



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

***ESTUDIO DE LA REGIOSELECCIÓN EN REACCIONES DE CICLACIÓN  
INTRAMOLECULAR SOBRE ÓXIDOS DE [1,3,2]DIOXATOLANOS***

***TESIS***

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO**

**PRESENTA**

**ADRIÁN VÁZQUEZ SÁNCHEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**2009**



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:** PROFESORA: MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO  
**VOCAL:** PROFESOR: CARLOS ANTONIO RIUS ALONSO  
**SECRETARIO:** PROFESOR: JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA  
**1ER. SUPLENTE:** PROFESOR: MARÍA DE LOS ÁNGELES OLVERA LEÓN  
**2° SUPLENTE:** PROFESOR: GUILLERMINA YAZMÍN ARELLANO SALAZAR

**EL TRABAJO AQUÍ PRESENTADO FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO 225 DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

**DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA**

**ASESOR DEL TEMA**

**M. EN C. JESÚS ARMANDO LUJÁN MONTELONGO**

**SUPERVISOR TÉCNICO**

**ADRIÁN VÁZQUEZ SÁNCHEZ**

**SUSTENTANTE**

---

---

## **AGRADECIMIENTOS**

**ANTES QUE NADA Y AL FINAL DE TODO SIEMPRE AGRADECERÉ A MARTHA, MI MADRE, A QUIEN LE DEBO NO SOLO EL HABERME DADO LA VIDA... GRACIAS POR CUIDAR DE MÍ, POR APOYARME, POR TRATAR DE ENTENDERME Y SOBRE TODO POR ACEPTARME A PESAR DE TODO. TODOS MIS PEQUEÑOS LOGROS SIEMPRE ESTARÁN DEDICADOS A TI...**

**A JORGE, MI PADRE QUIEN HACE MUCHO DECIDIÓ TOMAR UN GRAN RIESGO Y SOBRE TODO UNA GRAN RESPONSABILIDAD. GRACIAS POR TENER FE EN MÍ Y POR TODO EL APOYO DE UNA U OTRA FORMA BRINDADO. EN GRAN MEDIDA HOY ESTOY AQUÍ GRACIAS A TI.**

**A MIS HERMANAS ELSA Y NOEMÍ POR EL GRAN CARIÑO Y APOYO QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO, AUNQUE EN MUCHAS OCASIONES NO SEPA RECIBIRLO... SIEMPRE SERÁN UN GRAN PILAR DE MI VIDA.**

**A MIS SOBRINOS DANIELA Y JORGE LUIS, PORQUE ME DAN ESPERANZA Y ÁNIMO PARA CREER QUE AÚN HAY COSAS POR LAS QUE VALE LA PENA DARLO TODO.**

**A MI HERMANO DE PROFESIÓN, PARA MÍ EL YA DR. JESÚS ARMANDO LUJÁN MONTELONGO. CON QUIEN COMPARTÍ MUCHÍSIMO MÁS QUE UNA MESA DE TRABAJO EN UN LABORATORIO. GRACIAS POR TODO EL APOYO BRINDADO, POR LA INVALUABLE AYUDA SIN LA CUAL HUBIERA SIDO MUCHO MÁS DIFÍCIL LLEGAR AL PUNTO DONDE ESTOY AHORA. NO TENGO PALABRAS PARA AGRADECER POR TODOS LOS CONOCIMIENTOS COMPARTIDOS TANTO DE QUÍMICA COMO DE VIDA. SIN DUDA UNO DE LOS MÁS IMPORTANTES RESPONSABLES DE MI FORMACIÓN PROFESIONAL.**

**AL DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA NO SOLO POR SER MI TUTOR Y PERMITIRME TRABAJAR EN SU GRUPO DE LABORATORIO. SINO POR SER UN GRAN PROFESOR PERO SOBRE TODO UN AMIGO. GRACIAS POR TODAS ESAS LECCIONES DE VIDA Y ESAS PLÁTICAS TAN ENRIQUECEDORAS. POR ESCUCHARME CUANDO LO NECESITABA Y SIEMPRE DARME UN PUNTO DE VISTA OBJETIVO Y CONSTRUCTIVO.**

**A LA DRA. MARTHA ALBORES POR SUS APRECIABLES OBSERVACIONES PARA LA CORRECCIÓN DE ESTE TRABAJO ASÍ COMO AL DR. CARLOS RIUS POR SU INVALUABLE AYUDA CON LA OBTENCIÓN DE LOS CÁLCULOS REALIZADOS ASÍ COMO POR SUS CONSEJOS Y OBSERVACIONES LAS CUALES ME AUXILIARON MUCHO PARA PODER COMPLETAR ESTE ESCRITO.**

**AL BUEN BETO POR BRINDARME SU CALIDEZ INIGUALABLE DE SER HUMANO Y PORQUE EN MÁS DE UNA OCASIÓN ME HA SACADO DE ALGÚN APURO... SIN DUDA UNA DE LAS PERSONAS A LAS CUALES LES DEBO EN BUENA MEDIDA LA CULMINACIÓN DE MI PROYECTO.**

---

---

***A ARIEL QUIEN MÁS QUE UN COMPAÑERO SIEMPRE ME HA TRATADO COMO UN HERMANO. A QUIEN TAMBIÉN LE DEBO MÁS DE UN FAVOR. GRACIAS POR TODO EL APOYO Y POR ESAS INIGUALABLES FRASES LLENAS DE VERDAD Y DE REFLEXIÓN...***

***A TODOS LOS AMIGOS QUE "NUNCA TUVE" PERO QUE SIEMPRE ESTUVIERON AHÍ EN DIFERENTES ETAPAS DE MI VIDA, RIENDO, ESCUCHÁNDOME, REGAÑÁNDOME, APOYÁNDOME, ENSEÑÁNDOME... A PABLO MEDRANO, RICARDO ALCOGER, GILBERTO AVENDAÑO, DANIEL OSORIO, SALVADOR ORTUÑO, NARE DÍAZ... Y MIS "COMPAS" DE HOY EN DÍA ARMANDO OSORIO Y "JUANETE" OSORIO. NUNCA PODRÉ DEVOLVERLES TODO LO QUE CADA UNO HIZO POR MÍ. GRACIAS INFINITAS.***

***A TODOS AQUELLOS INTEGRANTES DE MI FAMILIA QUE HAN ESTADO AL TANTO DE MÍ Y SIEMPRE ME HAN APOYADO.***

***A TODA LA FAMILIA VIRGILIO QUIENES DURANTE MUCHO TIEMPO ME BRINDARON SU AMISTAD, SU COMPENSIÓN Y SU APOYO. MI MÁS GRANDE AGRADECIMIENTO Y ADMIRACIÓN, SIEMPRE SERÁN DE LAS PERSONAS MÁS IMPORTANTES EN MI VIDA.***

***A TODOS AQUELLOS QUE HE TENIDO LA FORTUNA DE CONOCER A LO LARGO DE MI VIDA Y CON QUIENES HE PODIDO COMPARTIR AUNQUE SEA UN INSTANTE DEL TIEMPO SERÍA INÚTIL TRATAR DE NOMBRARLOS A TODOS. COMPAÑEROS DE ESCUELA, DEL DEPORTE, DE DIVERSIÓN, Y DE MUCHO MÁS... GRACIAS POR SU COMPAÑÍA Y POR SU APOYO.***

***A TODOS AQUELLOS QUE DE UNA U OTRA FORMA CONTRIBUYERON AL DESARROLLO DE ESTE PROYECTO. A TODOS LOS INTEGRANTES DE LA USAI SIN CUYA INVALUABLE AYUDA SERÍA IMPOSIBLE LOGRAR QUE LOS PROYECTOS LLEGARAN A SU CULMINACIÓN. A LOS ENCARGADOS DE E.M., MARGARITA GUZMÁN VILLANUEVA Y GEORGINA DUARTE LISCI, DE IR, MARICELA GUTIÉRREZ FRANCO, DE RMN, ROSA I SELA DEL VILLAR MORALES Y NURIA ESTURAU ESCOFET, DE A.E., VÍCTOR HUGO LEMUS NERI Y ESPECIALMENTE A NAYELI LÓPEX BALBIAUX CON QUIEN ADEMÁS TUVE LA GRAN SUERTE DE TRABAJAR EN UN SALÓN DE CLASES Y QUIEN SIEMPRE ME HA BRINDADO SU AMISTAD.***

***FINALMENTE A TI... LA ÚNICA PERSONA QUE HE AMADO EN MI VIDA, A QUIEN LE DEBO TANTO QUE NO PODRÍA PAGARLO NUNCA. EN BUENA MEDIDA EL DESARROLLO DE ESTE PROYECTO FUE GRACIAS A TI, POR TRANSMITIRME ESAS GANAS DE TRABAJAR, DE LUCHAR, DE NUNCA RENDIRSE, SIEMPRE TE ADMIRÉ POR ESO. GRACIAS POR TODOS LOS MOMENTOS INCREÍBLES QUE PASÉ A TU LADO, POR EL APOYO, LA CONFIANZA Y MUCHO MÁS. PERO SOBRE TODO GRACIAS POR HABERME PERMITIDO CONOCER Y QUERER A LA GRAN PERSONA QUE SIEMPRE FUISTE. DEFINITIVAMENTE MI VIDA SE DIVIDE ANTES Y DESPUÉS DE TI, MUCHAS GRACIAS POR ELLO... Y UNA VEZ MÁS PERDÓN...***

---

**DEDICADO A LA MEMORIA DE SALVADOR PANIAGUA Y ÁNGEL  
SÁNCHEZ, DOS DE LOS HOMBRES MÁS ADMIRABLES QUE HE  
CONOCIDO Y QUE MÁS HE QUERIDO...**

*El verdadero amante de la vida es el científico, pues es el único que se  
ocupa de descubrir sus misterios...*

## **INDICE**

**Introducción**

**Antecedentes**

**Objetivo e hipótesis**

**Esquema general de síntesis**

**Discusión de resultados**

**Conclusiones**

**Parte experimental**

**Bibliografía**

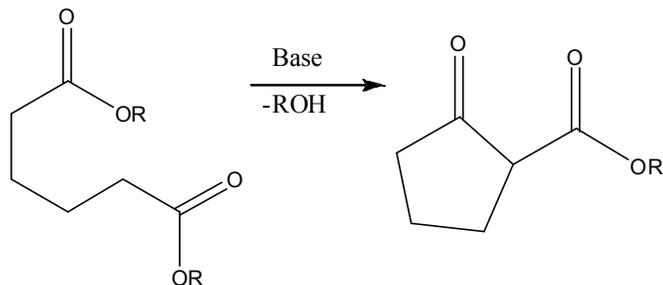
# **Introducción**

Una de las principales tareas de la química orgánica, es la sistematización en la construcción de diversas moléculas ya sea con un interés general o particular<sup>1</sup>. Para realizar esta tarea, la química orgánica se vale de numerosas reacciones de diversos tipos dependiendo el objetivo que se pretenda conseguir finalmente.

Al diseñar una ruta de síntesis para un producto específico, los químicos orgánicos cimientan sus propuestas basándose en reglas de reactividad bien conocidas. Existen innumerables casos donde dichas reglas pueden no cumplirse por completo<sup>2</sup>, lo que da lugar a la formación de productos que en principio no son esperados, e inclusive este efecto puede llevar a la no obtención de los compuestos planteados inicialmente como objetivos. Es justo en este punto donde radica la importancia de estudiar a fondo la reactividad de los diferentes grupos funcionales, porque ello nos permitirá tener mayor certeza a la hora de diseñar posibles rutas de síntesis, así mismo nos da la oportunidad de sortear con mayor facilidad los problemas que pudieran presentarse en el camino al llevar a cabo dichas metodologías.

Este conocimiento acerca de la reactividad que llevan a cabo diferentes grupos funcionales, toma particular importancia en el campo de la síntesis de productos naturales, ya que en ocasiones las moléculas de este tipo pueden presentar estructuras con numerosos sitios de reacción en competencia ante una reacción específica, o bien presentan grupos que son susceptibles a llevar reacciones colaterales no deseadas a la hora de desarrollar una ruta sintética.

Una gran parte de las reacciones utilizadas en la construcción de moléculas orgánicas involucra reacciones del tipo intramolecular, donde los grupos que reaccionan químicamente para dar lugar a la formación de nuevas estructuras, están presentes en la misma molécula<sup>3</sup>. Dichas reacciones intramoleculares tienen ciertas generalidades que las diferencian de las reacciones intermoleculares. Las reacciones intramoleculares ocurren mucho más rápido que las reacciones intermoleculares, esto debido, en principio a la mayor proximidad de los grupos funcionales dentro de la misma molécula<sup>4a</sup>. Esta característica en ocasiones puede tener como consecuencia la reacción entre sitios que al ser demasiado próximos pueden competir fuertemente, aunque originalmente dicha competencia no sería esperada en una reacción del tipo intermolecular<sup>5</sup>.

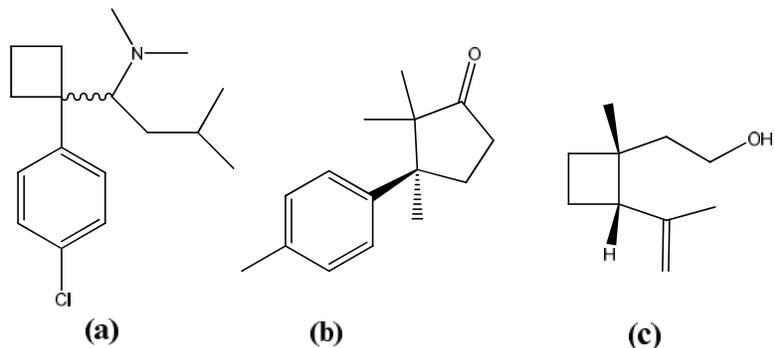


**Fig. 1** Ejemplo de una reacción de ciclación intramolecular. Condensación de Dieckmann para obtener un sistema ciclopentánico.

Existen 2 efectos primordiales que dirigirán los sitios sobre los cuales se puede efectuar una reacción o no, estos son los denominados efectos estérico y electrónico. En moléculas complejas estos efectos en conjunto juegan un papel fundamental para controlar la regioselección de los sitios ante una reacción determinada<sup>6</sup>. Así pues, eligiendo adecuadamente los grupos sobre los cuales trabajamos podemos aumentar o disminuir la contribución de cada uno de estos efectos en un sitio específico y por ende controlaremos la formación de algún producto esperado. Es decir eligiendo adecuadamente al grupo funcional en base a sus características, podemos controlar la regio y quimioselección de un sitio específico para inducir la obtención de los productos planteados como objetivos. Podemos entonces, llegar al punto en que se puede controlar la reactividad de dos o más sitios dentro de una molécula.

Las estructuras orgánicas del tipo cíclicas están presentes en un sin número de productos tanto de origen natural como sintético, y la búsqueda para lograr su construcción de manera sistemática es uno de los grandes retos de la química orgánica<sup>7</sup>.

Específicamente la construcción de sistemas ciclobutánicos y ciclopentánicos es de interés en el área de síntesis de productos naturales ya que muchos de estos productos presentan estructuras de este tipo, o bien son precursores para la construcción de dichas moléculas<sup>8a</sup>.



**Fig.2** Moléculas orgánicas con estructuras ciclobutánicas y ciclopentánicas. **(a)** Sibutramina (origen sintético), **(b)** α-cuparenona (origen natural) y **(c)** (+)-Grandisol (origen natural)

Existen varias metodologías para la construcción de dichos ciclos, las cuales dependen del sistema que se quiera construir<sup>9</sup>. Una de estas metodologías involucra una reacción de ciclación intramolecular sobre derivados que presenten sitios con las características de reactividad requeridas y en general para estos casos se tendrá en competencia la formación del sistema anular de 4 y 5 miembros<sup>10</sup>.

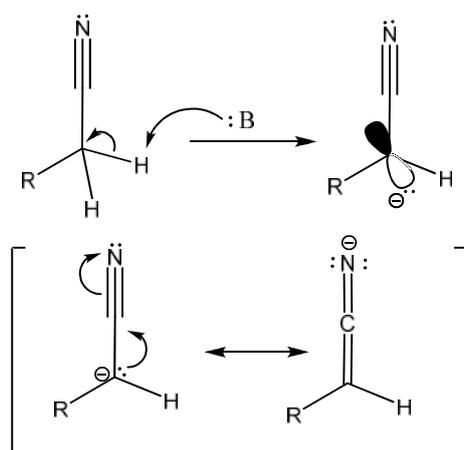
Es por esta razón que es de suma importancia conocer la reactividad de diferentes sustratos con características estructurales diferentes ante este tipo de ciclaciones intramoleculares y observar cuales son los efectos que dirigirán la regioselección, ya que con esto podríamos en algún momento conocer un método eficaz para obtener selectivamente alguno de los dos derivados cíclicos, los cuales originalmente se encuentran en competencia.

En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos del estudio realizado sobre la regioselección para reacciones de ciclación del tipo intramolecular en tres derivados heterocíclicos diferentes. Esto puede ayudar a la sistematización para la construcción de intermediarios del tipo ciclobutánicos para su posterior aplicación en síntesis de moléculas orgánicas que presenten dichas estructuras ya sea como productos finales o como intermediarios clave en rutas sintéticas determinadas.

# **Antecedentes**

Como se ha mencionado anteriormente, los derivados cíclicos presentes en moléculas orgánicas son de especial interés en diversas áreas. Así pues, encontrar métodos eficaces para su construcción sistemática es una de las tareas que lleva a cabo la síntesis orgánica.

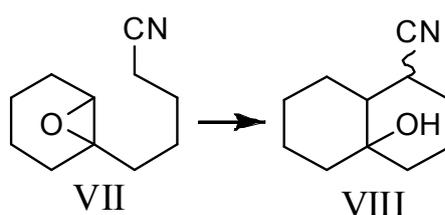
Una de estas metodologías reportadas por Stork y colaboradores hacia 1974<sup>10</sup>, implica la ciclación intramolecular sobre derivados que contienen un grupo ciano en la molécula de partida. En este estudio se comenta que el grupo ciano tiene la propiedad de generar un dipolo importante sobre los carbonos adyacentes, lo cual tiene como consecuencia aumentar la acidez de los protones  $\alpha$  al grupo ciano ( $pK_a$   $CH_3CN = 29$ )<sup>12</sup>. Viendo esta propiedad se planteó la posibilidad de generar nucleófilos derivados de C que serían estabilizados, por el grupo nitrilo mediante una deslocalización sobre el heteroátomo del grupo.



**Fig. 3** Estabilización de carbaniones  $\alpha$  a grupos ciano por deslocalización sobre el heteroátomo

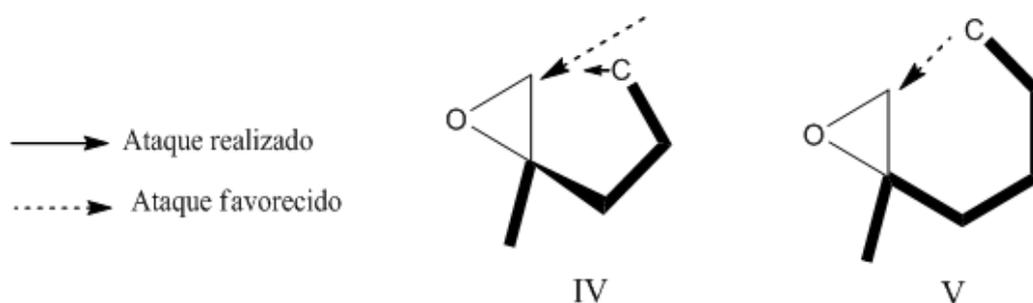
Ahora bien, si es posible generar el nucleófilo que realice el ataque intramolecular, es necesario tener un sitio electrofílico dentro de la molécula que reaccione con dicho carbanión generado. En este artículo se propone la utilización de un epóxido como sitio electrofílico<sup>10</sup>. Esto por varias razones: la electronegatividad del átomo de oxígeno genera una cierta carga parcial positiva sobre los átomos de carbono que soportan el enlace, además la alta tensión del sistema de 3 miembros que conforman el oxirano, le da una alta reactividad al sistema<sup>13</sup>. Stork y colaboradores realizan una ciclación sobre un derivado de este tipo el cual se denomina **epoxinitrilo**<sup>10</sup>.

Lo que propone Stork y colaboradores es que tratando un epoxinitrilo con un equivalente de una base lo suficientemente fuerte para abstraer el protón  $\alpha$  y formar el carbanión correspondiente; este carbanión atacará intramolecularmente uno de los carbonos del epóxido para formar de esta manera un sistema cíclico cuyo número de miembros que conformen el sistema anular dependerá del epoxinitrilo utilizado<sup>10</sup>.



**Fig. 4** Epoxinitrilo utilizado por Stork y colaboradores para la formación de un sistema cíclico vía una reacción intramolecular.

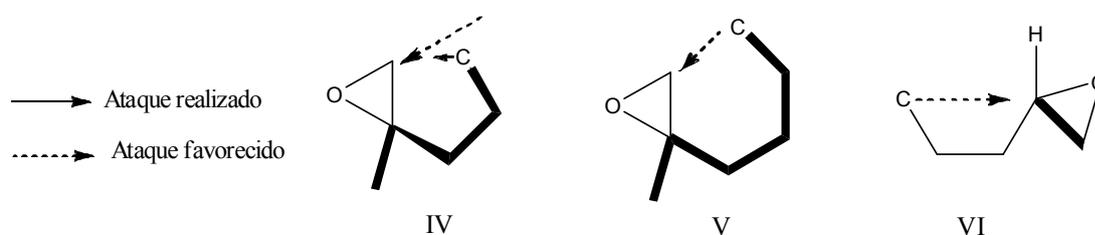
En estos ensayos Stork y colaboradores encuentran una forma de generar estructuras cíclicas a partir de epoxinitrilos y aunque comentan algunos resultados acerca de la regioselección que se observan en este tipo de reacciones, su estudio está más enfocado hacia la formación de los ciclos sin importar hasta cierto punto la regioselectividad. Aunque se comenta un punto importante acerca del papel que juega la tensión del sistema de 3 miembros del oxirano en los posibles ciclos que pueden formarse.



**Fig. 5** Efecto de la tensión del sistema de 3 miembros del oxirano sobre la direccionalidad en las reacciones de ciclación para epoxinitrilos.

En la **Fig. 5** se muestra como la tensión que se genera en el intermediario es mayor en un derivado de epoxinitrilo que formaría un sistema cíclico de 5 miembros (**IV**) comparado con el sistema de 6 miembros (**V**). Lo que comentan en este estudio es que entre más reducido sea el sistema cíclico que quiere formarse mayores dificultades tendrá la reacción para proceder, debido a que la alta tensión presente en el estado de transición impedirá el acercamiento necesario entre el nucleófilo y el electrófilo para formar el ciclo, es decir el ataque no está favorecido **direccionalmente** y por tanto los rendimientos para la formación de ciclos menores se verán mermados.

En una publicación posterior Stork y Cohen reportaron la utilización de ciclaciones sobre epoxinitrilos para formar derivados ciclobutánicos<sup>11</sup>. En este estudio Stork y Cohen encuentran que el efecto de la tensión y la no direccionalidad reportada anteriormente para sistemas de 5 miembros, no ocurre para el caso de la formación de ciclobutanos.

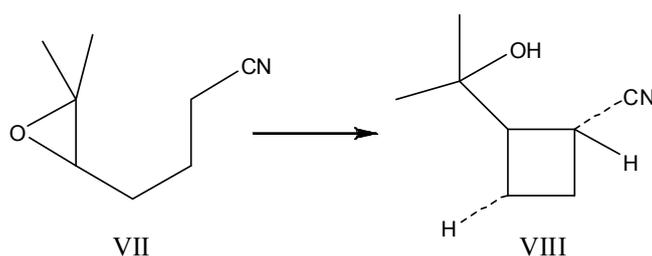


**Fig. 6** Comparación de los efectos de tensión y direccionalidad para reacciones de ciclación intramolecular sobre epoxinitrilos.

Lo que se observa en la **Fig. 6** es la comparación sobre la direccionalidad del ataque sobre 3 epoxinitrilos diferentes. En el caso de (**IV**) se puede notar que la direccionalidad del ataque no está favorecida debido a la tensión que genera el intermediario, lo cual dificulta la aproximación adecuada de los centros reactivos y disminuye la formación del ciclo correspondiente. En el caso de (**V**) esta tensión se libera y la direccionalidad del ataque favorece la formación del ciclo de 6 miembros. Para el caso de (**VI**) se puede observar claramente que la direccionalidad del ataque está altamente favorecida, aunque el sistema se encuentra bajo tensión, la aproximación requerida entre el carbanión y el centro electrofílico del oxirano es justo la requerida. Así pues en este sistema la formación del ciclobutano estará favorecida.

Stork y Cohen<sup>10</sup> publicaron que en reacciones de ciclación sobre epoxinitrilos la formación de ciclobutanos está favorecida sobre los ciclopentanos correspondientes, por los efectos antes mencionados. Pero además, hacen

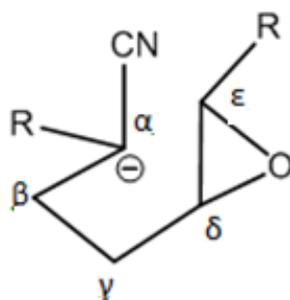
notar otro efecto importante que puede controlar la regioselección de la ciclación, y este es, el grado de sustitución del carbono que será atacado por el carbanión. Estos autores comentan que además de la mejor direccionalidad en el caso de los ciclobutanos, si el C que da origen al ciclopentano correspondiente se encuentra altamente sustituido, esto evita aún más la aproximación del carbanión, por el efecto estérico que generan dichos sustituyentes. Así pues combinando ambos efectos, se logra una alta regioselección sobre las ciclaciones en epoxinitrilos de este tipo.



**Fig. 7** Regioselección dirigida hacia la formación de ciclobutanos, producto del efecto de impedimento estérico consecuencia del mayor grado de sustitución presente en el carbono ciclopentánico.

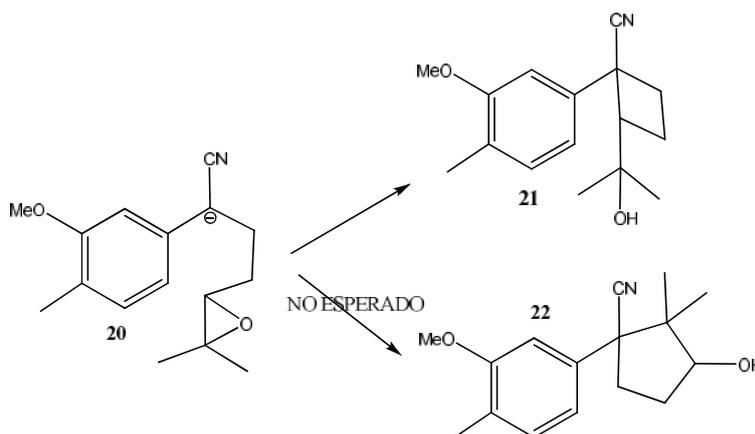
A los epoxinitrilos que tienen en competencia la formación de ciclobutanos y ciclopentanos derivados se les denomina  $\delta,\epsilon$ -epoxinitrilos, debido a las posiciones relativas que guardan los carbonos que soportan al sistema del oxirano, en relación con la posición del grupo ciano.

De esta manera, lo que Stork y Cohen concluyen es que en el caso de ciclaciones con  $\delta,\epsilon$ -epoxi- $\alpha$ -cianocarbaniones, los efectos de constricción del anillo son mucho menores para la posición  $\delta$  que para la posición  $\epsilon$ , lo cual favorece altamente la formación de ciclobutanos. Así mismo si además la posición  $\epsilon$  está altamente sustituida, se favorecerá aún más la regioselección, esto como consecuencia del impedimento estérico, lo cual mermará el acercamiento del carbanión sobre el sitio electrofílico del oxirano.



**Fig. 8** Estructura base de un  $\delta,\epsilon$ -epoxi- $\alpha$ -cianocarbanión.

Teniendo estos precedentes, en el trabajo doctoral de Ávila-Zárraga se propone una ruta de síntesis para la formación del sesquiterpeno de origen natural Parvifolina. En esta ruta de síntesis la reacción principal es una reacción de transposición de Cope sigmatrópica [3,3], donde un derivado ciclobutánico es requerido para llevar a cabo tal transformación<sup>8b</sup>. Según los antecedentes del trabajo de Stork y Cohen, realizando una ciclación intramolecular sobre un  $\delta,\epsilon$ -epoxi- $\alpha$ -cianocarbanión (**20**), se podría obtener el derivado ciclobutánico necesario para la efectuar la transposición de Cope.



**Fig. 9**  $\delta,\epsilon$ -epoxi- $\alpha$ -cianocarbanión (**20**) necesario para la formación del intermediario ciclobutánico (**21**) propuesto para la síntesis de la Parvifolina.

Sin embargo los resultados obtenidos mostraron la formación de ambos ciclos **(21)** y **(22)**<sup>8c</sup>. Este resultado se contrapone a las predicciones hechas por Stork y Cohen, sin embargo los resultados obtenidos por Ávila-Zárraga demuestran que ambos regioisómeros se forman en proporciones muy parecidas.

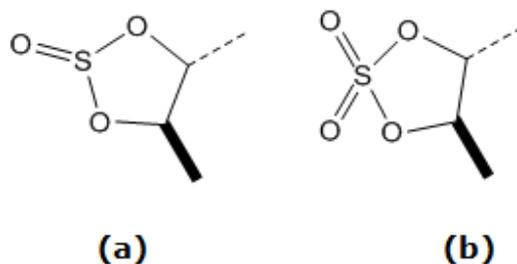
Ahora bien, existe referencia sobre ciertos derivados de azufre cíclicos que presentan una reactividad peculiar ante nucleófilos<sup>14a</sup>.

Los sulfatos y sulfitos cíclicos son conocidos desde 1932<sup>15</sup>, sin embargo el desconocimiento acerca de métodos eficientes para su preparación, limitó su aplicación en síntesis en el pasado. Aunque los sulfitos y sulfatos cíclicos derivados de 1,2 dioles son reconocidos actualmente como precursores útiles en numerosas estrategias sintéticas<sup>53</sup>.

La nomenclatura aceptada para estos heterociclos emplea el prefijo 1,3,2-dioxatiolano. Para diferenciar entre sulfitos y sulfatos, se utilizan los sufijos 2-óxido y 2,2-dióxido. De esta manera, los sulfitos cíclicos de 5 miembros se denominan como derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido y los sulfatos como derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2,2-dióxido<sup>54</sup>.

Considerados como equivalentes sintéticos de los epóxidos<sup>52</sup> los sulfitos y sulfatos cíclicos presentan una mayor reactividad y mejor control de la estereoquímica frente a reacciones de apertura con nucleófilos. En cierta publicación<sup>14a</sup> se menciona que los sulfitos y sulfatos cíclicos con carbonos que presentan diferentes grados de sustitución, reaccionan ante nucleófilos preferentemente en el carbono menos sustituido. Esta característica los convierte en excelentes candidatos para realizar estudios sobre la regioselección en sistemas parecidos a los  $\delta,\epsilon$ -epoxinitrilos, ya que de cumplirse esta regla antes mencionada en la regioselección, podríamos encontrar la manera de obtener derivados ciclobutánicos regioselectivamente.

Sin embargo los sulfatos y sulfitos cíclicos tienen grandes ventajas en síntesis orgánica debido a las propiedades que presentan. En primer lugar tienen una alta reactividad ante diferentes nucleófilos, inclusive mucho mayor que la de los epóxidos<sup>14b</sup>. Esta propiedad se debe a la activación de los centros electrofílicos producto de la presencia del sistema azufre-oxígeno, altamente electronegativo, a su vez el sistema cíclico de 5 miembros presenta cierta tensión anular, lo cual contribuye a aumentar la reactividad de los átomos de carbono.

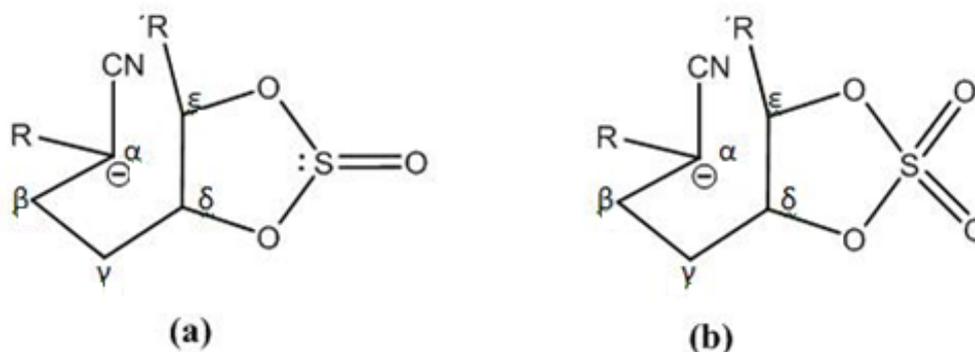


**Fig. 10** Estructura base de **(a)** Sulfito cíclico y **(b)** Sulfato cíclico.

Los antes mencionados sulfatos y sulfitos cíclicos presentan una reactividad característica ante reacciones del tipo intramolecular. Según Byun y Bittman<sup>14c</sup> los ataques por parte de nucleófilos se llevarán a cabo sobre aquellos carbonos menos sustituidos. Esto como consecuencia de 2 efectos importantes. En primer lugar el impedimento estérico, ya que al estar más sustituido, estos grupos sustituyentes impiden el acceso del nucleófilo hacia el sitio de reacción, tal y como se esperaría en el caso de los epóxidos. Sin embargo la diferencia importante en cuanto a la reactividad de estos ciclos de azufre comparada con los epóxidos, radica en el efecto electrónico al cual están sujetos ambos sistemas. Para el caso de los derivados de azufre el grupo S=O genera una gran electroatracción sobre los carbonos en los cuales esta soportado el ciclo.

Existen dos fenómenos que pueden estabilizar la deficiencia electrónica en moléculas orgánicas<sup>2b</sup>, la inducción y la hiperconjugación. Es de esperarse que a mayor grado de sustitución sobre el átomo de carbono que soporta al grupo sulfito o sulfato, este se encuentre más estabilizado por los efectos antes mencionados. Es decir el carbono más sustituido será menos electrofílico que el carbono menos sustituido<sup>16</sup>. Esto cumple la característica que necesitamos para favorecer la formación de los ciclobutanos mediante reacciones de ciclación intramolecular, ya que está favoreciendo doblemente la regioselección sobre el carbono menos impedido, por los 2 efectos ya mencionados.

Así podemos plantear la posibilidad de realizar reacciones sobre un  $\delta,\epsilon$ -sulfito- $\alpha$ -cianocarbanión o un  $\delta,\epsilon$ -sulfato- $\alpha$ -cianocarbanión y esperar una alta regioselección hacia la posición  $\delta$ .



**Fig. 11** Estructura base de un **(a)**  $\delta,\epsilon$ -sulfito- $\alpha$ -cianocarbanión y **(b)** un  $\delta,\epsilon$ -sulfato- $\alpha$ -cianocarbanión.

Finalmente se sabe que los grupos sulfito y sulfato son buenos grupos salientes y pueden ser fácilmente hidrolizados para formar los correspondientes alcoholes<sup>17</sup>. Sin embargo debido a la fuerte característica electroattractora que presentan estos grupos puede esperarse que también sean susceptibles a llevar a cabo reacciones de eliminación como si se tratase de una deshidratación de alcoholes<sup>4b</sup>. Por lo cual no sería sorprendente que se observara la formación de alquenos al realizar las reacciones de ciclación. En este caso estaríamos ante la presencia de una reacción de ciclación-eliminación en un paso. Estas reacciones son de suma importancia ya que permiten la obtención de derivados de alquenos con estructuras cíclicas en una sola operación<sup>18</sup>.

## **Objetivos e hipótesis**

Objetivo general:

Sintetizar los compuestos:

- a) **4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (8)**
- b) **4-(5,5-dimetil-2-oxido-1,3,2-dioxotiolan-4-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (10)**
- c) **4-(5,5-dimetil-2,2-dioxido-1,3,2-dioxotiolan-4-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (11)**

Realizar un estudio de la regioselección en reacciones de ciclación intramolecular sobre cada uno de los compuestos antes mencionados, utilizando diferentes condiciones de reacción (bases y disolventes). Y analizar los efectos predominantes que dirigen dicha regioselección.

Caracterizar cada uno de los productos obtenidos y optimizar las reacciones.

Objetivo particular:

La obtención de **1-(3-metoxifenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (15)** en un solo paso mediante las ciclaciones de **(10)** y **(11)**.

Hipótesis:

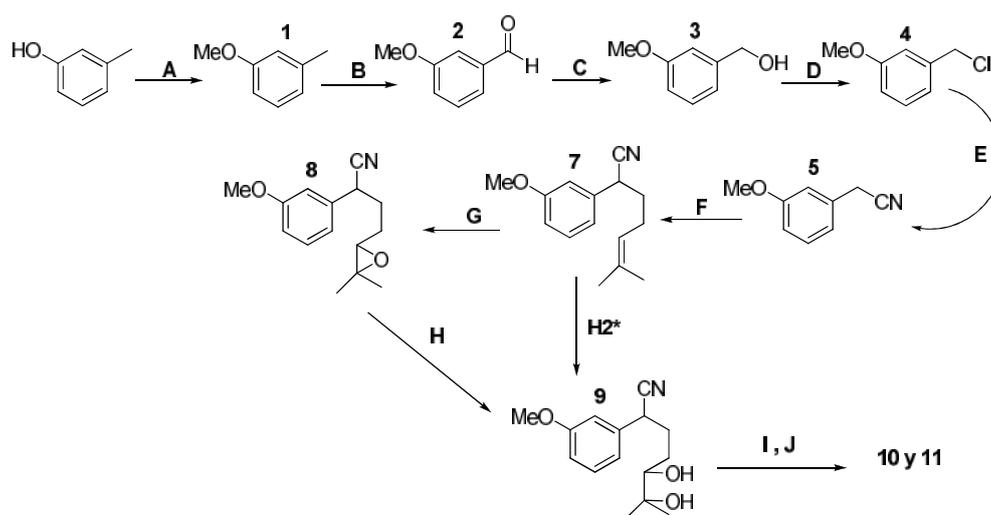
Mediante una serie de reacciones conocidas se lograrán sintetizar los derivados **(8)**, **(10)** y **(11)**. Es de esperarse que la reacción de ciclación sobre **(8)** arroje una mezcla de regioisómeros compuesta por el ciclobutano y ciclopentano derivados correspondientes. Así mismo se espera que la inserción de los grupos sulfito y sulfato cíclicos, presentes en **(10)** y **(11)** modifiquen la regioselectividad en la reacción de ciclación para obtener selectivamente el derivado ciclobutánico. Y debido a que los productos de dichas ciclaciones presentarían buenos grupos salientes (R-SO-OH y R-SO<sub>2</sub>-OH), se cree que es posible la reacción de eliminación en un mismo paso para lograr la formación del compuesto **(15)**.

# **Esquema general de síntesis**

La estrategia planteada para desarrollar este estudio fue dividida en 2 partes principales:

- 1) La síntesis de los 3 sustratos objetos de nuestro estudio **(8)**, **(10)** y **(11)** que denominaremos parte 1.
- 2) Las reacciones de ciclación para los sustratos **(8)**, **(10)** y **(11)** en diferentes condiciones. A esta sección la denominaremos parte 2.

### Parte 1



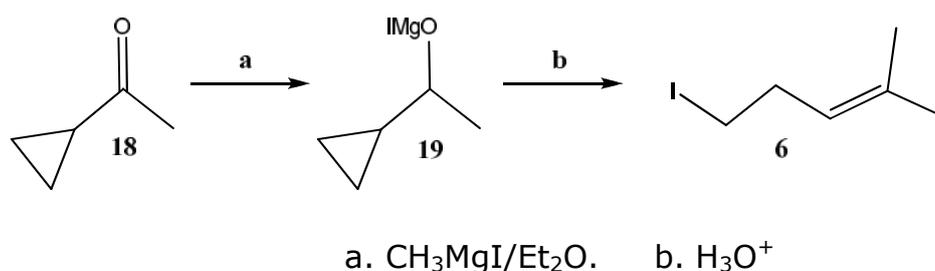
**Diagrama 1.** Ruta de síntesis lineal propuesta para la construcción de los intermediarios **(8)**, **(10)** y **(11)**.

Se decidió iniciar la ruta a partir del compuesto m-cresol debido a que es una materia prima de bajo costo y con la cual se contaba en una buena cantidad en el laboratorio.

- (A)** Según el diagrama propuesto la primera reacción que se muestra es una reacción de protección del grupo OH presente en el anillo aromático convirtiéndolo en el éter arilmetílico<sup>19</sup> **(1)**. Para ello proponemos la utilización de KOH como base y CH<sub>3</sub>I como agente alquilante, utilizando DMSO como disolvente.
- (B)** El paso involucrado en esta reacción es la conversión del metilo bencílico en el aldehído correspondiente **(2)**. Se tiene referencia de que estos metilos bencílicos son fácilmente oxidables a aldehídos<sup>20</sup> utilizando como agentes oxidantes K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> y un catalizador de CuSO<sub>4</sub>, en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN y H<sub>2</sub>O. Debido a que esta técnica ya había sido probada con anterioridad en la síntesis de un producto natural en el laboratorio, se optó por tomarla como opción para realizar la conversión requerida.
- (C)** En esta conversión se desea reducir el aldehído **(2)**, hacia el alcohol bencílico correspondiente **(3)**. Para ello se decidió utilizar NaBH<sub>4</sub> como agente reductor en etanol como disolvente<sup>21</sup>, estas condiciones son muy suaves y el agente reductor puede manejarse con relativa facilidad, además de que los tiempos de reacción son cortos por lo cual pareció la mejor elección para realizar la transformación.
- (D)** La transformación consiste en una reacción de sustitución nucleofílica para poder convertir el alcohol bencílico **(3)** en el halogenuro bencílico correspondiente **(4)**. Para esto se propone la formación del cloruro vía una reacción SN<sub>1</sub> utilizando una mezcla de HCl concentrado y ZnCl<sub>2</sub>. Esta técnica tiene la ventaja de que los tiempos de reacción en general no son mayores a una hora<sup>22</sup>.
- (E)** La conversión de **(4)** en **(5)** nuevamente trata sobre una sustitución nucleofílica, pero en este caso del tipo SN<sub>2</sub> para intercambiar el Cl por el ión cianuro y formar el nitrilo bencílico<sup>8d</sup>. En este caso lo que se propone es la utilización de NaCN en DMSO a 40°C por alrededor de 2 horas, ya que se han reportado buenos resultados con esta técnica en el grupo de laboratorio.

**(F)** La reacción involucra una reacción de C-alkilación para lograr la inserción de la cadena isoprenílica básica en algunos sesquiterpenos<sup>23</sup>. Para lograr esta inserción aprovecharemos el hecho de que los protones  $\alpha$  al grupo nitrilo presentan cierto grado de acidez debido a la presencia de este grupo electroattractor. Así pues, si logramos generar un carbanión del tipo secundario estabilizado por el grupo nitrilo, mediante la utilización de una base adecuada, este podría atacar nucleofílicamente a un derivado halogenado que presente la estructura homoalílica deseada **(6)**, lo cual daría como resultado final la construcción de **(7)**.

Para la construcción de **(6)** la técnica más difundida consiste en la apertura del anillo ciclopropánico de un intermediario ciclopropil-dialquilcarbinol propuesta por Julia<sup>24</sup>. Sin embargo posteriormente esta metodología fue modificada por Biernacki y Gdula<sup>25</sup>. De acuerdo a esta modificación el alcóxido del ciclopropil-dimetilcarbinol **(19)**, es formado por la reacción entre la ciclopropilmetilcetona **(18)** e Yoduro de metilmagnesio. Este alcóxido es sometido a hidrólisis ácida directamente en  $H_2SO_4$  diluido moderadamente para dar lugar a la formación del halogenuro homoalílico **(6)** en una sola operación.

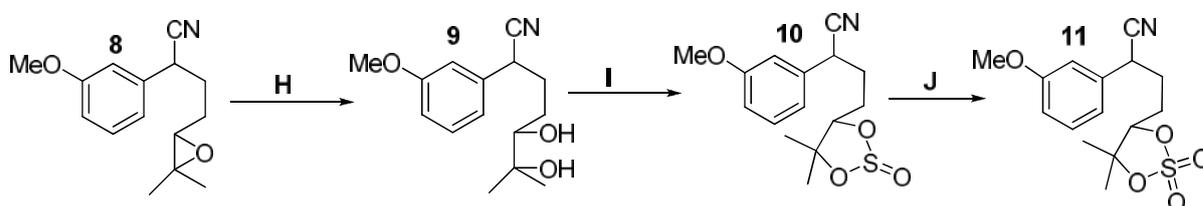


**Fig. 12** Preparación del Yoduro homoalílico. Método de Julia modificado por Biernacki & Gdula

**(G)** Una vez que se tiene **(7)**, la reacción consiste en una epoxidación sobre la doble ligadura presente, de esta manera obtendríamos el intermediario **(8)**, uno de los 3 derivados necesarios para realizar nuestro estudio comparativo. El método más común para realizar epoxidaciones sobre dobles ligaduras activadas es la reacción de Prilezhaev<sup>26</sup>, donde se utiliza un perácido para transferir el oxígeno hacia la doble ligadura. Generalmente se utiliza ácido m-cloroperbenzoico (AMCPB) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0° C por alrededor de una hora. Así que se decidió optar por esta metodología para la construcción de **(8)**.

En el diagrama 1, se muestra una reacción denominada **(H2\*)**, en esta reacción lo que se pretende es lograr la construcción del intermediario **(9)** necesario para la construcción de los productos **(10)** y **(11)**. Con la reacción **(H2\*)** se busca evitar la reacción **(H)**, formando directamente el diol **(9)** a partir de la hidroxilación de **(7)** para ello se utilizará KMnO<sub>4</sub> en medio básico a baja temperatura<sup>27</sup> o bien NaIO<sub>4</sub> como agentes oxidantes<sup>28</sup>. Aunque se sabe que estas reacciones son muy susceptibles a llevar a cabo la ruptura oxidativa de los dobles enlaces, se pretende controlar las condiciones para que esto no ocurra y así lograr obtener **(9)** en buenos rendimientos.

Una vez que se ha logrado construir **(8)**, y en caso de que la reacción **(H2\*)** no produjera los resultados esperados, una parte de **(8)** se utilizará para realizar las reacciones de ciclación propuestas, mientras que el resto se utilizará para continuar la síntesis lineal propuesta y así obtener los productos **(10)** y **(11)**. Como se muestra en el **Diagrama 2**.

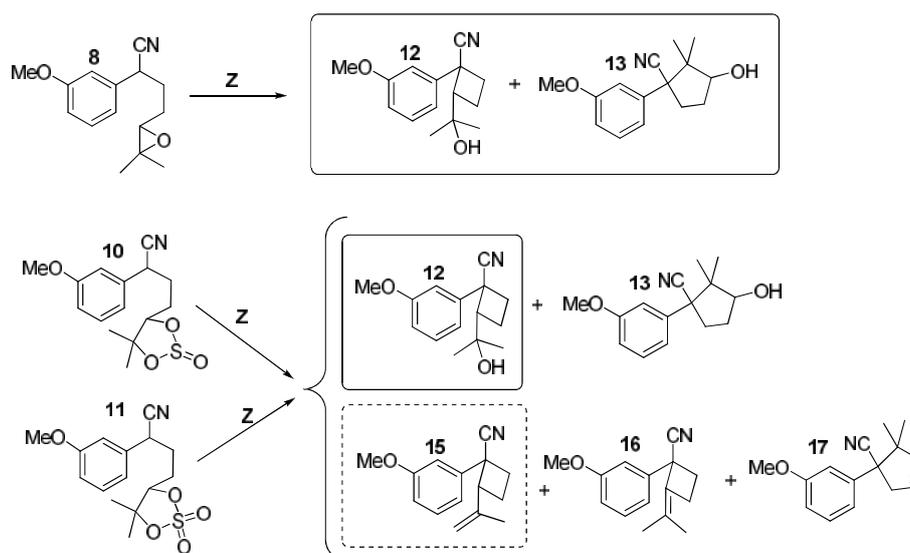


**Diagrama 2.** Ruta de síntesis lineal propuesta para la construcción de **(10)** y **(11)** a partir de **(8)**.

- (H)** La reacción implica la apertura nucleofílica del oxirano **(8)** para formar el 1,2-diol **(9)**. En este caso la apertura de oxiranos para formar dioles tiene 2 variantes, la apertura en medio básico, la cual utiliza  $\text{OH}^-$  como nucleófilo en un medio acuoso<sup>29</sup> o bien la apertura en medio ácido, donde se utiliza un ácido (generalmente  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) en cantidades catalíticas en un medio acuoso también<sup>30</sup>. Cualquiera de estas 2 aperturas puede ser utilizada para construir **(9)**.
- (I)** Una vez que se ha obtenido **(9)**, se pretende formar el derivado cíclico de azufre **(10)** mediante una reacción de sustitución nucleofílica doble, para ello se propone realizar una reacción de ciclación intermolecular entre **(9)** y  $\text{SOCl}_2$  en presencia de una base, como se reporta en diversas referencias<sup>31a</sup>.
- (J)** Finalmente la conversión de **(10)** en **(11)** se realiza mediante una reacción de oxidación sobre el átomo de azufre presente en **(10)**, para ello se utiliza  $\text{NaIO}_4$  como agente oxidante en presencia de  $\text{RuCl}_3$  como catalizador<sup>31b, 32</sup>.

## Parte 2

Una vez formados los 3 derivados necesarios **(8)**, **(10)** y **(11)** para realizar el estudio comparativo en las reacciones de ciclación intramolecular, se procede a la denominada parte 2 del esquema de síntesis. Esta parte consiste justamente en realizar la reacción de ciclación **(Z)** en diferentes condiciones para observar las regioselectividades obtenidas en los productos finales.



**Diagrama 3.** Reacción de ciclación intramolecular sobre **(8)**, **(10)** y **(11)**. Y posibles productos esperados.

En esta sección, referente a las reacciones de ciclación se propone realizar el estudio comparativo utilizando una matriz de 6 bases diferentes, 3 de ellas con átomos de C como agente básico y 3 más con N (tabla 1). Y utilizar 2 disolventes con características de polaridad diferentes para observar el efecto que esto conlleva en la regioselección. Los disolventes propuestos son Benceno y THF ya que presentan puntos de ebullición similares, lo cual nos permitirá tener un control parecido en la temperatura a la cual se llevará a cabo la reacción.

Base utilizada con C	Base utilizada con N
Metilitio - C 1°	N,N-dietilamiduro de Litio
Sec-butilitio - C 2°	N,N-diisopropilamiduro de Litio
Tert-butilitio - C 3°	N,N-bis(trimetilsilil)amiduro de Litio

**Tabla 1.** Bases a utilizarse en las reacciones de ciclación.

**(Z)** Involucrará la reacción de cualquiera de los 3 sustratos ya construidos **(8)**, **(10)** y **(11)**, con una base de las ya mencionadas lo que abstraerá el protón  $\alpha$ , para formar el carbanión terciario base nitrilo, el cual se espera ataque nucleofílica e intramolecularmente algunas de las posiciones electrofílicas  $\delta$  ó  $\epsilon$  para formar así los derivados cíclicos correspondientes.

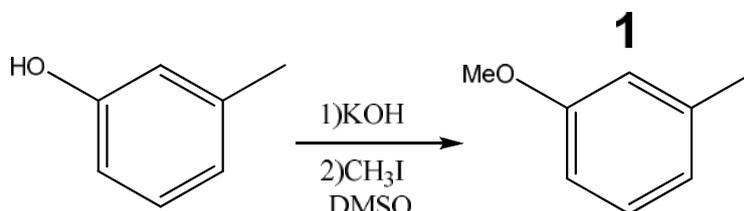
Para el caso del sustrato **(8)**, se espera la formación de los carbociclos de 4 y 5 miembros, en concordancia con estudios previos realizados sobre este tipo de sistemas<sup>8c</sup>.

Mientras que para el caso de los sustratos **(10)** y **(11)** esperamos poder inducir la regioselección hacia el carbociclo de 4 miembros, el cual posterior a una hidrólisis formaría el alcohol **(12)**. Se espera que en este caso la formación del alcohol de 5 miembros **(13)** sea mínima o nula.

Como se ha mencionado ya anteriormente, los grupos sulfito y sulfato terminales son, en principio excelentes grupos salientes, así que en el proceso de hidrólisis es posible que se lleven a cabo reacciones de eliminación, en cuyo caso cabe la posibilidad de poder tener la formación de los ciclos **(15)**, **(16)**, o **(17)**.

## **Discusión de resultados**

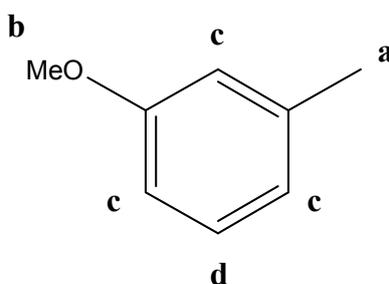
Para la primera parte de la ruta de síntesis propuesta, la primera reacción implicaba la protección del fenol del m-cresol.



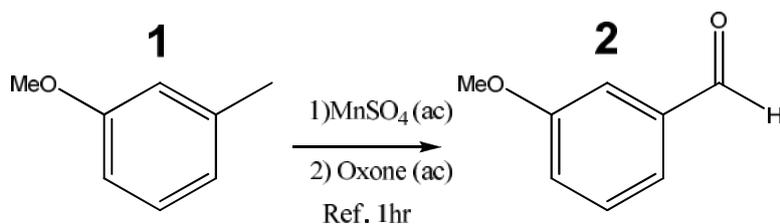
Utilizando como base KOH y CH<sub>3</sub>I como agente alquilante en DMSO. Se logra la conversión completa en aproximadamente 2 horas. El éter metilarílico (**1**) fue purificado por destilación a presión reducida, para obtener finalmente un líquido incoloro en un rendimiento de 87%.

Es posible que este rendimiento sea menor al 90% debido a que el disolvente utilizado es DMSO, y en ocasiones es muy difícil extraer por completo los productos formados, debido a la afinidad que puedan tener estos por el DMSO. Sin embargo podemos hablar de un rendimiento aceptable para esta primera transformación.

El producto presenta señales en IR (cm<sup>-1</sup>) en: 3050 y 3029 correspondientes al anillo aromático, en 1290 correspondiente al enlace C-O del éter. Y se observa la desaparición de la banda de 3200 perteneciente al O-H del fenol. En RMN-<sup>1</sup>H (ppm) presenta señales en: 2.3 (s, 3H) (a) perteneciente al metilo aromático, 3.7 (s, 3H) (b) perteneciente al metilo del metoxilo, de 6.78-6.97 (m, 3H) (c) y en 7.3 (m, 1H) (d) pertenecientes a los protones aromáticos. Cabe mencionar que para el caso de los protones (c) las señales del espectro no se pueden resolver para asignarlos adecuadamente debido a los desplazamientos tan parecidos que presentan, por lo cual se manejarán así para las estructuras futuras. En espectrometría de masas por impacto electrónico (EMIE) (m/z) presenta señales en 122 correspondiente al ión molecular que también es el pico base.

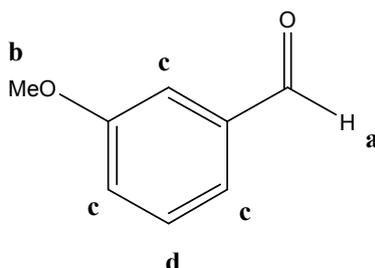


A continuación se procedió a realizar la oxidación del metilo bencílico para formar el aldehído correspondiente (**2**). Sin embargo la técnica que se pensó en principio, no arrojó buenos rendimientos (< 25%). Revisando más a fondo la referencia se observó que la metodología parece funcionar bien para oxidar metilos bencílicos en anillos aromáticos activados, cuando estos se encuentran en posiciones relativas orto o para al grupo activador, sin embargo nuestro sistema tiene al grupo metilo en posición meta al metoxilo, razón por la cual posiblemente no estábamos obteniendo los resultados deseados. Así pues se decidió explorar otro sistema oxidante. Se realizaron ensayos con  $(\text{NH}_4)\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  en medio acuoso<sup>33</sup> con  $\text{HNO}_3$  a ebullición<sup>34</sup>. Pero finalmente se llegó al desarrollo de un nuevo método para la oxidación de este tipo de sustratos utilizando sales de  $\text{Mn}^{2+}$  con Oxone® como agente oxidante en medio acuoso a ebullición<sup>35</sup>.

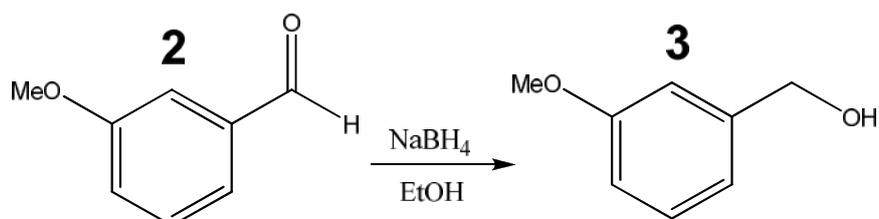


Esta técnica nos permitió preparar (**2**) con rendimientos aceptables cercanos al 70%, el producto se purificó por destilación a presión reducida, obteniéndose un líquido incoloro.

El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 2964 y 2944 pertenecientes al sistema aromático, en 2829 y 2733 debidas a la denominada resonancia de Fermi, en 1702 correspondientes al enlace  $\text{C}=\text{O}$  del carbonilo del aldehído. En  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 3.85 (s, 3H) (b) perteneciente al metilo del metoxilo, de 6.82-6.95 (m, 3H) (c) y en 7.3 (m, 1H) (d) pertenecientes a los protones aromáticos y en 9.96 (s, 1H) (a) perteneciente al protón del aldehído. En EMIE (m/z) presenta señales en 136 correspondiente al ión molecular que también es el pico base.

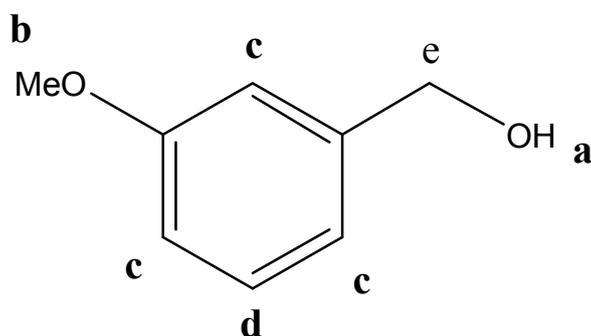


Una vez que se construyó el aldehído, el siguiente paso consistió en la reducción de dicho compuesto carbonílico para dar paso a la formación del alcohol bencílico (**3**). Utilizando  $\text{NaBH}_4$  como agente reductor en EtOH como disolvente. Esta técnica dio excelentes resultados en un tiempo aproximado de 1 hora.



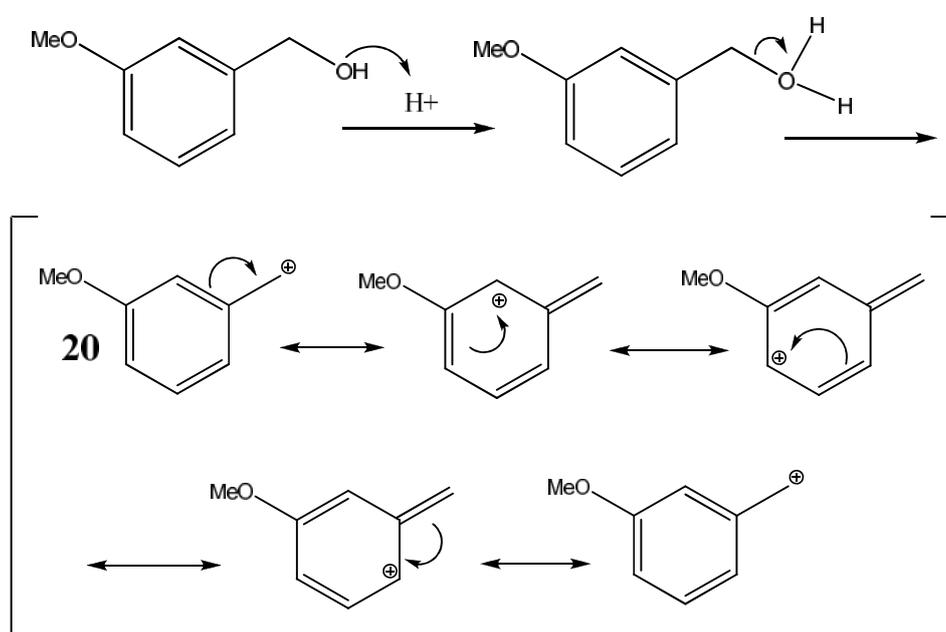
No fue necesario purificar este producto, ya que la reacción es muy limpia y se observa una conversión cuantitativa. El alcohol (**3**) se obtuvo como un líquido ligeramente viscoso, con un rendimiento del 99%.

El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 3350 perteneciente al estiramiento O-H del alcohol, 2955 y 2987 pertenecientes al sistema aromático, y se observa la desaparición del estiramiento C=O del carbonilo del aldehído. En RMN-<sup>1</sup>H (ppm) presenta señales en: 3.55 (s, 1H) (a) el cual se intercambia con D<sub>2</sub>O por lo cual pertenece al OH, 3.72 (s, 3H) (b) perteneciente al metilo del metoxilo, 4.50 (s, 2H) (e) perteneciente al metileno bencílico, de 6.67-6.90 (m, 3H) (c) y en 7.2 (m, 1H) (d) pertenecientes a los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 138 correspondiente al ión molecular que también es el pico base.



La siguiente transformación consistió en la conversión del alcohol bencílico al haluro correspondiente (**4**). Para ello se propuso una reacción de sustitución nucleofílica en medio ácido, utilizando una mezcla HCl y ZnCl<sub>2</sub>. Desafortunadamente los resultados obtenidos para esta reacción fueron pésimos obteniendo rendimientos menores al 10% inclusive con 48 hrs de reacción. Observando estos resultados se intentó cambiar el halogenuro para mejorar los resultados. De esta forma se intentó ahora utilizar una mezcla de HBr y NaBr, pensando que si el medio era menos agresivo podríamos obtener el halogenuro en mejores rendimientos, aunque la reacción tomara más tiempo. Desafortunadamente los resultados fueron muy similares con rendimientos menores al 30% y tiempos de reacción que en ocasiones llegaron a las 72 hrs, inclusive se hicieron ensayos con temperaturas a reflujo y a pesar de esto los rendimientos no mejoraron, por el contrario se observaban varios productos de descomposición.

Una posible explicación para estos resultados es que en las técnicas utilizadas se promueve la SN unimolecular, con la consecuente formación del carbocatión intermediario (**20**).



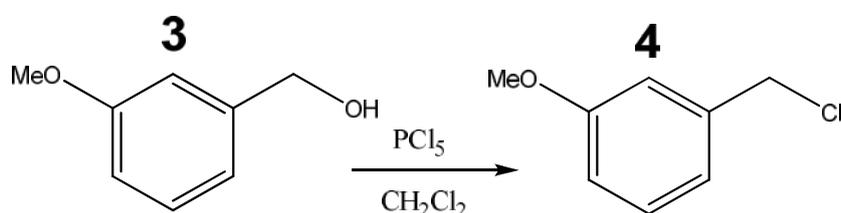
**Fig. 13** Mecanismo de reacción para la formación del carbocatión bencílico (**20**)

Como puede observarse en la Fig. 13, las estructuras resonantes que se generan de la formación del carbocatión (20) no son capaces de estabilizar altamente la carga sobre el átomo de carbono, esto debido a que el grupo metoxilo (estabilizador) se encuentra en posición meta con respecto a la posición bencílica y no es capaz de donar el par electrónico para estabilizar el carbocatión, lo cual lo hace sumamente inestable y reactivo. Si este fuera el caso es posible que lleve reacciones de sustitución electrofílica aromática, con alguna molécula vecina lo cual merma el rendimiento.

Para poder sortear este problema se pensó en una forma de halogenar que no implicara la formación de un carbocatión, es decir una reacción del tipo  $S_N2$ . Se consideró como primera opción la reacción de Appel<sup>36</sup>, que involucra la reacción del alcohol con trifenilfosfina en  $CCl_4$ , mediante un mecanismo del tipo  $S_N2$  se logra desplazar finalmente el OH como óxido de trifenilfosfina y se incorpora el Cl a la posición bencílica. Desafortunadamente los rendimientos para esta reacción no superaron el 60% además de que era muy laboriosa la separación del óxido de la trifenilfosfina del producto final.

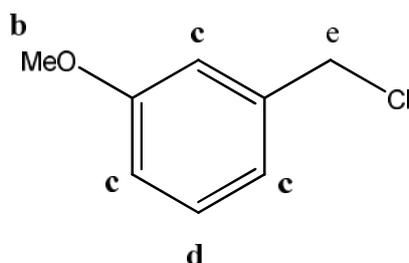
Así que se decidió por intentar otro método de halogenación. En este caso se optó por utilizar  $PCl_5$  como agente halogenante, según la técnica consultada<sup>37</sup>, esta reacción proporcionaba muy buenos resultados en tiempos menores a una hora. Además cumplía el requerimiento de que el mecanismo de reacción no involucrara la formación de un carbocatión, por lo cual se decidió probar dicha metodología.

Con esta técnica se observó una conversión cuantitativa aproximadamente a los 30 minutos de reacción. Así que se adoptó esta como la técnica para preparar **(4)**.



El producto final mostraba conversión completa en ccf, sin embargo aparecía un producto muy polar ( $r_f = 0.05$ ), por lo cual se decidió purificar el producto por cromatografía en columna. Así se logró obtener un líquido ligeramente ámbar con características lacrimógenas, en un 95% de rendimiento.

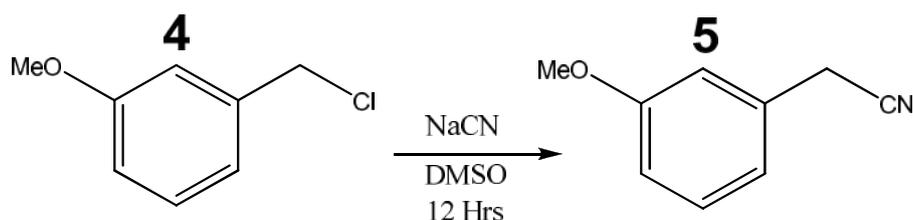
El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 2961 y 2836 pertenecientes al sistema aromático, 1091 perteneciente al estiramiento C-Cl y se observa la desaparición del estiramiento O-H del alcohol. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 3.72 (s, 3H) (b) perteneciente al metilo del metoxilo, 4.48 (s, 2H) (e) perteneciente al metileno bencílico, de 6.80-6.95 (m, 3H) (c) y en 7.2 (m, 1H) (d) pertenecientes a los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 156 correspondiente al ión molecular, 121 como pico base, producto de la pérdida de Cl y 158 perteneciente a la contribución isotópica de Cl.



La siguiente reacción es la sustitución de Cl por CN para formar el nitrilo (**5**), sobre el cual se construirán los diferentes nitriloderivados para realizar las reacciones de ciclación.

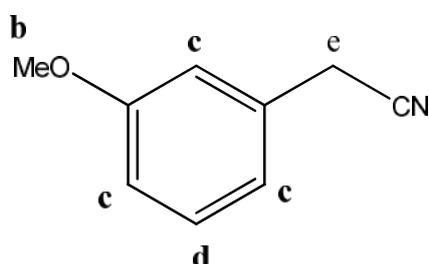
La metodología utilizada para realizar esta sustitución del tipo bimolecular, implica la reacción del halogenuro (**4**) con NaCN en DMSO como disolvente. Aunque la técnica original menciona que debe calentarse a 40° C, en nuestro caso al elevar la temperatura del sistema se observó la descomposición del producto el cual fue obtenido en un rendimiento no mayor de 60%.

Viendo este inconveniente se decidió dejar la reacción a temperatura ambiente aunque se incrementara el tiempo de reacción. De esta manera con 12 hrs de reacción en estas condiciones se observaron los mejores resultados.



El producto final se purificó por cromatografía en columna, para obtener finalmente un líquido viscoso de tonalidad amarillenta con un olor peculiar, en un rendimiento del 92%.

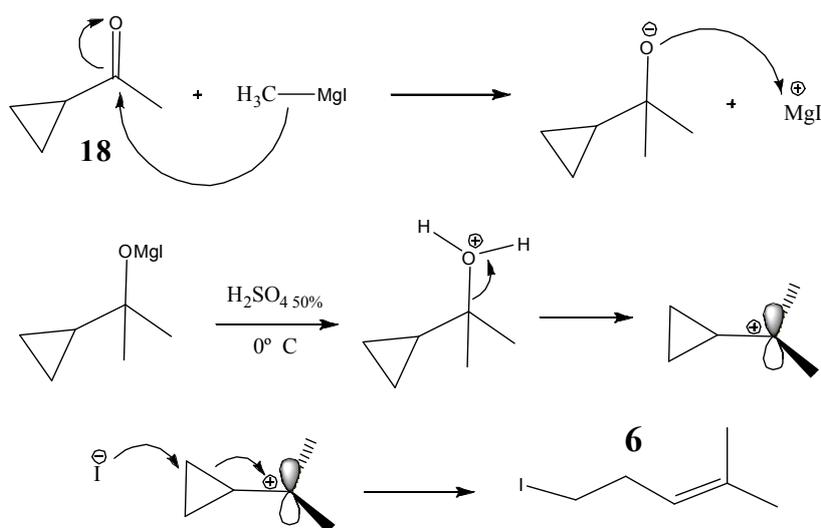
El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 3055 y 2962 pertenecientes al sistema aromático, 2241 perteneciente al estiramiento CN del nitrilo. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 3.65 (s, 2H) (e) perteneciente al metileno bencílico (protones  $\alpha$  al nitrilo), 3.76 (s, 3H) (b) perteneciente al metilo del metoxilo, de 6.78-6.90 (m, 3H) (c) y en 7.3 (m, 1H) (d) pertenecientes a los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 147 correspondiente al ión molecular que también es el pico base.



Una vez que preparamos el nitrilo (**5**), el siguiente paso fue preparar el agente alquilante (**6**). Esta sustancia fue preparada siguiendo la técnica de Julia modificada por Biernacki y Gdula. El primer paso para la síntesis consistió en la preparación del reactivo de Grignard yoduro de metilmagnesio. Posteriormente, este compuesto se hizo reaccionar con la ciclopropilmetilcetona (**18**) dando como producto el alcóxido de magnesio correspondiente. A continuación este aducto se sometió a hidrólisis ácida para formar el alcohol correspondiente, que en estas condiciones da origen a un carbocatión terciario promoviéndose así la apertura del anillo ciclopropánico asistida por el ión yoduro para dar origen así al doble enlace. Esta apertura y formación del doble enlace está relacionada con el factor de

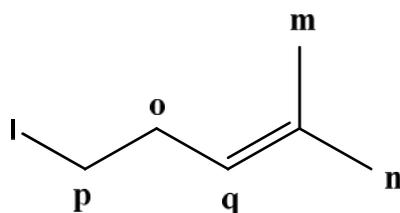
tensión anular presente en el ciclopropano así como por la estabilización que se gana sobre el carbocatión al generar el doble enlace.

El producto recuperado fue purificado por destilación a presión reducida, obteniéndose un líquido incoloro con un olor muy agradable, con un rendimiento de 75%.



**Fig. 14** Mecanismo de la reacción para la síntesis del yoduro homoalílico (**6**).

El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 2967 pertenecientes a C-H insaturado, 2927 de C-H saturado, 1669 del C-H vinílico. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 1.65 (s, 3H) (m), 1.69 (s, 3H) (n) ambas pertenecientes a los metilos geminales, 2.55 (q, 2H,  $J= 7.2\text{Hz}$ ) (o) del metileno alílico, 3.1 (t, 2H,  $J= 7.5\text{ Hz}$ ) (p) perteneciente al metileno  $\alpha$  al I, 5.09 (m, 1H,  $J= 7.2\text{Hz}$ ) (q) del protón vinílico. En EMIE ( $m/z$ ) presenta señales en 210 correspondiente al ión molecular, en 83 perteneciente al pico base producto de la pérdida de  $\text{I}^+$  (127).



Una vez formado el yoduro de alqueno (**6**) y el nitrilo (**5**) la siguiente meta fue realizar la C-alquilación. Típicamente, la base utilizada para efectuar C-alquilaciones, es el LDA (diisopropilamido de litio).<sup>38</sup> Sin embargo los resultados obtenidos previamente en reacciones de este tipo por el grupo de laboratorio eran relativamente bajos (<75%). Por esta razón se decidió hacer una exploración sobre varias bases para ver si podíamos mejorar los rendimientos en la C-alquilación.

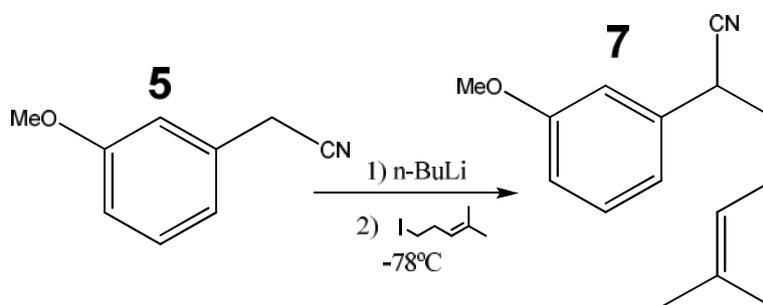
Uno de los problemas principales en las reacciones C-alquilación es la formación de productos dialquilados, para evitar esto, la estrategia general es la utilización de bases con un impedimento estérico grande, de esta manera se asegura que una vez formado el producto de la monoalquilación la base no tenga acceso al segundo protón  $\alpha$  y por lo tanto no se forme un nuevo carbanión que atacaría un segundo equivalente de agente alquilante. Además la temperatura es una variable importante en este tipo de reacciones ya que en general a baja temperatura se evitará la formación de productos dialquilados ya que la energía cinética del sistema disminuye lo que merma el número efectivo de colisiones que llevarán a la formación de un nuevo enlace C-C. Teniendo esto en mente se eligieron diferentes bases que cumplieran esta cualidad estérica y los resultados obtenidos se muestran a continuación:

<b>Base</b>	<b>Condiciones</b>	<b>Rendimiento Proporción (dialquilado:monoalquilado)</b>	
Morfolina/n-BuLi	THF/-78°C	60-65%	(1:5)
LiHMDS	THF/-78°C	65%	(1:5)
Pirrolidina/n-BuLi	THF/-78°C	60%	(1:4.5)
t-ButOK	THF/-78°C	50-60%	(1:4)
t-ButOK	THF/t.a.	60-65%	(1:2.5)
<b><i>n-BuLi</i></b>	<b><i>THF/-78°C</i></b>	<b>80-85%</b>	<b>(1:30)</b>

**Tabla 2.** Comparativo de los rendimientos para diferentes bases en la reacción de C-alquilación de (**5**).

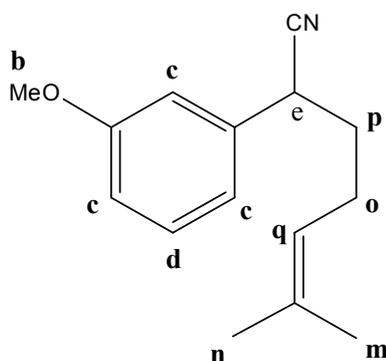
Como podemos ver, se observa que las bases con alto impedimento estérico arrojan rendimientos muy parecidos pero relativamente bajos alrededor del 60%. Esto podría ser debido a que una vez formado el carbanión la reacción es reversible y el carbanión retoma el protón. Recordemos que el pKa de los protones base nitrilo es alrededor de 30, mientras que el de los iones amiduro es cercano a 35<sup>4c</sup>. Aunque no esperaríamos una cuantitatividad en la reversibilidad de la reacción esto pudiera ocurrir, además de que se observa una elevada cantidad de producto dialquilado formado, este hecho reafirma la hipótesis propuesta. Es por ello posiblemente que en el caso del n-BuLi se obtienen los mejores resultados, ya que el pKa de un alcano es cercano a 50<sup>4c</sup>, así una vez que la base ha tomado el protón el carbanión no tiene la fuerza necesaria para retomar el protón y se forma una gran cantidad de producto monoalquilado. El problema que pudiera presentarse es que el n-BuLi es altamente nucleofílico y pudiera atacar al C del nitrilo. Esto se evita con la temperatura; al realizar la reacción a bajas temperaturas se favorecen las reacciones ácido-base antes que las reacciones de adición. Otro punto importante a considerar cuando se utilizan este tipo de bases es la estequiometría de la reacción. Si se controlan cuidadosamente los equivalentes de base se pueden eliminar sustancialmente la formación de productos de dialquilación.

Así pues en vista de los resultados obtenidos, la técnica que decidimos utilizar para llevar a cabo la C-alkilación fue aquella que involucraba n-BuLi como base en THF como disolvente a baja temperatura.



El producto final fue purificado por cromatografía en columna, para de esta forma obtener un líquido ligeramente viscoso de tonalidad pálida, con un 80% de rendimiento.

El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 2956 y 2931 del anillo aromático, 2239 pertenecientes al estiramiento del CN, 1673 correspondientes al doble enlace de la cadena isoprenílica. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 1.63 (s, 3H) (m), 1.72 (s, 3H) (n) de los metilos geminales, 1.8-2.08 (m, 2H) (p) del metileno  $\beta$ , 2.2 (m, 2H) (o) del metileno alílico, 3.75 (dd, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ) (e) el protón de metino  $\alpha$  al nitrilo, 3.82 (s, 3H) (b) del metoxilo, 5.08 (tt, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ) (q) del protón vinílico, 6.82-6.9 (m, 3H) (c), 7.3 (m, 1H) (d) de los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 229 correspondiente al ión molecular, en 147 perteneciente al pico base.



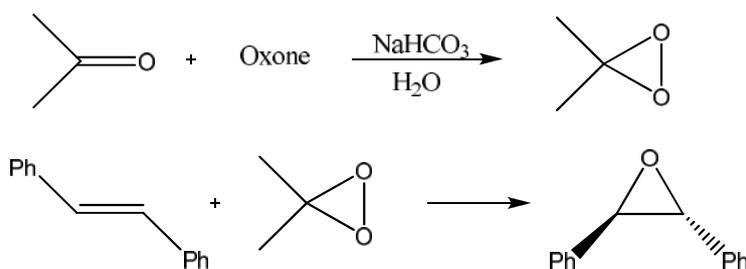
Una vez formado (**7**) se intentó realizar la hidroxilación sobre la doble ligadura para formar el intermediario (**9**). Se intentó realizar dicha reacción con 2 agentes oxidantes:  $\text{KMnO}_4$  y  $\text{NaIO}_4$  ambos en condiciones de baja temperatura. Sin embargo los resultados siempre mostraron la descomposición de la materia prima. Las reacciones se monitorearon por ccf y para ambos sistemas se observó la aparición de diferentes productos con rf muy variados. Ya que no se pudo controlar nunca la quimioselectividad en esta reacción, se optó por proseguir con la ruta original de síntesis. Esta ruta plantea que se requiere la epoxidación de (**7**) para formar el oxirano (**8**), uno de los 3 sustratos sobre los cuales se realizará el estudio de ciclaciones.

La metodología clásica de epoxidación de dobles ligaduras activadas implica la reacción entre un perácido, (AMCPB generalmente) y el alqueno correspondiente. Sin embargo en el transcurso de la parte experimental de este trabajo, se encontraron algunas referencias que mencionan un método

de epoxidación a partir de dimetildioxirano<sup>39</sup>. Este método posee la ventaja de requerir un trabajo menos laborioso al finalizar la reacción y la técnica es muy sencilla dando altos rendimientos (incluso superiores a la técnica con AMCPB) en tiempos no mayores a una hora. Además se comenta que en algunos epóxidos se puede llegar a favorecer la apertura del oxirano si se utiliza la técnica de AMCPB<sup>39a</sup>. Por estas razones se decidió probar esta metodología.

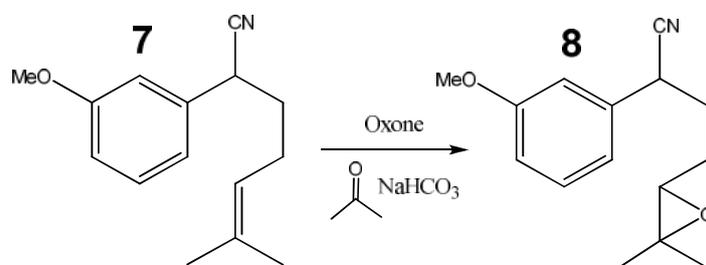
El dimetildioxirano es una especie que presenta un enlace peróxido en sus estructura, lo cual le da un carácter electrofílico al átomo de oxígeno. Así pues este oxígeno puede ser atacado por centro nucleofílico como lo es una doble ligadura, lo cual da como resultado una transferencia del oxígeno hacia la doble ligadura, es decir una reacción de epoxidación. El dimetildioxirano se genera *in situ* a través de la reacción entre acetona y monopersulfato de potasio (Oxone<sup>®</sup>) en un medio neutro, en presencia de NaHCO<sub>3</sub>.

Existen varias consideraciones que deben tomarse en cuenta cuando se trabaja con dimetildioxirano. Como se mencionó es un peróxido, pero es sumamente volátil, así que debe trabajarse con sumo cuidado y en general en una campana de extracción.



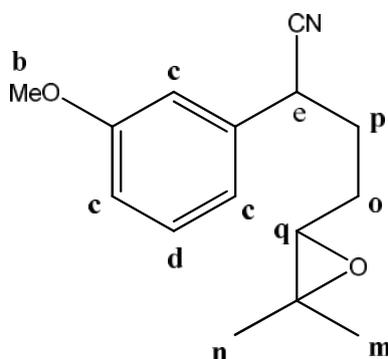
**Fig. 15** Esquema general sobre la formación y reactividad del dimetildioxirano

Esta técnica arrojó muy buenos resultados, teniendo conversiones cuantitativas en tiempos no mayores a una hora y media.



El producto obtenido de esta manera, se purificó por cromatografía en columna. Así se obtuvo finalmente un líquido ligeramente viscoso y de apariencia ámbar con un rendimiento del 93%.

El producto presenta señales en IR (cm<sup>-1</sup>) en: 2963 del anillo aromático, 2240 pertenecientes al estiramiento del CN, 1263 pertenecientes al estiramiento C-O de epóxido. En RMN-<sup>1</sup>H (ppm) presenta señales en: 1.23 (s, 3H) (m), 1.29 (s, 3H) (n) de los metilos geminales, 1.6-1.8 (m, 2H) (o) pertenecientes al metileno  $\gamma$ , 1.96-2.15 (m, 2H) (p) del metileno  $\beta$ , 2.73 (td, 1H, J= 5.2Hz) (q) del metino  $\delta$  base oxígeno, 3.83 (s, 3H) (b) del metoxilo, 3.87 (m, 1H) (e) del metino  $\alpha$  base nitrilo, 6.82-7.0 (m, 3H) (c), 7.3 (m, 1H) (d) de los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 245 correspondiente al ión molecular, en 159 perteneciente al pico base.



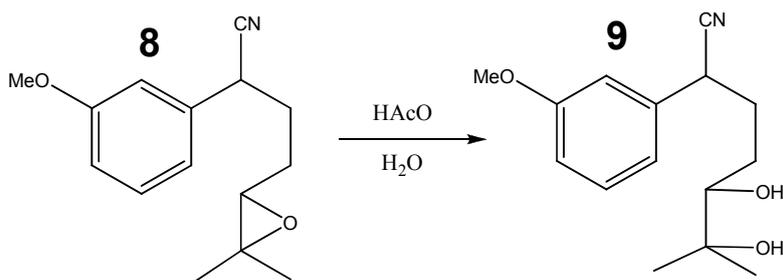
Una vez formado el oxirano **(8)** y dado que la ruta **(H2\*)** para hidroxilar **(7)** no dio buenos resultados, se procedió a realizar la apertura de **(8)** para formar el 1,2-diol **(9)**.

Se había comentado que existían 2 maneras para realizar apertura de epóxidos: 1) catálisis básica y 2) catálisis ácida. Se intentó en primer lugar realizar la apertura en medio básico ya que se espera que no haya ninguna reacción colateral y se pudiera obtener el producto con buenos rendimientos y quimioselectivamente. Sin embargo al tratar **(8)** con KOH en una mezcla acetonitrilo/agua durante 3 horas<sup>40</sup>, no se observó conversión alguna. Así que se optó por intentar la catálisis ácida, así al activar el oxígeno, posiblemente la reactividad aumentaría y se lograría la apertura deseada.

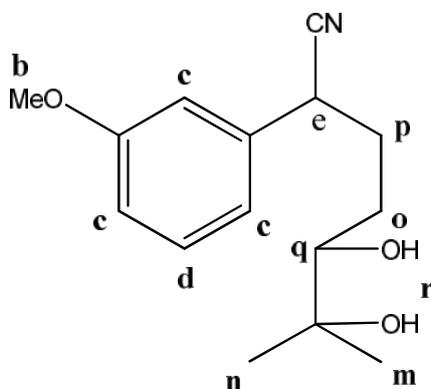
En principio se intentó realizar la apertura con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 5% v/v, pero después de 1 hora de reacción se observó que había muchos productos de descomposición, posiblemente productos de apertura y posteriores eliminaciones sobre el diol. Así que se pensó en utilizar HCl al 5% v/v. Se esperaba que siendo este ácido más débil evitaría la formación de los subproductos que arrojaba el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sin embargo igualmente se observó la formación de varios productos en ccf. Esta vez posiblemente productos de eliminación y de sustitución (cloración). Entonces se encontró una referencia que hacía mención de aperturas de oxiranos en medio ácido utilizando ácido acético como catalizador en medio acuoso<sup>41</sup>.

Se adoptó esta técnica y se obtuvieron excelentes resultados en la apertura en tiempos no mayores a 2 horas. El hecho de que el ácido acético sea mucho más débil que el HCl o el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> impide las reacciones de eliminación, así mismo el ión acetato generado es un nucleófilo sumamente débil y por lo tanto no lleva a cabo reacciones de sustitución, ofreciendo de esta manera una alta quimioselectividad en la apertura.

El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose de esta forma un líquido muy viscoso con tonalidad ámbar en un 91% de rendimiento.



El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 3433 debido a los estiramientos O-H de los grupos hidroxilo presentes, 2970 del anillo aromático, 2241 pertenecientes al estiramiento del CN, 1263 pertenecientes al estiramiento C-O. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 1.17 (sd, 3H) (m), 1.23 (sd, 3H) (n) de los metilos geminales, los picos se observan dobleteados por la presencia de la mezcla de diastereoisómeros, 1.3-1.7 (m, 2H) (o) perteneciente al metileno  $\gamma$ , 2.0 (m, 1H) (p), 2.23 (m, 1H) (p) del metileno  $\beta$ , 2.4(s, 2H,) (r) los cuales se intercambian con  $\text{D}_2\text{O}$  por lo tanto pertenecen a los OH del diol, 3.41 (td, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ) (q) del metino  $\delta$  base hidroxilo, 3.84 (s, 3H) (b) del metoxilo, 3.89 (m, 1H) (e) del metino  $\alpha$ , 6.90 (m, 3H) (c), 7.3 (m, 1H) (d) de los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 263 correspondiente al ión molecular, en 159 perteneciente al pico base.

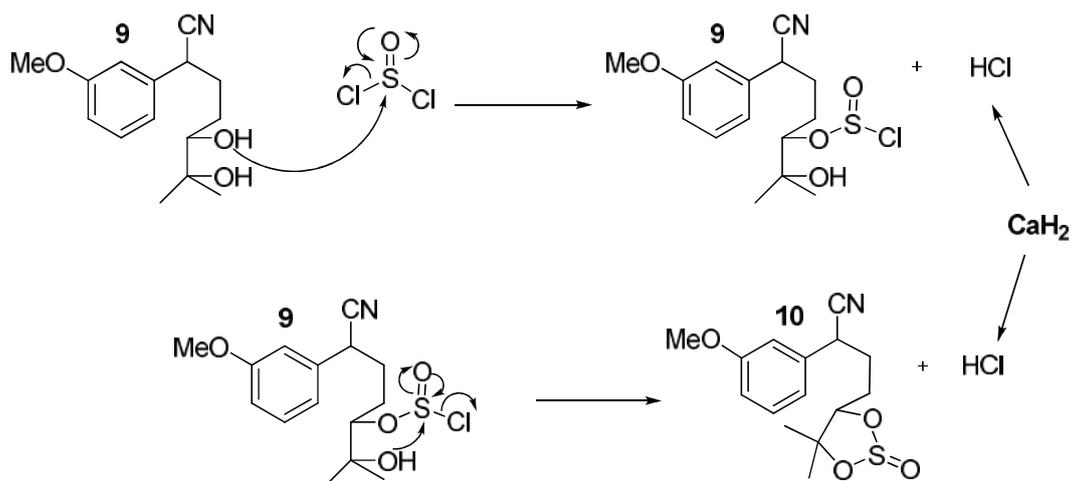


Una vez que se tuvo preparado el diol (**9**), se procedió a realizar la construcción de (**10**). Para ello se realiza una reacción entre (**9**) y  $\text{SOCl}_2$ . Lo que se espera es que cada uno de los dos grupos OH de (**9**), ataquen nucleofílicamente al átomo de azufre para llevar a cabo 2 reacciones de sustitución (una por cada OH), expulsando a los cloruros y formando de esta manera el ciclo de 5 miembros presente en (**10**).

La técnica propuesta para esta reacción utiliza trietilamina como base para ayudar a eliminar el HCl generado en la reacción. Sin embargo en los ensayos realizados se observaba la aparición de una mezcla negra y por ccf, la descomposición del producto. Posiblemente la base no lograba atrapar el HCl y este atacaba a la molécula. Otra posibilidad es que la trietilamina atacara al  $\text{SOCl}_2$  y realizara la sustitución lo cual producía una mezcla de productos y mermaba los rendimientos. Viendo este problema se pensó en cambiar la base por  $\text{CaH}_2$ , la estrategia ahora fue diferente se pensaba que al poner en contacto al diol (**9**) con el  $\text{CaH}_2$ , estos reaccionarían para formar los correspondientes alcóxidos liberando  $\text{H}_2$  en el proceso. Una vez formados los alcóxidos estos atacarían al  $\text{SOCl}_2$  y formarían el ciclo sin la liberación de HCl lo cual debería mejorar el rendimiento de la reacción. Sin embargo al llevar a cabo la reacción entre (**9**) y el  $\text{CaH}_2$  nunca se observó el burbujeo indicativo de la formación de  $\text{H}_2$ , se decidió entonces adicionar el  $\text{SOCl}_2$  y ver si la reacción procedía, alrededor de los 5 minutos después de agregado el  $\text{SOCl}_2$  se empezó a observar la aparición de un ligero burbujeo que permaneció constante.

Al monitorear la reacción por ccf, se observó conversión completa y la formación de un producto con rf mayor al de la materia prima, así que se decidió detener la reacción. El producto formado correspondía con (**10**).

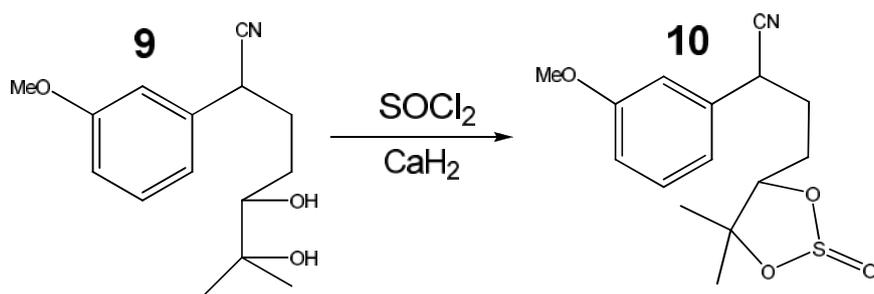
Al parecer dado que el  $\text{CaH}_2$  no se solubiliza en THF no es capaz de desprotonar los OH de (**9**), sin embargo cuando se genera el HCl como producto de la sustitución, este es sumamente reactivo y puede ahora si combinarse con el  $\text{CaH}_2$  debido a la alta basicidad que presenta.



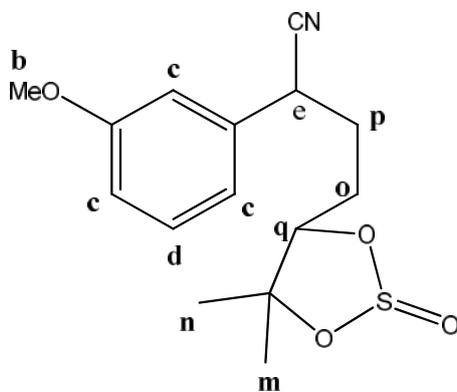
**Fig. 16** Formación de (**10**) a través de una reacción de ciclación intermolecular.

Una vez que se encontró el sistema adecuado para llevar a cabo la reacción, esta arrojó excelentes resultados en tiempos menores a una hora. La conversión fue cuantitativa y quimioselectiva, observándose un solo producto en ccf.

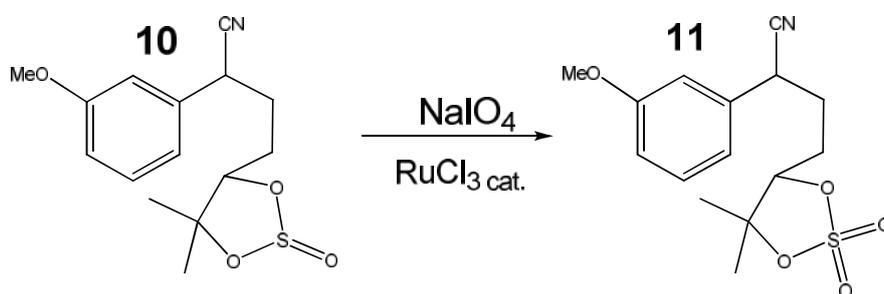
El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna, y así se obtuvo un líquido sumamente viscoso de color ámbar en un 93% de rendimiento.



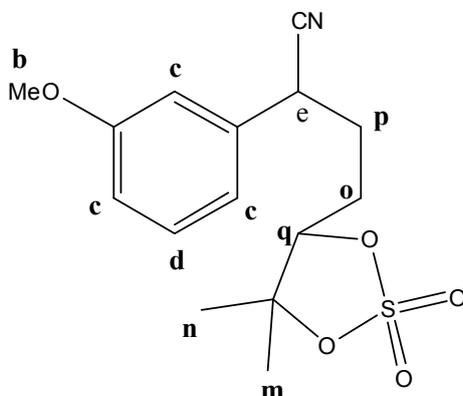
El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 2982 del anillo aromático, 2240 pertenecientes al estiramiento del CN, 1209 pertenecientes al estiramiento RO-SO-OR, 1043 del estiramiento S=O. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 1.21 (s, 3H) (m), 1.42 (s, 3H) (n) de los metilos geminales, 1.6-1.9 (m, 2H) (o) perteneciente al metileno  $\gamma$ , 1.95-2.15 (m, 1H) (p), 2.15-1.35 (m, 1H) (p) del metileno  $\beta$ , 3.84 (s, 3H) (b) del metoxilo, 3.89 (m, 1H) (e) del metino  $\alpha$ , 4.54 (m, 1H) (q) del metino  $\delta$  base oxígeno, 6.90 (m, 3H) (c), 7.3 (m, 1H) (d) de los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 309 correspondiente al ión molecular, en 159 perteneciente al pico base.



La última reacción involucrada en esta primera parte consistió en la oxidación del sulfito (**10**) para incorporar el átomo de oxígeno faltante y convertirlo en el sulfato (**11**). Para ello se utilizó  $\text{NaIO}_4$  como agente oxidante en presencia de  $\text{RuCl}_3$  como catalizador. En un primer ensayo se intentó realizar la oxidación sin el catalizador de Ru, sin embargo no se observó conversión alguna inclusive después de 3 horas de reacción. Así pues se procedió a realizar la reacción en presencia del catalizador y en este caso la reacción fue completa en 5 minutos. Se observó conversión completa y la formación de un solo producto por ccf. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna, obteniendo de esta manera un sólido con color nácar y punto de fusión de  $72\text{-}75^\circ\text{C}$  con un rendimiento del 82%.



El producto presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 2982 del anillo aromático, 2240 pertenecientes al estiramiento del CN, 1209 pertenecientes al estiramiento RO-SO-OR, 1043 del estiramiento S=O. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 1.51 (s, 3H) (m), 1.58 (s, 3H) (n) de los metilos geminales, 1.7-1.9 (m, 2H) (o) perteneciente al metileno  $\gamma$ , 2.12-2.32 (m, 2H) (p) del metileno  $\beta$ , 3.84 (s, 3H) (b) del metoxilo, 3.9 (m, 1H) (e) del metino  $\alpha$ , 4.62 (m, 1H) (q) del metino  $\delta$  base oxígeno, 6.90 (m, 3H) (c), 7.3 (m, 1H) (d) de los protones aromáticos. En EM (FAB) se observa la aparición del fragmento con peso 325 que corresponde al esperado para nuestro producto.

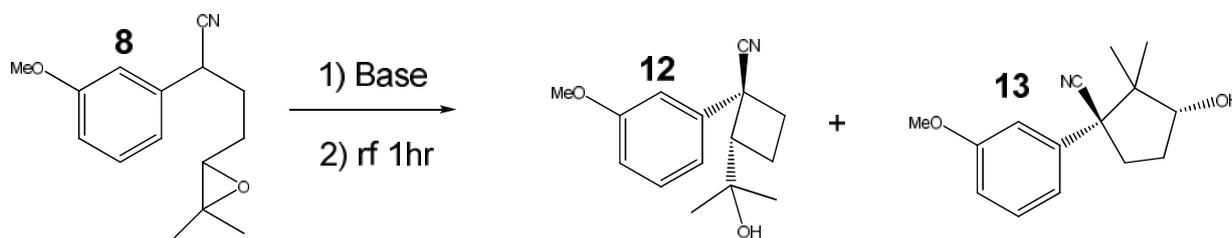


Una vez concluida la síntesis de las materias primas **(8)**, **(10)** y **(11)**, se procedió a realizar las ciclaciones y observar los resultados obtenidos.

El esquema básico para la reacción de ciclación fue el siguiente:

Se eligieron 2 disolventes diferentes, en cada uno de ellos se mezclaron la base y cada uno de los sustratos. Y una vez formado el carbanión se colocó el sistema a reflujo por una hora. Este esquema de reacción se hizo basándonos en los resultados de Ávila Zárraga<sup>8e</sup>, para de esta forma tener un margen de comparación directa con los resultados que se obtuvieran.

El primer sustrato en someterse a las ciclaciones fue **(8)** y tal como se esperaba para este derivado se obtuvo una mezcla de 2 productos principales (monitoreados por ccf) que más tarde se confirmó se trataban de los regioisómeros de 4 y 5 miembros **(12)** y **(13)**. Los resultados se muestran en la **Tabla 3**.



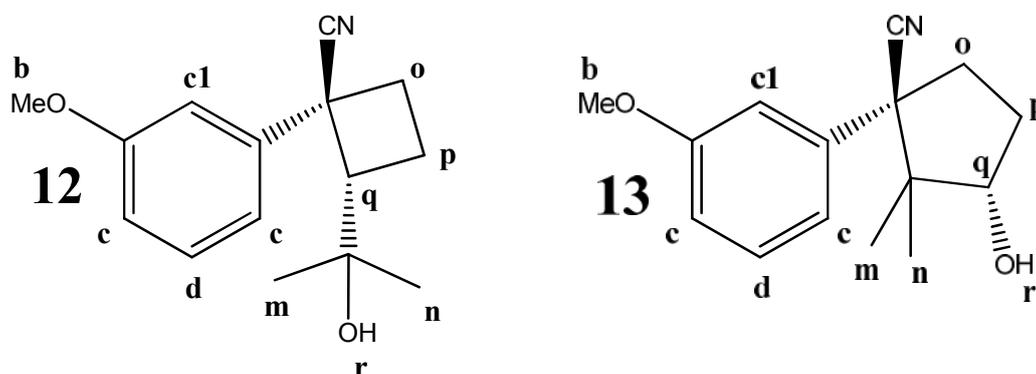
Para el sistema de Metilitio/THF se observó la formación de 2 productos principales. El crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa y de esta manera se obtuvieron 2 fracciones, la menos polar corresponde al regioisómero ciclobutánico **(12)** del cual se recuperaron 47 mg como un líquido incoloro correspondientes a un 47% de rendimiento. La fracción más polar corresponde al regioisómero ciclopentánico **(13)** del cual se recuperaron 31mg como un líquido incoloro correspondientes a un 31% de rendimiento. Lo cual nos dice que hay una proporción de 1.5:1 en cuanto a la regioselección para **(12):(13)** respectivamente.

El producto identificado como (**12**) presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 3457 debido a los estiramientos O-H del grupo hidroxilo presente, 2967 del anillo aromático, 2230 pertenecientes al estiramiento del CN, 1251 pertenecientes al estiramiento C-O. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 0.8 (s, 1H) (r) que se intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , por lo cual pertenece al OH, 0.94 (s, 3H) (m), 1.12 (s, 3H) (n) de los metilos geminales, 2.15 (m, 2H) (p) perteneciente al metileno  $\gamma$ , 2.45-2.79 (m, 2H) (o) del metileno  $\beta$ , 3.41 (t, 1H,) (q) del metino  $\delta$ , 3.83 (s, 3H) (b) del metoxilo, 6.88 (m, 1H) (c1), 6.99 (m, 2H) (c), 7.3 (m, 1H) (d) de los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 245 correspondiente al ión molecular, en 159 perteneciente al pico base.

Es importante observar la desaparición del protón  $\alpha$ , lo cual es un indicativo de la formación del ciclo, además del desplazamiento del metino (q) nos da la idea de que se trata del ciclo de 4 miembros ya que en el caso del ciclopentano derivado el protón del metino (q) aparece desplazado a campo más bajo debido a ser metino base OH.

El producto identificado como (**13**) presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 3442 debido a los estiramientos O-H del grupo hidroxilo presente, 2960 del anillo aromático, 2235 pertenecientes al estiramiento del CN, 1260 pertenecientes al estiramiento C-O. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 0.60 (s, 3H) (m), 1.20 (s, 3H) (n) de los metilos geminales, 1.75 (m, 1H) (p), 2.25 (m, 1H) (p) pertenecientes al metileno  $\gamma$ , 1.8 (s, 1H) (r) que se intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , por lo cual pertenece al OH, 2.45 (m, 1H) (o), 2.7 (m, 1H) (o) ambos del metileno  $\beta$ , 3.83 (s, 3H) (b) del metoxilo, 4.36 (t, 1H,) (q) del metino  $\delta$ , 6.88 (m, 1H) (c1), 6.99 (m, 2H) (c), 7.3 (m, 1H) (d) de los protones aromáticos. En EMIE (m/z) presenta señales en 245 correspondiente al ión molecular, en 159 perteneciente al pico base.

Además se realizaron experimentos de RMN bidimensional (NOESY) para determinar la estereoquímica de los productos obtenidos y se determinó que en ambos casos se trató de los estereoisómeros *trans*.



<b>Epóxido (8)</b>		
	<b>THF</b>	<b>BENCENO</b>
<b>Bases de Carbono</b>	////////////////////	////////////////////
Metilitio	<b>(12) y (13)</b>	<b>(12) y (13)</b>
Sec-butilitio	<b>(12) y (13)</b>	<b>(12) y (13)</b>
Tert-butilitio	<b>(12) y (13)</b>	<b>(12) y (13)</b>
<b>Bases de Nitrógeno</b>	////////////////////	////////////////////
N,N-dietilamiduro de Litio	<b>(12) y (13)</b>	<b>(12) y (13)</b>
N,N-diisopropilamiduro de Litio	<b>(12) y (13)</b>	<b>(12) y (13)</b>
N,N-bis(trimetilsilil)amiduro de Litio	<b>(12) y (13)</b>	<b>(12) y (13)</b>

**Tabla 3.** Resultados obtenidos para la regioselección en la reacción de ciclación sobre **(8)** en diferentes sistemas.

Tanto en THF como en Benceno se observó la misma regioselección, así mismo todas las bases utilizadas mostraron el mismo patrón de reacción. En vista de la dificultad de aislar cada uno de los compuestos para cada sistema de reacción se decidió monitorear por ccf el avance de las reacciones y en base a estas observaciones elegir el sistema que arrojara los mejores resultados en cuanto a quimioselectividad. De esta forma se observó que el mejor sistema es el de Metilitio/THF, ya que arrojó conversiones cercanas al 95% y la formación preferentemente de los regioisómeros deseados. Aunque se conoce el alto poder nucleofílico del metilitio, existen reportes de reacciones de ciclación muy parecidas donde el metilitio se utiliza como base para generar carbaniones, sin que se observen adiciones por parte del metilitio<sup>42</sup>, de aquí que se tuviera un precedente para poder proponer este sistema como el óptimo, para estas reacciones.

El resto de las bases de carbono arrojaron resultados muy similares en THF, sin embargo en benceno se observaron porcentajes de conversión menores, cercanos al 75-80% además de que a medida que el impedimento estérico aumentaba en la base, los porcentajes de conversión se vieron mermados, observándose el decremento más grande en el caso del tert-butilitio. Como se comentó en la parte del esquema general de síntesis se eligieron estos 2 disolventes debido a sus características diferentes de polaridad para observar cómo es que esto afectaba los resultados en la ciclación. La constante

dieléctrica del THF a 25°C es de 7.58 y su momento dipolar es 1.75 D<sup>43</sup>, mientras que para el benceno la constante dieléctrica es de 2.27 y su momento dipolar es cero<sup>43</sup>. Esto nos habla de la mayor capacidad del THF para soportar transporte de cargas. Ahora bien, las reacciones que estamos realizando forman intermediarios iónicos, y los mecanismos por los cuales proceden son también del tipo iónicos, los cuales estarán mucho más favorecidos en THF que en benceno. Es posiblemente por esta razón que los rendimientos en benceno se ven mermados. Así podemos ver que para el caso de las bases de carbono en THF el impedimento estérico no es un factor predominante ni en la regioselección ni en los rendimientos observados, muy posiblemente debido a las características electrónicas ya mencionadas, ya que las reacciones ácido-base se llevan a cabo con una gran rapidez para formar los carbaniones correspondientes los cuales pueden reaccionar mucho mejor en THF que en benceno. Esto explicaría las diferencias en los rendimientos de conversión observados para ambos disolventes.

Ahora, en el caso de las bases de nitrógeno en THF se observan rendimientos menores en los porcentajes de conversión, alrededor del 75%, comparados con las bases de carbono. Además el efecto del impedimento estérico es mucho más notorio.

En primer lugar discutiremos el porqué de los rendimientos menores en THF para las bases de nitrógeno. Como se comentó en la reacción de C-alquilación de **(5)** la basicidad de los iones amiduro tiene un pKa de aproximadamente 35 mientras que los carbaniones del tipo alquílicos base nitrilo presentan un pKa aproximado de 30. Pudiera ocurrir que una vez que la base ha tomado el protón para formar el carbanión, exista una reversibilidad en la reacción, lo cual reduciría el porcentaje neto de carbanión que puede ciclarse. Ahora bien esta reacción ácido-base es del tipo intermolecular, mientras que la reacción de ciclación es intramolecular, y ya se comentó que las reacciones intramoleculares ocurren más rápidamente que las intermoleculares, así que se esperaría que el porcentaje de carbaniones que reaccionan con amina generada para tomar el protón es mínimo, por ello es que la diferencia de conversión entre bases de nitrógeno y de carbono en THF es de apenas alrededor de 10%. Pensando en esta misma reversibilidad de la reacción ácido-base se podría explicar el porqué se observa un aumento en los porcentajes de conversión a medida que el impedimento estérico de la base aumenta. Suponiendo que se ha formado el carbanión y este reacciona para retomar el protón ahora tendría 2 efectos en su contra. En primer lugar la rapidez relativa de las reacciones intermoleculares contra las intramoleculares, efecto comentado ya

anteriormente; pero además ahora tiene el alto impedimento de la base haciendo aún más difícil que dicha reacción de desprotonación sobre la amina ocurra. Así pues una vez generado el carbanión en presencia de una base con alto impedimento estérico esta reaccionará preferentemente intramolecularmente para llevar a cabo la ciclación predicha.

En el caso de las bases de nitrógeno en benceno se observan resultados muy parecidos a los obtenidos con las bases de carbono, aunque una vez más si se observa una diferencia a medida que el impedimento estérico de la base aumenta.

Ambos resultados pueden ser explicados por los argumentos anteriormente discutidos, relacionados con las propiedades dieléctricas de ambos disolventes y con la reversibilidad de la reacción de formación del carbanión.

Lo que es muy importante comentar, es que ninguna de las 2 variables (base/disolvente) tuvo un efecto importante sobre la regioselección observada en las reacciones. Así podríamos pensar que los efectos que dirigen la regioselección para los sistemas utilizados están en función de características propias del sustrato **(8)** o de los intermediarios generados, esta parte se discutirá más adelante cuando se compare con los resultados obtenidos sobre las ciclaciones de **(10)** y **(11)**.

Una vez que se tuvieron identificados y separados los regioisómeros **(12)** y **(13)** se procedió a realizar la ciclación sobre el sulfito **(10)**. En principio esperábamos que el grupo sulfito produjera regioespecíficamente el cicloderivado de 4 miembros el cual al ser hidrolizado conduciría a la formación de **(12)**. Sin embargo una vez hecho el trabajo posterior a la reacción y la hidrólisis, se observó en ccf la aparición de un compuesto muy polar ( $r_f = 0.25$ ) que no correspondía con ninguno de los patrones ya aislados y caracterizados de **(12)** y **(13)**. Este resultado solo podía explicarse pensando en que el sulfito formado no hubiera sido hidrolizado en el trabajo de la reacción para convertirse en el alcohol correspondiente y hubiera permanecido en la cadena cíclica formando un derivado de sulfito de alquilo. Además no se observaba producto de eliminación como también se había predicho que podía ocurrir, ya que la espectrometría de masas arrojó un compuesto de peso molecular 309, es decir un isómero de la materia prima de partida.

Sin embargo lo que era muy importante es que en la reacción se observó la aparición de un solo compuesto, es decir la reacción era regioespecífica.

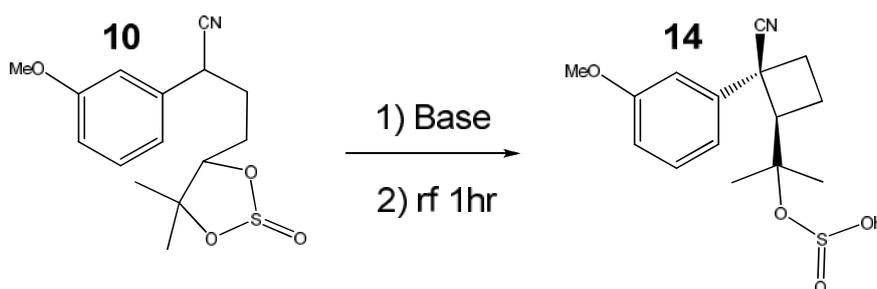
Se pudo comprobar por RMN-<sup>1</sup>H que el compuesto aislado pertenecía al regioisómero de 4 miembros no hidrolizado (**14**). Este resultado corroboró lo previsto en la hipótesis, al parecer la presencia del grupo sulfito cíclico indujo la regioselección hacia la posición  $\delta$  lo cual conduce a la formación del ciclobutano derivado. Sin embargo el hecho de no haber podido transformar el grupo sulfito en alcohol presentaba un problema si el resultado final se pretendiera que fuese la obtención del alcohol (**12**). Por ello se hicieron 2 intentos para promover su hidrólisis, una en medio básico utilizando KOH acuoso y una segunda opción utilizando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, sin embargo ninguna de las 2 alternativas produjo la hidrólisis esperada inclusive después de una hora de reacción. Esto nos indica que el ciclobutano (**14**) presenta una gran estabilidad.

Una vez más los resultados obtenidos para el comportamiento de las diferentes bases y los disolventes a probar fue muy parecido al obtenido con el epóxido (**8**). El sistema que arrojó los mejores rendimientos fue el de Metilitio/THF. Todos estos resultados pueden explicarse utilizando la misma lógica que la ya planteada en el caso de la ciclación sobre (**8**), y una vez más nos indica que ninguna de estas variables está involucrada directamente con la regioselección observada, además ahora tenemos resultados sobre 2 sustratos diferentes observando regioselecciones diferentes en las mismas condiciones de reacción, por lo cual se puede afirmar fehacientemente que las bases y disolventes solamente juegan un papel importante en cuanto a los rendimientos obtenidos para dichas ciclaciones (por las razones comentadas ya anteriormente), más no para la regioselección de las mismas. Las posibles razones por las cuales se observa esta regioselección serán discutidas más adelante.

Los resultados completos sobre la regioselección observada para la ciclación de (**10**) en las diferentes condiciones manejadas se presentan en la **Tabla 4**.

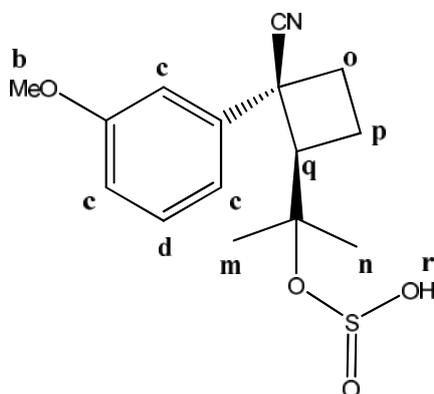
Sulfito ( <b>10</b> )		
	<i>THF</i>	<i>BENCENO</i>
<b>Bases de Carbono</b>	////////////////////	////////////////////
Metilitio	<b>(14) únicamente</b>	<b>(14) únicamente</b>
Sec-butilitio	<b>(14) únicamente</b>	<b>(14) únicamente</b>
Tert-butilitio	<b>(14) únicamente</b>	<b>(14) únicamente</b>
<b>Bases de Nitrógeno</b>	////////////////////	////////////////////
N,N-dietilamiduro de Litio	<b>(14) únicamente</b>	<b>(14) únicamente</b>
N,N-diisopropilamiduro de Litio	<b>(14) únicamente</b>	<b>(14) únicamente</b>
N,N-bis(trimetilsilil)amiduro de Litio	<b>(14) únicamente</b>	<b>(14) únicamente</b>

**Tabla 4.** Resultados obtenidos para la regioselección en la reacción de ciclación sobre (**10**) en diferentes sistemas.



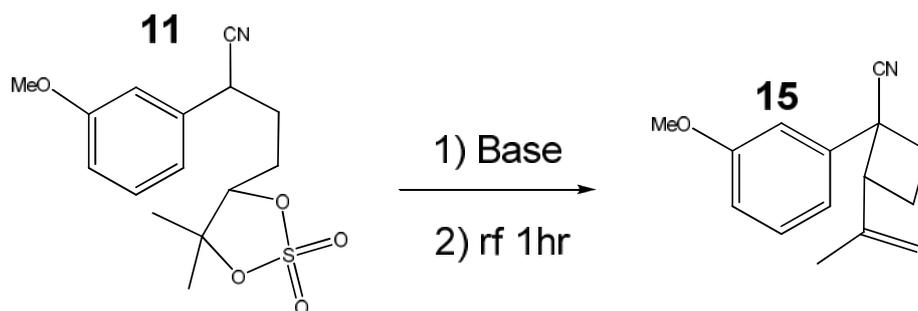
El producto identificado como (**14**) presenta señales en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en: 3705 debido a los estiramientos O-H del grupo RO-SO-OH, 2237 pertenecientes al estiramiento del CN, 1104 estiramiento S-O del grupo RO-SO-OH. En RMN- $^1\text{H}$  (ppm) presenta señales en: 1.16 (sd, 3H) (m), 1.22 (sd, 3H) (n) de los metilos geminales los cuales aparecen dobleteados debido a la presencia del par diastereoisomérico, 1.4-1.8 (m, 2H) (p), pertenecientes al metileno  $\gamma$ , 1.90-2.05 (m, 1H) (o), 2.12-2.28 (m, 1H) (o) ambos del metileno  $\beta$ , 2.58 (s, 1H) (r) el cual se intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  por lo cual pertenece al OH, 3.42 (td, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ) (q) del metino  $\delta$ , 3.82 (s, 3H) (b) del metoxilo, 6.90 (m, 3H) (c), 7.3 (m, 1H) (d) de los protones aromáticos. En espectrometría de masas (FAB) se observa la aparición del fragmento con peso 309 que corresponde al esperado para nuestro producto.

Una vez más mediante experimentos de RMN bidimensional (NOESY) se pudo determinar la estereoquímica del producto obtenido, y en este caso se trató del compuesto *cis*.



Una vez que se hubo completado el estudio de ciclaciones sobre **(10)** se procedió a realizar la última serie de reacciones, las cuales involucraban al sulfato **(11)**. Dados los resultados obtenidos para **(10)**, era de esperarse que las reacciones sobre **(11)** arrojaran resultados similares. Así se procedió a llevar a cabo la reacción con el sistema ya elegido Metilitio/THF. La sorpresa fue que al monitorear por ccf el producto obtenido, una vez más este no correspondía con ninguno de los patrones ya aislados y caracterizados **(12)**, **(13)** y **(14)**. En esta ocasión se observó la aparición de un producto muy poco polar ( $r_f = 0.85$ ), pero una vez más como producto único, así que se pensó que la reacción era regioespecífica como en el caso de **(10)** sin embargo el  $r_f$  tan elevado del producto nos inclinó a pensar que se trataba del derivado que sufre la reacción de eliminación.

Al caracterizar el producto se determinó que se trataba del regioisómero de 4 miembros y que en efecto sufrió una reacción de eliminación para formar una doble ligadura terminal dando paso al producto **(15)**.



El problema que se presentó en este caso fue la purificación del producto, ya que en cada ocasión que se intentó realizar la cromatografía el producto obtenido al final, al ser sometido a las pruebas de caracterización arrojaba señales completamente ilógicas que no correspondían con el producto esperado. Posiblemente debido a la acidez que presenta la sílice nuestro producto estaba presentando descomposición, por esta razón es que se decidió realizar las pruebas de identificación con los crudos de las reacciones, y fue de esta manera que se logró identificar a **(15)** sin embargo no fue posible determinar si era el producto único o se encontraba una mezcla de los 2 posibles isómeros productos de la eliminación sobre el ciclo de 4 miembros **(15)** y **(16)**. Además se observaban señales de sulfato **(11)** residual, lo cual dificultó la asignación de las señales. Se pudo determinar la formación del ciclo **(15)** debido a la presencia de las señales características para los protones del alqueno terminal, que aparecen en 4.54 y 4.88 p.p.m., sin embargo **(15)** nunca se pudo aislar como producto único.

En cuanto a los resultados obtenidos con las diversas bases y disolventes, se observó un comportamiento muy similar a los obtenidos tanto en la ciclación de **(8)** como la de **(10)**. Una vez más estas variables no influyeron en la regioselección sino en los rendimientos de la misma forma que lo venían haciendo en las ciclaciones anteriores.

Los resultados completos de las ciclaciones para **(11)** se muestran en la **Tabla 5**.

<b>Sulfato (11)</b>		
	<b>THF</b>	<b>BENCENO</b>
<b>Bases de Carbono</b>	////////////////////	////////////////////
Metilitio	<b>(15)</b>	<b>(15)</b>
Sec-butilitio	<b>(15)</b>	<b>(15)</b>
Tert-butilitio	<b>(15)</b>	<b>(15)</b>
<b>Bases de Nitrógeno</b>	////////////////////	////////////////////
N,N-dietilamiduro de Litio	<b>(15)</b>	<b>(15)</b>
N,N-diisopropilamiduro de Litio	<b>(15)</b>	<b>(15)</b>
N,N-bis(trimetilsilil)amiduro de Litio	<b>(15)</b>	<b>(15)</b>

**Tabla 5.** Resultados obtenidos para la regioselección en la reacción de ciclación sobre **(11)** en diferentes sistemas.

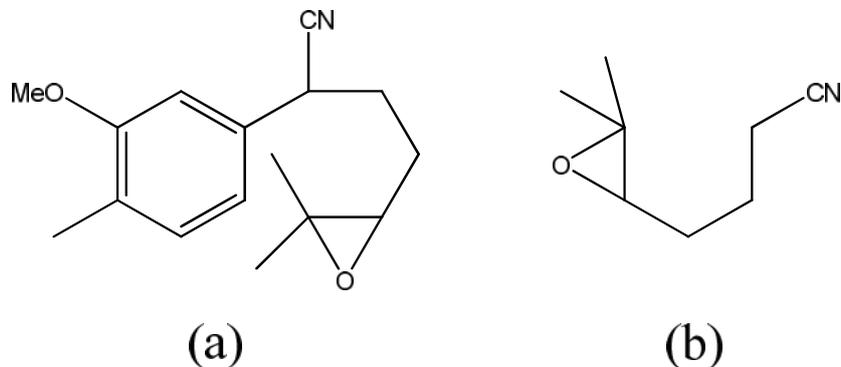
Ahora bien, los resultados observados en la regioselección de las reacciones pueden explicarse basándonos en los resultados obtenidos para las energías calculadas de los intermediarios en el estado de transición. **(Tabla 6.)**

<b>Molécula ciclada</b>	<b>E ciclobutano</b> <i>Kcal/mol</i>	<b>E ciclopentano</b> <i>Kcal/mol</i>	<b><math>\Delta E</math></b> <i>Kcal/mol</i>
<b>(8)</b>	-491054.9383	-491044.8537	<b>16.3597</b>
<b>(10)</b>	-824217.3200	-824178.2741	<b>39.0459</b>
<b>(11)</b>	-870476.5498	-870429.0723	<b>47.4774</b>

**Tabla 6.** Valores de energía calculados para los estados de transición en cada uno de los intermediarios ciclados **(8)**, **(10)** y **(11)**.

Como se puede observar en cada uno de los casos, la energía favorece la formación del intermediario ciclobutánico, sin embargo la proporción en la diferencia de dicha energía que se observa para el caso de **(8)** es mucho menor que para el caso de **(10)** y **(11)**, 1:2.38 y 1:2.90 respectivamente, esto significa que energéticamente se encuentra mucho más favorecida la formación del ciclobutano para el caso de **(10)** y **(11)**. Mientras que en el caso de **(8)** la diferencia es de alrededor de 16 Kcal/mol esto nos indica que la barrera energética que separa a ambos sitios para llevar a cabo la reacción de ciclación es mucho menor comparada con el caso de **(10)** y **(11)** y por lo tanto es de esperarse la formación de ambos regioisómeros; lo cual experimentalmente se observa.

Esta afirmación podemos hacerla si comparamos los valores de energía calculados para nuestros sistemas, contra los calculados en el caso de moléculas "modelo". Para ello se calcularon las energías de 2 sustratos, por un lado el epóxido utilizado por Ávila-Zárraga<sup>8f</sup> en su trabajo doctoral y donde se observa la formación de ambos regioisómeros, y por otro lado el caso del epóxido utilizado por Stork<sup>10</sup> donde se observa una alta regioselectión hacia la formación del ciclobutano derivado. **(Tabla 7.)**



**Fig. 17** Epóxidos utilizados por **(a)** Ávila-Zárraga y **(b)** Stork en reacciones de ciclación intramolecular.

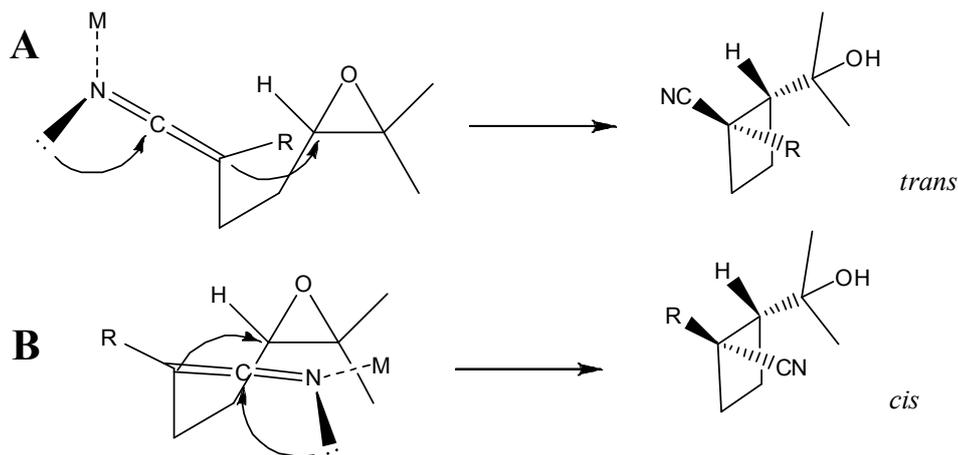
<b>Molécula ciclada</b>	<b>E ciclobutano</b> <i>Kcal/mol</i>	<b>E cilopentano</b> <i>Kcal/mol</i>	<b><math>\Delta E</math></b> <i>Kcal/mol</i>
<b>(a)</b>	-512660.6522	-512653.2866	<b>7.3656</b>
<b>(b)</b>	-273995.0744	-273893.7533	<b>101.3211</b>

**Tabla 7.** Valores de energía calculados para los estados de transición en cada uno de los intermediarios ciclados **(a)** epóxido utilizado por Ávila-Zárraga y **(b)** epóxido utilizado por Stork.

Como se puede observar en el caso de **(a)** la diferencia energética entre ambos sitios es de alrededor de 7 Kcal/mol, mientras que en el caso de **(b)** la diferencia energética es de más de 100 Kcal/mol. Esto sustenta nuestra hipótesis de que la diferencia en energía observada para cada estado de transición en los diferentes regioisómeros, es responsable de la regiodiferenciación observada. Ya que las predicciones teóricas concuerdan con los resultados obtenidos experimentalmente podemos proponer que a mayores valores de  $\Delta E$  en reacciones de ciclación de este tipo sobre esta familia de derivados, obtendremos regioselectivamente el isómero de 4 miembros.

Por otra parte tenemos el resultado de la estereoquímica observada en los productos obtenidos, la cual podría explicarse analizando el estado de transición posible para los intermediarios propuestos.

En primer lugar para las ciclaciones sobre los epóxidos es reportado que la estereoquímica observada es justamente la *trans*. Stork<sup>11</sup> comenta que en el caso de **(b)** al parecer el efecto estérico producido por el grupo ciano es mucho más grande de lo esperado comparado con los grupos alquilo y propone el siguiente estado de transición, el cual explica la estereoquímica que observa para la formación del ciclobutano correspondiente. **(Fig. 18)**



**Fig. 18** Estados de transición propuestos por Stork para explicar la estereoselección de los ciclobutanos en las reacciones de ciclación intramolecular de **(b)**. **A** el caso del compuesto *trans* y **B** del compuesto *cis*.

Según Stork, en el estado de transición el grupo ciano puede orientarse en posiciones relativas *syn* o *anti* con respecto a las posiciones  $\delta$ - $\epsilon$ , lo cual tendría como consecuencia la formación de los productos *cis* y *trans* respectivamente. Así pues, sería de esperarse que para sustituyentes R más pequeños que el grupo ciano, se favorezca la posición relativa *anti* con la consecuente formación del producto *trans* (mecanismo **A**), mientras que para grupos R mayores que el grupo ciano la orientación relativa se invierta siendo de esta manera ahora *syn* con la consecuente formación del producto *cis* (mecanismo **B**).

Sin embargo Stork observa que aunque el sustituyente R sea de mayor tamaño que el grupo ciano, se sigue prefiriendo la formación del producto *trans*. Así que concluye que por alguna razón el efecto estérico generado por el grupo ciano debe ser mucho mayor al esperado inicialmente pero no puede explicar el porqué.

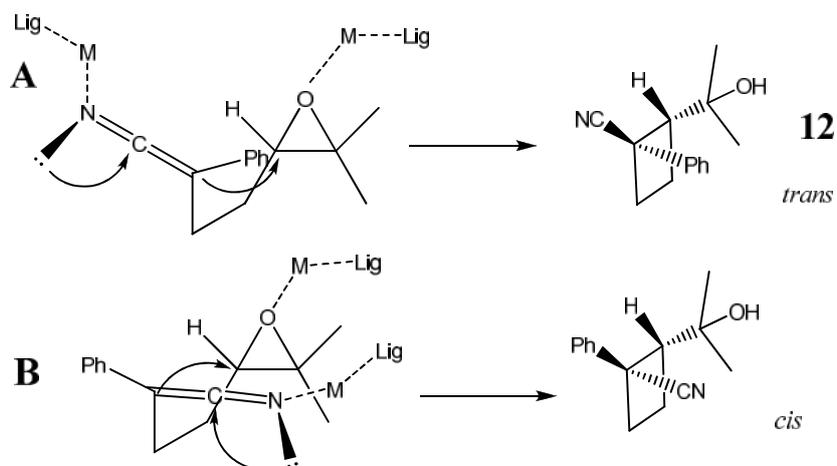
Se sabe que las especies que contienen nitrógeno en reacciones de este tipo existen en forma de intermediarios N-metalados<sup>46</sup> lo cual podría explicar porque el grupo ciano presenta un impedimento estérico mayor al esperado, ya que al existir como especie N-metalada, el efecto estérico neto que genere dependerá del tamaño del grupo ciano más el del metal que funge como contraión y el cual se encuentra unido al átomo de nitrógeno. Sin embargo el Litio presenta un tamaño relativamente pequeño (0.93Å de radio iónico)<sup>47</sup>, y aunque pensemos en el intermedio N-metalado, no es de esperarse que dicha especie genere un impedimento mayor que el del grupo

fenilo presente en **(8)**, así que esto tampoco explicaría la estereoselección observada. Sin embargo recientemente Fraiser y colaboradores<sup>45</sup> han realizado una serie de estudios sobre la estereoquímica de reacciones donde se involucran nitrilos para la formación de derivados cíclicos y lo que han observado es que los metales que funcionan como contraiones en las reacciones mencionadas tienen un efecto muy importante en la estereodiferenciación de los productos formados.

En general se representa a las especies N-metaladas como especies coordinadas individualmente sin embargo basados en diversos análisis espectroscópicos Fraiser y colaboradores demuestran que los centros metálicos involucrados son comúnmente acompañados por esferas de coordinación de disolvente y/o por especies que fungen como ligandos o contraiones del mismo metal<sup>45</sup>. Este hecho explica la razón de la estereoselección y demuestra que la apreciación de Stork acerca del "extraño" impedimento estérico del grupo ciano tiene su base en el efecto coordinante de los metales utilizados como contraiones y que se encuentran como especies N-metaladas.

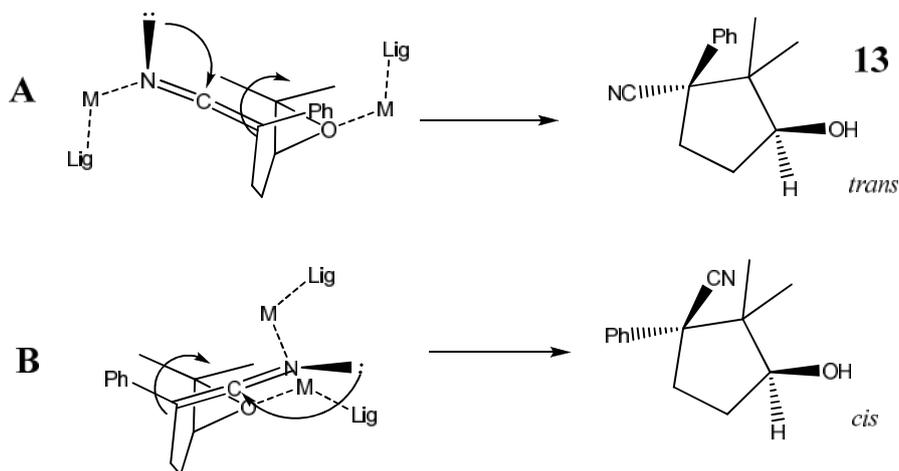
Basados en estos hechos podemos explicar porque para la ciclación de **(8)** se observa predominantemente la formación del producto *trans*, si utilizamos el mecanismo propuesto por Stork en los estados de transición en las reacciones de ciclación sobre epoxinitrilos. **(Fig. 19)**

Pero hay un efecto más que debe considerarse, el átomo de oxígeno es altamente coordinante<sup>48</sup> debido a los pares electrónicos no compartidos que presenta por lo cual es de esperarse que en el estado de transición también se presenten uniones entre el oxígeno del sistema del oxirano y los contraiones presentes en solución. Además la alta afinidad del oxígeno por el litio refuerza esta teoría<sup>49</sup>. Así es de esperarse un estado de transición más complejo donde se observa que tanto el efecto de las especies N-metaladas y coordinadas como el efecto coordinante del oxígeno generan impedimentos estéricos muy grandes en el caso de los intermediarios que denominamos *syn* (mecanismo **B**), justamente debido a su posición relativa en el mismo plano, mientras que para los intermediarios *anti* (mecanismo **A**) este efecto se ve disminuido por el hecho de encontrarse en posiciones opuestas, lo cual reduce el efecto estérico y permite la formación del cicloderivado con la estereoquímica predicha.



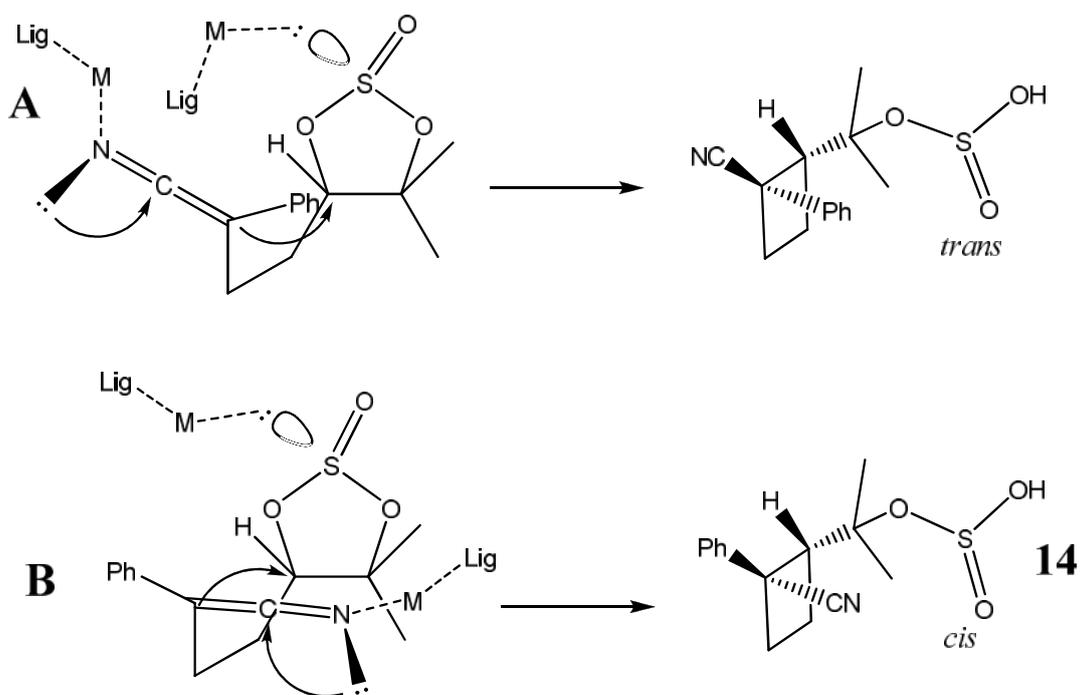
**Fig. 19** Estados de transición propuestos para explicar la estereoselección observada en la ciclación de **(8)** para la obtención de **(12)**.

Para el caso de **(13)** se observa también la formación del producto *trans* y esto puede explicarse también utilizando el mismo razonamiento que para el caso de **(12)**. Igualmente se observa un alto impedimento estérico en el caso del intermediario *syn* (mecanismo **B**), mientras que en el caso del intermediario *anti* (mecanismo **A**) esta interacción se ve disminuida. Y una vez más se favorece la obtención de la estereoquímica *trans*. (**Fig. 20**)



**Fig. 20** Estados de transición propuestos para explicar la estereoselección observada en la ciclación de **(8)** para la obtención de **(13)**.

En el caso de la ciclación de **(10)** se observa una inversión en la estereoquímica obtenida para **(12)** y **(13)**, esto puede explicarse si pensamos en que en los sistemas de sulfitos cíclicos existe un par electrónico no compartido sobre el átomo de azufre el cual de hecho le confiere una propiedad proquiral<sup>50</sup>. Este par electrónico es altamente coordinante, un ejemplo de ello es la formación de Iluros de azufre a partir de dimetilsulfóxido<sup>51</sup>, donde el par electrónico del azufre es capaz de formar un enlace con un electrófilo proveniente generalmente de un halogenuro de alquilo. Así pues en el caso del sulfito **(10)** puede ocurrir que el par electrónico no compartido del átomo de azufre actúe como agente "quelante" sobre el litio y genere el mismo efecto que el oxígeno en el caso del epóxido **(8)**. De ser así observaríamos un estado de transición diferente que para el caso de las ciclaciones sobre el epóxido. **(Fig. 21)**

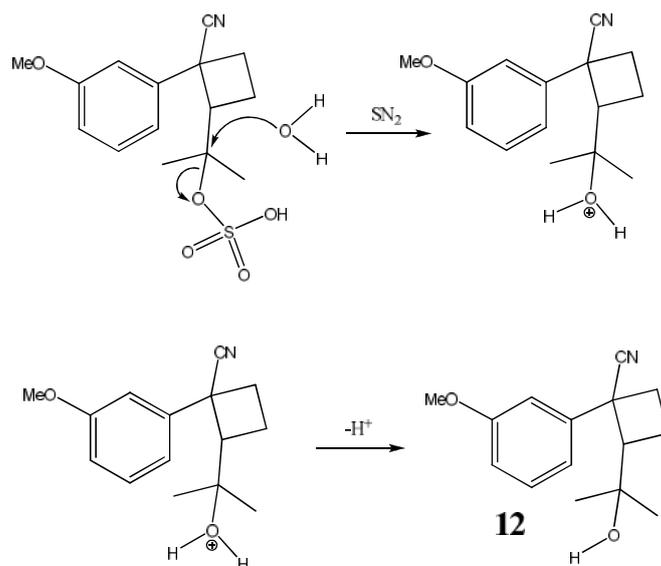


**Fig. 21** Estados de transición propuestos para explicar la estereoselección observada en la ciclación de **(10)** para la obtención de **(14)**.

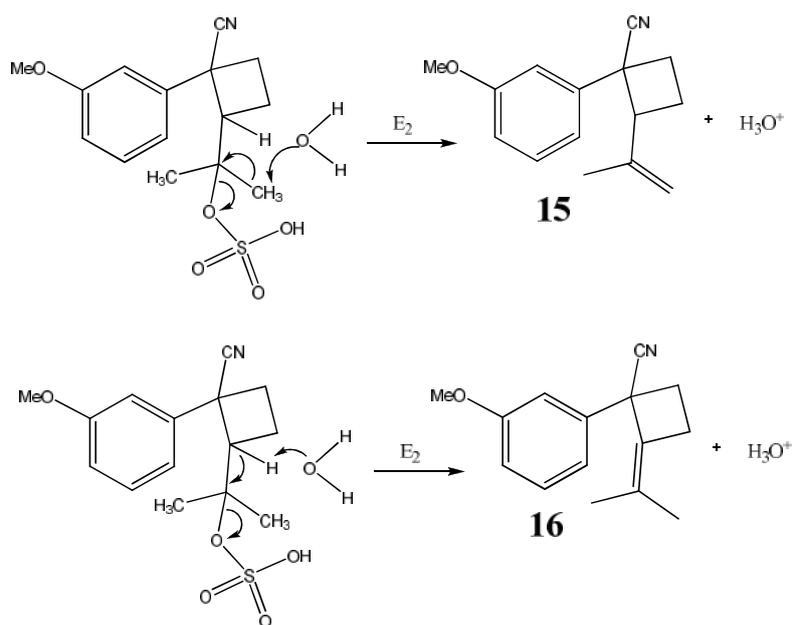
Como podemos ver en la **Fig. 21** el par electrónico no compartido del átomo de azufre en el sulfito (**10**) coordina al contraíón de la misma forma que el oxígeno en (**8**) sin embargo debido a que la geometría de (**10**) es diferente a la de (**8**) por efecto del número de miembros en el anillo (5 y 3 respectivamente) ahora en el caso del intermediario *syn* se observa una menor interacción entre las especies coordinadas (mecanismo **B**), mientras que para el caso del intermediario *anti* (mecanismo **A**) ahora las especies coordinadas se encontrarían frente a frente, lo cual generaría una alta interacción electrónica y por lo tanto no debe ser favorecido. Así pues el mecanismo que ahora es más estable por presentar las menores interacciones estéricas es el mecanismo **B** el cual daría origen a la estereoquímica *cis* presente en (**14**).

Finalmente en el caso de la ciclación sobre (**11**), se observó la formación del alqueno (**15**), la explicación para esto es que ocurra una reacción de eliminación al momento de trabajar la reacción.

Debido a que el grupo sulfato unido al carbono  $\epsilon$  es una base sumamente débil, se convierte en un excelente grupo saliente. Dada esta situación pudiera llevarse a cabo la reacción de sustitución en medio acuoso para formar el alcohol (**12**) (**Fig. 22**), sin embargo este compuesto no fue identificado al realizar la caracterización, lo cual sugiere que se lleva a cabo una reacción de eliminación del tipo  $E_2$ , promovida por el gran poder electroattractor del grupo saliente; este efecto inductivo sobre los carbonos vecinos al carbono  $\epsilon$  le da cierta acidez a los protones unidos a dichos vecinos, y así uno de ellos puede ser abstraído por una molécula de agua para llevar a cabo la reacción de eliminación concertada que conduce a la formación de (**15**), (**Fig. 23**).



**Fig. 22** Posible reacción de sustitución sobre el sulfato terminal en la ciclación de **(11)** para dar lugar a la formación del alcohol **(12)**.



**Fig. 23** Posibles reacciones de eliminación sobre el sulfato terminal en la ciclación de **(11)** para dar lugar a la formación de los alquenos **(15)** y **(16)**.

Como puede verse en la **Fig.23** existen 2 tipos de protones ácidos susceptibles a eliminarse, estos son los 6 protones de los metilos geminales o bien el protón del metino  $\delta$ . Si pensamos en una eliminación del tipo bimolecular, debemos recordar que se necesita una disposición del tipo antiperiplanar entre el protón y el grupo saliente<sup>44</sup> en este tipo de reacciones. Así pues es de esperarse que la eliminación sobre alguno de los metilos geminales sea más probable ya que existen 6 protones diferentes que pueden cumplir la conformación requerida en comparación con un solo protón del metino, además los metilos geminales presentan libre giro debido a los enlaces  $\sigma$  por lo que pueden cumplir dicha condición más fácilmente. Aunque el metino también está unido al carbono  $\epsilon$  mediante un enlace  $\sigma$ , este metino es parte de un ciclo por lo cual tiene restricción en el giro que le proporcionaría la conformación adecuada, para este caso quien debería realizar el acomodo conformacional sería el sulfato saliente, por tanto es de esperarse que la eliminación esté más favorecida sobre los metilos geminales.

# **Conclusiones**

Se logró la síntesis de los compuestos:

- a) *4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (8)*
- b) *4-(5,5-dimetil-2-oxido-1,3,2-dioxatolan-4-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (10)*
- c) *4-(5,5-dimetil-2,2-dioxido-1,3,2-dioxotiolan-4-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (11)*

en buenos rendimientos a través de una ruta lineal de síntesis.

Del estudio comparativo sobre las reacciones de ciclación podemos decir que debido a factores energéticos inherentes a cada sustrato se favorece siempre la formación del intermediario ciclobutánico, sin embargo para el caso de **(10)** y **(11)** dicha diferencia es cerca de 2.5 veces mayor comparado con **(8)**, lo cual permite obtener una regiodiferenciación en las ciclaciones.

La estereoselección observada en las reacciones de ciclación de **(8)** y **(10)** es posible que se deba a efectos estéricos y electrónicos propios de cada sustrato en el estado de transición, asociados con efectos de coordinación metálica.

Así mismo se logró sintetizar **(15)** en rendimientos moderados, a través de una reacción de ciclación y una eliminación en un solo paso utilizando como materia prima el compuesto **(11)**.

# **Parte Experimental**

Los reactivos utilizados fueron adquiridos con proveedores comerciales (Sigma Aldrich, Merck, JT Baker, Mallinckdrot)

Los disolventes Éter etílico, Tetrahidrofurano (THF) y Benceno, fueron utilizados previo tratamiento con sodio utilizando benzofenona como indicador de humedad y posteriormente destilados.

Todas las bases nitrogenadas utilizadas (Diisopropilamina, Dietilamina, Hexametildisilazano) fueron tratadas con  $\text{CaH}_2$  y destiladas antes de su utilización.

Las cromatografías en columna se realizaron usando gel de sílice Merck 60G, aplicando vacío y utilizando como eluyentes mezclas de Hexano y Acetona QP.

El avance de las reacciones se monitoreó por cromatografía en capa fina con cromatofolios (Merck, grosor  $200\mu\text{m}$ , tamaño de partícula: 2 a  $20\mu\text{m}$ , en soporte de aluminio); utilizando mezclas eluyentes de Hexano y Acetato de etilo o Acetona QP. Como revelador se utilizó luz UV y/o  $\text{I}_2$ .

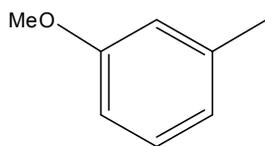
Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Melt-Temp II y no están corregidos.

Los espectros de IR fueron determinados con un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum RX I.

Los espectros de RMN- $^1\text{H}$  fueron obtenidos en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 300 en soluciones de deuteriocloroformo conteniendo tetrametilsilano como estándar interno.

Los espectros de masas se obtuvieron con un espectrómetro de masas Leco Pegasus 4D.

Los cálculos de las energías y estados de transición se realizaron con el programa PC Spartan Pro versión 2008, utilizando el método *ab initio* Hartree-Fock con un poder de base 3-21G\* (HF/3-21G\*).



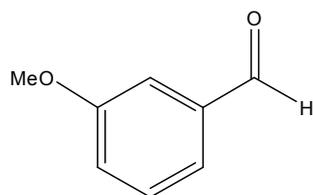
### ***1-metoxi-3-metilbenceno (1)***

En un matraz bola de 250ml se colocaron 100ml de DMSO y al cual se adicionaron lentamente 12.4 g de KOH pulverizado (1.2 eq, 0.222 mol) a temperatura ambiente. Se dejó en agitación por 30 minutos hasta la formación de una solución café oscura. Una vez logrado esto, se adicionaron 20g de *m*-metilfenol (1 eq, 0.185 mol), el matraz se tapó con un septum de goma y se continuó la agitación 15 minutos más. Transcurrido este tiempo, se colocó en un baño de hielo-agua manteniendo la agitación, e inmediatamente se inyectaron 13.7ml de CH<sub>3</sub>I (28.8 g, 1.1 eq, 0.203 mol). Se mantuvo la agitación por 10 minutos, después de lo cual se retiró el baño de hielo y se dejó la solución en agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Una vez transcurrido dicho tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaCl y se dejó en agitación por 5 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 X 30 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 X 15 ml) y con una solución 5% p/v de NaHCO<sub>3</sub> (2 X 15 ml). La fase orgánica se colectó y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Posteriormente se concentró en rotavapor y el producto crudo obtenido se purificó por destilación a presión reducida (20 mm Hg), colectándose la fracción que destiló a 68-70 °C. Obteniéndose 19.6 g (0.161 mol) de un líquido incoloro, con un 87% de rendimiento para **(1)**.

IR película: 3050, 3029, 3001, 2954, 2921, 2835, 1614, 1512, 1492, 1438, 1331, 1290, 1167, 1044, 875, 778 cm<sup>-1</sup>

EM (IE) 70 eV : 122 m/z (100%), 107 (20%), 91 (50%), 77 (40%).

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 6.78-6.97 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.



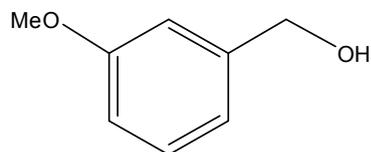
### **3-metoxibenzaldehido (2)**

En un matraz bola de 250 ml se colocaron 4 g de **(1)** (1 eq, 0.032 mol) con agitación constante. En un vaso de precipitados se colocaron 49.12 g de Oxone® (2.5 eq, 0.08 mol) y 7.8 g de  $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1.5 eq, 0.048 mol) y se adicionaron 100 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se mantuvo en agitación durante un periodo de 3-5 minutos hasta formar una solución ligeramente café. Transcurrido este tiempo, se adicionó la solución formada al matraz de 250 ml que contiene a **(1)** y se montó un sistema de reflujo. Se inició el calentamiento manteniendo la agitación vigorosa y se dejó la reacción a reflujo por 1 hora. Después de este tiempo se detuvo el calentamiento y se permitió su enfriamiento hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter etílico (4 X 15 ml), los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% p/v (1 X 10 ml) y con una solución saturada de  $\text{NaCl}$  (1 X 10 ml). La fase orgánica se colectó y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se concentró en rotavapor y el producto crudo obtenido se purificó por destilación a presión reducida (50 mm Hg), colectándose la fracción que destiló a 142-144 °C. Obteniéndose 3.05 g (0.022 mol) de un líquido incoloro, con un 69% de rendimiento.

IR película: 2964, 2944, 2934, 2839, 2733, 1702, 1597, 1485, 1394, 1264, 1149, 1040, 790  $\text{cm}^{-1}$

EM (IE) 70 eV: 136 m/z (100%), 135 (90%), 107 (35%), 92 (18%), 77 (30%).

RMN -  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.85 (s, 3H), 6.82-6.95 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 9.96 (s, 1H) p.p.m.



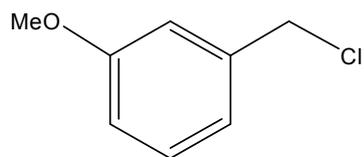
**(3- metoxifenil)metanol (3)**

En un matraz bola de 250 ml se colocaron 5 g (1 eq, 0.036 mol) de **(2)** y se disolvieron en 100 ml de EtOH anhidro con agitación vigorosa. El matraz se colocó en un baño de hielo-agua y se adicionaron lentamente 2.8 g (2 eq, 0.072 mol) de NaBH<sub>4</sub> en pequeñas porciones, durante un intervalo de 10 minutos. Terminada la adición se dejó en agitación por 15 minutos y pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. Se continuó la agitación a temperatura ambiente por 1 hora. Al terminar el tiempo de reacción se adicionaron lentamente 50 ml de una solución al 20% de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más. Pasado este periodo se extrajo con éter etílico (6 X 20 ml), las fracciones orgánicas se lavaron con solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (3 X 10 ml) y con solución saturada de NaCl (2 X 10 ml). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en rotavapor. El producto final se utilizó sin purificar para la siguiente parte de la síntesis. Finalmente se obtuvieron 4.9 g (0.035 mol) de un líquido ligeramente viscoso pálido, con un 99% de rendimiento de **(3)**.

IR película: 3350, 2955, 2877, 1603, 1489, 1467, 1437, 1264, 1154, 1041, 859, 784, 739, 694 cm<sup>-1</sup>

EM (IE) 70 eV: 138 m/z (100%), 109 (50%), 77 (35%)

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.55 (s, 1H, D<sub>2</sub>O), 3.72 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.67-6.9 (m, 3H) 7.2 (m, 1H) p.p.m.



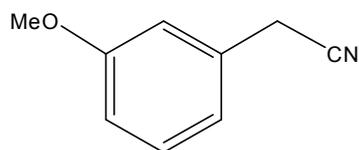
### **1-(clorometil)-3-metoxibenceno (4)**

En un matraz bola de 250 ml se colocaron 5 g (1 eq, 0.036 mol) de **(3)** y se disolvieron en 70 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con agitación vigorosa. Esta mezcla se colocó en un baño de hielo-agua y se le agregaron lentamente y en porciones pequeñas 8.3 g (1.1 eq, 0.039 mol) de  $\text{PCl}_5$  en un intervalo de tiempo de 5 minutos. La mezcla se dejó en agitación por 10 minutos, transcurrido este tiempo se retiró el baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente en agitación por 30 minutos más. Pasado este tiempo se le agregaron lentamente al matraz 50 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada y se dejó en agitación vigorosa por 5 minutos. Al finalizar la mezcla de reacción fue separada, colectando la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 X 15 ml). Los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con una solución al 20% de  $\text{NaHCO}_3$  (3 X 20 ml) y con una solución saturada de  $\text{NaCl}$  (2 X 15 ml). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró en rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente Hexano: Acetona / 90:10. Así finalmente se obtuvieron 5.4 g (0.034 mol) de **(4)** como un líquido de color ámbar, con un 95% de rendimiento.

IR película: 3005, 2961, 2836, 1605, 1492, 1457, 1438, 1273, 1192, 1156, 1091, 1060, 856, 784, 711  $\text{cm}^{-1}$

EM (IE) 70 eV: 156 m/z (40%), 121 (100%), 91 (25%), 77 (18%), 158 (13%)

RMN -  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.72 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.8-6.95 (m, 3H), 7.2 (m, 1H) p.p.m.



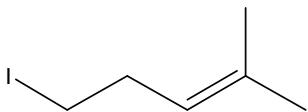
### **2-(3-metoxifenil)acetonitrilo (5)**

En un matraz bola de 100 ml se colocaron 4 g (1 eq, 0.025 mol) de **(4)** y se disolvieron en 50 ml de DMF con agitación vigorosa, a esta solución se le añadieron 1.8 g (1.5 eq, 0.037 mol) de NaCN pulverizado y se continuó la agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre 100mL de una solución saturada de NaCl y se dejó en agitación por 5 minutos. A la mezcla resultante se le extrajo con acetato de etilo (6 X 15 ml). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> (2 X 10 ml) y con una solución saturada de NaCl (2 X 10 ml). Finalmente la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente Hexano: Acetona / 90:10. De esta manera se obtuvieron finalmente 3.5 g (0.024 mol) de **(5)** como un líquido ámbar ligeramente viscoso, con un 92% de rendimiento.

IR película: 3055,2962, 2856, 2241, 1603, 1491, 1458, 1439, 1262, 1149, 1050, 926, 881, 761, 743, 692 cm<sup>-1</sup>

EM (IE) 70 eV: 147 m/z (100%), 77 (30%), 132 (22%), 123 (18%)

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 6.78-6.9 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.



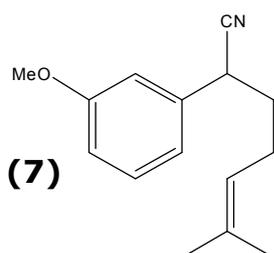
### **5-yodo-2-metil-2-penteno (6)**

En un matraz bola de 2 bocas, equipado con refrigerante, embudo de adición con presión compensada, tapones septum y bajo atmósfera de  $N_2$ , se pesaron 6.35 g de Mg (1 eq, 0.25 mol) y se agregó un cristal pequeño de yodo. El matraz se colocó en un baño de hielo-agua y se inyectaron 30 ml de éter etílico anhidro con agitación constante. Posteriormente se adicionó gota a gota una solución formada por 19 ml de  $CH_3I$  (39.9 g, 1 eq, 0.25 mol) en 20 ml de éter etílico anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación vigorosa hasta que reaccionó todo el Mg. Una vez formado el reactivo de Grignard se adicionó lentamente una solución formada por 23.5 ml (20 g, 1 eq, 0.25 mol) de ciclopropilmetilcetona en 20 ml de éter etílico anhidro. La mezcla se continuó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. En seguida se adicionaron lentamente y en baño de hielo, cuidando que la temperatura nunca subiera de los  $5^\circ C$ , 50 mL de una solución de  $H_2SO_4$  al 50 % v/v, la reacción se agitó vigorosamente por 2 horas más. A esta mezcla de reacción se le realizaron extracciones con éter etílico (8 X 25 ml), las fracciones orgánicas se colectaron juntas y se lavaron con una solución acuosa de  $NaHSO_3$  concentrada (2 X 30 ml), con una solución de  $NaHCO_3$  al 10% p/v y finalmente con una solución saturada de  $NaCl$  (2 X 20 ml). La fase orgánica obtenida al final se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró en rotavapor. El producto crudo final se purificó por destilación a presión reducida (15 mm Hg) colectándose la fracción que destila a  $68-70^\circ C$ . Obteniéndose finalmente 37 g de un líquido incoloro y de olor frutal. Lo que corresponde a un 75% de rendimiento para **(6)**.

IR película: 3020, 3000, 2967, 2927, 2856, 1669, 1448, 1376, 1248, 1114, 831,  $732\text{ cm}^{-1}$

EM (IE) 70 eV: 210 m/z (8%), 83 (100%), 55 (47%), 41 (24%)

RMN -  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.65 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.55 (q, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.1 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.09 (t, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ) p.p.m.



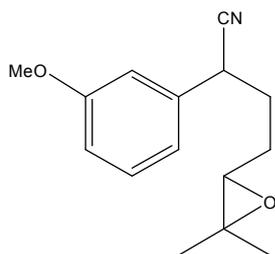
## 2-(3-metoxifenil)-6-metilhept-5-enonitrilo

En un matraz bola de 250 ml se colocaron 3.5 g (1 eq, 0.023 mol) de **(5)**, se colocó una barra de agitación magnética y se selló el matraz con un septum. Se purgó con N<sub>2</sub> y entonces se adicionaron 50 ml de THF anhidro manteniendo la atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución se colocó en un baño de acetona/hielo seco (-78°C) con agitación vigorosa durante 10 minutos. Pasado este tiempo se adicionaron lentamente 16.5 ml de una solución de n-BuLi 1.6 M en hexanos (1 eq, 0.023 mol), y la solución formada se dejó en agitación a -78°C por 10 minutos. Inmediatamente después se agregó una solución formada por 5 g (1.05 eq, 0.024 mol) de **(6)** disueltos en 10 ml de THF anhidro. Se dejó en agitación la mezcla en el baño de -78°C por 10 minutos, después de este tiempo se retiró el baño y se dejó a temperatura ambiente por 15 minutos más. Pasado este tiempo se adicionaron 50 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl al 20% p/v y se dejó en agitación por 5 minutos más. De esta mezcla final se separaron las fases orgánicas y acuosa, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 X 20 ml), las fases orgánicas se colectaron juntas y se lavaron con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% p/v (2 X 10 ml) y con una solución saturada de NaCl (2 X 10 ml). La fase orgánica final se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró en rotavapor. El producto crudo final se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla eluyente de Hexano : Acetona / 98 : 2. De esta manera se obtuvieron finalmente 4.2 g (0.018 mol) de **(7)** como un líquido ámbar ligeramente viscoso, con un 80% de rendimiento.

IR película: 2956, 2931, 2838, 2239, 1490, 1454, 1438, 1377, 1323, 1263, 1164, 1042, 871, 783, 696 cm<sup>-1</sup>

EM (IE) 70 eV: 229 m/z (10%), 147 (100%), 159 (12%), 41 (18%)

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.63 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) 1.8-2.08 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H, J= 7Hz), 3.82 (s, 3H), 5.08 (tt, 1H, J= 7.1Hz), 6.82-6.9 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.



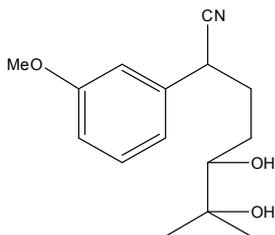
**4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2-(3-etoxifenil)butanonitrilo (8)**

En un matraz bola de 500 ml se colocaron 4.5 g (1 eq, 0.019 mol) de **(7)**, se agregaron 80 ml de acetato de etilo y 17 ml (13.5 g, 12 eq, 0.23 mol) de acetona y se colocó la mezcla en agitación vigorosa. Aparte, se preparó una solución con 10 g (6 eq, 0.119 mol) de NaHCO<sub>3</sub> en 90 ml de H<sub>2</sub>O, esta solución se adicionó al matraz bola y se mantuvo la agitación vigorosa. En un vaso de precipitados de 150 ml se preparó una solución formada por 13 g (1.3 eq, 0.023 mol) de Oxone® (monopersulfato de potasio) y 70 ml de H<sub>2</sub>O. Esta solución se adicionó mediante un embudo de adición con presión controlada gota a gota a la mezcla que contiene **(7)**, en un periodo de una hora. La mezcla se dejó en agitación por una hora más. Pasado ese tiempo se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 X 30 ml). Los extractos orgánicos se colectaron juntos y se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 X 20 ml). La fase orgánica finalmente obtenida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en rotavapor. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente de Hexano : Acetona / 90 : 10. De esta manera se obtuvieron finalmente 4.45 g (0.018 mol) de **(8)** como un líquido ligeramente ámbar viscoso, con un 93% de rendimiento.

IR película: 2963, 2930, 2838, 2240, 1490, 1456, 1438, 1379, 1325, 1263, 1151, 1123, 1047, 870, 785, 697 cm<sup>-1</sup>

EM (IE) 70 eV: 245 m/z (8%), 159 (100%), 134 (30%), 147 (25%), 160 (20%)

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) 1.6-1.8 (m, 2H), 1.96-2.15 (m, 2H), 2.73 (td, 1H, J= 5.2Hz), 3.83 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.82-7.0 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.



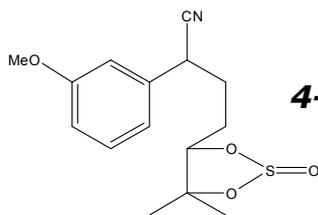
**5,6-dihidroxi-2-(3-metoxifenil)-6-metilheptanonitrilo (9)**

En un matraz bola de 500 ml se colocaron 4 g (1 eq, 0.016 mol) de **(8)** y se adicionaron 250 ml de H<sub>2</sub>O con agitación vigorosa, a esta mezcla se le adicionaron 10 ml (20.9g, 27 eq, 0.436 mol) de ácido acético glacial y se dejó en agitación por 3 horas. Pasado este tiempo la mezcla se neutralizó con 100 ml de una solución de NaOH 4.5M (18g, 0.45 mol / 100mL H<sub>2</sub>O). Para ello se colocó el matraz en un baño de hielo/agua y se adicionó la solución de NaOH lentamente, esta mezcla se dejó en agitación por 5 minutos. Pasado este tiempo se realizaron extracciones con acetato de etilo (6 X 35 ml). Los extractos orgánicos se colectaron y se lavaron con una solución al 20% de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con una solución saturada de NaCl. Finalmente la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en rotavapor. El producto crudo final se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente Hexano : Acetona / 50:50. De esta manera se obtuvieron 3.9 g (0.014 mol) de **(9)** como un líquido muy viscoso ligeramente ámbar, con un 91% de rendimiento.

IR película: 3433, 2970, 2938, 2241, 1490, 1455, 1381, 1322, 1263, 1152, 1081, 1046, 952, 872, 786, 697 cm<sup>-1</sup>

EM (IE) 70 eV: 263 m/z (>1%), 159 (100%), 134 (85%), 59 (80%), 205 (50%), 245 (30%), 147 (35%)

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.17 (sd, 3H), 1.23 (sd, 3H) 1.3-1.7 (m, 2H), 2.0(m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.4 (s, 2H, D<sub>2</sub>O), 3.41 (td, 1H, J= 9Hz), 3.84 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.



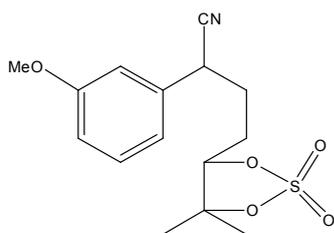
**4-(5,5-dimetil-2-oxido- 1,3,2-dioxatiolan-4-il)-2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (10)**

En un matraz bola de 250 ml se adicionaron 3g (1 eq, 0.009mol) de **(9)**. El matraz se selló con un septum de goma y se purgó con N<sub>2</sub>. Se adicionaron 40 ml de THF anhidro y el sistema se colocó en un baño de hielo/agua con agitación vigorosa por 10 minutos. En otro matraz de 50 ml se pesaron 0.25g (0.5 eq, 0.004mol) de CaH<sub>2</sub> y se selló con un septum de goma, a este matraz se adicionaron 10 ml de THF anhidro y se formó una suspensión lo más homogénea posible. Pasados los 10 minutos del baño de hielo, se inyectó la suspensión formada por el CaH<sub>2</sub> en el matraz de 250 ml que contenían a **(9)** y se dejaron en agitación vigorosa por 5 minutos. Pasado este tiempo se adicionaron 1.07 ml (1.71g, 1.5 eq, 0.014mol) de SOCl<sub>2</sub> lentamente y se dejó en agitación por 5 minutos más, pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. A los 5 minutos se observa la aparición de un ligero burbujeo, el cual desaparece aproximadamente a los 30 minutos. La reacción se deja 10 minutos más en agitación y después se le agrega lentamente H<sub>2</sub>O. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo (5 X 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con solución al 20% p/v (5 X 25 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El extracto orgánico se concentró en rotavapor y el crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla Hexano:Acetona / 70:30. De esta manera se obtuvieron finalmente 2.96g (0.009mol) de **(10)** como un líquido muy viscoso de color ámbar, con un 93% de rendimiento.

IR película: 3530, 2982, 2838, 2240, 1602, 1587, 1490, 1455, 1376, 1263, 1209, 1137, 1043, 915, 815, 697 cm<sup>-1</sup>

EM (IE) 70 eV: 309 m/z (3%), 159 (100%), 245 (25%), 71 (25%), 202 (15%)

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.21 (d, 3H), 1.42 (d, 3H) 1.6-1.9 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.9 (t, 1H), 4.54 (m, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.



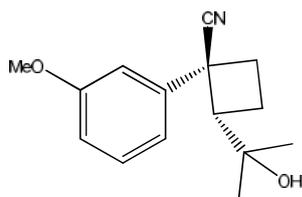
**4-(5,5-dimetil-2,2-dioxido-1,3,2-dioxatolan-4-il)-  
2-(3-metoxifenil)butanonitrilo (11)**

En un matraz bola de 100 ml se colocaron 3g (1eq, 0.009 mol) de **(10)** y se agregaron 50 ml de MeCN, esta mezcla se puso en agitación vigorosa y se colocó en un baño de hielo/agua por 10 minutos. En un vaso de precipitados de 50 ml se colocaron 3.9g (1.5 eq, 0.014 mol) de  $\text{NaIO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  y 25 mg (0.012 eq, 0.11mmol) de  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , a esta mezcla se le adicionaron 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se agitó hasta su disolución total. Esta solución se agregó al matraz de 50 ml y se dejó en agitación por 10 minutos, pasado este tiempo se retiró el baño de hielo/agua y se continuó la agitación por 5 minutos más. Al terminar la reacción se agregaron 15 ml de éter etílico y la fase orgánica se colectó aparte, la fase acuosa se extrajo con éter etílico (3 X 10 ml), todas las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con una solución al 20% p/v de  $\text{NaHCO}_3$  y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , finalmente se concentraron en rotavapor. El crudo final se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla eluyente Hexano:Acetona / 85:15. De esta manera se obtuvieron finalmente 2.5g (0.007 mol) de un sólido blanco opaco con punto de fusión 72-75 °C, con un 82% de rendimiento.

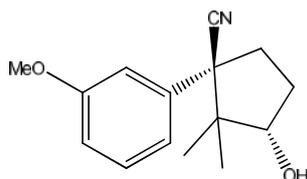
IR película: 3435, 2948, 2241, 1604, 1492, 1468, 1367, 1262, 1204, 1130, 1039, 909, 825, 786, 693, 643, 549  $\text{cm}^{-1}$

EM (FAB): 325

RMN -  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.51 (sd, 3H), 1.59 (sd, 3H) 1.7-1.9 (m, 2H), 2.12-2.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 6.9 (m, 3H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.



***trans-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(3-metoxifenil)ciclobutancarbonitrilo (12)***



***trans-3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilciclopentanocarbonitrilo (13)***

En un matraz bola de 2 bocas de 25 ml se colocaron 100mg (1 eq, 0.4 mmol) del epóxido (**8**), se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con N<sub>2</sub>. Se inyectaron 5 ml de THF anhidro y se puso el sistema en agitación. Este sistema se colocó en un baño de hielo/agua por 10 minutos. Transcurrido este tiempo se inyectaron lentamente 0.25 ml (1eq, 0.4 mmol) de una solución de CH<sub>3</sub>Li 1.6M en éter etílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más y pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. Se dejó a temperatura ambiente por 10 minutos y pasado este tiempo se colocó en un baño de aceite previamente calentado a 80°C. Una vez iniciado el reflujo, se dejó por una hora en agitación. Al pasar la hora de reacción el sistema se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual se agregaron 10 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl al 20% p/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más y después se extrajo con acetato de etilo (4 X 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (2 X 10 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron en rotavapor. El crudo final se purificó por cromatografía preparativa en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano : Acetona / 95: 5. Para obtener finalmente 36 mg de (**13**) como un líquido ámbar, con un 36% de rendimiento y 47 mg de (**12**) como un líquido ámbar, con un 47% de rendimiento.

Para realizar la ciclación utilizando bases de nitrógeno el procedimiento es el siguiente:

En un matraz bola de 2 bocas de 25ml se colocaron 30mg de dietilamina (1eq, 0.4 mmol), se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con  $N_2$ . Se inyectaron 3 ml de THF anhidro y se puso el sistema en agitación. Después se inyectaron lentamente 0.25 ml (1eq, 0.4 mmol) de una solución de n-BuLi 1.6M en hexano y la mezcla se dejó en agitación por 15 minutos. Transcurrido este tiempo el sistema se colocó en un baño de hielo/agua por 10 minutos. En tubo de ensayo seco se pesaron 100 mg (1 eq, 0.4 mmol) del epóxido **(8)** el tubo se sello con un septum de goma y se adicionaron 2ml de THF anhidro. Pasados los 10 minutos de agitación en baño de hielo de la mezcla amina/n-BuLi, se inyectó sobre esta solución la mezcla del epóxido **(8)** en THF y se dejó en agitación por 5 minutos más y pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. Se dejó a temperatura ambiente por 10 minutos y pasado este tiempo se colocó en un baño de aceite previamente calentado a 80°C. Una vez iniciado el reflujo, se dejó por una hora en agitación. Al pasar la hora de reacción el sistema se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual se agregaron 10 ml de una solución de  $NH_4Cl$  al 20% p/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más y después se extrajo con acetato de etilo (4 X 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de  $NaHCO_3$  (2 X 10 ml) y se secaron con  $Na_2SO_4$ , se concentraron en rotavapor.

El procedimiento es el mismo para cualquiera de las bases de nitrógeno utilizadas. Y en cualquiera de los 2 disolventes utilizados.

Así mismo este mismo método aplica para las reacciones de ciclación de **(10)** y **(11)** utilizando las bases de nitrógeno mencionadas.

Datos espectroscópicos de (12)

IR película: 3457, 2967, 2915, 2230, 1602, 1583, 1490, 1433, 1293, 1251, 1169, 1043, 948, 783, 701  $\text{cm}^{-1}$

EM (IE) 70 eV: 245 m/z (8%), 202 (40%), 173 (25%), 159 (100%)

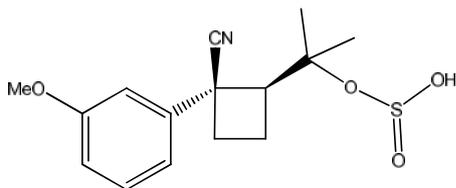
RMN -  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.8 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ), 0.94 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.45-2.79 (m, 3H), 3.1 (t, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.

Datos espectroscópicos de (13)

IR película: 3442, 2960, 2935, 2873, 2230, 1662, 1623, 1582, 1512, 1463, 1451, 1405, 1260, 1141, 1104, 1073, 1037, 992, 845, 810  $\text{cm}^{-1}$

EM (IE) 70 eV: 245 m/z (10%), 202 (5%), 160 (15%), 159 (100%)

RMN -  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.60 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) 1.75 (m, 1H), 1.9 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.36 (t, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.3 (m, 1H) p.p.m.



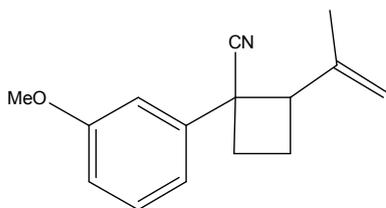
***cis-2-(2-ciano-2-(3-metoxifenil)ciclobutil)propan-2-il hidrógeno sulfito (14)***

En un matraz bola de 2 bocas de 25 ml se colocaron 100mg (1 eq, 0.32 mmol) del sulfito (**10**), se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con N<sub>2</sub>. Se inyectaron 5 ml de THF anhidro y se puso el sistema en agitación. Este sistema se colocó en un baño de hielo/agua por 10 minutos. Transcurrido este tiempo se inyectaron lentamente 0.2 ml (1eq, 0.32 mmol) de una solución de CH<sub>3</sub>Li 1.6M en éter etílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más y pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. Se dejó a temperatura ambiente por 10 minutos y pasado este tiempo se colocó en un baño de aceite previamente calentado a 80°C. Una vez iniciado el reflujo, se dejó por una hora en agitación. Al pasar la hora de reacción el sistema se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual se agregaron 10 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl al 20% p/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más y después se extrajo con acetato de etilo (4 X 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (2 X 10 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron en rotavapor. El crudo final se purificó por cromatografía preparativa en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano:Acetona / 70:30. Para obtener finalmente 69mg de (**14**) como un líquido ámbar semi-viscoso, con un 69% de rendimiento.

IR película: 3705, 2942, 2518, 2237, 1602, 1468, 1372, 1258, 1201, 1104, 1036, 919, 856, 815, 697, 641, 549 cm<sup>-1</sup>

EM (FAB): 309

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16 (sd, 3H), 1.22 (sd, 3H), 1.4-1.8 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.58 (s, 1H, D<sub>2</sub>O), 3.42 (td, 1H, J=9.2Hz), 3.82 (s, 3H), 6.90 (m, 3H), 7.30 (m, 1H) p.p.m.



**1-(3-metoxifenil)-2-(prop-1-en-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (15)**

En un matraz bola de 2 bocas de 25 ml se colocaron 100mg (1 eq, 0.32 mmol) del sulfato (**11**), se montó un sistema de reflujo en una boca y se selló la otra con un septum de goma. El sistema se purgó con N<sub>2</sub>. Se inyectaron 5 ml de THF anhidro y se puso el sistema en agitación. Este sistema se colocó en un baño de hielo/agua por 10 minutos. Transcurrido este tiempo se inyectaron lentamente 0.2 ml (1eq, 0.32 mmol) de una solución de CH<sub>3</sub>Li 1.6M en éter etílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 minutos más y pasado este tiempo se retiró el baño de hielo. Se dejó a temperatura ambiente por 10 minutos y pasado este tiempo se colocó en un baño de aceite previamente calentado a 80°C. Una vez iniciado el reflujo, se dejó por una hora en agitación. Al pasar la hora de reacción el sistema se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 10 minutos, después de lo cual se agregaron 10 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl al 20% p/v, esta mezcla se agitó por 5 minutos más y después se extrajo con acetato de etilo (4 X 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (2 X 10 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron en rotavapor. El crudo final se purificó por cromatografía preparativa en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano:Acetona / 99:1. Para obtener finalmente 42mg de (**15**) como un líquido ámbar, con un 59% de rendimiento.

IR película: 3070, 2915, 2852, 2231, 1660, 1608, 1582, 1502, 1461, 1455, 1402, 1370, 1280, 1250, 1170, 1130, 995, 852 cm<sup>-1</sup>

EM (IE) 70 eV: 227 m/z (25%), 212 (5%), 168 (15%), 143 (100%), 115 (8%)

RMN - <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52-1.58 (s, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 3H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.458-3.56 (m, 0.8), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.35 (m, 1H) p.p.m.

# **Bibliografía**

- 1) Ireland R.I., *Organic Synthesis*, Ed. Prentice-Hall, Inc. N.J. USA. p. 123-125
- 2) Rakoff H., Rose C.N., *Química Orgánica Fundamental*, Ed. Limusa, México.
  - a) p. 96-97
  - b) p. 199-201 y p. 210
- 3) Dieckmann, *Chem. Ber.* , **1894**, (27), 102 & 965.
- 4) Mc Murry J., *Organic Chemistry*, Ed. Thomson, 6ªed.
  - a) p. 865,869,876.
  - b) p. 207.
  - c) p. 257-258.
- 5) a) Dewar M.J.S., Ford G.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, (101), 783.  
b) Bunnet J.F., McDonald L., Olsen F.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, (96). 2855.
- 6) Constanze J., et. al., *Organic Synthesis*, **2008**, (85), 295.
- 7) Kametani T., Fukumoto K., *Synthesis*, **1972**, 657.
- 8) J.G. Ávila-Zárraga. *Tesis Doctoral. "Síntesis de Terpenos Policíclicos"*. **2000**. Facultad de Química. UNAM
  - a) p. 6
  - b) p. 15
  - c) p. 63
  - d) p. 60
  - e) p. 145
  - f) p. 144
- 9) a) Hassner A., *J. Org. Chem.*, **1968**, (33), 2648.  
b) McMurry J., Von Beroldingen L.A., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, (35), 4771.  
c) Covarrubias-Zuñiga A., Cantu F., Maldonado L.A., *J. Org. Chem.*, **1998**, (63), 2918.  
d) Villagomez-Ibarra R., Joseph-Nathan P., *Tetrahedron.*, **1995**, (51), 9285.
- 10) Stork G., Cama L.D., Coulson D.R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974**, (96), 5268.
- 11) Stork G., Cohen J. F., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974**, (96), 5270.
- 12) Bordwell F. G., Matthews W. S., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974**, (96), 1216.
- 13) Gilchrist T.L., *Heterocyclic Chemistry*, Ed. Longman Scientific & Technical. 2ªed. UK. p. 40-43.

- 14) Byun H., He L., Bittman R., *Tetrahedron*, **2000**, (56), 7056.  
a) p. 7056  
b) p. 7052  
c) p. 7057
- 15) (a) Baker W., Field, F. B., *J. Chem. Soc.*, **1932**, 86–91.  
(b) Carlson W., Cretcher L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, (69), 1952–1956.
- 16) Kaiser E., Panar M., Westheime F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, (85), 602.
- 17) Petit G., Melody N., Herald D., *J. Org. Chem.*, **2001**, (66), 2584.
- 18) Amarath R., *J. Org. Chem.*, **1991**, (56), 6924.
- 19) R.A.W. Johnstone y M.R. Rose, *Tetrahedron*, **1979**, (35), 2169.
- 20) Harmata M., Hong X., Barnes C., *Synthesis*, **1987**, (8), 723.
- 21) a) Altman, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, (34), 7721-7724.  
b) Chamberlin, A. R.; Nguyen, H. D.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **1984**, (49), 1682-1688.
- 22) a) A.I. Vogel, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 636.  
b) V. Bockelheide, G.K. Vick, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, (78), 653.
- 23) Bohlmann F., Grenz M., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1005.
- 24) Julia M., Julia S., Guégan R., *Acad. Sci.*, **1959**, (248), 820.
- 25) Biernacki W., Gdula A., *Synthesis*, **1979**, 37.
- 26) Prilezhaev N., *Chem. Ber.*, **1909**, (42), 4811.
- 27) a) Clark and M. F., Owen L. N., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 315.  
b) Wiberg K. B., Saegerbarth K. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, (79), 2822.
- 28) a) Mangoni L., Adinolfi M., Barone G., Parrilli M., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4485.  
b) Zimmer R., Homann K., Angermann J., Reiddig H., *Synthesis*, **1999**, (7), 1223.
- 29) Fickett, W., Garner, H. K., Lucas, H. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, (73), 5063.
- 30) a) Islam, N. B.; Gupta, S. C.; Yagi, H.; Jerina, D. M.; Whalen, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, (112), 6363.  
b) Nashaat, N. T.; Balani, S. K.; Loncharich, R. J.; Shipley, D. Y.; Mohan, R. S.; Whalen, D. L.; Jerina, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, (113), 3910.
- 31) a) Kuboki A., Tajimi T., Tokuda Y., Kato D., Sugai T., Ohira S., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, (45), 4545.  
b) Petit G., Melody N., Herald D., *J. Org. Chem.*, **2001**, (66), 2583.  
c) Van Woerden H., *Chem. Rev.*, **1963**, (63), 557.

- 32) a) Denmark, S. E., *J. Org. Chem.* **1981**, (46), 3144–3147.  
b) Lowe, G., Salamone, S. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1392.
- 33) Kimachi T., Takemoto Y., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, (45), 5109.
- 34) Loitz C., Looper R., Peterson E., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, (22), 2605.
- 35) Vázquez-Sánchez A., Ávila-Zárraga J.G., *J. Mex. Chem. Soc.*, **2007**, 51(4), 213.
- 36) Appel R., *Angewandte Chemie*, **1975**, 14 (12), 801.
- 37) Kantevari S., *Tetrahedron*, **2005**, 61(24), 5849.
- 38) Ávila-Zárraga J.G., Maldonado L.A., *Chem. Lett.*, **2000**, (5), 512.
- 39) a) Murray R. W., Singh M., *Organic Syntheses*, **1998**, Coll. Vol. 9, 288  
.  
b) Hashimoto N., Kanda A., *Organic Process Research & Development*, **2002**, (6), 405.
- 40) Rao A.S., Paknikar S.K., Kirtane J.G., *Tetrahedron*, **1983**, (39), 2323.
- 41) Bach R. D., Knight J. W., *Organic Synthesis*, **1990**, Coll. Vol. 7, 126.
- 42) Afarinkia K., Mahmood F., *Tetrahedron Letters*, **2000**, (41), 1287.
- 43) Brow A.S., Levin P.M., Abrahamson E.W., *J. Chem. Phys.*, **1951**, (19), 1226.
- 44) Eames J., Peach J.M., *Stereochemistry at a Glance*, Ed. Blackwell publishing. UK. p. 60.
- 45) Fleming F.F., Shook B.C., *J. Org. Chem.*, **2002**, (67), 2885.
- 46) Fleming F.F., Shook B.C., *Tetrahedron*, **2002**, (58), 1-23.
- 47) Moon J.M., Jhon M. S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, (59), 1215.
- 48) Carey, F.A., Sundberg R.J., *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, Plenum Publishers, **2001**, p. 773-774.
- 49) Sullivan M.B., Iron M.A., *J. Phys. Chem.*, **2003**, (29), 107.
- 50) Cakmak I., *J. Mol. Struct.*, **2004**, 143.
- 51) Corey E. J., Chaykovsky M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84 (5), 867–868
- 52) Wolinski K., Hilton J., Pulay P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 8251-8260.
- 53) Chang G., Guida W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 4379-4386.
- 54) Saunders M., Houk K.N., Wu Y.D., Still W.C., Lipton M., Chang G., Guida W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 1419-1427.