

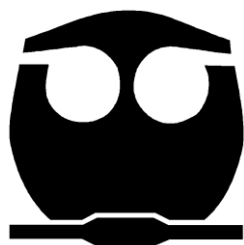


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Una reacción en cascada vía radicales
libres de adición/espirociclación sobre
un furano 2-sustituido.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO
P R E S E N T A :
RAÚL ORDUÑA PICÓN



MÉXICO, D.F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M. en C: José Manuel Méndez Stivalet
VOCAL: Dr: Eduardo Guillermo Delgado Lamas
SECRETARIO: Dr: Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
1^{er}. SUPLENTE: M. en C: Ana Adela Sánchez Mendoza
2^o. SUPLENTE: M. en C: Juan Gómez Dueñas

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Química, Departamento de Química Orgánica. Laboratorio 1-2.

ASESOR:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

SUSTENTANTE:

Raúl Orduña Picón

Índice

Índice.

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1 Definición y características de los radicales libres.....	2
2.2 Iniciadores de radicales.....	3
2.3 Química de los Xantatos.....	4
2.3.1 Importancia del trabajo de Barton y McCombie en la generación de precursores radicalarios.....	4
2.3.2 Zard: la abstracción plasmada en una poderosa herramienta radicalaria.....	7
2.3.3 Ventajas en el uso de los xantatos.....	9
2.4 Reacciones de adición radicalaria.....	10
2.4.1 Adición de radicales libres a sistemas aromáticos.....	10
2.4.2 Reacciones de ciclación.....	11
2.5 Reacciones en cascada vía radicales libres.....	12
2.6 Síntesis de espirociclos a través de radicales.....	15
2.7 La sieboldina A.....	17
3. Planteamiento e hipótesis.....	19
4. Objetivos.....	21
5. Resultados y discusión.....	22

Índice

5.1 Síntesis del xantato 57	22
5.2 Síntesis del ácido carboxílico 76	23
5.3 Síntesis de un derivado de la cetona 78	26
5.4 Reacciones dominó vía radicales libres para la síntesis de un espirociclo.....	27
6. Conclusiones.....	40
7. Parte experimental.....	42
7.1 Generalidades.....	42
7.2 Procedimientos generales y descripción espectroscópica.....	43
7.2.1 Preparación del xantato 57	43
7.2.2 Preparación del halogenuro 64	43
7.2.3 Preparación del reactivo de Grignard 75	44
7.2.4 Preparación del ácido carboxílico 76	44
7.2.5 Preparación del alcohol 79	44
7.2.6 Preparación de los ésteres 102 y 111	45
7.2.7 Preparación del éter 103	45
7.2.8 Preparación del reactivo de Grignard 107	46
7.2.9 Preparación del alcohol 108	46
7.2.10 Reacción en cascada vía radicales libres de adición/espirociclación en furanos 2-sustituidos.....	46
7.2.11 Espectroscopía.....	47

Índice

7.2.12 Anexos.....	50
--------------------	-----------

Abreviaturas

Abreviaturas

AIBN	Azobisisobutironitrilo.	IE	Impacto electrónico.
Bu	Butilo.	kcal	Kilocaloría.
Cat	Catalizador	M	Molaridad.
°C	Grados Celsius.	M ⁺	Ion molecular.
1,2-DBE	1,2-dibromoetano	Me	Metilo
1,2-DCE	1,2-dicloroetano.	MHz	Megahertz.
δ	Desplazamiento químico.	mL	Mililitro.
PDL	Peróxido de dilaurilo.	mmol	Milimol.
DMF	Dimetilformamida.	ppm	Partes por millón.
eq	Equivalente.	RMN- ¹ H y ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de proton y carbono 13.
Et	Etilo.	SET	Transferencia de un electrón.
g	Gramo.	THF	Tetrahidrofurano.

1. Introducción

El desarrollo de la síntesis orgánica ha tenido un avance muy importante en los últimos 60 años. El área tanto de la preparación de nuevas moléculas como la del desarrollo de metodologías sintéticas, han crecido a pasos agigantados. Si bien, a finales del siglo XIX y principios del XX la síntesis orgánica tenía un enfoque puramente cualitativo, es decir guardaba aún la fisonomía meramente empírica que había sentado las bases para el desarrollo de las ciencias en general, hoy en día esta rama tiene un campo de estudio muy amplio. Actualmente, el químico sintético es consciente de un buen número de los conceptos y propiedades que hay detrás de las moléculas, lo que le permiten planear de una manera consciente y sistematizada, secuencias sintéticas para preparar moléculas cada vez más complejas y con mayor eficiencia.

Sin lugar a dudas durante esta historia uno de los objetivos principales ha sido, es y seguirá siendo la búsqueda de metodologías capaces de formar enlaces carbono-carbono cada vez con mayor eficiencia. En este contexto, la química de radicales libres ofrece una alternativa efectiva y versátil. La antigua concepción de que las reacciones radicalarias no ofrecían ni ningún tipo de selectividad, eran difíciles de controlar y también difíciles de escalar, ha desaparecido completamente gracias al estudio detallado de un gran número de reacciones de este tipo. Los conocimientos derivados de estos estudios han dado como resultado el desarrollo de una gran variedad de reacciones que permiten obtener productos en altos rendimientos, con buena selectividad y normalmente bajo condiciones suaves.

2. Antecedentes

2.1 Definición y características de los radicales libres

Un radical libre es un tipo de intermediario reactivo que tiene un átomo o grupo de átomos que contiene un electrón desapareado.¹ Esta especie química no cumple con la regla del octeto. Además no posee carga alguna por lo que no presenta interacciones coulómbicas, y por consecuencia, no se solvata y su estabilidad no es afectada por la polaridad del disolvente.

En cuanto a la estructura de un radical se refiere, en particular centrado en un átomo de carbono; $R_3C\cdot$, ésta depende de la ubicación del electrón desapareado. Si éste se encuentra en un orbital p presentará una geometría trigonal plana (radical π). Por el contrario, si se encuentra en un orbital híbrido sp^3 , corresponderá a una geometría piramidal (radical σ). Es importante señalar que la estructura del radical libre está relacionada en gran parte por el tamaño y electronegatividad de los sustituyentes vecinos al carbono que lo soporta.¹

Una propiedad trascendental en los radicales libres es su estabilidad y por consecuencia su reactividad. Sabemos que los radicales libres son especies químicas altamente reactivas, por lo que normalmente tienen un tiempo de vida media muy corto. La neutralidad de los radicales libres hace que su estabilidad inherente no sea afectada grandemente por la electronegatividad de los sustituyentes vecinos. Es decir su estabilidad no se ve afectada por grupos donadores o aceptores de densidad electrónica (efectos polares o de campo).^{1,2}

Por otra parte existen dos maneras en las cuales los radicales pueden ser estabilizados, una es la hiperconjugación y la otra es por conjugación (efectos resonantes). Entendemos el primer fenómeno como la interacción de un orbital p (debido a la naturaleza del radical) con un par de electrones existentes en un enlace σ , adyacente a dicho orbital. Por otro parte, la conjugación es el traslape

¹ Parsons, A. F; An introduction to Free radical Chemistry, 1st ed, Blackwell Science.

² Bruice, P. Y; Organic Chemistry, 5th ed, Pearson Prentice Hall.

Antecedentes

del orbital p del radical con un par electrónico proveniente de un enlace π o en su defecto, un par de electrones no compartido de un átomo adyacente al radical.¹

2.2 Iniciadores de radicales

La generación de especies radicalarias es un aspecto clave para el desarrollo de esta química. Podemos dividir en cuatro grandes grupos la manera de producir radicales libres; esto en relación con el tipo de energía utilizada para romper los enlaces¹ y son: termólisis, fotólisis, radiólisis o por medio de un sistema redox.^{1,3}

Vía termólisis; para que una fragmentación homolítica suceda térmicamente a menos de 200 °C, es necesario que dentro de una molécula existan enlaces covalentes “débiles”, en el orden de menos de 40 kcal/mol. Dentro de este conjunto de moléculas se encuentran los azocompuestos, los peróxidos, los ésteres de nitrito y algunos compuestos organometálicos, entre otros.³ De estos, los diazocompuestos y los peróxidos se utilizan de manera más frecuente como iniciadores dentro de la química orgánica sintética (Tabla 1).³ Quizás el más popular de los compuestos diazo es el AIBN (azobisisobutironitrilo), que ofrece una excelente habilidad para descomponerse térmicamente por ruptura homolítica del enlace N-C. Esto se debe a que un radical alquilo terciario y estable por conjugación y una molécula de nitrógeno son generados a raíz de esta ruptura homolítica.¹ Dicho mecanismo se describe en el Esquema 1. Con lo que respecta a los peróxidos de diacilo, éstos poseen un enlace O-O “débil”; $\approx 125 \text{ kcal mol}^{-1}$, que al romperse homolíticamente genera radicales aciloxilo.³

³ Renaud, P; Sibi, M. P; Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1: Basic Principles, 1st ed. WILEY-VCH.

Antecedentes

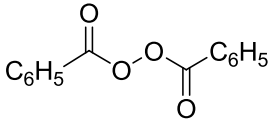
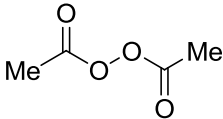
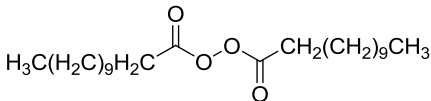
Iniciador.	Compuesto Principal.	Estructura	Temperatura de Ruptura homolítica
Azocompuesto	AIBN	$\begin{array}{c} \text{Me} \quad \quad \text{Me} \\ \quad \quad \\ \text{Me}-\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-\text{Me} \\ \quad \quad \\ \text{CN} \quad \quad \text{CN} \end{array}$	81 °C
Diacilperóxidos	Peróxido de benzoilo.		70 °C
	Peróxido de acetilo.		70 °C
	PDL.		90 °C

Tabla 1. Clasificación de los iniciadores más utilizados para la generación de radicales libres.

2.3 Química de los Xantatos

2.3.1 Importancia del trabajo de Barton-McCombie en la generación de precursores radicalarios

La reacción de desoxigenación de Barton-McCombie,⁴ como un método para la obtención de alcanos a partir de alcoholes, fue un antecedente fundamental en el desarrollo de la química de radicales libres. En particular, fue la base para el entendimiento de la reactividad y consecuentemente de la diversidad de aplicaciones sintéticas de los radicales libres. Obviamente, fue también el inicio de la química radical de los xantatos.

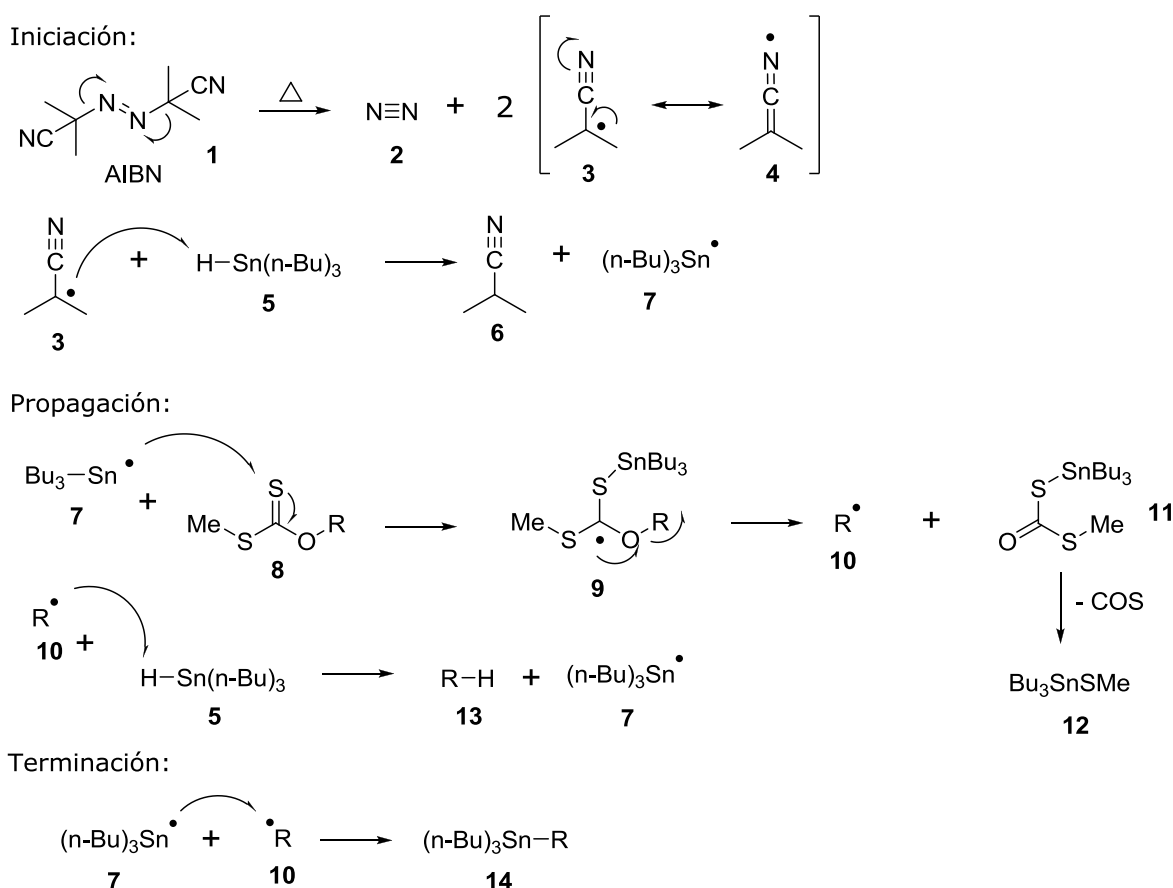
En la reacción de Barton-McCombie la buena afinidad entre el azufre y el estaño, fue empleada para promover una β -fragmentación de un enlace C-O dentro de una molécula de xantato.⁵ En el Esquema 1 se muestra el mecanismo por el cual se lleva a cabo dicha transformación. La reacción se inicia con la fragmentación

⁴ Barton, D. H. R.; McCombie. S. W; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, 1, 1574-1585.

⁵ Zard, S. Z; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672-685.

Antecedentes

del iniciador, en este caso el AIBN, para generar dos fragmentos radicales (**3**) y una molécula de nitrógeno. En seguida, uno de los fragmentos abstrae el hidrógeno del hidruro de estaño, para generar un radical estanilo (**7**). La formación de un enlace Sn-S por la reacción del tiocarbonilo con el radical estanilo, genera un nuevo radical (**9**), el cual es estabilizado por los tres heteroátomos que lo rodean. Una β -fragmentación finalmente libera el radical **10**, que se reduce por la abstracción del hidrógeno del estanano.



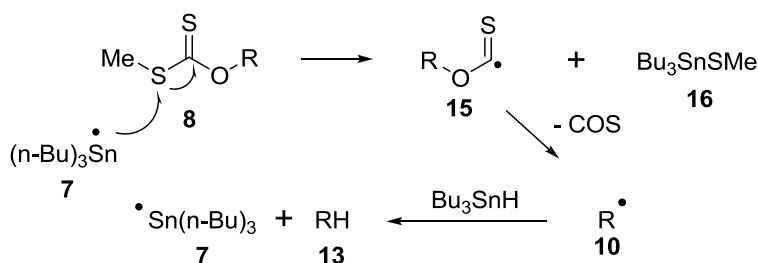
Esquema 1. Mecanismo de la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie.

Para que esta reacción sea eficiente, por lo general, el sustituyente R debe ser un alcano secundario, ya que los derivados primarios necesitan altas temperaturas de reacción, generando un rendimiento bajo. Los xantatos provenientes de alcoholes

Antecedentes

terciarios están expuestos a la eliminación de Chugaev.⁶ Los xantatos **8** generalmente se sintetizan a partir de los alcoholes correspondientes utilizando disulfuro de carbono, en medio básico con la posterior adición de yoduro de metilo.

Años más tarde, Beckwith y Barker⁷ observaron la formación de un radical alcoxitiocarbonilo por medio de experimentos de resonancia de espín electrónico. Esta evidencia sugería la posibilidad de un mecanismo alternativo en la reacción de desoxigenación (Esquema 2). Esta variante postulaba la ruptura homolítica del enlace C-S por la adición directa del radical estanilo (**7**) al azufre del sulfuro existente en el xantato (Esquema 2).³



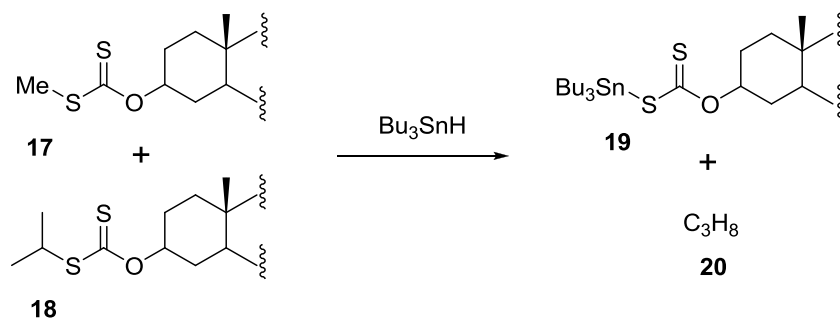
Esquema 2. Mecanismo alternativo propuesto por Beckwith y Barker.

Para resolver estos cuestionamientos, Bachi y Bosch⁸ llevaron a cabo una reacción de competencia entre el S-metilo y el S-2-propilo del colestanol, usando solo un equivalente de hidruro de tributilestano (Esquema 3).³ Se pensaba que si la adición del radical estanilo ocurría en el azufre del sulfuro, el grupo isopropilo presentaría un impedimento estérico mayor, haciendo más lenta la reacción en este derivado, con respecto a la reactividad del S-metilo. Por el contrario, si la adición del radical estanilo sucediera sobre el azufre del tiocarbonilo, la reacción sería de mucha más competencia, y la diferencia en las velocidades sería mínima (Esquema 3).

⁶ Chugaev L; *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3332.

⁷ Beckwith, A. L. J; Barker, P. J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 11, 683-684.

⁸ Bachi, M. D; Bosch, E; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, 1, 1517-1519.



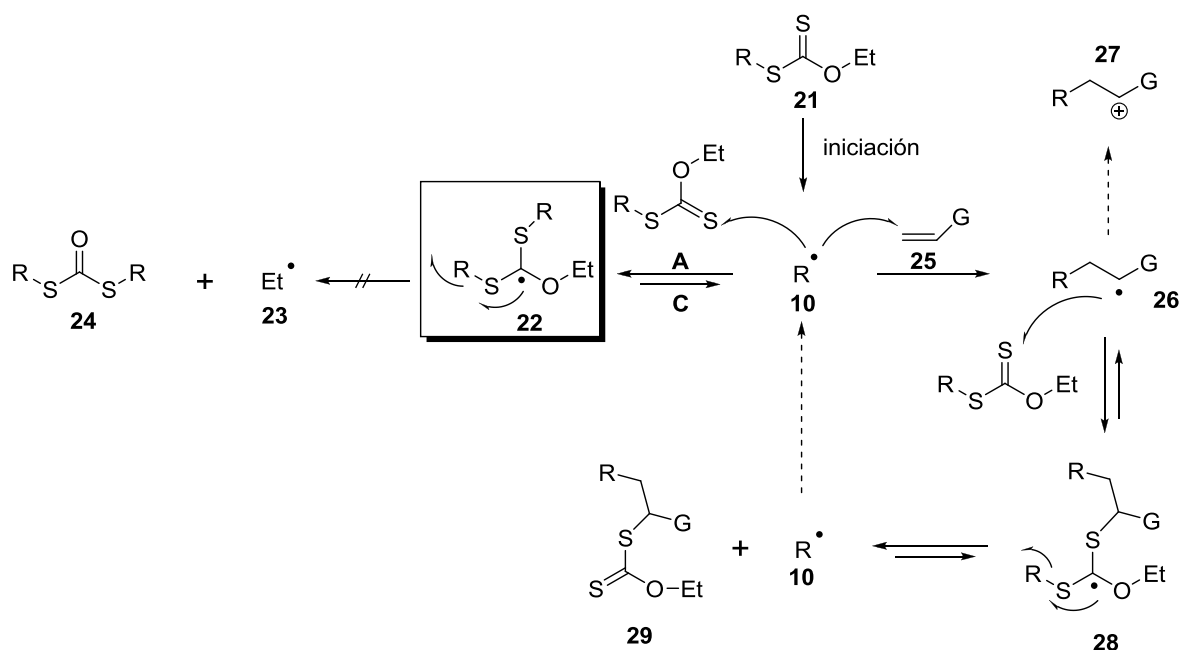
Esquema 3. Experimento por el cual Bachi y Bosch demostraron la regioselectividad de la reacción.

El resultado fue sorprendente, el colestano que esperaban como producto de la reacción de Barton-McCombie en el derivado de isopropilo no se formó, lo que se aisló fue propano. Gracias a este experimento se lograron conocer dos aspectos importantes: uno, que la adición del radical estanoilo al azufre del tiocarbonilo ocurre rápida y reversiblemente, y segundo, que el paso determinante en la velocidad de la reacción, es la β -fragmentación, ya sea del enlace C-O ó C-S. Es importante mencionar que la ruptura del enlace C-S es termodinámica y cinéticamente más favorecido cuando el radical procedente de dicho mecanismo, es de una estabilidad similar para las dos posibles fragmentaciones.⁵

2.3.2 Zard: la abstracción plasmada en una poderosa herramienta radicalaria

El potencial del trabajo de Samir Zard en el desarrollo de la química de los xantatos en la síntesis orgánica, es sorprendente. El Prof. Zard diseñó un proceso radicalario selectivo y considerablemente fácil de controlar. Dentro de esta metodología existen varios aspectos que es preciso señalar. Indudablemente, con los trabajos de Barton-McCombie y aquellos posteriores que ayudaron a la elucidación del mecanismo, lo que se debía encontrar subsecuentemente era un sistema por el cual se promoviera la ruptura del enlace C-S más débil, en lugar del enlace C-O del un grupo xantato. Dicha innovación la llevó a cabo Zard y colaboradores.⁵ El mecanismo de esta reacción se muestra en el Esquema 4.

Antecedentes



Esquema 4. Sistema ideado por Zard para la generación de radicales a través de xantatos.

Producto de un paso de iniciación y de la inexistencia de la β -fragmentación del tipo Barton-McCombie, debido a la mayor estabilidad relativa del radical formado a través de la ruptura C-S con respecto a la de C-O, el radical R^\bullet (**10**) promueve la propagación de la cadena a través de dos tipos de adiciones. Una de ellas, la más rápida, es la adición del radical R^\bullet al átomo de azufre del grupo tiocarbonilo del xantato inicial (**21**). Resulta ser que el xantato es más radicafilico que la olefina (**25**) en cuestión; además de que el radical **22** es terciario y estabilizado por los tres heteroátomos. La especie **22** es sin duda las más “virtuosa” de todas, ya que está impedida para llevar a cabo reacciones de dimerización y/o desproporción. Por otro lado está envuelta en una reacción reversible, que regenera el radical R^\bullet . Esta característica se suma a que la ruptura del enlace C-O produce un radical etilo, de mayor energía, y que este camino rompe un enlace más fuerte, C-O. Por lo tanto, la ruptura del enlace C-S que regenera el radical R^\bullet es la más probable. La reacción del radical **10** con el xantato precursor **21** es reversible y degenerada, esto es increíblemente útil sintéticamente, ya que la regeneración del radical R^\bullet

Antecedentes

incrementa su tiempo de vida media en la mezcla de reacción, favoreciendo la adición de dicha especie a olefinas no activadas.

Si el radical **10** se adiciona a una olefina (**25**), se genera un aducto radical **26**, el cual puede reaccionar con el xantato precursor dando como resultado un radical relativamente estable (**28**), que de nueva cuenta participa en un proceso reversible. Comparando las estabildades de los radicales formados a partir de las diferentes β -fragmentaciones, el radical R \cdot será el causante de la propagación de la cadena, ya que por cuestiones de planeación en el esquema sintético, se espera que sea más estable que **26**.⁵ Como se ilustra en el Esquema 4, el radical **26** puede ser oxidado al carbocatión **27**, en caso de que el iniciador involucrado sea un peróxido.⁹ En este caso dicho peróxido ya no solamente es un iniciador sino un reactivo como tal. De ser así es necesario adicionar una cantidad estequiométrica del mismo.

2.3.3 Ventajas en el uso de los xantatos

Los Xantatos ofrecen una excelente combinación en términos de reactividad, estabilidad y accesibilidad para la generación de radicales libres:⁵

- Los xantatos se pueden preparar fácilmente y de una manera barata mediante una reacción de sustitución nucleofílica, entre un halogenuro de alquilo y la sal de potasio del O-etil xantato (comercial).
- La nula aparición de metales pesados durante el proceso, hace que el método no esté relacionado con toxicidad alguna.
- Comparando este sistema con el de hidruros de estaño, los xantatos permiten la adición de radicales a dobles ligaduras no activadas o a sistemas aromáticos, ya que la reducción prematura no es posible bajo estas condiciones.
- No sólo los peróxidos pueden utilizarse como iniciadores, también los diazocompuestos y la combinación de oxígeno y trietilborano. Otra alternativa de iniciación puede ser la fotoquímica.

⁹ Zard S. Z; Quiclet-Sire B; *Pure Appl. Chem.* **2011**, Vol. 83, 3, 519-551.

Antecedentes

- Existe una amplia tolerancia para varios grupos funcionales, logrando la obtención de diversas estructuras.
- En cuanto al disolvente empleado para llevar a cabo las transformaciones, se encuentra el 1,2-dicloroetano, pero pueden utilizarse otros disolventes, como benceno, tolueno y clorobenceno, entre otros.

2.4 Reacciones de adición radicalaria

Se sabe que los radicales centrados en un átomo de carbono, pueden adicionarse a una amplia gama de compuestos insaturados para formar un nuevo enlace carbono-carbono. Dentro de esta clase de reacciones se encuentran las de tipo inter e intramolecular. Las velocidades de adición de cada reacción dependen principalmente de la naturaleza del radical y del sistema π involucrado.¹

2.4.1 Adición a anillos aromáticos

Con respecto a las adiciones intramoleculares es necesario hacer la diferencia entre la adición de una radical libre sobre un alqueno o sobre un anillo aromático. Resulta ser que la segunda reacción es más lenta que la primera, esto se debe a la estabilidad del sistema π aromático que se pierde por la adición.¹

Cuando el radical se adiciona a un sistema aromático, se generará otro radical estabilizado por conjugación. Como se mencionó anteriormente, dado que este radical está conjugado, es posible que el iniciador, en un caso general el peróxido, actúe como reactivo y promueva la oxidación de dicho radical al correspondiente carbocatión; que al igual que el radical estará estabilizado por conjugación. La oxidación, como se puede ver, genera el intermediario conocido como complejo sigma, análogo a una reacción de sustitución electrofílica aromática. Por lo tanto, la pérdida de un protón regenera la aromaticidad del sistema inicial.

Las reacciones de adición intramolecular a anillos aromáticos pueden ser usadas para construir policiclos y generar ya sea un anillo de 5, 6 o 7 miembros.^{1,3}

Es importante señalar que la reacción de adición de un radical a un anillo

Antecedentes

aromático tiene un carácter reversible, ya que la regeneración del radical de partida da pie a la rearomatización del sistema.¹

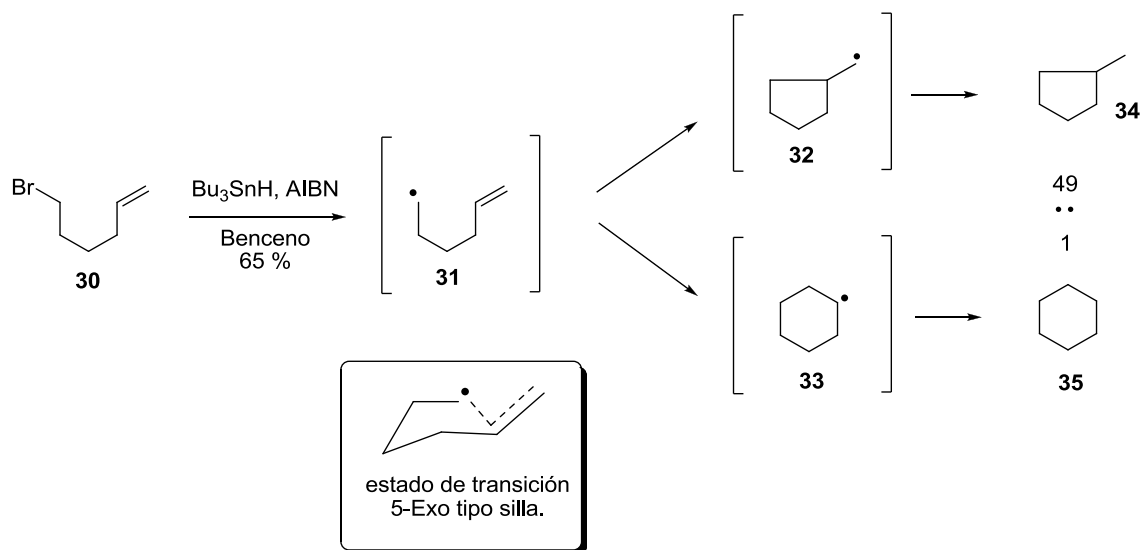
2.4.2 Reacciones de ciclación

Las ciclaciones de radicales libres son una de las principales aplicaciones sintéticas. Mediante la planeación adecuada de los precursores se pueden llevar a cabo las ciclaciones para obtener mono y policiclos por lo regular en buenos rendimientos. Las ciclaciones, se pueden llevar a cabo mediante distintos métodos.

Para la síntesis de ciclos de 5 o 6 miembros, las reacciones de radicales resultan ser una de las más eficaces, dado que los estados de transición de 5 o 6 miembros son fácilmente alcanzados.¹

En la ciclación de los radicales hexenilos, en particular los radicales 5-hexen-1-ilo, el producto formado mayoritariamente es el ciclopentano. En el Esquema 5¹ se ilustra un ejemplo. La preferencia de la ciclación 5-*exo* sobre la 6-*endo* puede explicarse por efectos cinéticos y estereoelectrónicos, ya que el átomo donde se encuentra el radical está más cerca del carbono interno de la doble ligadura. Adicionalmente el estado de transición para formar el anillo de cinco miembros adoptará una conformación de pseudosilla.

Antecedentes



Esquema 5. Ejemplo de una reacción de ciclación intramolecular en donde la formación del anillo de 5 miembros es favorecida.

2.5 Reacciones en cascada vía radicales libres

Dentro de la síntesis orgánica, existen dos cuestiones a las que se debe dar una respuesta cuando se planea una ruta sintética, ya que de esto depende el éxito experimental de la misma; estas son: ¿qué compuesto vamos a preparar? y la más importante, ¿cómo podemos hacerlo?. Actualmente, con lo que respecta a la segunda pregunta, debemos pensar y hacer que la síntesis sea eficiente, es decir, que haya un incremento substancial en la complejidad molecular en cada transformación planteada.¹⁰

Un proceso “normal” de síntesis orgánica es a través de una serie de pasos para lograr la formación de enlaces individuales en una molécula, realizando el procedimiento experimental necesario después de cada transformación. Por el lado contrario, la síntesis “moderna” implica la búsqueda de procedimientos que proporcionen la formación de varios enlaces; C-C, C-O o C-N, en un solo proceso. Una clase de reacciones de este tipo se conocen como dominó (tándem) o en

¹⁰ Tietze L. F; Brasche G; Gericke K. M; Domino Reactions in Organic Synthesis, 1st ed, WILEY-VCH

Antecedentes

cascada, las cuales involucran la formación de dos o más enlaces dentro de una reacción bajo las mismas condiciones. Cada transformación sucede siempre y cuando la funcionalización en particular que antecede a ésta se logre.^{10,11}

Indudablemente, las reacciones en cascada se pueden encontrar en la naturaleza.⁸ Algunos alcaloides, terpenos y esteroides son biosintetizados a través de procesos en cascada.

Cabe señalar que las reacciones en cascada pueden llevarse a cabo a través de procesos iónicos, radicalarios y pericíclicos entre otros. Una reacción en cascada puede ocurrir inter y/o intramolecularmente. Esta última involucra una cantidad variable de sustratos añadidos, es decir, entre más pasos intermoleculares presente la secuencia, más reactivos pueden ser condensados al mismo tiempo. Este factor es importante para el químico orgánico sintético, ya que debe tomar en cuenta el aumento de los problemas de selectividad en cada transformación.¹⁰

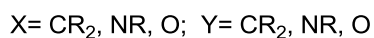
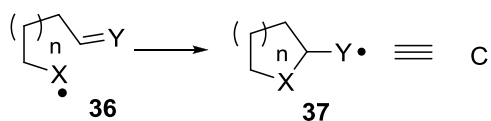
Generalmente, los procesos en cascada vía radicales libres involucran etapas de reacción intramoleculares, por lo que la etapa de propagación casi siempre es unimolecular. Para catalogar a una reacción de radicales en cascada, es una regla excluir a la iniciación y terminación en la cadena.¹¹

En cuanto a las velocidades de reacción se refiere dentro de una reacción dominó, los arreglos o reordenamientos deben ser más rápidos en comparación con los pasos de terminación.

En cuanto a la clasificación de las ciclaciones se refiere, existe una en particular que nos compete, esta es la que se expresa con la letra C (Esquema 6). Para ser catalogada, se debe tomar en cuenta el tamaño del anillo formado, escribiendo el número de carbonos que lo forman y el tipo de cierre que está implicado; exo, denotado con una "x" y endo, simbolizado por la letra "n". Todos estos símbolos son colocados como superíndice en la letra C, de tal forma que C⁶ⁿ pertenece a una ciclación 6-*exo*.^{7,8}

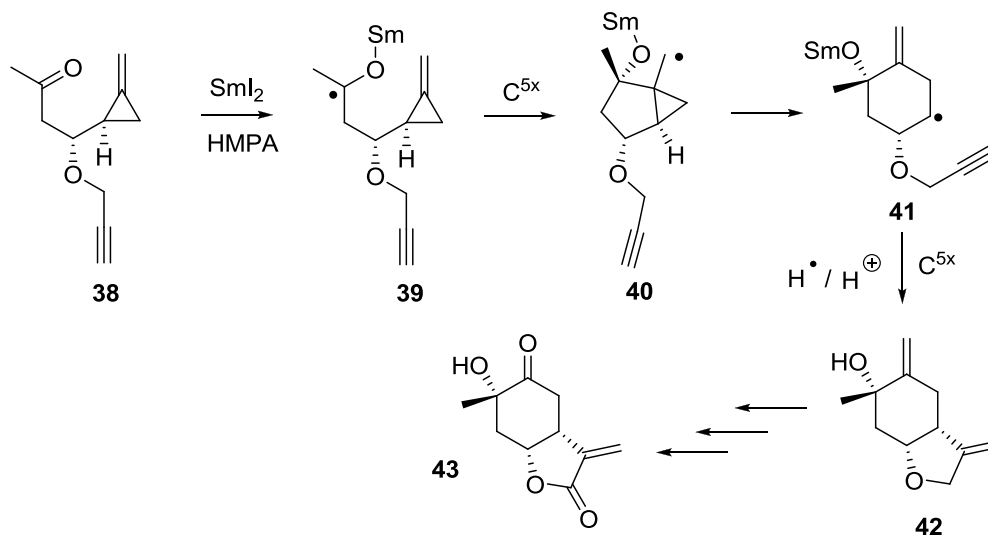
¹¹ McCarroll A. J; Walton J. C; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2224-2248.

Antecedentes



Esquema 6. Reacción general de una ciclación vía radicales libres del tipo 5-*exo*.

Como ejemplo de una reacción en cascada que implica ciclaciones de este tipo, se presenta un proceso utilizado en la síntesis parcial de la paeonilactona B (Esquema 7).¹²



Esquema 7. Ejemplo de una reacción C^{5x} para la síntesis de un producto natural.

Como podemos observar en el esquema 7,¹¹ la cascada radicalaria involucra 3 pasos, de los cuales dos de ellos son ciclaciones del tipo 5-*exo*, gracias a esta cascada fue posible sintetizar un intermediario adecuado para llegar a la lactona de interés.¹²

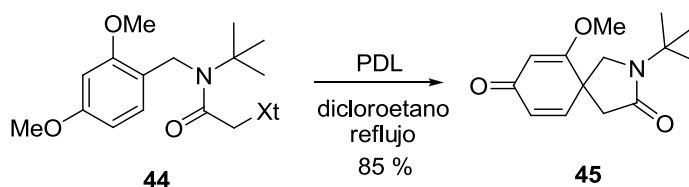
¹² Boffey, R. J; Santagostino, M; Whittingham, W.G; Kilburn, J. D; *Chem. Commun.* **1998**, 17, 1875-1876.

2.6 Síntesis de espirociclos a través de radicales^{13,14}

Un método interesante para la construcción de estructuras espirocíclicas, es la adición intramolecular de radicales libres del tipo *ipso*, sobre sistemas aromáticos. La espirociclación radical sobre furanos¹³ y p-MeO-bencenos¹⁴ genera los correspondientes espirociclos. Después de la adición del radical, la nueva especie generada resulta ser un aducto radical estabilizado, el cual mediante una oxidación genera las espiro-dienonas correspondientes (Esquema 8).

El desarrollo de reacciones de ciclación radical sobre sistemas aromáticos, seguida de la rearomatización del sistema¹³ ha permitido la construcción de una amplia gama de sistemas fusionados. Por el contrario, las ciclaciones del tipo *ipso* las cuales causan la ruptura de la aromaticidad del anillo, no se han explotado mucho sintéticamente. Sin embargo, se sabe que derivados del benceno, pirrol, furano, índoles y benzofuranos son susceptibles a este tipo de reacciones.^{13,14}

Recientemente, en el grupo de investigación del Dr. Miranda se han ensayado este tipo de reacciones, en particular con derivados de p-MeO-*N*-bencilacetamidas y *N*-fenetilacetamidas, para generar ciclohexadienonas azaespirocíclicas¹⁴. Un ejemplo de esta reacción se muestra en el Esquema 8.



Esquema 8. Síntesis de un espirociclo vía una reacción de ciclación radical oxidativa tipo *ipso*.¹¹

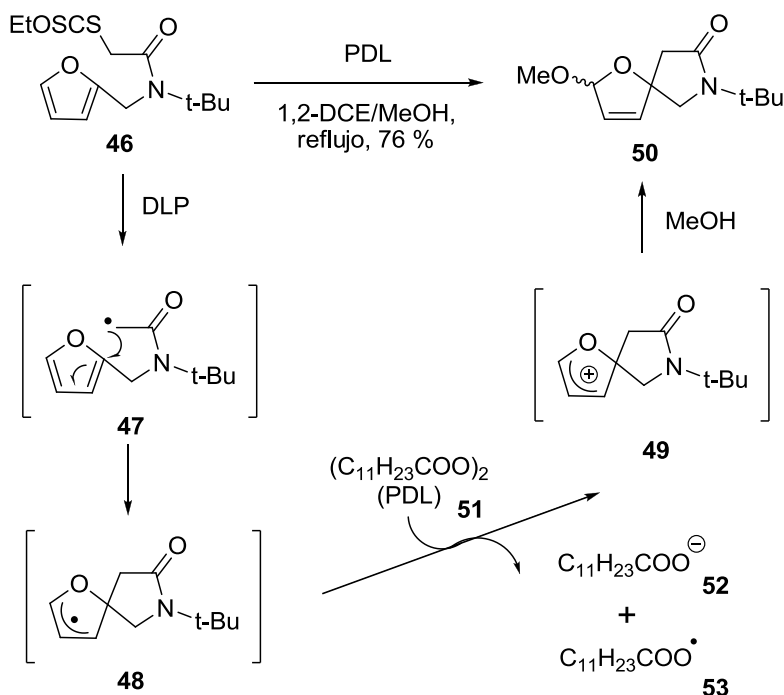
Algunos furanos sustituidos pueden participar en una adición radicalaria *ipso* para producir una estructura espirocíclica según lo descrito por Zard y colaboradores.¹³

¹³ Zard S. Z; Guindeuil S; *Chem. Commun.* **2006**, 6, 665-667.

¹⁴ Ibarra, R. T. R; Gámez, M. R; Miranda, L. D; *Chem. Commun.* **2007**, 33, 3485-3487.

Antecedentes

Esta característica reactiva de los furanos abre un camino hacia la síntesis de diversos espirociclos, ya que el método general para construirlos solía ser por electrosíntesis¹⁵ o por una reacción viníloga de Mannich de 5-alcóxifuranos.¹⁶ El proceso de ciclación *ipso* descrito por el grupo de Zard permite la construcción de espirolactonas.¹³ La reacción se llevó a cabo utilizando un xantato presente en la posición 2 del furano. El Esquema 9 muestra dicha reacción.



Esquema 9. Reacción de espirocilación intramolecular para la formación de espirolactamas a partir de un furano 2-sustituido.

La reacción se llevó a cabo haciendo reaccionar el xantato **46** y utilizando cantidades estequiométricas de PDL, el cual no solo actúa como iniciador de la reacción, sino también como oxidante. Al adicionarse el radical **47** de forma *ipso* al heterociclo aromático, se genera el radical **48**. Ante estas condiciones, el radical es oxidado generando un carbocatión **49**, que también es estabilizado por

¹⁵ Mihelcic, J; Moeller, K. D; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9106.

¹⁶ Martin, S. F; Bur, S. K; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7641.

Antecedentes

conjugación. Luego entonces existe una reacción de solvólisis, ya que el metanol presente en la mezcla de reacción se adiciona nucleofílicamente al sitio electrofílico, generando la espirolactama **50**.

2.7 La sieboldina A

En el año 2003, Kobayashi y su grupo de investigación reportaron el aislamiento de la sieboldina A (Figura 1), a partir de un musgo de la clase *Lycopodium sieboldii*. Este alcaloide de tipo *Lycopodium* presenta actividad biológica como un potente inhibidor de la acetilcolinesterasa.¹⁷ La singularidad de su estructura y sus propiedades biológicas hacen de esta molécula un interesante objetivo sintético.¹⁷

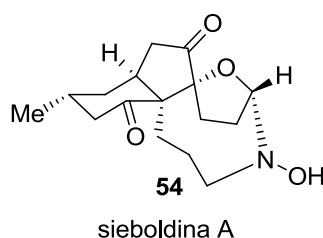


Figura 1. Estructura del producto natural sieboldina A.

La estructura de la sieboldina A consiste en un sistema tetracíclico de anillos fusionados; estos son: azaciclononano; el cual contiene un grupo *N-hidroxi*, una ciclohexanona, una ciclopentanona y un tetrahydrofurano. Esta estructura así como también los grupos funcionales presentes en ella, eran desconocidos no sólo en productos naturales, sino también en la literatura química en su conjunto.¹⁸ En este trabajo inicial se describe también una síntesis, la cual parte de otro producto natural; la alopecuridina.¹⁷

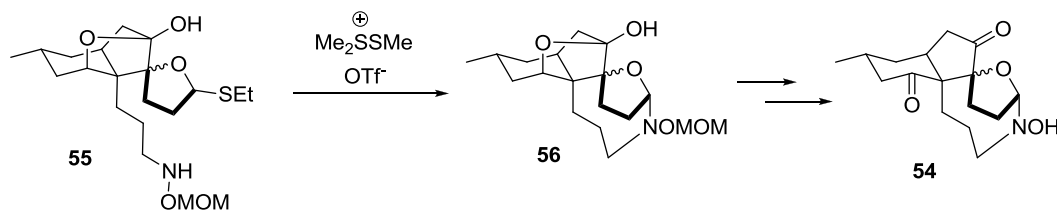
Con lo que respecta a la síntesis total de este producto natural, solo hay en la literatura un trabajo reportado, éste pertenece a Overman y colaboradores, y fue

¹⁷ Hirasawa, Y; Morita, H; Shiro, M; Kobayashi, J; *Org. Lett.* **2003**, Vol. 5, No. 21.

¹⁸ Canham, M. S; France, D. J; Overman, L. E; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7876-7877.

Antecedentes

descrita en 2010.¹⁸ Dos pasos claves de esta síntesis se muestra en el Esquema 10.

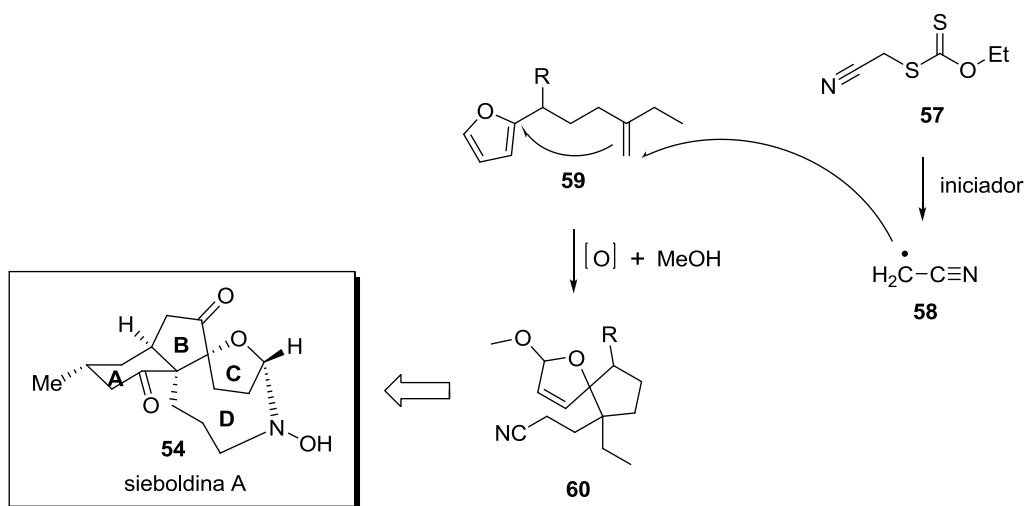


Esquema 10. Esquema general de la síntesis total de la (+)-sieboldina A.

Esta síntesis total contiene 20 pasos partiendo de la (3a*S*,6a*R*)-tetrahidrociclopenta[b]furan-2-ona, como intermediario clave y fue necesario sintetizar una *cis*-hidrindanona a partir de una reacción de activación de un alquino catalizada por Au(I) para promover una secuencia de ciclación pinacolica.¹⁸ Por último, la síntesis del anillo N-hidroxiaciclono-nano fue a partir de un precursor tioglucósido **55** que dio lugar a la formación de **56** ya con el anillo D ensamblado.¹⁸

3. Planteamiento e hipótesis

En el presente trabajo se plantea que el sistema espirocíclico B-C presente en la sieboldina A, se puede construir utilizando una reacción domino vía radicales libres. Debido al pobre carácter aromático del furano, en comparación con otros heterociclos y la facilidad que tiene para llevar a cabo reacciones de tipo *ipso*, en cuanto a una adición intramolecular de un radical, suponemos que se puede llevar a cabo una reacción domino de adición/espirociclación sobre el furano 2-sustituido **59**, como se muestra en el Esquema 11.



Esquema 11. Plan sintético basado en una reacción domino de adición/espirociclación sobre un furano 2-sustituido.

Teniendo como marco teórico que los xantatos generan radicales libres eficientemente, se plantea que el derivado de acetonitrilo **57** es la materia prima adecuada para nuestro estudio.

Mecánicamente, se plantea que inicialmente se genere el radical a partir del xantato **57**. Este radical se adicionará sobre la doble ligadura terminal y, generará un radical terciario que inmediatamente se ciclará en la posición *ipso* del anillo de

Planteamiento e hipótesis

furano. A través de una oxidación del radical y la adición de una molécula de metanol se generará el sistema espirocíclico deseado **60**.

4. Objetivos

Objetivo general

- Desarrollar una metodología para construir el sistema espirocíclico B-C de la sieboldina A, usando una reacción de Minó vía radicales libres de adición/espirociclación.

Objetivos particulares

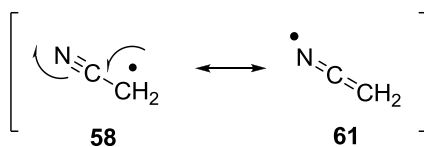
- Preparar el xantato **57**, llevando a cabo una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular, entre la sal de potasio del ditiocarbonato de O-etilo y un halogenuro derivado del acetonitrilo.
- Sintetizar la cetona **78** por medio de una acilación de Friedel-Crafts a partir del haluro de ácido **77** y el furano.
- Encontrar las mejores condiciones experimentales para llevar a cabo la reacción de Minó de adición/espirociclación, teniendo como reactivos la olefina **78** y el xantato **57**.

5. Resultados y discusión

5.1 Síntesis del xantato 57

El primer pasó en la ruta sintética para construir el sistema espirociclico deseado, fue preparar el xantato derivado del acetonitrilo.

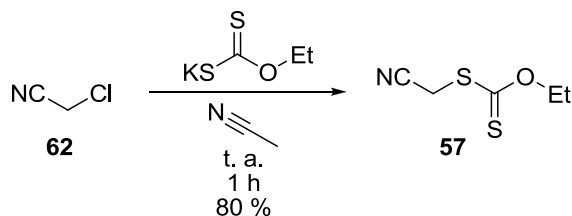
Dado que uno de los métodos para la preparación de xantatos es a través de una reacción de sustitución nucleofílica, se decidió buscar un haluro derivado del acetonitrilo para que reaccionara con la sal de xantato de potasio comercial. Por lo tanto, el cloroacetonitrilo, que es comercialmente disponible, fue la opción más apropiada para este fin. La decisión de escoger el cloroacetonitrilo no sólo fue por su disponibilidad, este reactivo también contiene el grupo funcional ciano, que por reducción proporcionaría la cadena lateral con el átomo de nitrógeno para la eventual construcción del anillo D de la sieboldina A. De igual manera, el radical **58**, que se genera a partir de este reactivo, está estabilizado por resonancia, propiedad que se requiere para utilizarlo en la química de xantatos (Esquema 12).



Esquema 12. El radical resultante de la fragmentación homolítica del enlace C-S del xantato es estabilizado por conjugación.

La reacción para preparar el xantato **57** se ilustra a continuación y se llevó a cabo en 80 % de rendimiento, mezclando los dos reactivos en acetonitrilo como disolvente y agitando una hora (Esquema 13).

Resultados y discusión

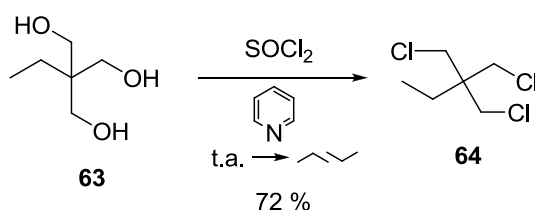


Esquema 13. Preparación del xantato derivado de acetonitrilo.

5.2 Síntesis del ácido carboxílico 76

Sin duda alguna, un reto interesante en el avance de la ruta sintética, fue preparar el ácido carboxílico apropiado, tal que después de transformarlo a un halogenuro de ácido, llevará a cabo una reacción de Friedel-Crafts con el furano y generará el sustrato **78**.

Teníamos claro que dentro de la estructura de este ácido debía existir un alqueno para la posterior reacción vía radicales libres. Para esto se inició con el triol **63**, sobre el cual se llevó a cabo una polisustitución nucleofílica, con cloruro de tionilo¹⁹ para generar el tricloruro **64** (Esquema 14).

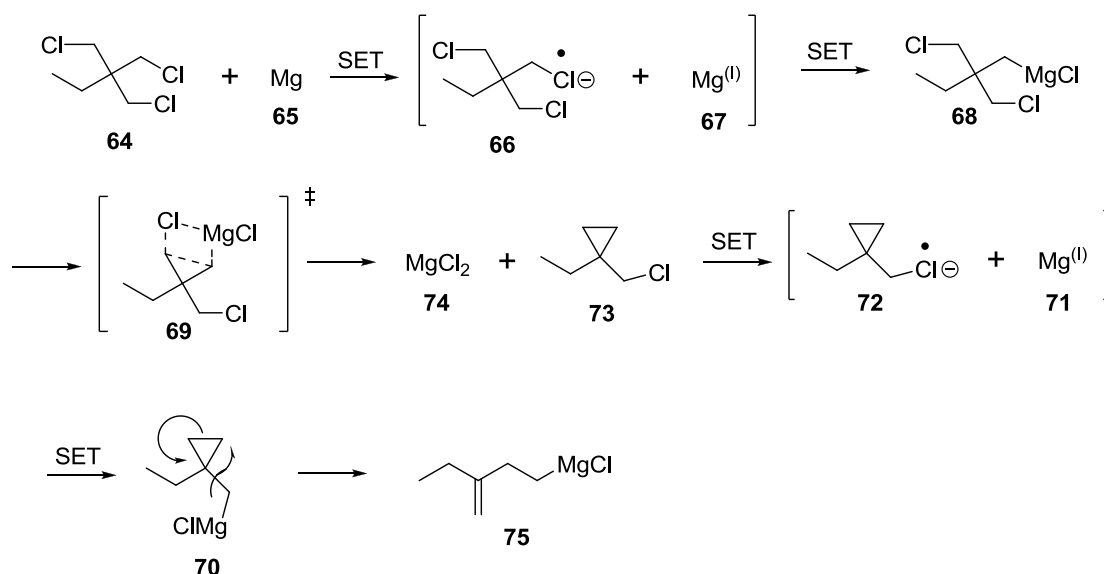


Esquema 14. Síntesis del trihaluro **64** a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular.

¹⁹ Baer, F; Fischer, H. O. L; *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 944-946.

Resultados y discusión

Con el triclورو **64** en las manos, éste se trato con magnesio, lo que provocó que se generara inicialmente el intermediario de Grignard **68**, mediante una transferencia electrónica. Posteriormente, este organomagnesiano se cicla al ciclopropano **73**, que nuevamente reacciona con magnesio para formar el reactivo de Grignard **70**. En seguida esta molécula se reordena abriendo el ciclopropano para generar la olefina **75** (Esquema 15).²⁰

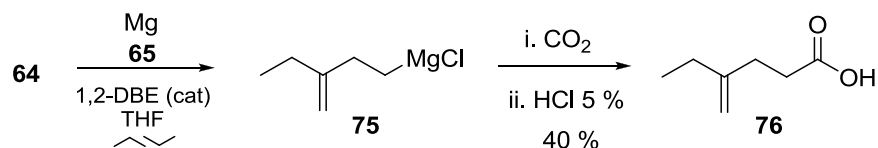


Esquema 15. Mecanismo por el cual el trihaluro **64** es transformado a **75**.

El tratamiento del intermediario **75** primero con CO₂ y luego con ácido clorhídrico, proporcionó el ácido carboxílico **76** con la olefina disustituida adecuada para la reacción radical. Se eligió esta olefina con la presencia del sustituyente etilo: primero porque daría lugar a un radical terciario y segundo porque en nuestro laboratorio ya se tenía experiencia en la preparación del ácido **76** (Esquema 16).

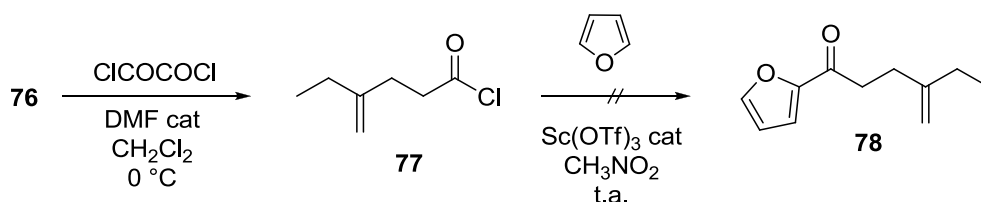
²⁰ McCaffery, E. L.; Shalaby, S. W; *J. of Organomet. Chem.*, **1967**, 8, 17-27.

Resultados y discusión



Esquema 16. Síntesis del ácido carboxílico 76.

Una vez sintetizado **76**, procedimos con la reacción de acilación del furano²¹ vía la formación del cloruro de acilo **77**. Se suponía que esta reacción se llevaría a cabo fácilmente utilizando un ácido de Lewis apropiado. Sin embargo, el uso de triflato de escandio como ácido de Lewis falló para generar la cetona **78** (Esquema 17).

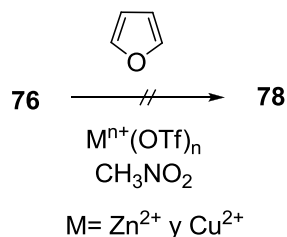


Esquema 17. Intento de reacción de acilación de Friedel-Crafts sobre el furano.

Inicialmente, se pensó que el problema radicaba en el ácido de Lewis seleccionado, así que se llevaron a cabo algunos intentos cambiando el metal de transición, sin embargo ni el triflato de Zn^{2+} ni de Cu^{2+} generaron resultados satisfactorios (Esquema 18).

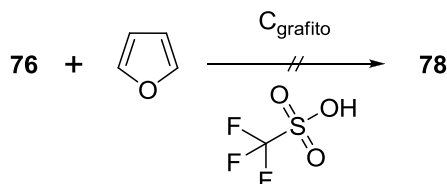
²¹Komoto, I; Matsuo, J; Kobayashi, S; *Topics in Catalysis*, **2002**. Vol 19. No. 1, 43-47.

Resultados y discusión



Esquema 18. Variación en los triflatos para llevar a cabo la reacción de acilación sobre el furano.

Este resultado nos llevó a replantear el método de obtención de la cetona **78**. La idea fue alejarse lo menos posible de la ruta original. Otra metodología de acilación que se intentó, fue una que involucra grafito como adsorbente (una superficie que posee un arreglo para el flujo de electrones, ya que posee una hibridación y estructura plana similar al benceno) de los compuestos involucrados y ácido triflico²², sin embargo, bajo estas condiciones tampoco se obtuvo el producto esperado (Esquema 19).



Esquema 19. Ensayo alternativo para producción de la cetona **78**.

En vista de estos resultados negativos, decidimos buscar un camino alternativo para la preparación de nuestro intermediario clave.

5.3 Síntesis de un derivado de la cetona **78**

Analizando los resultados que se tenían hasta este momento, nos percatamos que la generación del reactivo de Grignard **75** era muy eficiente, además que dicha

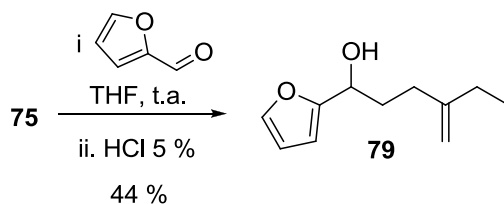
²² Sarvari, M. H; Shargi, H; *Synthesis*, **2004**, 13, 2165-2168.

Resultados y discusión

especie contenía en su estructura el alqueno deseado. La pregunta planteada fue: ¿qué otro sustrato podría ser utilizado para la condensación del compuesto organomagnesiano? Dicha molécula debía ser un escalón para el avance en la obtención del espirociclo de interés. Con base a esto decidimos llevar a cabo la adición nucleofílica del organomagnesiano sobre el furfural, un compuesto barato y fácil de manejar.

Aunque la cetona estaba en nuestros planes, el alcohol **79**, resultado de la nueva reacción propuesta, era un excelente derivado para seguir con nuestras intenciones, ya que con una reacción de oxidación podíamos llegar de una manera indirecta a la cetona original.

La reacción se llevo a cabo adicionando el organomagnesiano sobre una disolución del furfural en THF, para generar el alcohol esperado **79** en rendimiento modesto, después de un tratamiento ácido (Esquema 20).



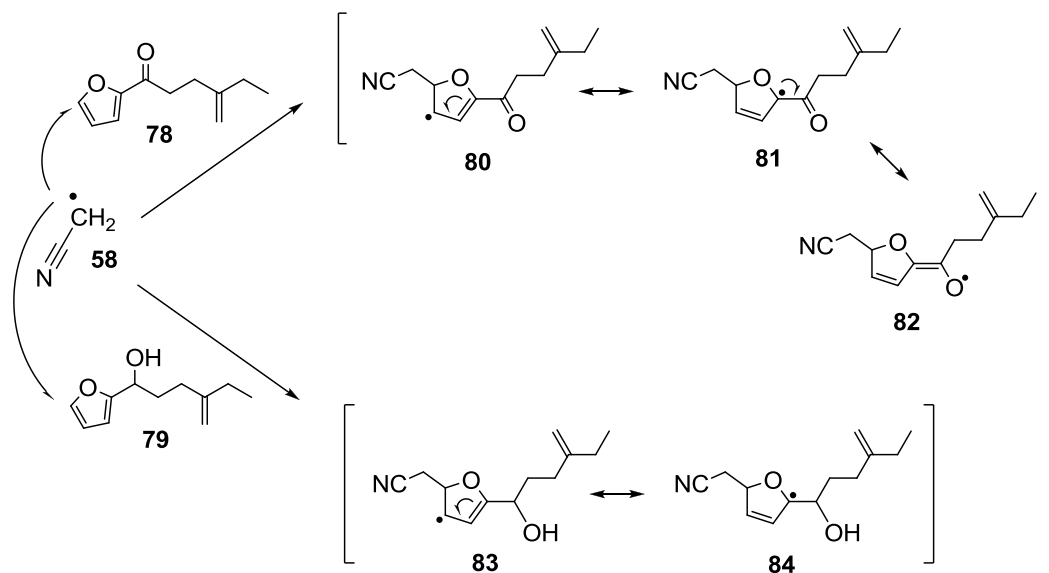
Esquema 20. Condensación del reactivo de Grignard **75** con el furfural.

5.4 Reacciones dominó vía radicales libres para la síntesis de un espirociclo

Hasta este momento se contaba con las dos “piezas” claves para el desarrollo de nuestro trabajo; el xantato **57** y la olefina **79**. Con estas materias primas nos dimos a la tarea de iniciar los ensayos de la reacción dominó, que habíamos planteado. Un pequeño análisis de reactividad entre las olefinas **78** y **79**, nos sugería que posiblemente la ceto-olefina **78**, podría “atrapar” el radical en la posición 5 del

Resultados y discusión

heterociclo aromático (reacción observada anteriormente en nuestro laboratorio).²³ Por esta razón decidimos iniciar el estudio con la olefina **79** que contiene el alcohol en lugar de la cetona (Esquema 21). Se sabe que la adición de un radical a una doble ligadura es termodinámicamente más favorable, que a un sistema aromático. Sin embargo, en nuestro caso el anillo aromático es un derivado del furano, de los heterociclos aromáticos el menor en cuanto aromaticidad se refiere. En este contexto, el compuesto **78** posee un sustituyente electroattractor que lo hace susceptible a una adición en la posición 5. Esto se debe a que el nuevo radical **80**, puede ser estabilizado por conjugación con 5 centros de dispersión, comparado con el mismo radical proveniente de la adición sobre el alcohol **79**, que presenta solo 3 centros (Esquema 21).



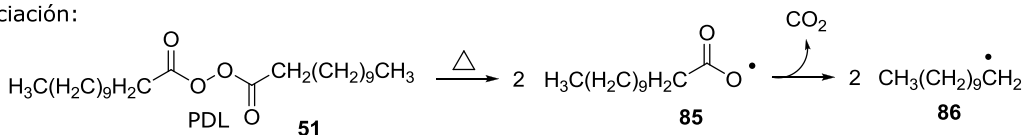
Esquema 21. La quimioselectividad del radical acetonitrilo en los dos posibles escenarios.

Con fines didácticos, describiremos a continuación el mecanismo por el cual se plantea la formación del espirociclo esperado **96** (Esquema 22).

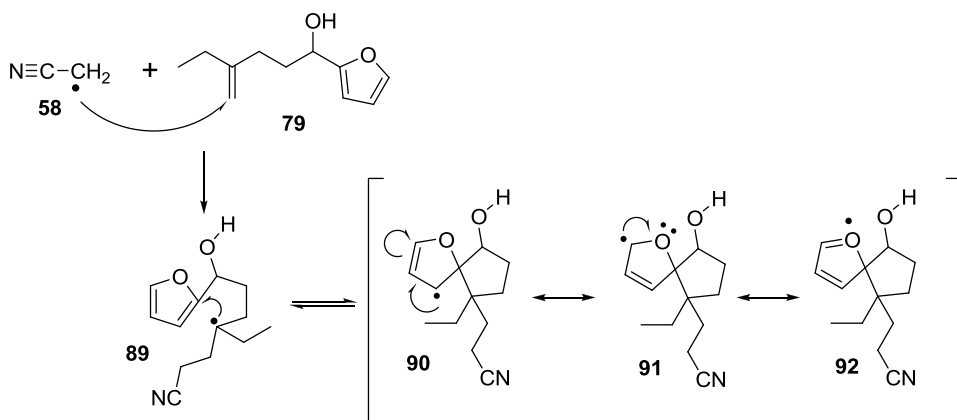
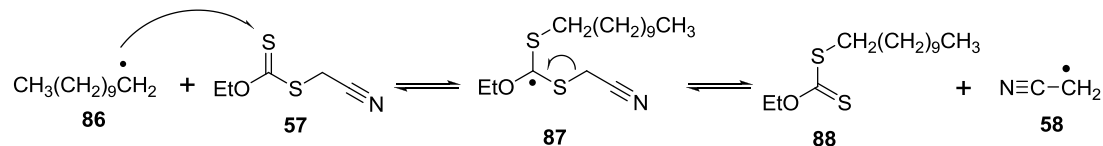
²³ Osornio, Y. M; Cruz-Almanza, R; Jiménez-Montaño, V; Miranda, L. D; *Chem. Commun.* **2003**, 18, 2316.

Resultados y discusión

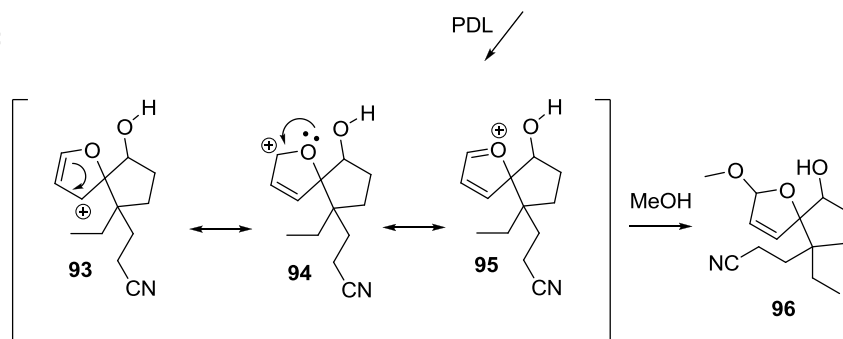
Iniciación:



Propagación:



Terminación:



Esquema 22. Mecanismo de reacción propuesto de la reacción en cascada de adición/espirociclación.

La reacción se inicia con la fragmentación del PDL que genera 2 radicales undecilo **86**. Uno de estos radicales se adiciona sobre el azufre del tiocarbonilo para generar el radical del acetonitrilo, vía el radical **87**. Este radical (**58**) se adiciona a la doble ligadura y genera el radical terciario **89**, que inmediatamente se cicla y genera el radical estabilizado **90**. La oxidación de **90** y el atrapamiento del carbocatión así generado, finalmente proporcionaría el espirociclo **96**.

Resultados y discusión

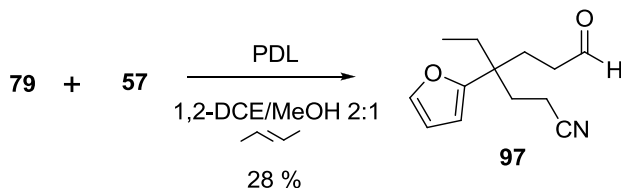
Con base a este análisis, decidimos poner en marcha nuestro ensayo de reacción dominó. Para ello hicimos reaccionar la olefina **79** con el xantato **57**. Dadas las características del radical generado a partir de la espirocilación, el iniciador elegido fue PDL, ya que éste no sólo inicia la reacción de radicales libres sino que también se comporta como un oxidante en el medio.¹³ Otra condición en nuestro experimento era poner una mezcla de disolventes, tal que, uno de ellos llevara a cabo una reacción de solvólisis al adicionarse nucleofílicamente al carbocatión generado. Dicho carbocatión proviene de la oxidación del radical producido por la espirocilación.¹³

Después de llevar a cabo la reacción y con base a la evidencia espectroscópica del producto obtenido, se llegó a la conclusión de que el producto formado había sido el aldehído **97**, que aunque muy interesante por todas las transformaciones transcurridas para su formación, no era el espirociclo que nosotros esperábamos (Esquema 23).

En el espectro de RMN-¹³C del producto aislado se puede apreciar la presencia de un carbono cuaternario y la existencia de un aldehído dentro de su estructura. En su espectro de RMN-¹H se aprecia una señal como triplete en 9.65 ppm con una constante de acoplamiento de 1.2 Hz, que nos da la evidencia de la presencia de un hidrógeno de aldehído, vecino a un grupo metileno. La presencia de tres señales en 7.34, 6.28 y 6.07 ppm acopladas entre ellas y muy similares a las observadas en la materia prima, sugiere la presencia de un anillo de furano sustituido en la posición 2. En 2.34-1.81 ppm aparece una señal múltiple, que integra para ocho hidrógenos y que incluyen las señales para los protones de cuatro de los metilenos en la molécula. En 1.69-1.60 ppm aparece otra señal múltiple que integra para dos hidrógenos y corresponderá al metileno restante. A 0.79 ppm aparece un triplete con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz, que confirma la presencia de un grupo metilo vecino a un metileno. En el espectro de infrarrojo se puede apreciar una banda en 2247 cm⁻¹ que implica la presencia de un grupo nitrilo y una banda característica de un grupo carbonilo en 1723 cm⁻¹, que junto con la resonancia de Fermi en 2726 cm⁻¹ particular de los aldehídos nos

Resultados y discusión

sugiere la estructura **97**. El ion molecular en el espectro de masas aparece en m/z 219 que corresponde al peso molecular esperado.

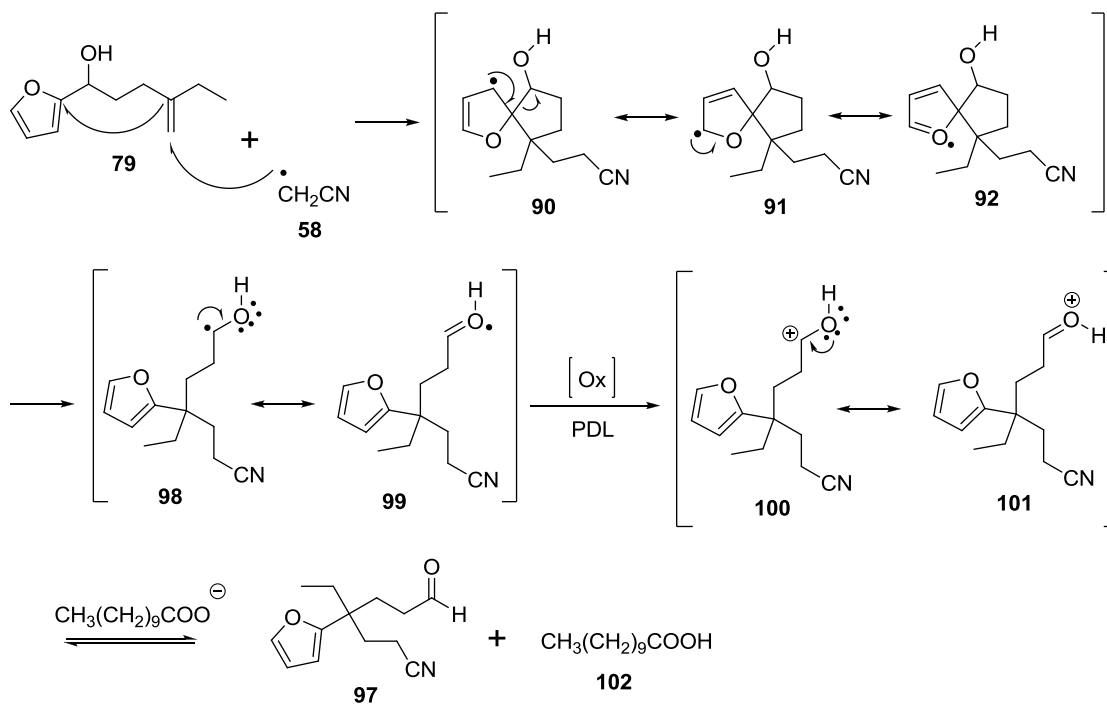


Esquema 23. Epóxido producido a través del xantato **57** y la olefina **79** vía radicales libres.

A continuación, se describe el mecanismo de adición-fragmentación del radical terciario sobre la posición *ipso* del furano, para generar el aldehído **97** (Esquema 24).

Después de llevarse a cabo la reacción de adición entre el radical **58** a la olefina **79**, se produce un radical terciario que se cicla sobre el carbono *ipso* y genera el radical espirocíclico **90**; todo esto como se había imaginado en el planteamiento inicial. Sin embargo, un reordenamiento a través de una ruptura homolítica de un enlace C-C, regenera el anillo aromático de furano y un nuevo radical **98**, estabilizado por conjugación. Es claro que esta ruptura homolítica está favorecida por que el radical **89** es termodinámicamente más estable que el inicial **89** (Esquema 22). Al tener un átomo de oxígeno adyacente al radical, el radical **98** es susceptible de oxidación por el PDL para generar el carbocatión **100**. El carbocatión **100** es también estabilizado por el par electrónico libre del oxígeno, lo cual lo convierte en un ión oxonio **101**. Finalmente, la desprotonación a través de una reacción ácido-base con el carbonato procedente de la reducción del PDL, genera el aldehído planteado.

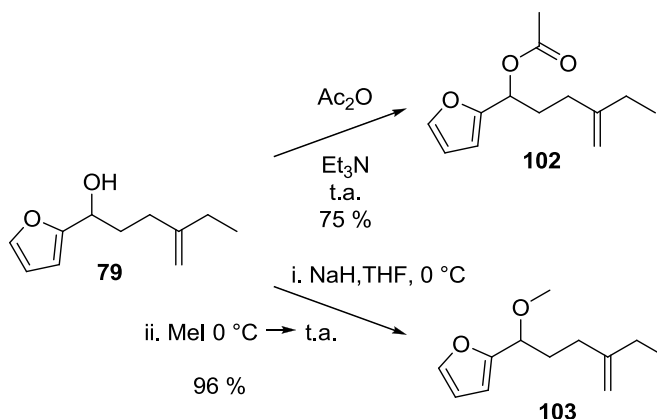
Resultados y discusión



Esquema 24. Reacción de apertura del espiriociclo que justifica la formación del epóxido **30**.

Debido a este resultado, se decidió variar los sustituyentes en la cadena lateral y lo primero fue proteger el alcohol, pensando que este grupo funcional había tenido un rol determinante en el curso de la reacción en cascada con **79**. Por lo tanto se prepararon los intermediarios acetilado **102** y metoxilado **103**, utilizando condiciones estándar, como se muestra en el Esquema 25.

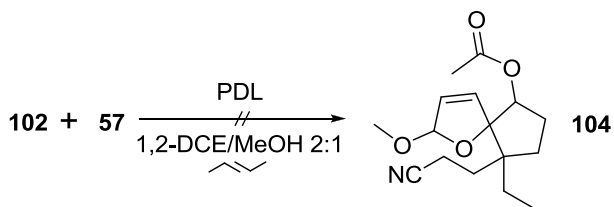
Resultados y discusión



Esquema 25. Síntesis de los derivados del alcohol **79** para los ensayos de espirociclación.

Inicialmente, optamos por realizar el ensayo con la olefina **102**, ya que el grupo acetilo lo hacía una mejor opción sintéticamente hablando, esto pensando que sería relativamente fácil removerlo al final del proceso.

El experimento se realizó utilizando las condiciones de reacción que ya se habían empleado para el sustrato anterior. Utilizando las mismas condiciones, esperábamos tener éxito en la reacción de adición/espirociclación entre la olefina **102** y el xantato **57** (Esquema 26).



Esquema 26. Experimento de la reacción en cascada vía radicales libres entre **57** y **102**.

Desafortunadamente, la reacción de adición/espirociclación no se llevó a cabo. Después del correspondiente análisis espectroscópico del producto mayoritario, no fue posible elucidar una estructura adecuada. Creemos que el espirociclo no se

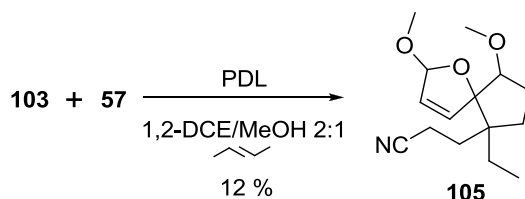
Resultados y discusión

forma, debido a que el grupo acetilo sobre el OH es relativamente voluminoso. Aparentemente este factor estérico no permite la adición del radical terciario al anillo aromático.

La reacción con el éter **103** bajo las mismas condiciones era nuestra siguiente opción. Después de llevarla a cabo, el producto mayoritario resultó ser aparentemente el espirociclo esperado **105**, aunque solo se aisló en 12 % de rendimiento. En las primeras observaciones se detectó que el producto **105** era inestable y se descomponía fácilmente, la reacción se muestra en el Esquema 27. Desafortunadamente, el producto se aisló como una mezcla aparentemente de diastereoisómeros que no se pudo separar. La mayoría de las señales se duplican ó triplican aunque si se nota uno mayoritario, del cual se extrajeron las siguientes señales del espectro de RMN-¹H: en 6.05 una señal doble de doble con constantes de acoplamiento de 6.0 y 1.2 Hz, que integra para un hidrógeno y que fue asignado a uno de los hidrógenos de la doble ligadura. Esta señal está acoplada con otra en 5.84 ppm igual como doble de dobles con constantes de acoplamiento de 6.0 y 0.8 Hz, asignada al segundo protón de la doble ligadura. En esta señal hay una inconsistencia para la estructura propuesta ya que las dos constantes de acoplamiento son muy pequeñas. Debido a que existe un protón a tres ligaduras sigma, se esperaría que una de ellas fuera más grande. En 5.75 ppm se observa otra señal doble de doble con constantes de acoplamiento de 1.2 y 0.8 Hz. Esta señal fue atribuida al hidrogeno del carbono acetálico. En 3.64 ppm aparece una señal triple asignada al hidrógeno del carbono base del metoxilo, con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz. Las dos señales simples esperadas para los dos metoxilos aparecen en 3.53 y 3.29. Entre 2.65-1.94 y 1.82-1.35 ppm aparecen dos grupos de señales múltiples que debido a su complejidad y a que se trata de una mezcla, no se pudieron asignar. En 0.874 ppm se puede apreciar una señal triple con constantes de acoplamiento de 7.5, asignada a los protones del metilo. En el espectro de infrarrojo se puede apreciar una banda en 2245 cm⁻¹ que implica la presencia de un grupo nitrilo. El ión molecular en el espectro de masas aparece en *m/z* 265 que corresponde al peso molecular esperado. Se debe decir

Resultados y discusión

que los datos espectroscópicos aún no son contundentes para confirmar esta estructura.



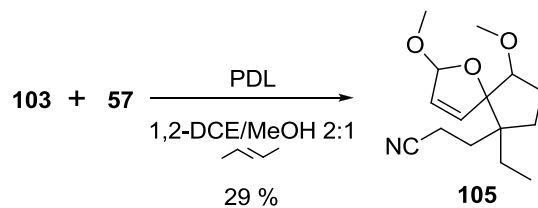
Esquema 27. Experimento exitoso de la reacción de adición/espirociclación propuesta.

A diferencia de los dos sustratos **79** y **102**, el compuesto **103** permitió la formación del espirociclo y su posterior aislamiento. Pensamos que existe un efecto conformacional que hace que la adición tipo *ipso* se lleve a cabo en este sustrato y que el derivado acetilado no existía. Es probable que el grupo metilo favorezca una conformación que orienta el radical terciario (análogo al **89**) para que se aproxime y lleve a cabo el ataque al furano y al mismo tiempo no permite la fragmentación observada para el alcohol.²⁴ Este efecto también coincide con el trabajo de Soizic y Zard,⁹ quienes encontraron que una ramificación en el carbono alfa al nitrógeno en el compuesto **47**, influía en la eficiencia de la reacción.

Después de una serie de intentos y con ayuda de la bibliografía, se desarrolló un método para optimizar el tiempo en purificación cromatográfica, además que se empleó metanol anhidro recién destilado en el desarrollo de la reacción. Con esta metodología, el producto mayoritario siempre fue el espirociclo, mejorando considerablemente el rendimiento (Esquema 28).

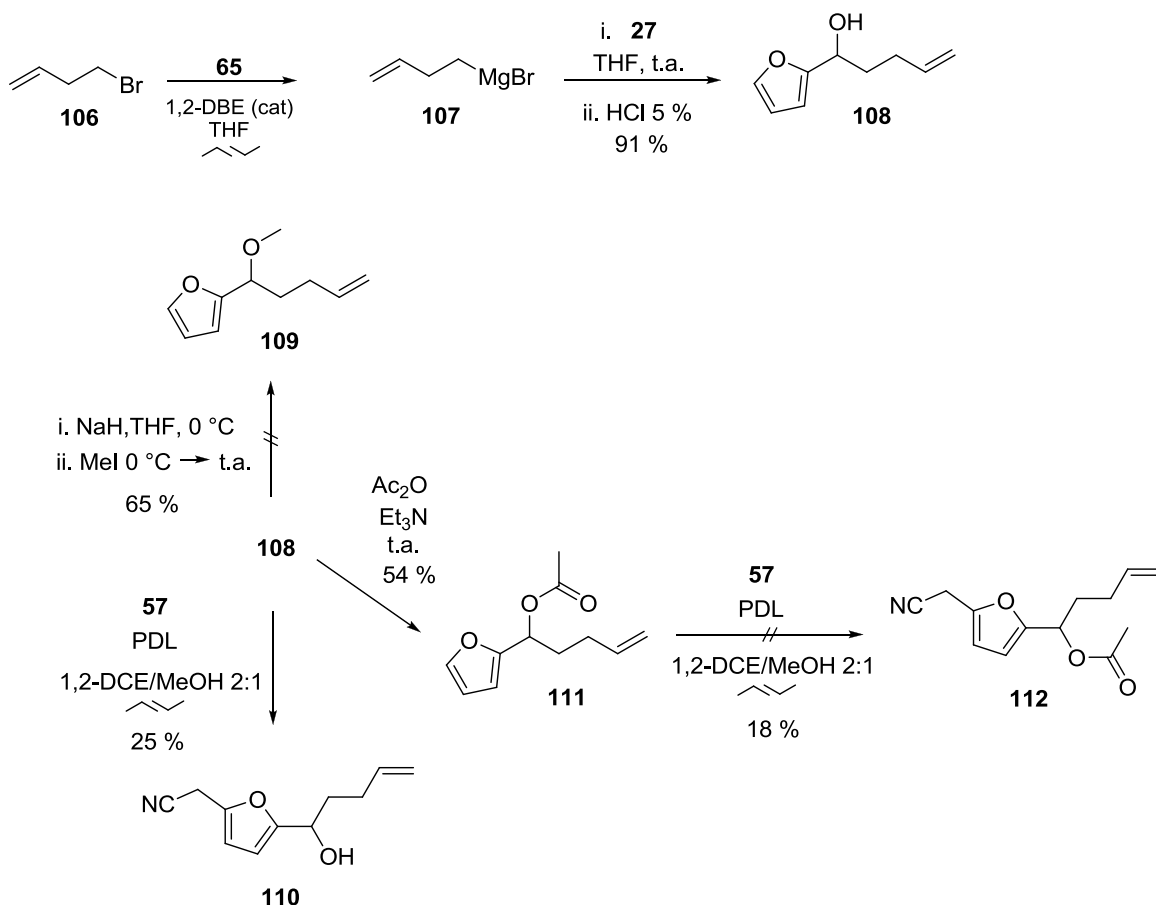
²⁴ Juaristi, E; Tópicos Modernos de la estereoquímica, 1981.

Resultados y discusión



Esquema 28. Mejora en la síntesis del espirociclo **105**.

En este contexto, decidimos probar la reacción en cascada con un sustrato similar derivado del 4-bromobuteno (**106**). En el Esquema 29 se muestran las reacciones utilizadas para la preparación de **108**.



Esquema 29. 4-bromobuteno como materia prima para generar un espirociclo similar al **105**.

Resultados y discusión

Al igual que **79** el alcohol **108** fue metilado y acetilado, con la intención de realizar las mismas pruebas que la ruta alterna. La reacción de acetilación fue satisfactoria mientras que en la reacción de la metilación se presentaron muchos problemas. Parece ser que el compuesto **109** es muy inestable, además que manipularlo en el laboratorio resultó complicado por su volatilidad.

Conocíamos que el radical formado a partir de la adición del radical **57** a la olefina **108** en particular, daba lugar a la formación de un radical secundario, de estabilidad más baja que el terciario formado anteriormente. Sin embargo, el radical secundario estaría menos impedido estéricamente.

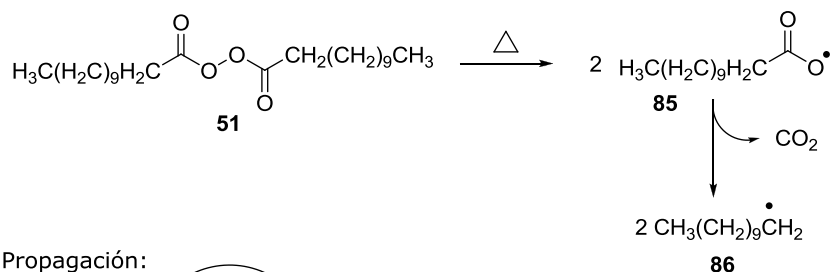
Para el caso de la reacción en cascada via radicales libres, entre la olefina **111** y el xantato **57**, se observó solo la descomposición de las materias primas, por lo que no se continuó con su exploración.

Por otro lado, el resultado de la reacción entre el alcohol **108** y el xantato **57** fue la adición del radical sobre el anillo de furano en la posición 5. Este tipo de reacciones ya se habían observado anteriormente en nuestro laboratorio. Aparentemente, es más favorable generar un radical terciario (sustrato **79**), que producir un radical secundario (sustrato **108**) y por eso la adición sobre el furano se ve favorecida.

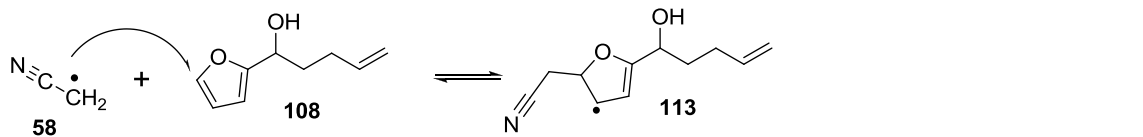
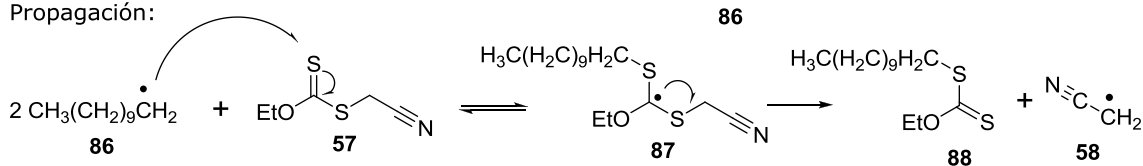
Analizando los dos posibles ataques del radical **58** a los correspondientes enlaces π (doble enlace en el furano y doble enlace de la olefina), el radical producto de la adición a la olefina, resulta ser secundario, dentro de los alquilo de estabilidad intermedia. Con lo que respecta a la adición en la posición 5 del furano dos sustituido, el radical formado **113** es alílico, un radical relativamente más estable que participa en una reacción de oxidación con el PDL. El complejo tipo σ **114**, generado de esta oxidación pierde un protón y regenera la aromaticidad, dicho mecanismo se muestra en el Esquema 30.

Resultados y discusión

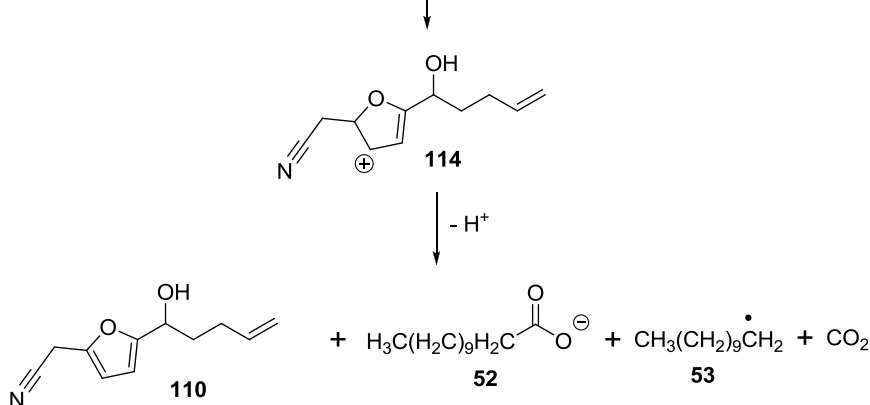
Iniciación:



Propagación:



Terminación:



Esquema 30. Propuesta del mecanismo que rige la adición del radical **58** en la posición 5 del derivado de furano.

Aparentemente en este caso es más favorable la reacción de adición, para generar el radical alilo. Si bien se sacrifica la aromaticidad del sistema, el proceso redox implicado regenera la misma.

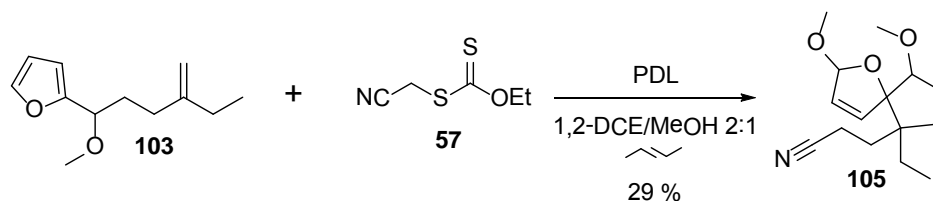
En el espectro de RMN-¹H se observan dos señales dobletes uno en 6.26 y 6.19 ppm con una constante de acoplamiento de 3.0 Hz esperados para los dos hidrógenos restantes del anillo de furano. Las señales para los dos hidrógenos del

Resultados y discusión

vinilo terminal aparecen similarmente a los observados en la materia prima un multiplete en 5.75-5.89 ppm para un hidrógeno y otro en 4.97-5.09 ppm para dos protones. La señal para el hidrógeno base del hidroxilo aparece como un doble de doble con constantes de acoplamiento similares a 6 Hz, en 4.66 ppm. En 3.74 ppm aparece una señal simple que integra para dos hidrógenos asignada al metileno entre el grupo nitrilo y el anillo de furano. Las señales para los hidrógenos de los dos metilenos restantes aparecen como dos señales multiples en 2.07-2.23 ppm y en 1.88-1.95 ppm. En el espectro de infrarrojo se puede apreciar una banda en 3433 cm^{-1} que corresponde a la presencia de un alcohol en la molécula y en 2257 cm^{-1} hay una banda que implica la presencia de un grupo nitrilo. El ión molecular en el espectro de masas aparece en m/z 191 que corresponde al peso molecular esperado.

6. Conclusiones

a) En el presente trabajo se ensayó una reacción en cascada de adición/espirociclación C^{5x} de un furano 2-sustituido vía radicales libres. Aparentemente se pudo construir el sistema de anillos B-C presente en la sieboldina A, aunque en un bajo rendimiento (Esquema 31). Debido a que en los espectros se observa siempre una mezcla que ha sido atribuida a los diastereoisómeros posibles, esta estructura no se ha podido elucidar completamente.



Esquema 31. Reacción domino de adición/espirociclación de un furano 2-sustituido vía radicales libres.

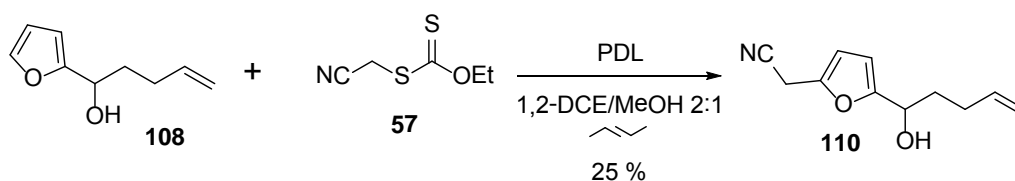
b) De acuerdo a lo observado con los ensayos de espirociclación, se cree que esta reacción objetivo sí se lleva a cabo. Sin embargo, una buena parte se fragmenta para hacer un reordenamiento que, en el caso de la existencia de un carbonilo en la molécula se descompone. Adicionalmente, si el mecanismo procede a la formación del producto, la presencia del doble enlace hace que el sistema esté muy tensionado y aunado a la presencia del hemiacetal lábil, se cree que se descompone en el medio de reacción.

c) En la reacción con el alcohol **79** se observó un producto de reordenamiento. Aparentemente, este producto proviene de la adición del radical terciario **89** en la posición *ipso*, como se había planeado. Sin embargo, el nuevo radical se

Conclusiones

fragmenta de regreso a un radical alfa al hidroxilo, que se oxida al producto observado.

d) En la reacción radicalaria entre la olefina **108** y el xantato **57**, se observó la adición en la posición 5 del anillo de furano. Este proceso aunque en bajos rendimientos resultó quimioselectivo, ya que la adición del radical sucede sobre un anillo aromático aún en presencia de una doble ligadura más reactiva (Esquema 32).



Esquema 32. Reacción radicalaria de adición quimioselectiva a una doble ligadura, que permite alquilar en la posición 5 a un furano 2-sustituido.

e) Contrastando los experimentos de es pirociclación, por un lado aquellos en los que se forma un radical terciario (con las olefinas: **79** y **103**) y por otro los que involucran un radical secundario (con la olefina **108**), comprobamos que es más favorable la formación de un radical terciario que la de un secundario.

f) Se debe mencionar que aún faltarían muchos más experimentos para determinar si es posible aplicar este tipo de reacciones en una síntesis total de la sieboldina A.

7. Parte experimental

7.1 Generalidades

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fue obtenida de un aparato E clipse 300M Hz J EOL, en una solución de cloroformo deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos están referidos al TMS (0.0 ppm) en los espectros de ^1H -RMN y al CDCl_3 (77 ppm) en los espectros de ^{13}C -RMN. Las constantes de acoplamiento se encuentran en Hertz (Hz). En la descripción espectroscópica de ^1H -RMN, la multiplicidad de las señales se describe como sigue: s, señal simple; d, señal doble; t, señal triple; c, señal cuádruple; m, señal múltiple y dd, señal doble de dobles. La espectroscopia infrarroja (IR) se obtuvo ocupando un espectrofotómetro FT-IR Tenson 27 Bruker en pastilla de KBr o en solución de cloroformo según fue el caso. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JEM-AX505HA. La ionización de la muestra fue por medio de impacto electrónico (I.E.) a 70eV para los experimentos de baja resolución.

El avance de las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina (TLC) ocupando cromatoplasmas de gel de sílice 60 ALUGRAM SIL G/UV254, revelándolas con luz ultravioleta y/o con reveladores de ácido fosfomolibdico o vainillina. Los productos de las reacciones se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice (0.040-0.063mm, malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria y sistemas de acetato de etilo y hexano como fase móvil.

El 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) ocupado como disolvente se secó bajo atmósfera de argón utilizando hidruro de calcio (CaH_2) como agente desecante. El metanol (MeOH) utilizado como disolvente se secó bajo atmósfera de argón utilizando magnesio (Mg) como agente desecante. La piridina ocupada como disolvente se secó bajo atmósfera de argón utilizando hidruro de calcio como agente desecante. El tetrahidrofurano requerido como disolvente se secó bajo atmósfera de argón utilizando sodio (Na) como agente desecante y benzofenona como indicador.

Parte experimental

El cloruro de tionilo (SOCl_2) ocupado como reactivo fue purificado por destilación añadiéndole un 5 % de quinolina con respecto al volumen de cloruro de tionilo. Al sistema de destilación se le colocó una trampa de cloruro de calcio. La quinolina fue purificada por medio de una destilación a presión reducida. El furfural ocupado como reactivo fue purificado por destilación a presión reducida. Todos los demás reactivos y disolventes ocupados son comerciales y se utilizaron sin más purificaciones.

7.2 Procedimientos generales y descripción espectroscópica

7.2.1 Preparación del xantato 57

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, equipado con un baño de hielo y agitación magnética, se colocó una disolución de cloroacetoniitrilo (5g, 66.22 mmol) en acetonitrilo (100 mL, 0.6 M). En seguida se adicionaron 15.9 g (99.3 mmol) del xantato de potasio (1.5 eq). Después de agitar 1 hora, el disolvente se evaporó a presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción fue suspendido en agua (100 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (2x50 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (50 mL), secada con sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía flash utilizando un sistema de hexano/acetato de etilo. El producto que se obtuvo fue un líquido amarillo.

7.2.2 Preparación del halogenuro 64

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, equipado con embudo de adición, refrigerante y trampa de cloruro de calcio, se colocó el trimetilolpropano **63** (25 g, 0.186 mol) y 50 mL de piridina (3 M). La mezcla se agitó vigorosamente hasta homogenizar. A través del embudo de adición, se añadió gota a gota el cloruro de tionilo (73 g, 0.615 mol) y al terminar se calentó a reflujo por 30 minutos. Una vez enfriada la reacción, se adicionó una mezcla agua-hielo (250 mL). Posteriormente, el crudo fue extraído con benceno (3x100 mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El producto fue purificado

Parte experimental

por medio de una destilación con Kugelrohr (2 mm Hg, 75-90 °C). Se obtuvo un sólido blanco como producto.

7.2.3 Preparación del reactivo de Grignard 75

En un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con sistema de reflujo, se colocó el magnesio (1.4 g, 58 mmol, 2.2 eq) y una barra de agitación. La purga del sistema fue a través de un flujo de argón durante 20 minutos, con agitación constante. Posteriormente, se calentó el fondo del matraz a una temperatura de 150 °C por un tiempo de 20 minutos, con agitación constante. Después de cesar el calentamiento y enfriado el matraz, se adicionó una disolución del compuesto **64** en THF (5 g, 26.38 mmol en 200 mL, 0.1 M). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 6 horas, el compuesto organomagnésico **75** es formado cuando se haya consumido gran parte del magnesio.

7.2.4 Preparación del ácido carboxílico 76

Habiendo preparado el reactivo de Grignard **75**, éste se coloca sobre hielo seco (10 g para el lote de **8.2.3**) contenido en un vaso de precipitados. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con 25 mL HCl al 5 %. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto formado fue purificado por medio de una destilación con Kugelrohr (2 mm Hg, 75-90 °C). Se obtuvo un líquido traslúcido.

7.2.5 Preparación del alcohol 79

Teniendo el reactivo de Grignard **75**, éste se transfirió por medio de una cánula a una disolución de furfural en THF (2.5 g, 26.37 mmol en 15 mL, 1.7 M, de THF), a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se acidificó con 15 mL de HCl al 5 %. El crudo de reacción fue extraída con diclorometano (3x50 mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. El producto formado se purificó por medio de una

Parte experimental

destilación con Kugelrohr (3 mm Hg, 100-120 °C). El producto se obtuvo un líquido traslúcido.

7.2.6 Preparación de los ésteres **102** y **111**

A un matraz de fondo redondo con un equivalente de alcohol **79** o **108** (0.25 g, 1.4 y 1.6 mmol respectivamente) y una barra de agitación magnética, se adicionaron 1.2 equivalentes de anhídrido acético (0.20 y 0.23 g respectivamente) y 1.1 equivalentes de trietilamina (0.15 y 0.2 g respectivamente), a temperatura ambiente. Inmediatamente después se añadió 0.05 equivalentes de dimetilaminopiridina (sólo un cristal). La reacción se llevó a temperatura ambiente y después de 15 minutos se agregó 5 mL de agua (se observó turbidez) y 10 mL de una disolución de NaHCO₃ (saturada, se observó el desprendimiento de CO₂). La extracción se llevó a cabo con éter etílico (3x15 mL) y se lavó dos veces con salmuera (10 mL). La fase orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida y la purificación se realizó por cromatografía flash, utilizando un sistema de gradiente de elución de hexano/acetato de etilo. Tanto el éster **102** como el **111** fueron líquidos amarillos.

7.2.7 Preparación del éter **103**

A una suspensión de hidruro de sodio (0.13 g) en THF (1 mL, 4 M) a 0 °C y en agitación constante, se adicionó gota a gota una disolución del alcohol **79** (0.3 g) en THF (2.5 mL, 0.83 M), bajo atmósfera de argón. Transcurridos 15 minutos se adicionó 2.1 equivalentes de yoduro de metilo (0.25 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Luego de 15 minutos se adicionó cloruro de amonio 10 % (10 mL) y las extracciones se llevaron a cabo con éter etílico (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x20 mL), se secaron con sulfato de sodio y el éter etílico se evaporó a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía flash utilizando un sistema de hexano/acetato de etilo como eluyente.

Parte experimental

7.2.8 Preparación del reactivo de Grignard 107

En un matraz redondo se colocaron 1.2 equivalentes (0.22 g) de magnesio y una barra de agitación magnética. Se montó un sistema de reflujo y el sistema se purgó con flujo de argón durante 15 minutos. El magnesio fue activado por calentamiento directo con una parrilla durante 15 minutos a una temperatura de 150 °C y con corriente de argón. Enfriado el matraz se adicionó una disolución de 4-bromobuteno (1 g) en THF (9 mL, 0.83 M). El reactivo de Grignard se forma cuando el magnesio es consumido en su totalidad.

7.2.9 Preparación del alcohol 108

El reactivo de Grignard **107** (**8.2.8**) se transfirió vía cánula y a temperatura ambiente, a una disolución de furfural (0.72 g, 7.4 mmol) en THF (10 mL, 0.3 M) y bajo agitación constante, la reacción transcurrió en 20 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con 10 mL HCl 5 % y el crudo de reacción se extrajo con diclorometano (3x25 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (2x20 mL), secada con sulfato de sodio y el disolvente evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía flash, utilizando un sistema de acetato de etilo/hexano como eluyente. El producto fue obtenido como un líquido amarillo.

7.2.10 Reacción en cascada vía radicales libres de adición/espirociclación de furanos 2-sustituídos

En un matraz de fondo redondo se colocó 0.1 g (0.51 mmol) de la olefina en cuestión (**79**, **102**, **103**, **108** o **111**) y con una barra de agitación magnética, se adicionaron 0.083 g, 0.51 mmol del xantato **57**. Después de esto se montó un sistema de reflujo y se añadieron 2 mL de una mezcla de disolventes 1, 2-dicloroetano: metanol, 2:1. Con agitación constante, la mezcla de reacción se llevó a reflujo bajo atmósfera de argón. El PDL fue añadido en tres fracciones, el total fue de 1.5 equivalentes. Las tres fracciones de 0.5 equivalentes de PDL fueron adicionadas en disolución (0.2 M en la mezcla de disolventes 1, 2-DCE:MeOH), cada de 30 minutos. Transcurridos 30 minutos adicionales después de la última

Parte experimental

adición de DLP, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash, utilizando un sistema de acetato de etilo/hexano como eluyente.

7.2.11 Espectroscopía

S-(Cianometil) O-etil carbonoditioato (57). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 4.72 (c, 2H, J=7), 3.89 (s, 2H), 1.47 (t, 3H, J=7.5). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 209.06, 99.98, 71.65, 21.43, 13.780. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 2980, 2935, 2249, 1443. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 161 (100%), calculado para C₅H₇NOS₂: 161.25.

1,1,1-Trimetil(cloro)-propano (64). **RMN-¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 3.54 (s, 6H), 1.589 (c, 2H, J=7.6), 0.91 (t, 3H, J=7.5). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 62.495, 45.486, 23.243, 7.129. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 2967, 1466, 1448, 1380, 699. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 104 (100%), calculado para C₆H₁₁Cl₃: 189.51. **Nota:** En cuanto a la caracterización por medio de espectrometría de masas por impacto electrónico, no fue posible encontrar el ión molecular para este compuesto. Por indisponibilidad del equipo de masas y por falta de tiempo no se buscó otra alternativa.

Ácido 4-en-4-etil-pentanoico (76). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 4.79-4.71 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, J=7.5), 2.05 (c, 2H, J=7.4), 1.04 (t, 3H, J=7.5). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 179.70, 149.53, 108.34, 32.67, 30.80, 29.09, 12.40. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3081, 2968, 2882, 1712, 1438, 1384. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 128 (77%), 69 (100%), calculado para C₇H₁₂O₂: 128.17.

1-(Furan-2-il)-4-metilenhexan-1-ol (79). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 7.38-7.37 (m, 1H), 6.33-6.25 (m, 2H), 4.75-4.64 (m, 3H), 2.22-1.93 (m, 7H), 1.03 (t, 3H, J=7.4). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 156.66, 150.68, 141.92, 110.11, 108.13, 105.87, 67.52, 33.57, 32.06, 28.75, 12.30. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3366, 3119, 3080, 2965, 1716, 1645, 1454, 1376. C₁₁H₁₆O₂: 180.24. **Nota:** En cuanto a la caracterización por medio de espectrometría de masas por impacto electrónico, no fue posible encontrar el ión molecular para este compuesto. Por indisponibilidad del equipo de masas y por falta de tiempo no se buscó otra alternativa.

Parte experimental

4-etil-4-(furan-2-il)-7-oxoheptanonitrilo (97). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 9.65 (t, 1H, J=1.2), 7.34 (dd, 1H, ¹J=0.6, ²J=1.8), 6.29 (dd, 1H, ¹J=1.8, ²J=3.3), 6.08 (dd, 1H, ¹J=0.9, ²J=3.3), 2.34-1.81 (m, 8H), 1.69-1.60 (m, 2H), 0.79 (t, J=7.5). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 201.42, 157.49, 141.87, 119.77, 110.07, 107.25, 41.45, 38.64, 31.76, 27.01, 25.97, 12.33, 7.46. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3118, 2920, 2726, 2247, 1723, 1463, 1388. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 219 (40%), 162 (100%), calculado para C₁₃H₁₇NO₂: 219.13.

Acetato de 1-(furan-2-il)-4-metilenhexilo (102). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 7.39-7.38 (m, 2H), 6.34-6.31 (m, 2H), 5.83 (t, 1H, J=6), 4.72 (d, 2H), 2.08-2.01 (m, 9H), 1.01 (t, 3H, J=7.5). **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3081, 2966, 1741, 1646, 1456, 1370, 1232. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 97 (100%), calculado para C₁₃H₁₈O₃: 222.13. **Nota:** En cuanto a la caracterización por medio de espectrometría de masas por impacto electrónico, no fue posible encontrar el ión molecular para este compuesto. Por indisponibilidad del equipo de masas y por falta de tiempo no se buscó otra alternativa.

2-(1-Metoxi-4-metilenhexil)furano (103). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 7.40-7.40 (m, 1H), 6.34-6.27 (m, 2H), 4.73-4.71 (m, 2H), 4.16 (t, 1H, J=6.3), 3.25 (s, 3H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 154.58, 150.84, 142.43, 110.10, 108.21, 108.12, 76.30, 56.56, 32.41, 32.22, 28.99, 12.54. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3117, 3080, 2966, 2821, 1646, 1106, 1457. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 194 (3%), 111 (100%), calculado para C₁₂H₁₈O₂: 194.27.

3-(6-Etil-2,9-dimetoxi-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-6-il)propanonitrilo (105). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 6.05 (dd, ¹J=6 y ²J=1.2, 1H), 5.84 (dd, ¹J=6 y ²J=1.2, 1H), 5.75 (dd, ¹J=1.2 y ²J=0.8, 1H), 3.64 (t, 1H, J=8.1), 3.53 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 0.87 (t, J=7.5, 3H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 134.06, 128.95, 120.94, 109.69, 85.84, 85.08, 58.75, 56.30, 56.07, 48.73, 32.08, 31.04, 29.48, 12.61, 8.61. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3085, 2878, 2245, 2209, 1627, 1461, 1374. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 265 (10%), 162 (100%), calculado para C₁₅H₂₃NO₃: 265.17. **Nota:** El análisis espectroscópico de esta molécula corresponde a la mezcla de diastereoisómeros, ya que en el proceso de purificación fue imposible separarlos.

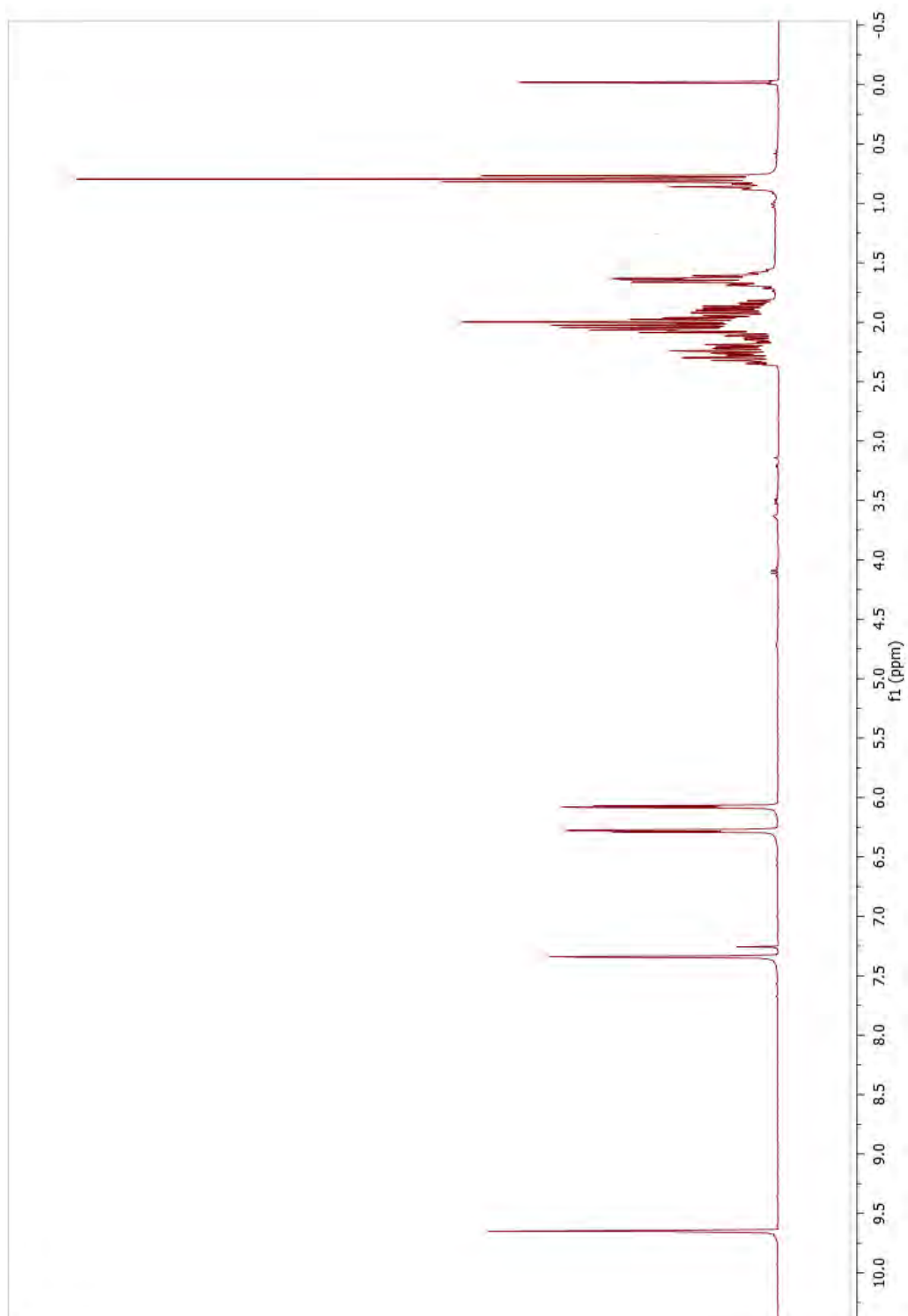
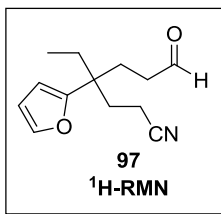
Parte experimental

1-(Furan-2-il)pent-4-en-1-ol (108). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 6.26 (d, J=3, 1H), 6.19 (d, J=3, 1H), 5.75-5.09 (m, 1H), 4.97-5.09 (m, 2H), 4.66 (dd, J=6, 1H), 3.74 (s, 2H) 2.16-1.93 (m, 4H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 156.72, 142.04, 137.96, 115.27, 110.23, 106.01, 67.29, 34.68, 29.83. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3374, 3119, 3078, 2941, 1641, 1599, 1442. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 97 (100%), calculado para C₉H₁₂O₂: 180.24. **Nota:** En cuanto a la caracterización por medio de espectrometría de masas por impacto electrónico, no fue posible encontrar el ión molecular para este compuesto. Por indisponibilidad del equipo de masas y por falta de tiempo no se buscó otra alternativa.

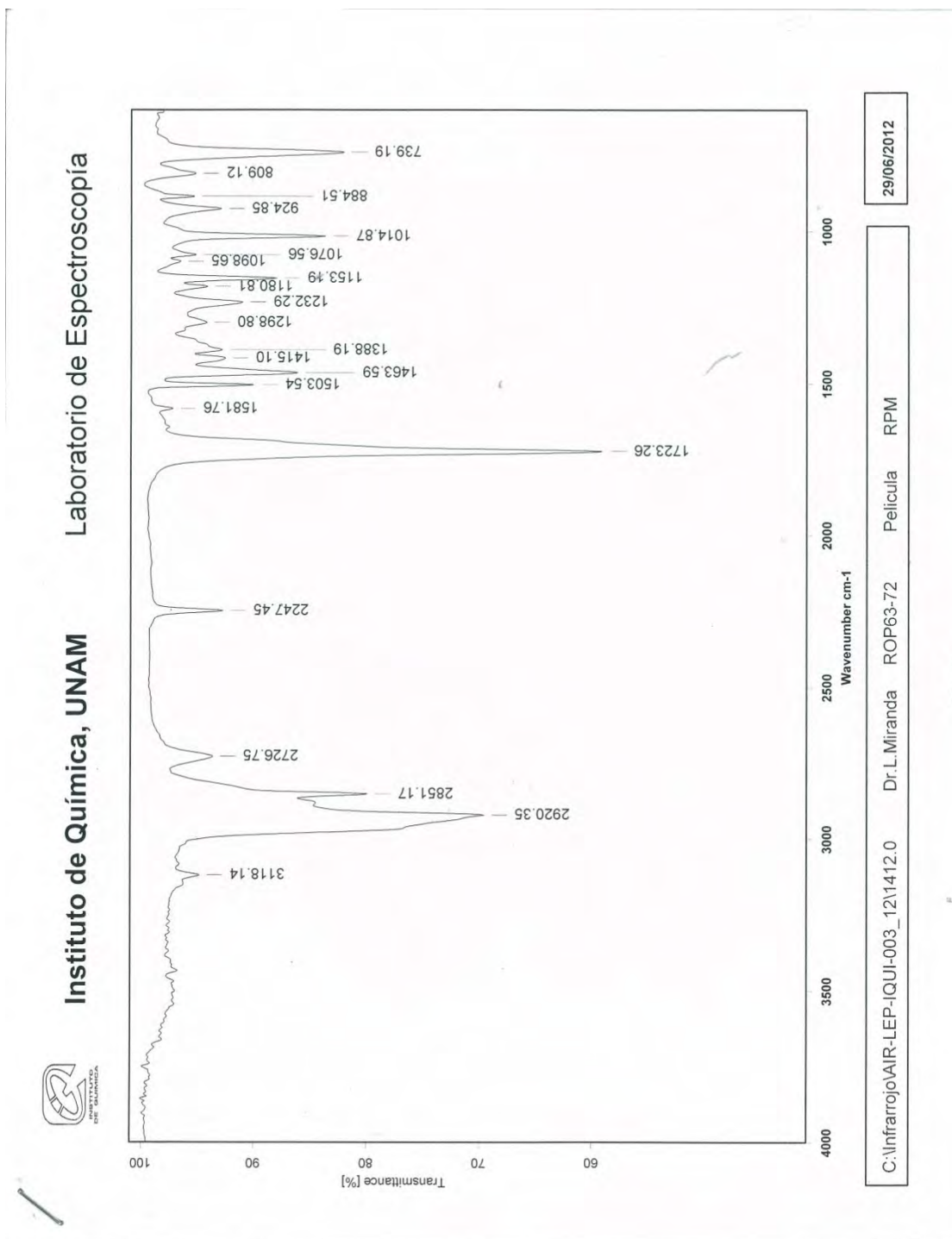
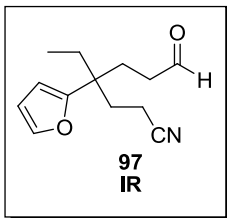
Acetato de 1-(furan-2-il)pent-4-enilo (111). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 7.39-7.38 (m, 1H), 6.34-6.31 (m, 2H), 5.87-5.75 (m, 2H), 5.05-4.97 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 7H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 170.31, 152.55, 142.61, 137.22, 115.53, 110.30, 108.68, 68.28, 31.75, 29.65, 21.21. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3079, 2934, 1740, 1641, 1438, 1371, 1231. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 97 (100%), calculado para C₁₁H₁₄O₃: 194.09. **Nota:** En cuanto a la caracterización por medio de espectrometría de masas por impacto electrónico, no fue posible encontrar el ión molecular para este compuesto. Por indisponibilidad del equipo de masas y por falta de tiempo no se buscó otra alternativa.

2-(5-(1-Hidroxipent-4-enil)furan-2-il)acetonitrilo (110). **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 6.27-6.19 (m, 2H), 5.89-5.75 (m, 1H), 5.09-4.97 (m, 2H), 4.66 (t, 1H, J=6), 3.74 (s, 2H), 2.23-2.07 (m, 3H), 1.92 (c, 2H, J=6). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 157.57, 142.47, 137.74, 115.51, 109.26, 107.281, 100.03, 67.15, 34.59, 29.80, 17.715. **IR** (KBr)/cm⁻¹: 3433, 3078, 2925, 2257, 1640, 1412. **E. M.-I.E.** m/z= M⁺: 191 (21%), 174 (100%), calculado para C₁₁H₁₃NO₂: 191.09.

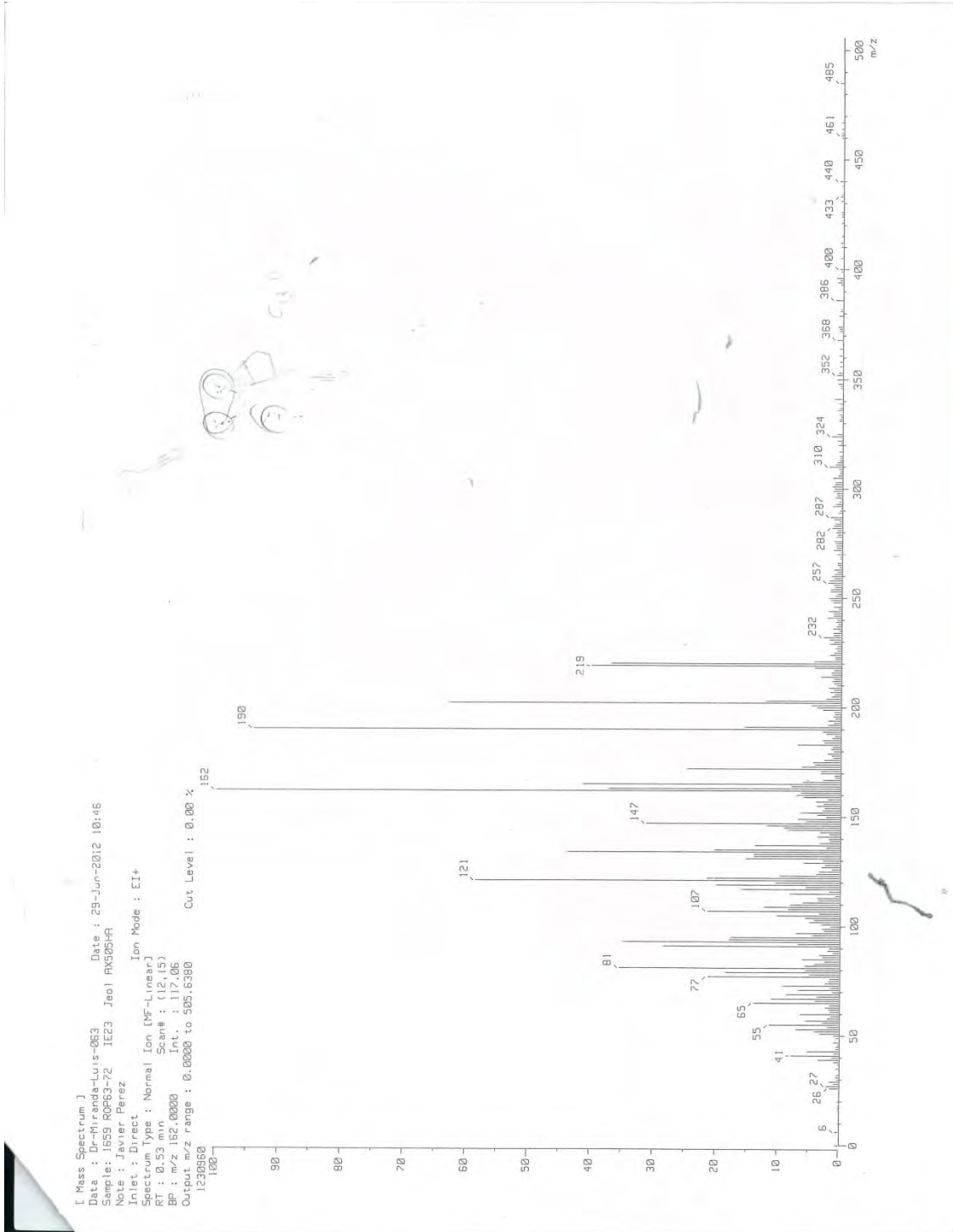
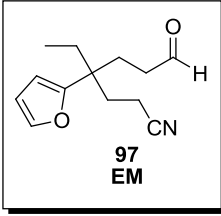
Anexos



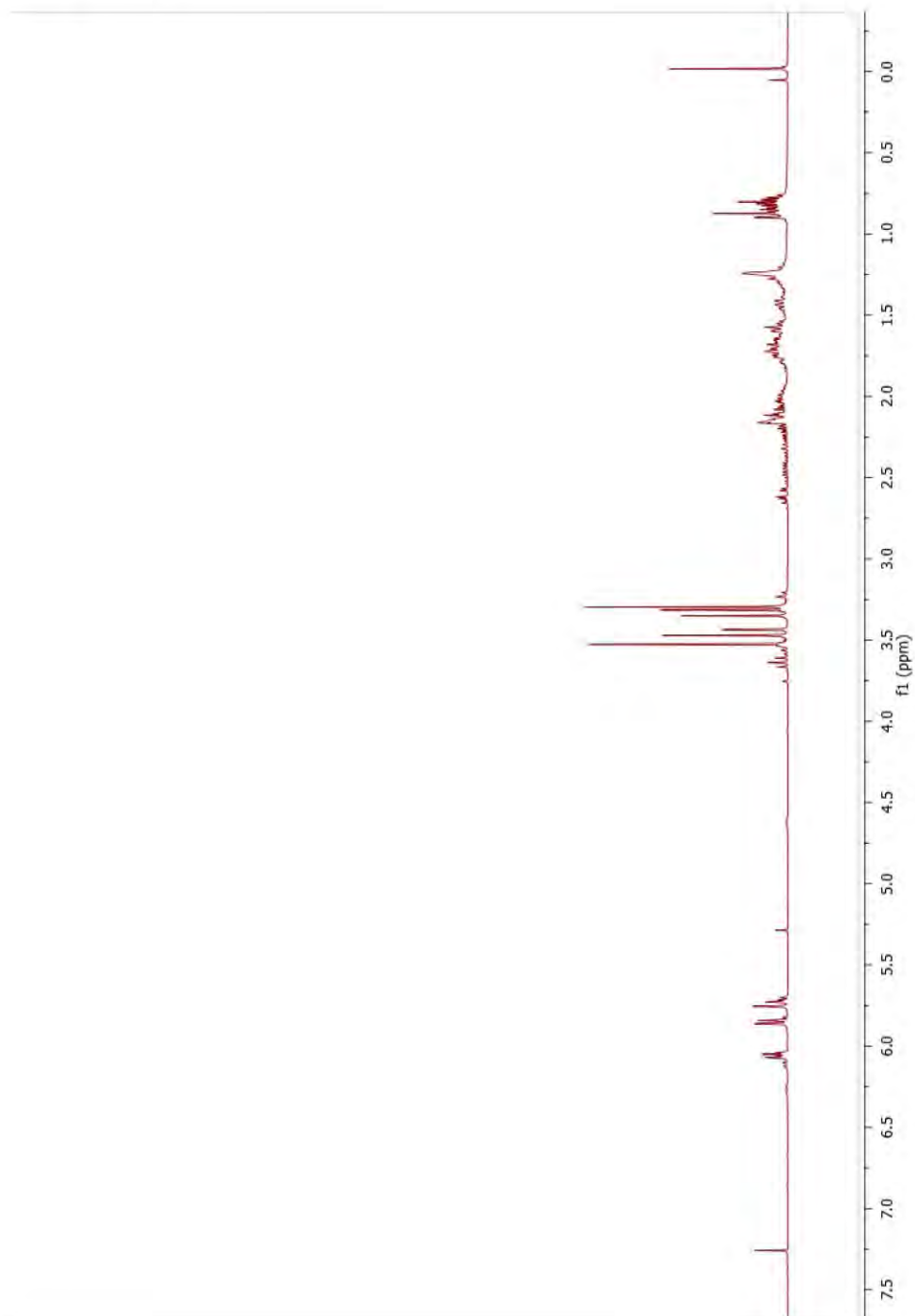
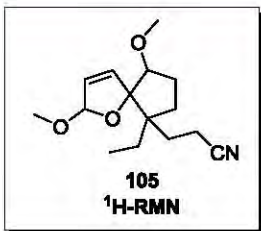
Anexos



Anexos



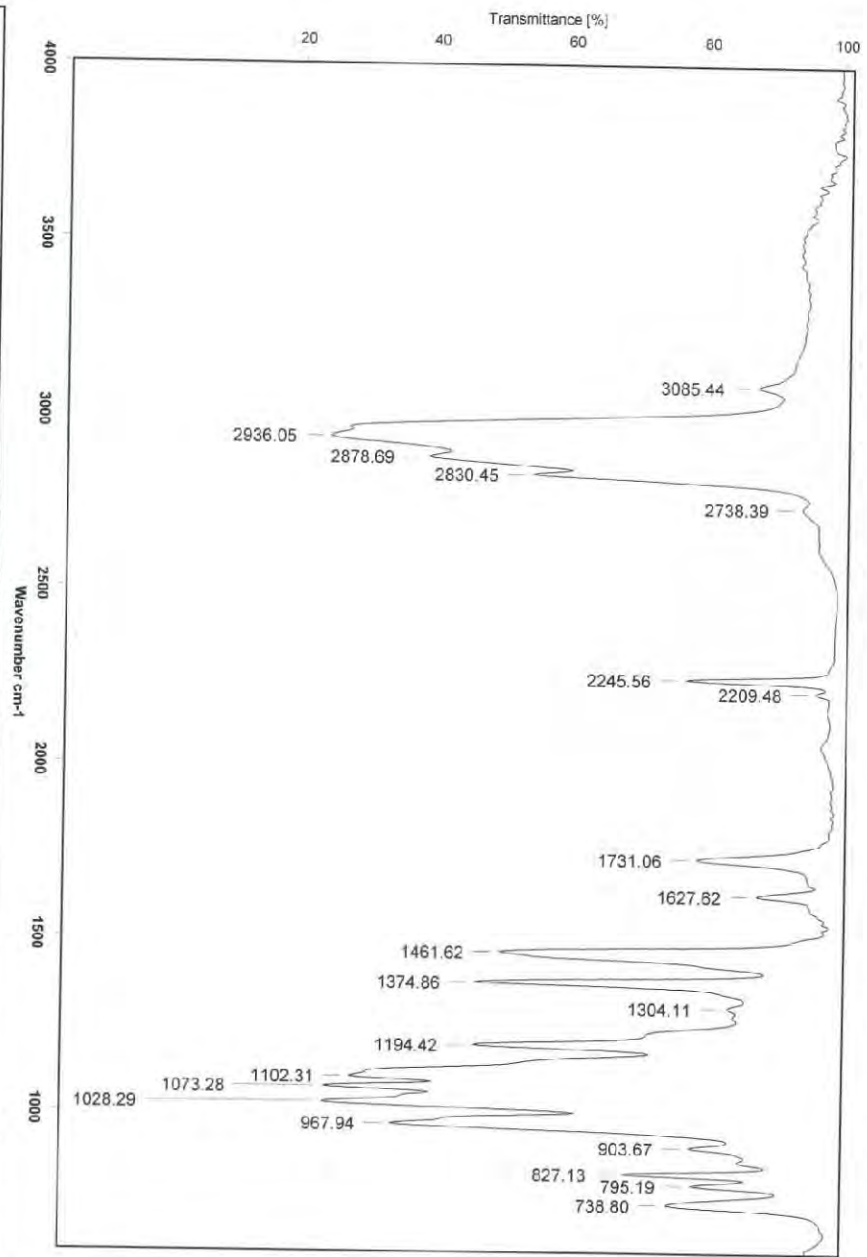
Anexos



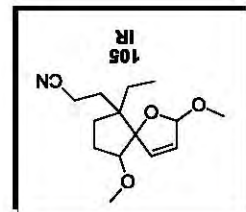


Instituto de Química, UNAM

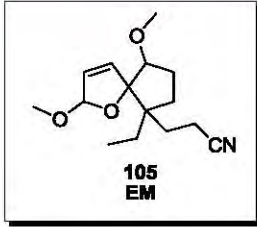
Laboratorio de Espectroscopía



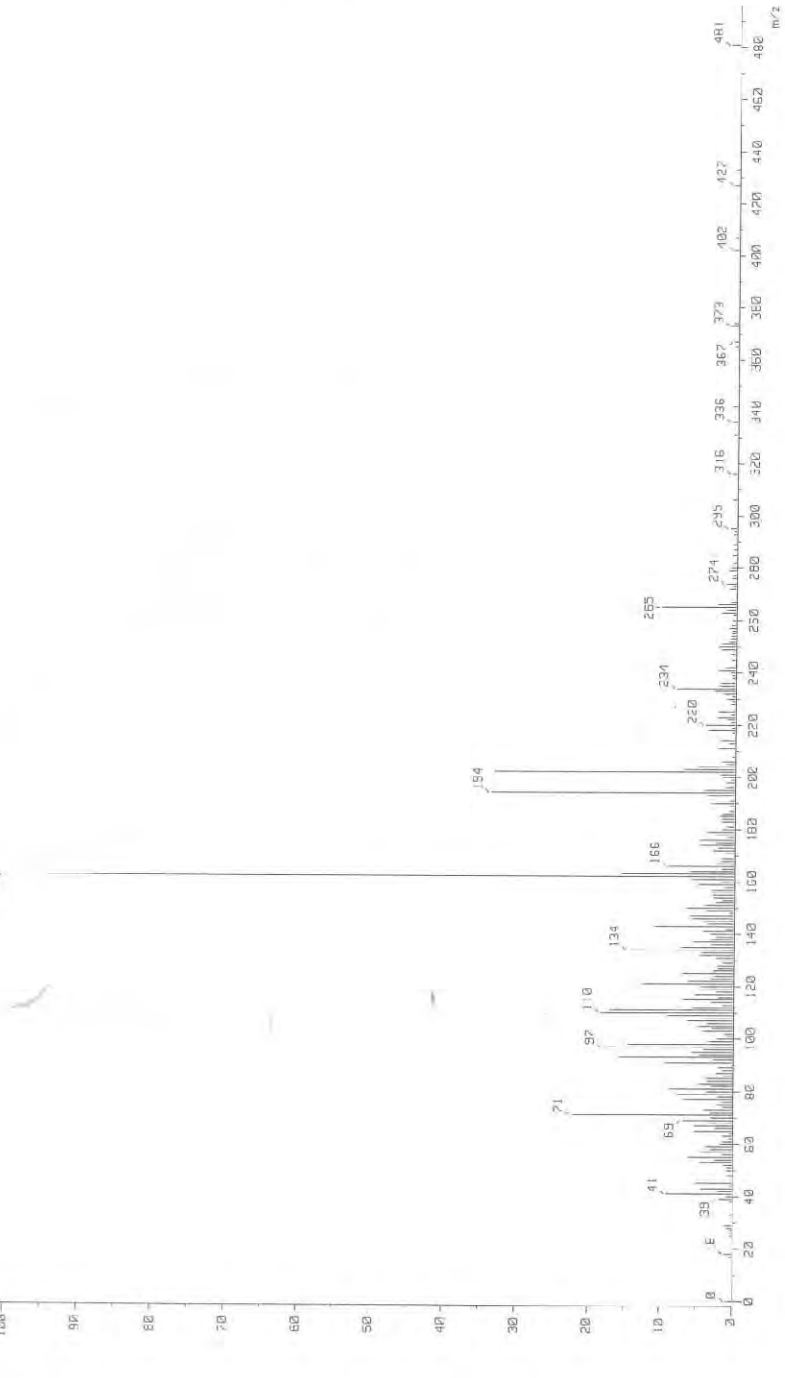
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQU-003_12\1224.0 Dr.L.Miranda ROP-63-68 Película RPM 11/06/2012



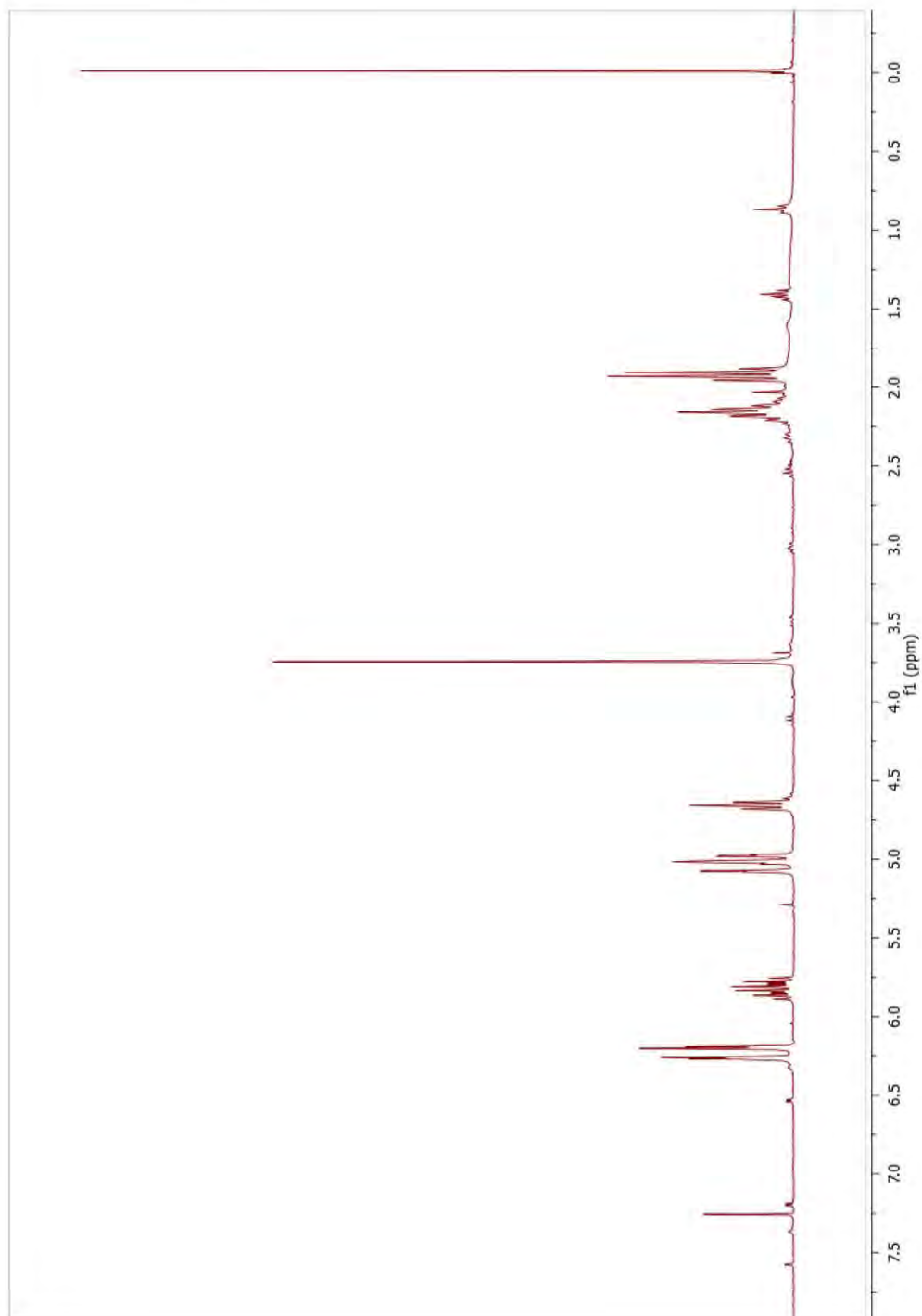
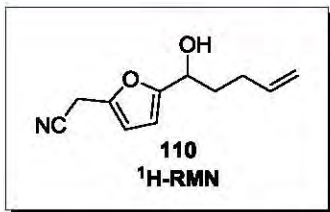
Anexos

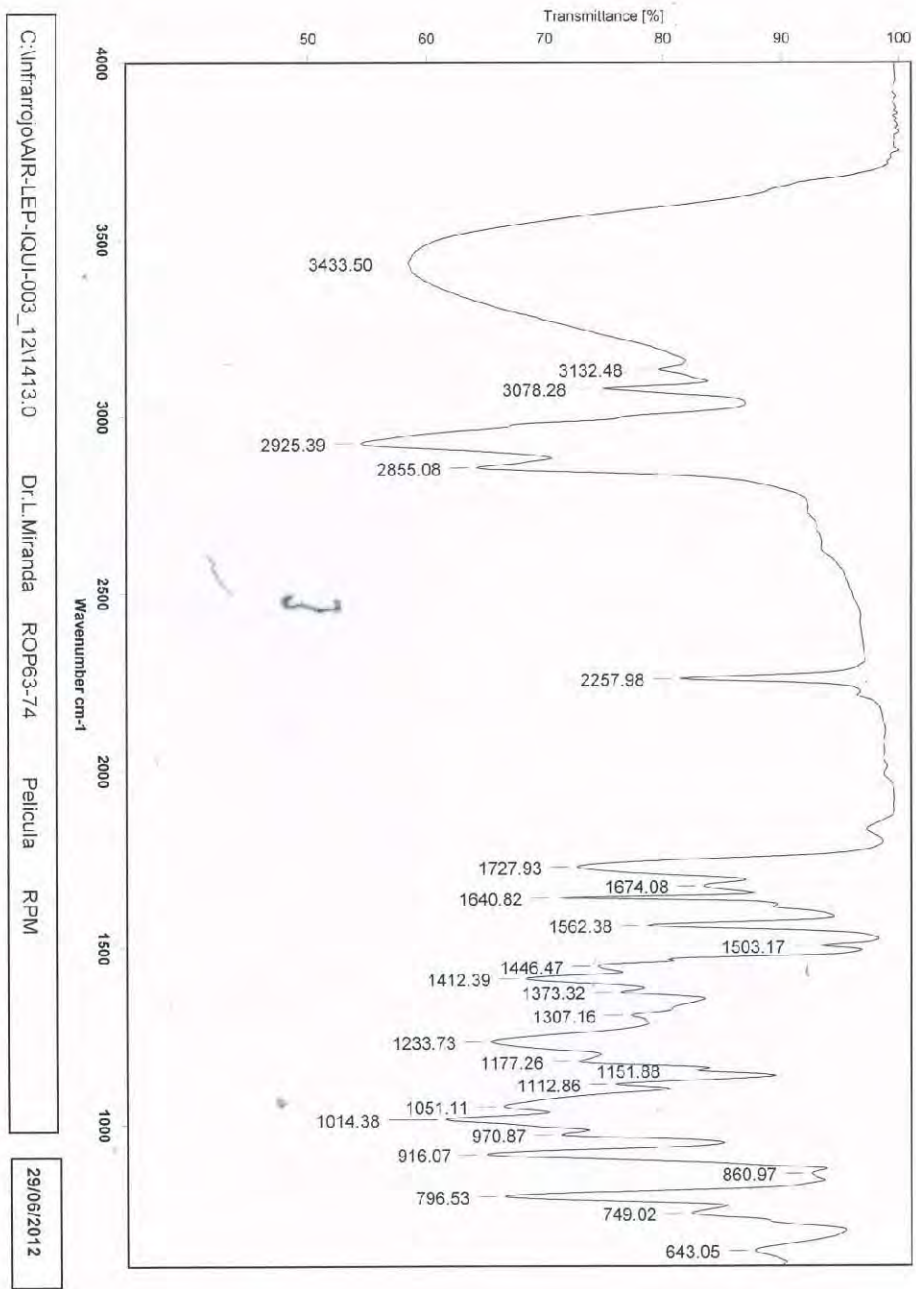


[Mass Spectrum]
Data : D:\Viranda-Luis-052 (Date : 12-Jun-2012 13:36)
Sample : 1425 R0F63-68 Jul RW005HR
Note : Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion CVF Linear]
RI : 0.58 min Scan# : (9,18)
CV : 0.20 Int. : 26.67
Output m/z range : 0.0000 to 496.1424
808992
162



Anexos



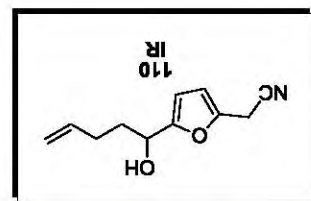


C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUU-003_12\1413.0 Dr.L.Miranda ROP63-74 Pellicula RPM 29/06/2012



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



Anexos

