz de dos bocas.

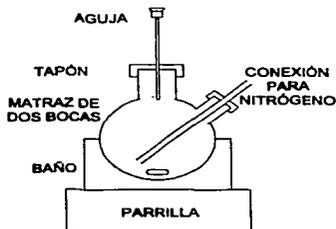


Figura 1.3. DISPOSITIVO DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE  $\alpha$ -ALQUILILCETONAS.

3. Como pasos previos a la síntesis:

- a) Se activa el flujo de nitrógeno al matraz, en el tapón se introduce una aguja para evitar presurizar el sistema, desalojar el aire y crear la atmósfera de nitrógeno dentro del matraz. Este flujo permanecerá abierto durante toda la reacción.
  - b) Se purgan las jeringas: se extrae nitrógeno a través del tapón con las jeringas y se expulsa fuera del matraz; esto se repite tres veces por cada jeringa.
  - c) Se prepara la mezcla frigorífica: se colocan unos trozos de hielo seco al baño y se agrega acetona al recipiente.
4. Se agregan 30 ml de THF al matraz y se inicia la agitación. De ser posible, la conexión de nitrógeno debe permitir el burbujeo del gas a través del líquido.
  5. Al matraz de dos bocas se adicionan 30 milimoles de alquino y 33 milimoles de n-butil litio. Después de treinta minutos se agregan 33 milimoles de eterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ).
  6. Se dejan transcurrir quince minutos.
  7. Mientras tanto en un matraz Erlenmeyer de 50 ml se colocan 40 milimoles del anhídrido correspondiente y se agrega sulfato de sodio anhidro el cual se hidrata y forma un sólido en el fondo del matraz. El anhídrido estará completamente seco cuando la apariencia del sulfato de sodio agregado no cambie.  
  
Tapar el matraz y crear una atmósfera de nitrógeno de la misma manera que para el matraz de dos bocas.
  8. Transcurridos los quince minutos, se adiciona el anhídrido seco poco a poco tratando de no alterar la temperatura del sistema.
  9. Pasados otros quince minutos se agregan 50 ml de una solución 2 N de hidróxido de sodio, la cuál se congelará inmediatamente, se retira el baño de hielo seco-acetona para llevar a temperatura ambiente.

10. Cuando el matraz alcanza la temperatura ambiente, el producto de la reacción se pasa a un embudo de separación, donde se agregan 50 ml de acetato de etilo para extraer los productos orgánicos. Se separa y desecha la fase acuosa y la fase orgánica se lava con agua destilada de tres a seis veces.
11. La fase orgánica se pasa a un matraz Erlenmeyer donde se pone en contacto con sulfato de sodio anhidro para secar. Una vez que el producto está libre de agua, se filtra para separar el sulfato de sodio y se elimina el disolvente por destilación en rotovapor.

### 1.2.6 Purificación.

Se debe purificar el producto de la reacción para obtener la alquinilcetona pura. Esto se hace con una columna cromatográfica como la de la figura 1.4. Se ha establecido, a través de pruebas con mezclas de disolventes, que el eluyente adecuado es una mezcla hexano-acetato de etilo 90-10 %.



Figura 1.4. ESQUEMA DE COLUMNA PARA PURIFICACIÓN.

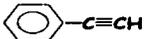
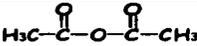
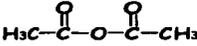
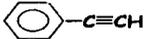
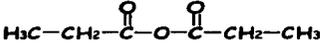
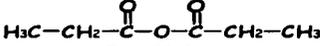
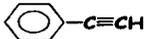
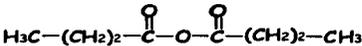
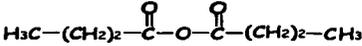
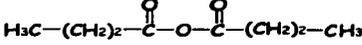
**Procedimiento para la purificación de  $\alpha$ -alquilalbetonas.**

1. Se llena la columna con la mezcla de disolventes a utilizar.
2. Se introduce un pequeño trozo de algodón humedecido en la mezcla y se presiona contra el fondo de la columna. Se desaloja un poco de la mezcla para sacar las burbujas de aire. Se pone una capa de sulfato de sodio anhidro para crear una superficie plana y retener la posible agua que lleve el disolvente.
3. Se agrega la sílica gel como una suspensión en la mezcla. Así la sílica entra mojada y no debe dejar de estarlo hasta el final de la operación. Se deja que el nivel de la mezcla quede apenas por encima de la sílica gel.
4. Se vierte el producto de la reacción en la columna; se abre la llave de paso para que el producto entre en la columna. El nivel de producto debe quedar al mismo nivel que la sílica. Después se llena la bola de la columna con el eluyente a usar.
5. Comienza la recolección de fracciones. Se puede comenzar recolectando muestras de 50 ml, pero después de algunas fracciones (dos o tres), las muestras deben de ser de máximo 15 ml. Se puede aplicar una corriente de aire para acelerar el flujo de eluyente. Se puede permitir un goteo continuo de 10 ml por minuto.
6. A la separación de las alquilalbetonas se le da seguimiento usando placas comerciales cromatográficas de capa fina y una lámpara de rayos UV.

**1.3 RESULTADOS**

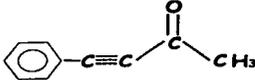
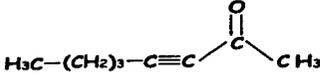
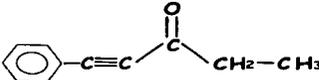
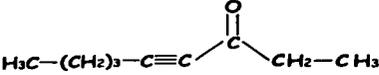
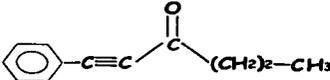
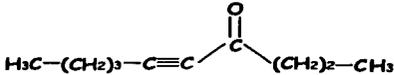
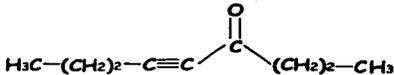
La tabla 1.4 resume los alquinos y anhídridos utilizados para sintetizar distintos tipos de alquínilcetonas y así probar el efecto de los sustituyentes R y R1 en la reacción de heterociclización.

Tabla 1.4. REACTIVOS UTILIZADOS PARA LA SÍNTESIS DE  $\alpha$ -ALQUÍNILCETONAS

1-ALQUINO	ANHÍDRIDO	ALQUÍNILCETONA No.
 Fenilacetileno	 Acético	I
$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ 1-hexino	 Acético	II
 Fenilacetileno	 Propiónico	III
$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ 1-hexino	 Propiónico	IV
 Fenilacetileno	 Butírico	V
$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ 1-hexino	 Butírico	VI
$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 1-pentino	 Butírico	VII

En la tabla 1.5 se muestran las alquilcetonas obtenidas de los reactivos anteriores, así como los rendimientos estequiométricos obtenidos después de la purificación. Los rendimientos fueron obtenidos considerando que los 30 milimoles de alquino reaccionan completamente.

Tabla 1.5.  $\alpha$ -ALQUILCETONAS OBTENIDAS

No ALQUILCETONA	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO
I 4-fenilbut-3-in-2-ona		55%
II oct-3-in-2-ona		60%
III 1-fenilpent-1-in-3-ona		60%
IV non-4-in-3-ona		80%
V 1-fenilhex-1-in-3-ona		65%
VI dec-5-in-4-ona		75%
VII Non-5-in-4-ona		70%

## 1.4 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS $\alpha$ -ALQUINILCETONAS

El análisis espectroscópico de las  $\alpha$ -alquinilcetonas que aquí se presenta, se realizó a partir de los espectros incluidos en el anexo A y fueron obtenidos en los siguientes equipos:

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro infrarrojo Nicolet FT 5SX o Nicolet Magna FX 750 por medio de técnicas de solución en  $\text{CHCl}_3$ , en celdas de KBr y película.

La espectrometría de masas se efectuó en un espectrómetro Jeol JMS-AX505 HA mediante la técnica de impacto electrónico.

Los espectros RNM se obtuvieron en un espectrómetro Jeol Eclipse LA300 (a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Se empleó  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$  como disolvente a  $25^\circ\text{C}$ . Los desplazamientos químicos  $\delta$  de las señales se dan en ppm y la multiplicidad se indica por las abreviaturas: s, d, t, q y m; que corresponden a: simple, doble, triple, cuádruple, quintuple, y múltiple respectivamente.

### (I). 4-fenilbut-3-in-2-ona



Aceite incoloro, PM 144,  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}$ .

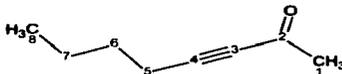
IRv ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ver figura A<sub>1</sub> del anexo A): 2202  $\text{C}\equiv\text{C}$ , 1675  $\text{C}=\text{O}$ .

EM (IE), m/z (%) (ver figura A<sub>8</sub> del anexo A): 144 (+, 88), 129 (100).

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) (ver figura A<sub>15</sub> del anexo A): 7.5 (5H, m, Har), 2.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) (ver figura A<sub>16</sub> del anexo A): 184.7 ( $\text{C}_2$ ), 133.1 ( $\text{C}_6$ ), 130.8 ( $\text{C}_7$ ), 128.7 ( $\text{C}_8$ ), 119.9 ( $\text{C}_5$ ), 90.4 ( $\text{C}_3$ ), 88.3 ( $\text{C}_4$ ), 32.8 ( $\text{C}_1$ ).

**(II). oct-3-in-2-ona**



Aceite ámbar amarillo, PM 124,  $C_8H_{12}O$ .

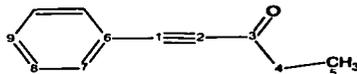
**IRv ( $cm^{-1}$ )** (ver figura A<sub>2</sub> del anexo A): 2211  $C\equiv C$ , 1677  $C=O$ .

**EM (IE), m/z (%)** (ver figura A<sub>9</sub> del anexo A): 124 (+, 10), 109 (100).

**RMN  $^1H$   $\delta$  (ppm)** (ver figura A<sub>17</sub> del anexo A): 2.31 (2H, t, H<sub>5</sub>, J=7.05 Hz), 2.27 (3H, s, H<sub>1</sub>), 1.48 (2H, q, H<sub>6</sub>, J=7.14 Hz), 1.35 (2H, q, H<sub>7</sub>, J=7.98 Hz), 0.86 (3H, t, H<sub>8</sub>, J=7.26 Hz).

**RMN  $^{13}C$   $\delta$  (ppm)** (ver figura A<sub>18</sub> del anexo A): 185.2 (C<sub>2</sub>), 94.0 (C<sub>3</sub>), 81.4 (C<sub>4</sub>), 32.7 (C<sub>1</sub>), 29.7 (C<sub>5</sub>), 21.9 (C<sub>6</sub>), 18.6 (C<sub>7</sub>), 13.4 (C<sub>8</sub>).

**(III). 1-fenilpent-1-in-3-ona**



Aceite ámbar amarillo, PM 158,  $C_{11}H_{10}O$ .

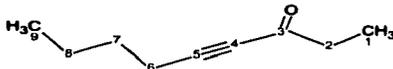
**IRv ( $cm^{-1}$ )** (ver figura A<sub>3</sub> del anexo A): 2200  $C\equiv C$ , 1674  $C=O$ .

**EM (IE), m/z (%)** (ver figura A<sub>10</sub> del anexo A): 158 (+, 63), 129 (100).

**RMN  $^1H$   $\delta$  (ppm)** (ver figura A<sub>19</sub> del anexo A): 7.5 (5H, m, Har), 2.59 (2H, c, CH<sub>2</sub>, J=7.44 Hz), 1.19 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=7.2 Hz).

**RMN  $^{13}C$   $\delta$  (ppm)** (ver figura A<sub>20</sub> del anexo A): 188.2 (C<sub>3</sub>), 132.9 (C<sub>7</sub>), 131.6 (C<sub>8</sub>), 128.3 (C<sub>9</sub>), 120.0 (C<sub>6</sub>), 90.5 (C<sub>2</sub>), 88.3 (C<sub>1</sub>), 38.5 (C<sub>4</sub>), 8.4 (C<sub>5</sub>).

(IV). non-4-in-3-ona



Aceite ámbar amarillo, PM 138, C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O.

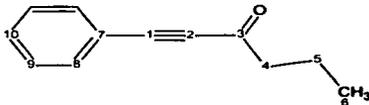
IRv (cm<sup>-1</sup>) (ver figura A<sub>4</sub> del anexo A): 2211 C≡C, 1677 C=O.

EM (IE), m/z (%) (ver figura A<sub>11</sub> del anexo A): 138 (+, 30), 129 (100).

RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (ver figura A<sub>21</sub> del anexo A): 2.49 (2H, c, H<sub>2</sub>, J=7.41 Hz), 2.31 (2H, t, H<sub>6</sub>, J=6.96 Hz), 1.49 (2H, q, H<sub>7</sub>, J=7.44 Hz), 1.36 (2H, sex, H<sub>8</sub>), 1.05 (3H, t, H<sub>1</sub>, J=7.2 Hz), 0.87 (3H, t, H<sub>9</sub>, J=7.14 Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (ver figura A<sub>22</sub> del anexo A): 188.8 (C<sub>3</sub>), 94.3 (C<sub>4</sub>), 80.7 (C<sub>5</sub>), 38.8 (C<sub>2</sub>), 29.7 (C<sub>6</sub>), 21.9 (C<sub>7</sub>), 18.6 (C<sub>8</sub>), 13.5 (C<sub>9</sub>), 8.1 (C<sub>1</sub>).

(V). 1-fenilhex-1-in-3-ona



Aceite ámbar amarillo, PM 172, C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O.

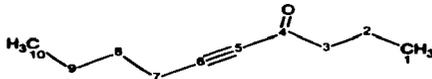
IRv (cm<sup>-1</sup>) (ver figura A<sub>5</sub> del anexo A): 2202 C≡C, 1673 C=O.

EM (IE), m/z (%) (ver figura A<sub>12</sub> del anexo A): 172 (+, 13), 129 (100).

RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (ver figura A<sub>23</sub> del anexo A): 7.5 (5H, m, Har), 2.65 (2H, t, CH<sub>2</sub>, J=11.44 Hz), 1.71 (2H, sex, CH<sub>2</sub>, J=7.14 Hz), 0.96 (3H, t, CH<sub>3</sub>, J=9.88 Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (ver figura A<sub>24</sub> del anexo A): 188.3 (C<sub>3</sub>), 133.1 (C<sub>8</sub>), 130.1 (C<sub>9</sub>), 128.7 (C<sub>10</sub>), 120.0 (C<sub>7</sub>), 90.1 (C<sub>2</sub>), 88.0 (C<sub>1</sub>), 47.4 (C<sub>4</sub>), 17.7 (C<sub>5</sub>), 13.6 (C<sub>6</sub>).

(VI). dec-5-in-4-ona



Aceite ámbar amarillo, PM 152, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O.

IRv (cm<sup>-1</sup>) (ver figura A<sub>6</sub> del anexo A): 2212 C≡C, 1676 C=O.

EM (IE), m/z (%) (ver figura A<sub>13</sub> del anexo A): 152 (+, 7), 109 (100).

RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (ver figura A<sub>25</sub> del anexo A): 2.44 (2H, t, H<sub>3</sub>, J=7.17 Hz), 2.31 (2H, t, H<sub>7</sub>, J=7.14 Hz), 1.63 (2H, sex, H<sub>2</sub>, J=7.41 Hz), 1.50 (2H, q, H<sub>8</sub>, J=7.44 Hz), 1.37 (2H, m, H<sub>9</sub>), 0.89 (3H, t, H<sub>1</sub>, J=4 Hz), 0.86 (3H, t, H<sub>10</sub>, J=4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (ver figura A<sub>26</sub> del anexo A): 188.9 (C<sub>4</sub>), 94.2 (C<sub>5</sub>), 80.9 (C<sub>6</sub>), 47.4 (C<sub>3</sub>), 37.3 (C<sub>2</sub>), 29.7 (C<sub>7</sub>), 21.9 (C<sub>8</sub>), 18.6 (C<sub>9</sub>), 17.7 (C<sub>1</sub>), 13.5 (C<sub>10</sub>).

(VII). non-5-in-4-ona



Aceite ámbar amarillo, PM 138 C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O.

IRv (cm<sup>-1</sup>) (ver figura A<sub>7</sub> del anexo A): 2213 C≡C, 1676 C=O.

EM (IE), m/z (%) (ver figura A<sub>14</sub> del anexo A): 138 (+, 100), 138 (100).

RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) (ver figura A<sub>27</sub> del anexo A): 2.43 (2H, t, H<sub>3</sub>, J=7.41 Hz), 2.26 (2H, t, H<sub>7</sub>, J=7.41 Hz), 1.61 (2H, q, H<sub>2</sub>), 1.52 (2H, q, H<sub>8</sub>), 0.93 (3H, t, H<sub>1</sub>, J=7.41 Hz), 0.86 (3H, t, H<sub>9</sub>, J=7.41 Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) (ver figura A<sub>28</sub> del anexo A): 188.0 (C<sub>4</sub>), 94.0 (C<sub>5</sub>), 81.0 (C<sub>6</sub>), 47.4 (C<sub>3</sub>), 37.0 (C<sub>2</sub>), 21.3 (C<sub>7</sub>), 20.8 (C<sub>8</sub>), 17.6 (C<sub>1</sub>), 13.5 (C<sub>9</sub>).

## 1.5 CONCLUSIONES

La comprobación del método de Brown se logró con la obtención de la 4-fenilbut-3-in-2-ona y la 1-fenilpent-1-in-3-ona; posteriormente se hizo una generalización del método que consistió en el empleo de otros alquinos y anhídridos para obtener  $\alpha$ -alquililcetonas con diferentes grupos sustituyentes. La prueba de esto, son los estudios espectroscópicos presentados en la sección 1.4.

En RMN de  $^1\text{H}$ , las señales de los hidrógenos de las cadenas alifáticas aparecieron desplazadas en un intervalo de 0.6 a 2.7 ppm dependiendo del tamaño de la cadena y de su cercanía a los grupos electroattractores  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{C}\equiv\text{C}$ . En los casos donde el sustituyente era un grupo fenilo, aparecieron las señales aromáticas normales alrededor de 7.5 ppm.

Para  $^{13}\text{C}$ , el número de señales en el espectro, correspondió en cada caso al número de carbonos presentes en la molécula, ubicados de acuerdo a los corrimientos químicos característicos.

Los espectros de IR mostraron las bandas de los principales grupos funcionales en todas las  $\alpha$ -alquililcetonas sintetizadas. Los grupos observados son: el triple enlace ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ) alrededor de  $2200\text{ cm}^{-1}$  y el grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) entre  $1670$  y  $1700\text{ cm}^{-1}$ .

Curiosamente, los espectros de masas muchas veces mostraron valores con el doble del peso molecular esperado; esto se puede deber a que en las condiciones a las que se aplica esta técnica, las alquililcetonas tienden a dimerizarse.

El conjunto de los estudios IR, RMN y EM permitió concluir que se obtuvieron siete productos necesarios para la síntesis de oxocin-4-onas y  $\gamma$ -lactamas, siendo cinco de ellas no reportadas por Brown.

Para las dos restantes, la 4-fenilbut-3-in-2-ona y la 1-fenilpent-1-in-3-ona los rendimientos obtenidos son menores a los que observó Brown en su trabajo, sin embargo, Brown no especifica la pureza de sus productos y nuestro equipo de trabajo los obtuvo altamente puros (condición necesaria para hacer los respectivos análisis espectrográficos).

En general, se observó que las alquilcetonas que provienen del fenilacetileno, tienen menor rendimiento. En cambio, la presencia de un grupo alifático en el alquino favorece la conversión. De hecho, los rendimientos se incrementan al aumentar el número de carbonos en las cadenas alifáticas. Cabe destacar que Brown reportó excelentes rendimientos con alquilcetonas de cadenas lineales de hasta diez carbonos, lo que respalda nuestros resultados.

Esta síntesis de las alquilcetonas presenta el inconveniente de que consume muchos recursos, pero, nos permitió cubrir el objetivo principal de este trabajo de investigación. Es necesario, dado que el proyecto no ha concluido su labor, se busque otra técnica que si bien no dé productos con una pureza alta, si resulte más económico y rápido.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **CAPITULO 2**

# **HETEROCICLOS:** **OXOCIN-4-ONAS**



## CAPITULO 2. HETEROCICLOS: OXOCIN-4-ONAS

### 2.1 GENERALIDADES

Numerosos heterociclos forman parte de productos naturales que se encuentran tanto en plantas como en animales.

Por lo general, los alcaloides, (quinina, nicotina, cocaína), presentan anillos heterociclos nitrogenados. También existen antibióticos cuya estructura fundamental está constituida por anillos heterociclos, como es el caso de las penicilinas.

Los heterociclos se encuentran frecuentemente formando parte de las biomoléculas. Algunas vitaminas, auxinas (hormonas vegetales), enzimas y los ácidos nucleicos, presentan anillos heterocíclicos.

#### **2.1.1 Definición.**

Los heterociclos son compuestos orgánicos que poseen una estructura cíclica con al menos un átomo diferente a los átomos de carbono del ciclo. Estos átomos diferentes (llamados heteroátomos) pueden ser variados, estando entre los más comunes el N, O y S, aunque también se conocen heterociclos con Br, B, P, Si, Se, Te y Al. El ciclo puede ser aromático, insaturado o saturado. Una clasificación se muestra en la figura 2.1.

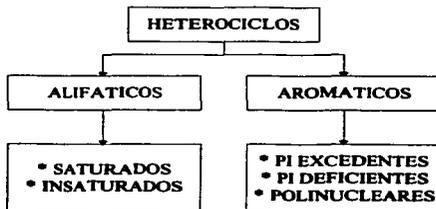


Figura 2.1. CLASIFICACION DE LOS HETEROCICLOS

La clasificación más empleada en la actualidad es aquella que considera a los heterociclos por grupos de similitud al correspondiente compuesto carbocíclico, como por ejemplo:

- Heterociclos análogos al ciclopentadieno con un heteroátomo.



Pirrol



Furano



Tiofeno

- Heterociclos análogos al benceno con un heteroátomo.



Piridina

- Anillos de cinco miembros con dos heteroátomos.



Imidazol



Tiazol

- Anillos de seis miembros con dos heteroátomos.



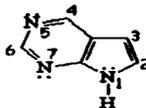
Pirimidina



Pirazina

TESIS CON  
FALLA DE CAL EN

➤ Anillos fusionados, (polinucleares condensados), con dos heteroátomos cada uno.



Purina

Por supuesto, estos no son todos los heterociclos que se conocen, solo son algunos representativos que nos permitirán tener una idea general de la clasificación de estos compuestos.

Los heterociclos de más de seis miembros son menos frecuentes en la naturaleza pero no menos importantes. Su complejidad dificulta su estudio, purificación y caracterización, por esto, la literatura sobre heterociclos de más de seis miembros es relativamente escasa, aunque se ha notado un incremento en los últimos diez años.

## 2.1.2 Nomenclatura

### a) Nomenclatura General

Muchos compuestos heterociclos son conocidos desde los primeros comienzos del desarrollo de la química. Por ello es muy común el uso de nombres genéricos. El origen de esos nombres son diversos y por lo general están relacionados con los nombres de las plantas de donde fueron aislados y descubiertos.

Por lo anteriormente expuesto, a continuación analizaremos las reglas hasta ahora aceptadas para nombrar a los heterociclos más comúnmente conocidos<sup>14, 15</sup>.

- Al heteroátomo se le da el número uno.
- Al carbono con sustituyente más cercano al heteroátomo se le asigna el menor número posible y se nombra por orden alfabético. Por ejemplo: 3-cloro-2-metil piridina.

- Cuando hay más de un heteroátomo, el orden de preferencia para la posición uno es: O antes que S y este antes que N.
- Si son posibles varias formas de numerar, se escoge aquella que dé a los heteroátomos la numeración menor.

**b) Nomenclatura para heterociclos sencillos con mas de seis átomos.**

Estos nombres se constituyen de términos básicos que indican el número de átomos en el anillo, un prefijo o sufijos que indican el número y tipo de heteroátomo y, algunas veces, un sufijo que indica el grado de instauración. Los nombres característicos para los diferentes tamaños de anillo se enlistan a continuación:

Tamaño del anillo	Nombre
3	-irina (con un doble enlace)
4	-eta (dos dobles enlaces)
5	-ola
6	-ina
7	-epina
8	-ocano
	-ocina u -oceno (doble enlace)
9	-onina
10	-ecina

Los prefijos usados con estos nombres para indicar el tipo de heteroátomo son:

Oxígeno	Oxa-
Azufre	Aza-
Nitrógeno	Thia-

La última vocal es eliminada en formas combinadas, y el prefijo griego usual denota el número de heteroátomos. El orden de precedencia cuando hay mas de un heteroátomo es: oxa-, aza-, thia-. Mientras que en ciclos de tres, cuatro y cinco miembros el final de los nombres es modificado para mostrar el grado de instauración, con el resto, el final -olina indica un doble enlace y -

olidina indica una saturación completa. También se utilizan las formas como dihidro- y tetrahidro-, para denotar grados de insaturación. El final -ina es cambiado por -ona, cuando se quiere indicar la presencia de funciones carbonilo. A continuación se muestran algunos ejemplos para comparar la nomenclatura sistemática con los nombres comunes.



$\beta$ -Lactama  
(Azetidona)



Piridina  
(Azina)



Pirimidina  
(1,3-diazina)

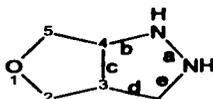
Las reglas para numerar heterociclos invariablemente siguen convenciones aceptadas para anillos monocíclicos. Solo en los anillos condensados hay diferencias significativas en las reglas. Al heteroátomo se le da el número 1, y el anillo es numerado desde este punto de referencia. Cuando estén presentes dos heteroátomos, el orden de precedencia para la primera posición es oxígeno, azufre y nitrógeno. El anillo es numerado de forma que a los heteroátomos les corresponda el menor número.

Un problema común en la nomenclatura es cuando se quiere indicar un átomo de hidrógeno extra. El método que utiliza la publicación *Chemical Abstracts* para solucionar este problema consiste en adicionar como prefijo otro número seguido de una H, esto indica la posición del hidrógeno extra.

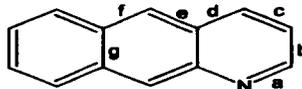


1,2,4H-Traizola

Los sistemas heterocíclicos condensados o fusionados, se nombran como derivados de un ciclo similar con un prefijo para indicar el tipo de anillo fusionado. Los anillos son numerados como si estuvieran solos, y el número de los átomos comunes en los anillos sirven para indicar la posición de uno con respecto al otro. Numerando los enlaces, usualmente con letras, también se puede indicar la posición de otro anillo.



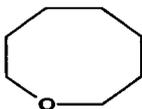
Furo-[3,4-c]pirazola



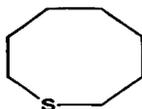
Benzo[g]quinolina

### 2.1.3 Heterociclos de ocho miembros

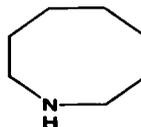
Por otro lado, en los sistemas heterocíclicos de ocho miembros el comportamiento químico de estos depende completamente del número y localización de las insaturaciones. Los compuestos de esta clase han sido sujetos a diversos estudios de tipo químico y biológico. Con respecto a los reportes en el área de biología, estos reflejan la concurrencia de estos sistemas en los productos naturales, particularmente en los productos marinos<sup>16</sup>.



Oxocano



Azocano



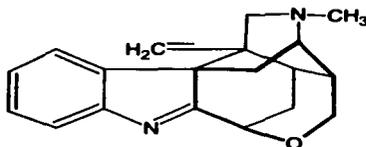
Thiocano

### 2.1.4 Anillos con un átomo de oxígeno

Numerosos productos naturales presentan unidades tanto de oxocano (anillos saturados) como oxoceno (anillos insaturados). Por esto desde los 80s ha habido un interés directo en la síntesis y caracterización de esos materiales. En algunos casos, oxocanos o anillos de ocho miembros relacionados representan el único heterociclo en los productos naturales. Muchos productos marinos particularmente aquellos asociados con cierto tipo de corales<sup>14</sup>, caen en esta categoría. Los éteres cíclicos de ocho miembros también se encuentran en alcaloides y en otras moléculas complejas, generalmente están fusionadas a otros sistemas de anillos. Los sistemas más estudiados son las brevetoxinas y compuestos relacionados (tóxicos), producidos por algunos tipos de algas que

causan el fenómeno de la marea roja. Las brevetoxinas consisten en poliéteres cíclicos fusionados consecutivamente.

Numerosos alcaloides policíclicos complejos de la especie del *Gelmesium* ejemplificados por la Koumina también contienen un anillo de ocho miembros con átomos de oxígeno<sup>17</sup>.

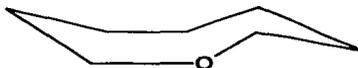


Koumina

El oxocano es una especie de compuesto inaccesible, la ciclización de 7 bromoheptanol bajo condiciones básicas dan solo un 5 % de rendimiento de un producto puramente caracterizado.

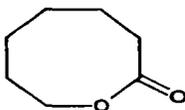
También se reporta que el heptano-1,7 diol con bromuro de hidrógeno a 200 °C dan solo el 1 % de un producto impuro. Pero el tratamiento de este diol con Nafión-H a 130 °C ha dado un rendimiento del 51 %.

En numerosos estudios se ha llegado a la conclusión de que la siguiente conformación del oxocano es la de menor energía:

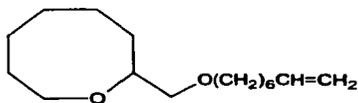
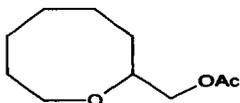


Hay muy pocos estudios termodinámicos sobre sistemas de anillos de ocho miembros con un átomo de oxígeno. Las propiedades de gas ideal para el oxocano como de otros heterociclos similares se encuentran en la literatura. La entalpía de formación del oxocano fue estimada de -225 kcal/mol a 298.15 °C. Para la 2-oxocanona la entalpía de formación es de -98 kcal/mol.

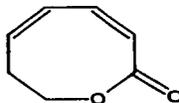
La lactona tiene un punto de ebullición a 11 mmHg de 72 - 73 °C. y un momento dipolar de 3.7 D. Esta puede ser preparada en un 72 % de rendimiento por la reacción de cicloheptanona con ácido peroxitrifluoroacético.



El tetracetato de plomo reacciona con el  $\Delta$ -octen-1-ol para dar algunos éteres de 5 miembros como un 15 % de producto, pero en su mayoría se forman éteres diferentes de seis miembros y solo en un 10 a 11 % se forman los siguientes oxocanos 2-sustituídos. De forma que esta reacción no tiene un valor preparativo.



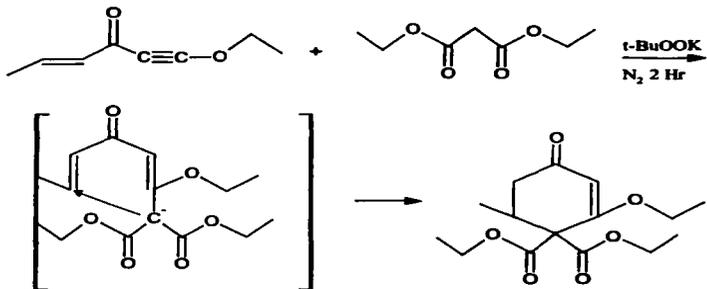
La lactona, 2,3,4,5-tetrahidro-8H-oxocin, con punto de ebullición 52 °C a 30 mmHg se forma junto con productos de anillo contraído por la acetólisis del brocilato de 3-oxocanol.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

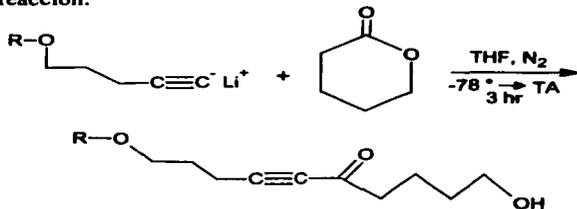
### 2.1.5 Antecedentes a la reacción de síntesis oxocina-4-onas

En su trabajo, Stork y Tomajz<sup>1</sup> descubrieron que es posible obtener ciclohexenonas a partir de  $\alpha$ -alquínilcetonas:

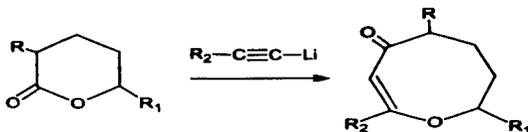


Este antecedente ha servido de base para muchos otros trabajos en los cuales se sintetizaron ciclos de seis miembros. Por ello, en una etapa previa al presente trabajo de tesis se esperaba que la ciclización de una  $\alpha$ -alquínilcetona diera como resultado la respectiva ciclohexenona. Pero no se observó tal, sino un heterociclo de ocho miembros.

Con respecto a este fenómeno, dadas las condiciones usadas en el proyecto, los precedentes mas parecidos encontrados en la literatura comienzan con el trabajo de Chabala y Vincent<sup>19</sup> que descubrieron un procedimiento para sintetizar alquínilcetonas a partir de lactonas mediante la siguiente reacción:



Posteriormente, Stuart y Kelly<sup>20</sup>, modificaron estas condiciones y encontraron un método para la síntesis de oxocenonas. Ellos lograron la expansión del anillo de  $\delta$ -lactonas en oxocenonas por la inserción de un alquino, siguiendo la siguiente reacción:



Por nuestra parte, retomando los resultados del proyecto previos a este trabajo, se estableció la siguiente hipótesis:

↓ Repitiendo el experimento con varios tipos de  $\alpha$ -alquínilcetonas se logrará establecer el mecanismo de reacción que lleva a la formación de oxocin-4-onas así como a la generalización del método de síntesis.

En el presente trabajo se partió de alquínilcetonas para preparar heterociclos de ocho miembros con un átomo de oxígeno. El método experimental se presenta a continuación y el mecanismo propuesto se presenta en la sección de resultados.

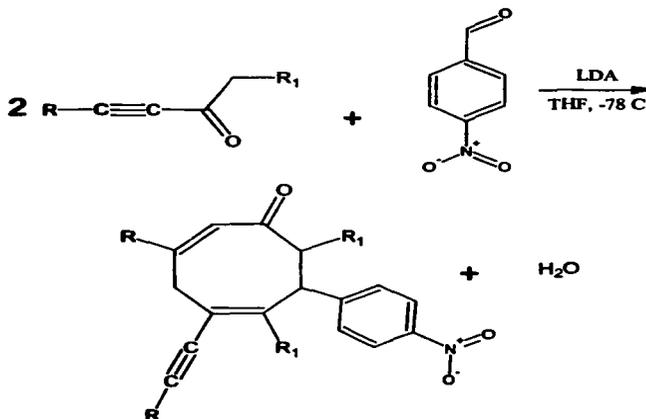
TESIS CON  
FALLA DE  
EN

## 2.2 PARTE EXPERIMENTAL

El material y equipo utilizado en la síntesis de esta serie de productos es igual al utilizado para las  $\alpha$ -alquinilcetonas.

### 2.2.1 Consideraciones para la síntesis de oxocin-4-onas

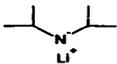
La relación estequiométrica establecida es la siguiente:



Como se puede apreciar, dos moles de  $\alpha$ -alquinilcetona reaccionan con un mol de *p*-nitrobenzaldehído para dar una mol de oxocin-4-ona y una mol de agua. Se agregó una mol de LDA por cada dos moles de  $\alpha$ -alquinilcetona.

En la tabla 2.1 se muestran las relaciones de los reactivos y sustancias involucrados en el proceso, considerando que se planea utilizar 9 mmol de alquinilcetona.

Tabla 2.1. CANTIDAD DE REACTIVOS PARA LA SÍNTESIS DE OXOCIN-4-ONAS

Reactivo	Milimoles de reactivo
Alquinilcetona	9
LDA diisopropilamida de litio	4.5
	
p-nitrobenzaldehído	4.5
	

La tabla 2.2 muestra la cantidad de cada una de las sustancias involucradas en el proceso para la síntesis y purificación de las oxocin-4-onas que no intervienen en la reacción directamente pero son necesarias.

Tabla 2.2. SUSTANCIAS QUE INTERVIENEN SÍNTESIS DE OXOCIN-4-ONAS

Sustancia	Cantidad
THF	50 ml
Acetona p/baño	100 ml
Acetato de etilo p/extracción	30 ml
Agua destilada p/lavado	500 g
Hielo seco	10 g
Sulfato de sodio	300 g
Silica gel 60	

SÍNTESIS CON  
FALLA DE ... EN

### 2.2.2 Síntesis de oxocin-4-onas

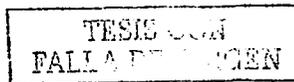
El sistema de reacción para las oxocin-4-onas es idéntico al usado para la síntesis de las  $\alpha$ -alquilcetonas (figura 1.3), de dicho procedimiento debe llevarse a cabo los pasos del uno al cinco, agregando 50 ml de THF al matraz balón.

1. Al matraz de dos bocas se adicionan 9 milimoles de alquilcetona y 4.5 milimoles de LDA (diisopropilamida de litio). Después de veinte minutos se agregan 4.5 milimoles de p-nitrobenzaldehído diluido en 5 ml de THF.
2. Después de adicionar esta última disolución se retira el baño de hielo seco-acetona y se mantiene la agitación mientras la temperatura del matraz adquiere la temperatura del ambiente.
3. Se concentra el THF por destilación en rotovapor. El producto de la reacción se extrae con acetato de etilo. En un embudo de separación, se lava con agua destilada de tres a seis veces.
4. La fase orgánica se pasa a un matraz Erlenmeyer donde se pone en contacto con sulfato de sodio anhidro para secar. Una vez que el producto está libre de agua, se filtra para separar el sulfato de sodio y se concentra en rotovapor. El producto crudo de la reacción es un aceite generalmente rojo oscuro.

### 2.2.3 Purificación

La purificación del producto de la reacción se hace en dos etapas: primero, mediante placas cromatográficas para aislar el componente deseado y posteriormente ese producto se cristaliza.

Para la purificación del producto por medio placas cromatográficas se usa como eluyente una mezcla de disolventes 90-10 % de hexano-acetato de etilo y placas de vidrio de 20 x 20 cm cubiertas en una de sus caras de sílica gel. Su preparación es sencilla:



### **Preparación de las placas cromatograficas.**

1. Se prepara el soporte, con una mezcla de 20 g de sílica gel disueltos en 55 ml de agua destilada por placa, la cuál se agita hasta que no tenga burbujas ni grumos. Esta mezcla se vierte sobre el vidrio y se esparce por toda la superficie, tratando de homogeneizar el soporte.
2. Se espera a que las placas se sequen un poco a temperatura ambiente y luego se activan en una estufa a 100 °C por cinco horas y se dejan enfriar para poder ser utilizadas.

Las oxocinonas puras son aceites de color amarillo o sólidos cristalinos (ver sección 2.4). En este último caso, se utilizó acetona como disolvente de cristalización.

### **2.3 RESULTADOS**

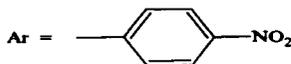
En la tabla 2.3 se muestran los productos obtenidos por la reacción de las alquinilcetonas ya mencionadas en el capítulo uno, con p-nitrobenzaldeído así como los rendimientos estequiometricos obtenidos. El número de oxocin-4-ona corresponde al número de alquinilcetona usado en el capítulo uno.

La reacción es extremadamente sensible a la cantidad de LDA agregada. Por ello, la relación mencionada arriba se determinó empíricamente y es la relación a la cual se obtuvieron mejores resultados.

TERMINAN  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2.3. OXOCIN-4-ONAS OBTENIDAS.

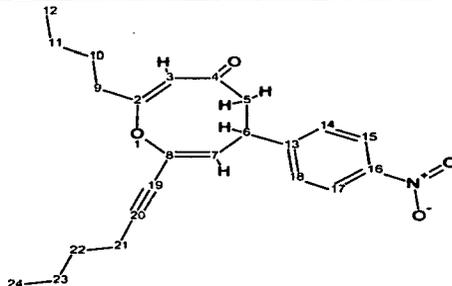
Oxocin-4-ona No	Estructura	Rendimiento
II		3.5 %
III		32.66 %
IV		14.45 %
V		13.65 %
VI		15.20 %
VII		16.14 %



## **2.4 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS OXOCIN-4-ONAS**

El análisis espectroscópico de las oxocin-4-onas que aquí se presenta se realizó a partir de los espectros incluidos en el anexo B y fueron obtenidos en los mismos equipos que se utilizaron para las  $\alpha$ -alquilcetonas.

Se obtuvieron monocristales para los productos V y VII, de los cuales se determinó su estructura por espectroscopia de Rayos X. El difractograma de rayos X se realizó en un difractómetro Siemens P<sub>3</sub>/F con radiación de Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1.54178$  Å) y monocromador de grafito, usando una velocidad variable de barrido en un intervalo de 4.00 a 29.30 °/min y un intervalo de barrido ( $\omega$ ) 0.12 ° a 293 K.

**(II). 2-butil-8-hex-1-ínil-6-p-nitrofenil-5,6-trihidro-2,7-oxocina-4-ona.**

Este producto se obtuvo en un rendimiento estequiométrico del 3.5 % como aceite ámbar amarillo, PM 381, C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)** (ver figura B<sub>1</sub> del anexo B): 2212.7 C≡C, 1675.8 C=O, 1461.2 C=C, 1380.2 N=O.

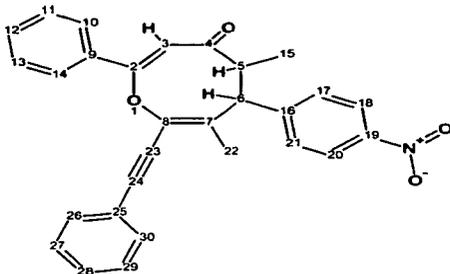
**EM (IE), m/z (%)** (ver figura B<sub>7</sub> del anexo B): 381 (+, 20), 346 (100).

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)** (ver figura B<sub>13</sub> del anexo B): 8.1561 (2H, d, H<sub>a</sub><sup>2</sup><sub>15, 17</sub>, J=8.7 Hz), 7.6191 (2H, d, H<sub>b</sub><sup>2</sup><sub>14, 18</sub>, J=8.7 Hz), 6.6246 (1H, s, H<sub>7</sub>), 5.18 (1H, s, H<sub>3</sub>), 4.2 (1H, t, H<sub>6</sub>, J=2.4 Hz), 3.569 (1H, d, H<sub>5</sub>, J=8 Hz), 2.5036 (2H, t, H<sub>21</sub>, J=7.5 Hz), 2.402 (2H, t, H<sub>9</sub>, J=6.9 Hz), 1.538 (2H, m, H<sub>22</sub>), 1.236 (6H, m, H<sub>10, 11, 23</sub>), 0.896 (6H, m, H<sub>12, 24</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C δ (ppm)** (ver figura B<sub>14</sub> del anexo B): 191.75 (C<sub>4</sub>), 184.54 (C<sub>2</sub>), 149.07 (C<sub>16</sub>), 147.32 (C<sub>13</sub>), 144.74 (C<sub>8</sub>), 126.95 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>), 124.81 (C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>), 123.85 (C<sub>7</sub>), 117.72 (C<sub>3</sub>), 95.18 (C<sub>20</sub>), 78.67 (C<sub>19</sub>), 73.75 (C<sub>5</sub>), 35.2945 (C<sub>9</sub>), 33.14 (C<sub>21</sub>), 31.98 (C<sub>10</sub>), 30.76 (C<sub>6</sub>), 29.76 (C<sub>11</sub>), 22.35 (C<sub>22</sub>), 19.21 (C<sub>23</sub>), 13.98 (C<sub>12</sub>), 13.63 (C<sub>24</sub>).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**(III). 2-fenil-8-(feniletinil)-5,7-dimetil-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-ona.**



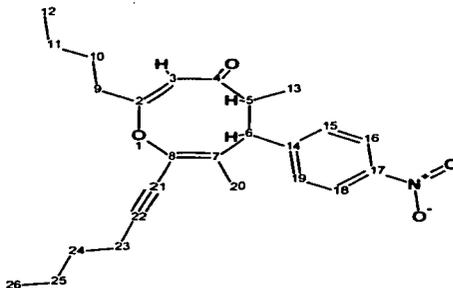
Este producto se obtuvo en un rendimiento estequiométrico del 32.66 % como un polvo sólido cristalino amarillo cuyo punto de fusión es de 135-137 ° C. PM 449, C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)** (ver figura B<sub>2</sub> del anexo B): 2207.7 C≡C, 1659.7 C=O, 1524.3 C=C, 1347.3 N=O.

**EM (IE), m/z (%)** (ver figura B<sub>3</sub> del anexo B): 449 (+, 30), 258 (100).

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)** (ver figura B<sub>15</sub> del anexo B): 8.24 (2H, d, Ha<sup>2</sup><sub>18, 20</sub>, J=8.7 Hz), 8.02 (2H, m, Hfenil<sub>26, 30</sub>), 7.63 (2H, d, Hb<sup>2</sup><sub>17, 21</sub>, J=8.7 Hz), 7.51 (3H, m, Hfenil<sub>10, 14, 28</sub>), 7.29 (5H, m, Hfenil<sub>27, 29, 11, 12, 13</sub>), 6.4 (1H, s, H<sub>3</sub>), 4.19 (1H, t, H<sub>6</sub>, J=2.4 Hz), 3.22 (1H, d, H<sub>5</sub>, J=9.0 Hz), 1.81 (3H, s, H<sub>22</sub>), 0.97 (3H, d, H<sub>15</sub>, J=7.3 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C δ (ppm)** (ver figura B<sub>16</sub> del anexo B): 204.65 (C<sub>4</sub>), 169.35 (C<sub>2</sub>), 149.10 (C<sub>19</sub>), 147.39 (C<sub>16</sub>), 137.59 (C<sub>9</sub>), 134.58 (C<sub>8</sub>), 133.48 (C<sub>7</sub>), 131.45 (C<sub>26</sub>, C<sub>30</sub>), 131.29 (C<sub>17</sub>, C<sub>21</sub>), 129.76 (C<sub>11</sub>, C<sub>13</sub>), 129.01 (C<sub>28</sub>), 128.71 (C<sub>27</sub>, C<sub>29</sub>), 128.43 (C<sub>12</sub>), 127.44 (C<sub>10</sub>, C<sub>14</sub>), 124.08 (C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub>), 121.85 (C<sub>25</sub>), 115.2 (C<sub>3</sub>), 95.65 (C<sub>24</sub>), 83.24 (C<sub>23</sub>), 56.05 (C<sub>5</sub>), 48.72 (C<sub>6</sub>), 20.32 (C<sub>15</sub>), 16.03 (C<sub>22</sub>).

**(IV). 2-butil-8-hex-1-inal-5,7-dimetil-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-onas.**

Este producto se obtuvo en un rendimiento estequiométrico del 14.45 % como un polvo sólido cristalino amarillo cuyo punto de fusión es de 90-91 ° C, PM 409, C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)** (ver figura B<sub>3</sub> del anexo B): 2213.4 C≡C, 1667.2 C=O, 1520.7 C=C, 1343.6 N=O.

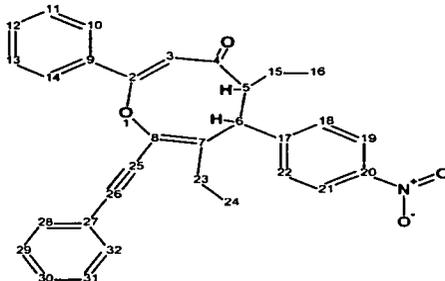
**EM (IE), m/z (%)** (ver figura B<sub>9</sub> del anexo B): 409 (+, 20), 191 (100).

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)** (ver figura B<sub>17</sub> del anexo B): 8.16 (2H, d, Ha<sup>2</sup><sub>16, 18</sub>, J=8.7 Hz), 7.48 (2H, d, Hb<sup>2</sup><sub>15, 19</sub>, J=8.7 Hz), 5.56 (1H, s, H<sub>3</sub>), 3.9 (1H, s, H<sub>6</sub>), 3.08 (1H, d, H<sub>5</sub>, J=2.4 Hz), 2.48 (2H, t, H<sub>23</sub>, J=7.4 Hz), 2.35 (2H, t, H<sub>9</sub>, J=6.9 Hz), 2.213 (2H, m, H<sub>24</sub>), 1.59 (3H, s, H<sub>20</sub>), 1.50 (6H, m, H<sub>10, 11, 25</sub>), 1.12 (3H, m, H<sub>13</sub>), 0.96 (6H, m, H<sub>12, 26</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C δ (ppm)** (ver figura B<sub>18</sub> del anexo B): 204.94 (C<sub>4</sub>), 172.45 (C<sub>2</sub>), 150 (C<sub>17</sub>), 147.19 (C<sub>14</sub>), 137.00 (C<sub>8</sub>), 133.00 (C<sub>7</sub>), 129.67 (C<sub>15</sub>, C<sub>19</sub>), 123.93 (C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub>), 117.00 (C<sub>3</sub>), 96.16 (C<sub>22</sub>), 81.0 (C<sub>21</sub>), 55.00 (C<sub>5</sub>), 49.00 (C<sub>6</sub>), 35.45 (C<sub>9</sub>), 29.79 (C<sub>23</sub>), 22.37 (C<sub>24</sub>), 22.01 (C<sub>10</sub>), 19.02 (C<sub>11</sub>), 18.41 (C<sub>25</sub>), 17.89 (C<sub>12</sub>), 13.57 (C<sub>13</sub>), 12.81 (C<sub>20</sub>).

TESIS CON  
VALOR DE ORIGEN

**(V). 5,7-di(2-fenil-8-(feniletinil)-6-p-nitrofenil)-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-ona.**



Este producto se obtuvo en un rendimiento estequiométrico del 13.65 % como un cristal amarillo claro cuyo punto de fusión es de 150-152 ° C. PM 477, C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)** (ver figura B<sub>4</sub> del anexo B): 2205.8 C≡C, 1661.5 C=O, 1518.5 C=C, 1342.8 N=O.

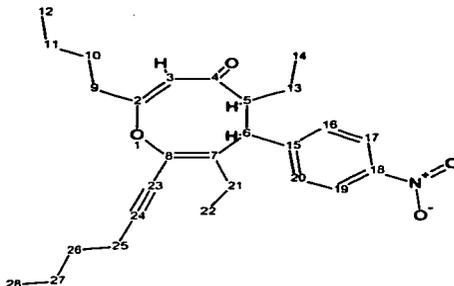
**EM (IE), m/z (%)** (ver figura B<sub>10</sub> del anexo B): 477 (+, 25), 272 (100).

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)** (ver figura B<sub>15</sub> del anexo B): 8.2 (2H, d, Ha<sup>2</sup><sub>19, 21</sub>, J=8.7 Hz), 8.0 (2H, m, Hfenil<sub>28, 32</sub>), 7.6 (2H, d, Hb<sup>2</sup><sub>18, 22</sub>, J=8.7 Hz), 7.5 (3H, m, Hfenil<sub>10, 14, 30</sub>), 7.2 (5H, m, Hfenil<sub>29, 31, 11, 12, 13</sub>), 6.43 (1H, s, H<sub>3</sub>), 3.9 (1H, t, H<sub>6</sub>, J=2.4 Hz), 3.3 (1H, d, H<sub>5</sub>, J=11.1 Hz), 2.3 (2H, m, H<sub>23</sub>), 1.9 (2H, m, H<sub>15</sub>), 0.97 (3H, t, H<sub>24</sub>, J=7.5 Hz), 0.73 (3H, t, H<sub>16</sub>, J=7.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C δ (ppm)** (ver figura B<sub>20</sub> del anexo B): 204.6 (C<sub>4</sub>), 169.5 (C<sub>2</sub>), 149.7 (C<sub>20</sub>), 147.29 (C<sub>17</sub>), 140.19 (C<sub>9</sub>), 137.82 (C<sub>8</sub>), 133.5 (C<sub>7</sub>), 131.41 (C<sub>28</sub>, C<sub>32</sub>), 131.3 (C<sub>22</sub>, C<sub>18</sub>), 129.96 (C<sub>11</sub>, C<sub>13</sub>), 129.00 (C<sub>30</sub>), 128.7 (C<sub>29</sub>, C<sub>31</sub>), 128.43 (C<sub>12</sub>), 127.38 (C<sub>10</sub>, C<sub>14</sub>), 124.00 (C<sub>19</sub>, C<sub>21</sub>), 121.9 (C<sub>27</sub>), 116.0 (C<sub>3</sub>), 95.33 (C<sub>26</sub>), 83.00 (C<sub>25</sub>), 57.00 (C<sub>5</sub>), 52.73 (C<sub>6</sub>), 27.13 (C<sub>15</sub>), 24.23 (C<sub>23</sub>), 12.29 (C<sub>16</sub>), 12.23 (C<sub>24</sub>).

**Difracción de Rayos X** (ver figura B<sub>25</sub> del anexo B).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**(VI). 2-butil-5,7-dietil-8-hex-1-inoil-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-ona.**

Este producto se obtuvo en un rendimiento estequiométrico del 15.20 % como un aceite ámbar café. PM 437, C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)** (ver figura B<sub>5</sub> del anexo B): 2221.1 C≡C, 1672.8 C=O, 1524.0 C=C, 1346.3 N=O.

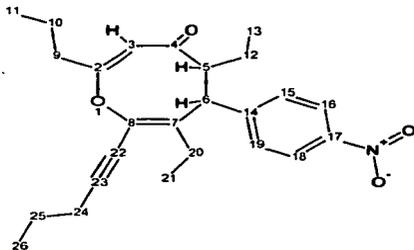
**EM (IE), m/z (%)** (ver figura B<sub>11</sub> del anexo B): 437 (+, 2), 191 (100).

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)** (ver figura B<sub>21</sub> del anexo B): 8.1 (2H, d, Ha<sup>2</sup><sub>17, 19</sub>, J=8.7 Hz), 7.5 (2H, d, Hb<sup>2</sup><sub>16, 20</sub>, J=8.7 Hz), 6.5 (1H, s, H<sub>3</sub>), 3.7 (1H, t, H<sub>6</sub>, J=2.4 Hz), 3.2 (1H, d, H<sub>5</sub>, J=14 Hz), 2.83 (2H, m, H<sub>25</sub>), 2.49 (2H, m, H<sub>21</sub>), 2.33 (2H, t, H<sub>9</sub>, J=6.9 Hz), 2.18 (2H, m, H<sub>26</sub>), 1.806 (6H, m, H<sub>10, 11, 27</sub>), 1.175 (2H, m, H<sub>13</sub>), 0.96 (3H, m, H<sub>22</sub>), 0.67 (9H, t, H<sub>12, 14, 28</sub>, J=7.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C δ (ppm)** (ver figura B<sub>22</sub> del anexo B): 205.44 (C<sub>4</sub>), 172.45 (C<sub>2</sub>), 151.04 (C<sub>18</sub>), 147.12 (C<sub>15</sub>), 137.93 (C<sub>8</sub>), 137.19 (C<sub>7</sub>), 129.85 (C<sub>16</sub>, C<sub>20</sub>), 123.88 (C<sub>17</sub>, C<sub>19</sub>), 115.61 (C<sub>3</sub>), 95.76 (C<sub>24</sub>), 84.0 (C<sub>23</sub>), 56.96 (C<sub>5</sub>), 52.51 (C<sub>6</sub>), 35.41 (C<sub>9</sub>), 30.46 (C<sub>25</sub>), 22.00 (C<sub>26</sub>), 21.97 (C<sub>13</sub>), 21.71 (C<sub>21</sub>), 19.37 (C<sub>10</sub>), 19.02 (C<sub>11</sub>), 18.41 (C<sub>27</sub>), 15.01 (C<sub>12</sub>), 13.54 (C<sub>28</sub>), 12.12 (C<sub>14</sub>), 11.99 (C<sub>22</sub>).

TEST CON  
FALLA DE ORIGEN

**(VII). 5,7-dietil-6-p-nitrofenil-8-pent-1-inil-2-propil-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-ona.**



Este producto se obtuvo en un rendimiento estequiométrico del 16.14 % como un cristal amarillo claro cuyo punto de fusión es de 100-102 ° C. PM 409, C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>.

**IRv (cm<sup>-1</sup>)** (ver figura B<sub>6</sub> del anexo B): 2219.7 C≡C, 1667.4 C=O, 1522.6 C=C, 1347.7 N=O..

**EM (IE), m/z (%)** (ver figura B<sub>12</sub> del anexo B):409 (+, 3), 258 (100).

**RMN <sup>1</sup>H δ (ppm)** (ver figura B<sub>23</sub> del anexo B): 8.17 (2H, d, Ha<sup>2</sup><sub>16,18</sub>, J=8.7 Hz), 7.52 (2H, d, Hb<sup>2</sup><sub>15,19</sub>, J=8.7 Hz), 6.52 (1H, s, H<sub>3</sub>), 3.76 (1H, t, H<sub>6</sub>, J=2.4 Hz), 3.165 (1H, d, H<sub>5</sub>, J=8.1 Hz), 2.827 (2H, m, H<sub>24</sub>), 2.46 (2H, t, H<sub>20</sub>, J=7.4 Hz), 2.326 (2H, t, H<sub>9</sub>, J=6.9 Hz), 2.202 (2H, m, H<sub>25</sub>), 1.756 (2H, m, H<sub>12</sub>), 1.571 (2H, m, H<sub>10</sub>), 1.20 (3H, m, H<sub>21</sub>), 1.047 (3H, m, H<sub>11</sub>), 0.835 (3H, t, H<sub>26</sub>, J=7.5 Hz), 0.664 (3H, t, H<sub>13</sub>, J=7.5 Hz).

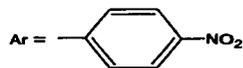
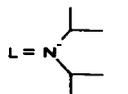
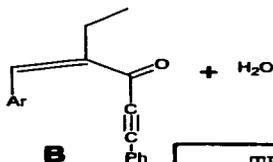
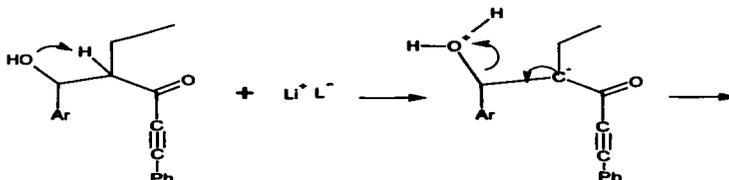
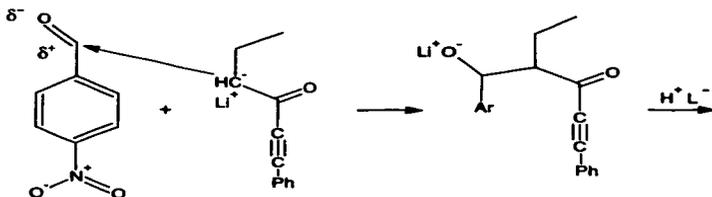
**RMN <sup>13</sup>C δ (ppm)** (ver figura B<sub>24</sub> del anexo B): 205.09 (C<sub>4</sub>), 175.00 (C<sub>2</sub>), 150.05 (C<sub>17</sub>), 147.12 (C<sub>14</sub>), 137.85 (C<sub>8</sub>), 137.27 (C<sub>7</sub>), 129.85 (C<sub>15</sub>, C<sub>19</sub>), 123.88 (C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub>), 118.00 (C<sub>3</sub>), 95.62 (C<sub>23</sub>), 76.00 (C<sub>22</sub>), 57.19 (C<sub>5</sub>), 52.06 (C<sub>6</sub>), 37.63 (C<sub>9</sub>), 26.64 (C<sub>24</sub>), 24.18 (C<sub>25</sub>), 21.89 (C<sub>12</sub>), 21.33 (C<sub>20</sub>), 19.10 (C<sub>10</sub>), 13.77 (C<sub>11</sub>), 13.53 (C<sub>26</sub>), 12.14 (C<sub>13</sub>), 12.00 (C<sub>21</sub>).

**Difracción de Rayos X** (ver figura B<sub>26</sub> del anexo B).

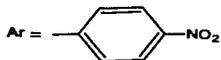
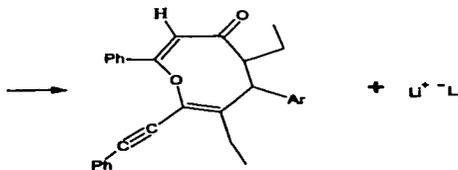
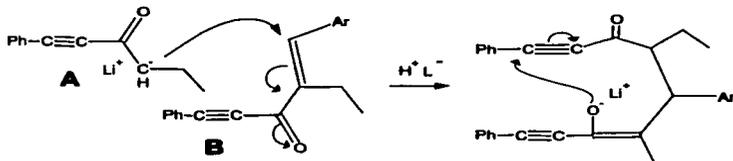
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2.5 MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE OXOCIN-4-ONAS

Se propone el siguiente mecanismo de reacción. Como ejemplo, se muestra la síntesis a partir de la 1-fenilhex-1-in-3-ona, siendo análogo para las demás  $\alpha$ -alquilacetonas usadas en este trabajo experimental.



TESIS CON  
 FALLA DE COPIEN



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2.6 CONCLUSIONES

La síntesis produjo exclusivamente una heterociclización de las  $\alpha$ -alquinilcetonas a heterociclos de ocho miembros con un átomo de oxígeno llamadas en forma general oxocin-4-onas.

Esto mediante el desarrollo de un nuevo método de síntesis para seis productos distintos. El método en sí, es la principal contribución de la investigación, ya que permitirá el estudio de productos que no han sido ampliamente tratados en la literatura química debido a la dificultad de su obtención.

El segundo aspecto principal del trabajo es que dichos compuestos fueron identificados y caracterizados haciendo uso de técnicas espectroscópicas IR, EM, RMN y difracción de rayos x. Los resultados de estas pruebas constituyen una serie de datos con los que no se contaba en la literatura hasta antes de esta investigación

Resulta importante decir que los espectros de IR mostraron las bandas de los principales grupos funcionales en todas las oxocin-4-onas sintetizadas; de igual forma, en los espectros de RMN se observaron señales comunes para todos estos productos, de lo que se concluyeron dos aspectos principales:

⊕ Se trata de una serie de compuestos muy parecidos entre sí donde únicamente cambian ciertos sustituyentes.

⊕ Se confirma la existencia de grupos funcionales predichos por el mecanismo de reacción propuesto.

En IR, los grupos corroborados fueron: el triple enlace ( $C\equiv C$ ) alrededor de  $2200\text{ cm}^{-1}$ , el grupo carbonilo ( $C=O$ ) entre  $1650$  y  $1700\text{ cm}^{-1}$ , un doble enlace ( $C=C$ ) alrededor de  $1520\text{ cm}^{-1}$  y el grupo nitro ( $NO_2$ ) aproximadamente en  $1340\text{ cm}^{-1}$ .

En RMN de  $^1H$ , las señales comunes en los espectros de todas las oxocin-4-onas fueron las siguientes:

Un par de señales dobles alrededor de 8.2 y 7.5 ppm (sistema  $a^2 b^2$ ) que representan a un anillo aromático disustituido. En este caso en particular, se trata de 2 H orto y 2 H meta del grupo p-nitrofenil.

Dos señales simples, una alrededor de 6 ppm que corresponde al único H vinílico común en todas las oxocin-4-onas y otra alrededor de 4 ppm que se asignó al H adyacente al grupo p-nitrofenil.

En RMN de  $^{13}\text{C}$ , las señales comunes en los espectros de todas las oxocin-4-onas son las que corresponden al ciclo de ocho miembros, al grupo p-nitrofenil y las del triple enlace que se distribuyen a lo largo de todo el espectro según su corrimiento químico característico.

En la técnica de espectrometría de masas siempre se observaron los pesos moleculares esperados.

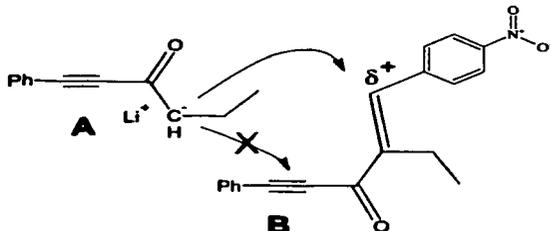
Pero toda la información anterior no eliminaba la posibilidad de que no se trataran de oxocinonas sino de algún grupo de isómeros (que podrían presentar espectroscopia muy parecida). Esta posibilidad desapareció por completo al obtenerse monocristales de dos oxocin-4-onas distintas con lo cual se definió su estructura inequívocamente.

En cuanto al efecto de los sustituyentes en la heterociclización, no se observó un patrón que sugiera que sustituyentes favorecen la conversión de alquinilcetonas.

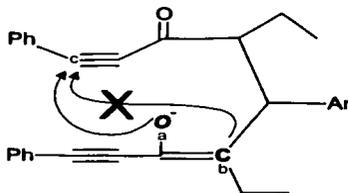
También se observó que el grado de conversión es extremadamente sensible a la cantidad de ceterato agregado, detalle que puede ser muy útil para una posterior optimización.

Se concluye que existen dos principales razones para que la heterociclización a oxocin-4-onas se lleve a cabo.

La primera se debe al grupo nitro fenil. Su influencia es determinante en la reacción ya que su efecto inductivo negativo provoca una carga parcial positiva en el intermediario B, lo que provoca que el ataque de la especie A tenga lugar en el doble enlace y no en el triple enlace como se esperaría por ser este más reactivo, como se muestra:



Como se observa a continuación, la segunda razón para que esta ciclización se lleve a cabo es que el oxígeno (a) de la especie intermedia está en mejor posición que el carbono (b) para atacar al carbono (c).



Los rendimientos en general son bajos como para poder hablar de una inmediata aplicación a mayor escala. Pero dado que el trabajo presentado es un nuevo método de síntesis, cabe esperar que sea retomado y optimizado por otros participantes del proyecto. Además, aún es necesario establecer el tipo específico de actividad farmacológica de las oxocinonas obtenidas. Así que es conveniente procurar grandes cantidades de oxocin-4-onas para aplicar las pruebas correspondientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**CAPITULO 3**  
**HETEROCICLOS:**  
 **$\gamma$ -LACTAMAS**

---

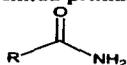
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



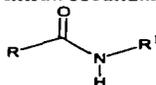
**CAPITULO 3. HETEROCICLOS:  $\gamma$ -LACTAMAS****3.1 GENERALIDADES****3.1.1 Definición y nomenclatura**

Los compuestos que contienen un grupo carbonilo adyacente al grupo amino, se conocen como amidas, pueden ser cíclicos o lineales, las amidas lineales dependiendo de su grado de saturación se denominan:

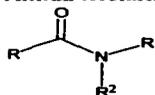
Amida primaria



Amida secundaria



Amida terciaria

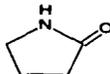


Las amidas cíclicas se conocen como lactamas. Las lactamas son homólogas a las lactonas. Las lactonas se consideran como derivadas de ácidos carboxílicos por la pérdida de agua intramolecular. Y las lactamas como derivadas de aminoácidos carboxílicos, también por la pérdida de agua intramolecular. La forma tautomerica de una lactama se llama "lactima"<sup>21</sup>.

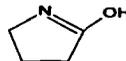
Butano-4-lactona



Butano-4-lactama

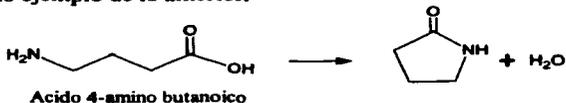


Butano-4-lactima

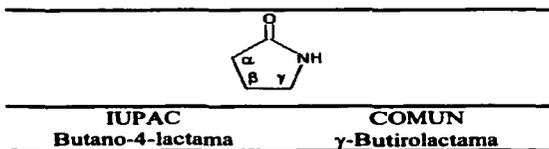


Los nombres IUPAC para las lactamas se derivan de añadir el término lactama al final de la raíz del nombre del ácido correspondiente. Los nombres comunes de las lactamas, usados mas frecuentemente que los nombres de la IUPAC, se forman cambiando la terminación -oico del aminoácido por -lactama. Una letra griega designa al átomo de carbono siguiente al grupo carboxilo que cierra el anillo. Los sustituyentes se nombran tal y como aparecen en el ácido correspondiente<sup>22</sup>.

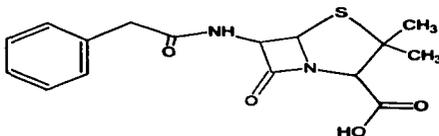
Como ejemplo de lo anterior:



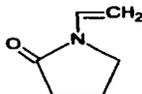
La lactama se nombra:



Las lactamas son un grupo de compuestos ampliamente utilizados como antibióticos, principalmente las  $\beta$ -lactamas. La penicilina, antibiótico por todos conocida, es una  $\beta$ -lactama de cuatro miembros cuya estructura se presenta a continuación:



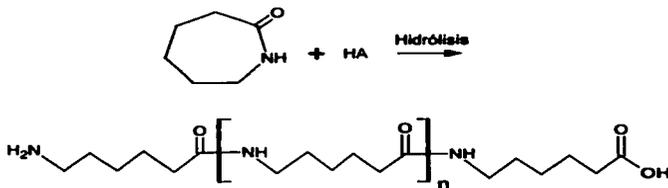
Las lactamas también forman parte importante en aplicaciones industriales como es la elaboración de diversos materiales poliméricos. Por ejemplo, lactamas con anillos de cinco miembros como la N-vinilpirrolidona (NVP):



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se utilizan como monómeros hidrófilos, en la fabricación de lentes de contacto no iónicas de baja hidratación<sup>23</sup>. Es decir, que en una red polimérica hidrofóbica, este monómero otorga cierta afinidad con el agua.

En tanto que la polimerización de lactamas, 7 u 8 miembros, tiene gran aplicación comercial, ya que por hidrólisis permite obtener el Nylon 6<sup>24</sup>:



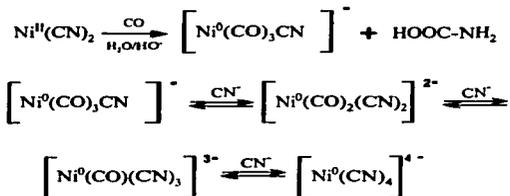
### 3.1.2 Antecedentes de la síntesis de lactamas.

En la literatura química<sup>25</sup> se reportan numerosas investigaciones en la que se sintetizan lactamas usando alcoholes, alquenos, ésteres, ácidos, e incluso alquínilcetonas. En estos métodos varían las condiciones de reacción, se usan catalizadores metálicos o halogenuros. Sin embargo, la mayor parte de estos métodos, parten de compuestos que ya tienen al grupo amida en su estructura. El antecedente más directo al método usado en la presente tesis es la hidrocianación de  $\alpha$ -alquínilcetonas catalizada por níquel en medio acuoso, método utilizado por Rosas et al<sup>26</sup>.

Este método describe la reacción de  $\alpha$ -alquínilcetonas en un sistema acuoso formado por KCN / NaOH / CO, catalizado por la formación de un complejo a partir de Ni(CN)<sub>2</sub>. La reacción produce hidrolactamas insaturadas. En la reacción, la especie catalíticamente activa [Ni(CN)<sub>4</sub>]<sup>4-</sup> se forma *in situ* en condiciones de reacción suaves (presión atmosférica y temperatura ambiente).

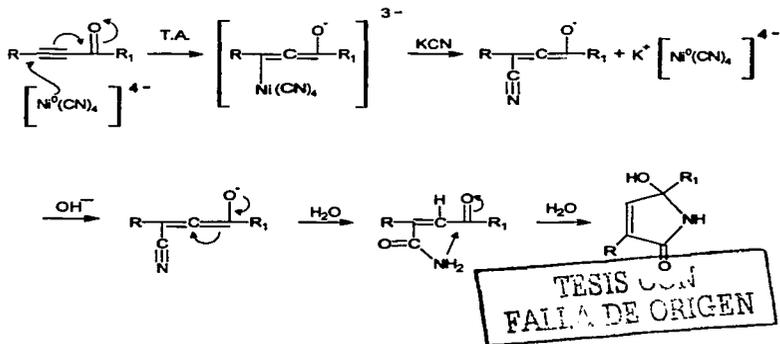


La formación de la especie aniónica activa<sup>a</sup>, que es un ión complejo, se describe a continuación:



Las condiciones reductoras de la reacción favorecen el cambio de  $\text{Ni}^{+2}$  a  $\text{Ni}^0$ .

El complejo de níquel interacciona con la alquínilcetona para producir la lactama de la siguiente forma:



a) Un estudio más completo sobre estos complejos de níquel se ha realizado por el grupo de investigación del Dr. N. Rosas en el instituto de Química de la UNAM<sup>27</sup>.



### 3.2 PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.2.1 Material y equipo

##### MATERIAL

Vasos de precipitado de 250 ml y 50ml  
 Agitador  
 Embudo de separación 250 y 500 ml  
 Embudo  
 Embudo Buchner  
 Matraz Erlenmeyer 10, 50, 100 y 250 ml  
 Matraz kitasato 100, 250 y 500 ml  
 Probeta de 100 ml

##### EQUIPO

Estufa  
 Rotovapor  
 Lámpara de rayos UV  
 Balanza analítica  
 Aparato Fisher Johns para punto de fusión  
 Reactor Parr 500 ml (Figura 3.1)

TESIS CON  
 TALLA DE ORIGEN

##### OTROS

Silica gel 60  
 Placas comerciales para CCF de Silica gel 60

#### 3.2.2 Consideraciones para la síntesis de $\gamma$ -lactamas.

La relación estequiométrica establecida es la siguiente:



La relación de  $\alpha$ -alquilacetona y ferrocianuro de potasio es equimolar, el monóxido de carbono y el cianuro de potasio son reactivos de exceso. Se

debe agregar 15 milimoles de KCN por cada 2 moles de  $\alpha$ -alquilacetona y el exceso de CO está dado por la presión introducida.

En tabla 3.1 se muestran las relaciones de los reactivos y sustancias involucradas en el proceso, considerando que se desea utilizar 10 milimoles de alquilacetona.

**Tabla 3.1. CANTIDAD DE REACTIVOS PARA LA SÍNTESIS DE LAS  $\gamma$ -LACTAMAS**

<b>REACTIVO</b>	<b>MILIMOLES DE REACTIVO</b>
Non-4-in-ona $\text{But}-\text{C}\equiv\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Et}$	10
Ferrocianuro de potasio $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ Cianuro de Potasio KCN	75

La tabla 3.2 muestra la cantidad de cada una de las sustancias involucradas en el proceso para la síntesis y purificación de las  $\gamma$ -lactamas que no intervienen en la reacción directamente pero son necesarias.

**Tabla 3.2. SUSTANCIAS QUE INTERVIENEN EN LA SÍNTESIS DE LAS  $\gamma$ -LACTAMAS**

<b>COMPONENTES</b>	<b>CANTIDAD</b>
Agua destilada para la reacción	100 ml
Acetona	3 - 5 ml
Agua destilada por lavado	30 ml
Sulfato de sodio	10 g
Silica gel 60	300 g

### 3.2.3 Síntesis de $\gamma$ -lactamas

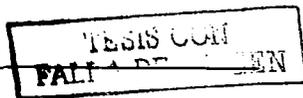
La  $\alpha$ -alquilacetona utilizada fue elaborada de acuerdo al método descrito en el primer capítulo de la presente tesis. Los demás reactivos usados en la síntesis de las lactamas fueron adquiridos comercialmente y utilizados sin anterior purificación.

La síntesis se efectuó en un reactor Parr de 500 ml con agitación mecánica, manómetro y temperatura constante. El esquema se presenta en la figura 3.1.

1. En un vaso de precipitado de 250 ml, se agregan 10 milimoles de ferrocianuro de potasio ( $K_4Fe(CN)_6$ ) a 50 ml de agua destilada, se agita manualmente hasta que se solubilize.
2. Una vez solubilizado el ferrocianuro de potasio, se adicionan 75 milimoles de cianuro de potasio (KCN), y se agita hasta formar una sola fase.
3. Por separado, se disuelven 10 milimoles de  $\alpha$ -alquinilcetona en un vaso de precipitado de 50 ml en acetona.
4. Se agregan al reactor, la solución de ferrocianuro de potasio y cianuro de potasio, y la solución de  $\alpha$ -alquinilcetona y se completa un volumen de 100 ml de agua destilada.
5. Se cierra y se asegura el reactor.
6. Por la válvula 4 de la figura 3.1, se introduce al reactor monóxido de carbono (CO) gas hasta la presión requerida (100-800 psi).
7. Se cierra la válvula 4. El reactor se monta en su soporte especial que consiste en una manta de calentamiento y un eje de agitación mecánica.
8. Después de transcurrido el tiempo de reacción se deja enfriar el reactor, hasta temperatura ambiente. Se despresuriza y se procede a la extracción y purificación del producto.

### 3.2.4 Extracción y purificación.

1. El producto del reactor se extrae con acetato de etilo y se coloca en un embudo de separación.
2. Se elimina la fase acuosa. La fase orgánica en el embudo de separación se lava tres veces con agua destilada.
3. La fase orgánica se pasa a un matraz Erlenmeyer donde se pone en contacto con sulfato de sodio anhidro para secar. Ya seco el producto, se filtra para separar el sulfato de sodio y se concentra por destilación en rotovapor.



Una primera purificación de la lactama se hace mediante placas cromatográficas (Ya se ha hecho mención del uso de estas placas en el capítulo 2). El eluyente para la separación es una mezcla 60-40 % acetato de etilo-hexano.

Después de esta primera purificación, las lactamas son aceites de color amarillo. Es posible cristalizar estos aceites en una mezcla 5-95 % de acetona-agua.

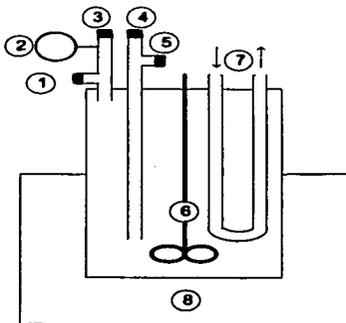


Figura 3.1. ESQUEMA DEL REACTOR PARR UTILIZADO.

1. Válvula para introducir reactivos.<sup>b</sup>
2. Manómetro de aguja.
3. Válvula de desfogue.
4. Válvula para presurizar el sistema.
5. Válvula para tomar muestra.
6. Agitación mecánica de aspas inclinadas situada en el centro, con velocidad media.
7. Circulación para enfriamiento.
8. Manta de calentamiento.

b) Dado que todos los reactivos se introdujeron al reactor antes de cerrarlo, únicamente se utilizaron las válvulas de presurización (introducción de CO) y la de desfogue (salida de CO).

ANÁLISIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.3 RESULTADOS

En la tabla 3.3 se muestran las condiciones de reacción utilizadas para la síntesis de  $\gamma$ -lactamas.

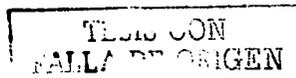
Tabla 3.3 CONDICIONES DE REACCIÓN

EXPERIMENTO No.	1	2	3	4	5	6	7	8
TEMPERATURA (°C)	90	90	90	90	90	90	90	90
PRESIÓN (psi)	100	200	300	400	500	600	700	800
TIEMPO (Horas)	2	2	2	2	2	2	2	2

Como se puede apreciar, solamente se variaron las condiciones de presión en cada uno de los experimentos.

De las placas cromatográficas se separaron dos fracciones principales cuyos valores de  $R_f$  son:

FRACCIÓN I 0.08108  
FRACCIÓN II 0.48640



De acuerdo a los resultados obtenidos de los estudios espectroscópicos, se obtuvieron las dos diferentes  $\gamma$ -lactamas mostradas en la figura 3.2.

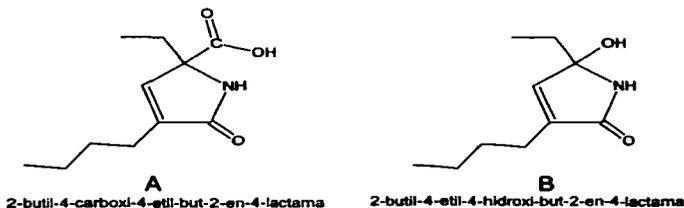


Figura 3.2  $\gamma$ -LACTAMAS

En la tabla 3.4 se muestran los rendimientos estequiométricos obtenidos de los productos A y B puros así como el porcentaje de conversión de la  $\alpha$ -alquinilcetona en  $\gamma$ -lactamas (la suma de los rendimientos de A y B).

Tabla 3.4 RENDIMIENTOS DE LACTAMAS

EXPERIMENTO No	RENDIMIENTO DE A (%)	RENDIMIENTO DE B (%)	PORCENTAJE DE CONVERSIÓN DE $\alpha$ -ALQUINILCETONA
1	12.00	27.50	39.50
2	12.75	27.96	40.72
3	13.35	30.29	43.65
4	13.78	31.97	46.76
5	16.55	46.08	62.64
6	14.23	49.15	63.39
7	10.09	55.32	65.41
8	3.36	64.43	67.80

En la figura 3.3 se presenta una gráfica comparativa del rendimiento de  $\gamma$ -lactamas a las diferentes presiones a las que se realizaron los experimentos, su discusión se hace en la sección de conclusiones.

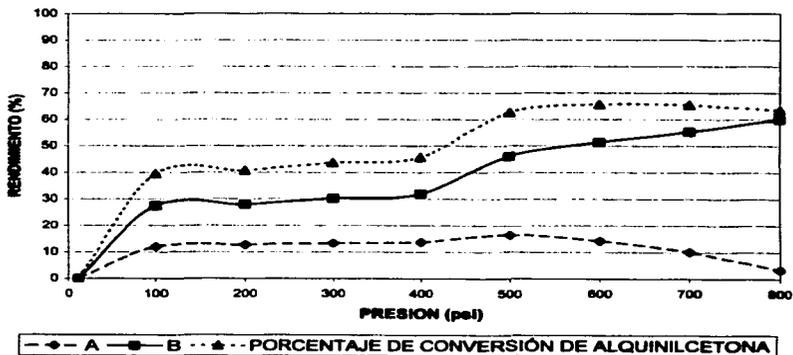


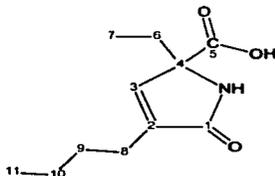
Figura 3.3 GRÁFICA COMPARATIVA DEL RENDIMIENTO DE LAS  $\gamma$ -LACTAMAS OBTENIDAS A DIFERENTES PRESIONES.

### 3.4 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE $\gamma$ LACTAMAS

El análisis espectroscópico de las  $\gamma$ -lactamas que aquí se presenta se realizó a partir de los espectros incluidos en el anexo C y fueron obtenidos en los mismos equipos que se utilizaron para las  $\alpha$ -alquinilcetonas.

Se obtuvieron monocristales para el producto A, del cual se determinó su estructura por espectroscopia de Rayos X. El difractograma de rayos X confirma la estructura propuesta para la molécula y se determinó en el mismo equipo usado para las oxocin-4-onas.

#### (A) 2-butil-4-carboxi-4-etil-but-2-en-4-lactama



Este producto se obtuvo como un sólido cristalino blanco, punto de fusión 95-96 °C, PM 211.26,  $C_{11}H_{17}NO_3$ .

**IRv ( $cm^{-1}$ )** (ver figura C<sub>1</sub> del anexo C): 1693.5 C=O, 3520.7 N-H, 3405.7 O-H, 1572 C-O.

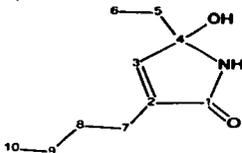
**EM (IE), m/z (%)** (ver figura C<sub>3</sub> del anexo C): 211 (+, 2), 166 (100).

**RMN  $^1H$   $\delta$  (ppm)** (ver figura C<sub>5</sub> del anexo C): 6.77 (1H, s, OH), 6.66 (1H, s, NH), 6.37 (1H, s, H<sub>3</sub>), 2.2 (2H, m, H<sub>8</sub>), 1.76 (2H, m, H<sub>6</sub>), 1.5 (2H, q, H<sub>9</sub>, J=7.68 Hz), 1.3 (2H, m, H<sub>10</sub>), 0.9 (6H, m, H<sub>7, 11</sub>).

**RMN  $^{13}C$   $\delta$  (ppm)** (ver figura C<sub>6</sub> del anexo C): 175.5 (C<sub>5</sub>), 173.4 (C<sub>1</sub>), 143.8 (C<sub>2</sub>), 138.8 (C<sub>3</sub>), 70.6 (C<sub>4</sub>), 29.6 (C<sub>6</sub>), 28.9 (C<sub>8</sub>), 24.8(C<sub>9</sub>), 22.4 (C<sub>10</sub>), 13.9 (C<sub>7</sub>), 8.48 (C<sub>11</sub>).

**Difracción de Rayos X** (ver figura C<sub>9</sub> del anexo C).

ANÁLISIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**(B) 2-butil-4-etil-4-hidroxi-but-2-en-4-lactama**

Este producto se obtuvo como un sólido blanco cuyo punto de fusión es de 45 °C, PM 183.248,  $C_{10}H_{17}NO_2$ .

IRv ( $cm^{-1}$ ) (ver figura C<sub>2</sub> del anexo C): 1698.7 C=O, 3297.9 O-H.

EM (IE), m/z (%) (ver figura C<sub>4</sub> del anexo C): 183 (+, 18), 166 (154).

RMN  $^1H$   $\delta$  (ppm) (ver figura C<sub>7</sub> del anexo C): 7.18 (1H, s, NH), 6.44 (1H, s, H<sub>3</sub>), 4.25 (1H, s, OH), 2.14 (2H, m, H<sub>7</sub>), 1.81 (2H, c, H<sub>5</sub>, J=7.56 Hz), 1.43 (2H, q, H<sub>8</sub>, J=7.5 Hz), 1.34 (2H, m, H<sub>9</sub>), 0.9 (6H, t, H<sub>6,10</sub>, J=7.35 Hz).

RMN  $^{13}C$   $\delta$  (ppm) (ver figura C<sub>8</sub> del anexo C): 173.1 (C<sub>1</sub>), 143.2 (C<sub>2</sub>), 139.0 (C<sub>3</sub>), 88.5 (C<sub>4</sub>), 30.7 (C<sub>5</sub>), 29.6 (C<sub>7</sub>), 24.6 (C<sub>8</sub>), 22.4 (C<sub>9</sub>), 13.9 (C<sub>6</sub>), 8.3 (C<sub>10</sub>).

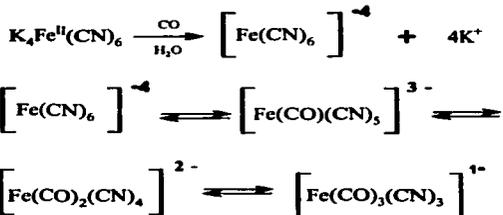
ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FECHA DE ORIGEN

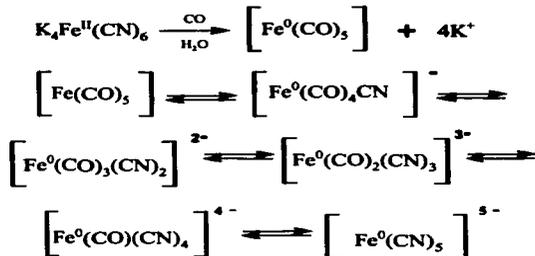
### 3.5 MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE $\gamma$ -LACTAMAS

Por analogía con las especies catalíticas formadas a partir de níquel, se proponen dos mecanismos para la formación del ión complejo de hierro, en ambos los ligantes CO y CN<sup>-</sup> se intercambian.

I. Que el hierro conserve su estado de oxidación de +2



II. Que el hierro cambia su estado de oxidación a 0 por efecto del monóxido de carbono.



CUBIEN CON  
 FALSA ORIGIN

Es necesario realizar un estudio completo que escapa de los alcances del presente trabajo de tesis para determinar cual ion complejo de hierro es el que toma parte en la ciclización de la  $\alpha$ -alquinilcetona. Sin embargo, la forma general de dicha especie es:



Donde:

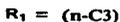
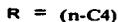
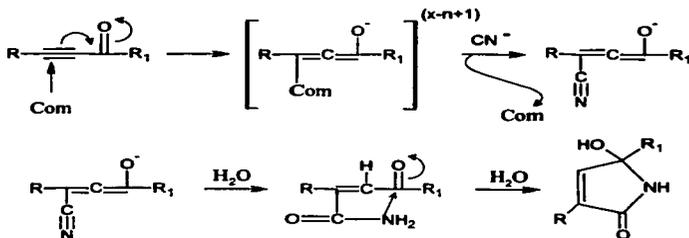
$x$  es el número de oxidación del hierro, 0 ó +2

$n$  es el número de ligantes de CO, y varía de 0 a 5

$m$  es el número de ligantes de CN<sup>-</sup>, y varía de 1 a 6

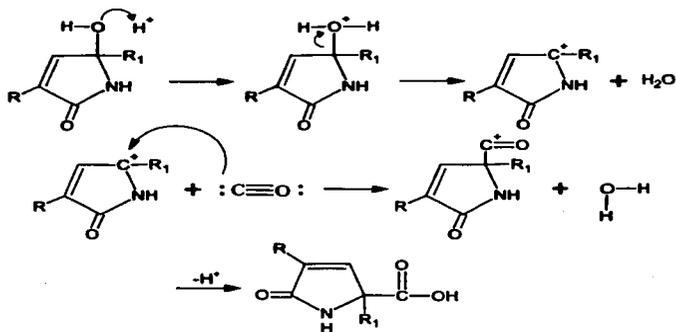
$(x-n)$  es el número de oxidación del ión complejo que puede ir de -1 a -5.

Una vez formado el anión complejo, interactúa con la  $\alpha$ -alquinilcetona de la siguiente forma:



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El exceso de CO favorece una segunda etapa de reacción:



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.6 CONCLUSIONES

Por los estudios espectroscópicos en el IR se observan los grupos funcionales carbonilo e hidroxilo en la molécula de las  $\gamma$ -lactamas. En el RMN aparecieron las señales de protón y carbono correspondientes a los dobles enlaces, grupos carbonilo y cadenas alifáticas, según su corrimiento químico característico. Además se obtuvieron monocristales de la especie A, lo que permitió aplicar la técnica de difracción de rayos X y obtener un difractograma que demuestra que, efectivamente, la estructura de las  $\gamma$ -lactamas es la mostrada en la figura 3.2.

Al observar la formación de  $\gamma$ -lactamas, se concluye que el hierro forma una especie catalíticamente activa en este tipo de reacciones de heterociclización. Dicha especie es un anión complejo análogo al formado por el níquel 0. Sin embargo, la formación del complejo de hierro requiere mas energía, por lo que la reacción se lleva a cabo en condiciones de presión y temperatura superiores a las normales.

La identificación del complejo de hierro, esta fuera de los alcances del presente trabajo de tesis, por lo que es necesario realizar todo un estudio de investigación dirigido únicamente a la determinación de la estructura de dicha especie. Sin embargo se pueden afirmar los siguientes puntos:

- ⊕ El complejo contendrá ligantes de  $CN^-$  dentro de la esfera de coordinación.
- ⊕ El monóxido de carbono interviene en la formación del complejo de hierro.
- ⊕ El monóxido de carbono es fundamental para la carboxilación.

Además de obtenerse la hidrolactama esperada (B), también se obtuvo una carboxilactama (A), así que el procedimiento desarrollado resulta una heterociclización seguida por una carbonilación en un solo paso de trabajo experimental, lo que no tiene precedentes en la literatura química. Esto convierte a la carbonilactama en el producto de mayor interés y el proyecto debe desarrollar una línea de trabajo para optimizar el proceso.

Se debe ensayar el procedimiento experimental con otras  $\alpha$ -alquililcetonas para generalizar el método desarrollado en este trabajo y determinar el efecto de los sustituyentes. Se recomienda ensayar con las  $\alpha$ -alquililcetonas obtenidas en la primera etapa de la presente investigación.

De los experimentos llevados a cabo durante este trabajo de tesis, se concluye que el máximo rendimiento de la carboxilactama se obtiene a una presión entre 500 y 600 psi, y el rendimiento de la hidroxilactama ya no presenta incrementos sustanciales después de esta presión (figura 3.2).

Por lo tanto, manteniendo la presión constante de 600 psi, ahora se deben realizar experimentos donde se modifiquen los parámetros de reacción como son: tiempo de reacción, temperatura y concentración de reactivos, para determinar su efecto en la reacción.

Asimismo se puede modificar el medio para establecer su efecto en el rendimiento de las lactamas. Con base al mecanismo de reacción propuesto, se esperaría que un medio básico produjera hidrolactamas, y un medio ácido favorecería las carboxilactamas. Para esto último, se propone la adición de algún ácido que aumente la concentración de iones  $H^+$  y así promover la formación del grupo carboxilo.

Las  $\gamma$ -lactamas tienen una importante actividad biológica, sin embargo, es necesario hacer las pruebas pertinentes para establecer el tipo de actividad específica que presentan las  $\gamma$ -lactamas sintetizadas en este trabajo.

Este proyecto representa un importante ejemplo de desarrollo de nueva tecnología. Específicamente, es la base de un proceso de obtención de  $\gamma$ -lactamas de importancia farmacológica.

# **REFERENCIAS**



---

## REFERENCIAS

1. Yamaguchi M., Shibato K., Fujiwara S., Hirao I., *A Convenient Sintesis of Alkynil Ketones from Esters*, Synthesis, 1986, 421.
2. Logue M., Teng K., *Palladium Catalyzed Reaction of Acil Chlorides with (1-alkynyl)tributylstannenes; A convenient Sintesis for 1-alkynylketones*, Journal of Organic Chemistry, 1982, 47, 2549.
3. Cahiez G., Laboue B., *A clear improvement in the field of the preparation of ketones from organomanganese compounds*, Tetrahedron Letters, 1989, 30, 7369.
4. Kroeger J., Nieuwland J., *The Sintesis of Acetylenic Ketones from Acetylenic Grignard Reagents*, Journal of the American Chemical Society, 1936, 58, 1861.
5. Bourgain M., Normant J., *Reactivite des alcynures cuivreux vis-a-vis des chorures d'acides*, Bulletin de la Societe Chimique de France, 1973, 2137.
6. Davis R., Scheiber D., *The Preparation of Acetylenic Ketones Using Soluble Silver Acetylides*, Journal of the American Chemical Society, 1956, 78, 1675.
7. Brandsma L., *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, N.Y., 34, 1988.
8. Brown H., Racherla U. and Singh S., *Improved Highly Effecient Syntesis of  $\alpha,\beta$  Acetylenic Ketones, Nature of the intermediate from the reaction of lithium acetylide whit Boro Trifluoride Etherate*, Tetrahedron Letters, 1984, 25, 2411.
9. Kawanami Y., Katsiki T., Yamaguchi M., *Syntesis of acetylenic Ketones from Thiol Esters and 1-alkyniltrimethylsilanes*, Tetrahedron Letters, 1983, 24, 5131.
10. Muzart J., Piva O., *Oxidation of alkines intro conjugated acetylenic Ketones with Ter-butyl hidroperoxide catalyzed by chromium VI oxide*, Tetrahedron Letters, 1988, 29, 2321.

11. Hirao T., Misu D., Agawa T., *Versatile Synthesis of  $\alpha,\beta$ -acetylenic Ketones by Oxidative Nucleophilic Addition of vanadium acetilidas*, Tetrahedron Letters, 1986, 27, 993.
12. Kenneth B., Heilbron I. M., Jones E. R. H. and Weedon B. C. L., *Researches on Acetylenic Copounds. Part I. The preparation of acetylenic Ketones by Oxidation of Acetylenic Carbinols and Glycols*, Journal Chemical Society, 1945, 148, Parte I, 1946.
13. Midland M., *Preparatio of Monolithium Acetylenic in tetrahydrofuran. Reaction with Aldehydes and Ketones*, Journal of Organic Chemistry, 1975, 40, 2250.
14. Gilman Henry., *Organic Chemistry and Advanced Treatise*, John Wiley & Sons Inc., Volumen IV, USA 1960. p.c. 726-731.
15. E.H. Rodd., *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumen IV, Elsevier Publishing Company., London 1960. p.c. 1582-1583.
16. Newkome G., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Volume 9, Pergamon, 1996, UK. p.c. 430-448.
17. Alanr. Katritzky., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Volumen 7, Pergamon, 1996, UK. p.c. 654-702.
18. G. Stork, M. Tomajz., *A New Synthesis of Cyclohexenones: The Double Addition of Vinyl Ethynyl Ketones to Active Methylene Compounds*, Journal of the American Chemical Society, 1964, 86, 471.
19. Chabala J., Vincent J., *The Preparation of  $\alpha,\beta$ -Acetylenic Ketones by Condensation of Lithium Acetylides with Lactones*, Tetrahedron Letters, 1978, 937.
20. Stuart L., Kelly E., *Synthesis of Oxocenones from  $\delta$ -lactones and their Conversion to Transposed Oxocenes by a Reductive Ferrier Reaction*, Tetrahedron Letters, 1984, 25, 1757.
21. <http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature>

- 
22. Roberts J., Caserio M., *Basic Principles of Organic Chemistry*, W.A. Benjamin Inc. New York Amsterdam., USA 1964., p.c. 546-547, 712-713.
23. <http://www.ofalmored.com/lentes/cap3.htm>
24. <http://www.psrc.usm.edu/spanish/nysix.htm>
25. Ogliaruso M. A., Wolfe J. F., *Synthesis of Lactones and Lactams*, John Wiley and Sons, U.K., 1993.
26. Arzoumanian H., Jean M., Nuel D., García J., Rosas N., *Cyanation of  $\alpha$ -ketoalkynes Catalized by Nickel in Wat*, *Organometallics*, 1997, 16, 2726.
27. Rosas N., Cabrera A., Sharma P., Arias J., García J., Arzoumanian H., *Catalytic hydrocyanation of  $\alpha$ -ketoalkynes by  $Ni(CN)_2/CO/KCN$  system alkaline aqueous media: Identification of the active especies*, *J. of Molecular Catalysis*, 2000, 156, 103.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Faint, illegible text covering the majority of the page, appearing to be a list or series of entries.

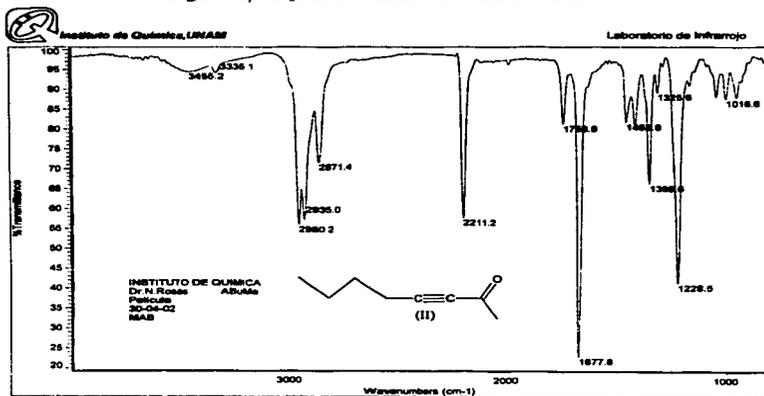
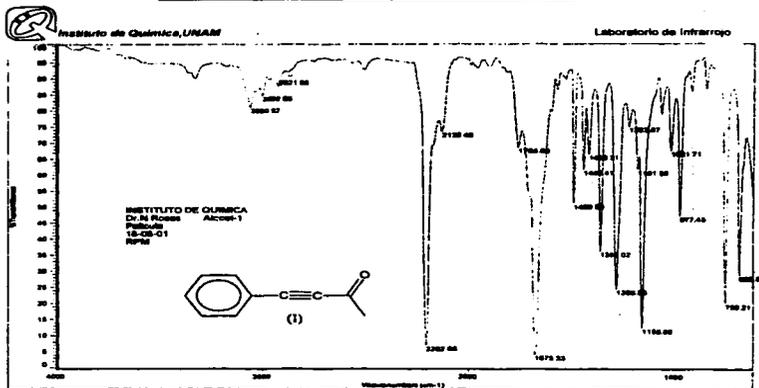
**ANEXO A**

**ESPECTROSCOPIA DE**  
 **$\alpha$ -ALQUINILCETONAS**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## ESPECTROSCOPIA EN EL INFRARROJO



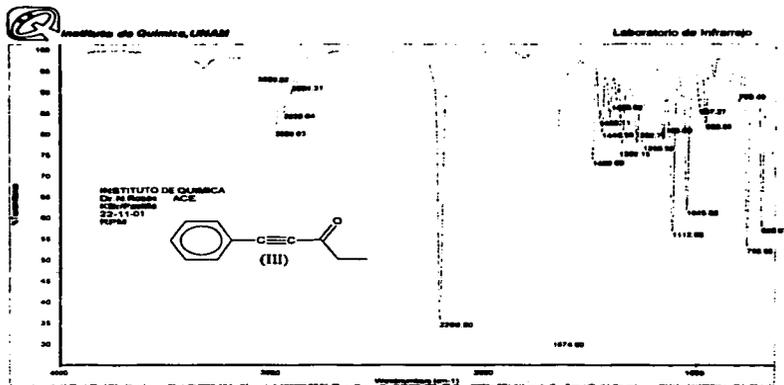


Figura A<sub>3</sub>. Espectro de IR de 1-*fenil*pent-1-en-3-ona

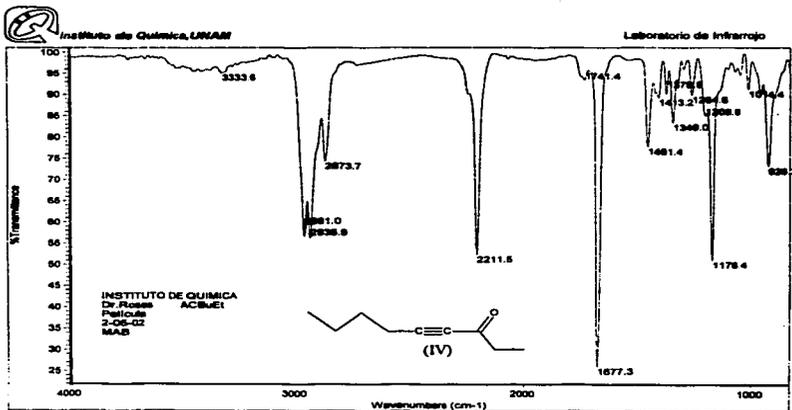


Figura A<sub>4</sub>. Espectro de IR de non-4-en-3-ona

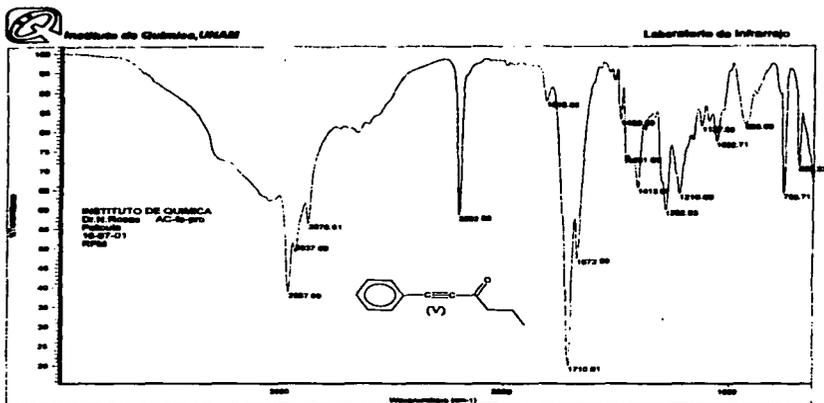


Figura A<sub>5</sub>. Espectro de IR de 1-fenilhex-1-en-3-ona

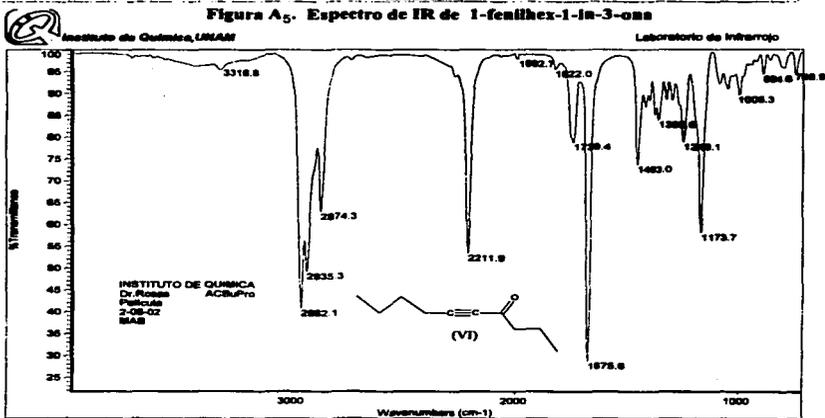


Figura A<sub>6</sub>. Espectro de IR de dec-5-en-4-ona

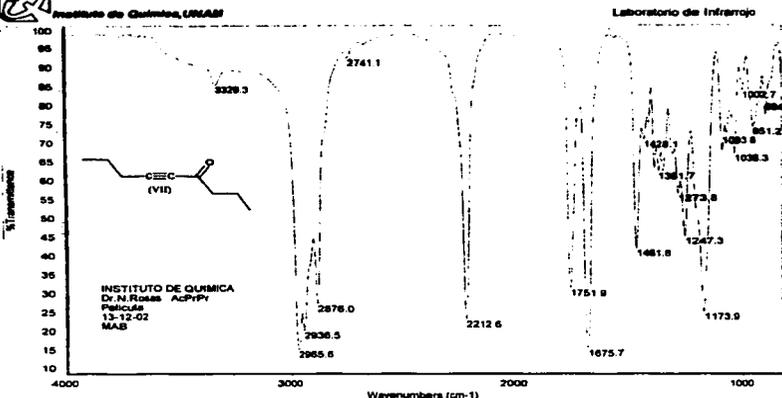


Figura A7. Espectro de IR de non-5-in-4-one

**ESPECTROMETRÍA DE MASAS**

TESIS CON  
FALLA DE CÍGEN

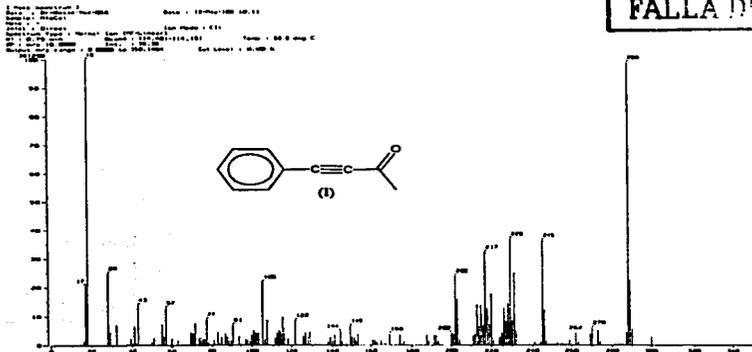


Figura A8. Espectro de masas de 4-fenilbut-3-in-2-one





1. Name: Unknown 2  
 Date: 01/20/82 09:28  
 File: 000000000000  
 Method: Scan  
 Title: Scan  
 Sample Name: Hexano-5-yn-3-one  
 Scan No.: 1  
 Scan Date: 01/20/82  
 Scan Time: 09:28  
 Scan Type: Scan  
 Scan Mode: Scan  
 Scan Range: 100-300  
 Scan Resolution: 0.5000  
 Scan Delay: 0.0000  
 Scan Gain: 1.0000  
 Scan Level: 10.00



Figura A<sub>13</sub>. Espectro de masas de dec-5-yn-4-one

1. Name: Unknown 3  
 Date: 01/20/82 09:28  
 File: 000000000000  
 Method: Scan  
 Title: Scan  
 Sample Name: Hexano-5-yn-3-one  
 Scan No.: 1  
 Scan Date: 01/20/82  
 Scan Time: 09:28  
 Scan Type: Scan  
 Scan Mode: Scan  
 Scan Range: 100-300  
 Scan Resolution: 0.5000  
 Scan Delay: 0.0000  
 Scan Gain: 1.0000  
 Scan Level: 10.00

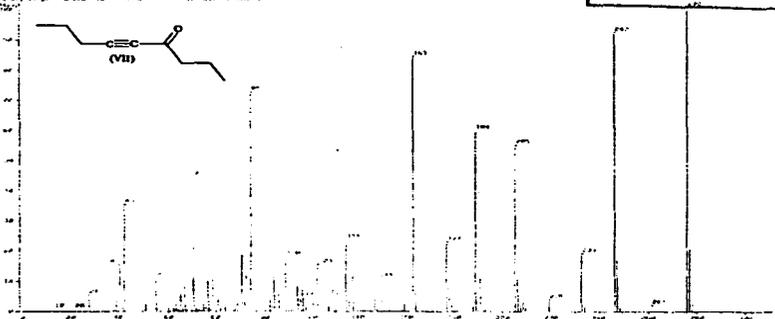


Figura A<sub>14</sub>. Espectro de masa de non-5-yn-4-one

TESIS CON  
 FALLA DE OXIGEN

**ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR. H<sup>1</sup> Y C<sup>13</sup>**

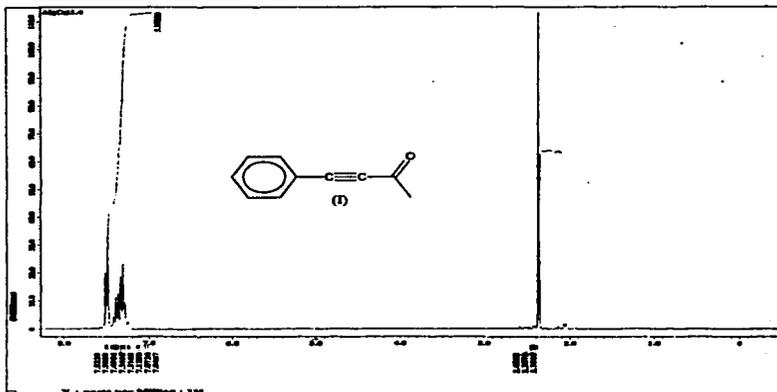


Figura A<sub>15</sub>. Espectro de RMN 1H de 4-fenilbut-3-in-2-ona

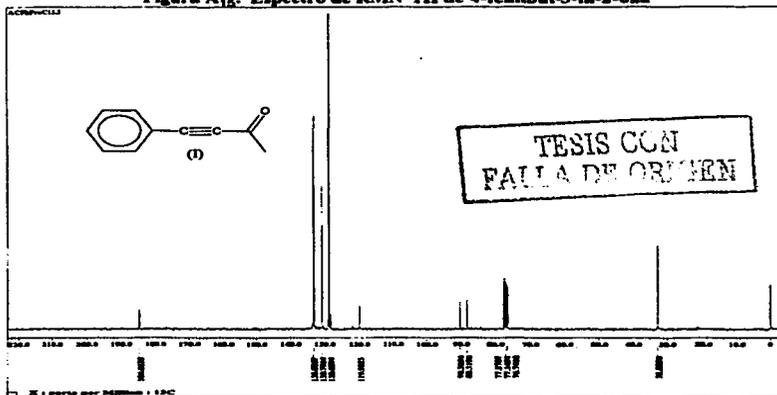
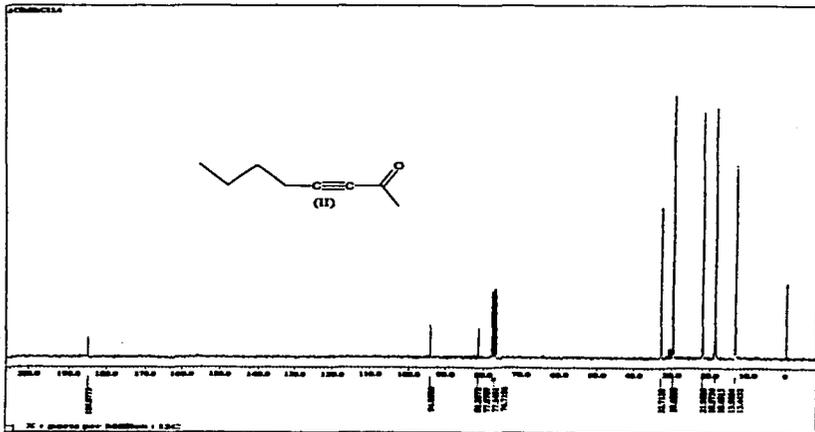
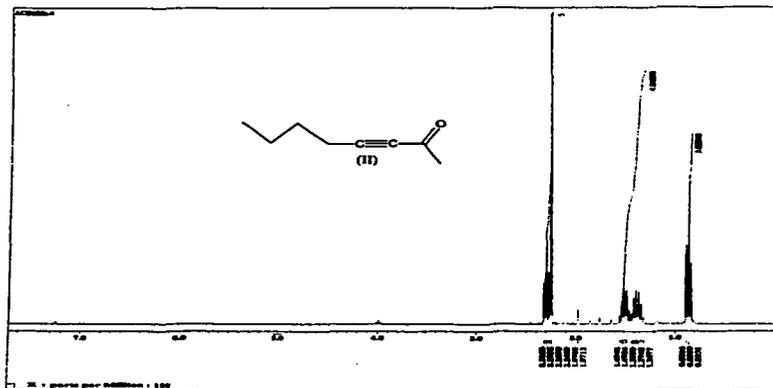


Figura A<sub>16</sub>. Espectro de RMN 13C de 4-fenilbut-3-in-2-ona



Anexo A

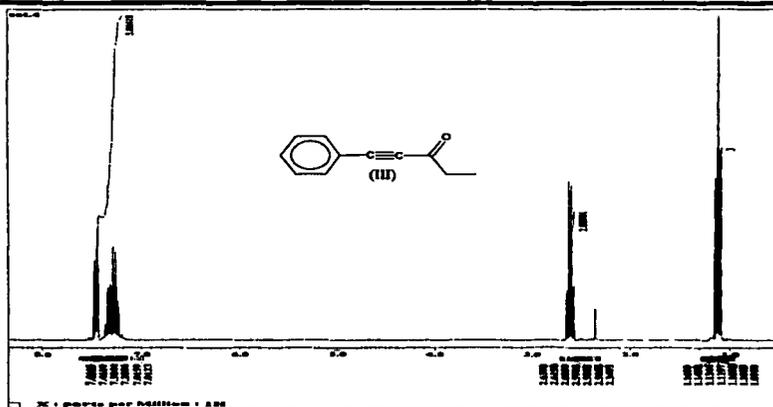


Figura A<sub>19</sub>. Espectro de RMN 1H de 1-fenilpent-1-en-3-ona

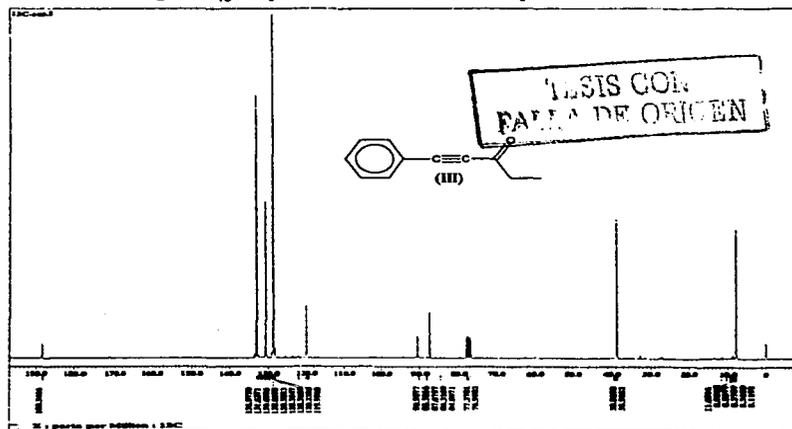


Figura A<sub>20</sub>. Espectro de RMN 13C de 1-fenilpent-1-en-3-ona

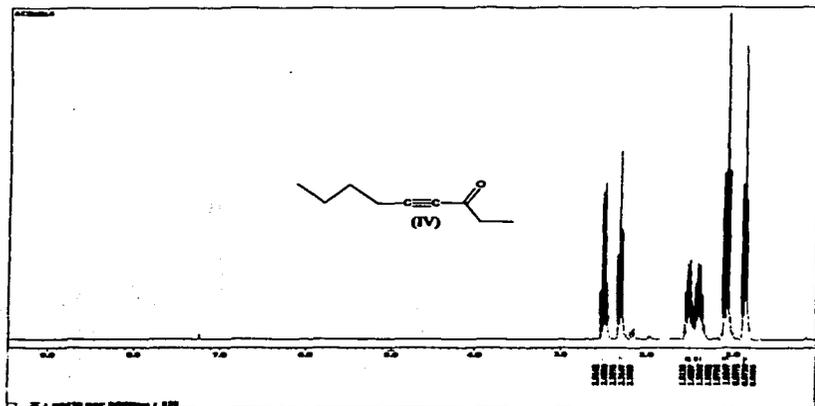


Figura A21. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de non-4-ín-3-óna

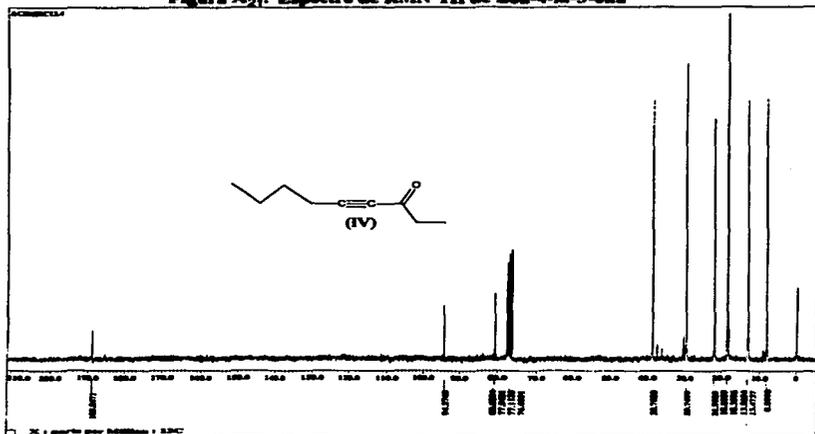


Figura A22. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de non-4-ín-3-óna

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



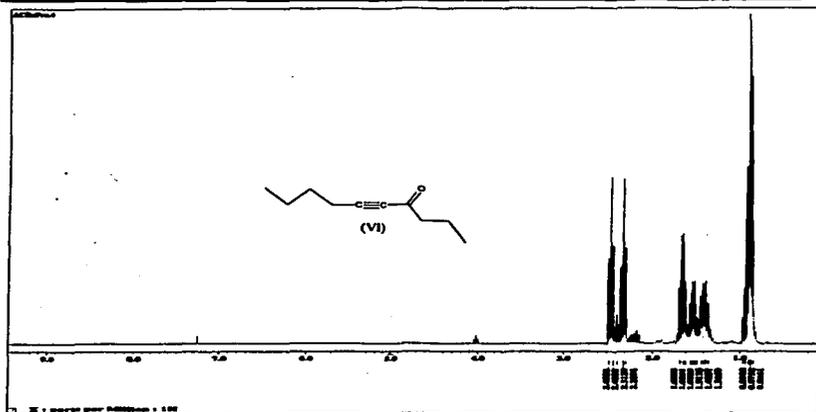


Figura A<sub>26</sub>. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de dec-5-yn-4-ona

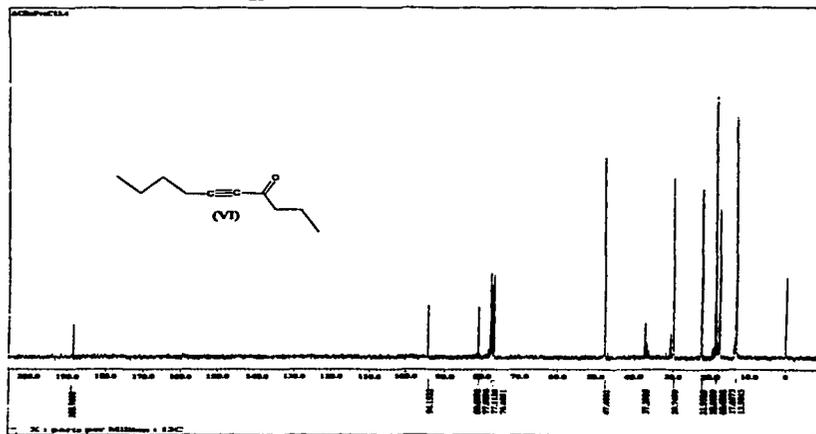


Figura A<sub>26</sub>. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de dec-5-yn-4-ona

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**ANEXO B**

**ESPECTROS DE**  
**OXOCIN-4-ONAS**





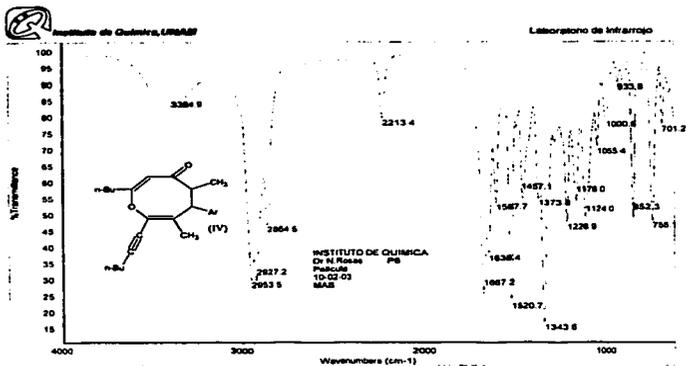


Figura B3. Espectro de IR de 2-butil-8-hex-1-ynil-5,7-dimetil-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-ona

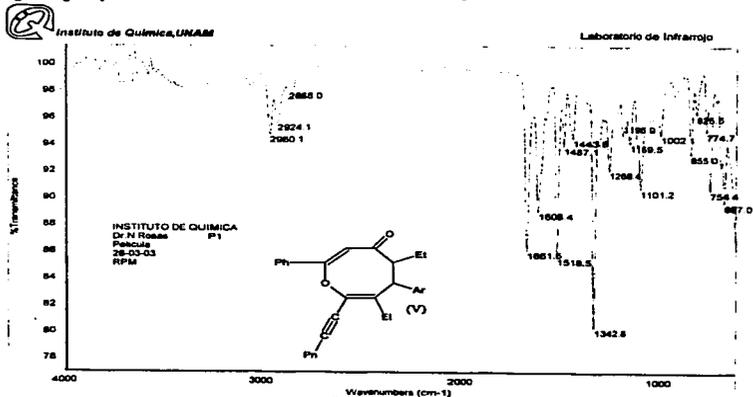


Figura B4. Espectro de IR de 5,7-diethyl-2-fenil-8-(fenilmetil)-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-ona

TESIS CON  
FOLIO A DE ORIGEN

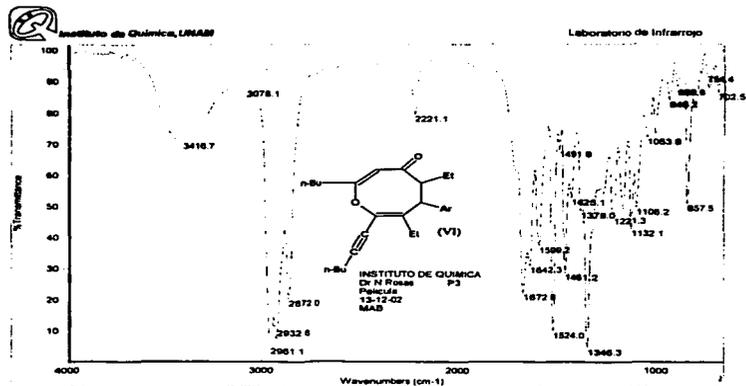


Figura B5. Espectro de IR de 2-butil-5, 7-diethyl-8-hex-1-ynil-6-p-nitrofenil-5, 6-dihidro-2, 7-oxocin-4-ona

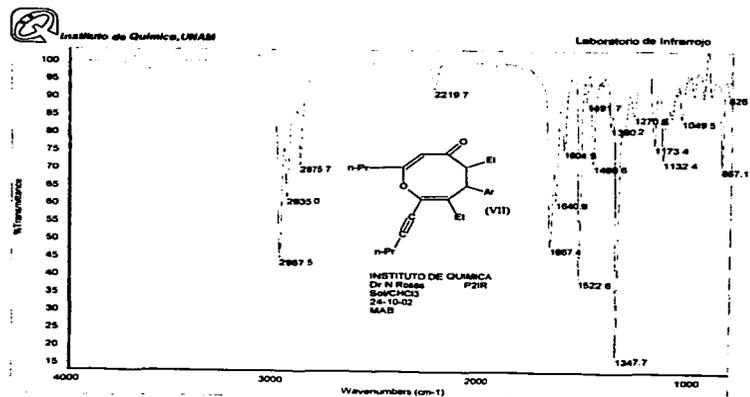


Figura B6. Espectro de IR de 5, 7-diethyl-6-p-nitrofenil-8-pent-1-ynil-2-pyridil-5, 6-dihidro-2, 7-oxocin-4-ona

**ESPECTROMETRÍA DE MASAS**

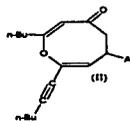
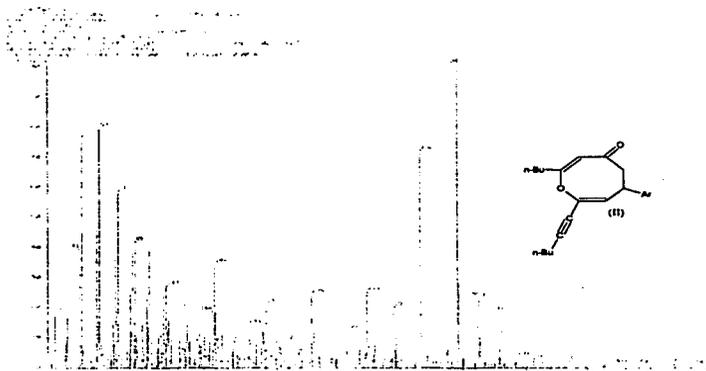
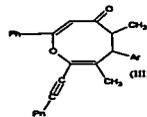
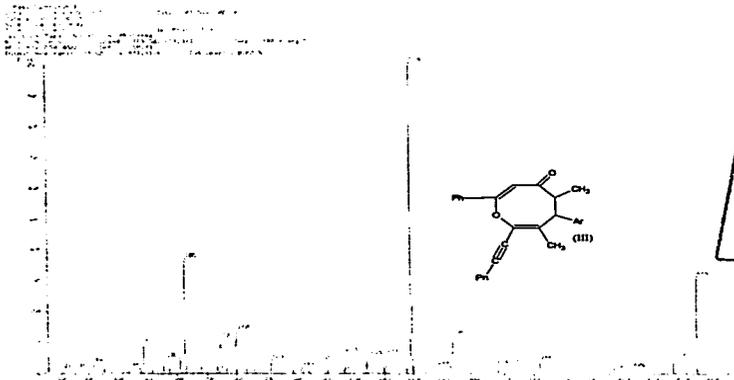
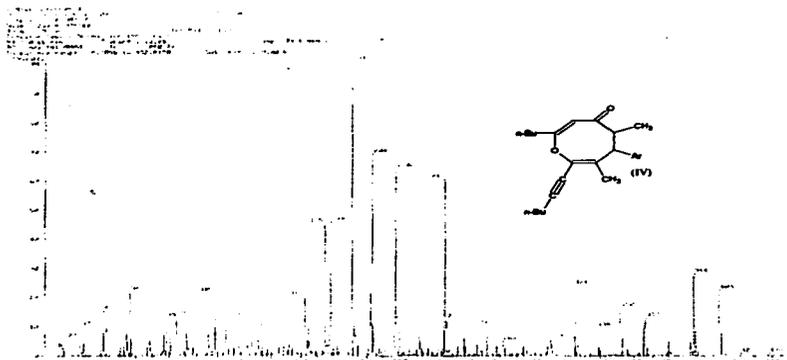


Figura B7. Espectro de masa de 2-butil-8-hex-1-enil-6-p-nitrofenil-5, 6-trihidro-2, 7-oxocin-4-ona



TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

Figura B8. Espectro de masa de 2-fenil-8-(feniletinil)-5, 7-dimetil-6-p-nitrofenil-5, 6-dihidro-2, 7-oxocin-4-ona





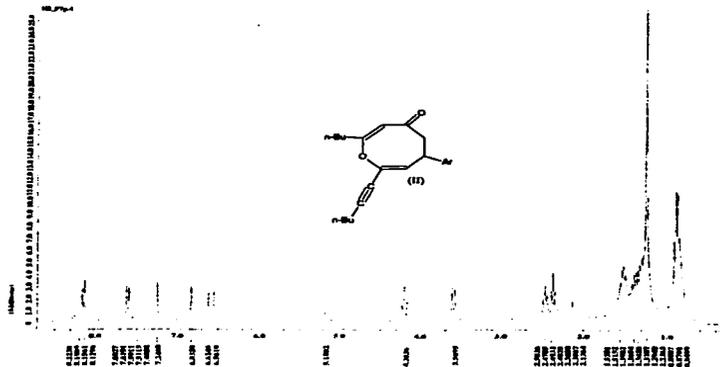
**ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.  $H^1$  Y  $C^{13}$** 

Figura B<sub>13</sub>. Espectro de RMN  $1H$  de 2-butil-8-hex-1-inal-6-p-nitrofenil-5,6-trihidro-2,7-oxocin-4-ona

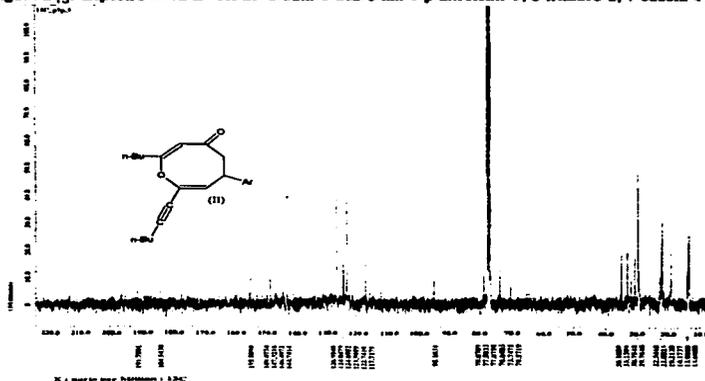


Figura B<sub>14</sub>. Espectro de RMN  $^{13}C$  de 2-butil-8-hex-1-inal-6-p-nitrofenil-5,6-trihidro-2,7-oxocin-4-ona

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

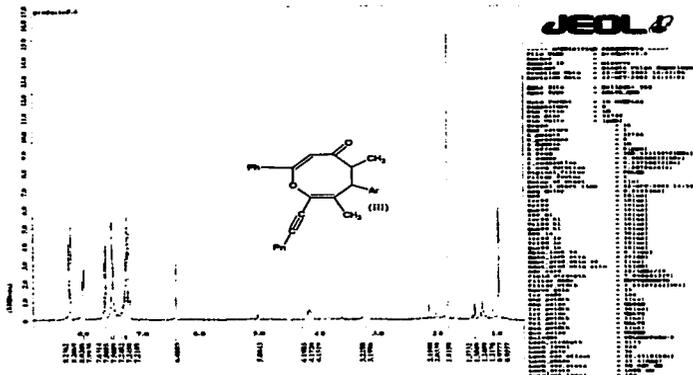


Figura B15. Espectro de RMN 1H de 2-fenil-8-(fenantilil)-5,7-dimetil-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-exocin-4-ona

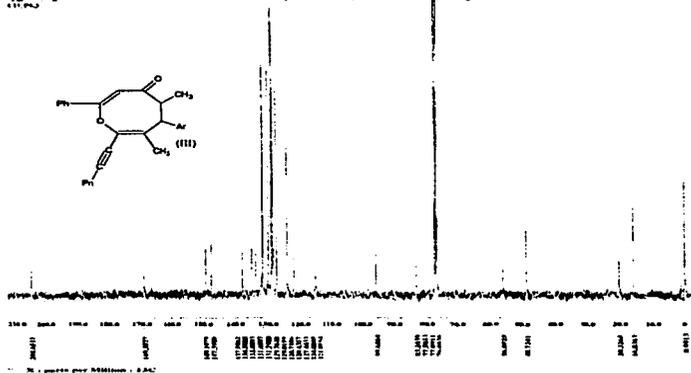


Figura B16. Espectro de RMN 13C de 2-fenil-8-(fenantilil)-5,7-dimetil-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-exocin-4-ona

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

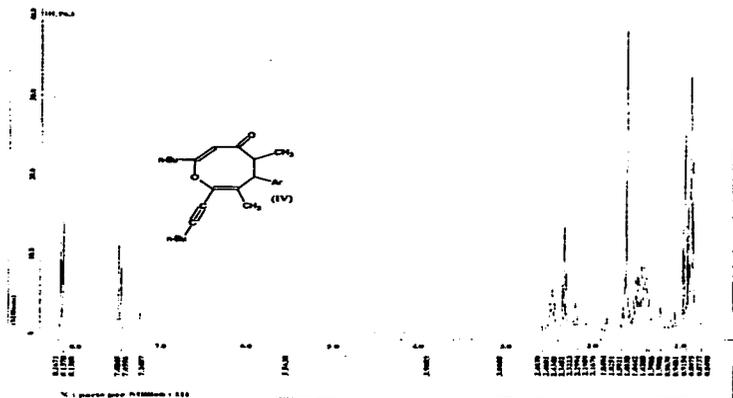


Figura B-7. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 2-butil-8-hex-1-yn-5,7-dimetil-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-onas

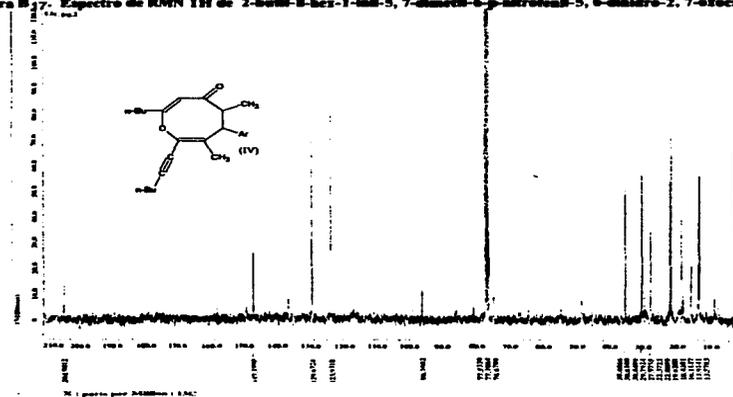


Figura B-10. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-butil-8-hex-1-yn-5,7-dimetil-6-p-nitrofenil-5,6-dihidro-2,7-oxocin-4-onas



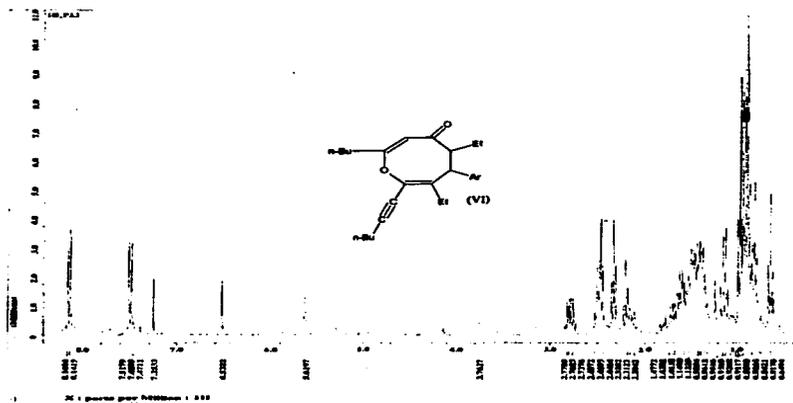


Figura B21. Espectro de RMN 1H de 2-butil-5, 7-dietil-8-hex-1-inal-6-p-nitrofenil-5, 6-dihidro-2, 7-oxocin-4-onas

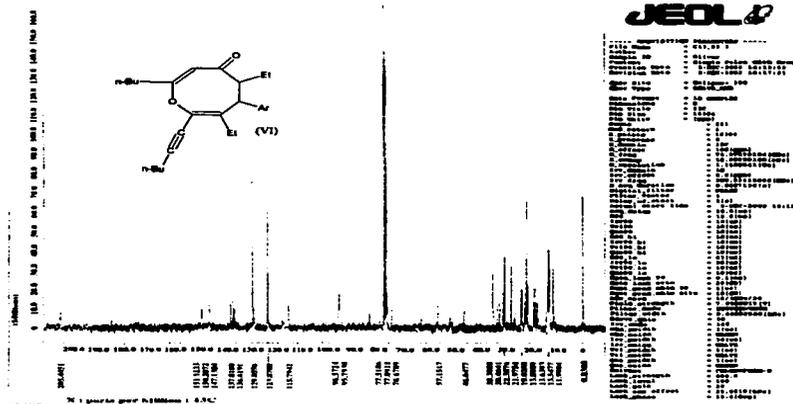
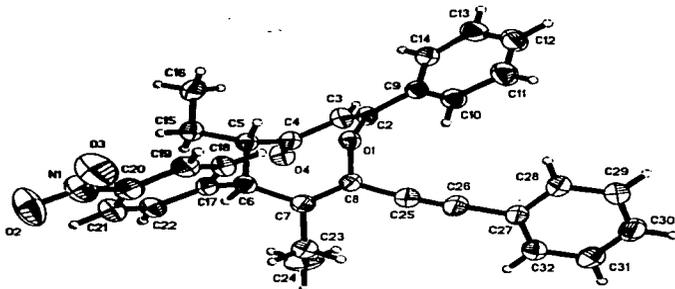


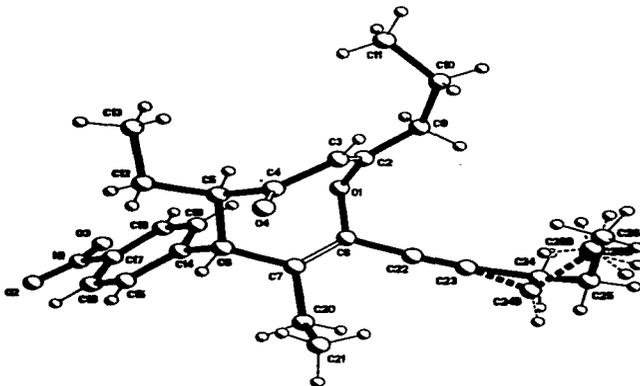
Figura B22. Espectro de RMN 13C de 2-butil-5, 7-dietil-8-hex-1-inal-6-p-nitrofenil-5, 6-dihidro-2, 7-oxocin-4-onas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**DIFRACCIÓN DE RAYOS X**

**Figura B.25.** Espectro de Rayos X de 5, 7-dietil-2-fenil-8-(feniletinil)-6-p-nitrofenil-5, 6-dihidro-2, 7-oxocin-4-ona



**Figura B.26.** Espectro de Rayos X de 5, 7-dietil-6-p-nitrofenil-8-pent-1-ynil-2-propil-5, 6-dihidro-2, 7-oxocin-4-ona



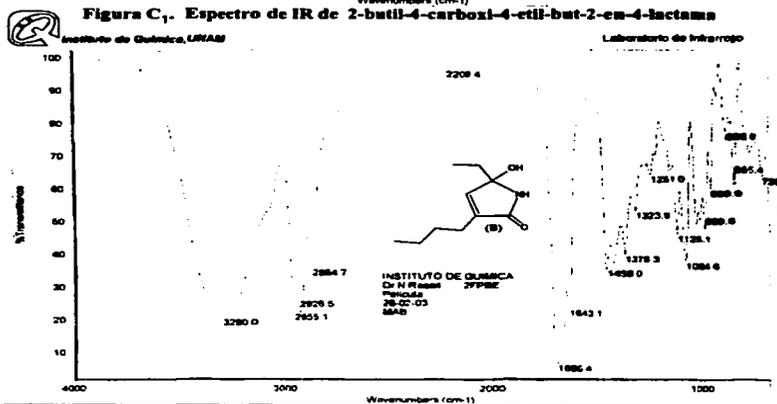
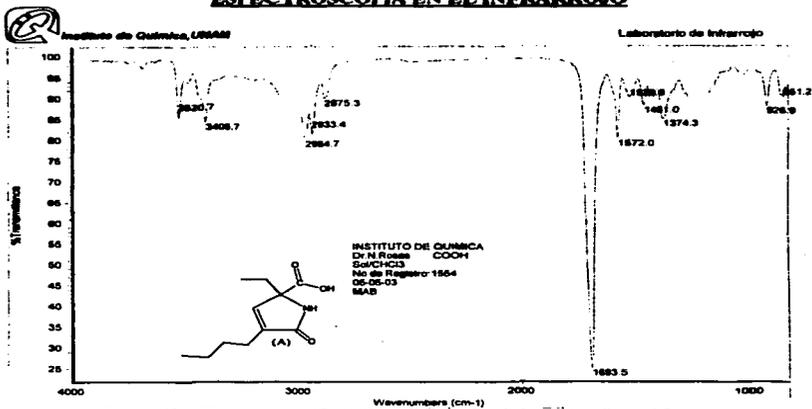
**ANEXO C**

**ESPECTROSCOPIA DE**  
 **$\gamma$ -LACTAMAS**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

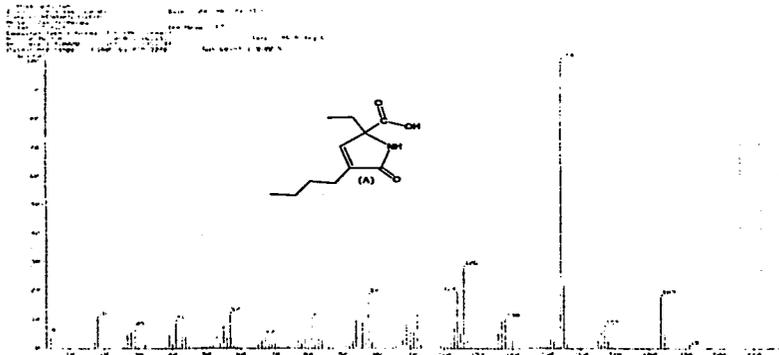


## ESPECTROSCOPIA EN EL INFRARROJO

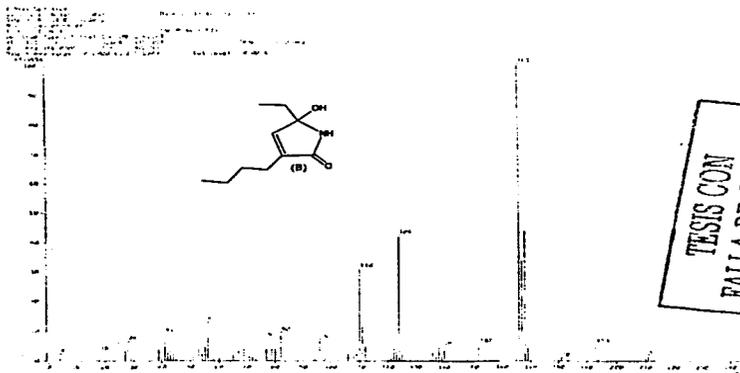


TESIS CON  
PALA DE ORIGEN

**ESPECTROMETRÍA DE MASAS**

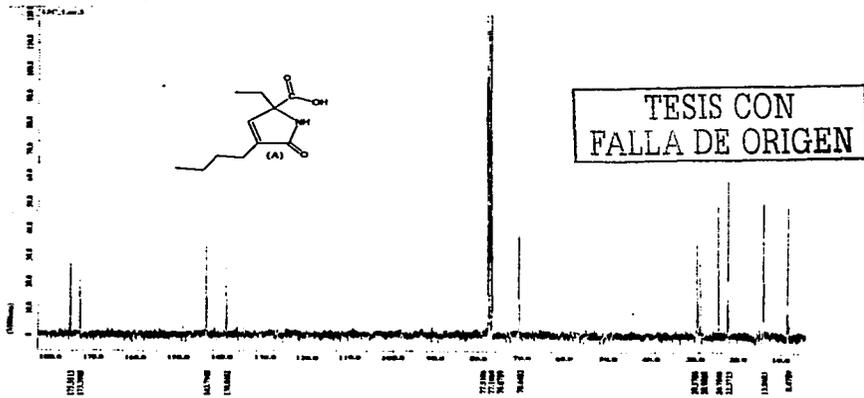


**Figura C<sub>3</sub>. Espectro de masas de 2-butil-4-carboxi-4-etil-but-2-en-4-lactama**

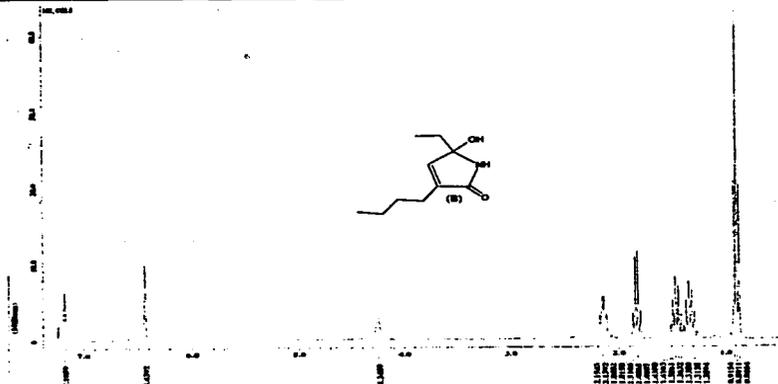


**Figura C<sub>4</sub>. Espectro de masas de 2-butil-4-etil-4-hidroxi-but-2-en-4-lactama**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

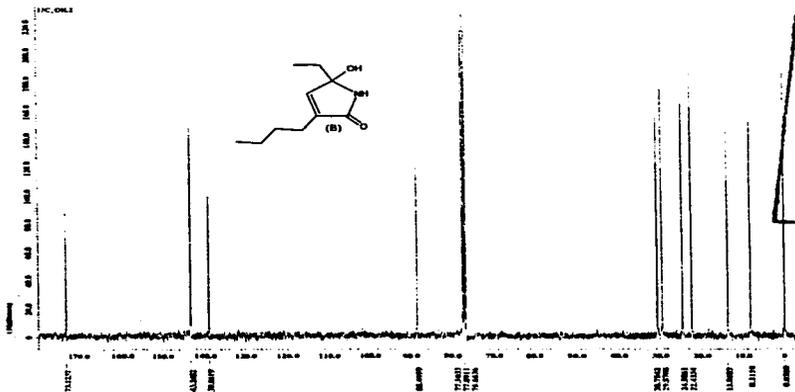
ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR,  $H^1$  Y  $C^{13}$ Figura C<sub>5</sub>. Espectro de RMN  $1H$  de 2-butil-4-carboxi-4-etil-but-2-en-4-lactamaFigura C<sub>6</sub>. Espectro de RMN  $13C$  de 2-butil-4-carboxi-4-etil-but-2-en-4-lactama

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Se genera por Mestrelab 1.0.01

Figura C7. Espectro de RMN 1H de 2-butil-4-etil-4-hidroxi-but-2-en-4-lactama



Se genera por Mestrelab 1.0.01

Figura C8. Espectro de RMN 13C de 2-butil-4-etil-4-hidroxi-but-2-en-4-lactama

TESIS CON  
FALLA DE COPIEN

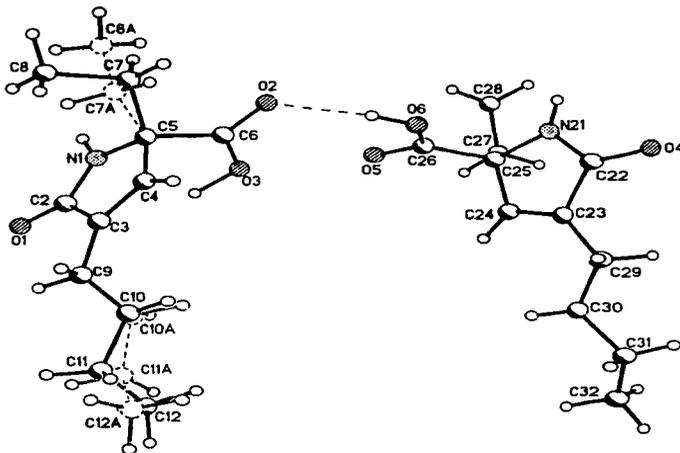
**DIFRACCIÓN DE RAYOS X**

Figura C<sub>9</sub>. Espectro de Rayos X de 2-butil-4-carboxi-4-etil-but-2-en-4-lactama

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN