



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

División de Estudios de Posgrado

SINTESIS DE GAMA - HIDROXI - DELTA
(ALFA, BETA), - BUTENOLIDOS EN
CONDICIONES DE CATALISIS POR
TRANSFERENCIA DE FASE

T E S I S

Que para obtener el grado de
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)

P r e s e n t a

Q. JOSE LUIS GARCIA GUTIERREZ

México, D.F.

1995

Jurado Asignado:

Presidente: Dr. Gustavo A. García de la Mora.

Vocal: Dr. Eduardo Díaz Torres.

Secretario: Dr. Armando Cabrera Ortíz.

Primer Suplente: Dr. Cecilio Alvarez Toledano.

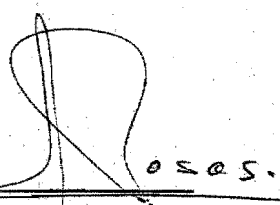
Segundo Suplente: Dra. Silvia Castillo Blum.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química.

Universidad Nacional Autónoma de México.

Director:


Dr. Noé Rosas Espinosa.

Asesor:


Dr. Armando Cabrera Ortíz.

Sustentante:


Q. José Luis García Gutiérrez.

Por este medio quiero agradecer a todas las personas que de alguna forma han contribuido a la realización del presente trabajo, ya que sin su ayuda posiblemente no se hubiera hecho. A fin de no omitir a alguien, he preferido no mencionar ninguno. Pero estoy seguro de que los que me han ayudado sabrán reconocerse entre estas personas.

**La realización de este trabajo fue posible gracias al apoyo otorgado por
CONACYT-SFERE/CEFI., dentro del programa PCP Franco-Mexicano.**

**Síntesis de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos en condiciones
de catálisis por transferencia de fase**

Índice

Resumen	1
Introducción	3
Capítulo I. Antecedentes	5
I.1.- Aspectos generales de la catálisis por transferencia de fase	6
I.2.- Naturaleza de la catálisis por transferencia de fase	8
I.3.- Mecanismos de reacción	10
I.4.- Aplicaciones sintéticas	15
I.5.- Métodos sintéticos de γ-hidroxi-$\Delta^{\alpha,\beta}$-butenóidos	18
I.6.- Aplicaciones de la química organometálica en la catálisis por transferencia de fase	23
Capítulo II. Procedimiento y resultados	26
II.1.- De la síntesis de α-alquilcetonas	28
II.2.- De la síntesis de γ-hidroxi-$\Delta^{\alpha,\beta}$-butenóidos	36
Capítulo III. Conclusiones	49
Bibliografía	51
Apéndice	55

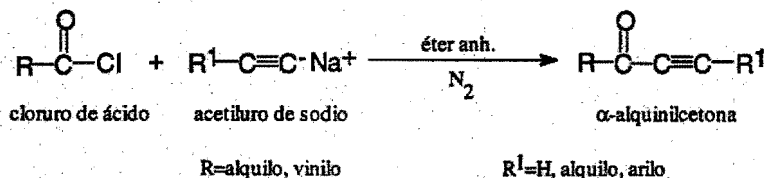
Resumen

Resumen

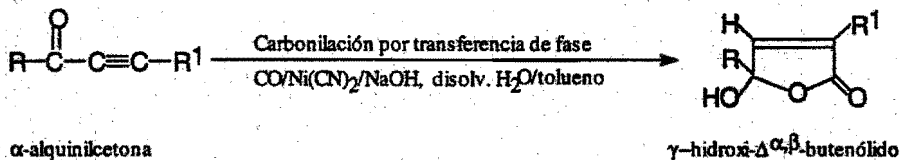
En el presente trabajo de investigación, se plantea la posibilidad de encontrar nuevas estrategias de síntesis de productos con interés farmacológico, utilizando la técnica de catálisis por transferencia de fase. Aquí se dan a conocer los resultados obtenidos en la síntesis de derivados de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenólidos, compuestos que forman una familia importante de antibióticos de amplio espectro que son obtenidos por carbonilación directa de α -alquinilcetonas, empleando como precursor catalítico el anión cianotricarbonilniquelato (0) $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{CN}]^-$, que es formado en el medio de reacción de catálisis por transferencia de fase, a partir del cianuro de níquel $\text{Ni}(\text{CN})_2$.

La síntesis consiste de dos pasos:

1.- Preparación de los compuestos α -alquinilcetonas a partir del alquiluro de sodio y el cloruro de ácido correspondientes.



2.- Síntesis de las lactonas γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenólidos por carbonilación de las α -alquinilcetonas.



Introducción

Introducción

En la actualidad una de las preocupaciones grandes de la humanidad es la de encontrar nuevos compuestos químicos que contengan alguna actividad farmacológica específica. En la búsqueda de estos compuestos se incluyen técnicas de extracción de productos naturales o métodos de síntesis. Desafortunadamente la obtención de compuestos con actividad bioquímica por métodos de extracción natural se ha reducido considerablemente debido a los consabidos desgastes ecológicos que ha sufrido el globo terráqueo, quedando como una opción atractiva la utilización de métodos sintéticos en la preparación de estos productos. Sin embargo, cuando se recurre a métodos tradicionales de síntesis, en algunas ocasiones éstos son laboriosos e incluyen diferentes y variados pasos de reacción, por lo que hace que el proceso sea poco o nada rentable.

Una alternativa, en la búsqueda de nuevas rutas de síntesis la constituye la participación de la química organometálica en reacciones de carbonilación de sustratos insaturados. Las reacciones de carbonilación catalizadas en fase homogénea o por catálisis por transferencia de fase¹ son consideradas como una de las reacciones químicas de más valor en síntesis, tanto a nivel laboratorio como a nivel industrial en la preparación de aldehídos, cetonas, alcoholes, ácidos, diácidos, etc.²

Por lo tanto, y como una contribución a la resolución de los problemas expuestos, en el presente trabajo de investigación se plantea la posibilidad de encontrar y optimizar nuevas rutas sintéticas de productos de interés farmacológico. Una de las opciones es la síntesis de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenólidos por carbonilación de α -alquilcetonas. Estos compuestos son derivados isoestructurales del ácido penicílico los cuales despliegan una amplia actividad biológica como antibióticos de amplio espectro, antitumorales, vasodilatadores y diuréticos, entre otros.

Capítulo I
Antecedentes

Capítulo I

Antecedentes

I.1.- Aspectos generales de la catálisis por transferencia de fase

La técnica de catálisis por transferencia de fase (CTF) ha sido utilizada en los últimos años como un método sintético de grandes perspectivas en química orgánica. El término de catálisis por transferencia de fase se refiere a la reacción entre dos o más sustancias químicas, que por su naturaleza se encuentran disueltas en dos diferentes fases líquidas; generalmente una de las fases es acuosa y la otra orgánica interviniendo una sal cuaternaria de amonio, fosfonio o algún éter corona como catalizador. Dicha técnica está basada en los trabajos de investigación realizados por C. M. Starks y dados a conocer por medio de una publicación en 1968⁴.

Las primeras publicaciones, empleando este método, no causaron un gran impacto debido a la poca información con la que se contaba hasta ese momento, sin embargo, a partir de 1969 la técnica fue adoptada por diversos grupos de investigación, dando como resultado un incremento en su aplicación como se puede constatar en el número substancial de publicaciones, patentes y libros relacionados con la CTF tanto a nivel laboratorio como nivel industrial².

Los avances importantes que en química orgánica ha tenido el uso de esta técnica, se debe principalmente a las condiciones utilizadas en el proceso, pues la utilización de una fase acuosa en el medio reaccionante permite el uso de reactivos de fácil adquisición, la eliminación de disolventes y reactivos tóxicos, condiciones suaves de reacción, y rendimientos altos en los productos de reacción⁵. Por lo anterior, el método es considerado

en la actualidad como ventajoso si se le compara con los métodos tradicionales utilizados en síntesis orgánica.

Por otro lado, el uso comercial de esta técnica aumentó considerablemente durante la última década ya que, además de sus aplicaciones en las áreas de química analítica, electroquímica, fotoquímica y en polímeros, ha contribuido a incrementar el volumen de catalizadores consumidos y la de productos manufacturados, ésto debido principalmente a las ventajas que presenta el proceso en cuanto a simplicidad de las reacciones químicas, que es lo que se requiere a nivel industrial.

1.2.- Naturaleza de la catálisis por transferencia de fase

La catálisis por transferencia de fase es un proceso, el cual permite que haya reacción entre algún compuesto iónico con un orgánico, establece de forma general que las reacciones de sustratos insolubles en agua pero solubles en disolventes orgánicos de baja polaridad reaccionen con sustratos iónicos solubles en agua por la intervención de sales cuaternarias de amonio (Q^+X^-), de fosfonio, éteres corona o criptatos, conocidos como agentes de transferencia de fase, solubles en ambas fases y que actúan como catalizadores. La función básica de estas sales es la transferir los aniones en forma de un par iónico $[Q^+Y^-]$ lipofílico hacia la fase orgánica con el fin de asegurar un contacto eficaz entre los sustratos orgánicos con los iónicos, y de esta manera llevarse a cabo la reacción deseada⁶, una representación del proceso está dada en la figura 1.

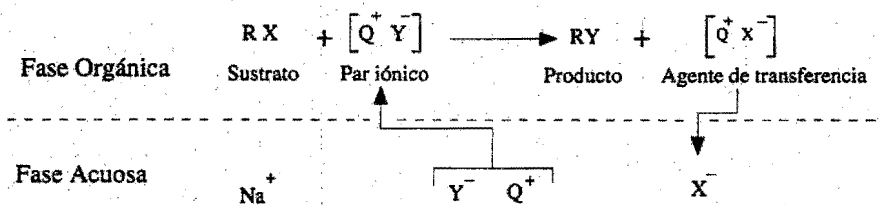


Figura 1

De acuerdo al esquema, se deduce que el mecanismo en estos sistemas catalíticos está basado en la formación continua de pares iónicos lipofílicos de los reactivos aniónicos deseados Y^- con los cationes lipofílicos Q^+ proporcionados por el catalizador.

La concentración del par iónico $[Q^+ Y^-]$ en la fase orgánica es muy importante para una buena efectividad en la reacción y ésta depende de dos factores importantes: 1.- De los coeficientes de distribución de $[Q^+ X^-]$ y $[Q^+ Y^-]$ entre las fases orgánica y acuosa (el cual depende a su vez del disolvente orgánico utilizado y la naturaleza de los iones Q^+ y Y^-); y 2.- De la concentración de la sal de sodio o potasio del anión requerido (M^+Y^-) en la fase acuosa⁷.

I.3.- Mecanismos de reacción

Mecanismo de reacción bajo condiciones neutras

El mecanismo original propuesto por Starks para reacciones de sustitución nucleofílica, que se llevan a cabo en condiciones de catálisis por transferencia de fase^{7,9} (por ejemplo, en la obtención de nitrilos por sustitución del anión halogenuro por el cianuro en un halogenuro de alquilo), está basado en la conocida facilidad de extracción de pares iónicos en medios orgánicos no polares y a la alta reactividad de las sales cuaternarias de amonio en esos medios. Generalmente, la sal cuaternaria de amonio (Q^+X^-) que forma pares iónicos lipofílicos que se encuentran en un equilibrio de partición entre las fases acuosa y orgánica también es capaz de formar pares iónicos con el anión requerido Y^- , para posteriormente ser extraído hacia la fase orgánica; este par iónico débilmente solvatado sufre un desplazamiento rápido con el sustrato $R-X$, regenerándose el par iónico $[Q^+X^-]$ en la fase acuosa para iniciar otro ciclo catalítico como se esquematizó en la figura 1.

Por otro lado, los catalizadores del tipo sales cuaternarias de amonio pueden actuar como surfactantes, por lo que se puede pensar que la reacción ocurra por un mecanismo micelar o de interfase; estudios detallados del mecanismo ofrecen las siguientes evidencias:

1.- Se ha observado que tanto el sustrato orgánico como el catalizador tienden a ser menos solubles en la fase acuosa, lo que sugiere que la reacción ocurre en la fase orgánica o posiblemente en una micelar.

2.- Las sales usadas en disolventes no polares anhidros sufren solo ligera asociación.

3.- Los cationes Q^+ pequeños, por ejemplo tetrametilamonio, no actúan como catalizadores; en contraste iones grandes, por ejemplo tetrabutilamonio y tetradodecilamonio (que no son considerados como agentes surfactantes) son muy efectivos como catalizadores.

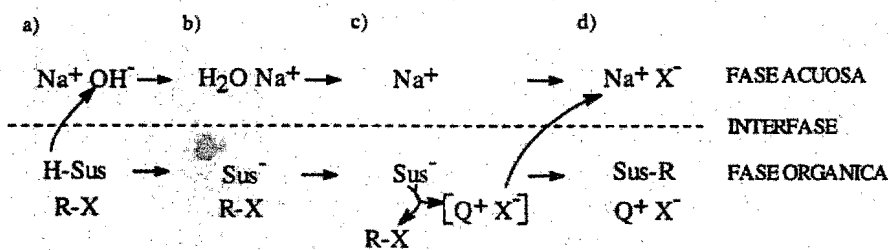
4.- Se conoce que la velocidad de una reacción interfacial es proporcional a la velocidad de agitación; en contraste, las reacciones de CTF en condiciones neutras no son afectadas por la velocidad de agitación después de un cierto valor mínimo necesario para romper el gradiente de concentración de ambos lados de la interfase. El hecho de que se tengan las características anteriores excluye el involucrar una fase micelar o interfacial.

Mecanismo de reacción en la presencia de bases

Las reacciones de CTF, realizadas en presencia de una base la cual genera especies aniónicas (a partir de sustratos orgánicos) o carbenos (a partir de haloformos) en el medio de reacción, tienen mecanismos de reacción complejos^{3,8}.

En una primera observación, el mecanismo de estas reacciones tiene poco en común debido a que los sustratos ácidos (H-Sustrato) exhiben una transición gradual; los ácidos relativamente fuertes del tipo de acetilacetona disueltos en hidróxido de sodio pueden ser extraídos hacia el medio orgánico por el catalizador en forma de par iónico; mientras que los ácidos débiles, presentes en el medio orgánico, se pueden extraer como pares iónicos o moléculas neutras; por último, los ácidos muy débiles como el fluoreno, están sin ionizar. Sin embargo, los tres tipos pueden ser alquilados bajo condiciones de CTF. En los dos primeros casos, el mecanismo propuesto es similar al ya comentado para condiciones neutras; para el caso de ácidos muy débiles se sustentaba la idea de la extracción del par iónico $[Q^+ OH^-]$ hacia el medio orgánico, seguida de la desprotonación y alquilación del sustrato. Hay muchos argumentos en contra de este último mecanismo, se puede mencionar entre otros: que la extracción del anión hidróxido hacia el medio orgánico es difícil debido a su baja solubilidad llegando a ser más notorio si hay presentes aniones lipofílicos, como son los halogenuros que compiten por la cantidad catalítica del catión Q^+ presente, puesto que cada vez se liberan más aniones halogenuro en el transcurso, induciendo una inhibición de la reacción.

Una hipótesis más reciente, propuesta por Makosza¹⁰, supone que la desprotonación del sustrato y formación del par iónico entre el catión Q^+ y el carbanión ocurren en la interfase; lo cual propicia que la formación del par iónico en la fase orgánica y la reacción de éste con el sustrato sean rápidas, ésto está sustentado en base a que se ha visto que si el catalizador no está presente aparece un arreglo parecido a una bicapa formada por cationes de metales alcalinos sobre el lado acuoso y de aniones del sustrato desprotonado en el lado orgánico con respecto a la interfase; a causa de la mutua insolubilidad hacia la fase contraria, los iones son inmovilizados (anclados) por fuerzas coulómbicas y no reaccionan. Se ha mostrado que algunas reacciones de alquilación son posibles sin la presencia de un catalizador cuando la interfase es el sitio obvio de la reacción, pero son aceleradas por uno de éstos; ver figura 2.



Mecanismo de alquilación por CTF para sustratos ácidos débiles (H-Sus)

Figura 2

De forma análoga, se acepta un mecanismo de formación y reacción de carbenos por CTF. El primer paso involucra la desprotonación en la interfase del haloformo, generando el anión trihalometiluro que se encuentra inmovilizado en la interfase. Posteriormente uno podría esperar la formación de $[Q^+ CCl_3^-]$ en la fase orgánica; sin embargo, no se han

encontrado evidencias de lo anterior, en su lugar el carbeno libre (d) procedente de (c) está en equilibrio con el triclorometiluro inmovilizado (b) vía (c), y así se mantiene reactivo por días, aún cuando los siguientes pasos sean lentos. Las siguientes especies compiten por el carbeno libre (d): el grupo saliente (reacción contraria), el haluro libre X^- , agua o hidróxido (hidrólisis), y finalmente la olefina (e) como se ilustra en la figura 3.

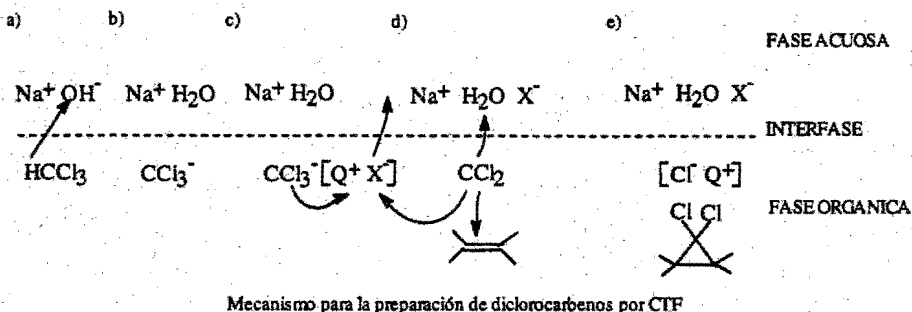


Figura 3

Resumiendo se pueden formular tres diferentes mecanismos para la acción del catalizador en el sistema bifásico, los cuales están basados en la formación de derivados de amonio en la fase orgánica, y que son:

- 1.- La extracción de aniones inorgánicos a la fase orgánica, a través de catálisis por transferencia de fase y que opera principalmente en las reacciones de aniones como son cianuro, permanganato, tiocianato, con halogenuros de alquilo, alquenos, etc.
- 2.- La extracción a la fase orgánica de carbaniones de ácidos relativamente fuertes, los cuales son formados por la reacción con hidróxido de sodio diluido y son solubles en esta disolución. Esto corresponde a la catálisis por transferencia de fase o a la técnica de

extracción de pares iónicos dependiendo de si las cantidades de la sal cuaternaria de amonio son catalíticas o equimoleculares.

3.- La formación de pares iónicos solubles en la fase orgánica con carbaniones inmovilizados en la interfase, con una participación más o menos activa de cationes de amonio en el estado de sustracción de protón, parece ser el principal camino en reacciones de carbaniones de sustratos ácidos relativamente débiles.

I.4.- Aplicaciones sintéticas

De acuerdo al concepto general de CTF, la transferencia de algunas especies aniónicas de una fase a otra, se puede lograr si se provee un catalizador y las condiciones de reacción adecuadas.

Asimismo, los aniones inorgánicos reaccionan con compuestos orgánicos en diversas formas, como nucleófilos en una reacción de sustitución o adición nucleofílica, pueden reaccionar como bases para sustraer protones y formar aniones orgánicos o inducir una β -eliminación; también pueden presentar propiedades como agentes oxidantes o reductores. De lo anterior se deduce que la reacción de aniones inorgánicos con compuestos orgánicos pertenece a uno de los procesos más importantes en química orgánica¹¹. En la práctica, en todas estas reacciones de aniones inorgánicos, la CTF ha sido aplicada con éxito ofreciendo muchas ventajas sobre metodologías tradicionales^{4,12}.

En una serie de aplicaciones de gran utilidad la CTF ha dado la posibilidad de realizar reacciones entre compuestos orgánicos y oxidantes fuertes como son los aniones permanganato, dicromato, hipoclorito e hidroperóxido. El uso de estos oxidantes ha sido limitado debido a los pocos disolventes orgánicos estables que se pueden usar para llevar a los sustratos y oxidantes a las condiciones adecuadas de reacción.

Se ha observado que los sistemas de transferencia gas-líquido-líquido con compuestos de coordinación como catalizadores provee métodos para la reducción con hidrógeno molecular y la oxidación con O_2 , así como la carbonilación de halogenuros de alquilo o arilo, olefinas y acetilenos, con monóxido de carbono.

A continuación se menciona en forma más amplia, el campo de aplicación de la CTF en síntesis^{7,8}.

Reacciones en las cuales el reactivo aniónico es adicionado directamente

Los nucleófilos comúnmente usados en reacciones de sustitución nucleofílica por CTF son: halogenuros, carboxilatos, alcóxidos, cianuro, tiocianato, azida, hidróxido y fenóxidos, entre otros, mientras que el grupo saliente es un halogenuro siendo preferentemente el ion cloruro.

La principal reacción en competencia con la sustitución es la eliminación. Los halogenuros de alquilo terciarios dan normalmente el producto de eliminación, los primarios y secundarios el de sustitución.

El uso de la CTF es adecuada para la oxidación de alcoholes, olefinas y acetilenos terminales con permanganato de potasio a ácidos carboxílicos. También se ha informado la oxidación de alcoholes bencílicos y compuestos aromáticos policíclicos a derivados del benzaldehído y óxidos de areno con hipoclorito de sodio¹⁰.

Reacciones en las que el reactivo aniónico es generado en el medio de reacción

Como ya se mencionó anteriormente, existe la posibilidad de formar especies carbeno a través de la técnica de CTF, teniendo la ventaja de ser éstos más reactivos que cuando se forman por otros métodos; con lo cual no sólo se logran reacciones de ciclopropanación en alquenos, sino también con éteres de enol, acetilenos, bases de Schiff y alquenos deficientes en densidad electrónica; además, se inducen reacciones de inserción de carbenos en enlaces carbono-hidrógeno. Por otro lado, la reacción de los carbenos formados bajo condiciones de CTF con sustratos que contienen heteroátomos es de gran versatilidad; por ejemplo, la desoxigenación de amidas y alcoholes a isonitrilos y halogenuros de alquilo respectivamente.

Otro tipo de intermediarios que se puede generar por CTF son carbaniones ($pK_a < 30$), los cuales se forman a partir de la reacción de sustratos orgánicos como son cetonas,

aldehídos, indol, fluoreno, etc., con aniones hidróxido que se encuentran en la fase acuosa en la presencia de un agente de transferencia de fase. Estos carbaniones son nucleofílicos y pueden a su vez atacar a electrófilos como lo son compuestos carbonílicos, halogenuros de alquilo o arilo, olefinas, acetilenos, etc.

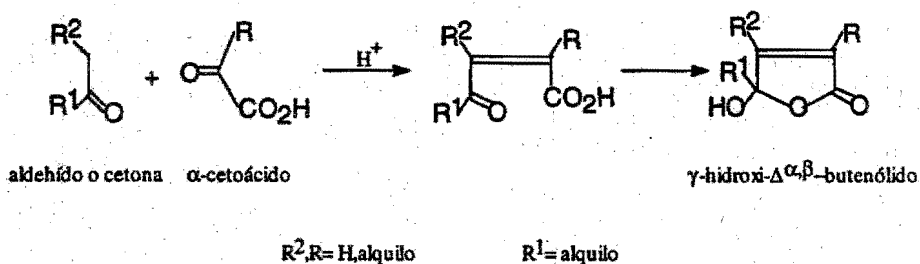
I.5.- Métodos sintéticos de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenólidos

En la última década, el interés por los compuestos derivados de 2-butenólidos ha sido definitivamente grande debido a que han presentado múltiples propiedades farmacológicas¹⁹⁻²¹. Es por esto que la síntesis de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenólidos se ha convertido en una de las prioridades de investigación en química orgánica, por lo que se considera importante dar a conocer algunos métodos ya existentes para la síntesis de estos compuestos.

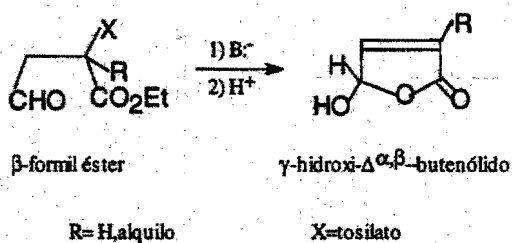
- 1.- Aquéllos que permiten la síntesis del anillo, a través de precursores que contienen la insaturación o algún sustituyente en posición apropiada, capaz de eliminarse en una etapa posterior para generar el doble enlace.
- 2.- Los que parten de precursores cíclicos, estructuralmente semejantes al del producto deseado.
- 3.- Aquéllos en que se realiza una carbonilación catalítica sobre el sustrato.
- 4.- Los métodos que no se ajustan a la clasificación anterior.

En el primer grupo, destacan aquellos procesos en los que se forman los enlaces de la α,β -insaturación y el adyacente al oxígeno de la lactona. La etapa clave de esta síntesis, es la generación del enlace carbono-carbono de la insaturación, dejando las funcionalidades adecuadas para cerrar el anillo. Algunos ejemplos son:

a) La condensación tipo aldólica entre un compuesto α -cetoácido y un aldehído o cetona que catalizada por un ácido genera en una primera etapa un doble enlace carbono-carbono, seguido del cierre del anillo por formación del enlace carbono-oxígeno^{22,23}.

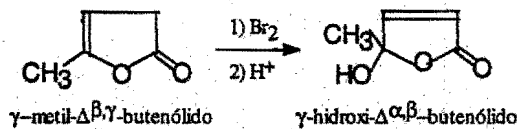


b) El método de Cooper, que parte de un β -formil éster sustituido en la posición α por un grupo saliente; en una primera etapa se tiene la eliminación del grupo saliente para generar un enlace carbono-carbono y posterior cierre del anillo²⁴.

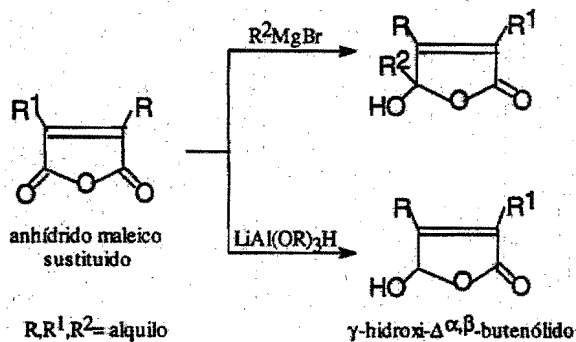


En el segundo grupo, se consideran compuestos cíclicos de estructura semejante a la lactona y que por la adición de un grupo, transformación o arreglo de los que ya se tengan se llega a los productos deseados. Algunos ejemplos son:

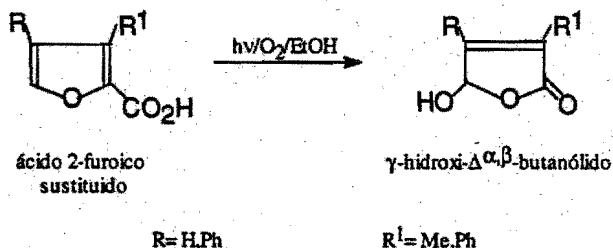
a) A partir de γ -lactonas en donde se introduce un sustituyente en la posición γ , seguido de la sustitución del mismo^{25,26}.



b) Los métodos de Weigers y Schumacher, ambos a partir de anhídrido maleico, en el cual se puede reducir uno de los grupos carbonilos con hidruro de aluminio o un reactivo de Grignard respectivamente²⁴.

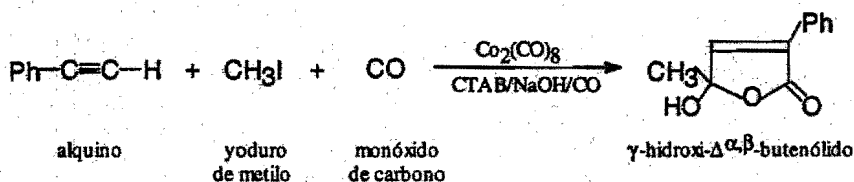


c) La síntesis fotoquímica: diversos derivados del furano sustituidos en la posición 2 con grupos como formilo, carboxilo o hidroxilo al ser foto-oxigenados producen 2-butenóidos²⁷⁻²⁹.

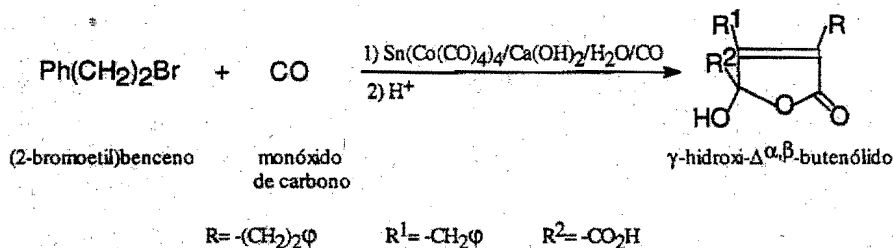


Del tercer grupo, únicamente pueden mencionarse dos casos para reacciones vía carbonilación catalítica:

a) El tratamiento de fenilacetileno, yoduro de metilo y monóxido de carbono con dicobaltooctacarbonilo en condiciones de CTF, produce la síntesis regioespecífica de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos, vía un mecanismo que involucra la generación y reacción del anión tetracarbonilcobaltato³⁷.



b) La síntesis a través de la doble carbonilación de (2-bromoetil)benzeno bajo presión de monóxido de carbono, el precursor catalítico tetrakis(tetracarbonilcobaltato) de estaño (IV) y una base³⁰.



Por último, en el cuarto grupo están los métodos que no pueden clasificarse adecuadamente en las rutas anteriores y que son de poca versatilidad; sin embargo, debido a las pocas rutas existentes es conveniente mencionarlos:

- a) La oxidación de 3,5-di-terbutil-2,6-dimetoxifenol en presencia de t-butóxido de potasio³².
- b) La transposición de Claisen del éter vinílico del ácido butírico³¹.
- c) La reacción de cloruro de clorofumarilo con diclorometileno en la presencia de cloruro de aluminio³².

I.6.- Aplicaciones de la química organometálica en catálisis por transferencia de fase

En años recientes se ha extendido la aplicación de CTF a reacciones en las cuales algunos compuestos organometálicos actúan como reactivos o catalizadores; o bien, en la síntesis de otras moléculas organometálicas, siendo ésta un área considerablemente prometedora¹³⁻¹⁵.

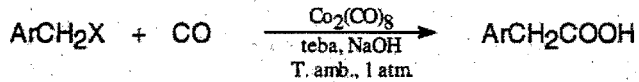
Entre los ejemplos de síntesis de compuestos organometálicos usando la CTF, está la preparación de fenilmercuritrihalometanos, compuestos que son usados en la generación de dihalocarbenos en condiciones no básicas; además de la síntesis del ferroceno o la de complejos π -alilcobaltotricarbonilo que son rutas superiores a las convencionales.

Otra aplicación es la coordinación de dienos o trienos conjugados con compuestos carbonílicos de hierro bajo condiciones de CTF para proteger el doble enlace contra la adición de carbenos generados en el mismo medio, dando la inserción de éste último en un enlace carbono-hidrógeno.

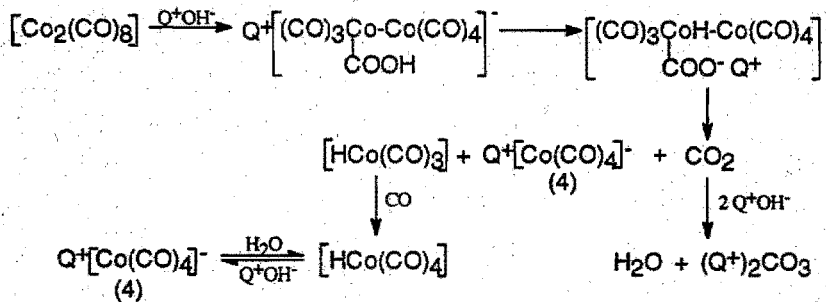
La CTF también promueve la sustitución de ligantes de monóxido de carbono por fosfinas, piridinas, o arsinas, en compuestos carbonílicos de metales del grupo VI b.

La aplicación de la CTF en reacciones con compuestos organometálicos a menudo ofrece ventajas prácticas en síntesis orgánica; este punto es ilustrado por las reacciones de carbonilación de halogenuros de alquilo o arilo y olefinas con monóxido de carbono en condiciones suaves y catalizadas por compuestos carbonílicos de paladio, cobalto, níquel, hierro y manganeso, entre otros.

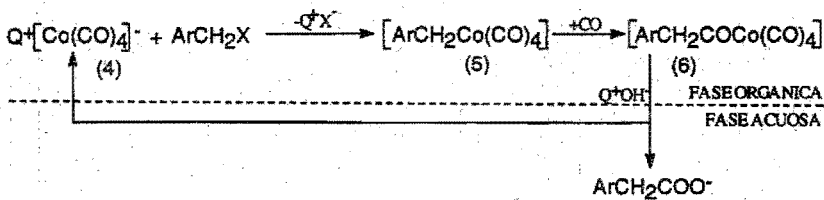
Una reacción que ejemplifica la carbonilación de compuestos halogenados es la de transformación de halogenuros de bencilo a ácidos fenilacéticos con dicobaltooctacarbonilo¹⁶.



El mecanismo de esta reacción involucra el primer paso de la CTF, es decir, la formación del par iónico deseado; en este caso, el par iónico $[\text{Q}^+\text{OH}^-]$ puede reaccionar con el carbonilo metálico en la interfase, generando el par iónico organometálico (4)^{17,18}:



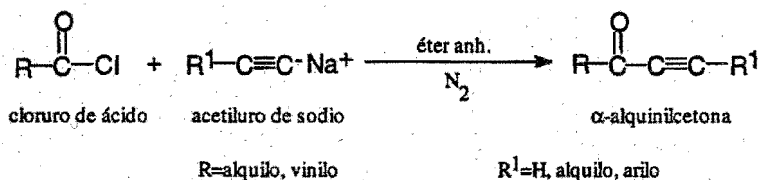
Este par iónico organometálico (4) se localiza principalmente en la fase orgánica, donde puede reaccionar con el halogenuro de bencilo vía la especie alquil (5) y acilmetálica (6); esta última especie puede ser atacada por un par iónico $[\text{Q}^+\text{OH}^-]$ en la interfase, obteniéndose nuevamente la especie (4) y el anión carboxilato que es expulsado a la fase acuosa:



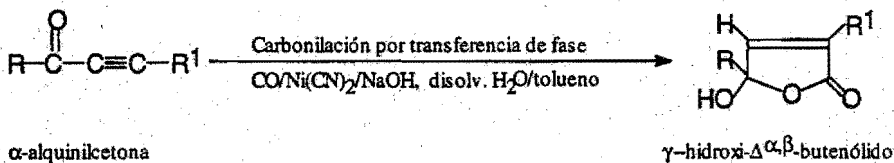
Para contribuir a la química que hace énfasis en la síntesis de butenóidos a continuación se presentan los resultados obtenidos al aplicar un nuevo método de síntesis de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos, por la carbonilación directa de α -alquinilcetonas, empleando el anión $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{CN}]^-$ como precursor catalítico formado *in situ* a partir de $\text{Ni}(\text{CN})_2$.

La síntesis consiste de dos pasos:

1.- Preparación de los compuestos α -alquinilcetonas a partir del alquiluro de sodio y el cloruro de ácido correspondientes.



2.- Síntesis de las lactonas γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos por carbonilación de las α -alquinilcetonas.



Capítulo II

Procedimiento y resultados

Capítulo II

Procedimiento y resultados

Los espectros de RMN se obtuvieron en un equipo VARIAN GEMINI-200 y en un equipo Bruker AC 200, utilizando como disolvente CDCl_3 y como referencia $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$.

La espectroscopía en el IR se realizó en un espectrómetro NICOLET 55X y PERKIN ELMER 1720X, utilizando pastilla de KBr en sólidos y celdas de CsI para líquidos.

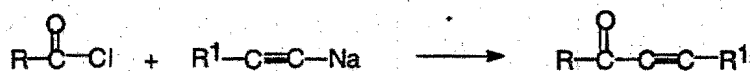
Los espectros de masas fueron determinados por impacto electrónico en un equipo Hewlett Packard 5985B.

Las reacciones se realizaron en un reactor de vidrio de 100 mL, equipado con un agitador magnético y un burbujeador. En los casos necesarios se utilizó una línea mixta vacío-nitrógeno.

II.1.- Procedimiento y resultados de la síntesis de α -alquiniacetonas

Síntesis de α -alquiniacetonas

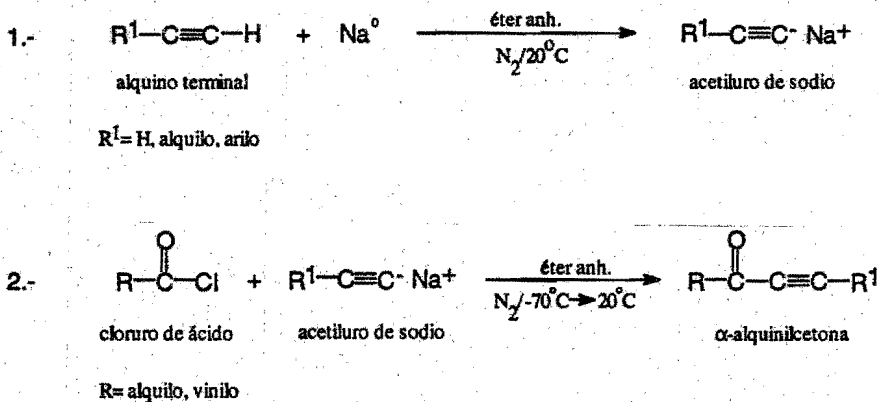
Se han descrito diversos métodos para la síntesis de α -alquiniacetonas³⁵, los cuales difieren en pequeñas modificaciones; sin embargo, la mayoría de ellos se inicia con la interacción entre un alquiluro metálico y un anhídrido o halogenuro de ácido, lo anterior con la finalidad de incrementar el rendimiento y la selectividad. Se ha observado que al reaccionar en forma directa los alquiluros de litio, potasio, cadmio o magnesio con los anhídridos o halogenuros de ácido se obtienen en forma exclusiva o mayoritaria los correspondientes alcoholes; en tanto que al emplear alquiluros de sodio o cinc se obtienen preferentemente las respectivas cetonas. De los métodos descritos, los que mejores resultados han dado son los siguientes:



En el presente trabajo se utilizaron alquiluros de sodio, pues se consideró como la mejor opción comparado con la utilización de otros métodos como lo es el uso de n-butil-litio.

La síntesis de los sustratos α -alquinielconas se realizó de acuerdo al método de Nightingale³³, ver esquema 1:

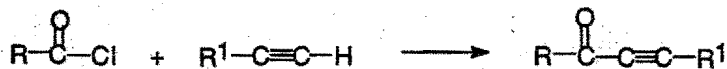
A un matraz de bola que contenga 75 mL de éter etílico anhidro y 0.035 mol de sodio, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se agregan 0.035 mol del compuesto acetilénico a tratar. Cuando la reacción se termina, la suspensión del acetiluro de sodio correspondiente es transferida lentamente en medio anhidro a un matraz de bola que contenga 100 mL de éter etílico anhidro y 0.035 mol del cloruro de ácido bajo atmósfera de nitrógeno, con agitación y baño de hielo seco-acetona; a continuación se deja la reacción durante 2 horas bajo estas condiciones y 4 horas a temperatura ambiente. Al término de este tiempo se le agrega ácido clorhídrico diluido, la fase etérea se separa, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía en columna de sílice o por destilación.

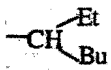
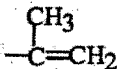
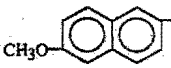


Esquema 1

Resultados y discusión de la síntesis de α -alquinilcetonas

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos para la síntesis de α -alquinilcetonas.



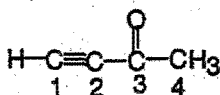
Cloruro de ácido R	Acetiluro de sodio R ¹	Rendimiento α -alquinilcetona	No. compuesto
Me	H	-	1*
Me	Ph	64 %	2
Pr	Ph	74 %	3
	Ph	58 %	4
	Ph	50 %	5
Me		35 %	6
Me	Bu	83 %	7
t-Bu	Bu	27 %	8

* Reactivo Aldrich

Tabla 1

Identificación espectroscópica de las α -alquinielcetonas sintetizadas.

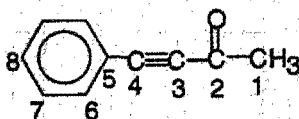
1-butil-3-ona (1)



IR cm^{-1} : 2093 (C=C); 1680 (CO).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.39 (s, 3H, H⁴); 3.23 (s, 1H, H¹).

1-fenil-1-butil-3-ona (2)

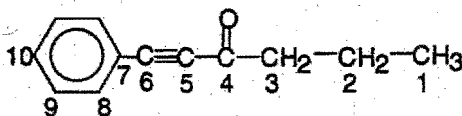


IR cm^{-1} : 2202 (C=C); 1673 (CO).

RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) ppm: 2.31 (s, 3H, H¹); 7.35 (m, 5H, Har).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) ppm: 32.8 (C¹); 88.3, 90.3 (C³ y C⁴); 120.0 (C⁵); 128.7, 133.3 (C⁶ y C⁷); 130.8 (C⁸); 184.7 (C²).

1-fenil-1-hexinil-3-ona (3)

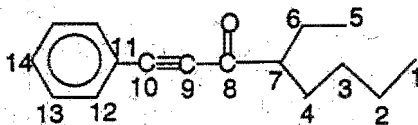


IR cm^{-1} : 2202 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1672 (CO).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm: 1.00 (t, 3H, H^1 , $J=7.4$ Hz); 1.78 (sext, 2H, H^2 , $J=7.2$ Hz); 2.66 (t, 2H, H^3 , $J=7.3$ Hz); 7.5 (m, 5H, Har).

RMN ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) ppm: 13.5 (C^1); 17.7 (C^2); 47.3 (C^3); 87.8, 90.4 (C^5 y C^6); 120.0 (C^7); 128.6, 132.9 (C^8 y C^9); 130.6 (C^{10}); 188.0 (C^4).

4-etil-1-fenil-1-octinil-3-ona (4)

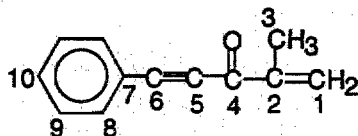


IR cm^{-1} : 2198 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 1666 (CO).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm: 0.93 (t, 3H, H^1 o H^5 , $J=6.7$ Hz); 0.98 (t, 3H, H^1 o H^5 , $J=7.4$ Hz); 1.35 (m, 4H, H^2 y H^3); 1.7 (m, 4H, H^4 y H^6); 2.54 (m, 1H, H^7); 7.52 (m, 5H, Har).

RMN ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) ppm: 11.7, 13.9 (C^1 y C^5); 22.8, 24.7 (C^2 y C^3); 29.4, 30.9 (C^4 y C^6); 59.3 (C^7); 87.1, 91.1 (C^9 y C^{10}); 120.2 (C^{11}); 128.7, 133.1 (C^{12} y C^{13}); 130.7 (C^{14}); 192.4 (C^8).

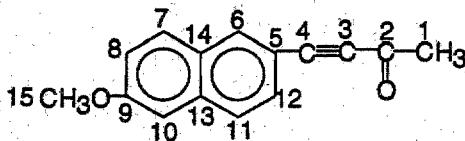
4-metilen-1-fenil-1-pentinil-3-ona (5)



IR cm^{-1} : 2203 (C=C); 1637 (CO).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm: 1.90 (dd, 3H, H^3 , $J=1.2$ Hz); 6.19 (dd, 1H, H^1 , $J=1.2$ Hz); 6.58 (dd, 1H, H^1 , $J=1.2$ Hz); 7.60 (m, 5H, Har).

1-(6-metoxi-2-naftil)-1-butinil-3-ona (6)

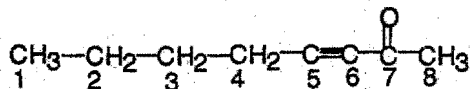


IR cm^{-1} : 2194 (C=C); 1662 (CO).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.39 (s, 3H, H^1); 3.84 (s, 3H, H^{15}); 7.01 (d, 1H, H^{10} , $\text{JH}^{10}-\text{H}^8=2$ Hz); 7.10 (dd, 1H, H^8 , $\text{JH}^{10}-\text{H}^8=2$ Hz, $\text{JH}^8-\text{H}^7=9$ Hz); 7.43 (dd, 1H, H^{12} , $\text{JH}^{12}-\text{H}^6=1.5$ Hz, $\text{JH}^{12}-\text{H}^{11}=8.5$ Hz); 7.61 (d, 1H, H^{11} , $\text{JH}^{11}-\text{H}^{12}=8.5$ Hz); 7.62 (d, 1H, H^7 , $\text{JH}^8-\text{H}^7=9$ Hz); 7.96 (s, 1H, H^6).

RMN ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) ppm: 31.7 (C^1); 55.4 (C^{15}); 88.4, 91.6 (C^3 y C^4); 105.9, 119.9 (C^8 y C^{10}); 114.5 (C^5); 127.2, 129.2, 129.8, 134.2 (C^6 , C^7 , C^{11} y C^{12}); 128.2, 135.6 (C^{13} y C^{14}); 159.4 (C^9); 184.6 (C^2).

3-octinil-2-ona (7)

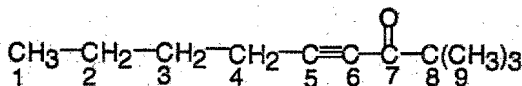


IR cm⁻¹: 2212 (C≡C); 1678 (CO).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0.90 (t, 3H, H¹, J=7.1 Hz); 1.39 (sext, 2H, H², J=7.4 Hz); 1.53 (quint, 2H, H³, J=6.9 Hz); 2.29 (s, 3H, H⁸); 2.34 (t, 2H, H⁴, J=6.9 Hz).

RMN ¹³C (200 MHz, CDCl₃) ppm: 13.4 (C¹); 18.5 (C⁴); 21.8 (C⁸); 29.6, 32.6 (C² y C³); 81.3 (C⁵); 93.9 (C⁶); 184.8 (C⁷).

2,2-dimetil-4-noninil-3-ona (8)



IR cm⁻¹: 2211 (C≡C); 1672 (CO).

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) ppm: 0.90 (t, 3H, H¹, J=6.7 Hz); 1.15 (s, 9H, H⁹); 1.3 a 1.8 (m, 4H, H² y H³); 2.35 (t, 2H, H⁴, J=6.6 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) ppm: 13.5 (C¹); 18.7 (C⁴); 22.0, 29.8 (C² y C³); 26.1 (C⁹); 44.6 (C⁸); 78.8 (C⁵); 95.7 (C⁶); 194.5 (C⁷).

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por espectroscopía de IR, RMN de ^1H y ^{13}C 36.

Para los espectros de IR, las bandas de absorción más características que presentan y que además son las esperadas, son: en $2260\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración de estiramiento del enlace $\text{C}\equiv\text{C}$, siendo más precisos en la región de $2260\text{-}2190\text{ cm}^{-1}$ para alquinos disustituídos, además de que la intensidad de dicha banda es más significativa al estar conjugada con un grupo carbonilo. Otra banda intensa aparece en $1870\text{-}1540\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la absorción de la vibración de estiramiento del enlace CO , teniéndose que para una cetona acetilénica la banda aparece en $1685\text{-}1666\text{ cm}^{-1}$.

En RMN ^1H , se observan las señales para los protones alifáticos en la región de $0.9\text{-}3.5\text{ ppm}$ y para los protones aromáticos en $6.2\text{-}9.0\text{ ppm}$, dependiendo de los grupos R y R^1 para cada compuesto; así como los valores de las integrales y el desdoblamiento de las señales esperadas.

Para RMN ^{13}C , al contrario de la ^1H , es de mayor ayuda al tener regiones más específicas para los grupos claves contenidos en los productos; la región para los átomos de carbono sp correspondientes al grupo alquino es $65\text{-}90\text{ ppm}$ y para el carbono sp^2 de los carbonilos α,β -insaturados en $180\text{-}210\text{ ppm}$, sin dejar de tomar en cuenta la región de carbono sp^3 $10\text{-}80\text{ ppm}$ correspondiente a los carbonos saturados y la de $105\text{-}155\text{ ppm}$ de carbono sp^2 del tipo aromático.

En general, los rendimientos obtenidos se consideran como excelentes, considerando los resultados de trabajos anteriores. El bajo rendimiento de los compuestos 6 y 8, probablemente se deba al impedimento estérico que presentan los cloruros de ácido correspondientes, pues gran parte de éstos son recuperados al final de la reacción.

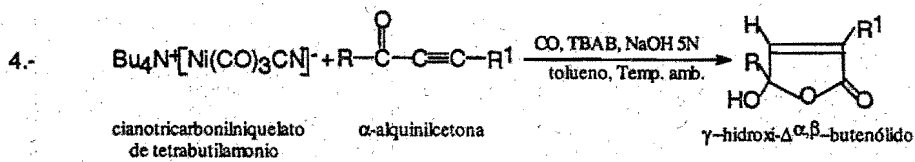
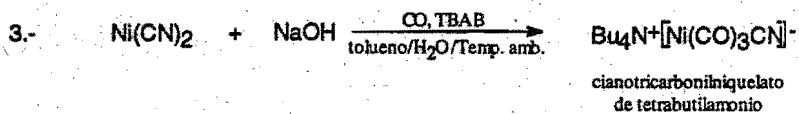
II.2.- Procedimiento y resultados de la síntesis de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos

Síntesis de γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos bajo condiciones CTF

Para la formación del anión cianotricarbonilníquelato (0) $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{CN}]^-$ ³⁴, se coloca en el reactor 30 mL de tolueno, 30 mL de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5N, 1 mmol de cianuro de níquel tetrahidratado y 0.247 mmol de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB); en seguida se le burbujea monóxido de carbono con un flujo de 2-3 mL/min a presión atmosférica, finalmente se deja el reactor a temperatura ambiente y con agitación durante 20 horas. En este tiempo la fase acuosa cambia de color verde a amarillo, lo que indica la formación de la especie catalítica.

Para realizar la síntesis del butenóido, se agregan lentamente 10 mmol de la α -alquinilcetona al reactor y se deja durante 7 horas bajo las mismas condiciones; o bien, en un baño de aceite a la temperatura correspondiente si es que se necesita. Pasado este tiempo, la fase acuosa se separa, se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta aproximadamente pH=5-6 y se extrae con éter etílico; los extractos etéreos se lavan con agua, se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna y/o recristalización.

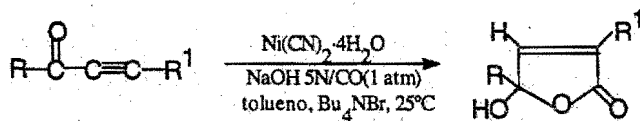
A continuación se presenta un esquema de estas reacciones.


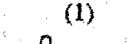
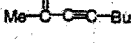
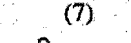
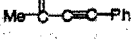
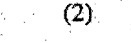

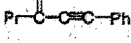


Esquema 2

Resultados y discusión de la síntesis de γ -hidroxi- $\Delta\alpha,\beta$ -butenóidos

A continuación se presenta la tabla 2 con los resultados obtenidos en la carbonilación de las α -alquínilcetonas:



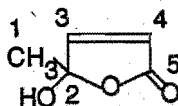
Sustrato	Disolvente orgánico		T (°C)		Disolvente de Extracción			Rendimiento (%) γ -hidroxi- $\Delta\alpha,\beta$ -butenóido	No. compuesto
	Tolueno	4-metil-2-pentanona	25	90	Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	AcOEt		
 (1)	x		x		x			12	1'
 (7)	x	x	x		x			15	
 (7)	x		x			x		47	7'
 (2)	x		x				x	50	
 (2)		x	x		x			15	
 (3)	x		x			x		41	2'
 (3)	x		x			x		47	
 (3)	x			x	x			63	3' *

* lactama deshidratada

Tabla 2

Identificación espectroscópica de los γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos sintetizados.

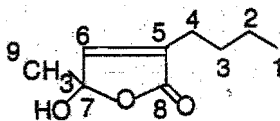
4-hidroxi-4-metil-2-butenóido (1')



IR cm^{-1} : 1769 (CO), 1653 (C=C).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm : 1.70(s, 3H, H^1); 5.41 (s, 1H, OH); 6.07 (d, 1H, H^4 , $J=5.3$ Hz); 7.28 (d, 1H, H^3 , $J=5.3$ Hz).

2-butil-4-hidroxi-4-metil-2-butenóido (7')

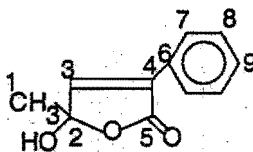


IR cm^{-1} : 1698 (CO); 1647 (C=C); 3300 (OH).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm : 0.89 (t, 3H, H^1); 1.35 (m, 4H, H^2 y H^3); 1.56 (s, 3H, H^9); 2.15 (t, 2H, H^4 , $J=1.7$ Hz); 4.93 (s, 1H, OH); 7.26 (s, 1H, H^6).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) ppm : 13.6 (C^1); 19.7, 22.3, 24.9 (C^2 , C^3 y C^4); 29.4 (C^9); 85.6 (C^7); 138.1, 144.3 (C^5 y C^6); 172.6 (C^8).

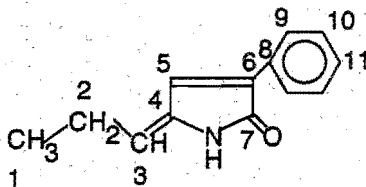
2-fenil-4-hidroxi-4-metil-2-butenólido (2')



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm : 1.67 (s, 3H, H^1); 4.96 (s, 1H, OH); 7.04 (s, 1H, H^3); 7.33 (m, 3H, H^8 y H^9); 7.81 (m, 2H, H^7).

RMN ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) ppm : 24.5 (C^1); 84.5 (C^2); 127.3, 128.3, 129.2, 130.5 (Ph); 132.2 (C^4); 144.2 (C^3); 175.0 (C^5).

3-fenil-5-propiliden-3-pirrolin-2-ona (3')



IR cm^{-1} : 1689 (CO); 1603 (C=C); 3459 (NH).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) ppm : 1.15 (t, 3H, H^1 , $J=7.5$ Hz); 2.38 (q, 2H, H^2 , $J=7.6$ Hz); 5.40 (t, 1H, H^3 , $J=7.6$ Hz); 7.09 (d, 1H, H^5 , $J=2.2$ Hz); 7.40 (m, 3H, H^{10} y H^{11}); 7.92 (m, 2H, H^9); 10.55 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) ppm : 13.92 (C^1); 21.31 (C^2); 119.29 (C^3); 127.05, 128.38, 128.46, 136.22 (Ph); 131.06 (C^5); 131.61, 133.25 (C^4 y C^6); 171.55 (C^7).

A partir de los datos espectroscópicos con los que se caracterizó a los butenóidos sintetizados, a continuación se mencionan las principales observaciones:

De los espectros de IR, se observan dos bandas de absorción características: La primer banda de absorción corresponde a la vibración de estiramiento del grupo carbonilo para una γ -lactona en $1795-1760\text{ cm}^{-1}$, pero al encontrarse el carbonilo α,β -insaturado disminuye a $1785-1750\text{ cm}^{-1}$. La segunda banda corresponde a la vibración de estiramiento del doble enlace C=C en la región de $1667-1640\text{ cm}^{-1}$; por otro parte, la conjugación de un doble enlace con un anillo aromático desplaza a la banda de absorción a 1625 cm^{-1} , de igual forma al estar conjugada con un grupo carbonilo disminuye en aproximadamente 30 cm^{-1} , pero su intensidad es incrementada.

Para la γ -lactama (3'), la banda de absorción de estiramiento para el carbonilo está aproximadamente en 1708 cm^{-1} , pero al estar el carbonilo α,β -insaturado tiende a decrecer dicha señal. La banda de absorción de estiramiento del doble enlace C=C, al igual que para las lactonas, se ve afectado por los posibles grupos que se encuentren conjugados con éste. Por último, cabe mencionar que la banda de absorción de la vibración de alargamiento del enlace NH aparece en $3500-3400\text{ cm}^{-1}$.

En lo que concierne a los espectros de RMN ^1H , las señales que aparecen así como sus integraciones, son las correspondientes a los sustratos utilizados pero con ligeros cambios en sus desplazamientos químicos. Aún más importante, es la aparición de las señales de los protones vinílicos que se forman y que pueden aparecer en la región de $5.7-7.3$ ppm, dependiendo de los grupos con los que se encuentre la insaturación; además estas señales, pueden presentar un desdoblamiento debido a su acoplamiento vinílico *cis* ($J_{\text{H-H}}=0-12\text{ Hz}$), o alílico ($J_{\text{H-H}}=0-3\text{ Hz}$), con otros protones. Se debe mencionar también las señales correspondientes a los protones de heteroátomos, teniendo que el desplazamiento químico

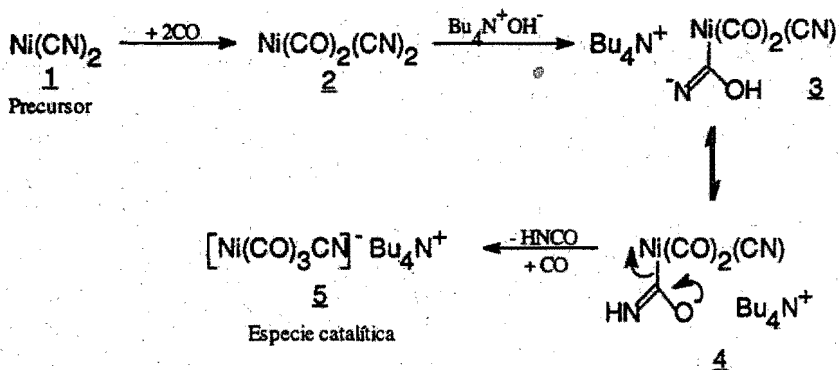
para los alcoholes alifáticos asociados, aparecen en la región de 0.5-5 ppm, mientras que para las amidas en 5-9 ppm.

En la espectroscopía de RMN ^{13}C , se observa la aparición adicional de una señal con respecto a los sustratos, ésta corresponde al carbono sp^2 del grupo carbonilo (éster o amida α , β -insaturados), proveniente de la inserción de monóxido de carbono o la adición de cianuro y que aparece en la región de 155-175 ppm. Es importante señalar como prueba indirecta la desaparición de las señales correspondientes a los grupos carbonilo (cetona) y alquino del sustrato en las regiones de 180-120 y 65-90 ppm respectivamente; y la aparición de señales para carbono sp^2 del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ conjugado en 95-155 ppm.

De acuerdo a los antecedentes que se tienen para reacciones de carbonilación, tanto en fase homogénea como heterogénea³⁸, y especialmente en reacciones de este tipo que se han trabajado con el mismo sistema catalítico utilizado en este trabajo, se puede proponer un mecanismo de reacción para los compuestos 2-butenóidos sintetizados.

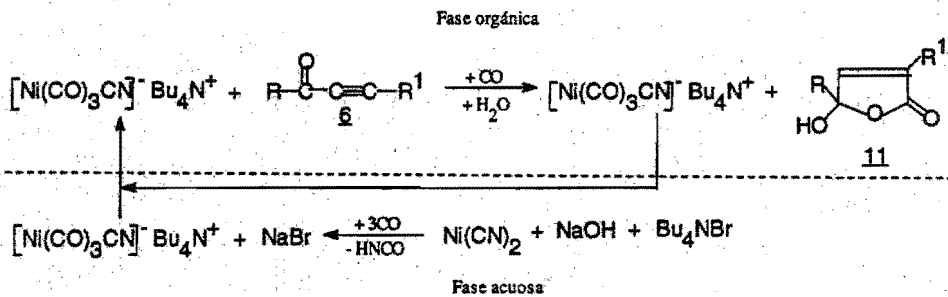
La reacción transcurre a través de las siguientes etapas:

1.- La primera es la síntesis de la especie activa $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{CN}]^-$. En efecto, se ha comprobado que hay un período de inducción en el cual se forma la especie activa, el anión cianotricarbonilníquelato (0) a partir de $\text{Ni}(\text{CN})_2$. Las condiciones son: agitación y burbujeo de monóxido de carbono a una mezcla de cianuro de níquel, hidróxido de sodio acuoso, agente de transferencia de fase y una fase orgánica. Se propone el siguiente mecanismo³⁴:



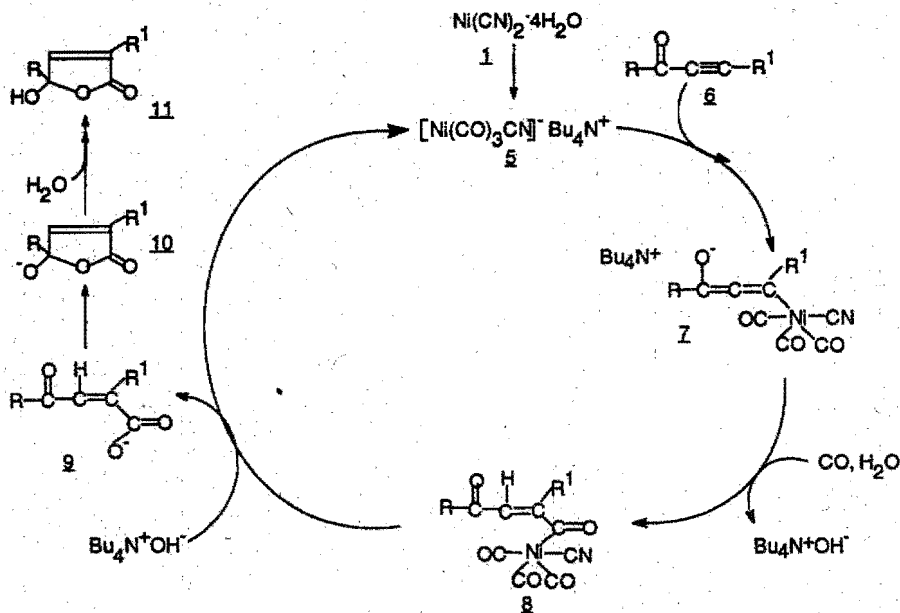
Esquema 3

2.- La segunda etapa es en sí, el proceso de transferencia de fase. El agente de transferencia permite el paso de la especie activa de la fase acuosa a la orgánica, sitio donde se encuentra el sustrato y que puede sufrir un ataque nucleofílico por parte de dicho anión para dar el 2-butenólide¹⁶⁻¹⁸.



Esquema 4

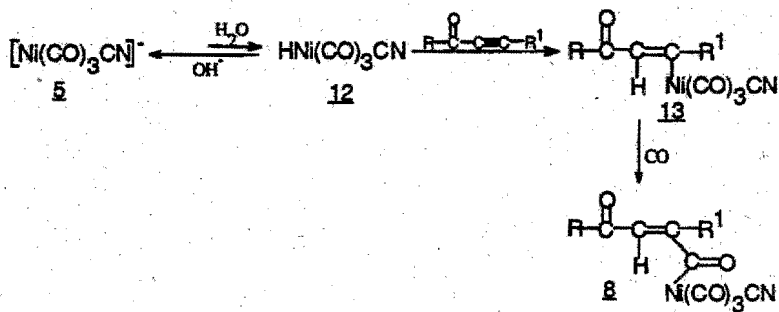
3.- La tercera etapa, es el proceso de carbonilación de la α -alquínilcetona. A continuación se muestra un posible mecanismo para este proceso:



Esquema 5

En el mecanismo se puede apreciar la adición nucleofílica de la especie $[\text{Ni(CO)}_3\text{CN}]^-$ al sustrato propiciando la formación de un complejo- σ (7). Esta etapa es seguida de una inserción de monóxido de carbono en el enlace C-Ni. El ataque nucleofílico del anión OH^- promueve el rompimiento del enlace C-Ni en (8), con lo que se genera el carboxilato (9) que finalmente puede ciclizar para producir el 2-butenólido (11).

Existe una segunda posibilidad en la formación del intermediario (8). Primeramente, la especie activa (5) puede protonarse aunque sea en una pequeña extensión, para dar el hidruro de níquel correspondiente (12)^{39,40}. La adición de (12) al sustrato genera el complejo- σ (13), el cual puede sufrir una inserción de monóxido de carbono para dar el complejo acil-níquel (8).



Esquema 6

El mecanismo anterior, está apoyado en diversas observaciones. Una de éstas es la reciente demostración de que el cianuro de níquel puede catalizar de forma regioespecífica la carboxilación de alquinos terminales a ácidos metilénicos bajo condiciones suaves de transferencia de fase. En esta reacción, al igual que en las de carboxilación de alquinos terminales con tetracarbonilníquel en medio ácido, se propone la formación de un hidruro de níquel y su adición al triple enlace de una forma *syn*-Markovnikov⁴¹.

En general, la regioselectividad de la carboxilación de alquinos está afectada grandemente por la naturaleza de sus sustituyentes, éstos se pueden clasificar en dos grupos: primero, aquéllos que facilitan la carboxilación, A= alquil, aril, $\text{CHR}\text{CO}_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ $n=1-3$; segundo, aquéllos que impiden la carboxilación, B= CRHOH , CR_2OH , CO_2H , CO_2CH_3 , COCH_3 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$. Observándose para la carboxilación de alquinos $\text{X}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$ que cuando ambos sustituyentes son del tipo A, la reacción es rápida; cuando son del tipo B, la reacción es lenta y por consiguiente los rendimientos son bajos; y cuando el sustituyente X es del tipo A y Y del tipo B, las reacciones son intermedias a las anteriores y el producto puede ser $\text{XC}(\text{CO}_2\text{H})=\text{CHY}$ ⁴².

Se debe mencionar que independientemente de que se realice la carbonilación por la adición del hidruro de níquel o por la adición nucleofílica del anión níquelato, se sugiere que

la ciclización de la especie (9) se realiza durante la acidificación de la reacción; puesto que en otras síntesis, bajo condiciones básicas, no se ha observado a través de la espectroscopía de IR la banda de absorción del CO correspondiente a los 2-butenóidos, hasta no haber acidificado la reacción³⁰.

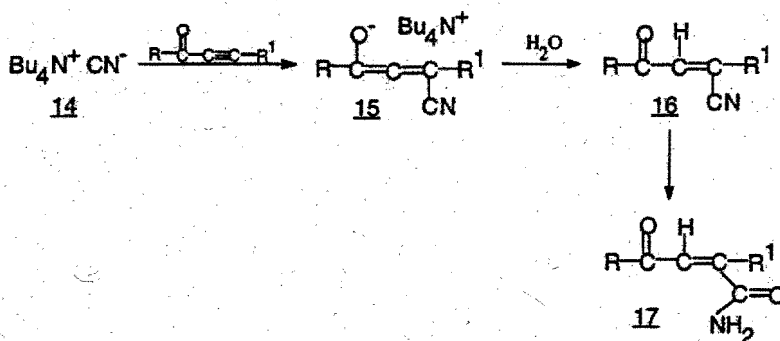
Por otro lado, si se realiza la carbonilación vía la adición nucleofílica del anión níquelato, es de esperarse que al protonarse la especie (7) para dar la (8) se forme esta última en su forma *cis* (de aquí en adelante la asignación de la isomería es con respecto a los carbonilos), lo cual se va a ver influenciado por los efectos estéricos de los sustituyentes. Sin embargo, si no es posible la formación del intermediario (8) en su forma *cis*, se tiene al igual que para la adición *syn* del hidruro de níquel al sustrato la posibilidad de isomerización de la forma *trans* a la *cis* en el paso correspondiente a la acidificación de la reacción; puesto que de no ser así se debería obtener el ácido (9) en su forma *trans*, el cual no puede ciclizar^{22,42,43}.

De las α -alquínilcetonas que se trabajaron, se ve que la posibilidad de que se realice la reacción y consecuentemente su rendimiento puede deberse a la combinación de los diversos factores que presentan: efecto estérico, inductivo y de resonancia.

A partir del mecanismo que implica la adición del hidruro de níquel al triple enlace, se tiene en general que el grupo acilo de los sustratos tiende a impedir la reacción, puesto que puede deslocalizar a los electrones del triple enlace y, por lo tanto, no se puede coordinar el hidruro de níquel mientras que los grupos alquilo y arilo la facilitan⁴⁴. Para el mecanismo vía la adición nucleofílica del anión níquelato, se tiene que el grupo acilo facilita la adición sobre el carbono β al carbonilo.

En lo que respecta a las α -alquínilcetonas que no aparecen en la Tabla 2, correspondiente a los resultados de la reacción de carbonilación de éstas, es debido a que no se han encontrado las condiciones adecuadas para que se realice la reacción.

En lo que respecta a la formación de la lactama, se sugiere un mecanismo diferente al propuesto para los 2-butenóidos, el cual también está apoyado en observaciones. Se ha detectado que al aplicar una temperatura aproximada a 90°C a la mezcla de reacción que genera al anión cianótricarbonilníquelato (0), éste se puede descomponer posiblemente en níquel metálico y aniones cianuro⁴⁵. Es bien conocido que los aniones cianuro pueden ser llevados a la fase orgánica por el agente de transferencia de fase, donde puede atacar al sustrato mediante una adición 1,4 para dar (15), que a su vez puede generar la especie (16); cabe considerar que bajo condiciones normales, la adición del cianuro es reversible siempre que en el medio de reacción no exista un dador de protones; sin embargo, se debe de recordar la alta reactividad que adquieren los aniones en los procesos de transferencia de fase. Por último, la especie (16) puede sufrir una hidrólisis hasta la amida (17), que finalmente sufre una ciclización y deshidratación.



Esquema 7

A partir de los rendimientos obtenidos para los 2-butenóidos se observa la influencia del disolvente orgánico utilizado en el sistema de transferencia de fase. Para disolventes relativamente polares, como es la 4-metil-2-pentanona, se atribuye el bajo rendimiento y el

que no proceda la reacción para algunos sustratos, a la solvatación tanto del sustrato como del par iónico reaccionantes, lo cual se ve disminuido al utilizar tolueno, disolvente menos polar.

El efecto de la temperatura es más drástico particularmente sobre el anión cianotricarbonilníquelato (0), que lo descomponen posiblemente a níquel metálico y al anión cianuro, lo cual sucede a temperaturas superiores a 90°C.

En cuanto a la relación de sustrato/ $\text{Ni}(\text{CN})_2$ /TBAB que se utilizó, es de 10/1/0.25 mmol, relación establecida como la más eficiente para otros sistemas; por las mismas razones se utilizó hidróxido de sodio 5 N 37,39,46.

Por último, se aprecia en los resultados pequeñas diferencias de solubilidad de los 2-butenóidos en los diversos solventes utilizados en la extracción. Además, de que éstos últimos forman emulsiones difíciles de separar y que afectan a los rendimientos.

Capítulo III

Conclusiones

Conclusiones

- Se da a conocer un método de síntesis regioespecífica para compuestos γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos a partir de α -alquilcetonas, bajo condiciones suaves de reacción y con rendimientos aceptables.
- Se propone un posible mecanismo de reacción para la formación de los γ -hidroxi- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenóidos. En este mecanismo existe la posible participación de las especies $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{CN}]^-$ y/o $[\text{HNi}(\text{CO})_3\text{CN}]$, que pueden actuar a través de una adición nucleofílica o una adición del hidruro sobre las α -alquilcetonas respectivamente.
- La reacción de carbonilación es afectada significativamente, tanto por los diferentes sustituyentes que pueden presentar los sustratos como por la temperatura.
- Para la formación del compuesto 3-pirrolin-2-ona se propone un mecanismo de reacción, a través de la adición nucleofílica del anión cianuro, generado este último por la descomposición a altas temperaturas del anión $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{CN}]^-$.
- Por último, se comprueba que bajo las condiciones adecuadas el anión $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{CN}]^-$, puede sustituir hasta cierto grado al compuesto $\text{Ni}(\text{CO})_4$, altamente tóxico y empleado en reacciones del mismo tipo.

Bibliografía

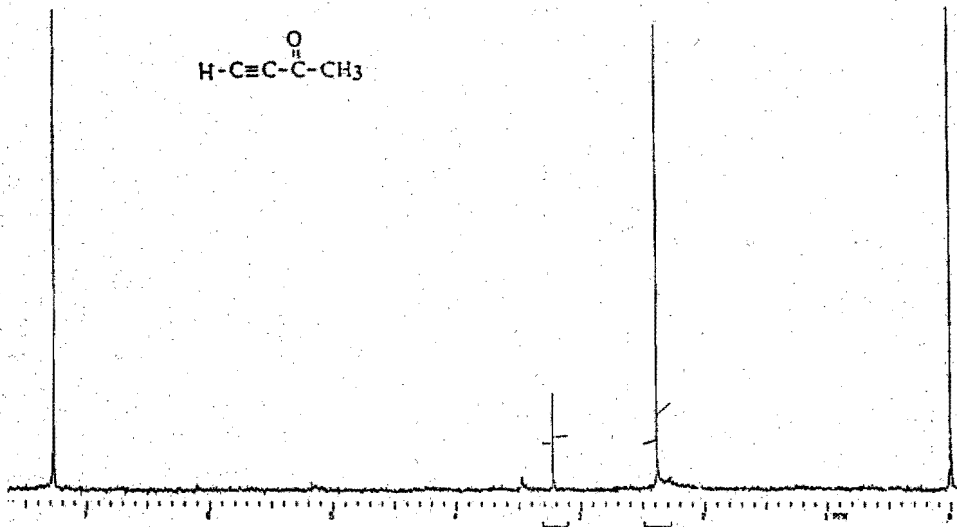
Bibliografía

- 1.- H. Arzoumanian, F. Cochini, D. Nuel, and N. Rosas., *Organometallics.*, **12**, 1871 (1993).
L. S. Hegedus., *J. Organometal. Chem.*, **283**, 1 (1985).
- 2.- R. Sheldom., *Chemistry & Industry.*, 212 (1990).
- 3.- M. Rabinowitz, Y. Cohen, and M. Halpern., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 960 (1986).
- 4.- E. V. Dehmlow, and S. S. Dehmlow., *Phase Transfer Catalysis. In Monographs in Modern Chemistry.*, Series Editor: Hans F. Ebel. 1980.
- 5.- C. M. Starks., *Adv. Chem. Ser.*, **326**, 1 (1987).
- 6.- A. Brandstom., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **15**, 267 (1977).
- 7.- E. V. Dehmlow., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 493 (1977).
- 8.- M. Makosza, and M. Fedorynski., *Adv. Catal.*, **35**, 375 (1981).
- 9.- E. V. Dehmlow., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **13**, 170 (1974).
- 10.- M. Makosza., *Pure Appl. Chem.*, **43**, 439 (1975).
- 11.- J. March., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure.*, John Wiley & Sons Inc., 1988.
- 12.- C. M. Starks, and C. Liotta., *Phase Transfer Catalysis: Principles and Techniques.*, Academic Press, Inc., 1988.
- 13.- L. Cassar., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **333**, 208 (1980).
- 14.- H. Alper., *Adv. Organomet. Chem.*, **19**, 183 (1981).
- 15.- J. F. Petrignani., *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond.*, Ed. John Wiley & Sons Ltd., N. Y., **5**, 1989.
- 16.- L. Cassar, and M. Foá., *J. Organomet. Chem.*, **134**, C11 y C15 (1977).
- 17.- H. Des Abbayes, A. Buloup, and G. Tanguy., *Organometallics.*, **2**, 1730 (1983).

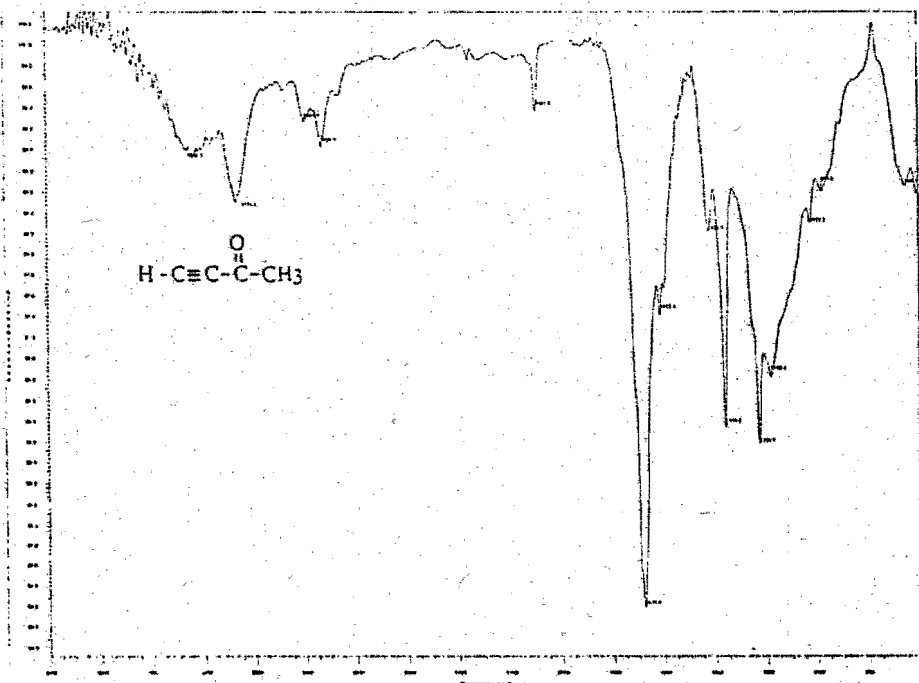
- 18.- H. Des Abbayes, and A. Buloup., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4343 (1980).
- 19.- C. Cavallito, and H. T. Haskell., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 113 y 1991 (1945).
- 20.- H. Els, B. A. Sobin, and W. O. Celmers., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 878 (1958).
- 21.- S. M. Kupchan, and M. A. Fekin, and A. M. Thomas., *J. Med. Chem.*, **14**, 1147 (1971).
- 22.- R. Scheffold, and P. Dubs., *Helv. Chem. Acta.*, **50**, 798 (1967).
- 23.- N. El-Ghandour, O. Henri-Rousseau, and J. Soulier., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2817 (1972).
- 24.- G. K. Cooper, and L. J. Dolby., *J. Org. Chem.*, **44**, 3414 (1979).
- 25.- C. Grumdmann, and E. Kober., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2332 (1955).
- 26.- N. Helistrom., *Chem. Abstr.*, **52**, 7156h (1958).
- 27.- G. O. Schenk., *Chem. Abstr.*, **52**, 8182e (1958).
- 28.- G. O. Schenk., *Angew. Chem.*, **64**, 12 (1952).
- 29.- J. Corrie., *Tetrahedron Lett.*, 4873 (1971).
- 30.- E. Monfliev, S. Pellegrini, A. Mortreux, and F. Petit., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4703 (1991).
- 31.- Y. S. Rao., *Chem. Rev.*, **76**, 625 (1976).
- 32.- D. K. Black, Z. T. Fomum, P. D. Landov, and S. R. Londer., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, 1349 (1973).
- 33.- D. Nigtingale, and F. T. Wadsworth., *J. Chem. Soc.*, **69**, 1181 (1945).
- 34.- F. Joó, and H. Alper., *Organometallics.*, **4**, 1775 (1985).
- 35.- L. Brandsma., *Preparative Acetylenic Chemistry.*, Elsevier; N. Y., 34, 1988.
- 36.- R. M. Silverstein, G. C. Bossler, and T. C. Morrill., *Spectrometric identification of Organic Compounds.*, John & Sons, Inc., N. Y., 1990.
- 37.- H. Alper, J. K. Currie, and H. Des Abbayes., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 311 (1978).

- 38.- G. Henrici-Olivé, and S. Olivé., *Coordination and Catalysis. Monographs in Modern Chemistry.*, Series Editor: Hans F. Ebel N., N. Y. 1977.
- 39.- I. Amer, and H. Alper., *J. Organomet. Chem.*, **383**, 573 (1990).
- 40.- C. Corain, P. Rigo, and G.Favero., *Inorg. Chem.*, **10**, 2329 (1971).
- 41.- C. H. Lukehort., *Fundamental Transition Metal Organometallic Chemistry. Series in Inorganic Chemistry.*, Brooks/Cole., Monterrey, California. 1985
- 42.- R. H. Jones, T.Y. Shenand, and N. C. Whiting., *J. Chem. Soc.*, 48 (1951).
- 43.- N. E. Truce, and D. W. Onken., *J. Org. Chem.*, **40**, 3200 (1975).
- 44.- V. S. Bozdanov, I. L. Mikhelashvili, and E. N. Prilezhaeva., *Chem. Abstr.*, **78**, 28756 (1973).
- 45.- I. Amer., *J. Mol. Catal.*, **85**, L117 (1993).
- 46.- H. Arzoumanian, F. Cochini, D.Nuel, J. F. Petrignani, and N. Rosas., *Organometallics.*, **11**, 493 (1992).
N. Satyanoraya, and H. Alper., *Organometallics.*, **10**, 80 (1991).
I. Amer, and H. Alper., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 927 (1989).

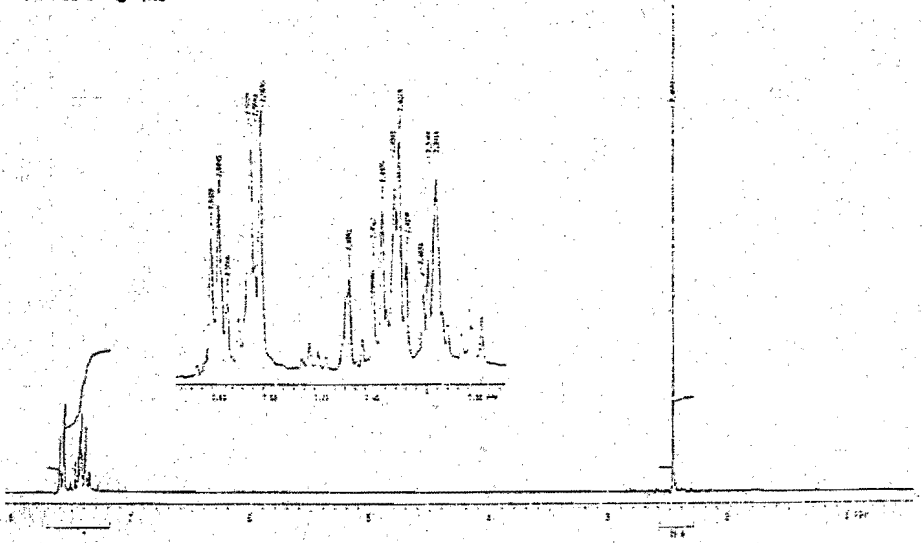
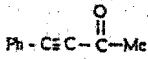
Apéndice



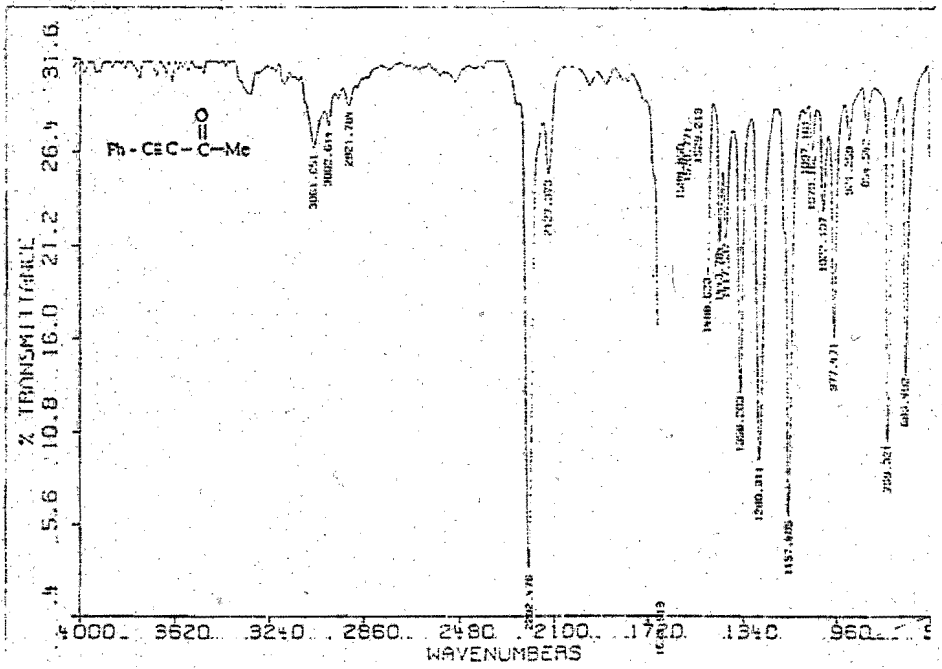
Espectro 1 : compuesto 1



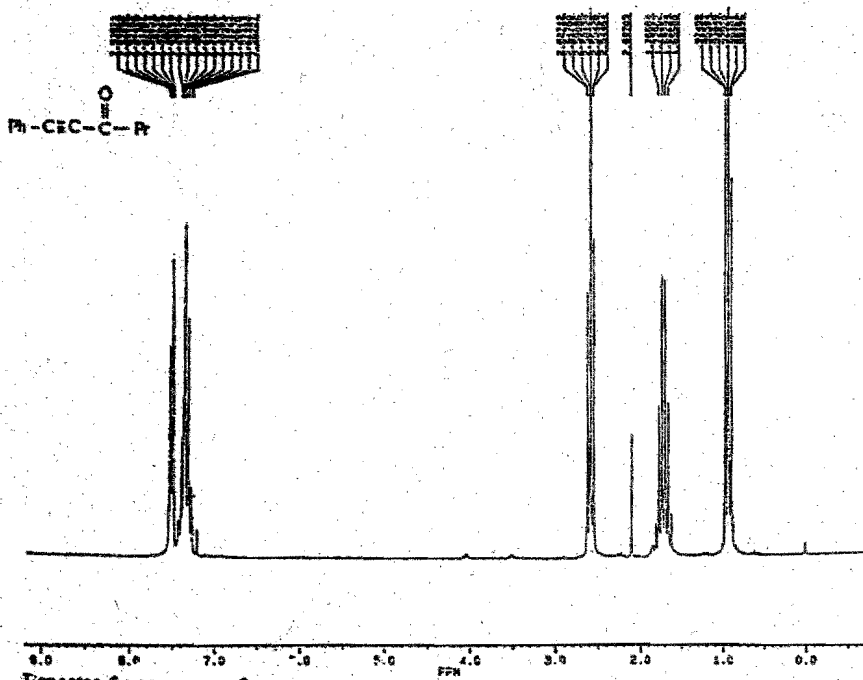
Espectro 2 : compuesto 1



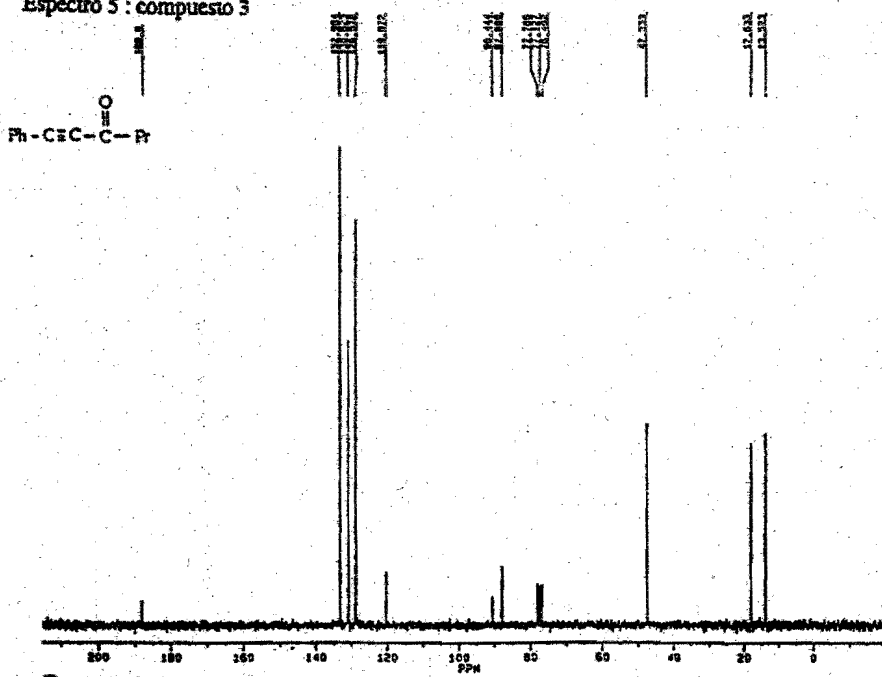
Espectro 3 : compuesto 2



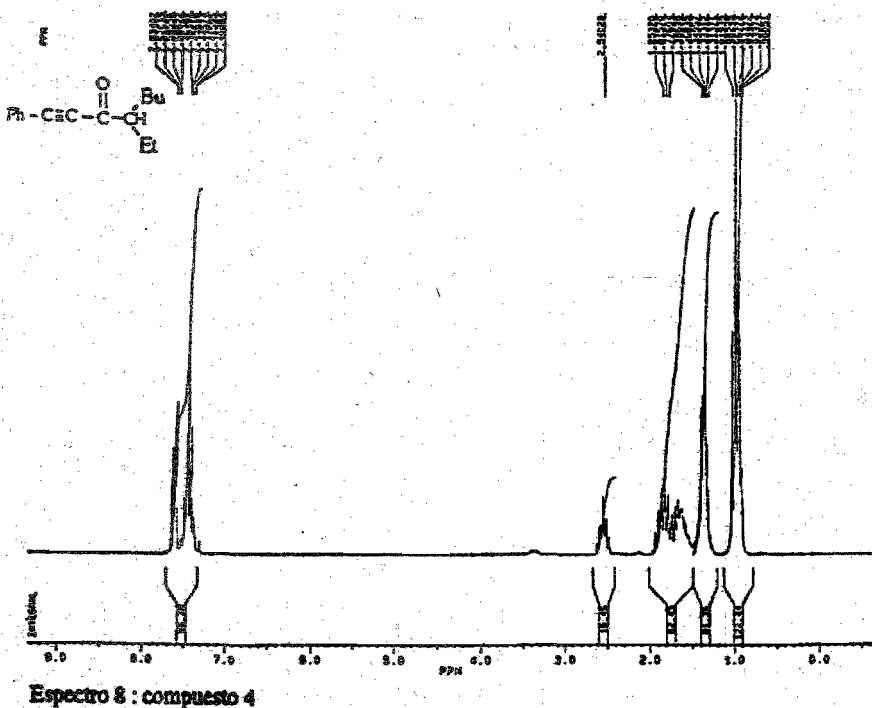
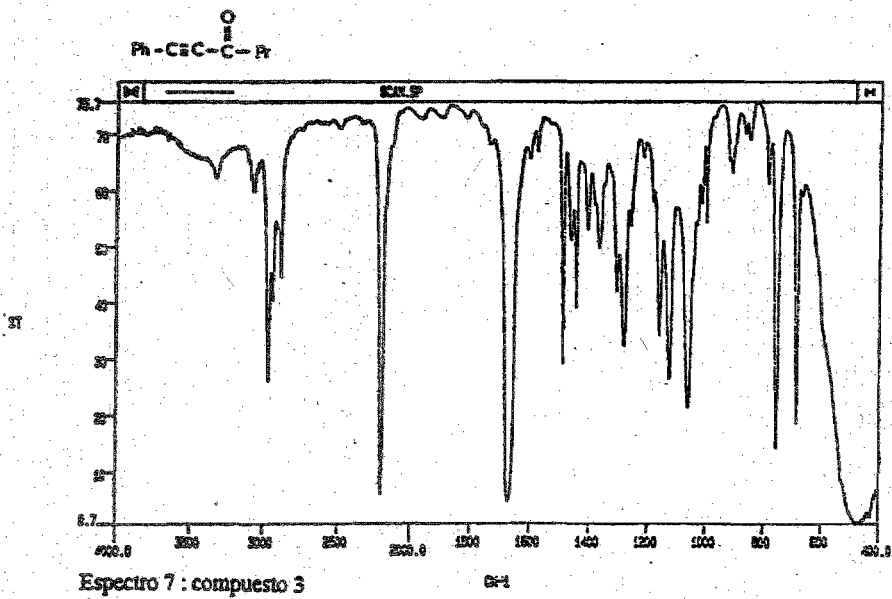
Espectro 4 : compuesto 2

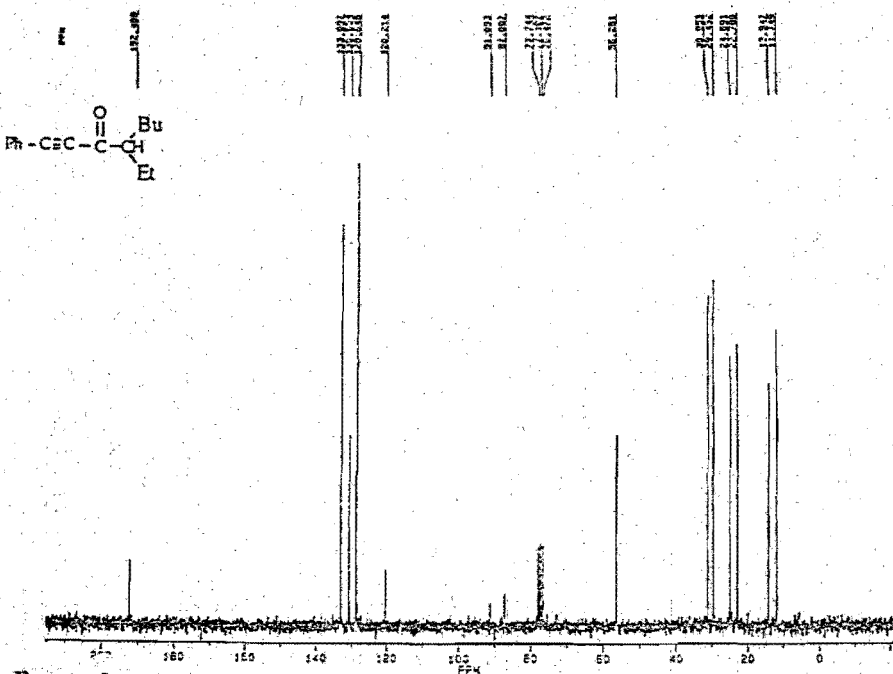


Espectro 5 : compuesto 3

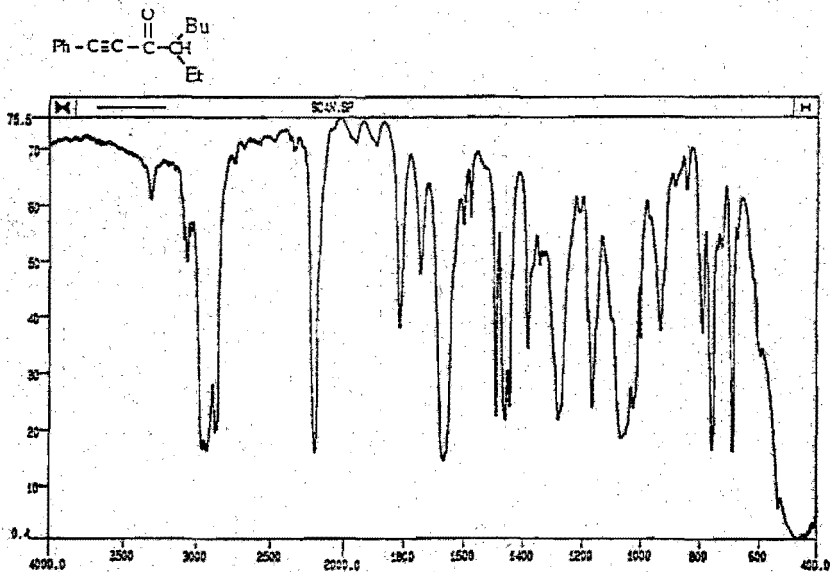


Espectro 6 : compuesto 3

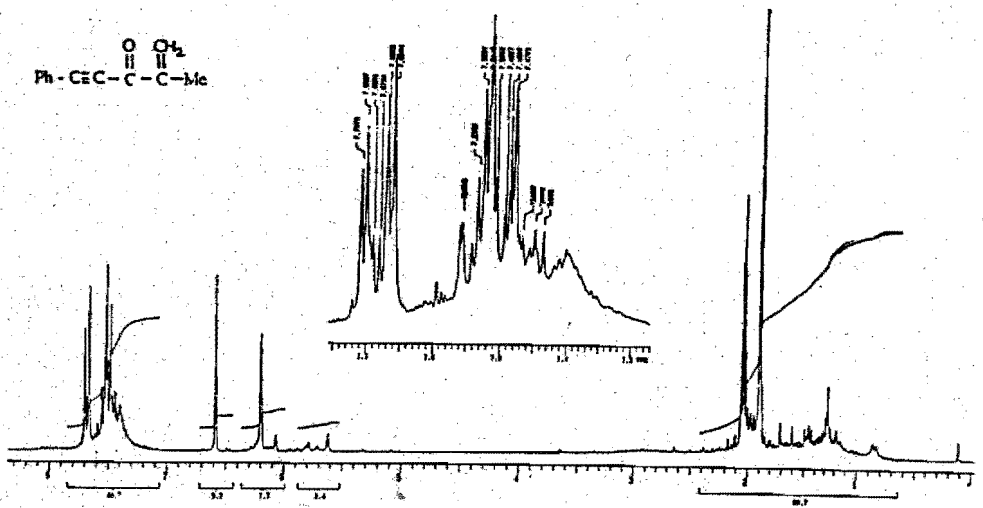




Espectro 9 : compuesto 4

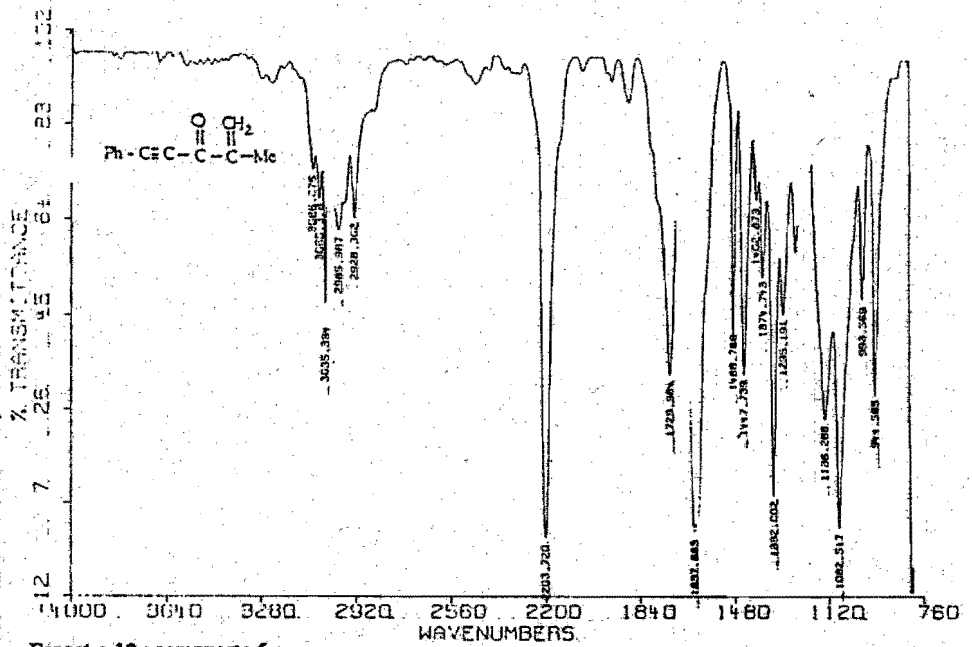


Espectro 10 : compuesto 4

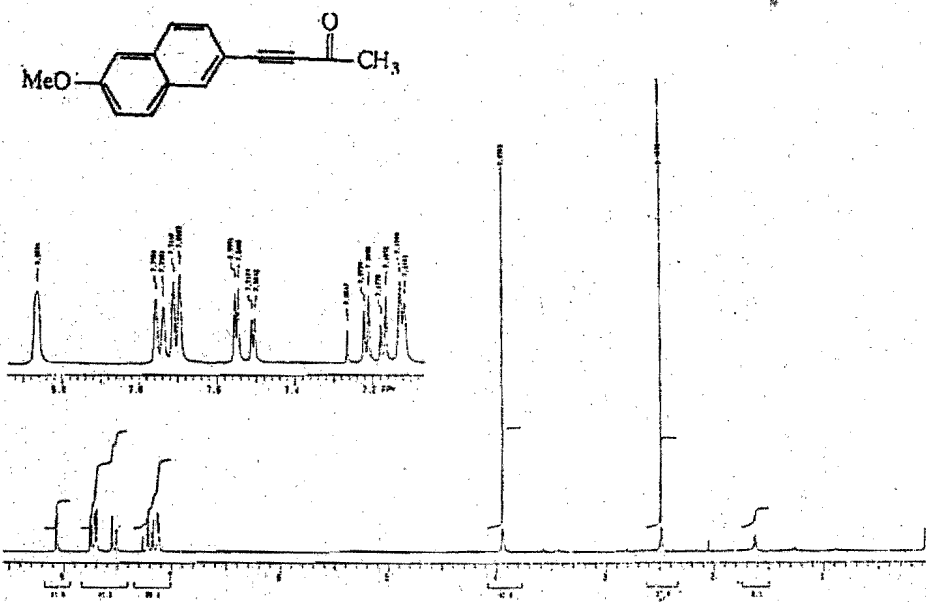


Espectro 11 : compuesto 5

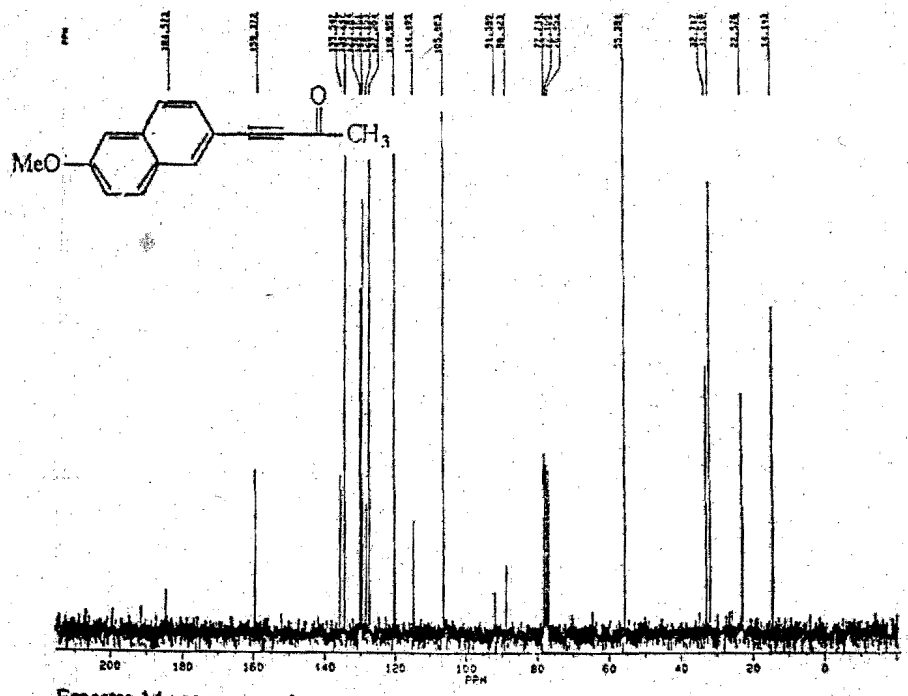
DR. N. ROSAS RMS SOL/CHCL3 3/06/94 RPM



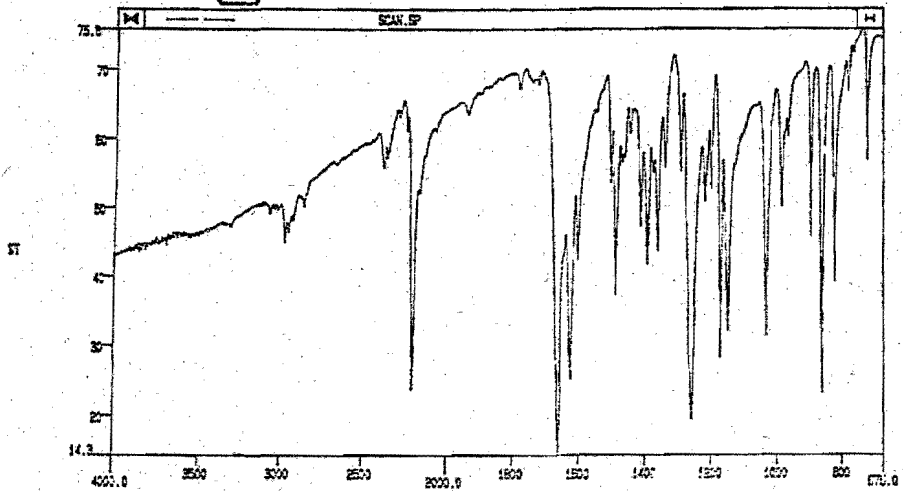
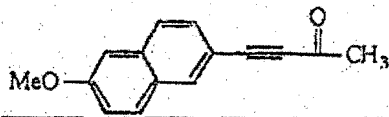
Espectro 12 : compuesto 5



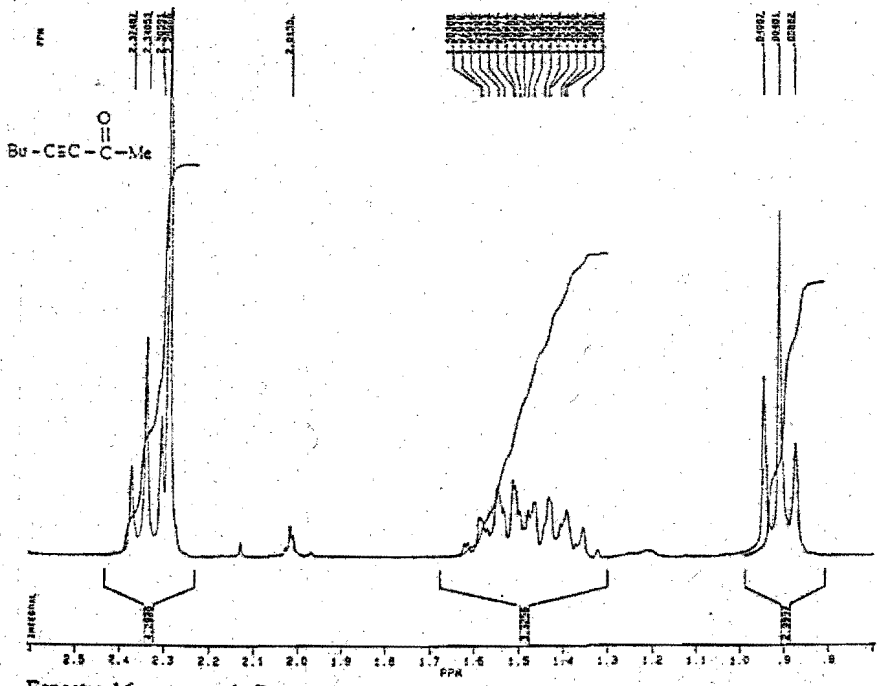
Espectro 13 : compuesto 6



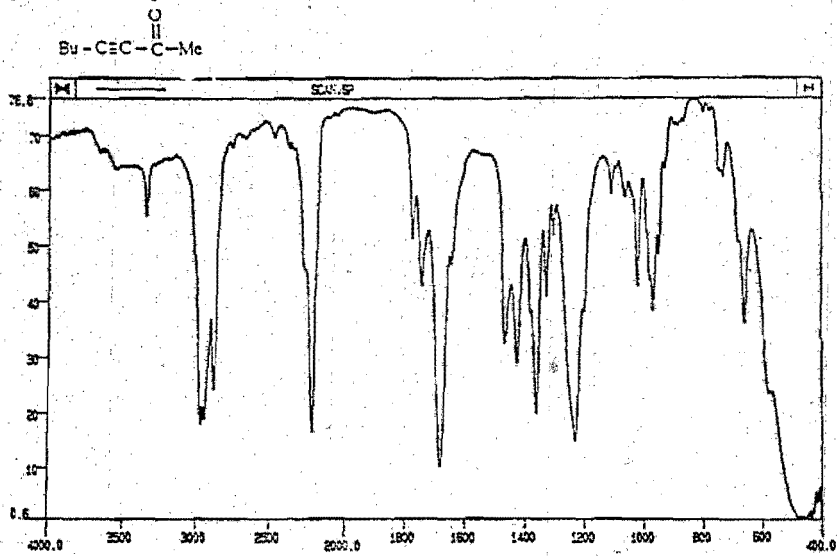
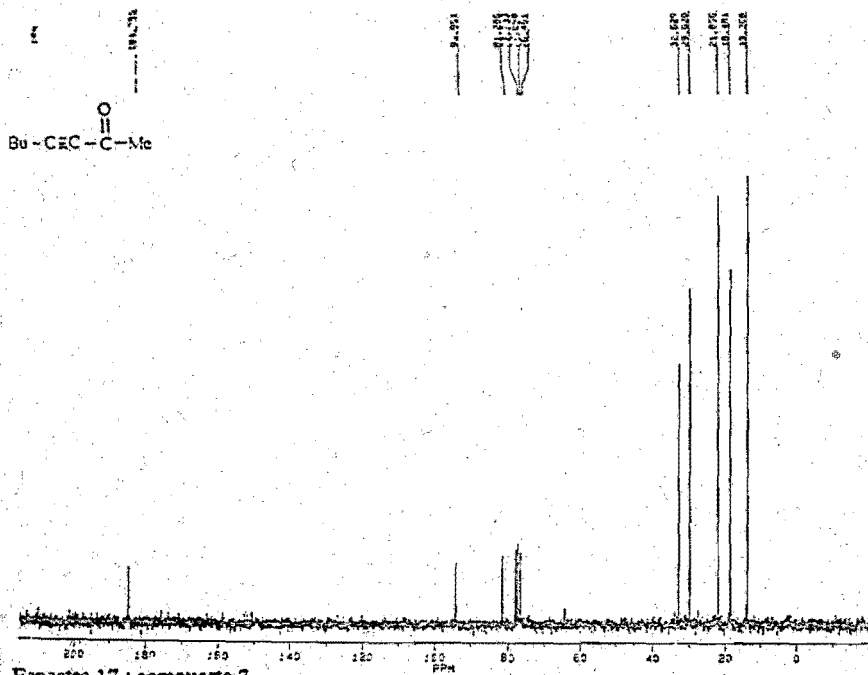
Espectro 14 : compuesto 6

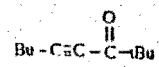


Espectro 15 : compuesto 6

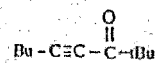
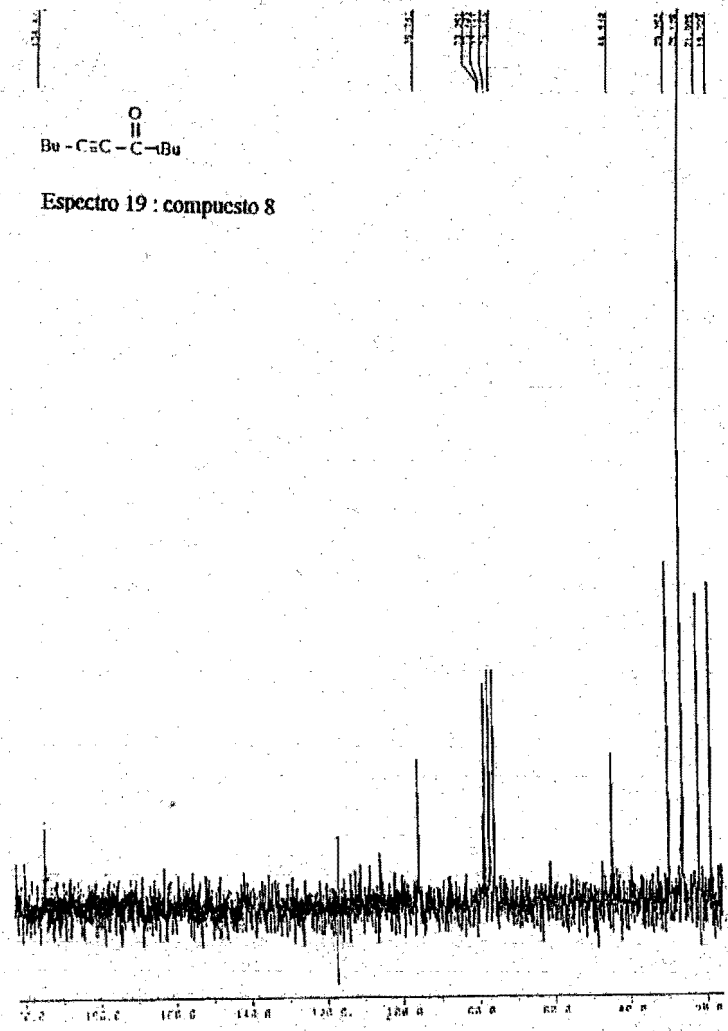


Espectro 16 : compuesto 7

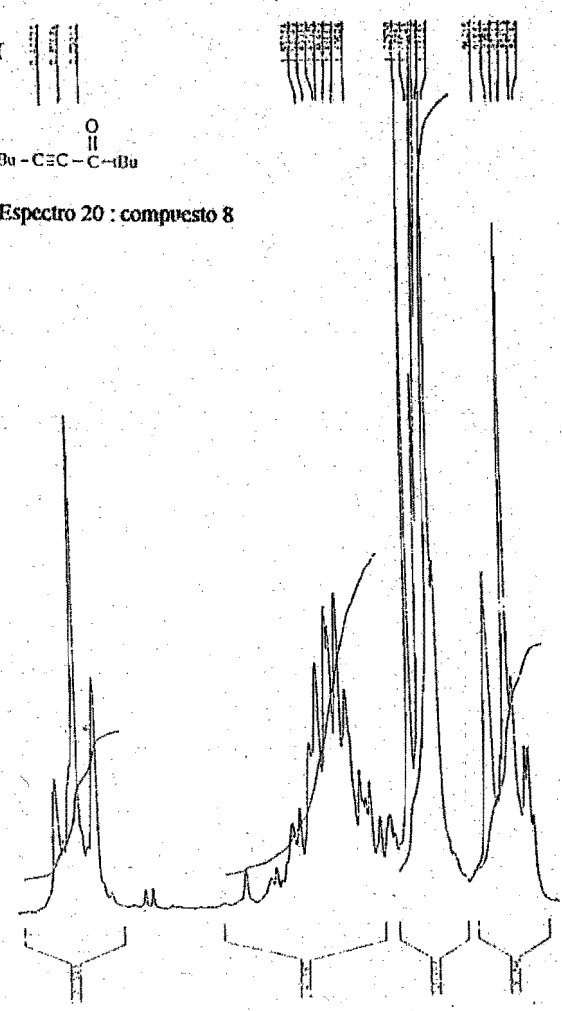


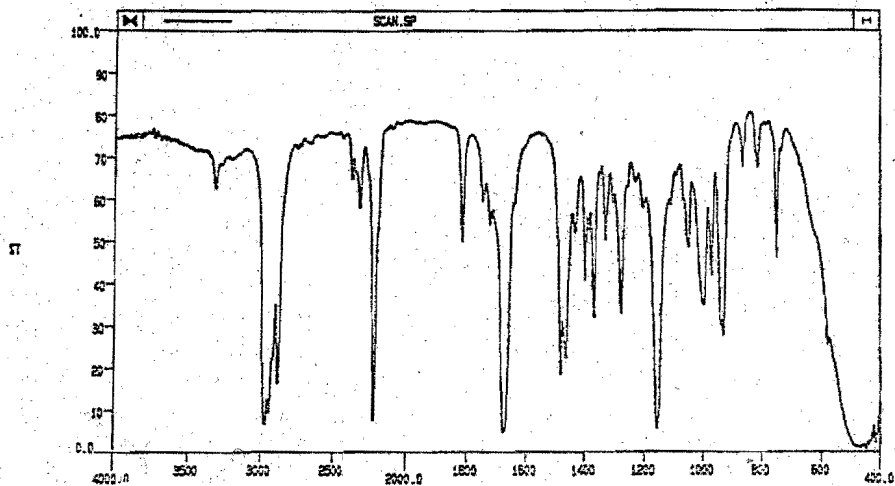
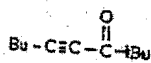


Espectro 19 : compuesto 8



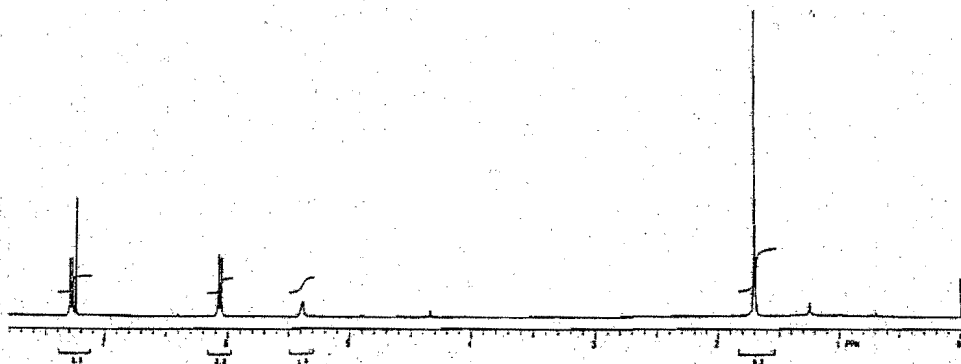
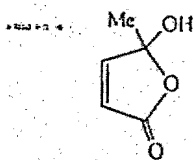
Espectro 20 : compuesto 8



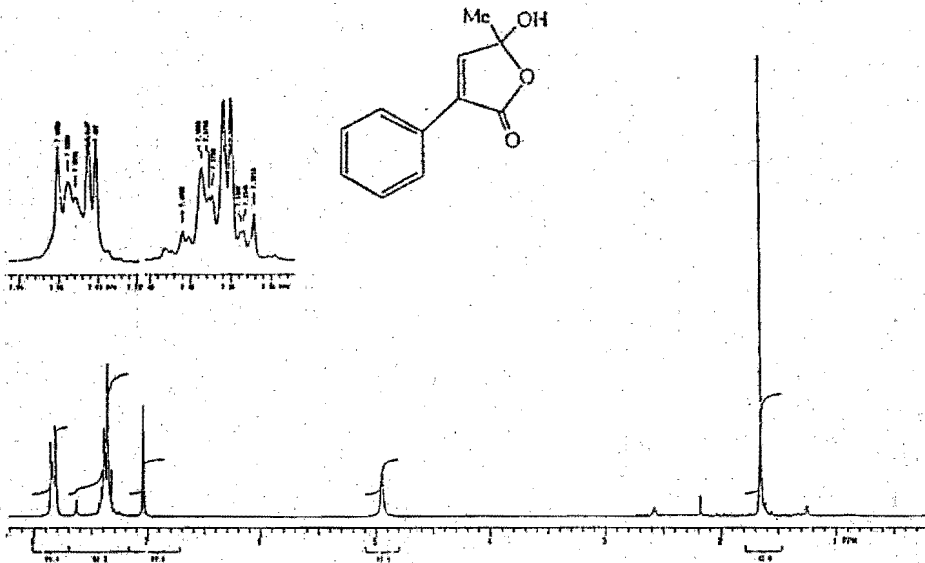


Espectro 21 : compuesto 8

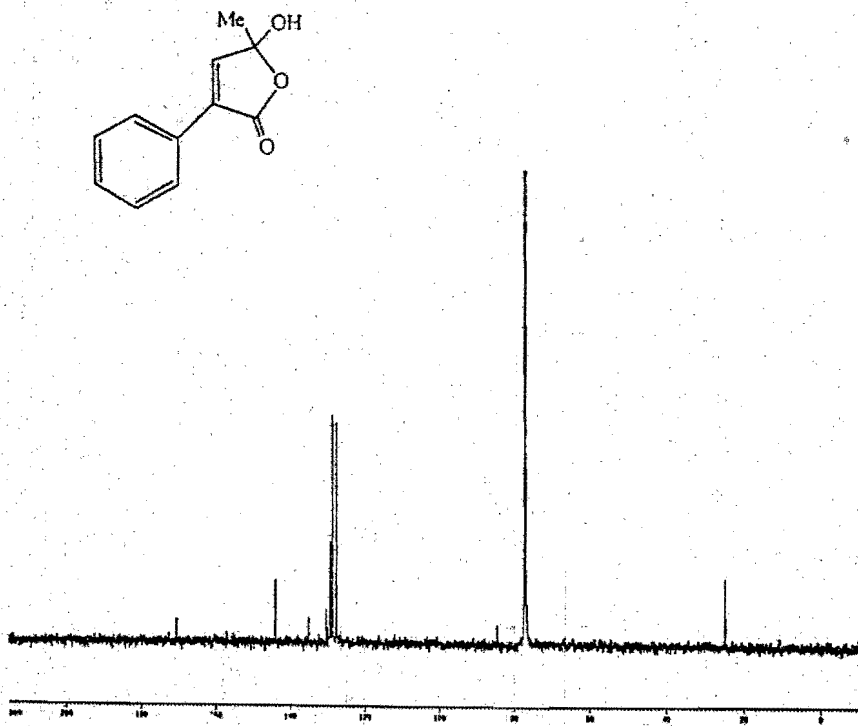
Dx-1



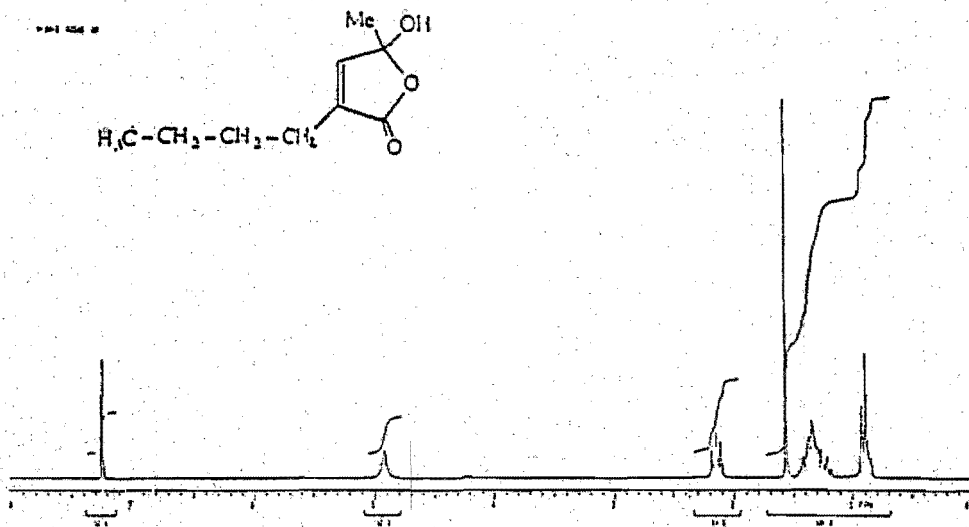
Espectro 22 : compuesto 1'



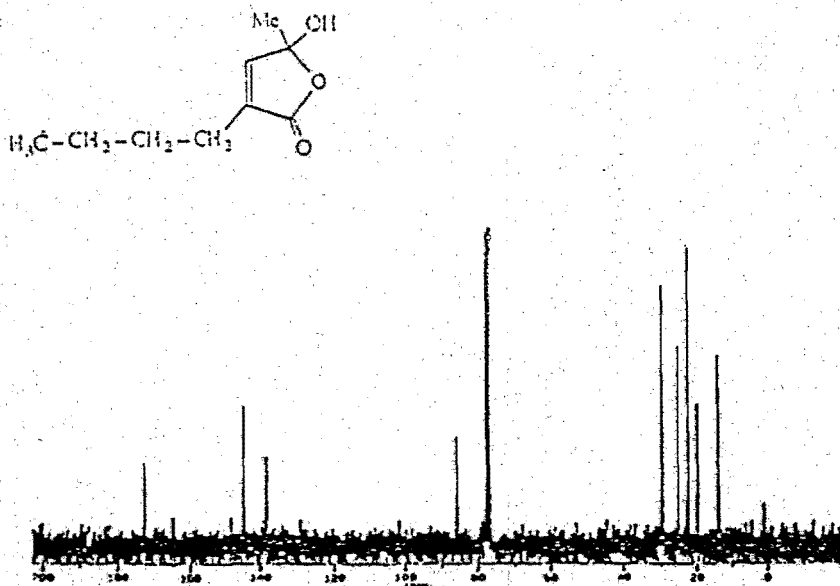
Espectro 23 : compuesto 2'



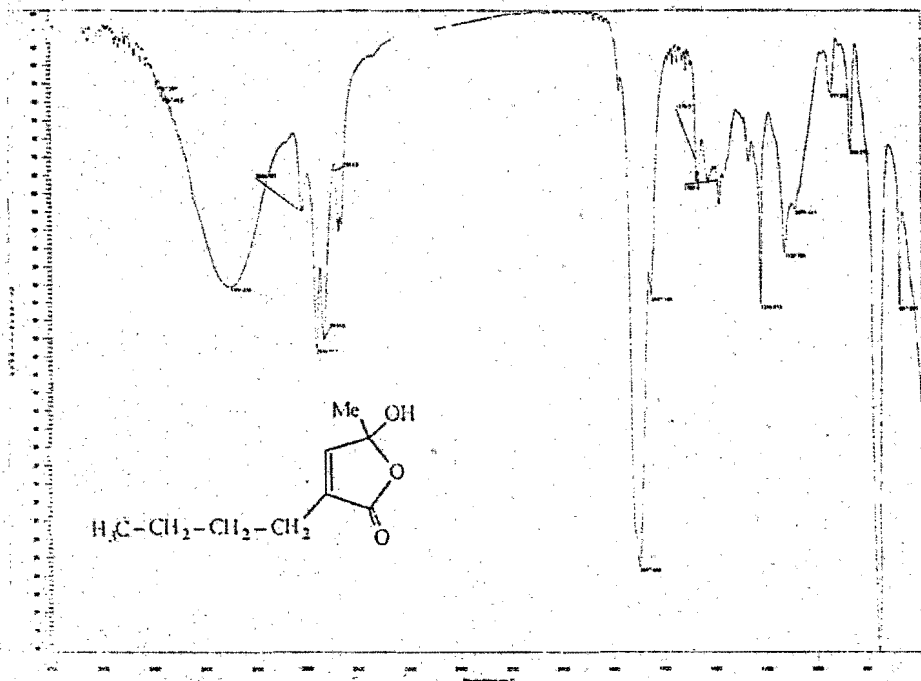
Espectro 24 : compuesto 2'



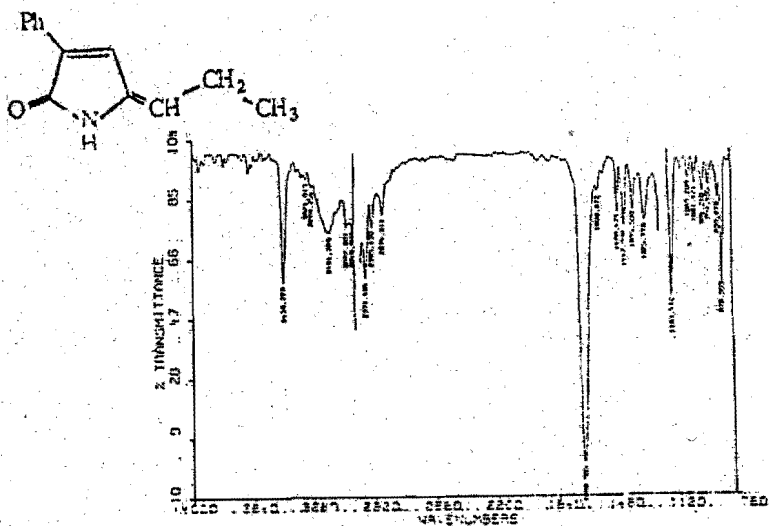
Espectro 25 : compuesto 7'



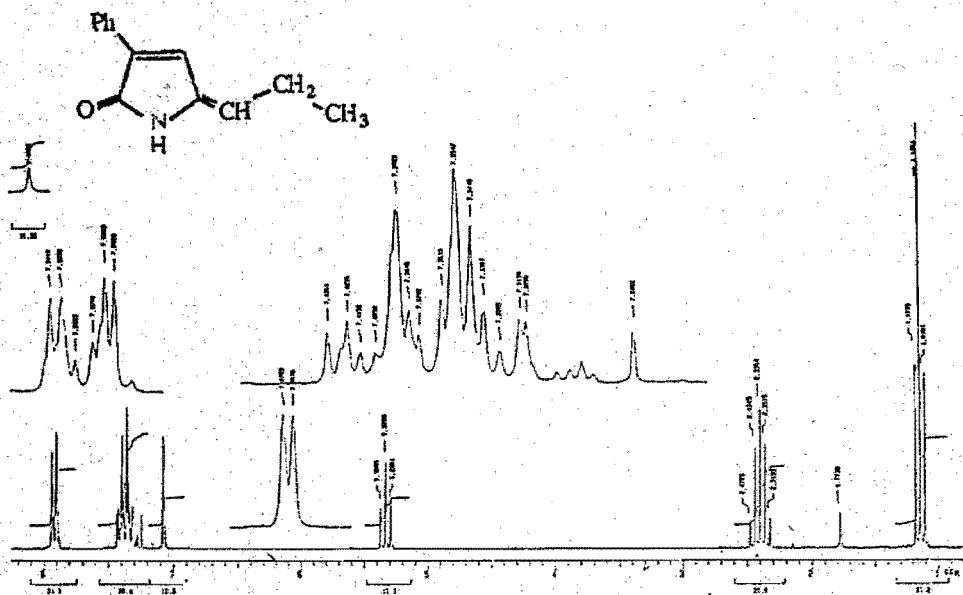
Espectro 26 : compuesto 7'



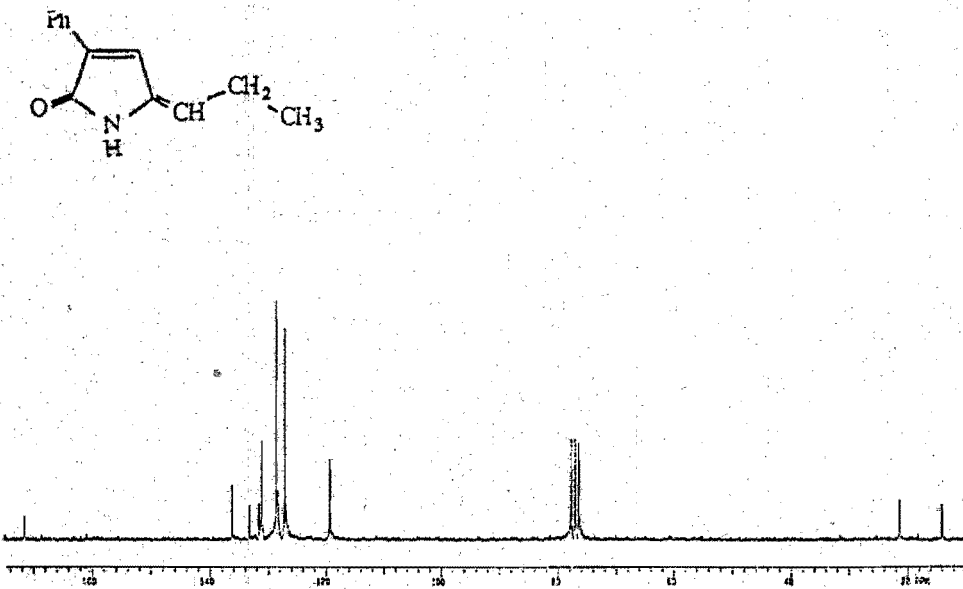
Espectro 27 : compuesto 7'



Espectro 28 : compuesto 3'



Espectro 29 : compuesto 3'



Espectro 30 : compuesto 3'