



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍlicos EMPLEANDO UN PROCESO
DE MULTICOMPONENTES ENTRE UN HALOGENURO DE ÁCIDO, UN
COMPUESTO DIAZOCARBONÍlico Y UN TRIALQUILBORANO**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

MARIO ALFREDO GARCÍA CARRILLO



TUTOR: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

AÑO: 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
Vocal	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga
Secretario	Dr. Erick Cuevas Yáñez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Departamento de Química Orgánica. Laboratorio 2-3 de Síntesis Orgánica.
Instituto de Química. UNAM.

Asesor:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Sustentante:

Mario Alfredo García Carrillo

Este trabajo de investigación se presentó en los siguientes eventos científicos:

- Simposio interno del Instituto de Química de la UNAM celebrado los días 28 y 29 de abril del 2009.
- 5ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica realizado en la ciudad de Zacatecas, Zacatecas los días 28 y 29 de mayo del 2009.
- Primer encuentro académico QuimiUNAM 2009 llevado a cabo del 18 al 20 de noviembre del 2009 en Ciudad Universitaria, México D.F.

Asimismo obtuvo un reconocimiento en el Simposio interno del Instituto de Química de la UNAM celebrado el 28 Y 29 de Abril del 2009.

*Hay tres cosas en la vida que una vez que pasan ya no regresan: el tiempo,
las palabras y las oportunidades.*

*Hay tres cosas en la vida que forman a una persona: el compromiso, la
sinceridad y el trabajo.*

Esta tesis está dedicada especialmente a Angelito Hermoso

Laura Jannet Caballero Martínez

Con el deseo que estés siempre feliz.

AGRADECIMIENTOS

A Jehová porque es bueno y para siempre es su misericordia.

Agradezco a mi asesor Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez toda la ayuda brindada para la realización de este trabajo. Deseándole que continúe con grandes éxitos como investigador y que siga en el camino de la síntesis orgánica.

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT por la beca de Maestría otorgada (Registro CVU: 227489 y No de Registro CONACyT: 211322).

Quiero agradecer de manera especial a los Profesores miembros de mi jurado, Gustavo Alberto García de la Mora, Norberto Farfán, José Guillermo Penieres Carrillo, Gustavo Ávila y Erick Cuevas Yáñez por la orientación, enseñanzas, comentarios y ayuda para poder terminar este trabajo.

A Elizabeth Huerta Salazar, María de los Ángeles Peña, Beatriz Quiroz García, María de las Nieves Zavala Segura, Isabel Chávez Uribe, María del Rocío Patiño Maya, Carmen Márquez Alonso, Eréndida García Ríos, Francisco Javier Pérez Flores y Luis Velasco Ibarra por su ayuda para la realización de los espectros de Resonancia, Infrarrojo, Cromatografía y Masas.

Gracias a mis compañeros del laboratorio 2-3.

A los Doctores Eugene Bratoeff, Luis Ángel Maldonado y Eduardo Díaz Torres por sus asesorías y comentarios. A Erick Cuevas Yáñez, Gracias Erick.

A la Profesora Martha Yolanda Gonzales Quezada por todas sus enseñanzas en la formación como profesor de química orgánica. Gracias por su amistad.

A todos los que sabiéndolo o no, me han ayudado.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México que me ha brindado una formación de excelencia. Gracias a mi país México y a su gente.

Con todo mi cariño y amor:

A mis padres Mario Antonio y María del Carmen. A mis hermanas Alejandra y Gabriela. A mi cuñado Javier.

Con gran amor a mis sobrinos Emiliano y María José. Recuerden ser responsables, supérense y luchen permanentemente por lo que quieran, nunca se dejen vencer.

De manera especial a mi tía Griselda Guadalupe por estar siempre conmigo y nunca dejarme, por su amor y apoyo incondicional.

A mi tío Enrique Carrillo y su familia. A mi tía Teresa.

A la familia Caballero Martínez, quienes me dejaron sentir una unidad familiar: Sr. Alberto, Sra. Blanca, Sra. Carmelita (con mucho cariño), Sra. Reyna, Sr. Miguel, Josué, Jenny, Miguel, Baruc y Karlita. Siempre ocuparan un lugar en mi corazón.

A mis amigos Gustavo Gómez y Marco Antonio Márquez.

Mario

ÍNDICE

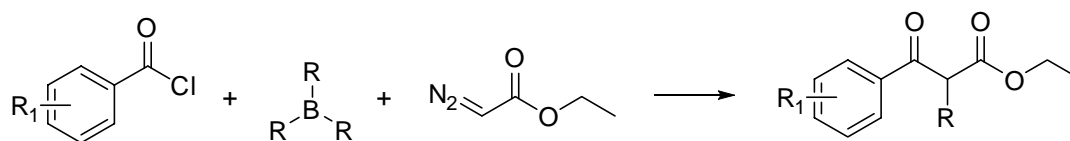
ABREVIATURAS.....	8
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN.....	11
ANTECEDENTES.....	11
I. SÍNTESIS DE β-CETOÉSTERES.....	11
1. PREPARACIÓN DE β -CETOÉSTERES UTILIZANDO CLORUROS DE ÁCIDO.....	11
a) Acilación de enolatos con cloruros de ácido.....	11
b) Reacción con acetales de cetena.....	15
c) Reacción con malonatos.....	16
d) Otros métodos para preparar β -cetoésteres con cloruros de ácido.....	18
e) La reacción de condensación con titanio.....	20
2. PREPARACIÓN DE β -CETOÉSTERES UTILIZANDO COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS.....	21
a) Adición nucleofílica por medio de acildiazometanos.....	21
b) Adición nucleofílica por medio de derivados de α -dialzo- β -cetoésteres.....	24
c) Reacción de inserción de α -dialzo- β -cetoésteres.....	26
d) Preparación de β -cetoésteres a través de iluros.....	29
e) Otros métodos para preparar β -cetoésteres con compuestos diazocarbonílicos.....	31
II. REACCIONES ENTRE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS Y COMPUESTOS DE BORO.....	33
1. ASPECTOS GENERALES Y MECANISMOS DE REACCIÓN PROPUESTOS.....	33
2. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS REACCIONES ENTRE LOS COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS Y LOS COMPUESTOS DE BORO.....	35
a) Aplicaciones sintéticas de sistemas de dos componentes diazocompuesto/organoborano.....	35
b) Aplicaciones sintéticas de sistemas de tres componentes diazocompuesto/organoborano/electrófilo.....	39
OBJETIVOS.....	42
OBJETIVO GENERAL.....	42
OBJETIVOS PARTICULARES.....	42
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	43
CONCLUSIONES.....	53
PARTE EXPERIMENTAL.....	54
REFERENCIAS GENERALES.....	61
REFERENCIAS.....	61
ANEXOS.....	66

ABREVIATURAS

Ac	Acetilo	min	Minutos
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano	mL	Mililitros
Bn	Bencilo	mmol	Milimoles
^tBu	Terbutilo	m/z	Relación masa carga
Bu	Butilo	Nu	Nucleófilo
c	Señal Cuádruple	Pr	Propilo
d	Señal Doble	OⁱPr	Isopropoxido
Δ	Desplazamiento Químico	ppm	Partes por millón
DCE	Dicloroetano	ⁱPr	Isopropilo
DMSO	Sulfóxido de dimetilo	¹¹B RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Boro
ε	Constante dieléctrica	¹³C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
ed	Exceso diastereomérico	¹H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
EM	Espectrometría de Masas	s	Señal Simple
Et	Etilo	t	Señal Triple
g	Gramos	t.a	Temperatura ambiente
h	Horas	TBS	Tributilsilano
IR	Espectroscopía de Infrarrojo	tf	Triflato
m	Señal múltiple	TFA	Ácido Trifluoroacético
M⁺	Ion Molecular	THF	Tetrahidrofurano
μ [D]	Momento dipolar	TMS	Trimetilsilano
Me	Metilo	Ts	Tosilo

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrolló una metodología para convertir cloruros de ácidos aromáticos, trialquilboranos y diazoacetato de etilo en β -cetoésteres. Se describen las características generales del procedimiento sintético y sus ventajas. El método puede ser utilizado para una amplia variedad de sustratos, incluyendo ácidos aromáticos y boranos aromáticos y alifáticos.



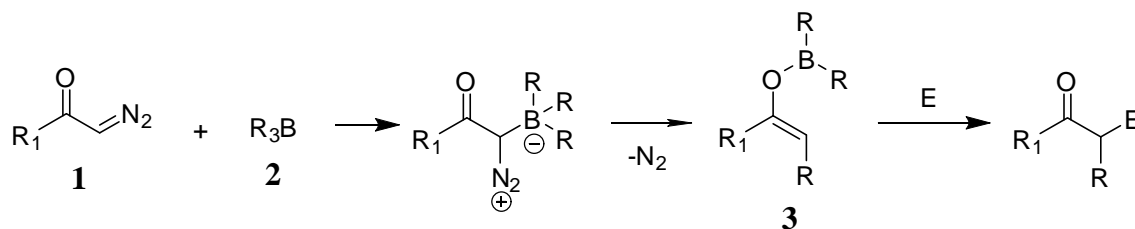
R_1 = nitro, metoxilo,
metilo, H.

R = Alquilo, fenilo,
bencilo, alilo.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que ha pasado más de un siglo desde que Claisen¹ empezó sus estudios de condensación, la síntesis orgánica moderna continúa beneficiándose de la gran versatilidad de los compuestos 1,3-dicarbonílicos en reacciones tales como síntesis de ésteres acetoacéticos,² síntesis de quinolinas,³ síntesis de dihidropiridinas,⁴ síntesis de furanos,⁵ síntesis de pirroles,⁶ síntesis de arilhidrazonas,⁷ síntesis de coumarinas sustituidas,⁸ reacciones de transferencia de grupo diazo,⁹ hidrogenación de Noyori,¹⁰ transposición de Carroll,¹¹ reacción de Biginelli,¹² reacción de Krapcho¹³ y fragmentación de Grob,¹⁴ entre otras. Por tal razón es conveniente disponer de metodologías que sean sencillas y generales para la obtención de compuestos 1,3-dicarbonílicos.

Desde 1968 hasta la fecha, se han empleado compuestos diazocarbonílicos **1** (diazocetonas, diazoésteres, diazoalcanos, diazonitrilo, diazoaldehído), en combinación con boranos **2** (trialquilboranos, trialquínilboranos, trialquenilboranos, triarilboranos, boroxinas, ácidos borónicos, 9-BBN, alquildihaloboranos, arildihaloboranos y dialquihaloboranos), para formar enolatos de boro **3** que son especies químicas muy reactivas y que reaccionan con un electrófilo, que se aprovecha para la alquilación, para la arilación, para la halogenación en posición alfa a un carbonilo y en general para formar enlaces C-C.¹⁵⁻²⁵



Esquema 1

Los enolatos de boro llevan a cabo un ataque nucleofílico, intra o intermolecular cuando se adiciona al medio de reacción un electrófilo, que en el presente trabajo es un halogenuro de ácido.

ANTECEDENTES

I. SÍNTESIS DE β -CETOÉSTERES.

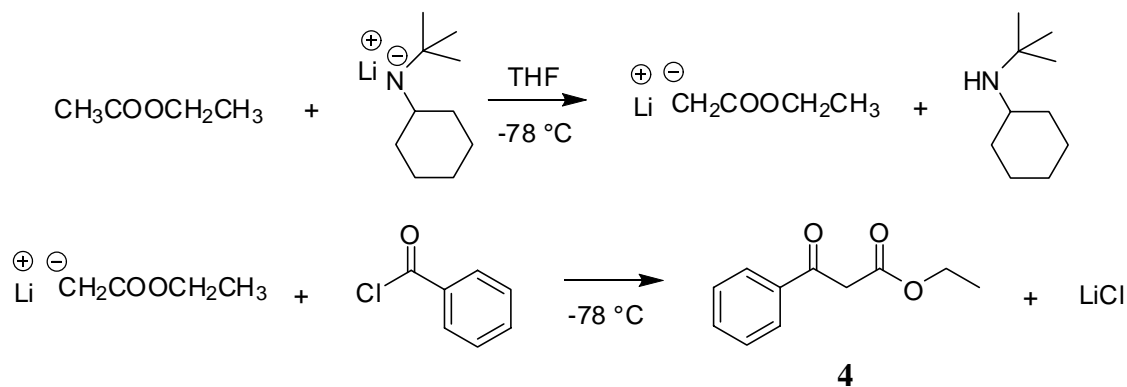
Los β -cetoésteres son una clase de intermediarios importantes para la síntesis de compuestos orgánicos, además de que se encuentran como parte estructural en un sin número de productos naturales y farmacéuticos, ya sea en su forma sencilla o en su forma funcionalizada. Desde hace mucho tiempo existen varias alternativas para preparar β -cetoésteres.^{2, 26} En esta sección se discutirán los métodos para preparar dichos compuestos. Sólo se describirán aquellos en donde se use como precursores cloruros de ácido o diazocompuestos.

1. PREPARACIÓN DE β -CETOÉSTERES UTILIZANDO CLORUROS DE ÁCIDO

a) Acilación de enolatos con cloruros de ácido

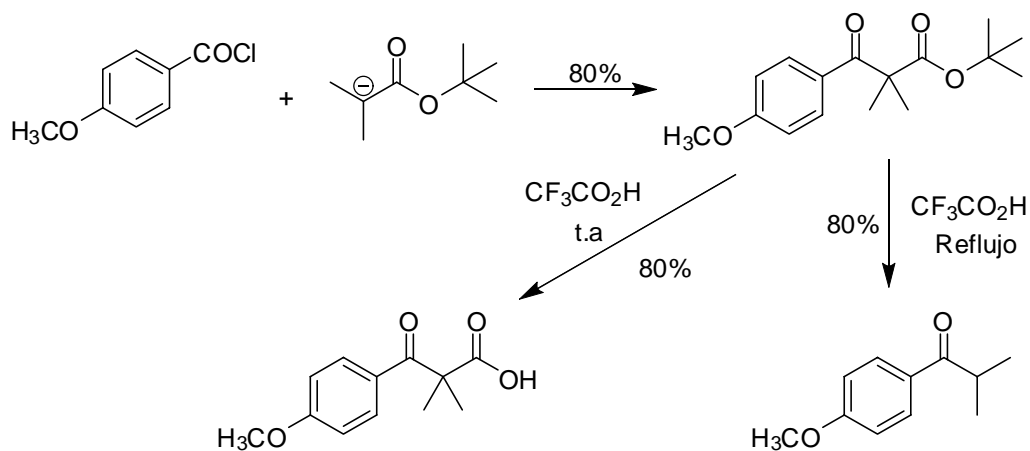
La reacción de condensación de Claisen es la metodología clásica para obtener β -cetoésteres mediante la acilación de un enolato inter o intramolecularmente. Aunque los aspectos sintéticos y mecanísticos del proceso han sido ampliamente estudiados, es crucial el papel que ha desempeñado la base en esta reacción.²⁷

Rathke y Deith²⁸ informaron la reacción de enolatos de ésteres con haluros de ácido a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Por ejemplo, el β -cetoéster **4** ha sido preparado por esta ruta (Esquema 2). Buenos rendimientos se obtienen sólo cuando la solución del enolato (preparada con 2 equivalentes de la base), se agrega como último componente al cloruro de ácido, de esta manera se minimiza el ataque del anión al β -cetoéster ya formado. Otro de los procedimientos publicados implica la generación de los enolatos a partir de ésteres de *tert*-butilo, seguida de la reacción con una solución del cloruro de ácido.²⁹ En este caso, se han utilizado los β -cetoésteres así preparados para posteriormente hacerlos reaccionar con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y generar los ácidos β -cetónicos, o tratarlos en condiciones de reflujo y transfórmalos en las cetonas (Esquema 3).



Esquema 2

Lion³⁰ preparó acetoacetatos sustituidos mediante un procedimiento en el cual el éster se trata primero con una base y posteriormente se agrega como agente acilante el haluro de ácido estereoquímicamente impedido para formar el β-cetoéster. La desventaja de usar este tipo de haluros de ácido en la formación de β-cetoésteres es que no reaccionan por completo y se obtienen productos colaterales.

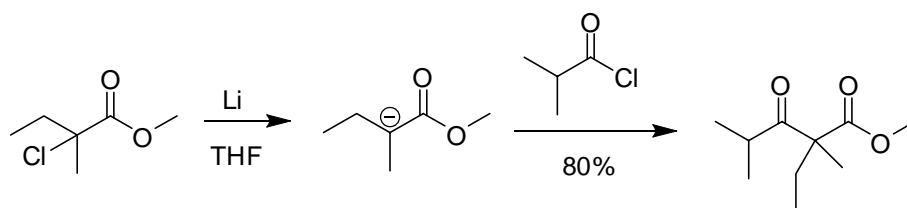


Esquema 3

El uso de un α-haloéster con metales activos, es una combinación apropiada para la generación de enolatos. El magnesio y el zinc son los metales que se usan comúnmente, pero muchos investigadores prefieren usar directamente los derivados organometálicos en solución de tetrahidrofurano para favorecer la condensación tipo Reformatsky entre cloruros de aroño y acetatos α, α-disustituidos.³¹ En 1982 Fujisawa y colaboradores³²

acoplaron eficientemente los reactivos de Reformatsky derivados de α -bromoacetatos con cloruros de ácido y cantidades catalíticas de paladio, para formar los β -cetoésteres. Se puede preparar el complejo de paladio (0) *in situ* por medio de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ e hidruro de diisobutilaluminio, de esta manera la reacción de condensación con cloruros de ácido aromáticos y heterocíclicos funciona bien, sin embargo, el tratamiento con cloruros de ácido alifáticos da rendimientos pobres.

Villieras y colaboradores³³ y Rathke³⁴ crearon una metodología para la síntesis de acetoacetatos por medio de la formación de aniones derivados de α -cloroésteres. Un α -cloroéster se trata con litio metálico, formando el anión, para después agregar una solución de haluro de acilo y formar el β -cetoéster. El 2-etil-2,4-dimetil-3-oxopentanoato de metilo fue preparado por este método (Esquema 4).³³ Este procedimiento tiene sus ventajas y desventajas. La mayor desventaja es que cuando los dos sustituyentes α al carbonilo del éster son hidrógeno, la reacción toma un curso totalmente diferente durante el paso de la metalación. Entre los beneficios podemos citar a esta metodología como un procedimiento adecuado para formar ésteres éstericamente impedidos, además de que no se genera como subproducto de reacción bases protonadas, lo que facilita la purificación del acetoacetato correspondiente.



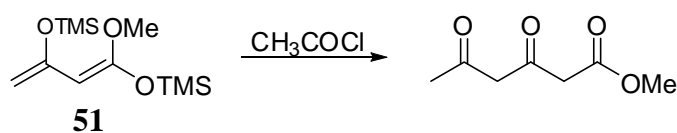
Esquema 4

Una de las alternativas para preparar γ -hidroxi- y γ -amino- β -cetoésteres es la reacción de condensación entre enolatos de litio y derivados carbonílicos activados de ácidos γ -hidroxi O-protegidos y ácidos γ -amino N-protegidos,³⁵ esta técnica representa una herramienta útil en la síntesis de varios productos naturales.

La acidez del protón en posición alfa de la sal derivada de un ácido carboxílico exhibe un valor de pK_a muy similar al protón en posición alfa de un acetato (pK_a de 24 para el ion acetato y pK_a de 24.5 para el acetato de etilo), y en consecuencia las mismas

bases utilizadas para la formación de enolatos en ésteres pueden ser usadas para desprotonación de las sales de ácidos carboxílicos. Por lo tanto, la acilación del dianión del ácido carboxílico con cloruros de acilo^{30, 36} es posible como un método para la preparación de ácidos β-cetónicos. Existen dos maneras de abstraer el hidrógeno en posición alfa. La primera emplea el uso de bases fuertes estéricamente impedidas, típicamente amiduros de litio.^{30, 36} La segunda manera implica el uso de un sistema ión radical formado con litio, sodio o potasio junto con naftaleno como base.³⁷

El 1,3-bis[(trimetilsilil)oxi]-1-metoxi-1,3-butadieno **51** tiene una naturaleza más suave que el dianión del acetoacetato de metilo y reacciona espontáneamente con haluros de ácido.⁶² El nuevo enlace se forma entre el carbono del carbonilo del cloruro de ácido y el carbono sp² menos impedido del butadieno **51** (Esquema 4a).



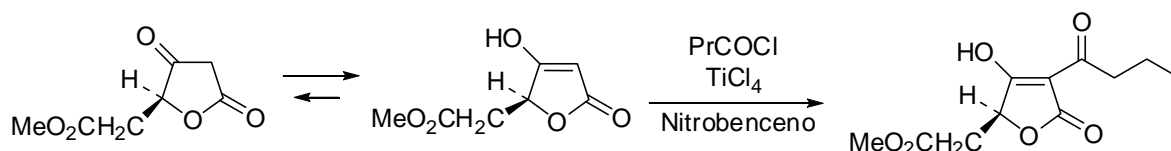
Esquema 4a

Éteres de enol de trimetilsililo son intermediarios prácticos que se han utilizado para ser acilados con una buena variedad de cloruros de ácido, en presencia de cloruro de zinc o tricloruro de antimonio.⁶³ Los rendimientos de las 1,3-dicetonas así obtenidas son variados, pero van usualmente de buenos a excelentes.

Evans y colaboradores⁶⁴ hicieron posible una reacción de acilación con alta diasteroselectividad. Ellos transformaron propionimidias quirales en enolatos *Z* con diisopropilamiduro de litio, el cual fue adicionado a una disolución de cloruro de ácido, todo esto a una temperatura de -78 °C, para obtener β-cetoimidias. Aunque normalmente el nuevo centro quiral formado debería ser afectado por el desplazamiento del equilibrio hacia el enol, Evans observó que este no era el caso, y sólo encontró el aducto β-dicarbonílico.

Un aspecto importante en la acilación con cloruros de ácido, es la posibilidad de intercambiar grupos acilo. El acetoacetato de etilo, en presencia de magnesio y etanol, se acila con un cloruro de ácido para formar el α-acil-β-cetoéster. La desproporción del grupo ceto original de la molécula, con amoniaco en etanol, genera un nuevo β-cetoéster.⁶⁰

Particular atención ha tomado la C-acilación de β -cetoésteres cíclicos de 5 miembros, ya que constituyen el fragmento base de los ácidos tetrónicos. Los procedimientos empleados son: ⁶¹ reordenamiento de Fries a través de derivados *O*-acilo y cloruro de titanio en nitrobenzono como disolvente (Esquema 4b); reordenamiento de los derivados *O*-acilo con trietilamina y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina a temperatura ambiente; y finalmente, metalación del β -cetoéster cíclico con diisopropilamido de litio seguida de una condensación con haluros de acilo.



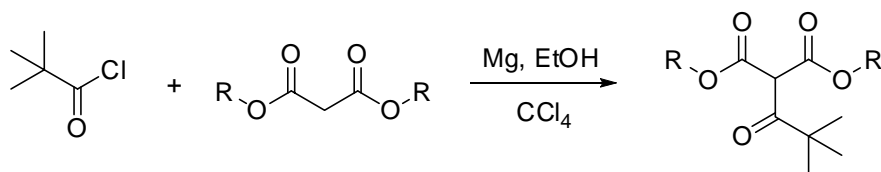
Esquema 4b

b) Reacción con acetales de cetenas.

El estudio de los acetales de cetena para formar β -cetoésteres y derivados fue introducido por Wasserman y Wentland³⁸ en 1970 y después investigado en gran detalle por un gran número de científicos.³⁹⁻⁴¹ Ahora es un reconocido método para la preparación de compuestos β -cetoésteres gracias a los estudios extensivos hechos por Rathke y Sullivan.³⁹ Con esta técnica se pueden sintetizar tanto β -cetoésteres insaturados⁴⁰ como heterocíclicos.⁴¹ En un amplio sentido, la reacción ocurre cuando un grupo con alto carácter nucleofílico, que en este caso es un *O*-sílilacetal de cetena, ataca a un grupo electrofílico, que en este caso es un cloruro de ácido, para obtener una mezcla de alquenos, la hidrólisis ácida de dichos alquenos conduce al β -cetoéster deseado en buenos rendimientos.³⁹ También se han preparado β -cetoésteres- α -heterosustituídos utilizando el *O,O*-disílil-2-heteroacetal de cetenas como intermediario en síntesis.⁴² Es de gran importancia mencionar que se puede utilizar como equivalente sintético en lugar de un grupo acetal de cetena a los 1,1-diaminoetenos⁴¹ que se convierten con facilidad en los 2-acil-1,1-diaminoetenos que por hidrólisis ácida se transforman en los β -cetoésteres.

c) Reacción con malonatos.

El empleo de ésteres malónicos como agentes nucleofílicos obedece a las ventajas que ofrecen las propiedades electrónicas de sus dos grupos carboxílicos. El anión del malonato de dietilo ha sido por mucho el más usado y el más investigado por la mayoría de los investigadores.^{27, 43} El proceso para llegar a los β -cetoésteres consiste en dos pasos: acilación y descarboxilación. El principal problema en el primer paso de la reacción es encontrar las condiciones adecuadas de reacción para efectuar la acilación. De esta manera, Vlassa y Barabas⁴⁴ prepararon acilmalonatos directamente por la acilación con cloruro de pivaloilo y malonato de magnesio (preparado de la reacción de virutas de magnesio con alcohol y cantidades catalíticas de tetracloruro de carbono con malonato de dialquilo (Esquema 4c)).

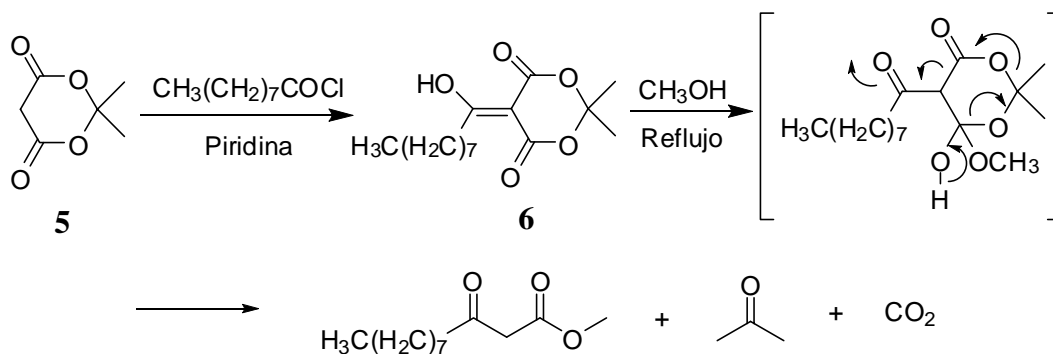


Esquema 4c

Mientras que en el primer paso de reacción todos los esfuerzos están concentrados en encontrar las condiciones óptimas, en el segundo paso de reacción éstos están enfocados en la descarboxilación térmica²⁷ del acilmalonato. En estos casos, para la descarboxilación, se obtienen mejores resultados cuando se usa la 2,2-dimetil-1,3-dioxano-1,6-diona **5**, mejor conocido como ácido de Meldrum.⁴⁵ Para introducir en este reactivo un grupo acilo (**6**), se utiliza un cloruro de acilo y una base débil. La desproporción del aducto **6** libera dióxido de carbono, propanona y el β -cetoéster cuando se coloca a reflujo con un alcohol (Esquema 5). El uso de una base débil se debe al bajo valor de pK_a del ácido de Meldrum (4.97), comparado con el valor de pK_a de los malonatos de dialquilo (13.7).

Otra manera de promover la descarboxilación es involucrar 2 diferentes grupos carboxilatos en el malonato y así facilitar la eliminación de uno de ellos.⁴⁶ Dependiendo de los sustituyentes de cada uno de los carboxilatos, podemos obtener una gran variedad de β -cetoésteres por este método.^{46, 47} El proceso de descarboxilación involucra el calentamiento

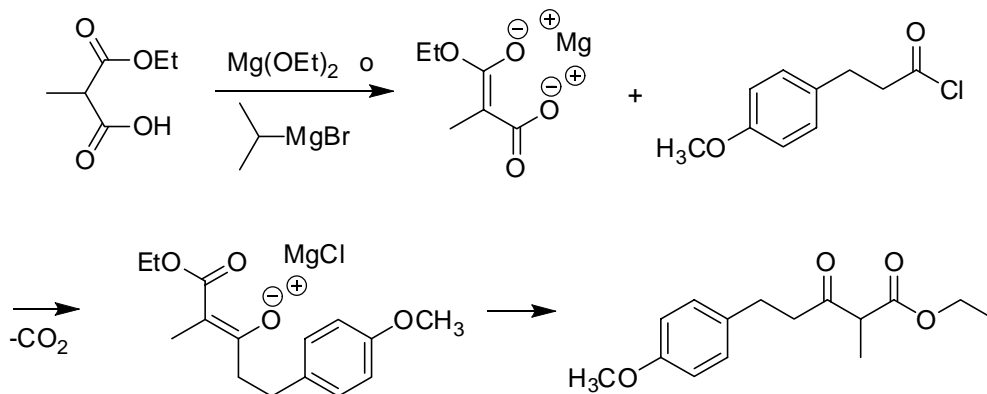
del acilmalonato y ácido *p*-toluensulfónico en cantidades catalíticas. Un ejemplo del uso de esta técnica es la preparación de acetoacetatos γ , δ ó ϵ insaturados⁴⁸ mediante trimetilsililmalonato de etilo (reactivo de Nazarov), con cloruros de etoxialcanoilos o cloruros de feniltioalcanoilos como agentes acilantes, empleando *n*-butilitio o hidruro de sodio como base.



Esquema 5

Una extensión del procedimiento anterior fue hecha por Irleand y Marshal⁴⁹ en 1959 cuando propusieron formar el quelato de magnesio por medio del dianión del ácido 2-etoxicarbonil-2-metilpropanoico con 2 equivalentes de etóxido de magnesio o bromuro de isopropilmagnesio, para llevar a cabo la acilación con haluro de acilo (Esquema 6).⁴⁹

Al estar estudiando la síntesis de la malonomicina⁵¹ (un fungicida), van der Baan y colaboradores,⁵⁰ utilizando bis(trimetilsilil)malonato de litio (un reactivo que permite condiciones de reacción suaves), encontraron un procedimiento adecuado para sintetizar β -cetoésteres. El agente acilante puede ser un cloruro de acilo, pero se recomienda utilizar algún otro que sea menos corrosivo al medio de reacción. Hay otra modificación al procedimiento de van der Baan y colaboradores que ha demostrado ser sintéticamente útil para la preparación de β -cetoésteres. Esta técnica implica condiciones de reacción aún más suaves y consiste en la adición de un catión metálico y una base débil a la mezcla de reacción. Entonces, la acilación de malonato de bis(trimetilsililo) se lleva a cabo utilizando un haluro de acilo en presencia de trietilamina y sales de litio o magnesio.⁵²



Esquema 6

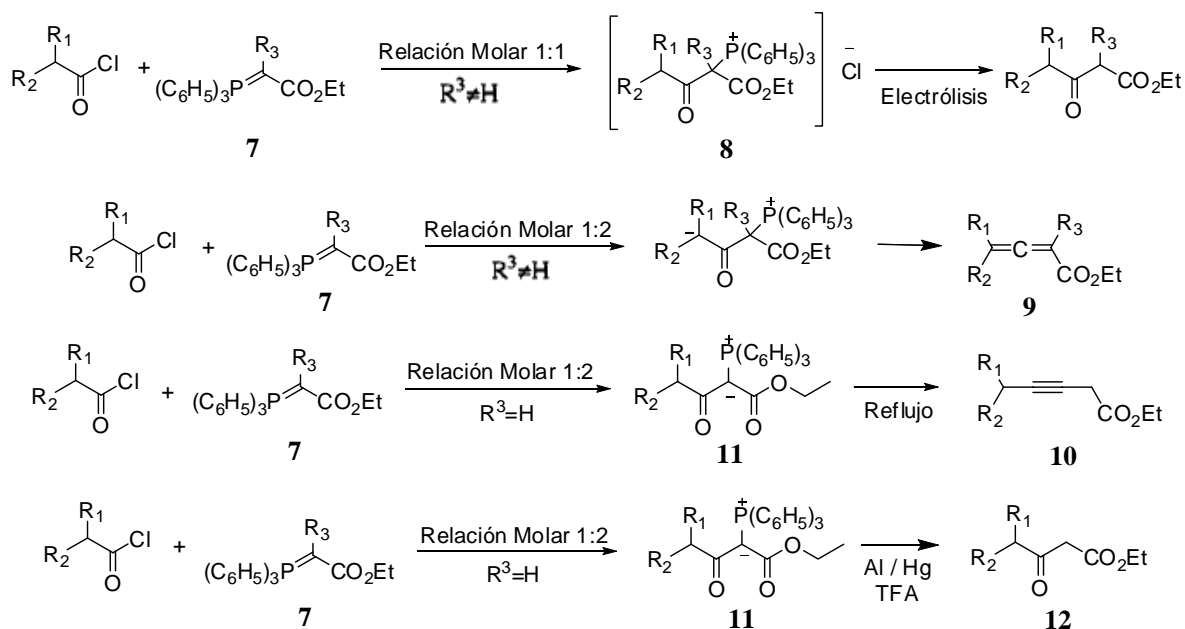
d) Otros métodos para preparar β -cetoésteres con cloruros de ácido.

Bestmann y colaboradores⁵³ han desarrollado un nuevo método para la preparación de β -cetoésteres usando [1-(alcoxicarbonil)alquilidenil]trifenilfosforano **7** y un cloruro de ácido como materiales de partida (relación molar 1:1). El procedimiento involucra la formación de un cloruro de fosfonio **8** seguida de una desfosforilación por electrólisis (Esquema 7). Cuando la reacción se lleva a cabo en una relación molar 2 a 1 se obtienen como productos el aleno **9** y el éster acetilénico **10**, esto depende de qué sustituyente sea en R_3 (Esquema 7). Un posterior tratamiento con piperidina seguida de hidrólisis convierten a los aductos **9** y **10** a los β -cetoésteres respectivamente. Por su parte Sanchez⁵⁴ y otros investigadores⁵⁵ hicieron reaccionar el fosforano **11** ($R_1=H$; $R_2=CH_2OC_2H_5$) a una eliminación reductiva con amalgama de aluminio y cantidades catalíticas de ácido trifluoroacético para producir en excelente rendimiento el β -cetoéster **12** (Esquema 7).

Los α -tioacilésteres, que se forman de la reacción de un cloruro de ácido y del α -mercaptoéster, reaccionan formando un derivado del tiirano, seguido de la extrusión del azufre a través del tratamiento básico con hexametildisilazida⁵⁶ para formar acetoacetatos α -sustituidos.

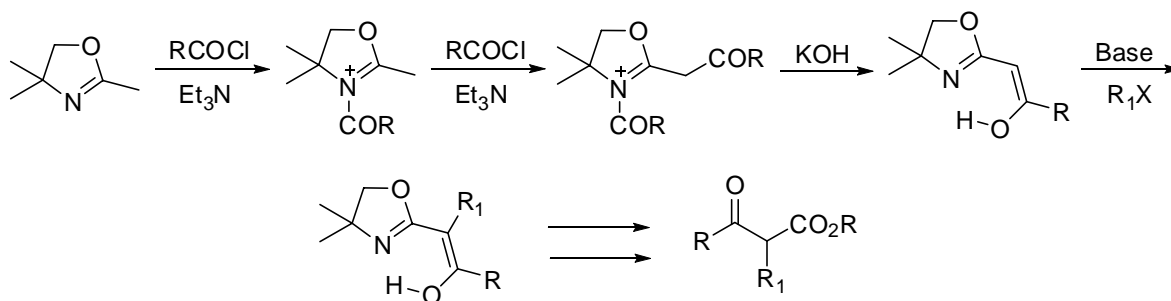
Hay estrategias que consideran a compuestos heterocíclicos como un equivalente sintético del anión acetato. Este es el caso de la 2,5,5-trimetil-2-oxazolona que en el momento de ser cuaternizado el átomo de nitrógeno toma relevancia la acidez de los hidrógenos del grupo metilo que están en la posición 2, y que permite la acilación con

cloruro de acilo en presencia de una base. Además de la acilación, en un siguiente paso de reacción, la alquilación con un halogenuro de alquilo y base es posible y de esta manera generar el aducto α -sustituido.⁵⁷ Por último la hidrólisis da como producto final el β -cetoéster (Esquema 7a).



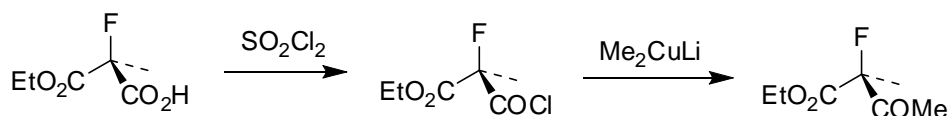
Esquema 7

La reacción de Kitazume y Kobayashi⁵⁸ involucra la formación de cloruros de ácido ópticamente puros seguido por la reacción con cupratos de alquilo o acilo. Este método ha sido empleado en la preparación de (R) o (S) α -fluoro- α -metil- β -cetoésteres a partir de ácidos (R)- o (S)- α -fluoro- α -metil malónicos (Esquema 8).⁵⁸



Esquema 7a

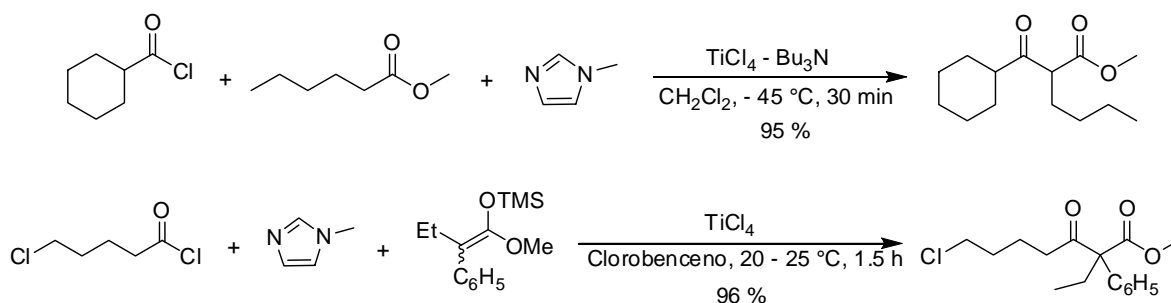
El cloruro de 2-metoxiacetilo es un agente adecuado para la metilación y junto con cloruro de aluminio como ácido de Lewis transforman 3-oxo-3-aryl-propionatos en los correspondientes 1-oxo-2-indancarboxilatos.⁵⁹



Esquema 8

e) La reacción de condensación con titanio.

La reacción de condensación con tetracloruro de titanio⁶⁵ es similar a una típica reacción de condensación de Claisen, con la diferencia de que no emplea bases fuertes ni temperaturas bajas en extremo. La reacción es un buen método para preparar β -cetoésteres estereoquímicamente impedidos y que contengan diversos grupos funcionales. Tanabe y colaboradores⁶⁶ han mostrado que la reacción de condensación con tetracloruro de titanio puede ser llevada a cabo utilizando cloruros de ácidos y diversos sustratos (ésteres, silflacetales de cetenas y silfltioacetales de cetenas), en una relación molar 1:1. El uso de *N*-metilimidazol como cocatalizador sirve para formar un intermediario electrofílico activado junto con el cloruro de ácido y llevar a cabo la reacción (Esquema 9).

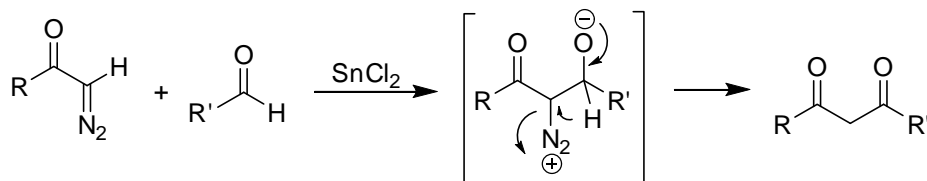


Esquema 9

2. PREPARACIÓN DE β -CETOÉSTERES UTILIZANDO COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS.

a) Acilación nucleofílica por medio de acildiazometanos.

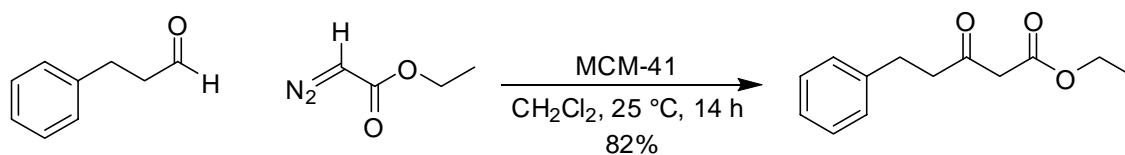
La adición nucleofílica utilizando compuestos diazocarbonílicos, ya ha sido explorada desde el año de 1909, cuando Schlotterbeck⁶⁹ informó que este tipo de reacciones proceden a temperaturas entre 60-100 °C sin el uso de algún catalizador; desafortunadamente los ejemplos están limitados sólo para algunos aldehídos alifáticos halogenados y para *p*-nitrobenzaldehídos con rendimientos menores al 40%. En la actualidad, algunas de estas reacciones han sido empleadas como métodos útiles en síntesis orgánica. Un ejemplo de la preparación de compuestos β -cetocarbonílicos es la reacción de Roskamp⁶⁷ que involucra la adición catalizada por ácidos de Lewis, de α -acildiazometanos a aldehídos o cetonas, seguida de un reordenamiento 1,2-H (o 1,2-R para el caso de cetonas), y pérdida de nitrógeno molecular (Esquema 10).



Esquema 10

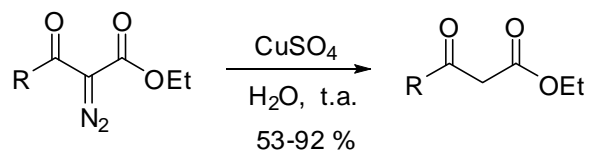
La desventaja de las reacciones catalizadas por estaño es que se limitan al uso de aldehídos aromáticos. Recientemente se ha demostrado que el cloruro de niobio⁷⁰ cataliza reacciones con diazoacetato de etilo y aldehídos alifáticos para generar una variedad de β -cetoésteres en rendimientos del 75 al 92%. Otro ejemplo fue descrito por Muruoka y colaboradores⁶⁸ quienes informaron la síntesis estereoselectiva de α -alquil- β -cetomimidas, empleando compuestos diazocarbonílicos con auxiliares quirales catalizada con trifluoroeterato de boro a -78 °C. También es posible utilizar este método catalizando con AlCl_3 , SnCl_4 , GeCl_2 y ZnBr_2 , sin embargo, los rendimientos de los productos deseados han sido pobres.⁷¹ Zeolitas⁷² y arcillas de intercambio iónico⁷³ fueron utilizadas también como

catalizadores; en este caso se emplearon condiciones de reflujo para alcanzar buenos rendimientos con diazoacetato de etilo y aldehídos aromáticos y alifáticos. La actividad catalítica en las zeolitas va del orden decreciente: H-β > H-Y > H-ZSM-5.⁷² Estas tres zeolitas tienen la peculiaridad de contener mayor contenido de silicato (SiO₂) y menor de óxido de aluminio, en comparación de otras zeolitas. La diferencia de estas tres zeolitas es la acidez (H-Y > H-β > H-ZSM-5), y el área superficial (H-β > H-Y > H-ZSM-5). Iwamoto y colaboradores⁷⁴ informaron el uso de una sílica porosa denominada MCM-41 con buena actividad catalítica para ser empleada en condiciones suaves de reacción con una amplia variedad de diazoésteres y aldehídos, y obtener β-cetoésteres en muy buenos rendimientos (Esquema 11). La acidez de la sílica porosa MCM-41 no es fuerte, pero es adecuada para proporcionar catálisis selectiva. Esta sílica es preparada usando un soporte de un surfactante de amonio (C₁₂H₂₅N(CH₃)₃Br) y sílica coloidal como fuente de sílica.



Esquema 11

De manera similar a la reacción de aldehídos con compuestos diazocarbonílicos catalizada con ácidos de Lewis, los compuestos β-hidroxi-α-diazoésteres pueden experimentar un reordenamiento de hidruro 1 a 2 y generar los compuestos 1,3-dicarbonílicos, que están en equilibrio con su forma enólica. En un principio, condiciones ácidas y/o reflujo eran las condiciones utilizadas por muchos para llevar a cabo dicha transformación;⁷⁵ sin embargo, estas condiciones tan drásticas sólo generaban malos rendimientos del producto deseado. Posteriormente, se encontró que con acetato de rodio a temperatura ambiente se obtenían los β-cetoésteres en muy buenos rendimientos.⁷⁶ Entre otros catalizadores menos caros que el acetato de rodio y más efectivos para llevar a cabo la reacción, están el catalizador de Wilkinson, las sales de paladio y el cloruro de cobalto. Recientemente, Wang y Liao⁷⁷ describieron un método ‘verde’ en el cual el sulfato cuproso probó ser un catalizador efectivo en la conversión de β-hidroxi-α-diazocarbonílicos a β-cetoésteres utilizando agua como disolvente (Esquema 11a).

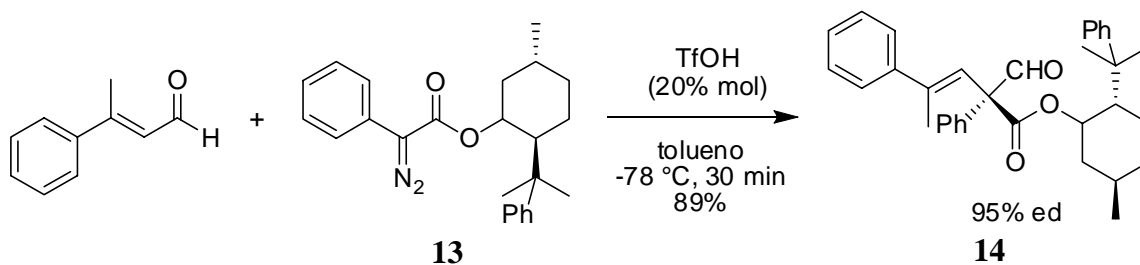


Esquema 11a

Hay algunos ejemplos donde el grupo β -hidroxilo se *O*-acetila, manteniendo la funcionalidad del grupo diazocarbonílico, entonces la reacción catalizada con acetato de rodio resulta en la migración 1 a 2 del grupo acetoxilo, preferentemente sobre la migración del hidruro.⁷⁸

Por otra parte, Wang y colaboradores⁷⁹ se dieron a la tarea de estudiar la aptitud migratoria 1 a 2 de los β -sustituyentes, y utilizando β -trimetilsililoxil- β -aril- α -diazooésteres encontraron predominantemente el reordenamiento 1 a 2 del grupo arilo sobre el grupo sililoxilo. Wang atribuyó esta preferencia en el reordenamiento del grupo arilo a efectos estéricos.

Otro aspecto importante de la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos que recibe una gran atención gracias al trabajo de Muruoka,⁸⁰ es la reacción catalizada con el ácido trifluorometansulfónico entre diazoacetatos de arilo con aldehídos. De manera general, el método consiste en la adición nucleofílica del carbono del grupo diazo al aldehído, seguida de la trasposición 1 a 2 de todo el grupo R unido al aldehído. Este método es una excelente manera de generar carbonos cuaternarios, un ejemplo es la reacción del diazoéster **13** que da el producto **14** con alta diastereoselectividad (Esquema 12).

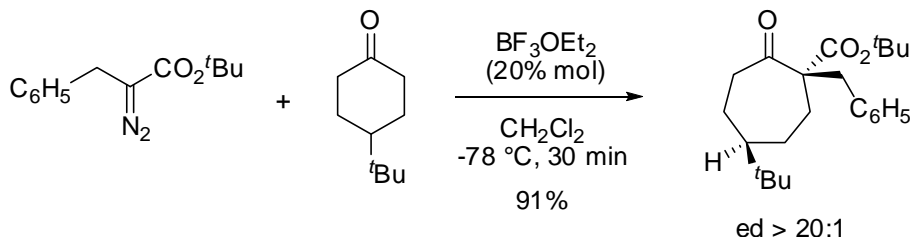


Esquema 12

Una manera de preparar β -cetoésteres con compuestos diazocarbonílicos, pero que no implica el desprendimiento de nitrógeno molecular, es la reacción estudiada por

Nemoto,⁸¹ la cual involucra la adición nucleofílica de diazoacetato de etilo litiado, a benzociclobutenona. El primer producto es un alcóxido de litio que se transforma en altos rendimientos al alcohol a temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; cuando este alcohol es tratado con diisopropilamido de litio a la misma temperatura y dejándolo alcanzar la temperatura ambiente, ocurre una electrociclización para que de esta manera se obtenga la diazepina como producto.

Muruoka y colaboradores⁸² informaron la expansión de una ciclohexanona con diversos diazoacetatos de alquilo catalizada con trifluoroeterato de boro. Además de obtener el compuesto 1,3-dicarbonílico y el anillo de 7 miembros, la reacción es altamente estereoselectiva (Esquema 12a).

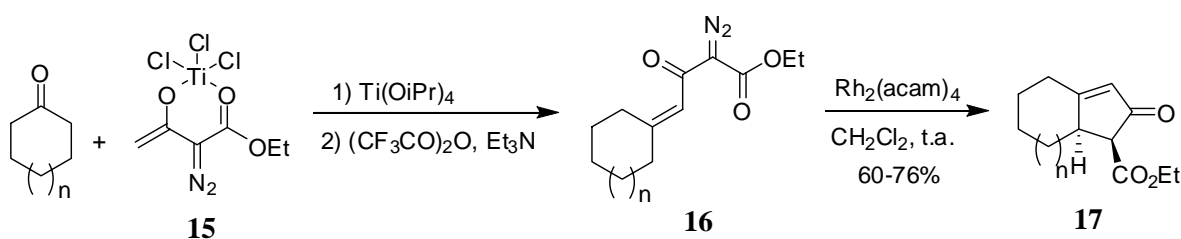


Esquema 12a

b) Adición nucleofílica por medio de derivados de α -dialzo- β -cetoésteres.

Los compuestos β -ceto- α -diazocarbonílicos son más estables que las α -diazocetonas y que los diazoalcanos, y también se pueden generar enolatos a partir de ellos. De esta manera, Calter y colaboradores generaron el enolato **15** a partir de compuestos β -ceto- α -diazocarbonílicos y sales de titanio IV. Aunque Calter describe la adición nucleofílica de este enolato a aldehídos,⁸³ la reactividad nucleofílica del mismo disminuye considerablemente frente a cetonas. Para aumentar la reactividad del grupo carbonílico fue necesario agregar un equivalente de isopropóxido de titanio al sistema de reacción. Bajo estas condiciones se obtiene el alcohol en rendimientos razonables.⁸⁴ La deshidratación del producto de adición con anhídrido trifluoroacético y trietilamina a temperatura ambiente, generó el compuesto diazocarbonílico α,β -insaturado **16**, que mediante una reacción de inserción C-H en presencia de un catalizador de rodio generó a su vez el biciclo derivado β -

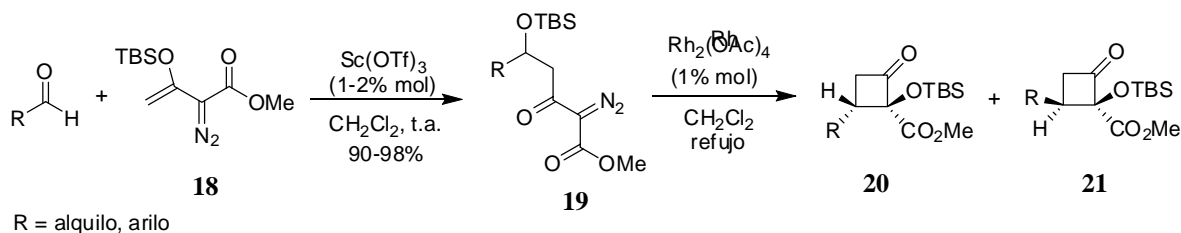
cetoéster **17** en rendimientos moderados (Esquema 13). El producto de adición formado a partir de enolatos de titanio con cetonas, es un intermediario versátil que se ha aprovechado ampliamente en la preparación de moléculas orgánicas. Además de ser utilizado en reacciones de inserción C-H y O-H vía catálisis con rodio (Esquema 13), también puede experimentar una trasposición de Wolff en condiciones fotoquímicas vía un intermediario ceteno y dar γ -butirolactonas.⁸⁵ En el mismo procedimiento Wang y colaboradores⁸⁸ utilizaron *N*-tosiliminas como reemplazo de las cetonas en la formación del producto de adición. A diferencia del producto de adición formado por cetonas, en donde la reacción de inserción O-H así como la trasposición de Wolff, llevan a las γ -butirolactonas; en la *N*-tosilimina el producto de inserción N-H deriva en un pirrol y el producto de la trasposición de Wolff deriva en una γ -lactama.



Esquema 13

Deng y colaboradores⁸⁶ oxidaron con óxido de manganeso, seguido de hidrogenación catalítica con reactivo de Lindlar, el producto de adición entre un alquinal, un aldehído y diazoacetato de etilo. El grupo alquino es hidrogenado a un doble enlace *cis*. Finalmente, la inserción intramolecular con rodio del producto β -ceto- α -diazocarbonílico se convierte en el β -cetoéster en buenos rendimientos.

En una reacción aldólica tipo Mukaiyama, con enolatos de silicio derivados de β -ceto- α -diazocésteres como **18**, Doyle y colaboradores⁸⁷ describieron el uso de triflato de escandio III como un catalizador adecuado para aldehídos que contienen fuertes grupos electroattractores. El producto **19** deriva en los β -cetoésteres **20** y **21** al agregar acetato de rodio en el sistema de reacción (Esquema 14). Doyle atribuye la inserción 1,4 al efecto activador del grupo OTBS; y amplía su estrategia sintética al ejecutar adiciones nucleofílicas con cetonas e iminas.⁸⁷

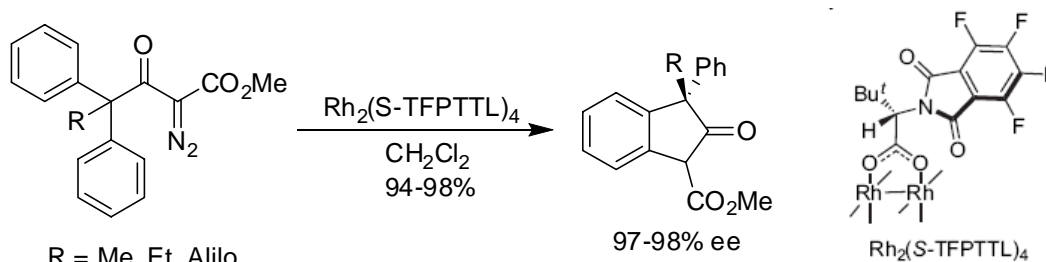


Esquema 14

c) Reacciones de inserción con α -dialzo- β -cetoésteres.

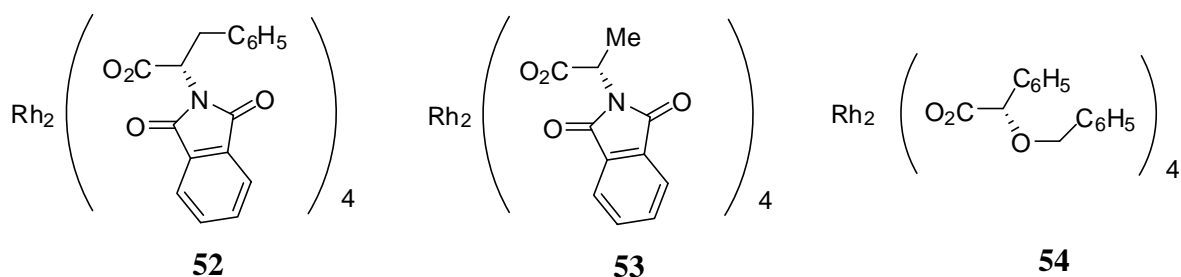
Junto con la ciclopropanación, la trasposición de Wolff, la formación de iluros y muchas otras, la reacción de inserción es característica de los carbenoides.⁸⁹ Como se pudo observar en la sección anterior, la reacción de inserción es una herramienta poderosa para activar un enlace no funcionalizado C-H. La reacción ha sido ampliamente investigada y algunas de esas reacciones se han utilizado para la síntesis total de moléculas complejas como por ejemplo el R(-)-baclofen, un receptor antagonista, o el Ritalin, que es un agente farmacéutico.⁹⁰ Este tipo de reacción es un método general para la preparación de compuestos con estructuras carbocíclicas y heterocíclicas de manera regio y estereocontrolada.⁹⁵ La reactividad del enlace C-H es marcadamente afectada por factores estéricos y electrónicos.^{90, 99} El orden de reactividad por efectos electrónicos es primero el carbono 3°, seguido por el carbono 2° y por último el carbono 1°; sin embargo, el orden de reactividad por efectos estéricos es opuesto al señalado por los electrónicos. En la mayoría de los casos, la formación de un anillo de 5 miembros es predominante. Son muchos los ejemplos de inserción alifática C-H que se han reportado, mientras que son sólo unos cuantos casos los productos que resultan de la inserción aromática C-H.¹⁰⁰ Cuando se emplea un compuesto α -dialzo- β -cetoéster en una reacción de inserción, se obtiene un compuesto β -cetoéster en forma de ciclopentanonas,⁹¹ γ -lactonas⁹² o γ -lactamas.⁹³ Los complejos de rodio y cobre son los más eficientes para formar con el diazocompuesto un carbeno metálico, que es el que lleva a cabo la reacción de inserción. Numerosos estudios y modificaciones se han efectuado sobre los catalizadores para llevar a cabo la síntesis de novedosas y elegantes estructuras químicas. El funcionamiento como catalizador quiral depende exclusivamente de las propiedades electrónicas de los ligandos asociados al metal de transición. Un ejemplo es la introducción de átomos de flúor en el catalizador quiral

elaborado por Hashimoto y colaboradores, que es un aminoácido derivado de la ftalimida que aumenta de forma importante su reactividad y enantioselectividad con los átomos de flúor (Esquema 15).⁹⁴



Esquema 15

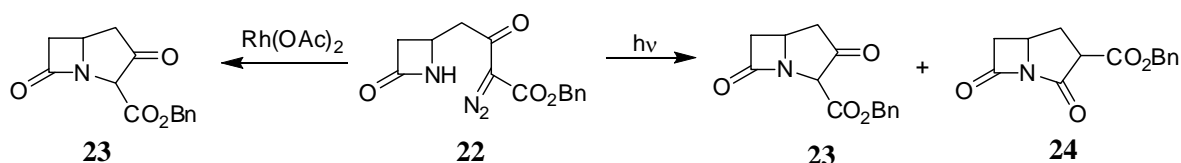
Ikegami y colaboradores⁹⁸ describieron la inserción enantioselectiva empleando catalizadores de rodio con ligandos ópticamente activos derivados de aminoácidos. La actividad catalítica de dichos catalizadores permite la diferenciación de hidrógenos enantióticos para inducir la asimetría. Los catalizadores **52**, **53** y **54** son ejemplos de catalizadores que emplearon Ikegami y colaboradores.



Una propiedad importante de señalar es la retención de la configuración absoluta cuando el centro quiral está en el sitio en donde se efectuará la inserción intramolecular C-H catalizada por rodio.⁹⁶ Taber y colaboradores⁹⁷ prepararon un diazoéster con un auxiliar quiral, en específico un derivado del alcanfor, que indujo un buen nivel de asimetría.

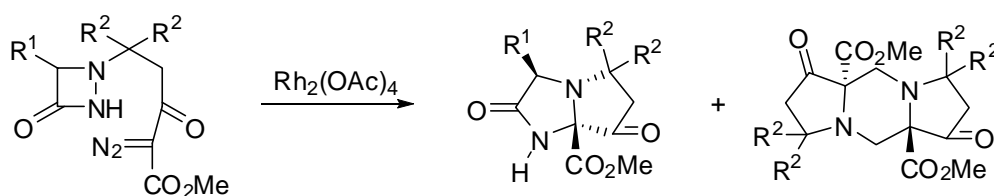
Además, la estrategia de inserción ha sido aplicada al enlace X-H, siendo X un heteroátomo; en particular, la inserción N-H fue realizada varios años antes que la inserción C-H. Como ejemplo, en 1980 Ratcliffe y colaboradores,¹⁰¹ durante sus esfuerzos sintéticos en la construcción de sistemas bicílicos de carbapenems (una nueva clase de antibióticos β -

lactamas), utilizaron la ciclización del α -dialzo- β -cetoéster **22**, como se puede observar en el esquema 16. El proceso para llevar a cabo la ciclización se efectuó tanto en condiciones fotoquímicas como en condiciones catalíticas. La descomposición fotoquímica del diazoderivado **22** produce una mezcla 1:9 del carbapenem **23** y de la imida **24**, respectivamente, mientras que la reacción de inserción catalizada por rodio dio el producto **23** en cantidades cuantitativas. Es importante señalar que a través de este método se han sintetizado un buen número de moléculas con actividad biológica, como la tienamicina que es un antibiótico o el oxazepam que tiene actividad farmacológica.¹⁰²



Esquema 16

Taylor y Davies¹⁰³ informaron que la diazo descomposición catalítica de aza β -lactamas con acetato de rodio, da una mezcla de 2 productos; el mecanismo para la formación de esos dos productos involucra la fragmentación del enlace nitrógeno-nitrógeno, debido a la mayor nucleofilia del átomo de nitrógeno que no está unido al grupo carbonilo (Esquema 16a).



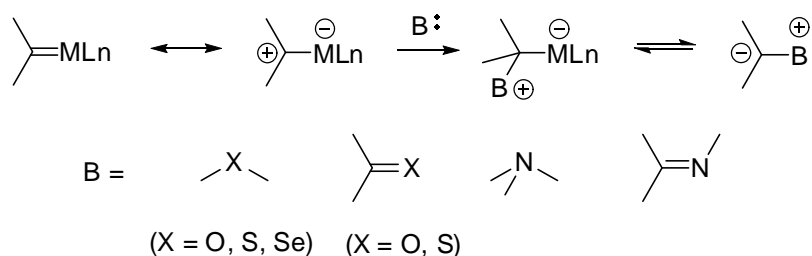
Esquema 16a

Además de nitrógeno, se ha reportado la formación de heterociclos con azufre y oxígeno a partir de α -dialzo- β -cetoésteres.¹⁰⁴ Amplios estudios de estas reacciones se han llevado a cabo variando el tamaño de la cadena hidrocarbonada en el α -dialzo- β -cetoéster, y se ha observado la preferencia de formar como producto mayoritario el anillo de 5 miembros seguido por el de 6 miembros.¹⁰⁴ En otras palabras, la reactividad entre la

inserción C-H, N-H y O-H es similar y sólo variando parámetros como disolvente, temperatura, catalizador y cantidades de catalizador se puede tener preferencia sobre una u otra y del tamaño de anillo a obtener. Moody y colaboradores¹⁰⁵ estudiaron este problema en la formación de anillos heterocíclicos con oxígeno, y encontraron preferencia en la inserción O-H sobre la C-H para la formación de heterociclos de 5, 6 y 7 miembros, únicamente. El heterociclo de 8 miembros (o mayores) nunca se formó teniendo como preferencia la inserción C-H sobre la O-H.

d) Preparación de β -cetoésteres a través de iluros.

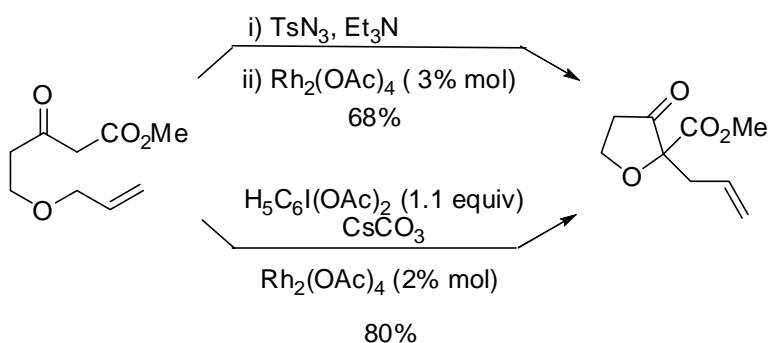
Otra reacción característica de los carbenoides es la formación de iluros. La reactividad diversa de estos intermediarios ha hecho posible el ensamblaje de compuestos orgánicos de complejidad considerable, a partir de materiales simples de partida. Por otra parte, algunas de estas reacciones han mostrado tener excelente quimio, regio y estereoselectividad. La formación del iluro consiste en la interacción del carbono deficiente en electrones (metal carbeno), con una especie que contiene un par de electrones libres. Entre las bases de Lewis comúnmente utilizadas para generar iluros, están los éteres, los sulfuros, las aminas, los compuestos carbonílicos, los compuestos tiocarbonílicos y las iminas (Esquema 16b).^{89,106}



Esquema 16b

Las reacciones típicas que experimentan los iluros son:^{89, 106} el reordenamiento de Stevens (o reordenamiento 1,2), la cicloadición dipolar 1,3 de iluros generada por compuestos carbonílicos o iminas con dipolarofilos (usualmente dobles o triples enlaces), la adición-eliminación nucleofílica para la formación de epóxidos o ciclopropanos; y el

reordenamiento sigmatrópico [2,3] de iluros alílicos, propargílicos y alénicos. Esta última es la vía por el cual se preparan los β -cetoésteres a través de iluros. Invariablemente, los precursores son α -dialo- β -cetoésteres que contienen éteres alílicos, que en presencia de cantidades catalíticas de rodio forman un ion oxonio alílico que experimenta un rearreglo sigmatrópico [2,3] para dar el compuesto dicarbonílico. Utilizando esta tecnología ha sido posible la formación de heterociclos de 5, 6 y 8.¹⁰⁷ Avances recientes han utilizado un ion yodonio como un equivalente sintético de la diazocetona para generar el ion oxonio con acetato de rodio, seguido del reordenamiento sigmatrópico para generar el β -cetoéster (Esquema 16c).¹⁰⁸

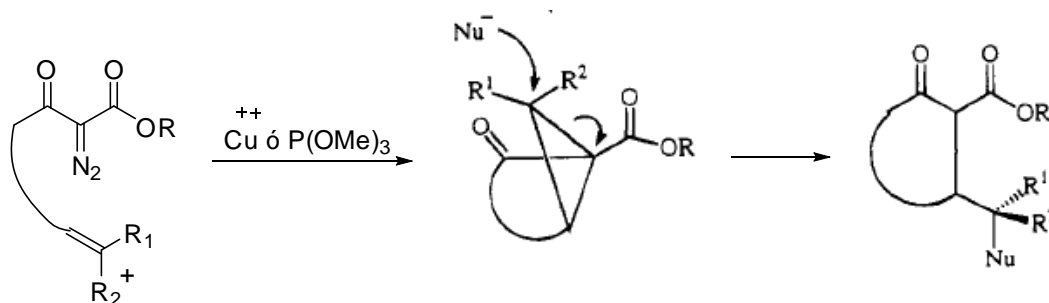


Esquema 16c

El comportamiento de los α -dialo- β -cetoésteres que contienen sulfuros alílicos es ciertamente inusual. Estos compuestos forman el ion sulfonio cíclico por medio de la captura intramolecular del carbeno, y en lugar de experimentar el reordenamiento sigmatrópico ocurre una expansión del anillo del ion sulfonio.¹⁰⁹ Aunque son pocos los ejemplos donde los iluros cíclicos de azufre son estables, Davis y Crisco¹¹⁰ pudieron aislarlos por descomposición catalítica de diazo derivados. Estos autores pudieron preparar los iluros cíclicos de azufre de 4, 5 y 6 miembros; sin embargo, cuando intentaron elaborar el compuesto de 7 miembros, sólo observaron la competencia con la reacción de inserción C-H.

e) Otros métodos para preparar β -cetoésteres con compuestos diazocarbonílicos.

Hay algunos ejemplos en donde el diazoacetoacetato se adiciona a un enlace π para formar un ciclopropano estereoquímicamente controlado a través de una cicloadición quelatotrónica. El carbeno generado térmicamente en presencia de sales de cobre¹¹¹ o trimetilfosfito¹¹² interactúa con el doble enlace presente en el sustrato, permitiendo fácilmente la construcción de derivados de ciclopropano. Finalmente, la apertura regioselectiva del ciclo de tres miembros por medio de la adición de un nucleófilo, da como producto el β -cetoéster (Esquema 17).² La efectividad de esta estrategia ha sido ampliamente documentada y exitosamente aplicada a la síntesis de cicloeudesmol (un antibiótico), y varias prostaglandinas.¹¹³ Clarck y Heathcock¹¹² describieron la preparación de compuestos espiro a través de esta técnica.

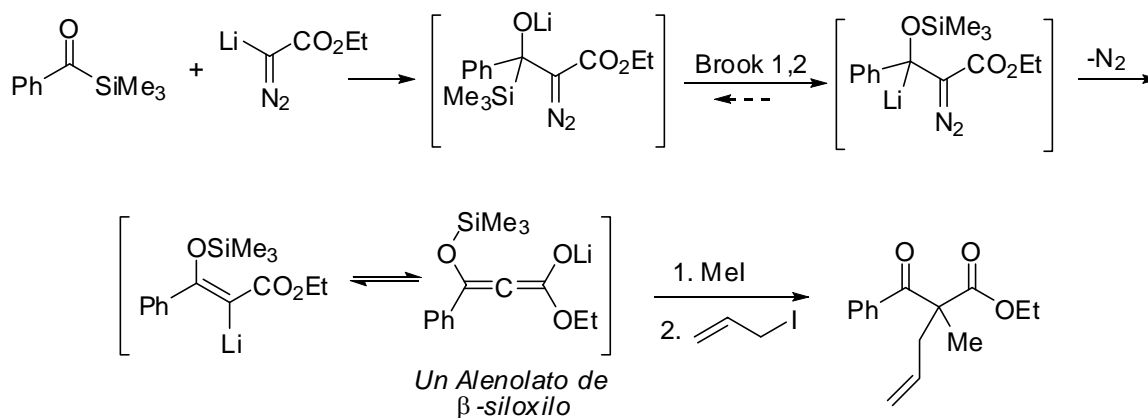


Esquema 17

Ya se mencionó anteriormente que la apertura del ciclopropano ocurre cuando se agrega al medio de reacción, como ultimo componente, un nucleófilo; los nucleófilos más utilizados por los investigadores son el tiofenóxido^{111, 113} y el dimetilcuprato de litio.¹¹¹ Además, la metodología se extendió para preparar ciclohexanonas y ciclopentanonas sustituidas con alto exceso enantiomérico, empleando mentol como un auxiliar quiral y divinilcuprato de litio como nucleófilo.¹¹⁴

Una síntesis interesante de β -cetoésteres sustituidos fue recientemente publicada por Scheidt y Galliford.¹¹⁵ Ellos combinaron diazoésteres litiados con acilsilanos para generar una especie dianiónica útil e inesperada. La adición de dos electrófilos, ya sea simultáneamente o secuencialmente, resultó en la síntesis de compuestos β -cetoésteres

sustituídos en un proceso de multicomponentes. Los autores sugieren que la adición del diazoéster litiado al acilsilano, induce un reordenamiento de Brook 1,2, seguida de la pérdida de nitrógeno molecular; después, se genera un alenolato de β-siloxilo que es un equivalente sintético a un dianión y que al ponerlo en contacto ya sea con 1 y/o 2 electrófilos, genera la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos (Esquema 18). El 2-benzoil-2-metil-4-pentenoato de etilo fue preparado por este método.¹¹⁵



Esquema 18

II. REACCIONES ENTRE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS Y COMPUESTOS DE BORO

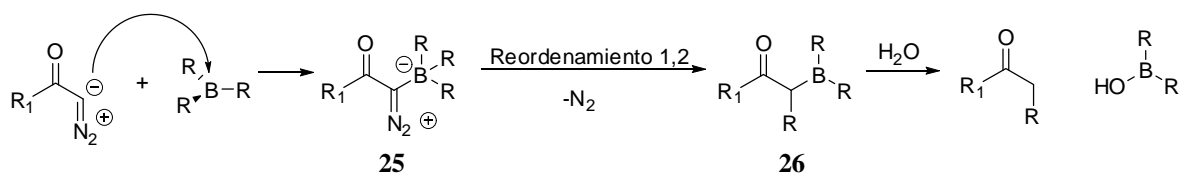
Los enolatos de boro son especies químicamente muy reactivas que se forman al tratar un compuesto de boro con un compuesto diazocarbonílico. Existe una amplia variedad de compuestos de boro útiles en estos procesos, entre los más usados se encuentran los trialquilboranos, las boroxinas y los ácidos borónicos.

En esta sección se detallan los mecanismos de reacción propuestos para esta transformación y además se discutirán también los usos sintéticos de los enolatos de boro formados a partir de compuestos diazocarbonílicos y compuestos de boro.

1. ASPECTOS GENERALES Y MECANISMOS DE REACCIÓN PROPUESTOS.

Las reacciones de compuestos α -diazocarbonílicos y organoboranos para formar un nuevo enlace carbono-carbono entre un grupo alquilo y un carbono alfa a un grupo carbonílico²²,²⁰, se describieron desde 1969.

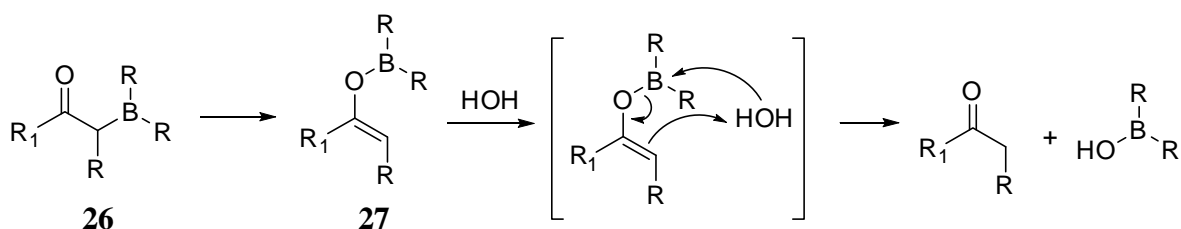
Durante los primeros trabajos Hooz²², Brown¹¹⁶ y muy recientemente Wang¹¹⁷ y Barluenga²³ propusieron que la reacción se inicia por un ataque nucleofílico del carbono del grupo diazo al átomo de boro, para formar el intermediario **25** (Esquema 19), para que después ocurra un reordenamiento 1,2 de uno de los grupos alquilo del boro, al átomo de carbono con liberación de nitrógeno molecular. Finalmente, estos investigadores explican que la especie formada **26** se hidroliza para generar el producto deseado.



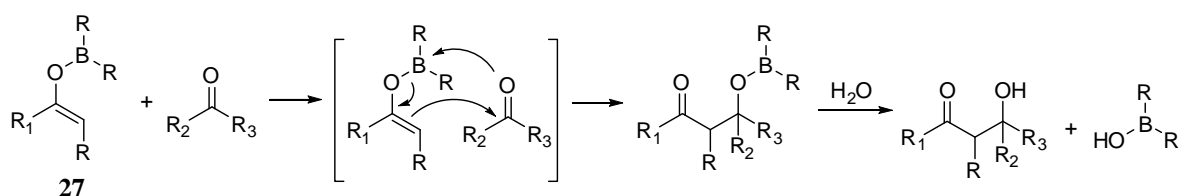
Esquema 19

Por otro lado Wojtkowski y Pasto¹¹⁸ en un intento por explicar cómo se llevan a cabo esta clase de transformaciones, realizaron experimentos de infrarrojo, ultravioleta, resonancia magnética protónica y de boro 11, que demostraron la presencia del enol

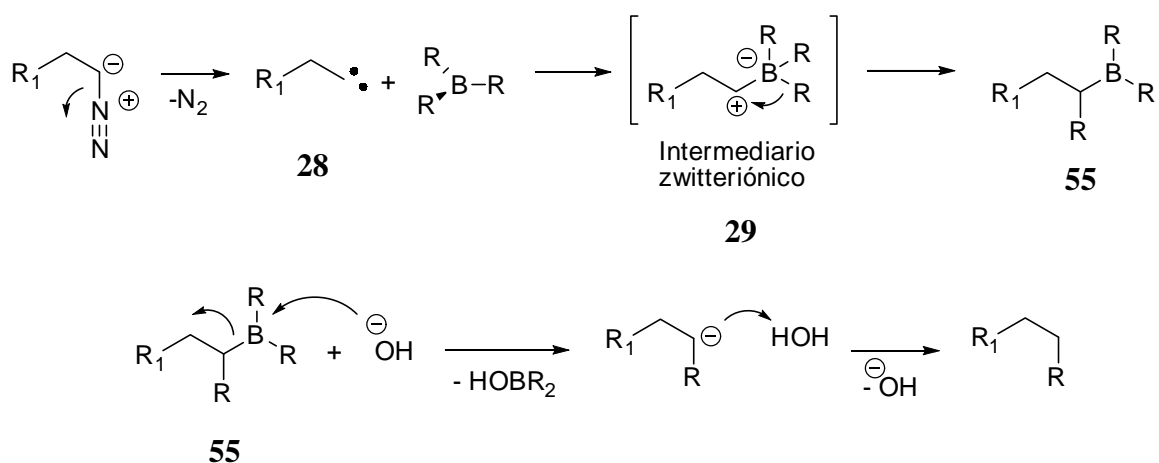
borinato **27**, como intermediario reactivo en el proceso. Aunque los autores no detectaron el α -cetoborano **26**, establecen que dicha especie si se formó y que es un intermediario cinético que rápidamente se convierte en el enolato de boro **27** (Esquema 20). En otras palabras, la transformación inmediata del α -cetoborano **26** al enolato de boro **27** explica la aparente habilidad del compuesto de boro para transferir sólo uno de sus tres grupos alquilo. Además la especie **27** experimenta el paso de hidrólisis con mayor facilidad que la especie **26**. Posteriormente, Hooz y Morrison¹¹⁹ en un trabajo para la preparación de aldehídos, confirmaron la presencia del enol borinato **27**, hecho que inspiró a muchos otros investigadores para continuar el estudio de esta especie.



En conclusión, el mecanismo de la reacción de un compuesto diazocarbonílico y un organoborano resulta en la formación de un intermediario enólico (Esquema 20). Esta especie enólica se hidroliza para dar los correspondientes α -alquilcarbonílicos (Esquemas 19 y 20). Los enolatos de boro pueden experimentar un ataque nucleofílico intermolecular cuando se adiciona al medio de reacción diversos electrófilos. Mukaiyama y colaboradores¹²⁰ corroboran la formación del enolato en el mecanismo de reacción, al atraparlo con aldehídos, cetonas, nitrilos y formiatos al medio de reacción (Esquema 21).



La formación del borano **55** fue propuesto recientemente por Barluenga y colaboradores,²³ el cual involucra un intermediario carbeno **28** generado mediante la eliminación térmica de nitrógeno molecular. El alquilcarbeno **28** reacciona con el compuesto de boro a través de un aducto zwitteriónico **29**, el cual experimenta una transposición 1,2 de uno de los grupos R del boro al átomo de carbono para dar el borano **55**. Finalmente, la hidrólisis básica de la especie formada **55** genera el producto deseado (Esquema 22). Se debe notar que en este caso no existe el grupo carbonílico que produzca la formación del enolato de boro.



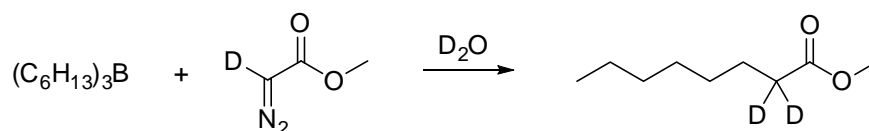
2. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LAS REACCIONES ENTRE LOS COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS Y LOS COMPUESTOS DE BORO.

a) Aplicaciones sintéticas de sistemas de dos componentes diazocompuesto/organoborano.

Los compuestos diazocarbonílicos se convierten fácilmente en compuestos carbonílicos cuando reaccionan con trialquilboranos en unas cuantas horas. El subproducto de reacción es un hidroxidialquilborano

De esta manera las diazocetonas son transformadas en cetonas²² en presencia de trialquilboranos, las bisdiazocetonas son transformadas en dicetonas,¹²² el diazoacetnitrilo es transformado en nitrilos,¹²¹ el diazoacetato de etilo es transformado en ésteres¹²¹ y el

diazoacetaldehído es transformado en aldehídos.¹¹⁹ Una gran ventaja que tiene la metodología es que proporciona un regiocontrol cuando se transfiere el grupo alquilo a la posición alfa del grupo carbonilo. Por lo que éste fue un excelente método para la alquilación de cetonas cíclicas sin tener los problemas tradicionales de polialquilación o autocondensación.¹²³ Además, se pueden sintetizar cetonas alfa-monodeuteradas y ésteres alfa-monodeuterados si en el paso de hidrólisis se emplea oxido de deuterio en lugar de agua²⁰. En el mismo reporte, Hooz y Gunn²⁰ prepararon dideuterio derivados utilizando deuterodiazocetona y deuterodiazocetato de etilo junto con trihexilborano y oxido de deuterio (Esquema 22a).

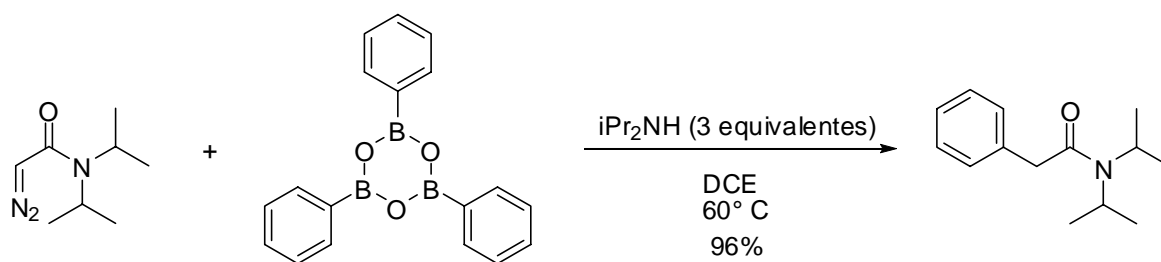


Esquema 22a

La metodología se limita al uso casi exclusivo de trialquilboranos, además cuando se utilizan organoboranos estereoquímicamente impedidos se obtienen bajos rendimientos, inclusive en algunos casos, condiciones de reflujo son necesarias para obtener rendimientos moderados.¹²¹ Brown y colaboradores^{116,17} usaron dialquilcloroboranos y alquil o arildicloroboranos, que son químicamente más reactivos que los trialquilboranos, los cuales junto con diazoacetato de etilo generan mejores rendimientos en la transferencia de grupos alquilo voluminosos. Se obtienen buenos rendimientos sólo cuando la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -25 y -75°C , debido a la competencia de migración entre el átomo de cloro y el grupo alquilo o arilo. La transferencia del grupo arilo ocurre con altos rendimientos cuando se utiliza arildicloroboranos. Con base a los resultados obtenidos la aptitud migratoria de los grupos es: arilo > alquilo > cloro.¹⁷ Brown y Salunkhe¹²⁴ aprovecharon las propiedades reactivas de los alquildicloroboranos e hicieron reaccionar *cis* y *trans*-1-alquendicloroboranos y diazoacetato de etilo a -65°C para la síntesis estereoselectiva de ésteres *cis* y *trans*- β,γ -insaturados en buenos rendimientos. En los trabajos anteriores de Hooz y Gunn²¹ se habían preparado este tipo de ésteres empleando B-

alquenil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano y diazoacetato de etilo, pero los rendimientos eran muy bajos, siendo mayoritario el producto de migración de ciclooctilo sobre el alquenilo.

Para superar las limitaciones de inestabilidad, toxicidad, bajos rendimientos, reacciones a bajas temperaturas, etc. que tienen los derivados de boro anteriormente mencionados, Wang y colaboradores¹¹⁷ utilizaron aril y vinilboroxinas con compuestos diazocarbonílicos para dar la formación de compuestos carbonílicos α -arilados o α -vinilados, respectivamente, en condiciones suaves a temperaturas entre 60 y 100 °C y en presencia de diisopropilamina como base. La ventaja de utilizar arilboroxinas o vinilboroxinas es su fácil manejo, ya que son sólidos a temperatura ambiente, no son tóxicas y se preparan fácilmente a partir de ácidos borónicos. Además Wang amplió la variedad de diazo compuestos utilizados (diazocetonas y diazoésteres), ya que los anteriores trabajos se limitaban al uso de unas cuantas diazocetonas y al diazoacetato de etilo. Por ejemplo la *N,N*-diisopropil-2-fenilacetamida fue preparada por este método (Esquema 23).



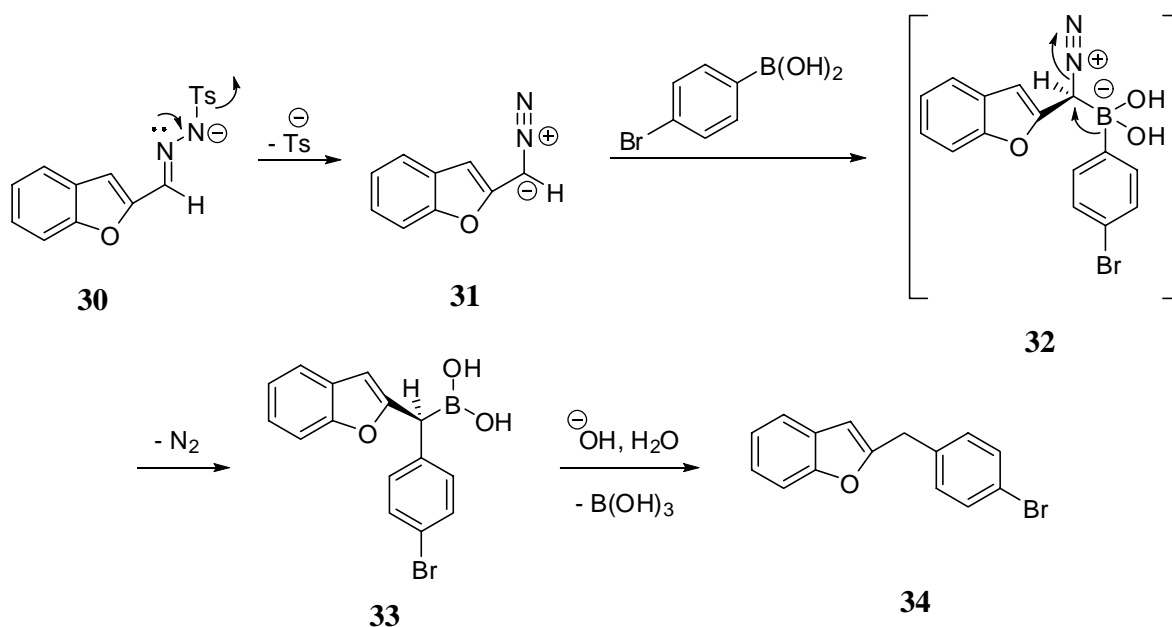
Esquema 23

Hooz y Layton²⁵ informaron que los trialquinilboranos formados a partir de alquinos terminales, *n*-butilitio y trifluoroeterato de boro, funcionan muy bien en la reacción con diazoacetato de etilo para la preparación de ésteres propargílicos. La principal ventaja es que estos compuestos se obtienen en un sólo paso de reacción, cuando comúnmente se requieren varios pasos. En el mismo reporte Layton y Hooz llevan a cabo una oxidación regioselectiva de los ésteres propargílicos con sulfato mercúrico para dar γ -cetoésteres.

Las reacciones utilizando compuestos con auxiliares quirales en los compuestos β -hidroxi- α -diazocarbonílicos y trietilborano fueron estudiados por López-Herrera y Sarabia-García.¹²⁵ Los resultados de las reacciones dependen del grupo que se utilice para proteger

al hidroxilo, por lo tanto grupos protectores voluminosos conducen a la N-alquilación del diazocompuesto y al enol protegido; por otro lado, cuando no se utiliza algún grupo protector sobre el hidroxilo, la reacción experimenta C-alquilación con total estereoselectividad y trazas del β -cetoéster.

En una reacción química la reactividad e inestabilidad de las materias primas, junto con factores estéricos, son importantes para obtener con éxito los productos deseados.²⁴ Barluenga y colaboradores²³ no sólo combinaron los requerimientos de estabilidad, sino también las propiedades estéricas adecuadas para llevar con éxito la formación de un nuevo enlace C-C mediante tosilhidrazonas y ácidos borónicos. La tosilhidrazona **30** forma el diazocompuesto alifático **31** que reacciona con el ácido borónico para dar el aducto **32**. La formación de nitrógeno molecular junto con el reordenamiento 1,2 crea el nuevo enlace C-C en la formación del ácido borónico **33**. La hidrólisis básica del ácido borónico **33** genera el producto **34** (Esquema 24).



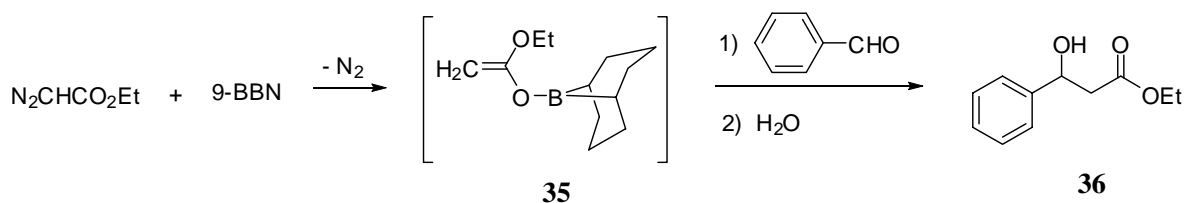
Esquema 24

Finalmente, Shea y colaboradores¹²⁶ investigaron la polimerización de diazoacetato de etilo con BH_3 . La polimerización es resultado de la diferente reactividad química del BH_3 y BR_3 con diazoacetato de etilo. Durante la reacción se determinó la existencia de un

enolato de C-boro que aparentemente es más estable que el enolato de O-boro. Entonces el enolato de C-boro es el estado intermediario en la reacción de oligomerización de diazoacetato de etilo y el BH_3 .

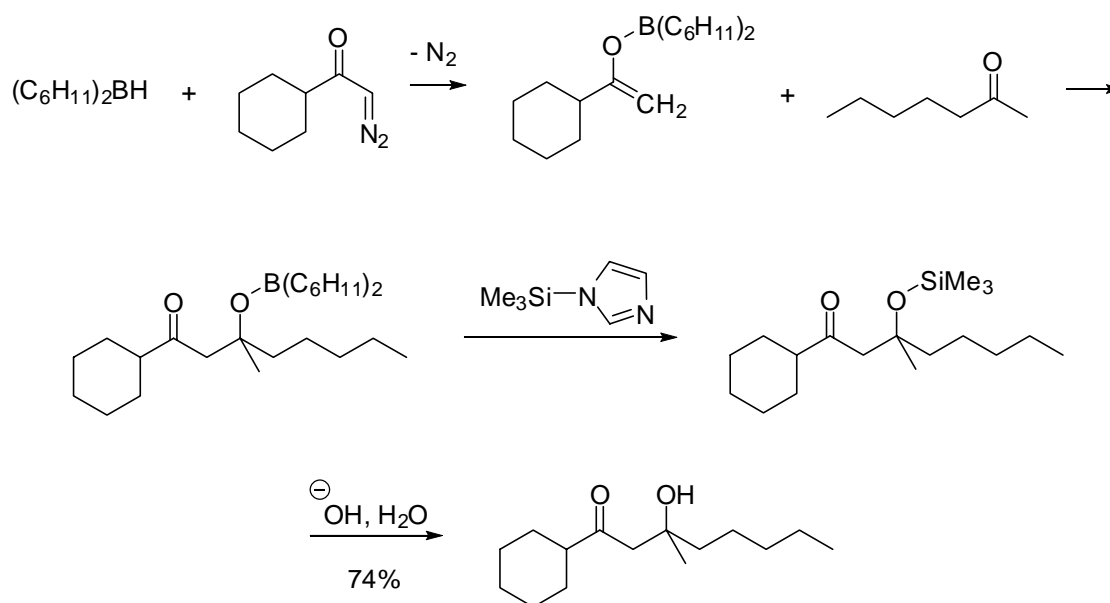
b) Aplicaciones sintéticas de sistemas de tres componentes diazocompuesto/organoborano/electrófilo.

Como ya se mencionó, la reacción entre un compuesto diazocarbonílico y un trialquilborano genera un enolato de boro, especie confirmada por Pasto y Wojtkowski¹¹⁸ por espectroscopía de RMN ^1H y UV. Los enolatos de boro experimentan un ataque nucleofílico intermolecular al adicionar al medio de reacción diversos electrófilos. De esta manera si se agregan aldehídos o cetonas al medio de reacción que contiene el enolato de boro, se obtiene la mezcla diastereómera del producto β -hidroxicarbonílico (Esquema 21).^{120, 128} La reacción se realiza en THF como disolvente a temperatura ambiente, los rendimientos son buenos cuando se utilizan aldehídos y moderados cuando se emplean cetonas. El método se ha aplicado a la síntesis de coenzimas.¹²⁰ Es importante mencionar que Mukaiyama y colaboradores¹²⁰ describieron una migración preferencial del hidruro, en la formación del viniloxiborano **35** con diazoacetato de etilo y 9-BBN, en contraste con los estudios de Hooz²¹ que mostraron migración preferencial del ciclooctilo. En sí, el trabajo de Mukaiyama emplea un sistema multicomponentes diazoacetato de etilo/9-BBN/benzaldehído para dar β -hidroxihidrocinnamato de etilo **36** en 43% de rendimiento (Esquema 25), mientras que el trabajo de Hooz²¹ fue un sistema de dos componentes diazoacetato de etilo/9-alkil-9-BBN.



Esquema 25

Otro organoborano que mostró preferencia en la migración del hidruro es el dicitclohexilborano; ¹²⁷ sin embargo, los compuestos β-hidroxicarbonílicos preparados mediante este organoborano dieron bajos rendimientos por la formación de subproductos. Hooz y colaboradores superaron este obstáculo utilizando un intercambio del grupo boriloxilo por un grupo siloxilo, que resulta del tratamiento entre el compuesto boriloxycarbonílico y el *N*-trimetilsiloxilimidazol. El producto aldólico protegido puede ser aislado o puede ser transformado al β-hidroxicarbonílico por medio de la hidrólisis básica del derivado protegido, ambos en buenos rendimientos (Esquema 25a).



Esquema 25a

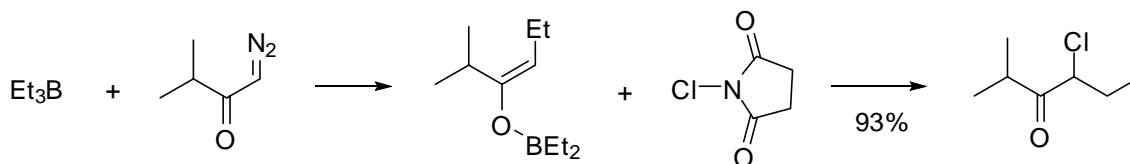
Compuestos 1,3-dicarbonílicos, que son materiales de partida importantes para la síntesis de compuestos heteroaromáticos, se obtienen a través de enolatos de boro y nitrilos en rendimientos moderados.^{120, 128} Hooz y Oudenes¹²⁸ determinaron que el intermediario sintético de dicha reacción es una especie denominada boroxazina.

En una reacción análoga, haluros de ácido, formiatos y formamidas dan los correspondientes compuestos 1,3-dicarbonílicos.¹²⁰ Sólo existen dos reacciones reportadas con haluros de ácido: bromuro de benzofilo y cloruro de 2-feniletanofilo que dieron los correspondientes β-cetoésteres en 31% y 9%, respectivamente, cuando son tratados con

diazoacetato de etilo y tributilborano a temperatura ambiente y atmosfera de argón, seguido de hidrólisis.¹²⁰

Similarmente, la reacción con tributilborano y diazoacetato de etilo da invariablemente el producto α -formilhexanoato de etilo cuando se hace reaccionar con diferentes formiatos y formamidas.¹²⁰ Largos tiempos de reacción se necesitan y los rendimientos son de moderados a bajos, especialmente para las formamidas y formiatos con grupos voluminosos.

La reacción entre trialquilboranos y *N*-halosuccinimidas (*N*-bromo y *N*-clorosuccinimida), con α -diazocetonas produce α -halocetonas de manera regioespecifica y en altos rendimientos (Esquema 26).¹²⁹ Este método evita los problemas inherentes de otros métodos de halogenación en posiciones alfa al carbonilo (formación de isómeros, polihalogenación, etc.). Además se pueden preparar α -haloésteres cuando se usa como diazocompuesto el diazoacetato de etilo.



Esquema 26

El yoduro de dimetilmetilnamonio reacciona con enolborinatos para dar excelentes rendimientos de β -dimetilaminocetonas.^{19, 127} El enolborinato preparado de la reacción de trialquilboranos y α -diazocetonas permite la construcción regioespecifica de las bases de Mannich. La única desventaja que tiene la reacción es que la sal de iminio debe ser preparada en dimetilsulfóxido, ya que juega un papel crucial como codisolvente para el éxito de la reacción. En ausencia de DMSO sólo pueden ser aisladas pequeñas cantidades (5-10%).

Finalmente, diazocetonas y trialquilboranos reaccionan con 2 equivalentes de *n*-butilitio o metilitio para formar un enolato de litio y tetraalquilborano. El enolato de litio generado experimenta fácilmente una alquilación en presencia de halogenuros de alquilo.¹¹⁸ El método falla cuando se utiliza un enolato de boro terminal junto con una base de litio.¹²⁷

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

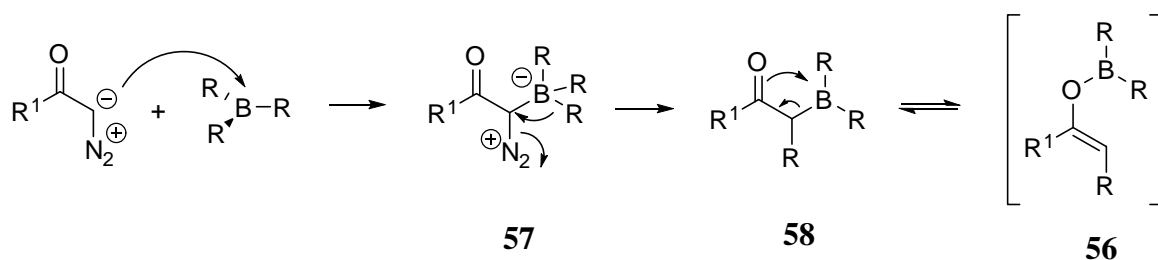
El objetivo principal de este trabajo consiste en desarrollar una nueva metodología para obtener compuestos β -cetoésteres de forma fácil y eficiente, tomando como materiales de partida halogenuros de ácido, un compuesto diazocarbonílico y un trialkilborano.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las condiciones experimentales óptimas que lleven a la síntesis de los compuestos β -cetoésteres.
- Sintetizar compuestos de boro, incluyendo boranos alifáticos y aromáticos para obtener una variedad de compuestos β -cetoésteres.
- Utilizar diferentes halogenuros de ácido aromáticos para sintetizar los compuestos β -cetoésteres.
- Purificar y caracterizar los compuestos β -cetoésteres preparados por medio de las técnicas espectroscópicas como IR, EM, ^1H RMN, ^{13}C RMN.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tal y como se presentó en las páginas anteriores Wojtkowski y Pasto¹¹⁸ publicaron evidencias experimentales que muestran que el intermediario reactivo de la reacción de organoboranos y compuestos diazocarbonílicos es un enolato de boro **56**. Ellos explican que la reacción inicia por un ataque nucleofílico del carbono del grupo diazo al átomo de boro para formar **57** (esquema 26a), y ocurre un reordenamiento 1,2 de uno de los grupos alquilo del boro al átomo de carbono con desprendimiento de nitrógeno molecular y dar la especie **58**. Estos investigadores sugieren que las especies **57** y **58** si se formaron y que son intermediarios cinéticos que rápidamente se transforman de **57** a **58**, y este a su vez al enolato de boro **56**.

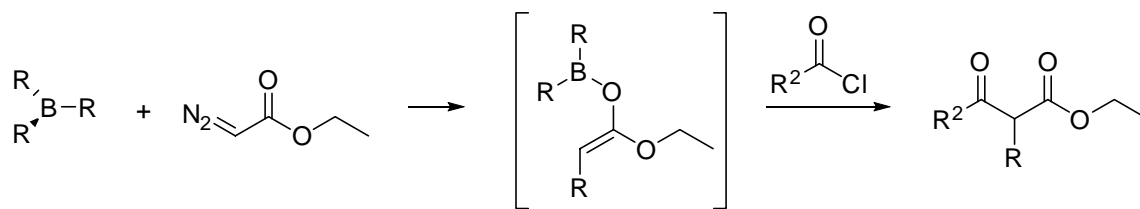


Esquema 26a

Wojtkowski y Pasto¹¹⁸ informaron experimentos de infrarrojo, ultravioleta, ¹H RMN y ¹¹B RMN que demuestran la presencia del enol borinato **56** y solo sugieren que las especies **57** y **58** se forman, pero no las detectan en algún momento en las pruebas espectroscópicas. El espectro de ¹¹B RMN reveló una señal en -52 ppm característica de un alcanoborinato. El espectro de ¹H RMN mostró una señal de triplete (R= CH₂CH₂CH₃), para el hidrogeno vinilo a 5.10 ppm (J= 7.5 Hz). El espectro de infrarrojo no reveló absorción en la región de los grupos carbonilo, lo que descarta que las especies **57** y **58** sean los intermediarios clave en la reacción. El espectro de UV arrojó un pico máximo a 249 nm característico de un enol.

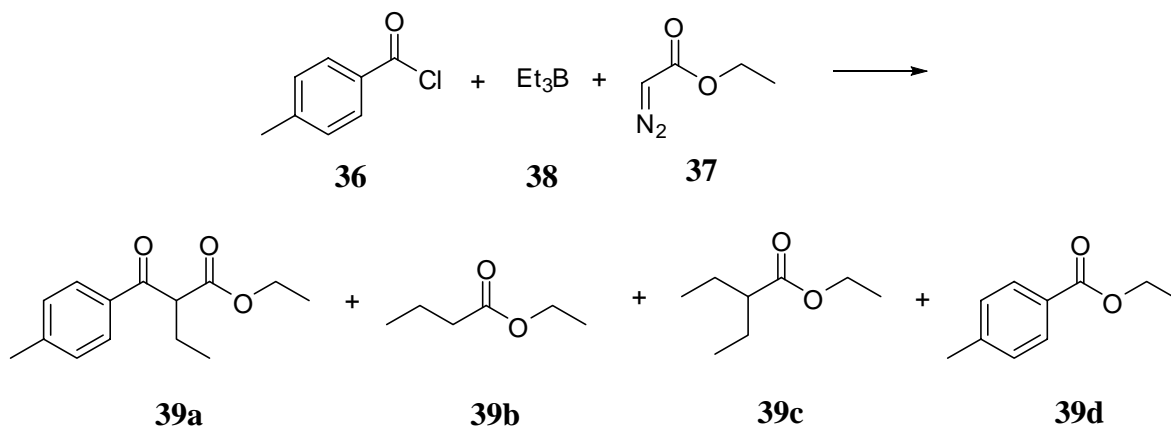
Por lo que en base a los objetivos propuestos, se exploró las reacciones entre los compuestos de boro y los compuestos diazocarbonílicos. La justificación de dicho estudio es el beneficio y versatilidad que sigue teniendo la síntesis orgánica con los compuestos

mencionados arriba. Se decidió realizar las reacciones y modificaciones necesarias, tal como se ilustra en el esquema 27.



Esquema 27

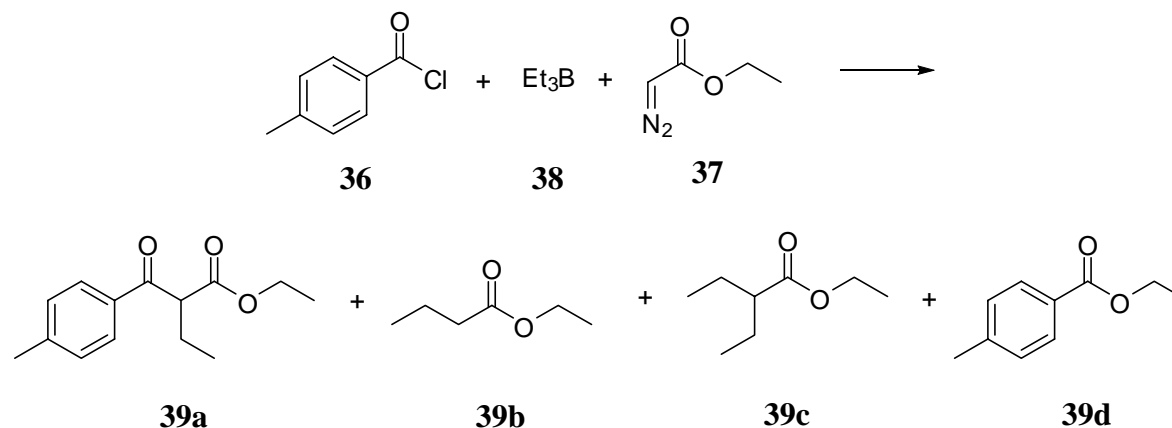
Inicialmente, se utilizó cloruro de 4-metilbenzoilo y trietilborano como modelos de cloruro de ácido y organoborano, respectivamente, esto debido a su disponibilidad en el laboratorio y su fácil manejo. De esta manera, se hicieron variaciones tanto en temperatura como disolvente.



Entonces, la conversión del cloruro de 4-metilbenzoilo (**36**), y diazoacetato de etilo (**37**), a butanoato de 2-(4-metilbenzoíl)etilo (**39a**), usando trietilborano (**38**), fue seleccionada para determinar el disolvente y la temperatura ideales para llevar a cabo la reacción (Tabla 1). Así, el tratamiento de **36** y **37** con 3 equivalentes de **38** en tetrahidrofurano a temperatura ambiente generó el compuesto β-cetoéster **39a** en un rendimiento del 84% (Tabla 1, experimento 1). Subiendo la temperatura de reacción a 65 °C se obtuvieron mejores rendimientos del producto **39** y por el contrario, bajando la

temperatura se empobrecía el rendimiento del producto **39a** (Tabla 1, experimentos 2 a 4). Cuando se utilizó tolueno como ejemplo típico de un disolvente de baja polaridad el rendimiento de la reacción fue del 92% (Tabla 1, experimento 7), mientras que en disolventes con una constante dieléctrica más alta como diclorometano (Tabla 1, experimento 8), tetrahidrofurano (Tabla 1, experimento 5), y éter etílico (Tabla 1, experimento 9), se obtuvieron los mejores rendimientos de reacción, 95%, 96% y 98%, respectivamente. Se cree que el rendimiento moderado de **39a** en acetonitrilo (Tabla 1, experimento 6), se debe a que es conocido que algunos compuestos diazocarbonílicos son sensibles a dicho disolvente.¹²⁸ Esto pudo ser el caso del diazoacetato de etilo. Por otra parte pequeñas cantidades de butirato de etilo **39b**, 2-etilbutanoato de etilo **39c** y 4-metilbenzoato de etilo **39d** fueron detectadas como subproductos de reacción (Tabla 1).

Tabla 1. Estudio inicial de la formación de compuestos 1,3-dicarbonílicos. Rendimientos de **39a**, **39b**, **39c** y **39d** utilizando **36** (1 equivalente), **38** (3 equivalentes), **37** (1 equivalente) y el disolvente que se indica en atmósfera de argón.



Experimento	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento de 39 (%)	Rendimiento de 39a (%) ^d	Rendimiento de 39b (%) ^d	Rendimiento de 39c (%)	Constante dieléctrica (ε) ^a	Momento dipolar μ[D] ^a	Temperatura de ebullición (°C) ^c
1	THF	t.a.	84	-	1	12	7.58 ^b	1.75 ^b	65
2	THF	0	56	-	2	32	7.58 ^b	1.75 ^b	65
3	THF	-50	50	-	2	37	7.58 ^b	1.75 ^b	65
4	THF	-80	19	-	5	59	7.58 ^b	1.75 ^b	65
5	THF	65	96	-	Trazas	3	7.58 ^b	1.75 ^b	65
6	CH ₃ CN	65	69	-	1	23	33.0	3.87	81.6
7	Tolueno	65	92	-	Trazas	6	2.568	0.45	110.8
8	CH ₂ Cl ₂	40	95	-	Trazas	4	9.08	1.60 ^{gas}	40
9	Éter	30	98	-	Trazas	- ^d	4.33	1.30	35

[a] Propiedades calculadas a 20°C. Dean, J. A.; *Lange*. Manual de Química; Tomo IV: 13ª Edición (Primera Edición en Español): Mc Graw-Hill. **1989**.

[b] Propiedades calculadas a 25°C. Dean, J. A.; *Lange*. Manual de Química; Tomo IV: 13ª Edición (Primera Edición en Español): Mc Graw-Hill. **1989**.

[c] Datos obtenidos de Aldrich.

[d] Detectado por gases acoplado a masas.

El siguiente paso en el proyecto fue preparar diversos compuestos β -cetoésteres a partir de boranos alifáticos (**39a**, **40**), de boranos aromáticos (**41**), y de boranos diversos (**42**, **43**, **44**), utilizando cloruro de 4-metilbenzoilo **36** y diazoacetato de etilo **37** (Tabla 2). Con trifenilborano se produjo el compuesto β -cetoéster en muy buenos rendimientos (Tabla 2, experimento 3). El borano con sustituyente alílico dio bajos rendimientos (12 %) cuando se trató bajo las condiciones establecidas. Sin embargo, el tratamiento previo con argón (el disolvente se burbujeó por 10 minutos antes de llevar a cabo la reacción) y bajando la temperatura a 0 °C, se pudo alcanzar un rendimiento de 42% (Tabla 2, experimento 6). Temperaturas más bajas de 0 °C no aumentaron el rendimiento. Además se prepararon compuestos β -cetoésteres con sustituyentes alifáticos **39a** y **40** en rendimientos de 96% y 63% respectivamente (Tabla 2, experimentos 1, 2). Los organoboranos con sustituyentes bencilo y ciclohexilo mostraron rendimientos moderados de los correspondientes β -cetoésteres, 76% y 62%, respectivamente (Tabla 2, experimentos 4 y 5).

Se ha informado que la aptitud migratoria de los sustituyentes del organoborano obedece al siguiente orden: arilo > alquilo > cloro,¹⁷ pero en la práctica y con base en los rendimientos obtenidos en la tabla 2, el grupo etilo mostró tener la mejor aptitud migratoria seguido del grupo fenilo, después el grupo bencilo, le siguieron los grupos butilo y ciclohexilo que tuvieron aptitud migratoria similar y por último el grupo alilo mostró tener la peor aptitud migratoria (ver tabla 2).

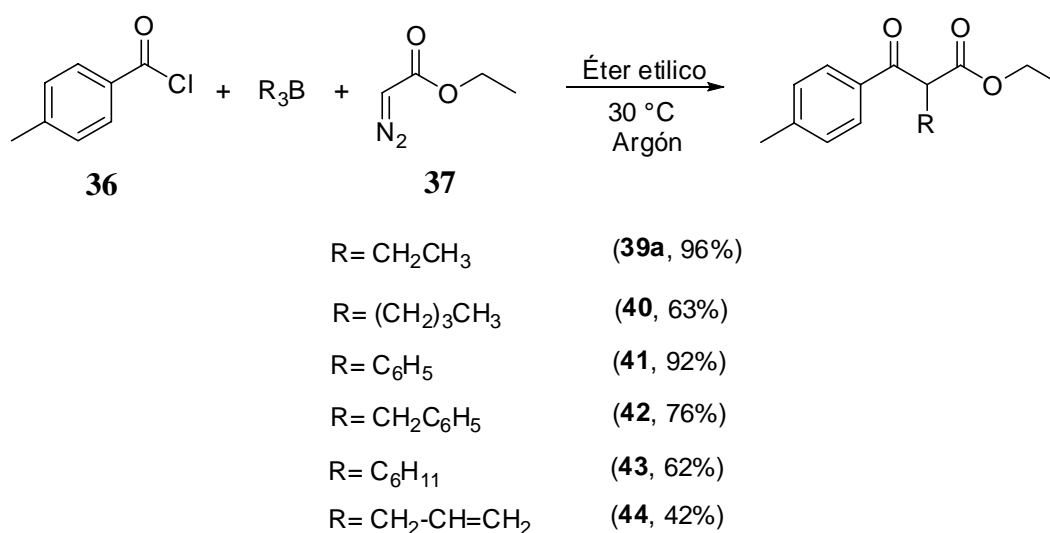
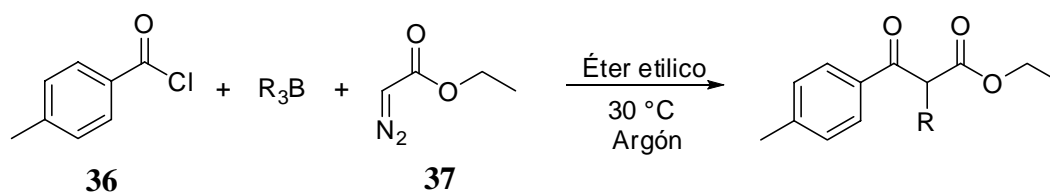


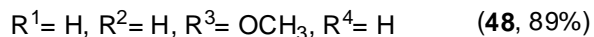
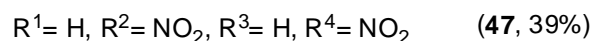
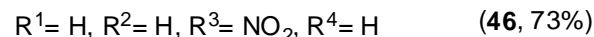
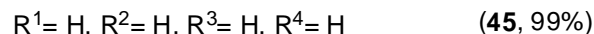
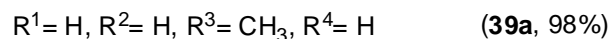
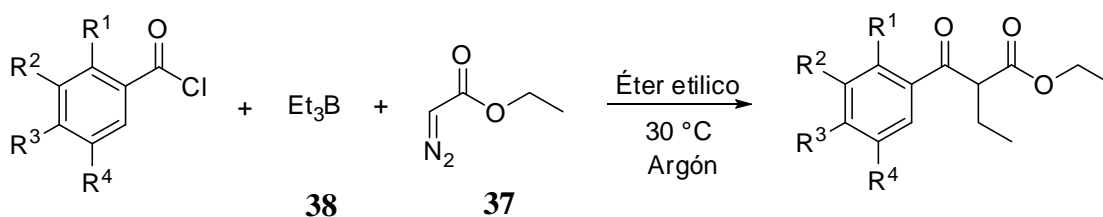
Tabla 2. Conversión a compuestos β -cetoésteres utilizando cloruro de 4-metilbenzoilo (1 equivalente), diazoacetato de etilo (1 equivalente), y el borano que se indica (3 equivalentes), en éter etílico a 30 °C y atmósfera de argón.



Experimento	Borano	Producto	Rendimiento (%)
1			96
2			63
3			92
4			76
5			62
6			42

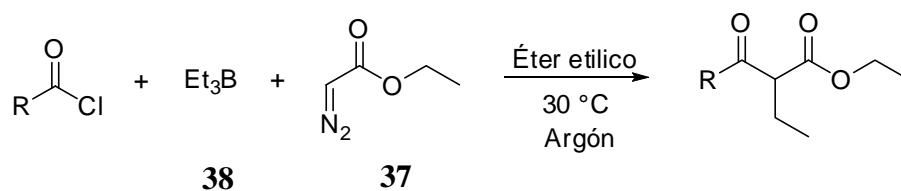
[a] Este experimento fue hecho a 0 °C. El disolvente fue burbujeado con argón durante 10 minutos.

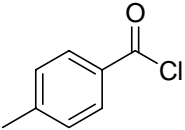
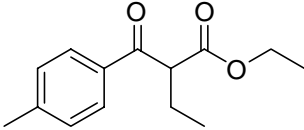
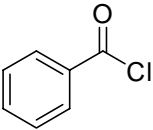
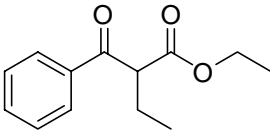
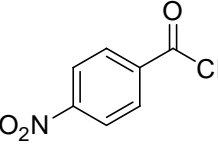
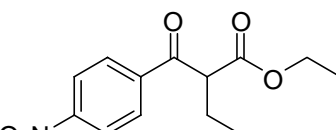
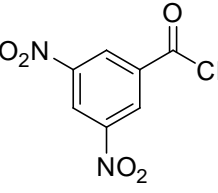
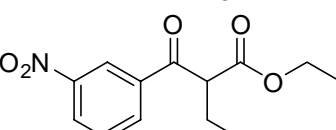
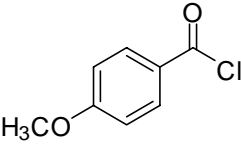
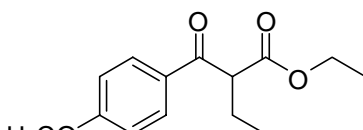
Por otra parte, utilizando las condiciones óptimas que se encontraron anteriormente, se sintetizaron diversos compuestos 1,3-dicarbonílicos de cloruros de ácidos aromáticos (**39a**, **45**, **46**, **47** y **48**), en buenos rendimientos (Tabla 3). Salvo la excepción del compuesto β -cetoéster derivado del cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo (Tabla 3, experimento 4), los compuestos 1,3-dicarbonílicos con sustituyente aromático se produjeron en buenos rendimientos (Tabla 3, experimentos 1, 2, 3 y 5). El β -cetoéster aromático con un sustituyente electroattractor se obtuvo en buen rendimiento (Tabla 3, experimento 3); el cloruro de ácido con un sustituyente electrodonador también dio buen rendimiento cuando se trató bajo las condiciones establecidas (Tabla 3, experimento 5). La acilación del enolato de boro con cloruro de 4-metilbenzoílo y cloruro de benzoílo fue posible en rendimientos de 98% y 99%, respectivamente (Tabla 3, experimentos 1 y 2).



La gran versatilidad de esta metodología se extiende a la formación de dos nuevos enlaces C-C sin la necesidad de utilizar algún catalizador y en un sólo paso de reacción. Uno de los enlaces se forma entre el carbono alfa del diazoacetato de etilo con el carbono del sustituyente del organoborano y el otro enlace se forma nuevamente del carbono alfa del diazoacetato de etilo con el carbono del carbonilo del cloruro de ácido. Por todo lo anterior este proceso adquiere una gran relevancia sintética, ya que en otros procesos se requeriría de varios pasos de reacción para formar dos nuevos enlaces C-C o el uso de catalizadores organometálicos o bases fuertes.

Tabla 3. Conversión a compuestos β-cetoésteres utilizando el halogenuro de ácido que se indica (1 equivalente), diazoacetato de etilo (1 equivalente), y trietilborano (3 equivalentes), en éter etílico a 30 °C y atmósfera de argón.



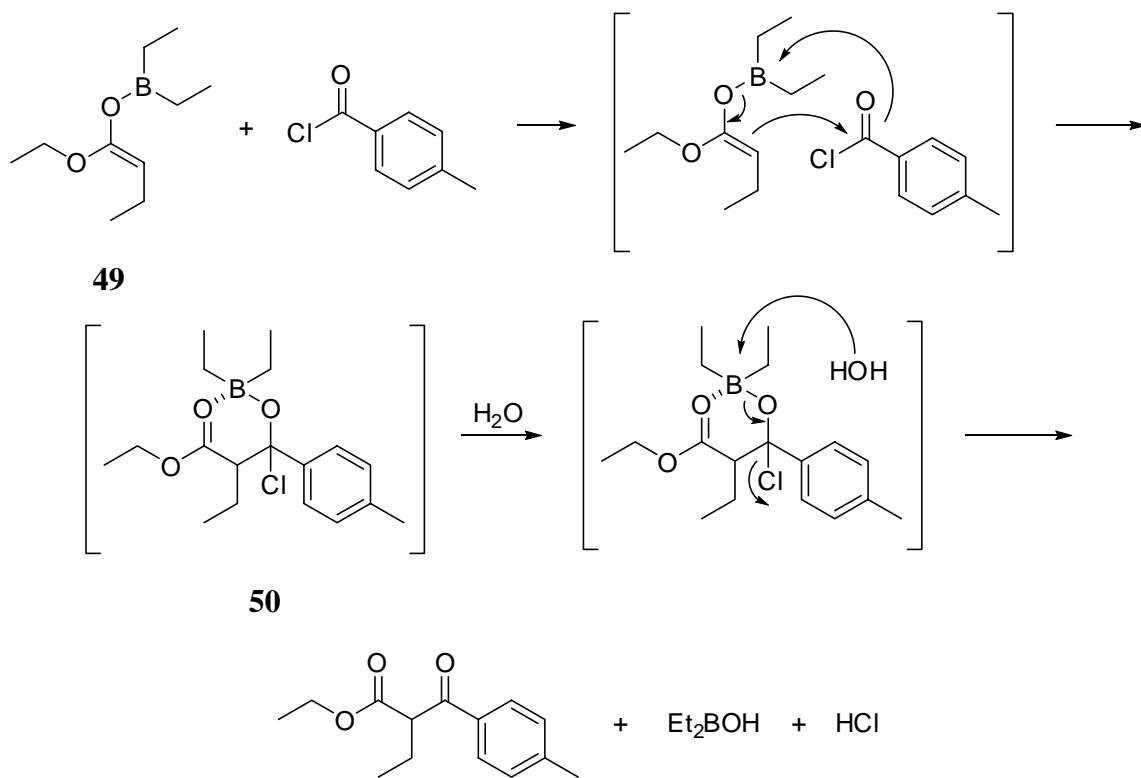
Experimento	Halogenuro de Ácido	Producto	Rendimiento (%)
1		 39	98
2		 45	99
3		 46	73
4		 47	39
5		 48	89

Como un experimento de control, y sólo para justificar el empleo de tres equivalentes del organoborano, se trató el cloruro de 4-metilbenzoílo **36** con un equivalente de diazoacetato de etilo **37** y éter etílico, posteriormente se le agregó una solución de trietilborano (2 equivalentes), la reacción dio una mezcla de varios productos detectados por cromatografía en capa fina y además el producto β -cetoéster **39a**, sin embargo, el rendimiento fue inferior (69%) al determinado cuando se utiliza 3 equivalentes de trietilborano. En otro experimento, se trató **36** (1 equivalente), y **37** (1 equivalente) con trietilborano (2.5 equivalentes) por 18 horas a 30 °C, obteniéndose 79% de rendimiento del β -cetoéster **39a**. Experimentos con más de tres equivalentes de trietilborano fueron hechos y sólo se obtenía 98% del producto **39a**.

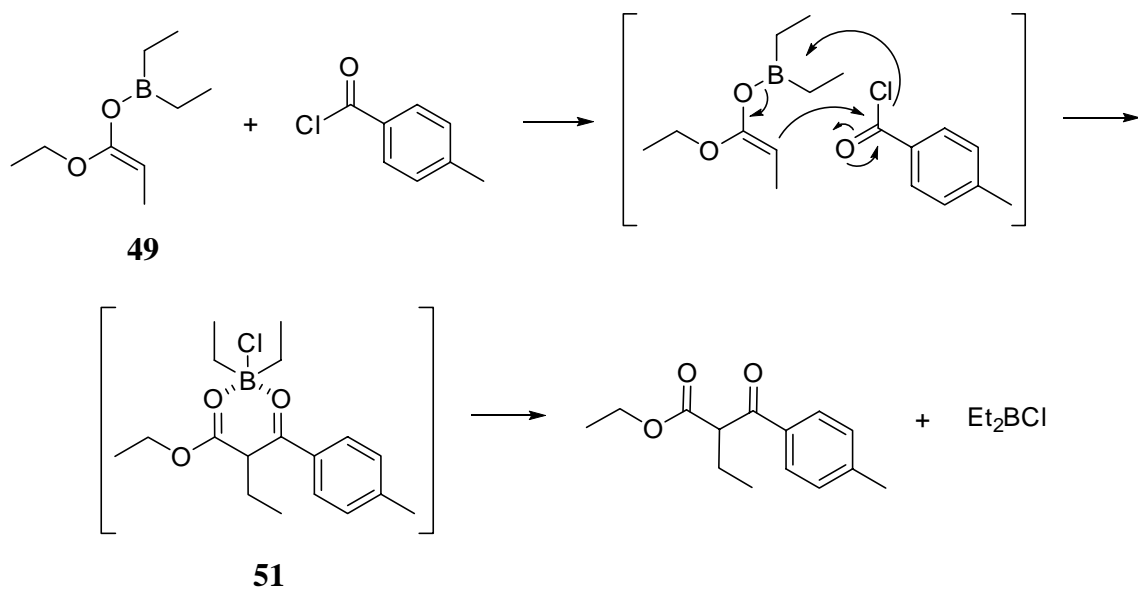
En un intento por explicar cómo se lleva a cabo esta clase de transformaciones y tomando como base la existencia de un enolato de boro **49** como intermediario clave de la reacción;¹¹⁸ se proponen dos mecanismos que explican lo que ocurre entre un enolato de boro y un cloruro de ácido.

Una de las propuestas sugiere un ataque nucleofílico intermolecular del enolato de boro **49** al carbonilo del cloruro de acilo para formar el intermediario **50**; así como sucede en la reacción entre aldehídos o cetonas con los enolatos de boro.¹²⁰ Hidrólisis de la especie formada **50** produce el β -cetoéster y como subproductos hidroxidietilborano y ácido clorhídrico (Esquema 28). La otra propuesta también sugiere el ataque nucleofílico del enolato de boro al cloruro de ácido, pero acompañada de la ruptura del enlace carbono-cloro y boro-oxígeno para dar el β -cetoéster junto con dietilcloroborano. Se cree que el proceso pasa a través del estado de transición **51** (Esquema 29).

Los mecanismos mostrados en los esquemas 28 y 29 indican la formación de dos derivados de boro diferentes como subproductos de reacción. Por tal motivo, y para poder establecer lo que realmente está ocurriendo en el mecanismo de reacción, se analizará en un futuro el comportamiento de una disolución de cloruro de 4-metilbenzoílo **36**, trietilborano **38**, diazoacetato de etilo **37** en CDCl_3 a diferentes temperaturas por espectroscopia de ^{11}B RMN, ^{13}C RMN y ^1H RMN. Por trabajos realizados por Pasto y Wojtkowski,¹¹⁸ ya se sabe la existencia del enol borinato **49** como uno de los intermediarios reactivos en el proceso y sólo quedaría por determinar cuál o cuáles son los intermediarios reactivos cuando se coloca en el medio de reacción un cloruro de ácido.



Esquema 28



Esquema 29

CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una nueva metodología para obtener compuestos β -cetoésteres empleando un proceso multicomponente entre un halogenuro de ácido, diazoacetato de etilo y un trialquiborano.
2. El método presenta varias ventajas: las reacciones ocurren en condiciones accesibles (30 grados centígrados), las materias primas son fáciles de obtener, en general, los compuestos β -cetoésteres se aislaron en buenos rendimientos, mientras que los subproductos se formaron en bajos rendimientos.
3. Se comprobó que disolventes de polaridad media mejoran los rendimientos en especial el éter etílico.
4. Se sintetizó una amplia variedad de productos β -cetoésteres a partir de diversos organoboranos incluyendo organoboranos aromáticos, alifáticos, alílicos y cíclicos.
5. Se utilizaron diversos cloruros de ácidos aromáticos con sustituyentes electroattractores, electrodonadores y neutros para la síntesis de compuestos β -cetoésteres.
6. Todos los productos β -cetoésteres obtenidos se caracterizaron por medio de técnicas espectroscópicas como IR, EM, ^1H RMN y ^{13}C RMN.
7. La metodología aquí presentada puede aplicarse para la generación de dos nuevos enlaces carbono-carbono sin utilizar algún catalizador, en condiciones suaves, rendimientos buenos y en un sólo paso de reacción, por lo que constituye una herramienta de gran utilidad en la síntesis de β -cetoésteres.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales. El tetrahidrofurano (THF), el tolueno y el éter etílico fueron destilados de sodio/benzofenona inmediatamente antes de usarlos. El acetonitrilo (CH_3CN) y el cloruro de metileno (CH_2Cl_2) fueron destilados de hidruro de calcio. El tributilborano, trifenilborano, tribencilborano, triciclohexilborano y trialilborano fueron preparados según la referencia 130 y todas las materias primas empleadas para prepararlos fueron previamente purificadas con ayuda de la referencia 131. El cloruro de benzoílo¹³¹ fue destilado a presión reducida de cloruro de calcio. Los cloruros de 4-nitrobenzoílo¹³¹ y 3,5-dinitrobenzoílo¹³¹ fueron recristalizados de tetracloruro de carbono. El cloruro de 4-metoxibenzoílo¹³¹ fue destilado a presión reducida. La solución en hexanos de trietilborano (Aldrich; 1M) y el cloruro de 4-metilbenzoílo (Aldrich; pureza 98%) se utilizaron sin purificar.

Se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 Merck G. F. -254 para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina, utilizando un revelador de radiación ultravioleta.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. Los disolventes hexano y acetato de etilo para las columnas son grado reactivo.

Caracterización de los productos. Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se hicieron a temperatura ambiente, en un espectrómetro marca JEOL modelo Eclipse-300 y en un espectrómetro marca Varian modelo Gemini-200. Los espectros de IR se hicieron en solución (CHCl_3) o película en un espectrómetro FT-IR marca Nicolet Magna 750. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro marca JEOL modelo JMS-AX505HA. Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas siguientes: s = señal simple. d = señal doble. t = señal triple. c = señal cuádruple. m = señal múltiple.

Acoplamiento del cloruro de 4-metilbenzoílo, trietilborano y diazoacetato de etilo: Procedimiento general. El presente procedimiento puede aplicar para cualquier

disolvente que se muestra en la tabla 1. A una solución de cloruro de 4-metilbenzoílo (1mmol) en el disolvente anhidro (3mL), establecido a la temperatura indicada en la tabla 1, se le agregó por medio de una jeringa una disolución de trietilborano (3mmol) en hexanos. Al término de la adición del trietilborano se adicionó diazoacetato de etilo (1mmol) y se dejó la mezcla de reacción en agitación 8h a la temperatura indicada en la tabla 1. El disolvente fue evaporado mediante presión reducida y el producto aislado fue el 2-(4-metilbenzoíl)-butanoato de etilo **39a** que fue purificado por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice con una mezcla de disolventes en relación 95:5 hexano/acetato de etilo como eluyente. Los diferentes rendimientos de **39a** se encuentran en las tablas 1, 2 y 3. El 2-(4-metilbenzoíl)butanoato de etilo **39a** es un aceite incoloro. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 0.99 (t, 3H, CH_3), 1.18 (t, 3H, CH_3), 1.98-2.08 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 4.18-4.11 (m, 2H, CH_2), 4.19 (t, 1H, CH), 7.29-7.25 (m, 2H, *o*-ArH), 7.91-7.87 (m, 2H, *m*-ArH), (ver en los anexos el espectro I). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 12.1, 14.0, 21.6, 22.4, 55.7 (CH), 61.2, 128.7, 129.4, 133.9, 144.3, 170.1 (C=O), 194.8 (C=O), (ver en los anexos el espectro II). EM (m/z (a.r.)): 234[M] $^+$ (2), 219[M- CH_3] $^+$ (2), 206[M- CH_2CH_3] $^+$ (4), 189[M- OCH_2CH_3] $^+$ (2), 160[M- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (2), 87[M- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3$] $^+$ (2), 119[M- $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (100), 91[M- $\text{COCHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ (19), (ver en los anexos el espectro III). IR (película, cm^{-1}) 1738 (C=O), 1683 (C=O), (ver en los anexos el espectro IV). En algunos casos (ver tabla 1) se aisló como subproducto el 4-metilbenzoato de etilo **39d**. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 1.38 (t, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 4.35 (c, 2H, CH_2), 7.20-7.25 (m, 2H, *m*-ArH), 7.92 (d, 2H, *o*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 14.3, 21.6, 60.7, 127.8, 129.0, 129.5, 143.4, 166.7 (C=O). EM (m/z (a.r.)): 164[M] $^+$ (41), 149[M- CH_3] $^+$ (5), 136[M- C_2H_5] $^+$ (49), 119[M- OC_2H_5] $^+$ (100), 91[M- $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ (67), 77[M- $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}_3$] $^+$ (2). IR (película, cm^{-1}) 1717.7 (C=O). También se aisló como subproducto el 2-etilbutanoato de etilo **39c** (ver tabla 1). EM (m/z (a.r.)): 144[M] $^+$ (5), 116[M- C_2H_5] $^+$ (36), 101[M- $\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}_3$] $^+$ (16), 71[M- $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ (100).

Procedimiento general para la síntesis de β -cetoésteres usando cloruro de 4-metilbenzoílo, organoborano y diazoacetato de etilo. El presente procedimiento puede aplicar para cualquier organoborano que se muestra en la tabla 2. A una solución de

cloruro de 4-metilbenzoilo (1mmol) en éter etílico anhidro (3mL) a 30 °C, se le agregó por medio de una jeringa una disolución de organoborano (3mmol) en éter etílico. Al término de la adición del organoborano se adicionó diazoacetato de etilo (1mmol) y se dejó la mezcla de reacción en agitación 8h a 30 °C. El disolvente fue evaporado mediante presión reducida y el producto fue purificado por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice y con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo como eluyente.

2-(4-Metilbenzoil)hexanoato de etilo (40). El β -cetoéster **40** se obtuvo de tributilborano, en un rendimiento del 63% (0.1653g), como un aceite incoloro. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 95:5. ^1H RMN: (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm) 0.89 (t, 3H, CH_3), 1.18 (t, 3H, CH_3), 1.26-1.38 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 1.93-2.05 (m, 2H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 4.14 (c, 2H, CH_2), 4.26 (t, 1H, CH), 7.25-7.30 (m, 2H, *o*-ArH), 7.87-7.92 (m, 2H, *m*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 50MHz) δ (ppm) 13.8, 14.0, 21.7, 22.5, 28.7, 29.8, 54.2 (CH), 61.2, 128.7, 129.4, 133.9, 144.3, 170.2 (C=O), 194.9 (C=O). EM (m/z (a.r)): 262[M] $^+$ (1), 206[M-C $_4\text{H}_9$] $^+$ (17), 185[M-OC $_2\text{H}_5$ -O-CH $_3$] $^+$ (9), 160[M-OC $_2\text{H}_5$ -C $_4\text{H}_9$] $^+$ (2), 119[M-CHCO $_2$ CH $_2$ CH $_3$ -C $_4\text{H}_9$] $^+$ (100), 91[M-COCHCO $_2$ C $_2$ CH $_5$ -C $_4\text{H}_9$] $^+$ (20). IR (película, cm^{-1}) 1738 (C=O), 1683 (C=O).

3-(4-Metilfenil)-3-oxo-2-fenilpropanoato de etilo (41). El β -cetoéster **41** se obtuvo de trifenilborano, en un rendimiento del 92% (0.2599g), como un aceite incoloro. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ^1H RMN: (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm) 1.25 (t, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 4.23 (c, 2H, CH_2), 5.60 (s, 1H, CH), 7.21-7.25 (m, 2H, *o*-ArH), 7.30-7.44 (m, 5H, ArH), 7.85-7.89 (m, 2H, *m*-ArH), (ver en los anexos el espectro V). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 50MHz) δ (ppm) 14.0, 21.7, 60.5 (CH), 61.7, 128.0, 128.8, 129.1, 129.4, 129.5, 130.9, 133.2, 144.5, 168.9 (C=O), 192.9 (C=O), (ver en los anexos el espectro VI). EM (m/z (a.r)): 282[M] $^+$ (3), 266[M-CH $_3$] $^+$ (2), 236[M-OC $_2\text{H}_5$] $^+$ (3), 208[M-COC $_2\text{H}_5$] $^+$ (2), 204[M-Ar] $^+$ (4), 119[M-CHCO $_2$ C $_2$ CH $_5$ -Ar] $^+$ (100), 91[M-COCHCO $_2$ C $_2$ CH $_5$ -Ar] $^+$ (25), (ver en los anexos el espectro VII). IR (película, cm^{-1}) 1745 (C=O), 1679 (C=O), (ver en los anexos el espectro VIII). HRMS calculado para C $_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 283.1335, experimental 283.1334.

2-Bencil-3-(4-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo (42). El β -cetoéster **42** se obtuvo de tribencilborano, en un rendimiento del 76% (0.2249g), como un aceite incoloro. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 95:5. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 1.11 (t, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.25-3.38 (m, 2H, CH_2), 4.02-4.17 (m, 2H, CH_2), 4.60 (t, 1H, CH), 7.15-7.29 (m, 7H, ArH), 7.84-7.88 (m, 2H, *m*-ArH), (ver en los anexos el espectro IX). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 13.9, 21.7, 34.8, 56.1 (CH), 61.4, 126.6, 128.5, 128.8, 128.9, 129.4, 133.7, 138.6, 144.5, 169.4 (C=O), 194.0 (C=O), (ver en los anexos el espectro X). EM (m/z (a.r.)): 296[M] $^+$ (8), 281[M- CH_3] $^+$ (2), 267[M- C_2H_5] $^+$ (3), 251[M- OC_2H_5] $^+$ (2), 223[M- $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ (31), 177[M- COArCH_3] $^+$ (55), 131[M- $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_2\text{Ar}$] $^+$ (21), 119[M- $\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_2\text{Ar}$] $^+$ (100), 103[M- $\text{OCHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_2\text{Ar}$] $^+$ (5), 91[M- $\text{COCHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_2\text{Ar}$] $^+$ (5), (ver en los anexos el espectro XI). IR (película, cm^{-1}) 1737 (C=O), 1684 (C=O), (ver en los anexos el espectro XII). HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3$ 297.1488, experimental 297.1491.

2-Ciclohexil-3-(4-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo (43). El β -cetoéster **43** se obtuvo de triciclohexilborano, en un rendimiento del 62% (0.1798g), como un aceite incoloro. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 0.86-1.78 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 1.18 (t, 3H, CH_3), 2.35-2.50 (m, 1H, CH), 2.41 (s, 3H, CH_3), 4.12 (c, 2H, CH_2), 4.14 (d, 1H, CH), 7.25-7.28 (m, 2H, *o*-ArH), 7.90-7.93 (m, 2H, *m*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 14.1, 21.6, 26.0, 26.0, 26.2, 30.9, 31.4, 38.2 (CH), 60.5 (CH), 61.1, 128.7, 129.4, 134.7, 144.3, 169.1 (C=O), 194.3 (C=O). EM (m/z (a.r.)): 288[M] $^+$ (1), 273[M- CH_3] $^+$ (1), 243[M- OC_2H_5] $^+$ (2), 251[M- $\text{O}_2\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ (1), 206[M- C_6H_{11}] $^+$ (63), 197[M- ArCH_3] $^+$ (2), 178[M- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-C}_2\text{H}_5$] $^+$ (2), 169[M- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-OC}_2\text{H}_5$] $^+$ (11), 141[M- $\text{COArCH}_3\text{-C}_2\text{H}_5$] $^+$ (2), 119[M- $\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_{11}$] $^+$ (100), 91[M- $\text{COCHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_{11}$] $^+$ (23). IR (película, cm^{-1}) 1736 (C=O), 1684 (C=O).

2-(4-Metilbenzoil)-4-pentenoato de etilo (44). El β -cetoéster **44** se obtuvo de trialilborano, en un rendimiento del 42% (0.1034g), como un aceite incoloro. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de

95:5. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 1.18 (t, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.71-2.78 (m, 2H, CH_2), 4.10-4.18 (m, 2H, CH_2), 4.37 (t, 1H, CH), 5.02-5.15 (m, 2H, CH_2), 5.74-5.89 (m, 1H, CH), 7.28 (d, 2H, *o*-ArH), 7.90 (d, 2H, *m*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 14.0, 21.7, 33.0, 53.8 (CH), 61.4, 117.3, 128.8, 129.5, 133.6 (CH), 134.6, 144.5, 169.5 (C=O), 194.1 (C=O). EM (m/z (a.r.)): 246[M] $^+$ (14), 231[M- CH_3] $^+$ (1), 217[M- C_2H_5] $^+$ (2), 201[M-OC $_2\text{H}_5$] $^+$ (2), 173[M-CO $_2\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ (5), 158[M-CO $_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_2$] $^+$ (3), 127[M-COArCH $_3$] $^+$ (11), 119[M-CHCO $_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CHCH}_2$] $^+$ (100), 99[M-COArCH $_3\text{-CH}_2$] $^+$ (5), 91[M-COCHCO $_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CHCH}_2$] (43). IR (película, cm^{-1}) 1738 (C=O), 1685 (C=O). HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 247.1336, experimental 297.1334.

Procedimiento general para la síntesis de β -cetoésteres usando un cloruro de ácido, trietilborano y diazoacetato de etilo. El presente procedimiento puede aplicar para cualquier cloruro de ácido que se muestra en la tabla 3. A una solución de cloruro de ácido (1mmol) en éter etílico anhidro (3mL) a 30 °C, se le agregó por medio de una jeringa, una disolución de trietilborano (3mmol) en hexanos. Al término de la adición del trietilborano se adicionó diazoacetato de etilo (1mmol) y se dejó la mezcla de reacción en agitación 8h a 30 °C. El disolvente fue evaporado mediante presión reducida y el producto fue purificado por cromatografía flash, utilizando gel de sílice con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo como eluyente.

2-Benzoílbutoanoato de etilo (45). El β -cetoéster **45** se obtuvo del cloruro de benzoílo, en un rendimiento del 99% (0.2180g), como un sólido de color amarillo. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 95:5. ^1H RMN: (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm) 1.00 (t, 3H, CH_3), 1.17 (t, 3H, CH_3), 1.97-2.12 (m, 2H, CH_2), 4.15 (c, 2H, CH_2), 4.22 (t, 1H, CH), 7.44-7.64 (m, 3H, ArH), 7.97-8.02 (m, 2H, *o*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 12.1, 14.0, 22.4, 55.9 (CH), 61.3, 128.5, 128.7, 133.4, 136.3, 170.0 (C=O), 195.2 (C=O). EM (m/z (a.r.)): 220[M] $^+$ (2), 192[M- C_2H_5] $^+$ (10), 175[M-OCH $_2\text{CH}_3$] $^+$ (5), 146[M-CO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (2), 115[M-COAr] $^+$ (2), 105[M-CHCO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (100), 77[M-COCHCO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (44). IR (película, cm^{-1}) 1738 (C=O), 1687 (C=O).

2-(4-Nitrobenzoil)butanoato de etilo (46). El β -cetoéster **46** se obtuvo del cloruro de 4-nitrobenzoilo, en un rendimiento del 73% (0.1922g), como un aceite incoloro. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 95:5. ^1H RMN: (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm) 1.01 (t, 3H, CH_3), 1.18 (t, 3H, CH_3), 2.00-2.14 (m, 2H, CH_2), 4.16 (c, 2H, CH_2), 4.20 (t, 1H, CH), 8.12-8.18 (m, 2H, *o*-ArH), 8.30-8.36 (m, 2H, *m*-ArH), (ver en los anexos el espectro XIII). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 11.9, 13.96, 22.08, 56.37 (CH), 61.63, 123.88, 129.48, 140.82, 150.39, 169.22 (C=O), 193.75 (C=O), (ver en los anexos el espectro XIV). EM (m/z (a.r.)): 266[M] $^+$ (2), 237[M-C $_2\text{H}_5$] $^+$ (10), 220[M-NO $_2$] $^+$ (5), 191[M-NO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (3), 179[M-CO $_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_3$] $^+$ (2), 165[M-CO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (1), 150[M-CHCO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (100), 134[M-OCHCO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (8), 104[M-O-CHCO $_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-C}_2\text{H}_5\text{-NO}_2$] $^+$ (35), 92[M-COCHCO $_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-C}_2\text{H}_5\text{-NO}_2$] $^+$ (9), (ver en los anexos el espectro XV). IR (película, cm^{-1}) 1739 (C=O), 1695 (C=O), 1529 (NO $_2$), (ver en los anexos el espectro XVI).

2-(3,5-Dinitrobenzoil)butanoato de etilo (47). El β -cetoéster **47** se obtuvo del cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo, en un rendimiento del 39% (0.1210g), como un sólido de color amarillo. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ^1H RMN: (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm) 1.04 (t, 3H, CH_3), 1.23 (t, 3H, CH_3), 2.06-2.18 (m, 2H, CH_2), 4.15-4.26 (m, 2H, CH_2), 4.27 (t, 1H, CH), 9.14 (d, 2H, *o*-ArH), 9.25 (t, 1H, *o*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 11.9, 14.0, 21.9, 56.2 (CH), 62.1, 122.4, 128.1, 139.1, 148.9, 168.6 (C=O), 191.0 (C=O). EM (m/z (a.r.)): 311[M] $^+$ (4), 282[M-C $_2\text{H}_5$] $^+$ (14), 265[M-NO $_2$] $^+$ (8), 254[M-(CH $_2\text{CH}_3$) $_2$] $^+$ (3), 223[M-CO $_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH}_3$] $^+$ (2), 210[M-CO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (2), 195[M-CHCO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (100), 179[M-OCHCO $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$] $^+$ (10), 149[M-CHCO $_2\text{C}_2\text{H}_5\text{-C}_2\text{H}_5\text{-NO}_2$] $^+$ (25). IR (película, cm^{-1}) 1729 (C=O), 1699 (C=O), 1548 (NO $_2$).

2-(4-Metoxibenzoil)butanoato de etilo (48). El β -cetoéster **48** se obtuvo del cloruro de 4-metoxibenzoilo, en un rendimiento del 89% (0.2225g), como un aceite incoloro. Para la purificación por cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ^1H RMN: (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm) 0.99 (t, 3H, CH_3), 1.18 (t, 3H, CH_3), 1.96-2.11 (m, 2H, CH_2), 3.88 (s, 1H, CH_3), 4.15 (c, 2H, CH_2), 4.18 (t,

1H, CH), 6.91-6.99 (m, 2H, *m*-ArH), 7.95-8.03 (m, 2H, *o*-ArH), (ver en los anexos el espectro XVII). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 12.1, 14.0, 22.4, 55.5 (CH), 55.6, 61.2, 113.8, 129.4, 130.9, 163.8, 170.2 (C=O), 193.6 (C=O), (ver en los anexos el espectro XVIII). EM (m/z (a.r.)): 250[M]⁺ (4), 235[M-CH₃]⁺ (1), 222[M-C₂H₅]⁺ (4), 205[M-OCH₂CH₃]⁺ (2), 176[M-CO₂C₂H₅]⁺ (2), 163[M-CO₂CH₂CH₃-CH₃]⁺ (1), 135[M-CHCO₂CH₂CH₃-CH₂CH₃]⁺ (100), 121[M-CHCO₂CH₂CH₃-CH₂CH₃-CH₃]⁺ (2), 107[M-COCHCO₂C₂H₅-C₂H₅]⁺ (7), 92[M-COCHCO₂C₂H₅-C₂H₅-CH₃]⁺ (13), 77[M-COCHCO₂C₂H₅-C₂H₅-OCH₃], (ver en los anexos el espectro XIX). IR (película, cm⁻¹) 1737 (C=O), 1678 (C=O), (ver en los anexos el espectro XX). HRMS calculado para C₁₄H₁₉O₄ 251.1280, experimental 251.12830.

REFERENCIAS GENERALES

- Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065.
- Zhou, G.; Lim, D.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3809.
- Murata, H.; Ishitani, H.; Iwamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4788.
- Tirpak, R. E.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5099.
- Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154.
- Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2009**, 5350.
- Murata, H.; Ishitani, H.; Iwamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4788.
- Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
- Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Chem. Commun.* **2008**, 1928.

REFERENCIAS

1. Claisen, L.; Lowman, O. *Ber.* **1887**, *20*, 651.
2. Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065.
3. Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77.
4. Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
5. Friedrichsen, W. *Furans and their Benzo Derivatives: Synthesis*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Katrizky, A. R.; Scriven, E. F. V. Eds.). Pergamon: Elsevier Science, Ltd; Oxford **1996**, *2*, 359.
6. Kel'lin, A. V.; Maioli, A. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1855.
7. Robinson, B. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227.
8. Holden, M. S.; Crouch, R. D. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1631.
9. Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1967**, *6*, 733.
10. Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.
11. Wilson, S. R.; Price, M. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722.
12. Kapee, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.
13. Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 805.
14. Molander, G. A.; Le Huerou, Y.; Brown, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511.
15. Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Chem. Lett.* **1976**, 559.
16. Inomata, K.; Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1807.
17. Hooz, J.; Bridson, J. N.; Calzada, J. E.; Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2574.
18. Hooz, J.; Bridson, J. N. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2387.
19. Hooz, J.; Bridson, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 602.

20. Hooz, J.; Gunn, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6195.
21. Hooz, J.; Gunn, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3455.
22. Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5936.
23. Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 494.
24. Aggarwal, V. K. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 433.
25. Hooz, J.; Layton, R. B. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1105.
26. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed.; Wiley & Sons: Hoboken, **2007**, Capítulo 16.
27. a) House, H. O.; *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin: Menlo Park, CA, **1972**; p 735-760. b) Caine, D. *Carbon-Carbon Bond Formation*; Augustine, R. L., Eds.; Marcel Dekker: New York, **1979**; Vol. 1, p 250-258. c) Barton, D.; Ollis, W. D. *Comprehensive Organic Chemistry*, 1st ed.; Pergamon Press: Oxford, **1979**; Vol. 2, pp 707-708 y 785-787.
28. Rathke, M. W.; Deitch, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2953.
29. Longue, M.W. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3455.
30. Lion, C. C. R. *Acad. Sci.* **1978**, 284, 401.
31. Bayless, P. L.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2306.
32. Sato, T.; Itoh, T.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1559.
33. Villieras, J.; Perriot, P. O.; Bourgain, M.; Normant, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *102*, 129.
34. Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2318.
35. Kim, H. O.; Olsen, R. K.; Choi, O. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4531.
36. Krapcho, A. P.; Kashdan, D. S.; Jahngen, E. G. E. Jr. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1189.
37. Angelo, B. C. R. *Acad. Sci.* **1973**, 276, 293.
38. Wasserman, H. H.; Wentland, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1.
39. Rathke, M. W.; Sullivan, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1279.
40. Rosseau, G.; Blanco, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4195.
41. Armati, A.; De Ruggeri, P.; Rossi, E.; Stradi, R. *Synthesis* **1986**, 573.
42. Wissner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4617.
43. Pollet, P. L. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 244.
44. Vlassa, M.; Barabas, A. *J. Prakt. Chem.* **1980**, 322, 821.
45. Oikawa, Y.; Sugano, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087.
46. Breslow, D. S.; Baumgarten, E.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1286.
47. Bownan, R. E.; Fordham, W. D. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3545.
48. a) Arsenijevic, V.; Horeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1943. b) Schmidt, U.; Schwochau, M. *Monatsh.Chem.* **1967**, *98*, 1492. c) Pichat, L.; Beaucourt, J. P. *Synthesis* **1973**, 537. d) Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2648. e) Taylor, E. C.; Turchi, I.J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1978**, *10*, 221.
49. a) Irleand, R. E.; Marshall, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2907. b) Clezy, P. S.; Fookes, C. J. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 1799. c) Pollet, P.; Gelin, S. *Synthesis* **1978**, 142. d) Wierenga, N.; Skulnick, H. I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 310.
50. Barnick, J. W. F. K.; van der Baan, J. L.; Bickelhaupt, F. *Synthesis* **1979**, 787.
51. van der Baan, J. L.; Barnick, J. W. F. K. *Tetrahedron* **1978**, *43*, 223.
52. Rathke, M. W.; Nowak, M. A. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1039.

53. a) Bestmann, H. J.; Graf, G.; Hartung, H.; Kolewa, S.; Vilsmaier, E. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2794. b) Bestmann, H. J.; Geismann, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, *47*, 282.
54. Sánchez, I. H.; Larraza, M. I.; Breña, F. K.; Cruz, A.; Sotelo, O.; Flores, H. J. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 299.
55. a) Hamper, B. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5558. b) Cooke, M. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4963.
56. Tsuzuki, K.; Akeyoshi, M.; Omura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *58*, 395.
57. Tohda, Y.; Kawashima, T.; Ariga, M.; Akiyama, R.; Shudoh, H.; Mori, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2329.
58. Kitazume, T.; Kobayashi, T. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 357.
59. Sartori, G.; Bigi, F.; Tao, X.; Casnati, G.; Canali, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4771.
60. Viscontini, M.; Merckling, N. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2280.
61. a) Mulholland, T. P. C.; Foster, R.; Haydock, D. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1972**, 1225. b) Jones, R. C. F.; Sumaria, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3173. c) Tanaka, K.; Matsuo, K.; Nakaizumi, Y.; Morioka, Y.; Takashita, Y.; Tachibana, Y.; Sawamura, Y.; Kohda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1901. d) Bloomer, J. L.; Kamler, F. E. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 163. e) Bloomer, J. L.; Kappler, F. E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 113. f) Takeda, K.; Kubo, H.; Koizumi, T.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3175. g) Nomura, K.; Hori, K.; Arai, M.; Yoshii, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 5188. h) Clemo, N. G.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 581. i) Miyata, O.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1793.
62. Chan, T. H.; Brownbridge, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 578.
63. Tirpak, R. E.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5099.
64. Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154.
65. (a) Tanabe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1917. b) Crane, S. N.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1395. c) Tanabe, Y.; Makita, A.; Funakoshi, S.; Hamasaki, R.; Kawakusu, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 507. d) Tanabe, Y.; Manta, N.; Nagase, R.; Masaki, T.; Nishii, Y.; Sunagawa, M.; Sasaki, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 967.
66. a) Masaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K. Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854. b) Lida, A.; Nakazawa, S.; Okabayashi, T.; Horii, A.; Masaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5215.
67. a) Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258. b) Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1131. c) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F.; Zhang, Z.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5297. d) Normura, K.; Iida, T.; Hori, K.; Yoshii, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 488. e) Mock, W. L.; Hartman, M. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 459.
68. Hashimoto, T.; Miyamoto, H.; Naganawa, Y.; Muruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11280.
69. a) Schlotterbeck, F. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2565. b) Curtius, T.; Buchner, E. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 2371.
70. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Eeshwaraiah, B.; Reddy, P. N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 875-878.
71. a) Mahmood, S. J.; Hossain, M. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3333-3336. b) Dudley, M. E.; Morshed, M. M.; Brennan, C. L.; Islam, M. S.; Ahmad, M. S.; Atuu, M.; Branstetter, B.; Hossain, M. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7599-7608.
72. Balaji, B. S.; Chanda, B. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13237.
73. Phukan, P.; Mohan, J. M.; Sudalai, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 3685.
74. Murata, H.; Ishitani, H.; Iwamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4788.
75. a) Pellicciari, R.; Fringuelli, R.; Ceccherelli, P. O.; Sisani, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 959. b) Wenkert, E.; Ceccherelli, P.; Fugiel, R. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3983.
76. Nagao, K.; Chiba, M.; Kim, S. W. *Synthesis* **1983**, 197.
77. Liao, M.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8859.

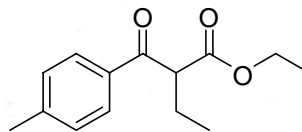
78. a) Ikota, N.; Takamura, N.; Young, S. D.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4163. b) López-Herrera, J. F.; Sarbia-García, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6705. c) López-Herrera, F. J.; Sarbia-García, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 3325.
79. a) Xiao, F.; Liu Y.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1147. b) Jiang, N.; Ma, Z.; Qu, Z.; Xing, X.; Xie, L.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 893. c) Jiang, N.; Qu, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2989. d) Shi, W.; Jiang, N.; Zhang, S.; Wu, W.; Du, D.; Wang, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2243. e) Shi, W.; Xiao, F.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4318. f) Xu, F.; Shi, W.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4191. e) Xiao, F.; Wang, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5789.
80. Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Murooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2424.
81. Matsuya, Y.; Ohsawa, N.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13072.
82. Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Murooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6614.
83. a) Calter, M. A.; Sagathapala, P. M.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3837. b) Calter, M. A.; Sagathapala, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8813. c) Calter, M. A.; Zhu, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1415.
84. Den, G.; Tian, X.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 587.
85. Liao, M.; Dong, S.; Deng, G.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3927.
86. Den, G.; Xu, B.; Wang, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10810.
87. Doyle, M. P.; Kundu, K.; Russell, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5171.
88. a) Deng, G.; Jiang, N.; Ma, Z.; Wang, J. *Synlett* **2002**, 1913. b) Dong, C.; Deng, G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5560.
89. Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. John Wiley & Sons, Inc. **1998**.
90. Davis, H. M.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417.
91. a) Andrei, M.; Romming, C.; Undheim, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2711. b) Srikrishna, A.; Beeraiah, B.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1544. c) Deng, G.; Tian, X.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 587. d) Pattenden, G.; Blake, A. J.; Constandinos, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1913. e) Srikrishna, A.; Kumar, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1109.
92. Berndt, D. F.; Norris, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3961.
93. a) Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259. b) Chen, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Hua, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1579. c) Flanigan, D. L.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 143. d) Wee, A. G.; Duncan, S. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8372. e) Grohmann, M.; Buck, S.; Schäffler, L.; Maas, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2203.
94. Tsutsui, H.; Yamaguchi, Y.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 817.
95. Taber, D.F.; Ruckle, R. E. Jr. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3059.
96. Taber, D. F.; Petty, E. H.; Raman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 196.
97. Taber, D. F.; Xaman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5935.
98. Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173.
99. Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Pearson, M.M.; Edwards, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7001.
100. Hrytsak, M.; Durst, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1150.
101. a) Ratcliffe, R. W.; Salzmann, T. N.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 31. b) Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161. c) Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1193.

102. a) Melillo, D. C.; Shinkai, I.; Liu, T.; Ryan, K.; Sletzing, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2783. b) Yamamoto, S.; Itani, H.; Takahashi, H.; Tsuii, T.; Napata, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4545. c) Moody, C. J.; Pearson, C. J.; Lawton, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3171.
103. Taylor, E. C.; Davies, H. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 113.
104. Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223.
105. a) Heslin, J. C.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z.; William, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1403. b) Moody, C. J.; Taylor R. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5351. c) Moody, C. J.; Taylor R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1989**, 721.
106. Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
107. Pirrung, M. C.; Werner, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6060.
108. Murphy, G. K.; West, F. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4359.
109. Vedejs, E. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 358.
110. Davis, H. M. L.; Crisco, L. van T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 371.
111. a) Tunemoto, D.; Araki, N.; Kondo, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 109. b) Taber, D. F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3513. c) Trost, B. M.; Taber, D. F.; Alper, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3857. d) Kondo, K.; Umemoto, T.; Takahatake, Y.; Tunemoto, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 113. e) Kondo, K.; Umemoto, T.; Yako, K.; Tunemoto, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3927.
112. Clarck, R. D.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 529.
113. Chen, E. Y. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3245.
114. Taber, D. F.; Saleh, S. A.; Korsmeyer, R. W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4699.
115. Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Chem. Commun.* **2008**, 1928.
116. Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3662.
117. Peng, C.; Zhang, W.; Yan, G.; Wang, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667.
118. a) Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 215. b) Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1790.
119. Hooz, J.; Morrison, G. F. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 868.
120. a) Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967. b) Muraki, M.; Inomata, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3200. c) Inomata, K.; Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1807.
121. Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6891.
122. Hooz, J.; Gunn, D. M. *Chem. Commun.* **1969**, 139.
123. Hooz, J.; Gunn, D. M.; Kono, H. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2371.
124. Brown H. C.; Salunkhe A. M. *Synlett* **1991**, 684.
125. López-Herrera, F. J.; Sarabia-García, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2851.
126. Bai, J.; Burke, L. D.; Shea, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4981.
127. Hooz, J.; Oudenes, J.; Roberts, J.L.; Benderly, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1347.
128. Hooz, J.; Oudenes, J. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 189.
129. Hooz, J.; Bridson, J. N. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2387.
130. a) Brown, H. C.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 427. b) Brown, H. C.; Racherla, U. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4311.
131. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals: Fifth Edition*; Butterworth Heinemann. **2003**.

ANEXOS

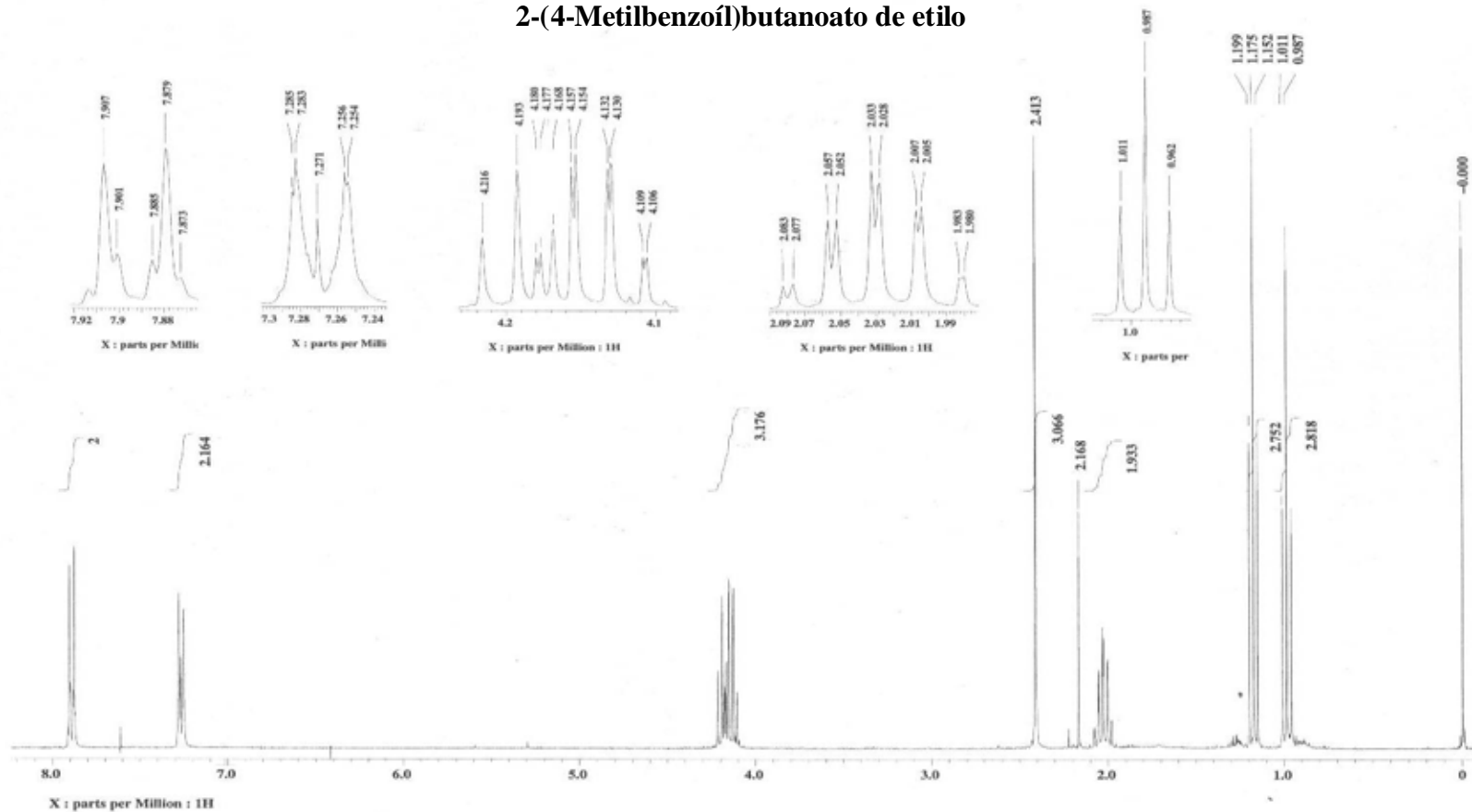
ESPECTRO I

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, app
Dr. Luis D. Miranda / Mario A. Garcia
Clave: MAGC-67
Disolvente: CDCl3
1H
Eclipse 300 MHz Jeol (E)
27-08-08
No. Reg. 2793



39a

2-(4-Metilbenzoil)butanoato de etilo



ESPECTRO II

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg

Dr. Luis D. Miranda / Mario A. Garcia

Clave: MAGC-67

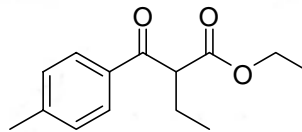
Disolvente: CDCl₃

13 C

Eclipse 300 MHz Jeol (E)

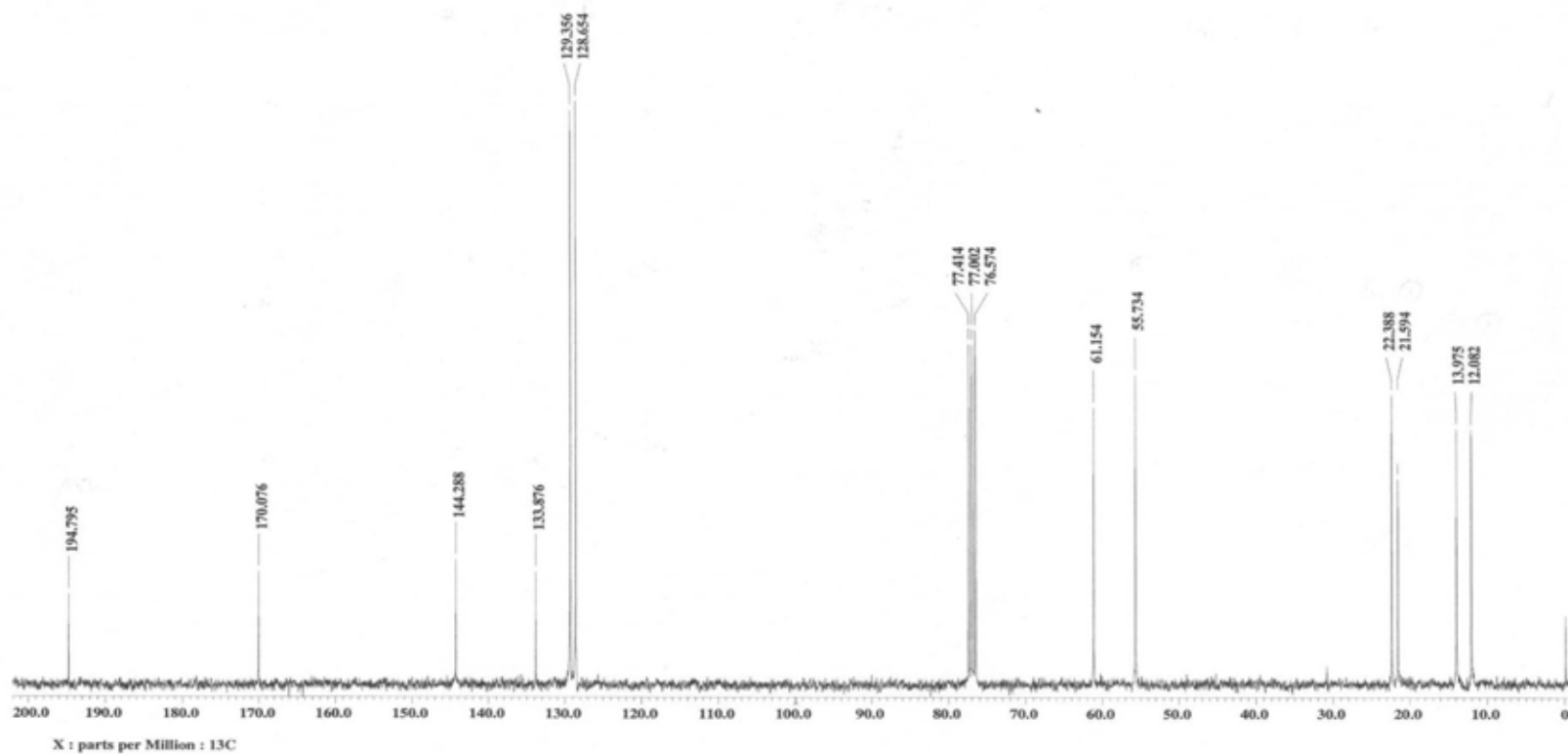
27-08-08

No. Reg. 2793



39a

2-(4-Metilbenzoíl)butanoato de etilo



ESPECTRO III

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Miranda-Luis-064

Date : 26-Aug-120 12:50

Sample: 1964 M236 MMGC-67 Jeol RX505HR

Note : Javier-Perez

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 0.88 min

Scan# : (20,27)

Temp : 268.6 deg.C

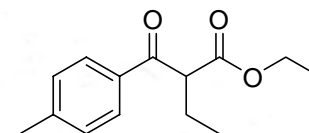
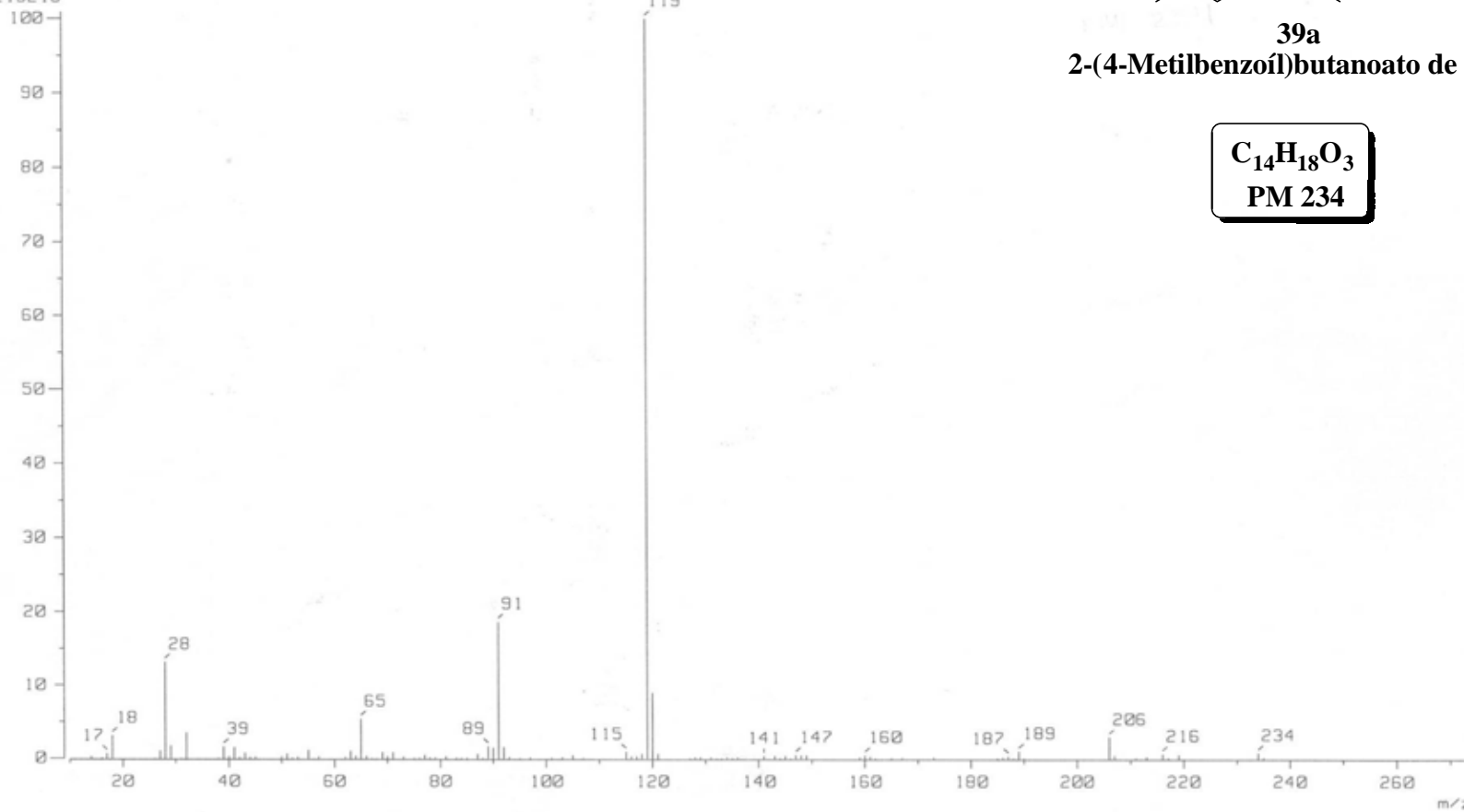
BP : m/z 119.0000

Int. : 1344.02

Output m/z range : 10.0000 to 273.7240

Cut Level : 0.00 %

14215218



39a

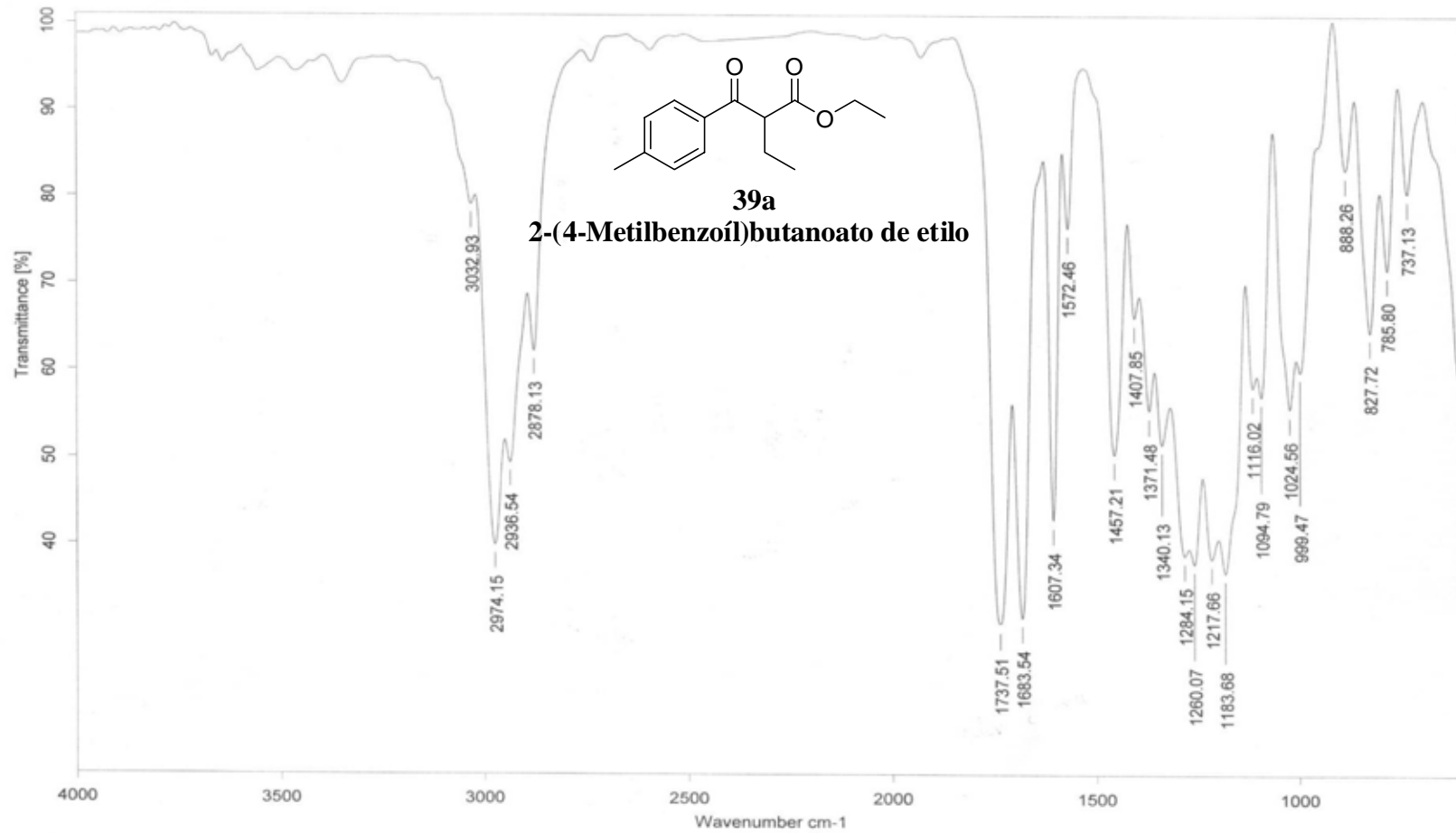
2-(4-Metilbenzoil)butanoato de etilo

$C_{14}H_{18}O_3$
PM 234

ESPECTRO IV

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\Infrarrojo\AIR-2008\1976.0

Dr.L.Miranda

MAGC-67

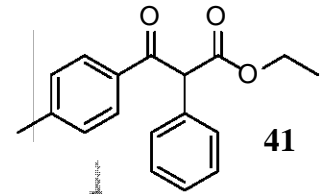
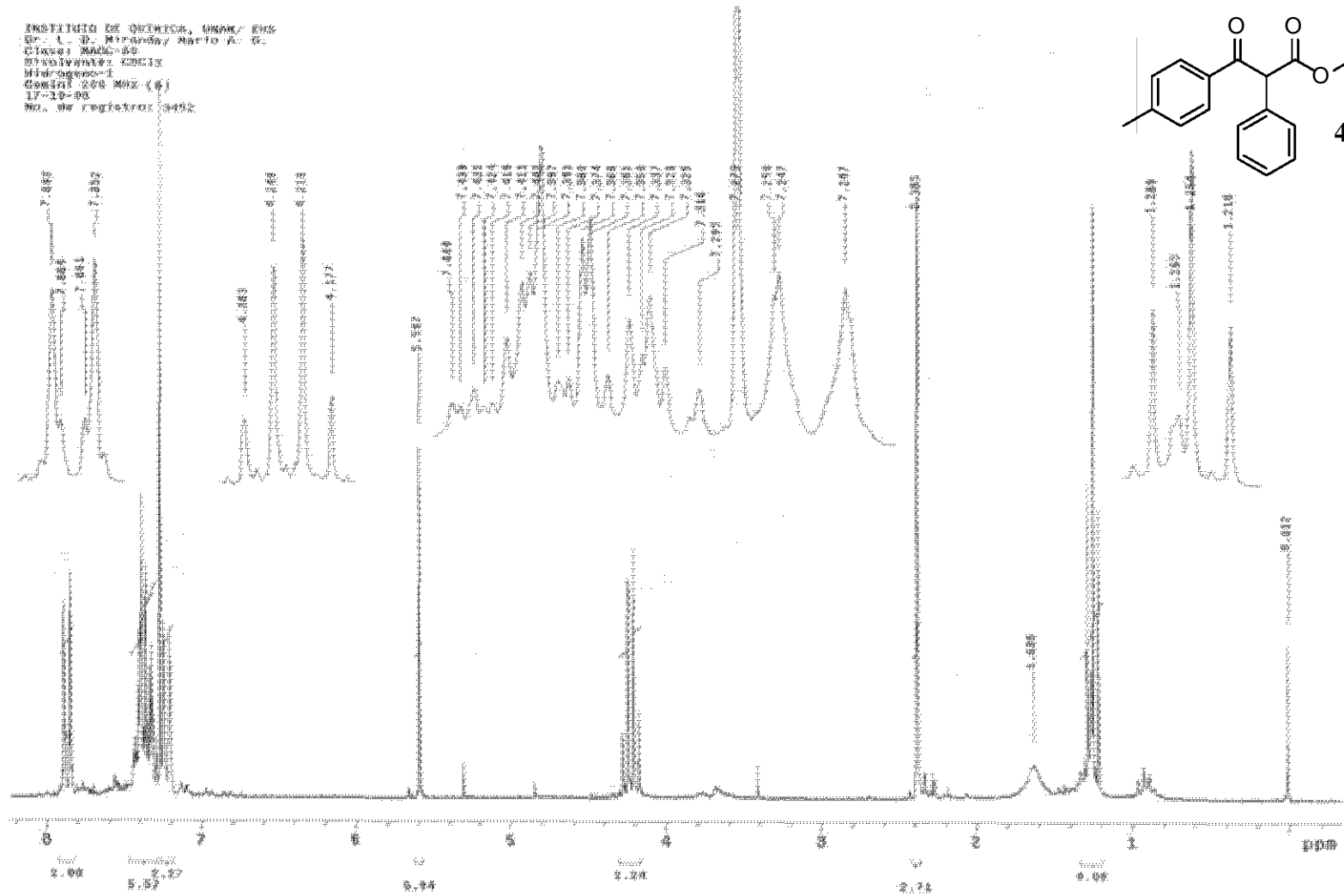
Película

RPM

27/08/2008

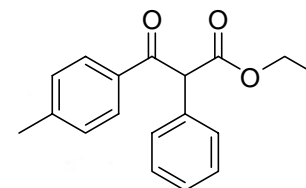
ESPECTRO V

ESPECTRO DE OBTENCION, GRAMOS POR LITRO, DE METANOL
CONCENTRACION: 100 mg/ml
TEMPERATURA: 30°C
METANOL
17-10-88
NO. DE REGISTRO: 10000



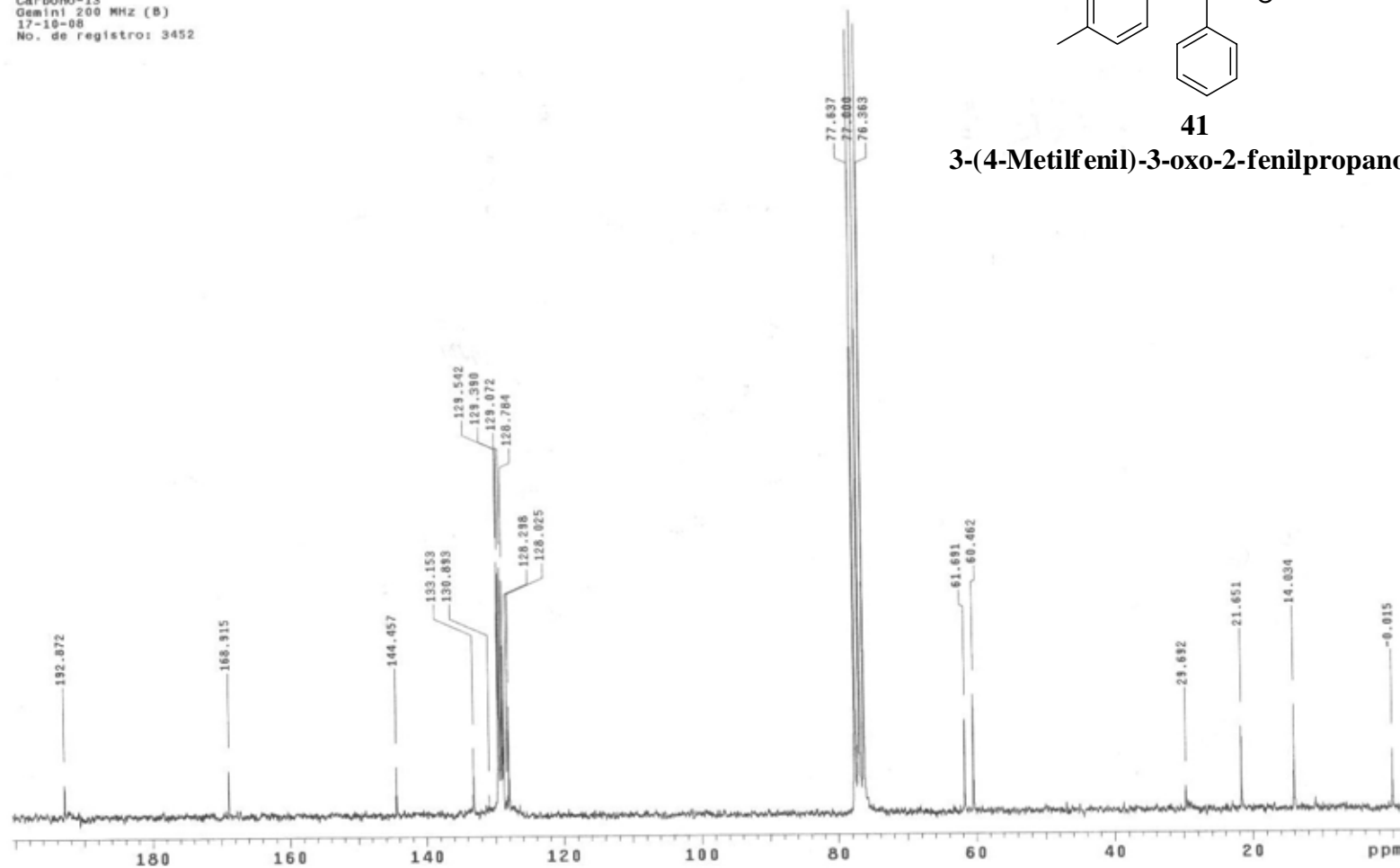
ESPECTRO VI

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM/ EHS
Dr. L. D. Miranda/ Mario A. G.
Clave: MACC-80
Disolvente: CDCl₃
Carbono-13
Gemini 200 MHz (B)
17-10-08
No. de registro: 3452



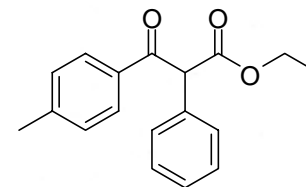
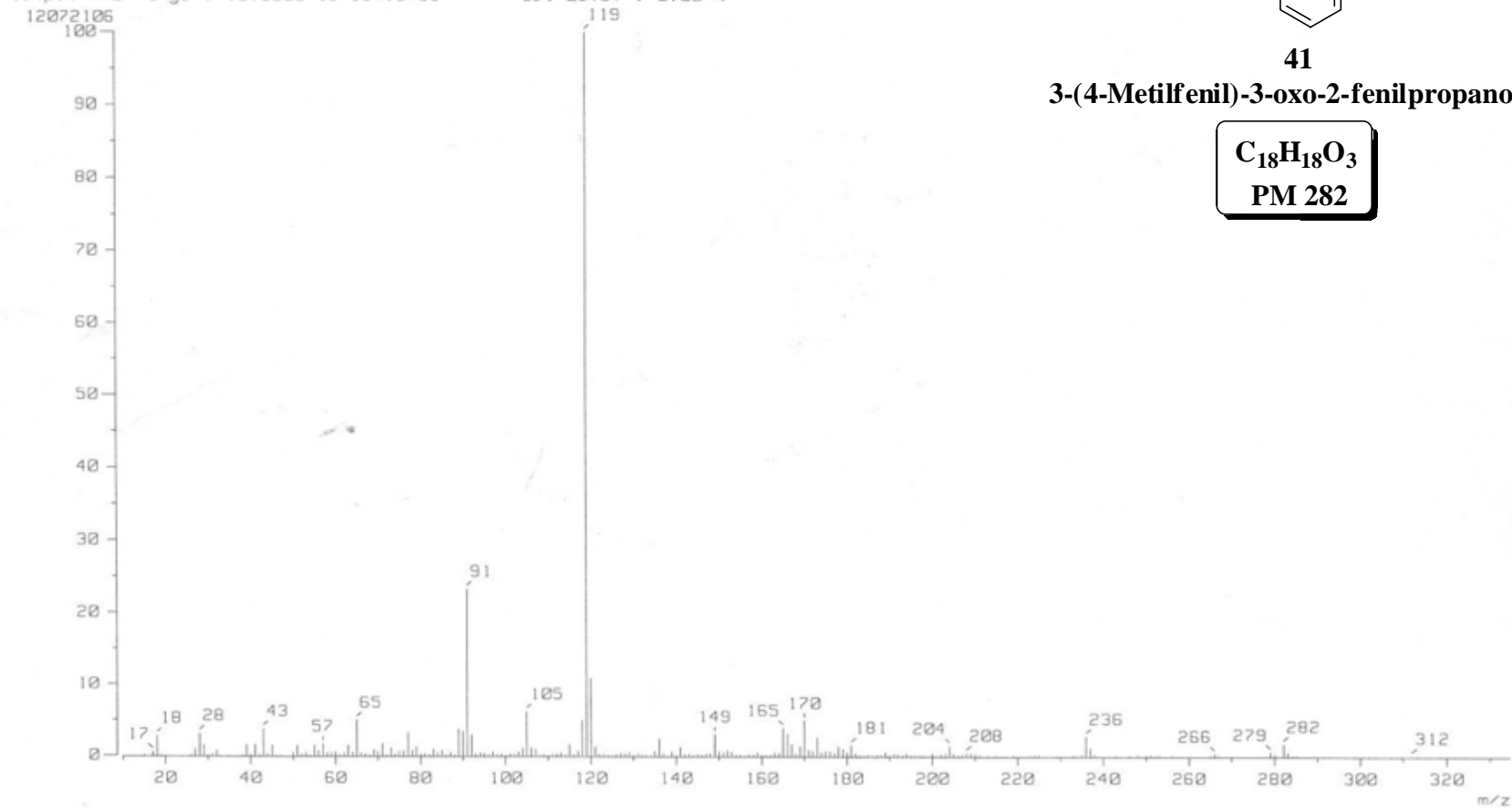
41

3-(4-Metilfenil)-3-oxo-2-fenilpropanoato



ESPECTRO VII

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Miranda-Luis-042 Date : 22-Oct-120 11:04
Sample: 2491 M240 MRAGC-80 Jeol RX505HA
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.36 min Scan# : (8,13) Temp : 262.6 deg.C
BP : m/z 119.0000 Int. : 1151.29
Output m/z range : 10.0000 to 334.6736 Cut Level : 0.00 %



41

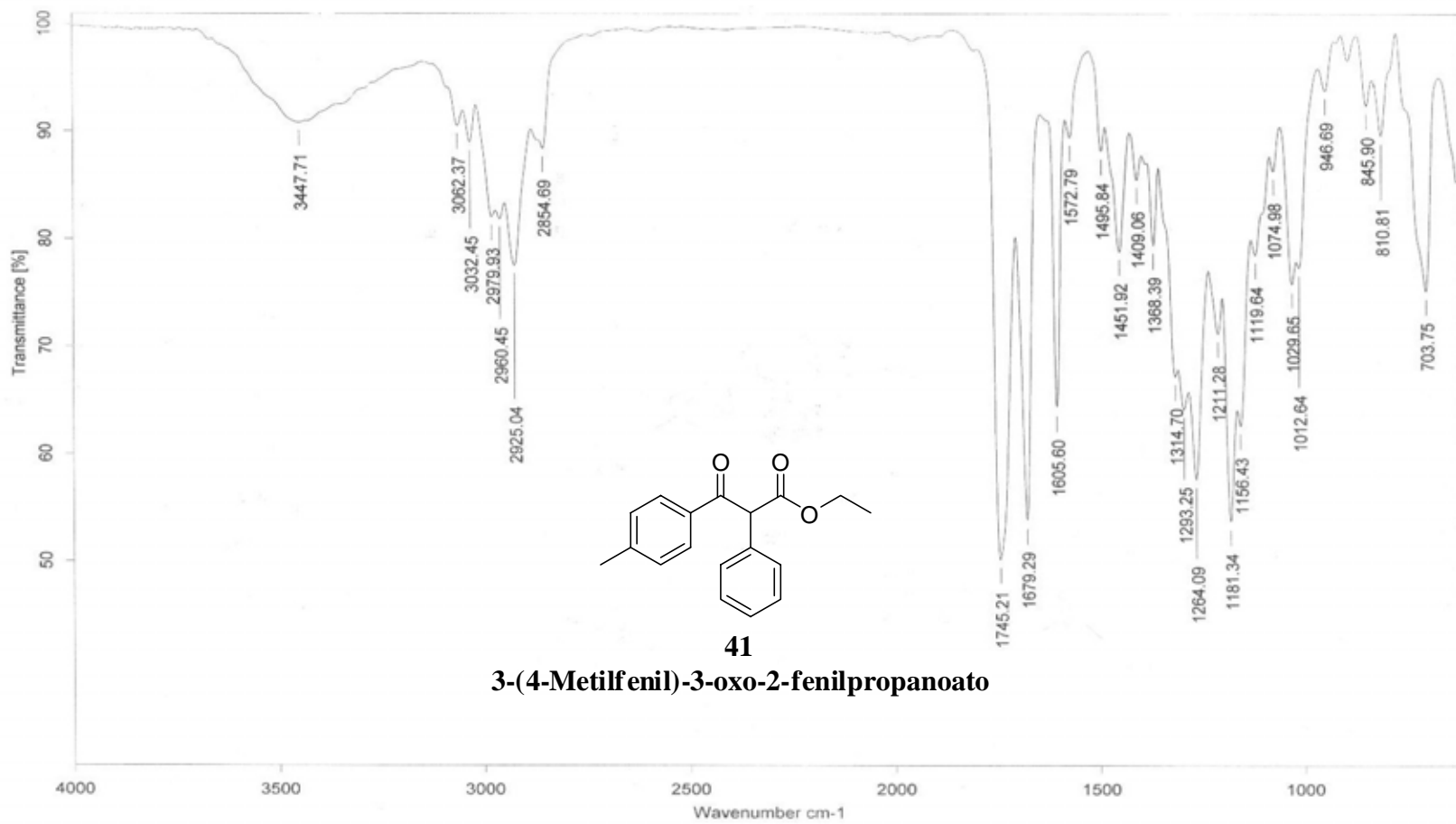
3-(4-Metilfenil)-3-oxo-2-fenilpropanoato

$C_{18}H_{18}O_3$
PM 282

ESPECTRO VIII

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\infrarrojo\AIR-2008\2441.1

Dr.L.Miranda

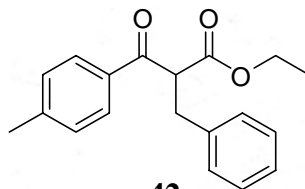
MAGC-80

Película RPM

22/10/2008

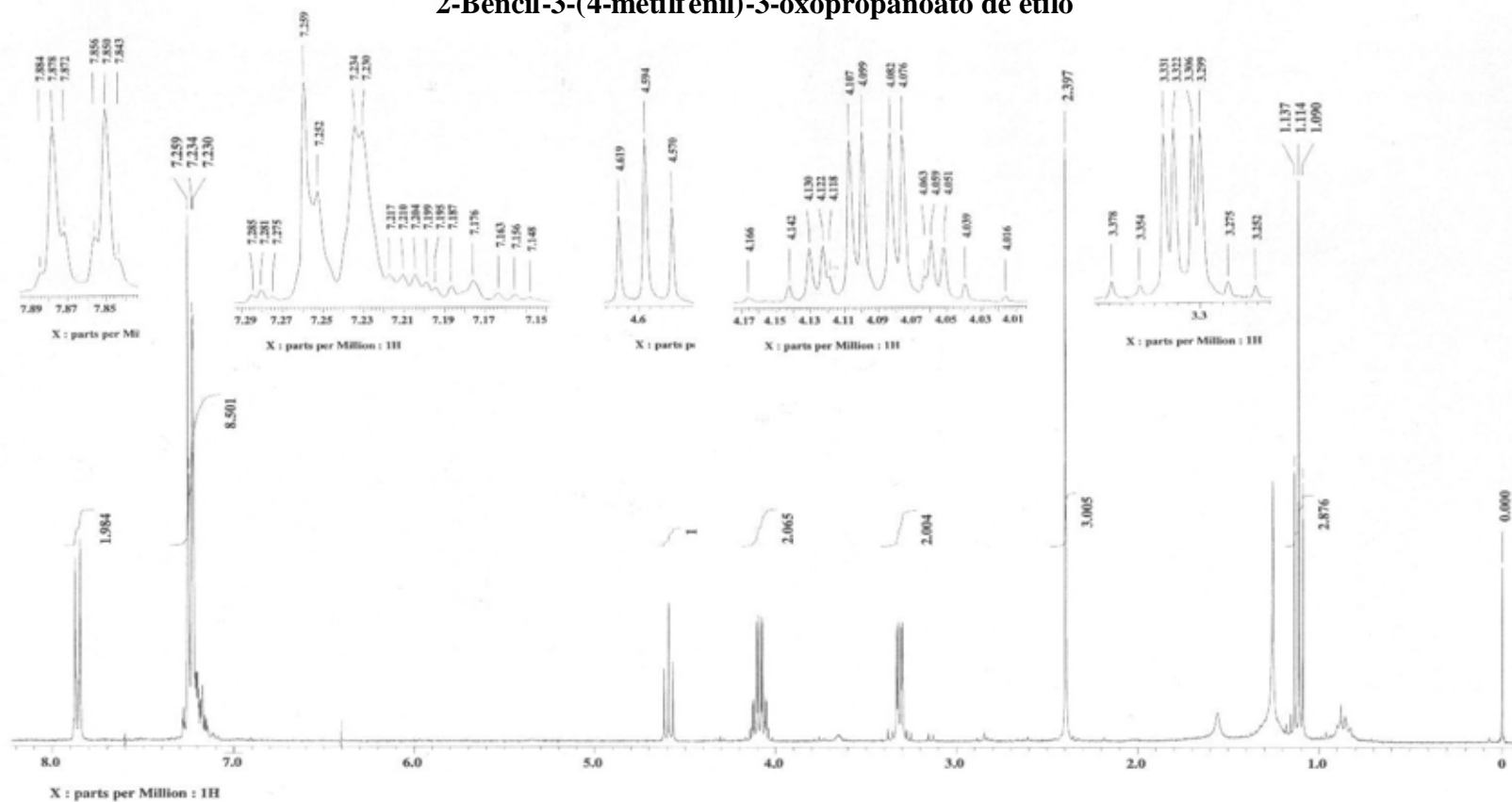
ESPECTRO IX

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
 Dr. Luis D. Miranda / Mario A. Garcia
 Clave: MAGC-85
 Disolvente: CDCl₃
 1H
 Eclipse 300 MHz Jeol (E)
 7-01-09
 No. Reg. 4125



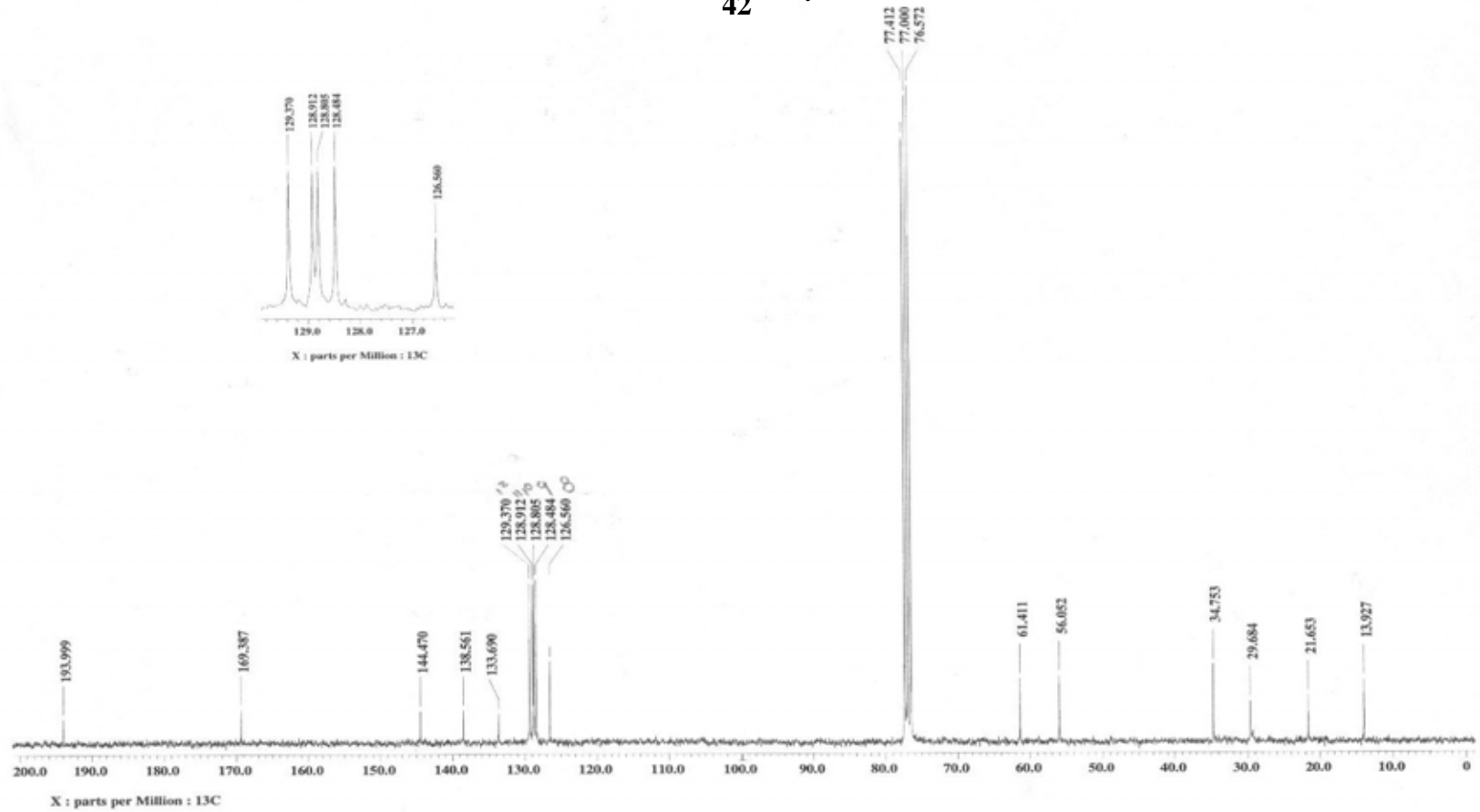
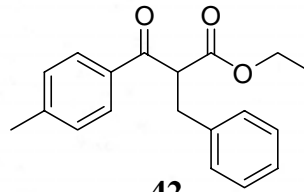
42

2-Bencil-3-(4-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo



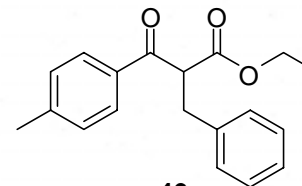
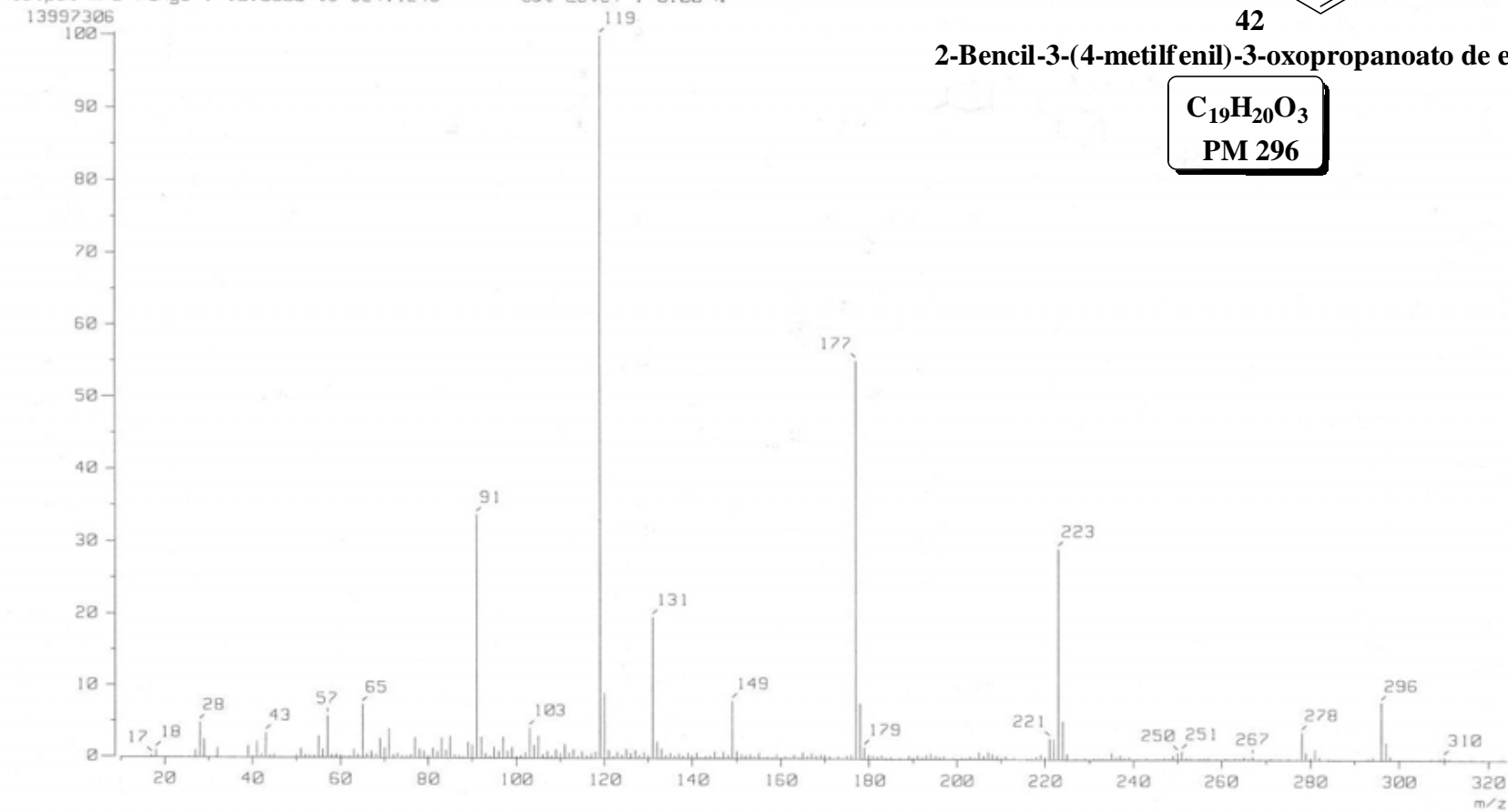
ESPECTRO X

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
Dr. Luis D. Miranda / Mario A. Garcia
Clave: MAGC-85
Disolvente: CDCl₃
13C
Eclipse 300 MHz Jeol (E)
7-01-'09
No. Reg. 4125



ESQUEMA XI

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Miranda-Luis-087 Date : 12-Jan-108 17:31
Sample: 38 M243 MAGC-85 JeolFX505HA
Note : Javier-Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.64 min Scan# : (15,19) Temp : 59.1 deg.C
BP : m/z 119.0000 Int. : 1331.04
Output m/z range : 10.0000 to 324.1246
Cut Level : 0.00 %



42

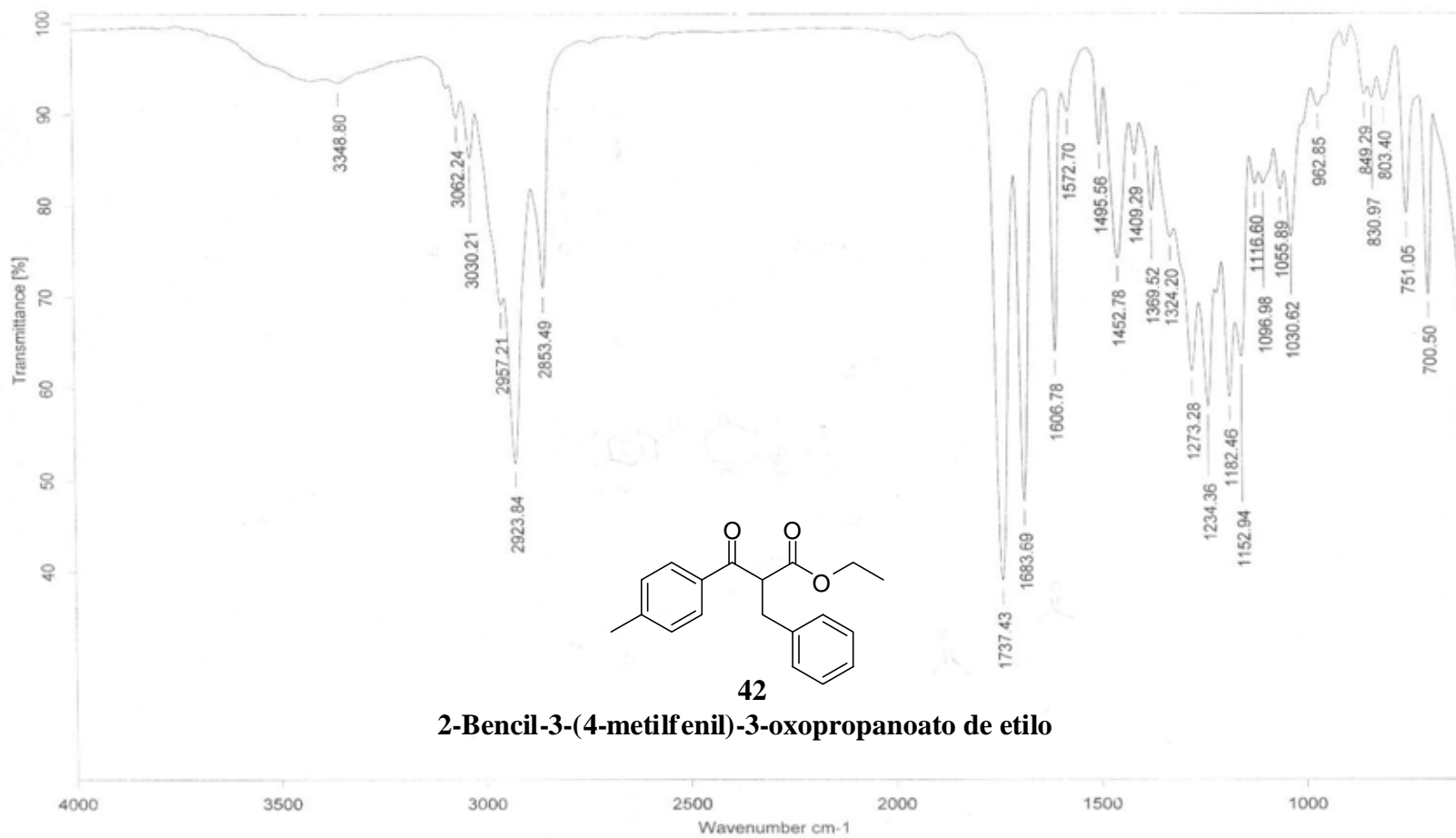
2-Bencil-3-(4-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo

$C_{19}H_{20}O_3$
PM 296

ESQUEMA XII

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\infrarrojo\AIR-2009\044.0

Dr.L.Miranda

MAGC-85

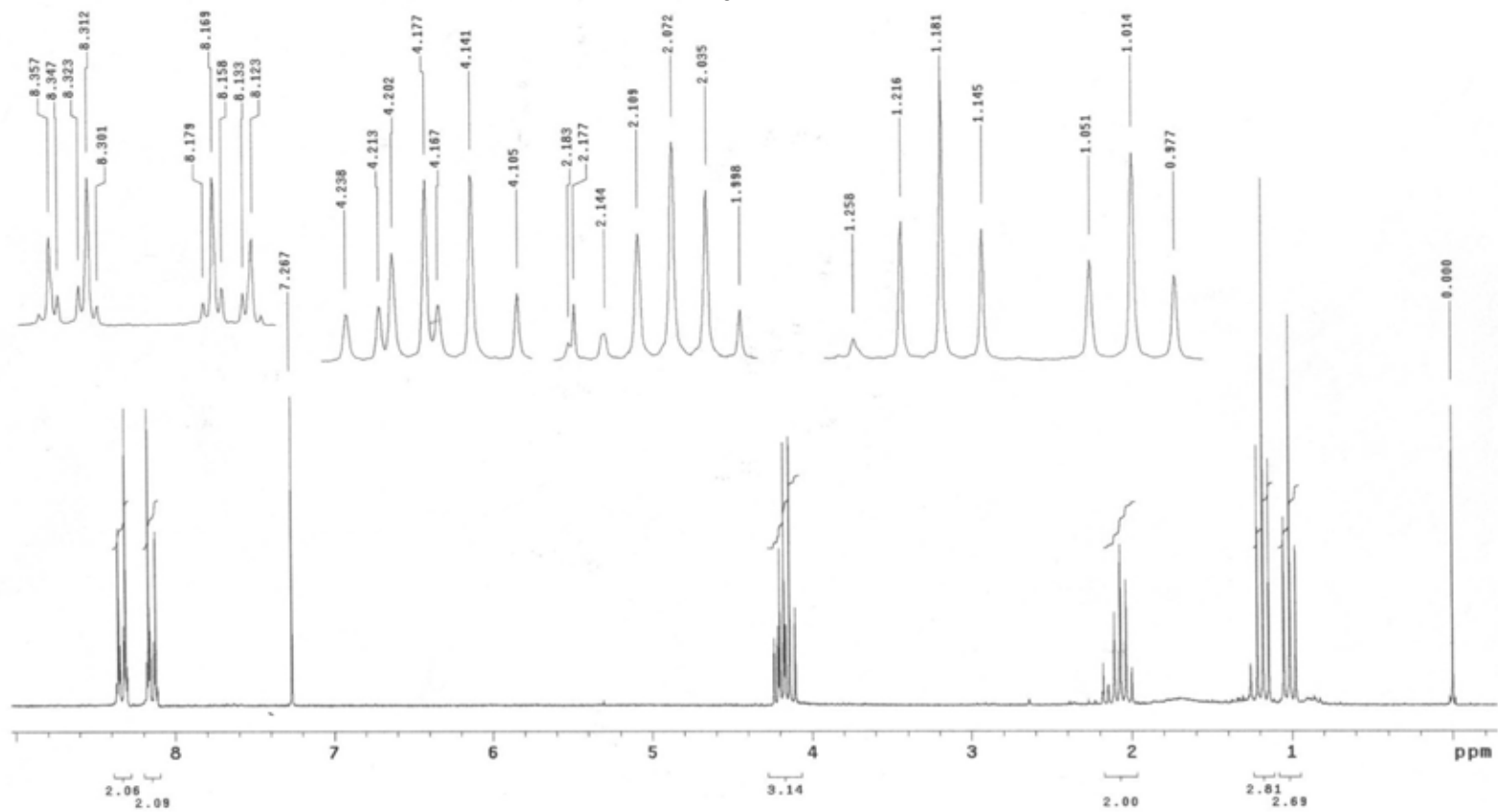
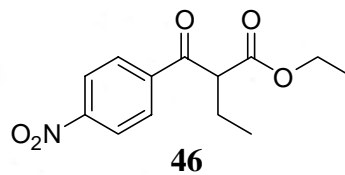
Película

RPM

09/01/2009

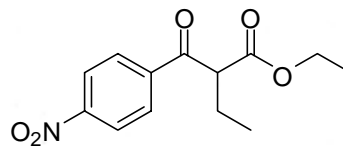
ESQUEMA XIII

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM/ E. Huerta
 Dr. L. D. Miranda/Mario A. O.
 Clave: MAGC-49-07
 Disolvente: CDCl₃
 Hidrogeno-1
 Varian Gemini 200 MHz (B)
 14-05-09
 No. de registro: 1105



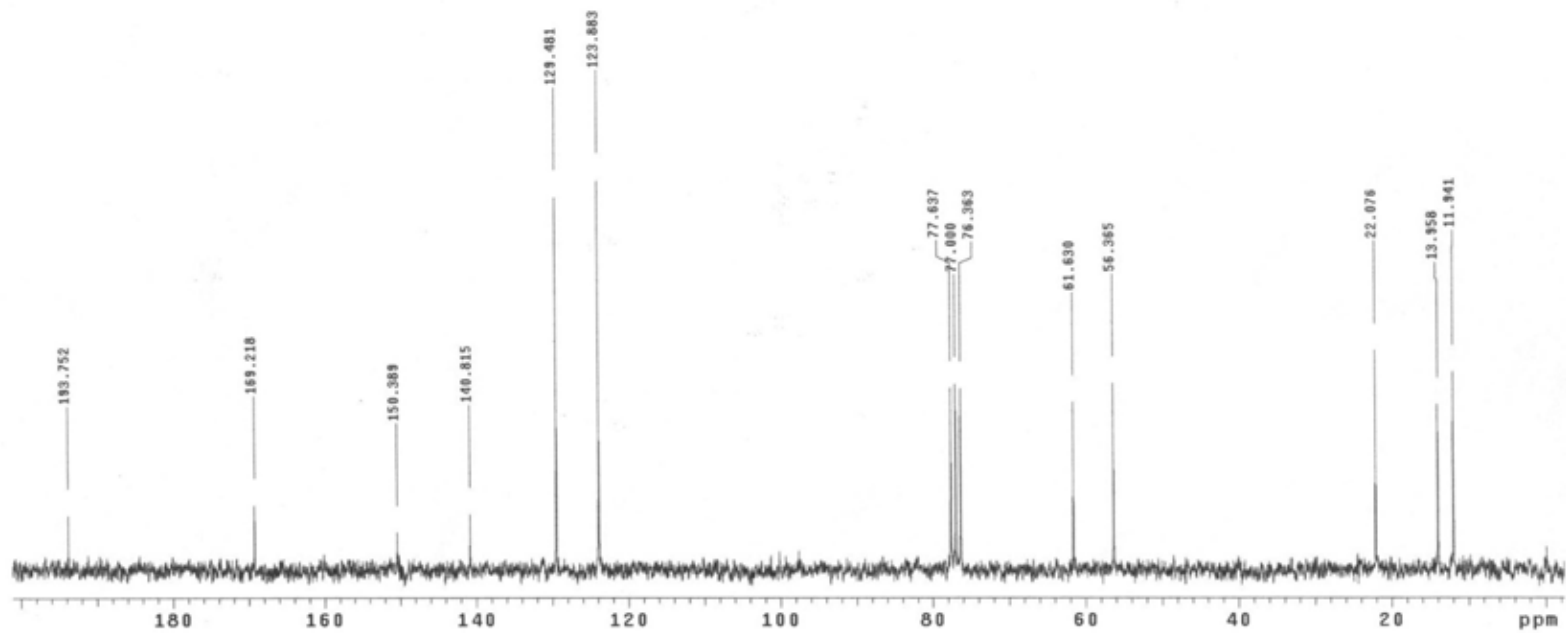
ESPECTRO XIV

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM / E. Huerta
Dr. L. D. Miranda/ Mario A. G.
Claves: MAGC-49-07
Disolvente: CDCl₃
Carbono-13
Gemini 200 MHz Varian (B)
13-05-09
No. de registro: 1105



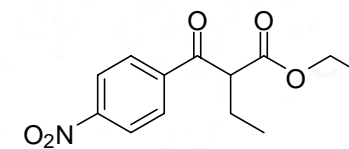
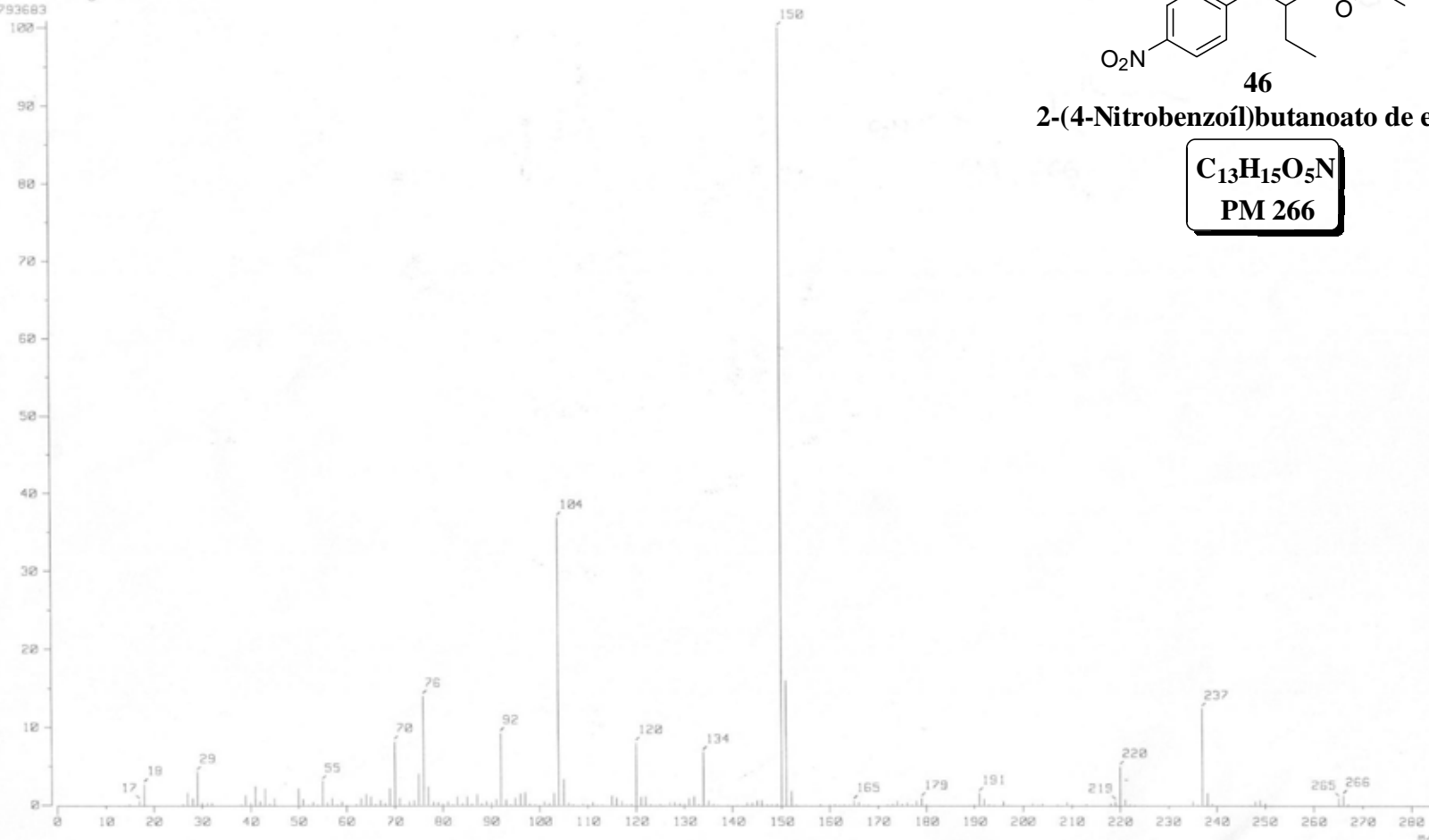
46

2-(4-Nitrobenzoyl)butanoato de etilo



ESPECTRO XV

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Miranda-Luis-185 Date : 19-May-2009 13:23
Sample: 1181 IE MRGC-44-07 Jed15X102R
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 0.60 min Scan# : (8,18)
BP : m/z 150.0000 Int. : 1304.16
Output m/z range : 0.0000 to 266.2534 Cut Level : 0.00 %
13793683



46

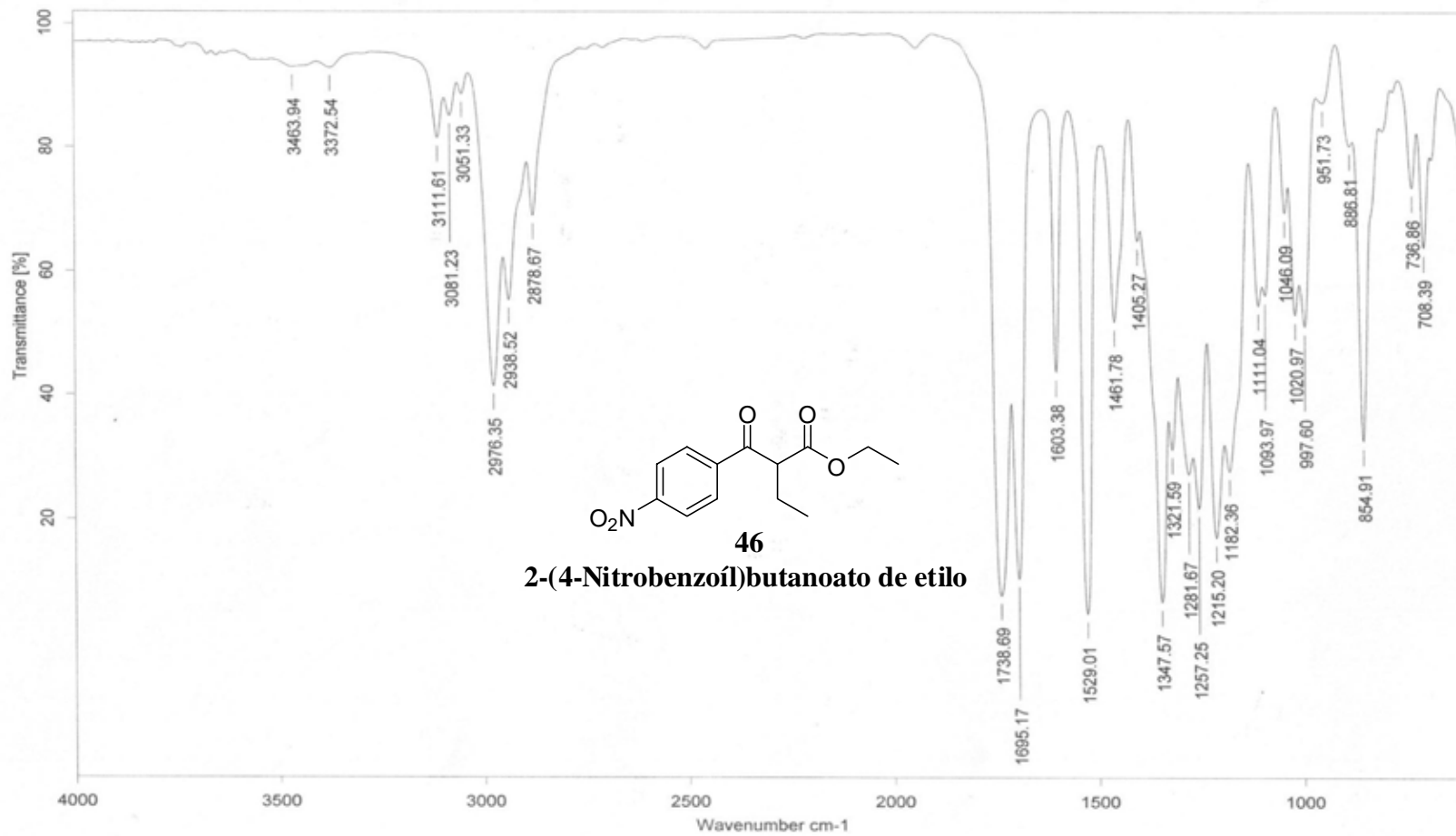
2-(4-Nitrobenzoi)butanoato de etilo

C₁₃H₁₅O₅N
PM 266

ESPECTRO XVI

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\infrarrojo\AIR-2009\1210.0

Dr.L.Miranda

MAGC-49-07

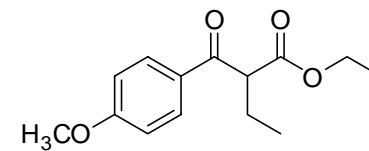
Película

RPM

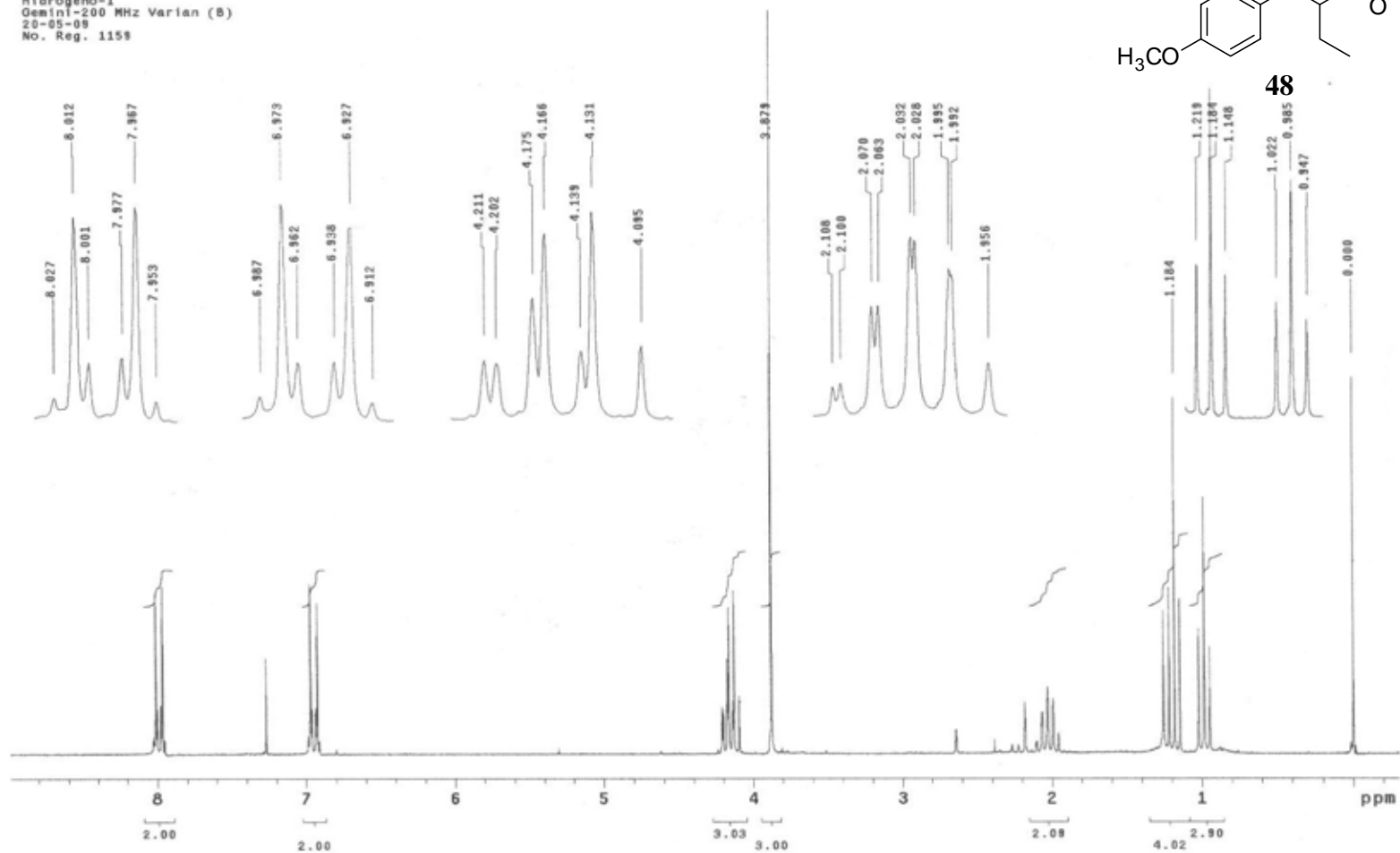
20/05/2009

ESPECTRO XVII

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
 Dr. Luis D. Miranda / Mario A. Garcia
 Clave: MAQC-49-09-02
 Disolvente: CDCl₃
 Hidrogeno-1
 Oemini-200 MHz Varian (B)
 20-05-09
 No. Reg. 1159

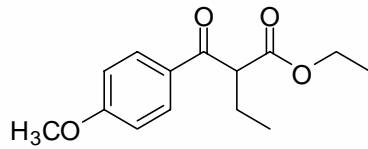


48



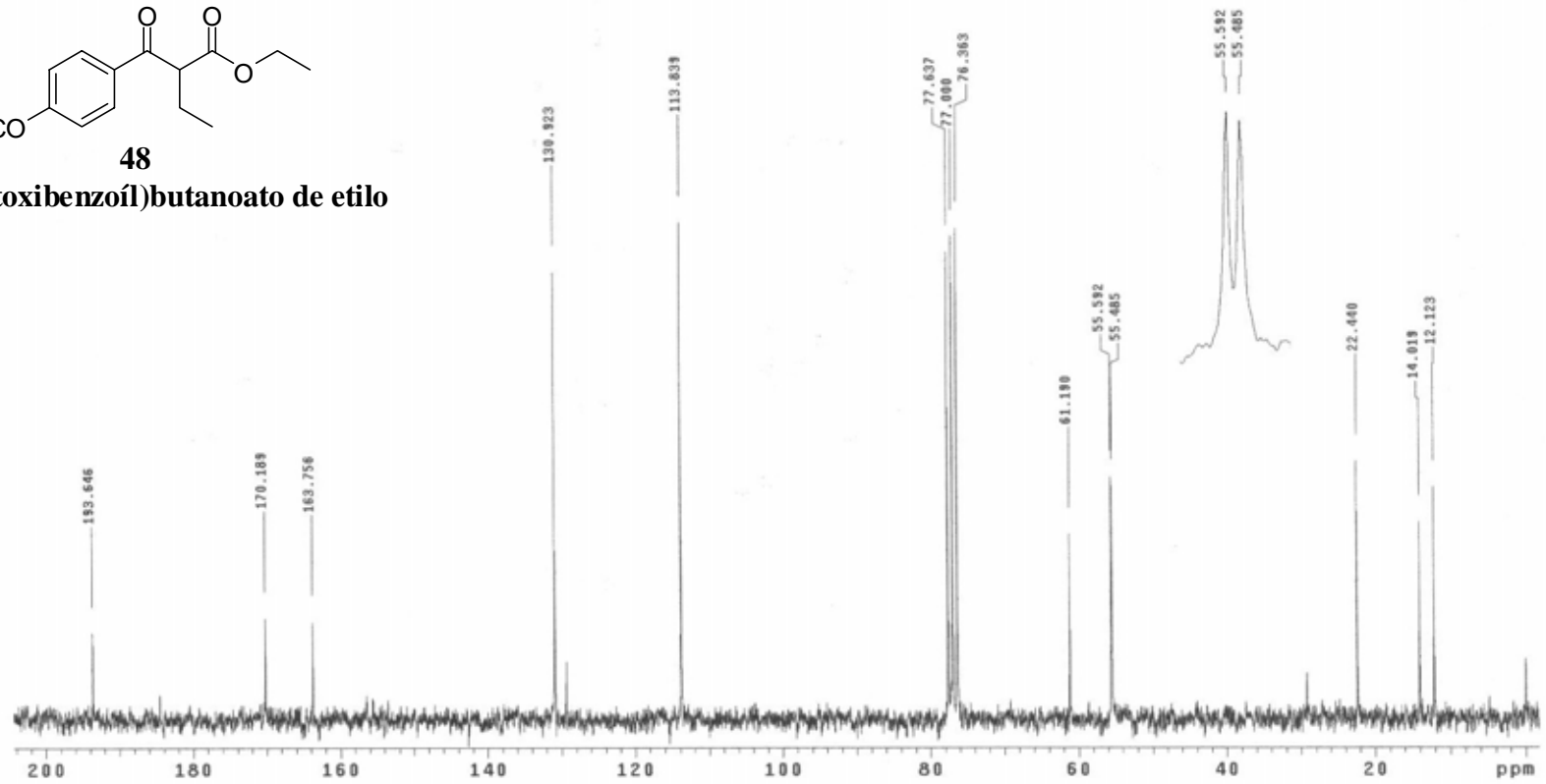
ESPECTRO XVIII

UNAN, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
Dr. Luis D. Miranda / Mario A. Garcia
Clave: MAQC-49-09-02
Disolvente: CDCl₃
Carbono-13
Gemini-200 MHz Varian (B)
20-05-09
No. Reg. 1159



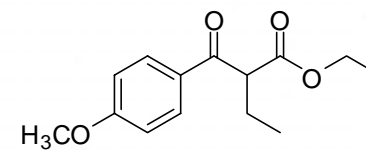
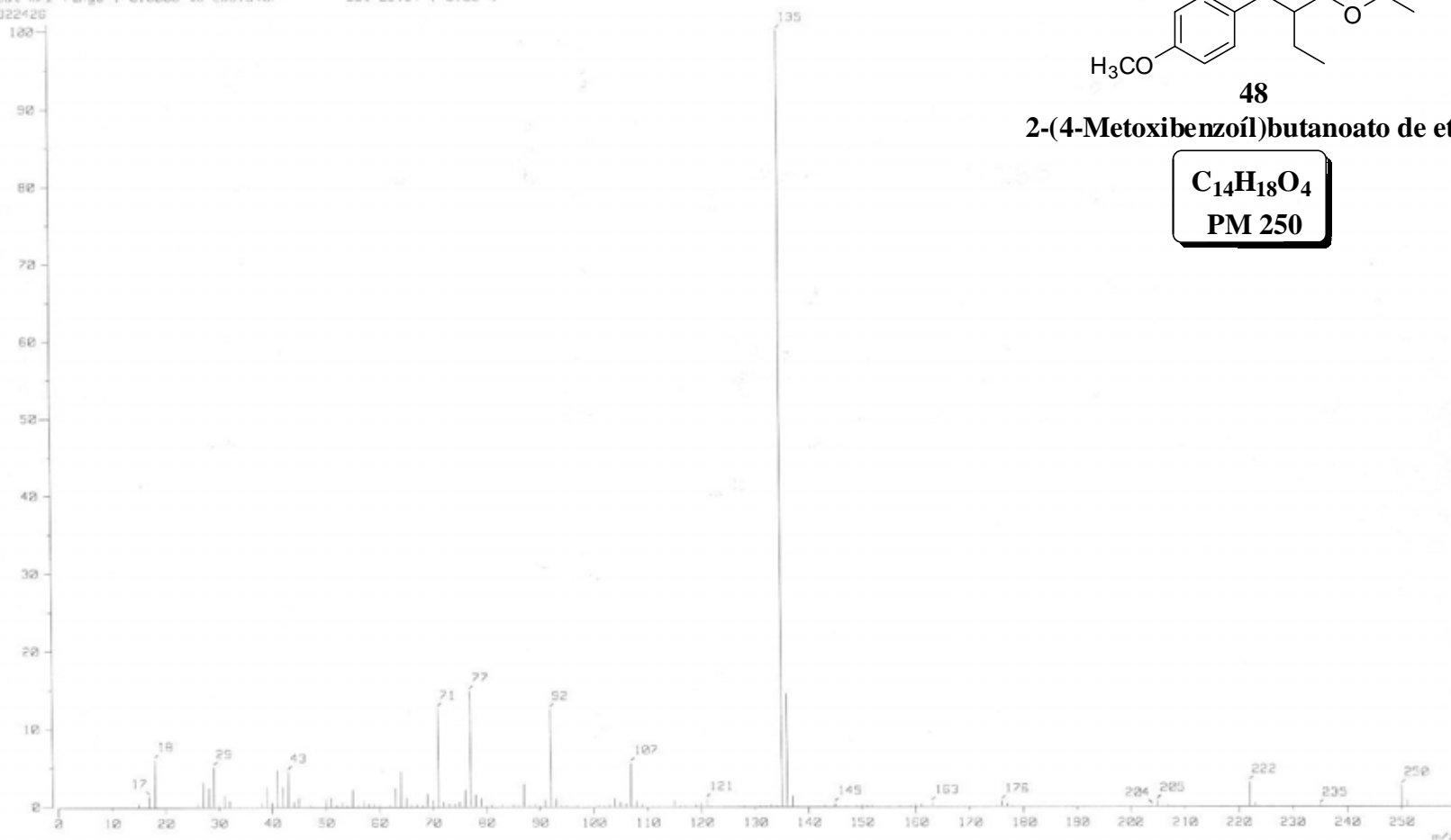
48

2-(4-Metoxibenzoil)butanoato de etilo



ESPECTRO XIX

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Miranda-Luis--118 Date : 25-May-2009 10:37
Sample: 1156 IC MGC-49-09 JeolSX100R
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.52 min Scan# : (8,14)
BP : m/z 135.0000 Int. : 1599.98
Output m/z range : 0.0000 to 255.0407 Cut Level : 0.00 %
16922426



48

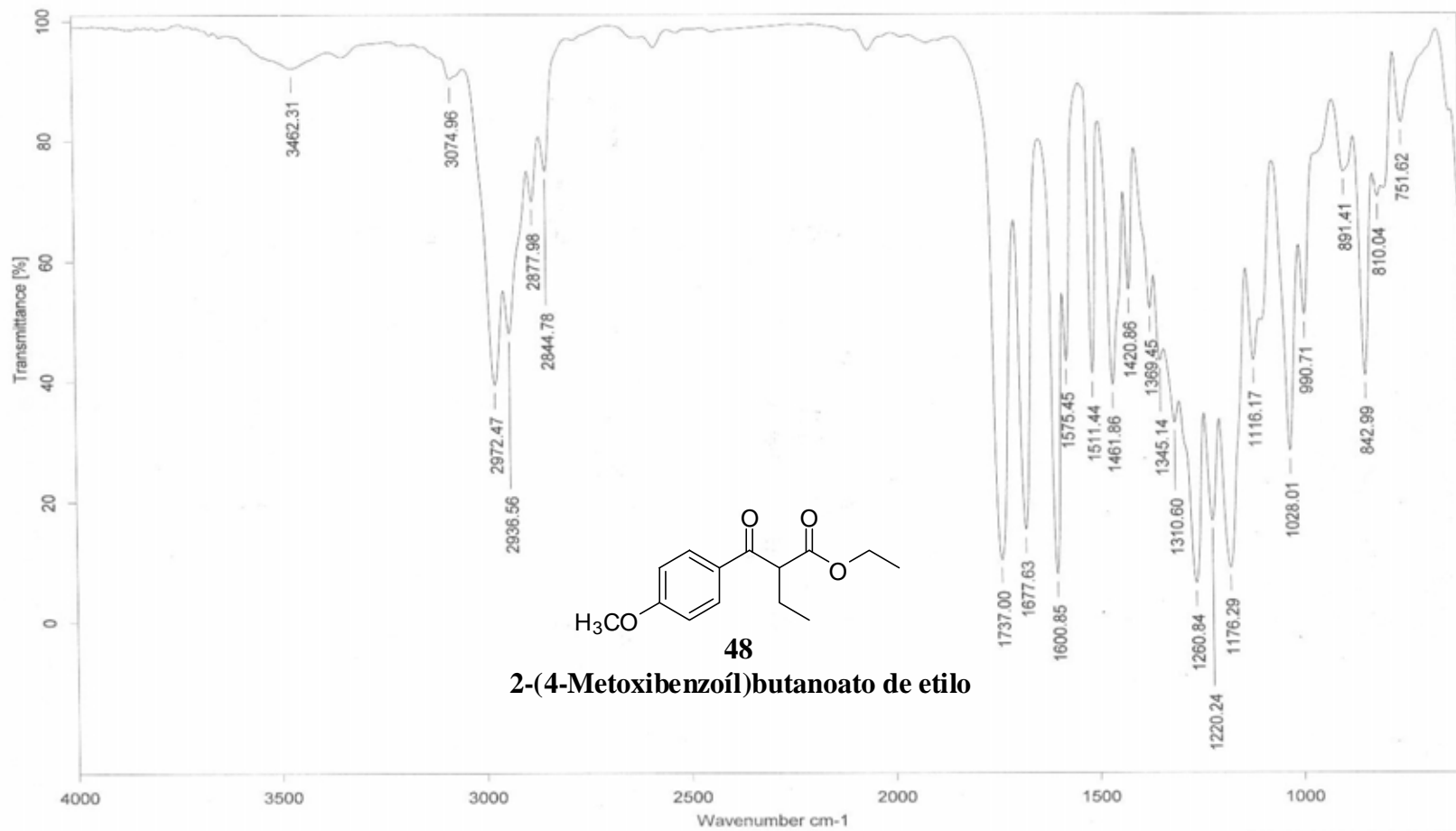
2-(4-Metoxibenzoíl)butanoato de etilo

C₁₄H₁₈O₄
PM 250

ESPECTRO XX

Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia



C:\infrarrojo\AIR-2009\1252.0

Dr.L.Miranda MAGC-49-09

Película RPM

26/05/2009