



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

PREPARACIÓN DE

$\alpha$ -ALQUINILCETONAS COMO INTERMEDIARIOS EN LA SÍNTESIS DE

OXOCINONAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUIMICO

P R E S E N T A:

JUAN MANUEL IGNACIO ALVAREZ

ASESOR:

DR. JOSÉ LUIS ARIAS TÉLLEZ

DR. NOE ROSAS ESPINOSA

DR. PANKAJ SHARMA

CUAUTLITLÁN IZCALMÍ, EDO. DE MÉX.

2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**El presente trabajo se realizo en el Laboratorio de Química Inorgánica I del Instituto de Química, Ciudad Universitaria.**

*A Dios*

*Por ponerme siempre obstáculos para tratar de superarlos día a día.*

*A la UNAM*

*Por brindarme la oportunidad de ser parte de ella y sentirme orgulloso de eso.*

*A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán*

*Porque en ella encontré un segundo hogar donde crecí con persona así como  
profesionista.*

*A mi Jurado*

*Por las aportaciones, por su tiempo y sobre todo por ser parte del mejoramiento  
de este trabajo*

*Al Instituto de Química*

*Por permitirme realizar este proyecto en sus instalaciones.*

*Al Dr. José Luis Arias Téllez*

*Por brindarme su confianza, su apoyo para realizar este trabajo que hoy  
culmino y para entrar al Instituto de Química.*

*Al Dr. Noé Rosas Espinosa*

*Por la confianza que tuvo así mí para la realización de este proyecto*

*A mis padres*

*Primero que nada por su apoyo incondicional y soportar mi mal humor que me ha caracterizado.*

*A mi madre*

*Por brindarme su apoyo, amor y confianza, nunca te lo podre pagar.*

*A mi padre*

*Por brindarme el carácter que me ha hecho llegar a este punto de mi vida.*

*A mis hermanos Gerardo y Eleazar*

*Gracias por sus coscorriones, apoyo y cariño,*

*Y para que no digan que no pude llegar a una primera meta vamos por las siguientes.*

*A Omar, Concha y Regina*

*El triunfo no es de una sola persona es de varias gracias por acompañarme en este primero*

*A mi Tío*

† Gonzalo Sánchez Vázquez †

*Me enseñaste que una piedra no es nada en el camino, sino todo lo contrario una piedra en el camino es una fuente de sabiduría de la cual hay que aprender y superar.*

*A una Gran Señora*

† Elvia †

*El pegar, el golpear no es lo mismo, que lucha por una vida mejor, aunque la adversidad de las enfermedades se ponga enfrente de nosotros.*

*A mis Profesores de la FESC.*

*Porque maestro tendré que empezar no lo sé, hay muchos en mi mente y corazón, de los cuales aparte de aprender un despeje, comprender una reacción, etc. Me brindaron su mano como un amigo (a) gracias por sus consejos de vida que me brindaron. Ofelia, Marina, Guillermina, Patricia, Bertha, Lidia, Paula, Rosario, Celestino, Sambrano, Solano, Sanabria, Merino. Y que dicen solamente los profesores son los que trabajan aquí, también las secretarias trabajan por eso a ellas les doy una aplauso Esther, Trinidad y Martha.*

***A toda la Generación de Ingenieros Químicos 30,***

*Hay cosas que no se olvidan cosas buenas o cosas malas yo no fui el mejor de los compañeros de esta generación pero tampoco fui el peor, gracias por enseñarme quienes si eran mis verdaderos amigos.*

*Gracias por estar en las buenas y en las malas.*

*Lorena de Lucio Pereira, Jaime Rosas*

*Mariana Viquez, Elida, Maribel, Nayeli*

*Martin, Diego, Luis, David, Juan Alberto, Gabino.*

***A las Generaciones de Ingenieros Químicos 28,29, 31, 32, 33.***

*Karen, Lina, Cesar, Nabor, Ángel (el Caballo), Guillermo (El Popochas), Selva, Armando, Agustín, Rodrigo, Nancy, Jessica, Mosén, Nayeli.*

***A la Generación de Químicos 29, 30, 31.***

*Elideth, Jessica, Betel, Eugenia, Josefina, Saúl, Darío.*

***A las Generaciones de QFB, I.A, Q.I, 28,29, 31, 32, 33.***

*Orquídea, Dana, Eva, Aiko, Ninel, Vanesa, Karen, Leticia.*

***I.Q. Lorena de Lucio Pereira***

*Que te puedo decir eres, algo que nunca se me va olvidar y espero que a ti tampoco, como nació nuestra amistad, gracias a David, pero en fin eso no se puede contar solo nosotros lo sabremos, sabes que eres una de mis mejores amigas y por eso te deseo lo mejor del mundo.*

***c. Dra. Elideth Elvira Martínez Valdez***

*Hay muchas cosas que te quiero decir has hecho que esta amistad pase de ser una amiga, a hermana a la cual he pasado admirar por sus triunfos y éxitos, gracias por compartirlos y por tus consejos.*

***Dr. Sharma, Dra. Ivonne y Dr. Diego***

*Primero que nada gracias por su apoyo incondicional que me brindaron en la estancia en el laboratorio, por sus sabios consejos, gracias a ellos pude cerrar este ciclo de mi vida*

### *Anahi Yarime y Ruth*

*Hay días en que nos encontramos solos, solo buscamos una mano o un hombro para recargarnos , pero cuando pensamos que las cosas ya no pueden estar más mal y nos pasan más cosas, solo hay que recordar que hay una persona cerca que las apoya siempre y nunca las va a dejar solas, ya que son 2 chicas que conozco y saben lo que opino de ustedes, demostrándome de lo que son capaces día con día, solo les deseo a cada una de ustedes el mayor éxito tanto en su vida profesional como en su vida personal.*

*Por último pero no menos importante a un taller que para muchos podrían decir que puede ser una pérdida de tiempo, otros dirán miles de cosas del taller, pero yo diré que encontré retos que nunca me imagine, a que taller me refiero, es el taller de Origami dirigido por la Profesora Leticia Cruz Santos, gracias por su apoyo incondicional y a los compañeros que encontré que le gustan los retos igual o más que a mí.*

*Germán, Las Gabys, Anahi Yarime, Itxi, Guadalupe, Patricia, Ivonne,*

*Angélica, Elena, Jeymi.*

*LA VENTAJA ESENCIAL NO SER PASAJERO SINO UN  
PERDURABLE DEPOSITO DE PENSAMIENTOS Y  
SABERES ACCIONES SENTIMIENTOS Y FANTASIAS DE LA  
HUMANIDAD SIEMPRE DISPUESTOS A ABRIRSE DE  
NUEVO.*

## Índice

|  |           |
|--|-----------|
| Introducción   | 1         |
| <b>I. Alquinilcetonas</b>                                      | <b>1</b>  |
| 1. Generalidades   | 2         |
| 2. Síntesis de $\alpha$ -alquinilcetonas                       | 3         |
| a) Por acilación de acetilenos metálicos                       | 3         |
| b) A partir de alquiniiltrimetilsilano                         | 6         |
| c) Por oxidación $-\alpha$ - de un alquino                     | 7         |
| d) Empleando un complejo alquiniil-vanadio                     | 8         |
| e) A partir de carbinoles y glicoles                           | 8         |
| <b>II. Diciclopentadienil Hierro</b>                           | <b>10</b> |
| 1. Descubrimiento de Diciclopentadienil-Hierro                 | 11        |
| 2. Determinación de la estructura de Diciclopentadienil-Hierro | 12        |
| 3. Síntesis de ferroceno                                       | 15        |
| 4. Propiedades de ferroceno                                    | 16        |
| a) Propiedades electroquímicas                                 | 16        |
| b) Propiedades estructurales                                   | 16        |
| c) Quiralidad del ferroceno                                    | 17        |
| d) Reactividad del ferroceno                                   | 19        |
| 5. Aplicaciones  | 21        |
| a) Polímeros con ferroceno.                                    | 21        |

|  |    |
|--|----|
| b) Derivados de ferroceno en Medicina.           | 22 |
| a. Biosensores.                                  | 22 |
| b. Agentes antitumorales.                        | 22 |
| <b>III. Oxocinonas</b>                           | 24 |
| 1. Generalidades sobre compuestos heterocíclicos | 25 |
| 2. Nomenclatura de oxocinonas                    | 26 |
| 3. Método de síntesis                            | 31 |
| a) A partir de $\delta$ -lactonas                | 31 |
| b) A partir de $\alpha$ -diazocetona             | 32 |
| <b>IV. Objetivos</b>                             | 34 |
| <b>V. Sección experimental</b>                   | 36 |
| 1. Reactivos y disolventes                       | 37 |
| 2. Técnicas experimentales                       | 37 |
| a) Síntesis de $\alpha$ -alquínilcetonas         | 37 |
| b) Síntesis de ferrocenil-oxocinonas             | 39 |
| c) Purificación de productos                     | 41 |
| 3. Descripción del equipo                        | 41 |
| <b>VI. Resultados y Análisis de Resultados</b>   | 43 |
| 1. $\alpha$ -alquínilcetonas                     | 44 |
| 2. Oxocinonas                                    | 52 |
| <b>VII. Conclusiones</b>                         | 53 |
| <b>VIII. Bibliografía</b>                        | 55 |

# ***INTRODUCCIÓN***

---

---

## INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica, una área importante en la química, está enfocada a encontrar y desarrollar nuevos productos químicos utilizando métodos de obtención sencillos y prácticos, con el fin de que estos puedan ser utilizados en la industria petroquímica, agroquímica, alimenticia y farmacéutica. Dentro de la rama farmacéutica, existe en la actualidad un gran interés por encontrar sustancias que funcionen como fármacos en contra de diversas enfermedades que hoy en día son muy frecuentes en los seres humanos. La mayor parte de estas sustancias contienen en su estructura anillos heterocíclicos que constituyen una clase de compuestos de gran importancia para la vida, ya que pueden ejercer efectos sobre la actividad fisiológica, de igual manera como ocurre con compuestos bioquímicos y de origen natural.

En la parte introductoria de este manuscrito, capítulo I y II, se describen las generalidades, propiedades estructurales, los métodos de síntesis más comunes, así como el tipo de reacciones que pueden sufrir los compuestos, alquilacetonas y dicitlopentadienil-Hierro, que se utilizan como materias primas en la síntesis de oxocinonas. En el capítulo III se hace referencia a los compuestos de carácter heterocíclico, clasificación a la que pertenecen las oxocinonas, en este se indica la nomenclatura y los métodos de síntesis reportados para este tipo de heterociclos. Enseguida, en el capítulo IV se muestran los objetivos que se plantearon al inicio de este trabajo experimental. En el Capítulo V se describen las técnicas

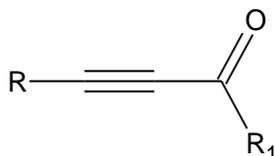
experimentales que se realizaron para efectuar la síntesis de alquinilcetonas y del producto heterocíclico, así como también se hace mención de las técnicas empleadas para la separación y purificación de los productos. Adicionalmente se realiza una breve descripción de los aparatos empleados. A continuación en el capítulo VI se proporcionan los resultados obtenidos a través del análisis de los espectros generados por las diferentes técnicas de espectroscopia (IR, RMN-H<sup>1</sup>, RMN-C<sup>13</sup> y EM). En el capítulo VII se exponen las conclusiones que se generaron a partir de la discusión de resultados y finalmente en los capítulos VIII y IX se proporcionan las referencias bibliográficas que sirvieron de apoyo para la elaboración de este manuscrito y el anexo en donde se pueden observar los diferentes espectros generados por las técnicas espectroscópicas antes mencionadas.

## ***L $\alpha$ -ALQUINILCETONAS***

# I $\alpha$ -Alquinilcetonas

## 1. Generalidades

Las  $\alpha$ -alquinilcetonas son cetonas acetilénicas su estructura general se observa en el esquema 1.1, en donde los grupos R y R<sub>1</sub> pueden ser grupos alquilo o arilo.



Esquema 1.1 Estructura general de las  $\alpha$ -alquinilcetonas

Estos compuestos son estables a una temperatura que oscila entre 0 y 20 °C. su estado físico es sólido o líquido. Presentan una coloración diferente dependiendo de la naturaleza del sustituyente, alquilo o fenilo. Estas cetonas poseen marcadas propiedades lacrimógenas principalmente las que contienen libre el grupo etinil es decir R=H, adicionalmente estas alquinilcetonas forman acetiluros con sales amoniacales de cobre y plata que atacan al cobre metálico con marcada rapidez. El hecho de que estas cetonas acetilénicas liberen metano cuando reaccionan con yoduro de metil magnesio a temperaturas ordinarias, es fuerte evidencia de la alta reactividad del átomo de hidrógeno etilínico. Estos compuestos carbonílicos  $\alpha, \beta$ - acetilénicos no muestran una tendencia apreciable a la polimerización, pero si tienen una variedad de reacciones de adición. Estos compuestos bifuncionales pueden sufrir reacciones sobre el sistema insaturado del triple enlace o bien sobre el grupo carbonilo, por tanto este tipo de cetonas representan sustratos muy útiles en síntesis orgánica, en donde una aplicación

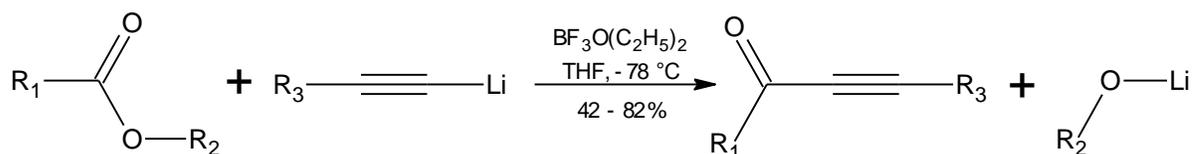
importante es la elaboración de heterocíclicos con actividad biológica. Es por ello que se ha dirigido cierto interés a la síntesis de este tipo de cetonas alquinílicas, como se describe a continuación.

## 2. Síntesis de $\alpha$ -alquinilcetonas

### a) *Por acilación de acetilenos metálicos*

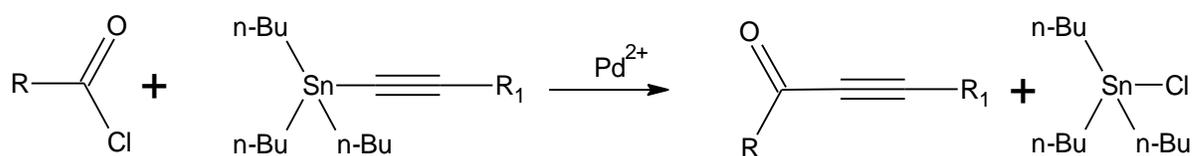
Esta ruta de síntesis de alquinilcetonas por acilación de acetilenos metálicos (Li, Mg, Cu, Cd, Sn, Zn) con derivados de ácidos carboxílicos, como: anhídridos, ésteres y amidas, usualmente requiere un catalizador. Además los acetiluros de litio reactivos necesitan una cantidad equimolar de éterato ( $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ). 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  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en presencia de éterato de trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ), esta reacción es rápida. A pesar de que los ésteres alifáticos dan las alquinilcetonas correspondientes con un buen rendimiento, los ésteres  $-\alpha, \beta-$  insaturados y los aromáticos no reaccionan. La reacción general se observa en el esquema 1.2.



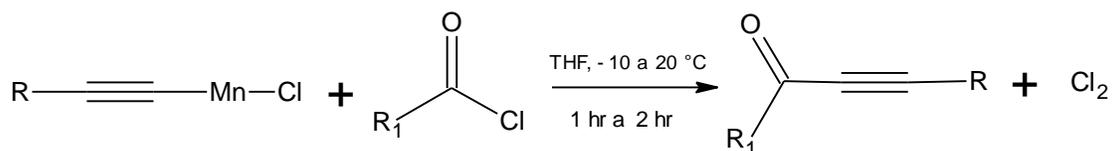
Esquema 1.2 Reacción propuesta por Yamaguchi

Logue<sup>2</sup> describe la síntesis a partir de una variedad, de  $\alpha$ -alquini-tributilestanatos, con cloruros de acilo para producir  $\alpha$ -alquini-etonas en presencia de catalizadores de paladio, como se observa en el esquema 1.3.



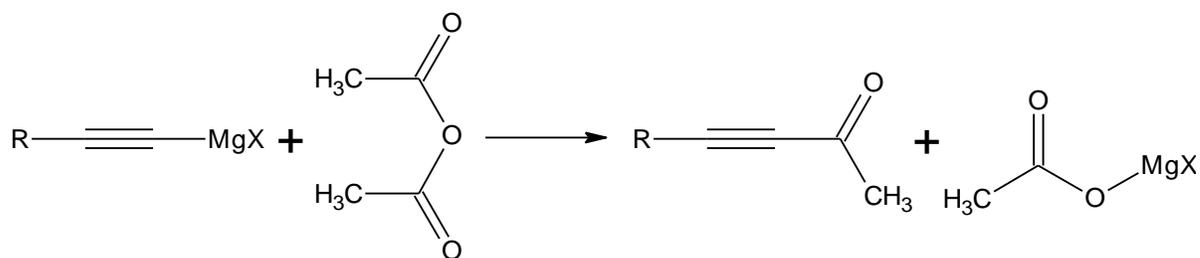
Esquema 1.3 Reacción propuesta por Logue

Cahiez<sup>3</sup> reportó que los cloruros de alquini manganeso reaccionan con cloruros de ácido carboxílico en THF (tetrahidrofurano) para dar las correspondientes cetonas, tal como se observa en el esquema 1.4.



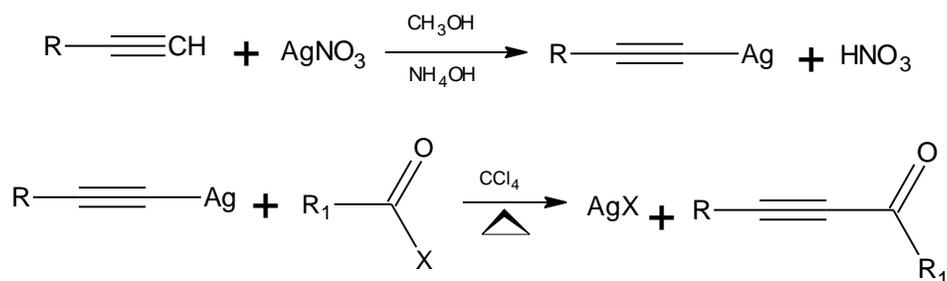
Esquema 1.4 Reacción propuesta por Cahiez

Kroeger<sup>4</sup> encontró un exitoso método para la preparación de alquini-etonas involucrando el uso de reactivos acetilénicos de Grignard y anhídrido acético. La cetona se forma de acuerdo con la siguiente reacción como se describe en el esquema 1.5.



Esquema 1.5 Reacción propuesta por Kroeger

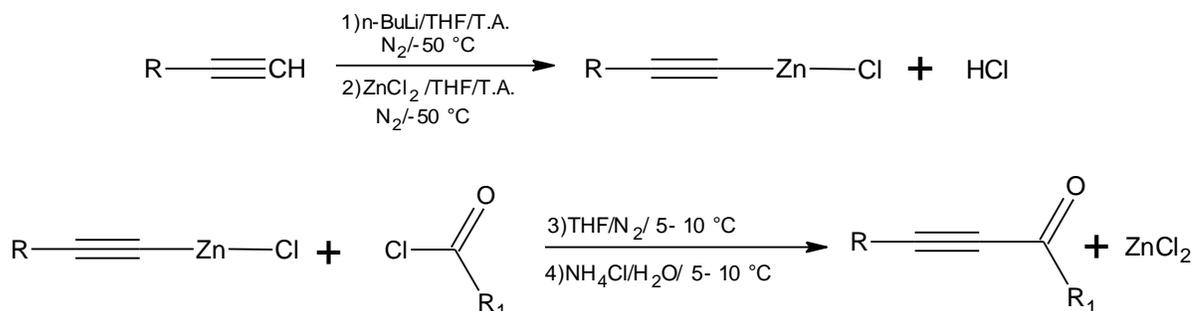
Davis<sup>5</sup> y sus colaboradores encontraron la manera de sintetizar alquínilcetonas a partir de alquinos y halogenuros de ácido en presencia de nitrato de plata mediante las reacciones siguientes, como se indica en el esquema 1.6.



Esquema 1.6 Reacción propuesta por Davis

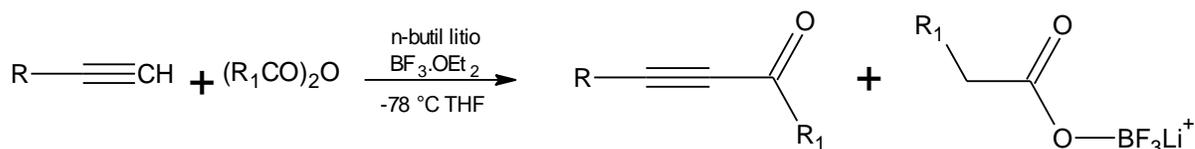
Dado que Davis<sup>5</sup> no lo menciona, esto es bajo la suposición de que no se forma el complejo incoloro  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_4]^+$ .

Otro método propuesto por Brandsma<sup>6</sup> para la síntesis de alquínilcetonas consiste en usar halogenuros de alquínil zinc, los cuales se hacen reaccionar con haluros de ácido, como se observa en el esquema 1.7.



Esquema 1.7 Reacción propuesta por Bandsma

Especial atención merece el procedimiento propuesto por Brown<sup>7</sup>, ya que es la base del método utilizado en esta tesis. Consiste en la acilación de acetiluros de litio, preparados a partir de alquinos terminales 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>). Esquema 1.8.

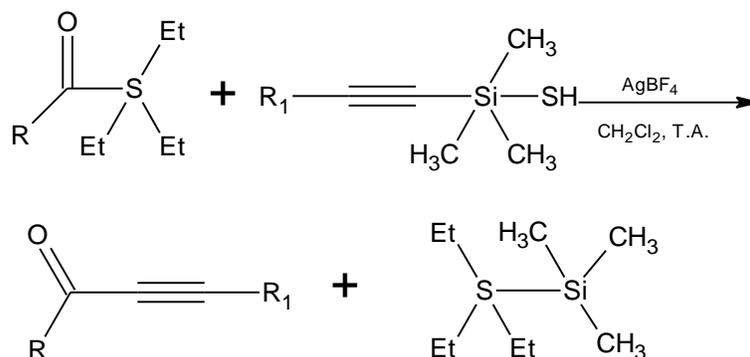


Esquema 1.8 Reacción propuesta por Brown

**b) A partir de alquiltrimetilsilano**

Estos métodos incluyen reacciones de alquiltrimetilsilano con cloruros de ácido o con un ester-tiol en presencia de un ácido de Lewis. Por ejemplo, Kawanami<sup>8</sup> menciona en su artículo el siguiente procedimiento. En presencia de tetrafluoroborato de plata (AgBF<sub>4</sub>), S-etil carbotioatos reaccionan con

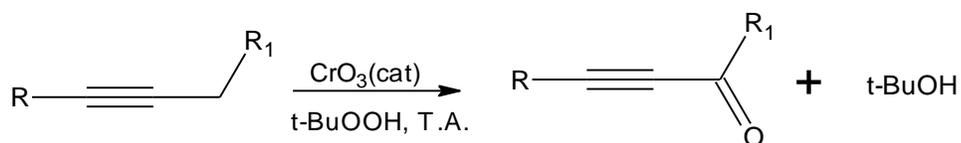
$\alpha$ -alquiltrimetilsilanos para dar las cetonas acetilénicas correspondientes. Los esteres tioles actúan como agentes de transferencia del grupo acilo. La reacción se observa en el esquema 1.9.



Esquema 1.9 Reacción propuesta por Kawanami

c) **Por oxidación  $\alpha$  de un alquino**

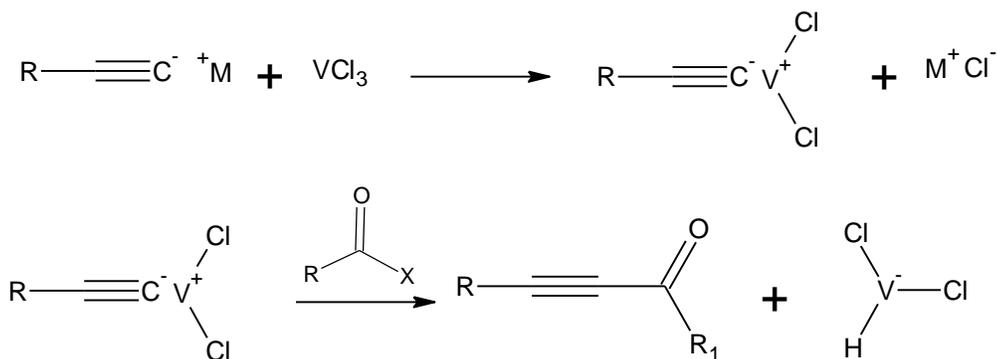
Otro método es la oxidación  $\alpha$  de un alquino con un complejo de piridina-trióxido de cromo, cromato de sodio o ter-butil hidroperóxido, catalizado con óxido de cromo VI. Por ejemplo, usando t-BuOOH con  $\text{CrO}_3$  como catalizador, Muzart<sup>9</sup> observo la oxidación  $\alpha$  regioselectiva de alquinos a alquincetonas a temperatura ambiente con buenos rendimientos, tal como se observa en el esquema 1.10.



Esquema 1.10 Reacción propuesta por Muzart

d) **Empleando un complejo alquinil-vanadio**

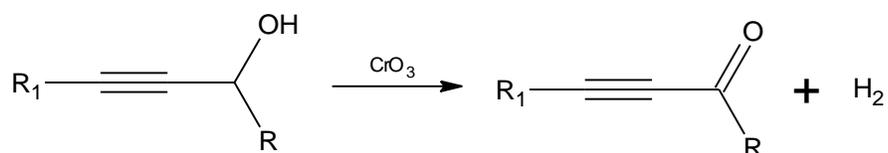
Hirao<sup>10</sup> emplea un método que consiste en la reacción de un acetiluro metálico con cloruro de vanadio (III) seguido de una adición nucleofílica a un derivado de ácido carboxílico esquema 1.11.



Esquema 1.11 Reacción propuesta por Hirao

e) **A partir de carbinoles y glicoles**

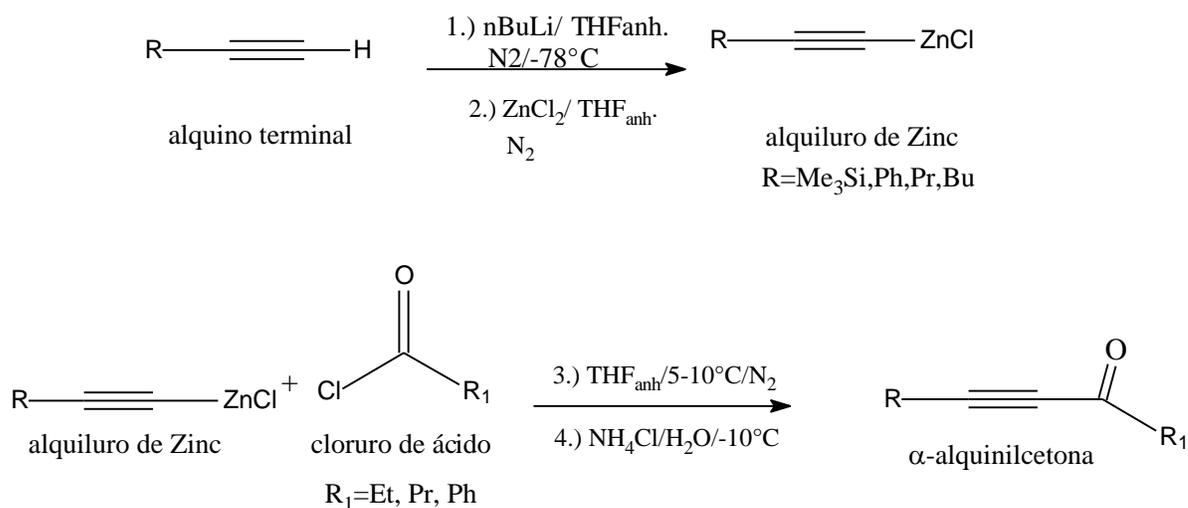
Kenneth<sup>11</sup> mencionó la disponibilidad de carbinoles acetilénicos y glicoles e hizo investigación de su oxidación, especialmente de los etinil carbinoles alifáticos con trióxido de cromo y obtuvo buenos rendimientos, como se indica en el esquema 1.12.



Esquema 1.12 Reacción propuesta por Kenneth

Entre los diferentes métodos de síntesis se eligió el método de Brown<sup>7</sup> porque la reacción es rápida e involucra un número menor de reactivos que además tienen un costo bajo en comparación a los otros métodos citados.

La reacción se llevo a cabo utilizando cuatro alquinos terminales, tres de ellos alifáticos y uno aromático, con tres cloruros de ácido, dos alifáticos y uno aromático. El esquema general para la reacción es el siguiente, esquema 1.13.



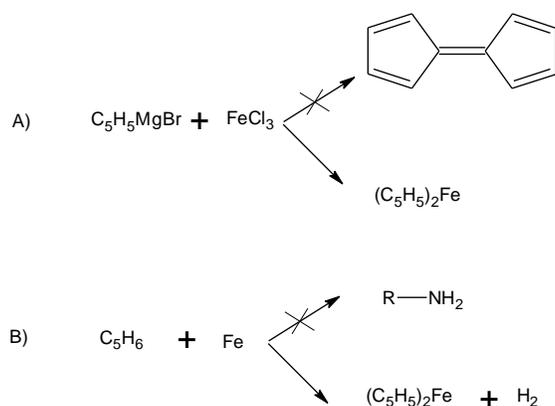
Esquema 1.13 Esquema general de la síntesis de  $\alpha$ -Alquinilcetonas

## **II.DICICLOPENTADIENIL HIERRO**

## II. Diciclo-pentadienil Hierro

### 1. Descubrimiento de diciclo-pentadienilhierro

El descubrimiento del compuesto diciclo-pentadienilhierro a principios de los años cincuenta, marcó el inicio de una revolución en el campo de la química organometálica. Dos grupos de investigación de manera independiente sintetizaron el mismo producto por casualidad mientras están trabajando en otros campos de la química. El primero de ellos *Kealey* y *Pauson*, (Diciembre de 1951),<sup>12</sup> tratando de obtener fulvaleno a partir de bromuro de ciclo-pentadienilmagnesio y tricloruro de hierro, obtuvieron unos cristales de color naranja cuyo análisis elemental correspondía a la fórmula  $C_{10}H_{10}Fe$ , como se muestra en el esquema 2.1. Al mismo tiempo, *Miller* et. al. (Enero de 1952)<sup>13</sup> trabajando en la síntesis de aminas obtienen el mismo compuesto por reacción directa de ciclo-pentadieno con hierro, en presencia de óxidos de aluminio, potasio o molibdeno a 300 °C. Ambos grupos coincidían en que el producto obtenido era estable al aire, sublimable, con un punto de fusión de 173 °C, muy soluble en disolventes orgánicos e insoluble en agua.

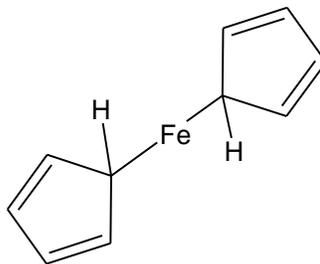


*Esquema 2.1 Preparación por casualidad de dicitropentadienilhierro por A)*

*Kealey y Pauson, B) Miller et. al.*

## 2. Determinación de la estructura del dicitropentadienil-hierro

La primer estructura propuesta para este compuesto consistía en dos anillos de ciclopentadienilo planos unidos a un átomo central de hierro destacando el carácter covalente, de los enlaces como se representa en el esquema 2.2. Esta química pronto despertó el interés de muchos grupos de investigación, de modo que la estructura de este compuesto no tardó en resolverse. En primer lugar había algunos hechos que no podían ser explicados considerando dos enlaces sigma en el compuesto  $C_{10}H_{10}Fe$ , por ejemplo las propiedades térmicas y químicas. Además el enlace sigma entre el fragmento metálico y el orgánico debería ser relativamente inestable y la volatilidad observada no podía ser consecuencia de una interacción iónica.



Esquema 2.2 Primera propuesta para la estructura de ferroceno

En la Universidad de *Harvard*, *Wilkinson* y *Woodward*, utilizaron métodos químicos, físicos y espectroscópicos para determinar la estructura correcta del dicitriclopentadienilhierro,<sup>14</sup> mientras que independientemente *Fischer* y *Pfab* emplearon cristalografía de rayos-X sobre monocristal.<sup>15</sup> *Wilkinson* sugirió que los diez átomos de carbono debían contribuir del mismo modo al enlace con el hierro y en base a ello formula una estructura con dos anillos ciclopentadienilo paralelos y el átomo de hierro en el centro de ambos como si fuera un “sandwich”. De este modo, el enlace parecía muy fuerte debido al solapamiento entre los orbitales *d* del metal y los electrones  $\pi$  de los orbitales *p* del ciclopentadienilo. Para corroborar su hipótesis, se realizaron medidas de infrarrojo, ultravioleta, susceptibilidad magnética y medidas del momento dipolar, llegando a la conclusión de que existía un único tipo de enlace C-H, además de que el compuesto era diamagnético, sin electrones desapareados y que el momento dipolar efectivo era cero. Esta información indicaba que la estructura tipo sandwich debería ser correcta. Unos meses más tarde los estudios cristalográficos de *Fischer* corroboraron inequívocamente la estructura propuesta. Aunque este tipo de enlace había sido propuesto con anterioridad, no había ninguna prueba de su existencia hasta

entonces. El descubrimiento y reconocimiento de este nuevo tipo de enlace entre fragmentos orgánicos insaturados y metales, marcó un hito en la química organometálica. Hoy en día resulta difícil de comprender el impacto que tuvo la revolucionaria estructura del dicitlopentadienilhierro, al cual posteriormente se le llamo ferroceno. A continuación se describen las primeras impresiones de *J. D. Dunitz*, químico contemporáneo famoso por sus estudios estructurales y también por los trabajos sobre la estructura del ferroceno.<sup>16</sup>

“One afternoon, I opened the Library copy of JACS [in Cambridge, England] and come across R. B. Woodward’s proposal that the molecule consists of two parallel cyclopentadienyl rings with the iron atom sandwiched between them. I was skeptical. Nothing like this had never been seen before. On my way out of the Library I met Leslie [Orgel] and asked if he had seen this astonishing proposal. He was as skeptical as I was. When we found that the compound was relatively easy to prepare in crystalline form, I decided to determine its crystal structure and so demonstrate the incorrectness of the proposed molecular structure. Within a few weeks, it became clear to us that Woodward’s proposal was correct after all. There was no doubt about it.”

Muy pronto se extendió la química de los compuestos tipo sandwich a otros metales de transición, como por ejemplo cobalto y níquel, poniendo de manifiesto que este tipo de enlace no era único para el hierro. *Woodward* descubrió que los ciclopentadienilo eran de una naturaleza lo suficientemente aromática como para dar reacciones de sustitucion de *Friedel-Crafts*. Esta y otras similitudes entre los anillos de ciclopentadienilo (Cp) y el benceno, condujo a uno de sus estudiantes postdoctorales, *Mark Whiting*, a darle el nombre de ‘*ferroceno*’, extendiéndose

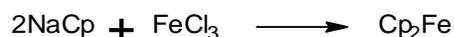
luego esta nomenclatura a todos los metales que formaban este tipo de compuestos denominados *metallocenos*.

Por el trabajo realizado en la química de los compuestos tipo sandwich y su contribución al desarrollo de la química organometálica, *Wilkinson* y *Fischer*, compartieron el premio Nobel de química en 1973.

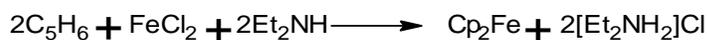
### 3. Síntesis de ferroceno

Las vías por las que se puede preparar el ferroceno son numerosas, las más habituales son las que se muestran en el esquema 2.3. Cabe destacar que es un compuesto relativamente barato, que se fabrica comercialmente, fácil de aislar en forma cristalina mediante recristalización, muy soluble en disolventes orgánicos, insoluble en agua y estable al aire.

i) A partir de una sal de Cp y una sal metálica.



ii) A partir de Cp y una sal metálica.



iii) A partir de Cp con hierro metálico



Cp=ciclopentadienilo

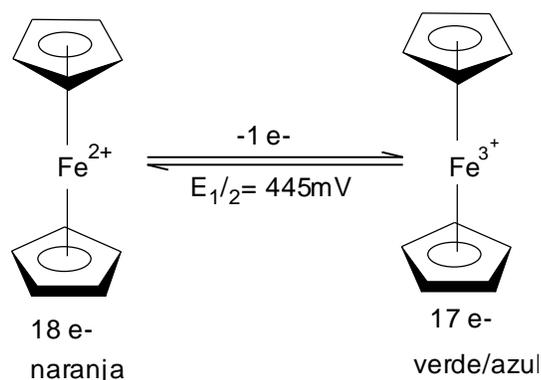
2

Esquema 2.3 Reacciones de síntesis de ferroceno

#### 4. Propiedades del ferroceno

##### a) *Propiedades electroquímicas.*

El ferroceno se puede oxidar fácilmente para dar ferricinio [catión dicitlopentadienilhierro (III)] de color verde-azul en disoluciones diluidas o rojo-sangre en disoluciones concentradas. En el esquema 2.4 se esquematiza este proceso. La oxidación del ferroceno se puede conseguir de varias maneras: electroquímicamente, fotoquímicamente o por agentes oxidantes, como pueden ser  $HNO_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $I_2$ ,  $Ag^+$  y *N-Bromosuccinamida*. La solubilidad del ferricinio depende del contraión utilizado siendo en cualquier caso mucho más insoluble que el ferroceno.



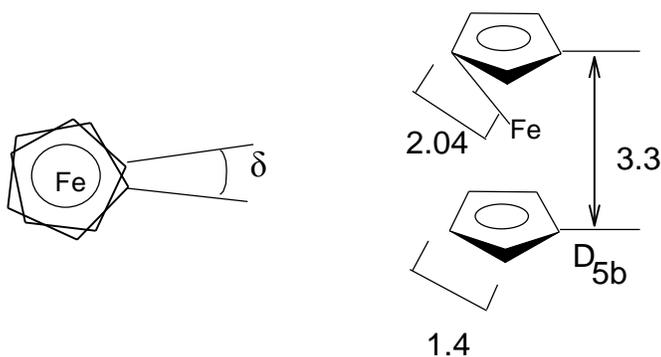
Esquema 2.4 Proceso redox en el Ferroceno

##### b) *Propiedades estructurales.*

Los primeros estudios cristalográficos del ferroceno indicaban que a temperatura ambiente éste cristaliza como un sistema monoclinico adoptando una conformación alternada con una simetría molecular  $D_{5d}$ .<sup>15</sup> Estudios posteriores han demostrado que esta estructura no es correcta y que el ferroceno presenta

polimorfismo. A una temperatura inferior a 164 °K el ferroceno cristaliza como sistema triclinico con una conformación pseudo-eclipsada, desviación  $\delta = 9^\circ$ . En el esquema 2.5 se define el ángulo  $\delta$  y las distancias más características. Por debajo de 110 °K la cristalización del ferroceno es orto róbica con una conformación totalmente eclipsada y simetría molecular  $D_{5h}$ .<sup>16</sup>

Estudios teóricos demuestran que la forma eclipsada del ferroceno es ligeramente más estable (2.78 KJ/mol) que la forma alternada. Estos cálculos han sido corroborados de forma experimental obteniendo energías para la barrera rotacional de 3.8 KJ/mol. La diferencia de energía tan pequeña entre ambos isómeros justifica la existencia de ambos confórmeros, con simetrías  $D_{5b}$ .



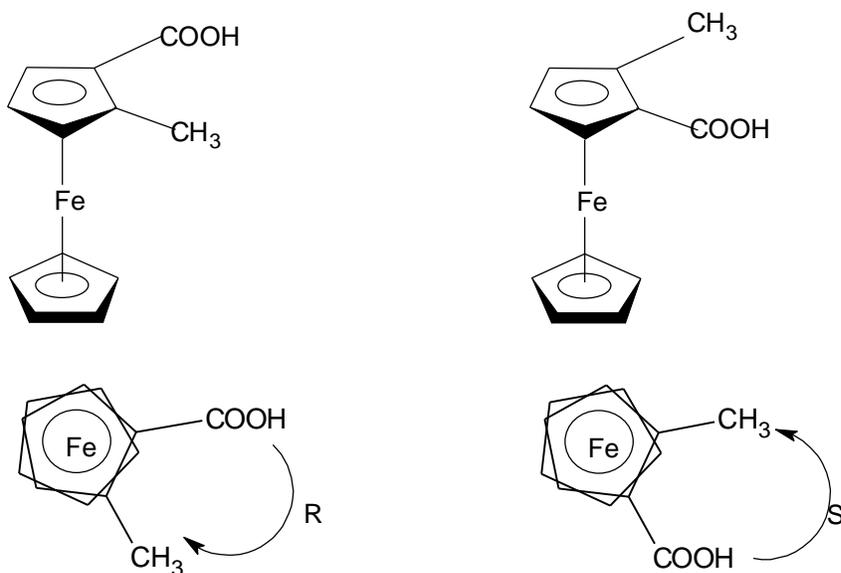
Esquema 2.5 estructura pseudo-eclipsada y eclipsada del ferroceno

### c) **Quiralidad del ferroceno.**

Estudios de reactividad con ferroceno ponen de manifiesto que su comportamiento es en muchos aspectos similar al de los sistemas aromáticos. Sin embargo la estereoquímica del ferroceno es muy diferente. En concreto los derivados del ferroceno con al menos dos sustituyentes diferentes en el mismo

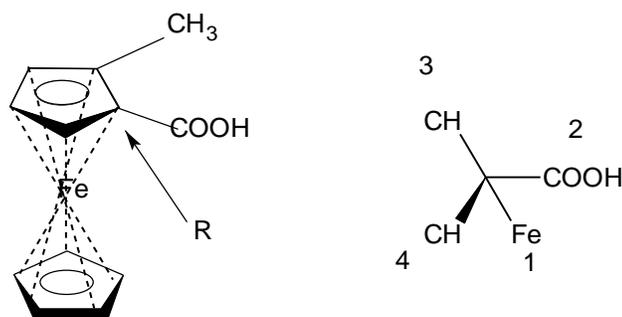
anillo no son superponibles con su imagen especular, es decir, son quirales. El primer compuesto que se sintetizó de este tipo fue el ácido 1,3-dimetilferrocenocarboxílico en 1962.<sup>17</sup>

Hoy en día existe aún cierta controversia a la hora de asignar la nomenclatura de los enantiómeros en los metalocenos, si bien son dos los procedimientos más empleados. En primer lugar el trabajo desarrollado por *K. Schlögl* sugiere que este tipo de isomería es un ejemplo de quiralidad plana.<sup>18</sup> Los descriptores quirales se pueden asignar del siguiente modo. El observador tiene que colocar la molécula de modo que el anillo Cp sustituido este mas cercano a este. Luego los sustituyentes se ordenan siguiendo las reglas de prioridad de *Cahn-Ingold-Prelog* (*CIP*) y finalmente si la rotación se produce en el sentido de las manecillas del reloj, se dice que es *R* y si es al contrario *S*, como se ilustra en el esquema 2.6.



Esquema 2.6 enantiómeros del ácido 2-metil-ferrocenocarboxílico

Otro modo utilizado en la nomenclatura de estos sistemas se debe a *Cahn-Ingold-Prelog*, el cual está localizado en su tratado básico sobre estereoquímica de 1966.<sup>19</sup> La sugerencia de estos autores es reducir la quiralidad plana del ferroceno a una quiralidad central, considerando enlaces simples entre los átomos de carbono del anillo y el hierro. De este modo puede observarse que cada uno de los carbonos sustituidos de los anillos de *Cp* forma un tetraedro distorsionado. El carbono que se utiliza para describir la quiralidad es aquel que está enlazado al grupo de mayor prioridad como se muestra en el esquema 2.7



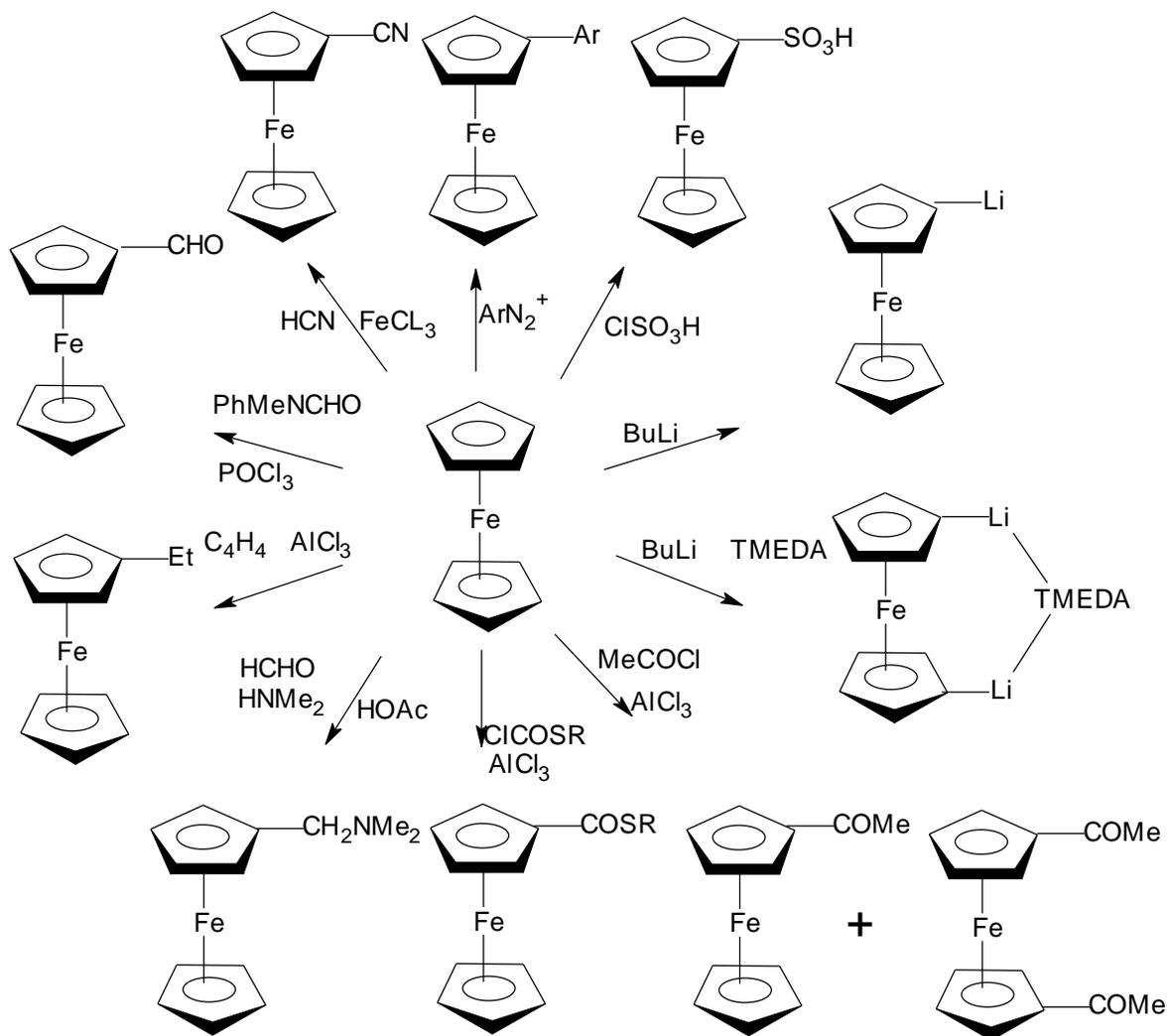
Esquema 2.7 Nomenclatura según el modelo propuesto por CIP

Hay que destacar que dependiendo del sistema utilizado llegaremos a soluciones opuestas. En muchos de los trabajos sobre ferrocenos quirales se utiliza la quiralidad plana, pero no es una nomenclatura general, de modo que para evitar confusiones es conveniente hacer referencia al sistema de nomenclatura utilizado, haciendo uso de subíndices (*Sp* o *Rp*).

#### d) **Reactividad del ferroceno**

Una de las características fundamentales del ferroceno es que se comporta como un sistema aromático, debido a la aromaticidad proporcionada por los anillos

ciclopentadienilo. De este modo la química orgánica del ferroceno se basa y se puede predecir en términos de la aromaticidad de los anillos ciclopentadienilo. En el esquema 2.8 se muestran algunas de las reacciones orgánicas más significativas del ferroceno.



Esquema 2.8 Reacciones orgánicas mas significativas del ferroceno

## 2.5 Aplicaciones

Sin duda alguna la importancia del ferroceno y sus derivados reside en la gran cantidad de aplicaciones que poseen. La estabilidad, sus propiedades físicas y químicas le otorgan características especiales que hacen muy factible su utilización en muchas áreas de la química. A continuación se describen algunas de las aplicaciones más importantes del ferroceno, por ejemplo su utilización en el campo de la medicina, catálisis y síntesis asimétrica.

### a) **Polímeros con ferroceno.**

Dentro del campo de los materiales poliméricos están adquiriendo gran importancia los polímeros que contienen metales en su estructura, debido a las propiedades que presentan en comparación con los polímeros orgánicos tradicionales. Como muestra de estas propiedades cabe destacar la conductividad eléctrica (posible superconductividad), el comportamiento magnético, el aumento de la estabilidad térmica, propiedades ignífugas y las características ópticas como los efectos de óptica no lineal (*ONL*). En particular, la estabilidad y el comportamiento redox del ferroceno y sus derivados han producido su incorporación en muchas estructuras poliméricas. La síntesis de estos polímeros se ha realizado fundamentalmente a través de dos metodologías: *i*) a partir de la funcionalización de los polímeros orgánicos tradicionales, de modo que sea fácil la introducción del fragmento metálico. *ii*) a partir de la introducción de fragmentos polimerizables en los derivados metálicos.

## b) **Derivados de Ferroceno en Medicina.**

### i) ***Biosensores.***

Uno de los biosensores más importantes es el correspondiente a la glucosa. No solo por su utilización en procesos biotecnológicos como el control de procesos de fermentación, sino también en el campo de la medicina. Se utiliza por ejemplo para medir la glucosa en sangre en el diagnóstico del estado de la diabetes y de la hiperglucemia. La oxidación de la glucosa por la enzima glucosa oxidasa (*GOD*) para dar gluconato es sensible y específica, y de este modo, apropiada para la determinación de la glucosa con sensores. El resultado de la reacción bioquímica entre la enzima y la glucosa puede ser evaluado a través del oxígeno consumido o del peróxido de hidrógeno formado. Sin embargo la medida electroquímica directa del producto oxidado esta impedida debido a que el enzima no reacciona con las superficies del electrodo directamente y también allí puede ser disuelto el oxígeno de las muestras. Así pues, se puede utilizar un mediador redox para facilitar la oxidación de la glucosa en condiciones catalíticas. Por oxidación de la forma reducida de la *GOD* puede saberse la cantidad de glucosa transformada en gluconato. El par ferroceno/ferricinio puede actuar como mediador permitiendo la determinación electroquímica de la glucosa a través de unos ciclos electroquímicos encadenados.

### ii) ***Agentes antitumorales***

Algunos derivados del ferroceno han mostrado poseer propiedades antitumorales muy buenas, como por ejemplo el ferricinio. Las sales derivadas de ferricinio solubles en agua son agentes eficaces en el tratamiento del tumor *Ehrlich*

*Ascites*, llegando a unos niveles de curación de entre el 70 y el 100 %. Otros tumores inhibidos por el ferricínio son el melanoma *B16*, *carcinoma colon 38* y el *carcinoma de pulmón de Lewis*.

### ***III. OXOCINONAS***

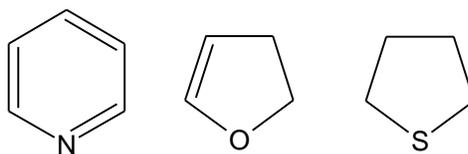
---

---

### III. Oxocinonas

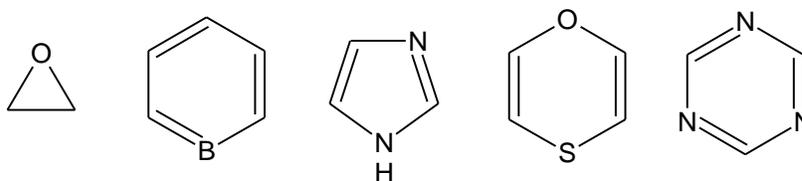
#### 1) Generalidades sobre compuestos heterocíclicos

Los compuestos heterocíclicos son aquellos que contienen en su estructura cíclica al menos un átomo diferente a carbono, a estos átomos se les denomina heteroátomos y los más frecuentes son: oxígeno, nitrógeno y azufre, algunos ejemplos de tales compuestos son los que se muestran en el esquema 3.1.



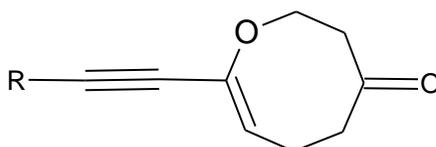
Esquema 3.1.

La estructura de estos compuestos claramente indica que los heterocíclicos pueden ser aromáticos, insaturados o bien saturados. Se conocen heterociclos en donde el heteroátomo es diferente a los tres antes mencionados, por ejemplo B, P, Si, Te, Al, etc, aunque estos son menos comunes. Los compuestos heterocíclicos pueden contener uno o más heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes, además las estructuras cíclicas pueden contener desde 3 hasta aproximadamente 10 átomos, aunque los mas frecuentes son los compuestos que contienen de 5 a 8 átomos. Algunos ejemplos de estos compuestos se indican en el esquema 3.2.



Esquema 3.2

Dentro de este enorme grupo de compuestos se encuentran clasificadas las oxocinonas, compuestos cuya síntesis se desea llevar a cabo y cuya estructura cíclica está formada por un anillo de ocho miembros (átomos) conteniendo un átomo de oxígeno como integrante del ciclo, adicionalmente presenta dos grupos funcionales internos: un doble enlace y un grupo carbonilo. También en posición externa presenta otro grupo funcional: un alquino. Esquema 3.3.



Esquema 3.3.

El compuesto a sintetizar presenta cierto interés debido a la presencia de diferentes grupos funcionales que pueden exhibir su reactividad propia y con ello conducir a la formación de una diversa variedad de derivados.

## 2) Nomenclatura de oxocinonas

Los nombres de los compuestos heterocíclicos se obtienen a partir de la combinación adecuada de una serie de prefijos y sufijos que se establecen mediante el uso de las tablas I y II. El prefijo indica el tipo de heteroátomo presente en el compuesto, en tanto que el sufijo describe el tamaño del anillo y su grado de saturación.

La tabla I indica el prefijo que se utiliza para cada átomo así como su valencia y símbolo. Estos átomos en la tabla están ordenados de acuerdo a una prioridad descendente, es decir oxígeno es el más importante en tanto que el menos importante es el mercurio.

| <b>Elemento</b> | <b>Símbolo</b> | <b>Valencia</b> | <b>Prefijo</b> |
|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| Oxígeno         | (O)            | II              | Oxa            |
| Azufre          | (S)            | II              | Tia            |
| Selenio         | (Se)           | II              | Selena         |
| Telurio         | (Te)           | II              | Telura         |
| Nitrógeno       | (N)            | III             | Aza            |
| Fósforo         | (P)*           | III             | Fosfa          |
| Arsénico        | (As)*          | III             | Arsa           |
| Antimonio       | (Sb)           | III             | Estiba         |
| Bismuto         | (Bi)           | III             | Bisma          |
| Silicio         | (Si)           | IV              | Sila           |
| Germanio        | (Ge)           | IV              | Germa          |
| Estaño          | (Sn)*          | IV              | Estana         |
| Plomo           | (Pb)           | IV              | Pumba          |
| Boro            | (B)            | III             | Bora           |
| Mercurio        | (Hg)           | II              | Mercura        |

\* Cuando estos elementos son seguidos inmediatamente por “ino” o “ina”; “fosfa” debe ser reemplazado por fosfor, “arsa” debe ser reemplazado por arsen y “estiba” debe reemplazarse por antimon.

Tabla No. 1 Orden de prioridad descendente del heteroátomo

En la tabla 2 se observa que todos los prefijos terminan en “a”, la cual generalmente se elimina cuando se combina con el prefijo, por ejemplo.

|       |      |
|-------|------|
| Oxa   | Ox   |
| Bisma | Bism |
| Aza   | Az   |
| Germa | germ |

Tabla No. 2

La tabla 3 describe varias columnas que indican: el tamaño del anillo, la raíz del prefijo y una serie de terminaciones que corresponden al compuesto completamente insaturado y al completamente saturado, tanto para anillos que contienen nitrógeno como para aquellos que no contienen nitrógeno en su estructura cíclica, tabla 3.

| Tamaño del Anillo | Anillos con N <sub>2</sub> Insaturados (a) | Anillos con N <sub>2</sub> Saturados | Anillos sin N <sub>2</sub> Insaturados (a) | Anillos sin N <sub>2</sub> Saturados |
|-------------------|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| 3                 | irina                                      | iridina                              | ireno                                      | irano (e)                            |
| 4                 | ete  | etidina                              | ete  | etano                                |
| 5                 | ol   | olidina                              | ol   | olano                                |
| 6                 | ina (b)                                    | (c)                                  | in (b)                                     | ano (d)                              |
| 7                 | epina                                      | (c)                                  | epino                                      | epano                                |
| 8                 | ocina                                      | (c)                                  | ocino                                      | ocano                                |
| 9                 | onina                                      | (c)                                  | onino                                      | onano                                |
| 10                | ecina                                      | (c)                                  | ecino                                      | ecano                                |

(a) Corresponde al máximo número de dobles enlaces no acumulados dentro de la estructura cíclica y en la que el heteroátomo tiene el número de valencia mostrado en la tabla 1.

(b) Para fósforo, arsénico y antimonio ver la indicación de la tabla 1.

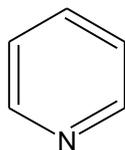
(c) Al nombre del compuesto insaturado correspondiente se le agrega como prefijo la palabra perhidro, la cual significa el máximo grado de saturación.

(d) No aplicable a silicio, germanio, estaño y plomo. En este caso perhidro es prefijo al nombre del correspondiente compuesto insaturado

(e) Las sílabas que denotan el tamaño del anillo 3, 4 o 7 a 10 son derivadas como sigue: ir de tri, et de tetra, ep de hepta, oc de octa, on de nona y ec de deca.

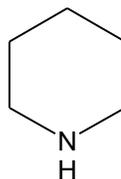
Tabla No. 3 Terminaciones (sufijos) dependientes del tamaño del anillo y si son completamente saturados o insaturados

Por ejemplo los casos de piridina y piperidina ambos nombres comunes, la primera corresponde al compuesto completamente insaturado con un número máximo de dobles enlaces que puede contener la estructura, en tanto que la segunda pertenece al compuesto completamente saturado. Los nombres sistemáticos de ambos compuestos son azina y perhidrozina.



piridina

azina



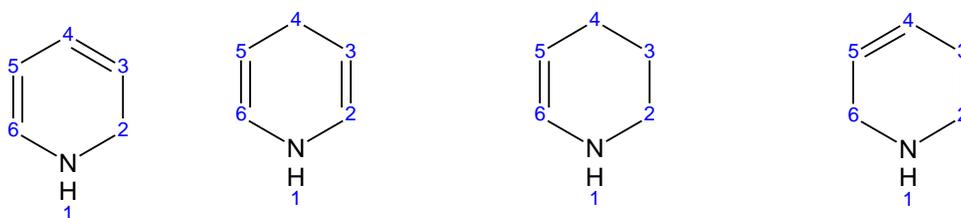
piperidina

perhidrozina

Se emplea el término perhidro que antecede al nombre del heterociclo, completamente insaturado para indicar que este presenta el grado máximo de saturación.

Para nombrar compuestos parcialmente insaturados se emplean los términos dihidro, tetrahidro, hexahidro, etc, anteceditos por los números que indican las

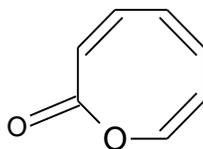
posiciones de saturación, como se observa en los compuestos del esquema 3.3. Es necesario aclarar que cuando se asigna la numeración a un compuesto heterocíclico, esta siempre inicia por el heteroátomo y cuando existen dos o más heteroátomos la numeración de estos sigue el orden oxígeno (O) más importante que azufre (S) y ambos más importantes que nitrógeno (N), lo anterior de acuerdo al orden de prioridad de la tabla I. Ejemplos de estos se presentan en el esquema 3.3.



1,2- dihidroazina    1,4-dihidroazina    1,2,3,4- tetrahidroazina    1,2,3,6- tetrahidroazina

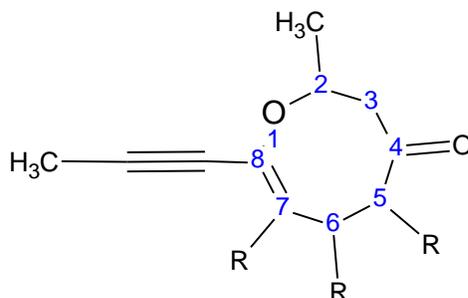
Esquema 3.3.

Empleando las reglas anteriores, se puede nombrar una estructura cíclica de ocho miembros que contiene oxígeno y un grupo carbonilo usando el término oxocin que corresponde a un compuesto totalmente insaturado con la terminación -ona que se asigna a una cetona indicando la posición del grupo carbonilo, ejemplo de esto se presenta en el esquema 3.4.



Esquema 3.4 oxocin-2-ona

El caso del tipo de compuestos heterocíclicos a sintetizar el nombre emplea el prefijo tetrahidro para indicar la saturación de los dobles enlaces, entonces el nombre general de este tipo de compuestos es: 8(1-alquinil)2,5,6,7-tetraalquil-2,3,5,6-tetrahidro oxocin-4-ona, como se muestra en el esquema 3.5.



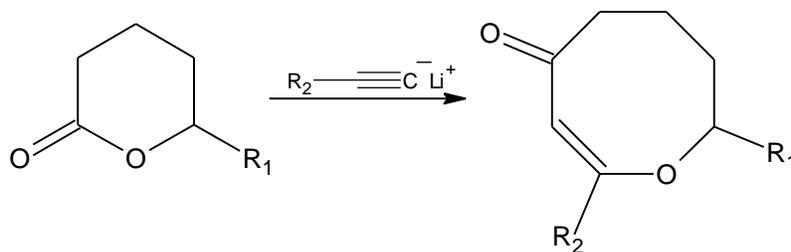
Esquema 3.5.

### 3) Método de síntesis

#### a) *A partir de $\delta$ -lactonas*

Screiber et al<sup>20</sup> reportaron la síntesis de oxocinonas a partir de  $\delta$ -lactonas en presencia de la sal de litio de un alquino terminal. La reacción implica la expansión de la  $\delta$ -lactona mediante la inserción del alquino en el grupo funcional éster.

Esquema 3.6.

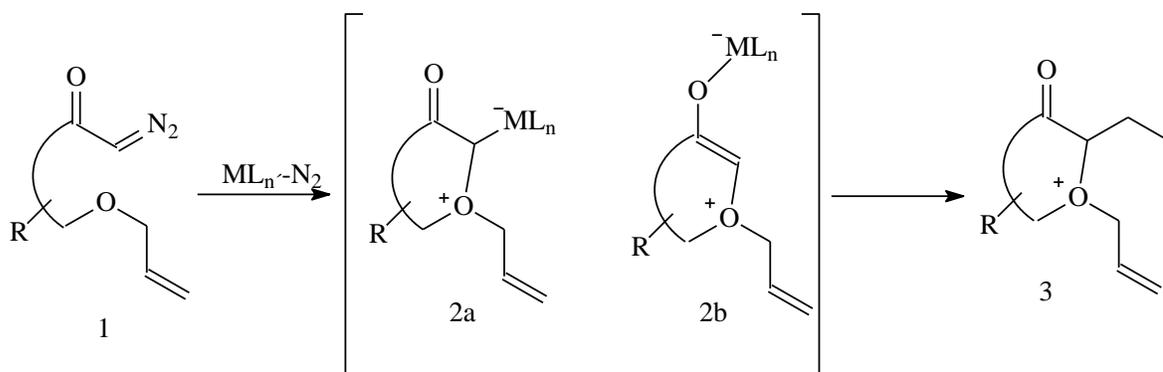


Esquema 3.6. Reacción general de Screiber

b) **A partir de  $\alpha$ -diazocetonas**

Clark et. al.<sup>21</sup> describieron la síntesis de oxocinonas empleando como sustrato una  $\alpha$ -diazocetona funcionalizada con un grupo éter en presencia de hexafluoro acetilacetona de cobre (II), como catalizador. La reacción implica la coordinación del complejo de Cu al grupo azo dando lugar a un carbono de Cu eliminando N<sub>2</sub> y el carbono de Cu se reorganiza para formar el producto cíclico. A través de esta reacción de ciclización se preparan eficientemente ciclos de 6 a 8 miembros.

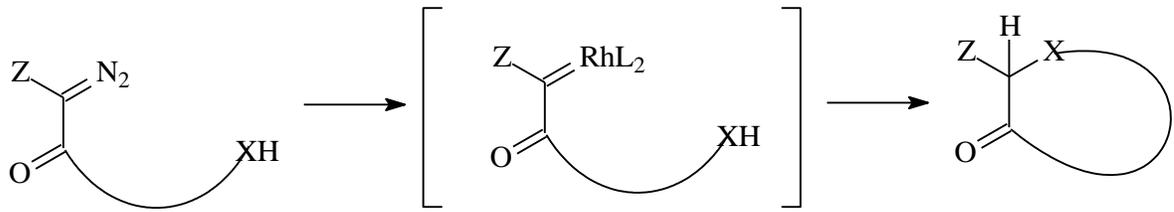
Esquema 3.7. Reacción general de Clark



Esquema 3.7. Reacción general de Clark

Una modificación a la reacción anterior, fue realizada por Moody et.al.<sup>22</sup> quienes emplearon como catalizador acetato de rodio y como sustrato  $\alpha$ -diazocetonas funcionalizadas con grupos alcohol, tiol o aminas para general el compuesto cíclico correspondiente, oxocinonas, tiocinonas y azocinonas respectivamente.

Esquema 3.8.



Esquema 3.8. Reacción general de Moody

## ***IV. OBJETIVOS***

---

---

#### **IV *Objetivos***

1. Ejecutar y comprender nuevas técnicas de investigación en la optimización de síntesis de nuevos compuestos.
2. Realizar la síntesis de  $\alpha$ -alquilcetonas partir de la reacción entre un alquínuro metálico y un anhídrido o haluro de ácido.
3. Llevar a cabo la reacción de acoplamiento para la obtención de ferrocenil-heterociclos a través de la combinación de las  $\alpha$ -alquilcetonas con ferrocenil-carboxaldehido
4. Realizar la separación de los productos de la reacción mediante técnicas de cromatografía en columna y placa fina
5. Llevar a cabo la caracterización de los productos empleando las diferentes técnicas espectroscópicas (RMN, IR, EM)

## ***V. SECCIÓN EXPERIMENTAL***

---

---

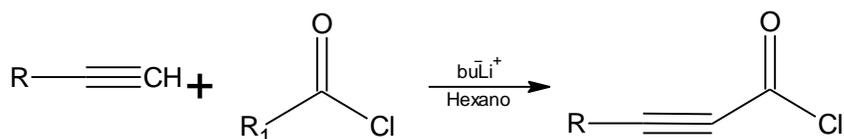
## V Sección Experimental

### 6. Reactivos y disolventes

Los reactivos y disolventes utilizados en esta investigación son de origen comercial y fueron usados sin previa purificación. El desarrollo de las reacciones se determinó empleando cromatografía de placa delgada usando placas Alugram 60/254 de sílica gel. El monitoreo de las placas se llevó a cabo mediante exposición de luz UV con una lámpara de UV spectroline Cx-20 a dos longitudes de onda (254 y 365 nm), utilizando como revelador una solución de Vainillina. Para la purificación se empleó principalmente cromatografía en columna usando sílica gel de Merck TLC grado 7749.

### 7. Técnicas experimentales

#### a) Síntesis de $\alpha$ -alquínilcetonas



Reacción General

#### Procedimiento general

Esta técnica se realizó en un matraz de bola con entrada lateral. A una solución de 0.1 mol de alquino en 80 mL de THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$ , se adicionó lentamente 0.1 mol de n-BuLi en hexano, la mezcla de reacción se deja en agitación constante durante 30 minutos, a continuación se agregó 0.1 mol de  $\text{ZnCl}_2$  a la reacción bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  manteniendo la temperatura, pasados 20

minutos se agregó, por la entrada lateral lentamente 0.1 mol del cloruro de acilo, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 1.5 h, al término de este tiempo la reacción se enfría a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó finalmente una solución de 20 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en 200 mL de agua, en seguida se separa la fase orgánica de la acuosa haciendo varias extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de acetato de etilo: hexano 10:90. A continuación se muestra el montaje del equipo (foto 1) y una relación de las  $\alpha$ -alquilcetonas obtenidas. (tabla 4)

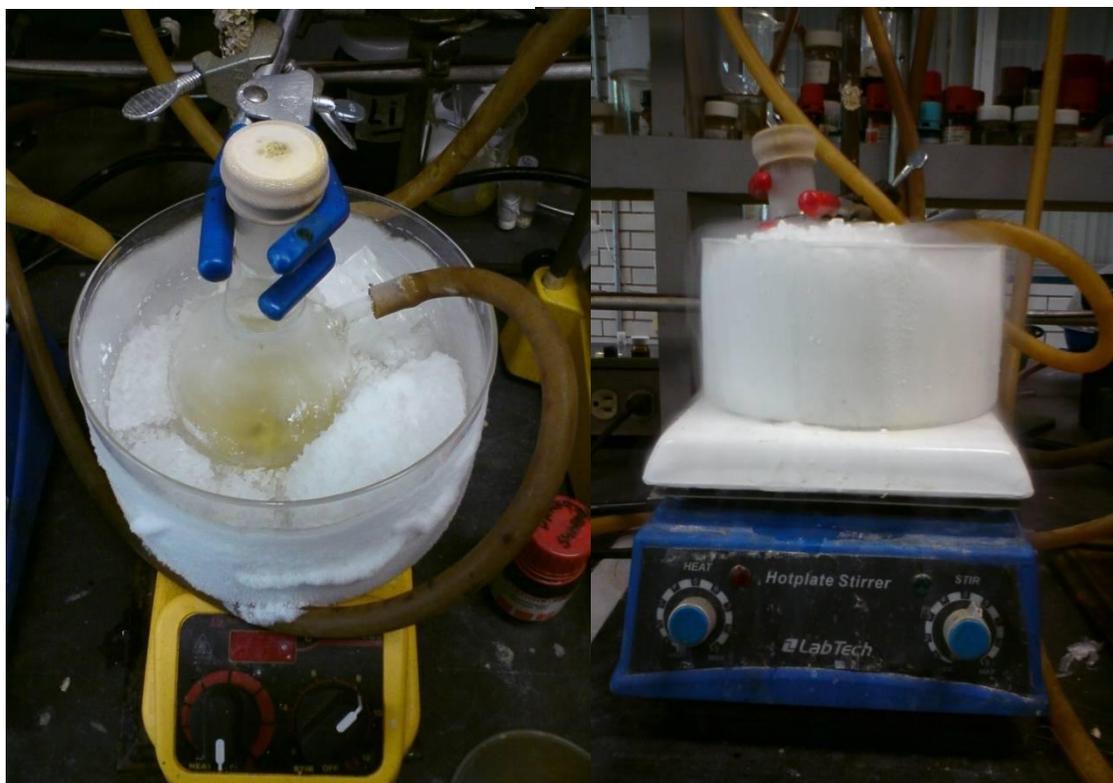
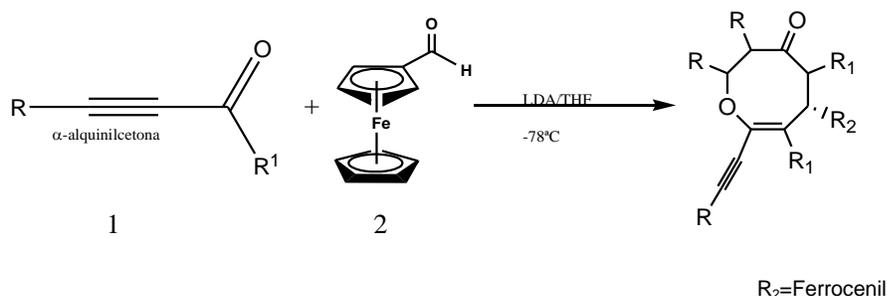


Foto 1 Montaje del equipo para la preparación de  $\alpha$ -alquilcetonas

Tabla 4. Síntesis de  $\alpha$ -alquiniacetona utilizadas en la síntesis de oxocinonas

|   | R                   | R1  | Nombres                              |
|---|---------------------|-----|--------------------------------------|
| 1 | Me <sub>3</sub> Si- | -Et | 5-trimetilsilil-4-butin-3-ona        |
| 2 | Me <sub>3</sub> Si- | -Pr | 6-trimetilsilil-5-butin-4-ona        |
| 3 | Me <sub>3</sub> Si- | -Ph | 1-fenil-3-trimetilsilil-2-etin-1-ona |
| 4 | Bu-                 | -Et | 4-noninil-3-ona                      |
| 5 | Ph-                 | -Et | 1-fenil-1-pentinil-3-ona             |
| 6 | Bu-                 | -Pr | 6-butil-5-hexin-4-ona                |
| 7 | Ph-                 | -Pr | 6-fenil-5-hexin-4-ona                |

b) Síntesis de ferrocenil-oxocinonas



Procedimiento general

Para la obtención de las ferrocenil-oxocinonas, que consiste en la combinación de las  $\alpha$ -alquiniacetona con ferrocenil-carboxaldehído bajo una temperatura de -70 °C. La reacción se realizó en un matraz de bola con entrada lateral. A una solución de 9 mmol de  $\alpha$ -alquiniacetona, en 80 mL de THF a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionó lentamente 4 mmol de LDA, la mezcla de reacción se deja en

agitación constante durante 20 minutos, a continuación se agregó 4.5 mmol de ferrocianuro previamente disuelto en 5 ml de THF, bajo atmósfera de N<sub>2</sub> manteniendo la temperatura, pasados 20 minutos se retira el baño de hielo, se adicionó finalmente 200 mL de agua, se separa la fase orgánica de la acuosa haciendo varias extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna.

A continuación se muestra el montaje del equipo (foto 2) y una relación de las oxocinonas trabajadas. (tabla 5)

**Tabla 5** . Reactivos utilizados en la síntesis de oxocinonas

|          | <b>α-alquilcetonas (1)</b>           | <b>Aldehído (2)</b>    |
|----------|--------------------------------------|------------------------|
| <b>1</b> | 5-trimetilsilil-4-butin-3-ona        | Ferrocencarboxaldehído |
| <b>2</b> | 6-trimetilsilil-5-butin-4-ona        | Ferrocencarboxaldehído |
| <b>3</b> | 1-fenil-3-trimetilsilil-2-etin-1-ona | Ferrocencarboxaldehído |
| <b>4</b> | 4-noninil-3-ona                      | Ferrocencarboxaldehído |
| <b>5</b> | 5-decinil-3-ona                      | Ferrocencarboxaldehído |
| <b>6</b> | 1-fenil-1-hexinil-3-ona              | Ferrocencarboxaldehído |
| <b>7</b> | 1-fenil-1-pentinil-3-ona             | Ferrocencarboxaldehído |



Foto 2 Montaje del equipo para la preparación de las oxocinonas

### c). Purificación de productos

Para la purificación de los productos obtenidos se utilizó la técnica de cromatografía por columna y capa fina. Con una mezcla de acetato de etilo-hexano 10-90 para ambos casos. (Foto 3)



Foto 3 Separación de los productos mediante cromatografía en columna y capa fina.

## 8. Descripción del equipo

Los puntos de fusión se tomaron por técnica capilar en un fusiómetro MEL-TEMP II y no se realizaron las correcciones de los mismos.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fue realizada en un equipo Variant Unity (300 MHz y 75 MHz) usando como disolvente  $\text{DMSO}-d_6$  y  $\text{CDCl}_3-d_1$  dependiendo del compuesto. Los desplazamientos químicos fueron

reportados en ppm empleando tetrametilsilano (TMS), como compuesto de referencia. (Foto 4)



Foto 4. Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Jeol 300 MHz.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JMS-AX505 HA a 70eV por el método de impacto electrónico (IE) ya que los compuestos presentaron pesos moleculares menores a 600.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se obtuvieron en un equipo Nicolet FTIR- MAGNA 750 usando pastillas de KBr.

Los datos de Rayos-X fueron medidos en un difractómetro de rayos X Bruker SMART APEX CCD a 298 °K, usando radiación monocromática de Molibdeno Ka ( $k=0.71073\text{Å}$ ).

## **VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE**

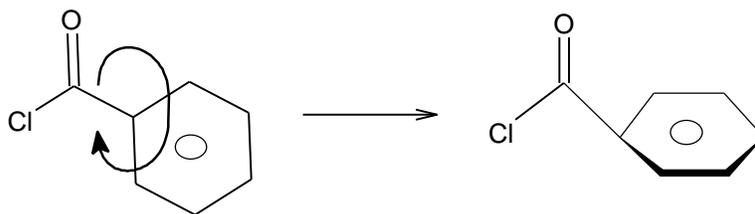
## **RESULTADOS**

## VI. Resultados y Análisis de Resultados

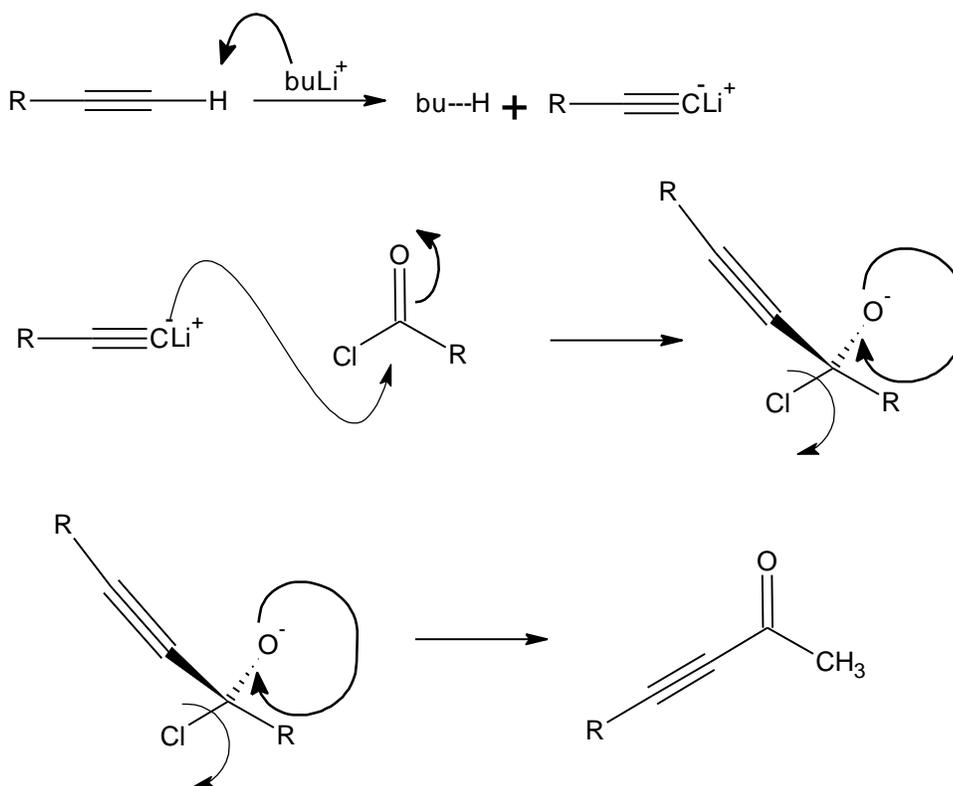
**Tabla 6.** Rendimientos obtenidos en la síntesis de  $\alpha$ -alquilcetonas

|   | R                   | R1  | Nombres                                  | Rendimiento |
|---|---------------------|-----|--|-------------|
| 1 | Me <sub>3</sub> Si- | -Et | 5-trimetilsilil-4-butin-3-ona            | 85%         |
| 2 | Me <sub>3</sub> Si- | -Pr | 6-trimetilsilil-5-butin-4-ona            | 89%         |
| 3 | Me <sub>3</sub> Si- | -Ph | 1-fenil-3-trimetilsilil-2-etin-1-<br>ona | 80%         |
| 4 | Bu-                 | -Et | 4-nonin-3-ona                            | 98%         |
| 5 | Ph-                 | -Et | 1-fenil-1-pentin-3-ona                   | 88%         |
| 6 | Bu-                 | -Pr | 6-butil-5-hexin-4-ona                    | 95%         |
| 7 | Ph-                 | -Pr | 6-fenil-5-hexin-4-ona                    | 90%         |

De acuerdo con la tabla 6, se puede observar que los rendimientos obtenidos son en general excelentes implicando que el efecto estérico que podría presentar el grupo sustituyente en el haluro de acilo es prácticamente insignificante, a excepción del grupo fenilo en el experimento 3 el cual muestra el menor rendimiento obtenido, esto es debido a que a pesar de que el grupo fenilo es plano presenta giro libre en el enlace C<sub>aromático</sub>-C<sub>carbonilo</sub> el cual puede ejercer un efecto estérico mayor con respecto a los otros sustituyentes y disminuir con ello el rendimiento de la reacción.



El mecanismo de la reacción implica la separación del protón ácido del alquino terminal por la acción de la base fuerte  $\text{bu}^-\text{Li}^+$ , dando lugar a la formación del alquinuro correspondiente, el cual en presencia del cloruro de ácido realiza un ataque nucleofílico para conducir a un intermediario tetraédrico inestable, el cual a su vez regenera el grupo carbonilo eliminando anión cloruro que actúa como grupo saliente. El producto final en la reacción es una  $\alpha,\beta$ -alquinilcetona.



En los espectros de IR de las alquinilcetonas, (espectros 1, 5, 9 y 13 ) se pueden observar como señales importantes, la señal mediana que aparece entre 2200 y 2212  $\text{cm}^{-1}$  que se asigna al triple enlace carbono-carbono así como una señal intensa que se observa entre 1673-1677  $\text{cm}^{-1}$  que se asigna al grupo carbonilo.

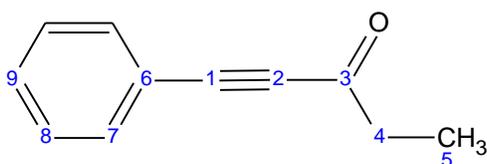
Adicionalmente en el caso de los compuestos aromáticos, (espectros 1 y 5) se observan señales ubicadas entre 3000-3100  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a las vibraciones de tensión de los enlaces C-H de tipo aromático.

Las señales que aparecen entre 1400-1500  $\text{cm}^{-1}$  así como las que se observan en la región de 2900-3000  $\text{cm}^{-1}$  pertenecen a los grupos  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  de la parte alifática que presentan los compuestos (espectros 1, 5, 9 y 13 ).

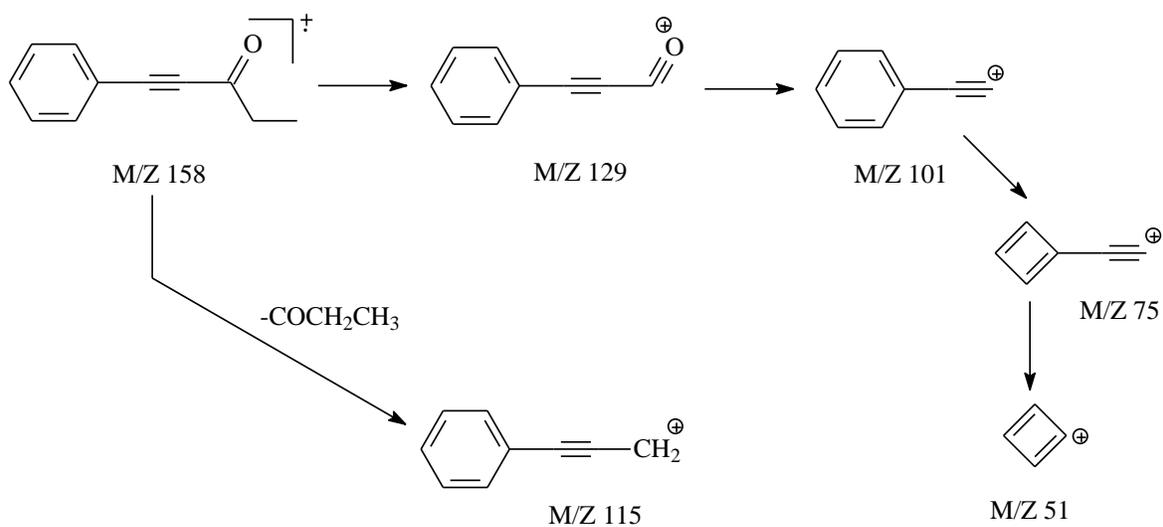
#### 1-Fenilpent-1-in-3-ona

En el espectro No. 2 de RMN- $\text{H}^1$ , se observan dos señales a campo alto, un triplete ubicado en 1.1 ppm y un cuarteto en 2.5 ppm que corresponden, a los grupos metilo y metileno respectivamente en tanto que a campo bajo se observan, dos señales múltiples localizadas en 7.03 ppm y 7.46 ppm que se asignan a los 5 protones aromáticos.

En el espectro No. 3 de RMN- $\text{C}^{13}$ , se observan dos señales en la región alifática en 8.37 ppm que se asigna al  $\text{CH}_3$  y en 38.50 ppm que se asigna al  $\text{CH}_2$ . Se observan otras dos señales en 87.67 y 90.50 ppm que corresponden a los carbonos del tripe enlace. Las señales que pertenecen a los carbonos aromáticos son los que se encuentran en 119.99, 128.35, 130.69, 132.97 ppm finalmente la señal que corresponde al grupo carbonilo se encuentra en 188.34 ppm.



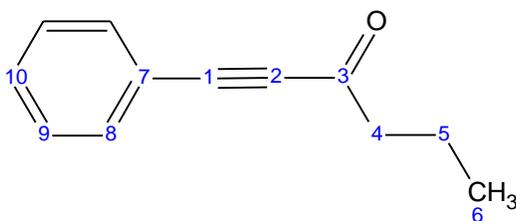
El espectro No. 4 de masas, implica el patrón de fragmentación siguiente: en donde se observa la pérdida del grupo etilo para formar el fragmento  $m/z$  129, el cual a su vez pierde el grupo carbonilo conduciendo al fragmento  $m/z$  101, que a su vez pierde acetileno para dar el fragmento  $m/z$  75, finalmente esta especie pierde la unidad  $C_2$  para formar el fragmento catión ciclobutadieno. También se observa a partir del ión molecular la pérdida del grupo etilcarbonil para dar lugar a la formación del fragmento  $m/z$  115.



### 1-Fenilhex-1-in-3-ona

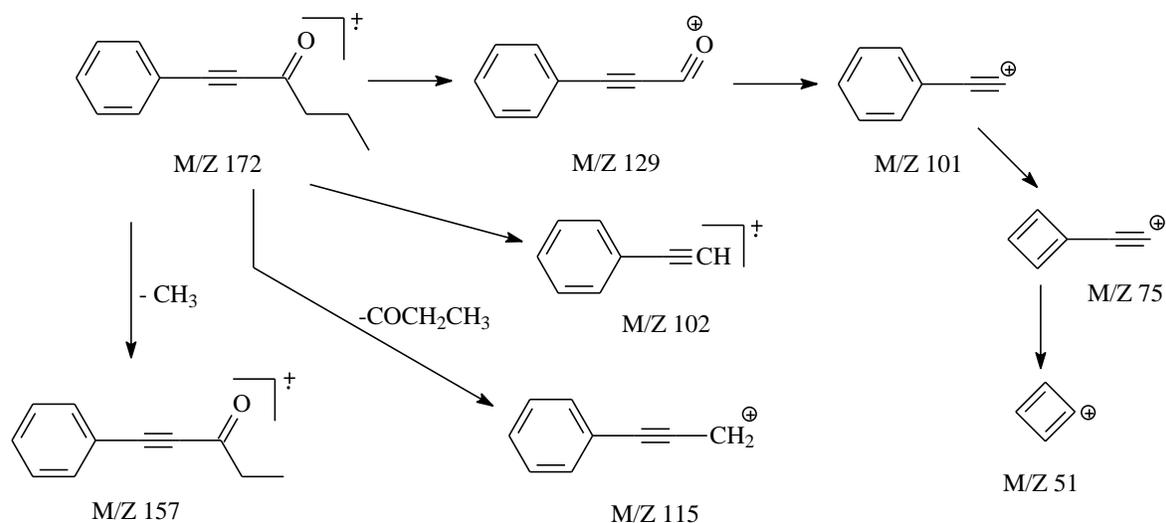
En el espectro No. 6 de RMN- $H^1$ , se observan tres señales a campo alto, un triplete en 0.96 ppm que se asigna al  $CH_3$ , una señal cuádruple ubicada en 2.62 ppm que corresponde al grupo  $CH_2$  vecino al grupo carbonilo y una señal múltiple en 1.72 ppm que se asigna al  $CH_2$  vecino al  $CH_3$ . En la región aromática a campo bajo se detectan dos señales 7.54 y 7.38 ppm que pertenecen a los 5 hidrógenos aromáticos.

En el espectro No. 7 de RMN- $C^{13}$ , se determinaron: una señal en 188.29 ppm que se asigna al C del carbonilo, cuatro señales ubicadas en 133.08, 130.70, 128.65 y 120.07 ppm que corresponden a los carbonos del anillo aromático, dos señales en 90.67, y 87.86 ppm que pertenecen a los carbonos del tripe enlace y tres señales a campo alto en 47.43, 18.17 y 13.59 ppm que corresponden a los tres carbonos alifáticos.



En el espectro No. 8 de masas, se observa un patrón de fragmentación similar al determinado en el compuesto anterior. En este patrón de fragmentación se detectan las pérdidas siguientes: pérdida del grupo propilo para formar el fragmento  $m/z$  129, el cual a su vez pierde el grupo carbonilo conduciendo al fragmento  $m/z$  101, que a su vez pierde acetileno para dar el fragmento  $m/z$  75, finalmente esta especie pierde la unidad  $C_2$  para formar el fragmento catión

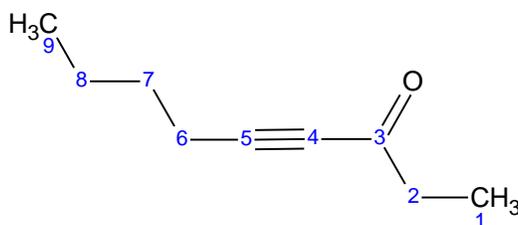
ciclobutadieno. También se observa a partir del ión molecular la pérdida del grupo propilcarbonil para dar lugar a la formación del fragmento  $m/z$  115. Adicionalmente se observan las pérdidas del grupo metilo y del etilcarbonil para producir respectivamente los fragmentos  $m/z$  157 y  $m/z$  102.



### Non-4-in-3-ona

En el espectro N° 10 de RMN- $H^1$  se observan dos señales triplete ubicadas entre 0.7 y 1.2 ppm que corresponden a los grupos metilo de las posiciones 1 y 9. Ubicada a campo bajo se localiza una señal cuadruple en 2.5 ppm que se asigna al metileno de la posición 2, vecino al grupo carbonilo, junto a esta señal se determina una señal triple en 2.3 ppm que pertenece al grupo metileno de la posición 6, vecino al triple enlace. Finalmente entre 1.3 y 1.6 ppm se detectan dos señales múltiples que se asignan a los grupos metileno de las posiciones 7 y 8.

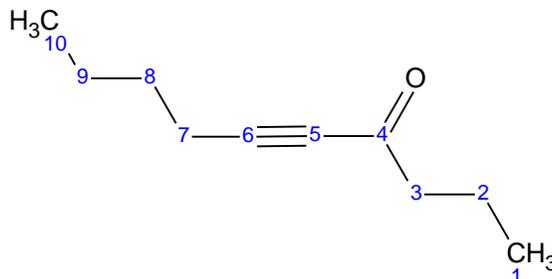
En el espectro N° 11 de RMN-C<sup>13</sup>, se determina una señal a campo bajo en 188.8 ppm que se asigna al carbono del grupo carbonilo, se observan dos señales ubicadas en 94.2 y 80.6 ppm que corresponden a los carbonos de las posiciones 4 y 5 que forman el triple enlace y a campo alto entre 8.0 y 38.7 ppm se observan 6 señales que corresponden a los carbonos 1,2,6,7,8, y 9 del compuesto. Adicionales a estas señales, se observan dos señales, una múltiple ubicada en 78 ppm que pertenece al disolvente CDCl<sub>3</sub> y la otra en 0.0 ppm que corresponde al compuesto de referencia SiMe<sub>4</sub>.



#### Dec-5-in-4-ona

En el espectro N° 14 de RMN-H<sup>1</sup>, se observa una señal múltiple localizada en 0.87 ppm que se asigna a ambos grupos metilo de las posiciones 1 y 10, a campo bajo se determinan dos señales triples ubicadas en 2.45 y 2.31 ppm que deben corresponder a los grupos metileno de las posiciones 3 y 7, ya que ambos a su vez son vecinos a otro grupo CH<sub>2</sub>, lo cual explica la multiplicidad que presentan. Finalmente se localizan tres señales múltiples en 1.63, 1.51 y 1.48 ppm que se asignan a los grupos metilenos de las posiciones 2, 8 y 9, cada uno de

estos grupos es vecino a dos grupos metileno o bien a un grupo metileno y aun grupo metilo, esta interacción explica la multiplicidad que presentan.



En el espectro N° 15 de RMN-C<sup>13</sup>, se detecta una señal a campo bajo en 188.9 ppm que corresponde al carbono del grupo carbonilo, se observan dos señales ubicadas en 94.1 y 88.8 ppm que pertenecen a los carbonos de las posiciones 5 y 6 que forman el triple enlace y a campo alto entre 13.5 y 47.4 ppm se determinan 7 señales que corresponden a los carbonos 1, 2, 3, 7, 8, 9 y 10 del compuesto. También se observan las señales, que pertenecen al disolvente deuterado CDCl<sub>3</sub> y al compuesto de referencia SiMe<sub>4</sub>.

**Tabla 7.** Rendimientos obtenidos en la síntesis de oxocinonas

|          | <b>R</b>                             | <b>R1</b>              | <b>Rendimiento</b> |
|----------|--------------------------------------|------------------------|--------------------|
| <b>1</b> | 5-trimetilsilil-4-butin-3-ona        | Ferrocencarboxaldehido | 4%                 |
| <b>2</b> | 6-trimetilsilil-5-butin-4-ona        | Ferrocencarboxaldehido | 5%                 |
| <b>3</b> | 1-fenil-3-trimetilsilil-2-etin-1-ona | Ferrocencarboxaldehido | 4%                 |
| <b>4</b> | 4-nonin-3-ona                        | Ferrocencarboxaldehido | 2%                 |
| <b>5</b> | 1-fenil-1-pentin-3-ona               | Ferrocencarboxaldehido | 3%                 |
| <b>6</b> | 6-butil-5-hexin-4-ona                | Ferrocencarboxaldehido | 1%                 |
| <b>7</b> | 6-fenil-5-hexin-4-ona                | Ferrocencarboxaldehido | 1%                 |

En la tabla No. 7 que indica la reacción entre las diferentes  $\alpha,\beta$ -alquinilcetonas, preparadas previamente con ferrocenilcarboxaldehido a temperaturas bajas ( $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), se observa que los resultados no fueron satisfactorios y que los valores determinados mediante el análisis de cromatografía de gases no fueron superiores al 5%. Debido a estos porcentajes bajos no fue posible e incluso no se considero importante efectuar la separación de estos compuestos. Adicionalmente en el análisis de cromatografía se observó una alta concentración del sustrato inicial (94 – 98%), lo cual indica que las  $\alpha,\beta$ -alquinilcetonas no reaccionan bajo estas condiciones.

## ***VI. CONCLUSIONES***

---

---

## VII. Conclusiones

- Se realizó la síntesis de varias  $\alpha,\beta$ -alquinil cetonas mixtas y alifáticas.
- Se efectuó la caracterización espectroscópica de los compuestos sintetizados.
- Se aprendió y comprendió el uso de técnicas experimentales en atmósfera inerte, las cuales permiten la manipulación de compuestos sensibles a las condiciones ambientales.
- Se reafirmaron técnicas de separación y purificación de compuestos, aprendidas durante los estudios de licenciatura.
- Se intento llevar a cabo la síntesis de heterociclos de 8 miembros empleando como precursores las  $\alpha,\beta$ -alquinil cetonas sin embargo los resultados no fueron satisfactorios.
- Se sugiere realizar modificaciones experimentales para promover la reacción de acoplamiento entre las  $\alpha,\beta$ -alquinilcetonas con el ferrocenilcarboxaldehido

## ***VII. BIBLIOGRAFIA***

---

---

## VII. *Bibliografia*

1. Yamaguchi M., Shibato K., Fujiwara S., Hirao I., *Synthesis*, 1986, 421.
2. Logue M., Teng K., *Journal of Organic Chemistry*, 1982, 47, 2549.
3. Cahiez G., Laboue B., *Tetrahedron Letters*, 1989, 30, 7369.
4. Kroeger J., Nieuwland J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58, 1861.
5. Davis R., Scheiber D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 1675.
6. Brandsma L., *El Servier*, N.Y., 34, 1988
7. Brown H., Racherla U. and Singh S., *Tetrahedron Letters* 1984, 25, 2411.
8. Kawanami Y. Katsiki T., Yamaguchi M., *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 5131.
9. Muzart J., Piva O, *Tetrahedron Letters*, 1988, 29, 2321.
10. Hirao T., Misu D., Agawa T., *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 993.
11. Kenneth B., Heilbron I. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, 148, parte I, 1946.
12. T. J. Kealy, P. L. Pauson . *Nature* 1951, 168, 1039.
13. Miller, S. A., Tebboth, J. A., Tremaine, J. F. (1952). *J. Chem. Soc.* 1952, 632–635.
14. Wilkinson, G., Rosenblum, M., Whiting, M. C., Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 2125–2126.
15. Fischer, E. O., Pfab, W. *Z. Naturforsch. B* 1952 7: 377–379.
16. Dunitz, J. D., Orgel, L. E. *Nature* 1953, 171, 121–122.
17. Westman, L.; Rinehart, K. L. *Acta Chem. Scan.* 1962, 16, 1199.
18. Egger, H.; Schlogl, K. *J. Organomet. Chem.* 1964, 2, 398.

19. Williams, J. M.; Ferrato, J. R.; Thorn, R. J.; Carlson, K. D.; Geiser, U.; Wang, H. H.; Kini, A. M.; Whanbo, M.-H. Prentice Hall: Englewood Cliffs, New Jersey, 1992.
20. Start I. Schreiber and Sarah E. Kelly. Tetrahedron Letters, 1984, 25, 5, 1757.
21. J. Stephen Clark and Steven A. Krowiak. Tetrahedron Letters, 1993, 34, 4385.
22. Julie C. Heslin, Christopher J. Moody, Alexandra M.Z. Slawin, and David J. Williams. Tetrahedron Letters, 1986, 27, 1403.
23. Gatteschi, D.; Kahn, O.; Miller, J. S.; Palacio, F. Magnetic molecular materials. Kluwer, Dordrecht, 1991; Vol. 198.
24. Togni, A.; Hayashi, T. Ferrocenes; VCH Verlagsgesellschaft mbH: Weinheim, Germany, 1995.
25. Dixon, D. A.; Calabrese, J. C.; Miller, J. S. J. Phys. Chem. 1989, 93, 2284.
26. Arimoto, F. S.; Haven, A. C. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 6295.
27. Gilman Henry, Organic Chemistry and Advanced Treatise, John Wiley & Sons Inc. Volumen IV, USA 1960. p.c. 726-731.
28. E.H. Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Volumen IV, Elsevier Publishing Company. London 1960.p.c.1582-1583
29. N. Rosas, P. Sharma, C. Alvarez, E. Gómez, Y. Gutiérrez, M. Méndez, R. A. Toscano and L. A. Maldonado. " A novel method for the synthesis of 5,6-dihydro-4H-oxocin-4-ones: 6-endo-dig versus 8-endo-dig cyclizations. Tetrahedron Letters 2003, 44, 8019-8022.