



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**“REACTIVIDAD DE α -CETOEPÓXIDOS FENTE A ACETALES DE *BIS*-
(TRIMETILSILIL)CETENA”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. María Isabel Alvarado Beltrán



TUTOR: Dr. Cecilio Álvarez Toledano

AÑO: 2012



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.

H. jurado

Presidente	Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff.
Vocal	Dr. Eduardo Peña Cabrera.
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.
Secretario	Dr. Alejandro Cordero Vargas.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química en la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

Parte de los resultados reportados en este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- Congreso Nacional de Química 2011, realizado en Guatemala, Guatemala del 26-28 de Octubre, 2011.
- Actividad académica "QuimiUNAM", realizada en el auditorio "Alfonso Caso" de la UNAM del 16-18 de Noviembre, 2011.
- Simposio Interno 2011, realizado en el Instituto de Química, UNAM del 5-7 de Diciembre, 2011

A mi mamá

Aldina Beltrán Reyes

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Maestría (No. de Registro 364825)

A la DGAPAPAPIIT IN201211y al CONACYT 127796

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A los técnicos de IR, EM, RMN y rayos X del Instituto de Química, UNAM

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Por su excelente orientación para la realización de este trabajo, por sus enseñanzas y sus consejos. Gracias por su apoyo y por darme la oportunidad de continuar con mis estudios pero sobre todo brindarme su amistad.

Al Dr. José López Cortés y a la Dra. Ma. Del Carmen Ortega Alfaro

Por todo su apoyo, consejos, confianza y por sus valiosas aportaciones para la realización de este trabajo, pero sobre todo gracias por brindarme su valiosa amistad.

A mi Familia

Principalmente a mis padres y a mi hermana, por apoyarme para cumplir con uno más de mis sueños y por estar siempre a mi lado en las decisiones que he tomado. Pero sobre todo por todo su cariño, dedicación y esfuerzo. Los extraño mucho.

A Ricardo Corona

Por su amistad, compañía, apoyo en los momentos difíciles y por ser una de las personas que me motiva a seguir adelante.

A mis amigos del laboratorio de Inorgánica 4.

Por su ayuda, consejos y por los buenos momentos que pasamos juntos.

Gracias a todas las personas que hicieron posible este logro.

ÍNDICE TEMÁTICO

1. Introducción	1
2. Antecedentes	
2.1. Oxiranos	2
2.1.1. Síntesis	3
2.1.2. Reactividad	6
2.2. Acetales de bis-(trimetilsilil)cetena	9
2.2.1. Síntesis	9
2.2.2. Reactividad	10
2.3. Lactonas y su importancia biológica	15
3. Hipótesis	18
4. Objetivos	19
5. Metodología experimental	
5.1. Instrumentación y reactivos utilizados	20
5.2. Procedimiento general para la síntesis de cetonas α,β -insaturadas	21
5.3. Procedimiento general para la síntesis de α -cetoepóxidos	21
5.4. Método general para preparar los ésteres de trimetilsilicio	23
5.5. Método general para preparar acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	24
5.6. Reactividad de α -cetoepóxidos frente a acetales de <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	25
6. Resultados y discusión	
6.1. Síntesis de α -cetoepóxidos	31
6.2. Acetales de 1,1- <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	34
6.3. Reactividad de α -cetoepóxidos frente a los acetales de 1,1- <i>bis</i> -(trimetilsilil)cetena	35
6.3.1. Efecto de la temperatura	40
6.3.2. Efecto del tiempo de reacción	41
6.3.3. Efecto en la activación del nucleófilo	42

6.3.4. Efecto del sustituyente en el nucleófilo.....	48
6.3.5. Efecto en la estequiometría en la reacción.....	49
6.3.6. Efecto del ácido de Lewis.....	50
6.3.7. Efecto del disolvente.....	52
6.3.8. Efecto del cambio de aditivo para la activación del nucleófilo.....	53
6.3.9. Propuesta de los mecanismos para la formación de 5 y 7.....	54
6.3.10. Efecto del sustituyente en el anillo aromático.....	56
7. Conclusiones.....	68

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se han utilizado epóxidos como bloques constructores de un amplio número de compuestos orgánicos de interés, dada su versatilidad al reaccionar con diferentes nucleófilos; es por lo anterior que la síntesis de estos anillos heterocíclicos tensionados ha sido abordada ampliamente en la literatura.

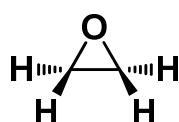
Por otro lado, el uso de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena como nucleófilos ha resultado ser una herramienta eficiente para formar enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno en un solo paso, por lo que es importante seguir explorando la reactividad de estos dinucleófilos sobre diferentes electrófilos. En nuestro grupo, se ha aprovechado con éxito esta estrategia para la formación de γ y δ -lactonas, empleando como electrófilos complejos organometálicos y diferentes azinas.

La apertura de epóxidos utilizando como nucleófilos los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena ha sido pobremente estudiada, por lo cual en este trabajo se evaluó la reactividad de diferentes α -cetoepóxidos frente a acetales de cetena como posibles bloques constructores de lactonas, además fue importante evaluar las condiciones de reacción tales como temperatura, tiempo de reacción, ácidos de Lewis, así como el uso diferentes aditivos, disolvente y efectos electrónicos que podrían afectar en la quimioselectividad de la reacción.

2. ANTECEDENTES

2.1 OXIRANOS

El anillo de oxirano o epóxido, es uno de los heterociclos más simples, se considera como el oxacicloalcano de mayor importancia debido a su fácil preparación así como por la facilidad de su reacción de apertura cuando es atacado con una amplia variedad de nucleófilos, debido a la tensión del anillo de tres miembros ($27.2 \text{ kcal mol}^{-1}$).¹



r_{CC} 147.9 pm

C-O-C 61.7°

r_{CO} 143.4 pm

H-C-H 116.3°

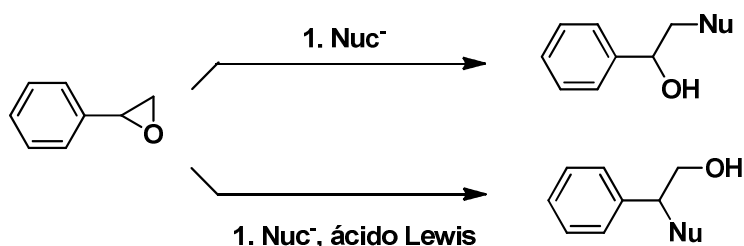
r_{CH} 108.5 pm

La apertura de oxiranos por nucleófilos es la reacción más importante de este sistema. Los factores que permiten su reactividad son:

- Alivio en la tensión del anillo
- Polarización del enlace C-O
- Basicidad del átomo de oxígeno

Estos factores traen como consecuencia que la estereoselectividad de la apertura del oxirano sea típicamente anti y la regioselectividad dependa tanto de la estructura del oxirano como de las condiciones de reacción (**Esquema 1**). Este proceso puede proceder mediante un mecanismo tipo S_N2 utilizando nucleófilos fuertes y generalmente ocurre en el átomo de carbono menos sustituido. En presencia de ácidos de Brønsted o de Lewis se produce la activación del electrófilo promoviendo la reacción generalmente mediante un mecanismo tipo S_N1 .

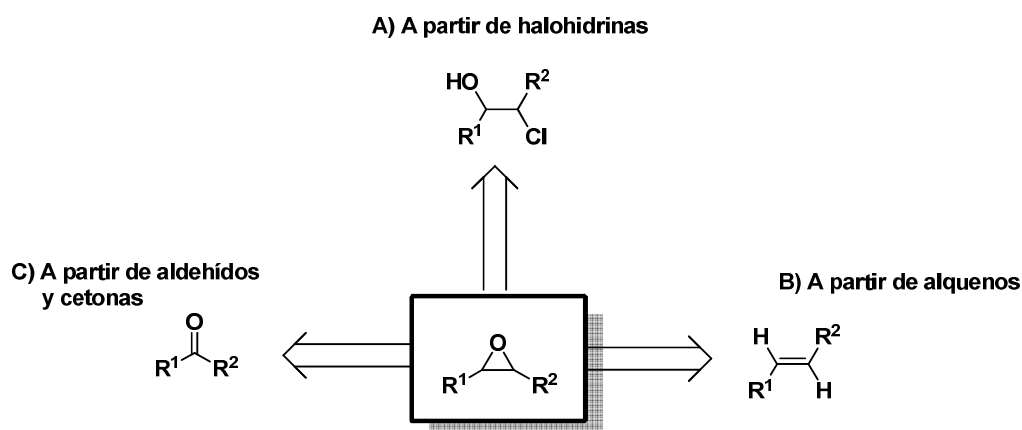
¹ Katritzky, A.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Oxford **2008**, vol. 1, p. 174.



Esquema 1. Mecanismos en apertura de oxiranos.

2.1.1 Síntesis

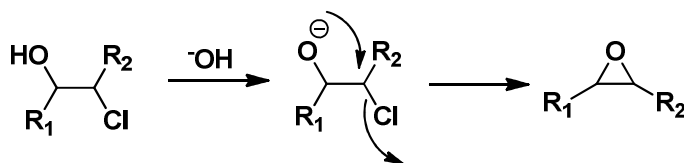
Como se mencionó anteriormente, estos heterociclos de tres miembros son electrófilos útiles en síntesis orgánica. Por tal motivo, existen una gran variedad de métodos para su síntesis, sin embargo generalmente se utiliza una de las tres rutas mostradas en el **esquema 2**.



Esquema 2. Síntesis de oxiranos.

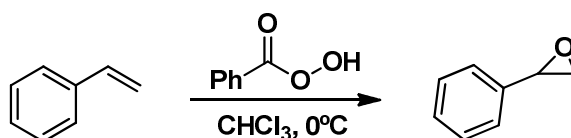
La ruta **A** consiste en la formación de oxiranos a partir de halohidrinadas vía una variación a la síntesis de Williamson mediante el desplazamiento intramolecular de un grupo saliente por un alcóxido (**Esquema 3**).²

² Lang, F.; Kassab, D. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5903.



Esquema 3. Síntesis de epóxidos a partir de halohidrinas.

La segunda ruta (**B**) es sin lugar a dudas la técnica más utilizada para la síntesis de epóxidos, que involucra la transferencia de un átomo de oxígeno a un doble enlace, esta puede llevarse a cabo mediante los métodos clásicos que consisten en tratar alquenos en medio básico en presencia de peróxido de hidrógeno,³ en el caso de olefinas deficientes en electrones o bien mediante el uso de un perácido cuando la olefina se encuentra rica en electrones.⁴ (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntesis de epóxidos a partir de alquenos.

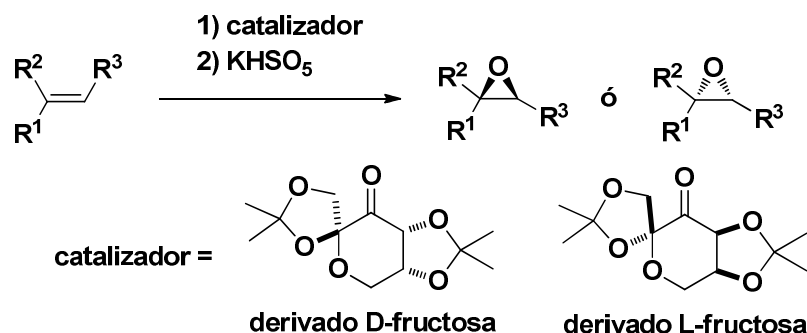
En los últimos años, se han desarrollado diferentes métodos para preparar epóxidos de manera asimétrica debido a la importancia que tienen como bloques constructores en la síntesis orgánica. En base a lo anterior la epoxidación de Shi y la epoxidación de Sharpless son las reacciones más utilizadas para formar oxiranos de manera enantioselectiva.

La epoxidación de Shi (**Esquema 5**), consiste en utilizar como oxidante Oxono (KHSO_5) y derivados de la *D* o *L*-fructosa como catalizador, este procedimiento genera epóxidos con altos excesos enantioméricos a partir de alquenos disustituídos, trisustituídos y estirenos.⁵

³ a) Payne, G.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4901. b) Payne, G.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *24*, 2049.

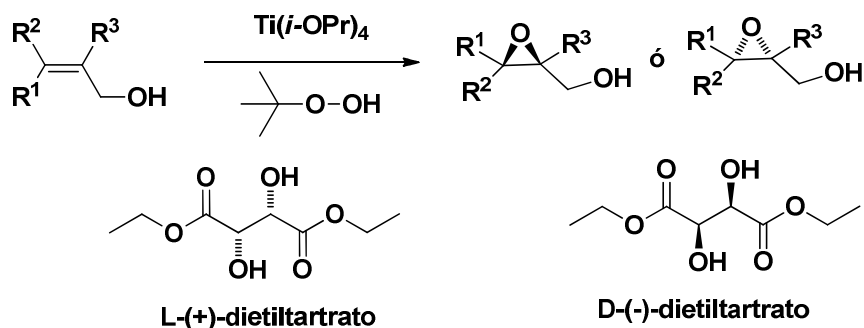
⁴ Haine, A.H. *Method for the oxidation of organic compounds*, Academic Press; NY, **1985**, p. 73, 278.

⁵ Tu, Y.; Wang, Z.X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806.



Esquema 5. Epoxidación de Shi

La obtención de epóxidos enantioméricamente puros también puede llevarse a cabo mediante la epoxidación asimétrica de Sharpless (**Esquema 6**), esta utiliza como sustrato solamente alcoholes alílicos que son tratados con tetraisopropóxido de titanio (IV), *t*-butilhidroperóxido como oxidante y la estereoquímica del epóxido obtenido es determinada por el diasterómero del dietil tartrato ópticamente activo que se utilice.⁶



Esquema 6. Epoxidación de Sharpless

Por último, una alternativa más reciente que emplea un método verde para la obtención de oxiranos a partir de alquenos, involucra el uso de lipasas, tal es el caso de Olivo⁷ que utiliza lipasas como catalizadores y como oxidante un complejo de urea-peróxido de hidrógeno.

⁶ Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

⁷ Ankudey, E. G.; Olivo, H. F.; Peeples, T. L. *Green Chemistry.* **2006**, *8*, 923.

Introducción

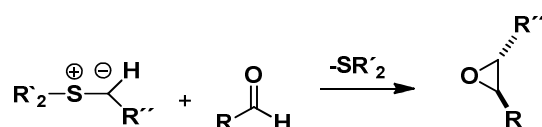
Finalmente la ruta **C** consiste en la transferencia de un equivalente de metileno a un grupo carbonilo. Las reacciones que pueden encontrarse de este tipo son la epoxidación de Darzens y Corey.

La epoxidación de Darzens consiste en la formación de α,β -epoxiésteres (ésteres glicídicos) mediante una reacción de condensación que puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de α -haloésteres con etóxido de sodio y la subsecuente adición nucleofílica a cetonas o aldehídos (**Esquema 7**).⁸



Esquema 7. Epoxidación de Darzens.

Por último la epoxidación de Corey involucra la adición de iluros de azufre a cetonas y aldehídos para formar el correspondiente anillo de tres miembros. Esta reacción se lleva a cabo mediante el tratamiento de haluro de trialquilsulfonio con hidruro de sodio para formar el correspondiente metiluro de dimetilsulfonio, el cual se pone en contacto con un grupo carbonilo, favoreciendo la formación de epóxidos con isomería trans.⁹



Esquema 8. Epoxidación de Corey.

2.1.2 Reactividad

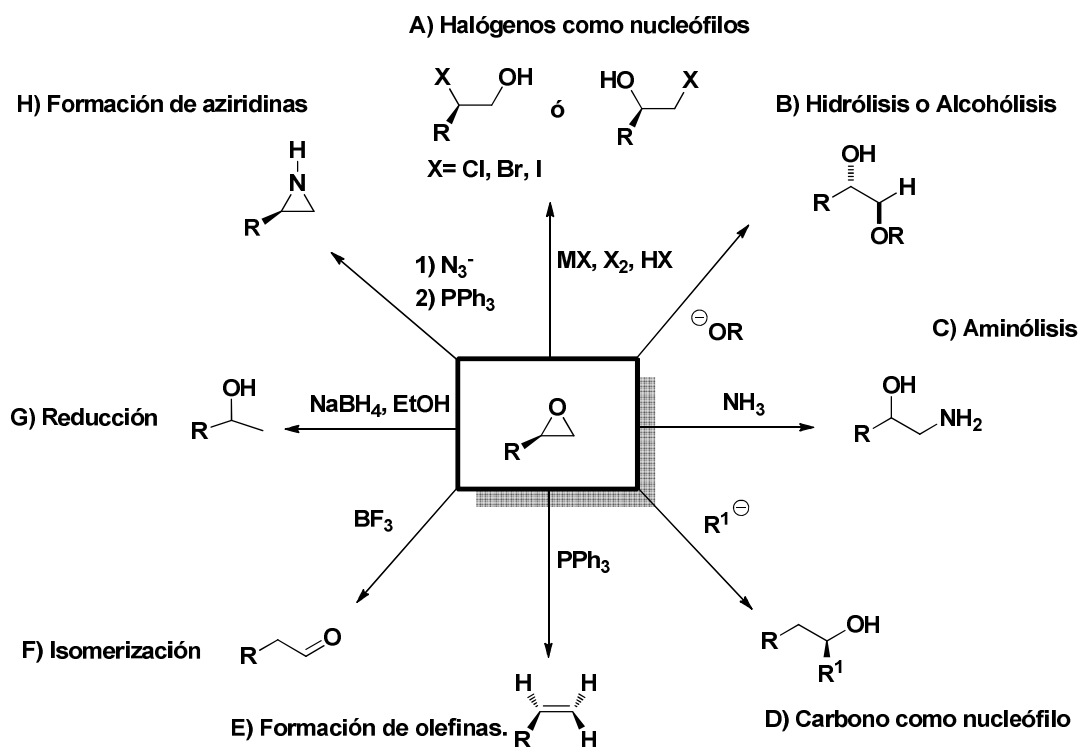
Como puede observarse en el **esquema 9**, los epóxidos son moléculas extraordinariamente versátiles debido a su singular reactividad, en este contexto

⁸ Ballester, M. *Chem. Rev.* **1955**, 55, 283.

⁹ Lakeev, S. N.; Maydanova, I.O.; Galin, F.Z.; Tolstikov, G.A. *Rus. Chem. Rev.* **2001**, 70, 655.

Introducción

estos heterociclos son utilizados frecuentemente como materias de partida o como intermediarios de reacción, para la obtención de moléculas muy complejas.¹⁰



Esquema 9. Reactividad de los epóxidos

Por ejemplo, la reacción de apertura nucleofílica empleando haloácidos para formar las correspondientes halohidrinan (Esquema 9 inciso A), ha sido ampliamente explorada en la literatura, entre los avances más recientes está el desarrollo de condiciones catalíticas empleando diferentes metales de transición, como zirconio,¹¹ níquel,¹² estaño,¹³ sales de bismuto¹⁴ ó bromuro de magnesio¹⁵ para llevar a cabo esta transformación.

¹⁰ Ollevier, T.; Lavie-Compain, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 49-52.

¹¹ Wang, L.S.; Hollis, T.K. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2543.

¹² Ueki, H.; Kitazume, T. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5439.

¹³ Salomon, C.J. *Synlett*, **2001**, 65.

¹⁴ McCluskey, A.; Leitch, S.K.; Garner, J.; Caden, C.E.; Hill, T.A.; Odell, L.R.; Stewart, S.G. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8229.

Por otro lado, estos heterociclos pueden sufrir una hidrólisis o alcoholólisis (**Esquema 9 inciso B**) para la formación de dioles. Últimamente también se han desarrollado diferentes catalizadores que pueden facilitar este proceso, como las sales de titanio como $\text{TiCl}_3(\text{OTf})$ o $\text{TiO}(\text{TFA})_2$,¹⁶ y sales de rodio,¹⁷ ó mediante una hidrólisis enzimática.¹⁸

Los nucleófilos de nitrógeno también han sido ampliamente utilizados para la apertura de epóxidos (**Esquema 9 inciso C**). En la última década se han utilizado una variedad de aditivos que facilitan la adición de *N*-nucleófilos a epóxidos. Entre estos aditivos pueden encontrarse bis-trifluorometansulfonamida de litio,¹⁹ trifluorometansulfonato de litio,²⁰ bromuro de litio,²¹ trifluorometansulfonato cúprico,²² cloruro de zirconio,²³ sales de zinc²⁴ y acetato de níquel (II).²⁵

La construcción de nuevos enlaces carbono-carbono (**Esquema 9 inciso D**) constituye el mayor desafío en la síntesis orgánica.²⁶ En base a lo mencionado anteriormente, la reacción de adición de carbaniones a epóxidos es una de las primeras opciones para la construcción de fragmentos carbonados porque pueden emplearse un gran número de nucleófilos.²⁷ Entre los nucleófilos explorados en la última década se encuentran isocianuros²⁸, reactivos de Grignards²⁹, reactivos de alquil y vinil litio³⁰, enolatos metálicos,³¹ etc.

¹⁵ Du Ha, J.; Kim, S.Y.; Lee, S.J.; Kang, S.K.; Ahn, J.H.; Kim, S.; Choi, J.K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5969.

¹⁶ Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1017.

¹⁷ Fagnou, K.; Lautens, M. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2319.

¹⁸ De Jong, R.M.; Tiesinga, J.W.; Villa, A.; Tang, L.; Janssen, D.B.; Dijkstra, B.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13338.

¹⁹ Cossy, J.; Bellosta, V.; Hamoir, C.; Desmurs, J.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7083.

²⁰ Aubé, J.; Loroy, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7715.

²¹ Chakraborti, A.K.; Rudrawar, S.; Kondaskar, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3597.

²² Sekar, G.; Singh, V.K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 287.

²³ Chakraborti, A.K.; Kondaskar, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8315.

²⁴ Pachón, L.D.; Gamez, P. van Brussel, J.J.M.; Reedijk, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6025.

²⁵ Zhao, P.O.; Xu, L.W.; Xia, C.G. *Synlett*, **2004**, 846.

²⁶ Corey, E.J.; Cheng, X.M. *The Logic of Chemical Synthesis*. John Wiley, New York, **1989**.

²⁷ Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7583.

²⁸ Ghanashyam, B.; Cong-Gui, Z. *Organic Lett.* **2003**, *5*, 4991.

²⁹ Tetsuaki T.; Hiramatsu, K.; Kobayashi, Y.; Ohno, H. *Tetrahedron*, **2005**, *60*, 6726.

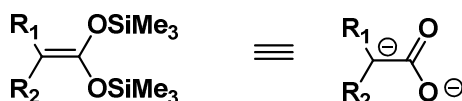
³⁰ Hodgson, D.M.; Fleming, M.; Stanway, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12250.

³¹ Taylor, S.K. *Tetrahedron*, **1999**, *56*, 1149.

De manera muy general los oxiranos también pueden llevar a cabo diferentes reacciones, como la reacción de desoxigenación para formar olefinas (**Esquema 9 inciso E**),³² reacciones de isomerización (**Esquema 9 inciso F**) catalizadas con diferentes ácidos de Lewis siendo el BF_3 el más utilizado,³³ también pueden formar alcoholes secundarios utilizando diferentes hidruros (**Esquema 9 inciso G**)³⁴ y finalmente la síntesis de aziridinas (**Esquema 9 inciso H**) mediante la apertura de epóxidos con azida de sodio seguido por la reducción de la azida con trifenilfosfina y la posterior anillación intramolecular.³⁵

2.2 ACETALES DE *BIS*-(TRIMETILSILIL)CETENA

Los acetales de cetena se pueden comportar como dinucleófilos 1,3-carbono-oxígeno (**Esquema 10**), debido a la ruptura sucesiva de ambos enlaces O-Si. Además esta clase de compuestos son olefinas ricas en electrones que reaccionan fácilmente con una amplia variedad de electrófilos, por lo que el uso de estos como nucleófilos ha emergido como un poderoso método para la síntesis de lactonas partiendo de diferentes electrófilos.



Esquema10. Acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena.

2.2.1 Síntesis

En 1972 Ainsworth,³⁶ describió dos métodos para la síntesis de diferentes acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena, teniendo como materia prima diferentes ácidos carboxílicos saturados, con al menos un átomo de hidrógeno en la posición α . El primer método consiste en preparar el éster de trimetilsilicio a partir del ácido

³² Ren-Hua, F.; Xue-Long, H.; Li-Xin, Dai. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 689.

³³ House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1235.

³⁴ Jung, M. E.; Derin, D'Amico, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12150.

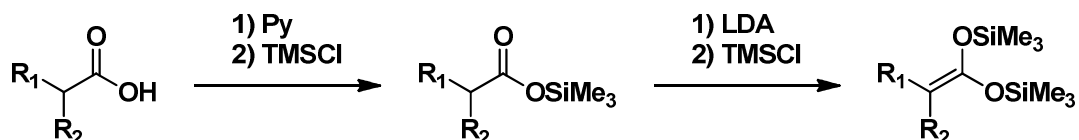
³⁵ Hili, R.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14772.

³⁵ Hili, R.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14772.

³⁶ Ainsworth, C.; Kuo, Y-N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 46, 73.

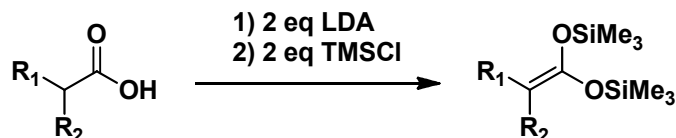
Introducción

carboxílico mediante el tratamiento con piridina para abstraer el protón del grupo O-H y la posterior adición de clorotrimetilsilano (TMSCl). Una vez aislado el correspondiente éster de trimetilsilicio, se lleva a cabo el tratamiento con diisopropil amiduro de litio (LDA) y finalmente la adición de TMSCl, para formar el correspondiente acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena. (**Esquema 11**)



Esquema 11. Síntesis de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena a partir de ésteres de trimetilsilicio.

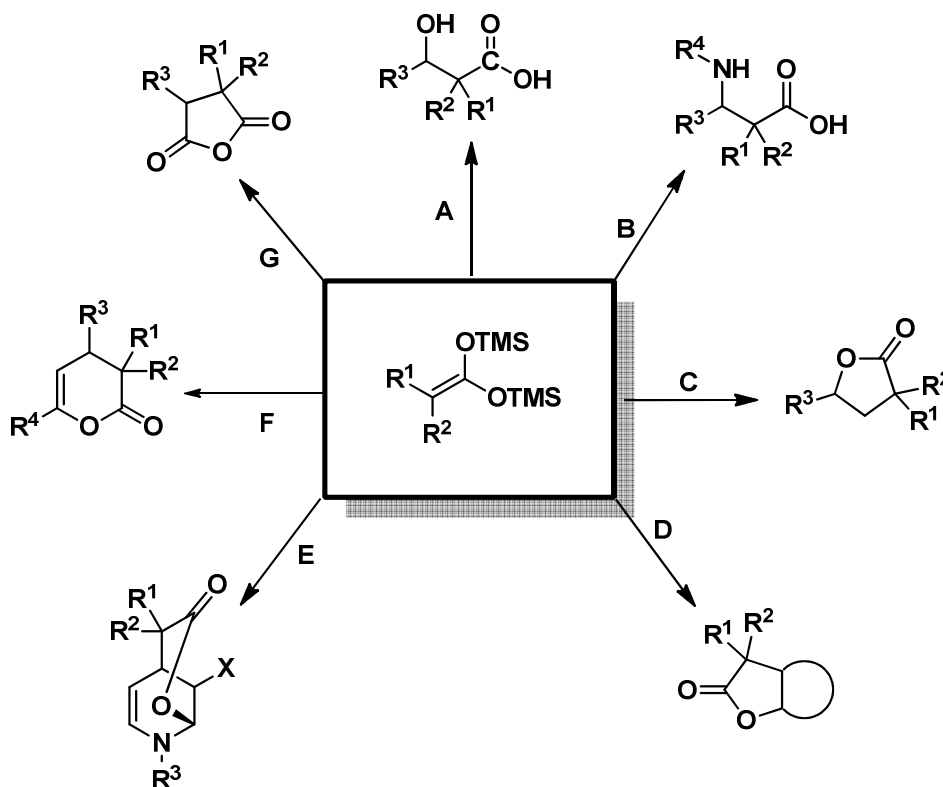
El segundo método consiste en tratar con dos equivalentes de LDA el ácido carboxílico y posteriormente el tratamiento con TMSCl (**Esquema 12**). Sin embargo es importante mencionar que se obtienen mejores resultados al utilizar el primer método partiendo del éster de trimetilsilicio.



Esquema 12. Síntesis de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena a partir de ácidos carboxílicos

2.2.2 Reactividad

Debido a la versatilidad de estos nucleófilos para formar enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno, su reactividad ha sido explorada hacia diferentes electrófilos sin embargo, en años recientes el área de mayor aplicación es para la síntesis de lactonas. En base a lo mencionado anteriormente y de manera general se muestra en el **esquema 13** la reactividad de estos nucleófilos.



Esquema 13. Reactividad de acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena

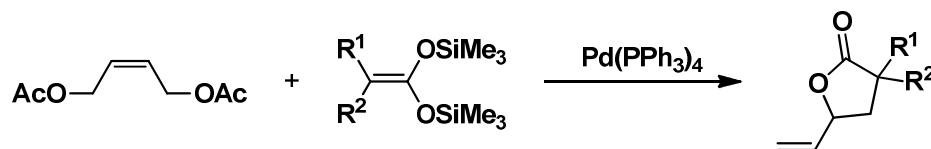
Como puede observarse en el **esquema 13** los acetales de cetena pueden reaccionar con aldehídos para formar β-hidroxiácidos (Ruta **A**) mediante la reacción aldólica de Mukaiyama catalizada por un ácido de Lewis;³⁷ o bien pueden obtenerse β-aminoácidos como se observa en **B** a través de una reacción tipo Mannich entre sales de iminio y estos nucleófilos.³⁸

El área que mayor relevancia ha cobrado para el uso de acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena es la síntesis de lactonas, como se muestra en **C**. Tal es el caso de la síntesis de γ-lactonas mediante la reacción de Tsuji-Trost utilizando como

³⁷ Bellassoued, M; Reboul, E.; Duma, F. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5631.

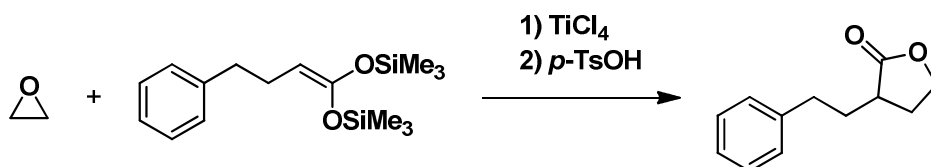
³⁸ Mourné, R.; Denise, B.; Parlier, A.; Lavielle, S.; Rudler, H.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8277.

nucleófilo los acetales de cetena y como catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, obteniéndose los butenólidos en un solo paso (**Esquema 14**).³⁹



Esquema14. Síntesis de γ -lactonas vía la reacción de Tsuji-Trost.

Una estrategia interesante para la generación de lactonas es a través de la apertura de epóxidos empleando como catalizador TiCl_4 , generando como intermediario un γ -hidroxiácido, el cual se trata con ácido *p*-toluensulfónico para formar la correspondiente γ -lactona (**Esquema 15**).⁴⁰



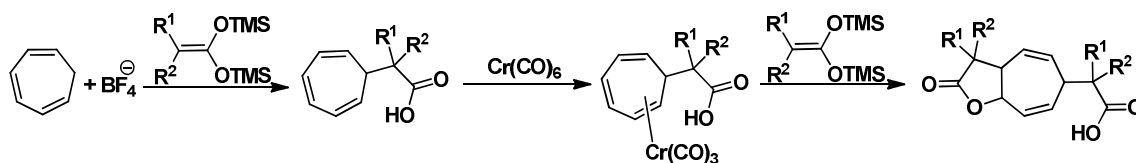
Esquema15. Síntesis de γ -lactonas partiendo de epóxidos.

Por otro lado, nuestro grupo de investigación ha realizado la síntesis de γ -butirolactonas fusionadas a diferentes anillos insaturados (**Esquema 13 ruta D**). En este contexto, se realizó la síntesis de lactonas bicíclicas mediante la reacción de los acetales de cetena y complejos η^6 -arentricarbonilcromo derivados del cicloheptatrieno (**Esquema 16**). Las lactonas obtenidas fueron utilizadas para estudiar su posible actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas, mostrando una promisoría actividad *in vitro*.⁴¹

³⁹ a) Rudler, H.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Harris, P.; Bellassoued, M. *Chem. Commun.* **2000**, 771. b) Rudler, H.; Harris, P.; Parlier, A.; Cantagrel, F.; Denise, B.; Bellassoued, M.; Vaissermam, J. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 624, 186. c) Sandoval-Chavez, C.; Rudler, H.; Parlier, A.; Herson, P. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5843.

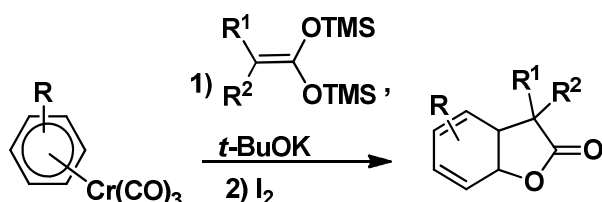
⁴⁰ A) Maslak, V.; Matović, R.; Saičić, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5411. b) Maslak, V.; Matović, R.; Saičić, R. N. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8957.

⁴¹ Rudler, H.; Alvarez, C.; Parlier, A.; Perez, E.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaisserman, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 2409.



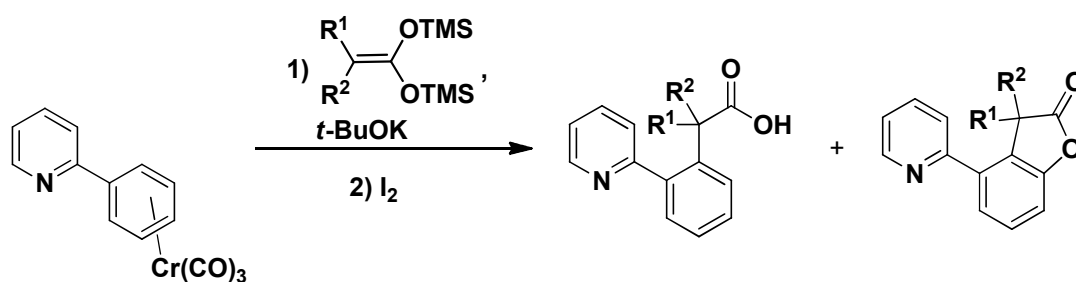
Esquema 16. Síntesis de γ -lactonas vía derivados de tropilio.

Otra aproximación para obtener lactonas vía complejos organometálicos es emplear complejos arentricarbonilcromo y una subsecuente halolactonización con I_2 .⁴²



Esquema 17. Síntesis de γ -lactonas vía complejos arentricarbonilcromo.

Así mismo estos ésteres cíclicos, se han funcionalizado mediante el uso de diferentes piridinas en su estructura con el interés de evaluar su posible actividad biológica.⁴³



Esquema 18. Síntesis de γ -lactonas vía complejos de arentricarbonilcromo.

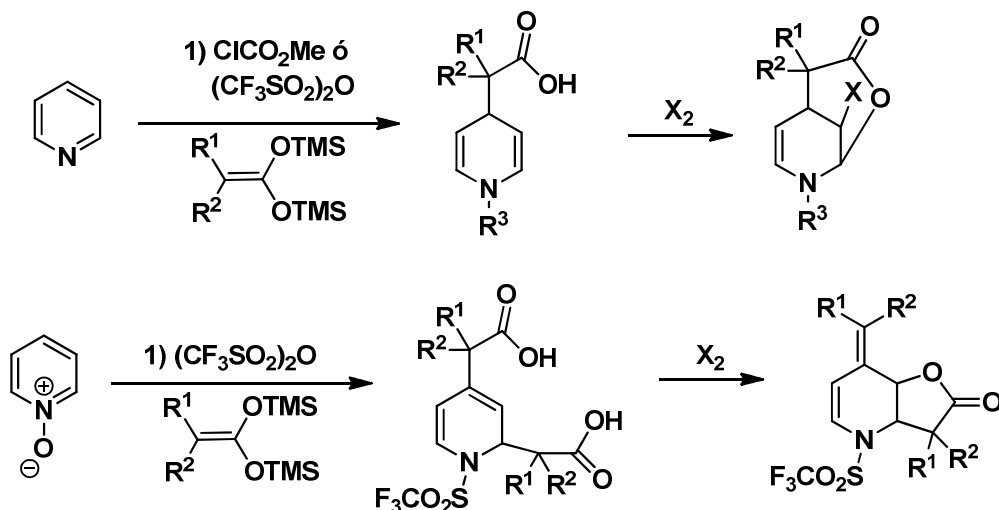
Siguiendo en este contexto se realizó la síntesis de diferentes lactonas partiendo de piridinas, *N*-óxidos de piridina (**Esquema 19**)⁴⁴ o diferentes diazinas

⁴² Aldeco-Perez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Apan, M.T.; Herson, P.; Toscano, A. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9053.

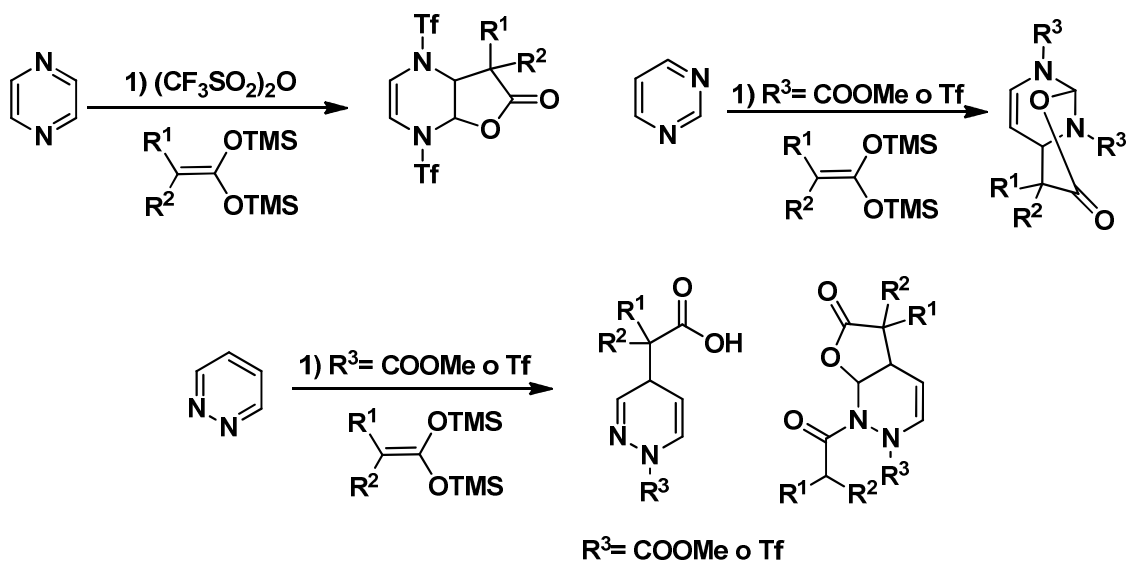
⁴³ Aldeco-Perez, E.; Xu, Y.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8629.

Introducción

(Esquema 20)⁴⁵ activadas con anhídrido triflico o cloroformiato de metilo teniendo como productos γ y δ -lactonas.



Esquema 19. Síntesis de γ y δ -lactonas vía piridinas activadas.



Esquema 20. Síntesis de lactonas vía la activación de diazinas.

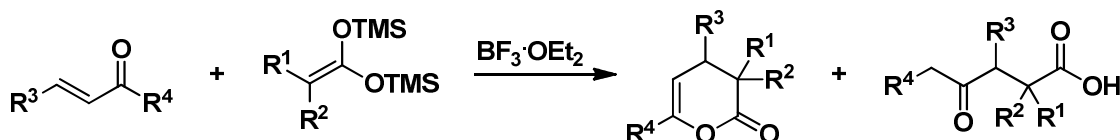
⁴⁴ a) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3724.

b) Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J.G.; Toscano, R.A.; Rudler, H.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 3186.

⁴⁵ Garduño-Alva, A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N.; López-Cortés, J.G.; Rudler, H.; Parlier, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3714.

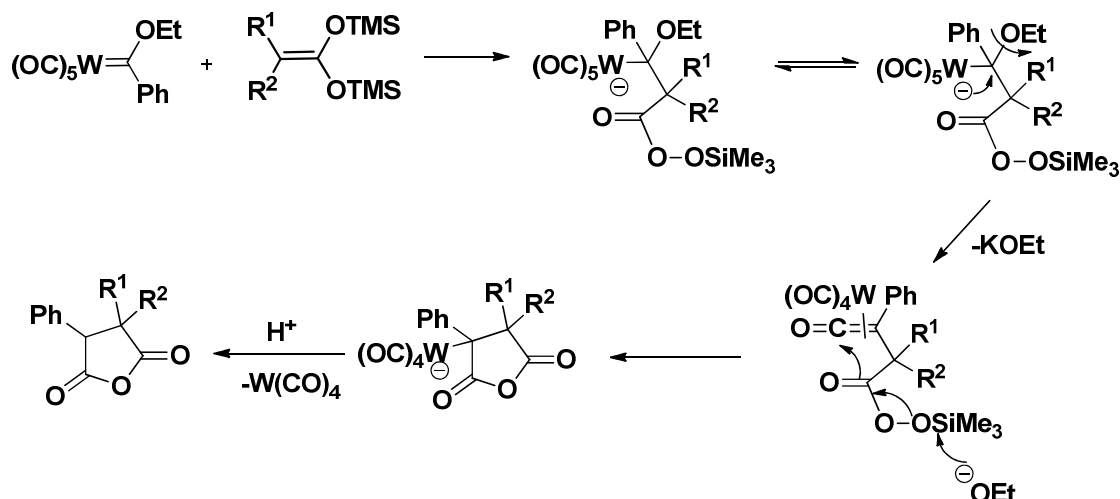
Introducción

También se han logrado obtener diferentes 3,4-dihidropiran-2-onas, haciendo reaccionar cetonas α,β -insaturadas con acetales de cetena mediante catálisis ácida empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Lográndose obtener tanto la δ -lactona como el γ -cetoácido. (Esquema 21).⁴⁶



Esquema 21. Síntesis de 3,4-dihidropiran-2-onas.

Por último, los acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena pueden ser utilizados para la síntesis de anhídridos mediante la adición nucleofílica sobre carbenos de Fischer.⁴⁷



Esquema 22. Síntesis de anhídridos vía carbenos de Fischer.

2.3 Lactonas y su importancia biológica.

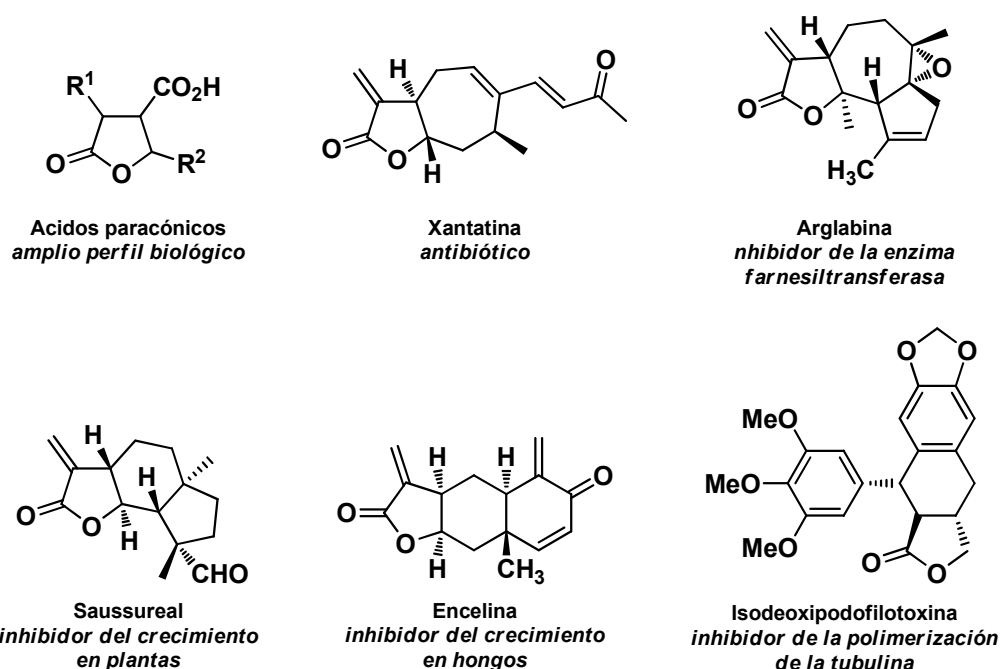
Las lactonas son ésteres cíclicos y se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, siendo las γ -lactonas las que se encuentran con mayor frecuencia. Esta clase de compuestos han mostrado un amplio perfil biológico incluyendo

⁴⁶ López Reyes, M.E., Síntesis de Lactonas vía cetonas α,β -insaturadas, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de México, 2009.

⁴⁷ Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Vaissermann, J. *J. Organomett. Chem.* **2005**, 690, 4087.

Introducción

propiedades antibióticas, antihelmínticas, antitumorales, antivirales, antiinflamatorias, etc.⁴⁸ En el **esquema 23** se presentan algunos ejemplos importantes de lactonas que presentan algunas de las actividades mencionadas anteriormente.

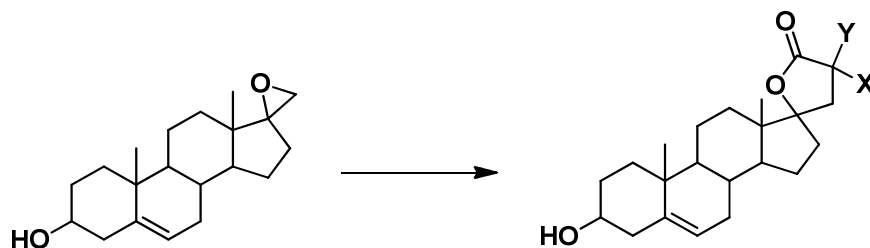


Esquema 23. Lactonas con actividades biológicas.

De particular interés para esta tesis es importante resaltar algunas γ -lactonas que han sido sintetizadas a partir de epóxidos. Tal es el caso de algunos esteroides empleados como posibles inhibidores de la aldosterona (**Esquema 24**).⁴⁹

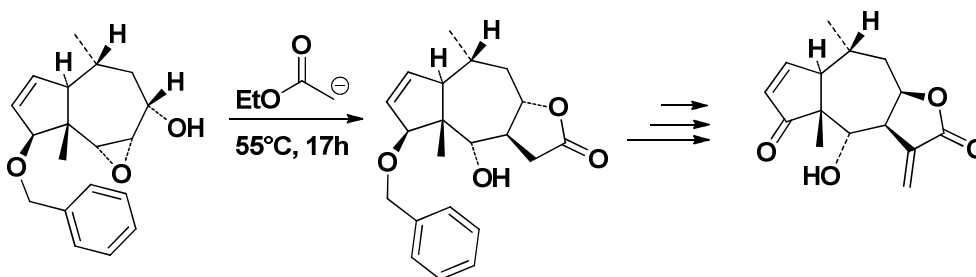
⁴⁸ Seitz, M.; Reiser, O., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 285.

⁴⁹ a) Tweit R. C.; Brown E. A.; Kraychy, S.; Mizuba, S.; Muir, R. D.; Nicholson, R. T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1964**, 12, 859 b) Creger P. L., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1907-1916.



Esquema 24. Síntesis de inhibidores de la aldosterona.

Por otro lado, la *dl*-bigelovina, importante por sus efectos como antiinflamatorio y antitumoral y responsable de los efectos terapéuticos del árnica, fue sintetizada por Brown,⁵⁰ utilizando un epóxido como intermediario para la formación de la γ -lactona (**Esquema 25**).



Esquema 25. Síntesis de *dl*-bigelovina.

⁵⁰ Brown, W. T.; Jones, W.M.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *17*, 3092-3093.

3. HIPÓTESIS.

Dado que los α -cetoepóxidos se consideran como dielectrófilos, entonces será posible obtener lactonas funcionalizadas mediante una reacción en cascada con el uso de los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena como nucleófilo.

0

4. OBJETIVOS.

Objetivo general.

- Evaluar la reactividad de diferentes α -cetoepóxidos frente al ataque nucleofílico de acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena como posibles bloques constructores para la formación de γ -lactonas.

Objetivos particulares.

- Efectuar la reacción de epoxidación sobre diferentes cetonas α,β -insaturadas.
- Sintetizar 2-metil-1,1-*bis*-(trimetilsiloxi)propeno y 1,1-*bis*-(trimetilsiloxi)ciclohexilideno a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes.
- Determinar la quimioselectividad de la reacción de adición nucleofílica de los acetales de cetena sobre los α -cetoepóxidos.
- Evaluar diferentes condiciones de reacción tales como tiempo, temperatura, ácidos de Lewis, aditivos y disolventes.

5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.

5.1 Instrumentación y reactivos utilizados

Todos los reactivos utilizados son marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla de KBr. La espectroscopía de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F se realizó en un espectrómetro JEOL Eclipse +300 a 300 MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C y 282.74 para ^{19}F , utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y acetonitrilo deuterado (CD_3CN). Los desplazamiento químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS usado como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrofotómetro JEOL JMS-SX102A o un JEOL JMS-AX505 HA empleando la técnica de impacto electrónico (IE), 70 eV.

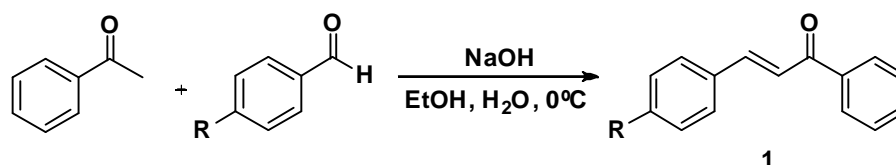
El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{K}\alpha$ (071070 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante el programa SHELXL-97⁵¹ y refinadas por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2).⁵² Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados ($^\circ$).

La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes gradientes de hexano/acetato de etilo. Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II y los valores no están corregidos.

⁵¹ Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacobuzzo, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Canalli, M. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435.

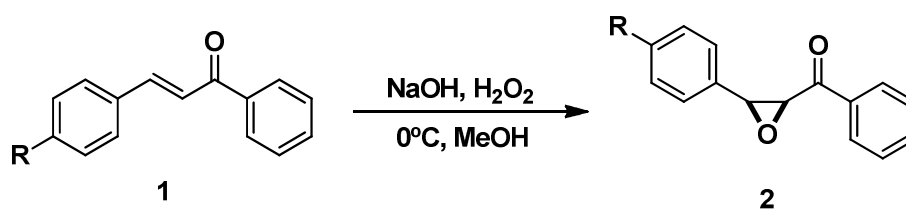
⁵² Ji, S.-J.; Wang, S.Y.; Shen, Z.L.; Zhou, M.F. *Chin. Chem. Lett.*, **2003**, *14*, 1246.

5.2 Procedimiento general para la síntesis de cetonas α,β -insaturadas



En un matraz de 100 mL se disolvieron 25.7 mmol de NaOH en 20 mL de una mezcla Etanol/ Agua (1:1), posteriormente se adicionó a 0°C, 8.5 mmol de aldehído aromático seguido de la adición de 9.8 mmol de acetofenona. La reacción se llevo a temperatura ambiente con agitación magnética durante 3 horas. Al término de este tiempo, se adicionaron 40 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL), la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel sílice.

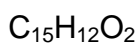
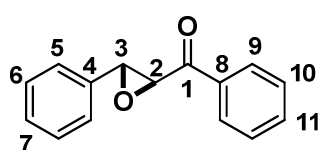
5.3 Procedimiento general para la síntesis de α -cetoepóxidos.



En un matraz de bola de tres bocas provisto con agitación magnética, un embudo de adición y un termómetro, se introduce 4.8 mmol de la correspondiente cetona α,β -insaturada en 40 mL de metanol. Posteriormente la mezcla se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se adicionaron 43.2 mmol de una solución acuosa de H₂O₂ al 50 % , la mezcla es agitada vigorosamente manteniendo la temperatura

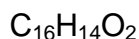
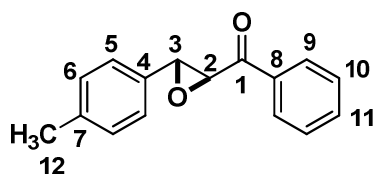
Introducción

entre 0 y 3°C, finalmente se adicionaron por goteo 7.5 equivalentes de una solución de NaOH al 20 % (evitando que la reacción sobrepasara los 10 °C). La reacción se mantiene en agitación aproximadamente por 15 minutos, hasta la formación de un precipitado blanco. Al término de ese tiempo se adicionaron 50 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL), la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro se evaporó el disolvente mediante un sistema de destilación a presión reducida, el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel sílice.



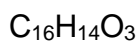
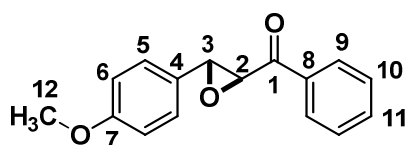
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.07 (s, 1H, H-3), 4.30 (s, 1H, H-2), 7.38-8.01 (m, 10H, H-aromáticos).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 59.4, 61.0, 125.8, 128.4, 128.8, 128.9, 129.1, 134.1, 135.5, 135.6, 193.1.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.37 (s, 3H, H-12), 4.03 (d, *J* = 1.8, 1H, H-3), 4.29 (d, *J* = 1.8, 1H, H-2), 7.19-7.63 (m, 9H, H-aromáticos).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.3, 59.5, 61.1, 125.8, 128.4, 128.9, 129.5, 132.5, 134.0, 135.5, 139.1, 193.2.

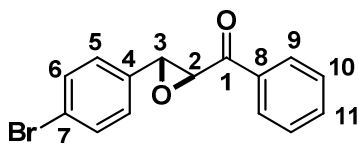


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.82 (s, 3H, H-12), 4.02 (d, *J* = 1.8, 1H, H-3), 4.30 (d, *J* = 1.8, 1H, H-2), 6.91-7.62 (m, 9H, H-aromáticos).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 55.4, 59.4,

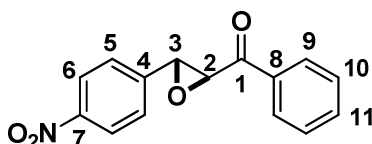
Introducción

61.1, 127.2, 127.4, 128.4, 128.9, 133.6, 133.9,
135.5, 160.4, 193.3.



$C_{15}H_{11}BrO_2$

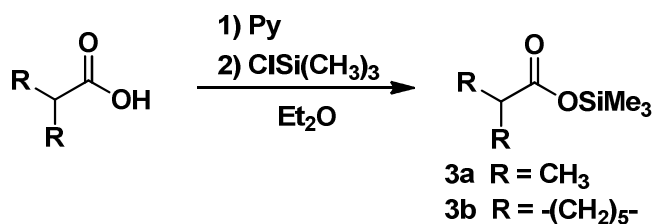
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 4.05 (d, $J=1.5$ 1H, H-3), 4.25 (s, $J= 1.8$, 1H, H-2), 7.23-8.01 (m, 9H, H-aromáticos). **RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$, ppm):** δ 58.8, 60.9, 123.1, 127.4, 128.4, 128.9, 132.0, 134.2, 134.6, 135.4, 192.7.



$C_{15}H_{11}NO_4$

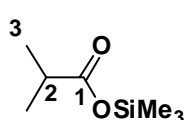
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 4.21 (d, $J=1.5$ 1H, H-3), 4.29 (s, $J= 1.8$, 1H, H-2), 7.49-8.28 (m, 9H, H-aromáticos). **RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$, ppm):** δ 58.1, 60.9, 124.1, 126.7, 128.4, 129.1, 134.4, 135.2, 142.8, 148.3, 192.1.

5.4 Método general para preparar los ésteres de trimetilsilicio



En un reactor de tres bocas con agitación mecánica equipado con un embudo de adición y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 90 mL de dietil éter anhidro como disolvente, 0.4 mol del ácido carboxílico correspondiente y 1.2 equivalentes de cloruro de trimetilsilano. Posteriormente, usando el embudo de adición se adicionaron gota a gota 1.2 equivalentes de piridina anhidra. Se dejó reaccionar la mezcla a reflujo durante dos horas. Transcurrido el tiempo se filtró la

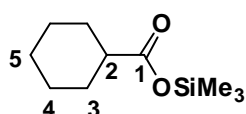
mezcla sobre celita y finalmente se purificó evaporando el disolvente y destilando el producto a presión reducida.



2-Metilpropanoato de 1,1,1-trimetilsililo

$C_7H_{16}O_2Si$, (62.98 %)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 0.19 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.07 (d, $J=7.0$, 6H, H-3), 2.4 (c, $J=7.0$, 1H, H-2).

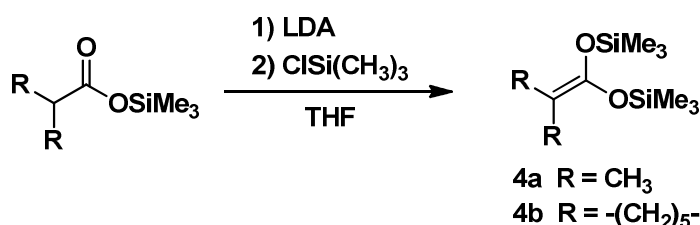


Ciclohexanocarboxilato de 1,1,1-trimetilsililo

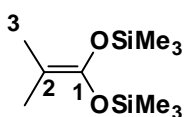
$C_{10}H_{20}O_2Si$, (48.07 %)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 0.19 (s, 9H, $SiMe_3$), 1.28 (m, $J=11.4, 12.9$, 2H, H-5), 1.61 (d, $J=28.14$, 4H, H-4), 1.83 (d, $J=9.18$, 4H, H-3), 2.2 (m, 1H, H-2).

5.5 Método general para preparar acetales de bis(trimetilsilil)cetena



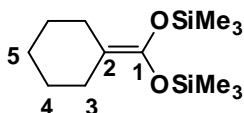
En un matraz de bola de 250 mL en atmósfera inerte, se preparó diisopropilamido de litio (LDA) a -78° utilizando como disolvente 80 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF) y 0.22 mol de *n*-Butil litio y 0.22 mol de diisopropilamina. Transcurrido el tiempo se adicionaron gota a gota 0.18 mol del éster de trimetil silicio y después de 30 minutos a $-78^\circ C$ se adicionaron gota a gota 0.25 mol de cloruro de trimetilsilano. La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido éste tiempo se filtró sobre celita bajo atmósfera de nitrógeno y finalmente el producto se purificó por destilación a presión reducida.



2-Metil-1-[(1,1,1-trimetilsilil)oxi]-1-propenil(1,1,1-trimetilsilil) éter

C₁₀H₂₄O₂Si₂, (49.28 %)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.17 (s, 18H, SiMe₃, H¹), 1.50 (s, 6H, CH₃, H⁴). **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm):** δ 0.3 (6C, SiMe₃, C¹), 17.1 (2C, CH₃, C⁴), 88.1 (CH, C³), 144.8 (C=C, C²).



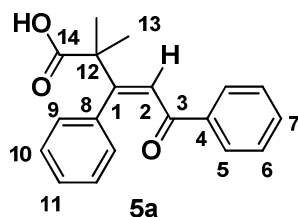
Ciclohexiliden[(1,1,1-trimetilsilil)oxi]metil-(1,1,1-trimetilsilil)éter

C₁₃H₂₈O₂Si₂, (80.35 %)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.16 (s, 18H, SiMe₃, H¹), 0.24 (s, 2H, H-5), 1.42 (s, 4H, H-4), 2.0 (s, 4H, H-3) **RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃,ppm):** δ 0.28, 27.0, 27.5, 96.8, 142.5.

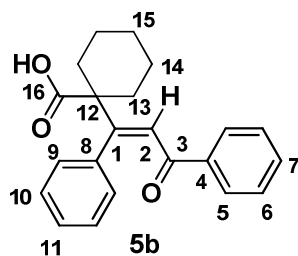
5.6 Reactividad de α-cetoepóxidos frente a acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena

A un matraz de bola de 25 mL que contenía 4.4 mmol del α-cetoepóxido, bajo atmosfera inerte, se adiciono 10 mL de diclorometano anhidro y la mezcla se enfrió a 0°C. Posteriormente se adicionaron sucesivamente 1.1 equivalentes de BF₃·OEt₂, 1.5 equivalentes del correspondiente acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena y 1 equivalente de TBAF. La reacción se mantuvo en agitación por 2 horas. Al término de este tiempo, se adicionaron 40 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL), la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel sílice.



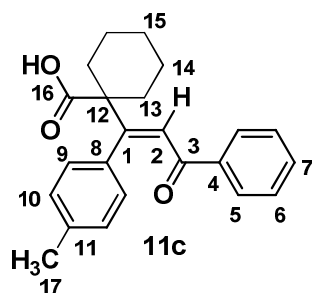
C₁₉H₁₈O₃ (294 g/mol)

Sólido blanco (30 %). pf 100- 102 °C. IR ν_{\max} (Pastilla, cm^{-1}): 3027 (O-H), 1700 (C=O cetona), 1662 (C=O ácido). EM-IE⁺ m/z (%): 295 (2) M⁺, 250 (55) [M-CO₂]⁺, 235 (15) [M-C₂H₄O₂]⁺, 145 (25) [C₁₀H₉O]⁺, 105 (100) [C₇H₅O]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.39 (s, 6H, H-13), 6.25(s, 1H, H-2), 7.22-7.37 (m, 10H, H-aromáticos). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 26.2, 44.6, 126.5, 128.1, 128.2, 128.51, 128.6, 128.8, 129.9, 133.5, 136.1, 136.5, 137.9, 141.2, 181.5, 197.9.



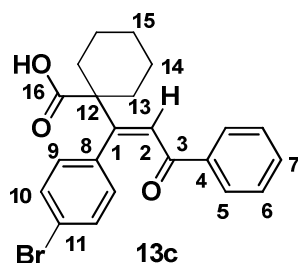
C₂₂H₂₂O₃ (334 g/mol)

Sólido blanco (14 %). pf 138-140 °C. IR ν_{\max} (Pastilla, cm^{-1}): 3380(O-H), 1760 (C=O cetona), 1697 (C=O ácido). EM-IE⁺ m/z (%): 334 (1) M⁺, 290 (20) [M-CO₂]⁺, 242 (65) [M-C₇H₇O₂]⁺, 142 (100) [C₈H₁₄O₂]⁺, 105 (75) [C₇H₅O]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.30-2.04 (m, 10H), 6.10(s, 1H, H-2), 7.20-7.41 (m, 10H, H-aromáticos). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 22.8, 25.8, 34.8, 48.9, 126.5, 128.2, 128.6, 128.8, 129.9, 133.6, 135.53, 136.3, 138.1, 142.3, 179.6, 197.6.



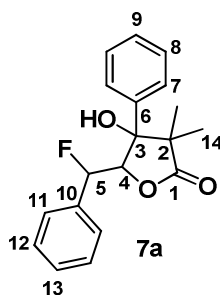
C₂₃H₂₄O₃ (348 g/mol)

Sólido blanco (30 %). pf 158-160 °C. IR ν_{\max} (Pastilla, cm^{-1}): 3025(O-H), 1701 (C=O cetona), 1663 (C=O ácido). EM-IE⁺ m/z (%): 304 (100) [M-CO₂]⁺, 199 (35) [M-C₉H₁₀O₂]⁺, 131(20) [C₉H₆O]⁺, 105 (65) [C₇H₅O]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.39-2.08 (m, 10H), 2.29(s, 3H, H-17), 6.06 (s, 1H, H-2), 7.09 (d, J= 8.1, 2H, H-10), 7.21 (d, J= 8.1, 2H, H-9), 7.32 (t, J= 7.2, 2H, H-6), 7.43 (d, J= 7.2, 1H, H-7), 7.88 (d, J= 7.5, 2H, H-5). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.1, 22.8, 25.4, 34.8, 48.9, 126.3, 128.6, 129.5, 129.9, 133.5, 134.8, 135.3, 136.3, 138.1, 142.2, 179.1, 197.9.



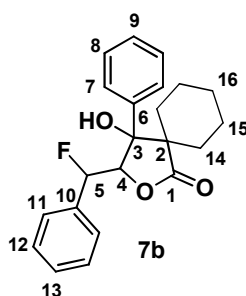
C₂₂H₂₁BrO₃ (412 g/mol)

Sólido blanco (24 %). pf 120-122 °C. IR ν_{\max} (Pastilla, cm^{-1}): 3057(O-H), 1696 (C=O cetona), 1665 (C=O ácido). EM-IE⁺ m/z (%): 368 (14) [M-CO₂]⁺, 263 (45) [M-C₈H₆O₃]⁺, 105 (100) [C₇H₅O]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.25-2.03 (m, 10H), 6.09 (s, 1H, H-2), 7.18 - 7.46 (m, 9H, H-aromáticos). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 22.8, 25.3, 34.7, 48.8, 122.5, 128.0, 128.7, 129.8, 131.9, 133.7, 136.0, 136.1, 137.0, 141.2, 179.7, 196.9.



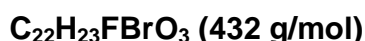
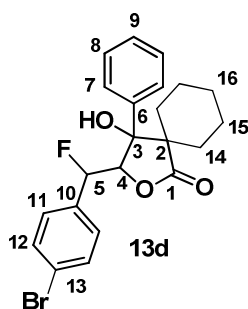
C₁₉FH₁₉O₃ (314 g/mol)

Sólido blanco (18 %). pf 176-178°C. IR ν_{\max} (Pastilla, cm^{-1}): 3391(O-H), 1770 (C=O). EM-IE⁺ m/z (%): 314 (2) M⁺, 294 (15) [M-HF]⁺, 105 (100) [C₇H₅O]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0.92 (s, 3H, H-14), 1.20 (s, 3H, H-14), 2.87 (d, J = 8.1, 1H, H-O), 5.26 (dd, J_1 = 4.5, J_2 = 18.9, 1H, H-4), 5.79 (dd, J = 4.8, J = 45.9, 1H, H-5), 7.20-7.35 (m, 10H, H-Aromáticos). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 15.7, 22.8, 50.1, 82.4, 83.1, 92.0, 125.9, 126.9, 128.1, 128.2, 128.5, 129.4, 129.4, 135.0, 136.4, 179.3.

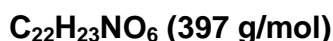
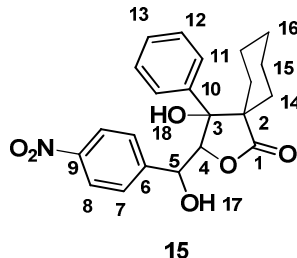


C₂₂FH₂₃O₃ (354 g/mol)

Sólido blanco (32 %). pf 204-206 °C. IR ν_{\max} (Pastilla, cm^{-1}): 3376(O-H), 1759 (C=O). EM-IE⁺ m/z (%): 354 (2) M⁺, 334 (10) [M-HF]⁺, 224 (25) [C₁₅H₁₂O₂]⁺, 105 (100) [C₇H₅O]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.01-2.24 (m, 10H), 2.91 (d, J = 8.4, 1H, H-O), 5.19 (dd, J = 4.5, J = 18.9, 1H, H-4), 5.75 (dd, J = 4.5, J = 45.9, 1H, H-5), 7.19-7.3 (m, 10H, H-Aromáticos). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 20.8, 21.4, 24.1, 25.0, 31.06, 52.21, 81.9, 84.17, 92.05, 126.4, 126.8, 126.9, 128.0, 128.1, 128.4, 129.28, 129.3, 135.0, 135.3, 136.18, 177.49



Sólido blanco (15 %). pf 220-222 °C. IR ν_{\max} (Pastilla, cm^{-1}): 3412(O-H), 1745 (C=O). EM-IE⁺ m/z (%): 432 (2) M⁺, 412 (3) [M-HF]⁺, 110 (100) [C₇H₁₀O]⁺, 105 (35) [C₇H₅O]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.39-2.19 (m, 10H), 5.52 (s, 1H, H-O), 5.52 (dd, $J=7.5$, $J=13.35$, 1H, H-4), 5.83 (dd, $J=7.5$, $J=47.7$, 1H, H-5), 7.10-7.26 (m, 10H, H-Aromáticos). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.5, 22.1, 25.04, 25.93, 31.94, 52.81, 83.3, 83.6, 84.6, 84.7, 94.5, 127.7, 127.9, 128.1, 130.3, 130.4, 131.6, 135.4, 135.7, 137.2, 177.9.

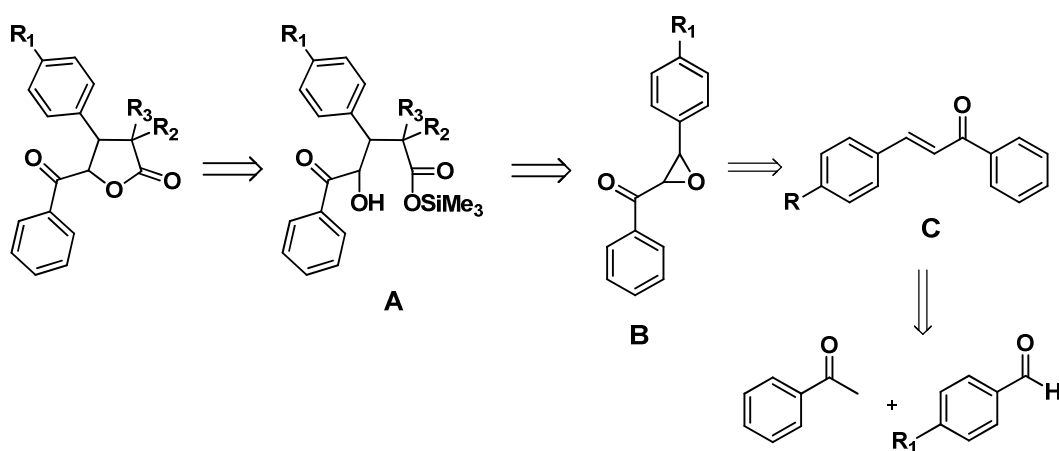


Sólido blanco (60 %). pf 174-176°C. IR ν_{\max} (Pastilla, cm^{-1}): 3374(O-H), 3277(O-H), 1754 (C=O). EM-IE⁺ m/z (%): 398 (2) M⁺, 135 (30) [M-C₇H₄NO₂]⁺, 110 (100) [C₇H₁₀O]⁺, 105 (30) [C₇H₅O]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.09-2.26 (m, 10H), 2.99 (s, 1H, H-18), 4.04 (s, 1H, H-17), 5.03 (d, $J=6.3$, 1H, H-4), 5.32 (d, $J=6.3$, 1H, H-5), 7.26-8.12 (m, 10H, H-Aromáticos). RMN ¹³C (75MHz, CD₃CN, ppm): δ 20.3, 20.8, 23.7, 24.6, 30.5, 51.6, 71.0, 81.3, 83.3, 122.8, 126.6, 127.1, 127.2, 127.9, 138.26, 147.3, 148.6, 178.0.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la última década, se han desarrollado diferentes estudios que van dirigidos hacia la síntesis de lactonas debido principalmente a que estas poseen características que las hacen útiles en distintas áreas de interés como la síntesis orgánica, en el área biológica y en la industria alimentaria.

En este contexto, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado una amplia investigación sobre la síntesis de lactonas utilizando como nucleófilos diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena, que actúan como reactivos clave en la construcción de estos heterociclos. Con la finalidad de seguir explorando las propiedades de estos nucleófilos, en este trabajo se pretende evaluar la reactividad de diferentes α -cetoepóxidos frente a dos diferentes acetales de cetena buscando obtener las correspondientes γ -lactonas. El planteamiento retrosintético propuesto para la síntesis de estos ésteres cíclicos se indica en el **esquema 26**.



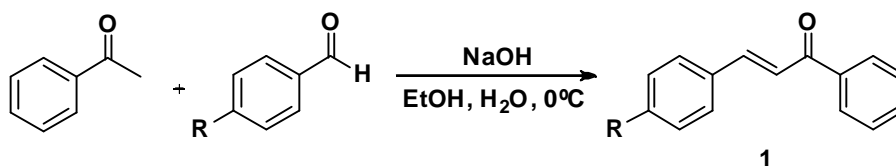
Esquema 26. Planteamiento retrosintético para la síntesis de γ -lactonas

La molécula objetivo puede ser preparada mediante una reacción de anillación intramolecular a partir del intermediario **A**. Una ruta viable para la síntesis de este intermediario podría ser la apertura del correspondiente α -cetoepóxido **B** mediante el ataque nucleofílico del acetal de *bis*-(trimetilsilil)cetena.

Este α -cetoepóxido puede ser preparado a partir de la correspondiente cetona α,β -insaturada mediante una reacción de epoxidación de Weitz-Scheffer.⁵³ Finalmente, la respectiva cetona puede prepararse fácilmente mediante una condensación tipo Claisen-Schmidt.⁵⁴

6.1 Síntesis de α -cetoepóxidos

Inicialmente, se prepararon en primera instancia las cetonas α,β -insaturadas requeridas como sustratos para la reacción de epoxidación. Estas cetonas fueron sintetizadas siguiendo el procedimiento clásico de la condensación de Claisen-Schmidt, a partir de benzaldehídos *para*-sustituídos y acetofenona en medio básico.



Esquema 27. Síntesis de cetonas α,β -insaturadas

Tabla 1: Síntesis de cetonas α,β -insaturadas

Compuesto	R	Rendimiento (%)
1a	-H	90
1b	-Me	70
1c	-OMe	83
1d	-Br	80
1e	-NO ₂	0

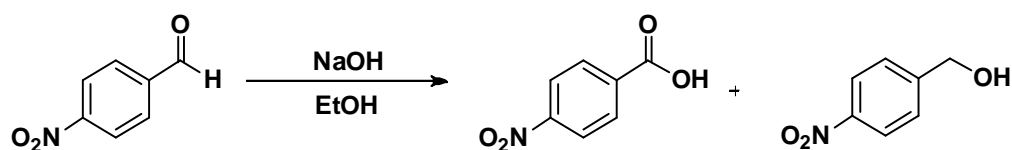
⁵³ Felix, D; Wintner, C; Eschenmoser, A. *Org. Synth.* **1988**, 6, 679.

⁵⁴ Kohler, E,P; Chadwell, H,M., *Org Synth*, **1922**, 2, 1.

Introducción

Las cetonas α,β -insaturadas **1a-d** fueron obtenidas como sólidos ligeramente amarillos en muy buenos rendimientos que oscilan entre 70 y 90% (**Tabla 1**). Es importante resaltar que los compuestos **1a-d**, ya han sido reportados previamente en la literatura, por lo que la estructura de los compuestos fue establecida por experimentos de RMN y su comparación con los datos espectroscópicos informados previamente.⁵⁵

Sin embargo no fue posible obtener de manera satisfactoria la cetona α,β -insaturada con un grupo nitro, debido probablemente a que este grupo funcional retira de manera muy eficiente la densidad electrónica, lo que conlleva al aumento en la electrofilia del grupo carbonilo del aldehído que en presencia de un exceso de base favorece la reacción de Cannizzaro que se encuentra en competencia con la reacción de condensación. (**Esquema 28**).



Esquema 28. Reacción de Cannizzaro para *p*-nitrobenzaldehído.

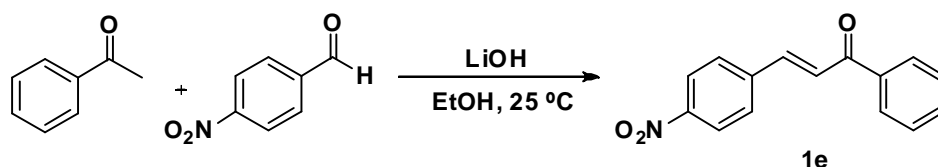
Una solución viable para esta problemática fue utilizar la modificación a la condensación de Claisen-Schmidt reportada por Chakraborti⁵⁶ en el 2006, la cual utiliza $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ como base. Este método utiliza cantidades catalíticas de base (10% mol), que promueve la formación del enolato que se adiciona de manera eficiente al grupo carbonilo del aldehído mediante la coordinación del átomo de oxígeno con el átomo de litio.

⁵⁵ Schmink, J.R.; Holcomb, J.L.; Leadbeater, N.E. *Organic Lett.*, **2009**, *11*, 365.

⁵⁶ Bhagat, S; Sharma, R; Sawat, D.M; Sharma, L; Chakraborti, AK. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *244*, 20.

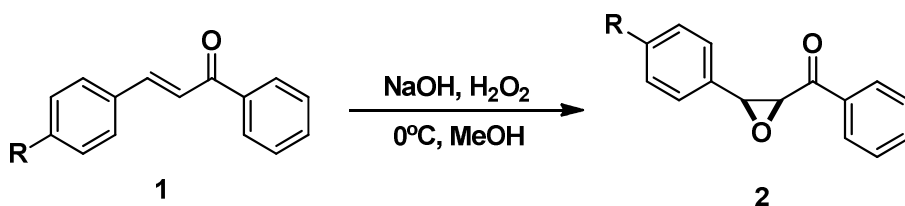
Introducción

Con la metodología descrita anteriormente se logró sintetizar de manera satisfactoria la cetona α,β -insaturada **1e** como un sólido ligeramente amarillo en un 81% de rendimiento (**Esquema 29**). De la misma manera que sus análogos, la elucidación estructural de este compuesto fue corroborada por experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 29. Condensación catalizada por LiOH.

Siguiendo con el orden planteado en nuestro esquema retrosintético, el siguiente paso para la obtención de las γ -lactonas esperadas consistió en la síntesis de los correspondientes α -cetoepóxidos. La vía elegida para la síntesis de estos oxiranos fue siguiendo el procedimiento reportado por Weitz-Scheffer, que consiste en la epoxidación de dobles enlaces utilizando una mezcla de peróxido de hidrógeno con NaOH como agente oxidante.



Esquema 30. Síntesis de α -cetoepóxidos

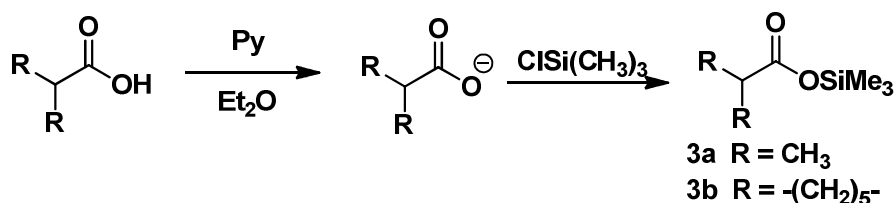
Tabla 2. Síntesis de α -cetoepóxidos.

Compuesto	R	Rendimiento (%)
2a	-H	100
2b	-Me	81
2c	-OMe	81
2d	-Br	85
2e	-NO ₂	92

Los α -cetoepóxidos **2a-e** fueron obtenidos como sólidos blancos en buenos rendimientos que oscilan entre 81-100 %, sin observarse una relación directa entre las características electrónicas de los sustituyentes y el rendimiento de estas reacciones (Tabla 2). Los epóxidos presentados en la tabla anterior fueron caracterizados satisfactoriamente mediante experimentos de RMN de ¹H y ¹³C. Cabe resaltar que todos estos compuestos se obtienen exclusivamente en una geometría *E*, tal como lo indican las constantes de acoplamiento de protón.

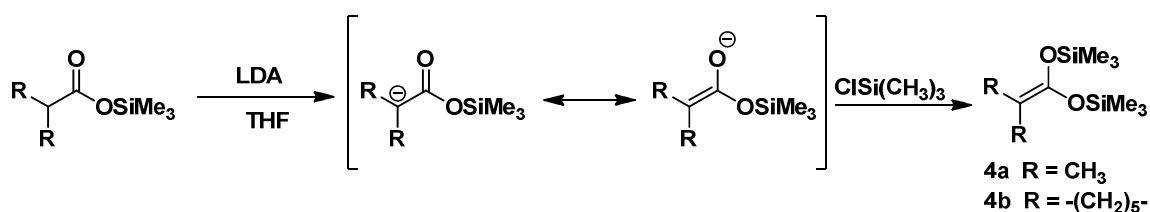
6.2 Acetales de 1,1-bis(trimetilsilil)cetena

Ya se había previsto que los acetales de cetena serían utilizados como nucleófilos para la apertura de los epóxidos sintetizados, por lo que fue necesario preparar en primer lugar los correspondientes ésteres de trimetilsilicio derivados de algunos ácidos carboxílicos. Para dicho fin, se empleó el método de síntesis reportado por Ainsworth, que consiste en la reacción ácido-base entre la piridina y el ácido carboxílico correspondiente, seguido de la reacción de sustitución nucleofílica con clorotrimetilsilano. (**Esquema 31**)



Esquema 31. Síntesis de ésteres de trimetilsilicio

Una vez sintetizados los ésteres de trimetilsilicio **3a** y **3b**, se realizó la síntesis de los correspondientes acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena. La reacción nuevamente involucra una reacción ácido-base entre el éster de trimetilsilicio y LDA, el cual abstrae el protón α al carbonilo del éster formando un nuevo enolato que puede ser atrapado con clorotrimetilsilano. Con esta metodología fue posible obtener de manera satisfactoria los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena **4a** y **4b** (Esquema 32).



Esquema 32. Síntesis de los acetales de 1,1-*bis*(trimetilsilil)cetena

6.3 Reactividad de α -cetoepóxidos frente a los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena

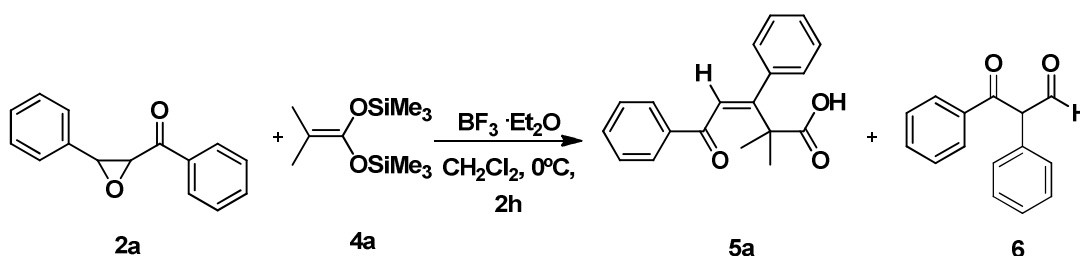
Los oxiranos son compuestos de gran importancia en síntesis orgánica, principalmente por su versatilidad y reactividad con un amplio rango de nucleófilos por lo que estos heterociclos han sido utilizados como bloques constructores para una amplia variedad de compuestos orgánicos.⁵⁷ Sin embargo, el empleo de acetales de cetena como nucleófilos en la reacción de apertura de epóxidos prácticamente no ha sido estudiada, es por esto que este trabajo tiene la finalidad de explorar la reactividad de diferentes α,β -epoxicetonas frente a los acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena como posibles dinucleófilos.

Inicialmente, se realizó la adición del acetal de cetena **4a** sobre la 1,3-difenil-2,3-epoxi-1-propanona **2a**, a 0°C en diclorometano, después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, no se observó ninguna transformación recuperándose todo el epóxido de partida. Debido a que el acetal de cetena no resultó ser lo suficientemente nucleofílico para provocar la apertura del epóxido, se

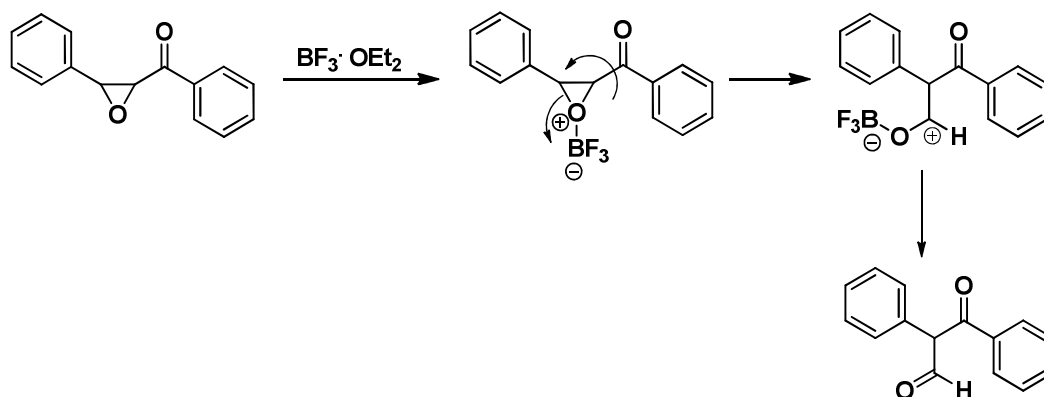
⁵⁷ Ollevier, T.; Lavie-Compain, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 49-52.

Introducción

optó por activar el compuesto **2a** utilizando un ácido de Lewis como el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (**Esquema 33**). Después de dos horas de reacción, a diferencia de lo esperado, se obtuvo una mezcla de reacción compuesta por el aldehído **6** en **14 %** y un ácido β,γ -insaturado (**5a**) en **30%**, sin observarse la formación de la lactona esperada



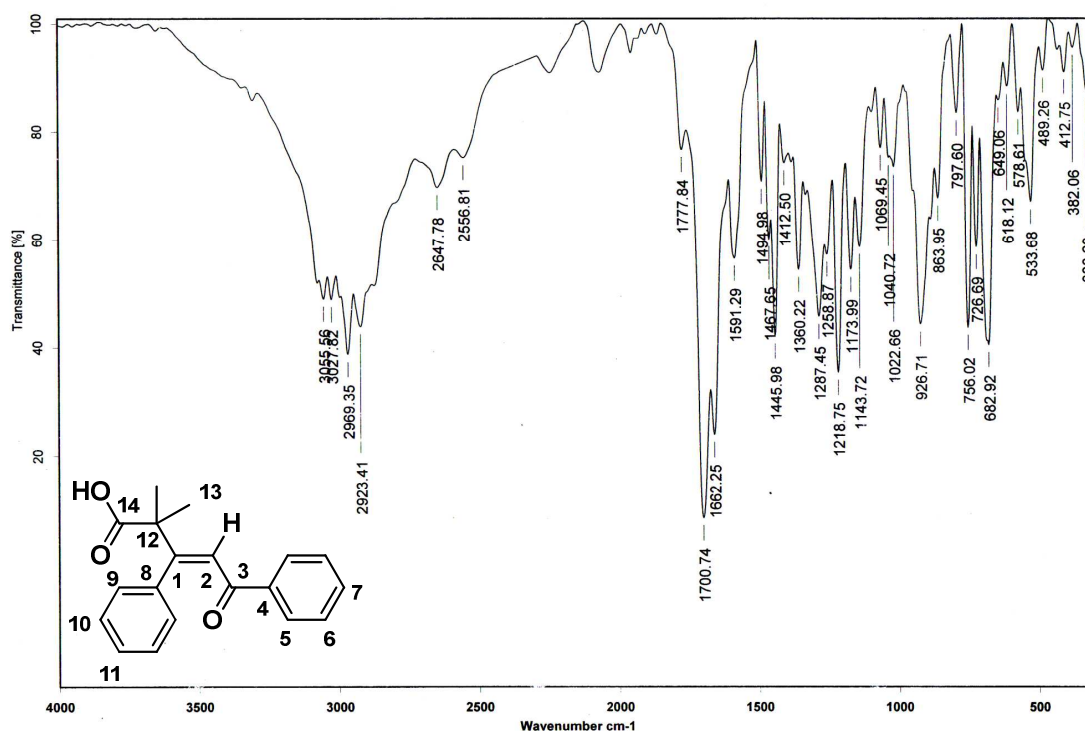
La formación del aldehído puede explicarse mediante la apertura del epóxido promovida por BF_3 lo que conduce a la formación de un carbocatión bencílico, el cual mediante una transposición [1,2] del grupo benzoílo, lleva a la formación de **6** (**Esquema 35**).⁵⁸



Esquema 35. Mecanismo para la formación del compuesto **6**.

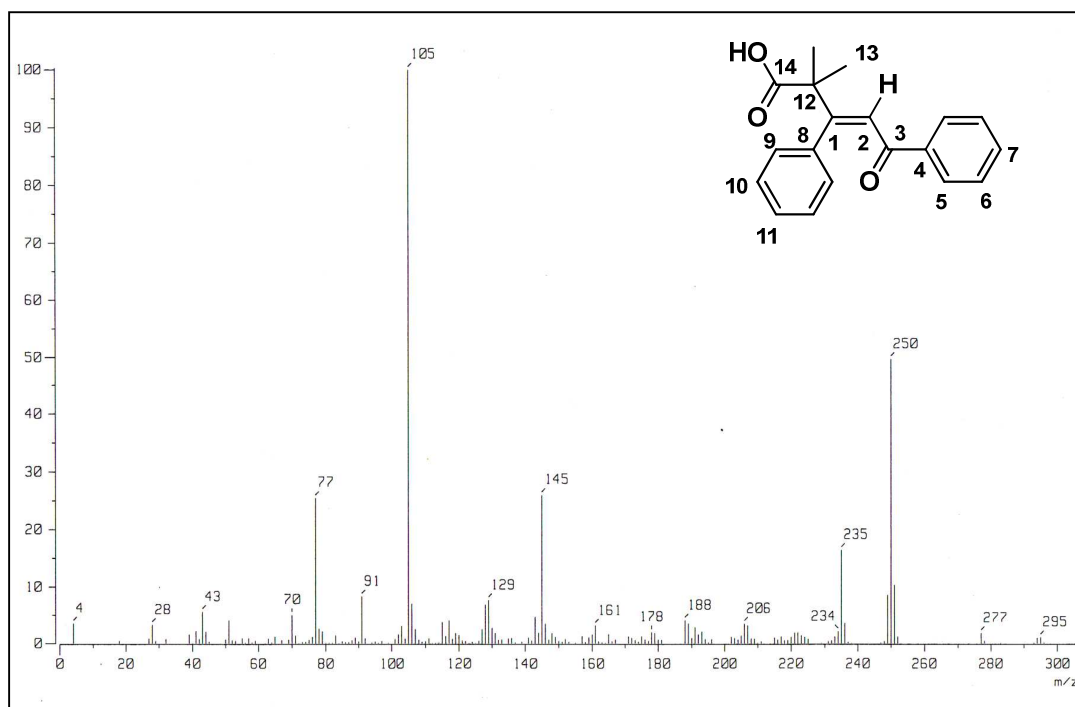
⁵⁸ House, H.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 76, 1235-1237.

Por otro lado, el ácido β,γ -insaturado **5a** resultó ser un compuesto novedoso y los datos espectroscópicos obtenidos se describen a continuación. El espectro de infrarrojo del compuesto **5a** muestra una banda ancha entre $3055\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ característica del enlace O-H del ácido carboxílico y dos bandas que corresponden a las vibraciones características de los grupos carbonilos, en 1700 cm^{-1} se encuentra la vibración del C=O de cetona y en 1662 cm^{-1} la vibración del C=O del ácido carboxílico (**Espectro 1**).



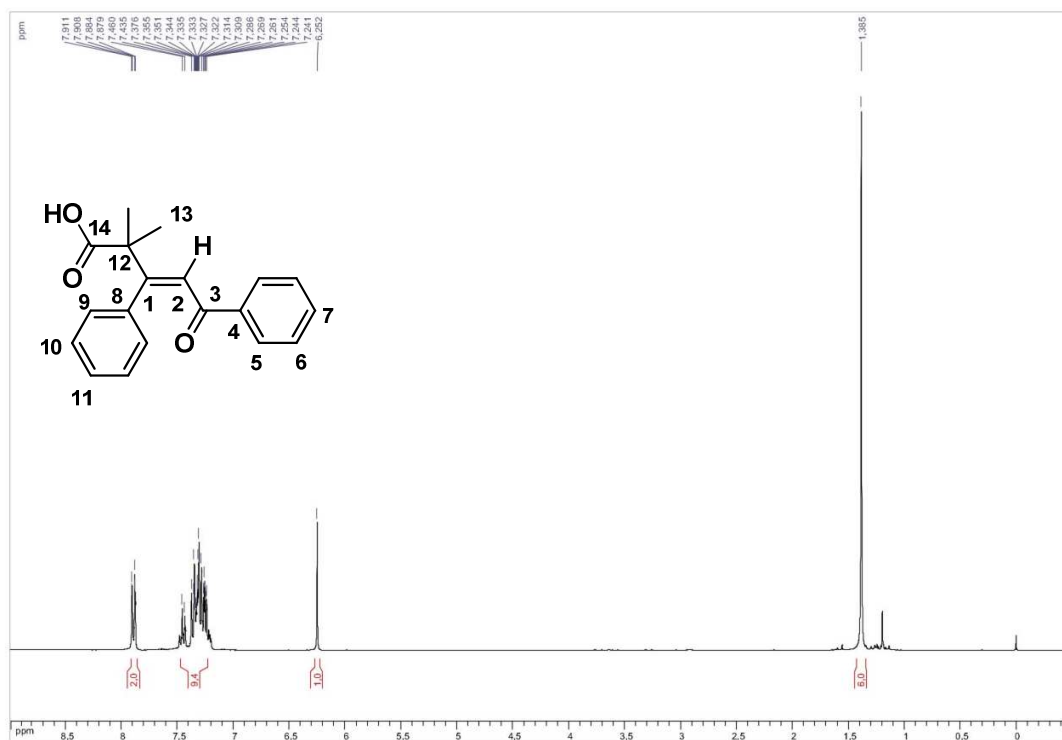
Espectro 1. Espectro IR (KBr) para el compuesto **5a**.

En lo que concierne a la espectrometría de masas del compuesto **5a**, es posible apreciar un pico en m/z 295 que corresponde al ión molecular de este compuesto mas una unidad, además se observa el fragmento en m/z 250 que corresponde a la pérdida del fragmento CO_2H y por último, el pico base del espectro se asigna al fragmento benzoílo en m/z 105 (**Espectro 2**).



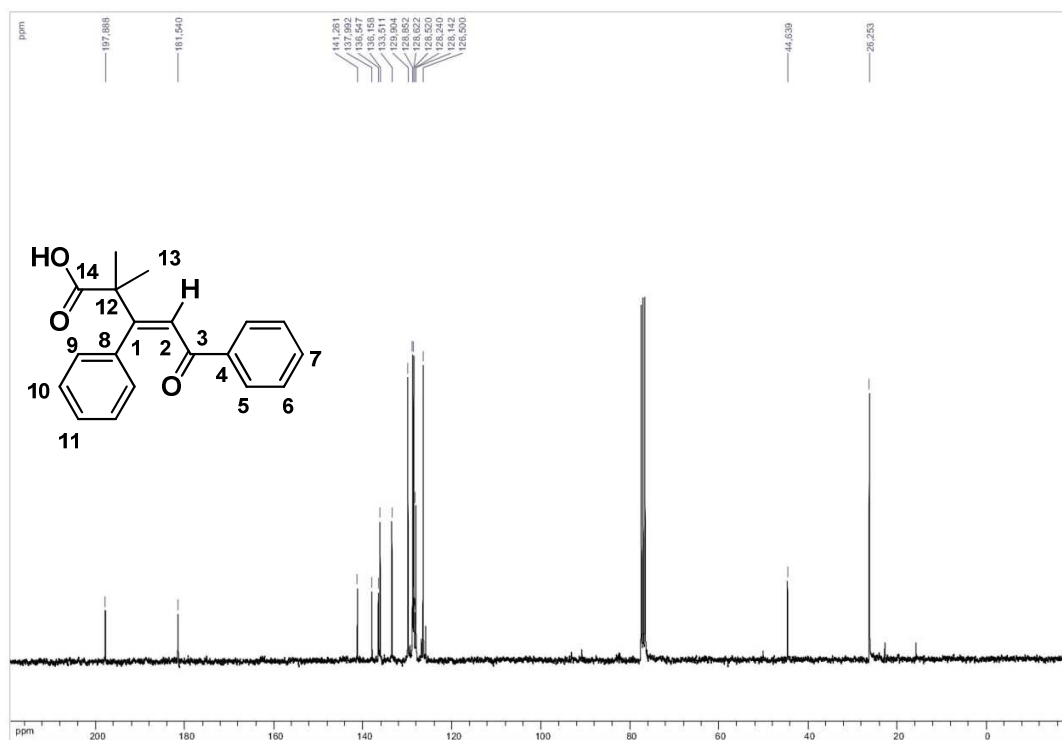
Espectro 2. Espectro de masas (IE^+) para el compuesto **5a**.

Finalmente, en el espectro de RMN de 1H para **5a** se observa en 1.39 ppm una señal simple que integra para los 6 átomos de hidrógeno de los grupos CH_3 , en 6.25 ppm, aparece una señal simple correspondiente al átomo de hidrógeno del doble enlace (H-2) y los 10 hidrógenos de los anillos aromáticos se localizan entre 7.22-7.37 ppm (**Espectro 3**).



Espectro 3. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) para el compuesto **5a**.

En lo que respecta al análisis de RMN de ¹³C de **5a**, a campo bajo se observan dos señales, una en 197.9 ppm que corresponde al carbono del grupo carbonilo de cetona y otra en 181.5 ppm asignada al grupo carbonilo del ácido carboxílico. En 141.2 y 136.5 ppm se localizan dos señales que se asignan a los dos carbonos del doble enlace. Por otro lado, entre 126.5 y 137.9 ppm se localizan las señales de los carbonos de ambos anillos aromáticos. Por último, en la zona de carbonos alifáticos se localizan las señales en 44.6 ppm del carbono cuaternario C-12 y en 26.2 ppm la señal que corresponde a los dos grupos metilos (**Espectro 4**).



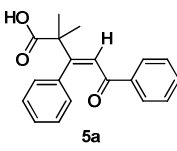
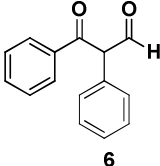
Espectro 4. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃) para el compuesto **5a**.

Con la finalidad de optimizar el rendimiento de **5a**, se efectuaron diferentes modificaciones a las condiciones de reacción, tales como la temperatura, el disolvente, el tiempo de reacción, así como el empleo de diferentes aditivos para la activación de las materias primas involucradas en dicha transformación.

6.3.1 Efecto de la temperatura

A pesar de no obtener el producto deseado, fue importante continuar explorando la reactividad del óxido de la chalcona variando las condiciones de reacción. Como primer paso se realizaron cambios en la temperatura de adición, los resultados obtenidos se muestran a continuación (**Tabla 3**):

Tabla 3: Efecto del cambio de temperatura

Temperatura	Tiempo		
0 °C	2 h	30	14
-78 °C	2 h	37	34
25 °C	2h	25	30

Como puede observarse en la **Tabla 3** no existe algún cambio sustancial en los rendimientos al realizar variaciones en la temperatura de reacción. Cuando la reacción se realiza a -78°C se logró un ligero aumento en la formación de **5a**, sin embargo, también se produjo un aumento de más del doble en la formación del compuesto **6**, este hecho puede atribuirse a que la baja temperatura disminuye la velocidad del ataque nucleofílico por parte del acetal de cetena, lo que conlleva a la formación del producto de isomerización. Por otro lado, al efectuar la adición a temperatura ambiente, disminuyó la proporción del ácido deseado y de nuevo un ligero aumento en la cantidad obtenida del producto de transposición. Este resultado está de acuerdo con lo reportado por House⁵⁹ y Li.⁶⁰

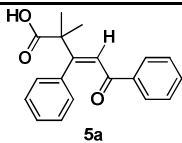
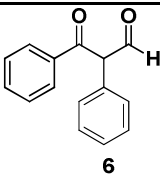
6.3.2 Efecto del tiempo de reacción

Basándonos en los resultados presentados previamente, fue importante descartar si el tiempo de reacción tenía un efecto directo en los rendimientos con los que se obtenían los compuestos **5a** y **6**.

⁵⁹ House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 76, 1235.

⁶⁰ Li, S. Lundquist, K.; Stomberg, R. *Acta Chemica Scandinavica*, **1993**, 47, 867.

Tabla 4. Efecto del tiempo de reacción.

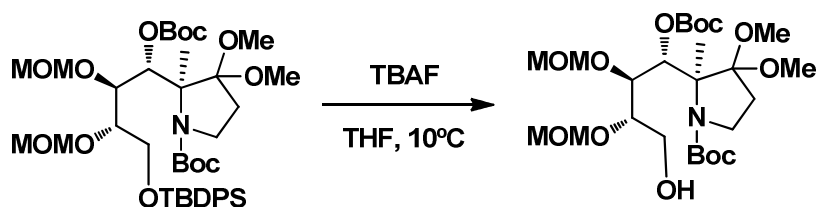
Temperatura	Tiempo		
0 °C	2 h	30	14
0 °C	4 h	31	17
0 °C	24 h	27	11

Como se puede observar en la **Tabla 4**, nuevamente no existe ninguna dependencia del tiempo de reacción con los rendimientos obtenidos de ambos compuestos, ya que en todos los casos se obtuvieron resultados similares. Por lo anterior, 2 horas es el tiempo suficiente para realizar esta transformación.

6.3.3 Efecto en la activación del nucleófilo.

Observando que el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ tiene un efecto positivo en la activación del epóxido y establecer las condiciones ideales de temperatura y tiempo de reacción, fue importante explorar el efecto del fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en la activación del acetal de cetena para aumentar su carácter nucleofílico.

El rompimiento eficiente del enlace Si-O y la consecuente generación de un carbanión *in situ* mediante el uso de TBAF es un procedimiento ampliamente utilizado en síntesis orgánica, tal es el caso de Hunter,⁶¹ en uno de los pasos de la síntesis total de Castanospermina quien emplea TBAF para desproteger el grupo OH en la molécula mediante la ruptura del enlace Si-O. (**Esquema 35**).

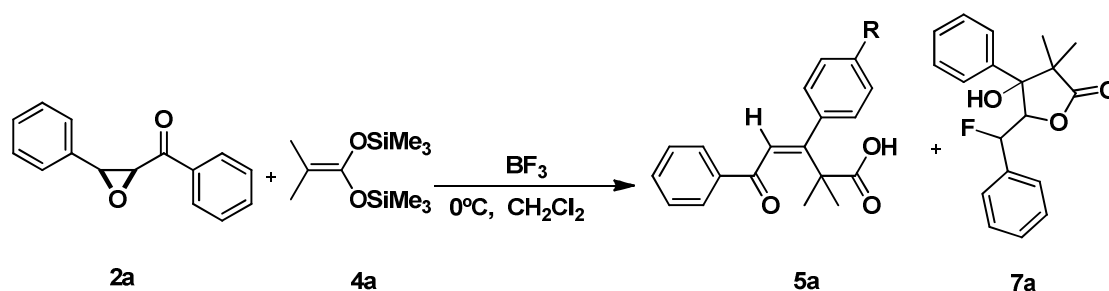


Esquema 35. Síntesis total de Castanospermina.

⁶¹ Hunter, R.; Rees-Jones, S. C.; Su, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 38. .

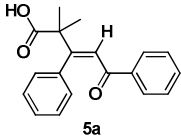
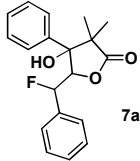
Introducción

Con base en lo anterior, se realizó la reacción utilizando como aditivo el fluoruro de tetrabutilamonio, sorpresivamente, cuando la reacción se realiza bajo estas condiciones se evita la formación del aldehído y además del ácido insaturado **5a**, se obtiene un nuevo compuesto al que le fue asignada la estructura de la lactona **7a** (Esquema 36, Tabla 5).



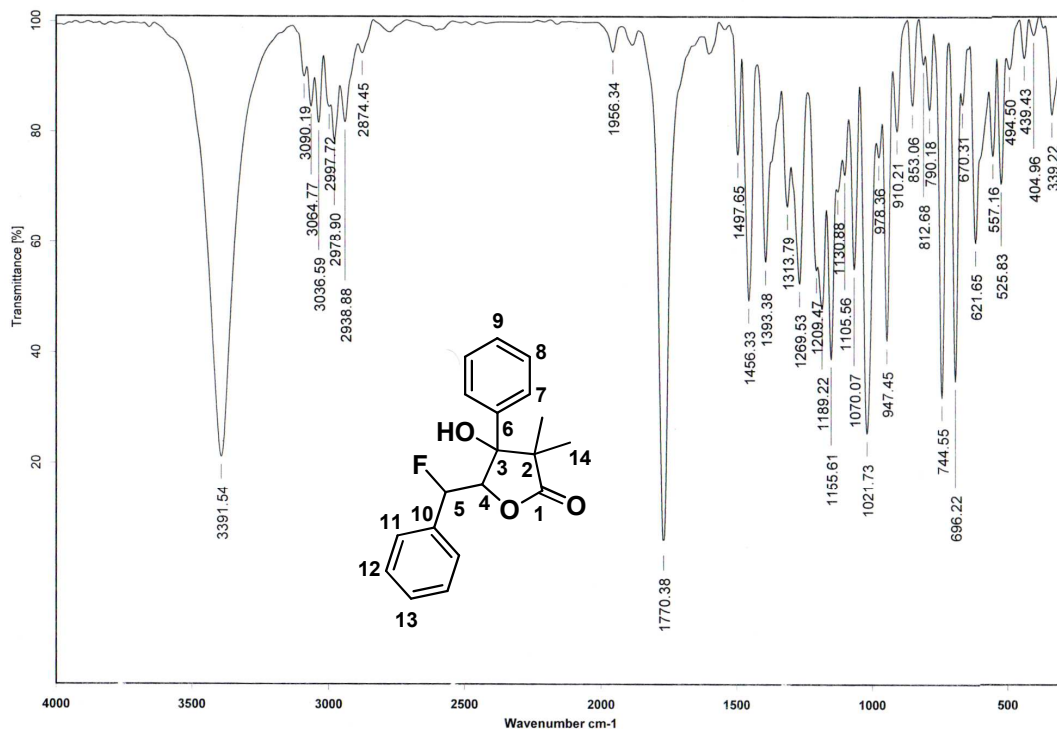
Esquema 36.

Tabla 5. Efecto de la activación del nucleófilo

	Aditivo		
1	-	30	-
2	TBAF	10	18

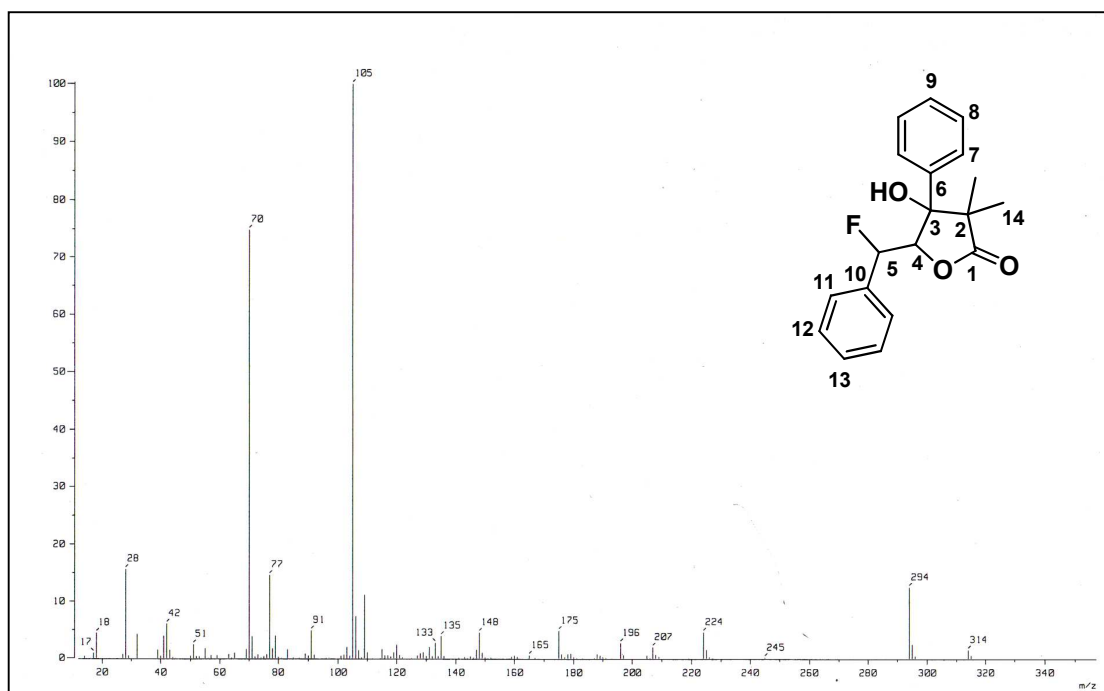
El compuesto **7a** representa hasta donde sabemos, el primer ejemplo de una γ -lactona fluorada con este arreglo estructural. Esta lactona fue caracterizada por las técnicas espectroscópicas convencionales. En el espectro de infrarrojo de **5a** se observa una banda característica a la vibración O-H en 3391cm^{-1} como una señal ancha de intensidad fuerte. En 1770cm^{-1} se observa una banda fina de

intensidad fuerte característica para la vibración del enlace C=O de una δ -lactona (Espectro 5).



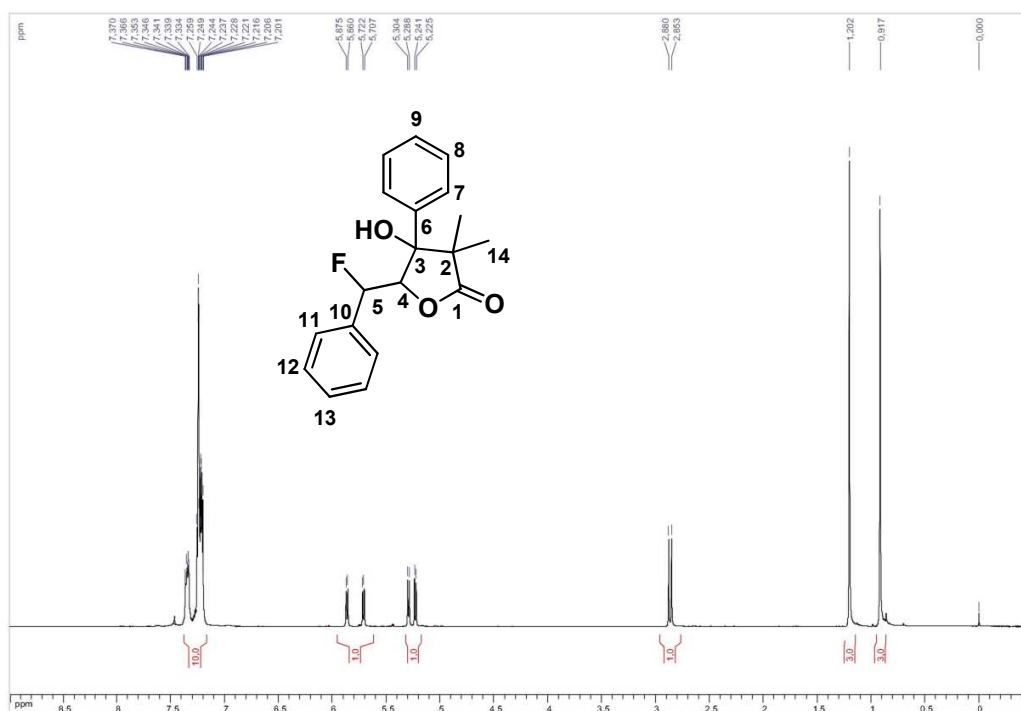
Espectro 5. Espectro IR (KBr) para el compuesto **7a**.

El espectro de masas por impacto electrónico de **7a** (Espectro 6) muestra que el ión molecular presenta una relación de masa/carga de 314, pico que corresponde al peso molecular esperado para esta lactona. Además en m/z 294 se observa el pico que corresponde a la pérdida de HF. Por último, puede apreciarse en m/z 105 el pico base que corresponde al fragmento benzoílo.



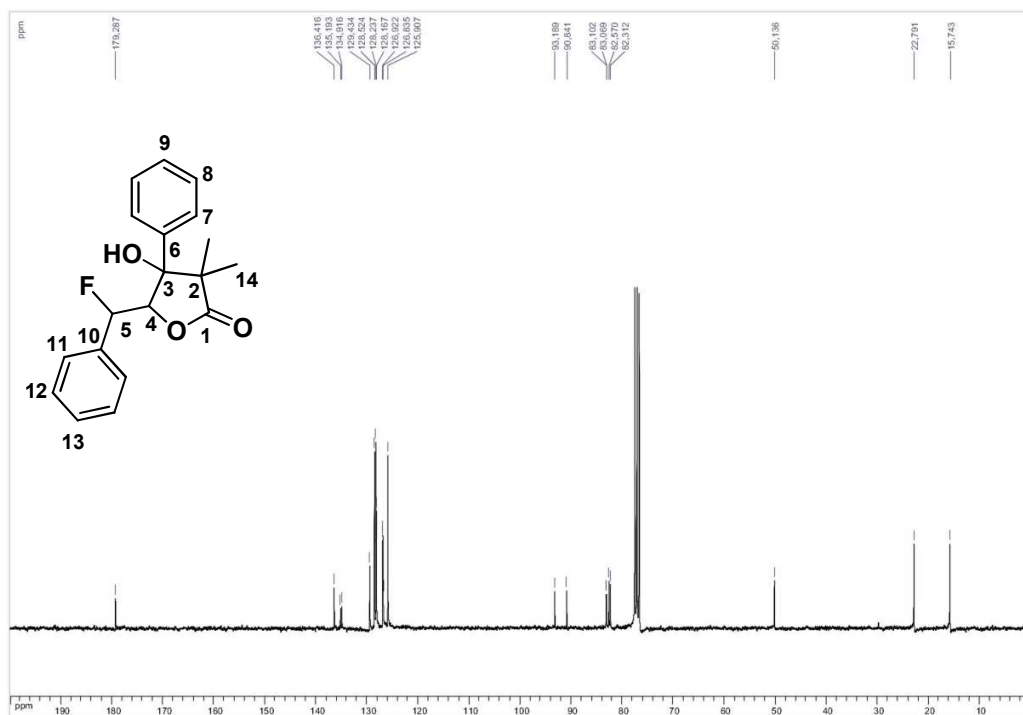
Espectro 6. Espectro de masas (IE⁺) para el compuesto **7a**.

En el espectro de RMN de **7a** se observan dos señales simples en 0.92 y 1.20 ppm, que integran para tres hidrógenos cada uno, asignadas a los dos grupos metilo (H-14); en 2.87 aparece una doblete que integra para un protón que corresponde al hidrógeno del alcohol. En 5.26 y 5.79 ppm aparecen dos señales doble de dobles que corresponden al protón del grupo metino de la lactona (H-4) y al hidrógeno base del átomo de flúor (H-5), es importante recalcar que estas señales se encuentran dobleteadas debido al acoplamiento H-F que existe en la molécula. Por otro lado en la zona de protones aromáticos aparecen las señales de los grupos fenilo entre 7.20-7.35 ppm (**Espectro 7**).



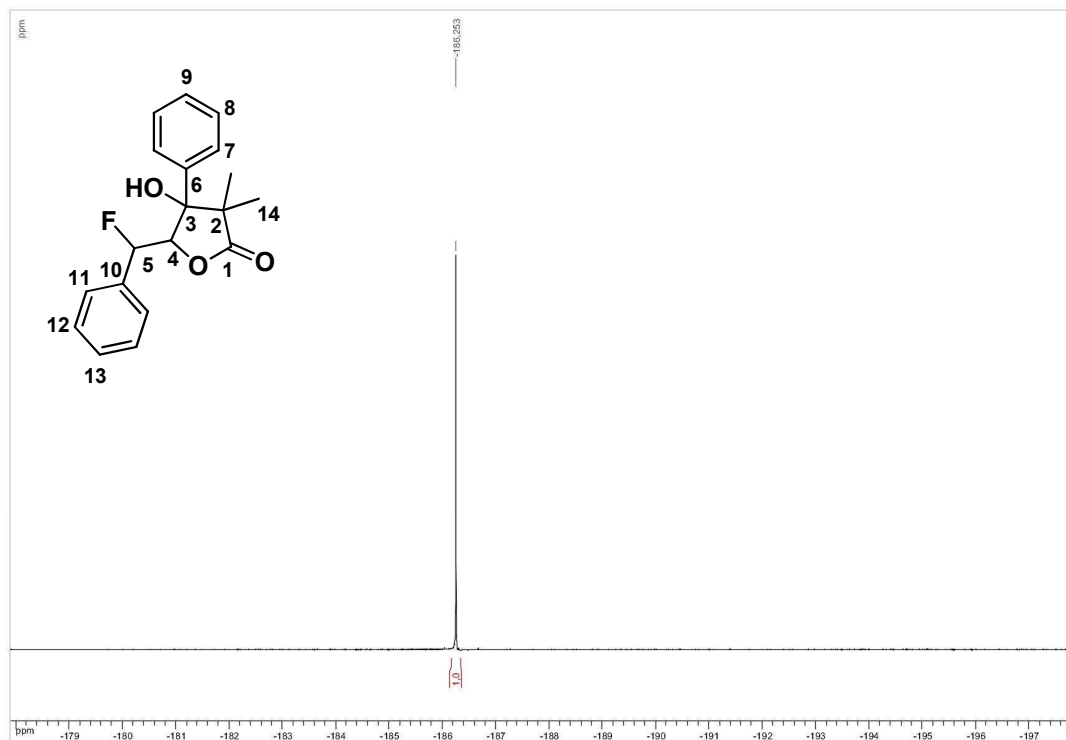
Espectro 7. Espectro RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **7a**.

En el espectro de RMN ^{13}C de **7a**, las señales que corresponden a los metilos (C-14) que se localizan en 15.7 y 22.8 ppm, además puede observarse el carbono cuaternario C-2 en 50.1 ppm. Las señales de los carbonos C-4, C-3, C-5 y C-10 se presentan como señales dobles debido al acoplamiento C-F, en los desplazamientos de 82.4, 83.1, 92.0 y 135 ppm. Finalmente en un intervalo entre 125.9-136.4 ppm se encuentran las señales que corresponden a los anillos aromáticos y en 179.3 ppm se encuentra la señal del grupo carboxilo de la lactona.



Espectro 8. Espectro RMN ¹³C (CDCl₃) para el compuesto **7a**.

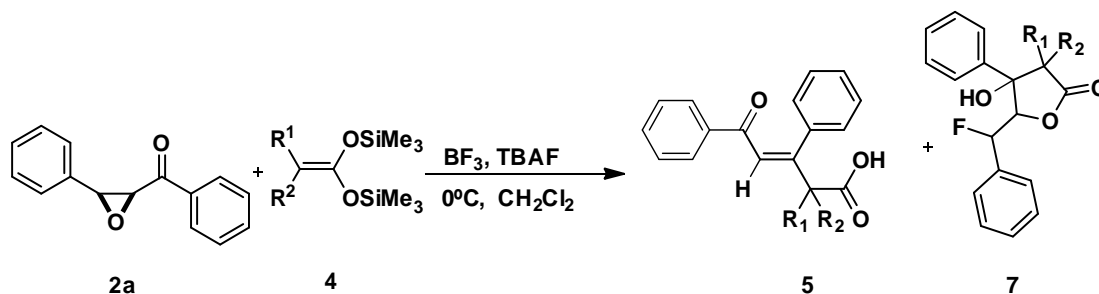
Finalmente en el espectro de ¹⁹F se localiza únicamente una señal en -186 ppm correspondiente al átomo de flúor presente en la lactona que se encuentra en la zona donde generalmente se observan los átomos de flúor en posición bencílica.



Espectro 9. Espectro RMN ^{19}F (CDCl_3) para el compuesto **7a**.

6.3.4 Efecto del sustituyente en el nucleófilo

Se consideró importante para la formación de la lactona **7** realizar un cambio en el sustituyente en el acetal de cetena **4**. En la **Tabla 6** se encuentran los resultados obtenidos (**Esquema 37**).

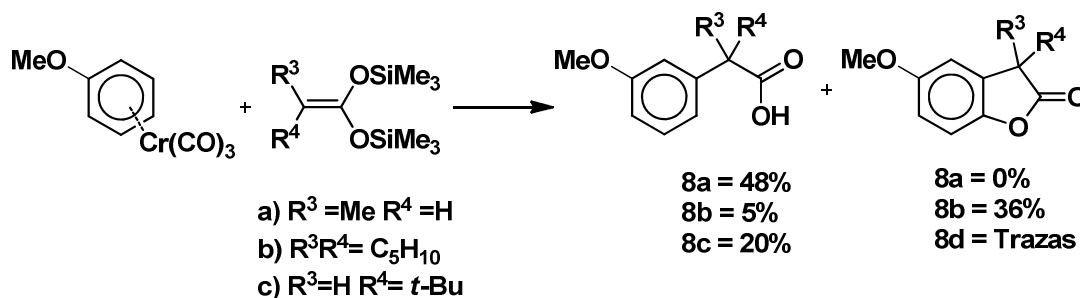


Esquema 37. Efecto del sustituyente en el nucleófilo.

Tabla 6. Efecto del grupo alquilo en el acetal de *bis*-(trimetilsilil) cetena

	R	R ¹ , R ²	5	7
a	-H	Me	10	18
b	-H	(CH₂)₅	14	32

Es importante mencionar que la formación de la lactona parece estar íntimamente ligada a la naturaleza del sustituyente en los acetales de *bis*-(trimetilsilil) cetena. En la literatura se encuentran algunos ejemplos donde al utilizar el acetal de cetena derivado del ácido ciclohexanocarboxílico se han observado mayores rendimientos en la formación de lactonas en comparación con los rendimientos obtenidos al reducir el tamaño del sustituyente. Como puede observarse en el **esquema 38** H. Rudler,⁶² evaluó el efecto del sustituyente en el acetal de cetena para la formación de lactonas.



Esquema 38. Efecto del sustituyente en el acetal de cetena.

Los resultados mostraron que con grupos más voluminosos se favorece la anillación intramolecular por el efecto Thorpe-Ingold,⁶³ debido a que el aumento de

⁶² Rudler, H; Comte, V; Garrier, E; Bellassoued, M; Chelain, E; Vaisseman, J. *Organomet. Chem.* **2001**, 621, 284-298.

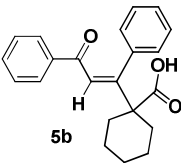
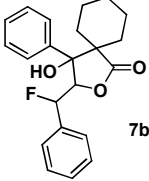
⁶³ Bachrach, S.M. *Journal Organic Chem.* **2008**, 73, 2466.

los sustituyentes incrementa la velocidad y la constante de la reacción, además de incrementarse la formación de confórmeros que favorecen el cierre del ciclo.⁶⁴

6.3.5 Efecto en la estequiometría en la reacción

Con la finalidad de mejorar la selectividad de la reacción hacia uno de los productos **5** o **7**, se exploraron cambios en la estequiometría de la misma. Los resultados se encuentran en la **Tabla 7**. Al duplicar la cantidad de BF_3 se observa una disminución dramática en la formación del ácido β,γ -insaturado, probablemente debido a la inestabilidad del ácido β,γ -insaturado al incrementarse la acidez del medio. Por otro lado al aumentar la cantidad de TBAF, no se observaron cambios significativos en la reacción.

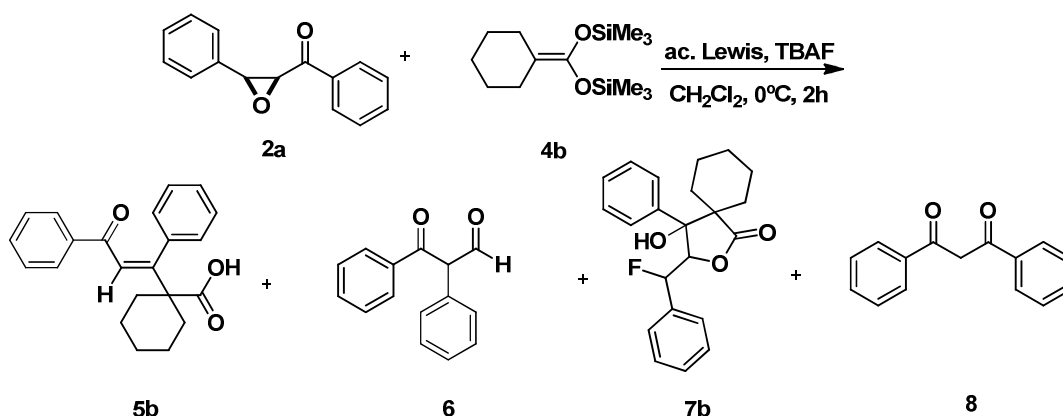
Tabla 7. Efecto de la estequiometría de la reacción.

# eq BF_3	# eq TBAF		
1	1.5	14	32
2	1.5	7	25
1	3	12	25

6.3.6 Efecto del ácido de Lewis

Continuando con la exploración de las condiciones de reacción para la obtención de la lactona **7** y del ácido **5**, se realizó un cambio en el ácido de Lewis con la finalidad de evaluar el comportamiento de diferentes ácidos en la activación de los correspondientes α -cetoepóxidos (**Esquema 39**). Los resultados se presentan en la **Tabla 8**.

⁶⁴ Lightstone, F.C; Bruce, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2595-2605. B) Bruce, T.C; Lightstone, F.C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 127-136.



Esquema 39. Efecto del ácido de Lewis

Tabla 8. Efecto del ácido de Lewis

Ácido	Tiempo	5b	6	7b	8
BF_3	2 h	14	-	32	-
SiO_2	48 h	-	-	-	-
$(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{Zn}$	6 días	-	60	-	-
TiCl_4	30 min.	-	-	-	90

Como puede observarse en la tabla anterior el cambio del ácido de Lewis modifica radicalmente la reacción generándose otros productos en lugar del ácido β,γ -insaturado **5** y la lactona **7**. Cuando se utilizó sílice como ácido de Lewis no se formó ningún producto, recuperándose el epóxido de partida después de 48 horas de reacción.

Por su parte, debido a la conocida solubilidad que posee el triflato de zinc en disolventes orgánicos, nosotros decidimos utilizarlo para activar los correspondientes α -cetoepóxidos. A diferencia de BF_3 y sílice, al utilizar triflato de zinc solo se observa la formación del compuesto **6** derivado de la transposición [1,2] en rendimientos moderados.⁶⁵

⁶⁵ a) Jung, M.E; D'Amico, D.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12208-12209. b) Jung, M.E; D'Amico, D.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12150-12158.

Por último, se utilizó el TiCl_4 que ya había sido empleado como catalizador en reacciones de apertura de epóxidos,⁶⁶ sin embargo los resultados no fueron buenos, formándose únicamente el compuesto 1,3-dicarbonílico **8**, probablemente debido a que el titanio al efectuar la apertura del epóxido forma un quelato de seis miembros (**Figura 1**) muy estable.

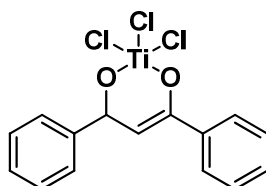
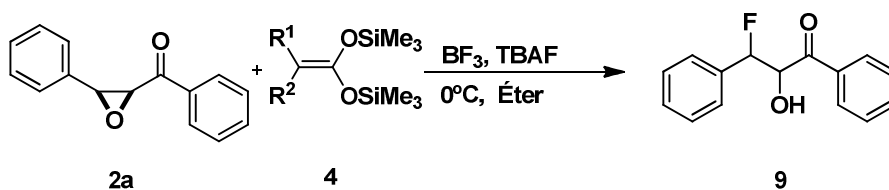


Figura 1.

6.3.7 Efecto del disolvente

Por último, se cambió el disolvente en la reacción con la finalidad de influir en la quimioselectividad de la reacción. Al utilizar dietiléter como disolvente, únicamente se aisló en 15% de rendimiento un sólido blanco que fue caracterizado por todas las técnicas espectroscópicas convencionales,⁶⁷ al cual le fue asignada la estructura de la fluorhidrina **9** (**Esquema 40**).



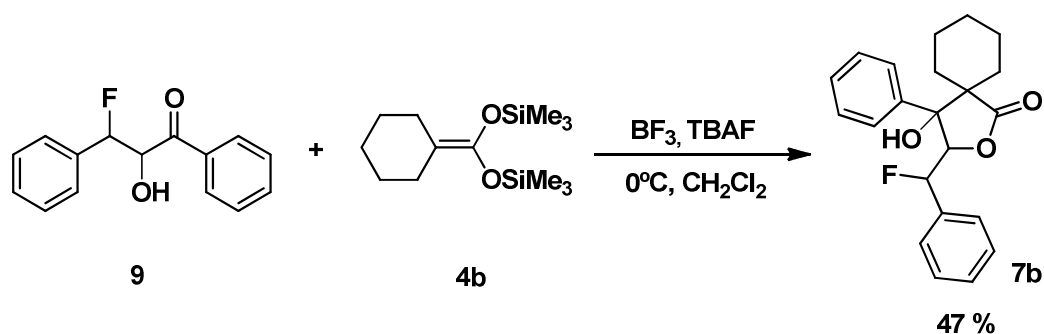
Esquema 40. Efecto del disolvente.

Resulta importante mencionar que esta fluorhidrina podría ser el intermediario en la obtención de la fluorolactona. Para corroborar esta hipótesis la

⁶⁶ Maslak, V.; Matovic, R.; Saicic, R.N. *Tetrahedron*, **2004**, 8957-8966.

⁶⁷ Islas-González, G.; Puigjaner, C.; Vidal-Fernan, A.; Moyano, A.; Riera, A.; Pericas, M.A. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6337.

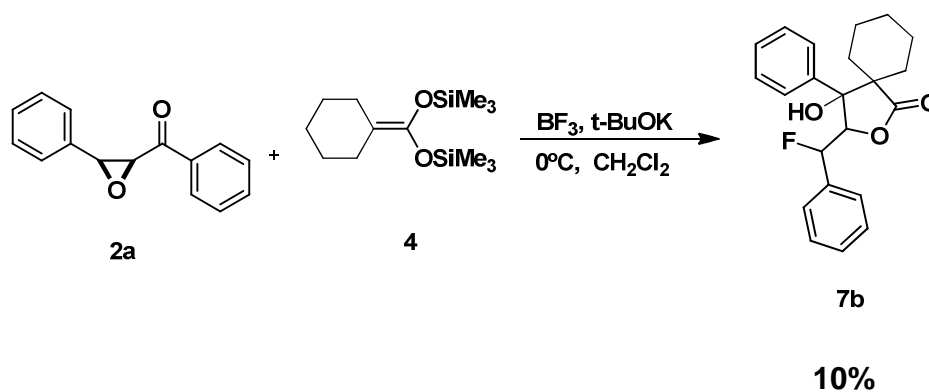
fluorohidrina obtenida anteriormente se hizo reaccionar con 1.5 equivalentes del acetal de cetena **4b** bajo las condiciones óptimas de reacción encontradas previamente (**Esquema 41**) esta reacción condujo a la formación de la fluorolactona **7b**, lo que indica que inicialmente debe ocurrir la apertura del epóxido y posteriormente el ataque nucleofílico del acetal de cetena sobre el grupo carbonilo lleva a la lactona **7**.



Esquema 41. Reacción entre el intermediario **9** y el acetal de cetena

6.3.8 Efecto del cambio de aditivo para la activación del nucleófilo

Con el interés de entender el posible mecanismo para la formación de los compuestos **5** y **7** se decidió realizar un cambio más en las condiciones de reacción. Por lo cual una vez aislada la fluorhidrina **9** nos pareció importante determinar cuál fue la fuente del átomo de flúor, ya que tanto el ácido de Lewis utilizado como el TBAF poseen este halógeno. Dado que en nuestro grupo de investigación se ha utilizado el *tert*-butóxido de potasio para activar el acetal de cetena y generar un carbanión *in situ*, se decidió emplear este último como agente activante en lugar del TBAF.



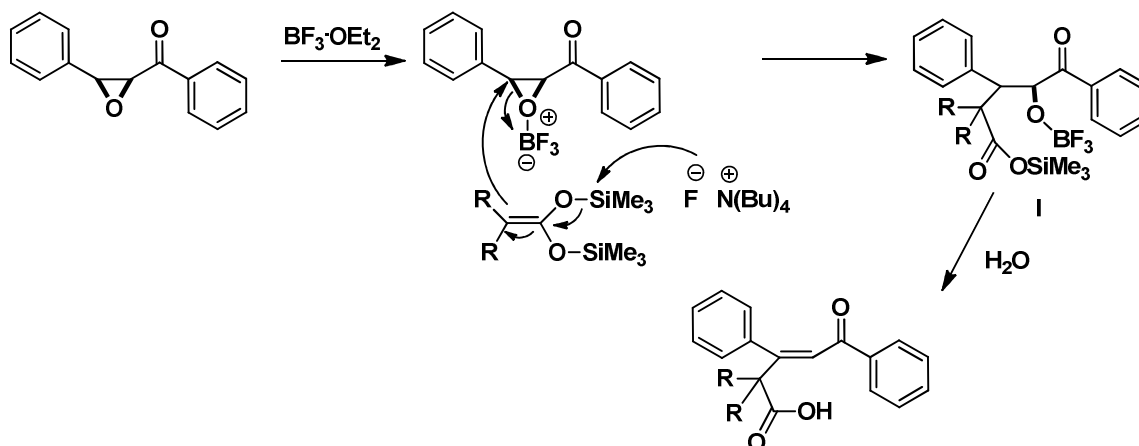
Esquema 42. Reacción utilizando *t*-BuOK como activante

Como puede observarse en el **esquema 42**, a pesar de que el acetal de cetena fue activado con *t*-BuOK fue posible obtener la fluorolactona, lo cual indica que la fuente de flúor no provenía de esta sal de flúor, siendo la única fuente probable de dicho halógeno el ácido de Lewis, esto justifica el hecho de que con ácidos de Lewis diferentes a BF_3 no se obtuvo dicha lactona. (**Tabla 8**)

Es importante resaltar que a pesar que la reacción utilizando *tert*-butóxido de potasio como agente activante produce de manera selectiva la fluorolactona, el rendimiento de esta última es inferior comparado al obtenido con la activación con TBAF, por lo que los experimentos posteriores fueron realizados con este mismo agente activante.

6.3.9 Propuesta de los mecanismos para la formación de 5 y 7

En base a las evidencias experimentales obtenidas previamente, es posible proponer los posibles mecanismos para la formación del ácido insaturado **5** y de la fluorolactona **7**. A continuación se muestra la propuesta mecanística para la formación del compuesto **5**:

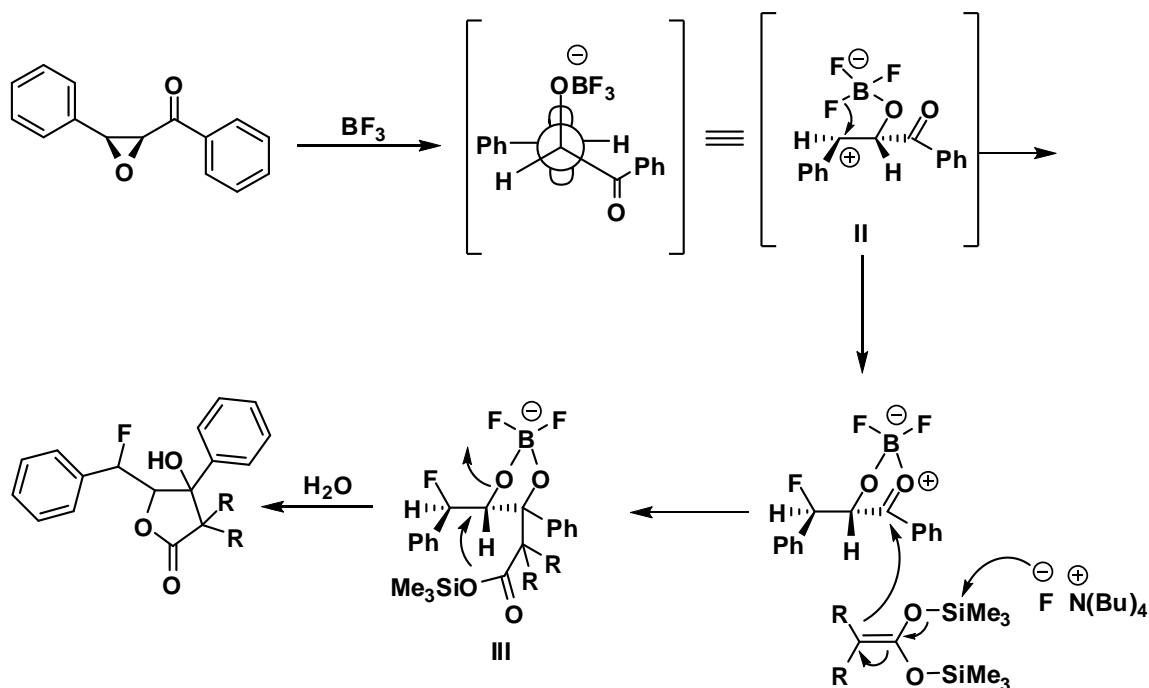


Esquema 41. Mecanismo para la formación del compuesto 5

La formación del ácido insaturado procede inicialmente por la apertura del epóxido promovida por el ataque nucleofílico del acetales de cetena en la posición bencílica formando la especie **I** la cual mediante una deshidratación conduce a la formación del ácido correspondiente (**Esquema 41**).

Por otro lado, cuando la mezcla diastereomérica del (*E*)- α -cetoepóxido fue tratada con BF_3 , como se mencionó anteriormente ocurre la coordinación del ácido de Lewis al átomo de oxígeno del epóxido y previo al ataque del acetal de cetena se lleva a cabo la ruptura del enlace C-O para generar un carbocatión bencílico. Este carbocatión puede adoptar diferentes conformaciones de las cuales la conformación **II** es la que tiene menor repulsión estérica, favoreciendo la transferencia de un átomo de flúor del ácido de Lewis hacia el carbocatión,⁶⁸ produciéndose un aducto de la fluorhidrina, el cual se estabiliza coordinándose con el átomo de oxígeno del carbonilo formando un quelato de 5 miembros. De esta forma se produce la activación de dicho grupo carbonilo, favoreciendo el ataque nucleofílico del acetal de cetena sobre este, generando un intermediario del tipo **III** que mediante una reacción de anillación intramolecular produce la correspondiente lactona (**Esquema 42**).

⁶⁸ Cresswell, A. J.; Davies, S.G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Tyte, M. J. *Organic Letters*, **2010**, *12*, 2936-2939.

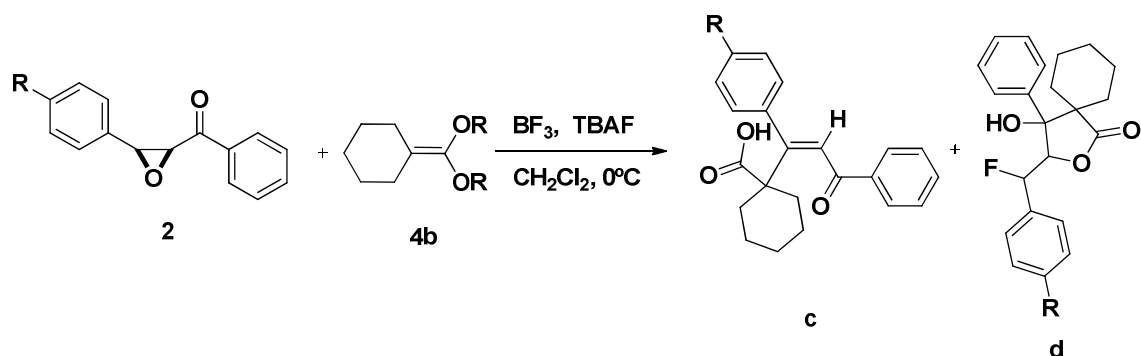


Esquema 42. Mecanismo para la formación del compuesto 7

Como se ha observado en los resultados anteriores la reactividad del α -cetoepóxido utilizado se ha visto afectada dramáticamente variando las condiciones de reacción, por lo que fue importante evaluar el efecto de diferentes sustituyentes donadores y electroattractores sobre el anillo aromático en posición alfa al epóxido en la reactividad del mismo

6.3.10 Efecto del sustituyente en el anillo aromático

Con el propósito de generalizar la reacción se hicieron reaccionar epóxidos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático más cercano a este heterociclo (Tabla 9).



Esquema 43. Efecto del sustituyente en el anillo aromático.

Tabla 9. Efecto del sustituyente en el anillo aromático

Compuesto	R	c (%)	d(%)
10	-H	14	32
11	-Me	30	Trazas
12	-OMe	0	0
13	-Br	24	15
14	-NO ₂	-	-

Como puede observarse existe una fuerte influencia de los sustituyentes en la reacción, cuando el sustituyente en el anillo aromático es un bromuro cambia la selectividad de la reacción formándose mayoritariamente el ácido carboxílico **13d**, este efecto se acentúa al encontrarse en la posición *para* un grupo metilo formándose únicamente **11c** en 30 %.

La estructura del compuesto **11c** fue plenamente establecida al obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. Las distancias y ángulos selectos se presentan en la **Tabla 10**, los datos cristalográficos se muestran en la **Tabla 11**.

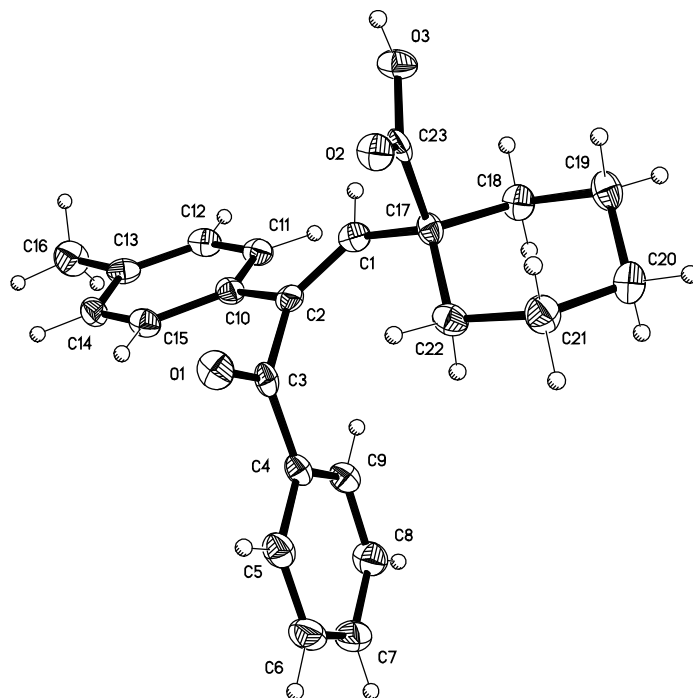


Figura 2. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **11c**.

Tabla 10. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **11c**.

Distancias de enlace (Å)			
O(1)-C(3)	1.220(4)	C(2)-C(10)	1.484(4)
O(2)-C(23)	1.221(4)	C(2)-C(3)	1.515(4)
O(3)-C(23)	1.319(4)	C(3)-C(4)	1.476(4)
C(1)-C(2)	1.337(4)	C(17)-C(23)	1.521(4)
C(1)-C(17)	1.517(4)		
Ángulos de enlace (°)			
C(2)-C(1)-C(17)	131.7(3)	O(1)-C(3)-C(4)	121.9(3)
C(1)-C(2)-C(10)	121.9(3)	O(1)-C(3)-C(2)	119.9(3)
C(1)-C(2)-C(3)	124.9(3)	C(4)-C(3)-C(2)	118.1(3)
C(10)-C(2)-C(3)	113.0(2)	C(1)-C(17)-C(23)	104.7(3)

Tabla 11. Datos cristalográficos para el compuesto **11c**.

Fórmula	C ₂₃ H ₂₄ O ₃
Peso Molecular	348.42
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensiones de la celda unitaria	a= 12.194(3) Å b= 6.196(1) Å c= 24.289(5) Å α = 90° β = 93.758 (3)° γ = 90°
Volumen	1831.2(7) Å ³
Z	4
Densidad calculada	1.264 Mg/m ³
No. de reflexiones colectadas	14038
No. de reflexiones independientes	3354 [R(int)=0.0708]
Datos/parámetros	3354/239
Goodness-of-fit on F ²	1.178
Índice final [I>2 σ(I)]	R1= 0.0776, wR2= 0.1385
Índice R (todos los datos)	R1= 0.1061, wR2= 0.1479

Tabla 12. Datos del puente de hidrógeno para el compuesto **11c**.

Puentes de hidrógeno [Å y °]				
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(3)-H(3)...O(2)#1	0.83(4)	1.85(4)	2.678(3)	175(4)

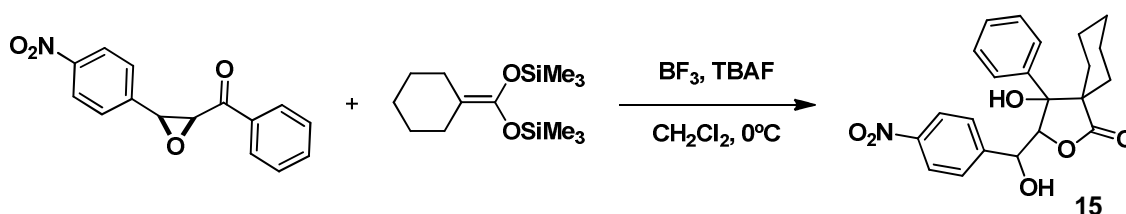
Como puede observarse en la **Figura 2** el ciclohexano se encuentra en una conformación de silla, donde el ácido carboxílico ocupa una posición axial y el carbono sp² que corresponde al doble enlace presente en la estructura se encuentra en posición ecuatorial. El doble enlace presenta una isomería *E* y no se observan diferencias significativas en la longitud de enlace con lo reportado en la

literatura.⁶⁹ Las distancias de enlace C=O tanto para el ácido como para la cetona tienen el mismo valor de 1.22 Å.

El ácido **11c** cristalizó en forma de un dímero debido al puente de hidrógeno intermolecular (**Tabla 12**), donde el grupo OH del ácido carboxílico (O3-H3) tiene la función de grupo donador del puente de hidrógeno y el átomo O-2 que corresponde al oxígeno del enlace C=O del ácido carboxílico se comporta como aceptor.

Sin embargo no es posible determinar qué efectos electrónicos modifican la selectividad de la reacción, dado que los epóxidos con grupo nitro y metoxilo no reaccionaron de forma apropiada. Cuando se utilizó el epóxido con grupo MeO- no se obtuvo ningún producto de reacción debido probablemente a que el BF₃ reacciona con este grupo en lugar de activar el epóxido.

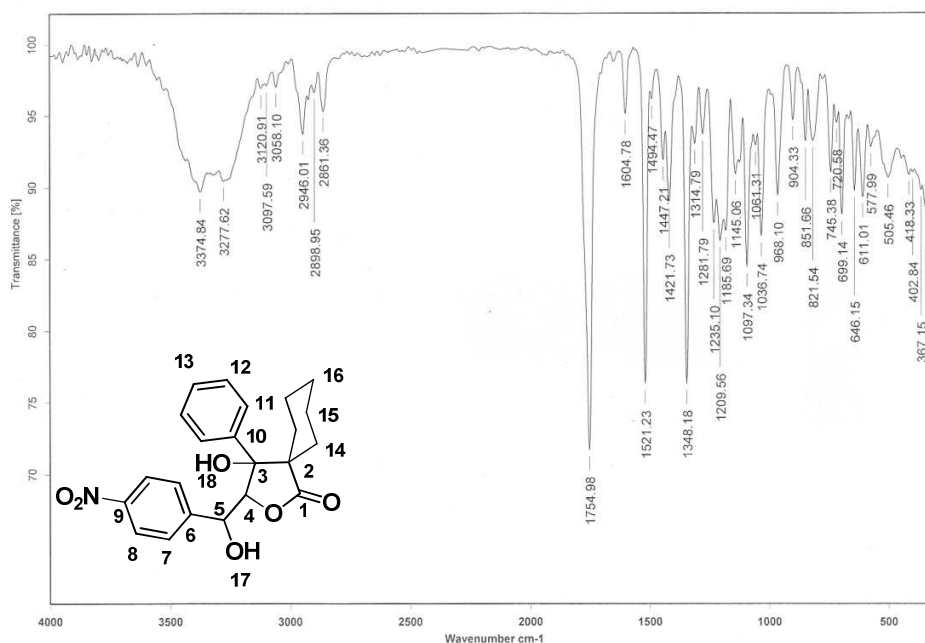
Por otro lado, cuando la reacción se lleva a cabo con el epóxido con grupo NO₂ en lugar de **5** y **7**, se aisló un nuevo compuesto en 60% de rendimiento al cual le fue asignada la estructura **15** (**Esquema 43**).



Esquema 43. Reactividad del α -cetoepóxido con NO₂ como sustituyente.

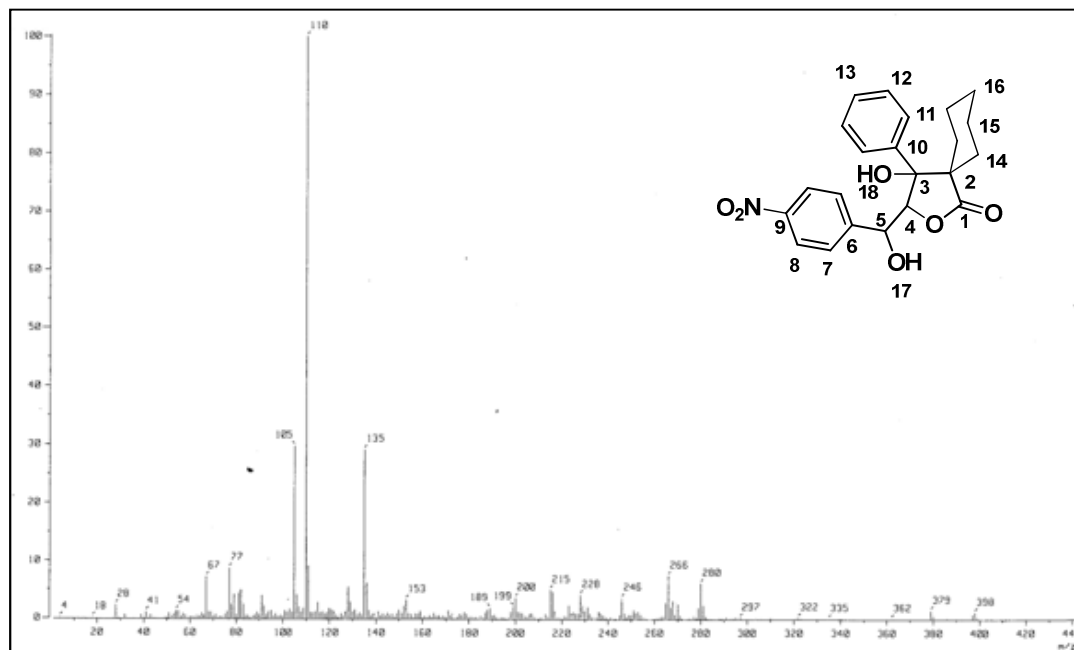
El compuesto **15** fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales y los datos obtenidos se describen a continuación. El espectro de infrarrojo muestra entre 3374 y 3277 cm⁻¹ dos bandas anchas que corresponden a la vibración de los enlaces O-H y en 1754 cm⁻¹ una banda intensa que corresponde a la vibración del grupo carbonilo de la lactona.

⁶⁹ Mingos, D. M. P. *Essential trends in inorganic chemistry*, Oxford University Press, 1998.



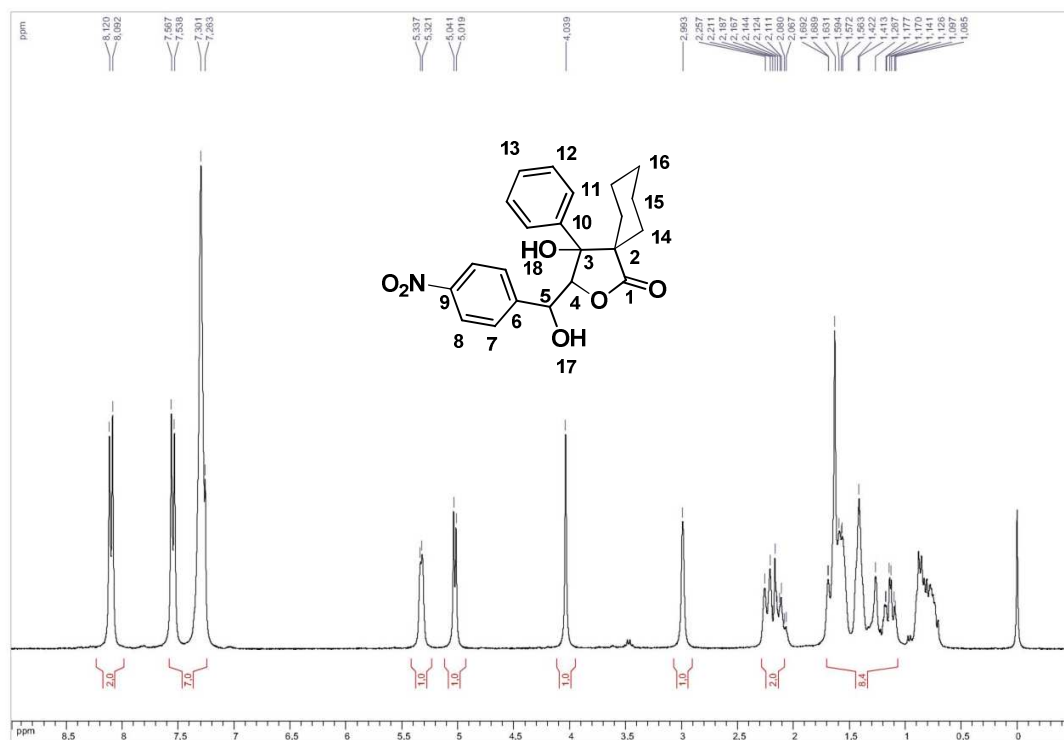
Espectro 10. Espectro de IR (KBr) para el compuesto **15**.

En el espectro de masas de **15**, es posible apreciar un pico m/z 398 que corresponde el ión molecular esperado, además se observa el fragmento en m/z 135 que corresponde a la pérdida del anillo aromático que contiene el grupo nitro como sustituyente. El pico base del espectro se asigna al fragmento del ácido ciclohexanocarboxílico en m/z 110, y por último del pico de m/z 105 que corresponde al fragmento benzoílo. (**Espectro 11**).



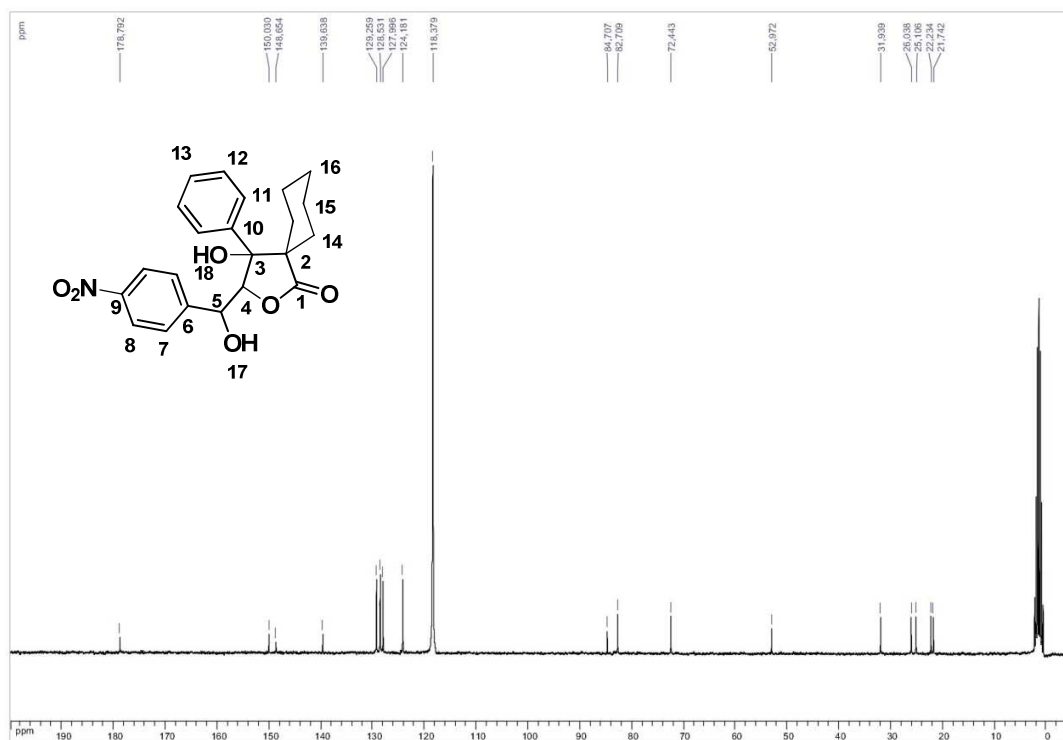
Espectro 11. Espectro de masas (IE) para el compuesto 15.

En el espectro de ^1H RMN de protón del compuesto **15** pueden observarse los protones que corresponden al ciclohexano entre 1.09-2.26 ppm, mientras que los protones de los grupos OH se localizan en 2.99 ppm el H-18 y en 4.04 ppm el hidrógeno H-17, en 5.03 y 5.32 ppm se localizan dos señales dobles de los hidrógenos H-4 y H-5. Finalmente los hidrógenos de ambos anillos aromáticos se encuentran entre 7.26-8.12 ppm.



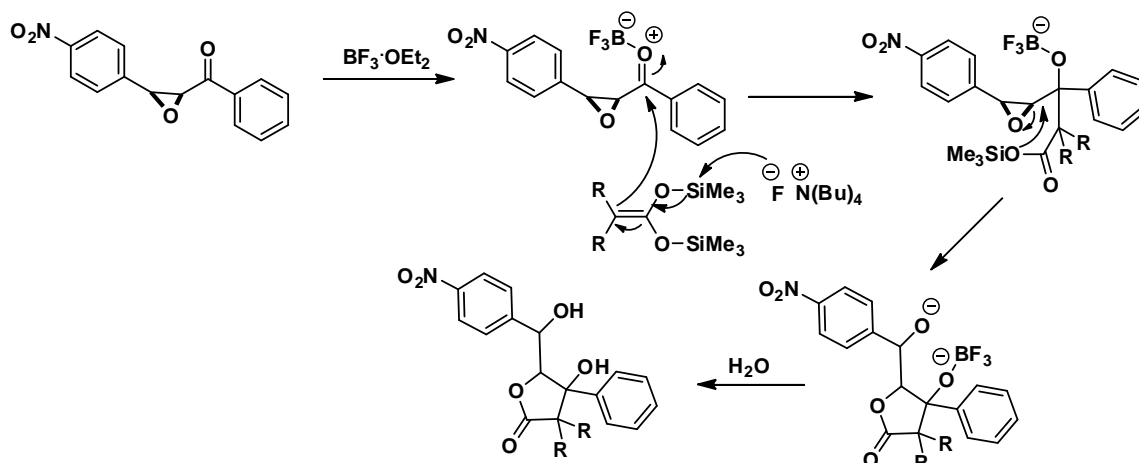
Espectro 12. Espectro RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto 15.

En el espectro de RMN ^{13}C , se observan entre 20.3–30.5 ppm las señales correspondientes a los carbonos del ciclohexano exceptuando el átomo de carbono espiro que se encuentra en 51.6 ppm. Los carbonos base de oxígeno de los grupos OH se encuentran en 71.0 ppm (C-5) y 83.3 ppm (C-3). Por otro lado el carbono del cierre de la lactona se localiza en 81.3 ppm. Los carbonos de ambos anillos aromáticos se encuentran entre 122.8-148.5 pm y por último el carbono del carbonilo en 178.0 ppm.



Espectro 13. Espectro RMN ¹³ C (CD₃CN) para el compuesto 15.

Para explicar la formación del compuesto **15** se planteó el siguiente mecanismo. A diferencia de lo planteado anteriormente, debido al efecto electroatractor del grupo nitro, no se favorece la formación del carbocatión bencílico, por lo que el ácido de Lewis se coordina al átomo de oxígeno del grupo carbonilo favoreciendo el ataque nucleofílico del acetal de cetena sobre este. Finalmente ocurre un cierre intramolecular mediante la apertura del epóxido para la formación de la γ -lactona.



Esquema 44. Mecanismo propuesto para la formación de **15**.

Para el compuesto **15**, se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal, confirmándose plenamente su estructura. Las distancias y ángulos selectos se presentan en la **Tabla 13**, mientras que los datos cristalográficos se muestran en la **Tabla 14**.

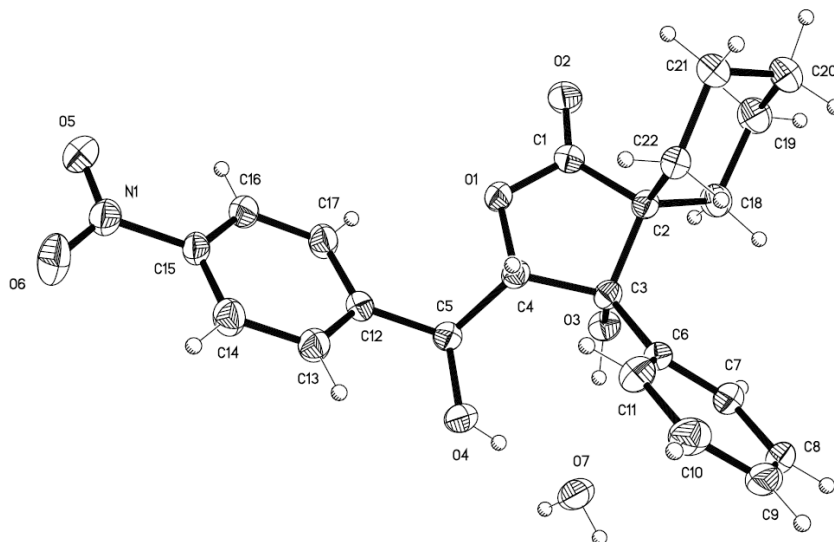


Figura 3. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **15**.

Tabla 13. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **15**.

Distancias de enlace (Å)			
O(1)-C(1)	1.348(2)	C(1)-C(2)	1.508(2)
O(1)-C(4)	1.446(2)	C(2)-C(3)	1.566(2)
O(2)-C(1)	1.205(2)	C(3)-C(4)	1.550(2)
O(3)-C(3)	1.431(2)	C(4)-C(5)	1.530(2)
O(4)-C(5)	1.413(2)		
Ángulos de enlace (°)			
O(1)-C(1)-C(2)	110.94(13)	O(1)-C(4)-C(3)	104.10(11)
C(18)-C(2)-C(22)	109.20(13)	O(2)-C(1)-O(1)	119.26(14)
C(1)-C(2)-C(3)	100.39(12)		
C(4)-C(3)-C(2)	100.92(11)		

Tabla 14. Datos cristalográficos para el compuesto **15**.

Fórmula	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆ H ₂ O
Peso Molecular	415.43
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensiones de la celda unitaria	a= 7.609(2) Å b= 18.244(4) Å c= 14.619(3) Å α = 90° β = 94.001 (4)° γ = 90°
Volumen	2024.5(7) Å ³
Z	4
Densidad calculada	1.363 Mg/m ³
No. de reflexiones colectadas	16401
No. de reflexiones independientes	3694 [R(int)=0.0708]
Datos/parámetros	3694/283
Goodness-of-fit on F ²	0.906
Índice final [I>2 σ(I)]	R1= 0.0373, wR2= 0.806
Índice R (todos los datos)	R1= 0.0598, wR2= 0.0869

Como puede observarse en la **Figura 3** el ciclohexano se encuentra en una conformación de silla, donde el carbonilo se encuentra en posición axial y el

Introducción

carbono base del alcohol se encuentra en posición ecuatorial. Los sustituyentes en los carbonos C5 y C4 se encuentran en posición anti lo que confirma que la apertura del epóxido se realizó de igual forma.

En resumen, en este trabajo se desarrolló una estrategia de síntesis novedosa que puede ser una buena aproximación para la preparación de nuevas γ -lactonas y ácidos insaturados, mediante un estudio de la reactividad de α -cetoepóxidos frente a los acetales de cetena

7. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una nueva ruta sintética para la obtención de γ -lactonas mediante una reacción de adición nucleofílica de acetales de bis-(trimetilsilil)cetena a α -cetoepóxidos.
- El ataque nucleofílico con acetales de *bis*-(trimetilsilil)cetena a α -cetoepóxidos resultó ser quimioselectivo por efectos electrónicos en los oxiranos de partida.
- Se logró la síntesis de diferentes fluorolactonas observándose que la reacción procede mediante la formación de una fluorhidrina tipo **9** como intermediario, la cual fue aislada y caracterizada.
- Al utilizar un epóxido con un grupo electroattractor fuerte ($-\text{NO}_2$), se obtuvo la γ -hidroxilactona al favorecerse el ataque nucleofílico del acetal de cetena sobre el carbono del carbonilo.
- De los ácidos de Lewis utilizados en este trabajo, el BF_3 es el único que promueve la apertura del epóxido para la formación de **5**, **7** y **15**.