



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN DE
β-NITROESTIRENOS
POR RADICALES ELECTROFÍLICOS A TEMPERATURA AMBIENTE.**

TESIS

que para obtener el TÍTULO de
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

Presenta:

DIANA CRISTINA CASTELLANOS AVENDAÑO



MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Maria Luisa García Padilla
Vocal	Prof. Manuel Jiménez Estrada
Secretario	Prof. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
1er. Suplente	Prof. Blas Flores Pérez
2º. Suplente	Prof. Lino Joel Trejo Reyes

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la UNAM

Dr. Luís Demetrio Miranda Gutiérrez

Asesor

Diana Cristina Castellanos Avendaño

Sustentante

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-11

del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección

del Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ con el apoyo económico

del proyecto de investigación.

PAPIIT IN 213407

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme a dos personas maravillosas que considero son mis padres y junto con ellos a una familia. Por darme fuerzas para continuar adelante.

A MIS PADRES

A mi Padre **JOAQUÍN CASTELLANOS**

por que durante el tiempo que estuvo a mi lado me brindó su amor y como muestra de ello me dejo una gran familia.

A mi Madre **CATALINA AVENDAÑO**

por ser una gran mujer a la cual admiro y amo,
quien ha estado a mi lado día con día compartiendo mis triunfos y fracasos,
quien con su amor, sacrificios, entrega, apoyo y confianza ha sido mi guía en este camino,
siempre participe de cada logro y meta alcanzada.
Siendo ella una parte fundamental de mi formación personal y profesional.

A mis hermanos **GABRIELA, ALEJANDRA, DOMINGO,**

LETICIA, ALMA, OSCAR y JOAQUIN, por darme tanto amor y cariño a lo largo de mi vida, quienes siempre han estado conmigo en los momentos más difíciles y con su apoyo he salido adelante, por ser mis mejores amigos y consejeros.
Pero principalmente por ser grandes personas a los cuales admiro, amo, y de quienes me siento profundamente orgullosa.

Al **DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ** por creer en mí,
por el tiempo que me dedico para que yo pudiera lograr esta meta,
ya que sin el no hubiera sido posible.

Al **DR. ROBERTO MARTINEZ** por la oportunidad que me dio
al permitirme colaborar en su equipo de trabajo, por confiar en mí,
por sus enseñanzas y amistad que en todo momento me ofreció.

A todo el personal de los laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear,
Infrarrojo y Masas del Instituto de Química de la UNAM.

A MIS AMIGAS (OS)

A **ELIZABETH CISNEROS** que durante esta trayectoria me brindo su amistad, cariño, apoyo incondicional y con la cual he compartido metas, anhelos, sueños y juntas hemos superado los obstáculos que se nos han presentado para llegar a este momento.

A **PILAR RODRIGUEZ, GUADALUPE PONCE, CYNTHIA TREJO** de quienes siempre he recibido palabras de aliento, fortaleciendo durante este tiempo un lazo de amistad sincero e incondicional, con las cuales he pasado momentos malos y disfrutado de aquellos momentos buenos.

A **CARLOS VILLAREAL** por compartir conmigo sus conocimientos, por su inmensa paciencia y dedicación para la realización de este proyecto; pero principalmente por la amistad que día con día me brinda y por ser una persona única.

A **NORMA ESPERON** por su amistad, colaboración y sus consejos que me ayudaron en esta etapa de mi vida.

A **GABRIEL CASTILLO** por su valiosa amistad, ya que ni la distancia ni el tiempo la ha quebrantado.

A **PAUL REYES, LIZBETH TRIANA** por su ayuda y compañerismo.

INDICE

1.	Resumen	2
2.	Introducción	3
3.	Antecedentes	5
	3.1 Estabilidad Y Estructura De Los Radicales Libres	10
	3.1.1 Estabilidad	10
	3.1.2 Estabilidad de los radicales alquilo	11
	3.1.3 Iniciadores	13
	3.1.4 Los peróxidos	13
	3.1.5 Compuestos organometálicos	15
	3.2 Propiedades químicas y reacciones generales de los radicales libres	15
	3.2.1 Reacciones entre radicales	15
	3.2.2 Reacciones entre radicales y no radicales	16
	3.2.3 Radicales libres en síntesis orgánica	16
4.	Planteamiento del problema	25
5.	Objetivos	27
6.	Discusión y resultados	28
	6.1 Síntesis de materias primas	29
	6.2 Preparación de precursores de los radicales libres	30
	6.3 Reacciones de adición-eliminación vía radicales libres	32
7.	Conclusiones	44
8.	Parte experimental	45
	8.1 Metodología general para la síntesis de los derivados de ácido a-yodo carboxílicos	46

8.2 Método general para la síntesis de los xantatos	47
8.3 Metodología general para la síntesis de los β -nitroestirenos de adición-eliminación vía radicales libres	48
8.4 Metodología general para la síntesis de los productos de adición-eliminación vía radicales libres	50
9. Bibliografía	52

1. RESUMEN

En el presente trabajo, se describe el estudio de la reacción de sustitución de β -nitroestirenos por radicales acetilo a temperatura ambiente, utilizando trietilboro como iniciador. Los nitroestirenos que se utilizaron fueron el 5-(2-nitrovinil)-1,3-benzodioxolano y el 1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno, los cuales se prepararon mediante la reacción de Henry a partir del 3,4-metilendioxbenzaldehído y 4-metoxibenzaldehído con nitrometano, respectivamente. El producto de sustitución del grupo nitro por el radical acetilo se obtuvo en un rendimiento del 20 % cuando se utilizó un xantato como precursor de radicales, utilizando peróxido de dilauroilo como iniciador, en reflujo de dicloroetano. Por otra parte, la reacción del nitroestireno con el xantato, utilizando Et_3B como iniciador, a temperatura ambiente, dió lugar a la sustitución del grupo nitro por el grupo acetato en sólo 12 % de rendimiento. Se propone que la formación de nitroalquilestirenos (**58 y 59**) ocurre por un mecanismo de adición-eliminación *vía* radicales libres.

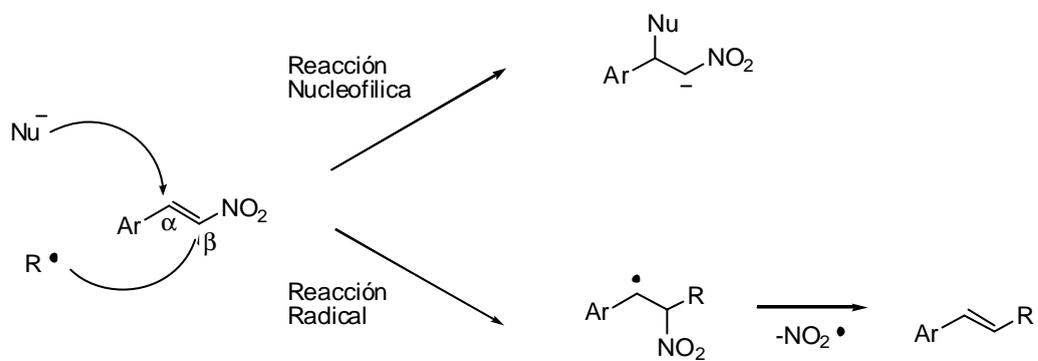
Con el objeto de mejorar el rendimiento de la reacción, se realizaron otras pruebas variando las condiciones de reacción, tales como: aumentar la cantidad de sustrato, aumentar la cantidad de iniciador, cambiando el disolvente de reacción por Tetrahidrofurano (THF) o metanol, utilizando el yodoacetato de etilo como precursor de radicales, así como prolongar el tiempo de reacción; sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados. Finalmente se realizó una prueba que fue la que dio el mayor rendimiento (32%), donde se utilizó 1 equiv. de nitroestireno, 10 equiv. de yodoacetato de etilo, en presencia de 4.0 equiv. de Et_3B , durante 3 h en diclorometano a temperatura ambiente.

2. INTRODUCCIÓN

La formación de enlaces carbono-carbono es un proceso importante en la síntesis orgánica ya que permite la construcción de moléculas, tanto sintética como farmacológicamente importantes. En el presente trabajo se plantea el estudio de una metodología a temperatura ambiente en donde se forma un nuevo enlace carbono-carbono. De igual manera la reacción planteada en este trabajo ofrece una alternativa sintética al uso de los nitroestirenos, ya que en el proceso se sustituye al grupo nitro por un grupo alquilo. Esto implica una diferencia notable con la química iónica, en donde es bien conocido que el carbono α al grupo nitro es el más reactivo por su electrofílicidad. De hecho, debido a la fuerte propiedad electroattractora del grupo nitro, los nitroalquenos conjugados son excelentes aceptores de Michael en reacciones nucleofílicas, y varios compuestos han sido preparados a través de este proceso.

En contraste, en el presente trabajo, el grupo nitro es homolíticamente sustituido por un grupo α -acetilo. Así, mientras que la adición nucleofílica ocurre en el carbono α , el correspondiente ataque del radical ocurre en el carbono β [Esquema 1].

Mientras que la adición de radicales nucleofílicos a nitroestirenos ha sido ampliamente estudiada, no existía información del correspondiente proceso usando radicales electrofílicos (radical α -acetilo).



Esquema 1

3. ANTECEDENTES

El desarrollo de métodos prácticos y sencillos para la formación intermolecular de enlaces carbono-carbono (C-C) resulta de gran interés en el contexto del desarrollo de nuevas estrategias para la síntesis de moléculas complejas.

Existen cuatro tipos de especies orgánicas. Estos intermediarios tienen generalmente un tiempo de vida media muy corta y se convierten rápidamente a moléculas estables.¹

Estas especies son los carbocationes **1**, carbaniones **2**, carbenos **3** y radicales libres **4** (Esquema 2).

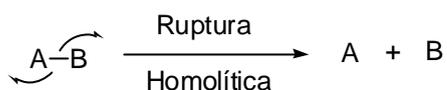


Esquema 2

A efecto de enfocarnos de manera puntual en el ámbito del presente trabajo, sólo realizaremos un breve recordatorio de los aspectos generales de los radicales libres.

Un radical libre es definido como un átomo ó grupo de átomos con un electrón desapareado. Es una especie neutra y por lo general tiene tiempos de vida media menores a 1 μs .²

Los radicales libres se generan mediante la ruptura homolítica de un enlace covalente donde cada fragmento conserva un electrón (Esquema 3). }



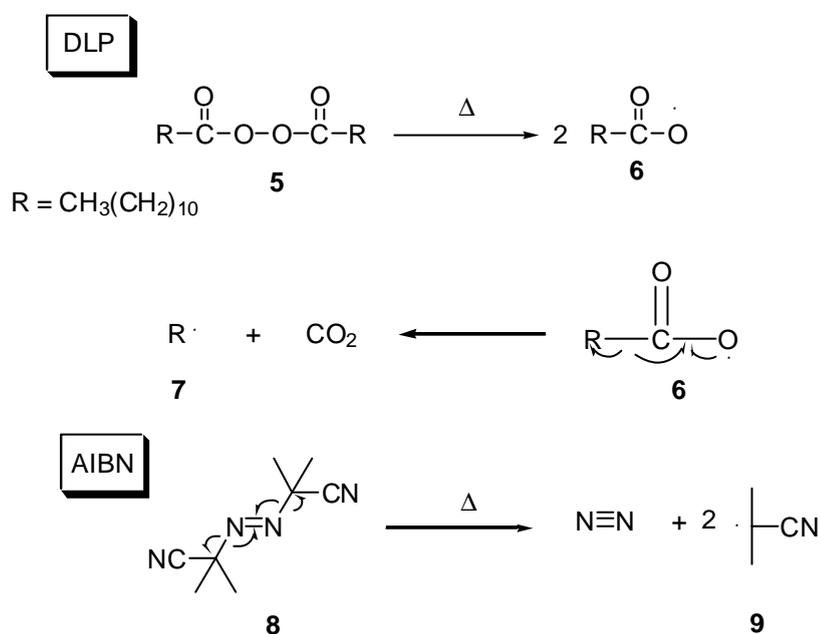
Esquema 3

En los últimos años el uso de los radicales libres en síntesis orgánica ha experimentado un extraordinario desarrollo. Cuando se diseñan adecuadamente estos procesos; generalmente, ofrecen flexibilidad y selectividad en los sustratos utilizados. La indiferencia relativa de estas especies a su ambiente molecular y a la polaridad de los disolventes ha permitido utilizarlas tanto en la manipulación de un gran número de grupos funcionales, como en la formación de enlaces carbono-carbono³, en condiciones suaves y neutras.

Los radicales libres son intermediarios importantes en síntesis orgánica, debido entre otras cosas, a que son entidades que no están cargadas y el fenómeno de solvatación es poco importante. Además estas especies carecen de los efectos de basicidad clásicos de los carbaniones y los nucleófilos.⁴

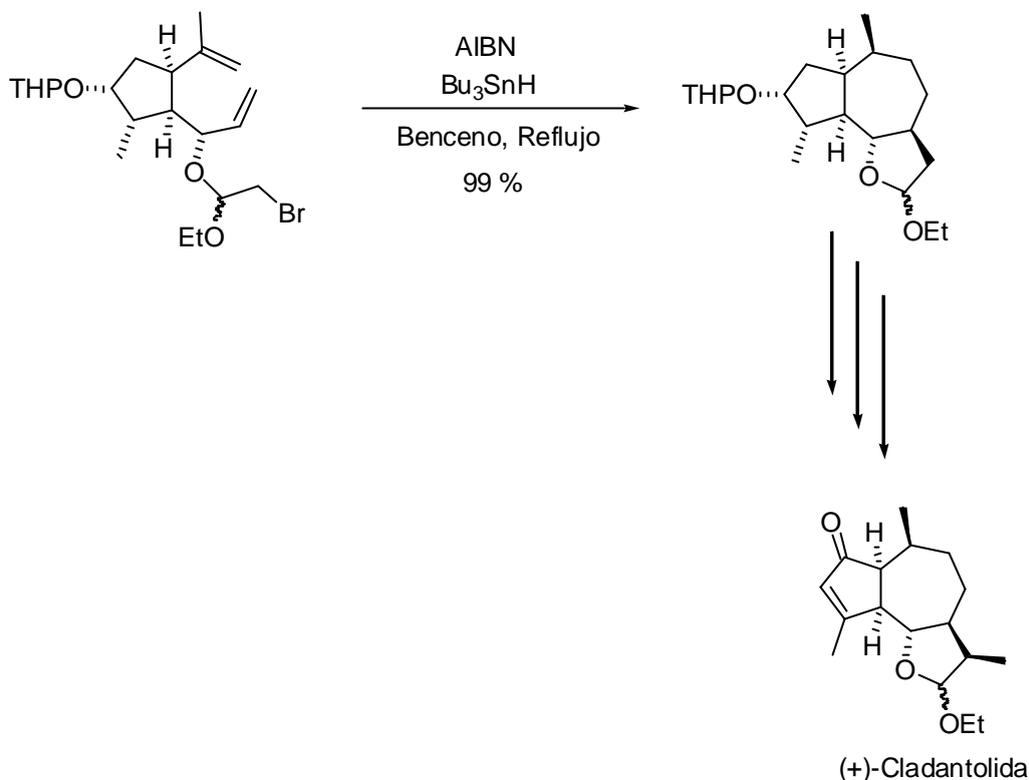
Uno de los métodos más generales para la generación de radicales es la termólisis. En solución los compuestos que contienen enlaces relativamente débiles (energías de disociación 30-40 kcal/mol)⁵ se disocian eficientemente a temperaturas menores a 150 °C. Este es uno de los métodos más ampliamente usados para producir radicales libres.⁶ Los compuestos que son particularmente susceptibles a la homólisis térmica son los que contienen enlaces diacilperóxido ó diazo.

Un ejemplo típico es el caso del peróxido de dilaurilo (DLP)⁷ **5**, el cual se fragmenta térmicamente en dos radicales alcoxycarbonilo **6**, que evolucionan a dos radicales primarios **7** por pérdida de CO₂. Asimismo, el azobisisobutironitrilo (AIBN) **8** se fragmenta térmicamente en una molécula de Nitrógeno y dos radicales alquilo **9** α a un nitrilo.⁸



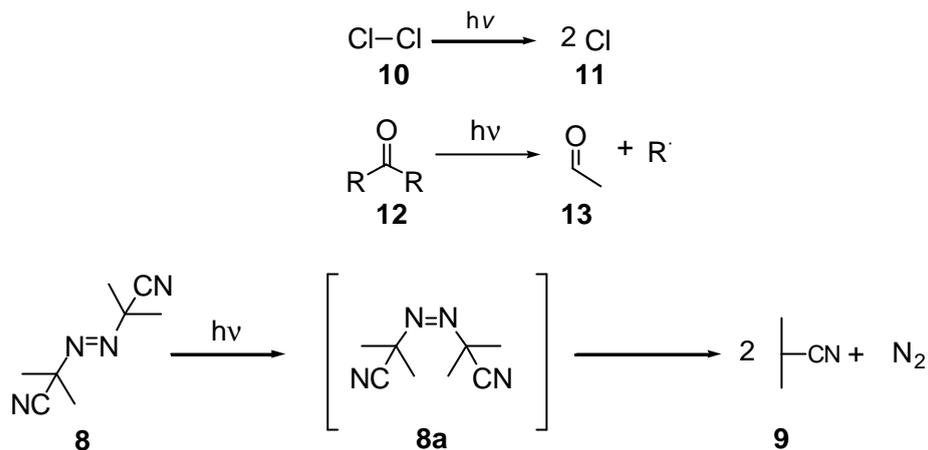
Esquema 4

Los compuestos azo han sido usados ampliamente como iniciadores en síntesis orgánica,⁹ un ejemplo es la síntesis del producto natural Cladantolida, en donde se utilizó una doble ciclación radical para formar los anillos de furano y el ciclo de siete miembros (Esquema 5).¹⁰



Esquema 5

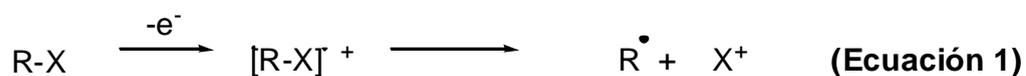
Otro de los métodos para la generación de radicales libres es la vía fotoquímica. La energía de la luz de 600 a 300 nm es aproximadamente de 48 a 96 kcal/mol, la cual es del orden en magnitud de las energías de disociación del enlace covalente. Este rango de energía cae en la región de la luz ultravioleta. De esta manera se puede utilizar energía de luz ultravioleta para fragmentar ciertos enlaces y generar radicales libres, un ejemplo típico es la ruptura del cloro (**10**) y de cetonas (**12**). Los azo compuestos (**8**) producen también radicales vía el isómero inestable *cis* (**8a**) por la absorción de energía luminosa (Esquema 6).¹¹



Esquema 6

Por último, la fragmentación por óxido-reducción ¹² genera radicales libres por una transferencia simple de electrones (Single Electrón Transfer, SET).

- a) Oxidación. La pérdida de un electrón genera una especie catión radical, la cual se fragmenta para generar un radical, más un catión (Ecuación 1).

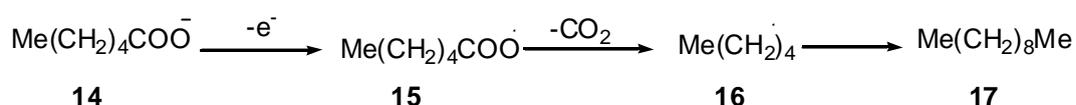


- b) Reducción. Es la ganancia de un electrón con fragmentación a un radical y un anión (Ecuación 2).



Es interesante notar que la oxidación y la reducción generan especies que tienen un electrón desapareado, pero que están cargadas. La electrólisis de Kolbe¹³ es un ejemplo de este tipo de reacciones, en la cual mediante una oxidación se genera un radical libre.

En esta reacción, la pérdida de un electrón del carboxilato (COO^-) genera un radical alcóxicarbonilo (**15**) que mediante la pérdida de CO_2 genera un radical alquilo **16**. En la electrólisis de Kolbe¹³ se obtiene el producto de dimerización **17** (Esquema 7).



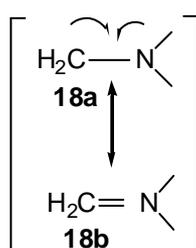
ESQUEMA 7

3.1 Estabilidad y Estructura de los Radicales Libres.

3.1.1 Estabilidad.

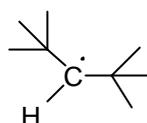
Los radicales libres son especies altamente reactivas y en solución tienen tiempos de vida media cortos; sin embargo, esto no impide que ciertas características estructurales aumenten su estabilidad. Generalmente encontramos dos formas estabilizadoras de radicales.

- a) Estabilidad Termodinámica: Aquellos radicales que tienen grupos electroattractores ó electrodonadores adyacentes, pueden ser estabilizados por efectos de resonancia (Esquema 8).



Esquema 8

b) Estabilidad Cinética: Aquellos radicales que están limitados a reaccionar por la presencia de grupos voluminosos, tienen por lo general un tiempo de vida media más largo, por lo que su reactividad está estrechamente relacionada con el factor estérico (Esquema 9).



Estable cinéticamente por efecto estérico.

ESQUEMA 9

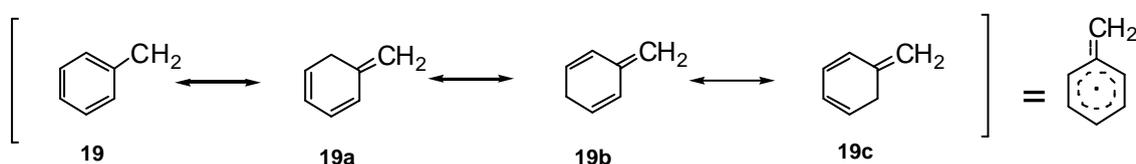
3.1.2 Estabilidad de los Radicales Alquilo.

Al igual que los carbocationes, los radicales alquilo son estabilizados por efectos de hiperconjugación (Estabilidad termodinámica), por lo que un radical terciario es más estable que uno secundario, el cual a su vez es más estable que un primario, y que un radical metilo. Este mismo orden se puede inferir de las energías de disociación de enlace (Tabla 1). Como se observa en la tabla 1,¹⁴ la energía de disociación del enlace terciario C-H es menor que la que se necesita para formar un radical metilo. Esto significa que es más fácil de formar el radical terciario, por lo que se infiere que éste es más estable. Esta predicción esta respaldada por los datos experimentales.

Tabla 1. Estabilidad de radicales libres alquilo.

Reacción	Tipo de radical	Energía de disociación de enlace.
$\text{CH}_4 \longrightarrow \text{CH}_3^\bullet + \text{H}^\bullet$	Metilo	$?H^\circ = 105.0 \text{ kcal/mol}$
$\text{H}_5\text{C}_2-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{C}_2\text{H}_5-\overset{\bullet}{\text{C}}\text{H}_2 + \text{H}^\bullet$	Primario	$?H^\circ = 100.5 \text{ kcal/mol}$
$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\bullet}{\text{C}}\text{H}} + \text{H}^\bullet$	Secundario	$?H^\circ = 99.1 \text{ kcal/mol}$
$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{H}} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\bullet}{\text{C}}} + \text{H}^\bullet$	Terciario	$?H^\circ = 95.2 \text{ kcal/mol}$

Los radicales también se pueden estabilizar por conjugación con algún sistema que contenga dobles ligaduras adyacentes. Por ejemplo, el radical bencilo ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^\bullet$) aparentemente es un radical primario, sin embargo tiene una estabilidad similar al radical isopropilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}^\bullet$), que es un radical secundario. Esto se explica por la contribución de las estructuras resonantes **19a-c** a la deslocalización del radical, tal y como se indica en el Esquema 10.



Estructuras de resonancia del radical bencilo.
Esquema 10.

La alta reactividad de los radicales libres se ve reflejada en dos procesos típicos:

1.- La reacción de dimerización, en la que dos radicales se encuentran para formar un enlace sigma.



2.- La reacción de desproporción; que involucra la transferencia de un átomo de hidrógeno del carbono β al sitio del radical, formándose un producto de oxidación y uno de reducción.



Estas reacciones son las más rápidas que existen para los radicales libres y no sirven para mucho desde el punto de vista sintético, ya que para favorecerlas es necesario que los radicales se formen en el mismo instante y en el mismo lugar.

3.1.3 Iniciadores.

El iniciador se fragmenta y genera un radical, el cual a su vez reacciona con otra molécula neutra y genera otro radical más complejo. Los iniciadores tienen la ventaja de generar radicales a temperaturas relativamente bajas.¹⁵

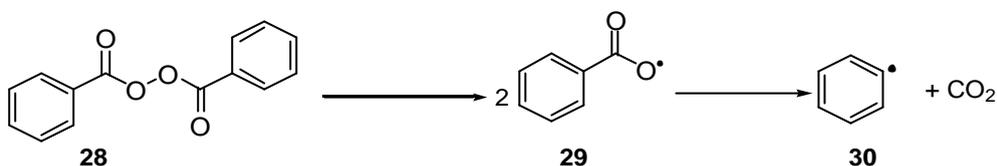
Entre los más importantes se mencionan a:

3.1.4 Los Peróxidos.

El calentamiento de los peróxidos^{16,15} produce radicales alcoxi y radicales aciloxi, por la fragmentación del enlace peróxido. La naturaleza de los radicales

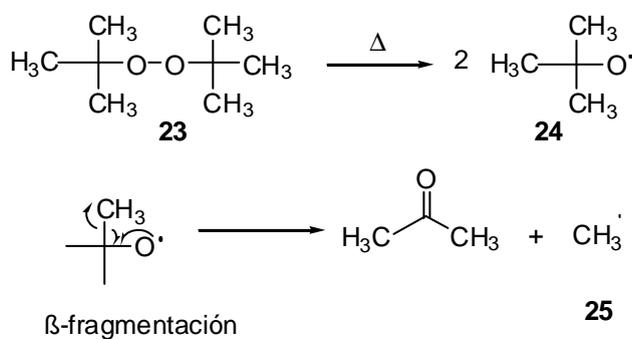
producidos es generalmente electrofílica, aunque también depende de la estructura de la especie radical generada.

- a) Peróxido de Benzoilo **20**, la fragmentación de este peróxido inicialmente genera dos radicales carboxilo **21**, los cuales por pérdida de una molécula de CO₂ generan el radical fenilo **22**. El peróxido de Benzoilo tiene una vida media de 1 hora a 91 °C (Esquema 11).



ESQUEMA 11

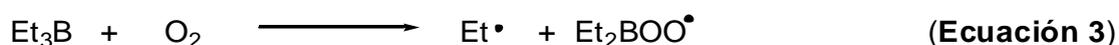
- b) Peróxido de Dilaurilo, este peróxido genera un radical alquilo primario y tiene una vida media de 1.5 horas a 80 °C (Esquema 4).
- c) Peróxido de diterbutilo **23** tiene una vida media de 1.5 horas a 141 °C. Este peróxido genera un radical alcoxiterbutilo **24** que a través de una β-fragmentación producen radicales metilo **25** (Esquema 12).



ESQUEMA 12

3.1.5 Compuestos Organometálicos.

a) Trietilboro. Los compuestos de trietilboro¹⁵ generan radicales etilo al contacto con el O₂ del ambiente a casi cualquier temperatura. Esta es la razón por la que este tipo de iniciadores¹⁷ pueden ser utilizados para realizar reacciones¹⁸ de radicales libres a bajas temperaturas (Ecuación 3).



3.2 Propiedades Químicas y Reacciones Generales de los Radicales Libres.

3.2.1 Reacciones entre Radicales.

Los radicales libres, a diferencia de los aniones y cationes, tienen la capacidad de reaccionar entre sí.¹⁹ Es importante señalar que estas reacciones presentan desventajas, las cuales son descritas en los siguientes puntos.

1.- En las reacciones de recombinación, el carácter del radical es destruido, de tal manera que en algunas ocasiones se tiene que trabajar con cantidades equivalentes de iniciador.

2.- La alta velocidad en reacciones radical-radical da lugar a baja selectividad, la cual algunas veces no se puede controlar mediante las condiciones de reacción. Sin embargo, existen ejemplos muy útiles en donde se hace uso de reacciones entre radicales.

Tal es el caso de la electrolisis de Kolbe⁷ o la deshidrodimerización¹⁶ (Ecuación 4).

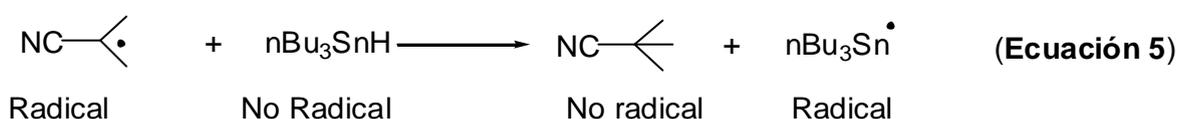


3.2.2 Reacción entre Radicales y no Radicales.

Actualmente las reacciones radicales se han convertido en una de las opciones más atractivas para la construcción de enlaces C-C¹⁷. Los radicales además de reaccionar entre ellos mismos, tienen la capacidad de reaccionar con otras moléculas que no tienen carácter de radical.¹⁹ A continuación se muestran algunas ventajas de dichas reacciones.

1.- El carácter de radical no se destruye durante la reacción, por lo tanto, se puede trabajar con cantidades catalíticas del iniciador.

2.- La concentración de los no radicales puede ser controlada fácilmente, lo que puede influir en la velocidad de reacción de un radical con un no radical (Ecuación 5).



3.2.3 Radicales Libres en Síntesis Orgánica.

La mayoría de las reacciones vía radicales libres se llevan a cabo mediante un proceso en cadena,^{20,15} lo que implica un mecanismo de reacción que consiste en un ciclo de pasos repetitivos, durante el cual se forman varias moléculas de producto por cada evento de iniciación.

Las reacciones en cadena dependen de la presencia de un iniciador, que es la fuente de radicales libres y del cual depende el proceso.²¹ Para que una reacción en cadena sea útil, debe cumplir con dos condiciones:

1.- Los radicales involucrados en el proceso deben ser altamente quimioselectivos para evitar la formación de varios productos.

2.- La reacción entre radicales y no radicales debe ser más rápida que las reacciones de combinación de radicales.

El mecanismo en cadena consiste de tres etapas:

a) Iniciación.

Se generan dos especies radicales a partir de una molécula estable, mediante una ruptura homolítica.

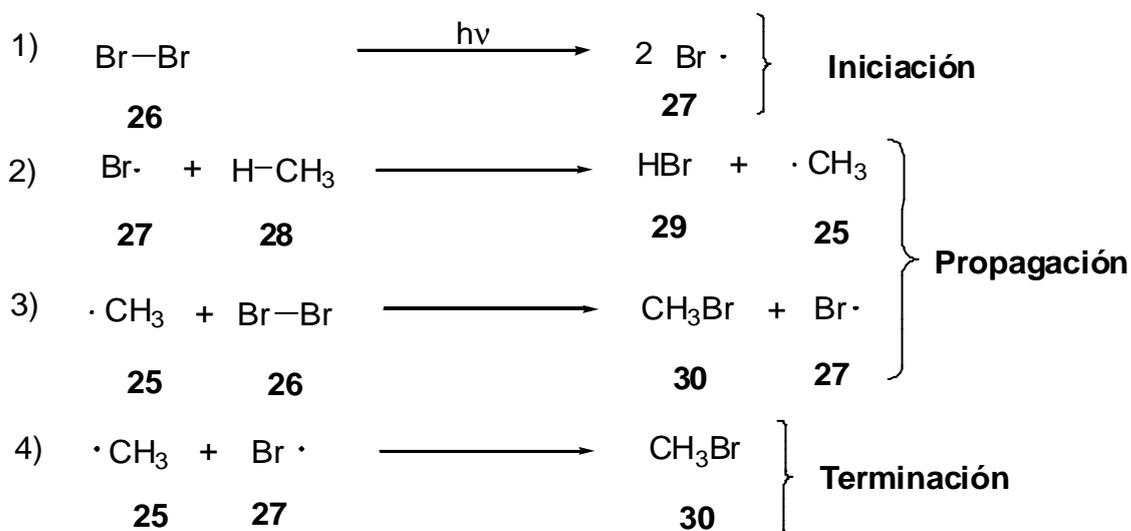
b) Propagación.

Es la etapa en donde se genera un radical a expensas de otro formado inicialmente, esto es que si bien se consume un radical, se genera otro.

c) Terminación.

En esta etapa se consumen los radicales, sin generar otros. Generalmente acontece al final de la reacción cuando ya no hay materias primas y los radicales no pueden seguir propagando la cadena.

El ejemplo clásico por excelencia es la bromación del metano. (Esquema 13)



Esquema 13

En el paso 1 se lleva a cabo la ruptura homolítica de **26**, para generar un par de radicales centrados sobre Bromo **27**. A continuación, en el paso 2, **27** reacciona con una molécula de metano **28** generándonos una molécula de HBr **29** y un radical centrado sobre carbono **25**. En el paso 3, el radical **25** reacciona con otra molécula **26** para generar la molécula **30** y el radical **27**. Por último, en el paso 4 se observa la reacción de los radicales **25** y **27** para generar bromuro de metilo **30**.

Puede apreciarse que el paso 1 es el de iniciación y los pasos 2 y 3 son de propagación, así como 4 es el de terminación.

Una de las reacciones más útiles de los radicales libres, sintéticamente hablando, es la adición a una doble ligadura. La formación de un enlace σ C-C, a expensas de un enlace π , es altamente favorecida. La velocidad de adición del radical a una doble ligadura, depende de la naturaleza del radical y del alqueno.

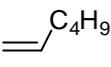
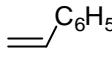
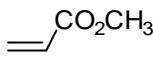
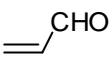
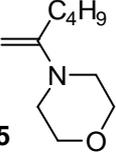
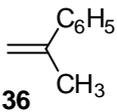
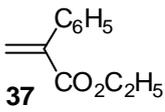
Se denominan Radicales Nucleofílicos aquellos radicales libres que tienen grupos electrodonadores.²² También existen los radicales Electrofílicos y son aquellos radicales libres que tienen grupos electroattractores.

Esta clasificación se justifica con las distintas velocidades de reacción mostradas en la Tabla 2.

El radical ciclohexilo reacciona más rápido con un doble enlace que cuenta con un grupo electroattractor **34**, que con un doble enlace que cuenta con un grupo electrodonador **31** (8500:1).

Por otro lado el radical malonilo reacciona más rápido con un doble enlace que cuenta con un grupo electrodonador **35** que con un doble enlace que cuenta con un grupo electroattractor **37** (23:1).

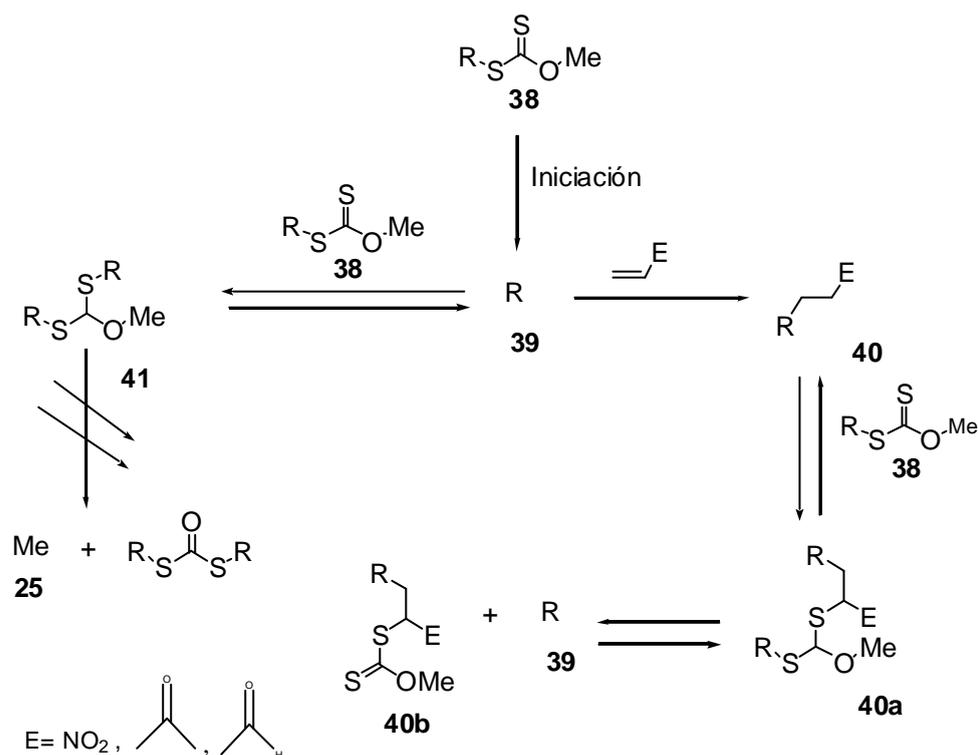
TABLA 2

				
R = C ₆ H ₁₁	 31	 32	 33	 34
K	1.0	84	3000	8500
R = (EtO ₂ C) ₂ CH	 35	 36	 37	
K	23	3.0	1.0	

A finales del siglo pasado, Zard²³ implementó una nueva metodología para la generación de radicales libres a partir de xantatos (o ditiocarbonatos). Tal metodología libra del uso de metales pesados y de sustancias tóxicas como el Hidruro de Tribulestaño (*n*-Bu₃SnH) y el problema inherente a la separación de residuos en la mezcla de reacción.²⁴ El esquema 14 muestra la ruptura del enlace carbono-azufre en el Xantato **38** mediante una iniciación química o fotoquímica, para generar el radical **39** el cual es atrapado por un doble enlace intermolecularmente, lo cual genera el aducto radical **40** que reacciona con el

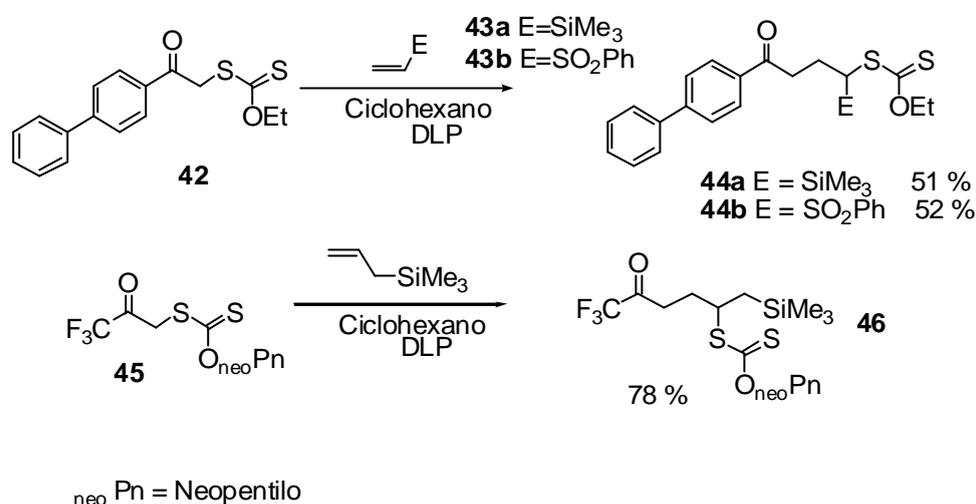
material de partida **38** y produce **40a** que por una β -fragmentación genera el nuevo xantato **40b** y otro radical **39**, que entra en un nuevo ciclo.

El esquema 14 muestra también que el radical **39** podría reaccionar con el xantato de partida **38** y generar el radical **41**. Este radical puede regresar al radical **39** mediante una β -fragmentación, o bien generar un radical metilo **25** también por otra β -fragmentación sin embargo este último proceso está desfavorecido, ya que el radical metilo es uno de los más inestables.



Esquema 14

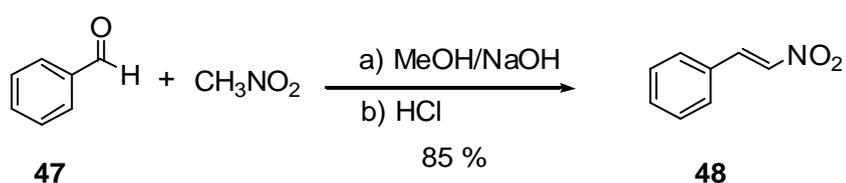
El siguiente esquema 15 muestra la versatilidad sintética de la química de xantatos con la condensación de un doble enlace.²⁵



Esquema 15

Por otro lado, las nitroolefinas son compuestos muy útiles en síntesis orgánica, ya que pueden ser usadas como precursores de muchas clases de compuestos.²⁶ La principal reacción de los nitroestirenos es el ataque de un anión ó nucleófilo, al carbono β al grupo nitro.²⁷ La reacción de condensación de Knoevenagel de un compuesto carbonílico con un metileno activo, es un método general y sumamente útil para la generación de dobles enlaces. Siendo muy conocida la reacción para generar nitroaldoles o nitroalquenos a partir de aldehídos y nitrometano en presencia de una base (Reacción de Henry).

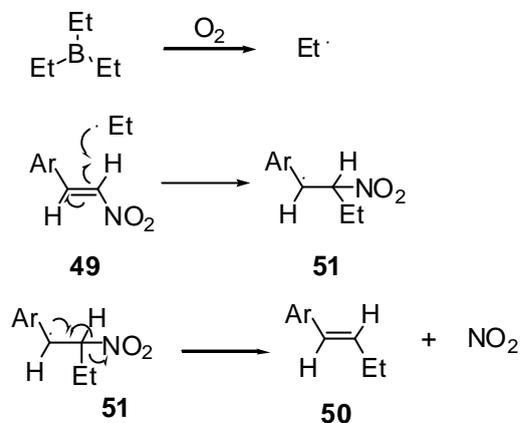
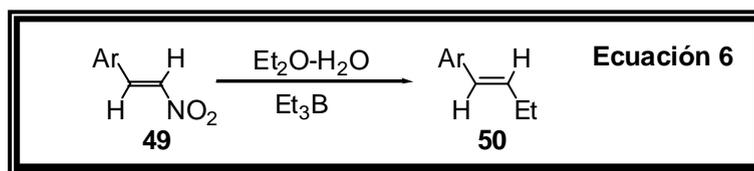
En el esquema 16 se muestra la reacción de Henry para la síntesis de nitroestireno **48**, a partir del benzaldehído **47** y nitrometano.²⁸



Esquema 16

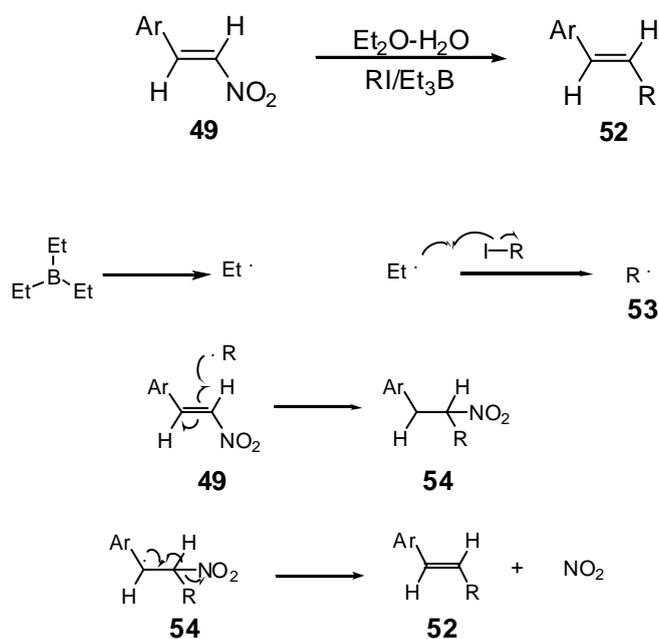
Para la formación de este tipo de nitroestirenos los rendimientos van desde 35 a 90 %, dependiendo de los sustituyentes en el anillo bencénico; grupos electrodonadores dan rendimientos más bajos, a diferencia de los grupos electroatrayentes que dan mejores rendimientos.

Recientemente Yao y colaboradores describieron una nueva reacción de nitroestirenos, ecuación 6.²⁹ Esta reacción consiste en la sustitución de un grupo nitro **49** por un grupo alquilo para dar **50**, utilizando trialquilboranos. Se ha reportado el uso de trietilboro como iniciador a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es particularmente útil en síntesis estereoselectivas,³⁰ así como en adiciones enantioselectivas mediadas con ácidos de Lewis quirales.¹⁷ En este proceso un radical etilo es generado a partir del trietilboro, el cual se adiciona sobre el carbono que soporta al grupo nitro en el doble enlace del β -nitroestireno **49**. El nuevo radical generado **51** expulsa al grupo nitro y regenera el doble enlace para producir **50**, esquema 17.



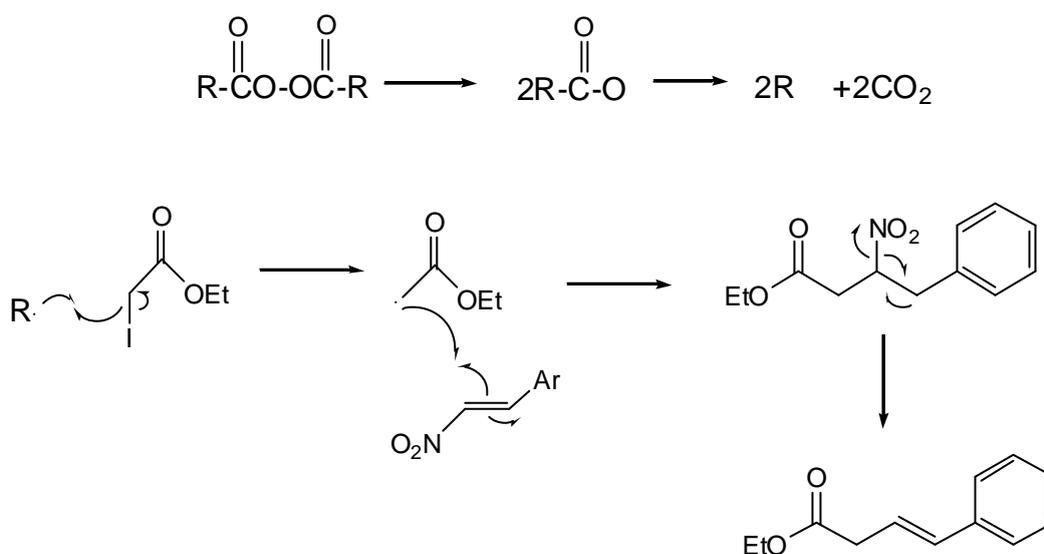
Esquema 17

En presencia de un yoduro de alquilo y bajo las mismas condiciones se pueden adicionar otro tipo de grupos alquilo simples.³¹ El trietilboro genera un radical etilo (Esquema 18), el cual reacciona con el yoduro de alquilo (R-I) para producir el radical alquilo **53**. Este último radical se adiciona sobre el carbono del doble enlace que soporta al grupo nitro de **49**. El nuevo radical **54** expulsa al grupo nitro dando, de esta manera, el producto de adición **52**.



Esquema 18

Recientemente Miranda y col. informaron que este tipo de procesos también se puede llevar a cabo a partir de α -yodoacetatos utilizando peróxido de dilaurilo en reflujo con dicloroetano. En este caso el radical generado por la fragmentación térmica del peróxido, abstrae el átomo de yodo generando un radical α -acetilo. Dicho radical se adicionó a la doble ligadura generando un nuevo radical que expulsó el grupo nitro (Esquema 19).



Esquema 19

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los objetivos de la Química Orgánica es desarrollar metodologías que se lleven a cabo en condiciones suaves neutras y ambientalmente limpias, para preparar moléculas que puedan de alguna forma realizar funciones importantes.

Algunos métodos clásicos continúan usándose ampliamente, pero existe la necesidad de encontrar procedimientos nuevos capaces de proporcionar alternativas más selectivas y reacciones que se realicen en condiciones particularmente suaves.

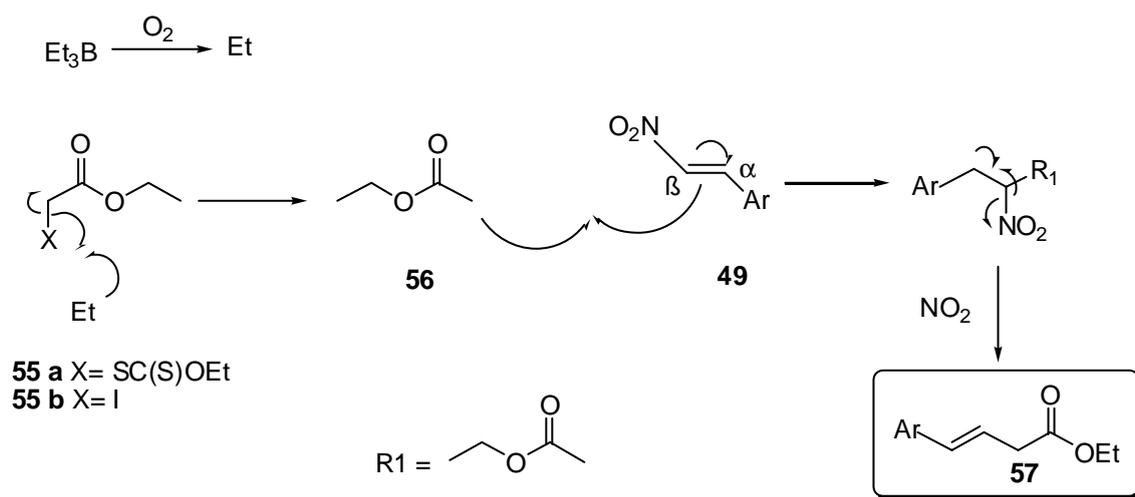
Los (E)- β -Alquilestirenos son compuestos importantes en la industria y son comúnmente intermediarios en la síntesis orgánica.

Recientemente Yao y col.^{29, 31} desarrollaron una metodología para preparar varios alquenos geoméricamente puros por una reacción de radicales libres. Estos autores demostraron que el grupo nitro de un nitroestireno puede ser sustituido vía radicales libres por un grupo alquilo. Una de las desventajas de estas reacciones es que se utilizan grandes cantidades de precursores de radicales libres.

Recientemente Miranda y col. demostraron también que los radicales α -alquilo pueden servir también para realizar este tipo de sustituciones.³²

En el presente trabajo se explora el alcance de este proceso de adición/eliminación sobre nitroestirenos a “temperatura ambiente”. El mecanismo de reacción que se propone para esta transformación, se presenta en el esquema 20. Inicialmente el trietilboro se fragmenta homolíticamente y genera un radical etilo. Se espera que este radical abstraiga el átomo de yodo o el xantato y genere un radical α -acetilo **56**, el cual substituirá al grupo nitro de un β -nitroestireno **49** a través de un proceso de adición-eliminación, este radical expulsa al grupo nitro y genera otra vez el doble enlace del alqueno y dióxido de nitrógeno ($\bullet\text{NO}_2$) generando el alquilestireno **57**.

De esta manera se realiza un estudio de esta reacción variando ciertas condiciones, tal es el caso del número de equivalentes de las materias primas, disolventes, tiempo de adición entre otros.



Esquema 20

5. OBJETIVOS

◆ *Objetivo General.*

Estudio de la reacción de sustitución de β -nitroestirenos por radicales electrofílicos, a temperatura ambiente, utilizando Et_3B .

◆ *Objetivos particulares*

1. Preparación de los correspondientes xantatos
2. Preparación de los compuestos derivados del ácido α -iodocarboxílico.
3. Preparación de los β -Nitroestirenos a partir de los aldehídos correspondientes y nitrometano, mediante una condensación de Knoevenagel.
4. Realizar una reacción adición/eliminación entre un estireno y un xantato, así como probar el derivado α -yodo carboxílico correspondiente, variando la cantidad de cada sustrato, así como el tiempo de adición.

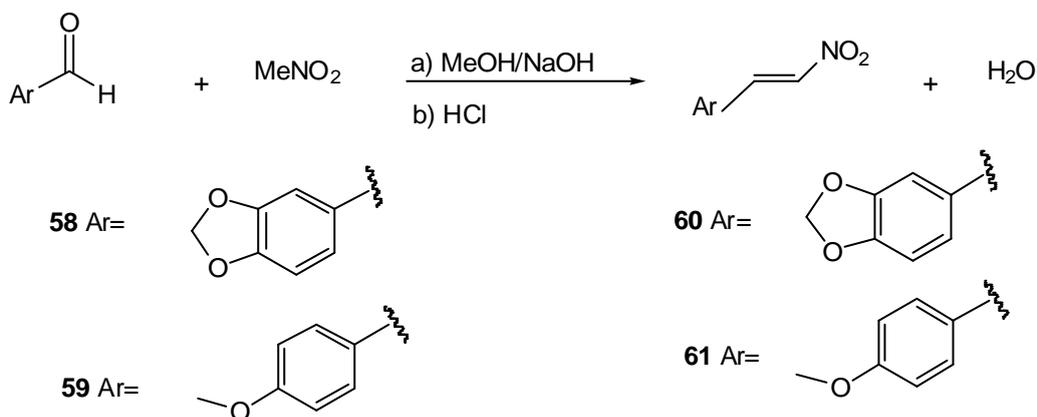
6. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

6.1 SÍNTESIS DE MATERIAS PRIMAS

El presente trabajo está dividido en tres secciones; en la primera de ellas se establece la preparación de los β -Nitroestirenos, en la segunda se establece la preparación de los precursores de radicales libres a utilizar, y en la tercera se lleva a cabo el estudio de la reacción de adición eliminación, vía radicales libres.

1.- Preparación de los β -Nitroestirenos 60 y 61.

En esta parte se realizó la preparación de dos diferentes nitroestirenos utilizando la reacción de Henry, ²¹⁻²³ para lo cual se seleccionaron los siguientes aldehídos aromáticos: 3,4-metilendioxibenzaldehído **58**, 4-metoxibenzaldehído **59**, (Esquema 21).



Esquema 21

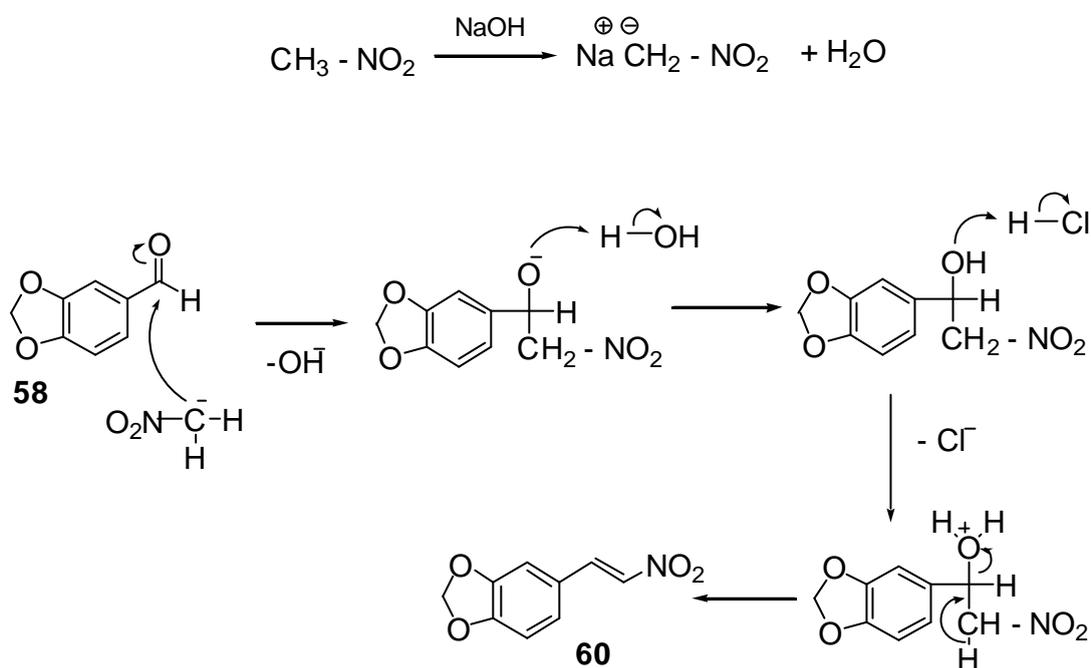
La preparación de los β -Nitroestirenos **60** y **61** se llevó a cabo mediante la condensación entre un aldehído no enolizable y nitrometano, en presencia de una base para generar el nitroaldol, el cual en presencia de ácido se deshidrata para generar la correspondiente nitroolefina (reacción de Henry).

En el esquema 22 se muestra el mecanismo de este proceso a partir del 3,4 – metilendioxi-benzaldehído **58**.

Así, **58** reaccionó con Nitrometano, en presencia de NaOH/MeOH seguido por el tratamiento con HCl para obtener el 3,4-metilendioxi- β -nitroestireno **60**, un sólido de color amarillo, con 48% de rendimiento.

El compuesto **60** presenta las siguientes características espectroscópicas. En IR se observa una banda en 1688 cm^{-1} propia del vinilo, otra banda a 1505 cm^{-1} del grupo nitro y una más a 1250 cm^{-1} del grupo éter. En el espectro RMN de ^1H las señales para este compuesto se presentan como sigue: en 7.93 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno, con una $J = 13.4\text{ Hz}$ que corresponde al hidrógeno de la doble ligadura adyacente al anillo aromático. En 7.47 ppm, una señal doble que integra para un hidrógeno, con una $J = 13.6\text{ Hz}$, que corresponde al otro protón de la doble ligadura adyacente al grupo nitro; en 7.08 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un protón con una $J_1 = 8.0\text{ Hz}$ y otra $J_2 = 1.8\text{ Hz}$, que corresponde al hidrógeno del carbono seis del anillo aromático; en 7.00 ppm, se observa una señal doble que integra para un hidrógeno, con una $J = 1.8\text{ Hz}$, que corresponde al protón del carbono dos del anillo aromático; en 6.87 ppm se observa otra señal que integra para un hidrógeno con una $J = 8\text{ Hz}$, que corresponde al protón del carbono cinco del anillo

aromático, en 6.06 ppm se observa una señal simple que integra para dos hidrógenos, correspondientes al carbono siete del dioximetileno. En la RMN de ^{13}C se observan las siguientes señales en 151(C-4), 149(C-3), 139(C-1), 135(C-6), 127(C-2), 124(C-5), 109(C-8), 107(C-9), 102(C-7). En espectrometría de masas se observa el ión molecular en 197, que corresponde a la masa molecular del compuesto.

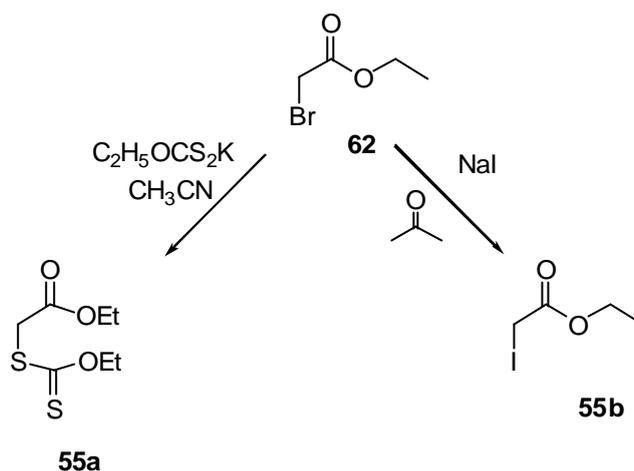


Esquema 22

6.2. Preparación de Precursores de los Radicales Libres.

Con base en los antecedentes, en primera instancia se escogieron a los xantatos y a los yoduros como grupos funcionales precursores, tomando en cuenta que ambos grupos generan radicales libres utilizando trietilboro como iniciador.

Se escogió al bromoacetato de etilo, ya que es comercial y puede sufrir sustituciones fácilmente en el carbono que soporta al bromo. Esto se indica en el esquema 23.



Esquema 23

El bromoacetato de etilo **62** sufre una sustitución nucleofílica, en donde el átomo de bromo fue desplazado por el O-etil xantato de potasio (comercialmente disponible), para generar el correspondiente xantato **55a**. Los yoduros se prepararon a partir del correspondiente α -haloéster.

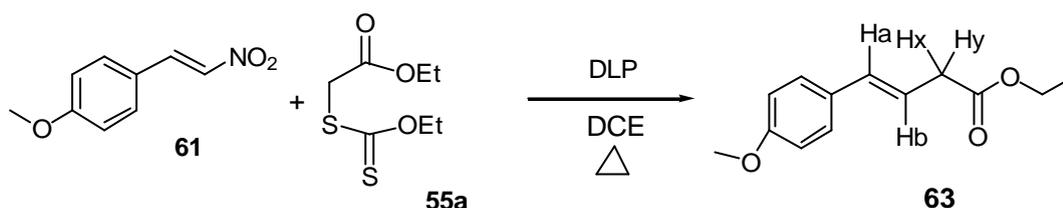
De esta manera, **55a** se preparó a partir de 2-bromoacetato de etilo y del O-etil xantato de potasio, en acetonitrilo. El compuesto **55a** se obtuvo como un aceite de color amarillo con un 82 % de rendimiento. Este compuesto presenta las siguientes características espectroscópicas. En el espectro de RMN- 1H las señales características para este compuesto se presentan como sigue: En 1.31 ppm una señal triple que integra para tres protones, correspondiente a los hidrógenos del metilo del acetato de etilo; en 1.44 una señal triple que integra para

tres protones, correspondiente a los hidrógenos del metilo del xantato, en 2.17 ppm un singulete que integra para dos protones, correspondiente a los hidrógenos del metileno unidos al oxígeno, en 3.91 ppm otro singulete que integra para dos protones que corresponden al metileno unido al azufre, en 4.22 ppm aparece un cuarteto que integra para dos protones que corresponden al metileno del acetato de etilo y finalmente en 4.65 ppm un cuarteto que integra para dos protones correspondientes al metileno del xantato.

La siguiente reacción fue la obtención del 2-yodoacetato de etilo **55b**. El cual se obtuvo como un aceite, con un 65% de rendimiento. Este compuesto presenta las siguientes características espectroscópicas. En el espectro de IR se observan una vibración en 1740 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo del éster. En el espectro de RMN de ^1H las señales características para este compuesto se presentan como sigue: en 1.28 ppm una señal triple con una $J = 7.2\text{ Hz}$, que integra para tres protones correspondientes a los hidrógenos del metilo; en 3.69 ppm una señal simple que integra para dos protones, correspondientes a los dos hidrógenos del metileno adyacente al yodo; en 4.20 ppm un cuarteto con una $J = 7.2\text{ Hz}$ que integra para dos protones correspondientes a los hidrógenos del metileno adyacente al oxígeno. En el espectro de masas se observa el ión molecular en 214.

6.3. Reacciones de Adición-Eliminación Vía Radicales Libres.

Obtenidas las materias primas, por un lado los aceptores de radicales, que son los β -nitroestirenos y por otro los precursores de radicales, se procedió a realizar la reacción de adición del radical libre, generalizando de acuerdo con el esquema 24.



Esquema 24

Inicialmente se colocaron 2 equiv. del nitroestireno **61** y 1 equiv. del xantato **55a** en presencia de 2 equiv. de DLP, el cual se dividió en 8 fracciones que fueron adicionadas en un tiempo de 8 horas, en reflujo de dicloroetano.

Después de transcurridas las 8 horas ya no se observó avance en la reacción por cromatografía en capa fina (ccf) así que se decidió detenerla. Observándose por ccf la formación del producto deseado, identificado por RMN ^1H como **63**. El producto se purificó obteniendo un rendimiento del 20 %.

El compuesto **63**, es un sólido amorfo. Las señales características para este compuesto se presentan como sigue: 5.9 – 7.0 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos, que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático; en 6.45 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno, con una constante de acoplamiento $J = 15.8 \text{ Hz}$, que corresponde al hidrógeno (**H_a**); en 6.11 ppm una señal doble de triples que integra para un hidrógeno, con una constante de acoplamiento $J = 15.6 \text{ Hz}$, que corresponde al hidrógeno (**H_b**); en 3.86 ppm se observa un singulete que integra para tres hidrógenos, correspondientes al metilo del grupo metoxi del anillo. Se observan dos señales doble de dobles, correspondientes a cada uno de los hidrógenos a al

grupo éster ($d_x = 3.20$ ppm; $d_y = 3.22$ ppm), que integra para dos hidrógenos que corresponden al metileno a al éster.

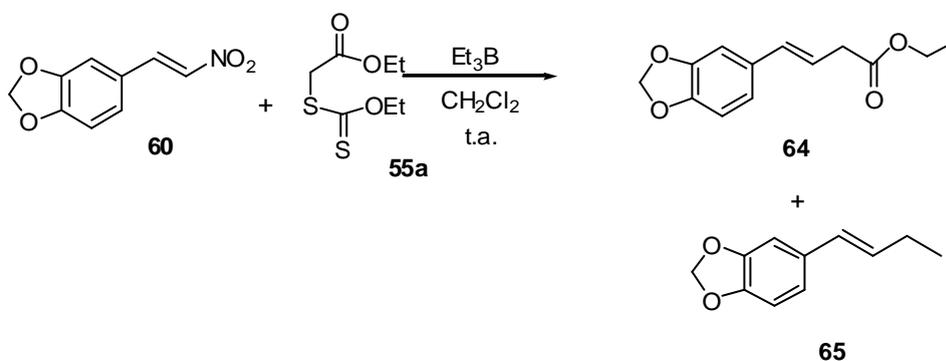
Una vez identificado el producto deseado se procedió a optimizar la reacción debido al bajo rendimiento obtenido. Se realizó una segunda prueba modificando el tiempo de adición del DLP el cual fue de 10 horas, manteniendo los sustratos fijos y el iniciador de radicales, como se muestra en la tabla 3. De esta manera se obtuvo un rendimiento de 19.35 %, observándose los mismos resultados como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3 Adición de radicales α -acetilo **56** a nitroestirenos **61** utilizando como iniciador xantato **55a** y DLP en DCE.

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55a Equiv.	DLP Equiv.	DCE	Tiempo (h)	63 % Rendimiento
1	61	2.0	1.0	2.0	+	8.0	20.0
2	61	2.0	1.0	2.0	+	10.0	19.35

Con el propósito de estudiar el Et_3B como iniciador y llevar a cabo la reacción anterior a temperatura ambiente, se realizaron las siguientes pruebas. En el primer caso se colocó 1.0 equiv. del nitroestireno **60** y 2.0 equiv. del xantato **55a**, en presencia de 1.0 equiv. del Et_3B adicionado en 4 fracciones durante media hora, todo esto en diclorometano, utilizando un sistema abierto. Al finalizar la adición se monitoreo la reacción por ccf observándose, la formación de dos compuestos, los cuales se purificaron e identificaron. Uno de ellos corresponde al producto deseado **64**, el cual se obtuvo con un rendimiento del 12.2 % y el otro compuesto **65** obtenido, es un aceite blanco con un rendimiento del 30.0 %;

identificado por RMN ^1H . Las señales características para este compuesto se presentan como sigue: En 6.0 – 7.0 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para tres hidrógenos, que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático; en 6.29 ppm se observa una señal doble, con una constante de acoplamiento de 15.6 Hz, que integra para un hidrógeno, correspondiente al de la doble ligadura; en 6.09 ppm se observa una señal doble, con un constante de acoplamiento de 15.6 Hz, que integra para un hidrógeno, correspondiente al protón de la doble ligadura adyacente al etilo; en 5.93 ppm se observa una señal simple que integra para dos hidrógenos correspondientes a los del carbono del dioximetileno; en 2.18 ppm se observa un multiplete, que integra para dos hidrógenos, que corresponden al metileno adyacente a la doble ligadura; en 1.06 ppm se observa una señal triple, que integra para tres hidrógenos, que corresponden a los del metilo. Lo anterior se puede explicar mediante el esquema 25.



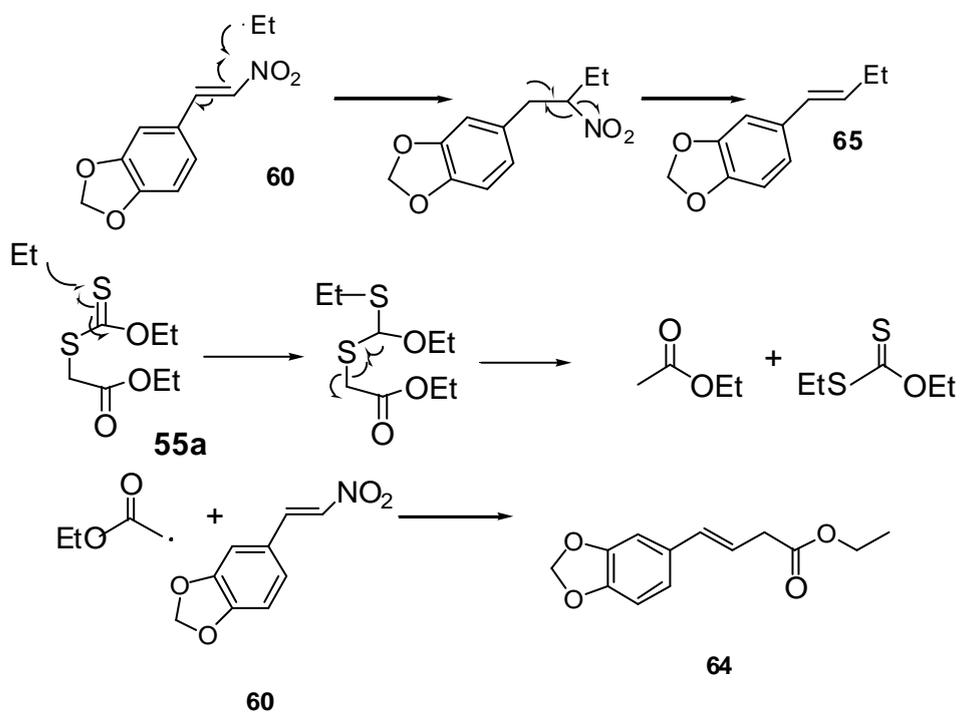
Esquema 25

De acuerdo con el resultado obtenido se procedió a realizar otra prueba prolongando el tiempo de adición a una hora y media para observar si el rendimiento del producto deseado **64** aumentaba, conservando los equiv. del nitroestireno **60**, Xantato **55a**, y del Et_3B en las mismas condiciones de reacción.

Tabla 4 Adición de radicales α -acetilo **56** a nitroestirenos **60** utilizando como iniciador xantato **55a** y Et_3B en CH_2Cl_2 .

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55a Equiv.	Et_3B Equiv.	CH_2Cl_2	Tiempo (h)	64 (%) Rend.	65 (%) Rend.
1	60	1.0	2.0	1.0	+	0.30	12.2	30.0
2	60	1.0	2.0	1.0	+	1.30	12.4	40.71

En este experimento se observa la formación del compuesto no deseado **65** en mayor rendimiento al estireno **64** (como se muestra en la tabla 3). Esto se puede explicar asumiendo que la adición del radical etilo sobre el nitroestireno para formar el radical intermediario y dar el compuesto **65**, es más rápida que la reacción del radical etilo con el xantato **55a** como se observa en el esquema 25 lo cual generaría el radical α -acilo necesario para adicionarse a la doble ligadura del nitroestireno y dar el producto **64**.



Esquema 26

Con la finalidad de seguir estudiando otro tipo de condiciones para mejorar el rendimiento de la adición del radical α -acetilo sobre los nitroestirenos se procedió a colocar 1.5 equiv. de nitroestireno **60**, 1.0 equiv. del Xantato **55a** y 3.0 equiv. del Et_3B (en un tiempo de adición de 3.0 horas) lo anterior en diclorometano, en un sistema abierto. A la reacción se le suministro O_2 con el propósito de obtener una mayor cantidad de radicales α -acetilo. El resultado obtenido fue fallido, asimismo se procedió a realizar otra prueba en la cual se colocaron 1.0 equiv. del nitroestireno **60**, 2.0 equiv. del xantato **55a**, en presencia de 2.0 equiv. de Et_3B (tiempo de adición de 2.0 horas) utilizando CH_2Cl_2 y suministrando O_2 . El resultado fue el mismo que la reacción anterior.

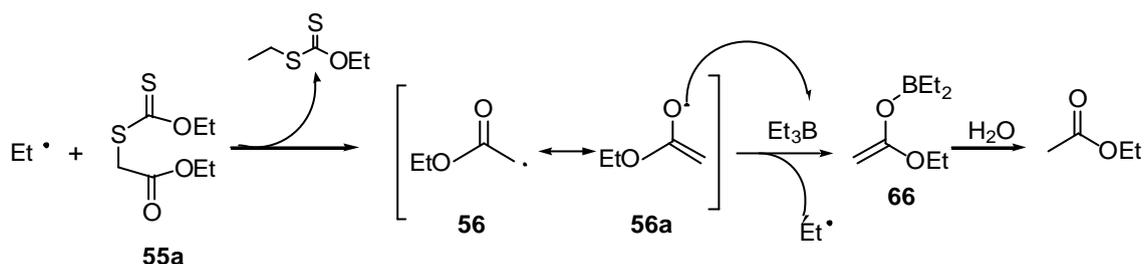
En la prueba 3 se conservó la cantidad de ambos sustratos pero en este caso no se suministro O_2 para comparar si había alguna diferencia con la prueba 2, sin embargo se obtuvieron los mismos resultados. La reacción se comporta de la misma manera que las dos pruebas anteriores, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Adición de radicales α -acetil a nitroestirenos **61** utilizando como iniciador xantato **55a** y Et_3B en CH_2Cl_2 .

No. De ensayos	Sustrato	Equiv.	55a Equiv.	O_2	Et_3B Equiv.	CH_2Cl_2	Tiempo (h)	63 (%) Rendimiento
1	61	1.5	1.0	+	3.0	+	3.0	*
2	61	1.0	2.0	+	2.0	+	2.0	*
3	61	1.0	2.0	-	2.0	+	2.0	*

*Se observó por ccf que el producto se descompone con el tiempo dando una mezcla inseparable de compuestos.

Una posible explicación para los resultados de la tabla 5 es la formación de AcOEt el cual se pudiera formar por el mecanismo descrito en el esquema 27.



Esquema 27

En este esquema se observa que el radical α -acetilo **56** tiene la forma resonante **56a** y puede reaccionar con el Et_3B dando el intermediario **66**, el cual reacciona con agua para obtener acetato de etilo.

Por otra parte se realizaron dos pruebas aumentando la cantidad de xantato **55a** a 4.0 equiv. y conservando la cantidad de nitroestireno **60** (1.0 equiv.) en presencia de 4.0 equiv. de Et_3B durante 3.0 horas en CH_2Cl_2 . Observándose que la reacción se comporta como las anteriores.

La siguiente prueba consistió en aumentar ahora la cantidad de nitroestireno **60** (4.0 equiv.) y disminuyendo la cantidad de xantato **55a** (1.0 equiv.) con 4.0 equiv. de Et_3B durante 2.0 horas en CH_2Cl_2 el resultado fue el mismo que el anterior, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6 Adición de radicales α -acetilo **56** a nitroestireno **60** utilizando como iniciador xantato **55a** y Et_3B en CH_2Cl_2 .

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55a Equiv.	Et_3B Equiv.	CH_2Cl_2	Tiempo (h)	64 (%) Rendimiento
1	60	1.0	4.0	4.0	+	3.0	*
2	60	4.0	1.0	4.0	+	2.0	*

*Se observó por ccf que el producto se descompone con el tiempo dando una mezcla inseparable de compuestos.

Como se muestra en ambas tablas 5 y 6 los resultados son iguales, lo que se explica con el esquema 26.

De acuerdo con los resultados anteriores, se cambió el disolvente a THF, con la finalidad de lograr una quelatación del oxígeno del THF con el átomo de Boro lo cual permitiría que no reaccionara con el radical **56**. Por ello se realizaron 4 pruebas utilizando como disolvente THF. Para la primer prueba se colocaron 1.0 equiv. del nitroestireno **60**, 5.0 equiv. del xantato **55a**, en presencia de Et₃B (3.0 equiv.) durante 0.3 horas, en la siguiente se conservó la cantidad de nitroestireno (1.0 equiv.), se disminuyó la de xantato (4.0 equiv.) con los mismos equiv. de Et₃B, aumentando el tiempo de adición a 1.0 hora. En las siguientes dos pruebas se aumento la cantidad de nitroestireno (3.0 equiv.), disminuyendo todavía más la cantidad de xantato (1.0 equiv.) variando sólo los equiv. de Et₃B que en la tercer prueba se colocan 3.0 y en la cuarta 6.0 equiv. con un tiempo de adición de 1.0 hora. Sin embargo, los resultados fueron negativos como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Adición de radicales α -acetilo **56** a nitroestirenos **60** utilizando como iniciador xantato **55a** y Et₃B en THF.

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55a Equiv.	Et ₃ B Equiv.	THF	Tiempo (h)	64 (%) Rendimiento
1	60	1.0	5.0	3.0	+	0.30	*
2	60	1.0	4.0	3.0	+	1.0	*
3	60	3.0	1.0	3.0	+	1.0	*
4	60	3.0	1.0	6.0	+	1.0	*

*Se observo por ccf que el producto se descompone con el tiempo dando una mezcla inseparable de compuestos.

Como no se tuvo éxito con el THF se decidió cambiar a metanol tomando en cuenta que es más polar que el THF y obtener así una quelatación del átomo de boro.

Siguiendo la misma metodología que las reacciones anteriores, se realizaron dos pruebas más, colocando para ambas 3.0 equiv. de nitroestireno **60**, 1.0 equiv. de Xantato **55a**, en presencia de 3.0 equiv. de Et₃B durante media hora para la primer prueba y 1.0 hora para la segunda. Los resultados fueron fallidos nuevamente como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8 Adición de radicales α -acetilo **56** a nitroestirenos **60** utilizando como iniciador xantato **55a** y Et₃B en MeOH.

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55a Equiv.	Et ₃ B Equiv.	MeOH	Tiempo (h)	64 (%) Rendimiento
1	60	3.0	1.0	3.0	+	0.30	*
2	60	3.0	1.0	3.0	+	1.0	*

*Se observó por ccf que el producto se descompone con el tiempo dando una mezcla inseparable de compuestos.

Finalmente se realizaron las pruebas mostradas en la tabla 9, retomando las condiciones de reacción que habían dado resultados positivos (ver tabla 3), variando así los equiv. de nitroestireno **60**, xantato **55a**, Et₃B y el tiempo de adición, con el propósito de mejorar el rendimiento del producto deseado **64**.

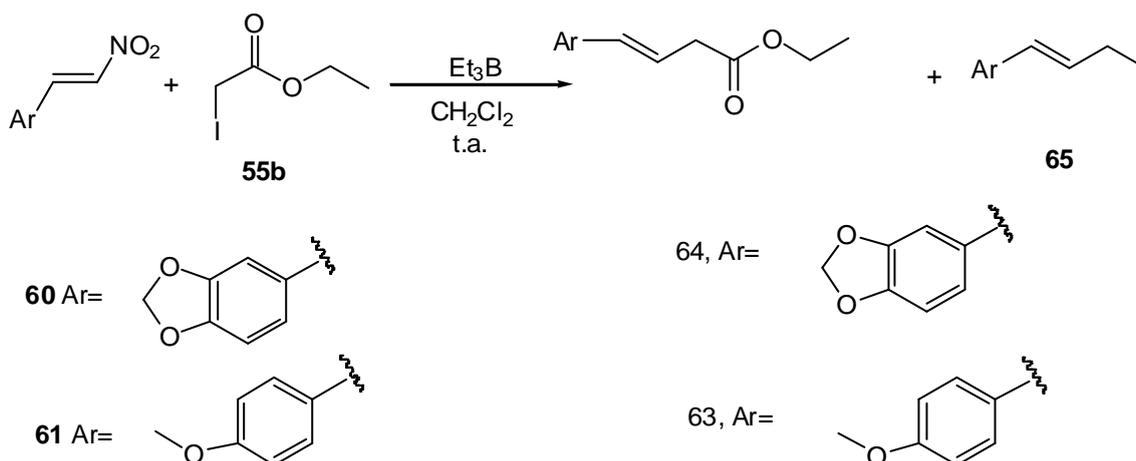
De esta manera las dos pruebas siguientes fueron idénticas ya que se utilizaron 3.0 equiv. del correspondiente nitroestireno **60**, 1.0 equiv. del xantato **55a** y 3.0 equiv. del Et₃B, utilizando así los mismos tiempos de adición. En la primer prueba, por ccf se observa que el producto **64** es no cuantificable, debido a la aparición de otros subproductos, asimismo en la segunda prueba se obtuvo un

rendimiento del 11.35 %. Para la tercera prueba, se aumentaron los equiv. del nitroestireno **60** (4.0) conservando los equiv. del xantato **55a** (3.0 equiv.), del Et₃B (3.0 equiv.) y el tiempo de adición (1.0 hora), obteniendo el mismo resultado como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9 Adición de radicales α -acetilo **56** a nitroestirenos **60** utilizando como iniciador xantato **55a** y Et₃B en CH₂Cl₂.

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55a Equiv.	Et ₃ B Equiv.	CH ₂ Cl ₂	Tiempo (h)	64 (%) Rendimiento
1	60	3.0	1.0	3.0	+	0.30	No cuantificado
2	60	3.0	1.0	3.0	+	1.0	11.35
3	60	4.0	1.0	3.0	+	1.0	7.04

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos al utilizar el xantato **55a** como precursor de radicales libres, se decidió cambiar el precursor utilizando yodoacetato de etilo con el propósito de mejorar el rendimiento del producto **64**.



Esquema 28

De esta manera se comenzó realizando dos pruebas en las cuales se utilizó 1.0 equiv. del correspondiente nitroestireno **60**, 5.0 de yodoacetato de etilo **55b** y 3.0 de Et₃B, en diclorometano como disolvente. La única fuente de variación fue el tiempo de adición, que en el primero fue de 2.0 horas y en el segundo de 10 horas. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 10. En la primera prueba el producto **63** no fue cuantificado y en la segunda prueba se observa un aumento del rendimiento, comparado con todos los resultados anteriores.

Tabla 10. Adición de radicales α -acetilo **56** a nitroestirenos **60** utilizando como iniciador yodoacetato de etilo **55b** y Et₃B en CH₂Cl₂.

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55b Equiv.	Et ₃ B Equiv.	CH ₂ Cl ₂	Tiempo (h)	63 (%) Rendimiento
1	60	1.0	5.0	3.0	+	2.0	No cuantificado
2	60	1.0	5.0	3.0	+	10.0	19.51

Estos resultados nos llevaron a realizar otras cuatro pruebas en las cuales se conservo la cantidad de nitroestireno **60** (1.0 equiv.), aumentando los equiv. del yodoacetato de etilo **55b**, los equiv. de Et₃B (4.0 equiv.) y para cada una de las pruebas, diferentes tiempos de adición como se muestra en la tabla 11. Los resultados obtenidos muestran que en el caso de la prueba 1 y 2 son iguales a los obtenidos en la tabla 2, pero en la prueba 3 y 4 se tiene un cambio significativo, aunque entre ellas y de acuerdo al tiempo de adición no es muy significativo el resultado, sin embargo en la prueba 4 se tiene un rendimiento del 32.45%.

Tabla 11. Adición de radicales α -acetilo **56** a nitroestirenos **60** y **61** utilizando como iniciador yodoacetato de etilo **55b** en CH_2Cl_2 .

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55b Equiv.	Et_3B Equiv.	CH_2Cl_2	Tiempo (h)	% Rendimiento
1	60	1.0	10.0	4.0	+	0.30	13.15 (63)
2	61	1.0	10.0	4.0	+	1.0	10.0 (64)
3	61	1.0	10.0	4.0	+	1.30	28.07 (64)
4	61	1.0	10.0	4.0	+	3 h	32.45 (63)

Por último se realizaron dos pruebas más conservando los equiv. del nitroestireno **60** y **61**, aumentando los equiv. del yodoacetato de etilo **55b** (20 equiv.) y con tiempos de adición utilizados en las pruebas anteriores (1 y 3), en diclorometano. Finalmente los resultados obtenidos como se muestran en la tabla 12 son similares a los presentados en la tabla 11.

Tabla 12. Adición de radicales α -acetilo **55** a nitroestirenos **60** y **61** utilizando como iniciador yodoacetato de Etilo **55b** en CH_2Cl_2 .

No. De pruebas	Sustrato	Equiv.	55b Equiv.	Et_3B Equiv.	CH_2Cl_2	Tiempo (h)	% Rendimiento
1	60	1.0	20.0	4.0	+	0.3	25.43 (64)
2	61	1.0	20.0	4.0	+	1.30	30.0 (63)

7. CONCLUSIONES

- ✓ Se prepararon los precursores de radicales libres (un xantato y un yoduro) en rendimientos cuantitativos mediante reacciones simples de sustitución nucleofílica a partir de materias primas asequibles.
- ✓ Se prepararon los respectivos nitroestirenos mediante una metodología de condensación (Reacción de Henry), a partir de materias primas comercialmente asequibles como son los aldehídos aromáticos y nitrometano en presencia de una base, para posterior deshidratación del nitroaldol.
- ✓ Se encontró que la reacción de sustitución vía radicales libres del grupo nitro se puede realizar a temperatura ambiente, pero solo se obtienen rendimientos bajos y es necesario utilizar un exceso del yodoacetato de etilo **55b**.
- ✓ La reacción con el xantato **54a**, es menos eficiente.
- ✓ Las reacciones de adición/eliminación utilizando como disolventes THF y Metanol no procedieron.

8. PARTE EXPERIMENTAL

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (ccf), utilizando cromatofolios de Aluminio de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck y luz ultravioleta como revelador, proveniente de una lámpara de UV Spectroline de onda corta.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna, empleando gel de sílice de 230-400 mallas de Merck, como fase estacionaria y como eluyente hexano y posteriormente se utilizaron sistemas de elución de diferentes proporciones hexano-acetato de etilo, hexano-acetato de etilo-diclorometano .

Los puntos de fusión informados fueron determinados en un aparato Fisher-Johns, estan dados en grados Celsius (°C) y no están corregidos.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón de 200 MHz, fueron determinados en un equipo Varian Gemini FT 200^a, empleando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃), utilizando como referencia interna tetrametilsilano. El desplazamiento químico (δ) esta dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

s = singulete

d = doblete

t = triplete

q = cuadruplete

m = multiplote

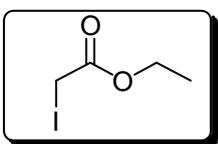
dd =doble de dobles

dt = doble de triples

Los disolventes y materias primas fueron grado reactivo Aldrich y fueron utilizados tal como se recibieron.

8.1 Metodología general para la síntesis de los derivados de ácidos α -yodocarboxílicos.

En un matraz redondo de 25 mL, equipado con barra magnética, se colocó 1.0 equiv. del bromuro correspondiente, se agregó acetona (20 mL por 1 g del bromuro), se adicionaron 2.0 equiv. de yoduro de sodio y se dejó en agitación durante 2 a 3 horas a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N_2 . Una vez finalizada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en AcOEt (50 mL por 1 g de bromuro), se lavó primero con agua (50 mL por 1 g del bromuro), posteriormente con disolución de tiosulfato de sodio al 10 % (50 mL por 1 g del bromuro). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como fase de elución hexano:acetato de etilo (98:2).



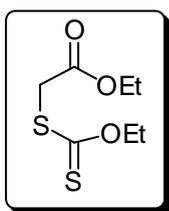
YODOACETATO DE ETILO

Conforme a la metodología anteriormente descrita, se mezclaron 2.0 g del bromoacetato de etilo (1.40 mL, 16.32 mmol, 1.0 equiv.), 4.89 g de yoduro de sodio (32.64 mmol, 2.0 equiv.) en 40 mL de acetona anhidra. Se obtuvieron 2.25 g como un aceite ligeramente amarillo (rendimiento 65%).

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H).

8.2 Metodología General para la síntesis de los xantatos.

En un matraz redondo de 25 mL equipado con barra magnética se colocó 1 equiv. del cloruro correspondiente, se adicionaron 1.1 equiv. Oetil xantato de potasio. Se dejó en agitación por 2 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se disolvió en AcOEt (50 mL por 1 g del bromuro), se lavó con agua (50 mL por 1 del bromuro), se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por columna de silica gel en un sistema hexano:acetato de etilo.



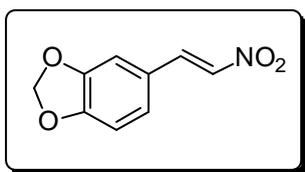
XANTATO DEL ACETATO DE ETILO.

Conforme a la metodología anteriormente descrita, se mezclaron 2.0 g del bromoacetato de etilo (1.40 mL, 16.32 mmol, 1.0 equiv.), 2.11 g de Oetil xantato de potasio (13.17 mmol, 1.1 equiv) en 20 mL de acetonitrilo. Se obtuvieron 1.24 g como un aceite ligeramente amarillo (rendimiento 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) d: 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H).

8.3 Metodología para la síntesis de los β -Nitroestirenos.

En un matraz de 25 mL de 2 bocas, equipado con embudo de adición y barra magnética. Se colocó 1 equiv. de nitrometano, 1 equiv. del aldehído y metanol (1.5 mL por gramo de aldehído). Por separado se disolvió 1 equiv. de hidróxido de sodio en agua (2.4 mL por gramo), se enfrió en baño de hielo y se colocó la solución en el embudo de adición. Se adicionó lentamente la disolución de hidróxido de sodio a la disolución de nitrometano y aldehído, de tal manera que la temperatura de la mezcla se mantuvo entre 10-15 °C. Un precipitado blanco empezó a formarse, y la agitación empezó a dificultarse, se agregó metanol (10% adicional). Se dejó agitar por 15 minutos y se adicionó agua (16.6 mL por gramo de hidróxido de sodio), se enfrió la mezcla por debajo de los 5 °C. Esta disolución se adicionó lentamente a una disolución de ácido clorhídrico 4 M (8.5 mL por gramo de NaOH). Un precipitado cristalino amarillo, empezó a formarse tan pronto la disolución alcalina se mezcló con el ácido. Una vez que se adicionó toda la disolución alcalina al ácido, se dejó agitar durante 5 minutos. El precipitado formado se filtró a vacío, sobre papel filtro. Se lavaron los cristales con agua destilada hasta eliminar los bromuros. Se dejó secando toda la noche a presión reducida para analizar por ccf, se llevó a cabo una percolación del producto sobre gel de sílice, usando como eluyente mezcla de hexano acetato de etilo 5:5.

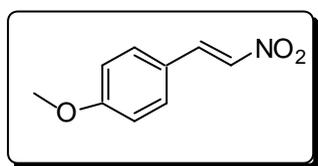


5-[(Trans)-2-nitrovinil]benzo(d)[1,3] dioxolano.

Conforme a la metodología anteriormente descrita, se hizo reaccionar 2.0 g de piperonal (13.32 mmol, 1.0 equiv), 0.813 g de nitrometano (0.721 mL, 13.32, 1.0 equiv), en 3 mL de

metanol; 0.532 g de hidróxido de sodio (13.32 mmol, 1.0 equiv) en 1.2 mL de agua. Una vez formado el nitroaldol se adicionó más agua, 8.8 mL de agua y posteriormente esta disolución se adicionó a 4.5 mL de HCl 4 M. Se obtuvo 1.41 g de un sólido cristalino ligeramente amarillo (48% de rendimiento) con un punto de fusión de 162-164 °C (Literatura 162 °C).¹⁹

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) d 6.06 (s, 2H, C-7), 6.87 (d, J = 8 Hz, 1H, C-5), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H, C-9), 7.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H, C-8).



1-metoxi-4-[(Trans)-2-nitrovinil] benceno

Conforme a la metodología anteriormente descrita, se hicieron reaccionar 2.0 g de 4-metoxibenzaldehído (14.70 mmol, 1.0 equiv), 0.897 g de nitrometano (0.8 mL, 14.70, 1.0 equiv), en 3 mL de metanol; 0.587 g de hidróxido de sodio (14.70 mmol, 1.0 equiv) en 1.4 mL de agua. Una vez formado el nitroaldol se adicionó más agua, 9.7 mL de agua y posteriormente esta disolución se adicionó a 5 mL de HCl 4 M. Se obtuvo 1.71 g de un sólido cristalino ligeramente amarillo (50% de rendimiento) con un punto de fusión de 86-87 °C .

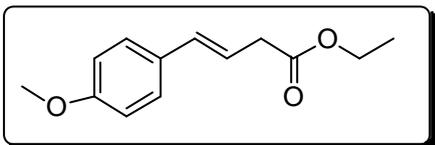
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) d 3.87 (s, 3H, C-4), 6.95 (d, J= 8.8 Hz, 1H) 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J= 13.6, C-8), 7.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H, C-7).

8.4 Metodología general para la síntesis de los productos de adición/eliminación vía radicales libres.

Método A: En un matraz de 10 mL de 1 boca equipado con una barra magnética se hicieron reaccionar 1.0 equiv. del xantato, 2 equiv. del correspondiente nitroestireno y DCE (2 ml/mmol). Se colocó el sistema a reflujo por 10-15 minutos eliminar el aire de la disolución. Se procedió adicionar el DLP (2.0 equiv.) en fracciones (aproximadamente 8 fracciones), en intervalos de 1.5 horas. Una vez que se ha consumido todo el DLP, se monitoreó la reacción por ccf; si aún se observan restos de yoduro o xantato, se agrega un exceso de DLP (0.2-0.4 equiv). Una vez finalizada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por columna de gel de sílice usando como sistema de elución hexano:acetato de etilo (9:1).

Método B: En un matraz de 10 mL de 1 boca equipado con una barra magnética se hicieron reaccionar 1.0 equiv. del xantato, 2 equiv. del correspondiente nitroestireno y CH_2Cl_2 (0.25 mmol/mL), se colocaron en un sistema abierto a temperatura ambiente. Se procedió a adicionar el Et_3B , se monitoreo la reacción por ccf. Una vez finalizada la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por columna de gel sílice usando como sistema de elusión hexano:acetato de etilo (98:2).

Método B': Es la misma metodología, cambiando el xantato por el yoduro.



4-(4-metoxi-fenil)-but-3-enoato de etilo.

Conforme a la metodología anteriormente descrita, se hizo reaccionar 0.15 g de 1-metoxi-4-[(Trans)-2-nitrovinil] benceno (0.837 mmol, 1.0 equiv), 1.79 g del yodoacetato de etilo (8.379 mmol, 10.0 equiv) y 3.35 mL de trietilboro (3.35 mmol, 4.0 equiv) en 2 mL de CH_2Cl_2 . Se obtuvieron 0.032 g (32% Rendimiento), como un aceite transparente.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) d 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.22 (dd, $J = 1.2, 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.15 (dt, $J = 7.2, 15.6$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

9. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Smit, B. M.; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*. **2001**, Ed. Wiley-Interscience. pp 218.
- ² Smit, B. M.; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*. **2001**, Ed. Wiley-Interscience. pp. 238-239.
- ³ Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of carbon-carbon bonds*; Pergamon: Oxford, 1988.
- ⁴ Gupta, V.; Kahne, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 591.
- ⁵ Fossey, J. Lefort, D. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley, Masson, Paris, 1995. pp 105.
- ⁶ Smit, B. M.; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*. **2001**, Ed. Wiley-Interscience. pp. 245-246.
- ⁷ Kujimori, J. *Organic Peroxides*; Ando, W., Ed; J. Wiley & Sons: Chichester, 1992; cap. 7, pp 319-385.
- ⁸ Waits, H. P.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1911.
- ⁹ Engel, P. S. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 99.
- ¹⁰ Chen, Y. J.; Lin, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33,1749.
- ¹¹ Suginome, H. En Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, (Eds. P.-S. Song, W. M. Horspool), CRC, Florida, 1995, pag. 824.
- ¹² Minisci, F. *Acc. Chem. Rev.* **1975**, 8, 165.
- ¹³ Shafer, H. J. *Angew.Chem.Int. Ed. Engl.***1981**, 20,119.
- ¹⁴ Zavitsas, A. *J. Chem. Ed.* **2001**.78, 417.
- ¹⁵ Renaud, P., Sibi, M. P. "Radicals in Organic Synthesis; Volume 1; Basic Principles"; Wiley-VCH, New York-Chichester. **2001**, Vol 1.
- ¹⁶ Heinz, G. V.; Merenyl, R.; Lucien, S., Jancusek, Z. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 917.
- ¹⁷ Murakata, M.; Jono, T.; Mizuno, Y.; Hocino, O.J. *Am. Chem.Soc.* 1997, 119, 11713.
- ¹⁸ (a) Perchyonok, V. T.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5437. (b) Yamamoto, Y.; Onuki, S.; Yumato, M.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 421. (c) Sire, Q. B.; Saunier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1397. (d) Hayashi, Y.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 63. (e)

Molander, G. A.; Mckie, J. A. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 872. (f) Molander, G. A. McWilliams, J.C.; Noll, B. C. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1265. (g) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29.

¹⁹ Laufer, A. H.; Fahr, A. *Chem. Rev.* **2003**, 104, 6.

²⁰ Wade, L.G. "*Organic Chemistry*", Prentice-Hall, New Jersey **1999**.

²¹ (a) March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure," 4th. Edn Wiley-Interscience, New York. 1992.

²² Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis: Structure and Mechanism*; University Press: Cambridge, **1974**, pp 6-8.

²³ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672-685.

²⁴ Aldabbagh, F.; Bowman, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7937-7940.

²⁵ Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 10 1759-1762.

²⁶ (a) Nitroalcanos y nitroalquenos en Síntesis. *Tetrahedron.* **1990**, 46, 7313. (b) Barrett, A. G. M. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 95.

²⁷ (a) Kholer, E. P.; Stone, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52 761; (b) Buckley, G. D. *J. Chem Soc.* **1947**, 1494; (c) Buckley, G. D.; Ellery, E. J. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1497; (d) Ashwood, M. S.; Bell, L. A.; Houghton, P. G.; Wright, S. H. B. *Synthesis* **1988**, 379; (e) Yao, C.-F.; Chen, W.-W.; Lin, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6399; (f) Yao, C.-F.; Kao, K.-H.; Liu, Y.-M.; *Tetrahedron* **1988**, 54, 791; (g) Liu, J.-T.; Lin, W.-W.; Jang, J.-J.; Liu, J.-Y.; Yan, M.-C.; Hung, C.; K.-H.; Wang, Y.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7115.

²⁸ Furniss, S. B.; Hannaford, J. A.; Smith, P. W. G.; Tatchell, R. A. *Vogel's Textbook of practical organic chemistry. Ed. Longman Scientific & Technical.* 1989, página 1035.

²⁹ Yao Ching-Fa, Y.; Cheng-Ming, C.; Ju-Tsung. *L.J. Org. Chem.* **1998**, 63. 719-722.

³⁰ K. Oshima, K.; Uchimoto, K. *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan*, **1989**, 47, 40.

³¹ C.-T.; Liu, J.-T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42. 6147-6150.

³² García, A. T.; Cruz A.R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2085.