



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**REACCIONES DE ACETILACIÓN PROMOVIDAS POR AgOAc**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUIMICO**

**PRESENTA**

**ROBERTO NOLLA SALTIEL**



**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:**           **Profesor: Dra. Rocío Pozas Horcasitas**

**VOCAL:**                   **Profesor: Dr. Gustavo Alberto García de la Mora**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Dra. Susana Porcel García**

**1er. SUPLENTE:**       **Profesor: Dr. Jorge Morgado Moreno**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Dra. María del Consuelo Socorro Sandoval García**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Laboratorio 2-C, Instituto de Química, Ciudad Universitaria, UNAM.

**ASESOR DEL TEMA:**

Dra. Susana Porcel García

---

**SUSTENTANTE:**

Roberto Nolla Saltiel

---

# Índice.

Índice	1
Abreviaturas	2
<b>Introducción</b>	<b>4</b>
<b>Objetivos</b>	<b>6</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>7</b>
<b>1.-Reacciones de acetoxilación.</b>	<b>8</b>
1.1. Métodos oxidantes.	9
1.1.1. $\alpha$ -Acetoxilación de cetonas con yodo hipervalente.	9
1.1.2. Oxidación de aril-alquil-cetonas en presencia de $Mn(OAc)_3$ .	10
1.1.3. $\alpha$ -Hidroxilación de cetonas.	12
1.1.4. Oxidación de enolatos con dimetildioxirano.	13
1.2. A partir de halogenuros de alquilo.	13
<b>2.-Preparación de 1,1-diacetatos.</b>	<b>18</b>
<b>3.-Reacciones de sustitución auxiliadas por sales de Ag(I).</b>	<b>23</b>
<b>4.-Isomerización de sustratos alílicos.</b>	<b>28</b>
4.1. Reacción de isomerización de acetatos alílicos con Pd.	29
4.2. Reacción de isomerización de acetatos alílicos con carbenos de Au.	30
<b>Resultados y discusión</b>	<b>34</b>
<b>Resumen y Conclusiones</b>	<b>58</b>
<b>Parte experimental y caracterización de reactivos y productos</b>	<b>62</b>
<b>Anexos</b>	<b>88</b>

## Abreviaturas.

AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AE	Análisis elemental
AgOAc	Acetato de plata
c	Cuartete
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
DD	Dimetildioxirano
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
d	Doblete
dd	Doblete dobleteado
dt	Doblete tripleteado
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
EM	Espectrometría de masas
FAB <sup>+</sup>	Fast atom bombardment (Bombardeo de átomos rápidos)
GS	Grupo saliente
HMDS	Hexametildisilazano
IE	Impacto electrónico
IR	Espectrofotometría de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KOAc	Acetato de potasio
LDA	Diisopropilamido de litio
m	Multiplete
M	Molaridad
[M <sup>+</sup> ]	Ión molecular
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
MeCN	Acetonitrilo
mg	miligramos
MHz	Megahertz
mmol	milimol
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
NaOAc	Acetato de sodio
NBS	N-Bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
Nu <sup>-</sup>	Nucleófilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
PPY	4-Pirrolidinopiridina
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico

q	Quintuplete
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup> C
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H
s	Singulete
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
tt	Triplete tripleteado
THF	Tetrahidrofurano
TMSI	Yoduro de trimetilsilano

## **Introducción.**

El grupo acetoxilo (**-OAc**) se encuentra presente en compuestos con una gran diversidad de aplicaciones. Entre los más importantes y con un alto valor agregado podemos citar: los perfumes, saborizantes, aditivos para alimentos, cosméticos, intermediarios valiosos para las industrias química y farmacéutica, medicamentos, plastificantes y polímeros.<sup>1</sup>

La introducción de un grupo acetoxilo en un fragmento orgánico se puede llevar a cabo mediante reacciones de esterificación o bien mediante reacciones de sustitución. En las reacciones de esterificación se parte de un alcohol o fenol, el cual se hace reaccionar con ácido acético o más eficientemente con anhídrido acético o cloruro de acetilo en presencia de un catalizador básico<sup>2</sup> como 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) o 4-pirrolidinopiridina (PPY)<sup>3</sup>. Por otro lado, en las reacciones de sustitución tradicionalmente se emplean halogenuros de alquilo como sustratos de partida los cuales se hacen reaccionar con NaOAc o KOAc en medio ácido.<sup>17</sup> Estas últimas han sido mucho menos estudiadas que las anteriores ya que los alcoholes son productos de partida abundantes. No obstante, en algunas ocasiones los bromuros resultan más accesibles que los alcoholes, por ejemplo, los bromuros en  $\alpha$  de una cetona.

Pese al gran número de métodos de acetilación que se conocen, algunos de estos sufren limitaciones e inconvenientes como son tiempos prolongados de reacción, condiciones severas ya sea en temperatura o pH, el uso de catalizadores sensibles a la humedad, reactivos tóxicos o caros, la formación de subproductos y bajos rendimientos para el producto buscado.

Tomando esto en cuenta, sería necesario desarrollar nuevas estrategias sintéticas que de igual forma cumplan los requerimientos cada vez más importantes de seguridad ambiental sin comprometer la síntesis en sí misma. En este sentido, nosotros nos interesamos en desarrollar un método mediante el cual fuera posible la obtención de compuestos acetoxilados mediante la reacción de sustitución sobre sustratos halogenados.

## **Objetivos.**

### **Objetivo general:**

Estudiar si es posible preparar compuestos acetoxilados a partir de halogenuros de alquilo y AgOAc como agente acetoxilante.

### **Objetivos particulares:**

1. Optimizar sobre una reacción modelo la reacción de acetoxilación bajo condiciones neutras.
2. Sintetizar una variedad de halogenuros de alquilo sobre los cuales se estudiará la aplicabilidad de la reacción. En particular se sintetizarán  $\alpha$ -bromocetonas,  $\alpha,\alpha$ -dibromocetonas, bromuros bencílicos, propargílicos y alílicos.
3. Estudiar la aplicabilidad de la reacción sobre  $\alpha$ -bromocetonas,  $\alpha,\alpha$ -dibromocetonas, bromuros primarios, secundarios, propargílicos y sustratos con grupos funcionales de tipo ester, amida y nitrilo.
4. Analizar la reacción de sustitución sobre bromuros alílicos y buscar las condiciones que permitan llevarla a cabo de manera regioselectiva.

## **Hipótesis del trabajo:**

La formación de derivados acetoxilados es una transformación importante a nivel de protección y de síntesis en química orgánica que puede lograrse eficientemente a partir de alcoholes. Sin embargo, a la fecha no existe una metodología confiable y simple que permita realizar esta transformación a partir de sustratos halogenados de manera eficiente, a temperatura ambiente, en medio neutro no involucrando reactivos susceptibles al aire y/o humedad ambiental y con tiempos de reacción cortos.

Teniendo en cuenta que debido a su halogenofilia las sales de plata han sido empleadas anteriormente para promover reacciones de sustitución en halogenuros de alquilo, cabría la posibilidad de que el AgOAc pudiese por si mismo realizar la sustitución de un halógeno por un grupo acetoxi bajo condiciones neutras.

Con este fundamento, en este proyecto se planteó estudiar la posibilidad de llevar a cabo dicha transformación, y de ser positivo el resultado extenderla a una serie de derivados halogenados con el objeto de determinar el grado de aplicabilidad de la misma.

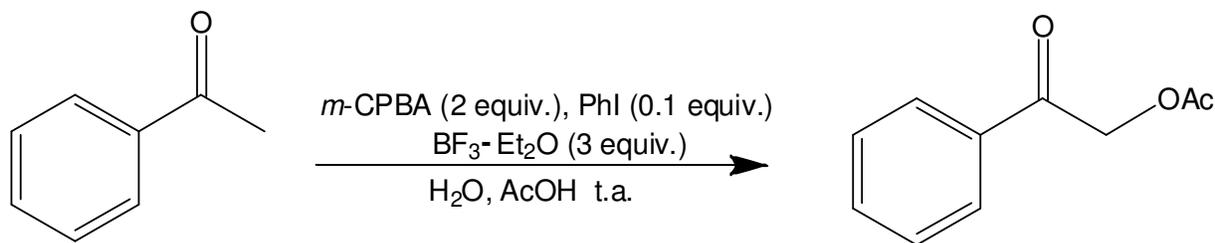
## **1.-Reacciones de acetoxilación.**

La acetoxilación en posición  $\alpha$  de una cetona se ha llevado a cabo mediante varios métodos. Algunos se basan en la introducción directa de un grupo hidroxilo a través de una oxidación en medio ácido y posterior acetilación del alcohol resultante. Otros, en cambio, se basan en la formación de un enolato que es posteriormente oxidado. Sin embargo, estas vías presentan varios inconvenientes. En el caso de metil-enonas y de enolatos poco sustituidos, el producto de la condensación aldólica es frecuente y se ve favorecido.<sup>4</sup> Asimismo, es muy común que se produzca el producto de sobreoxidación (la  $\alpha$ -dicetona), y que en algunos casos llegue a ser el producto principal de la reacción. Seguidamente se muestran algunos de estos métodos.

## 1.1. Métodos oxidantes.

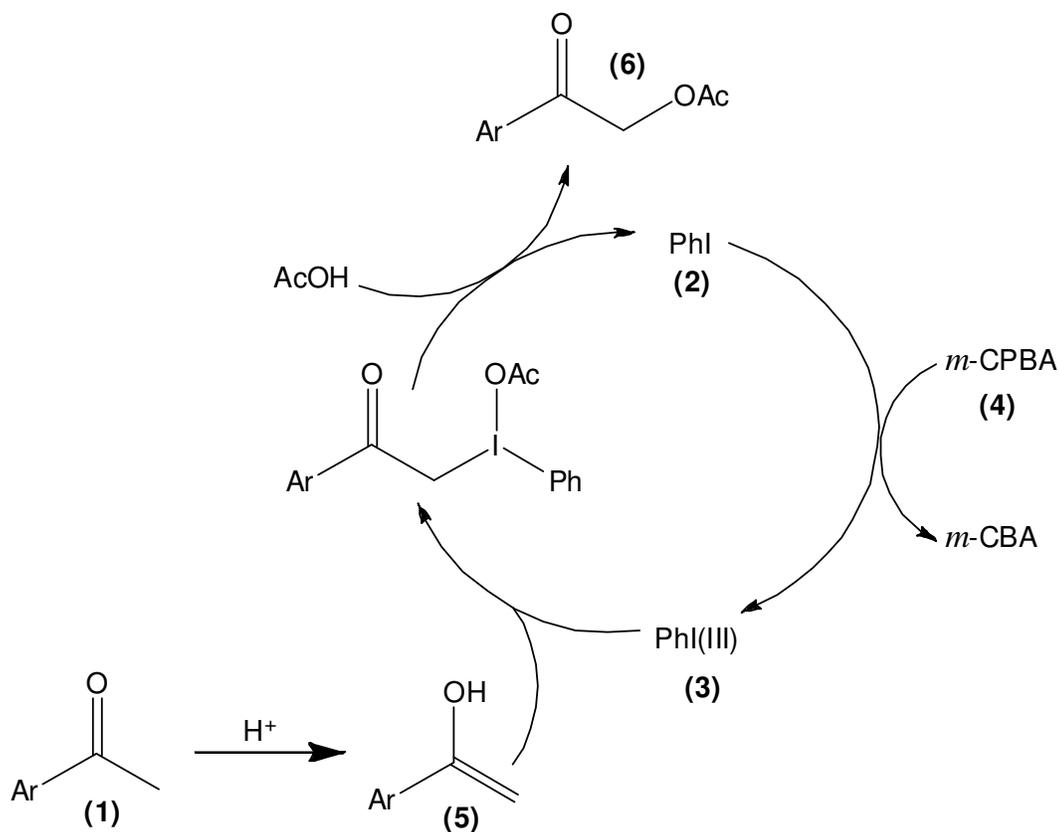
### 1.1.1. $\alpha$ -Acetoxilación de cetonas con yodo hipervalente.

Las especies arílicas hipervalentes de yodo con dos ligantes heteroatómicos sobre el átomo de yodo oxidan una amplia variedad de grupos funcionales, entre ellos las cetonas. Así por ejemplo, la exposición de acetofenona con *m*-CPBA en ácido acético en presencia de una cantidad catalítica de yodobenceno,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y agua a temperatura ambiente, permite obtener cuantitativamente la  $\alpha$ -acetoxiacetofenona (Esquema 1).<sup>5</sup> En ausencia de agua, esta oxidación no se lleva a cabo.



**Esquema 1**

El mecanismo de la reacción está bien estudiado (Esquema 2). Inicialmente la cetona (**1**) se enoliza en medio ácido. De manera paralela el *m*-CPBA (**4**) en una reacción acelerada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  oxida el yodobenceno (**2**) a  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (**3**). A continuación ocurre un intercambio de ligantes en el  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  de manera que uno de los grupos acetato es intercambiado con el enol (**5**) dando lugar a una yodanilcetona. Esta última experimenta un desplazamiento de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  por parte del ácido acético liberando  $\text{PhI}$  y dando lugar a la  $\alpha$ -acetoxiacetofenona (**6**).

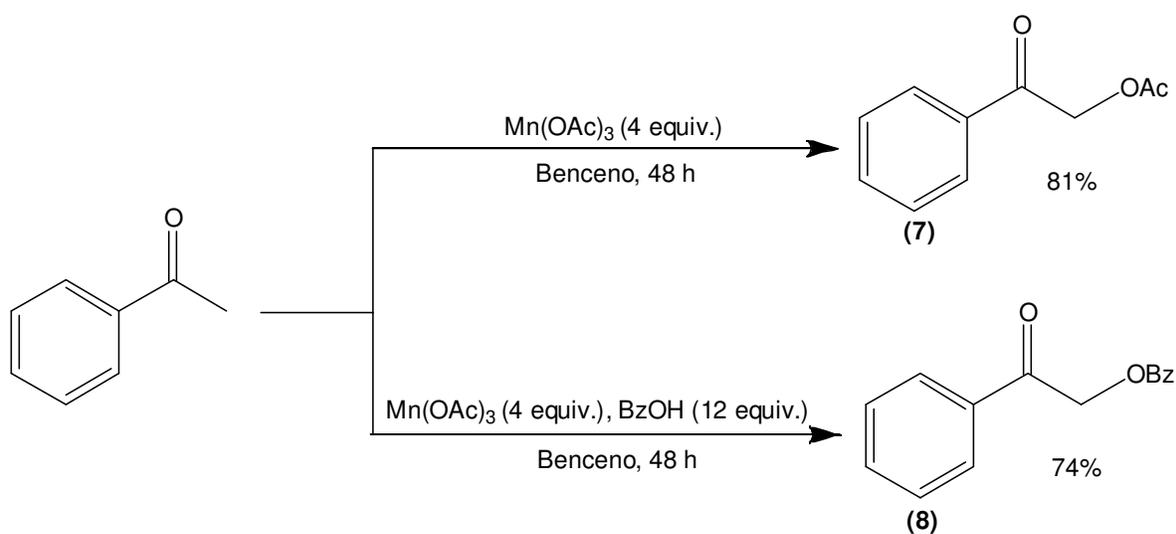


**Esquema 2**

### 1.1.2. Oxidación de aril-alquil-cetonas en presencia de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ .

Las aril-alquil cetonas se pueden transformar en  $\alpha$ -acetoxicetonas mediante oxidación con  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  en presencia de un ácido carboxílico con buen rendimiento.<sup>6</sup> El procedimiento típico para llevar a cabo esta transformación involucra el tratamiento de la cetona con 4 equivalentes de  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  y 12

equivalentes de un ácido carboxílico a reflujo de benceno. Se cree que el mecanismo de esta reacción procede de manera similar al propuesto en reacciones de oxidación con  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ .<sup>7</sup> Así, se sugiere que una primera reacción entre el  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  y el ácido carboxílico genera un complejo de Mn(III) con ligantes carboxilato. Posteriormente la interacción, ya sea del enol o del enolato con el complejo de Mn(III), resulta en la transferencia del carboxilato. En el ejemplo del Esquema 3 se puede observar que el producto de la reacción depende de las condiciones de la misma. Empleando  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  en benceno a reflujo se obtiene únicamente el producto de acetoxilación **(7)**. En cambio, si la reacción se realiza en presencia de ácido benzóico se obtiene principalmente el producto de benzoxilación **(8)**.

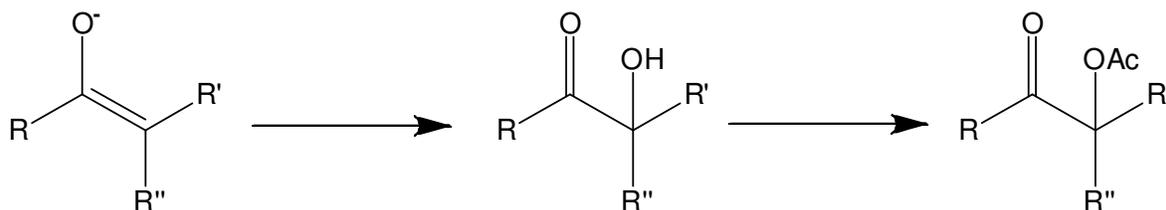


**Esquema 3**

Este método presenta ciertas desventajas como son la necesidad de emplear exceso de  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ , temperaturas altas y tiempos de reacción prolongados.

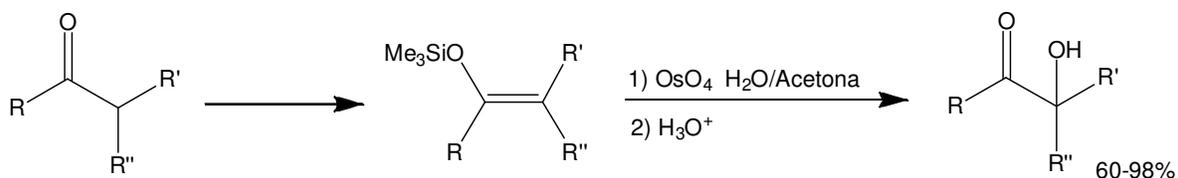
### 1.1.3. $\alpha$ -Hidroxilación de cetonas.

Un método alternativo de efectuar la acetoxilación en  $\alpha$  de un carbonilo consiste en la oxidación de un enolato y posterior acetoxilación de la  $\alpha$ -hidroxicetona resultante (Esquema 4).



**Esquema 4**

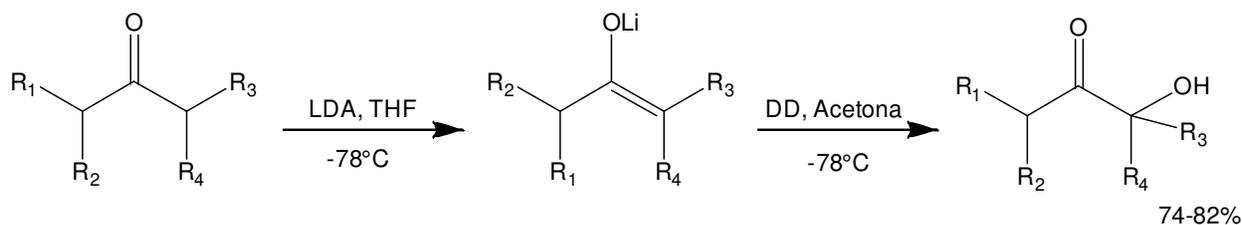
Dado que la hidroxilación de cetonas es una transformación requerida en la síntesis total de varios productos naturales, se han desarrollado varios métodos para llevarla a cabo. Uno de los métodos más eficientes consiste en la conversión de la cetona a hidroxilar en un enolato de silicio, el cual puede ser preparado con LDA<sup>8</sup> o TMSI en presencia de HMDS en DCM.<sup>9</sup> Una vez formado, el enolato de silicio puede ser oxidado con una cantidad catalítica de  $OsO_4$ .<sup>10</sup> Mediante este procedimiento se han preparado  $\alpha$ -hidroxi-cetonas con rendimientos entre el 60 y 98% (Esquema 5).



**Esquema 5**

#### 1.1.4. Oxidación de enolatos con dimetildioxirano.

De igual modo es posible oxidar enolatos de litio de manera suave y con altos rendimientos empleando dimetildioxirano (DD)<sup>11</sup> como oxidante (Esquema 6).



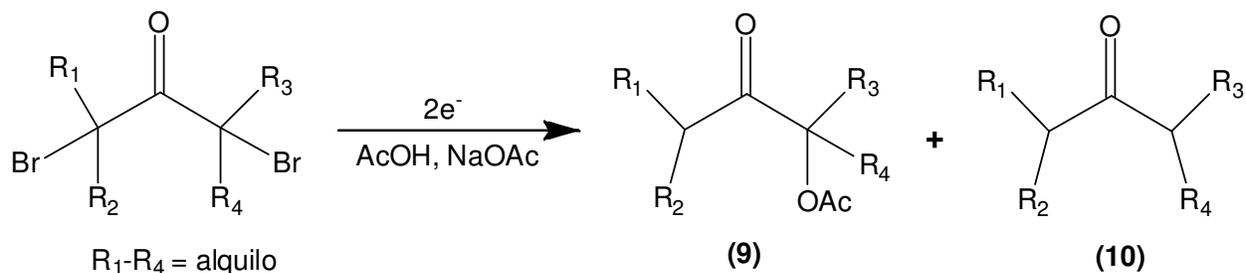
**Esquema 6**

Mediante este procedimiento no se observa la formación del producto de condensación aldólica con la acetona, sin embargo, la conversión de la cetona no es completa. Se cree que esto es debido a que existe una fuerte competencia entre la protonación del enolato cetónico y la cetona. Pese a ello, optimizando las condiciones para cada sustrato, es posible la formación de las  $\alpha$ -hidroxi-cetonas con rendimientos del 74 al 82%.

## 1.2. A partir de halogenuros de alquilo.

Una manera de introducir un grupo acetoxilo a partir de un bromuro, es llevar a cabo una reducción electroquímica.<sup>12</sup> Las  $\alpha$ - $\alpha'$ -dibromocetonas pueden ser transformadas en  $\alpha$ -acetoxicetonas con altos rendimientos cuando son sometidas a una reducción electroquímica en presencia de AcOH y NaOAc. Este método sólo es aplicable a  $\alpha$ - $\alpha'$ -dibromocetonas altamente sustituidas ya que las poco

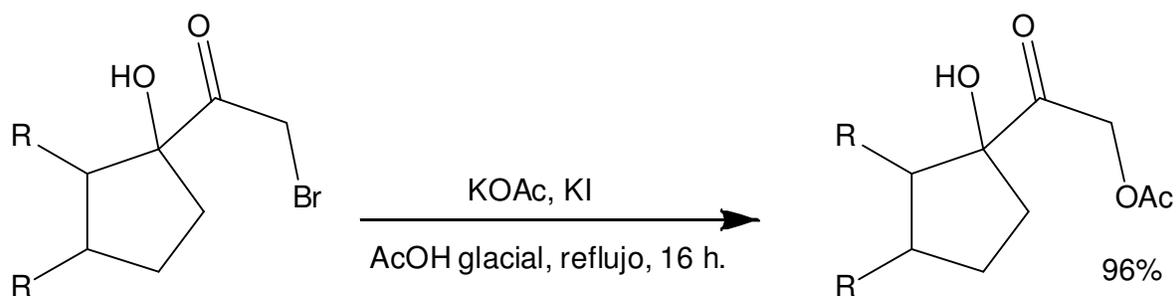
sustituidas dan lugar a una mezcla del producto de acetoxilación **(9)** y la correspondiente cetona **(10)** (Esquema 7).



**Esquema 7**

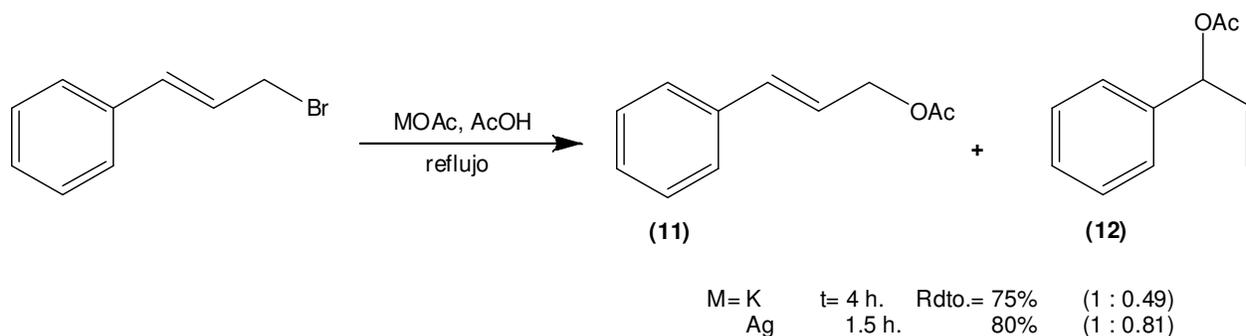
Aunque el método es eficaz para la inserción exclusiva de un solo grupo acetoxilo, el uso de Hg y sus derivados plantea problemas a corto y largo plazo, como la separación de las sales de mercurio formadas durante la reacción y su posterior reutilización o desecho de forma segura.

Los métodos más tradicionales para sustituir un halogenuro por un acetoxilo emplean una base como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,<sup>13</sup> NEt<sub>3</sub><sup>14</sup> o KHCO<sub>3</sub><sup>15</sup> en AcOH a reflujo, o bien sales como NaOAc o KOAc<sup>16</sup> en AcOH.



**Esquema 8**

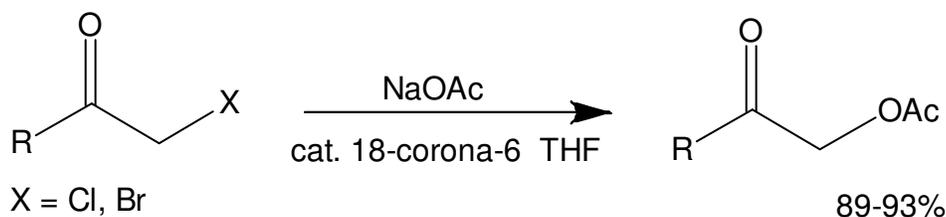
En la década de los 30, se llevaron a cabo varios estudios con objeto de discernir el mecanismo de las reacciones de sustitución sobre sustratos alílicos. En algunos de ellos se empleó KOAc como nucleófilo en ácido acético glacial a reflujo.<sup>17</sup> Bajo estas condiciones la transformación toma un tiempo prolongado, y junto con el producto de sustitución en la posición original del halogenuro (**11**) se obtiene un isómero ramificado como subproducto (**12**) (Esquema 9). Con propósito de estudiar el efecto del contraión del acetato en la sustitución junto con KOAc se examinó la reacción empleando AgOAc como agente acetoxilante bajo las mismas condiciones.



### Esquema 9

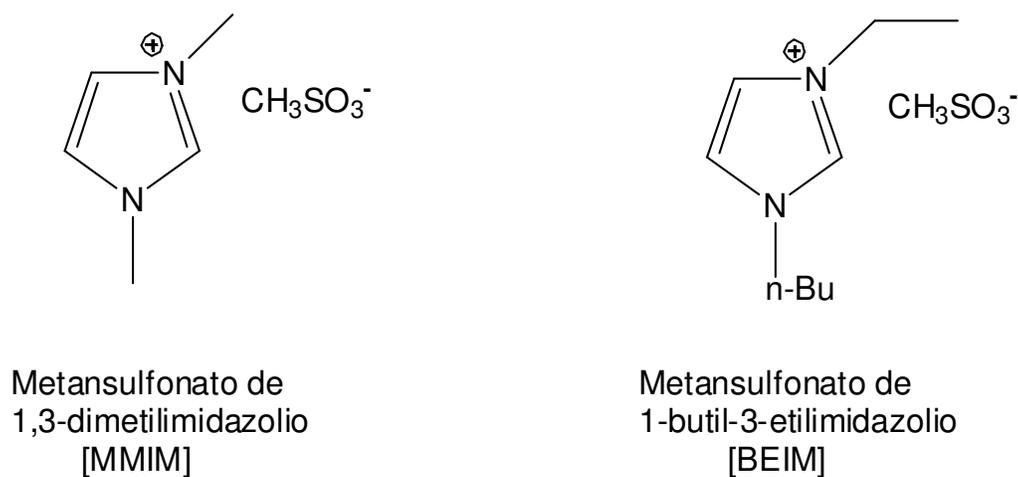
Empleando AgOAc los tiempos de reacción fueron más cortos y los productos de la reacción fueron nuevamente el acetato lineal y el ramificado aunque este último en mayor proporción. Además se pudo observar que parte del acetato ramificado había polimerizado. Esto es debido a la alta afinidad de la plata por las insaturaciones.

El inconveniente de los métodos que emplean AcOH como disolvente es la acidez del medio. Recientemente, se han descrito procedimientos más inocuos en donde se usa el éter 18-corona-6 para catalizar la sustitución de halogenuros con NaOAc como agente acetoxilante.<sup>18</sup> El efecto del éter corona es acelerar la reacción acomplejando al sodio. Una vez separado del ión Na<sup>+</sup>, el anión acetato ve aumentado su carácter nucleofílico debido a la desaparición de la fuerte interacción electroestática entre ambos. El aumento de la nucleofilia se traduce en una mayor reactividad que tiene como consecuencia la aceleración de la reacción de sustitución.



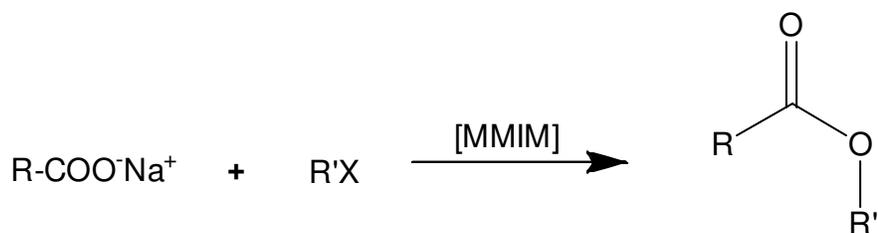
**Esquema 10**

Un método alternativo para favorecer la sustitución de un halogenuro por un acetato en condiciones neutras consiste en favorecer la solubilidad de las distintas sales de acetato empleando líquidos iónicos como disolvente.<sup>19</sup> Los líquidos iónicos son sales de bajo punto de fusión (<100°C) las cuales representan una nueva clase de disolventes no-moleculares (Figura 2). Algunas características interesantes de estos líquidos son: su habilidad para solvatar un amplio espectro de compuestos tanto orgánicos como inorgánicos, su baja presión de vapor y su estabilidad frente altas temperaturas.<sup>20</sup>



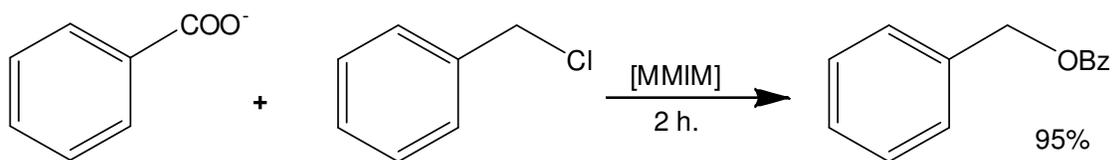
**Figura 2**

El reemplazo de un halogenuro por un acetato en un líquido iónico es operacionalmente simple, seguro, rápido y permite la reutilización del disolvente.



**Esquema 11**

Por esta vía además de un acetato es posible introducir una gran variedad de carboxilatos como los del ácido: butírico, láurico, benzóico y cinamílico. En el Esquema 12 se muestra un ejemplo particular en el que se sustituye un cloruro por un benzoato.



**Esquema 12**

Aunque en general se obtienen buenos rendimientos, en algunos casos particulares se puede establecer una fuerte interacción entre los reactivos y el líquido iónico lo que imposibilita la reacción y limita la aplicabilidad de la misma.

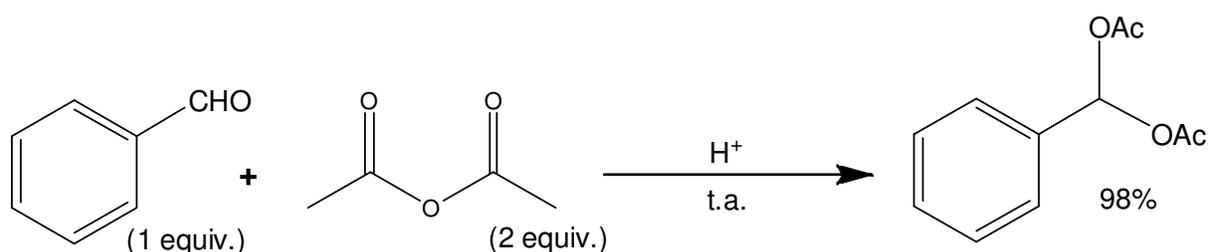
## **2.-Preparación de 1,1-diacetatos.**

La protección selectiva de grupos carbonilos es una transformación importante en muchas rutas sintéticas. Los acetales han sido los derivados más comunes empleados con este propósito no obstante, en las últimas tres décadas se han empezado a utilizar los 1,1-diacetatos con el mismo fin.<sup>25</sup>

Estos derivados son grupos protectores considerablemente estables en condiciones neutras y básicas, así como en condiciones ácidas cuidadosamente controladas.<sup>24</sup> Debido a sus propiedades como grupos protectores, la búsqueda de un método de síntesis eficiente, fácil y suave es de gran interés.

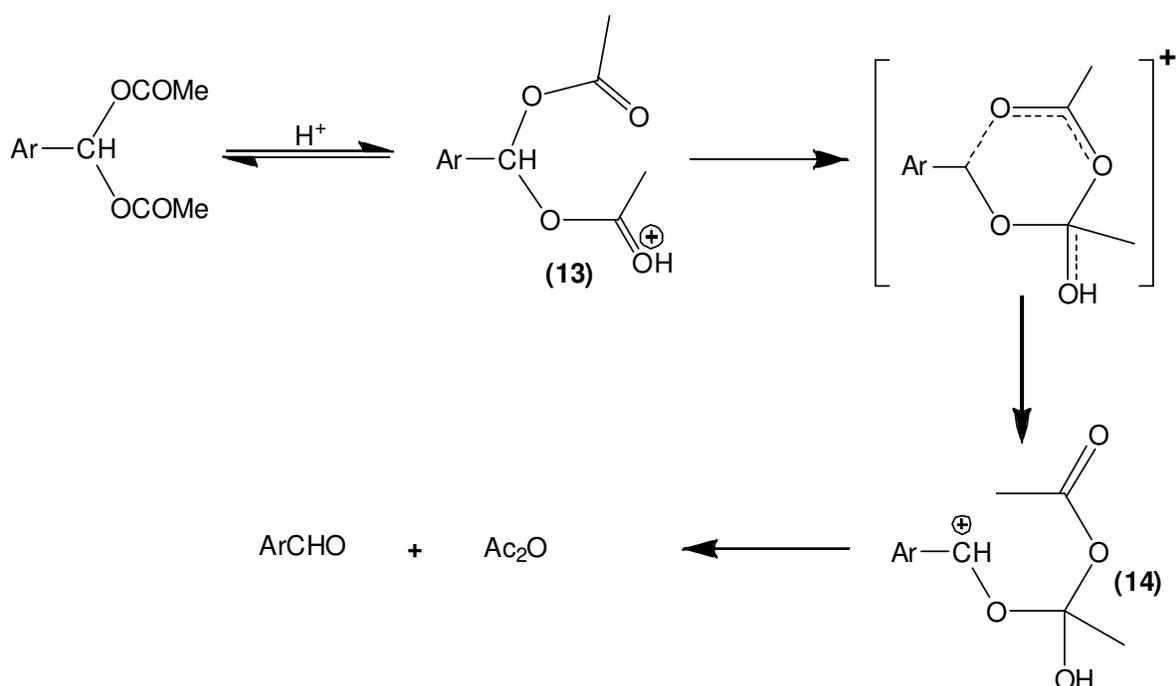
En general, los 1,1-diacetatos son preparados a partir de un aldehído y anhídrido acético utilizando ácidos próticos fuertes como el sulfúrico y el fosfórico<sup>21</sup> o en presencia de ácidos de Lewis.<sup>22</sup> Sin embargo estos métodos sufren de inconvenientes como son tiempos prolongados de reacción que pueden llegar hasta las 120 horas, bajos rendimientos y en algunos casos temperaturas muy elevadas. Varios de los catalizadores utilizados no son sencillos de manejar y consecuentemente es deseable y necesario desarrollar métodos más simples, fáciles y eficientes para llevar a cabo su preparación. A continuación se describen algunos de los métodos descritos en bibliografía química para llevar a cabo esta transformación.

Los aldehídos reaccionan con los anhídridos de ácido en presencia de un ácido prótico como catalizador para dar lugar a 1,1-diésteres.<sup>23</sup> En particular los 1,1-diacetatos se preparan disolviendo el aldehído en anhídrido acético (relación 1:2) a temperatura ambiente y añadiendo unas gotas de ácido sulfúrico concentrado.<sup>24</sup>



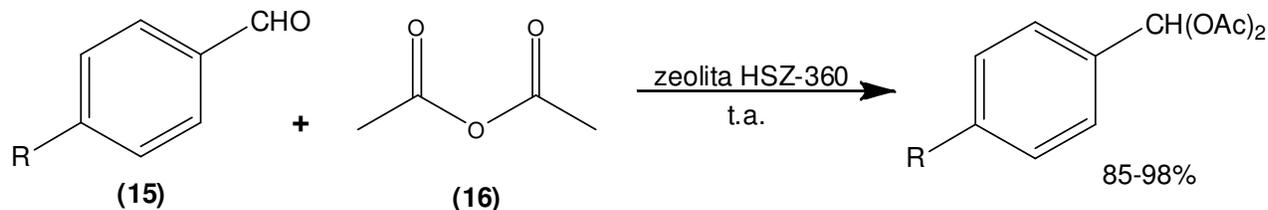
**Esquema 13**

Una vez formados es posible modificar selectivamente otras partes de la molécula manteniendo protegido al grupo carbonilo. Este tipo de ésteres pueden descomponerse dando lugar al aldehído y al anhídrido correspondiente. El mecanismo de la descomposición parece ser de tipo unimolecular (Esquema 14). Uno de los grupos acetoxi es protonado **(13)** actuando como electrófilo sobre el segundo. De este modo se forma un intermediario cíclico que se fragmenta **(14)** para dar lugar al aldehído y anhídrido acético.



**Esquema 14**

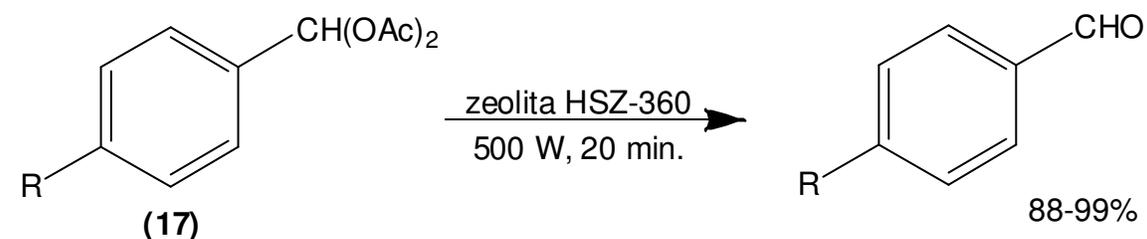
En lugar de ácidos minerales acuosos se han empleado también zeolitas como catalizadores ácidos. Un procedimiento típico para la preparación de 1,1-diacetatos mediante este método involucra la disolución del aldehído **(15)** en anhídrido acético **(16)** a temperatura ambiente en contacto con la zeolita (HSZ-360).<sup>25</sup>



R= NO<sub>2</sub>, Ph, Me, CN

### Esquema 15

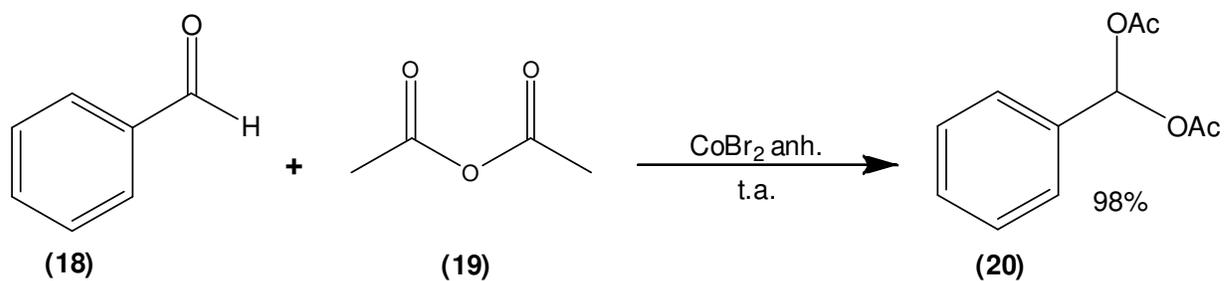
La zeolita se emplea sin tratamiento térmico o químico previo. Además la propia zeolita puede actuar como catalizador para regenerar el aldehído (17) mediante irradiación con una fuente de microondas de 500 W.



R= NO<sub>2</sub>, Ph, Me, CN

### Esquema 16

Finalmente, se han descrito métodos de preparación de 1,1-diacetatos que emplean ácidos de Lewis como catalizador. Así, la reacción entre benzaldehído (18) y anhídrido acético (19) en presencia de CoBr<sub>2</sub><sup>26</sup> anhidro y ausencia de disolvente da lugar a fenilmetilendiacetato (20). La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente empleando tan solo 0.1 mmol de catalizador.



### Esquema 17

Algunas de las ventajas de este método de síntesis son el uso de un catalizador altamente eficiente de bajo costo y fácilmente manejable. Por otro lado, los tiempos de reacción son cortos, no se necesita disolvente y las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente con buenos rendimientos sin que se observe la formación de subproductos.

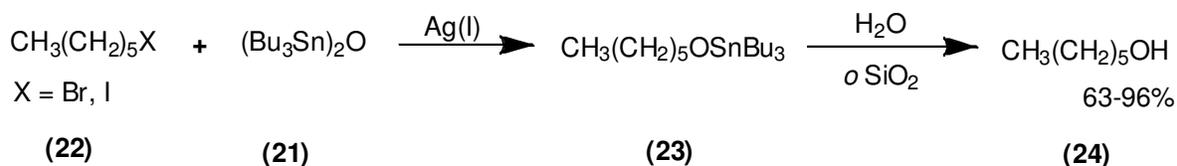
### **3.-Sustituciones auxiliadas por sales de Ag(I).**

Además de su uso como ornamento, la plata ha sido principalmente reconocida por sus propiedades conductivas especiales, su uso en fotografía, e inclusive su actividad biológica. La importancia de estas áreas, ha opacado el empleo de la plata en química, y específicamente en el área de síntesis orgánica donde ha quedado rezagada en comparación con otros metales de acuñación.<sup>27</sup>

Esta situación está cambiando desde la última década y hoy en día se puede encontrar que es cada vez más utilizada en campos como la catálisis, la síntesis orgánica y los nano-materiales. Estas nuevas aplicaciones muestran que es capaz de llevar a cabo gran cantidad de transformaciones, borrando la noción que se tenía de ser un metal sintéticamente pobre. A continuación se muestran algunos ejemplos en los que se ha utilizado este metal para facilitar reacciones de sustitución sobre halogenuros aprovechando su alta afinidad por los halógenos.

La transformación de un halogenuro en un alcohol es poco frecuente pese a ser una conversión aparentemente sencilla y a su gran utilidad. Existen una cantidad escasa de métodos para convertir halogenuros no activados en sus correspondientes alcoholes en un solo paso en medio neutro. Los métodos descritos comúnmente involucran una hidrólisis en medio básico o bien la hidrólisis asistida por plata de haluros de bencilo o alilo.<sup>28</sup> Otros métodos usuales involucran al menos dos pasos, un primer paso en el que se emplea el ión acetato como nucleófilo y un segundo paso en donde se lleva a cabo la hidrólisis del acetato en medio básico. Sin embargo, la sustitución del halogenuro por el ión acetato es un desplazamiento difícil de llevar a cabo y es común que dé lugar al producto de eliminación.

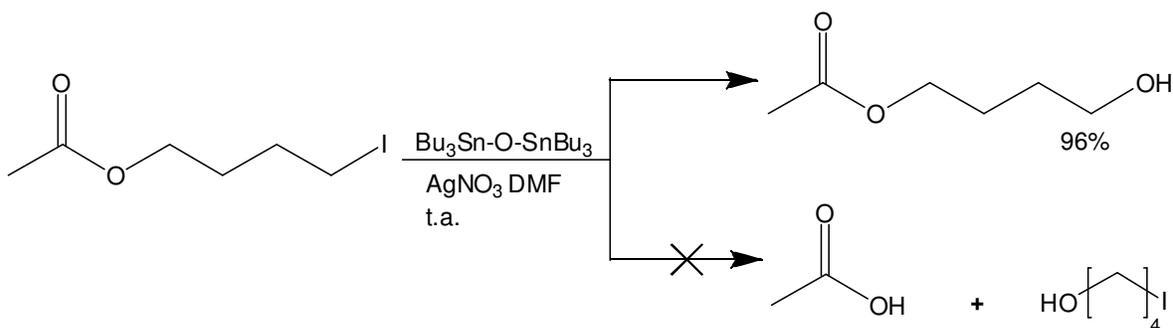
Uno de los pocos métodos que permite la conversión directa de halogenuros no activados en alcoholes consiste en el tratamiento de bromuros o yoduros de alquilo con óxido de bis(tributilestaño)<sup>29</sup> y  $\text{AgNO}_3$  en DMF. El óxido de bis(tributilestaño) (**21**) actúa como un agente de transferencia de oxígeno neutro y suave (Esquema 18).



### Esquema 18

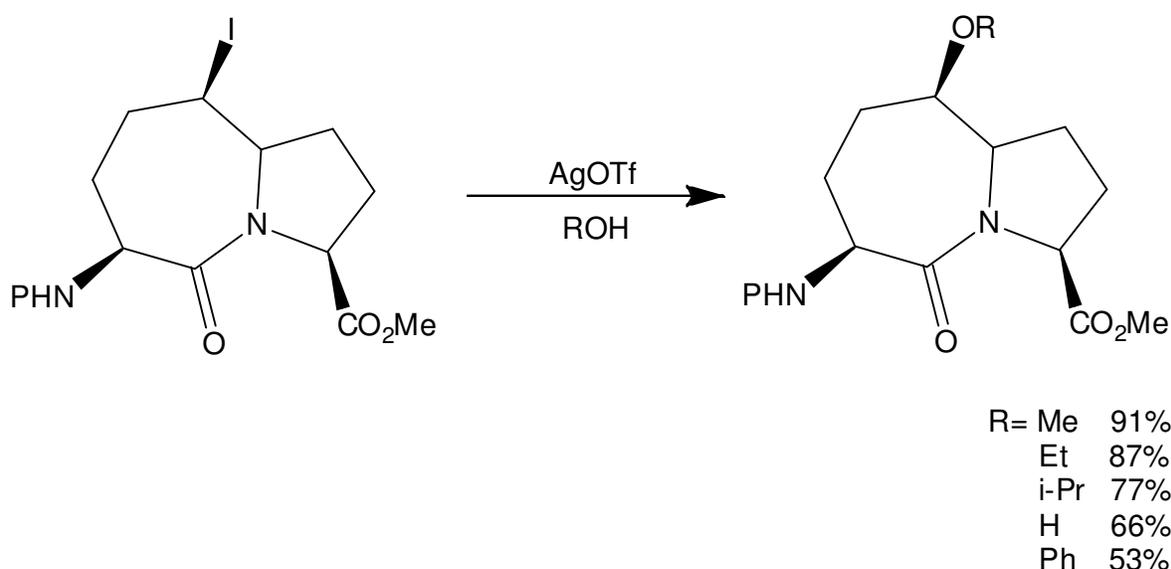
Gracias a la interacción de la plata con el halogenuro, el óxido de bis(tributilestaño) reacciona con el halogenuro de alquilo **(22)** para formar un éter de estaño **(23)**, el cual es altamente inestable y se hidroliza fácilmente ya sea en el tratamiento acuoso posterior a la reacción o en contacto con  $\text{SiO}_2$ , para finalmente dar el alcohol **(24)** como producto.<sup>30</sup>

El método es compatible con la presencia de grupos de tipo éster y la sustitución se da limpiamente sin que se observe la formación del correspondiente ácido (Esquema 19). Sin embargo, presenta ciertas limitaciones, es aplicable a bromuros y yoduros primarios pero no a cloruros primarios. Además los halogenuros secundarios o terciarios dan lugar al correspondiente producto de eliminación.



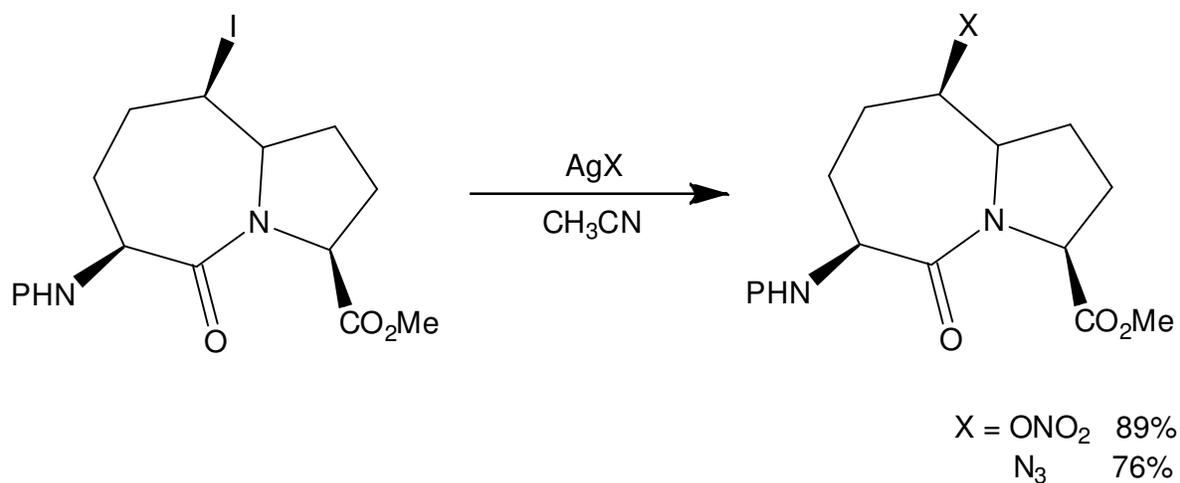
### Esquema 19

Por otro lado, aprovechando la alta afinidad de la plata por los halógenos se han utilizado sales de Ag(I) con el objetivo de promover y facilitar el ataque de nucleófilos sobre un carbocatión secundario evitando la formación de productos de eliminación. Así por ejemplo recientemente se describió la sustitución de un yoduro secundario por distintos nucleófilos en compuestos de tipo lactama en presencia de AgOTf o AgNO<sub>3</sub>.<sup>31</sup> Empleando como nucleófilo el propio disolvente (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, PhOH y H<sub>2</sub>O) fue posible aislar el correspondiente éter o alcohol derivado a temperatura ambiente. Los rendimientos dependieron del impedimento estérico del nucleófilo observándose rendimientos más bajos con los nucleófilos más voluminosos (Esquema 20).



### Esquema 20

Del mismo lado fue posible llevar a cabo la sustitución del yoduro secundario por un grupo nitro o azida mediante el tratamiento de una solución del yoduro en MeCN con AgNO<sub>3</sub> o AgN<sub>3</sub> respectivamente (Esquema 21). En todos los casos las condiciones bajo las cuales procede la reacción, favorecen exclusivamente el producto de sustitución respetando la estereoquímica del halogenuro de partida, lo cual sugiere que el mecanismo de reacción es exclusivamente de tipo S<sub>N</sub>1. En este sentido, se presume que la retención en la configuración es debida a que el ataque sobre el carbocatión ocurre únicamente por una de las caras del bicyclo.

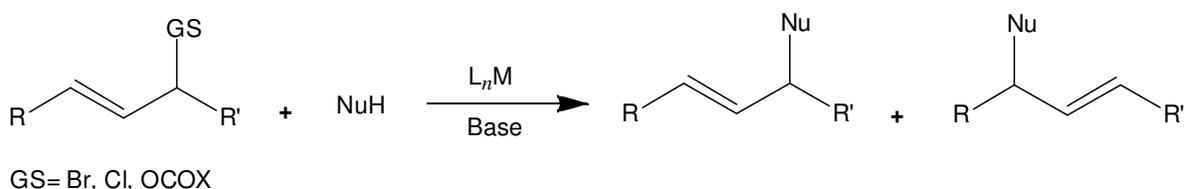


### Esquema 21

Considerando la diversidad de alcoholes disponibles para el uso en este método, así como el potencial para modificar varios de los posibles productos obtenidos mediante sustitución del anión de la sal de plata, el método descrito es de gran utilidad sintética.

## **4.-Isomerización de sustratos alílicos.**

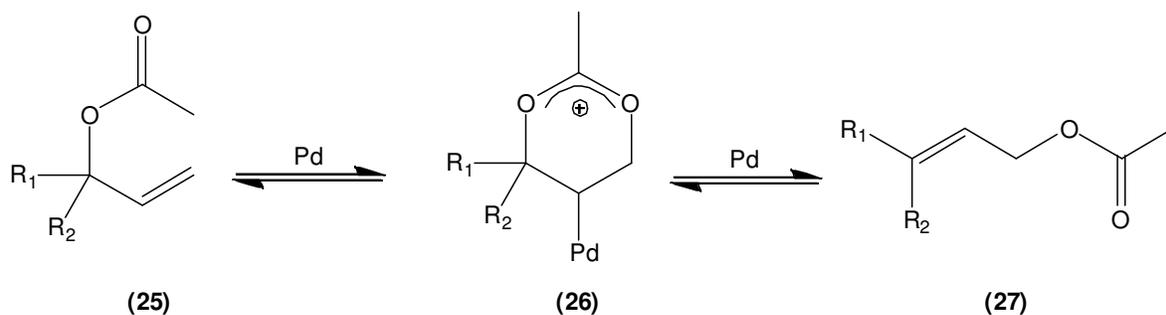
Las reacciones de sustitución sobre electrófilos alílicos por parte de nucleófilos heteroatómicos o de carbono, se conocen como reacciones de sustitución alílicas.<sup>32</sup> Estas reacciones se han convertido en ejemplos clásicos en los cuales el proceso puede ser catalizado por la presencia de un metal de transición. En ausencia de metal es frecuente que se obtenga una mezcla de los productos de sustitución  $S_N2$  o  $S_N2'$ . No obstante, en presencia de ciertos metales es posible controlar la regioselectividad de la reacción, e incluso llevar a cabo la isomerización de un derivado en otro, proceso que se conoce como isomerización alílica. Este reordenamiento de derivados alílicos, provee un acceso eficiente y átomo-económico para formar oxo derivados primarios. Es por ello que se ha dado mucha importancia al estudio de reacciones de sustitución en presencia de metales y en particular al estudio de reacciones de isomerización alílica en presencia de cationes metálicos (Esquema 22). La mayoría de estos estudios se ha realizado utilizando complejos de paladio<sup>33</sup> sin embargo, hay un número creciente de ejemplos en los que se emplean metales como cobalto,<sup>34</sup> mercurio,<sup>35</sup> europio<sup>36</sup> y oro<sup>39</sup>.



**Esquema 22**

#### 4.1. Reacción de isomerización de acetatos alílicos con Pd.

Como se ha mencionado anteriormente el paladio ha sido el metal más empleado en reacciones de isomerización alílica. Las sales de Pd(II) pueden llevar a cabo la isomerización regioselectiva de carbonatos, carbamatos y ésteres alílicos.<sup>37</sup> Así por ejemplo, se ha observado que en cantidades catalíticas el complejo  $[PdCl_2(MeCN)_2]$  induce el reordenamiento de acetatos alílicos ramificados a lineales a temperatura ambiente y con alto rendimiento<sup>38</sup> (Esquema 23).

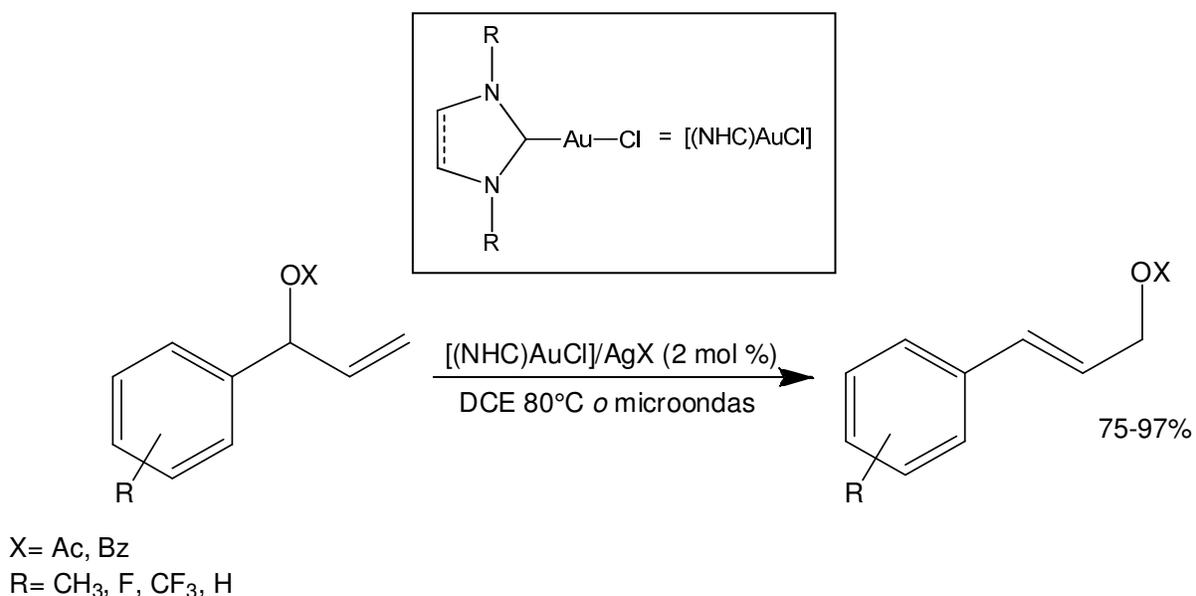


### Esquema 23

Este reordenamiento se inicia al poner en contacto Pd(II) con el acetato alílico **(25)**. Debido a su alta electrofilia, el Pd(II) se coordina a la insaturación disminuyendo su densidad de carga y provocando el ataque del oxígeno del carbonilo en la posición terminal de la insaturación. Esto lleva a la formación de un catión dioxonio de 6 miembros **(26)** de manera reversible. La apertura de este catión está favorecida hacia la formación del acetato lineal **(27)** por ser la insaturación más sustituida y la más estable termodinámicamente.

#### 4.2. Reacción de isomerización de acetatos alílicos con carbenos de Au.

Se ha demostrado que complejos de oro del tipo [(NHC)AuCl] junto con una sal de plata, también catalizan de modo eficiente la isomerización de acetatos y benzoatos alílicos,<sup>39</sup> mediante calentamiento convencional o microondas (Esquema 24).

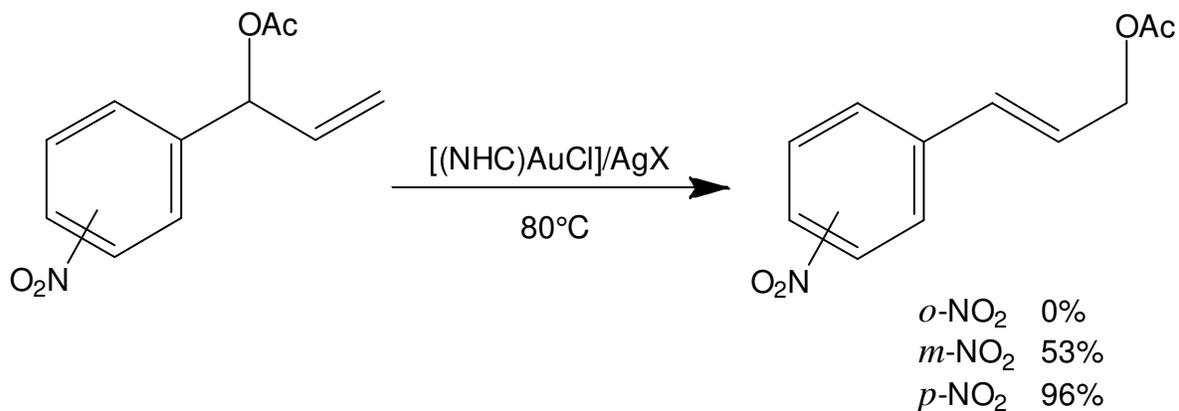


### Esquema 24

El procedimiento es operacionalmente simple y no requiere atmósfera inerte ni el uso de reactivos anhidros. La presencia de grupos muy voluminosos sobre el carbeno (adamantilo o *ter*-butilo) es esencial para una completa conversión del producto. Se cree que es debido a que el alto impedimento estérico sobre el centro metálico, impide la formación de cúmulos del metal, previniendo su precipitación.

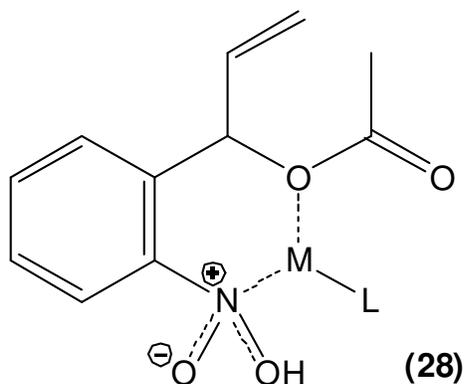
El método presenta algunas limitaciones, no es posible realizar la isomerización en presencia de grupos nitrilo o cuando el anillo aromático es una piridina (Esquema 25) En ambos casos, la coordinación al centro metálico imposibilita la transformación.

De manera similar, cuando un grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) se encuentra en posición *orto*, no se observa conversión hacia el acetato lineal. No obstante en posición *meta* el porcentaje de conversión aumenta, y cuando el grupo nitro se encuentra en posición *para*, el rendimiento es prácticamente cuantitativo.



**Esquema 25**

Este comportamiento al parecer es debido a que el sustrato se puede acomplejar con el átomo de oro dando lugar a un quelato de 6 miembros **(28)**. Es este quelato el que evita la coordinación del metal hacia la insaturación, inhibiendo la capacidad del catalizador para llevar a cabo la isomerización.



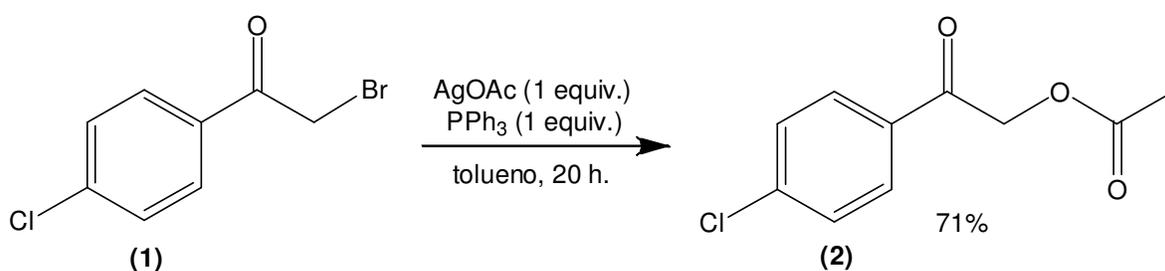
**Figura 4**

## Referencias introducción.

- <sup>1</sup> Greene T.; Wuts P.G., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley: New York, **1991**.
- <sup>2</sup> Otera J. *Esterification* Wiley-VCH; Weinheim, **2003**.
- <sup>3</sup> Scriven E. F. V., *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12, 129.
- <sup>4</sup> Vedejs E.; Engler D. A.; Telschow J. E. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 188.
- <sup>5</sup> Ochiai M.; Takeuchi Y.; Katayama, T.; Sueda T.; Miyamoto K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12244.
- <sup>6</sup> Demir A. S.; Camkerten N.; Akgun H. *Synth. Comm.*, **1990**, 20, 2279.
- <sup>7</sup> Corey E. J.; Schaefer J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 918.
- <sup>8</sup> Colvin E. W. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 15.
- <sup>9</sup> Miller R. D.; McKean D. R. *Synthesis*, **1979**, 730.
- <sup>10</sup> McCormick J. P.; Tomasik W.; Johnson M. W. *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22, 607.
- <sup>11</sup> Guertin K. R.; Chan T. H. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 715.
- <sup>12</sup> Fry J. A.; Herr D., *Tetrahedron Letters*, **1978**, 20, 1721.
- <sup>13</sup> Pei W.; Li S.; Nie X. *Synthesis*, **1998**, 1298.
- <sup>14</sup> Sakuragi H.; Koyama T.; Sakurazawa M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 1769.
- <sup>15</sup> Takadate A.; Masuda T.; Murata C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 3105.
- <sup>16</sup> De Graw J. I.; *Tetrahedron*, **1972**, 28, 967.
- <sup>17</sup> Meisenheimer J.; Link J. *Ann.* **1930**, 479, 211.
- <sup>18</sup> Paizs C.; Tosa M.; Majdik C.; Bóday V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 1, 2400.
- <sup>19</sup> Brinchi L.; Germani R.; Savelli G. *Tetrahedron Letters*. **2003**, 44, 2027.
- <sup>20</sup> Freemantle M. *Chem. Eng. News.*, **1998**, 76, 32.
- <sup>21</sup> Romanelli G. P.; Baronetti G.; Thomas H. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1301.
- <sup>22</sup> Man E. H.; Sanderson J. J.; Hauser C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 847.
- <sup>23</sup> Wegscheider R.; Späth E. *Monatsh.*, **1909**, 30, 825.
- <sup>24</sup> Gregory M. J. *J. Chem. Soc.*, **1970**, 1201.
- <sup>25</sup> Ballini R.; Bordoni M.; Bosica G. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 7587.
- <sup>26</sup> Meshram, G. A.; Patil, V. D. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 442.
- <sup>27</sup> Harmata M., *Silver in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, **2010**.
- <sup>28</sup> Gilman, H.; Grannen C. G.; Ingham R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1689.
- <sup>29</sup> Gingras, M.; Chan, T. H. *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 279.
- <sup>30</sup> Grewe R.; Hinrichs I. *Ber.* **1964**, 97, 443.
- <sup>31</sup> Godina T.; Lubell W. D. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5846.
- <sup>32</sup> Hartwig J. F. *Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, **2010**, 967.
- <sup>33</sup> Henry P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 15, 5200.
- <sup>34</sup> Manoj M.; Madhava R. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2670.
- <sup>35</sup> Overmann L. E.; Campbell C. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4822.
- <sup>36</sup> Shull B.; Sakai T.; Koreeda M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11690.
- <sup>37</sup> Trost B. M. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 385.
- <sup>38</sup> Overmann L. E.; Campbell C. B. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3338.
- <sup>39</sup> Marion N.; Gealageas R.; Nolan S. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2653.

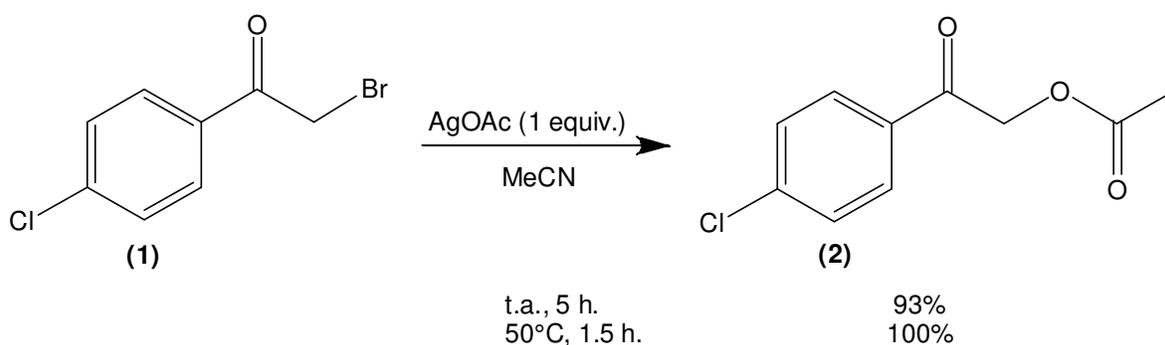
## **Resultados y discusión.**

Como sustrato modelo para estudiar la reacción de acetoxilación se tomó la 2-bromo-4'-cloroacetofenona (**1**) que posee un bromuro activado por la presencia del carbonilo en  $\alpha$  y un cloro en posición *para* del anillo aromático. La reacción se llevó a cabo con 1 equivalente de AgOAc en tolueno anhidro y en presencia de un equivalente de PPh<sub>3</sub> para ayudar a solubilizar la sal de plata. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas se observó la completa desaparición del halogenuro de partida. Tras extracción clásica y purificación por columna se obtuvo la 2-acetoxi-4'-cloroacetofenona (**2**) con un rendimiento del 71%.



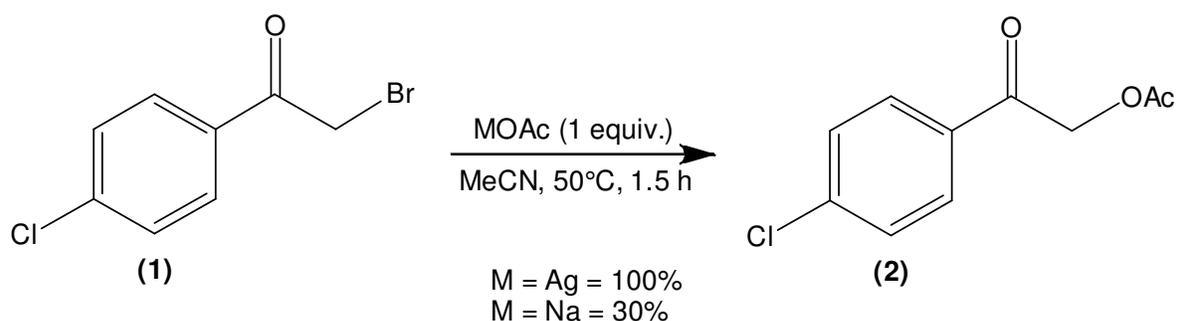
**Esquema 1**

Realizando la reacción en un disolvente más coordinante como MeCN no fue necesario añadir Ph<sub>3</sub>P. En este disolvente la reacción se completó en 5 horas con un 93% de rendimiento (Esquema 2). Incrementando la temperatura a 50°C el producto se obtuvo limpiamente en 1.5 horas de manera cuantitativa no siendo necesaria la purificación por columna.



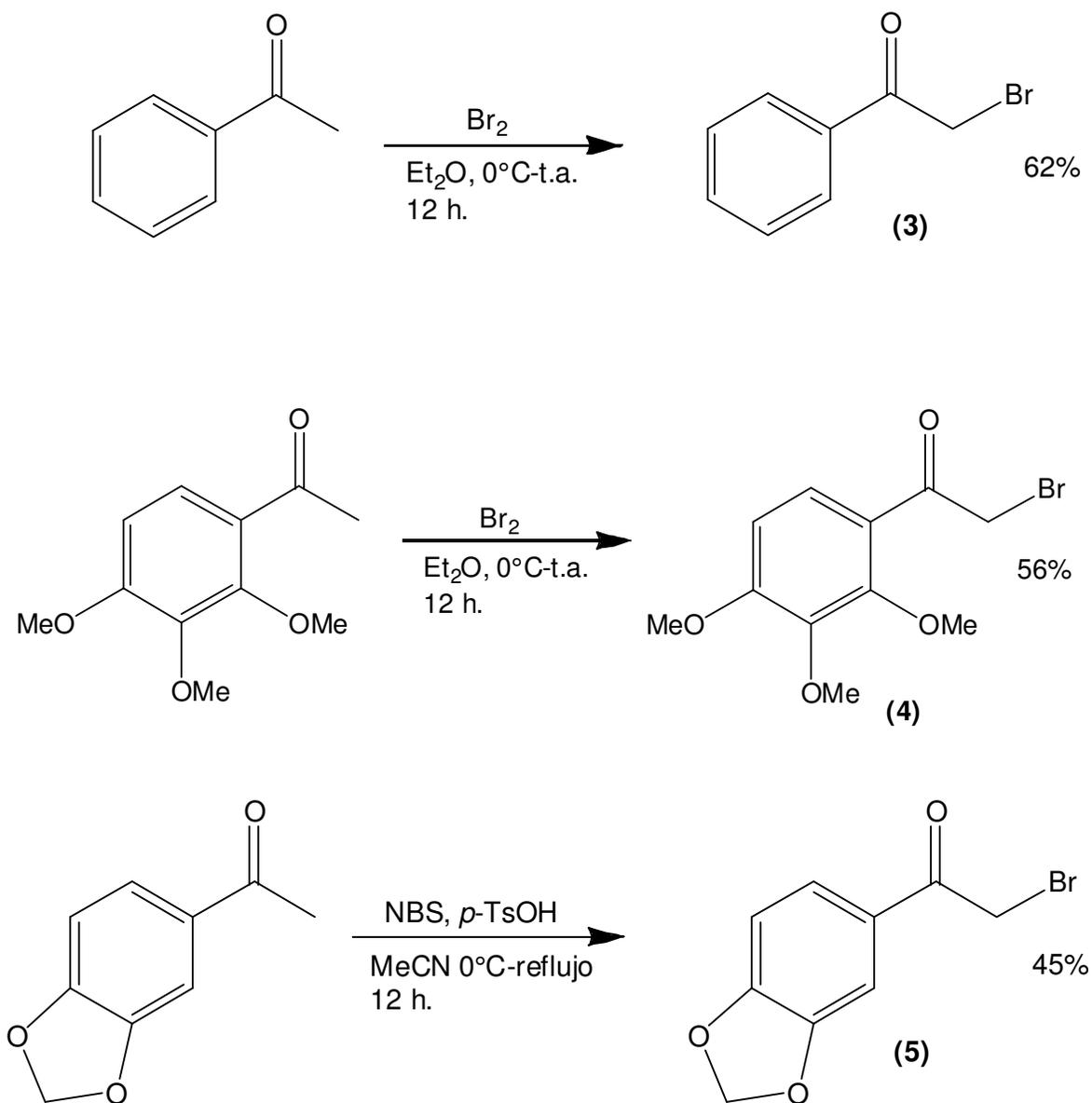
**Esquema 2**

Comparativamente, la misma reacción empleando NaOAc en lugar de AgOAc en MeCN a 50°C mostró una conversión de tan solo el 30% después de 1.5 horas de reacción. De esta forma se pudo constatar que la presencia del catión plata es esencial para poder llevar a término la reacción en un lapso de tiempo corto.



### Esquema 3

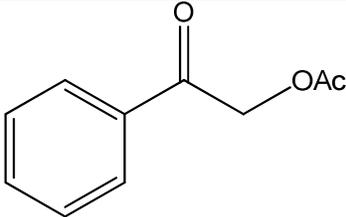
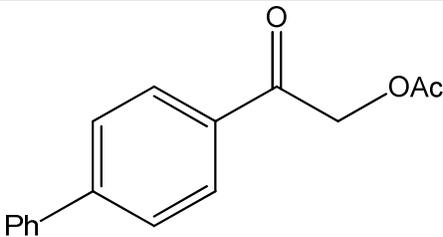
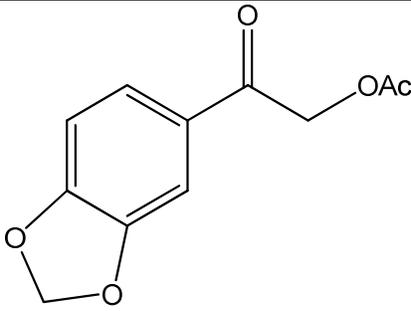
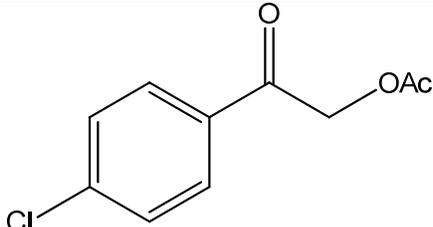
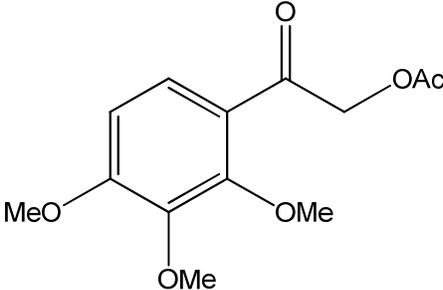
Basándonos en este resultado, se propuso llevar a cabo la misma transformación sobre una variedad de  $\alpha$ -bromo acetofenonas con características electrónicas diferentes en el anillo aromático. De este modo se sintetizaron las  $\alpha$ -bromo cetonas **3-5** siguiendo protocolos conocidos (Esquema 4). En particular la 2-bromo-acetofenona<sup>1</sup> (**3**) y la (2',3',4'-trimetoxi)-2-bromoacetofenona<sup>2</sup> (**4**) se prepararon empleando una disolución de Br<sub>2</sub> en éter anhidro con un rendimiento de 62 y 56% respectivamente, mientras que la 2-bromo-3',4'-metilendioxiacetofenona<sup>3</sup> (**5**) se preparó empleando NBS en presencia de una cantidad catalítica de *p*-TsOH, con un rendimiento del 45%.



**Esquema 4**

Una vez sintetizadas se sometieron a la reacción de acetoxilación con AgOAc. Con el fin de analizar el efecto de los distintos sustituyentes todas las reacciones se llevaron a cabo a una temperatura de 50°C. En la tabla 1 se muestran los tiempos de reacción para la sustitución de las cinco bromoacetofenonas examinadas así como los correspondientes rendimientos para cada ensayo.

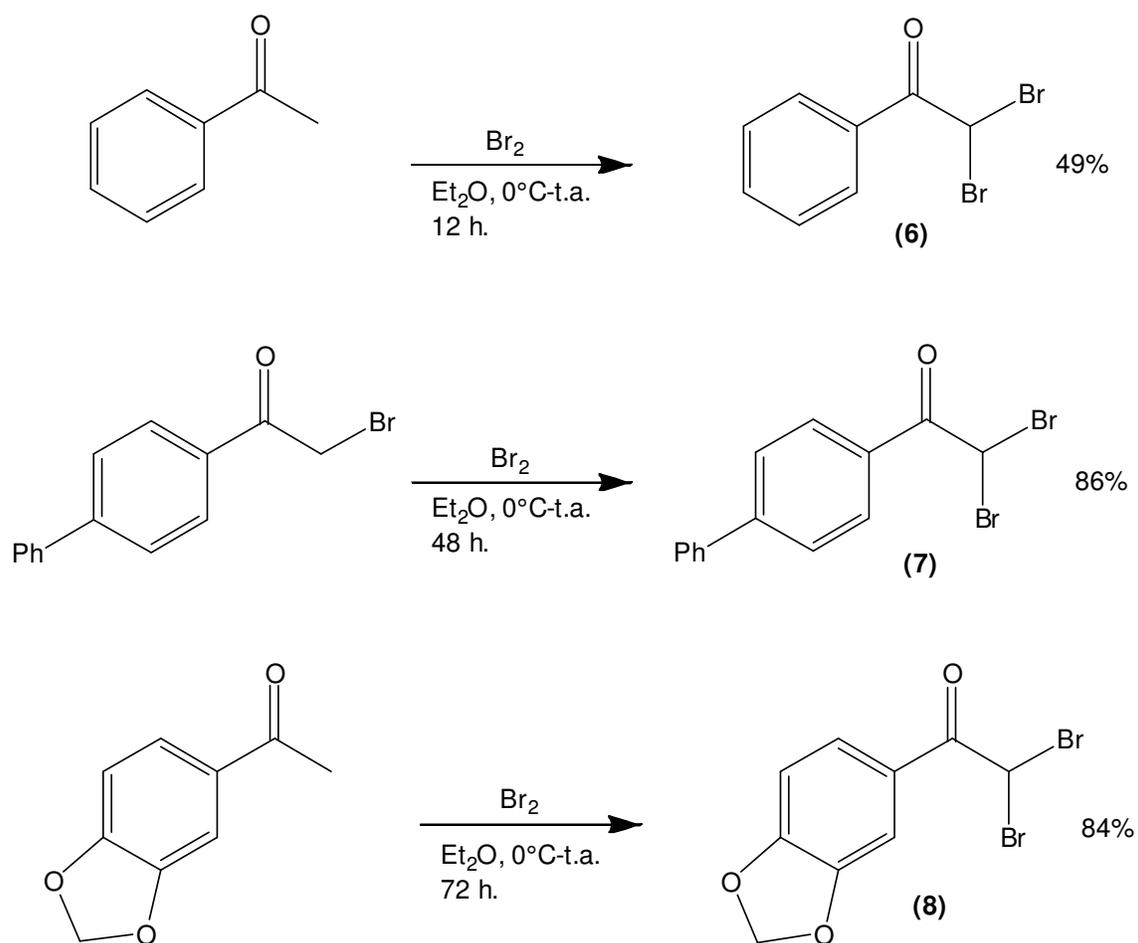
**Tabla 1.** Reacciones de acetoxilación sobre  $\alpha$ -bromocetonas.

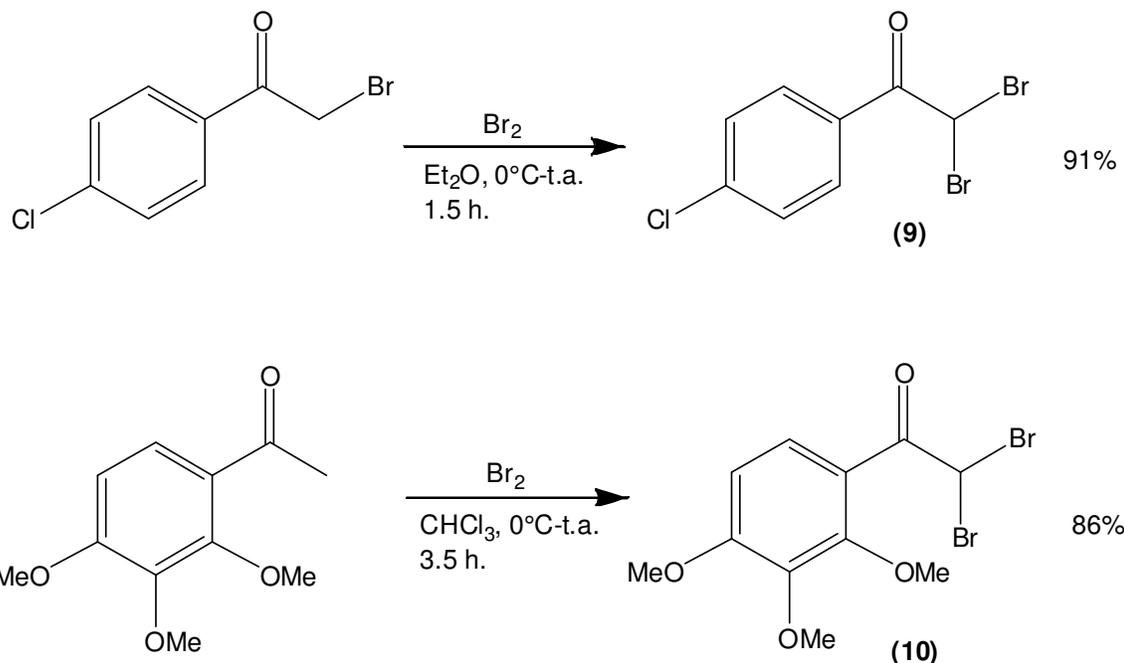
Entrada <sup>(a)</sup>	Producto	Temperatura (°C)	Tiempo (Horas)	Rendimiento (%)
1		50	2.5	94
2		50	1.5	99
3		50	1.5	96
4		50	1.5	100
5		50	2.5	90

a) [R-X] = 0.1 M, R-X/AgOAc = 1:1.

Se pudo observar que la sustitución transcurre con rendimientos entre el 94 y el 100% y con tiempos de reacción de entre 1.5 y 2.5 horas. A pesar de que se modificó la densidad electrónica sobre el anillo aromático de las  $\alpha$ -bromoacetofenonas **3-5** no se pudo establecer una correlación entre la naturaleza electrónica de los sustituyentes, el tiempo de reacción y/o el rendimiento.

Posteriormente, se decidió examinar la reacción de sustitución sobre las  $\alpha$ -dibromoacetofenonas. Estas se prepararon también mediante bromación con un exceso de  $\text{Br}_2$  en  $\text{Et}_2\text{O}$  o  $\text{CHCl}_3$  anhidro para dar mayoritariamente el producto dihalogenado. Siguiendo este método se obtuvieron la 2,2'-dibromo-acetofenona<sup>1</sup> (**6**), la 2,2-dibromo-4'fenilacetofenona<sup>4</sup> (**7**), la 2,2-dibromo-3',4'-metilendioxiacetofenona<sup>5</sup> (**8**) la 2,2-dibromo-4'-cloroacetofenona<sup>1</sup> (**9**) y la (2',3',4'-trimetoxi)-2,2-dibromoacetofenona<sup>2</sup> (**10**) con rendimientos entre el 49 y 91%.



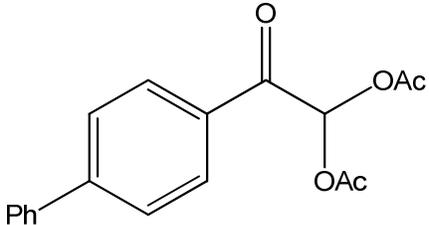
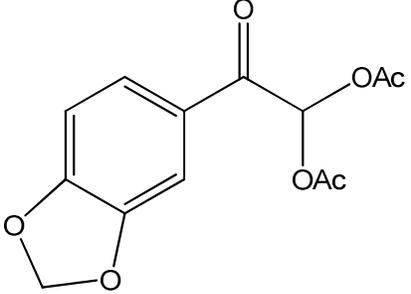
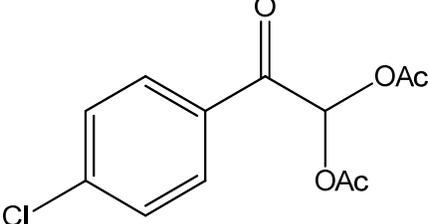


### Esquema 5

Las reacciones de acetoxilación de las  $\alpha,\alpha$ -dibromoacetofenonas se llevaron a cabo en MeCN como disolvente empleando 2 equivalentes de AgOAc (Tabla 2). Afortunadamente se pudo comprobar que la doble sustitución ocurre de manera exitosa aunque es necesario elevar la temperatura a  $70^\circ\text{C}$ . Este resultado es de esperar si se tiene en cuenta el impedimento estérico que ejerce el primer grupo acetoxilo.

**Tabla 2** Reacciones de acetoxilación sobre  $\alpha,\alpha$ -dibromocetonas.

Entrada <sup>(a)</sup>	Producto	Temperatura (°C)	Tiempo (Horas)	Rendimiento (%)
1		70	15	98

2		70	20	99
3		70	15	96
4		70	20	93

a) [R-X] = 0.1 M, R-X/AgOAc = 1:2.

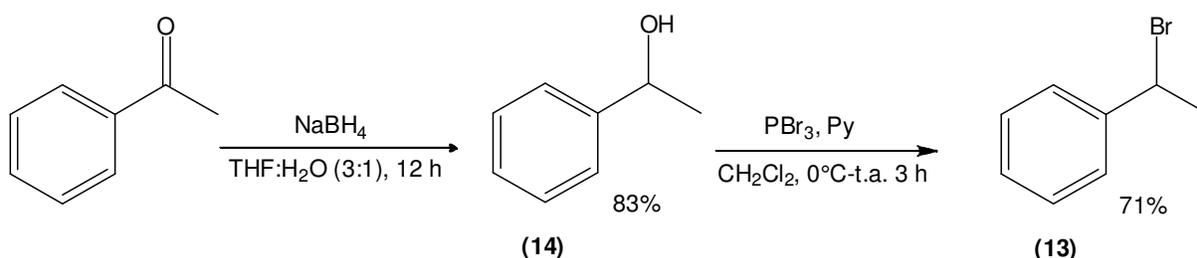
Nuevamente, pese a que las  $\alpha$ - $\alpha$ -dibromoacetofenonas sintetizadas poseen sustituyentes que modifican la densidad electrónica sobre el dihalogenuro de manera diferente, no hubo una variación significativa de los tiempos de reacción ni de los rendimientos. La doble sustitución se llevó a término con tiempos de reacción de entre 15 y 20 horas y con rendimientos que van del 93 al 99%.

Si bien en general los rendimientos para la obtención de los 1,1-diacetatos fueron buenos, se encontró un caso en el cual la formación del derivado diacetoxilado se vio dificultada. La diacetoxilación de la 2,2-dibromo-2',3',4'-trimetoxiacetofenona bajo las condiciones generales de la Tabla 2 dio lugar a una mezcla de 2-(acetiloxi)-2-bromo-1-(2,3,4-trimetoxifenil)etanona (**11**) y 2,2-(acetiloxi)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)etanona (**12**) en una proporción 1:1 (Esquema 6). El incremento en la cantidad de AgOAc y/o de la temperatura llevó a una descomposición parcial del



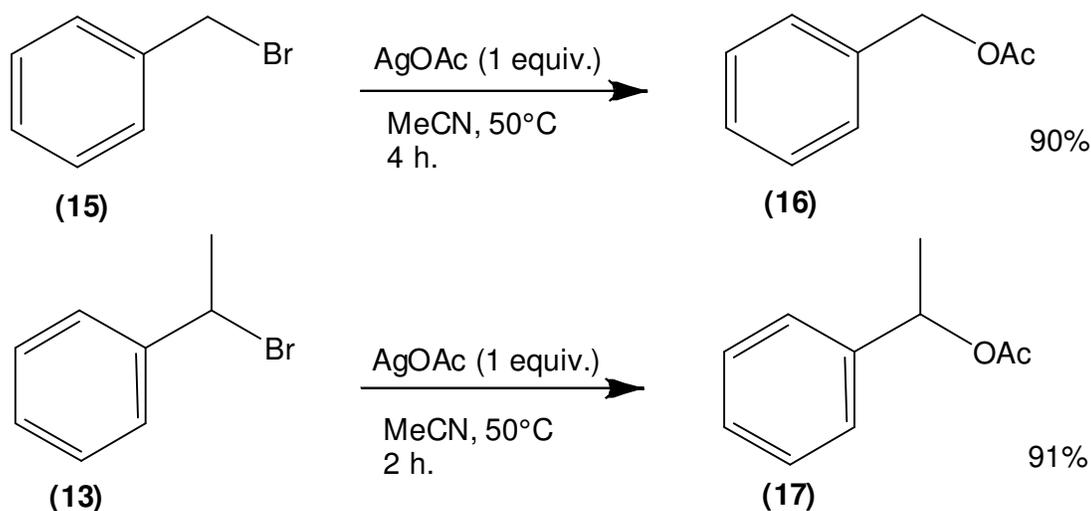
habitualmente los 1,1-diacetoxiderivados se preparan a partir de un aldehído en condiciones ácidas. El método descrito sería una alternativa práctica para introducir esta función en moléculas sensibles a medios ácidos. Del mismo modo, tanto la acetoxilación de los derivados monohalogenados como la bisacetoxilación de los derivados dihalogenados constituyen un método eficaz para introducir una función oxigenada en  $\alpha$  de un carbonilo sin necesidad de emplear oxidantes, lo cual es de interés en moléculas sensibles a estos.

Con el fin de estudiar la aplicabilidad de la reacción sobre otro tipo de derivados halogenados se decidió analizar la facilidad de la sustitución sobre derivados de tipo bencílico como el bromuro de bencilo y el 1-bromoetil benceno<sup>7</sup> (**13**). Este último se preparó en una secuencia de dos pasos, en primer lugar se llevó a cabo una reducción de la acetofenona con  $\text{NaBH}_4$  para dar lugar al 1-fenil etanol<sup>8</sup> (**14**) con un rendimiento del 83%, y en segundo lugar se realizó una halogenación con  $\text{PBr}_3$  en presencia de piridina que generó el producto deseado con un 71% de rendimiento.



### Esquema 7

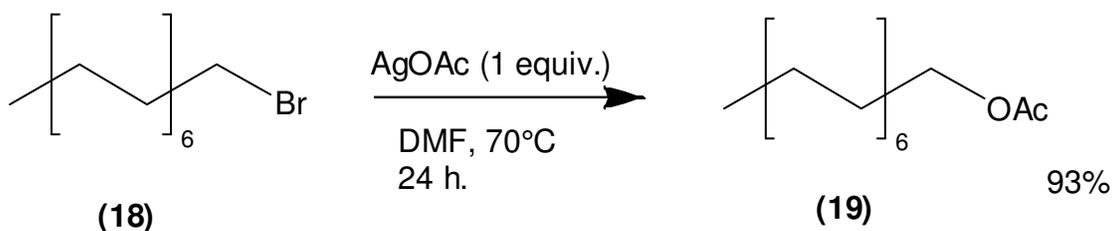
Siguiendo un protocolo similar al de la acetoxilación de las  $\alpha$ -bromoacetofenonas el bromuro de bencilo (**15**) y el 1-bromoetilbenceno (**13**) se acetoxilaron con buen rendimiento en 4 y 2 horas respectivamente (Esquema 8). De esta manera el acetato de bencilo (**16**) y el 1-fenil etil acetato (**17**) se pudieron obtener con rendimientos del 90 y 91% respectivamente.



**Esquema 8**

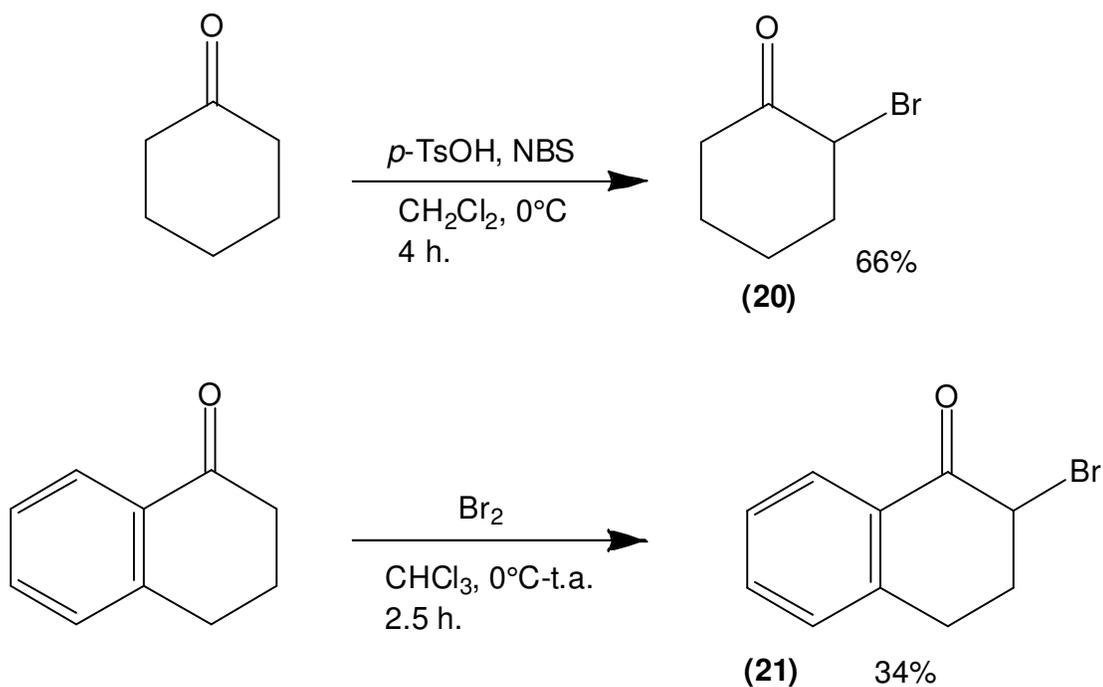
La diferencia en los tiempos de reacción sugiere que la sustitución en estos sustratos sigue un mecanismo  $S_N1$ . En las sustituciones de tipo  $S_N1$  los electrófilos que dan lugar a carbocationes más estables reaccionan más rápido lo cual es consistente con el hecho de que el 1-bromoetilbeneno que daría lugar a un carbocatión bencílico secundario reaccione más rápido que el bromuro de bencilo quien daría lugar a un carbocatión bencílico primario.

Por otro lado la sustitución sobre el bromuro de *n*-octilo (**18**) que es un halogenuro alifático primario desactivado fue más difícil de llevar a cabo. Para la completa transformación de este bromuro en el acetato de *n*-octilo (**19**), fue necesario calentar durante 24 horas a  $70^\circ\text{C}$  en un disolvente más polar que el acetonitrilo, la DMF (Esquema 9). La necesidad de emplear temperaturas más altas, tiempos de reacción más largos y disolventes más polares que en el caso del bromuro de bencilo es congruente con la baja estabilidad del carbocatión primario que debería formarse. El orden de reactividad de estos tres sustratos 1-bromoetilbeneno > bromuro de bencilo > bromuro de *n*-octilo apoya que la sustitución mediada por plata transcurre mediante un mecanismo de tipo  $S_N1$ .



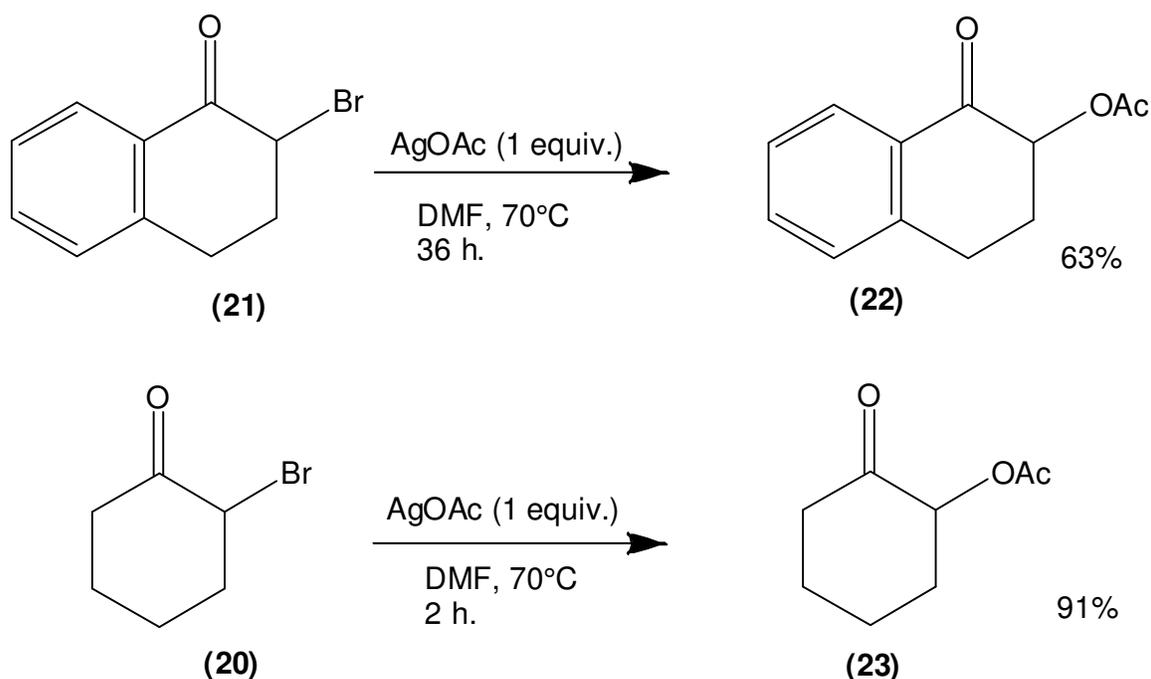
**Esquema 9**

A continuación se decidió examinar la reacción de acetoxilación sobre halogenuros secundarios activados por la presencia en  $\alpha$  de un carbonilo, como la 2-bromociclohexanona **(20)** y la 2-bromotetralona **(21)**. La síntesis de la 2-bromotetralona<sup>9</sup> se realizó empleando una solución de  $\text{Br}_2$  en  $\text{CHCl}_3$  con un 34% de rendimiento, mientras que la 2-bromociclohexanona<sup>10</sup> se realizó empleando NBS en presencia de una cantidad catalítica de *p*-TsOH con un rendimiento del 66%.



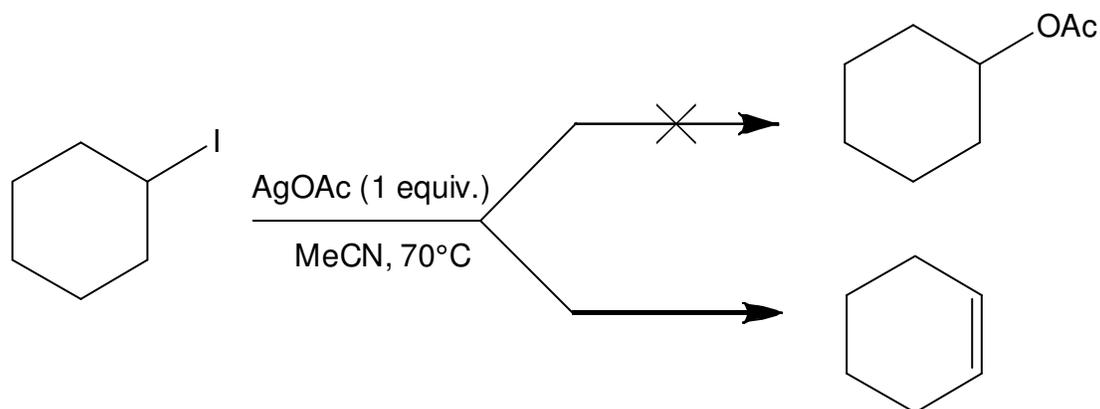
**Esquema 10**

La acetoxilación de ambos sustratos transcurrió con mejores rendimientos empleando DMF como disolvente y una temperatura de 70°C (Esquema 11). Bajo estas condiciones se obtuvieron los derivados acetoxilados **22** y **23** con un 63% y 91% de rendimiento respectivamente. Es de notar que el tiempo necesario para la completa sustitución del bromuro en la 2-bromotetralona fue considerablemente mayor que en la 2-bromociclohexanona (36 horas *vs.* 2 horas). Esto podría deberse a una fuerte interacción entre el átomo de plata y el anillo aromático de la 2-bromotetralona. De hecho, al añadir la 2-bromotetralona sobre una suspensión del AgOAc en DMF se observó una fuerte coloración rojiza indicativa de algún tipo de interacción entre ambos compuestos.



**Esquema 11**

Por otro lado los intentos de acetoxilación de un halogenuro secundario no activado como el yoduro de ciclohexilo resultaron infructuosos observándose en este caso en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  señales correspondientes al producto de eliminación.

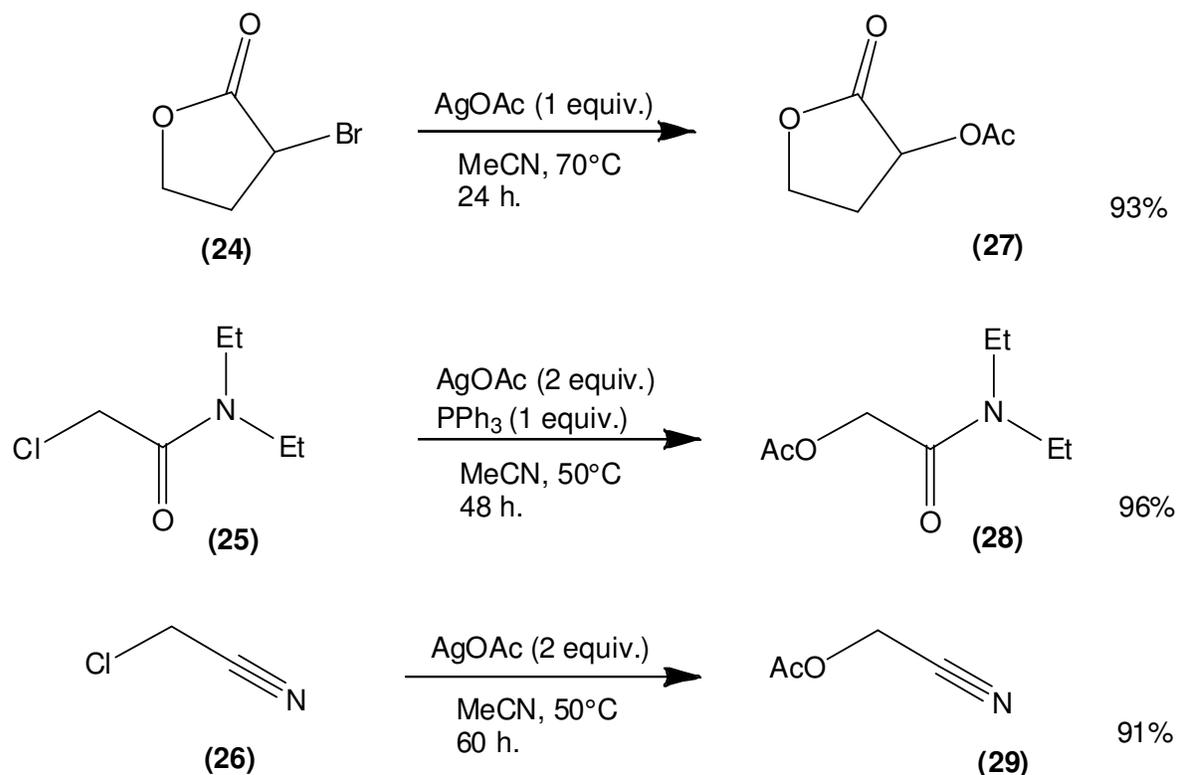


**Esquema 12**

Una vez establecida la aplicabilidad de la reacción de sustitución sobre sustratos primarios y secundarios, se procedió a estudiar su compatibilidad con la presencia de grupos funcionales de tipo ester, amida y nitrilo. En particular se examinó la reacción de acetoxilación de la  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butirolactona (**24**), la *N,N*-dietilcloroacetamida (**25**) y el cloroacetoneitrilo (**26**), todos ellos adquiridos comercialmente.

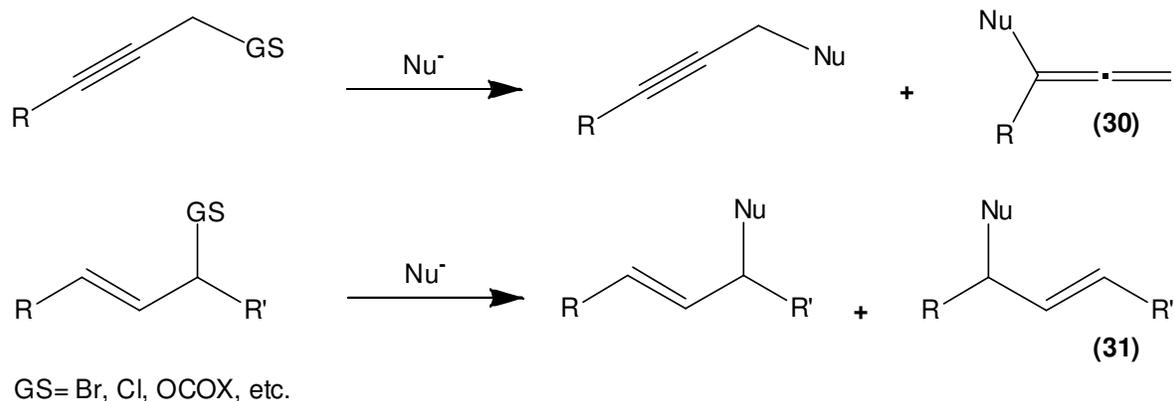
En el caso de la  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butirolactona se obtuvo el producto de acetoxilación **27** calentando a 70°C en MeCN durante 24 horas con un 93% de rendimiento sin que se observase apertura del anillo de lactona (Esquema 13). Los sustratos con funciones nitrogenadas (**25** y **26**) dieron lugar a los correspondientes productos de acetoxilación con una baja conversión cuando se trataron con 1 equivalente de AgOAc en MeCN o DMF. No obstante optimizando las condiciones de reacción para cada sustrato se logró aumentar los rendimientos. Así, al tratar el cloroacetoneitrilo con 2 equivalentes de AgOAc en MeCN a 50°C durante 60 horas se obtuvo el 2-acetoxiacetoneitrilo (**28**) con un 98% de rendimiento. En el caso de la *N,N*-dietilcloroacetamida los mejores rendimientos se obtuvieron empleando 2 equivalentes de AgOAc y 1 equivalente de  $\text{Ph}_3\text{P}$ , de esta forma fue posible aislar el derivado acetoxilado **29** con un 96% de rendimiento. El empleo de un exceso de AgOAc así como los tiempos de reacción prolongados y la necesidad de añadir  $\text{Ph}_3\text{P}$  son debidos a la tendencia de la plata por coordinarse a grupos

nitrogenados. Aún así, estos tres ejemplos muestran que ajustando las condiciones de reacción es posible llevar a cabo la reacción de acetoxilación en presencia de grupos funcionales de tipo ester, amida y nitrilo.



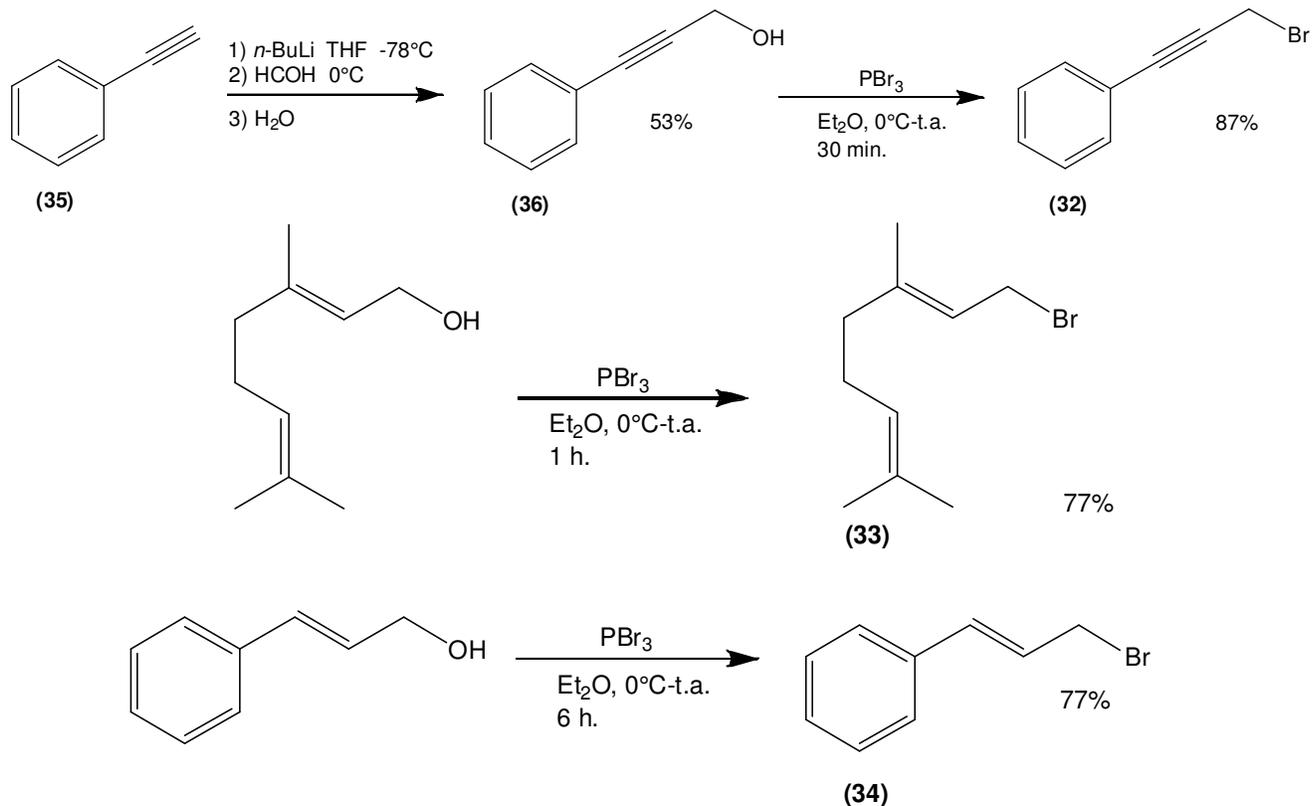
### Esquema 13

Finalmente se decidió examinar la reacción de acetoxilación sobre sustratos de tipo propargílico y alílico. Este tipo de sustratos presentan la peculiaridad de que cuando son sometidos a una reacción de sustitución, el nucleófilo puede incorporarse en el átomo de carbono al que estaba unido el grupo saliente o bien en posición 3 con respecto a este. En sustratos de tipo propargílico la sustitución en posición 3 daría lugar a un aleno **(30)** mientras que en sustratos alílicos la sustitución en posición 3 daría lugar a derivados alílicos ramificados **(31)** (Esquema 14).



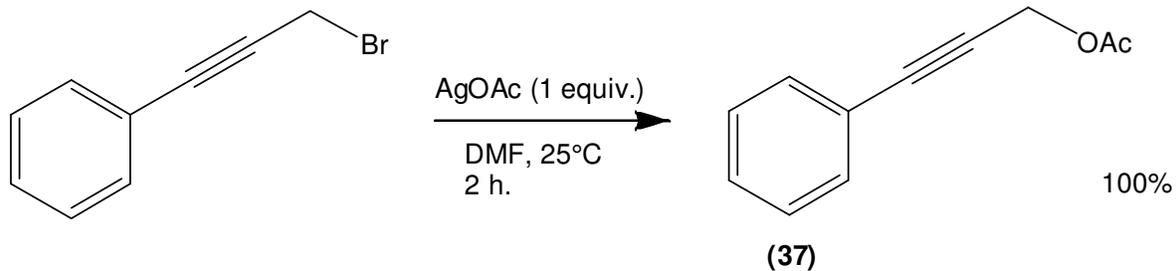
### Esquema 14

Para este estudio como sustrato propargílico se sintetizó el 3-bromoprop-1-in-1-il)benceno<sup>11</sup> (**32**), y como sustratos alílicos el bromuro de geranilo<sup>12</sup> (**33**) y el bromuro de cinamilo<sup>12,12</sup> (**34**) (Esquema 15). La síntesis del (3-bromoprop-1-in-1-il)benceno se llevó a cabo a partir de fenilacetileno (**35**). La desprotonación con *n*-BuLi y posterior tratamiento con paraformaldehído dio lugar al 3-fenilprop-2-in-1-ol<sup>13</sup> (**36**). Finalmente la bromación de este con PBr<sub>3</sub> en Et<sub>2</sub>O a 0°C dio lugar al correspondiente bromuro con un 87% de rendimiento. Por otro lado la síntesis de los bromuros de cinamilo y de geranilo se llevó a cabo a partir de los correspondientes alcoholes, los cuales fueron adquiridos comercialmente para posteriormente efectuar una bromación con PBr<sub>3</sub> con un rendimiento del 77%.



### Esquema 15

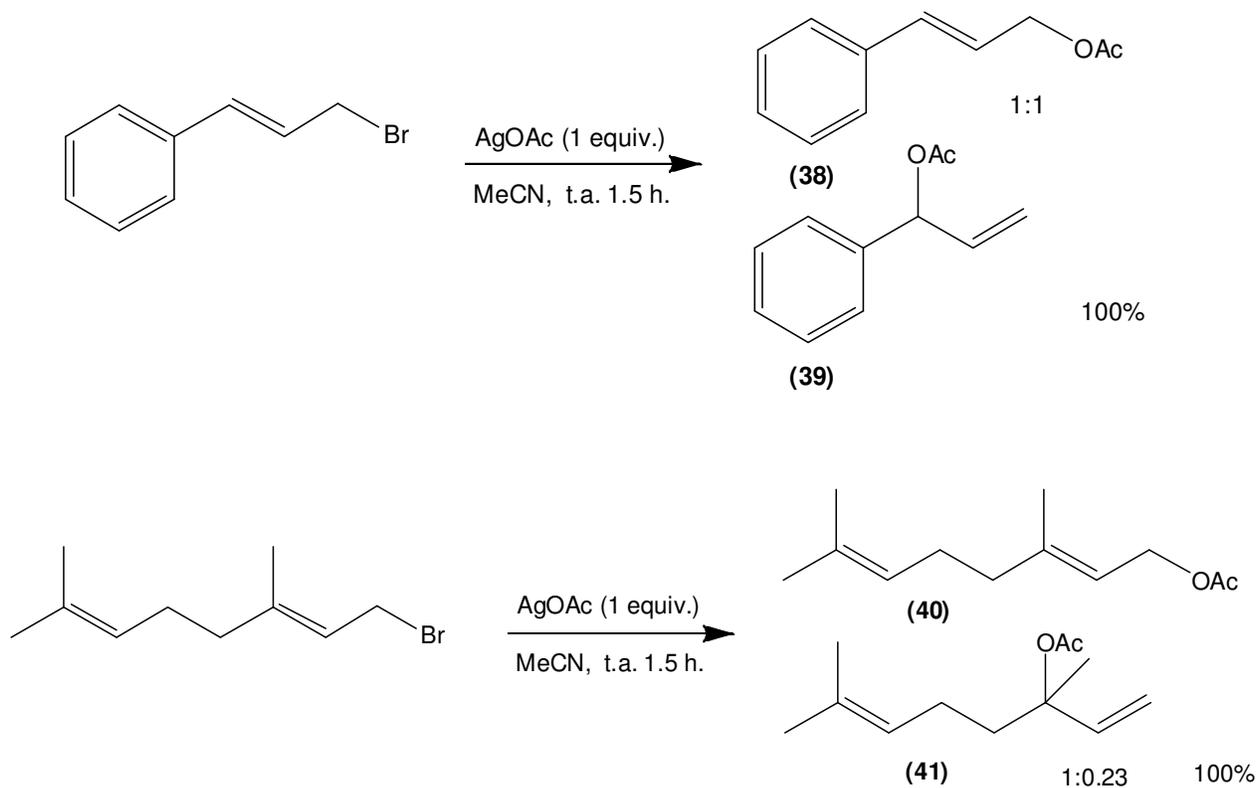
La conversión del (3-bromoprop-1-in-1-il)benceno en su derivado acetoxilado (**37**) se logró empleando DMF como disolvente a temperatura ambiente en 2 horas con un rendimiento cuantitativo. La DMF fue determinante para que la sustitución se llevase a cabo ya que en MeCN la reacción no procedió. La sustitución ocurrió exclusivamente en el carbono original donde se encontraba el bromuro. El tipo de sustrato es decir un bromuro propargílico, y la necesidad de emplear DMF como disolvente sugieren que la sustitución es puramente de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  en este sustrato.



**Esquema 16**

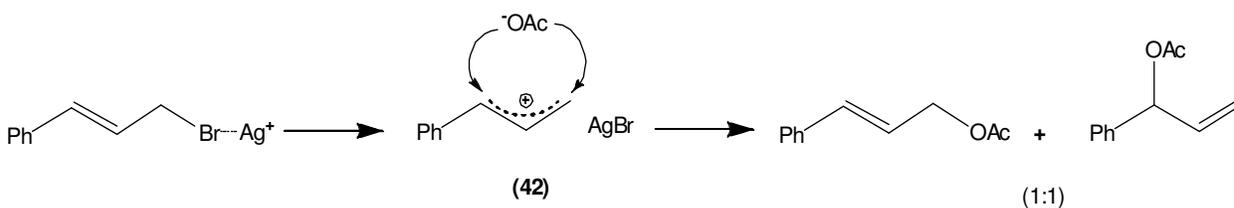
Los bromuros de cinamilo y propargilo en cambio se pudieron transformar de modo cuantitativo en sus correspondientes derivados acetoxilados, empleando como disolvente MeCN a temperatura ambiente en 1.5 horas. En ambos casos se obtuvo una mezcla de derivados acetoxilados lineales y ramificados, provenientes de la sustitución en la posición original donde se encontraba el grupo saliente y en posición 3 con respecto a este (lo que tradicionalmente se conoce como sustitución  $S_N'$ ). La relación de formación de ambos derivados fue 1:1 en el bromuro de cinamilo, mientras que en el bromuro de geranilo la relación fue 1:0.23 siendo minoritario el derivado ramificado, lo cual es debido probablemente a impedimento estérico.

Para el caso de la sustitución del bromuro de cinamilo los productos obtenidos fueron el acetato de cinamilo (**38**) y bencenmetanol- $\alpha$ -etenil-1-acetato (**39**), mientras que para el bromuro de geranilo, los productos obtenidos fueron el acetato de geranilo (**40**) y el acetato de linaloilo (**41**).



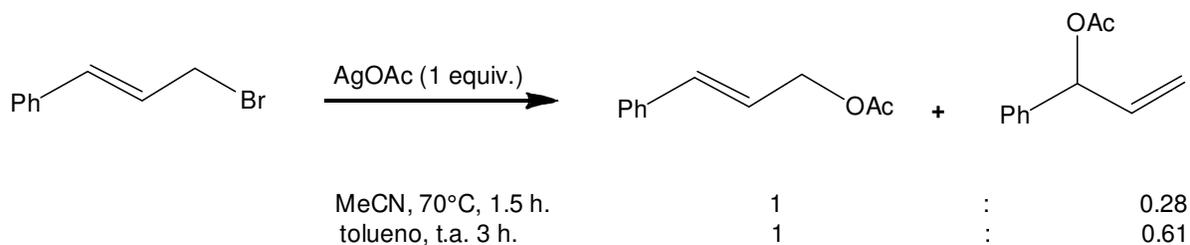
**Esquema 17**

La formación de mezclas de derivados acetoxilados lineales y ramificados parece indicar que el mecanismo por el cual estos sustratos sufren la sustitución es de tipo  $S_N1$ . El átomo de plata debido a su halogenofilia, interacciona con el bromuro rompiendo el enlace C-Br lo que da lugar a la formación de un carbocatión alílico (42) el cual puede ser atacado en los dos extremos del sistema alílico, lo que explica la formación de dos acetatos isómeros.



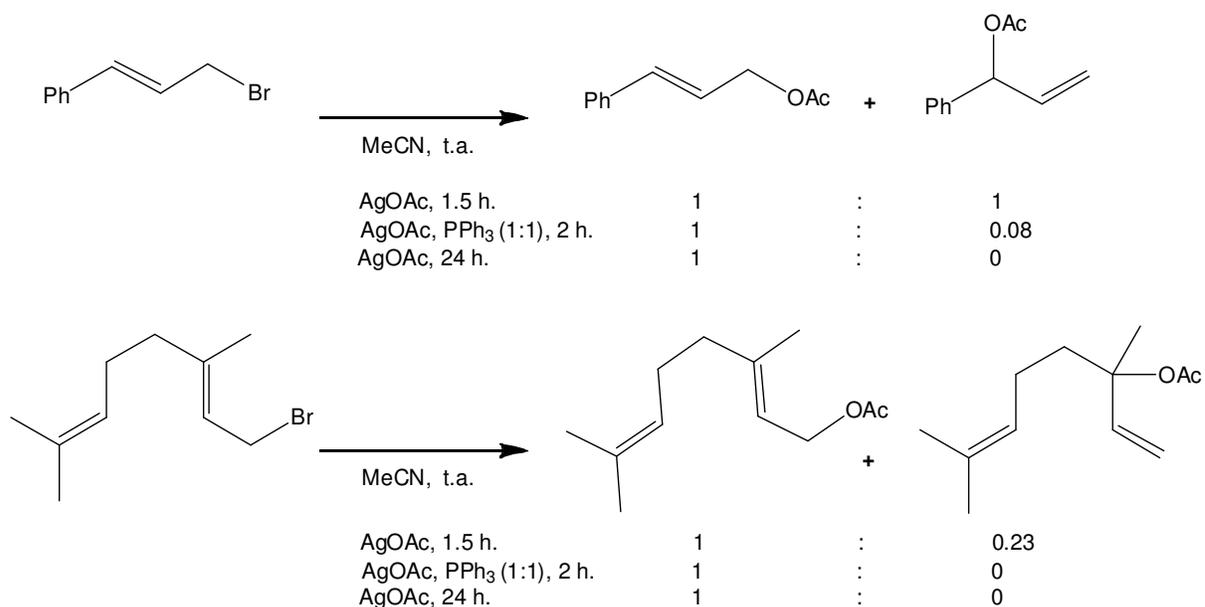
**Esquema 18**

Con el objeto de dirigir la reacción hacia la formación exclusiva de uno de los isómeros, se realizaron varios ensayos modificando la temperatura de reacción y/o variando el disolvente. No obstante, no fue posible obtener selectivamente el isómero lineal (Esquema 19).



### Esquema 19

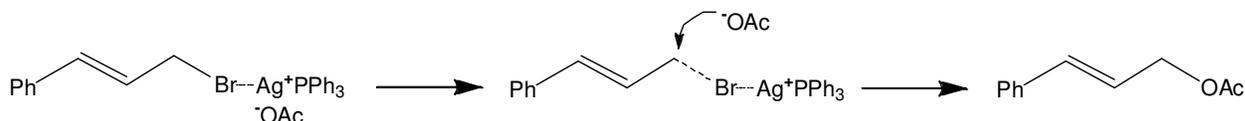
Posteriormente se encontró que la adición de 1 equivalente de  $\text{Ph}_3\text{P}$  disminuye de manera notable la proporción del derivado ramificado en la reacción de sustitución del bromuro de cinamilo, mientras que en el bromuro de geranilo la formación del derivado ramificado queda completamente inhibida (Esquema 20). Asimismo se encontró que tiempos de reacción más prolongados favorecen la formación exclusiva del derivado lineal.



**Esquema 20**

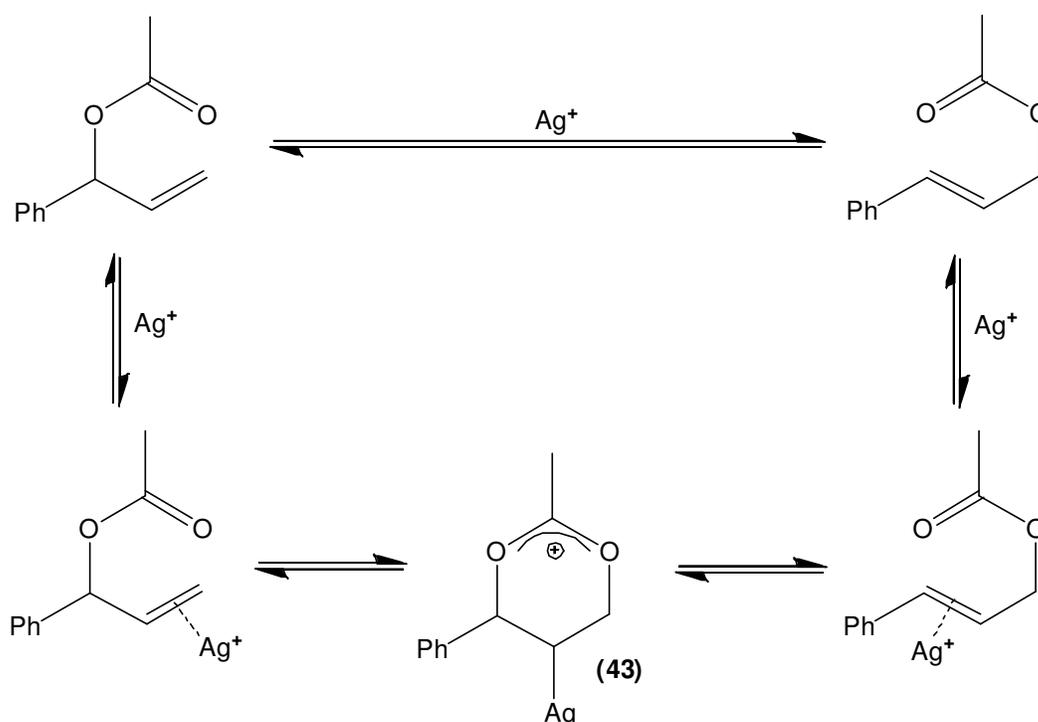
Estos efectos se podrían justificar de la siguiente forma:

(1) En presencia de Ph<sub>3</sub>P la electrofilia del catión Ag(I) se vería disminuida debido a su coordinación con los pares de electrones no compartidos del átomo de fósforo. Como consecuencia la interacción Ag-Br no sería tan fuerte y el enlace C-Br se debilitaría sin llegar a romperse. De esta forma el ataque del anión acetato estaría obligado a ocurrir en una sola posición, formándose exclusivamente el derivado acetoxilado mediante un mecanismo de tipo S<sub>N</sub>2 (Esquema 21).



**Esquema 21**

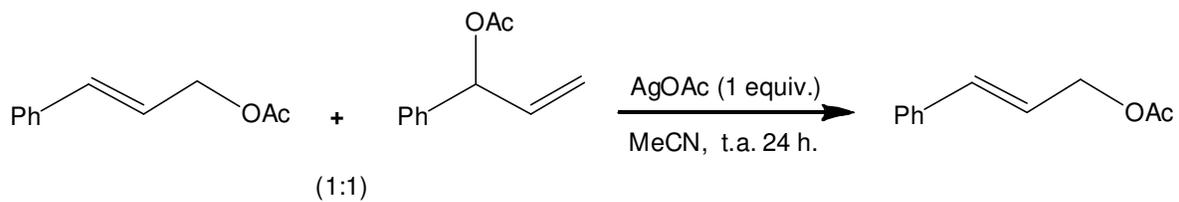
(2) En tiempos de reacción más prolongados el propio ión  $\text{Ag(I)}$  podría mediar la isomerización de un derivado en otro (Esquema 22). El mecanismo de isomerización sería similar al descrito para  $\text{Pd(II)}^{14}$  y recientemente para carbenos de  $\text{Au(I)}^6$ . El ión  $\text{Ag(I)}$  se coordinaría a la olefina disminuyendo su densidad electrónica y provocando el ataque nucleofílico del grupo acetato. De este modo se formaría un carbocatión dioxonio (**43**) de modo reversible, el cual terminaría transponiéndose hacia el acetato lineal por ser el termodinámicamente más estable.



**Esquema 22**

El hecho de que la plata sea capaz de llevar a cabo este reordenamiento se pudo comprobar experimentalmente. Al tratar una mezcla (1:1) de los acetatos lineal y

ramificado con 1 equivalente de AgOAc en MeCN a temperatura ambiente se pudo observar una completa conversión de la mezcla hacia el acetato lineal.



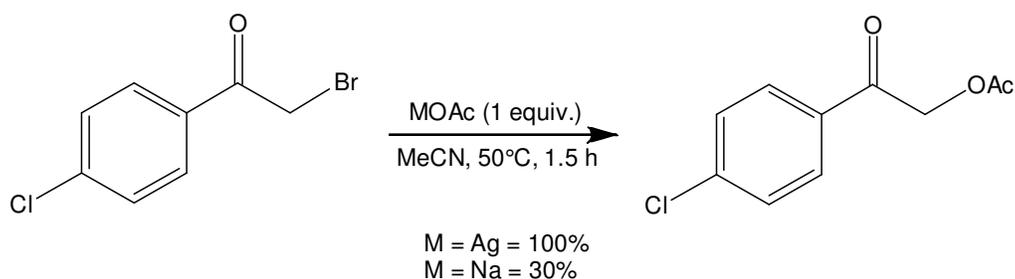
**Esquema 23**

## Referencias resultados y discusión.

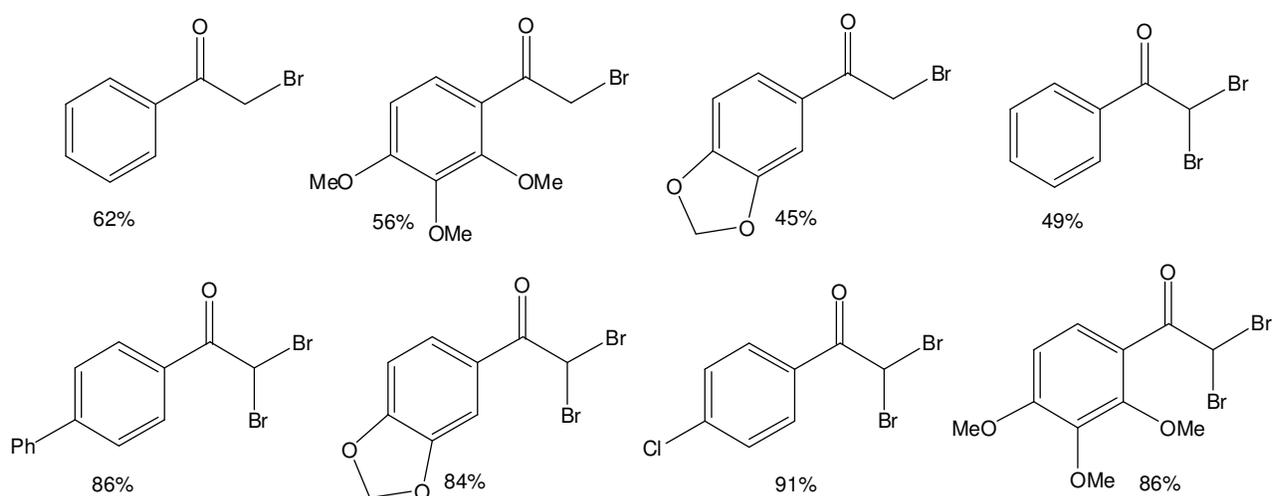
- 
- <sup>1</sup> Pundeer, R.; Kiran, V.; Prakash, S. O.; Bathia, S. C. *Pharma Chemica* **2011**, *3*, 109.
- <sup>2</sup> Liu, X.-H.; Lv, P.-C.; Xue, J.-Y.; Song, B.-A.; Zhu, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3930.
- <sup>3</sup> Giddens, A. C.; Boshoff, H. I. M.; Franzblau, S. G.; Barry III, C. E.; Copp, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *43*, 7355.
- <sup>4</sup> Elmorsy, S. S.; Badawy, D. S.; Khatab, T. K. *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 2005.
- <sup>5</sup> Antunes, H.; Fardelone, L. C.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2615.
- <sup>6</sup> Marion N.; Gealageas R.; Nolan S. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653.
- <sup>7</sup> López-Pérez A.; Adrio J.; Carretero J.C., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5514.
- <sup>8</sup> Zeynizadeh B.; Behyar T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2005**, *78*, 307.
- <sup>9</sup> Prokopowicz, M.; Mlynarz, P.; Kafarski, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7314.
- <sup>10</sup> Zhang, G.-B.; Wang, F.-X.; Du, J.-Y.; Qu, H.; Ma, X.-Y.; Wei, M.-X.; Wang, C.-T.; Li, Q.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3696.
- <sup>11</sup> Lian, J.-J.; Chen, P.-C.; Lin, Y.-P.; Ting, H.-C.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11373.
- <sup>12</sup> Klei, A.; Jong, R. L. P.; Lugtenbrug, J.; Tielens, A. G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3015.
- <sup>13</sup> Denis, J.-N.; Greene, A. E.; Serra, A. A.; Luche, M.-J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46.
- <sup>14</sup> Trost B. M. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 385.

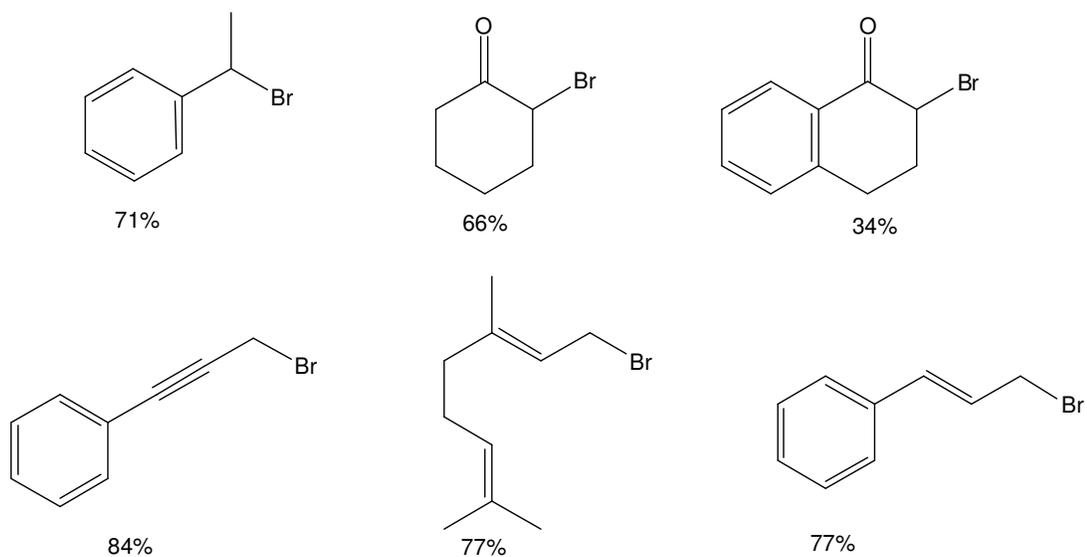
## **Resumen y Conclusiones.**

(1) Se estudió sobre una reacción modelo la posibilidad de llevar a cabo la sustitución de un bromuro por un grupo acetoxilo bajo condiciones neutras empleando AgOAc como agente acetoxilante. La reacción modelo permitió establecer unas condiciones estándar de reacción y mostró que la sustitución ocurre más rápido con AgOAc que empleando NaOAc como nucleófilo.

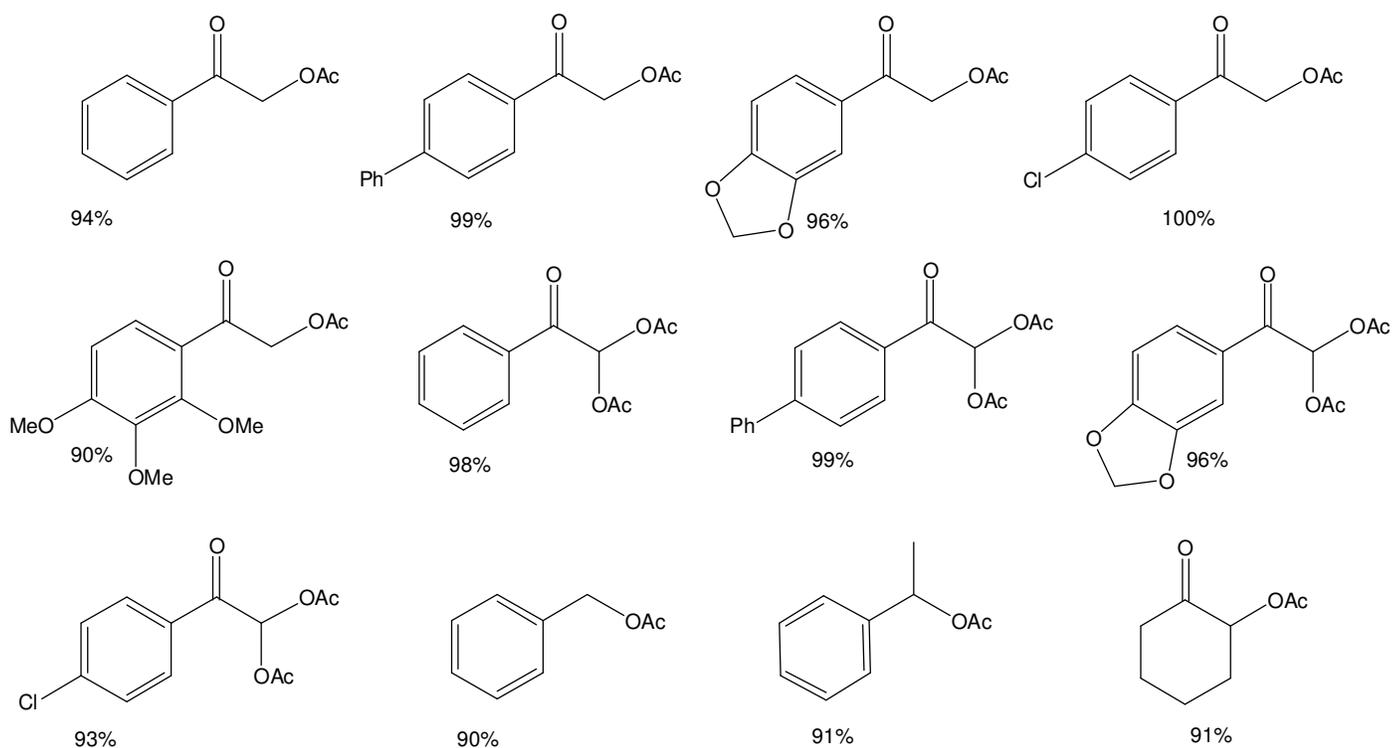


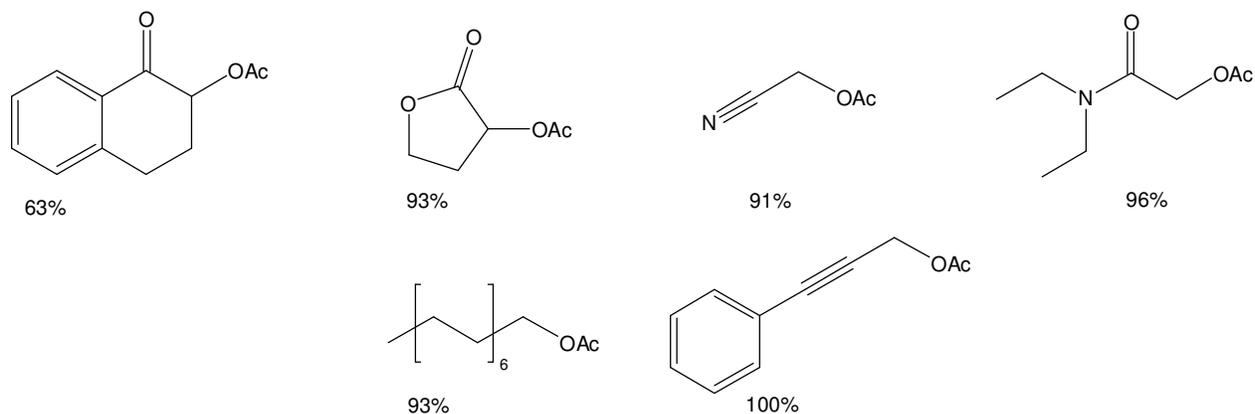
(2) Se sintetizaron una variedad de halogenuros de alquilo entre los cuales se encontraron:  $\alpha$ -bromocetonas,  $\alpha,\alpha$ -dibromocetonas, bromuros bencílicos, propargílicos y alílicos.



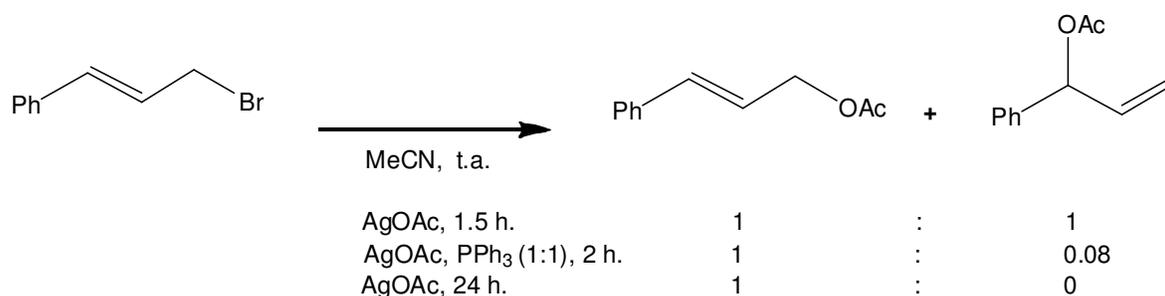


**(3)** Se estudió la aplicabilidad de la reacción sobre halogenuros sintetizados y halogenuros comerciales. Se pudo comprobar que la reacción procede exitosamente con halogenuros primarios y secundarios siendo además compatible con la presencia de grupos de tipo ester, amida y nitrilo en la molécula.





(4) Se observó que sustratos alílicos pueden dar lugar a mezclas de derivados acetoxilados ramificados o lineales, no obstante modulando las condiciones de reacción es posible dirigir la reacción hacia la formación exclusiva de los derivados lineales.



En conclusión, se ha desarrollado un método práctico y sencillo para preparar derivados acetoxilados. Frente a los métodos descritos actualmente presenta la ventaja de que permite obtener derivados mono y diacetoxilados con alto rendimiento bajo condiciones neutras sin la necesidad de emplear oxidantes.

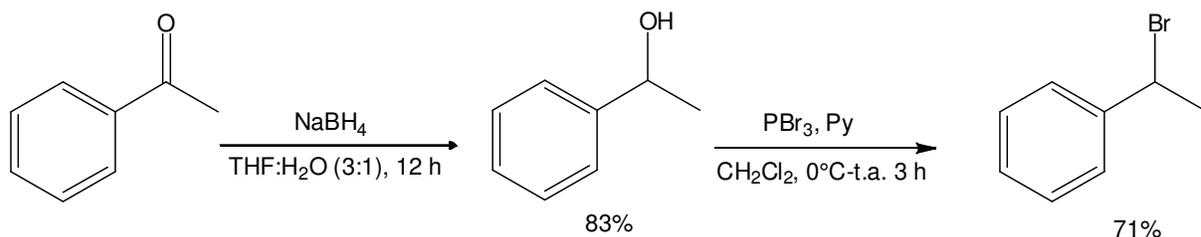
**Parte experimental y caracterización de reactivos y productos.**

## Materiales y métodos.

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno empleando disolventes anhidros. El  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{Et}_2\text{O}$  fueron secados en el laboratorio usando métodos tradicionales y destilados previamente a su utilización. El MeCN y la DMF anhidros fueron adquiridos en Aldrich. Los reactivos comerciales fueron adquiridos en Aldrich Chemical Company y utilizados sin mayor purificación. Las reacciones en las que se utilizó acetato de plata, se llevaron a cabo protegidas de la luz para evitar su descomposición. Las cromatografías en capa fina (c.c.f.) se llevaron a cabo utilizando cromatofolios Alugram G/UV254 0.20 mm. Las purificaciones por cromatografía en columna fueron llevadas a cabo en sílica gel (SDS Chromatogel 60 Acc, 40-60  $\mu\text{m}$ ). Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  fueron realizados en un equipo Jeol Eclipse 300 MHz. El disolvente empleado para la adquisición de los espectros fue  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS). Los espectros de masas de baja resolución se realizaron en un equipo Jeol, JMS AX-505 HA y los de masas exactas en un Jeol, SX 102 A. El análisis elemental se llevó a cabo en un equipo External Analytical Inc. CE 440. Los espectros de infrarrojo se determinaron con un Espectrofotómetro IR Brucker Tensor 27. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns y se reportan sin corregir.

## Síntesis de halogenuros y dihalogenuros de partida.

### 1-bromoetilbenceno.<sup>1</sup>



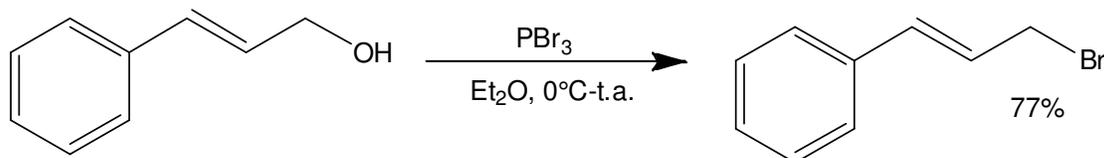
### **Reducción de acetofenona.**

A un matraz de bola equipado con un agitador magnético, se adicionó acetofenona (2.42 mL, 1 mmol) y una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O (3:1, 30 mL). La solución se enfrió a 0°C y se le agregó poco a poco NaBH<sub>4</sub> (1.57 g, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó de 0°C a temperatura ambiente toda la noche. Transcurrido este tiempo, se añadió agua destilada y la solución se agitó otros 5 minutos. La mezcla fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Finalmente, el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes Hexano/AcOEt (6:1). El producto (1-fenil-etanol) se obtuvo como un sólido de color blanco de bajo punto de fusión con un rendimiento de 83% (2.11 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.16 (m, 5H), 4.89 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.01-1.95 (s, 1H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

### **Bromación de 1-fenil-etanol.**

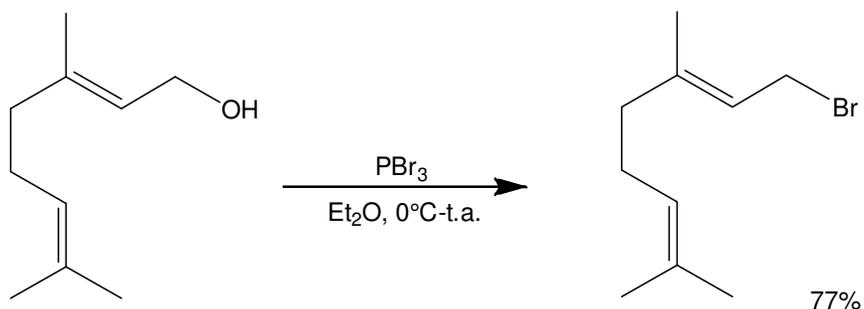
Sobre una solución de 1-fenil-etanol (0.5 g, 4.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se adicionó piridina (12.5 μL), la mezcla se enfrió a 0°C y posteriormente se añadió PBr<sub>3</sub> (0.19 mL, 2.04 mmol) gota a gota disuelto en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 3 h. Pasado este tiempo se agregó una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5%. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a vacío. El producto se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento del 71% (0.53 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.41 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 3H), 5.22 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

### Bromuro de cinamilo.<sup>2</sup>



En un matraz bola de tres bocas provisto con un embudo de adición se colocó alcohol cinámico (2 g, 14.92 mmol). El alcohol se disolvió en 50 mL de éter anhidro y se enfrió a 0°C con un baño de hielo. A continuación se agregó gota a gota PBr<sub>3</sub> (0.56 mL, 5.96 mmol) en 10 mL de éter. La reacción se agitó durante 6 horas manteniendo la temperatura a 0°C. Posteriormente se agregó una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para neutralizar el HBr que se genera como subproducto. La fase orgánica se extrajo 3 veces con DCM, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se obtuvo un aceite amarillo claro que cristalizó a temperatura ambiente, con un rendimiento de 77% (2.28 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.21 (m, 5H), 6.65 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.40 (dt, J = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H).

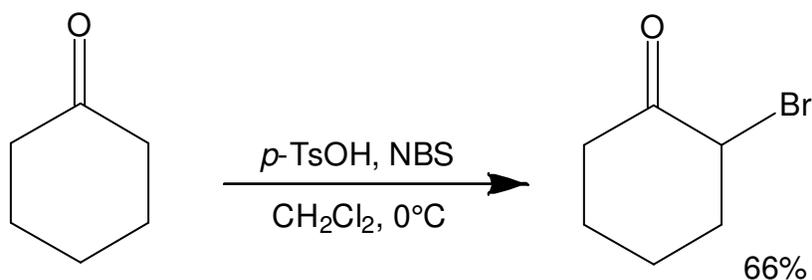
### Bromuro de geranilo.<sup>2</sup>



Sobre una disolución de geraniol (1.00 g, 6.48 mmol) en éter anhidro (10 mL) a 0°C, se adicionó gota a gota una solución de PBr<sub>3</sub> en éter anhidro. La reacción se

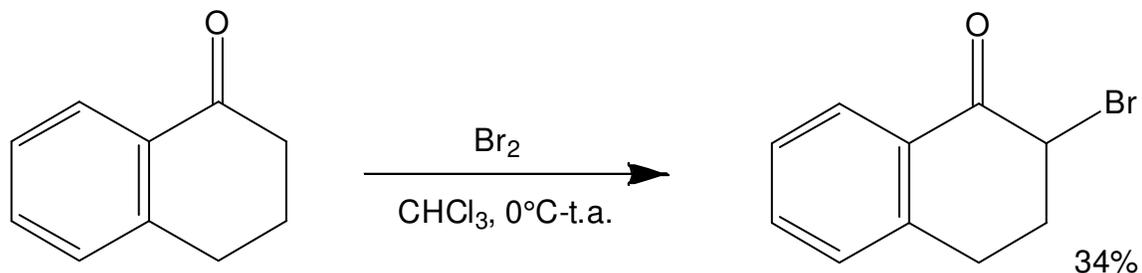
agitó a esta temperatura durante una hora. Pasado este tiempo se vertió sobre una mezcla agua-hielo, la fase acuosa se extrajo 3 veces con éter, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de salmuera y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla Hexano/AcOEt (100:1). El producto se obtuvo como un líquido de color amarillo claro, con un rendimiento del 77% (1.07 g).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.54 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

### 2-bromociclohexanona.<sup>3</sup>



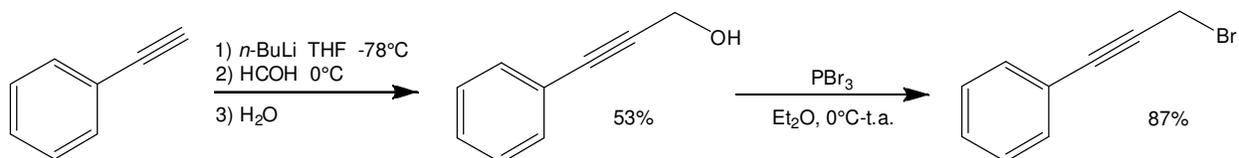
A una solución de ciclohexanona (1.37 g, 14.04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) se añadió gota a gota una solución de NBS (3.00 g, 16.85 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) y ácido  $p$ -toluensulfónico (2.67 g, 1.40 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Una vez terminada la adición se calentó a reflujo durante 4 horas. Pasado este tiempo, se adicionaron 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El crudo de la reacción se destiló a presión reducida. El producto deseado se aisló como un aceite incoloro que destiló a  $70\text{-}72^\circ\text{C}$ , con un rendimiento de 66% (1.64 g).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.43 (t,  $J = 4.79$  Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 2H).

### 2-bromo-tetralona.<sup>4</sup>



A una solución de  $\alpha$ -tetralona (0.80 g, 5.47 mmol) en 20 mL de CHCl<sub>3</sub> anhidro, se añadió gota a gota Br<sub>2</sub> (0.96 g, 6.07 mmol). Terminada la adición se dejó reaccionar por un periodo de 2 horas. Pasado este tiempo, el medio de reacción se vertió sobre una mezcla agua-hielo y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente Hexano/AcOEt (30:1). El producto de halogenación se aisló como un sólido de color amarillo, con un rendimiento del 34% (0.41 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.9 (d, J = 7.51 Hz, 1H), 7.52 (dt, 6.05 Hz, 1.46 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 4.73 (t, 4.5 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 16.5, 9.6, 5.1 Hz), 2.92 (dt, J = 17.16, 4.48 Hz, 1H), 2.58-2.40 (m, 2H).

### (3-bromoprop-1-in-1-il)benceno.<sup>5</sup>



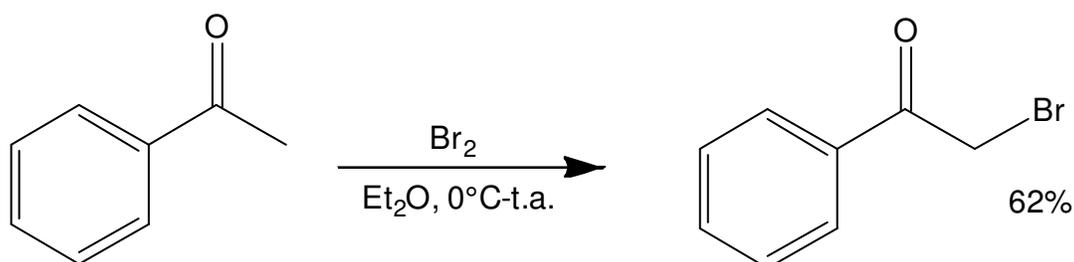
### 3-fenilprop-2-in-1-ol.

A una solución de fenilacetileno (2.32 g, 22.72 mmol) en THF anhidro (15 mL) a -78°C se añadió gota a gota *n*-BuLi (1.6M, 13.49mL). La mezcla se mantuvo a -78°C durante 2 horas, después de lo cual se aumentó la temperatura a 0°C y se adicionó *p*-formaldehído (1.29 g, 43.22 mmol). Tras la adición se aumentó lentamente la temperatura a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con agua, y después se extrajo con éter. El crudo de reacción se destiló a presión reducida ≈100°C. El alcohol deseado se obtuvo como un aceite incoloro, con un rendimiento de 53% (1.58 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 4.49 (d, J = 5.91 Hz, 2H), 1.74 (t, 6.1 Hz, 1H).

### (3-bromoprop-1-in-1-il)benceno.

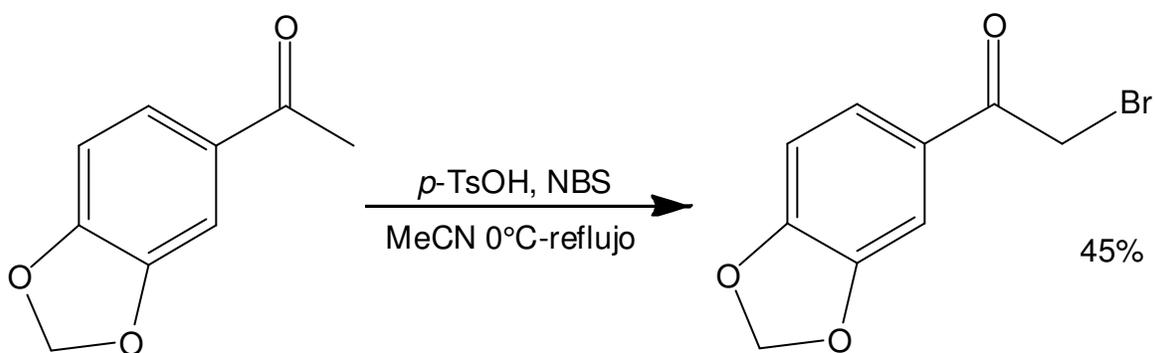
A una solución de 3-fenilprop-2-in-1-ol (0.60 g, 4.54 mmol) en éter anhidro (40 mL), a 0°C, se añadió lentamente una solución de PBr<sub>3</sub> (0.48 g, 1.79 mmol) en 10 mL de éter. Se mantuvo la agitación a 0°C por 5 minutos, posteriormente se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó por 25 minutos más. Pasado este tiempo se vertió sobre una mezcla agua-hielo, se extrajo la fase acuosa con éter y se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente. El halogenuro propargílico buscado se obtuvo como un líquido incoloro con un rendimiento del 87% (0.37 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 4.17 (s, 2H).

### 2-bromo-acetofenona.<sup>6</sup>



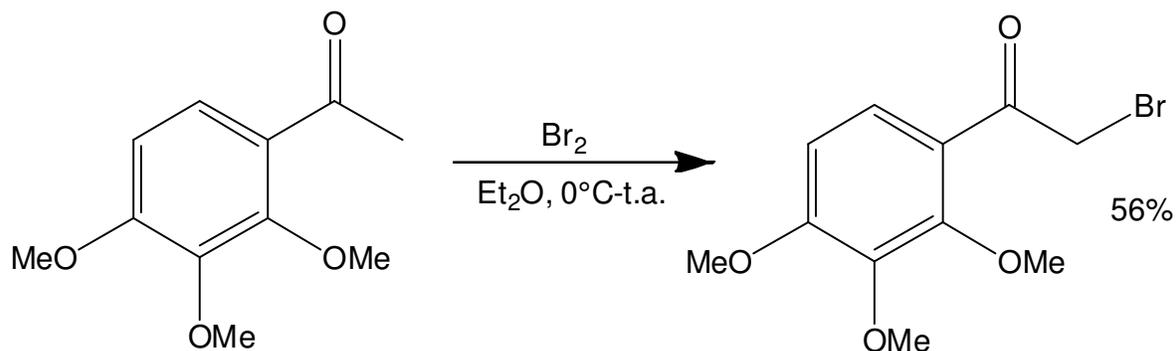
A una solución de acetofenona (0.41 g, 3.42 mmol) en éter anhidro (5 mL) a 0°C, se agregó gota a gota Br<sub>2</sub> (0.60 g, 3.77 mmol) la reacción se dejó agitando de 0°C a temperatura ambiente durante la noche. Después se vertió sobre una mezcla agua-hielo, y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron por presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna utilizando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt (20:1). El producto se aisló como un aceite naranja claro con un rendimiento de 62% (0.38 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.62 (tt, J = 7.44 Hz, 2.39 Hz, 1H), 7.50 (tt, J = 7.78 Hz, 1.49 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H).

### 2-bromo-3',4'-metilendioxiacetofenona.<sup>7</sup>



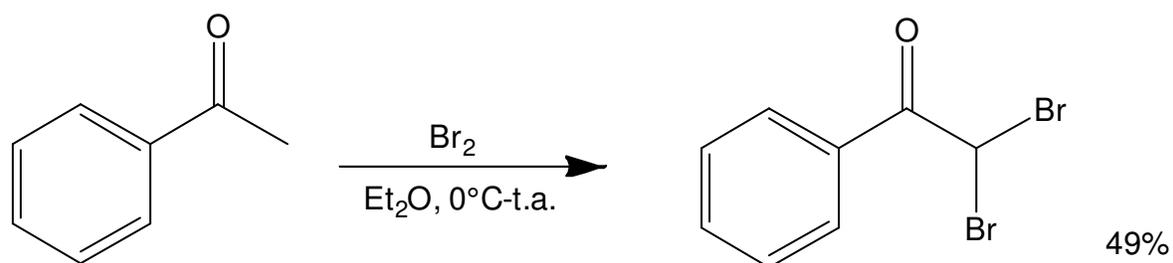
Una solución de metilendioxiacetofenona (0.40 g, 2.436 mmol) en 3 mL de acetonitrilo, se añadió gota a gota sobre una solución de NBS (0.17 g, 521.48 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.04 g, 0.24 mmol) en 5 mL de acetonitrilo a 0°C. Una vez terminada la adición, se calentó a reflujo por 12 horas. Posteriormente se adicionaron 10 mL de agua, y se llevó a cabo una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El crudo de reacción se purificó por columna utilizando una mezcla Hexano/AcOEt (15:1) como eluyente. El producto buscado se obtuvo como un sólido cristalino incoloro con un rendimiento de 45% (0.26 g) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (dd, J = 6.42 Hz, 1.78 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.37 (s, 2H).

**(2',3',4'-trimetoxi)-2-bromoacetofenona.<sup>8</sup>**



A una solución de (2',3',4'-trimetoxi)acetofenona (0.60 g, 2.85 mmol) en éter (15 mL) se adicionó gota a gota  $\text{Br}_2$  (0.50 g, 3.13 mmol) disuelto en 5 mL de éter manteniendo la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ . Una vez terminada la adición se aumentó la temperatura a temperatura ambiente y se dejó agitando durante la noche. Después se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se llevó a cabo una extracción con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía utilizando como eluyente una mezcla Hexano/ $\text{AcOEt}$  (4:1). El producto se obtuvo con un rendimiento del 56% como un sólido naranja claro (0.36 g).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.92$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.92$  Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (IE):  $m/z = 288$  [ $\text{M}^+$ ], 195.

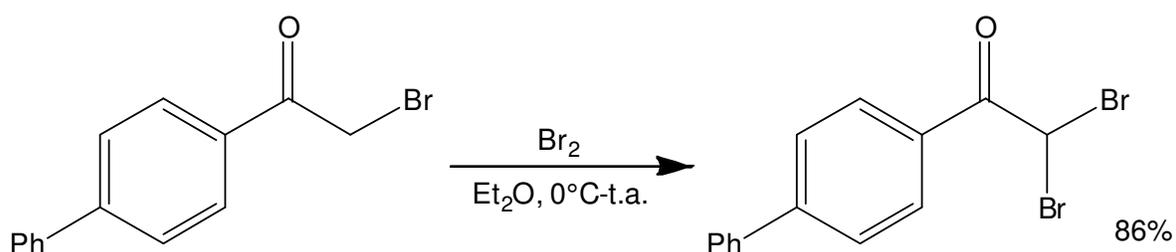
**2,2'-dibromo-acetofenona.<sup>6</sup>**



A una solución de acetofenona (0.41 g, 3.42 mmol) en éter anhidro (5 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó  $\text{Br}_2$  (0.60 g, 3.77 mmol). La mezcla se agitó de  $0^\circ\text{C}$  a temperatura

ambiente durante la noche. Después se vertió sobre una mezcla agua-hielo, tras lo cual se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por columna utilizando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt (20:1). El producto se aisló como un aceite naranja claro con un rendimiento de 49% (0.46 g).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11-8.07 (m, 2H), 7.65 (tt,  $J = 7.42$  Hz, 1.97 Hz, 1H), 7.51 (t, 7.34 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H).

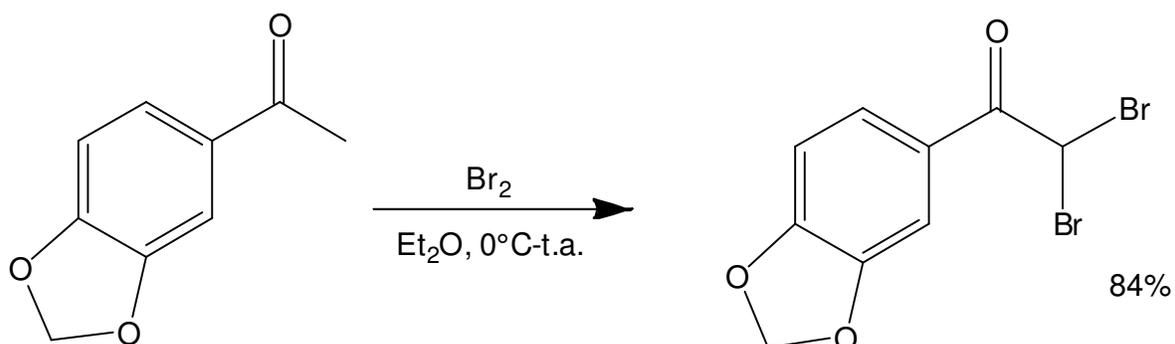
### 2,2-dibromo-4'-fenilacetofenona.<sup>9</sup>



Sobre una solución de 2-bromo-4'-fenilacetofenona (0.70 g, 2.54 mmol) en éter (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota una solución de  $\text{Br}_2$  (0.81 g, 5.08 mmol) en éter (5 mL) durante un periodo de tiempo de 30 minutos, después de lo cual se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente. Pasadas 48 horas la mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionó una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se extrajo con éter, y después de secarla con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrarla a vacío, se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla Hexano/AcOEt (10:1) como eluyente. El producto deseado se aisló como un sólido amarillo en un rendimiento de 86% (0.77 g). p.f. =  $105\text{-}107^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 6.73 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.67, 147.27, 139.45, 130.48, 129.49, 129.18, 128.78, 127.61, 127.43, 39.91. MS (IE):  $m/z = 354$  [ $\text{M}^+$ ], 245, 181.

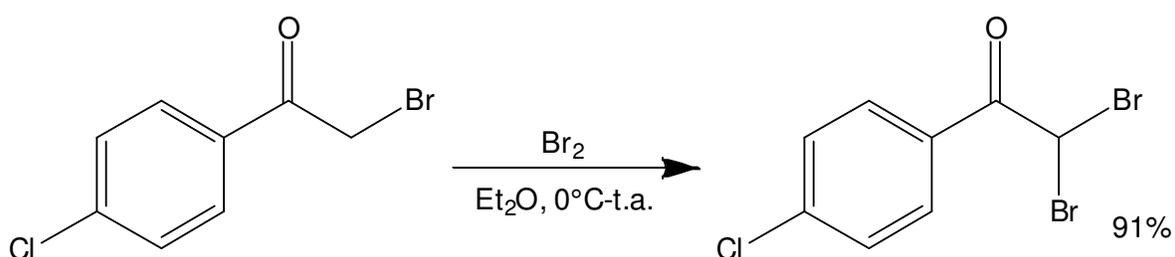
### 2,2-dibromo-3',4'-metilendioxiacetofenona.<sup>10</sup>



Sobre una solución de 2-bromo-3',4'-metilendioxiacetofenona (1.00 g, 6.09 mmol) en éter (15 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota una solución de  $\text{Br}_2$  (0.48 g, 30.48 mmol) en éter (10 mL) durante un periodo de tiempo de 30 minutos. La reacción se agitó de  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente durante 72 horas, tras lo cual se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se le adicionó una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se extrajo con éter y se purificó por cromatografía en columna empleando mezcla Hexano/ $\text{AcOEt}$  (4:1) como eluyente. El producto deseado se aisló como un sólido amarillo en un rendimiento de 84% (1632 mg). p.f. =  $82\text{-}84^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (dd,  $J = 8.26$  Hz, 1.82 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 1.85$  Hz, 1H) 6.87 (d,  $J = 8.26$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.08 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.46, 153.10, 148.56, 126.49, 125.11, 109.44, 108.33, 102.41, 39.77.

### 2,2-dibromo-4'-cloroacetofenona.<sup>6</sup>

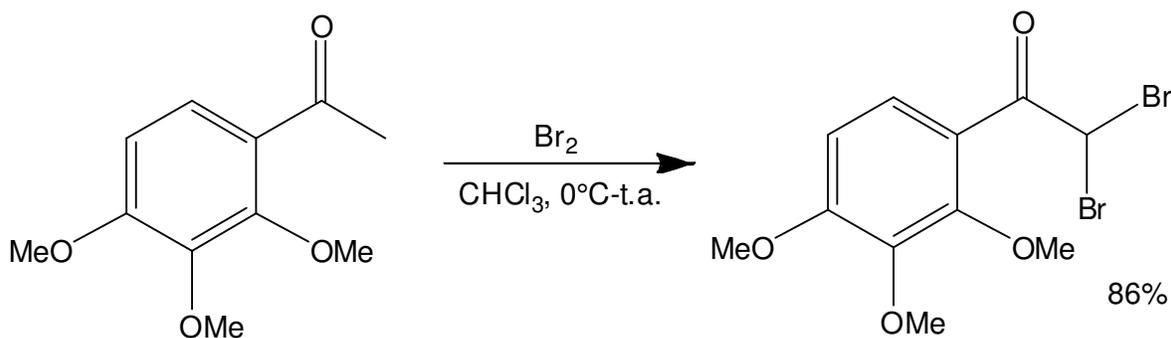


Sobre una solución de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0.70 g, 2.99 mmol) en 10 mL de éter seco a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota una solución de  $\text{Br}_2$  (0.96 g, 6.0 mmol)

en 5 mL de éter. Una vez terminada la adición la reacción se agitó por 30 minutos más, después de lo cual se trató con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna Hexano/AcOEt (30:1). El producto dihalogenado se obtuvo como un sólido incoloro con un rendimiento de 91% (0.85 g). p.f. = 87-89°C

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.98, 141.16, 131.12, 129.38, 129.17, 39.33. MS (IE): m/z =312 [ $\text{M}^+$ ], 205, 139, 141. HRMS-FAB $^+$  Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_1\text{Cl}_1\text{Br}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 312.8453 encontrado 312.8453. IR (KBr): 3075, 2990, 2947, 2918, 1750

**(2',3',4'-trimetoxi)-2,2-dibromoacetofenona.<sup>8</sup>**



Sobre una solución de (2',3',4'-trimetoxi)-acetofenona (0.60 g, 2.85 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (15 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota una solución de  $\text{Br}_2$  (0.93 g, 5.84 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (5 mL) durante un periodo de tiempo de 30 minutos. La reacción se agitó de  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado este tiempo la mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionó una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se purificó por cromatografía en columna empleando una mezcla Hexano/AcOEt (5:1) como eluyente. Se aisló el producto deseado como un sólido naranja claro en un rendimiento de 86% (0.91 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.94$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). HRMS-FAB<sup>+</sup> Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Br}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 368.9160 encontrado 368.9152.

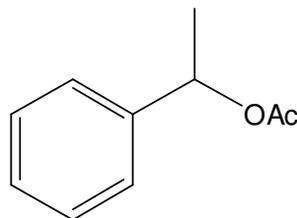
---

### **Productos de acetoxilación.**

Procedimiento general para la acetoxilación de halogenuros de alquilo:

Sobre una suspensión de  $\text{AgOAc}$  (0.25 mmol) en MeCN o DMF (2 mL) se adicionó el halogenuro (0.25 mmol) disuelto en 1 mL del disolvente correspondiente. La mezcla de reacción se agitó calentando a la temperatura indicada en la sección de resultados y discusión hasta desaparición del halogenuro. Posteriormente se adicionó una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y el crudo de reacción se extrajo con AcOEt. Cuando fue necesario, la purificación de los productos de acetoxilación se logró por cromatografía en columna utilizando Hexano/AcOEt como eluyente.

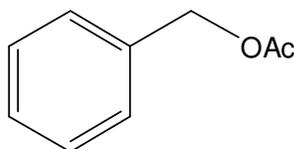
### 1-Feniletil acetato.<sup>11</sup>



Aceite incoloro, rendimiento 91% (40.5 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.36-7.31 (m, 5H), 5.88 (c, J = 6.64 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.61, 3H). MS (IE): m/z= 164 [M<sup>+</sup>], 149, 106.

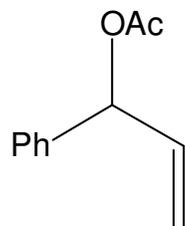
### Acetato de bencilo.<sup>12</sup>



Aceite incoloro, rendimiento 90% (55.1 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.35-7.36 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.96, 136.04, 128.66, 128.36, 66.40, 21.10. MS (IE): m/z= 150 [M<sup>+</sup>], 105, 91. IR (película): 2963, 1748 cm<sup>-1</sup>.

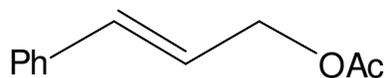
### Bencenmetanol- $\alpha$ -etenil-1-acetato.<sup>13</sup>



Aceite incoloro, rendimiento 100% (89.0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37-7.33 (m, 5H), 6.25 (td, J = 1.35, 5.9Hz, 1H), 6.07-5.96 (m, 1H), 5.26 (tt, J = 1.29, 10.35 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.99, 136.37, 130.15, 128.64, 128.25, 127.23, 116.99, 100.00, 76.28, 21.33. MS (IE): m/z= 176 [M<sup>+</sup>], 134, 152, 117, 105. IR (película): 2959, 2926, 2854, 1744 cm<sup>-1</sup>.

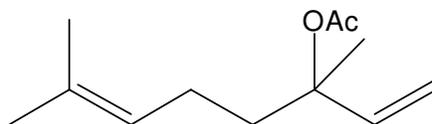
### Acetato de cinamilo.<sup>14</sup>



Aceite incoloro, rendimiento 100% (89.0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40-7.26 (m, 5H), 6.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 4.74-4.72 (dd, J = 1.31, 6.44 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.92, 136.30, 134.30, 128.70, 128.16, 126.70, 123.27, 65.16, 21.09. MS (IE): m/z= 176 [M<sup>+</sup>], 134, 117. IR (película): 2958, 2924, 2852, 1741cm<sup>-1</sup>.

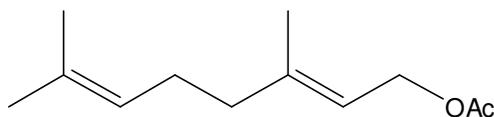
**Acetato de linaloilo.<sup>15</sup>**



Aceite incoloro, rendimiento 99% (84.0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.97 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.18-5.03 (m, 3H), 2.18-1.92 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

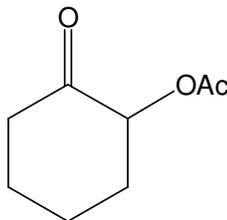
**Acetato de geranilo.<sup>15</sup>**



Aceite incoloro, Rendimiento 99% (84.0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.35 (m, 1H), 5.08 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19-2.05 (m, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

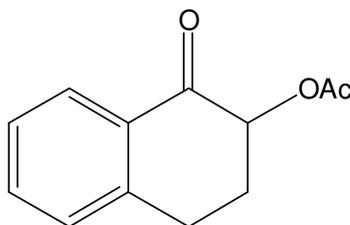
**2-Acetoxiciclohexanona.**<sup>16</sup>



Aceite café, rendimiento 91% (47.9 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.13 (dd, J = 6.46, 11.2 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.62, 170.10, 76.63, 40.76, 33.14, 27.23, 23.83, 20.79. MS (IE): m/z= 156 [M<sup>+</sup>], 113, 85, 43. IR (película): 1749, 1726 cm<sup>-1</sup>.

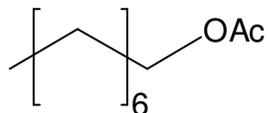
**2-Acetoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.**<sup>17</sup>



Aceite rojo, rendimiento 62% (21.2 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, 7.54 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 1.47, 7.44, Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

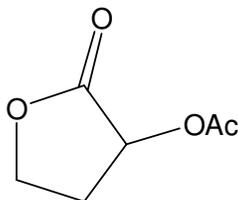
**Acetato de octilo.<sup>18</sup>**



Aceite incoloro, rendimiento 93% (33.33 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.03 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.59 (qt, J = 6.94 Hz, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.85 (t, J = 6.91 Hz, 3H).

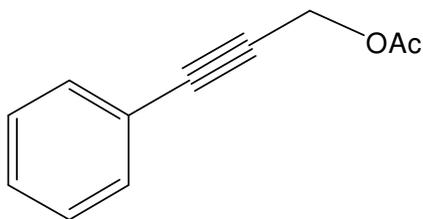
**3-(acetiloxi)dihidro-2(3H)-furanona.<sup>19</sup>**



Aceite café, rendimiento 93% (40.3 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.42 (dd, J = 8.6, 9.74 Hz, 1H), 4.47 (dt, J = 2.42, 9.25 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.83, 169.90, 67.73, 65.12, 28.98, 20.67. MS (IE): m/z= 144 [M<sup>+</sup>], 72, 58, 43. HRMS-FAB<sup>+</sup> Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 145.0501 encontrado 145.0501. IR (película): 2922, 2852, 1782, 1740 cm<sup>-1</sup>.

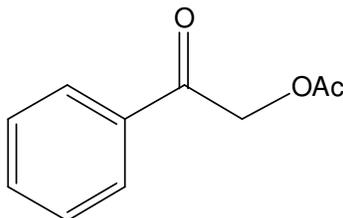
### 3-Fenilprop-2-inil acetato.<sup>20</sup>



Aceite incoloro, rendimiento 100% (58.7 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.29 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 2.13 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.38, 131.98, 128.86, 128.39, 122.22, 86.54, 83.02, 52.91, 20.87. MS (IE): m/z= 174 [M+], 131, 114. IR (película): 3058, 3026, 2934, 2238, 1741cm<sup>-1</sup>.

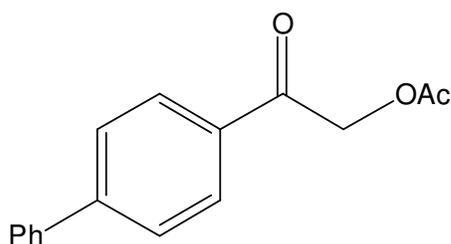
### 2-Acetoxiacetofenona.<sup>21</sup>



Aceite amarillo, rendimiento 94% (69.7mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.90 (dd, J = 8.49, 1.42 Hz, 2H), 7.58 (tt, J = 6.69, 1.35 Hz, 1H), 7.47 (tt, J = 6.73, 0.91 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.26, 170.44, 134.26, 133.94, 128.92, 127.81, 66.11, 20.59. MS (IE): m/z= 178 [M+], 149, 105, 77. IR (KBr): 1737, 1694 cm<sup>-1</sup>.

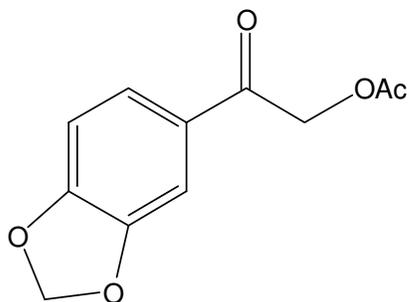
## 2-Acetoxi-4'-fenilacetofenona.<sup>22</sup>



Sólido incoloro p.f. = 85-87°C, rendimiento 99% (64.0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-7.95 (m, 2H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.86, 170.57, 146.66, 139.69, 132.95, 129.12, 128.56, 128.47, 127.57, 127.38, 66.15, 20.72 MS (IE): m/z= 254 [M<sup>+</sup>], 181, 152. IR (KBr): 2934, 2852, 1748, 1699 cm<sup>-1</sup>.

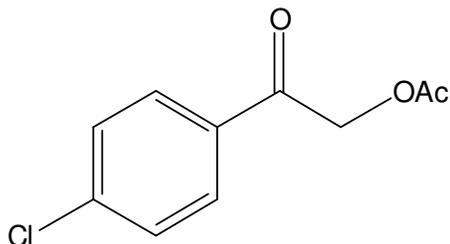
## 2-Acetoxi-3',4'-(metilendioxi)acetofenona.



Sólido incoloro p.f. = 75-77°C, rendimiento 98% (62.9 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.25, 170.53, 152.47, 148.46, 128.95, 124.05, 108.19, 107.62, 102.09, 65.83, 20.66. MS (IE): m/z= 222 [M<sup>+</sup>], 149. HRMS-FAB<sup>+</sup> Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 222.0528. encontrado: 222.0527. IR (KBr): 2922, 2853, 1736, 1676 cm<sup>-1</sup>

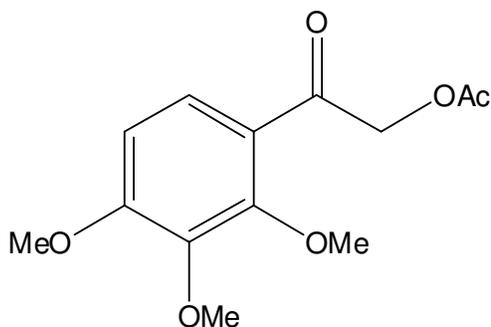
## 2-Acetoxi-4'-cloroacetofenona.<sup>23</sup>



Sólido incoloro; p.f. 65-67 °C, rendimiento 100% (66.7 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.05, 170.27, 140.32, 132.50, 129.17, 129.11, 65.79, 20.44. MS (IE): m/z = 212 [M<sup>+</sup>], 141, 139, 113, 111. IR (KBr): 1695, 1651 cm<sup>-1</sup>.

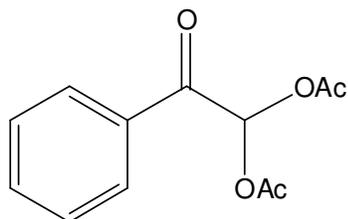
## 2-(acetiloxi)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)etanona.



Aceite naranja claro, rendimiento 90% (53.3 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d, J = 8.94 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.82, 170.65, 158.47, 154.58, 141.63, 126.17, 122.18, 107.54, 69.39, 61.30, 60.87, 60.42, 56.24, 20.70. MS (IE): m/z= 269 [M<sup>+</sup>], 195. HRMS-FAB<sup>+</sup> Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 269.1025 encontrado 269.1028. IR (película): 2958, 2850, 1748, 1685 cm<sup>-1</sup>.

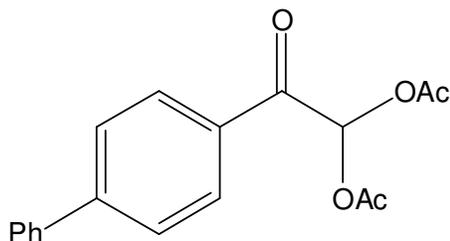
### 1-fenil- 2,2'-bis(acetiloxi)etanona.<sup>24</sup>



Aceite café oscuro, rendimiento 98% (58.0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.92 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.91, 168.80, 134.37, 133.28, 128.94, 86.36, 20.68. MS (IE): m/z= 236 [M<sup>+</sup>], 206, 179, 105, 77. IR (película): 1770, 1709 cm<sup>-1</sup>.

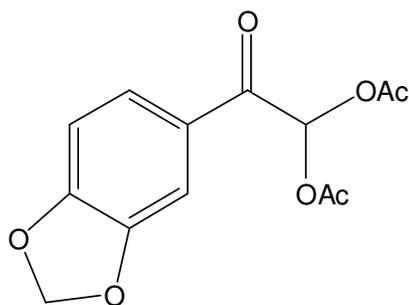
### 2,2-Bisacetoxi-4'-fenilacetofenona.



Aceite naranja, rendimiento 99% (60.9 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82-7.57 (m, 5 H), 7.55-7.37 (m, 3 H), 2.02 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.49, 168.87, 147.09, 139.57, 131.91, 129.59, 129.15, 128.67, 127.61, 127.40, 86.38, 20.76. MS (IE): m/z= 312 [M<sup>+</sup>], 211, 181, 152. HRMS-FAB<sup>+</sup> Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 313.1076 encontrado 313.1067. IR (película): 3059, 3032, 2929, 2853, 1770, 1703 cm<sup>-1</sup>.

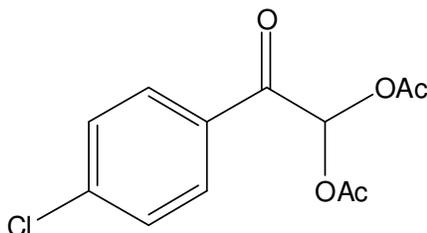
### 2,2-Bisacetoxi-3',4'-(metilendioxi)acetofenona.



Aceite café claro, rendimiento 96% (58.4 mg).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 2.16 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.88, 168.81, 152.99, 148.56, 127.82, 125.70, 108.57, 108.35, 102.24, 86.17, 20.73. MS (IE):  $m/z = 280$  [ $\text{M}^+$ ], 149. HRMS-FAB $^+$  Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_7$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 280.0583 encontrado 280.0591. IR (KBr): 3074, 2920, 1750, 1687  $\text{cm}^{-1}$ .

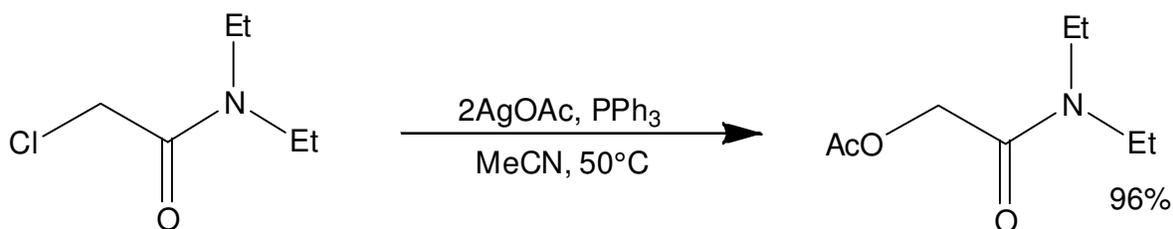
### 2,2-Bisacetoxi-4'-cloroacetofenona.



Aceite amarillo, rendimiento 93% (56.0 mg).

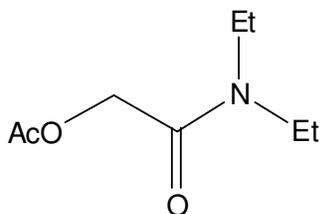
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 2.17 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.96, 168.78, 141.03, 131.61, 130.39, 129.43, 129.37, 86.37, 20.72. MS (IE):  $m/z = 270$  [ $\text{M}^+$ ], 211, 139. IR (KBr): 2930, 2855, 1767, 1706  $\text{cm}^{-1}$ .

### Preparación de *N,N*-dietil-2-(acetiloxi)-acetamida.



Sobre una solución de PPh<sub>3</sub> (0.14 g, 0.534 mmol) en MeCN (5 mL), se adicionó el acetato de plata (0.18 g, 1.06 mmol). Tras completa disolución de la sal, la mezcla se calentó a 50°C tras lo cual se adicionó el halogenuro (0.08 g, 0.534 mmol). Después de 72 horas la reacción se trató con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl tras lo cual se extrajo con AcOEt con lo que se aisló el producto deseado mezclado con PPh<sub>3</sub>. Para purificar el producto de acetoxilación, fue necesario dejar cristalizar la PPh<sub>3</sub> durante la noche, después el aceite remanente se lavó con hexano y se filtró con cánula aislándose el producto deseado como un aceite incoloro con un rendimiento del 96% (99.6 mg).

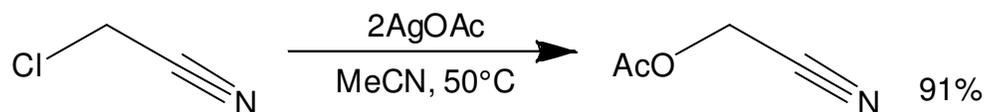
### *N,N*-dietil-2-(acetiloxi)-acetamida.



Aceite incoloro, rendimiento 96% (99.6 mg).

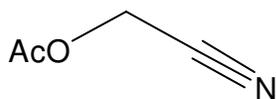
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 (s, 3H), 3.27 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 7.14 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (t, 7.17 Hz, 3H), 1.12 (t, 7.17 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.80, 165.59, 61.36, 41.08, 40.59, 20.77, 14.23, 12.99. Análisis Elemental: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 55.47; N, 8.09; H, 8.73. Encontrado: C, 55.05; N, 7.31; H, 8.35. IR (película): 2976, 2937, 1749, 1665 cm<sup>-1</sup>.

### Preparación de 2-acetoxiacetonitrilo.



Una suspensión de acetato de plata (0.26 g, 1.58 mmol) en MeCN (4 mL), se calentó a 50°C tras lo cual se adicionó cloroacetonitrilo (0.60 g, 0.794 mmol). Después de 60 horas se adicionó una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, después de lo cual el crudo de reacción se extrajo con AcOEt. El producto se obtuvo como un líquido amarillo con un rendimiento del 91% (71 mg).

### 2-Acetoxiacetonitrilo.<sup>25</sup>



Aceite amarillo claro, rendimiento 91% (71.0 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.37, 114.52, 48.39, 20.22. MS (IE): m/z= 99 [M<sup>+</sup>], 44. IR (película): 3010, 2959, 2854, 1750 cm<sup>-1</sup>.

## **Referencias parte experimental y caracterización de reactivos y productos.**

- <sup>1</sup> a) Zeynizadeh B.; Beyar T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2005**, *78*, 307. b) López-Pérez A.; Adrio j.; Carretero J.C., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5514.
- <sup>2</sup> Klei, A.; Jong, R. L. P.; Lugtenbrug, J.; Tielens, A. G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3015.
- <sup>3</sup> Zhang, G.-B.; Wang, F.-X.; Du, J.-Y.; Qu, H.; Ma, X.-Y.; Wei, M.-X.; Wang, C.-T.; Li, Q.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3696.
- <sup>4</sup> Prokopowicz, M.; Mlynarz, P.; Kafarski, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7314.
- <sup>5</sup> a) Denis, J.-N.; Greene, A. E.; Serra, A. A.; Luche, M.-J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46. b) Lian, J.-J.; Chen, P.-C.; Lin, Y.-P.; Ting, H.-C.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11373.
- <sup>6</sup> Pundeer, R.; Kiran, V.; Prakash, S. O.; Bathia, S. C. *Pharma Chemica* **2011**, *3*, 109.
- <sup>7</sup> Giddens, A. C.; Boshoff, H. I. M.; Franzblau, S. G.; Barry III, C. E.; Copp, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *43*, 7355.
- <sup>8</sup> Liu, X.-H.; Lv, P.-C.; Xue, J.-Y.; Song, B.-A.; Zhu, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3930.
- <sup>9</sup> Elmorsy, S. S.; Badawy, D. S.; Khatab, T. K. *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 2005.
- <sup>10</sup> Antunes, H.; Fardelone, L. C.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2615.
- <sup>11</sup> Chakraborti, A. K.; Chankeshwara, S. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1367.
- <sup>12</sup> Janza, B.; Studer, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6991.
- <sup>13</sup> Marion, N.; Gealageas, R.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653.
- <sup>14</sup> Débieux, J.-L.; Cosandey, A.; Helgen, C.; Bochet, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2073.
- <sup>15</sup> Chakraborti, A. K.; Chankeshwara, S. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1367.
- <sup>16</sup> Tanyeli, C.; Turkut, E.; Akhmedov, I. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1729.
- <sup>17</sup> Sheng, J.; Li, X.; Tang, M.; Gao, B.; Huang, G. *Synthesis*, **2007**, 1165.
- <sup>18</sup> Barbero, M.; Cadmuro, S.; Dughera, S.; Venturello, P. *Synthesis*, **2008**, 3625.
- <sup>19</sup> Tanyeli, C.; Turkut, E.; Akhmedov, I. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1729.
- <sup>20</sup> Okuro, K.; Furuune, M.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716.
- <sup>21</sup> Sabot, C.; Kumar, K. A.; Antheaume, C.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5001.
- <sup>22</sup> Sheng, J.; Li, X.; Tang, M.; Gao, B. Huang, G. *Synthesis*, **2007**, *8*, 1165.
- <sup>23</sup> Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244.
- <sup>24</sup> Nouri Sefat, M.; Deris, A.; Niknam, K. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 2361.
- <sup>25</sup> Griesbaum, K.; Tae-Seong, H.; Gutsche, S.-H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3299.

## **Anexos.**

Parte de la investigación detallada en esta tesis, fue presentada en la 9ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica realizada del 22 al 26 de Abril de 2013 en Boca del Rio Veracruz, México.

Asimismo, parte de esta tesis fue presentada en el Instituto de Química (UNAM) como parte de la conferencia “Reacciones mediadas por Ag(I)” impartida por la Dra. Susana Porcel García el día 22 de mayo de 2013.

*Fe de erratas.-*

Estrictamente, el título de la presente tesis debe de ser – **Reacciones de acetoxilación promovidas por AgOAc** – debido a que se efectúa la sustitución de un halogenuro por parte de un grupo acetoxilo, el nombre con el cual se imprime sería correcto si se llevara a cabo la sustitución sobre un alcohol, considerándose únicamente como sustituyente al grupo acetilo.



LA FACULTAD DE BIOANÁLISIS DE LA UNIVERSIDAD VERACRUZANA,  
CAMPUS PUERTO DE VERACRUZ Y LA  
ACADEMIA MEXICANA DE QUÍMICA ORGÁNICA



otorgan el presente

# Reconocimiento

a Roberto Nolla Saltiel, Susana Porcel García

por haber presentado el cartel "*Reacciones de acetilación promovidas por AgOAc*" dentro de la 9ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, que se llevó a cabo del 22 al 26 de abril de 2013.



Universidad Veracruzana  
Facultad de Bioanálisis  
Dirección

Dra. Beatriz Torres Flores  
Directora de la Facultad de Bioanálisis  
de la Universidad Veracruzana

Boca del Río, Veracruz.

Dra. Carolina Barrientos Sálcedo  
Comité Organizador\*

Dr. José Mario Ordóñez Palacios  
Presidente de la AMQO