



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Estudio de la transposición sigmatrópica [3.3] tipo Cope en un sistema
arilvinilciclobutánico**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Adrián Vázquez Sánchez



TUTOR: Dr. José Gustavo Ávila Zárraga

AÑO: 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.

Jurado Asignado

Presidente Dr. Gustavo Alberto García de la Mora Facultad de Química, UNAM

Vocal Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo ENCB, IPN

Vocal Dr. José Guillermo Penieres Carrillo FES-Cuautitlán, UNAM

Vocal M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez Instituto de Química, UNAM

Secretario Dr. Marcos Hernández Rodríguez Instituto de Química, UNAM

Este trabajo fue realizado en el laboratorio 225 del Departamento de Química Orgánica, Edificio B de la Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México D.F.

Q. Adrián Vázquez Sánchez

Sustentante

Dr. José Gustavo Ávila Zárraga

Tutor

Agradecimientos

Con todo mi amor a Martha mi madre, por ser mi única razón para continuar cada día...

A Jorge mi padre, por toda la ayuda que me ha dado en muchos aspectos y sin la cual no podría haber concluido este proyecto muchas gracias. Así como a mis hermanas Elsa y Noemí que siempre me ha apoyado incondicionalmente, gracias por estar ahí sin importar que en ocasiones yo no lo merezca.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (No. Becario 235256) por el apoyo económico brindado a través de la beca de posgrado otorgada.

A la Coordinación de Estudios de Posgrado y al Posgrado en Ciencias Químicas por su ayuda durante mi estancia en el Programa.

Al Programa de Apoyo a la Investigación (PAIP 4390-14) de la Facultad de Química de la UNAM por los recursos asignados.

Al Dr. José Gustavo Ávila Zárraga por permitirme trabajar y colaborar en su grupo de laboratorio, por ser mi tutor, maestro, guía y a quien considero más que un amigo. Agradezco el tiempo que siempre ha dedicado para mejorar mi formación y todo el apoyo que siempre me ha brindado en diversas situaciones tanto en el ámbito profesional como personal.

A todos los miembros del jurado: Dr. Gustavo Alberto García de la Mora, Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo, Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, Dr. Marcos Hernández Rodríguez por sus comentarios y sugerencias las cuales ayudaron significativamente a enriquecer este manuscrito y además de manera particular al M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez por las invaluable experiencias enseñadas a lo largo de mi formación académica en el Programa de Maestría.

A todos los integrantes de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación de la UNAM. En especial a la maestra Margarita Guzmán Villanueva, a la maestra Marisela Gutiérrez Franco, a la maestra Rosa Isela del Villar Morales y la maestra Nuria Esturau Escot, por la ayuda brindada sin la cual hubiera sido imposible desarrollar este proyecto. Así como a Alberto Huerta por el invaluable apoyo que siempre me ha brindado, gracias Beto.

A la AAA, Ajax, Ariel y Alejandra por ser más que mis compañeros, más que mis amigos y aún más que mis hermanos, simplemente no hay palabras para agradecer lo que cada uno ha hecho por mí y todo lo que a cada uno le debo, estaré en deuda con ustedes hasta el último de mis alientos.

A todos los que de una u otra forma participaron de este proyecto, compañeros de laboratorio, compañeros de posgrado, colegas y amigos que siempre me han dado su apoyo. Especialmente a la M. en C. Nayeli López Balbiaux a quien siempre recuerdo con especial afecto y agradezco haber podido trabajar con ella y al Dr. Jesús Armando Luján Montelongo quien ha sido uno de mis más grandes mentores y con quien tuve la fortuna de compartir una mesa de trabajo y mucho más durante una etapa muy importante de mi vida.

A todos aquellos que durante el largo camino recorrido han quedado atrás, muchas gracias por todos los momentos compartidos, sin duda me debo en parte a ustedes.

Y finalmente a Titila, por convertirse sin buscarlo en mi estrella polar, y aparecer en el firmamento para mostrarme de nuevo el camino; justo en la noche más oscura y cuando más yo había perdido el rumbo... Te quiero y admiro mucho, gracias por existir.

A la memoria de Julio Paniagua. Amigo, confidente y querido tío...

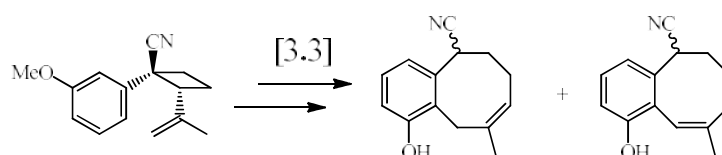
“Vivir no es sólo existir, sino existir y crear, saber gozar y sufrir y nunca dormir sin soñar”

***Estudio de la transposición sigmatrópica
[3.3] tipo Cope en un sistema
arilvinilciclobutánico***

Resumen

En éste trabajo se presentan los resultados obtenidos durante la exploración realizada sobre la transposición [3.3] de Cope, en sistemas donde uno de los dobles enlaces pertenecientes al sistema 1,5-diénico, forma parte de un sistema arílico. De esta manera se logró demostrar que es posible efectuar dicha transposición inclusive con la participación de sistemas aromáticos y se determinaron algunas de las condiciones que son requeridas para realizar este tipo de transformaciones.

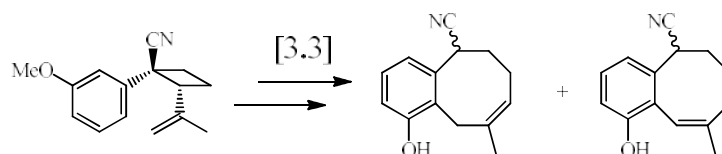
Además se realizaron estudios sobre la modulación en la regioselección en reacciones de ciclación sobre α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilos, determinando las mejores condiciones para favorecer los procesos *4-exo-tet*. Así mismo, se realizó una exploración sobre la regioselección en reacciones de deshidratación sobre un *syn*-aril-dimetilcarbinoilciclobutano, determinándose las mejores condiciones para favorecer el proceso tipo Hoffmann.



Abstract

In this paper we present the results obtained during the exploration conducted on the [3.3] Cope rearrangement, in systems where one of the double bonds belonging to the 1.5-diene system is part of an aryl group. In this way was achieved to demonstrate that it is possible to make the transposition even with the participation of aromatic systems and identified some of the conditions that are required to perform such transformations.

We also carried out studies on the modulation in the regioselection on cyclization reactions of α -aryl- δ,ϵ -epoxinitriles, determining the best conditions to favor the process *4-exo-tet*. Also, a scan was performed on the regioselection of dehydration reactions on a *syn*-aryl-dimethylcarbinoilcyclobutane, determining the best conditions to facilitate the Hoffmann type process.



ÍNDICE

Introducción	1
Planteamiento del problema y antecedentes generales	4
Objetivo e hipótesis	14
Estrategia sintética	16
Primera parte: Construcción de materias primas	21
- Resultados y Discusión	22
Segunda parte: Estudio sobre la ciclación en medio básico del α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilo	28
- Planteamiento del problema	29
- Antecedentes del método	29
- Resultados y Discusión	34
Tercera parte: Estudio sobre reacciones de eliminación regiocontroladas para la obtención del <i>cis</i> -arilvinilciclobutano	43
- Planteamiento del problema	44
- Antecedentes del método	44
- Resultados y Discusión	48

Última parte: Estudio de la trasposición [3.3] sobre el <i>cis</i> -arivilniciclobutano	56
- Resultados y Discusión	57
Anexo: Estudio teórico de la geometría del sistema <i>cis</i> -arivilniciclobutánico	70
Conclusiones	82
Parte experimental	84
Referencias	103



Introducción



La química de los compuestos cíclicos superiores no es ampliamente abordada, principalmente porque aún no existen muchos métodos que permitan la síntesis de dichos derivados y dentro de esta situación los anillos octamembrados no son ajenos a ésta problemática. Sin embargo, los sistemas ciclooctánicos están presentes en muchos aspectos de la vida cotidiana, cabe recordar cómo en la química de productos naturales los derivados de tipo ciclooctánico forman parte de un gran número de compuestos, caso marcado el de los derivados de taxanos, una familia de terpenoides que presenta como núcleo central una estructura cíclica de 8 miembros;¹ otro caso particular es de la Parvifolina,² un sesquiterpeno que presenta un esqueleto de tipo trimetilbenzociclooctánico. Sin embargo, si las metodologías existentes para la síntesis de ciclooctanos ya son complicadas en sí; pensar en métodos de síntesis convergentes para esta clase de derivados con funcionalidad variable y de estructura más compleja suena a una tarea sumamente complicada. No obstante, esta clase de compuestos cíclicos son cada vez más usados en investigación aplicada³ e inclusive en el ámbito comercial se han desarrollado recientemente aplicaciones en el campo de la fotolitografía que incorporan el uso de estructuras benzoctacíclicas en sus metodologías,⁴ razón por la cual se hace fundamental explorar a detalle nuevas rutas de síntesis que permitan, no solo una sistematización en la construcción este tipo de estructuras, sino que además nos permitan tener un mejor entendimiento de la reactividad involucrada en la construcción de dichos ciclos.

El primer informe documentado de una posible transposición tipo Cope es probablemente el realizado por Baeyer, quien preparaba eucarvona en el año de 1894.⁵ Sin embargo la transformación involucrada fue desconocida en ese tiempo y no fue hasta 1940 cuando Arthur C. Cope describe el estudio realizado sobre un tipo de transformación que involucra la migración de un grupo alilo en un sistema de 3 carbonos,⁶ sin saber que años más tarde esa reacción llevaría su nombre. Pero no fue hasta 1960 que Vogel describe la isomerización térmica del *cis*-divinilciclopropano para generar 1,4-cicloheptadieno.⁷ A partir de ese momento se inicia un amplio estudio sobre este tipo de transposiciones en sistemas divinilanales de diversos tamaños y se adopta como una metodología para la construcción de sistemas cíclicos de tamaño superior.⁸ Sin embargo, y a diferencia de la transposición de Claisen,⁹ la transposición de Cope ha sido más renuente para revelar si una doble ligadura de tipo aromática puede participar en la transposición de un sistema 1,5-hexadiénico.

No obstante se han realizado algunos estudios sobre la fusión de anillos aromáticos con ciclos de tamaño superior vía la transposición de Cope, principalmente utilizando arilvinilciclopropanos como materias primas para la construcción de benzocicloheptanos fusionados,¹⁰ razón por la cual se presenta la posibilidad de utilizar este tipo de transformaciones, como metodologías viables de síntesis, para ser utilizadas en la construcción de sistemas cíclicos de tamaño superior, con funcionalidad aromática, lo cual a su vez puede permitir la derivatización en estructuras más complejas, permitiendo de esta forma ofrecer una alternativa para la construcción de sistemas cíclicos superiores con funcionalidad variable.

Desafortunadamente, esta exploración sobre la transposición de Cope aromática no se ha realizado para ciclos mayores a 7 miembros, por lo cual se crea la interrogante sobre si, al igual que lo hacen los arilvinilciclopropanos, se podría utilizar un sistema arilvinilciclobutánico para generar sistemas arilanales ciclooctánicos.

En el presente trabajo se aborda la exploración realizada sobre la transposición sigmatrópica [3.3] tipo Cope en sistemas arilvinilciclobutánicos con miras a la sistematización en la síntesis de arilciclooctenos funcionalizados. Además, durante el desarrollo de dicha exploración se logró optimizar una metodología de construcción de ciclobutanos mediante reacciones de ciclación tipo Stork¹¹ regiocontroladas por catión, así como el diseño de ciertos protocolos de eliminación para la obtención de alquenos de baja sustitución de manera regiocontrolada. Asimismo se discuten ciertos aspectos sobre la estructura estereoelectrónica de estos sistemas que permiten tener un mejor entendimiento de los factores que influyen en su reactividad.

Con los resultados contenidos en este documento se demuestra que la reacción de transposición tipo Cope, puede ser utilizada como estrategia de síntesis en la construcción de ciertos sistemas arilcicloocténicos fusionados a través de expansiones sobre arilvinilciclobutanos.

Planteamiento del problema y antecedentes
generales

Planteamiento del problema

Debido a la complejidad que se presenta cuando se pretenden construir sistemas cíclicos fusionados de tipo benzo[8]anulénicos, se deben desarrollar nuevas metodologías que permitan la síntesis de este tipo de esqueletos de manera sistemática y menos compleja que las ya existentes.

Para ello se propone utilizar una reacción de transposición tipo Cope sobre un sistema arilvinilciclobutánico como paso clave para lograr, en un paso, la fusión y consecuente expansión del ciclo, para la formación del sistema aril[8]anulénico.

Antecedentes Generales

La construcción de compuestos cíclicos de siete y particularmente de ocho miembros es aún hoy en día, uno de los retos significativos en síntesis orgánica. Más aún cuando existe un número importante de estructuras cuyo núcleo base es un sistema de este tipo.¹²

Existen variadas metodologías que permiten la construcción de sistemas cíclicos de 8 miembros aunque la mayoría se basan en expansiones de sistemas cíclicos de menor tamaño¹³ o en ciclaciones de sustratos adecuados.¹⁴

Una de las estrategias más ampliamente utilizadas para realizar este tipo de anulaciones es la denominada transposición de Cope, la cual podría considerarse dentro del grupo que se basa en realizar expansiones sobre sistemas cíclicos más pequeños. La primera expansión de un sistema de este tipo es descrita por Vogel⁷ al realizar el estudio de la isomerización térmica que sufría el *cis*-divinilciclopropano (Fig. 1), Vogel observó la formación del 1,4-cicloheptadieno, concordante con una reacción de transposición tipo Cope ya descrita unos años antes.⁶ De esta manera Vogel logró realizar una expansión de anillo que involucra una diferencia de cuatro átomos, es decir logró en un solo paso incrementar el número de átomos del ciclo principal, partiendo de tres átomos de carbono en el ciclopropano a siete átomos de carbono en el cicloheptano final, sin duda un logro muy importante para la época, pero además dejaba abierta la puerta a la construcción de sistemas anulares de mayor tamaño a través de la transposición de sistemas cíclicos acoplados de menor tamaño y por tanto más fáciles de construir.

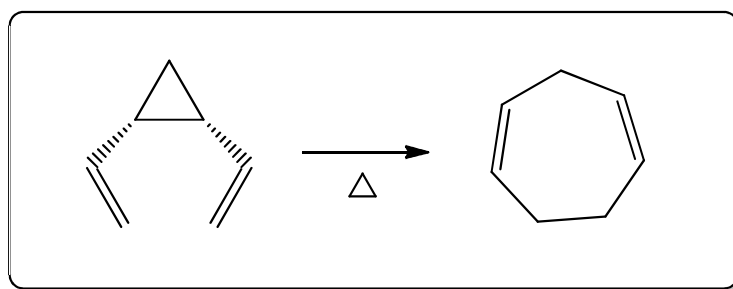


Fig. 1. Isomerización del *cis*-1,2-divinilciclopropano observada por Vogel

Más tarde se conoció a esta isomerización con el nombre de “transposición divinilciclopropano-cicloheptadiénica” y se denominó así a las reacciones que involucraban sistemas de este tipo para la construcción de cicloheptadienos funcionalizados vía esta isomerización [3.3].

Aproximadamente 20 años antes de que Vogel realizara estos estudios, Arthur C. Cope y Elizabeth Hardy publicaron los resultados obtenidos sobre ciertas pruebas de alquilación que realizaban en alquilvinilcianoacetatos⁶ y en dicho artículo comentan que mientras la serie de alquilvinilcianoésteres era alquilada con cadenas enteramente hidrocarbonadas, los productos obtenidos eran estables y podían ser purificados, sin embargo, cuando la cadena introducida era un alilo, los productos formados de la alilación sufrían “extrañas” transformaciones cuando se calentaban a 150 °C y aunque en ese momento Cope no puede explicar cómo es que esto ocurre, tiene la capacidad de determinar la estructura del producto final (Fig. 2) y basado en esto propone que la única explicación es que el sistema 1,5-diénico del producto alilado presente una migración del grupo alilo de la posición α a la posición γ y acompañada de una migración del doble enlace de las posiciones β,γ a las posiciones α,β ; una descripción análoga a la que se proponía para explicar la transposición tipo Claisen (el cual ya era conocido). (Fig. 3)

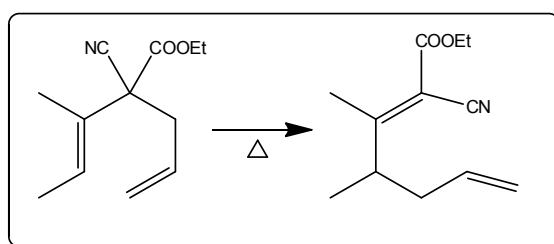


Fig. 2 Isomerización observada por Cope mientras realizaba estudios sobre reacciones de alilación en alquilvinilcianoésteres

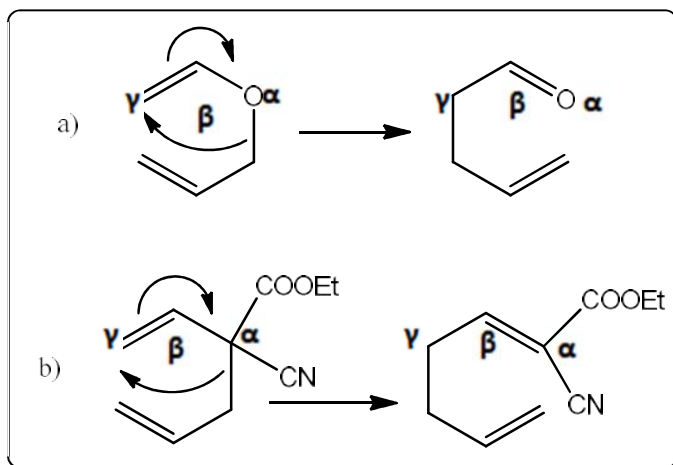


Fig. 3 Migraciones propuestas para (a) la transposición tipo Claisen y (b) el análogo propuesto por Cope para los alquilvinilcianoésteres

Tal vez sin saberlo plenamente Cope había dado con una de las reacciones más estudiadas y ampliamente utilizadas en el área de la síntesis orgánica, más tarde se llamaría a este tipo de transposiciones, *reacciones sigmatrópicas* [3.3].

Desde esos primeros estudios realizados por Cope y las primeras aplicaciones sintéticas descritas por Vogel años más tarde, hasta el día de hoy, las reacciones sigmatrópicas [3.3] han sido sumamente recurrentes en metodologías de síntesis para construir todo tipo de estructuras.¹⁵

Aunque la reacción de Cope es una de las más estudiadas¹⁶ en síntesis orgánica, su aplicación a metodologías que involucran dicha transposición con sistemas que presentan aromaticidad no es tan amplia como se esperaría para una reacción de tanto impacto, debido principalmente a que cuando una de las dobles ligaduras del sistema 1,5-diénico forma parte de un sistema aromático la transposición se vuelve extremadamente difícil, a diferencia de la transposición de Claisen que puede llevarse a cabo con alilfeniléteres.

En 1966 Doering publicó lo que es posiblemente el primer resultado que involucra una transposición de Cope donde participa un sistema aromático,¹⁸ en este artículo se comenta que al calentar 4-fenil-1-buteno en presencia de *t*-butOK se logra obtener una mezcla compleja de productos, pero dentro de la cual está presente el *o*-aliltolueno y sus respectivos isómeros propenílicos (Fig. 4), sin embargo, los rendimientos son bajos y aun no se sabe cómo es que procede la reacción.

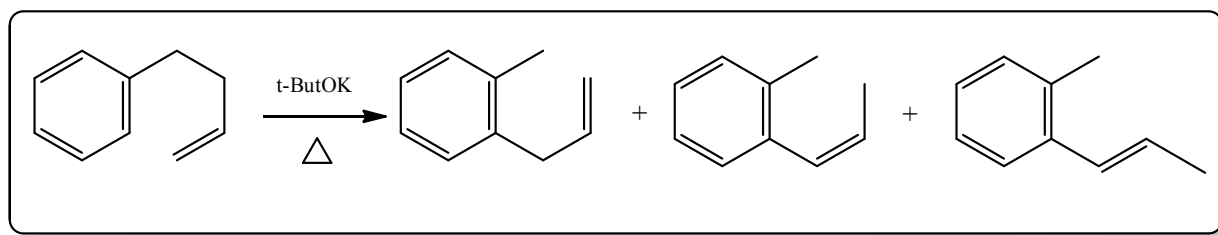


Fig. 4 Transposición de Cope involucrando un sistema aromático en la estructura 1-5-diénica.

Existen varios estudios sobre la reactividad de este tipo de sistemas, uno de los primeros es el realizado por Marvell y Lin,¹⁷ quienes estudiaban precisamente los efectos de la incorporación de ciclos pequeños al sistema 1-5-diénico en la transposición del *cis*-1-fenil-2-vinilciclopropano y cómo modificaba esto, los valores de velocidad de la reacción.

Los autores no observan la formación del ciclohepteno esperado, sino un producto de apertura del ciclopropano con la posterior conjugación de un sistema insaturado lineal (Fig. 5), y proponen que esta isomerización es producto de una transposición [3.3] seguida de una apertura del anillo de siete miembros promovida por la conjugación del sistema.

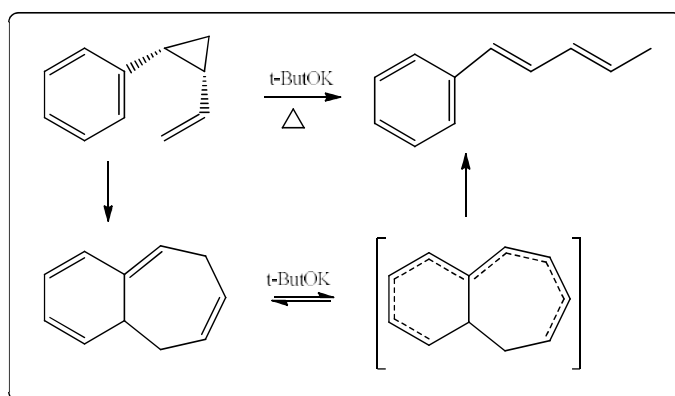


Fig. 5 Resultados observados por Marvell y Lin en el estudio sobre la transposición de Cope para el *cis*-1-fenil-2-vinilciclopropano

Los autores también estudian el efecto de incorporar un grupo hidroxilo en el sistema aromático. Esta vez utilizando el *cis*-(3-metoxi)fenilvinilciclopropano y un agente desprotector adecuado para generar *in situ* la especie oxigenada libre e intentar de esta forma activar aún más el sistema 1,5-diénico. Y esta vez, en efecto, dentro de la mezcla que se obtiene se logra identificar al producto de la trasposición junto con los respectivos subproductos de desprotección y el de apertura del ciclopropano nuevamente. (Fig. 6)

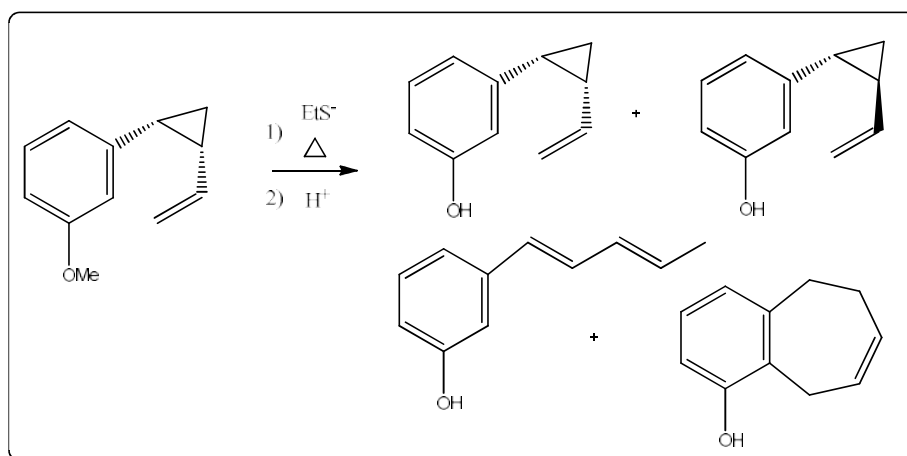


Fig. 6 Resultados de la transposición de Cope incorporando un grupo $-OR$ al sistema arilvinilciclopropánico

Así se sentó el precedente acerca de la utilización de este tipo de reacciones para la construcción de sistemas arilcicloheptánicos vía la transposición de Cope. Un año más tarde Marvell y Almond¹⁹ comentan los estudios realizados para determinar los parámetros de activación de dicha transposición arilvinilciclopropánica y concluyen que el paso lento de la reacción debe ser aquel en el que se presenta la isomerización tipo $[1.3]_H$ que regenera la aromaticidad en el arilo, por tanto proponen que en condiciones de catálisis básica este último paso se acelera y la trasposición puede proceder en mejores rendimientos (Fig. 7).

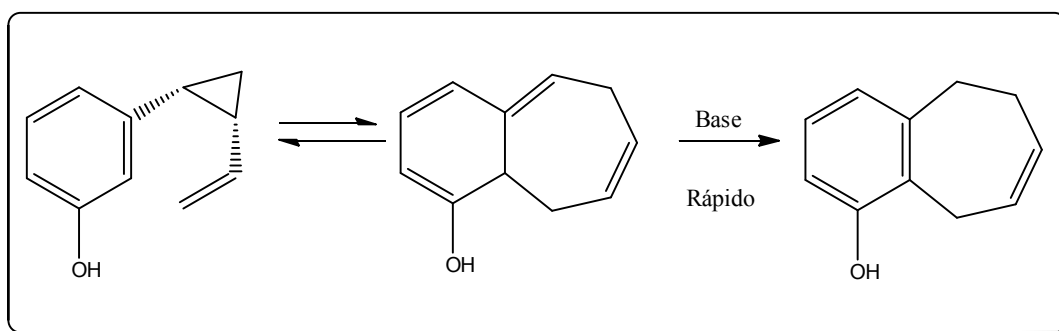


Fig. 7 Estudios realizados por Marvell y Almond sobre la determinación de los parámetros que rigen la transposición de Cope en el *cis*-1-(3-hidroxifenil)-2-vinilciclopropano

En ese mismo año los autores publican el estudio realizado sobre la transposición de Cope en un sistema tipo aromático modificando la posición del grupo hidroxilo para determinar si la presencia del heteroátomo activa de manera representativa la transposición;²⁰ sin embargo, los autores no logran obtener el producto deseado, sino una serie de isomerizaciones que adjudican a migraciones de los grupos alquilo y al medio básico debido a la reactividad de los grupos alílicos presentes. (Fig. 8)

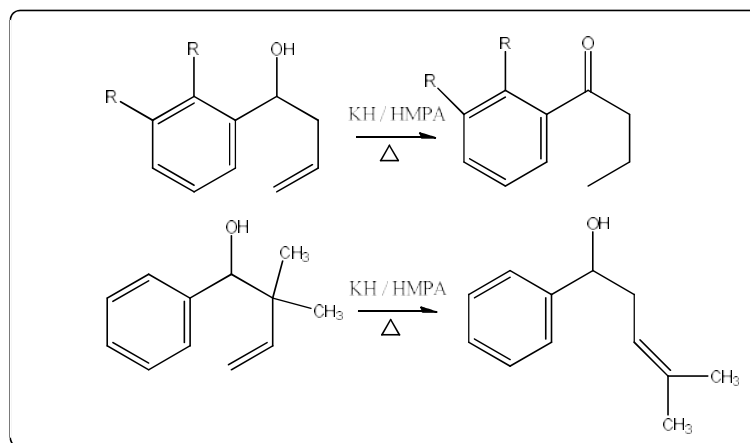


Fig. 8 Estudios realizados por Marvell y Almond sobre la transposición de Cope catalizada por heteroátomo en sistemas aromáticos

De hecho, el único substrato sobre el cual logran obtener el producto derivado de la transposición es aquel que presenta un anillo de naftaleno en el sistema aromático aunque con rendimientos sumamente bajos. (Fig. 9)

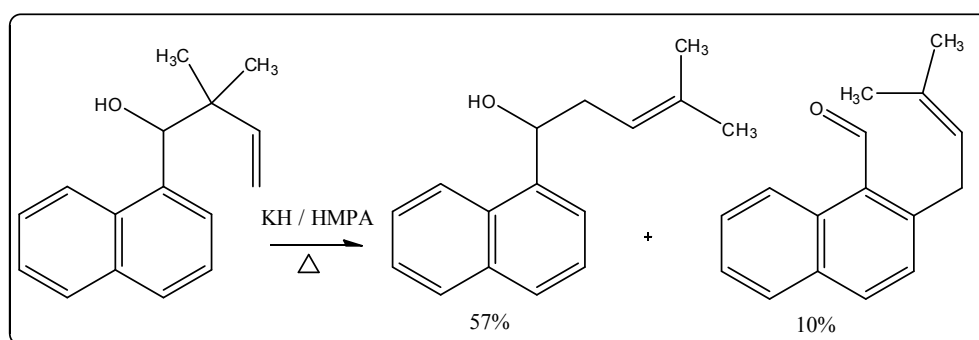


Fig. 9 Transposición de Cope realizada por Marvell y Almond sobre 1- α -naftil-2,2,-dimetil-3-buten-1-ol

La estrategia utilizada por Marvell y Almond de utilizar un heteroátomo para activar la transposición es comúnmente conocida como transposición *Oxi-Cope*. Ésta fue descrita por primera vez en 1964 por Berson y Jones Jr. mientras observaban la reacción de Cope en sistemas de vinilhidroxinorbornenos²¹ (Fig. 10).

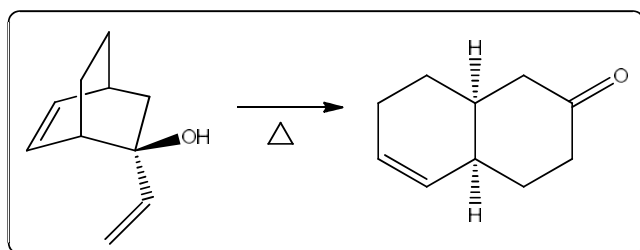


Fig. 10 Transposición *oxi-Cope* observada por Berson y Jones Jr. en *syn*-7-vinil-*anti*-7-hidroxinorborneno

De hecho, algunos autores²² comentan que la presencia del átomo de oxígeno genera un incremento de la constante de velocidad de aproximadamente 10^{17} en la transposición, razón por la cual esta estrategia ha sido ampliamente utilizada para activar el sistema 1,5-diénico en este tipo de transformaciones.

Desde entonces las transposiciones tipo Cope y *oxi-Cope* han sido utilizadas en innumerables rutas de síntesis de compuestos muy variados.²³

Como puede verse, la transposición de Cope es una estrategia viable en la síntesis de sistemas cíclicos intermedios, de hecho Billups *et al.*²³ describen en 1973 una nueva síntesis del (+/-) grandisol en dos pasos,²⁴ siendo el paso clave una cicloadición 2+2 de isopreno (Fig. 11) con un catalizador de níquel. En este documento se describe la obtención del compuesto *cis*-vinilisopropenilciclobutánico como era esperado, pero además se observa la formación secundaria de 1,5-dimetilciclooctadieno, el compuesto formado justamente por la transposición tipo Cope sufrida por el ciclobutano objetivo.

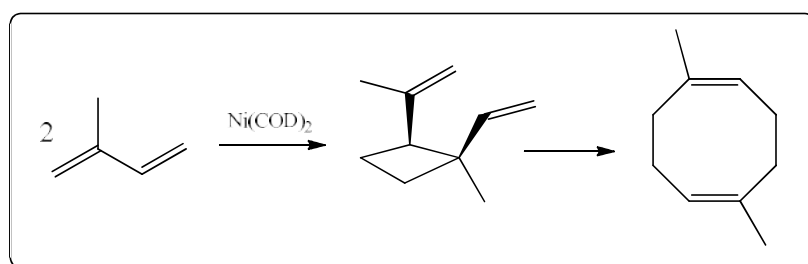


Fig. 11 Expansión de Cope observada por Billups *et al.* durante su desarrollo de la síntesis del (+/-) grandisol

La transposición térmica del *cis*-1,2-divinilciclobutano hacia *cis,cis*-1,5-ciclooctadieno fue descrita por primera vez por Vogel mientras realizaba estudios sobre la transposición de Cope descubierta unos años antes. En años subsecuentes se realizaron múltiples estudios sobre esta transposición para tratar de entender su naturaleza.²⁵ Dirigido en principio por la fuerza motriz relacionada con la liberación de la tensión anular del ciclobutano, este tipo de reacciones pueden proceder a temperaturas significativamente menores comparada con sus análogos 1,5-dienos no cíclicos.²⁶ Sin embargo, la energía de activación calculada²⁷ para este tipo de transposiciones es cercana a 24 kcal/mol, lo cual es aproximadamente entre 4 y 5 kcal/mol más elevada que para el correspondiente ciclopropano,²⁸ razón por la cual, posiblemente, la aplicación de la transposición divinilciclobutánica para la obtención de ciclooctanos funcionalizados empezó a desarrollarse de manera formal apenas en los años cercanos a la década de los 80's. Aunque se han publicado varios estudios teóricos sobre este tipo de transformaciones,²⁹ la evidencia experimental es escasa.

Basados en los amplios estudios publicados para la transposición de Cope en sistemas ciclopropánicos es natural pensar que se conocieran los aspectos involucrados en dicha transposición para sistemas *cis*-vinilciclobutánicos, sin embargo, este estudio aún es vago y mucho menos comprende la transformación cuando ésta involucra sistemas aromáticos; de hecho la única propuesta sintética para la utilización de una transposición de Cope ciclobutánica en un sistema aromático fue hecha por Ávila-Zárraga y Maldonado-Graniel, donde se planteaba la posibilidad de generar estructuras cicloocténicas pertenecientes a esqueletos parvifolánicos a través de una transposición tipo Cope sobre un *cis*-1-aryl-2-vinilciclobutano.³⁰ (Fig. 12)

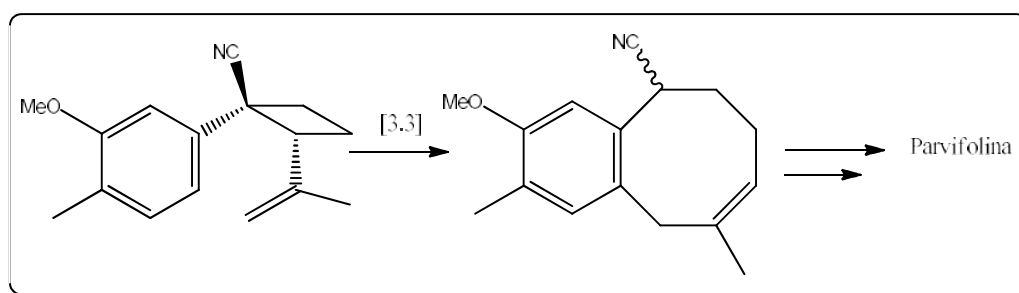


Fig. 12 Propuesta sintética de Ávila-Zárraga y Maldonado-Graniel para la síntesis de la Parvifolina a través de una transposición de Cope aromática en un sistema ciclobutánico

Y aunque los resultados obtenidos por estos autores demuestran que en principio se logra la transposición de Cope aromática, sus resultados no son concluyentes en muchos aspectos importantes, como lo son la regioselección o los efectos estereoelectrónicos involucrados en la transformación. Sin embargo, establece la posibilidad real de obtener este tipo de estructuras mediante ciclaciones-expansiones tipo Cope en sistemas divinilciclobutánicos donde una de las dobles ligaduras del arreglo 1,5-diénico pertenece a un sistema aromático.

Objetivos e hipótesis

Objetivo General

Realizar un estudio sobre los factores que afectan la transposición de Cope en un sistema arilvinilciclobutánico.

Objetivos Particulares

Determinar las mejores condiciones para la ciclación de α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilos en medio básico de manera que permitan obtener con alto regiocontrol el ciclobutano correspondiente.

Determinar el mejor sistema para la interconversión de alcoholes ciclobutánicos terciarios derivados de la ciclación de α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilos en sus respectivos alquenos de manera eficiente y regiocontrolada.

De realizarse la transposición [3.3], determinar las condiciones óptimas para que dicha conversión se lleve a cabo, así como tratar de elucidar los factores que intervienen en ella.

Hipótesis

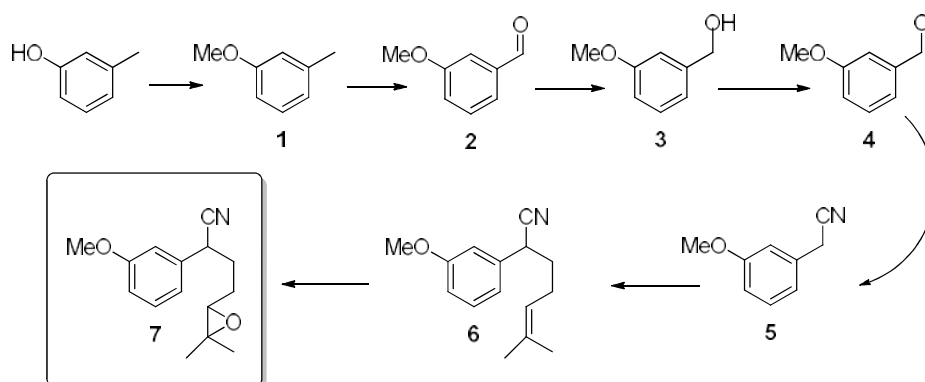
Se piensa que un sistema arilvinilciclobutánico activado, cumple con los requerimientos estereoelectrónicos necesarios para emular un sistema 1,5-diénico tipo Cope, lo cual nos podría permitir la construcción del sistema arilcicloocténico fusionado vía una reacción de transposición de este tipo.

Estrategia sintética

La estrategia planteada para desarrollar este estudio fue dividida en 4 partes principales:

- 1) La construcción del α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilo (**7**).
- 2) El estudio de las reacciones de ciclación de (**7**) para obtener de manera regio y estereocontrolada el compuesto *syn*-aril-dimetilcarbinoilciclobutánico (**8**).
- 3) El estudio de las reacciones de eliminación sobre el alcohol (**8**) para generar el compuesto (**9**) de manera regiocontrolada.
- 4) El estudio de las reacciones de transposición tipo Cope sobre el sistema arilvinilciclobutánico final.

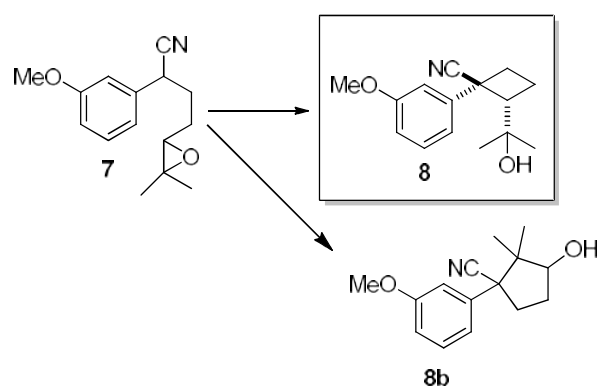
Parte 1



Esquema 1. Ruta de síntesis lineal propuesta para la construcción del intermediario (**7**).

En el esquema 1 se observa la ruta lineal propuesta para la subsecuente derivatización de la materia prima de partida, el *m*-cresol, que nos permite lograr la construcción del epoxinitrilo (**7**). Cabe mencionar que se decidió utilizar esta ruta debido a que en estudios realizados anteriormente se había probado su eficiencia en la construcción de nuestro primer intermediario clave.³¹

Parte 2

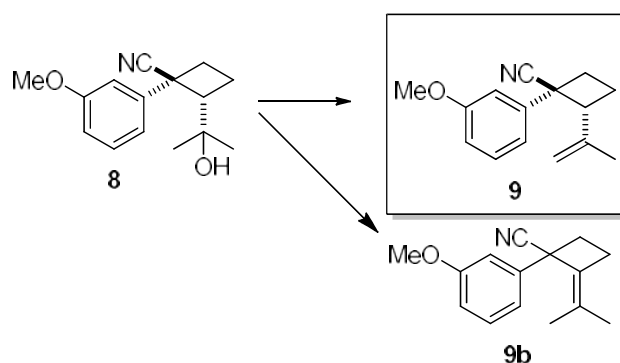


Esquema 2. Propuesta de ciclación del epoxinitrilo (**7**) para obtener de manera regio y estereocontrolada el arilciclobutancarbinol (**8**).

Para la continuación de la síntesis de los intermediarios avanzados requeridos en este estudio es necesario construir el ciclobutano (**8**), para ello, como se muestra en el esquema 2, se propuso una reacción de ciclación intramolecular sobre el α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilo (**7**) debido a que las ciclaciones de este tipo son una de las opciones viables para la construcción de sistemas ciclobutánicos.¹¹ Aunque, es sabido que en este tipo de reacciones hay una alta competencia entre las posiciones δ y ϵ , lo cual conlleva a la formación de los 2 posibles regioisómeros³² (**8**) y (**8b**), por lo cual es importante realizar un estudio que nos permita determinar las condiciones que favorecen el regiocontrol en la ciclación para obtener de la manera más eficiente posible el ciclobutano (**8**). Aunado a esto, es importante notar que también debe cumplirse la estereoquímica adecuada para que las subsecuentes derivatizaciones permitan obtener el aducto de Cope cuyas posiciones

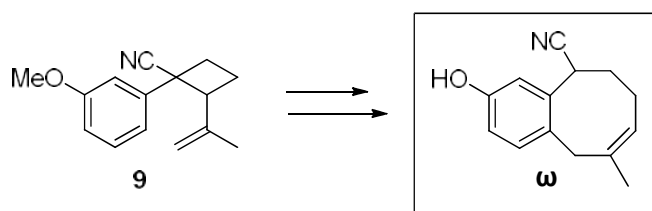
relativas 1,5-dienicas se encuentren *syn*-periplanares, condición fundamental en este tipo de reacciones de transposición,³³ por lo cual es doblemente importante realizar dicha exploración.

Parte 3



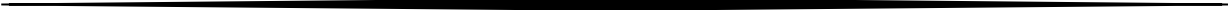
Esquema 3. Propuesta de eliminación del arilciclobutancarbinol (**8**) para obtener de manera regiocontrolada el arilvinilciclobutano (**9**).

Una vez construido el arilciclobutancarbinol (**8**), el hidroxilo debe eliminarse de manera controlada para obtener el sistema arilvinilciclobutánico (**9**), análogo del sistema 1,5-dienico requerido en la transposición de Cope. Sin embargo, una vez más, se requiere realizar una exploración sobre diferentes condiciones y sistemas de reacción que permitan lograr dicha transformación de manera controlada y directa (esquema 3), aunque debido a que el alqueno terminal (**9**) presenta una menor sustitución que el alqueno intermedio (**9b**), es de esperarse que haya un regiocontrol desfavorecido para la eliminación directa del alcohol según lo predicho por la conocida regla de Zaitsev,³⁴ pero se pensó que debido al gran efecto estérico que presenta el grupo ciclobutilo era posible auxiliarse de esta cualidad para diseñar alguna metodología que nos permitiera realizar la olefinación de manera controlada y con regioselección tipo Hoffmann³⁵ vía una reacción tipo E₂, sin necesidad de utilizar las sales de trialquilamonio propuestas en principio para este tipo de regioselección.³⁶

Parte 4

Esquema 4. Estudio de la transposición sigmatrópica [3.3] sobre el sistema arilvinilciclobutánico (**9**).

El esquema 4 muestra cómo una vez construido el aducto tipo Cope (**9**), se puede realizar un estudio sobre una amplia gama de variables experimentales para determinar cuáles son las mejores condiciones que, de ser posible, permitan realizar la fusión del sistema arílico y cicloocténico vía una expansión de anillo mediada por una reacción de transposición sigmatrópica [3.3] tipo Cope. Para ello se pretenden realizar ensayos en diferentes medios, así como la utilización de diversos sistemas desprotectores, ya sea antes o después de realizada la transposición, que permitan finalmente la obtención del arilcicloocteno (**ω**), considerado uno de los objetivos particulares, debido a su importancia en la construcción de productos con actividad biológica.²



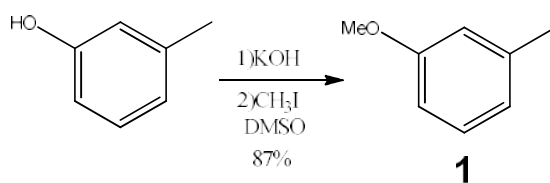
Primera parte:

Construcción de materias primas



Para la primera parte de la ruta de síntesis propuesta, la cual involucra la construcción del primer intermediario clave, el epoxinitrilo (**7**), se utilizó una estrategia de síntesis desarrollada y probada con antelación, por lo cual se discutirán únicamente y de manera breve los resultados obtenidos y los datos espectroscópicos que permitieron caracterizar dichos compuestos, cabe mencionar que todos ellos han sido previamente reportados.^{31,48a}

La primera reacción implicaba la protección del fenol del *m*-cresol.

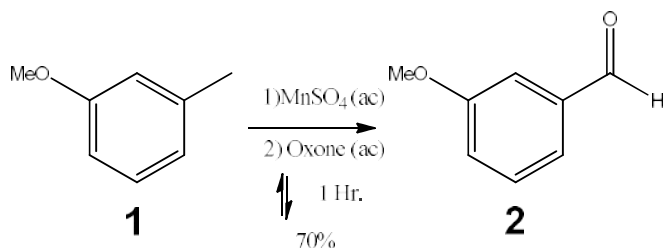


Utilizando como base KOH y CH₃I como agente alquilante en DMSO, se logró la conversión completa en aproximadamente 2 horas. El éter metilarílico (**1**) fue purificado por destilación a presión reducida, para obtener finalmente un líquido incoloro en un rendimiento de 87%.

Es posible que este rendimiento sea menor al 90% debido a que el disolvente utilizado es DMSO, y en ocasiones es muy difícil extraer por completo los productos formados, debido a la afinidad que puedan tener éstos por el DMSO. Sin embargo, podemos hablar de un rendimiento bueno para esta primera transformación.

El producto presenta señales en IR (cm⁻¹) en: 3050 y 3029 correspondientes al anillo aromático, en 1290 correspondiente al enlace C-O del éter, y se observa la desaparición de la banda de 3200 perteneciente al O-H del fenol. En RMN-¹H (ppm) presenta señales en: 2.3 (s, 3H) perteneciente al metilo aromático, 3.7 (s, 3H) perteneciente al metilo del metoxilo, de 6.78-6.97 (m, 3H) y en 7.3 (m, 1H) pertenecientes a los protones aromáticos. En espectrometría de masas por impacto electrónico (EMIE) (m/z) presenta picos en 122 correspondiente al ión molecular que también es el pico base.

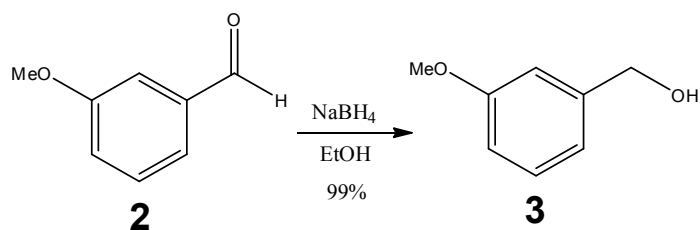
A continuación se procedió a realizar la oxidación del metilo bencílico para formar el aldehído correspondiente (**2**), para lo cual se utilizó una metodología desarrollada y probada anteriormente por nuestro grupo de trabajo utilizando sales de Mn²⁺ con Oxone® como agente oxidante en medio acuoso a ebullición.³⁷



Ésta técnica nos permitió preparar **(2)** con rendimientos aceptables cercanos al 70%, el producto se purificó por destilación a presión reducida, obteniéndose un líquido incoloro.

El producto presenta señales en IR (cm^{-1}) en: 3042 pertenecientes al sistema aromático, en 2829 debido a la presencia del aldehído, en 1702 correspondientes al enlace C=O del carbonilo del aldehído. En RMN- ^1H (ppm) presenta señales en: 3.85 (s, 3H) perteneciente al metilo del metoxilo, de 6.82-6.95 (m, 3H) y en 7.3 (m, 1H) pertenecientes a los protones aromáticos y en 9.96 (s, 1H) perteneciente al protón del aldehído. En EMIE (m/z) presenta un pico en 136 correspondiente al ión molecular que también es el pico base.

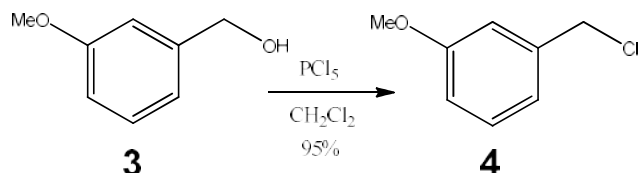
Una vez que se construyó el aldehído, el siguiente paso consistió en la reducción de dicho compuesto carbonílico para dar paso a la formación del alcohol bencílico **(3)**. Utilizando NaBH_4 como agente reductor en EtOH como disolvente. Esta técnica dio excelentes resultados en un tiempo aproximado de 1 hora.



No fue necesario purificar este producto, ya que la reacción es muy limpia y se observa una conversión cuantitativa. El alcohol **(3)** se obtuvo como un líquido ligeramente viscoso, con un rendimiento del 99%.

El producto presenta señales en IR (cm^{-1}) en: 3350 perteneciente al estiramiento O-H del alcohol, 3028 y 3056 pertenecientes al sistema aromático, y se observa la desaparición del estiramiento C=O del carbonilo del aldehído. En RMN- ^1H (ppm) presenta señales en: 3.55 (s, 1H) el cual se intercambia con D_2O por lo cual pertenece al OH, 3.72 (s, 3H) perteneciente al metilo del metoxilo, 4.50 (s, 2H) perteneciente al metileno bencílico, de 6.67-6.90 (m, 3H) y en 7.2 (m, 1H) pertenecientes a los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 138 correspondiente al ión molecular que también es el pico base.

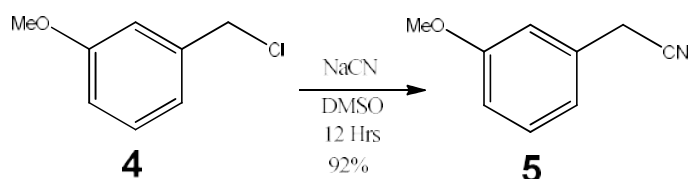
La siguiente transformación consistió en la conversión del alcohol bencílico al haluro correspondiente (**4**). Para ello se propuso utilizar PCl_5 como agente halogenante, según la técnica consultada,³⁸ esta reacción proporcionó muy buenos resultados en tiempos menores a una hora.



El producto final mostraba conversión completa en ccf, sin embargo, aparecía un producto muy polar ($r_f = 0.05$), por lo cual se decidió purificar el producto por cromatografía en columna. Así se logró obtener un líquido ligeramente ámbar con propiedades lacrimógenas, en un 95% de rendimiento.

El producto presenta señales en IR (cm^{-1}) en: 3056 pertenecientes al sistema aromático, 1091 perteneciente al estiramiento C-Cl y se observa la desaparición del estiramiento O-H del alcohol. En RMN-¹H (ppm) presenta señales en: 3.72 (s, 3H) perteneciente al metilo del metoxilo, 4.48 (s, 2H) perteneciente al metileno bencílico, de 6.80-6.95 (m, 3H) y en 7.2 (m, 1H) pertenecientes a los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta picos en 156 correspondiente al ión molecular, 158 perteneciente a la contribución isotópica de Cl y 121 como pico base, producto de la pérdida de Cl.

La siguiente reacción es la sustitución de Cl por CN para formar el nitrilo (**5**), la metodología utilizada para realizar esta sustitución del tipo bimolecular, implica la reacción del halogenuro (**4**) con NaCN en DMSO a temperatura ambiente durante 12 hrs.

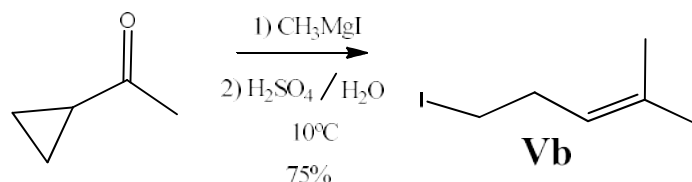


El producto final se purificó por cromatografía en columna, para obtener finalmente un líquido viscoso de tonalidad amarillenta con un olor peculiar, en un rendimiento del 92%.

El producto presenta señales en IR (cm^{-1}) en: 3055 pertenecientes al sistema aromático, 2241 perteneciente al estiramiento CN del nitrilo. En RMN- ^1H (ppm) presenta señales en: 3.65 (s, 2H) perteneciente al metileno bencílico (protones α al nitrilo), 3.76 (s, 3H) perteneciente al metilo del metoxilo, de 6.78-6.90 (m, 3H) y en 7.3 (m, 1H) pertenecientes a los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta picos en 147 correspondiente al ión molecular que también es el pico base.

Una vez que preparamos el nitrilo (**5**), el siguiente paso fue preparar el agente alquilante (**Vb**). Esta sustancia fue preparada siguiendo la técnica de Julia modificada por Biernacki y Gdula.³⁹ El primer paso para la síntesis consistió en la preparación del reactivo de Grignard yoduro de metilmagnesio. Posteriormente, este compuesto se hizo reaccionar con la ciclopropilmetilcetona dando como producto el alcóxido de magnesio correspondiente. A continuación este aducto se sometió a la eliminación en medio ácido para formar el alcohol correspondiente, que en estas condiciones da origen a un carbocatión terciario, promoviéndose así la apertura del anillo ciclopropánico asistida por el ión yoduro para dar origen así al doble enlace. Esta apertura y formación del doble enlace está relacionada con el factor de tensión anular presente en el ciclopropano así como por la estabilización que se gana sobre el carbocatión al generar el doble enlace.

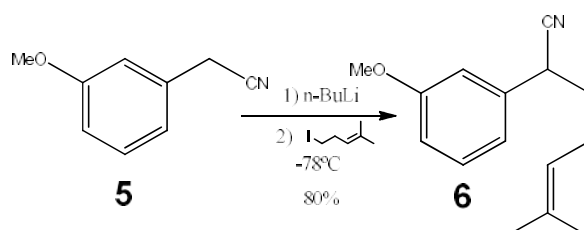
El producto recuperado fue purificado por destilación a presión reducida, obteniéndose un líquido incoloro con un olor muy agradable, con un rendimiento de 75%.



El producto presenta señales en IR (cm^{-1}) en: 2967 y 2927 de C-H saturado, 1669 del C=C. En RMN- ^1H (ppm) presenta señales en: 1.65 (s, 3H), 1.69 (s, 3H) ambas pertenecientes a los metilos geminales, 2.55 (q, 2H, $J= 7.2\text{Hz}$) del metileno alílico, 3.1 (t, 2H, $J= 7.5\text{ Hz}$) perteneciente al metileno α al yodo, 5.09 (m, 1H, $J= 7.2\text{Hz}$) del protón vinílico. En EMIE (m/z) presenta picos en 210 correspondiente al ión molecular, en 83 perteneciente al pico base producto de la pérdida de I $^-$ (127).

Una vez formado el yoduro de alqueno (**Vb**) y el nitrilo (**5**), la siguiente meta fue realizar la C-alquilación. Típicamente, la base utilizada para efectuar C-alquilaciones, es el LDA. Sin embargo, los resultados obtenidos previamente en reacciones de este tipo por el grupo de laboratorio eran moderados (<75%).

Pero gracias a un estudio realizado con anterioridad³¹ sobre este tipo de C-alkilaciones, se llegó a la conclusión de que la mejor técnica para llevar a cabo la C-alkilación fue aquella que involucraba *n*-BuLi como base en THF anhidro como disolvente a baja temperatura.

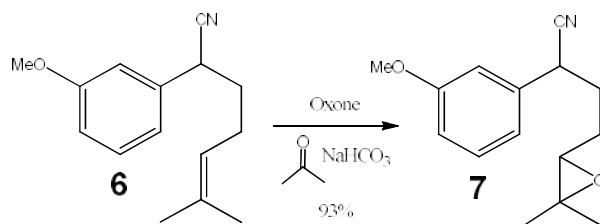


El producto final fue purificado por cromatografía en columna, para de esta forma obtener un líquido ligeramente viscoso de tonalidad pálida, con un 80% de rendimiento.

El producto presenta señales en IR (cm⁻¹) en: 3045 del anillo aromático, 2239 pertenecientes al estiramiento del CN, 1673 correspondientes al estiramiento C=C insaturado. En RMN-¹H (ppm) presenta señales en: 1.63 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) de los metilos geminales, 1.8-2.08 (m, 2H) del metileno β, 2.2 (m, 2H) del metileno alílico, 3.75 (dd, 1H, J= 6.3, 8.7 Hz) el protón de metino α al nitrilo, 3.82 (s, 3H) del metoxilo, 5.08 (tm, 1H, J= 7.1Hz) del protón vinílico, 6.82-6.9 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) de los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta picos en 229 correspondiente al ión molecular, en 147 perteneciente al pico base.

La siguiente etapa en la ruta de construcción implicaba la epoxidación de (**6**), y si bien es cierto que la técnica más socorrida para realizar esta transferencia de oxígeno es la denominada reacción de Prileschajew,⁴⁰ se conocen métodos más eficientes de generar oxígenos electrofílicos susceptibles a transferirse de manera similar a como lo haría un perácido, con rendimientos mucho mayores y en tiempos de reacción similares. El dimetildioxirano es una especie que presenta un enlace peróxido en su estructura, lo cual le da un carácter electrofílico a un átomo de oxígeno. Así pues este oxígeno puede ser atacado por un centro nucleofílico como lo es una doble ligadura, lo cual da como resultado una transferencia del oxígeno hacia la doble ligadura, es decir una reacción de epoxidación. El dimetildioxirano se genera *in situ* a través de la reacción entre acetona y monopersulfato de potasio (Oxone[®])⁴¹ en presencia de NaHCO₃.

Esta técnica arrojó muy buenos resultados, teniendo conversiones cuantitativas en tiempos no mayores a una hora y media.



El producto obtenido de esta manera, se purificó por cromatografía en columna. Así se obtuvo finalmente un líquido ligeramente viscoso perteneciente a la mezcla diastereoisomérica de (**7**) y de apariencia ámbar con un rendimiento del 93%.

El producto presenta señales en IR (cm⁻¹) en: 3036 del anillo aromático, 2240 pertenecientes al estiramiento del CN, 1263 pertenecientes al estiramiento C-O de epóxido. En RMN-¹H (ppm) presenta señales en: 1.23 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) de los metilos geminales, 1.6-1.8 (m, 2H) pertenecientes al metileno γ , 1.96-2.15 (m, 2H) del metileno β , 2.73 (t, 1H, J= 5.2Hz) del metino base oxígeno, 3.83 (s, 3H) del metoxilo, 3.87 (m, 1H) del metino base nitrilo, 6.82-7.0 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) de los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta picos en 245 correspondiente al ión molecular, en 159 perteneciente al pico base.

Segunda parte: Estudio sobre la ciclación en
medio básico del α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilo

Planteamiento del problema

Realizar una ciclación intramolecular de manera regio y estereocontrolada en un sistema del tipo α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilo, de manera que se favorezca la ciclación tipo *4-exo-tet* que conduzca a la formación del intermediario clave **(8)**, manteniendo además la estereoquímica requerida para la futura transposición de Cope.

Antecedentes Generales del Método

En 1974 Stork y Cohen proponen el uso de una ciclación sobre un epoxinitrilo para la obtención de un ciclobutano, el cual a la postre es derivatizado hacia (+/-)-grandisol.^{42a} Este es el primer caso donde se utiliza una reacción de este tipo para la formación de sistemas ciclobutánicos como estrategia de síntesis. De forma indirecta los autores formalizan un método general para la síntesis de anillos de cuatro miembros que no se basa en cicloadiciones [2+2]. De hecho esta publicación es la conclusión de un trabajo previo publicado por el mismo Stork,^{42b} donde se discute acerca de la formación generalizada de estructuras cíclicas a través de anulaciones intramoleculares sobre derivados de epóxidos funcionalizados, llegando entre varias conclusiones a que, los epoxinitrilos son el grupo de sustratos que presentan mejor comportamiento para este tipo de ciclaciones.

Teniendo a los epoxinitrilos como las materias primas con mejor perfil de reactividad, Stork observó que el anillo oxiránico imponía cierta rigidez estructural en el sistema para dificultar el ataque nucleofílico intramolecular en el carbono *distal*, por lo que la mejor trayectoria correspondía a aquella donde el carbono *proximal* del anillo oxiránico era el participante. (Fig. 13)

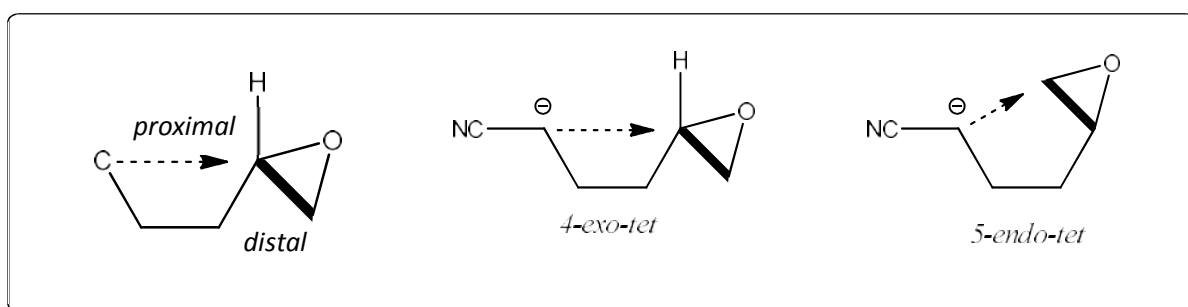


Fig. 13 Propuesta de Stork que sugiere una mejor interacción por parte de un carbono nucleofílico atacando al carbono *proximal* del oxirano en un sistema δ,ϵ -epoxicarbaniónico.

De esta manera se propone que las ciclaciones de tipo *exo* estarían favorecidas para esta clase de sistemas debido a la mejor direccionalidad del ataque nucleofílico.

Pretschén *et al.* años más tarde, publica una síntesis de la feromona sexual de *Aspidiotus nerii* donde igualmente se utiliza una ciclación sobre un epoxinitrilo para generar la estructura ciclobutánica base.⁴³

De estos 2 trabajos se pueden hacer ciertas observaciones,. En primer lugar, aunque Stork no comenta la obtención de algún producto ciclopentánico,^{42b} Pretschén comenta la obtención de una mezcla 4:1 donde el ciclobutano sigue prevaleciendo sobre el isómero ciclopentánico proveniente de la apertura 5-*endo-tet*, lo interesante es que se observa una regiocompetencia en la apertura, contrario a lo que Stork propone en primera instancia. Y en segundo lugar, tanto Stork como Pretschén concuerdan en que la esteoquímica *cis* observada, es debida posiblemente al arreglo tridimensional generado, consecuencia de la estructura semialénica del correspondiente carbanión con su sal metálica. (Fig. 14)

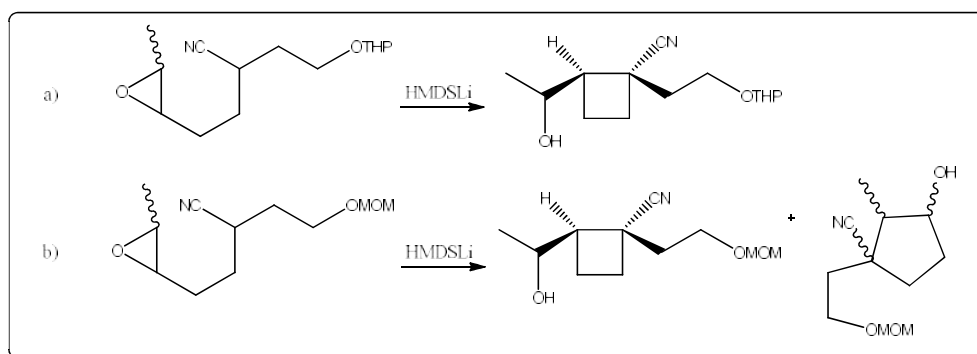


Fig. 14 Ciclaciones realizadas por a) Stork durante la síntesis del (+/-)-grandisol y b) por Pretschén durante la síntesis de la feromona de *Aspidiotus nerii*

Además Stork indica en su primer trabajo relacionado con epoxinitrilos^{42b} que la formación preferente de las estructuras ciclobutánicas sobre las ciclopentánicas, se presenta cuando el anillo oxiránico se encuentra igualmente sustituido en ambos carbonos. Sin embargo, no considera la influencia de la esteoquímica del oxirano en esta regioselección. Un año más tarde Lallemand⁴⁴ propone que en la ciclación de los epóxidos *trans*, al parecer por factores geométricos, se obtenían especies ciclopentánicas, mientras que los epóxidos con esteoquímica *cis* preferentemente producían ciclobutanos.

Posteriormente Fleming y Shook⁴⁵ ofrecen una interpretación sobre estas observaciones, ellos proponen que los *trans*- δ,ϵ -epoxinitrilos dan lugar predominantemente a ciclopentanos al preferirse una conformación donde las interacciones se minimizan por tener los sustituyentes en posiciones opuestas, en el estado de transición (Fig. 15a), mientras que los *cis*- δ,ϵ -epoxinitrilos generan ciclobutanos con los sustituyente alternados de manera que reducen las interacciones de los grupos R presentes, en el estado de transición (Fig. 15b).

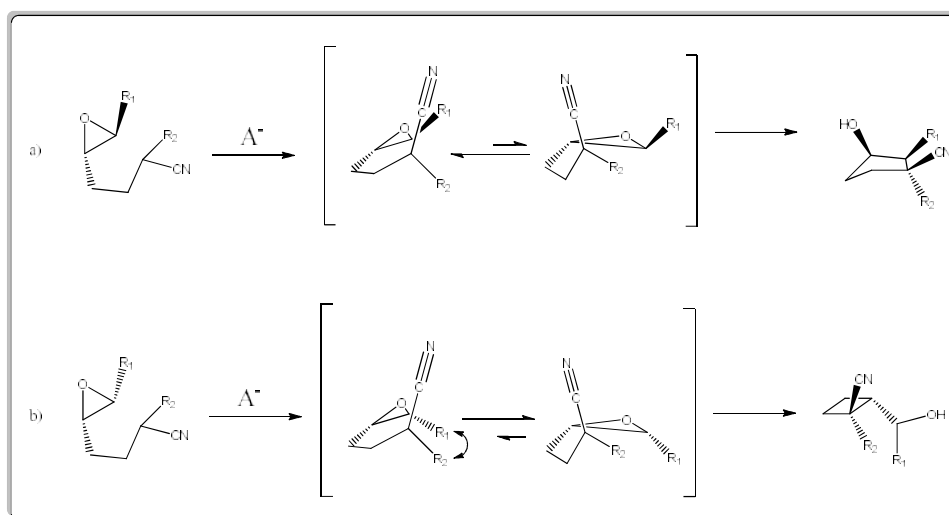


Fig. 15 Modelo propuesto por Fleming y Shook para explicar los resultados de Lallemand para a) *trans*- δ,ϵ -epoxinitrilos y b) *cis*- δ,ϵ -epoxinitrilos

Poco antes de conocerse la propuesta de Fleming y Shook, Ávila-Zárraga y Maldonado-Graniel,^{30a} en la búsqueda de una síntesis del sesquiterpeno *Parvifolina*, proponen una ciclación tipo Stork sobre un α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilo dentro de su estrategia de síntesis, y considerando las anotaciones de Stork sobre la alta regioselectión, los autores se sorprenden de ver que los resultados obtenidos no corresponden con lo descrito por Stork, presentándose una marcada competencia sobre los 2 sitios reactivos, invirtiéndose de hecho en algunos casos la regioselectión (Fig. 16). Aunque cabe mencionar que los estudios de Stork se basan en epóxidos monosustituídos.

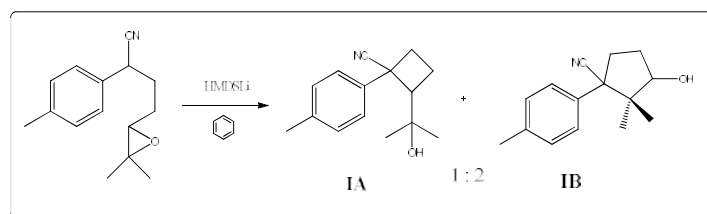


Fig.16 Ciclación de un α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilo para la obtención del ciclobutano IA realizada por Ávila-Zarraga

Antes de su primera publicación sobre las ciclaciones de epoxinitrilos en 1974, Stork publica un trabajo donde muestra el control estereoquímico mediado por cationes en la ciclación de halocetales⁴⁶ (Fig. 17). En este trabajo se comenta que al utilizar diferentes contraiones metálicos en los carbaniones generados para realizar la ciclación, se forman las 2 decalinas diastereoisoméricas.

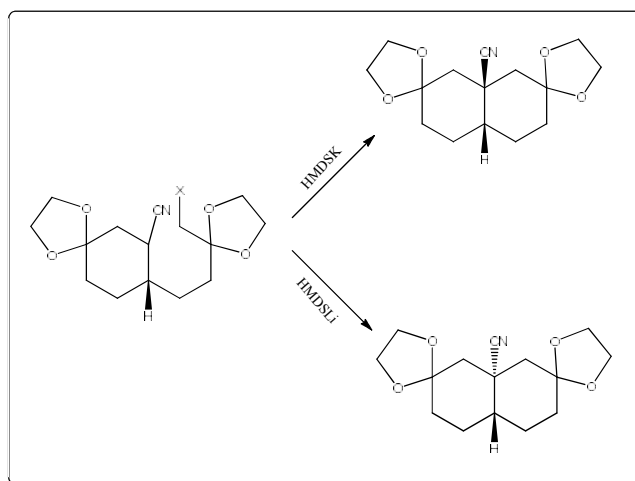


Fig. 17 Divergencia estereoquímica encontrada por Stork en la formación de decalinas a través de la ciclación de halocetales

Este ejemplo de estereocontrol regido por catión no es el único conocido,⁴⁷ sin embargo, el análisis desarrollado por Stork en éste resultado nos lleva a dos conclusiones principales: en primer lugar los cationes generan efectos estéricos diferenciados, muy probablemente relacionados directamente con las diferencias en tamaño de cada catión, y segundo, para que este efecto estérico tenga una consecuencia estructural, es necesario que se encuentre cercano a la zona reactiva, por lo cual debe tratarse de un sistema de tipo par iónico íntimo, como de hecho se esperaría para un sistema Li/benceno.

Más allá de los trabajos descritos por Ávila-Zárraga^{30a} no existían estudios detallados sobre la regio y diastereoselección presente en reacciones de ciclación sobre arilepoxinitrilos, pero en 2009 Luján-Montelongo *etal.*^{48a} publican una serie de resultados donde se evalúa precisamente el efecto que tienen estos contraiones en las reacciones de ciclación de arilepoxinitrilos, que particularmente se enfoca al estudio con Li, Na, y K.

Derivado de esa exploración los autores concluyen que hay una relación directa entre el poder coordinante del carbanión con cada catión y la regiodiferenciación en las ciclaciones intramoleculares. Los autores proponen que para los cationes más “coordinantes” (Li y K) se observa un incremento en la regiodiferenciación hacia el carbociclo de cinco miembros, mientras que las mejores regioselecciones para el ciclobutano se presentan cuando el contraión utilizado es Na, siempre y cuando el disolvente utilizado sea tolueno. Mientras que para estos mismos sistemas en benceno, las regioselecciones se invierten, siendo el sistema NaHMDS/benceno el que mejor regiodiferenciación ofrece para la construcción del ciclobutano.

Pero más importante aún, es el hecho observado de que sin importar el sistema, todas las ciclaciones procedían de manera diastereoespecífica formando únicamente los isómeros denominados *trans* (debido a las posiciones relativas $-\text{CN}$ y $-\text{R}_2\text{CH-OH}$ *anti*-periplanares). De hecho en el ya mencionado documento, se propone un modelo que explicaría estos resultados (Fig. 18), basado en los posibles estados de transición involucrados donde se incorpora la contribución adjudicada a la coordinación metálica tanto en el sistema *cuasi* alénico del nitrilo así como posiblemente una participación con el átomo de oxígeno del oxirano.

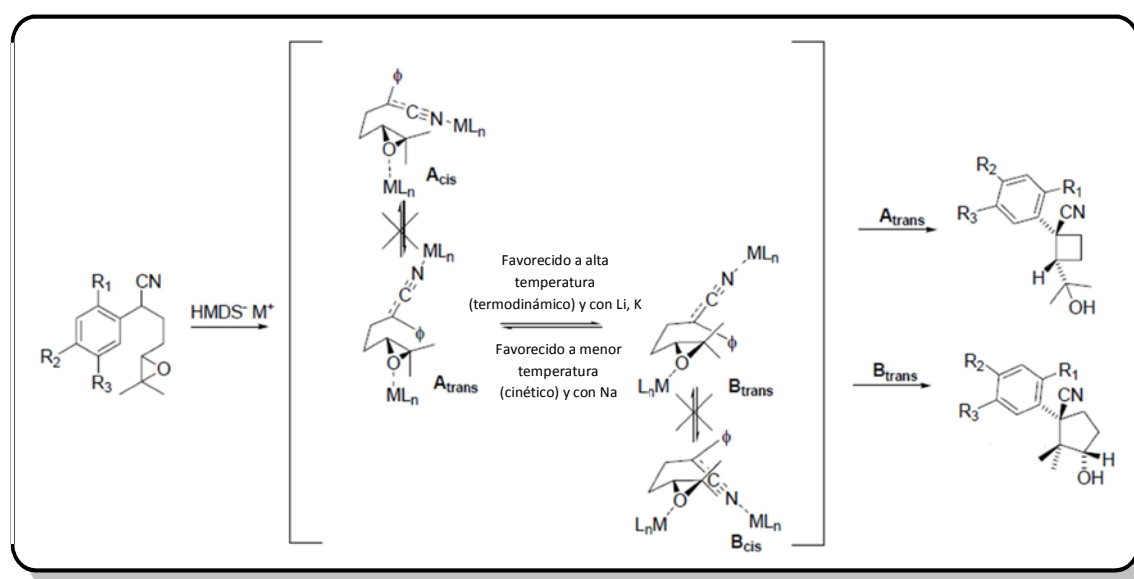


Fig. 18 Modelo propuesto por Luján-Montelongo para explicar las regio y diastereoselecciones en ciclaciones de arilepoxinitrilos

Lo que se propone es un modelo similar al ya ofrecido por Fleming y Shook pero de manera más amplia y complementando las observaciones aportadas por Stork y Lallemand añadiendo las variables de contribución térmica y capacidad electrónica-coordinante. Básicamente lo que los autores concluyen es que en disolventes con baja constante dieléctrica, los cationes metálicos utilizados como contraiones se presentan en forma de especies N-metaladas como par iónico íntimo, lo cual genera efectos estéricos que conducen a una diastereoespecificidad en las ciclaciones. Además es posible que el heteroátomo del sistema oxiránico se active vía coordinación con el mismo contraión, lo cual favorece la regioselección ciclopentánica y finalmente que el regiocontrol será promovido también por las condiciones térmicas utilizadas. Así en disolventes que presentan puntos de ebullición elevados los estados de transición favorecidos serán aquellos que conduzcan a los productos termodinámicamente más estables, es decir los pentacarbociclos.

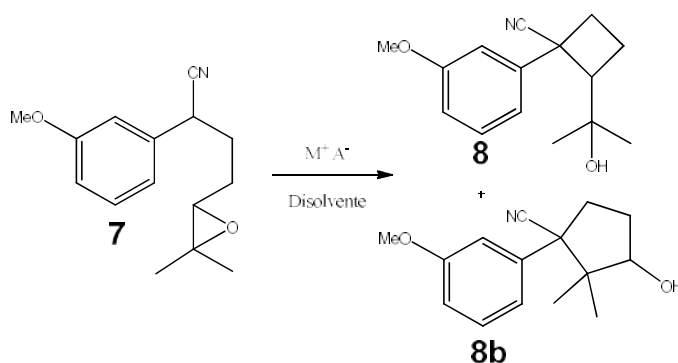
De hecho, en una publicación posterior^{48b} corroboran esta hipótesis al informar los resultados obtenidos en el estudio realizado sobre la modulación de este tipo de ciclaciones utilizando Pd(II), y efectivamente obtienen regioselecciones superiores para la formación del sistema ciclopentánico, utilizado a la postre para la síntesis de las enokipodinas A y B.

Resultados y discusión

Sin embargo, los estudios ya mencionados estaban enfocados a la mejora en la regioselección para la obtención del sistema ciclopentánico, dejando aún algunas interrogantes para el sistema ciclobutánico, el cual era de nuestro interés para la obtención del aducto Cope final, por ello se decidió hacer una pequeña exploración para observar si se podía aumentar aún más la regioselectividad del método.

En primera instancia y basados en los resultados de Luján-Montelongo, se propuso llevar a cabo la ciclación en disolventes no coordinantes para favorecer la formación del par iónico íntimo que nos permitiría mantener la diastereoselección, pero que poseyeran puntos de ebullición aún más bajos que el benceno para favorecer la condición “cinética” en el estado de transición que favorecería la regioselección 4-*exo-tet*. Para ello se eligió al hexano^{49b} y el ciclohexano como disolventes a probar. Si bien es cierto que el ciclohexano^{49a} presenta un punto de ebullición muy similar e inclusive ligeramente superior al del benceno,^{49a} se pensó que debido a su estructura no aromática podría presentar aún menos efecto de solvatación iónica y favorecería la presencia del par iónico íntimo. Evidentemente se decidió utilizar la base NaHMDS debido a que este catión es el que arroja mejores regioselecciones hacia el proceso 4-*exo-tet*.^{48a}

Así que siguiendo el protocolo establecido por trabajos previos publicados por el grupo de investigación,³¹ se decidió llevar a cabo una primera serie de ciclaciones en hexano y ciclohexano utilizando NaHMDS y KHMDS para observar el comportamiento de la regioselección.



Desafortunadamente, y para sorpresa nuestra, los resultados mostraban que para ambos sistemas las regioselecciones obtenidas eran favoreciendo el proceso *5-endo-tet* con la consecuente formación del ciclopentano (**8b**). A reserva de los resultados obtenidos en la primera serie de ciclaciones utilizando NaHMDS, se probó también el sistema con KHMDS ya que en los resultados de Luján-Montelongo el potasio fue el segundo catión que mejores regioselecciones ofreció para la construcción del ciclobutano (**8**). Sin embargo, una vez más los resultados fueron inversos a los deseados, se observó la formación de los carbociclos pentánicos en mayor proporción (Tabla 1).

Disolvente	Base	Aditivo	Rendimiento ^a	Proporción (8): (8b) ^a	
Hexano	NaHMDS	---	56%	1	1.5
Ciclohexano	NaHMDS	---	67%	1	1.3
Hexano	KHMD	---	62%	1	1.7
Ciclohexano	KHMDS	---	69%	1	1.4

^a determinado por RMN-¹H

Tabla 1. Resultados obtenidos en la ciclación del epoxinitrilo (**7**) utilizando disolventes hidrocarbonados no aromáticos

En contraposición con lo propuesto por Luján-Montelongo, nuestros resultados parecieron indicar que la variable *térmica* no era un factor determinante en la regioselección, ya que aunque se favorecía la condición cinética propuesta por su modelo, al parecer los efectos de coordinación catiónica eran superiores y controlaban por tanto la regiodiferenciación.

De hecho es natural pensar que al utilizar disolventes tan poco coordinantes como lo son el hexano y el ciclohexano, la mayor interacción del catión será con aquellas especies que presenten la densidad electrónica requerida para ello. En este caso el sistema deslocalizado *cuasi* alénico del nitrilo y el oxígeno del oxirano. Al parecer el efecto de N-metalación que Luján-Montelongo observaba en sus estudios de ciclación no se presenta de la misma forma en disolventes no aromáticos o bien cabe la posibilidad de que la nube electrónica π presente en el benceno y el tolueno tenga la capacidad de estabilizar los cationes que no son N-metalados por el sistema *cuasi* alénico, lo cual reduce en gran medida la activación del sistema oxiránico con el consecuente aumento de la regioselección tipo *4-exo-tet*. De hecho es conocido que el benceno puede llegar a formar puentes de hidrógeno con el agua,⁵ razón por la cual es posible un efecto de interacción de ese tipo con los cationes Na y K. Sin embargo, el potasio en efecto produce regioselecciones ciclopentánicas mayores que el sodio, así que es natural pensar que el efecto coordinante del oxígeno siga presente y de hecho en una proporción mucho mayor debido a la nula coordinación ejercida por el hexano o el ciclohexano, activando de esta forma el sistema oxiránico lo que tiene como resultado un aumento en la regioselección tipo *5-endo-tet*.

En vista de los resultados obtenidos, se decidió retomar el uso de benceno como disolvente, con la inserción de algunas sales derivadas de triflatos, ya que en uno de los resultados observados al emplear el sistema KHMDS/Cu(OTf)₂/benceno^{48b} obtiene regioselecciones 3:1 para el producto ciclobutánico. Esto es probablemente debido a que como sabemos el cobre presenta una alta afinidad por el nitrógeno llegando a formar estructuras complejadas con átomos de nitrógeno que participan inclusive en sistemas deslocalizados,⁵¹ (como en estructuras fenantrolínicas) así es viable pensar que al introducir el Cu(OTf)₂ a la solución, el Cu rápidamente interacciona con el nitrógeno del sistema *cuasi* alénico y permite el intercambio con el catión utilizado en la base. Una vez hecho esto y debido a la fuerte afinidad presente entre Cu y N, el catión intercambiado en cuestión puede ser estabilizado por la nube π del benceno reduciendo la complejación con el sistema del oxirano y aumentando la regioselección ciclobutánica. Es decir, se aprovecha la afinidad Cu-N para "*anclar*" el catión de manera más eficiente que cuando el catión es Na o K, además de que la estabilización por parte del benceno ayuda también a disminuir la posible oxi-coordinación.

Además es importante recordar que los derivados de Cu tienden a no formar oligómeros en solución lo cual puede favorecer el estado de transición del proceso *4-exo-tet*.

Así que se repitieron los experimentos utilizando combinaciones de las bases de Na y K con los correspondientes triflatos de Cu y Ni, en benceno como disolvente (Tabla 2). Se decidió incluir al Ni como contraíón pensando en la alta afinidad también conocida entre el Ni y el N.⁵²

Disolvente	Base	Aditivo	Rendimiento ^a	Proporción (8): (8b) ^a	
Benceno	HMDSNa	Cu(OTf) ₂	72%	2.5	1
Benceno	HMDSNa	Ni(OTf) ₂	74%	2.3	1
Benceno	HMDSK	Cu(OTf) ₂	76%	2.8	1
Benceno	HMDSK	Ni(OTf) ₂	69%	2.1	1

^a determinado por RMN-¹H

Tabla 2. Resultados obtenidos en la ciclación del epoxinitrilo (**7**) utilizando Triflatos de Cu y Ni como aditivo en benceno como disolvente

Como puede observarse, en efecto las regioselecciones favorecen el proceso 4-*exo-tet*, sin embargo, no hubo una diferencia sustancial en las proporciones cuando se emplea Ni o Cu, aunque los ensayos realizados con Cu fueron los que arrojaron las mejores regiodiferenciaciones y curiosamente cuando la base era KHMDS. De entrada esto nos dio a pensar lo siguiente: en primer lugar y al parecer se debe evitar al máximo la coordinación del sistema oxiránico para favorecer el proceso 4-*exo-tet*, además si el disolvente tuviera una capacidad coordinante mayor, es posible que estabilizara de manera más efectiva los contraíones lo que provocaría una reducción en la activación del oxirano, con la consecuencia de favorecer la formación del aducto ciclobutánico.

Así que con esta nueva idea en mente se propuso utilizar THF como disolvente debido a su alta constante dieléctrica y su momento dipolar elevado,⁵³ características que le permiten estabilizar de manera más eficiente las cargas generadas en la reacción, además de tener un poder más coordinante que el benceno. Sin embargo, pudiera ser que debido a estas cualidades, el sistema perdiera su característica de par iónico íntimo modificando la diastereoselección, pero se decidió probar estas condiciones para evaluar dicha competencia. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Segunda parte: Estudio sobre la ciclación en medio básico del α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilo

Disolvente	Base	Aditivo	Rendimiento ^a	Proporción (8): (8b) ^a	
THF	NaHMDS	Cu(OTf) ₂	81%	2.3	1
THF	NaHMDS	Ni(OTf) ₂	76%	2.1	1
THF	KHMDS	Cu(OTf) ₂	78%	2.3	1
THF	KHMDS	Ni(OTf) ₂	80%	2.2	1

^a determinado por RMN-¹H

Tabla 3. Resultados obtenidos en la ciclación del epoxinitrilo (**7**) utilizando Triflatos de Cu y Ni como aditivo en THF como disolvente

Esta vez los resultados fueron consistentes con la regioselección esperada, sin embargo se obtuvieron proporciones ligeramente empobrecidas que para el caso cuando el disolvente era benceno. Esto parecía no estar en concordancia con nuestra hipótesis sobre el efecto coordinativo del disolvente, ya que a primera vista podría pensarse que el THF no estabilizaba lo suficiente los cationes libres y estos terminaban por coordinarse con el oxirano, activándolo y perdiendo con ello regiocontrol. Sin embargo es posible que ocurra un efecto contrario, es decir, que ahora la presencia del THF genere un ambiente tan altamente polar que nuestro “*anclaje*” inicial logrado al introducir los iones Cu y Ni para interactuar fuertemente con el N, se pierda debido a la mejor distribución de carga que permite el THF, por lo cual los iones tienen mayor libertad (debido a que los disolventes altamente polares favorecen la formación de pares iónicos separados⁵⁴, esto aunado a la mayor carga puntual que presenta un catión Cu²⁺ o Ni²⁺ en consecuencia provocan que haya una mayor posibilidad de generar la activación del oxirano favoreciendo el proceso 5-*endo-tet*).

Así que se decidió probar algún otro disolvente con características parecidas a las de THF, es decir altamente polar y coordinante. Evidentemente dentro de las primeras opciones a considerar estuvo el uso de aminas terciarias polisustituidas, pero además sin la inclusión de los aditivos de Cu y Ni para probar si nuestro supuesto sobre la pérdida del “*anclaje*” era correcto (Tabla 4). Afortunadamente en el laboratorio se contaba con una amina terciaria poliheteroatómica que nos pareció poseía las características electrónicas necesarias así que se optó por probarla como disolvente para la ciclación. La amina en cuestión es la Tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina.

Disolvente	Base	Aditivo	Rendimiento ^a	Proporción (8): (8b) ^a	
THF	NaHMDS	---	80%	3.2	1
THF	KHMDS	---	82%	3.1	1
NR ₃	NaHMDS	---	41% ^b	4.1 ^b	1 ^b
NR ₃	KHMDS	---	43% ^b	4.3 ^b	1 ^b

^a determinado por RMN-¹H ^b cuantificado por cromatografía en columna

Tabla 4. Resultados obtenidos en la ciclación del epoxinitrilo (**7**) utilizando como disolventes THF y Tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina.

Como puede notarse esta vez los resultados arrojan regioselecciones muy superiores a las obtenidas anteriormente lo cual nos hizo pensar que en efecto al haber una menor "concentración" catiónica en solución, el disolvente puede estabilizar de manera más efectiva los iones y además como éstos presentan relaciones Z^2/r bajas, la activación puntual que pueden generar sobre el oxirano es menor, favoreciendo la ciclación ciclobutánica. De hecho las regioselecciones observadas en los ensayos con la amina terciaria son las más altas que se obtuvieron en todo el estudio, lo cual refuerza una vez más nuestra teoría sobre la estabilización de los cationes por interacción electrónica con los heteroátomos del disolvente.

Desafortunadamente, aunque las proporciones recuperadas estaban altamente enriquecidas, los rendimientos nunca llegaron siquiera al 50%, razón por la cual difícilmente se le consideraría como la estrategia a seguir para la construcción sistemática y a mayor escala del intermediario (**8**). De hecho Luján-Montelongo describe resultados similares dentro de su estudio realizado para la ciclación de epoxinitrilos cuando utiliza aminas como disolvente, observando rendimientos muy bajos y presentando una gran descomposición de las materias primas.^{48a} Estos resultados nos llevaron a 2 conclusiones preliminares: primero, en efecto es necesaria la participación de disolventes polares y coordinantes que eviten la existencia de cationes libres en solución para favorecer la regioselección hacia el proceso 4-*exo-tet* y segundo, es muy probable que debido a interacciones oxígeno-catión presentes en el sistema oxiránico se siga favoreciendo la formación del intermediario ciclopentánico (aunado a la inherente competencia que siempre presentará el sistema debido a efectos estéricos propios del mismo).

Aunque no podemos evitar la presencia de los cationes en la reacción, se puede intentar utilizar cationes sumamente blandos⁵⁶ que debido a su alta polarizabilidad generan cargas puntuales sumamente reducidas, lo cual evitaría su coordinación con centros duros como lo es el oxígeno, y posiblemente ayudaría a evitar esa contribución dentro de los factores que favorecen el proceso 5-endo-tet.

Con esta idea en mente se pensó en la utilización de cesio como contraión. Las sales de Cs son muy usadas en síntesis orgánica⁵⁵ y es conocido que el Cs es el ión menos ácido de la serie de carbonatos metálicos, además el Cs₂CO₃ es una base muy socorrida en la síntesis orgánica debido a dos factores fundamentales: su alta solubilidad en disolventes orgánicos, debido justamente a la blandura que presenta el Cs, lo que le permite formar equilibrios de solvatación más fácilmente con disolventes de características poco polares y debido a este mismo efecto de blandura, el ión carbonato no puede estabilizar muy bien al ión Cs razón que le confiere su basicidad.

Sin embargo la incorporación del Cs puede generar un “exceso” de iones en la solución, como se pensó para el caso donde se utilizaban los aditivos de Cu y Ni en THF. Así que no solo basta introducirlo, sino que además se debe encontrar una manera eficiente de intercambiarlo con el catión ya presente en la base y además que dicho catión inicial pueda ser *secuestrado* de manera eficiente para que no participe en la activación del sistema oxiránico. Para abordar este problema se planteó la posibilidad de realizar el intercambio con Li, ya que la solubilidad del Li₂CO₃ en disolventes orgánicos es sumamente reducida⁵⁷ comparada con la del Cs₂CO₃, así que se propone realizar el equilibrio catiónico aprovechando que el Li₂CO₃ formado, saldría del seno de la reacción al precipitarse evitando con ello su contribución a la activación oxiránica. Para ello se decidió cambiar el uso de las bases derivadas de HMDS por *n*-BuLi para realizar el intercambio catiónico y observar si existía una diferencia en la regioselección comparada con la ciclación en ausencia del Cs.

Disolvente	Base	Aditivo	Rendimiento ^{a b}	Proporción (8): (8b) ^{a b}	
THF	<i>n</i> -BuLi	---	85%	2.1	1
THF	<i>n</i> -BuLi	Cs ₂ CO ₃	81%	3.8	1
THF ^c	<i>n</i> -BuLi	Cs ₂ CO ₃	83%	3.5	1

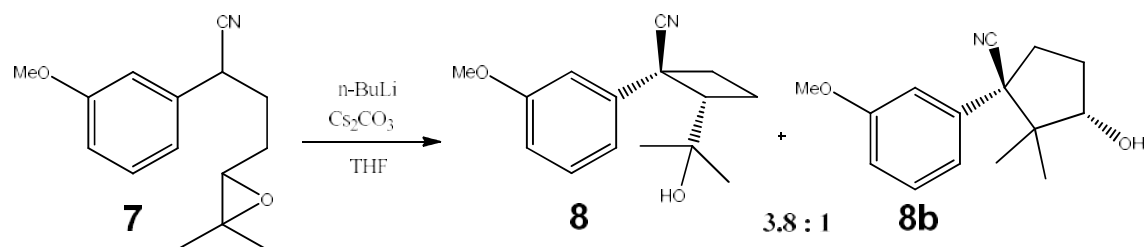
^a determinado por RMN-¹H ^b cuantificado por cromatografía en columna ^c se invirtió el orden de adición del aditivo

Tabla 5. Resultados obtenidos en la ciclación del epoxinitrilo (**7**) utilizando Li como contraión y Cs₂CO₃ como aditivo en THF como disolvente

Y los resultados nos mostraron que en efecto parece ser que existe un efecto oxiran-coordinativo activador importante cuando se utiliza la base de Li sin el aditivo de Cs, en congruencia con el modelo propuesto por Luján-Montelongo, donde observaba que a medida que el catión se volvía más oxofílico esto desencadenaba en un enriquecimiento del proceso 5-*endo-tet*. Así pues independientemente del carácter coordinativo-estabilizante del disolvente, siempre existirá una proporción oxiran-coordinada, la cual además, se incrementa a medida que el catión es más oxofílico.

En la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos y se nota una marcada diferencia en la regioselección cuando se utiliza el aditivo de Cs, además se realizó un ensayo de este sistema invirtiendo el orden de adición del Cs_2CO_3 , es decir en primer lugar se intentó generar el intercambio catiónico Li-Cs antes de llevar a cabo la reacción ácido-base con el epoxinitrilo y en otro caso se realizó primero dicha abstracción de hidrógeno y consecutivamente se adicionó el Cs_2CO_3 para realizar el intercambio catiónico, y aunque no se observa una diferencia sustancial sí se obtienen mejores regioselecciones cuando el intercambio se realiza *a priori* de la reacción ácido-base. Lo cual podría ser un indicativo de que una vez formado el carbanión, la estructura N o C-metalada es más estable y, por tanto, el intercambio es menos efectivo. Además es importante notar que los rendimientos de conversión fueron cercanos al 80%, superior a los rendimiento utilizados con las bases derivadas de HMDS, muy probablemente debido a que al generarse el butano en la reacción ácido base, éste escapa de la reacción y no participa en un equilibrio reversible ácido-base como podría hacerlo el HMDS, lo cual favorece la conversión.

En relación al estereocontrol, se observó que en efecto las reacciones aun procedían de manera estereoespecífica generando únicamente el producto *trans* requerido para la formación del aducto de Cope (esto se corroboró realizando experimentos de RMN- NOESY), con lo cual se completó el estudio de la ciclación de arilepoxinitrilos.



El producto identificado como **(8)** presenta señales en RMN- ^1H (ppm): 0.75 (s.a.) que se intercambia con D_2O lo cual corrobora la presencia del OH (aunado a la señal intensa en 3467 cm^{-1} observada en IR), 0.94 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) de los metilos geminales. La menor diferencia en desplazamiento químico nos indicó que se trataba del compuesto ciclobutánico, ya que los metilos de este sistema poseen un grado de libertad rotacional mayor comparados con los metilos del ciclopentano regioisomérico **8b** (0.62 y 1.24 ppm), lo cual les permite tener efectos de diferenciación magnética espacial inducida por anillo aromático más equilibrados y por consiguiente menos diferenciados, de hecho esta evidencia de la protección magnética por parte del anillo aromático puede observarse en el desplazamiento del $-\text{OH}$, el cual aparece en una zona de campo alto que no es común para los alcoholes; 3.1 (dd, 1H) del metino carbocíclico, este hidrógeno se encuentra a 3 enlaces de distancia del OH, razón por la cual su desplazamiento es menor comparado con el metino base OH de la estructura ciclopentánica (4.39 ppm), por lo cual es otra de las señales que nos permitió diferenciar los regioisómeros. El resto de la conectividad se logró elucidar con experimentos de RMN-COSY y la estereoquímica se definió con experimentos de RMN-NOESY, correspondiente a una conformación aril-dimetilhidroxi *syn*-periplanar.

Con los resultados obtenidos se puede concluir para esta segunda parte que:

- 1) La regioselección en las reacciones de ciclación intramolecular sobre α -aril- δ,ϵ -epoxinitrilos está regida por diversos factores relacionados con la coordinación metálica presente en el sistema carbaniónico durante el estado de transición, así como por efectos estéricos importantes debidos a la sustitución del sistema.
- 2) En general, los disolventes con características más polares y coordinantes mejoran la regioselección hacia el proceso 4-*exo-tet*, esto aunado al uso de cationes poco oxofílicos o de blandura elevada que eviten la coordinación puntual con el sistema oxiránico. Mientras que los disolventes hidrocarbonados no coordinantes favorecen el proceso 5-*endo-tet*.
- 3) Los resultados obtenidos son concordantes en cuanto a la diastereoespecificidad observada, con el modelo propuesto por Fleming y Shook. Asimismo se demostró que existe un factor importante de coordinación oxiránica que puede influir de manera importante con la regiocompetencia en la ciclación, sin embargo las condiciones *térmicas* comentadas posteriormente por otro autor^{48a} parecen tener un peso específico mínimo o nulo en la diferenciación final, atribuyéndose esta diferencia predominantemente a los efectos electrónicos coordinantes y sobre todo estéricos involucrados en el estado de transición.

Tercera parte:
Estudio sobre reacciones de eliminación
regiocontroladas para la obtención del
cis-arilvinilciclobutano

Planteamiento del problema

Realizar una eliminación regiocontrolada sobre un alcohol terciario asimétrico, de manera que se favorezca la formación del alqueno tipo Hoffmann, evitando la derivatización hacia las sales de trialquilamonio comúnmente utilizadas para realizar esta transformación.

Antecedentes Generales del Método

La transformación de alcoholes a olefinas constituye una de las conversiones de grupo funcional más importantes y útiles en síntesis orgánica. Y los métodos que se han descrito para llevarla a cabo son sumamente variados.⁵⁸ Sin embargo cuando dicha reacción se lleva a cabo con alcoholes que presentan diferente grado de sustitución, existe una competencia entre los posibles alquenos a formarse y dependiendo de la técnica utilizada, esta competencia puede favorecerse hacia alguno de los isómeros. Desafortunadamente la interconversión de alcoholes a alquenos de manera directa sigue por lo general la regioselección conocida como Zaitsev, donde se forman los productos termodinámicamente más estables, esto significa, aquellos que presentan un grado mayor de sustitución. Aunque se han desarrollado algunas estrategias para la obtención de los alquenos denominados *cinéticos*, una de las más conocidas es la eliminación de Hoffmann, desafortunadamente esta técnica requiere la utilización de una amina polialquilada, lo cual la limita para este tipo de sustratos.⁵⁹

Las eliminaciones en alcoholes terciarios, pueden ser regiocontroladas si se elige adecuadamente el medio y las condiciones de la reacción. En general las deshidrataciones llevadas a cabo en medios ácidos y polares conducirán predominantemente a los productos tipo Zaitsev^{58b} debido a que el mecanismo involucrado en la transformación es del tipo E₁, sin embargo esta regioselección puede modificarse si se favorecen mecanismos del tipo E₂, los cuales por lo general son predominantes en condiciones básicas no polares.^{58b} Esto al parecer es debido a los factores estéricos involucrados en los estados de transición *concertados* mediante los cuales se lleva a cabo dicha transformación.

Uno de los métodos tradicionales para la deshidratación de alcoholes y que ha sido ampliamente utilizado es el que involucra el tratamiento de los alcoholes correspondientes con H₃PO₄ y un calentamiento a temperaturas superiores a los 100 °C,^{61a} sin embargo los alquenos que se obtienen suelen seguir la regioselección tipo Zaitsev, de hecho siguiendo esta estrategia de catálisis ácida existen algunos métodos donde se utilizan diferentes ácidos como el H₃BO₃ con calentamientos superiores a los 300 °C,^{61b} pero los resultados son los mismos.

Otras metodologías adoptadas para la deshidratación de alcoholes, que siguen la estrategia de la catálisis ácida, pero utilizando ácidos de Lewis, son aquellas donde participan sales de metales de transición en condiciones que van desde suaves hasta vigorosas. Un ejemplo de estas es la presentada por Hoffman^{62a} *etal.*, donde propone la utilización de un sistema bifásico que involucra la presencia de CuSO₄ como catalizador ácido de la deshidratación, y aunque las condiciones térmicas involucradas dependen del punto de ebullición del alqueno a obtener, en aquellos alcoholes que presentan asimetría en la sustitución, los resultados de la regiodiferenciación siguen favoreciendo de manera abrumadora (93 : 7) la formación de los productos tipo Zaitsev.

Siguiendo con ésta estrategia Keinan y Mazur^{62b} informan la utilización de un sistema de tipo adsorbente que utiliza FeCl₃ en Sílica Gel como agente deshidratante de una gran variedad de alcoholes, y aunque en general su metodología está aplicada a sistemas de tipo esteroideal, presenta algunos alcoholes cíclicos donde, aunque la regiodiferenciación una vez más favorece el alqueno *termodinámico*, las proporciones que observa son del orden de 1.5 : 1, con lo cual se puede concluir que es posible que la regioselección dependa en un grado mayor al esperado de las condiciones térmicas de la reacción, ya que su sistema al presentarse en condiciones de baja temperatura permite un mejor control *cinético*, lo cual deriva en el aumento de la proporción del producto tipo Hoffmann, sin embargo por el hecho de la catálisis ácida aún favorece la regioselección tipo Zaitsev.

Una estrategia diferente para la aproximación a este tipo de conversiones fue propuesta por Hergenrother y Traynelis⁶³ donde utilizando DMSO en condiciones de temperatura elevada logran las deshidrataciones sin una catálisis ácida. Sin embargo, los resultados de dichos autores muestran nuevamente una altísima regiodiferenciación dirigida hacia los productos tipo Zaitsev, llegando en algunos casos, inclusive a ser regioespecífica. Esto reafirma nuestra idea de la marcada dependencia entre las condiciones térmicas de los protocolos de reacción y las consecuentes regioselecciones observadas.

La utilización de reactivos con azufre para promover eliminaciones de manera intramolecular es bastante conocida, el ejemplo más claro es la denominada reacción de Chugaev^{64a} donde se forma un aducto conocido como xantato, el cual al someterse a condiciones térmicas favorece la eliminación intramolecular (Fig.19) vía un estado de transición cíclico donde el hidrógeno es tomado del carbono β por el azufre insaturado a través de una *syn*-eliminación.

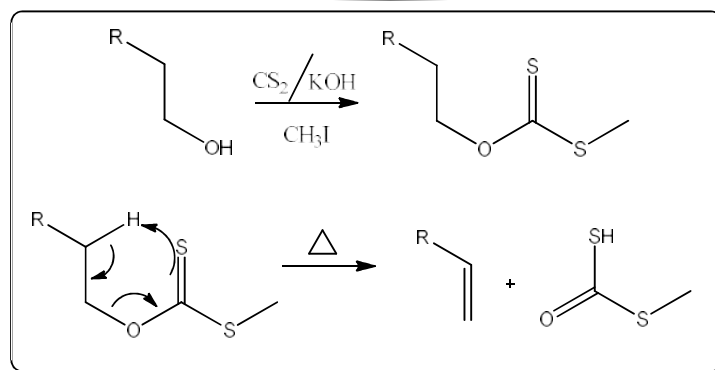


Fig. 19 Eliminación de Chugaev promovida por la transposición intramolecular de un derivado azufrado conocido como xantato

Aunque esta técnica tiene la ventaja de no utilizar una catálisis ácida, las condiciones térmicas necesarias para llevar a cabo la pirolisis del xantato propician una regiodiferenciación tipo Zaitsev en la mayoría de los casos, esto aunado a los efectos entrópicos requeridos para que la aproximación intramolecular sea la adecuada en el estado de transición, le imponen características estéricas específicas, al sustrato sobre el cual se lleva a cabo la eliminación.

Benkeser y Hazdra^{64b} publican un amplio estudio sobre eliminaciones de este tipo, en diversos sustratos, donde llegan a la conclusión de que en general es preferida la formación de los alquenos *termodinámicos* cuando se someten alcoholes cíclicos al proceso de eliminación, en proporciones que van desde 1 : 8 hasta 1 : 2 dependiendo del tipo de alcohol. Sin embargo, en el mismo estudio realizan una serie de pirólisis sobre acetatos derivados de los mismos cicloalcoholes ya mencionados y encuentran que en este caso, y para sólo uno de los sustratos, es posible la inversión de la regioselección, pero las condiciones requieren temperaturas cercanas a los 450 °C, con lo cual concluyen que en efecto es posible que para las eliminaciones pirolíticas, los factores estéricos son de suma importancia para controlar la regioselección de la eliminación.

Otra metodología para la obtención de alquenos que es muy parecida a la eliminación de Chugaev es aquella donde se utiliza el denominado reactivo de Burgess,^{64c} y aunque mecanísticamente el proceso es muy parecido ya que requiere un estado de transición cíclico para promover una *syn*-eliminación (Fig. 20), la ventaja es que se puede llevar a cabo la conversión en condiciones mucho más suaves que la pirolisis de los xantatos.^{64d} En un estudio realizado por Khapli, Dey y Mal^{64d} se muestra la versatilidad de dicho reactivo aplicado a la eliminación de alcoholes, y aunque observan que en general también se sigue una regioselección tipo Zaitsev, existe un caso particular donde la regioselección obtenida es completamente del tipo Hoffmann,^{64e} pero puede considerarse un caso aislado.

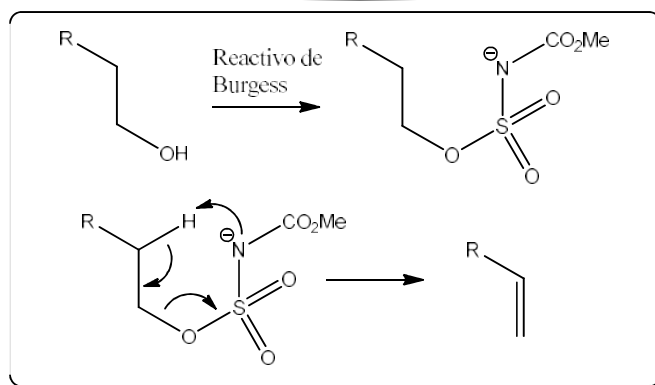


Fig. 20 Eliminación promovida por el reactivo de Burgess en condiciones de baja temperatura sobre alcoholes

Otra aproximación para mejorar el regiocontrol sobre las eliminaciones es la utilización de sulfonatos de arilo en presencia de diversas bases o en ausencia de ellas.^{65a,b} De hecho la estrategia se basa en una eliminación del tipo E₂ primordialmente, donde se aprovecha el efecto estérico del grupo arilo en el sulfonato para inducir la abstracción de los hidrógenos menos impedidos (*cinéticos*) lo cual conduce a la formación de las insaturaciones tipo Hoffmann.^{65c} Sin embargo, y debido a que el desarrollo de la conversión depende en gran medida de los arreglos conformacionales en el estado de transición, no siempre es posible predecir de manera correcta la regioselección de la eliminación y en general es más complicado cuando está involucrada una estructura cíclica dentro de la competencia regiodiferenciadora.^{58b}

Una de las técnicas más utilizadas para la deshidratación de alcoholes en medio básico y de manera intermolecular es aquella que involucra el sistema POCl₃/Piridina^{60a,b,c} donde la estrategia consiste en la formación del éster de fósforo con la consecuente eliminación *in situ* de mismo, catalizada por la piridina u otra base nitrogenada. El razonamiento detrás de esta técnica es el mismo que el de todas las eliminaciones que involucran la derivatización hacia los ésteres de azufre; la formación de un muy buen grupo saliente que aumenta la acidez de los hidrógenos β, los cuales entonces se vuelven susceptibles a ser abstraídos por una base que presenta la fuerza necesaria para dicho proceso, la ventaja de este tipo de eliminaciones al igual que en el caso de los sulfonatos o del reactivo de Burgess, es que se puede llevar a cabo en condiciones térmicas suaves, lo cual en principio proporciona un mejor control *cinético* sobre la eliminación. La técnica del POCl₃, al igual que las demás metodologías basadas en eliminaciones con mecanismos del tipo E₂, depende del arreglo conformacional en el estado de transición impuesto por diversos factores estéricos en las materias primas; es de esperarse que para los sustratos con el requerimiento conformacional adecuado se favorezcan regioselecciones tipo Zaitsev, si se varía de manera

adecuada el impedimento de la base a utilizar. De hecho Ávila-Zárraga hace uso de una eliminación de este tipo, para la construcción del sistema arilvinilciclobutánico,^{30a} sin embargo, sus resultados muestran la obtención de las dos insaturaciones regiocompetentes, en proporciones cercanas a 1:1, muy probablemente debido al protocolo desarrollado, el cual utiliza condiciones térmicas elevadas, lo cual según parece favorecer en general las regioselecciones tipo Zaitsev (Fig. 21).

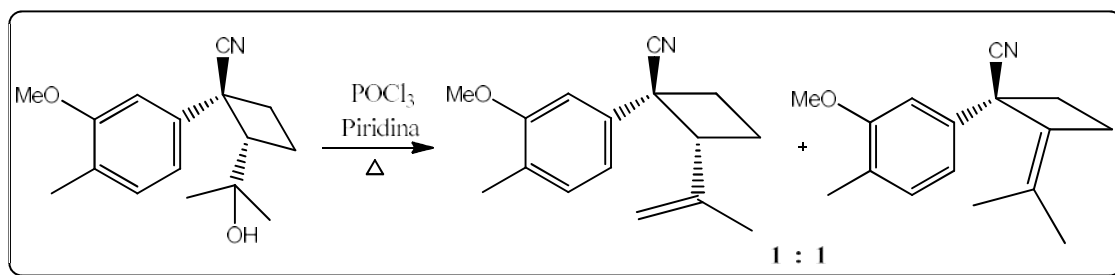
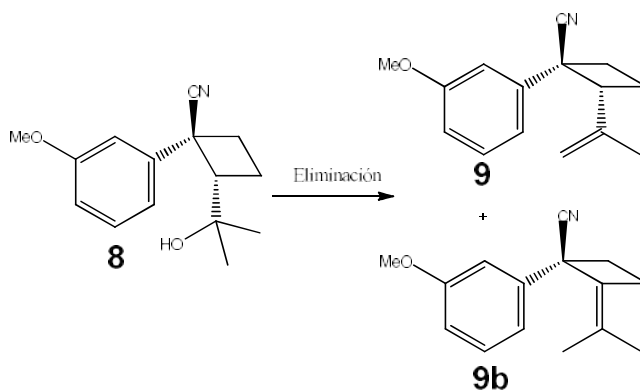


Fig. 21 Regioselección observada por Ávila-Zárraga en sus estudios sobre la construcción de esqueletos Parvifolánicos

Resultados y discusión

Con este resultado preliminar en mente se decidió realizar una exploración del sistema de eliminación del alcohol (**8**) en condiciones suaves para observar si se lograba optimizar la regioselección del mismo, así como para determinar los factores que dirigen primordialmente dicha selección.

En primera instancia se repitieron los experimentos realizados por Ávila-Zárraga para tener un marco de referencia acerca de la proporción obtenida para los regioisómeros (**9**) y (**9b**). (Tabla 6)



Sistema usado	Base utilizada	Disolvente	Rendimiento ^a	Proporción (9) : (9b) ^a
POCl ₃ / 100 °C	Piridina	Piridina	96%	1 : 1.2
SOCl ₂ / 100 °C	Piridina	Piridina	92%	1 : 1.3

^a determinado por RMN-¹H

Tabla 6. Resultados obtenidos en la eliminación del alcohol (8)

Se puede observar que para ambos sistemas la regioselección favorece la formación del sistema *termodinámico* (9b), aunque la competencia es marcada, obteniéndose proporciones cercanas al 50%. Como era de esperarse, el hecho de calentar el sistema reactivo a 100 °C, le proporciona más grados de libertad al estado transicional permitiéndole con ello tomar la conformación que favorece la obtención de (9b) además de que se sabía desde el inicio que la eliminación sobre el alcohol, en general siempre se dirige hacia la formación de los productos tipo Zaitsev.

Una vez hecho esto se decidió explorar la eliminación vía el tosilato para observar si los rendimientos mejoraban en cuanto a la regioselección, desafortunadamente y para nuestra sorpresa no se logró formar nunca el derivado arilsulfónico. Y Aunque se conoce que para alcoholes terciarios la formación de los tosilatos es más lenta por el grado de sustitución presente en el alcohol, debido al impedimento estérico que dicha sustitución genera, lo cual desfavorece la aproximación correcta para llevar a cabo la unión oxígeno-azufre, pero a pesar de ello no se esperaba que la reacción no procediera. Se intentó su construcción a través de diversas técnicas (Tabla 7), en primer lugar la técnica clásica donde se utiliza una base nitrogenada en un disolvente polar aprótico,^{66a} y aunque en este sistema la reacción se dejó proceder por 24 hrs, nunca se observó la conversión hacia el tosilato. El sistema análogo donde se utiliza piridina como base y como disolvente,^{66b} arrojó los mismos resultados desfavorables. En ambos protocolos la estrategia es facilitar la aproximación de los centros reactivos –OH y –SO₂- con la consecuente formación del enlace O-S vía el desplazamiento nucleofílico.

Viendo estos resultados se decidió utilizar la estrategia donde se genera en primera instancia el alcóxido que posee un mayor carácter nucleofílico, pensando que de esta manera se favorecería la sustitución y la consecuente formación del enlace O-S, además de que se pensó que al evitar la participación de la base nitrogenada estéricamente más voluminosa, se favorecería la aproximación entre el oxígeno y el azufre del sulfonilo. Para ello se probó en primer lugar la técnica donde se utiliza NaH de como base en THF^{66b} y aunque se describen tiempos muy cortos de

reacción para este protocolo, una vez más no se observó ninguna transformación, inclusive se creía que de formarse el tosilato y debido a la presencia del NaH en la solución, se podría llevar a cabo la eliminación *in situ*, sin embargo ninguno de los posibles productos esperados se observó, recuperándose las materias primas iniciales en cada caso. A la vista de estos resultados y debido a experiencias anteriores donde se ha utilizado el NaH en sistemas bifásicos como base para desprotonaciones, con resultados negativos, se propuso que tal vez, la baja solubilidad del NaH en THF no permitía el primer equilibrio ácido-base por lo cual la estrategia planteada fallaba. Así que se propuso utilizar una base miscible en el disolvente que tuviera la fuerza suficiente para realizar dicho equilibrio, con lo cual se decidió utilizar 1 equivalente de *n*-BuLi en una primera instancia y observar la formación del alcóxido (el cual se suspende en forma de sólido dentro de la solución), para posteriormente adicionar el cloruro de *p*-toluensulfonilo.

Aunque la primera etapa de abstracción del hidrógeno ácido se pudo comprobar, una vez agregado el *p*-toluensulfonilo y aun permitiéndole reaccionar por tiempos mayores a 4 hrs, no se logró obtener la sustitución deseada.

Sistema usado	Base utilizada	Disolvente
<i>p</i> -TsCl	Trietilamina	CH ₂ Cl ₂
<i>p</i> -TsCl	Piridina	Piridina
<i>p</i> -TsCl	NaH	THF
<i>p</i> -TsCl	<i>n</i> -BuLi	THF

En todos los casos no se logró aislar el tosilato

Tabla 7. Experimentos realizados para la formación del tosilato sobre el alcohol (**8**) en diferentes condiciones de reacción.

Para explicar estos resultados se piensa que debido a la *gem*-dimetil sustitución presente en el carbono del carbinol se genera un impedimento estérico tal, que es sumamente difícil realizar la aproximación necesaria para la formación del enlace O-S, pero aunado a esto, y posiblemente generando un impedimento estérico aún mayor, debemos recordar que la estereoquímica del sistema es del tipo *syn*-aril-carbinoílico, por lo cual el anillo aromático aporta una contribución estérica *syn*-periplanar mayor, “flanqueando” el –OH entre el sistema arílico y el sistema *gem*-dimetilo, en una conformación altamente congestionada como se observa en la Fig. 22. Esto impide la aproximación por parte del *p*-TsCl evitando así la formación del tosilato.

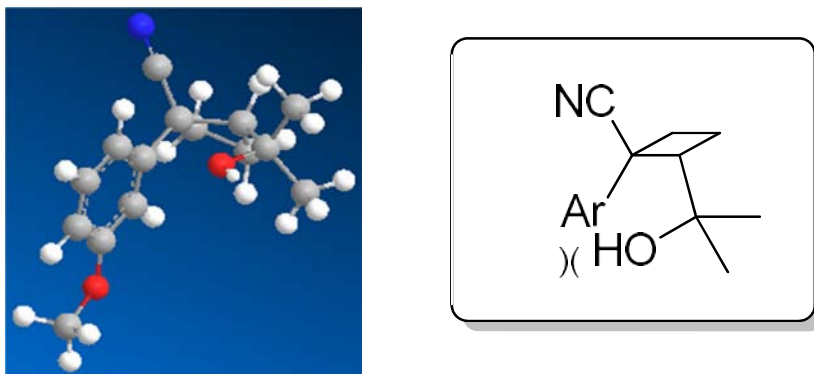


Fig. 22 Congestionamiento estérico promovido por la sustitución *syn*-aril-dimetilica presente en el alcohol **(8)**.

Como no fue posible obtener el tosilato para los ensayos de eliminación se decidió acotar el estudio hacia los sistemas de POCl_3 y SOCl_2 variando la base a utilizar para observar si de esta manera se lograba algún cambio en la regioselección. La idea original era que si se favorecían las condiciones de una eliminación mediante un mecanismo del tipo E_2 (*anti*-eliminación), las restricciones conformacionales que impone el ciclobutano al metino que tiene el único hidrógeno abstraible mediante el cual se formaría el producto *termodinámico*, favorecerían el aumento en la proporción del producto con regioselección tipo Zaitsev ya que los gem-dimetilos tienen libertad de giro, lo cual les podría permitir mayor posibilidad de generar el acomodo estereoquímico requerido para llevar a cabo la transformación de manera *anti*-periplanar.

Se inició la exploración utilizando los sistemas de POCl_3 y SOCl_2 con LiHMDS en benceno como disolvente y a una temperatura no mayor a $10\text{ }^\circ\text{C}$. Los resultados (Tabla 8) mostraron para estos primeros ensayos que la regioselección era aumentada significativamente hacia el producto tipo Zaitsev, un resultado que no esperábamos en principio, pues se creía que el hecho de la alta basicidad presente en el LiHMDS y su gran impedimento estérico promoverían la rápida abstracción de los hidrógenos del sistema gem-dimetílico y debido a las condiciones cinéticas manejadas experimentalmente se favorecería la formación del producto tipo Hoffmann. La explicación que se propone para estos resultados es que aunque la base posee los requerimientos necesarios para favorecer las condiciones *cinéticas*, también es cierto que el pKa de la misma es lo suficientemente elevado para que una vez formado el producto tipo Hoffmann, esta base tome el protón del metino ciclobutánico (ahora convertido en alílico) y se favorezca de esta manera la estructura resonante sobre el sistema de tres carbonos, la cual, al detener la reacción mediante la adición de agua, sea neutralizada formando el sistema más estable, es decir aquel más sustituido, aumentado con ello la proporción del producto **(9b)**. (Fig. 23)

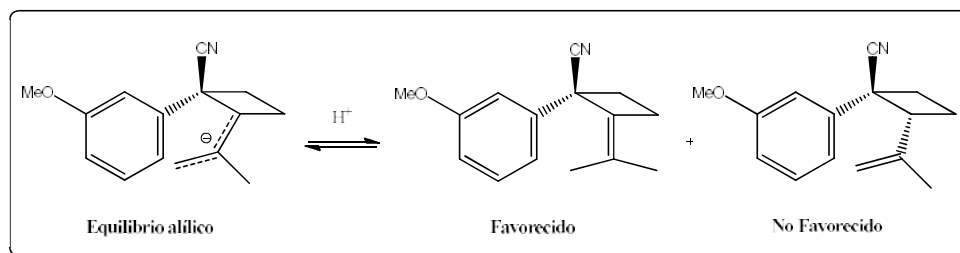


Fig. 23 Equilibrio alílico posiblemente responsable del aumento en la proporción de la formación del regioisómero tipo Sayzeff

Aunque no se realizaron experimentos para corroborar directamente esta hipótesis, los valores de regioselección obtenidos nos obligaron a probar otro sistema. Así, con esta evidencia como preámbulo, se decidió entonces utilizar una base de menor fuerza, para ello se eligió al *t*-ButOK debido a que tiene un rango de pKa medio (perteneciente a alcóxidos pKa = 16-18) pero además aún cumple el requerimiento de tener un alto impedimento estérico para favorecer la abstracción de los hidrógenos *cinéticos*.

Así los resultados (Tabla 8) mostraron que en efecto ahora la regioselección mostrada favorecía la obtención del producto menos sustituido, y aunque las proporciones no eran sustancialmente mayores, si se observó para ambos sistemas ($POCl_3$ y $SOCl_2$) una regiodiferenciación favorecida. Desafortunadamente los rendimientos fueron moderados con conversiones no superiores al 70%, pero la reacción procedía de manera muy limpia y la materia prima no reaccionante pudo ser recuperada.

Este resultado se puede explicar en términos del mecanismo con el cual se lleva a cabo la transformación: en primer lugar el oxígeno del alcohol se aproxima al reactivo halogenado (sea $POCl_3$ ó $SOCl_2$) y es en ese momento que la base toma el protón del $-OH$ con lo cual se formaliza el enlace O-S y O-P dando lugar a la obtención del éster correspondiente, el cual a la postre puede adquirir la conformación adecuada para realizar la eliminación bimolecular. Sin embargo y a diferencia del LiHMDS, ahora la base posee también un átomo de oxígeno en su estructura, el cual puede interaccionar con el $POCl_3$ y $SOCl_2$ que aún no haya reaccionado con el alcohol (**8**), esto tiene como consecuencia un equilibrio de las especies en solución formando los ésteres correspondientes, tanto para el sistema (**8**) así como para el *t*-ButO $^-$. Llevando a la disminución de la concentración de base disponible para llevar a cabo el proceso de eliminación, lo cual a la postre se transforma en una baja del rendimiento de conversión.

Así mismo es posible pensar que el sistema del terbutilo presente en la base, genera ahora demasiado impedimento estérico, lo cual dificulta su aproximación hacia los hidrógenos del sistema gem-dimetilo, y en esta aproximación se pierde regiodiferenciación, con lo cual el hidrógeno del metino ciclobutánico entra en competencia nuevamente y puede eliminarse, de manera que la proporción se ve disminuida para el aducto de Hoffmann. Ya que debemos recordar que para los casos donde la eliminación *anti*-periplanar está truncada por alguna cuestión estereoquímica, puede activarse la eliminación *syn*-periplanar, como en el caso de eliminaciones sobre sistemas cíclicos.^{58b}

Se decidió probar nuestra hipótesis acerca del efecto del átomo de oxígeno en la base y de la constricción estérica. Para ello se realizó una serie más de experimentos donde la base ahora era el DABCO. Los resultados para esta última serie de pruebas mostraron que la regioselección se mantenía y de hecho se incrementó para el caso donde el agente esterificante era SOCl₂. Lo cual nos permite pensar que en efecto al utilizar el *t*-ButOK el equilibrio propuesto por intercambio con el átomo de oxígeno es el responsable de la merma en el rendimiento de conversión.

Para explicar las regiodiferenciaciones observadas, se sostiene que debido al mecanismo presente en la eliminación, se favorece un estado de transición de tipo *anti*-periplanar lo cual favorece la formación del alqueno menos impedido, sin embargo y debido nuevamente a la gran contribución estérica impuesta por el arilo en el sistema *syn*-aril-dimetilcarbinólico, (Fig. 24) la conformación *anti*-periplanar requerida para la eliminación, no puede ser muy favorecida, y entonces se activa un mecanismo alternativo del tipo *syn*-periplanar en la eliminación, lo cual permite al hidrógeno del metino ciclobutánico participar en cierta proporción en el proceso, lo que tiene como consecuencia una regiocompetencia elevada entre estos dos sistemas, y la evidente reducción en la regiodiferenciación final.

Finalmente esta teoría sobre la congestión estérica se ve reafirmada por el hecho de que hay una tendencia en los rendimientos para los procesos llevados a cabo con POCl₃ y SOCl₂, siendo para el primer caso siempre menores, lo cual nos permite teorizar acerca de que la presencia de un átomo más de cloro en el éster intermediario genera mayor impedimento y tiene como consecuencia un menor acomodo estereoquímico favorable para llevar a cabo la eliminación.

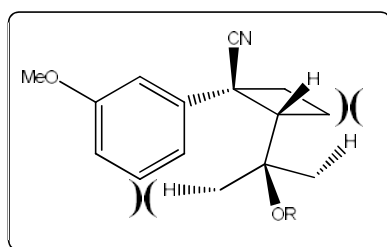


Fig. 24 Posible acomodo estérico en el éster intermediario en la eliminación del alcohol (8)

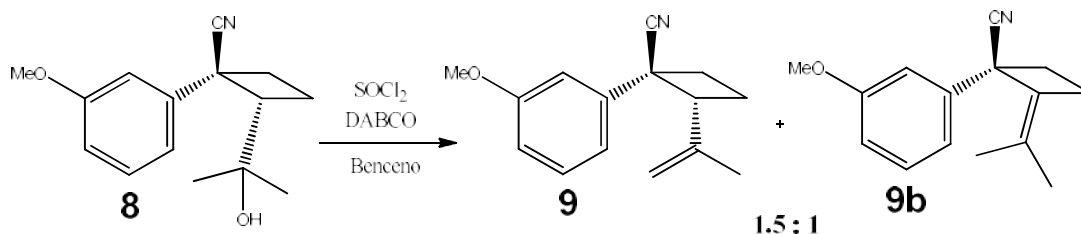
Tercera parte: Estudio sobre reacciones de eliminación regiocontroladas para la obtención del cis-arilvinilciclobutano

Sistema utilizado	Base ^c	Disolvente	Rendimiento ^a	Proporción 9 : 9b ^a Hoffmann : Zaitsev
SOCl ₂	LiHMDS	Benceno	89%	1 : 1.8
POCl ₃	LiHMDS	Benceno	85%	1 : 1.7
SOCl ₂	<i>t</i> -ButOK	Benceno	68%	1.3 : 1
POCl ₃	<i>t</i> -ButOK	Benceno	62%	1.2 : 1
SOCl ₂	DABCO	Benceno	80% ^b	1.5 : 1 ^b
POCl ₃	DABCO	Benceno	76%	1.3 : 1

^a determinado por RMN-¹H ^b cuantificado por cromatografía en columna ^c se utilizaron 2 eq. de base

Tabla 8. Resultados obtenidos para la regioselección en la eliminación del alcohol (**8**) en diferentes condiciones de basicidad

El producto identificado como (**9**) presenta señales en RMN-¹H (ppm): 1.40 (m, 3H), se observa la pérdida del sistema gem-dimetilo en comparación con (**9b**) que presenta dichas señales en 1.53 (s, 3H) y 1.64 (s, 3H). La otra señal que nos permitió diferenciar los regioisómeros es la perteneciente al metino ciclobutánico y alílico para (**9**) presente en 3.74 (t, 1H), el cual desaparece en el caso de (**9b**), finalmente las señales más importantes que nos permitieron la identificación de (**9**) son las de los hidrógenos vinílicos pertenecientes a la instauración terminal presentes en 4.66 (m, 1H) y 4.77 (dd, 1H) y que evidentemente en el regioisómero tetrasustituido no están presentes. El resto de la conectividad se logró elucidar con experimentos de RMN-COSY y la estereoquímica se definió con experimentos de RMN-NOESY. Además de que la espectroscopía de masas arrojó los iones moleculares 227 correspondientes con el peso esperado para ambos casos y los patrones de fragmentación mostraron, que para el caso de (**9**) dicho ión molecular tiene una abundancia relativa significativamente menor (20%) comparada con el caso de (**9b**) (85%), lo cual es de esperarse, producto de la mayor estabilidad asociada al regioisómero termodinámico.



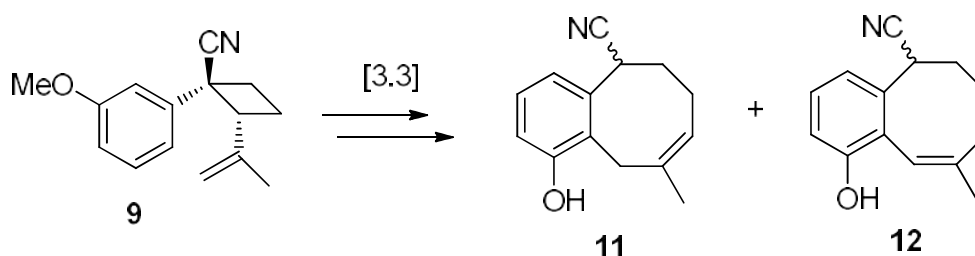
Con los resultados obtenidos se puede concluir para esta tercera parte que:

- 1) La regioselección en las reacciones de eliminación sobre ésteres de fósforo y azufre en sistemas *syn*-arilciclobutilcarbinólicos puede deberse primordialmente a efectos estéricos inducidos por el anillo aromático del sistema.
- 2) En general las bases de fuerza media ($\text{pK}_a < 17$) que presentan un alto impedimento estérico arrojan mejores regioselecciones para la obtención de los productos tipo Hoffmann, siempre y cuando no presenten átomos en su estructura susceptibles a competir con la reacción de esterificación inicial.
- 3) Debido a la alta congestión presente en el sistema *syn*-arilciclobutilcarbinólico es difícil mantener el regiocontrol, ya que mecanismos alternos de eliminación pueden participar en el estado de transición aumentando la competencia entre los aductos tipo Zaitsev y Hoffmann, recordando que en general para eliminaciones sobre alcoholes siempre estarán favorecidos los procesos que permitan la formación de los alquenos termodinámicamente más estables.

Última parte: Estudio de la trasposición [3.3]
sobre el *cis*-arivilniciclobutano

Resultados y discusión

Una vez construido el aducto (**9**) se procedió a realizar el estudio de la trasposición de Cope, para ello en primera instancia se intentó realizar la expansión sobre el sistema sin desproteger el arilmetil éter en las condiciones utilizadas por Ávila-Zárraga,^{30a} es decir reflujo de DMF durante 24 hrs y a la par se realizaron estudios comparativos de dicho protocolo, realizando la reacción a reflujo de THF por las mismas 24 hrs, esto con la finalidad de observar si la temperatura influía de manera importante en el desarrollo de la trasposición.



Sin embargo, en ninguno de los 2 sistemas se observó conversión alguna (Tabla 9), esto en primera instancia nos hizo pensar que posiblemente el grupo activador metoxilo, no era lo suficientemente activante del sistema aromático, como para permitir que se llevara a cabo la trasposición.

Disolvente	Temperatura
THF	80°C / 24hrs
DMF	120°C / 24hrs

En ambos casos no se observó ninguna conversión

Tabla 9. Experimentos realizados sobre la trasposición de Cope en el aducto (**9**) en diferentes condiciones de reacción

En vista de estos primeros resultados se decidió continuar con la estrategia sintética propuesta, la cual consistía en realizar los estudios de desprotección-expansión utilizando para ello derivados de sulfuros de alquilo como agentes desprotectores siguiendo la metodología propuesta por Marvell y Lin.¹⁰ Estos investigadores informaron que para el sistema arilvinilciclopropánico era posible realizar la desprotección y la expansión en un solo paso utilizando DMF como disolvente y llevándolo a su temperatura de ebullición ya que de esta manera se proveía de la energía térmica necesaria para realizar la trasposición [3.3].

No obstante, en el trabajo realizado por Ávila-Zárraga se utiliza únicamente al etilmercapturo de litio como agente desprotector y se supone la posible formación de un aducto proveniente del ataque nucleofílico por parte del etilmercapturo sobre el ciclobutano generando de esta manera su apertura (Fig. 25) y la consecuente obtención del derivado éter de azufre.

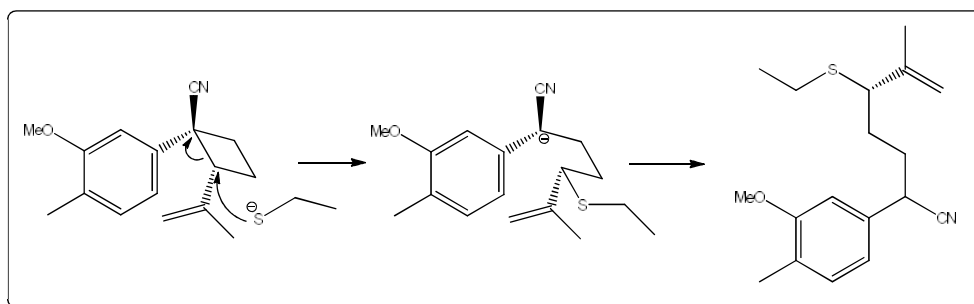


Fig. 25 Esquema propuesto por Ávila-Zárraga de la posible apertura del sistema ciclobutánico por parte del agente desprotector en sus estudios sobre los intentos de realizar la trasposición de Cope aromática

Tomando en consideración este precedente se decidió realizar una exploración variando el grado de sustitución en el agente desprotector a utilizar, variando con ello el poder nucleofílico del sulfuro, para comprobar si en verdad este ataque sobre el carbociclo era efectuado y de ser así, observar si a medida que el grado de nucleofilia era disminuido o aumentado esta reacción parásita se comportaba de manera diferente. Con esta idea en mente se eligieron tres alquilmercapturos diferentes para realizar los ensayos de desprotección-expansión siguiendo las mismas condiciones probadas inicialmente (Tabla 10).

En primer lugar se realizaron las expansiones utilizando metilmercaptopuro de Litio como agente desprotector en las condiciones ya mencionadas (DMF / 120°C / 24 hrs), y se observó para esta primera serie de expansiones que en efecto se lograba realizar la trasposición [3.3]; sin embargo los crudos de la reacción presentaban una mezcla sumamente compleja, de hecho se pudo determinar que la trasposición ocurría debido a dos factores: en primer lugar la desaparición de los hidrógenos vinílicos observados en 4.6 y 4.77 ppm pertenecientes a **(9)** y la aparición de señales características en el ciclo fusionado esperado, es decir el hidrógeno base nitrilo descrito en 4.1 ppm aproximadamente y la señal de 6.15 ppm perteneciente al sistema conjugado del cicloocteno fusionado^{2,30a} (Fig. 26).

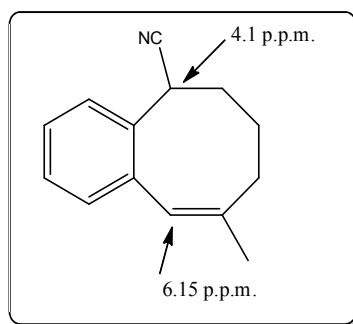


Fig. 26 Señales características del sistema aril[8]anulénico observadas en RMN-¹H

En esta primera aproximación y debido a la mezcla tan compleja, no fue posible determinar la regioselección de la fusión ni el tipo de sustitución presente en el sistema cicloocténico. Así que se realizaron análisis de cromatografía de gases/espectrometría de masas para tratar de determinar el número productos obtenidos; sin embargo, la mezcla era de una complejidad tal, que únicamente se lograron rescatar aquellas fracciones que presentaban los iones moleculares con los valores de m/z 213, es decir el peso esperado para el proceso de desprotección, siendo predominantemente tres productos los que cumplían esta característica. Desafortunadamente, el patrón cromatográfico mostraba una serie de subproductos en cantidades tan elevadas que se decidió no utilizar este sistema desprotector como metodología a futuro para efectuar los ensayos de trasposición.

Continuando con la serie de alquilmcapturos a probar, tocó el turno al etilmercaptopuro de litio. Y en este caso se observó que los crudos de la reacción presentaban un menor grado de complejidad en la zona de campo bajo al analizarse por RMN-¹H, sin embargo tenían gran cantidad de señales en la zona de campo alto, posiblemente debidas a procesos degradativos por parte de ataques nucleofílicos realizados por el mercapturo. Pero una vez más y para nuestra fortuna se logró observar la aparición de las señales en 4.06 y 6.15 ppm que ya se habían identificado como señales clave en la formación del sistema arilcicloocténico, pero además en esta ocasión se pudieron identificar un par más de señales características, la señal perteneciente al OH del fenol, resultado de la desprotección del metoxilo, la cual se observó en 5.08 ppm y una señal en 5.56 ppm esa última más tarde se pudo asignar al sistema no conjugado resultado de la trasposición primaria [3.3] (Fig. 27), con la consecuente desaparición de los hidrógenos vinílicos en 4.6 y 4.77 ppm consistente con los resultados obtenidos para los primeros ensayos realizados con metilmercaptopuro de Litio.

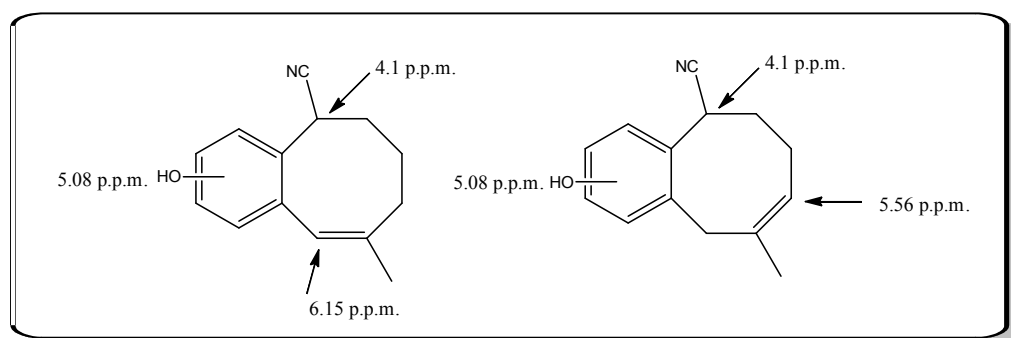


Fig. 27 Señales características para los sistemas arilcicloocténicos producto de la trasposición de Cope

Una vez más los análisis de cromatografía de gases/espectrometría de masas corroboraron la presencia de tres productos principales que presentaban el ión molecular 213 correspondiente con el fragmento relacionado al proceso de desprotección. Sin embargo aún se observaban muchas subproductos de peso variado que indicaban que en efecto la utilización de los agentes desprotectores derivados de sulfuros de alquilo, propiciaban una serie de degradaciones no determinables por la compleja naturaleza de las mismas. Pero como se tenía evidencia de la formación de los sistemas relacionados con la trasposición de Cope y además se observó una relativa disminución en el número de subproductos obtenidos al migrar de metilmercaptopuro de litio a etilmercaptopuro de litio, se decidió realizar la última serie de ensayos preliminares esta vez utilizando el 2-metilpropano-2-tiol. Los resultados obtenidos en esta ocasión no fueron muy diferentes a los obtenidos con el etanotiol, sin embargo es importante mencionar que en el

proceso experimental involucrado para la formación de la sal de litio, previa al trabajo de desprotección, para este último derivado de azufre, no se logró obtener el sólido esperado y ya observado para los dos agentes desprotectores previos; en este caso se obtenía un compuesto muy viscoso de color pálido que a pesar de ser evacuado por tiempos muy prolongados nunca logró solidificar. A pesar de estas observaciones se implementó el protocolo y se analizaron los resultados obtenidos de la trasposición, viéndose un patrón casi idéntico al obtenido para el caso del etilmercaptopuro, una zona muy congestionada en campo alto al analizarla por RMN-¹H y la presencia nuevamente de las señales características del sistema y ya mencionadas anteriormente.

Con esta primera serie de ensayos realizados y observando que la diferencia no era significativa para el caso de los dos tioles más sustituidos, se decidió repetir los experimentos con cantidades de materia prima mayores para intentar realizar las separaciones cromatográficas correspondientes, excluyendo de estas repeticiones al metilmercaptopuro, debido a que había demostrado ser un sistema sumamente sucio y que en cromatografía de placa presentaba una cantidad de productos sumamente elevada, lo cual impedía su purificación.

De esta manera se repitieron los experimentos ya mencionados y se procedió a una primera aproximación para su separación cromatográfica, sin embargo y a pesar de realizar múltiples eluciones en las placas preparativas manejando eluyentes adecuados, al realizar los análisis de RMN-¹H se seguía mostrando la presencia de una gran congestión en la zona de campo alto que impedía la asignación de las señales de manera adecuada y por consiguiente la correcta identificación de las estructuras, sin embargo se mantenían las señales clave que nos daban el indicio de que la trasposición había ocurrido y además en esta ocasión se pudo determinar la pérdida de uno de los protones aromáticos, lo cual reforzó la hipótesis acerca de que se había logrado la fusión del anillo aromático con alguna estructura hidrocarbonada, pero aún no era posible determinar la regioselección de dicha fusión.

Afortunadamente como parte de estos primeros intentos de purificación cromatográfica se logró separar la fracción correspondiente a la materia prima no reaccionante, lo cual nos permitió descartarla para posteriores ensayos y además, debido a que las cantidades recuperadas de dicho sustrato eran menores a los 15 mg (manejando lotes iniciales de 100 mg) nos permitió advertir sobre la alta descomposición que se presentaba al utilizar estos protocolos de desprotección-expansión. Aunado a este resultado, y gracias a que la congestión de señales disminuía drásticamente en valores superiores a 4 ppm fue posible determinar la proporción de los isómeros estructurales presentes en la sustitución dentro del sistema cicloocténico, es decir aquellas estructuras derivadas del proceso de conjugación o no conjugación de la doble ligadura producto de la trasposición primaria y la consecuente rearomatización del sistema. (Fig. 28)

Observándose que al parecer la estructura conjugada se encontraba en una proporción cercana al doble comparada con la estructura no conjugada, resultado que implicaba 2 procesos más de isomerización posteriores a la trasposición inicial. (Fig. 28)

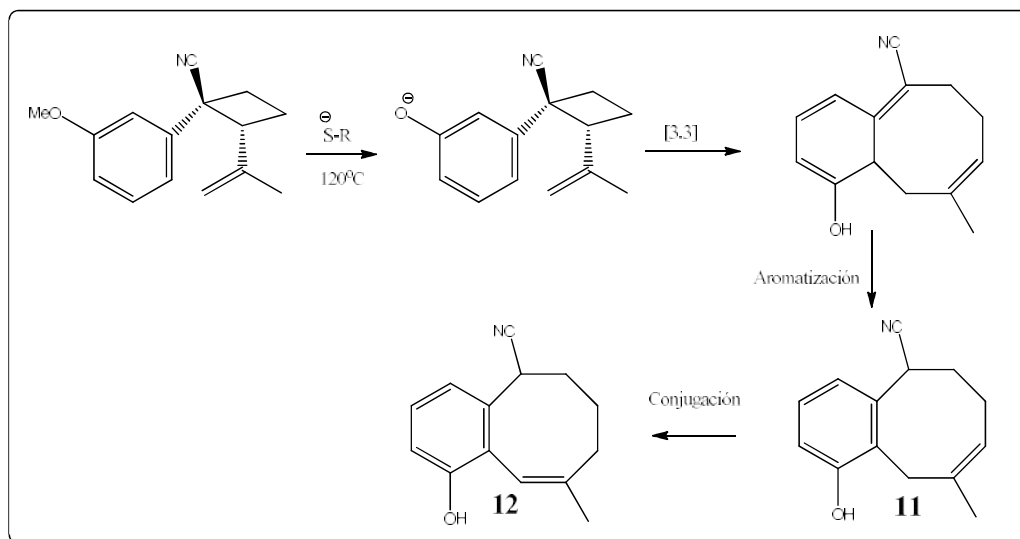

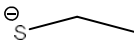
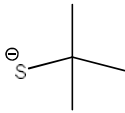


Fig. 28 Ruta observada en las transformaciones sufridas por el aducto (9) después de la trasposición de Cope primaria

Estos resultados no son extraños ya que Ávila-Zárraga describe la estructura producto de la conjugación secundaria durante sus estudios sobre la trasposición. Y reflexionando sobre ello es natural pensar que la isomerización esté favorecida, ya que al conjugarse, la estructura final obtendría un mejor grado de estabilización por efecto de la mayor deslocalización del sistema aromático, lo cual no puede ocurrir en el sistema no conjugado proveniente de la aromatización sobre la trasposición primaria.

Sin embargo, los rendimientos observados, basándonos en las cantidades de producto recuperadas después del proceso de purificación, eran cercanos al 30% para nuestro mejor caso. Por lo cual se pensó que a pesar de que se tenía evidencia de que la trasposición de Cope estaba ocurriendo los rendimientos tan bajos implicaban la baja probabilidad de adoptar esta metodología como una técnica viable en la construcción de estos sistemas fusionados.

Desprotector	Condiciones	Rendimiento	Proporción (11) : (12)
	DMF / 120°C / 24hrs	No cuantificado	No cuantificado
	DMF / 120°C / 24hrs	31% ^b	1 : 2.1 ^a
	DMF / 120°C / 24hrs	26% ^b	1 : 1.9 ^a

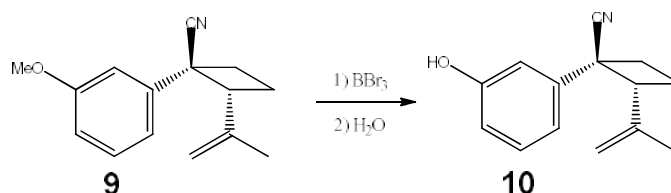
^a determinado por RMN-¹H ^b cuantificado por cromatografía en placa preparativa

Tabla 10. Resultados observados para la trasposición de Cope sobre el aducto (9) con diferentes alquilmercapturos desprotectores

Así que, al observarse estos inconvenientes en la elucidación estructural y sobre todo en los rendimientos de la reacción se decidió intentar el proceso de desprotección en primera instancia utilizando una metodología más suave para formar de esta manera el fenol correspondiente y posteriormente intentar la trasposición. De esta manera se evitaría la utilización de los mercapturos de alquilo que habían demostrado ser muy agresivos provocando mayoritariamente la descomposición de los productos. Además de esta forma se podría corroborar si en efecto el grado de descomposición era debido a la alta reactividad de los agentes desprotectores, o bien era una consecuencia inherente a la trasposición.

Por estas razones se decidió implementar un protocolo de desprotección en condiciones suaves. Dentro de las técnicas más comúnmente utilizadas para la desprotección de éteres arilmetílicos se encuentran las que involucran el uso de sistemas ácidos combinados con sistemas nucleofílicos fuertes, como lo es el caso del protocolo HBr/HAcO^{67a} o el caso de HI;^{67b} pero, en nuestro caso no es posible utilizar estos protocolos de índole ácida ya que el sistema vinílico es susceptible a reaccionar en estas condiciones. Otra de las metodologías socorridas en este tipo de transformaciones es la que emplea NaCN o KCN en DMSO a reflujo,^{67c} aunque debemos considerar, que las temperaturas son muy drásticas y el poder nucleofílico del cianuro en estas condiciones es equivalente o inclusive superior al de los mercapturos que ya se habían utilizado. Por ello se optó por una técnica de características térmicas suaves como lo es el BBr₃ el cual ha demostrado ser muy útil en la desprotección de sistemas arilmetílicos^{67d} a bajas temperaturas.

Una vez elegido el sistema desprotector se llevó a cabo la reacción de formación del fenol la cual procedió de manera sumamente limpia y en tiempos no mayores a 4 hrs con altos rendimientos (Tabla 11).



Desprotector	Condiciones	Rendimiento
BBr ₃	CH ₂ Cl ₂ / -78°C- T. amb./ 4hrs	96%

Tabla 11. Resultados para la formación de **(10)** utilizando BBr₃ como agente desprotector

Una vez formado el fenol **(10)** se procedió nuevamente a intentar la trasposición de Cope y para ello se retomó la idea original de contrastar los resultados obtenidos en THF y en DMF. (Tabla 12)

Los ensayos se dividieron en dos grupos: en primer lugar aquellos ensayos donde no se generaba el fenóxido de litio y aquellos donde se adicionó un equivalente de *n*-BuLi para promover su formación. De manera sorprendente, sin importar cuál de las estrategias mencionadas se siguiera, siempre que el sistema se hacía reaccionar en THF se observaba que no ocurría ninguna transformación. Pero, cuando la reacción procedía en DMF se obtenían los productos de la expansión, y una vez realizada la purificación se pudo determinar que los rendimientos aumentaron de manera significativa y esta vez no se observó una descomposición tan elevada como se tenía en el caso de los protocolos de desprotección-expansión promovidos por mercapturos de alquilo. Sin duda este resultado demuestra que en efecto la utilización de los desprotectores azufrados es demasiado agresiva y promueve el desarrollo de reacciones colaterales no deseadas que tienen como consecuencia la degradación de los productos formados por la trasposición de Cope primaria. Una vez realizada la purificación de los productos se pudieron observar fenómenos muy interesantes.

En primer lugar al analizar los crudos de reacción por RMN-¹H se observó que la proporción de las estructuras conjugada y no conjugada favorecía en valores cercanos a 1.3 : 1 a la estructura no conjugada proveniente de la rearomatización del sistema, posterior a la trasposición primaria. Sin embargo, durante el proceso de purificación esta proporción fue invertida de manera substancial llegando a duplicarse la cantidad de isómero conjugado en relación a la estructura no conjugada. Sin duda esto nos habla de la alta reactividad presente en la estructura no conjugada (**11**) y de cómo mediante una isomerización posterior logra estabilizarse al deslocalizar el sistema aromático para formar la estructura conjugada (**12**). (Fig.28 pag. 62)

En segundo lugar es importante analizar los valores de conversión obtenidos, ya que los rendimientos aumentan de manera considerable comparados con los ensayos hechos utilizando los desprotectores *in situ*. Como ya se comentó esto es muy probablemente debido a la alta agresividad que presentan los sulfuros en esas condiciones térmicas y la degradación que esto conlleva. Sin embargo aquí debemos retomar los resultados iniciales cuando se intentó realizar la trasposición sobre el sistema sin desproteger el éter arilmetílico, ya que aun utilizando el sistema DMF/120°C no se observó conversión alguna y esto puede ser debido a dos razones: a) la presencia del éter compromete la densidad electrónica del oxígeno en un mayor grado, lo cual evita la activación necesaria dentro del sistema aromático para que se lleve a cabo la trasposición, ya que al no contar con dicha densidad electrónica el carácter 1,5-diénico requerido no se ve formalizado y por ende la transformación no puede ocurrir o bien b) como Marvell y Almond¹⁹ comentan se requiere de una especie con cierto carácter básico que catalice el paso de la rearomatización una vez realizada la trasposición primaria, lo cual haría irreversible la reacción (retro-Cope), de hecho los autores comentan que al adicionar cantidades específicas de fenol a la mezcla de reacción, la trasposición procede de manera más eficiente y ellos lo adjudican precisamente a que el fenol actúa como base catalizando este paso de rearomatización, de hecho esto se sustenta al observar que en nuestro sistema, aunque el fenol arroja rendimientos inferiores a los mostrados por el fenóxido, se observa la presencia de la trasposición. Si esto es correcto, sería de esperarse que al estar presente aun el metoxilo en el sistema no desprotegido, éste no posea el carácter básico suficiente para promover dicho equilibrio lo cual implicaría que la reacción inversa a la trasposición estaría favorecida y por consiguiente no se observaría transformación (Fig. 29). De hecho es posible que los 2 efectos antes mencionados ocurran de manera paralela en el caso del sistema no desprotegido, teniendo un mayor peso el efecto electrónico que evita la activación del sistema 1,5-diénico.

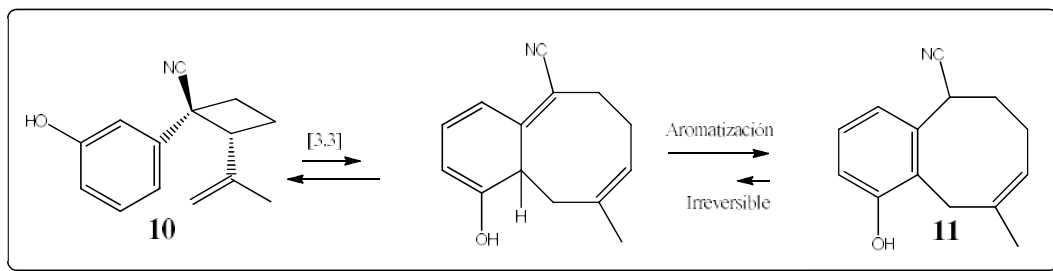


Fig. 29 Posibles equilibrios presentes en el transcurso de la transposición [3.3] aromática

De esta manera se lograron separar los regiosímeros (**11**) y (**12**) y al analizar sus espectros de RMN se logró determinar la alta regioselectividad de la transposición ya que se obtenían exclusivamente los productos de la expansión en la posición *orto*. Esto refuerza nuestra teoría acerca de que los efectos electrónicos deslocalizados en el anillo aromático son los responsables de que la transposición ocurra, ya que si pensamos en la estructuras resonantes una vez formado el fenóxido es notorio como la posición que se encuentra más activada es precisamente la posición *orto*, ya que en al realizar los equilibrios tautoméricos existe una estructura que emula la forma del sistema 1,5-diénico cuando el sistema aromático toma la forma semiquinónica y esta es precisamente la que llevaría a la expansión en la posición *orto*. (Fig. 30)

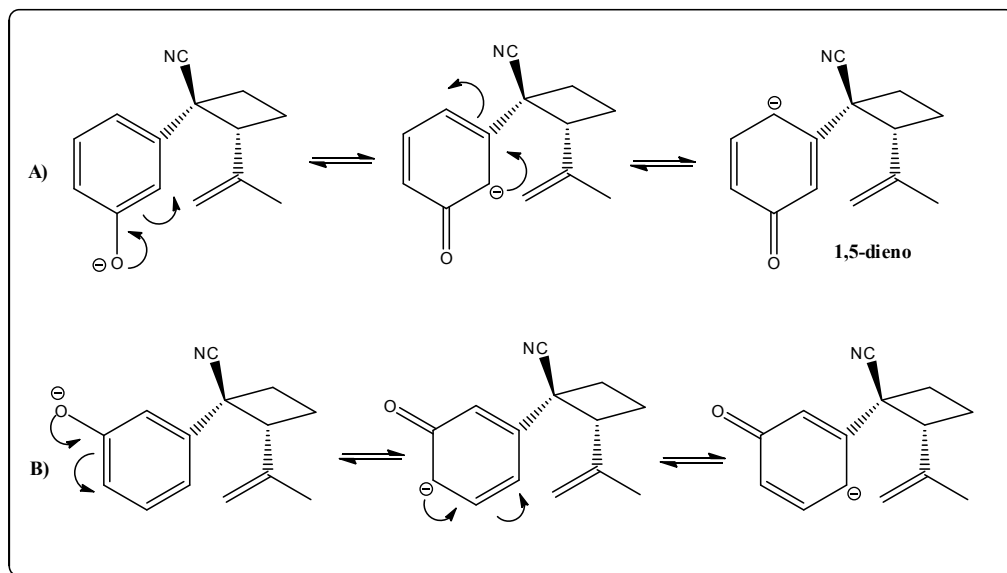


Fig. 30 Diferencias electrónicas en las estructuras resonantes del fenóxido mostrando los sitios más favorecidos para realizar la transposición de Cope A) *orto* y B) *para*

La regioselección observada para la trasposición en nuestro caso, es consistente con los datos descritos por Marvell y Almond¹⁹ al realizar la trasposición de Cope aromática en sistemas arilvinilciclopropánicos, donde los autores comentan la obtención del producto fusionado en posición *orto*, aunque en ese caso no se discuten los posibles factores que determinen dicha regioselección.

Y en este punto es importante hacer una pausa para analizar justamente la forma en la cual el sistema, una vez realizada la trasposición primaria puede rearomatizarse para cumplir la condición de irreversibilidad. Como ya se comentó en primera instancia es posible un equilibrio del tipo ácido-base entre el mismo fenóxido presente y el hidrógeno doblemente alílico que se formaría como consecuencia de la trasposición primaria, lo cual permitiría la estabilización del sistema al deslocalizar la insaturación formada en el carbono base nitrilo (Fig. 31), lo que tiene como consecuencia la rearomatización del arilo y obliga a la irreversibilidad del proceso. Aunado a que el carbanión formado estaría ahora estabilizado por el nitrilo en un sistema cuasialénico favoreciendo aún más el proceso.

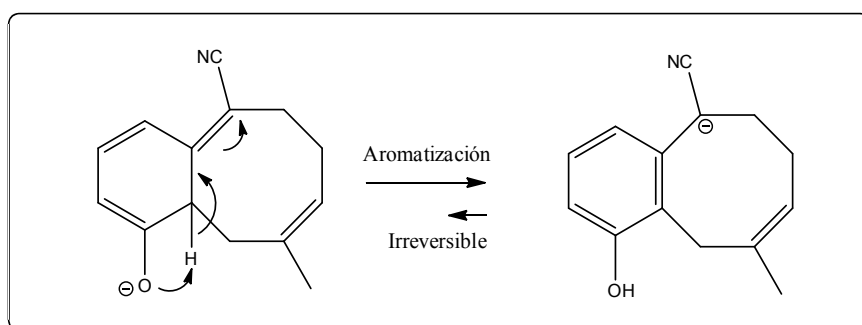


Fig. 31 Posible rearomatización intramolecular iónica inducida por el equilibrio ácido-base del fenóxido y el hidrógeno doblemente alílico presente en el producto de la trasposición de Cope primaria

Es posible que a través de un mecanismo semejante se lleve a cabo la segunda isomerización, ya sea de manera inter o intramolecular para generar la estabilización final del sustrato (Fig. 32). Aunque existe la posibilidad de que sea catalizada en medios ácidos como lo es la sílice, de hecho este fenómeno de isomerizaciones promovidas por sílica es muy conocido^{69a,b} y no sería extraño pensar que operara un mecanismo similar en nuestro sistema.

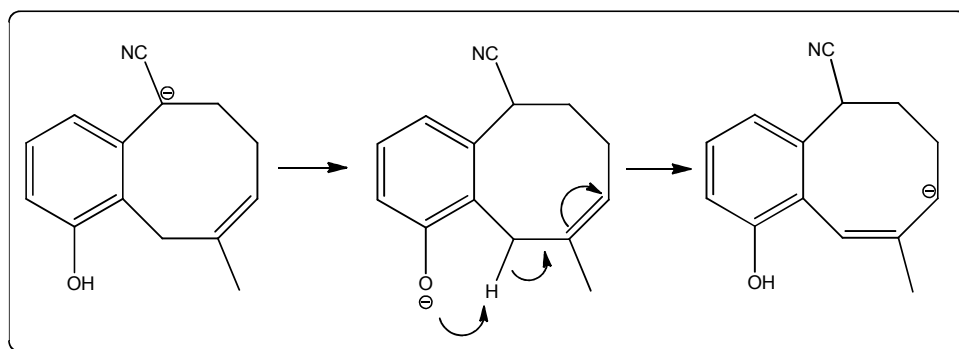


Fig. 32 Posible mecanismo de isomerización para la conjugación final del sistema octénico

No obstante, ésta no es la única posibilidad para explicar la rearomatización del sistema pues hay que recordar que aunque las migraciones sigmatrópicas [1.3] térmicas suprafaciales no son permitidas por la simetría de los orbitales, es posible que debido a la fuerza motriz que implica la ganancia de la aromaticidad en este caso el proceso pueda ocurrir. Por ejemplo es conocido que el 5-metilenciclohexa-1,3-dieno se rearomatiza rápidamente para formar tolueno a través de una migración [1.3] prohibida que se ha sugerido puede ocurrir de manera no concertada (por etapas) o con estereoquímica antarafacial⁶⁸ (Fig. 33).

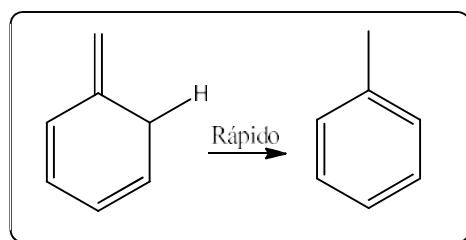


Fig. 33 Rearomatización observada del el 5-metilenciclohexa-1,3-dieno prohibida por simetría orbital

Finalmente es también muy importante notar como, aun cuando el sistema cuenta con el carácter electrónicamente enriquecido que propicia el fenóxido, si el disolvente donde procede la reacción no posee un punto de ebullición elevado, no se observa conversión alguna, esto nos da una idea acerca de la alta condición energética requerida para llevar a cabo la trasposición, así pues es importante remarcar que en este tipo de sistemas se requieren condiciones térmicas superiores a las necesarias para efectuar las trasposiciones de Cope en sistemas no aromáticos.

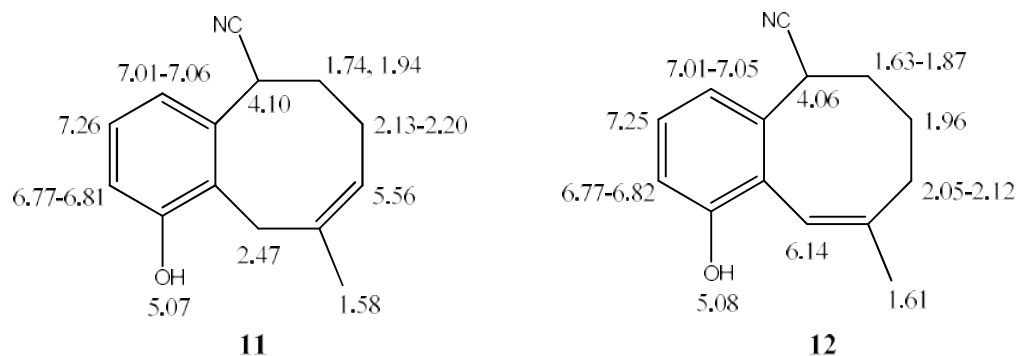
Esto era de esperarse debido a que como se sabe la deslocalización presente en sistemas de tipo aromáticos confiere una estabilización muy elevada a dichos sistemas y les proporciona características reactivas muy diferentes y mucho menores a las que presentan los sistemas insaturados no aromáticos.

Disolvente	Condiciones	Rendimiento	Proporción (11) : (12)
THF	80°C / 24hrs	----	----
THF	<i>n</i> -BuLi / 80°C / 24hrs	----	----
DMF	120°C / 24hrs	28% ^b	1.2 : 1 ^a /// 1 : 2.1 ^b
DMF	<i>n</i> -BuLi / 120°C / 24hrs	65% ^b	1.3 : 1 ^a /// 1 : 2.1 ^b

^a determinado por RMN-¹H ^b cuantificado por cromatografía en placa preparativa

Tabla 12. Resultados observados para la trasposición de Cope sobre el aducto (10) en diferentes condiciones de reacción

Las asignaciones estructurales fueron realizadas mediante experimentos de RMN-¹H y de RMN-COSY



Anexo: Estudio teórico de la geometría del
sistema *cis*-arivilniciclobutánico

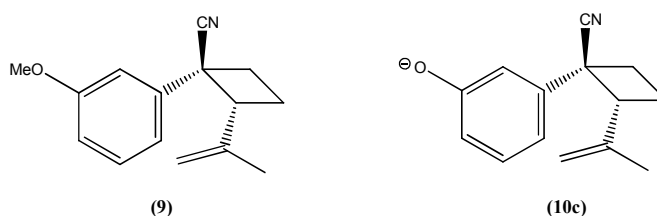
A la par del desarrollo experimental se consideró importante realizar una exploración teórica sobre la geometría del sistema arilvinilciclobutánico involucrado en el proceso de la transposición de Cope, para ello se decidieron utilizar dos aproximaciones computacionales, con la finalidad de observar la disparidad o concordancia de los resultados obtenidos para ambos modelos.

De esta manera se realizaron cálculos mecánico-cuánticos⁷⁰ utilizando las metodologías siguientes:

HF / 6-311 G ++ (d,p) y B3LYP / 6-311G++ (d,p)

Cabe mencionar que para todas las estructuras calculadas, el análisis de frecuencias no mostró en ningún caso la aparición de frecuencias imaginarias.

En primer lugar se realizaron las optimizaciones para las geometrías del sustrato **(9)** y del sistema ya desprotegido, es decir el fenóxido correspondiente **(10c)**.



Así los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Estructura	Método	kcal/mol Energía total	kcal/mol Energía relativa
Fenóxido (10c)	HF	-419011.8519	+24847.0569
Metoxilo (9)	HF	-443858.9088	0
Fenóxido (10c)	B3LYP	-421725.4783	+25012.8261
Metoxilo (9)	B3LYP	-446738.3044	0

Lo primero que resulta importante notar es el hecho de que independientemente del método de cálculo utilizado la estructura **(9)** posee valores más negativos de energía electrónica, lo cual nos da una idea de la estabilidad del sistema, si esto es correcto sería lógico pensar que el sistema **(9)** requiera mayor energía para lograr realizar la transposición de Cope. No obstante, se puede obtener más información al realizar el análisis de la estructura electrónica, el cual se realizó sobre los orbitales moleculares doblemente ocupados. En el caso de una molécula en su estado basal, el HOMO debería ser el orbital molecular con mayor información nucleofílica del sistema (Teoría de los Orbitales Frontera), por lo que cada a_i^2 representa el porcentaje de carácter nucleofílico o de mayor densidad electrónica para el orbital *i-esimo*.

Cuando se realiza el análisis de orbitales moleculares para las estructuras **(9)** y **(10c)** se obtiene que:

Estructura	Método	kcal/mol Energía HOMO	kcal/mol Energía LUMO	kcal/mol ΔE HOMO/LUMO
Fenóxido (10c)	HF	-65.42412911	69.50294015	134.9270693
Metoxilo (9)	HF	-200.2507969	21.23491779	221.4857146
Fenóxido (10c)	B3LYP	-20.85841216	43.15382082	64.01223298
Metoxilo (9)	B3LYP	-148.2302683	-18.58055307	129.6497153

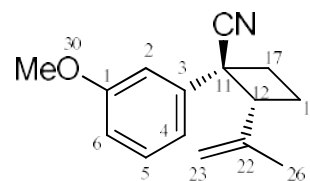
Se observa que en efecto las energía obtenidas para el HOMO en el caso del sustrato **(9)** son significativamente menores comparadas con el caso de **(10c)**. Esto sin duda refuerza la teoría de que la estructura metoxilada no posee la activación suficiente para proveer al sistema de la reactividad necesaria para realizar la transposición. Y de hecho cuando se analizan las energías obtenidas para el LUMO, se observa que la diferencia energética no es tan significativa en ambos sistemas, aunque favorece nuevamente al sistema **(9)**. Sin embargo, el dato más importante se obtiene al realizar la diferencia entre las energías del HOMO y LUMO para cada sistema. Si se considera que en general para una reacción de tipo intramolecular la teoría de OF propone que las reacciones favorecidas serán aquellas donde la diferencia energética entre los correspondientes HOMO y LUMO de los reaccionantes sea menor. Haciendo la misma analogía para nuestro sistema se observa que en efecto la diferencia energética observada para el sistema **(10c)** es menor, en una proporción tendiente a 1 : 2, es decir casi el doble de la diferencia observada para el metoxilo **(9)**. Esto nos puede ayudar a entender porque experimentalmente no se observó conversión alguna cuando se hizo reaccionar al sistema **(9)**, los datos parecerían indicar que se requiere una condición térmica mucho mayor para promover la transposición en el sistema metoxilado, la cual ayudaría a compensar la alta diferencia existente entre sus correspondientes orbitales moleculares.

Pero además cuando se realiza el análisis de contribución electrónica a los coeficientes atómicos en cada orbital molecular se observa lo siguiente:

En el caso de **(9)** se tienen que para el HOMO las contribuciones más representativas se encuentran en:

HOMO --- C4-p=0.25 O30-p=0.20 C1-p=0.15 C2-p=0.13 C6-p=0.11

LUMO --- C2-p=0.26 C5-p=0.22 C6-p=0.18 C3-p=0.15



Como puede notarse la deslocalización electrónica y por consecuencia la activación del sistema se encuentran predominantemente en el anillo aromático.

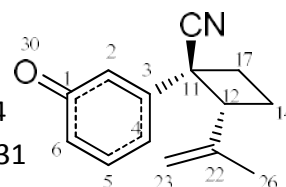
En el caso de **(10c)** se tienen que para el HOMO las contribuciones más representativas se encuentran en:

HOMO --- O30-p=0.31 C4-p=0.25 C6-p=0.19 C2-p=0.19

LUMO --- C14-s=-4.11 C20-s=-3.29 C12-s=2.00 C17-s=1.85 C22-s=1.74

C23-s=-1.55 C26-s=-1.02 C12-p=-0.54 C11-p=0.47 C14-p=0.38 C11-s=0.31

C23-p=0.21 C2-s=0.13 C2-p=0.13 C5-s=0.12 N21-s=0.11 C3-p=0.11



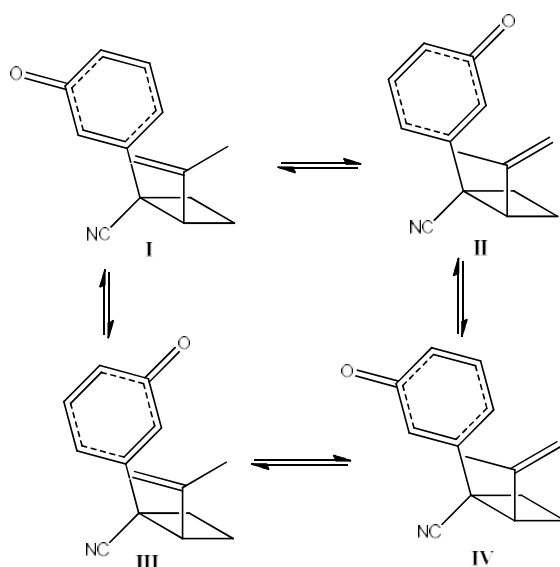
Es notoria la deslocalización electrónica a lo largo de todo el sistema con la consecuente activación de los C23 y C22, que son justamente los del sistema vinílico que se requiere para realizar la transposición, y aunado a esto las distancias de enlace que se obtienen para los enlaces C2-C3 y C5-C6 tiene mayor carácter de doble enlace formal que de doble ligadura perteneciente a sistema aromático; es decir, la presencia del fenóxido tautomeriza el anillo aromático tal y como se proponía para explicar la formación del sistema 1,5-diénico favoreciendo la estructura electrónica necesaria para realizar la transposición de Cope. De hecho, se observa que para el HOMO la mayor contribución se presenta sobre el O30 y el C6, es decir, el carbono en posición *para*. Esto concuerda con nuestra hipótesis acerca de que aunque la posición *para* sería la más activada electrónicamente no necesariamente esto implica que cumpla con el requerimiento estructural necesario para emular el sistema 1,5-diénico, sin embargo esto sí ocurre en el C2, justamente en la posición *orto*. Este efecto no se observa en el aducto **(9)**, tal y como se pensó después de los primeros resultados experimentales desfavorables, la presencia del éter metílico en el anillo aromático compromete la densidad electrónica y evita la activación del sistema aumentando la barrera energética necesaria para realizar la transposición. Y un dato interesante que debe notarse es cómo la presencia del fenóxido activa además todo el sistema ciclobutánico, lo cual nos hace pensar acerca de su participación a través de los orbitales atómicos durante la transposición, un efecto parecido al observado en la reacciones de Diels-Alder.

Aunado a esto los valores de los coeficientes para C23 y C2 se diferencian en menor proporción comparados con la diferencia observada para C23 y C4 (el doble). Esto nos da un argumento más para validar la regioselección, ya que al realizar análisis de orbitales frontera en sistemas sencillos, en general los sitios reactivos serán aquellos que presenten valores de coeficiente atómicos más semejantes.

A la vista de estos resultados se llevó a cabo el análisis conformacional sobre **(10c)** para verificar cuál de los posibles arreglos espaciales era favorecido, y de esta manera ayudarnos a entender la regioselección observada en la transposición.

Los resultados mostraron que:

Estructura	Método	kcal/mol Energía total	kcal/mol Energía relativa
Fenóxido <i>exo-o</i> (I)	HF	-419010.9672	+0.8847
Fenóxido <i>exo-o</i> (I)	B3LYP	-421724.5514	+1.0808
Fenóxido <i>endo-o</i> (II)	HF	-419011.8519	0
Fenóxido <i>endo-o</i> (II)	B3LYP	-421725.6322	0
Fenóxido <i>exo-p</i> (III)	HF	-419010.0297	+1.8222
Fenóxido <i>exo-p</i>(III)	B3LYP	-421724.4026	+1.2296
Fenóxido <i>endo-p</i> (IV)	HF	-419011.2481	+0.6038
Fenóxido <i>endo-p</i> (IV)	B3LYP	-421725.4783	+0.1539



Los dos aspectos que se consideraron en el análisis conformacional de **(10c)** consistieron en evaluar las conformaciones extremas de mínima energía, en donde el doble enlace de los carbonos vinílicos y el del anillo aromático se encuentran estereoproximales, con un máximo acercamiento, y por otro lado evaluar la ruta energética que siguen dichos conformeros al efectuar cambios en los ángulos diedros para el sistema vinílico y el sistema aromático.

En primer lugar se puede observar como las energías obtenidas en las minimizaciones realizadas favorecen los conformeros **(II)** y **(IV)**, es decir los denominados *endo*, aquellos donde el sistema vinílico y aromático reaccionantes se encuentran sobre el sistema ciclobutánico en una conformación tipo bote. Mientras que los conformeros **(I)** y **(III)** denominados *exo*, aquellos donde el sistema vinílico y aromático reaccionantes se encuentran sobre el sistema ciclobutánico en una conformación tipo silla, poseen energía ligeramente superiores. Este resultado podría parecer un poco contradictorio ya que se conoce que en general para sistemas cíclicos de 6 miembros, las conformaciones tipo silla son más estables comparadas con sus contrapartes tipo bote. Sin embargo en este caso es posible pensar que la conformación tipo bote sea preferida por el hecho de que de esta manera se tendría una mejor interacción con los orbitales atómicos del sistema ciclobutánico. Una idea ya sustentada al observar cómo se activan las contribuciones energéticas de los coeficientes atómicos en el LUMO del aducto **(10c)**.

Como puede observarse, los conformeros **(I)** y **(II)** propician que al realizarse la transposición la regioselección observada sea en la posición *orto* mientras que los conformeros **(III)** y **(IV)** provocarían una regioselección *para*. Si ahora analizamos las diferencias energéticas encontradas para estos posibles arreglos se observa que:

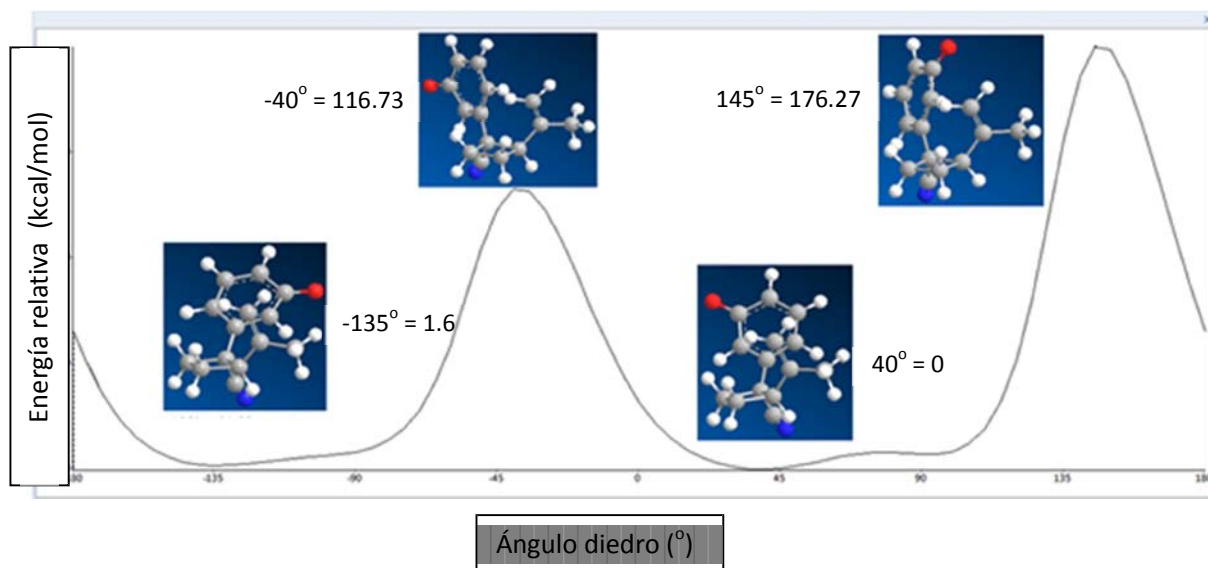
ΔE HF kcal/mol -0.884719215	ΔE HF kcal/mol -0.937524131
ΔE Conformación-o	ΔE Regioselección- <i>exo</i>
ΔE B3LYP Kcal/mol -1.080778249	ΔE B3LYP kcal/mol -0.148857778

ΔE HF kcal/mol -1.218391059	ΔE HF kcal/mol -0.603852287
ΔE Conformación-p	ΔE Regioselección - <i>endo</i>
ΔE B3LYP kcal/mol -1.075720524	ΔE B3LYP kcal/mol -0.153915503

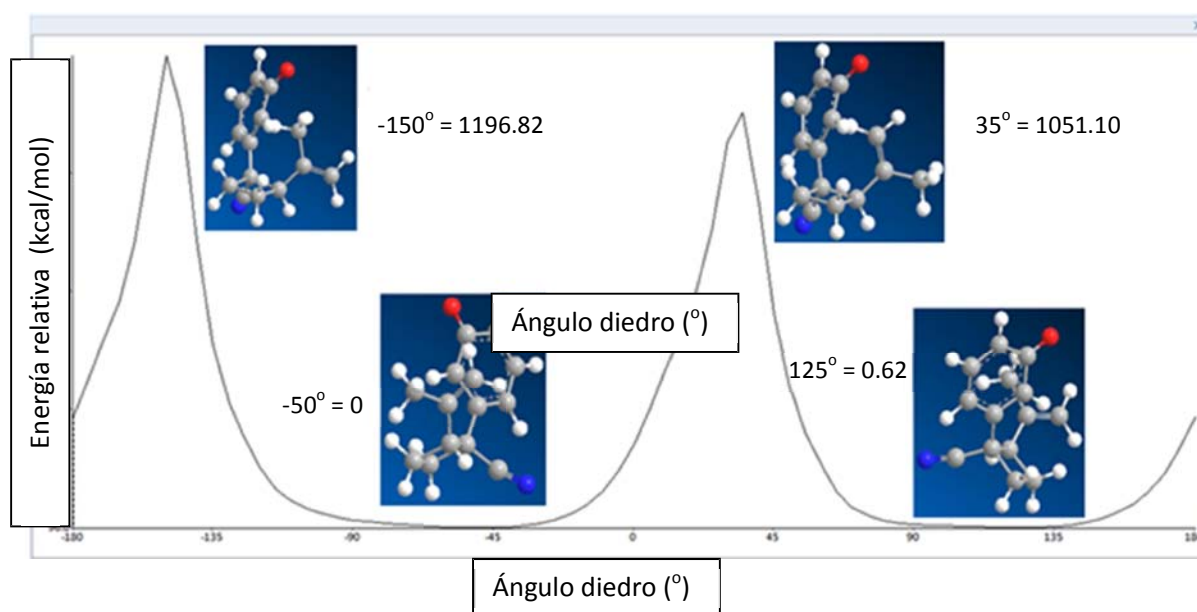
En primer lugar al analizar la diferencias entre los conformeros **(I)** y **(II)**, los cuales promovería una regioselección *orto* se puede observar como el conformero **(II)** se favorece por valores cercanos a 1 kcal/mol, y aunque la diferencia no es significativamente grande si nos habla de que es más probable que el proceso de la transposición ocurra a través de este arreglo estereoquímico, de hecho el conformero **(II)** es el que presenta la menor energía de los cuatro posibles, por lo cual es razonable pensar que sea esta la estructura preferente para realizar el proceso de ciclación. Ahora para el caso de los conformeros **(III)** y **(IV)**, los cuales promoverían la regioselección *para* nuevamente el conformero *endo* se encuentra favorecido en un intervalo de energía similar al observado para los conformeros **(I)** y **(II)**.

Sin embargo un dato aún más importante, es el que se observa cuando se analizan las diferencias energéticas para los conformeros **(II)** y **(IV)**, es decir, los conformeros *endo* que compiten en regioselección mostrándonos que en efecto la regioselección *orto* está favorecida en las materias primas, de hecho inclusive los conformeros *exo* **(I)** y **(III)** siguen la misma tendencia favoreciendo la regioselección *para*. Esto sin duda es concordante con los resultados experimentales donde se observa regioespecificidad en la transposición y aunque las diferencias energéticas no son sustancialmente grandes como para poder explicar la especificidad observada, si dan un sustento teórico para explicar los resultados obtenidos.

Para evaluar los caminos y gastos energéticos de los cambios conformacionales es necesario determinar la barrera rotacional. Esta barrera se realizó a partir de las estructuras de mínima energía de **(10c)** variando los ángulos diedros C2,C3,C11,C12 para el caso del anillo aromático (Esquema 1) y los ángulos diedros C23,C22,C12,C11 para el caso del sistema vinílico (Esquema 2) de 0° a 180°.



Esquema 1. Rotación de ángulos diedros C2,C3,C11,C12 para el caso del anillo aromático.

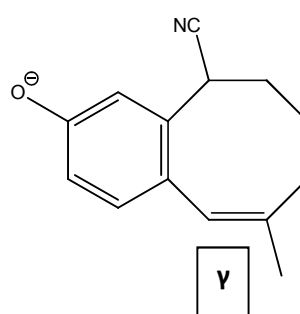
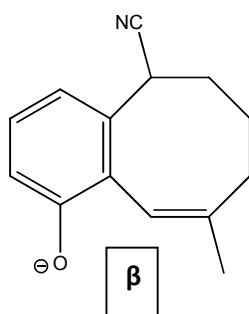
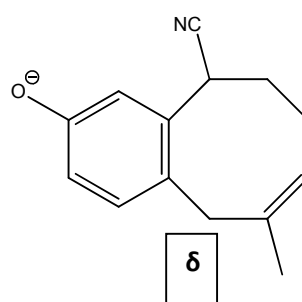
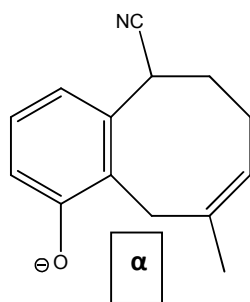


Esquema 2. Rotación de ángulos diedros C23,C22,C12,C11 para el caso del sistema vinílico

Como se puede observar al realizar la dinámica rotacional se obtiene nuevamente que los conformeros *endo* son favorecidos con valores entre 0.6 y 1.6 kcal/mol, lo cual es consistente con los datos obtenidos al calcular las mínimas energías para los 4 conformeros extremos (I), (II), (III), y (IV) y de hecho el conformero (II) es el que presenta la mayor estabilización a un ángulo de 40°.

Finalmente se realizó el análisis sobre los productos de la transposición para observar el comportamiento energético de los mismos:

Estructura	Método	kcal/mol Energía total	kcal/mol Energía relativa
Fenóxido EXP-o_No_Conj (α)	HF	-419034.3014	3.5288
Fenóxido EXP-o_No_Conj (α)	B3LYP	-421748.7796	3.2177
Fenóxido EXP-o_Conj (β)	HF	-419037.8302	0
Fenóxido EXP-o_Conj (β)	B3LYP	-421751.9973	0
Fenóxido EXP-p_No_Conj (δ)	HF	-419029.9878	7.8424
Fenóxido EXP-p_No_Conj (δ)	B3LYP	-421744.5417	7.4556
Fenóxido EXP-p_Conj (γ)	B3LYP	-419036.0211	1.8084
Fenóxido EXP-p_Conj (γ)	B3LYP	-421750.9432	1.0541



En primer lugar se puede observar que los regioisómeros producto de la transposición primaria y la consecuente rearomatización denominados (**α**) y (**δ**) presentan una diferencia energética de aproximadamente 4 kcal/mol, esto significa que el isómero (**α**) se encuentra favorecido termodinámicamente, dato consistente con los resultados experimentales. Es decir existe una energía que nosotros denominamos de regiodiferenciación cercana a las 4 kcal/mol. Si recordamos cuando se presentaron los datos obtenidos para los confórmeros se comentó que la diferencia de 1 kcal/mol no era especialmente grande como para explicar la especificidad de la regiocompetencia, sin embargo al parecer, esta diferencia se logra una vez que el producto ha sido rearomatizado. Lo cual nos hace pensar que es posible que en el seno de la reacción se lleven a cabo las transposiciones de manera no específica, sin embargo debido a las diferencias tan sutiles entre las estructuras, el proceso inverso (*retro-Cope*) esté en un equilibrio dinámico, pero una vez que los isómeros transpuestos en posición *orto* son rearomatizados, estos ganan mucha estabilidad comparado con sus contrapartes fusionadas en posición *para*, lo cual desplaza el equilibrio y mediante un proceso continuo, enriquece la proporción de regioisómero (**α**) llegando al punto que únicamente los productos expandidos con dicha regioselección son formados, por ello experimentalmente únicamente se observa la aparición del aducto (**11**).

ΔE HF kcal/mol	-4.31360623
	ΔE Regioselección PE-o
ΔE B3LYP kcal/mol	-4.237934873

Y además puede observarse como para los isómeros conjugados (**β**) y (**γ**) existe una energía extra de estabilización que, para el caso del regioisómero (**β**) es cercana a 3.5 Kcal/mol extras, esto explicaría porque durante el proceso de purificación se observa la isomerización del compuesto (**11**) hacia el compuesto (**12**).

ΔE HF kcal/mol	-3.528805335
	ΔE Conjugación-O
ΔE B3LYP kcal/mol	-3.217661079

Sin embargo, en el caso del regioisómero (γ) existe una energía de isomerización de casi el doble que la que presenta el isómero (β), esto sin duda es un dato interesante, ya que significa que de formarse el producto expandido en *para* sufriría un proceso de estabilización aún mayor que el que se observa para el isómero *orto*. Sin embargo y a pesar de que el proceso de isomerización presente en (γ) es más exotérmico que el que se observa en (β), la energía del producto final sigue siendo mayor que la que corresponde a (β), es decir el proceso que determina la formación de los productos finales sigue estando controlada en el paso de rearomatización del aducto (α) y favorece la formación de dicho regioisómero con un valor cercano a las 3 kcal/mol.

ΔE HF kcal/mol
-6.033295716
Δ Conjugación-P
ΔE B3LYP kcal/mol
-6.401499402

Esto se puede observar de manera más clara en los gráficos 1 y 2 donde se muestran los datos condensados de los valores de energía involucrados para cada uno de las estructuras calculadas.

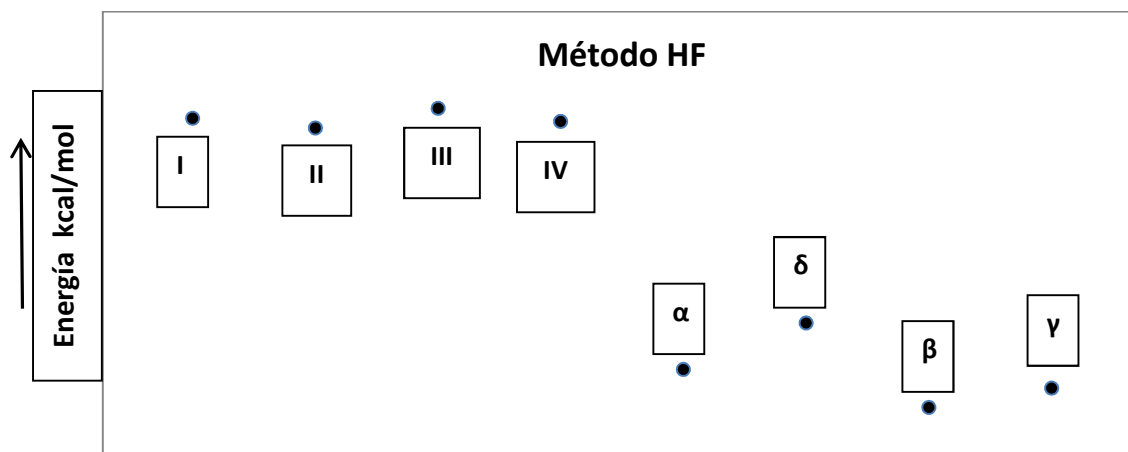


Gráfico 1. Comparativo de perfiles energéticos calculados mediante HF para las posibles estructuras involucradas en la transposición de Cope realizada por el aducto (**10c**)

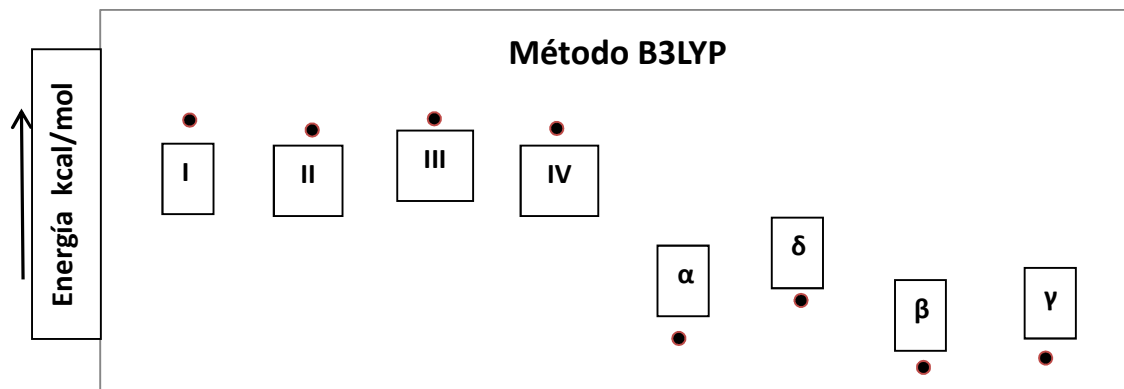


Gráfico 2. Comparativo de perfiles energéticos calculados mediante B3LYP para las posibles estructuras involucradas en la transposición de Cope realizada por el aducto **(10c)**

Así de esta parte se puede concluir que:

- Es necesaria la presencia del fenóxido para llevar a cabo la transposición ya que disminuye la barrera energética existente entre los orbitales HOMO y LUMO de la molécula al favorecer la activación electrónica de todo el sistema.
- La regioselección puede ser explicada en términos energéticos relacionados en primera instancia y en menor proporción con los estados conformacionales presentes en el aducto **(10c)** y en segundo lugar y con una contribución mayor, con la estabilización ganada por la estructura *orto*-fusionada según demuestran ambos métodos computacionales.
- Existe un fenómeno de estabilización extra por efecto de la conjugación del sustrato final, lo cual promueve la isomerización del compuesto **(11)** para la formación de **(12)**.
- Ambos métodos computacionales son consistentes entre sí, mostrando una tendencia bien definida para los perfiles energéticos, lo cual valida las estructuras calculadas.

Conclusiones

Se demuestra que la reacción de transposición tipo Cope en sistemas arilvinilciclobutánicos es posible si el sistema arílico cuenta con un grupo activador fuerte como lo es el fenóxido y solo en condiciones de temperaturas superiores a los 120°C.

La reacción procede de manera regioespecífica realizando la anulación en la posición orto al C_{ipso} del oxígeno del fenóxido, esto muy probablemente debido a efectos electrónicos deslocalizados a lo largo del sistema aromático y factores de estabilización inherentes al sustrato.

Asimismo se demostró que es posible la construcción de esqueletos tipo aril[8]anulénicos de interés, mediante reacciones de transposición Cope aromáticas.

Además se determinaron las condiciones más eficientes así como los factores involucrados en la construcción regiocontrolada del sistema ciclobutánico **(8)**, a través de reacciones de ciclación intramolecular sobre epoxinitrilos.

Por otro lado, se corroboró que las reacciones de ciclación sobre el epoxinitrilo **(7)** ocurren de manera diastereoespecífica, lo cual permite la construcción diferenciada y controlada de sustratos ciclobutánicos con características estereoquímicas particulares.

Se logró desarrollar un protocolo para la eliminación regiodirigida del alcohol ciclobutánico terciario **(8)**, favoreciendo una regioselección tipo Hoffmann en condiciones suaves y con rendimientos moderados a buenos.

Parte Experimental

Todos los reactivos utilizados fueron adquiridos con proveedores comerciales (Sigma Aldrich, Merck, JT Baker, Mallinckdrot, Química Barsa)

Los disolventes éter etílico, tetrahidrofurano, hexano, ciclohexano, benceno y tolueno fueron utilizados previo tratamiento con sodio utilizando benzofenona como indicador de humedad y posteriormente destilados.

Las cromatografías en columna se realizaron usando gel de sílice Merck 60G, aplicando vacío y utilizando como eluyentes mezclas de hexano y acetona QP redestilados.

El avance de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina con cromatofolios (Merck, grosor 200 μ m, tamaño de partícula: 2 a 20 μ m, en soporte de aluminio); utilizando mezclas eluyentes de hexano y acetato de etilo o acetona QP. Como revelador se utilizó luz UV, solución de ácido fosfomolibdico en etanol y/o I₂.

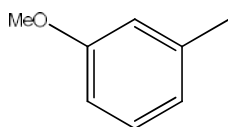
Los espectros de IR fueron determinados con un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum RX I.

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C fueron obtenidos en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 300 en soluciones de deuterocloroformo conteniendo tetrametilsilano como estándar interno.

Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron con un espectrómetro de masas Leco Pegasus 4D.

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron mediante un espectrómetro de masas Thermo DFS.

Todos los cálculos de la geometría fueron realizados con el software Gaussian 09W y la interfaz gráfica GaussView 5.0



1-Metoxi-3-metilbenceno (1)

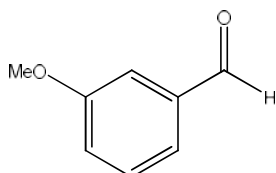
En un matraz bola de 250 mL se colocaron 100 mL de DMSO y al cual se adicionaron lentamente 12.4 g de KOH pulverizado (1.2 eq, 0.222 mol) a temperatura ambiente. Se dejó en agitación por 30 minutos hasta la formación de una solución café oscura. Una vez logrado esto, se adicionaron 20 g de *m*-metilfenol (1 eq, 0.185 mol), el matraz se tapó con un septum de goma y se continuó la agitación 15 minutos más. Transcurrido este tiempo, se colocó en un baño de hielo-agua manteniendo la agitación, e inmediatamente se inyectaron 13.7 mL de CH₃I (28.8 g, 1.1 eq, 0.203 mol). Se mantuvo la agitación por 10 minutos, después de lo cual se retiró el baño de hielo y se dejó la solución en agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Una vez transcurrido dicho tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaCl y se dejó en agitación por 5 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 X 30 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 X 15 mL) y con una solución 5% p/v de NaHCO₃ (2 X 15 mL). La fase orgánica se colectó y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente se concentró en rotavapor y el producto crudo obtenido se purificó por destilación a presión reducida (20 mm Hg), colectándose la fracción que destiló a 68-70°C. Obteniéndose 19.6 g (0.161 mol) de un líquido incoloro, con un 87% de rendimiento para **(1)**.

IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3050, 3029, 3001, 2954, 2921, 2835, 1614, 1512, 1492, 1438, 1331, 1290, 1167, 1044, 875, 778 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV : 122 m/z (100%), 107 (20%), 91 (50%), 77 (40%).

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 2.3 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.71 (m, 3H), 7.133 (m, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 21.4, 54.9, 110.8, 114.8, 121.5, 129.2, 139.4, 159.8 ppm



3-Metoxibenzaldehído (2)

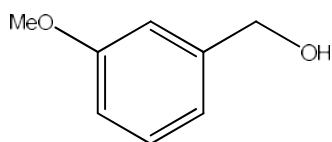
En un matraz bola de 250 mL se colocaron 4 g de **(1)** (1 eq, 0.032 mol) con agitación constante. En un vaso de precipitados se colocaron 49.12 g de Oxone® (2.5 eq, 0.08 mol) y 7.8 g de MnSO₄·H₂O (1.5 eq, 0.048 mol) y se adicionaron 100 mL de H₂O. La mezcla se mantuvo en agitación durante un periodo de 3-5 minutos hasta formar una solución ligeramente café. Transcurrido este tiempo, se adicionó la solución formada al matraz de 250 mL que contiene a **(1)** y se montó un sistema de reflujo. Se inició el calentamiento manteniendo la agitación vigorosa y se dejó la reacción a reflujo por 1 hora. Después de este tiempo se detuvo el calentamiento y se permitió su enfriamiento hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter etílico (4 X 15 mL), los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con una solución de NaHCO₃ al 5% p/v (1 X 10 mL) y con una solución saturada de NaCl (1 X 10 mL). La fase orgánica se colectó y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró en rotavapor y el producto crudo obtenido se purificó por destilación a presión reducida (50 mm Hg), colectándose la fracción que destiló a 142-144°C. Obteniéndose 3.05 g (0.022 mol) de un líquido incoloro, con un 69% de rendimiento.

IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3042, 2964, 2944, 2934, 2839, 2733, 1702, 1597, 1485, 1394, 1264, 1149, 1040, 790 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 136 m/z (100%), 135 (90%), 107 (35%), 92 (18%), 77 (30%).

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 3.85 (s, 3H), 6.88 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 9.96 (s, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 55.3, 112.3, 121.3, 123.3, 130.0, 137.8, 160.2, 192.0 ppm



(3- Metoxifenil)metanol (3)

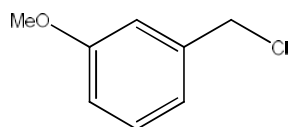
En un matraz bola de 250 mL se colocaron 5 g (1 eq, 0.036 mol) de **(2)** y se disolvieron en 100 mL de EtOH anhidro con agitación vigorosa. El matraz se colocó en un baño de hielo-agua y se adicionaron lentamente 2.8 g (2 eq, 0.072 mol) de NaBH₄ en pequeñas porciones, durante un intervalo de 10 minutos. Terminada la adición se dejó en agitación por 15 minutos y pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. Se continuó la agitación a temperatura ambiente por 1 hora. Al terminar el tiempo de reacción se adicionaron lentamente 50 mL de una solución al 20% de NH₄Cl y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más. Pasado este periodo se extrajo con éter etílico (6 X 20 mL), las fracciones orgánicas se lavaron con solución al 10 % de NaHCO₃ (3 X 10 mL) y con solución saturada de NaCl (2 X 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en rotavapor. El producto final se utilizó sin purificar para la siguiente parte de la síntesis. Finalmente se obtuvieron 4.9 g (0.035 mol) de un líquido ligeramente viscoso pálido, con un 99% de rendimiento de **(3)**.

IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3350, 3056, 3028, 2955, 2877, 1603, 1489, 1467, 1437, 1264, 1154, 1041, 859, 784, 739, 694 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 138 m/z (100%), 109 (50%), 77 (35%)

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (s, 1H, intercambio con D₂O), 3.70 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.81 (m, 3H) 7.19 (m, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 55.1, 64.70, 112.2, 113.0, 119.1, 129.4, 142.7, 159.7 ppm



1-(Clorometil)-3-metoxibenceno (4)

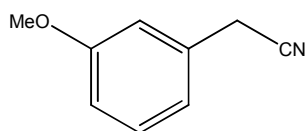
En un matraz bola de 250 mL se colocaron 5 g (1 eq, 0.036 mol) de **(3)** y se disolvieron en 70 mL de CH_2Cl_2 con agitación vigorosa. Esta mezcla se colocó en un baño de hielo-agua y se le agregaron lentamente y en porciones pequeñas 8.3 g (1.1 eq, 0.039 mol) de PCl_5 en un intervalo de tiempo de 5 minutos. La mezcla se dejó en agitación por 10 minutos, transcurrido este tiempo se retiró el baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente en agitación por 30 minutos más. Pasado este tiempo se le agregaron lentamente al matraz 50 mL de H_2O destilada y se dejó en agitación vigorosa por 5 minutos. Al finalizar la mezcla de reacción fue separada, colectando la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 X 15 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con una solución al 20% de NaHCO_3 (3 X 20 mL) y con una solución saturada de NaCl (2 X 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente Hexano: Acetona / 95:5. Así finalmente se obtuvieron 5.4 g (0.034 mol) de **(4)** como un líquido de color ámbar, con un 95% de rendimiento.

IR película (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3056, 3005, 2961, 2836, 1605, 1492, 1457, 1438, 1273, 1192, 1156, 1091, 1060, 856, 784, 711 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 156 m/z (40%), 121 (100%), 91 (25%), 77 (18%), 158 (13%)

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.87 (m, 3H), 7.23 (m, 1H) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 46.1, 55.1, 114.0, 114.4, 120.7, 129.7, 138.9, 159.8 ppm



2-(3-Metoxifenil)acetonitrilo (5)

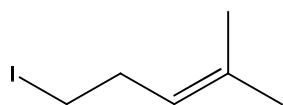
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 4 g (1 eq, 0.025 mol) de **(4)** y se disolvieron en 50 mL de DMF con agitación vigorosa, a esta solución se le añadieron 1.8 g (1.5 eq, 0.037 mol) de NaCN pulverizado y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de una solución saturada de NaCl y se dejó en agitación por 5 minutos. A la mezcla resultante se le extrajo con acetato de etilo (6 X 15 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución al 5% de NaHCO₃ (2 X 10 mL) y con una solución saturada de NaCl (2 X 10 mL). Finalmente la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente Hexano: Acetona / 90:10. De esta manera se obtuvieron finalmente 3.5 g (0.024 mol) de **(5)** como un líquido ámbar ligeramente viscoso, con un 92% de rendimiento.

IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3055, 2962, 2856, 2241, 1603, 1491, 1458, 1439, 1262, 1149, 1050, 926, 881, 761, 743, 692 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 147 m/z (100%), 77 (30%), 132 (22%), 123 (18%)

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.83 (m, 3H), 7.24 (m, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 23.4, 55.3, 113.5, 113.8, 117.8, 120.1, 130.1, 131.5, 160.2 ppm



5-Yodo-2-metil-2-penteno (Vb)

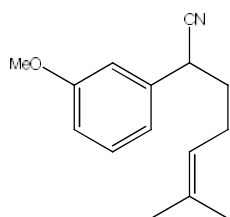
En un matraz bola de 2 bocas, equipado con refrigerante, embudo de adición con presión compensada, tapones septum y bajo atmósfera de N_2 , se pesaron 6.35 g de Mg (1 eq, 0.25 mol) y se agregó un cristal pequeño de yodo. El matraz se colocó en un baño de hielo-agua y se inyectaron 30 mL de éter etílico anhidro con agitación constante. Posteriormente se adicionó gota a gota una solución formada por 19 mL de CH_3I (39.9 g, 1 eq, 0.25 mol) en 20 mL de éter etílico anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación vigorosa hasta que reaccionó todo el Mg. Una vez formado el reactivo de Grignard se adicionó lentamente una solución formada por 23.5 mL (20 g, 1 eq, 0.25 mol) de ciclopropilmetilcetona en 20 mL de éter etílico anhidro. La mezcla se continuó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. En seguida se adicionaron lentamente y en baño de hielo, cuidando que la temperatura nunca subiera de los $5^\circ C$, 50 mL de una solución de H_2SO_4 al 50 % v/v, la reacción se agitó vigorosamente por 2 horas más. A esta mezcla de reacción se le realizaron extracciones con éter etílico (8 X 25 mL), las fracciones orgánicas se colectaron juntas y se lavaron con una solución acuosa de $NaHSO_3$ concentrada (2 X 30 mL), con una solución de $NaHCO_3$ al 10% p/v y finalmente con una solución saturada de $NaCl$ (2 X 20 mL). La fase orgánica obtenida al final se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotavapor. El producto crudo final se purificó por destilación a presión reducida (15 mm Hg) colectándose la fracción que destila a $68-70^\circ C$. Obteniéndose finalmente 37 g de un líquido incoloro y de olor frutal. Lo que corresponde a un 75% de rendimiento para **(Vb)**.

IR película (KBr): ν_{max}/cm^{-1} 2967, 2927, 2856, 1669, 1448, 1376, 1248, 1114, 831, 732 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 210 m/z (8%), 83 (100%), 55 (47%), 41 (24%)

RMN - 1H : (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.55 (q, 2H, $J= 7.4$ Hz), 3.1 (t, 2H, $J= 7.38$ Hz), 5.09 (tm, 1H, $J= 7.4$ Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 6.0, 17.9, 25.6, 32.5, 123.0, 134.4 ppm

**2-(3-Metoxifenil)-6-metilhept-5-enonitrilo (6)**

En un matraz bola de 250 mL se colocaron 3.5 g (1 eq, 0.023 mol) de **(5)**, se colocó una barra de agitación magnética y se selló el matraz con un septum. Se purgó con N₂ y entonces se adicionaron 50 mL de THF anhidro manteniendo la atmósfera de N₂. La solución se colocó en un baño de acetona/hielo seco (-78°C) con agitación vigorosa durante 10 minutos. Pasado este tiempo se adicionaron lentamente 16.5 mL de una solución de *n*-BuLi 1.6 M en hexanos (1 eq, 0.023 mol), y la solución formada se dejó en agitación a -78°C por 10 minutos. Inmediatamente después se agregó una solución formada por 5 g (1.05 eq, 0.024 mol) de **(Vb)** disueltos en 10 mL de THF anhidro. Se dejó en agitación la mezcla en el baño de -78°C por 10 minutos, después de este tiempo se retiró el baño y se dejó a temperatura ambiente por 15 minutos más. Pasado este tiempo se adicionaron 50 mL de una solución de NH₄Cl al 20% p/v y se dejó en agitación por 5 minutos más. De esta mezcla final se separaron las fases orgánicas y acuosa, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 X 20 mL), las fases orgánicas se colectaron juntas y se lavaron con una solución de NaHCO₃ al 10% p/v (2 X 10 mL) y con una solución saturada de NaCl (2 X 10 mL). La fase orgánica final se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. El producto crudo final se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla eluyente de Hexano : Acetona / 97 : 3. De esta manera se obtuvieron finalmente 4.2 g (0.018 mol) de **(6)** como un líquido ámbar ligeramente viscoso, con un 80% de rendimiento.

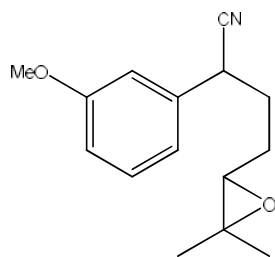
IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3045, 2956, 2931, 2838, 2239, 1490, 1454, 1438, 1377, 1323, 1263, 1164, 1042, 871, 783, 696 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 229 m/z (10%), 147 (100%), 159 (12%), 41 (18%)

EMAR (IE) 70 eV: 229.1467 Calculado para C₁₅H₁₉NO: 229.1456

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.63 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) 1.94 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H, J= 8.7, 6.3 Hz), 3.82 (s, 3H), 5.08 (tm, 1H, J= 7.5 Hz), 6.86 (m, 2H), 6.93 (t, 1H, J= 1.2 Hz) 7.28 (m, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 17.8, 25.4, 25.7, 35.7, 36.5, 55.2, 113.0, 113.2, 119.5, 120.83, 121.8, 130.0, 134.0, 137.3, 159.9 ppm



4-(3,3-Dimetiloxiran-2-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (7)

En un matraz bola de 500 mL se colocaron 4.5 g (1 eq, 0.019 mol) de **(6)**, se agregaron 80 mL de acetato de etilo y 17 mL (13.5 g, 12 eq, 0.23 mol) de acetona y se colocó la mezcla en agitación vigorosa. Aparte, se preparó una solución con 10 g (6 eq, 0.119 mol) de NaHCO₃ en 90 mL de H₂O, esta solución se adicionó al matraz bola y se mantuvo la agitación vigorosa. En un vaso de precipitados de 150 mL se preparó una solución formada por 13 g (1.3 eq, 0.023 mol) de Oxone® (monopersulfato de potasio) y 70 mL de H₂O. Esta solución se adicionó mediante un embudo de adición con presión controlada gota a gota a la mezcla que contiene **(6)**, en un periodo de una hora. La mezcla se dejó en agitación por una hora más. Pasado ese tiempo se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 X 30 mL). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 X 20 mL). La fase orgánica finalmente obtenida se secó con Na₂SO₄ y se concentró en rotavapor. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente de Hexano : Acetona / 90 : 10. De esta manera se obtuvieron finalmente 4.45 g (0.018 mol) de la mezcla diastereoisomérica de **(7)** como un líquido ligeramente ámbar viscoso, con un 93% de rendimiento.

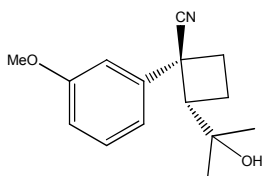
IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3036, 2963, 2930, 2838, 2240, 1490, 1456, 1438, 1379, 1325, 1263, 1151, 1123, 1047, 870, 785, 697 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 245 m/z (8%), 159 (100%), 134 (30%), 147 (25%), 160 (20%)

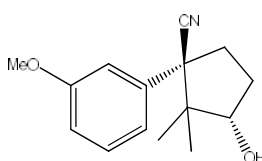
EMAR (IE) 70 eV: 245.1406 Calculado para C₁₅H₁₉NO₂: 245.1416

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.73 (t, 1H, J= 4.8 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.88 (m, 3H), 7.32(m, 1H) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 18.97(d), 24.946(d), 26.130, 26.820, 32.94, 33.40, 36.92, 37.52, 55.57, 58.57, 58.73, 63.26, 63.59, 113.22, 113.42, 113.77, 113.84, 119.64, 119.87, 120.64, 120.76, 130.40, 130.44, 36.99, 137.31, 160.31, 160.34 ppm



2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1-(3-metoxifenil)ciclobutancarboxitrilo (8)



3-Hidroxi-1-(3-metoxifenil)-2,2-metilciclopentanocarboxitrilo (8b)

En un matraz bola de 2 bocas de 25 mL se colocaron 1g (0.5 eq, 3.06×10^{-3} mol) de Cs_2CO_3 se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 25 mL de THF anhidro y se puso el sistema en agitación. Este sistema se colocó en un baño de hielo/agua por 10 minutos. Transcurrido este tiempo se inyectaron lentamente 4.2 mL (1.1 eq, 6.73×10^{-3} mol) de una solución de *n*-BuLi en hexanos. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más y pasado este tiempo se inyectaron 1.5 g (1 eq, 6.12×10^{-3} mol) del epóxido (**7**), disueltos en 5 mL de THF, el sistema se dejó en agitación 5 minutos más y pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. Se dejó a temperatura ambiente por 5 minutos y después se colocó en un baño de aceite previamente calentado a 80°C . Una vez iniciado el reflujo, se dejó por 2 horas en agitación. Al pasar el tiempo de reacción el sistema se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual se agregaron 10 mL de una solución de NH_4Cl al 20% p/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más y después se extrajo con acetato de etilo (6 X 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de NaHCO_3 (2 X 10 mL) y se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron en rotavapor. El crudo final se purificó por cromatografía preparativa en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano : Acetona / 95: 5. Para obtener finalmente 960 mg de (**8**) como un líquido ámbar, con un 64% de rendimiento y 270 mg de (**8b**) como un líquido ámbar, con un 18% de rendimiento.

Datos espectroscópicos de (8)

IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3467, 3024, 2967, 2915, 2230, 1602, 1583, 1490, 1433, 1293, 1251, 1169, 1043, 948, 783, 701 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 245 m/z (8%), 202 (40%), 173 (25%), 159 (100%)

EMAR (IE) 70 eV: 245.1413 Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 245.146

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 0.75 (sa, 1H, intercambio con D_2O), 0.94 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.17 (dd, 1H, $J=8.7, 2.4$ Hz), 2.52 (td, 1H, $J=8.7, 11.4$ Hz), 2.72 (m, 2H), 3.1 (dd, 1H, $J=10.8, 8.7$ Hz), 3.83 (s, 3H), 6.9 (ddd, 1H, $J=0.92, 2.48, 8.1$ Hz), 7.2 (t, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.25 (ddd, 1H, $J=0.9, 1.8, 7.81$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J=7.9$ Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 20.3, 27.0, 27.2, 30.0, 42.1, 55.3, 55.8, 71.58, 113.4, 114.4, 120.0, 124.2, 130.1, 136.1, 160.0 ppm

Datos espectroscópicos de (8b)

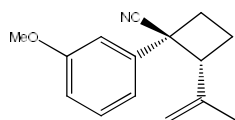
IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3442, 3046, 2960, 2935, 2873, 2230, 1662, 1623, 1582, 1512, 1463, 1451, 1405, 1260, 1141, 1104, 1073, 1037, 992, 845, 810 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 245 m/z (10%), 202 (3%), 160 (15%), 159 (100%)

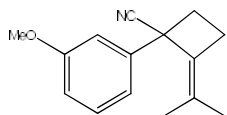
EMAR (IE) 70 eV: 245.1414 Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 245.146

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 0.62 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.69 (sa, 1H, intercambio con D_2O), 1.80 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.39 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.9 (m, 1H), 7.06 (ddd, 1H, $J=0.8, 1.8, 7.8$), 7.01 (t, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=8.1$ Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 15.8, 22.3, 28.7, 30.5, 49.0, 53.9, 55.3, 79.3, 112.8, 114.1, 119.8, 123.6, 129.2, 136.4, 159.4 ppm



1-(3-Metoxifenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (9)



1-(3-Metoxifenil)-2-(1-metiletiliden) ciclobutanocarbonitrilo (9b)

En un matraz bola de 25 mL se colocaron 500 mg (1 eq, 2.04×10^{-3} mol) del alcohol **(8)**, se selló la boca con un septum de goma. El sistema se purgó con N_2 . Se inyectaron 5 mL de benceno anhidro hecho esto se puso el sistema en agitación. Este sistema se colocó en un baño de hielo/agua por 5 minutos. Transcurrido este tiempo se inyectaron lentamente 0.22 mL (1.5eq, 3.06×10^{-3} mol) de $SOCl_2$. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más y pasado este tiempo se adicionaron 0.450 g (2 eq, 4.08×10^{-3} mol) de DABCO disueltos en 2mL de benceno. Se dejó la mezcla de reacción por 3.5 hrs. Al finalizar el tiempo de reacción, se agregaron 10 mL de una solución de NH_4Cl al 50% p/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más y después se extrajo con acetato de etilo (4 X 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de HCl al 15% v/v (3 X 10 mL), y posteriormente con una solución al 15% p/v de $NaHCO_3$ finalmente se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron en rotavapor. El crudo final se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de Hexano : Acetona / 99.5: 0.5 Para obtener finalmente 245 mg de **(9)** como un líquido incoloro, con un 49% de rendimiento y 154 mg de **(9b)** con un 32% de rendimiento.

Datos espectroscópicos de (9)

IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3083, 2958, 2916, 2837, 2229, 1668, 1650, 1601, 1583, 1488, 1434, 1291, 1248, 1162, 1040, 895, 778, 695 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 227 m/z (20%), 212 (2%), 185 (10%), 159 (100%), 89 (17%)

EMAR (IE) 70 eV: 227.1303 Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$: 227.1305

RMN - ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.86 (td, 1H, J= 7.1, 9 Hz), 3.74 (t, 1H, J= 6.9 Hz), 3.81 (s, 3H), 4.66 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H, J= 0.8, 1.2 Hz), 6.83 (ddd, 1H, J= 0.9, 1.2, 7.8 Hz), 7.0 (t, 1H, J= 1.5 Hz), 7.06 (ddd, 1H, J= 0.8, 1.6, 7.5 Hz), 7.27 (t, 1H, J= 7.9 Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 21.7, 30.2, 43.2, 52.8, 55.4, 113.0, 113.2, 113.4, 119.4, 124.4, 129.5, 137.4, 142.1, 159.6 ppm

Datos espectroscópicos de (9b)

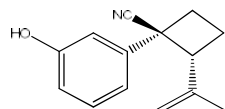
IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3058, 2959, 2914, 2855, 2230, 1726, 1667, 1599, 1583, 1488, 1433, 1289, 1262, 1043, 779, 696 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 227 m/z (85%), 212 (100%), 184 (70%), 159 (75%), 89 (50%)

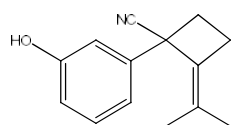
EMAR (IE) 70 eV: 227.1302 Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$: 227.1305

RMN - ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 1.53 (t, 3H, J= 1.8Hz), 1.64 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.82 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.84 (ddd, 1H, J= 0.9, 1.9, 8.1 Hz), 6.98 (t, 1H, J= 2.2 Hz), 7.05 (ddd, 1H, J= 0.9, 2.1, 7.8 Hz), 7.29 (t, 1H, J= 7.9 Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 18.4, 19.0, 25.9, 33.4, 45.5, 55.3, 111.9, 112.6, 118.1, 122.0, 127.5, 130.0, 131.3, 140.9, 160.0 ppm



1-(3-Hidroxifenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (10)



1-(3-Hidroxifenil)-2-(1-metiletiliden)ciclobutanocarbonitrilo (10b)

En un matraz de 25 mL se colocaron 250 mg (0.25g, 1 eq, 1.10×10^{-3} mol) de **(9)**, el sistema fue sellado con septum y purgado con N_2 , una vez hecho esto se colocaron 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro y dicho sistema se colocó en un baño a $-78^\circ C$ manteniendo la agitación por 5 minutos. Hecho esto se adicionaron, lo más lentamente posible, 0.44 mL (1.14g, 2.5 eq, 2.925×10^{-3} mol) de BBr_3 al 99%. La reacción se continuó por 24 hrs permitiendo que el baño alcance la temperatura ambiente y una vez completado el tiempo se colocó el sistema en un baño de hielo/agua y se adicionaron muy lentamente 10 mL de una solución saturada de NH_4Cl , la mezcla se dejó en agitación por 5 minutos. Posteriormente se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (5 X 15 mL), se separó la fase orgánica y a ésta se le realizaron lavados con una solución saturada de $NaCl$ (3 X 10 mL). El extracto orgánico final se secó con Na_2SO_4 y se concentró en rotavapor. El crudo final, fue purificado por cromatografía en columna. utilizando como eluyente una mezcla de Hexano : Acetona / 90: 10. Para obtener finalmente 229 mg de **(10)** como un líquido incoloro ligeramente viscoso equivalente a 96%.

La obtención de **(10b)** se realizó siguiendo el mismo protocolo anteriormente descrito obteniéndose un rendimiento del 94%, lo cual equivale a 224 mg.

Datos espectroscópicos de (10)

IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3381, 3084, 2957, 2923, 2855, 2236, 1706, 1650, 1601, 1588, 1490, 1448, 1296, 1226, 1166, 897, 782, 695 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 213 m/z (19%), 171 (8%), 145 (100%), 117 (7%), 68 (50%)

EMAR (IE) 70 eV: 213.1150 Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$: 213.1148

RMN - ^1H : (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.73 (t, 1H, $J=9.2$ Hz), 4.64 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H, $J=1.3, 2.7$ Hz), 5.19 (s, 1H, intercambio con D_2O), 6.83 (ddd, 1H, $J=0.9, 1.8, 8.1$ Hz), 7.0 (t, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.06 (ddd, 1H, $J=0.9, 1.5, 7.9$ Hz), 7.27 (t, 1H, $J=7.8$ Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 21.7, 30.2, 43.2, 52.8, 55.4, 113.0, 113.2, 113.4, 119.4, 124.4, 129.5, 137.4, 142.1, 159.6 ppm

Datos espectroscópicos de (10b)

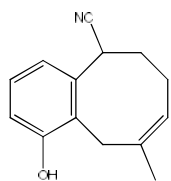
IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3382, 3049, 2958, 2913, 2854, 2236, 1708, 1601, 1588, 1488, 1448, 1280, 1221, 1205, 782, 696 cm^{-1}

EM (IE) 70 eV: 213 m/z (92%), 198 (100%), 184 (30%), 170 (95%), 145 (70%), 128 (32%), 115 (60%), 89 (42%)

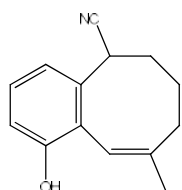
EMAR (IE) 70 eV: 213.1145 Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$: 213.1148

RMN - ^1H : (300 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 5.13 (s, 1H, intercambio con D_2O), 6.79 (ddd, 1H, $J=0.9, 1.4, 8.1$ Hz), 6.96 (t, 1H, $J=1.5$ Hz), 6.99 (ddd, 1H, $J=0.9, 1.8, 7.8$ Hz), 7.24 (t, 1H, $J=8.1$ Hz) ppm

RMN - ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3): δ 23.0, 28.9, 30.6, 30.8, 43.2, 58.0, 66.1, 115.8, 115.9, 119.8, 123.4, 130.1, 135.0, 156.4 ppm



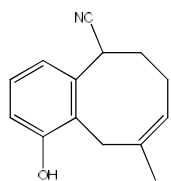
(Z)-1-Hidroxi-9-metil-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anuleno-5-carbonitrilo (11)



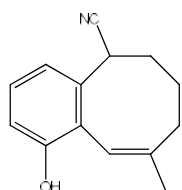
(Z)-1-Hidroxi-9-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anuleno-5-carbonitrilo (12)

Protocolo utilizado sobre **(9)** Desprotección-Expansión

En un matraz de 25 mL con sistema de reflujo conectado, se colocaron 0.4 mL (0.34g, 12 eq, 5.56×10^{-3} mol) de EtSH y el sistema se selló con septum de goma, una vez sellado se inyectaron 3 mL de THF anhidro y dicho sistema se colocó en un baño a -78°C manteniendo la agitación por 5 minutos. Hecho esto se adicionaron 3.4 mL (12 eq, 5.56×10^{-3} mol) de una solución de *n*-BuLi 1.6M en hexanos. Inmediatamente se observa la formación de un sólido blanco en suspensión, así que se dejó en agitación por 5 minutos más. Pasado este tiempo, el disolvente fue evacuado mediante una corriente de N_2 , burbujando sobre una solución comercial de NaClO. Al sólido obtenido se le inyectaron 2 mL de DMF anhidra y se mantuvo en agitación vigorosa. A continuación se adicionó una solución formada por 100 mg (1 eq, 4.4×10^{-4}) de **(9)** en 3 mL de DMF anhidra. Una vez preparada la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 120°C . La reacción se continuó por 24 hrs y una vez completado el tiempo, se retiró del baño y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Hecho esto, se adicionaron 15 mL de una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se dejó en agitación por 5 minutos. Posteriormente se realizaron extracciones con acetato de etilo (5 X 10 mL), se separó la fase orgánica y a esta se le realizaron lavados con una solución saturada de NaCl (4 X 25 mL). El extracto orgánico final se secó con Na_2SO_4 y se concentró en rotavapor. El crudo final, fue purificado por cromatografía en capa fina preparativa (7 eluciones) con una mezcla eluyente Hexano : Acetona / 97 : 3. Para obtener finalmente 10 mg de **(11)** equivalente a un 10 % de rendimiento como un líquido incoloro, y 21 mg de **(12)** equivalentes a un 21 % de rendimiento como un líquido incoloro.



(Z)-1-Hidroxi-9-metil-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[8]anuleno-5-carbonitrilo (11)



(Z)-1-Hidroxi-9-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anuleno-5-carbonitrilo (12)

Protocolo utilizado sobre **(10)** Expansión

En un matraz de 25 mL con sistema de reflujo conectado, se colocaron 100 mg (1 eq, 4.69×10^{-4}) de **(10)** y el sistema se selló con septum de goma, una vez sellado se inyectaron 3 mL de THF anhidro y dicho sistema se colocó en un baño a -78°C manteniendo la agitación por 5 minutos. Hecho esto se adicionaron 0.32 mL (1.1 eq, 5.1×10^{-4} mol) de una solución de *n*-BuLi 1.6M en hexanos. Inmediatamente se observa la formación de un sólido blanco en suspensión, así que se dejó en agitación por 5 minutos más. Pasado este tiempo, el disolvente fue evacuado mediante una corriente de N_2 . Al sólido obtenido se le inyectaron 3 mL de DMF anhidra y se mantuvo en agitación vigorosa. Una vez preparada la mezcla se introdujo en un baño de aceite previamente calentado a 120°C . La reacción se continuó por 24 hrs y una vez completado el tiempo, se retiró del baño y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Hecho esto, se adicionaron 15 mL de una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se dejó en agitación por 5 minutos. Posteriormente se realizaron extracciones con acetato de etilo (5 X 10 mL), se separó la fase orgánica y a esta se le realizaron lavados con una solución saturada de NaCl (4 X 25 mL). El extracto orgánico final se secó con Na_2SO_4 y se concentró en rotavapor. El crudo final, fue purificado por cromatografía en capa fina preparativa (5 eluciones) con una mezcla eluyente Hexano : Acetona / 97 : 3. Para obtener finalmente 21 mg de **(11)** equivalente a un 21% de rendimiento como un líquido incoloro, y 45 mg de **(12)** equivalentes a un 45% de rendimiento como un líquido incoloro.

Datos espectroscópicos de (11)

EM (IE) 70 eV: 213 m/z (46%), 68 (13%) 145 (100%), 171 (19%), 184 (15%)

EMAR (IE) 70 eV: 227.1151 Calculado para C₁₄H₁₅NO: 213.1148

RMN - ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 4.10 (dd, 1H, J= 3.1, 11.1), 5.07 (s, 1H, intercambio con D₂O), 5.56 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H, J= 2.1, 8.1 Hz), 7.01 (dd, 1H, J= 1.8, 8.4 Hz), 7.26 (t, 1H, J= 7.5 Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 24.2, 28.3, 32.6, 33.2, 34.6, 113.1, 119.3, 120.4, 127.2, 132.8, 137.46, 154.7 ppm

Datos espectroscópicos de (12)

IR película (KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3377, 3072, 3018, 1928, 2242, 1603, 1580, 1457, 1276, 940, 784, 752 cm⁻¹

EM (IE) 70 eV: 213 m/z (100%), 184 (70%), 171 (83%), 170, (49%), 145, (40%), 115 (28%)

EMAR (IE) 70 eV: 213.1152 Calculado para C₁₄H₁₅NO: 213.1148

RMN - ¹H: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.61 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 2.08 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H, J= 3.3, 11.5 Hz), 5.08 (s, 1H, intercambio D₂O), 6.14 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H, J=0.9, 8.1 Hz), 7.03 (dd, 1H, J= 1.2, 8.4 Hz), 7.25 (t, 1H, J= 8.4 Hz) ppm

RMN - ¹³C: (75 MHz, CDCl₃): δ 24.9, 26.7, 28.3, 32.7, 34.6, 114.8, 120.3, 120.8, 122.2, 123.6, 129.1, 135.8, 138.9, 159.1 ppm

Referencias

- 1) Revisión sobre síntesis de algunos productos naturales conteniendo ciclos de 8 miembros y derivados del taxano: a) Paquette, L.A.; *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 3 (parte B), Elsevier Science Publishers, N.Y., **1992**, 3. b) Nicolau, K.C.; Dai, W.M.; Guy, R.K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1994**, *33*, 15. c) Nicolau, K.C.; Yang, Z.; Liu, J.J.; Ueno, H.; Nantermet, P.G.; Guy, R.K.; Caliborne, C.F.; Renaud, J.; Couladouros, E.A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E.J.; *Nature*, **1994**, *367*, 630. d) Danishefsky, S.J.; Masters, J.J.; Joung, W.B.; Link, J.T.; Snyder, L.B.; Magee, T.V.; Jung, D.K.; Isaacs, R.C.A.; Bornmann, W.G.; Alaimo, C.A.; Coburn, C.A.; DiGrandi, M.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2843.
- 2) Villagómez-Ibarra, R.; Alvarez-Cisneros, C.; Josep-Nathan, P.; *Tet. Lett.*, **1995**, *51(34)*, 9285.
- 3) a) Hertwig, R.H.; Seemeyer, K.; Schwarz, H.; Koch, W.; *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1315. b) Sletten, E.M.; Nakamura, H.; Jewett, J.C.; Bertozzi, C.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11799. c) Yasuda, M.; Kojima, R.; Tsutsui, H.; Utsunomiya, D.; Ishii, K.; Jinnouchi, K.; Shiragami, T.; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7618. d) Salamci, E.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4010.
- 4) Bucchignano, J.J.; Huang, Wu-Song.; Varanasi, P.R.; Yu, R.R.; *United States Patents "Fused aromatic structures and methods for photolithographic applications"*, **2009**, Pub. No. US 2009/0004596 A1
- 5) Baeyer, A.; *Ber.*, **1894**, *27*, 810.
- 6) Cope, A.C.; Hardy, E.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 441.
- 7) Vogel, E.; *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 4.
- 8) a) Wender, P.A.; Eissensat, M.A.; Filosa, M.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2196. b) Alcock, N.W.; Brown, J.M.; Conneely, J.A.; Stofko, J.J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 234. c) Davies, H.M.; Clarck, D.M.; Smith, T.K.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *25*, 5659.
- 9) Claisen, L.; *Ber.*, **1912**, *45*, 3157.
- 10) Marvell, E.N.; Lin, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100(3)*, 877.
- 11) Stork, G.; Cama, L.; Coulson, D.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5268.
- 12) a) Devon, T. K.; Scott, A. J.; *Handbook of Naturally Occurring Compounds Vol. II; Academic Press.*, N.Y., **1972**. b) Petasis, N. A.; Patane, M. A.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5757. c) Michalak, K.; Michalak, M.; Wicha, J., *Molecules*, **2005**, *10*, 1084.
- 13) a) Lavoisier-Gallo, T.; Charonnet, E.; Rodriguez, J.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 900. b) Lebl, T.; Lorion, M.; Jones, A.; Philp, D.; Westwood, N.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9694. c) Saicic, R.N.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38(2)*, 295.
- 14) a) Funk, R.L.; Fitzgerald, J.F.; Olmstead, T.A.; Para, S.K.; Wos, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8849. b) Jorand-Lebrun, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36(36)*, 6447. c) Srikrishna, A.; Nagaraju, G.; Ravi G., *Synlet*, **2010**, *20*, 3015.

- 15) Solo se muestran algunos ejemplos del vasto compendio de literatura disponible al respecto: a) Takada, Y.; Nomura, K.; Matubara, S.; *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5204. b) Schreiber, S.L.; Santini, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4038. c) Evans, D.A.; Golob, A.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4765. d) Khripach, V.A.; Zhabinskii, V.N.; Konstantinova, O.V.; Khripach, N. B.; Antonchick, A. P.; Schneider, B.; *Steroids*, **2002**, *67*(7), 597.
- 16) a) Dupuis, M.M.; Davidson, E.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9756. b) Hoffmann, R.; Stohrer, W.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6941. c) Sakai, S.; *J. Phys. Chem.*, **2006**, *110*, 6339.
- 17) Marvell, E.N.; Lin, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 877.
- 18) Doering, W. von E.; Bragole, R.A.; *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 385.
- 19) Marvell, E.N.; Almond, S.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *30*, 2777.
- 20) Marvell, E.N.; Almond, S.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *30*, 2779.
- 21) Berson, J.A.; Jones, M. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5017.
- 22) Jung, M.E.; Hudspeth, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4509.
- 23) a) Kawasaki, T.; Nonaka, Y.; Watanabe, K.; Ogawa, A.; Higuchi, K.; Terashima, R.; Masuda, K.; Sakamoto, M.; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1200. b) Seki, K.; Tooya, M.; Sato, T.; Ueno, M.; Uyehara, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8673. c) Jung, M.E.; Hudspeth, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2463. d) Santra, V.J.; Moore, H.W.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7976.
- 24) Billups, W.E.; Cross, J.H.; Smith, C.V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3438.
- 25) a) Berson, J.A.; Dervan, P.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7597. b) Berson, J.A.; Dervan, P.B.; Jenkins, J.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7598. c) Berson, J.A.; Dervan, P.B.; Jenkins, J.A.; Malherbe, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *99*, 5937. d) Stewart, C.A. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4815.
- 26) Rhoads, S.J.; *Molecular Rearrangements, Parte 1*, Wiley, N.Y., **1963**, 655.
- 27) a) Hammond, G.S.; DeBoer, C.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 899. b) Trecker, D.J.; Henry, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 902.
- 28) Piers, E.; *Comprehensive Organic Synthesis, vol. 5*, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 971.
- 29) a) Zora, M.; Özkan, I.; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2003**, *625*, 251. b) Houk, K.N.; Li, Y.; Evanseck, J.D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 682.
- 30) a) Ávila-Zárraga, J.G.; *Tesis Doctoral: "Síntesis de terpenos policíclicos"*, **2000**, México D.F., UNAM. b) Ávila-Zárraga, J.G.; Ramírez-Galicia, G.; Rubio, M.; Maldonado-Graniel, L.A.; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2000**, *531*, 301.
- 31) Vázquez-Sánchez, A.; *Tesis de Licenciatura, "Estudio de la regioselección en reacciones de ciclación intramolecular sobre óxidos de [1,3,2]-dioxatolanos"*. **2009**. México D.F., UNAM.
- 32) Stork, G.; Cama, L.D.; Coulson D.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *(96)*, 5268.
- 33) Arai, M.; Crawford, R. J.; *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2158.
- 34) Reinecke, M. G.; Smith, W.B.; *J. Chem. Educ.*, **1995**, *72*, 541.
- 35) Von Hoffmann, A.G.; *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1851**, *78*(3), 253-268
- 36) Cope, C. A.; Bach, R.D.; *Organic Synthesis*, **1973**, *Coll. Vol. 5*, p.315

-
- 37) Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J.G.; *J. Mex. Chem. Soc.*, **2007**, *51*(4), 213.
- 38) Kantevari, S.; *Tetrahedron*, **2005**, *61*(24), 5849.
- 39) Biernacki, W.; Gdula, A.; *Synthesis*, **1979**, 37.
- 40) Prileschajew, N., *Chem. Ber.*, **1909**, *42*, 4811.
- 41) a) Murray, R.W.; Shing, M.; *Organic Synthesis*, **1998**, coll. Vol. 9, 288. b) Hashimoo, N.; Kanda, A.; *Organic process research & development*, **2002**, *6*, 405.
- 42) a) Stork, G.; Cohen, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5270. b) Stork, G.; Cama, L.; Coulson, D.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5268.
- 43) Petschen, I.; Parrilla, A.; Bosch, M.P.; Amela, C.; Bota, A.; Camps, F.; Guerrero, A.; *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3299.
- 44) Lallemand, J.Y.; Onanga M.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 585.
- 45) Fleming, F.F.; Shook, B.C.; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1.
- 46) Stork, G.; Boeckman, R.K.; Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2016.
- 47) a) Hu, Y.; Bishop, R.L.; Luxenburger, A.; Dong, S.; Paquette, L.A.; *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2735. b) Spivey, A.C.; Shukla, L.; Hayler, J.F.; *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 891.
- 48) a) Luján-Montelongo, J.A.; Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J.G.; *Heterocycles*, **2009**, *78*(8), 1955. b) Luján-Montelongo, J. A.; Ávila-Zárraga, J. G.; *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*(17), 2232.
- 49) a) Owczarek, I., Blazej, K., *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **2004**, *33*(2), 541. b) Owczarek, I.; Blazej, K.; *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **2006**, *35*(4), 1461.
- 50) Suzuki, S.; Green, P.G.; Bumgarner, R.E.; Dasgupta, S.; Goddard, W.A.; Blake, G.A.; *Science*, **1992**, *257*, 942.
- 51) Maverick, A.W.; Ivie, L.M.; Waggenspack, J.H.; Fronczek, F.R.; *Inorg. Chem.*, **1990**, *29*(13), 2403.
- 52) Rulis, L.; Vondrás, J.; *J. Inorg. Chem.*, **1998**, *71*(3), 115.
- 53) Brow, A.S.; Levin, P.M.; Abrahamson, E.W.; *J. Chem. Phys.*, **1951**, *19*, 1226.
- 54) a) Carlier, P.R.; Lo, C.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 12819. b) Bradamante, S.; Pagani, G.A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1986**, 1035.
- 55) a) Marcoux, J.-F.; Doye, S., Buchwald, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10539. b) Dijkstra, G.; Kruizinga, W.H.; Kellog, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4230.
- 56) Bibliografía referente a la teoría de ácidos duros y blandos introducida por Ralph Pearson: a) Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*(22), 3533. b) Pearson, R. G.; *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 581.
- 57) Weast, R.C.; *Handbook of Chemistry and Physics (62nd ed.)*, **1981**, Boca Raton, FL., CRC Press. p. B-91.
-

-
- 58) a) Barton, D.; Ollis, W. D.; *Comprehensive Organic Chemistry*; Pergamon, Oxford, **1979**; Vol. 1, 640; b) March, J. A., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*. 5th ed.; Wiley Interscience, New York, **2001**, 1326. c) Larock, R. C.; *Comprehensive Organic Transformations*; VCH, **1989**, 151.
- 59) Von Hoffmann, W.; *Justus Liebigs Annalen der Chemie.*, **1851**, 78(3), 253
- 60) a) Dauben, W.G.; Boswell, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 5003. b) Aso, M.; Ojida, A., Yang, G.; Cha, O., Osawa, E.; Kanematsu, K.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3960. c) Schwartz, A.; Madan, P.J.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5463.
- 61) a) Hussey, A.S.; Sauvage, J.-F., Baker, R.H.; *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 256. b) Dauben, W. W.; Martin, E. C.; Fonken, G.J.; *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1205.
- 62) a) Hoffman, R.V.; Bishop, R.D.; Fitch, P.M.; Hardenstein, R.; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45(5), 917. b) Keinan, E.; Mazur, Y., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43(5), 1020.
- 63) Traynelis, V. J.; Hergenrother, W. L.; Hanson, H.T.; Valicenti, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 123.
- 64) a) Chugaev, L.A.; *Ber.*, **1899**, 32, 332. b) Benkeser, R.A.; Hazdra, J.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81(1), 228. c) Burgess, E.M.; Atkins, G.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4744. d) Khapli, S.; Dey, S.; Mal, D.; *J. Indian Inst. Sci.*, **2001**, 81, 461. e) Burgess, E.M.; Penton, H.R. Jr.; Taylor, E.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5224.
- 65) a) Nace, H.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 5428. b) Winstein, S., Morse, B.K.; Grunwald, E.; Jones, H.W.; Corse, J.; Trifan, D., Marshall, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1127. c) Bartsch, R.A.; Bunnet, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1382.
- 66) a) Denis, J.-N.; Correa, A.; Grene, A.E.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55(6), 1957. b) Kochi, J.K.; Hammond, G.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 3443.
- 67) a) Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F.; *Synthesis*, **1978**, 771. b) Canonica, L., Rindone, B.; Santaniello, E.; Scolastico C., *Tetrahedron*, **1972**, 28, 4395. c) McCarthy, J.R.; Moore, J.L.; Cregge, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5183. d) McOmie, J.F.W.; Watts, M.L.; West, D.E.; *Tetrahedron*, **1968**, 24, 2289.
- 68) Bailey, W.J.; Baylouny, R.A.; *J. Org. Chem.*, **1962**, 27(10), 3476.
- 69) a) Gallaway, W.S.; Murray, M.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70(7), 2584. b) Kazansky, B.A.; Lukina, M.Y.; Nakhapetyan, L.A.; Aleksanyan, V.T.; Sterla, K.E.; *Russ. Chem. Bull.*, **1956**, 5(11), 1459.

- 70) Gaussian 09, Revision A.02; M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.