



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

COMPENDIO DE REACCIONES ORGÁNICAS,  
COMUNES EN LOS DIFERENTES CURSOS DE QUÍMICA  
ORGÁNICA, COMO APOYO DIDÁCTICO A LAS  
LICENCIATURAS EN QUÍMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA

PRESENTA:  
MARI SOL MARTÍNEZ CASTRO

ASESOR: Dr. JOSÉ LUIS ARIAS TÉLLEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO DE MEX.

2009



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.

## **Dedicatorias**

### A mis padres

Bárbara Castro Martínez y Emiliano Martínez Puebla por brindarme la oportunidad de lograr una meta más, gracias por la paciencia y apoyo que mostraron a lo largo de mi vida estudiantil, por guiarme en el camino de la educación. Quiero que sepan que son mi principal estímulo por su ejemplo de lucha y honestidad para seguir logrando más metas en la vida. Todos mis triunfos no solo son míos, sino de los tres. Gracias. Los quiero mucho.

### A mis hermanos

Ing. Emiliano Martínez Castro gracias por el apoyo incondicional e invaluable que me has brindado en todo momento para lograr esta meta en la vida. Por el ejemplo de honradez, superación y dedicación que has mostrado. Por la confianza que en mí has depositado y esperando no defraudarte, gracias.

Lic. Maribel Martínez Castro gracias porque con tu valentía, tenacidad y superación me has motivado a afrontar nuevos retos. Por tu confianza y apoyo, gracias.

Alan Martínez Castro espero que este trabajo sea un ejemplo a seguir y que el día de mañana logres esto y mucho más. Eres uno mis más grandes cariños y sé que en el futuro serás un hombre de provecho. Espero que conserves para toda la vida esa alegría y solidaridad que te caracteriza.

### Ing. Josué Salinas Rosales

Por impulsarme a afrontar nuevos caminos en la vida. Gracias por la motivación y apoyo incondicional que me has brindado durante todo el tiempo de conocernos y especialmente en el desarrollo de este proyecto. Gracias por escucharme y por tus consejos.

## **Agradecimientos**

A la UNAM, especialmente a la FES Cuautitlán por darme la oportunidad de adquirir una formación profesional.

Dr. José Luís Arias Téllez, gracias por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Por la confianza, apoyo, comprensión, disponibilidad y paciencia durante el desarrollo de este proyecto al brindarme una constante supervisión y asesoría. Agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo la investigación durante el desarrollo de esta tesis. Muchas gracias.

A mis sinodales Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, M. C. Rubén Sanabria Tzintzun, Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo y a M. C. María Olivia Noguez Córdoba por sus importantes aportaciones para el mejoramiento de esta tesis.

A todos mis maestros que participaron en mi desarrollo profesional durante mi carrera, sin su ayuda y conocimientos no estaría en donde me encuentro ahora. Gracias.

Para todos mis amigos tanto de la universidad como todos aquellos durante mi vida estudiantil, tengo sólo palabras de agradecimiento, especialmente por aquellos momentos inolvidables de lucha, aventuras, desveladas y triunfos. Ha sido un camino largo y duro en el que, algunas veces, la fijación por lograr los objetivos hace olvidar la importancia del contacto humano, sin embargo, nuestra amistad siempre perduro. Gracias por su amistad. Nunca voy a olvidar sus consejos, enseñanzas y ayuda durante nuestra formación profesional.

---

---

## Índice

Introducción. ....	I
Objetivo General. ....	III
Objetivos Particulares. ....	III
Acilación de Friedel-Crafts. ....	1
Adición de Michael. ....	11
Alquilación de Friedel-Crafts. ....	17
Anillación de Robinson. ....	28
Condensación aldólica. ....	34
Condensación de Claisen. ....	41
Condensación de Claisen-Schmidt. ....	48
Condensación de Darzens. ....	53
Condensación de Knoevenagel. ....	60
Condensación de Stobbe. ....	69
Eliminación de Cope. ....	74
Eliminación de Hofmann. ....	81
Oxidación de Baeyer-Villiger. ....	88
Oxidación de Oppenauer. ....	96
Reacción de Cannizzaro. ....	101
Reacción de Dieckmann. ....	106
Reacción de Diels-Alder. ....	111
Reacción de Gattermann. ....	120
Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky. ....	125
Reacción de Mannich. ....	132
Reacción de Perkin. ....	138
Reacción de Reformatsky. ....	144
Reacción de Reimer-Tiemann. ....	152
Reacción de Sandmeyer. ....	158
Reacción de Strecker. ....	164
Reacción de Wittig. ....	171

---

---

Reacción de Wurtz. ....	179
Reactivo de Grignard. ....	184
Reducción de Clemmensen. ....	195
Reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley. ....	200
Reducción de Rosenmund. ....	206
Reducción de Wolff-Kishner. ....	212
Síntesis de Corey-House. ....	218
Síntesis de Gabriel. ....	223
Síntesis de Hinsberg. ....	231
Síntesis de Williamson. ....	237
Transposición de Curtius. ....	244
Transposición de Fries. ....	253
Transposición de Hofmann. ....	261
Transposición de Schmidt. ....	269
Transposición de Tiffeneau-Demjanov. ....	277
Conclusiones. ....	283
Acrónimos. ....	284

## **Introducción**

Las reacciones orgánicas que llevan el nombre de su descubridor o desarrollador, en muchas ocasiones solo son títulos mnemotécnicos, es decir, sirven para recordar más fácilmente una reacción, ya que involucran varios tipos de reacciones orgánicas tales como: sustitución aromática electrofílica, sustitución electrofílica alifática, sustitución nucleofílica alifática, adición a enlaces múltiples carbono-heteroátomo, eliminación, transposiciones, oxidaciones y reducciones, etc.

Por lo tanto, estas reacciones son un elemento importante de la Química Orgánica y un profundo conocimiento de estas reacciones es esencial en la formación académica de los estudiantes de las licenciaturas en Química.

En el presente trabajo de tesis se propone la creación de un nuevo compendio de estas reacciones, el cual tiene como finalidad contribuir al mejoramiento de la enseñanza de la Química Orgánica a nivel licenciatura, al facilitar la lectura, comprensión y el aprendizaje.

Este trabajo abarca 41 reacciones orgánicas, la selección se basa en su importancia preparativa para el estudiante, por lo tanto, se ubican dentro de los programas de las licenciaturas en Química, tales como Ingeniería Química, Química y Químico Industrial de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como algunas otras que son representativas dentro de la materia en cuestión.

En particular, las reacciones están dispuestas en orden alfabético. En cada uno se presenta una introducción de la descripción general de la reacción, características propias de cada caso, descripción de la nueva proliferación de nuevos métodos y reactivos que han sido útiles en síntesis orgánica, entre otros aspectos.

En el apartado del mecanismo de reacción se brinda una explicación detallada de la secuencia del proceso de reacciones que se llevan a cabo bajo las condiciones de reacción en los cambios en la estructura y los enlaces a través de los cuales los reactivos se transforman en el producto de reacción.

El actual avance de la Química Orgánica ha sido posible gracias al método experimental, esto hace que esta área siga siendo una ciencia netamente experimental. Por lo que en este trabajo se presenta un procedimiento experimental representativo a cada reacción en cuestión con su correspondiente reacción de reactivos a productos. Esto con la finalidad de familiarizar al

estudiante con las técnicas de laboratorio al preparar compuestos conocidos y sencillos de cierta utilidad.

Debido a la incesante investigación en el área de la química, especialmente en el área correspondiente a Química Orgánica, donde se lleva a cabo la síntesis de sustancias y la realización de diversas reacciones, con aplicaciones a nivel laboratorio, académico e industrial, se buscó aportar ejemplos de aplicaciones recientes en cada caso, asimismo, se procuró incrementar el interés del alumno resaltando tanto las aplicaciones de los intermediarios o productos de síntesis generados por medio de las reacciones en cuestión, resaltando las propiedades químico-biológicas de las moléculas dentro de una investigación o, si es el caso, en la industria.

Al final de cada reacción se presenta tanto una lista de referencias consultadas incluyendo libros avanzados y artículos de revistas de divulgación científica en el área de la Química Orgánica, como de referencias complementarias donde se presentan artículos recientes con la finalidad de alentar el trabajo de investigación y de alguna manera hacer posible el acceso a literatura enfocada hacia la reacción en particular.

Por lo tanto, en función a lo planteado anteriormente, se describe la estructura de la presente tesis dividida en los siguientes segmentos para cada reacción en estudio:

- Generalidades de la reacción en particular.
- Mecanismo de reacción.
- Experimental.
- Aplicaciones.
- Referencias.
- Referencias complementarias.

### **Objetivo General:**

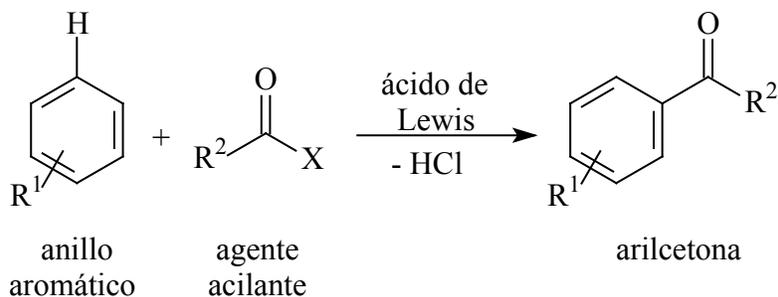
- ◆ Elaborar un material de consulta, mediante la búsqueda de información (bibliográfica, hemerográfica y electrónica) en el área de Química Orgánica, como apoyo didáctico para estudiantes de licenciaturas en Química de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México.

### **Objetivos Particulares:**

- ◆ Investigar las principales reacciones orgánicas de los contenidos programáticos en las licenciaturas en Química tales como Ingeniería Química, Química, y Química Industrial con el fin de mejorar la comprensión y aprendizaje en la materia de Química Orgánica.
- ◆ Actualizar el estudio sobre las reacciones con nombre, tanto en la descripción de los aspectos generales de las reacciones, como de sus aplicaciones o usos, destacando la importancia de sus propiedades químico-biológicas de las moléculas dentro de una investigación en síntesis orgánica o, si es el caso, a nivel industrial.
- ◆ Investigar, analizar y desarrollar los mecanismos de reacción de manera detallada.
- ◆ Proponer algún procedimiento experimental ilustrativo relacionado con la reacción en cuestión.
- ◆ Actualizar el acervo bibliohemerográfico de las reacciones por nombre en química orgánica que puede propiciar a investigaciones posteriores.
- ◆ Apoyar el fortalecimiento de la infraestructura de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Acilación de Friedel-Crafts

La introducción del grupo acilo en un sustrato aromático, mediante el uso de un agente acilante (frecuentemente, haluros de acilo o anhídridos), en presencia de un ácido de Lewis como catalizador para generar cetonas aromáticas, se conoce como acilación de Friedel-Crafts.



Los sustratos que sufren la alquilación de Friedel-Crafts también son fácilmente acilados y en la mayoría de los casos son sustratos ricos en electrones. En estos sustratos  $\text{R}^1$  es un grupo electrodonador, (por ejemplo hidroxilo, alquilo), los cuales son necesarios para obtener la cetona aromática con buenos rendimientos.

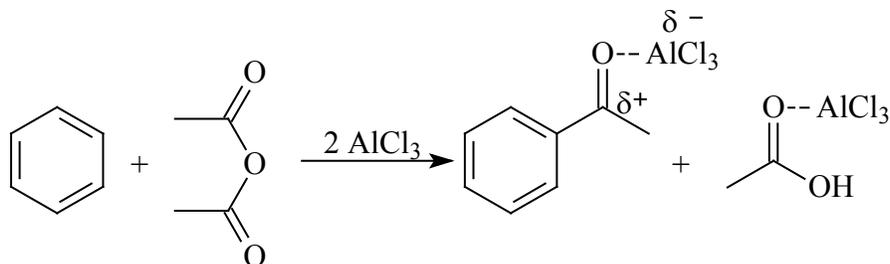
Los sustratos aromáticos con grupos fuertemente electroatrayentes, en donde  $\text{R}^1$  se trata de un grupo  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CX}_3$ , etc., y ciertos compuestos heteroaromáticos, por ejemplo quinolinas, piridinas, no siempre sufren acilación y pueden ser utilizados como disolventes.

El grupo  $\text{R}^2$  en el haluro de acilo puede ser un grupo alquilo o arilo. Cuando X en el agente acilante es un halógeno, el yoduro de acilo es normalmente el más reactivo, mientras que el fluoruro de acilo es el menos reactivo, el orden de reactividad es el siguiente  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ . Los cloruros de acilo, se preparan fácilmente por tratamiento de los ácidos carboxílicos con cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) ó pentacloruro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ). Un ácido carboxílico puede además ser empleado directamente como agente acilante, sin convertirse primero en un haluro de acilo; en este caso, un ácido prótico se usa como catalizador. También se puede utilizar como catalizador Envirocat-EPIC (es un ácido polifosfórico sobre un soporte, por lo tanto es un catalizador activo, selectivo y ambientalmente aceptable).<sup>11</sup>

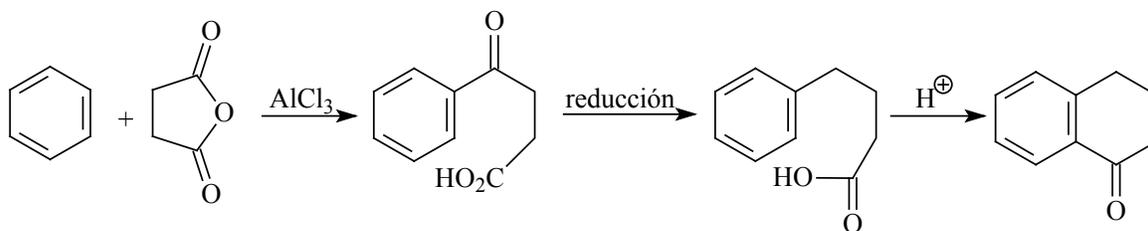
Además de los haluros de acilo, se pueden utilizar otros agentes acilantes, como ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos, anhídridos de ácidos carboxílicos, cetonas, aldehídos

y ésteres, así como agentes acilantes polifuncionales, por ejemplo dihaluros de oxalilo para generar diarildicetonas.

Cuando se utiliza un anhídrido de ácido carboxílico como agente acilante, la reacción produce tanto la arilcetona como un ácido carboxílico, cada uno de ellos forma un complejo con el ácido de Lewis utilizado. El catalizador, por tanto, tiene que ser empleado en exceso, por lo menos el doble.



Con un anhídrido mixto o con el uso de una mezcla de anhídridos se pueden formar dos arilcetonas diferentes. La reacción con un anhídrido cíclico, por ejemplo el anhídrido succínico, conduce hacia la formación de un ácido oxoarilo carboxílico, que puede ser reducido y ciclizado por medio de una segunda acilación de Friedel-Crafts. El proceso se llama reacción de Haworth.<sup>12</sup>



En el caso de algunos agentes acilantes demasiado reactivos, por ejemplo aciloxitriplatatos o bien sustratos muy ricos en electrones, llevan a cabo la reacción con pequeñas cantidades o incluso sin catalizador.

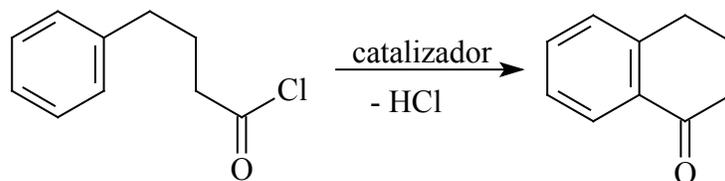
Frecuentemente, los catalizadores más usados son  $\text{AlX}_3$ , triflatos de lantanoides, zeolitas, ácidos próticos (por ejemplo  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  y  $\text{HClO}_4$ ),  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SbF}_5$ , PPA. Actualmente se han empleado otros catalizadores como platino con anhídrido acético,  $\text{TiCl}_4$  con cloruro de acetilo. La reacción también se ha efectuado bajo diversas condiciones

experimentales, tales como irradiación por microondas,<sup>13</sup> líquidos iónicos,<sup>14</sup> en ausencia de disolventes,<sup>15</sup> en medio sólido empleando zeolitas, arcillas, óxidos metálicos, nafion.<sup>16</sup>

La transposición del agente acilante bajo las condiciones de reacción es raramente observado y esta característica permite la preparación directa de cadenas alquiladas de un compuesto aromático en un proceso de dos pasos (acilación-reducción).

En sustratos que contienen grupos funcionales que actúan como bases de Lewis desprotegidos, por ejemplo las aminas, son malos sustratos, ya que la acilación preferentemente se realiza sobre estos grupos funcionales en lugar de los anillos aromáticos.

La acilación de Friedel-Crafts intramolecular es adecuada para cerrar anillos de 5, 6 y 7 miembros, así como heterocíclicos. Esto es posible si un haluro de acilo, anhídrido o ácido carboxílico se encuentra en la posición correcta.



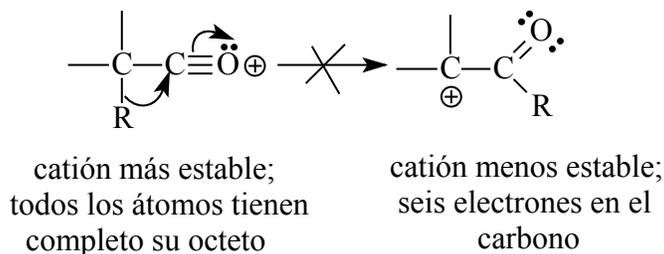
Las desventajas que se conocen de la alquilación de Friedel-Crafts no se encuentran para la acilación de Friedel-Crafts, algunas diferencias son los siguientes.

La acilación requiere considerables cantidades de catalizador (un poco más de un equivalente por mol del sustrato), ya que el oxígeno del agente acilante coordina un equivalente de ácido de Lewis y, por consiguiente, el exceso es necesario para observar la catálisis. Sin embargo, una desventaja de esta reacción es que normalmente los ácidos de Lewis como catalizador no pueden ser recuperados al final de la reacción, ya que se destruye durante el proceso. Sin embargo, recientes estudios demostraron que el uso de catalizadores heterogéneos, principalmente zeolitas como HY-zeolita, facilitan la reacción con anhídrido acético, lo anterior hace que esta reacción sea más factible en una escala industrial. Un catalizador reutilizable es el  $[\text{Ln}(\text{OTf})_3\text{-LiClO}_4]$ .

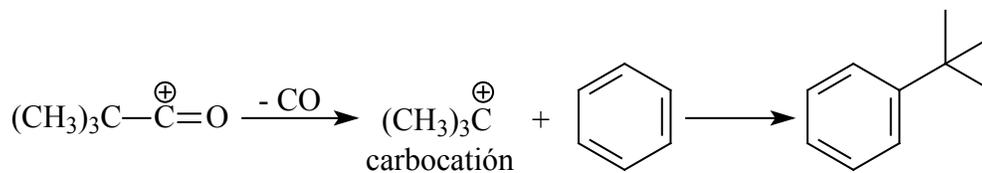
En esta reacción no se observan productos poliacilados, porque después de la introducción del primer grupo acilo el producto se desactiva, de este modo, tanto el producto complejo

como la cetona aromática son menos reactivos que el sustrato de inicio como para sufrir otra sustitución electrofílica. Si el material de inicio tiene uno o varios sustituyentes no desactivantes, la dirección de la acilación puede ser prevista por la regla general de la sustitución aromática.

Otra diferencia importante entre ambas reacciones es que los iones acilio no sufren transposición. El grupo acilo del cloruro de acilo o del anhídrido de ácido se transfiere inalterado al anillo aromático. La razón de esto es que el ión acilio está fuertemente estabilizado por resonancia y por tanto, es más estable que cualquier ión que se genere del desplazamiento de un hidruro o de un grupo alquilo.



En algunos casos, puede observarse una descarboxilación como parte de la reacción, por ejemplo la pérdida de CO del ión acilio dirige hacia un carbocatión estable. En estas condiciones se genera el producto de alquilación en lugar del producto de acilación.

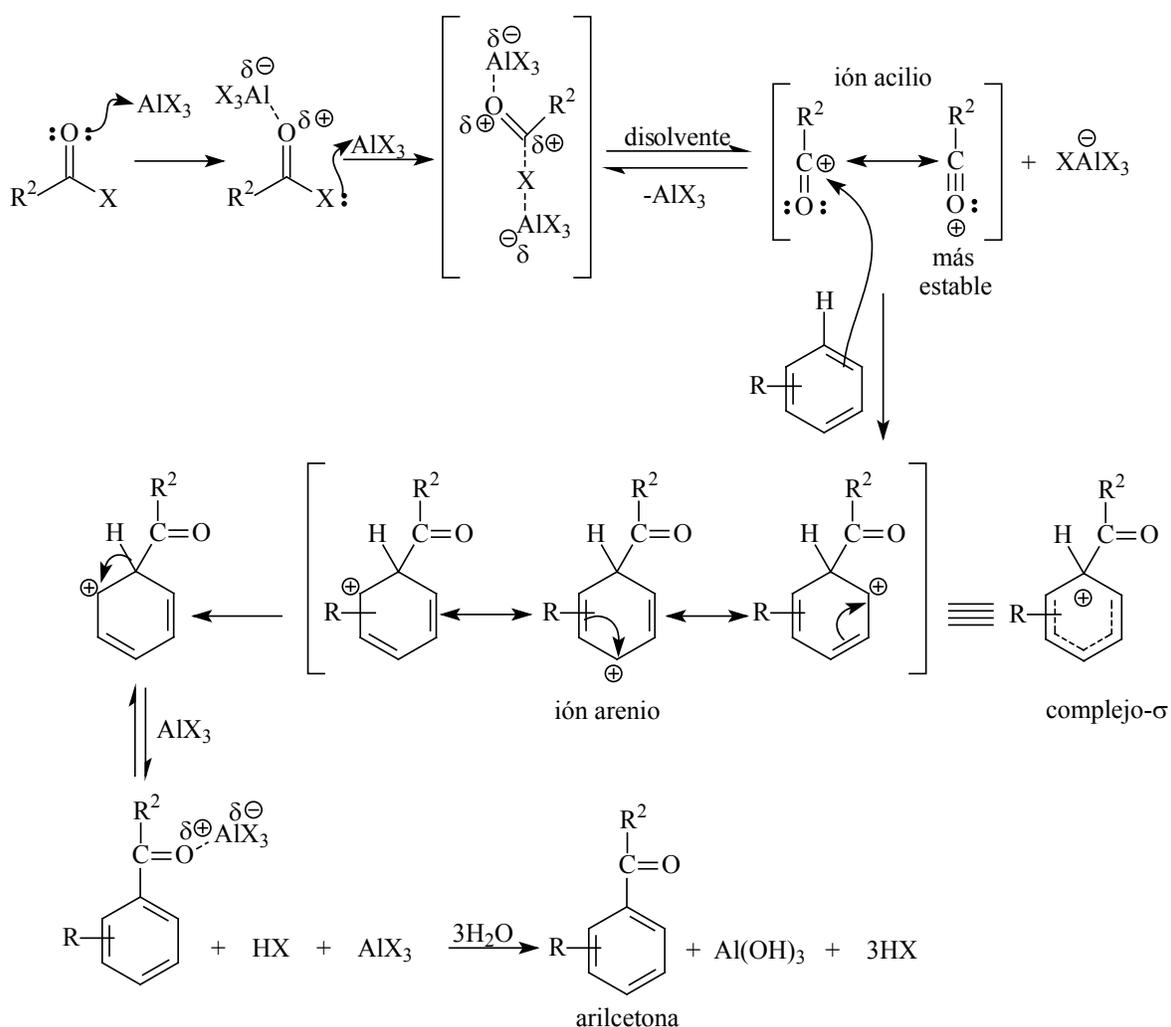


El nitrobeneno no reacciona y puede incluso ser utilizado como disolvente. El fenol es acilado en el oxígeno y se obtiene el éster fenilo que puede ser convertido en un *orto* o *para*-acilfenol por transposición de Fries (ver pág. 253).<sup>17</sup>

### Mecanismo de reacción

Para la reacción entre un benceno R-sustituido y un halogenuro de acilo empleando un halogenuro de aluminio, el paso inicial del mecanismo de reacción es la coordinación del primer equivalente del ácido de Lewis con el grupo carbonílico del agente acilante.

Después, el segundo equivalente del ácido de Lewis ioniza el complejo inicial para formar un segundo complejo donador-aceptor, el cual puede disociarse bajo disolventes ionizantes polares hacia un ión acilio por ruptura del enlace carbono-halógeno y el anión tetrahalógeno de aluminio. El ión acilio tiene una carga formal positiva sobre el carbono y se estabiliza por resonancia utilizando uno de los pares de electrones no compartidos del oxígeno, para formar un triple enlace carbono-oxígeno (esta especie es más estable porque tanto el carbono como el oxígeno tienen su octeto de electrones). Tanto el complejo como el ión acilio pueden actuar como un electrófilo en la reacción con el sustrato aromático.



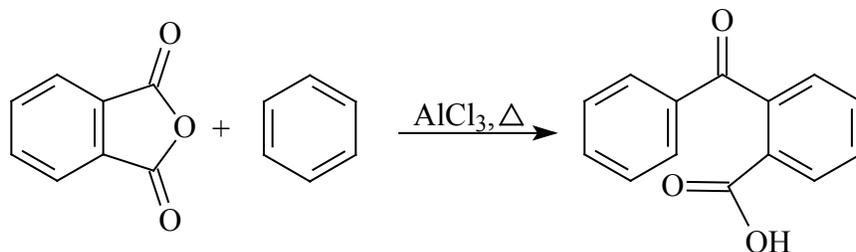
El agente electrofílico reacciona con un par de electrones  $\pi$  del sustrato aromático, por ejemplo benceno cuando R es un hidrógeno, para generar un enlace covalente con el

carbono del ión acilio, formando un intermediario complejo- $\sigma$ -catión ciclohexadienilo, el cual posteriormente pierde un protón para restaurar el sistema aromático y generar una arilcetona. La arilcetona producto de la acilación, es lo suficientemente básica para formar un complejo con el oxígeno del grupo carbonilo y el ácido de Lewis, con lo cual el catalizador ya no puede continuar reaccionando, además, este complejo tiene carga positiva adyacente al anillo bencénico, por lo que el anillo está desactivado y no puede seguir reaccionando y no se produce una segunda acilación. El catalizador debe ser empleado en cantidades equimolares. El producto complejo del ácido de Lewis-cetona aromática se hidroliza para generar la cetona aromática deseada.

### **Experimental**

**Síntesis del ácido *o*-benzoilbenzónico:** En un matraz de bola con dos bocas, adaptar un tapón esmerilado en una y un refrigerante de agua en posición de reflujo en la otra. Conectar un tubo de cloruro de calcio unido a un tubo de desprendimiento, el cual se debe introducir a un matraz Erlenmeyer de 250 mL vacío y éste a su vez a un matraz Kitasato que contenga una solución de NaOH, cuidando que el tubo quede sumergido en ésta. El material de vidrio debe estar perfectamente seco, pues se requieren condiciones anhidras para efectuar la reacción. Posteriormente, colocar en el matraz 2.5 g (16.9 mmoles) de anhídrido ftálico y adicionar 10 mL (110 mmoles) de benceno anhidro. Enfriar la mezcla de reacción en un baño de hielo-agua y adicionar 5 g (37.8 mmoles) de tricloruro de aluminio anhidro, retirar el baño de hielo y agitar manualmente; si la reacción no se inicia, calentar ligeramente en baño de agua, si ésta es demasiado violenta enfriar en baño de hielo-agua. En seguida, someter a reflujo la mezcla de reacción hasta el desprendimiento total de HCl, esto ocurre en aproximadamente de 45 a 60 minutos. Si se evapora parte del benceno y se observa la formación de una masa semisólida de color amarillo, no hay problema y puede continuar con la técnica. A continuación, verter la mezcla de reacción en un vaso que contenga 40 g de hielo, agitar vigorosamente, agregar 7 mL de HCl concentrado, agitar durante 10 minutos y dejar reposar en baño de hielo, induciendo la cristalización del ácido *o*-benzoilbenzoico. Si queda mucho benceno sin reaccionar, separar, destilar y reunir el residuo con el ácido *o*-benzoilbenzoico en el medio ácido. Filtrar y lavar tres veces con 10 mL de agua cada vez. Disolver el producto obtenido en la cantidad necesaria de una

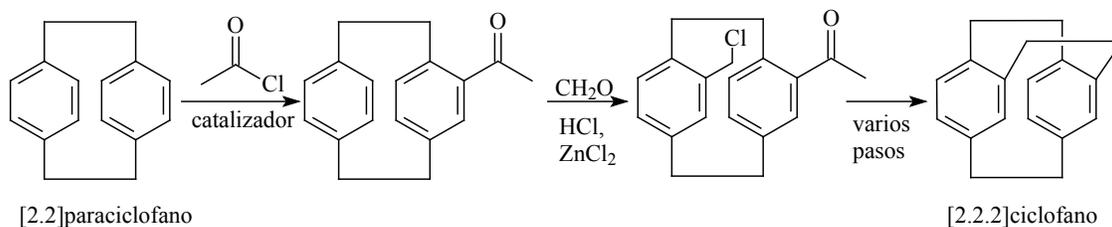
disolución de carbonato de sodio al 20 %, calentar a ebullición durante 5 min. y filtrar el sólido que quedó sin disolver. Decolorar si es necesario con carbón activado. Enfriar el filtrado en hielo y agregar en forma cuidadosa ácido clorhídrico concentrado hasta un pH=2 (precaución, desprendimiento de CO<sub>2</sub>). Por último, inducir la cristalización del ácido *o*-benzoilbenzoico. Filtrar y dejar secar. Para obtener 3.81 g (16.8 mmol)<sup>7</sup>



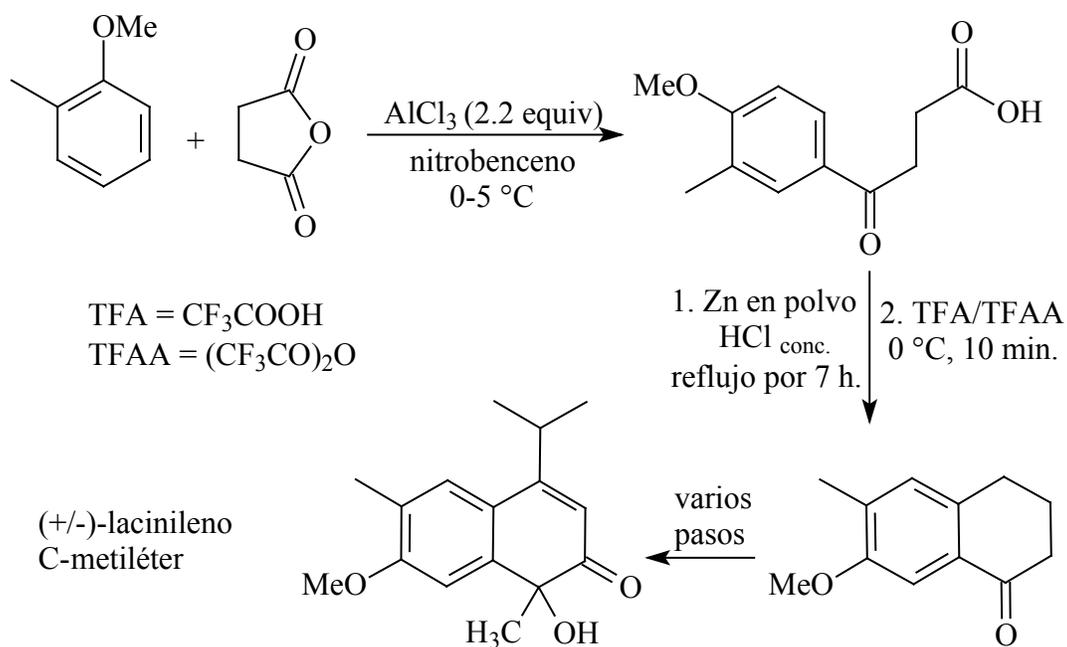
### Aplicaciones

La reacción de acilación de Friedel-Crafts es un medio efectivo para introducir el grupo acilo en un anillo aromático, generando una arilcetona. Además, es relativamente fácil reducir las arilcetonas en condiciones ácidas (reducción de Clemmensen, ver pág. 195), básicas (reducción de Wolff-Kishner, ver pág. 212) o neutras (hidrogenación catalítica), al hidrocarburo correspondiente (es decir, convertir un enlace C=O en un grupo CH<sub>2</sub>).

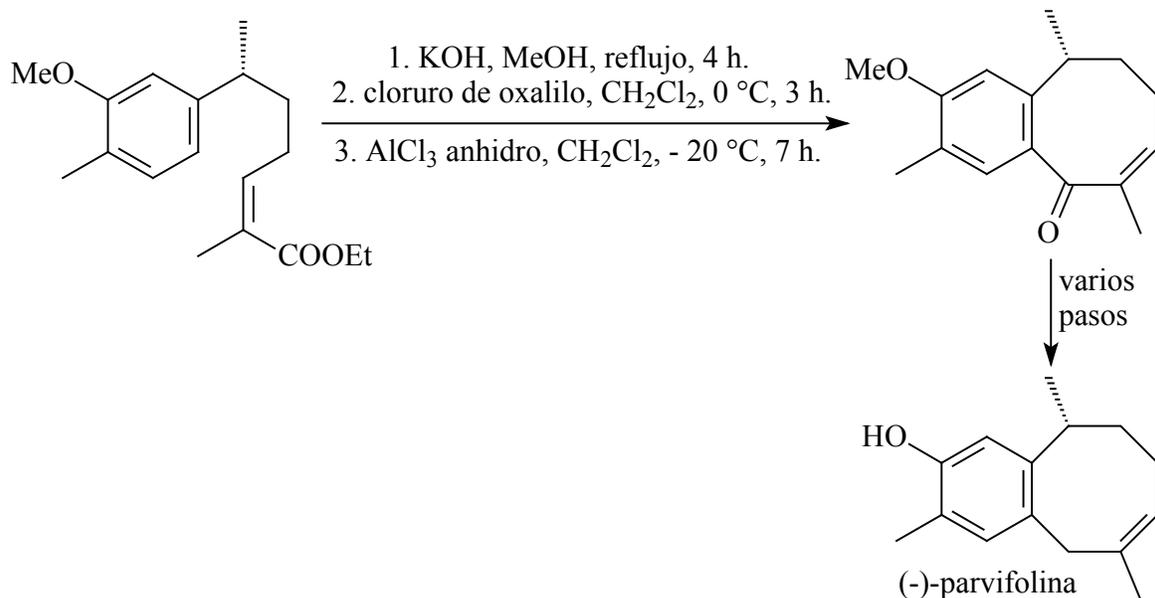
Un ejemplo ilustrativo de la acilación de Friedel-Crafts es la síntesis de moléculas complejas, por ejemplo la preparación de [2.2.2]ciclofano realizada por *Cram* y *Truesdale*; la reacción de [2.2]paraciclofano con cloruro de acetilo produce el acetil[2.2]paraciclofano, el cual es convertido en el pseudo-geminalfano disustituido por una reacción de Blanc<sup>18</sup>, el cual se cicla y reduce para producir el producto final.<sup>3</sup>



Los lacinilenes pertenecen a un grupo de fitoalexinas producidos por el algodón de la planta *Gossypium hirsutum*, mediante infección de bacterias tales como *Xanthomonas campestris* o *malvacearum*. Debido a las propiedades biológicas de estos compuestos se ha generado un interés sintético. La síntesis de (+/-)-lacinileno C-metiléter se lleva a cabo por medio de la reacción de acilación de Friedel-Crafts para la obtención del centro del producto natural, al reaccionar anhídrido succínico y un sustrato aromático, seguido por una acilación intramolecular. Después de la primera acilación, el ácido 4-oxo arilbutírico se reduce bajo las condiciones de reacción de la reducción de Clemmensen.<sup>19</sup>



La (-)-parvifolina es un sesquiterpeno aislado de una planta del género *Coreopsis* y *Perezia* y su síntesis enantioespecífica se lleva a cabo a partir de (R)-(+)-citronelal empleando la acilación intramolecular de Friedel-Crafts como paso clave para la formación del anillo benzociclooctano. La reacción del cloruro de ácido con cloruro de aluminio anhidro en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, genera la enona cíclica con un 40 % de rendimiento.<sup>20</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 719.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 67.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 116.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 176.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 240.
- [6] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 553.
- [7] J. G. A. Zárraga, C. G. Manrique, I. C. G. García, *Química Orgánica: Experimentos con un Enfoque Ecológico*, UNAM Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial, D.F., 2001, p. 309.
- [8] M. Mehta, B. Mehta, *Organic Chemistry*, PHI Learning Pvt. Ltd, 2005, p. 309.
- [9] F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, D.F., 2000, p. 453.
- [10] M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed., Jones & Bartlett Publishers, Sudbury, 2004, p. 532.

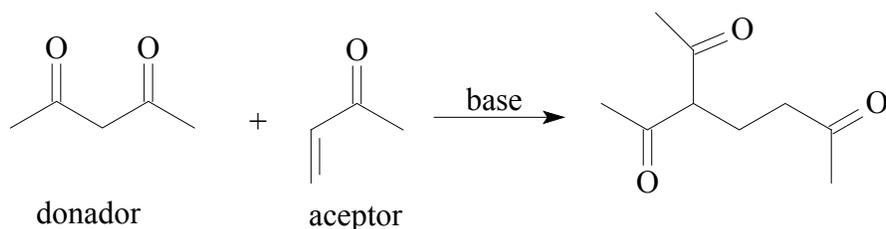
- [11] B. P. Bandgari, V. S. Sadavarte, *Synth. Commun.*, (1999), **29**, 2587.
- [12] R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, (1932) **1125**, 2717.
- [13] S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy, *Synthesis*, (2003) 2877.
- [14] S. Gmouh, H. Yang, M. Vaultier, *Org. Lett.*, (2003) **5**, 2219.
- [15] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, F. Nowrouzi, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 5343.
- [16] G. Sartori, R. Maggi, *Chem. Rev.*, (2006) **106**, 1077.
- [17] K. Fries, G. Fink, *Ber.*, (1908) **41**, 4271.
- [18] G. Blanc, *Bull. Soc. Chim. France [4]*, (1923) **33**, 313.
- [19] K. Krohn, G. Zimmermann, *J. Org. Chem.*, (1998) **63**, 4140.
- [20] S. P. Chavan, M. Thakkar, U. R. Kalkote, *Tetrahedron Lett.*, (2007) **48**, 535.

### Referencias Complementarias

- [21] C. L. Kao, S. Y. Yen, J. W. Chern, A new route towards the synthesis of substituted naphthalenes via Friedel–Crafts acylation, *Tetrahedron Lett.*, (2000) **41**, 2207.
- [22] H. Nakano, T. Kitazume, Friedel–Crafts reaction in fluoruous fluids, *Green Chem.*, (1999) 179.
- [23] G. B. Womack, J. G. Angeles, V. E. Fanelli, C. A. Heyer, Conversion of 2-alkylcinnamaldehydes to 2-Alkylindanones via a catalytic intramolecular Friedel-Crafts reaction, *J. Org. Chem.*, (2007) **72**, 7046.
- [24] O. Ottoni, A. de V. F. Neder, A. K. B. Dias, R. P. A. Cruz, L. B. Aquino, Acylation of indole under Friedel-Crafts conditions: an improved method to obtain 3-acylindoles regioselectively, *Org. Lett.*, (2001) **3**, 1005.
- [25] T. P. Smyth, B. W. Corby, Toward a clean alternative to Friedel–Crafts acylation: *in situ* formation, observation, and reaction of an acyl bis(trifluoroacetyl)phosphate and related structures, *J. Org. Chem.*, (1998) **63**, 8946.
- [26] F. Bevacqua, A. Basso, R. Gitto, M. Bradley, A. Chimirri, Solid-phase Friedel–Crafts acylation on polystyrene resins-synthesis of antiepileptic 1-aryl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-ones, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 7683.

## Adición de Michael

La reacción de Michael o adición de Michael consiste en la adición conjugada (adición-1,4-) de los iones enolato de los grupos metilenos activos (donador) a los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (aceptor), en presencia de una base (usualmente piperidina), para generar compuestos 1,5-dicarbonílicos.



Los compuestos donadores pueden ser  $\beta$ -dicetonas ( $\text{RCOCH}_2\text{COR}$ ), cetonas,  $\beta$ -cetoésteres ( $\text{RCOCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ ), ésteres, diésteres, ésteres malónicos ( $\text{RO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ ), éster acetoacético, ésteres cianoacéticos,  $\beta$ -cetonitrilos ( $\text{RCOCH}_2\text{CN}$ ), nitroparafinas, acetoacetales, ácidos carboxílicos, ácidos dicarboxílicos, aldehídos, nitrilos, compuestos nitro ( $\text{RCH}_2\text{NO}_2$ ), sulfonas, etc. Los reactivos organometálicos también pueden ser usados como donadores de Michael, incluso algunos hidrocarburos con hidrógenos en carbono  $\alpha$  como el indeno y fluoreno pueden ser convertidos en apropiados carbonos nucleofílicos.

Entre los compuestos aceptores se encuentran las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (ejemplo 3-buten-2-ona), ésteres (ejemplo propenoato de etilo), aldehídos insaturados (ejemplo propenal), amidas (ejemplo propenamida), ácidos carboxílicos, nitrilos (ejemplo propenonitrilo o acrilonitrilo), sulfóxidos, sulfonas, compuestos nitro (ejemplo nitroetileno), fosfonatos, malonatos, cianoacetatos, acetoacetatos,  $\beta$ -cetoésteres, etc.

Las bases usadas con mayor frecuencia son  $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ ,  $(\text{NaOCH}_2\text{CH}_3)$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{KOH}$ ,  $(\text{KOC}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{BuLi}$ ,  $\text{LDA}$ ,  $\text{TfOH}$ ,  $\text{FeCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ .

Además, la reacción se lleva a cabo tanto en disolventes próticos ( $\text{EtOH}$ ) como apróticos ( $\text{THF}$ , acetonitrilo, benceno, etc.).

Ciertos materiales de partida pueden dar lugar a la formación no selectiva de enolatos regioisoméricos, para obtener una mezcla de productos isoméricos. Por otra parte, los

compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados tienden a polimerizarse. Por lo tanto, el procedimiento clásico de Michael tiene algunos inconvenientes que se pueden evitar mediante el uso de enolatos preformados.

La estereoquímica resultante de la reacción de adición de Michael depende de la geometría de los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, así como de la geometría del enolato; una síntesis estereoselectiva es posible. La diastereoselectividad se puede lograr si ambos reactivos contienen un centro estereogénico.

Se ha desarrollado una amplia variedad de métodos para la reacción de Michael, donde las condiciones de reacción pueden ser en estado sólido, en ausencia de disolventes y el empleo de microondas junto con los siguientes compuestos  $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{CdI}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (alúmina).

La reacción de Michael se lleva a cabo usando una variedad de especies nucleofílicas. La adición Michael de 2,2-dicloroacetato de metilo/ $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  donde TMS=trimetilsililo, conduce a la formación de un anillo ciclopropano. Similarmente, la adición de Michael intramolecular de un anión enolato ( $\alpha$ -clorocetona), formado *in situ* utilizando DABCO, dirige a la formación de un biciclo[4.1.0]dicetona. La adición Michael ha sido realizada en líquidos iónicos, añadiendo aldehídos a compuestos nitro conjugados usando prolina como catalizador. Compuestos de metales de transición tales como  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , cloruro férrico hexahidratado, compuestos de cobre, complejos de lantano, complejos de rutenio, o complejos de escandio, inducen la reacción.

Alcoholes, tioles y aminas, hasta metilvinilcetonas, pueden ser transformados usando el líquido iónico tosilato de etil-tri-*n*-butilfosfonio.

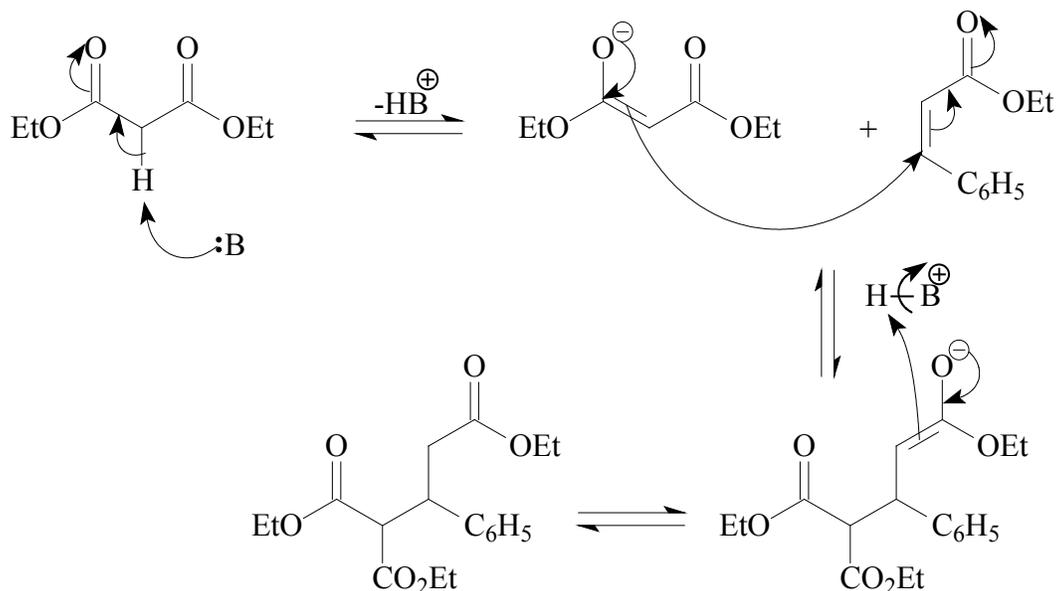
Las mejores reacciones de Michael son aquellas que se obtienen cuando se añade un ión enolato particularmente estable, como los derivados de un  $\beta$ -cetoéster o el éster malónico u otro compuesto 1,3-dicarbonílico, a una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada sin impedimentos estéricos.

La reacción tiene lugar debido al potencial nucleófilo del carbono  $\alpha$  del enolato y al carácter electrófilo del carbono  $\beta$  del compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.

### **Mecanismo de reacción**

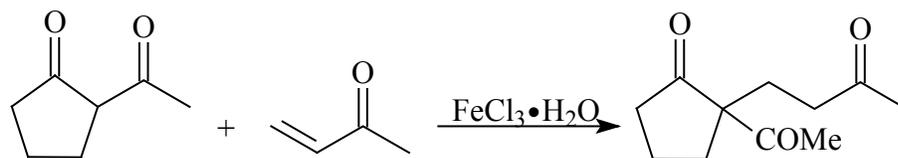
El mecanismo de reacción de la adición de Michael inicia con la desprotonación del grupo donador a través del catalizador, es decir, una base que elimina un protón en posición  $\alpha$  del

compuesto de partida (1,3-dicetona), para generar un ión enolato, el cual realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono  $\beta$  del compuesto carbonílico insaturado, generando un nuevo ión enolato que extrae un protón ácido, ya sea del disolvente o del donador de Michael, para dar el producto final.



### Experimental

**Síntesis 2-(3-oxopropil)-2-(1-oxoetil)ciclopentanona.** Realizar una mezcla de 875 mg (5.60 mmol) de 2(1-oxoetil)ciclopentanona con 0.500 mL (6.00 mmol) de metilvinilcetona y 15 mg (0.055 mmol) de FeCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, agitar por toda una noche a temperatura ambiente. A continuación realizar una cromatografía en placa preparativa de la mezcla de reacción, empleando como eluyente la combinación hexano-MTB (1:5; R<sub>f</sub> 0.41) para obtener 1.23 g (6.27 mmol) del producto como un aceite incoloro.<sup>5,6</sup>

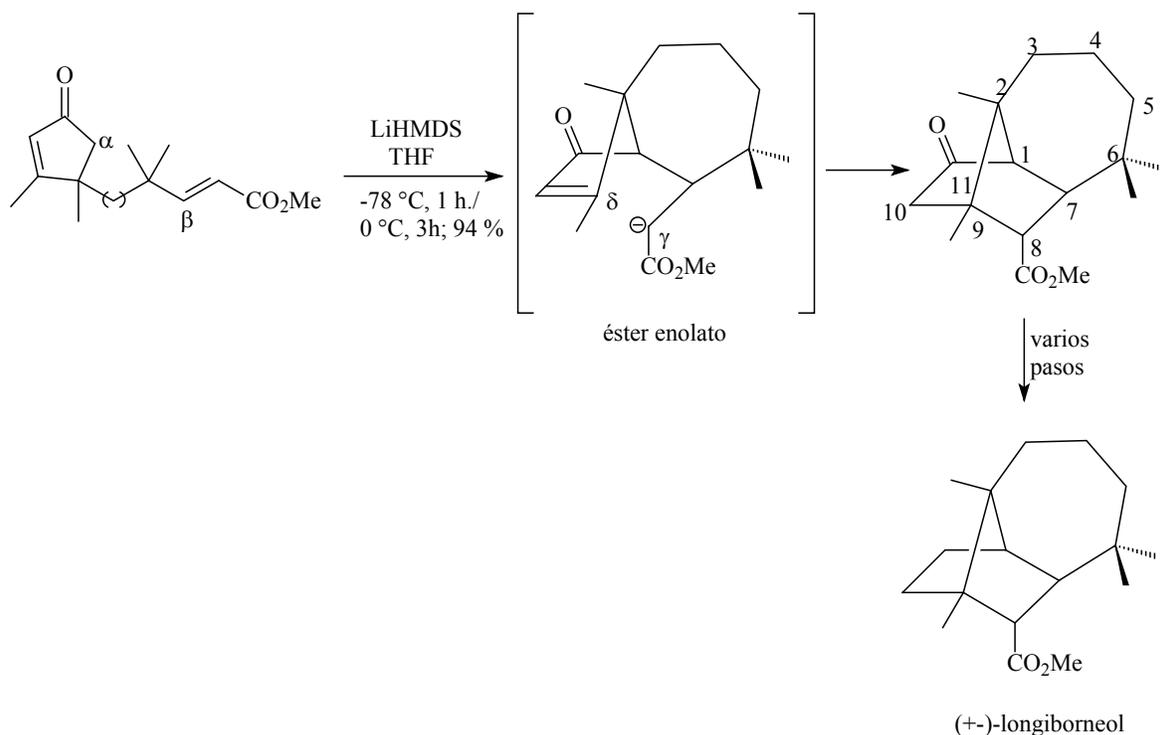


### Aplicaciones

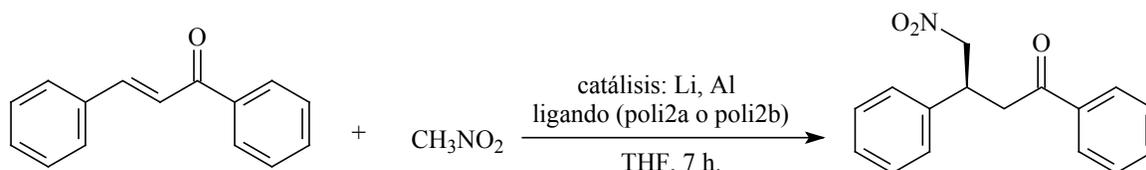
La adición de Michael es una poderosa reacción para la formación del enlace carbono-carbono y enlaces carbono-heteroátomo (adición hetero-Michael). Tanto la adición de

Michael como la adición hetero-Michael son extensamente usadas en reacciones intermoleculares e intramoleculares para dar productos, que representan importantes intermediarios para moléculas biológicamente activas. La adición de Michael de aminas a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados para dar  $\beta$ -aminocetonas, las cuales son atractivas como intermediarios para la síntesis de agentes anticancerígenos, antibióticos y otras drogas. La adición de Michael de un tiol a una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada da como resultado un enlace azufre-carbono, ésta es una reacción clave en la síntesis de compuestos biológicamente activos tales como el diltiacén un antagonista de calcio.<sup>7</sup>

La aplicación de la doble adición intramolecular de Michael en una ciclopentanona como compuesto precursor produce una eficiente y estereoselectiva construcción del compuesto 6,6,9-trimetil-8-metoxicarboniltriciclo[5.4.0.0<sup>2,9</sup>]undecan-11-ona durante la síntesis de (+)-longiborneol, también conocido como juniperol o macrocarpol. La reacción se llevó a cabo en condiciones severas y el máximo rendimiento es obtenido con LHMDS como base. La primera desprotonación tuvo lugar en el C $\alpha$ ; el resultado es un enolato que se añade al C $\beta$ , y el éster enolato (carga negativa localizada en C $\gamma$ ) se vuelve a añadir hacia la ciclopentanona en C $\delta$ .<sup>8</sup>



El monómero (R,R)3-aza-3(*p*-vinilbencil)1,5-difenil-1,5-dihidroxipentano cuando es polimerizado con estireno y divinilbenceno proporciona polímeros, sobre los cuales se incorpora litio y aluminio a través de una reacción con hidruro de litio y aluminio. El resultado son polímeros insolubles que contienen centros quirales activos de litio y aluminio que son bastante efectivos para una adición asimétrica a Michael de compuestos nitro, tioles y aminas. Los polímeros quirales como el poli2a y poli2b pueden ser usados en cromatografía en la separación de enantiómeros, así también como auxiliares quirales en catálisis de transferencia de fase, o como catalizadores quirales en hidrogenación, hidroformilación, alquilación, hidrosilación, epoxidación, y en la reacción de Diels-Alder.<sup>9</sup>



## Referencias

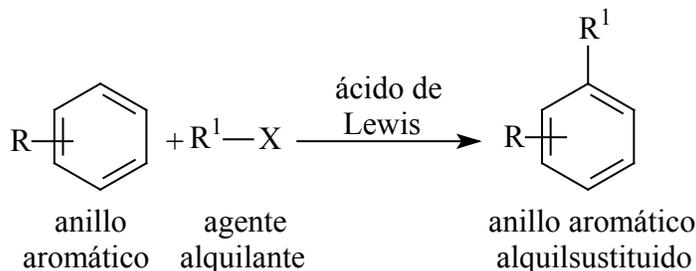
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2007, p. 1105.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 354.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 201.
- [4] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 286.
- [5] K. Tanaka. *Solvent-free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Matsuyama, 2003, p. 61.
- [6] J. Christoffers. *J. Chem., Perkin Trans*, (1997) **1**, 3141.
- [7] N. Karodia, X. Liu, P. Ludley, D. Pletsas, G. Stevenson, *Tetrahedron*, (2006) **62**, 11039.
- [8] K. Takasu, S. Mizutani, M. Noguchi, K. Makita, M. Ihara, *J. Org. Chem.*, (2000) **65**, 4112.
- [9] G. Sundararajan, N. Prabakaran, *Org. Lett.*, (2001) **3**, 389.

### Referencias Complementarias

- [10] S. Pelzer, T. Kauf, C. Wüllen, J. Christoffers, Catalysis of the Michael reaction by iron(III): calculations, mechanistic insights and experimental consequences, *J. Organomet. Chem.*, (2003) **684**, 308.
- [11] K. Oh, A rapid synthesis of the biotin core through a tandem Michael reaction, *Org. Lett.*, (2007) **9**, 2973.
- [12] J. Borowka, C. Wüllen, Computational studies on the copper(II) catalyzed Michael reaction, *J. Organomet. Chem.*, (2006) **691**, 4474.
- [13] J. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J. Deng, Y. Chen, Highly enantioselective Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, *Org. Lett.*, (2007) **9**, 413.
- [14] H. Masaki, J. Maeyama, K. Kamada, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, Total synthesis of (-)-dysiherbaine, *J. Am. Chem. Soc.*, (2000) **122**, 5216.

## Alquilación de Friedel-Crafts

La sustitución de sustratos aromáticos con varios agentes alquilantes (frecuentemente haluros de alquilo) en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis para generar productos aromáticos alquilsustituídos se conoce como reacción de alquilación de Friedel-Crafts.



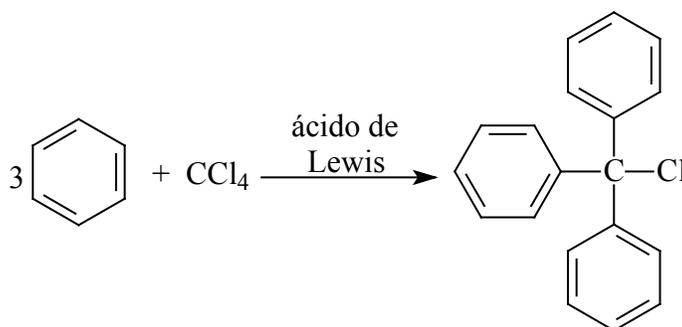
El anillo aromático al que se une la cadena lateral puede ser benceno o ciertos bencenos sustituidos, frecuentemente alquilbencenos (tolueno y xileno) y halobencenos (los halógenos son una excepción ya que siendo desactivantes orientan a *orto* y *para*). Así como sistemas anulares más complejos, como naftaleno o antraceno.

Los sustituyentes R del agente alquilante son CH<sub>3</sub>, grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios, en tanto que X puede ser flúor, cloro, bromo, yodo.

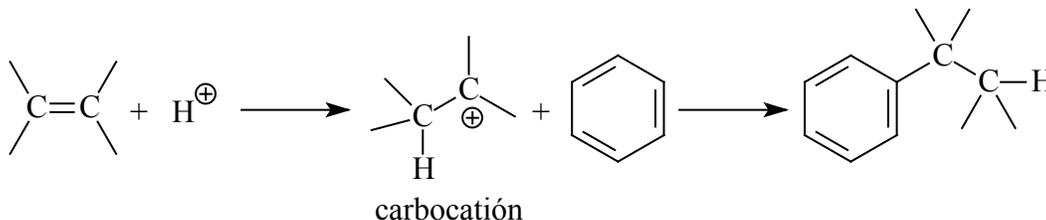
Cuando se utilizan haluros de alquilo como agentes alquilantes el orden de reactividad es el siguiente F > Cl > Br > I, esta tendencia se puede observar en reacciones con compuestos dihalogenados como FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl que reaccionan con el benceno en presencia de BCl<sub>3</sub> como catalizador para generar C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl.

La ramificación del grupo alquilo tiene una influencia importante, ya que un haluro de alquilo terciario es más reactivo, el orden de reactividad es el siguiente, terciario > bencilo > secundario > primario. Con los haluros de alquilo secundarios y terciarios, la adición de cloruro de aluminio conduce a la formación de carbocationes terciarios estables, que son atacados por el anillo aromático. Los grupos alquilo primarios y secundarios tienden a transponerse y por tanto se forma una mezcla de productos. De manera interesante, el cloruro de bencilo se convierte en difenilmetano en benceno a 130 °C con CO a 10 atm, así como en presencia de LiB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub> como catalizador.

Si el haluro de alquilo es polifuncional, es decir, con más de un mismo átomo de halógeno (di o trihaluros;  $RCHX_2$ ) o tiene un doble enlace además del halógeno (cloruro de vinilo;  $CH_2=CHCl$ ) cada uno reacciona con una molécula del sustrato aromático formando una variedad de productos porque no se puede detener la reacción, y la proporción del producto depende principalmente del tipo de catalizador utilizado. Por ejemplo, el diclorometano ( $CH_2Cl_2$ ) con el benceno no genera  $C_6H_5CH_2Cl$  sino difenilmetano ( $(C_6H_5)_2CH$ ), y el cloroformo da trifenilmetano. Sin embargo, la reacción de tetraclorometano con benceno se detiene con la formación de trifenil clorometano (cloruro de tritilo) porque la reacción presenta un impedimento estérico.

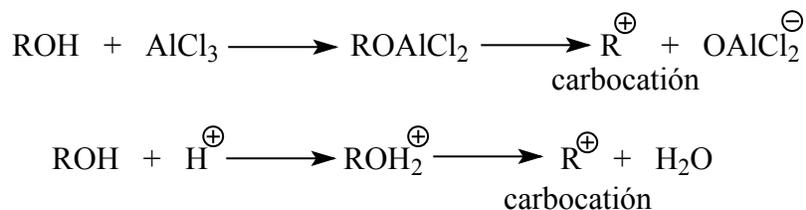


Además de haluros de alquilo como agentes alquilantes también se utilizan alquenos, alquinos, e incluso algunos alcanos y cicloalcanos, alcoholes, éteres, tioles, sulfatos, sulfonatos, aldehídos, cetonas y compuestos nitro alquilos que bajo las condiciones de reacción requieren de un catalizador para convertirse en carbocationes. Los ésteres no se utilizan con frecuencia debido a la competencia entre la alquilación y acilación pero se puede evitar con una adecuada selección del catalizador. Cuando el agente alquilante es un alqueno o un alquino, se necesita la adición de un catalizador, o un cocatalizador (normalmente una sustancia que libera protones tales como una molécula de agua, un alcohol o un ácido prótico, especialmente  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$  y  $HF$  ó un ácido de Lewis como el  $BF_3$  y  $AlCl_3$ ) para que ocurra la reacción. El doble enlace carbono-carbono del alqueno se protona de acuerdo a la regla de Markonikof, para generar un carbocación que reacciona con el benceno para generar productos aromáticos alquilados. Esta reacción se puede llevar a cabo en líquidos iónicos utilizando  $Sc(OTf)_3$  como catalizador.



Actualmente se han desarrollado diversos métodos con alquenos y alquinos como sustratos alquilantes tales como la reacción de 4-metoxifenol con isobutileno por electrolisis con LiClO<sub>4</sub> en nitrometano y ácido acético como disolvente.<sup>11</sup> La reacción de acetileno con 2 moles de un compuesto aromático para generar 1,1-diariletanos y con fenilacetileno para generar 1,1-diariletanos con Sc(OTf)<sub>3</sub> como catalizador.<sup>12</sup>

Los alcoholes son más activos que los haluros de alquilo y se pueden convertir en especies reactivas por reacción con un ácido de Lewis, por ejemplo el AlCl<sub>3</sub> ó por protonación (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y HF) y subsecuente pérdida de H<sub>2</sub>O para generar el carbocación.



La ciclización intramolecular del alcohol alílico con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> produce derivados de indenos.

Los catalizadores más empleados, son el cloruro de aluminio (AlCl<sub>3</sub>) y el trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub>) para alquilación con haluros de alquilo. Independientemente del agente alquilante que se utilice se requiere de un catalizador, los mas usados en las reacciones de Friedel-Crafts incluyen los ácidos de Lewis en el siguiente orden de reactividad AlBr<sub>3</sub> > AlCl<sub>3</sub> > GaCl<sub>3</sub> > FeCl<sub>3</sub> > SbCl<sub>5</sub> > ZnCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub> > BBr<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, SbCl<sub>3</sub>; pero el orden de reactividad depende del sustrato, reactivo y condiciones de reacción. El SbF<sub>5</sub> y MoCl<sub>5</sub> son catalizadores muy activos, InCl<sub>3</sub>, InBr<sub>3</sub>, SbCl<sub>4</sub> son moderadamente activos y TiCl<sub>4</sub>, TiBr<sub>4</sub>, FeCl<sub>2</sub> son catalizadores leves. También se utilizan ZnCl<sub>2</sub>, BeCl<sub>2</sub>, BiCl<sub>3</sub>, CdCl<sub>2</sub>, CO,<sup>13</sup>

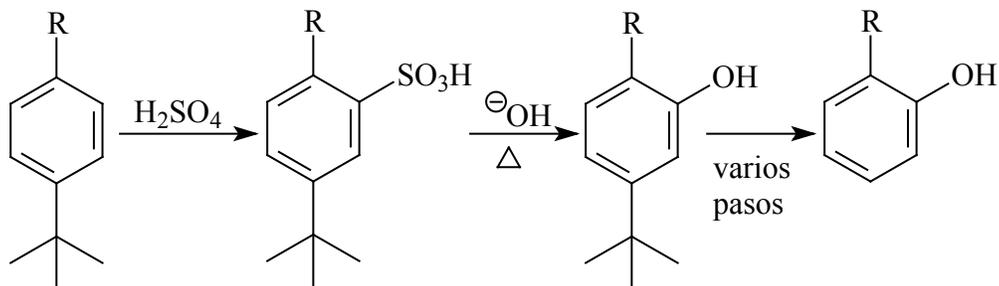
trihaluros de lantanos y haluros de alquilaluminio ( $AlRX_2$ ). Otros catalizadores eficientes son los trialquilos de aluminio (por ejemplo,  $AlR_3$ ) y alcóxidos [ $Al(OC_6H_5)_3$ ]; óxidos de ácidos y sulfuros; zeolitas modificadas; resinas de intercambio catiónico de ácidos (por ejemplo, Domex 50); ácidos de Brønsted (tales como HF,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ ) para alcoholes u olefinas; superácidos de Brønsted y Lewis (como el  $HF \cdot SbF_5$ ,  $HSO_3F \cdot SbF_5$ ); arcillas con soporte en haluros metálicos, así como enzimas.

Los mesilatos de alquilo sufren la reacción de alquilación con anillos de benceno en presencia de  $Sc(OTf)_3$ . Acetatos alílicos sufren alquilación con  $Mo(CO)_6$  y cloruros alílicos reaccionan en presencia de  $ZnCl_2/SiO_2$ . La arcilla montmorillonita (K10) es un medio efectivo para las reacciones de alquilación. El Nafion-H, una resina súper ácida (ácido perfluoro sulfónico) es un excelente catalizador para la alquilación en fase gaseosa con haluros de alquilo, alcoholes o alquenos.

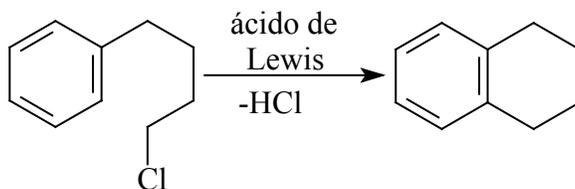
Otro catalizador para la alquilación de Friedel-Crafts asimétrica de compuestos indol y sus derivados con nitroalquenos es el complejo Zn-(II)-bisoxazolina para generar indoles nitroalquilados con excelentes rendimientos.<sup>14</sup>

La orientación *orto* o *para* de la sustitución en los productos depende del catalizador empleado. Se puede obtener una considerable cantidad de derivados metálicos bajo condiciones severas (por ejemplo, con  $AlCl_3$  a altas temperaturas).

A diferencia de la acilación de Friedel-Crafts, la alquilación es una reacción reversible. Esta característica se puede utilizar para la síntesis regioselectiva de derivados aromáticos sustituidos. El grupo *t*-butilo se puede utilizar como un grupo protector voluminoso, el cual bloquea las posiciones *orto* con respecto a él debido al efecto estérico, que se puede eliminar posteriormente. En el siguiente ejemplo, se sintetiza un fenol sustituido en la posición *orto*; en ausencia del grupo *t*-butilo en posición *para* hacia el sustituyente R, la reactividad con respecto a la introducción del segundo sustituyente genera una mezcla de productos *orto* y *para* sustituidos. El grupo *t*-butilo bloquea la posición *para*, por lo que la sulfonación ocurre únicamente en *orto* con respecto a R. Después de la conversión del ácido sulfónico en el fenol, y la eliminación del grupo *t*-butilo se obtiene el fenol *orto*-sustituido deseado.

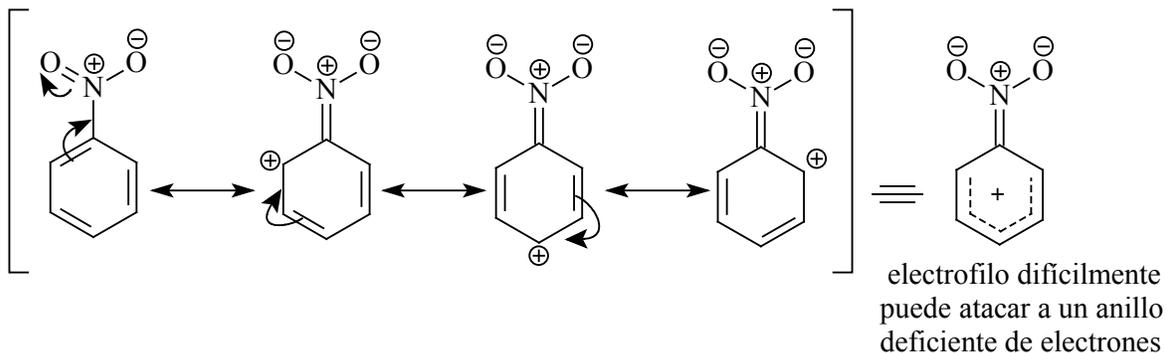


La reacción de alquilación de Friedel-Crafts intramolecular también es útil sintéticamente, especialmente para el cierre de anillos de 4, 5 y 6 miembros, por ejemplo, la síntesis de tetralina.



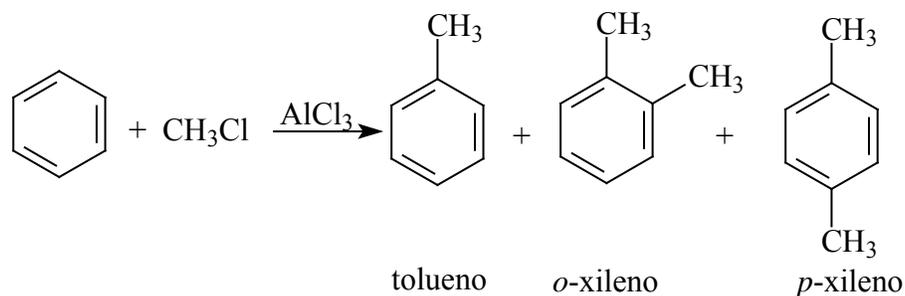
Algunas de las desventajas de esta reacción son las siguientes.

Únicamente se pueden utilizar sustratos ricos en electrones (normalmente sustituyentes alquilo) en el anillo aromático, ya que la reacción no ocurre cuando están presentes en el anillo aromático grupos que sustraen fuertemente electrones y orienten a meta ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}_3$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COR}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{COOR}$ ,  $\text{COCl}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CN}$ ) porque provocan que el anillo aromático no tenga los electrones necesarios como para sufrir una reacción de Friedel-Crafts o cuando el anillo aromático tiene un grupo amino ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{NR}_2$ ), debido en parte a que el nitrógeno, fuertemente básico, fija el ácido de Lewis necesario para la ionización del haluro de alquilo transformándose en grupos que retiran electrones de manera eficiente.



Debido a la baja reactividad del halógeno unido a un anillo aromático, no pueden emplearse los haluros de arilo y de vinilo como el componente haluro, además de que no forman carbocationes con facilidad.

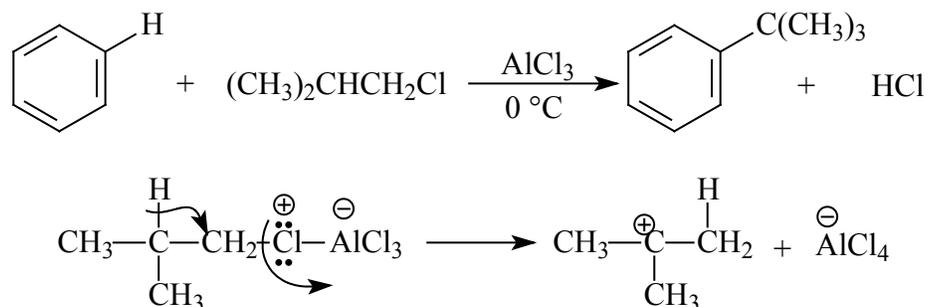
Los grupos alquilo son grupos que liberan electrones y una vez que uno de ellos se introduce en el anillo aromático lo activa para una sustitución posterior, porque el anillo aromático del alquilbenceno se vuelve más reactivo que el benceno y con frecuencia ocurre una polialquilación generando compuestos di o tri alquilbencenos, sin embargo este problema no solo se debe a una diferencia de reactividad, sino que los alquilbencenos son preferentemente solubles en la capa del catalizador, donde la reacción se lleva a cabo. Este factor se puede eliminar con el uso de un disolvente adecuado, por altas temperaturas o incremento de la velocidad.



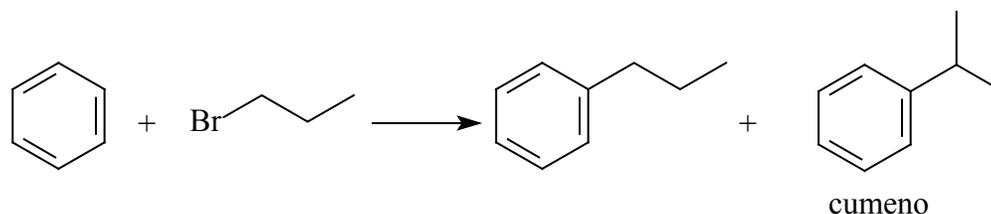
Los catalizadores y agentes alquilantes que son demasiado reactivos pueden degradar al sustrato; los anillos aromáticos con grupos nucleofílicos (OH, OR) se coordinan con el catalizador ácido de Lewis y se desactiva la reacción, sin embargo el fenol sufre la reacción de Friedel-Crafts con una orientación *orto* y *para*, la reacción es inadecuada para derivados de anilina.

Otra desventaja de esta reacción es el uso de haluros de alquilo primarios debido a la transposición característica de las reacciones de carbocationes, ya que un carbocatión menos estable (1°) se traspone a otro más estable (2° ó 3°) por medio de un desplazamiento 1,2 bajo las condiciones de reacción. Esto conduce al aislamiento de alquilbencenos conteniendo grupos alquilo transpuestos, que en ocasiones son el único producto generado, de tal forma que se obtienen alquilbencenos distintos a los esperados. Por ejemplo, la

alquilación utilizando cloruro de isobutilo (un haluro primario) conduce sólo a *t*-butilbenceno, aquí, el electrófilo debe ser el catión *t*-butilo formado por una migración de hidruro que induce a la ionización del enlace carbono-cloro.

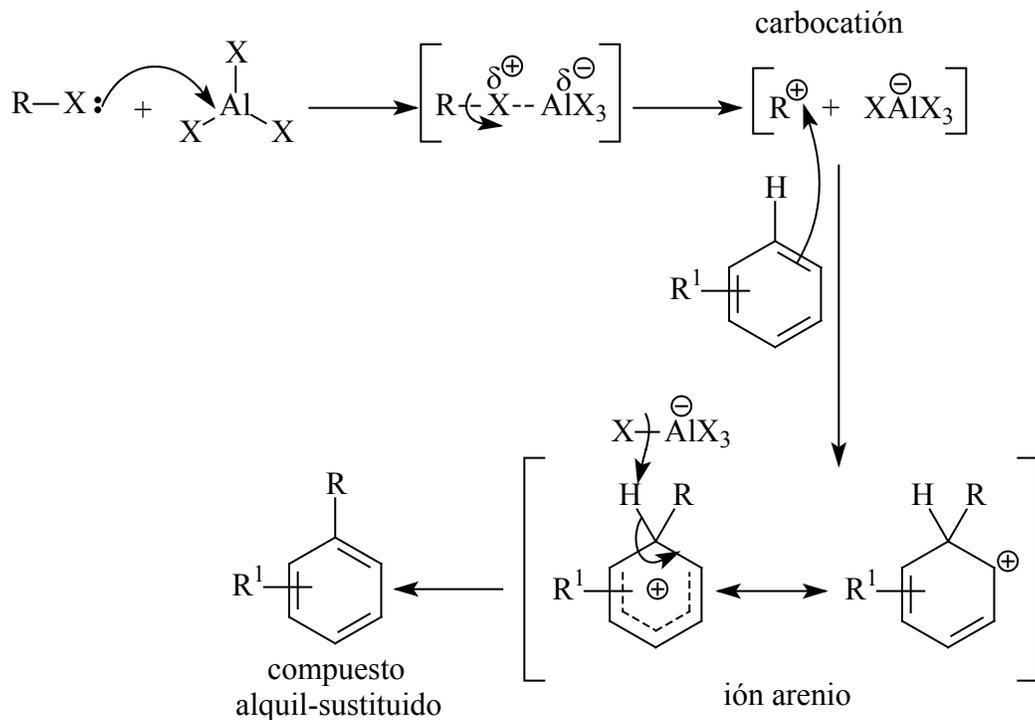


Esto no sólo ocurre con la transposición de carbocationes sino también por migración del sustituyente alquilo a través del anillo aromático, por ejemplo la transposición de Jacobsen<sup>15</sup>. Cuando reacciona el benceno con 1-bromopropano se obtiene como producto principal el cumeno y no el *n*-propilbenceno que es el producto esperado.

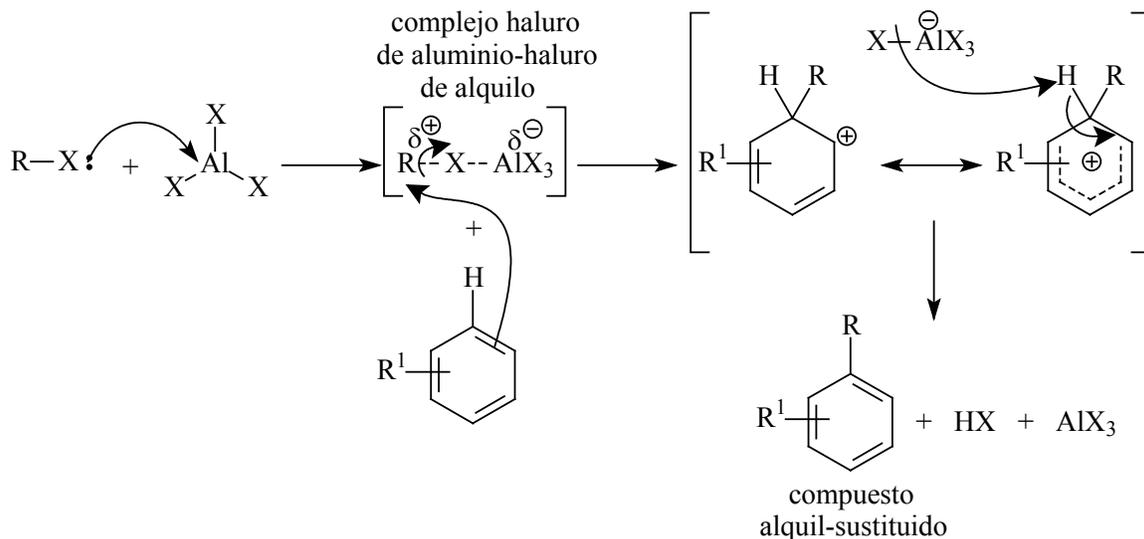


### Mecanismo de reacción

El primer paso del mecanismo de reacción consiste en el ataque nucleofílico del haluro de alquilo terciario o secundario hacia el haluro de aluminio para generar un complejo que a su vez sufre una ruptura del enlace carbono-halógeno para producir el carbocatión correspondiente. A continuación, el carbocatión se comporta como electrófilo y es atacado por los electrones  $\pi$  del anillo del benceno, formando un enlace carbono-carbono dando lugar a un ión arenio estabilizado por resonancia. Este último, pierde entonces un protón para regenerar el compuesto aromático alquil-sustituido.



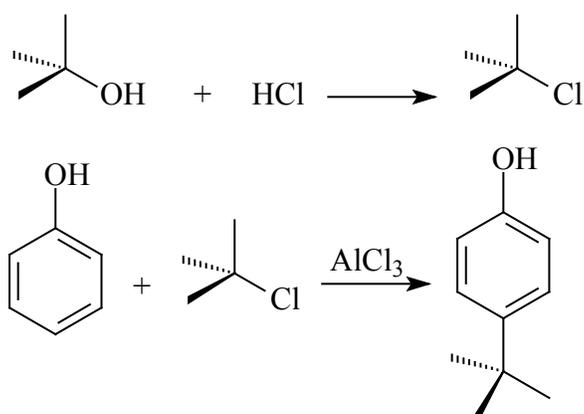
Los haluros de alquilo primarios no forman carbocationes cuando se tratan con un haluro de aluminio, pero alquilan al benceno bajo las condiciones de reacción.



El primer paso de la alquilación de Friedel-Crafts es la coordinación entre el ácido de Lewis y el haluro de alquilo lo cual aumenta la electrofilicidad del agente alquilante (por

ejemplo, el haluro de metilo o etilo) para generar un complejo de adición polar, estos complejos contienen un enlace carbono-halógeno altamente polarizados (el grado de polarización en este complejo depende de la ramificación del grupo alquilo y se observa casi la total disociación en el caso de compuestos terciarios y bencílicos) y que actúan como electrófilos que reaccionan con el benceno, ya que por si mismos son insuficientemente electrófilos para reaccionar con el benceno.

### Experimental

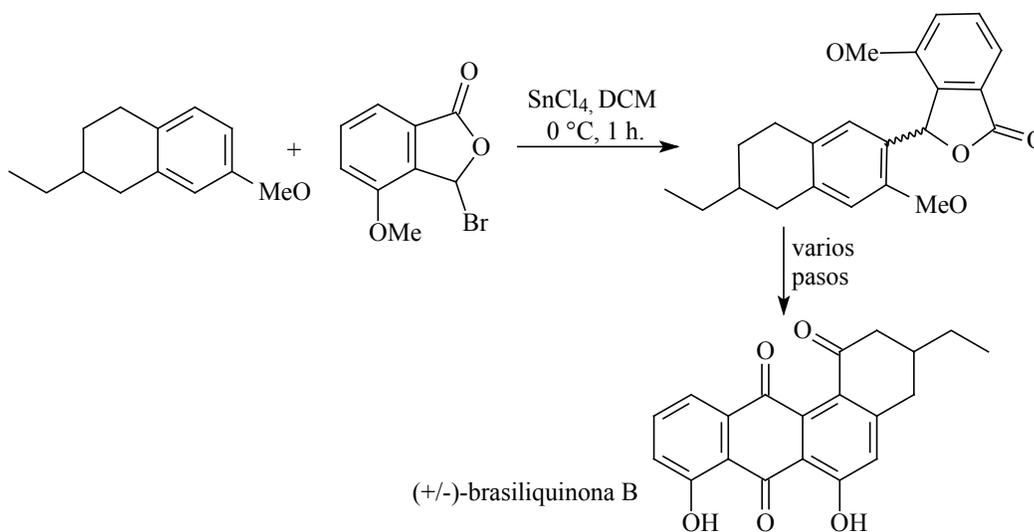


**Síntesis de *p-t*-butilfenol:** Para la preparación de cloruro de *t*-butilo se mezclan 12 mL de *t*-butanol con 36 mL de ácido clorhídrico concentrado, agregar 4 g de cloruro de calcio y agitar durante 20 minutos. Transferir a un embudo de separación y dejar reposar hasta que la reacción se separe en dos fases. A continuación separar la fase acuosa y lavar 2 veces el cloruro de *t*-butilo con 5 mL de agua cada vez. Transferir el cloruro de *t*-butilo a un matraz y secar con cloruro de calcio anhidro, por ultimo decantar el producto a una probeta seca. Posteriormente mezclar 2.3 g (24.4 mmol) de fenol con 3.3 mL de cloruro de *t*-butilo en un matraz Erlenmeyer de 125 mL (seco) y agitar hasta la disolución del fenol. Sumergir el matraz en un baño de hielo y agregar en pequeñas porciones 0.25 g (1.8 mmol) de cloruro de aluminio anhidro. Agitar el matraz, para iniciar la reacción se calienta en baño de agua (40-45 °C), Se observa un desprendimiento de HCl gaseoso; iniciada la reacción se controla enfriando, cuidando de que ésta sea moderada, se completa cuando se solidifica y cesa la formación de HCl, esto sucede en 30 minutos. Después, al sólido formado se le agregan 25

mL de agua fría y se pulveriza. Filtrar al vacío y secar durante 5 minutos, transferir a un vaso de precipitados y recrystalizar con éter de petróleo. Para obtener 3.67 g (2.44 mmol) del producto.<sup>9</sup>

### Aplicaciones

(+/-)-brasiliquinona B comúnmente conocida como anguciclina, son compuestos antivirales y antibióticos activos contra células tumorales resistentes a múltiples medicamentos. La síntesis inicia a partir de 7-metoxi-1-tetralona la cual es convertida por alquilación, seguida por reducción del grupo carbonilo en 2-etil-7-metoxitetralina este compuesto es sometido a la reacción de Friedel-Crafts con 3-bromo-4-metoxifalida en presencia de tetracloruro de estaño y diclorometano para generar la lactona que representa un intermediario clave para esta síntesis.<sup>16, 17</sup>



### Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 705.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 64.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 120.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 178.
- [5] F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, D.F., 2000, p. 450.

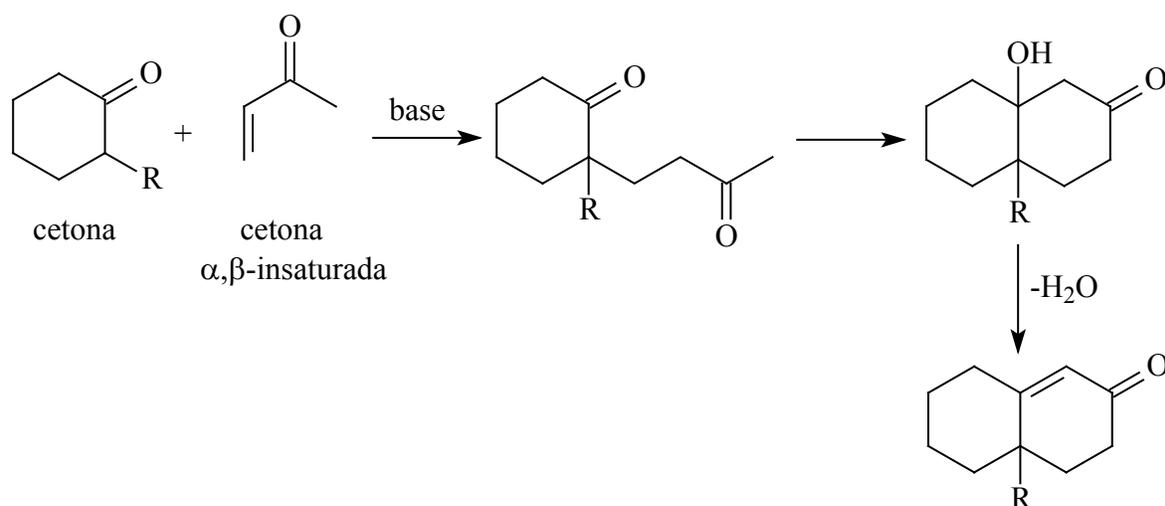
- [6] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 241.
- [7] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 572.
- [8] M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Organic Chemistry*, 3<sup>ra</sup> ed., Jones & Bartlett Publishers, Sudbury, 2004, p. 528.
- [9] J. G. A. Zárraga, C. G. Manrique, I. C. G. García, *Química Orgánica: Experimentos con un Enfoque Ecológico*, UNAM Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial, D.F. 2001, p. 210.
- [10] M. Mehta, B. Mehta, *Organic Chemistry*, PHI Learning Pvt. Ltd, 2004, p. 305.
- [11] Y. Shen, M. Atobe, T. Fuchigami, *Org. Lett.*, (2004) **6**, 2441.
- [12] T. Tsuchimoto, T. Maeda, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Chem. Commun.*, (2000) 1573.
- [13] S. Ogoshi, H. Nakashima, K. Shimonaka, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.*, (2001) **123**, 8626.
- [14] Y. Jia, S. Zhu, Y. Yang, Q. Zhou, *J. Org. Chem.*, (2006) **71**, 75.
- [15] O. Jacobsen, *Ber*, (1886) **19**, 1209.
- [16] M. L. Patil, H. B. Borate, D. E. Ponde, V. H. Deshpande, *Tetrahedron*, (2002) **58**, 6615
- [17] M. L. Patil, H. B. Borate, D. E. Ponde, B. M. Bhawal, V. H. Deshpande, *Tetrahedron Lett.*, (1999) **40**, 4437.

### Referencias Complementarias

- [18] M. Bandini, A. Melloni, A. Umami-Ronchi, New catalytic approaches in the stereoselective Friedel–Crafts alkylation reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2004) **43**, 550.
- [19] M. Sefkow, J. Buchs, Uncatalyzed Friedel–Crafts alkylation of aromatic compounds through reactive benzyl cations generated from N-sulfamoylcarbamates, *Org. Lett.*, (2003) **5**, 193.
- [20] Y. H. Liu, Q. S. Liu, Z. H. Zhang, An efficient Friedel–Crafts alkylation of nitrogen heterocycles catalyzed by antimony trichloride/montmorillonite K-10, *Tetrahedron Lett.*, (2009) **50**, 916.
- [21] A. Z. Halimehjani, F. Aryanasab, M. R. Saidi, Catalyst-free Friedel–Crafts alkylation of naphthols with nitrostyrenes in the presence of water, *Tetrahedron Lett.*, (2009) **50**, 1441.
- [22] C. E. Song, E. J. Roh, W. H. Shim, J. H. Choi, Scandium(III) triflate immobilised in ionic liquids: a novel and recyclable catalytic system for Friedel–Crafts alkylation of aromatic compounds with alkenes, *Chem. Commun.*, (2000) 1695.
- [23] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, New strategies in organic catalysis: The first enantioselective organocatalytic Friedel–Crafts alkylation, *J. Am. Chem. Soc.*, (2001) **123**, 4370.

## Anillación de Robinson

La reacción de anillación de Robinson es un proceso donde se combina la reacción de adición de Michael con una reacción aldólica intramolecular. Se efectúa entre una cetona que actúa como donadora nucleofílica (por ejemplo;  $\beta$ -cetoéster, enamina,  $\beta$ -dicetona) y una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada como aceptor, que da lugar a anillos de 6 miembros, es decir, derivados de ciclohexenonas. Sin embargo, las enonas acíclicas y cetonas cíclicas proporcionan enonas bicíclicas, mientras que enonas cíclicas y cetonas cíclicas producen enonas policíclicas fusionados a seis miembros.



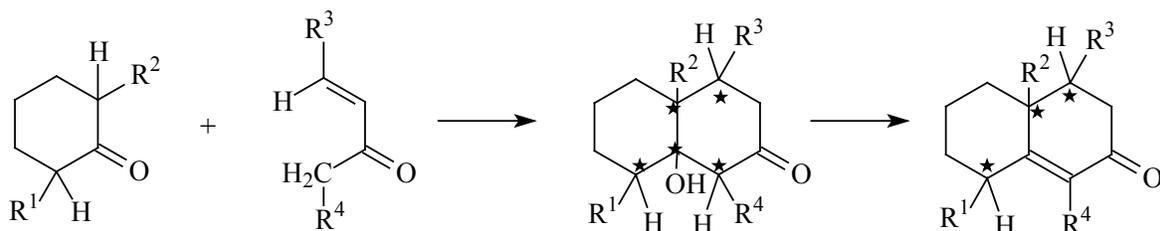
La reacción de anillación de Robinson puede ser catalizada tanto en medio ácido como básico, sin embargo, predominantemente la reacción se lleva a cabo bajo condiciones básicas.

En los compuestos  $\beta$ -cetoéster, el grupo éster estabiliza al enolato, pero no es muy electrofílico. En este ejemplo la base es KOMe para la adición conjugada y una base débil para la reacción aldólica.

Por otro lado las enaminas son buenos equivalentes enol para la reacción de anillación de Robinson, ya que en caso de que el componente enol sea un aldehído no se lleva a cabo este método, por lo que las enaminas o ésteres silil enol son la mejor opción. Las enaminas son excelentes componentes nucleofílicos y el ión iminio se forma a través de la adición

conjugada proveniente del componente electrofilico en una reacción de ciclización. Una hidrólisis catalizada en medio ácido de  $\beta$ -aminocetonas libera la amina que es usada para formar la enamina para el producto ciclohexanona.

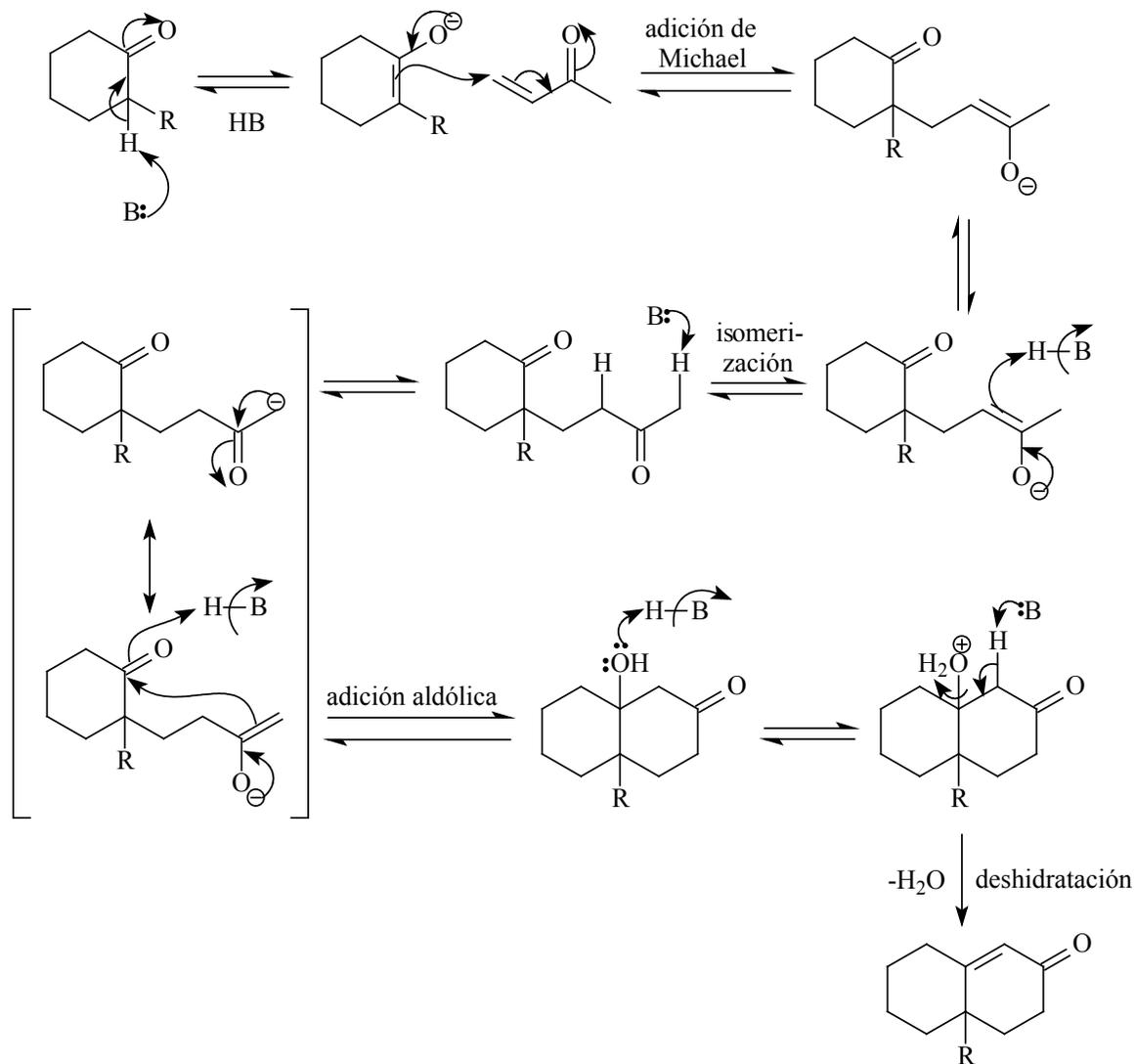
Desde un punto de vista estereoquímico, la anillación de Robinson es una reacción compleja, puesto que la configuración de cinco centros estereogénicos en un carbono  $sp^3$  está influenciado durante la formación del producto inicial de la anillación; la subsecuente deshidratación disminuye el número de centros estereogénicos a tres.



También ha sido factible realizar este tipo de reacción con dióxido de carbono ( $CO_2$ ) en presencia de  $MgO$ , así como con prolina como base.

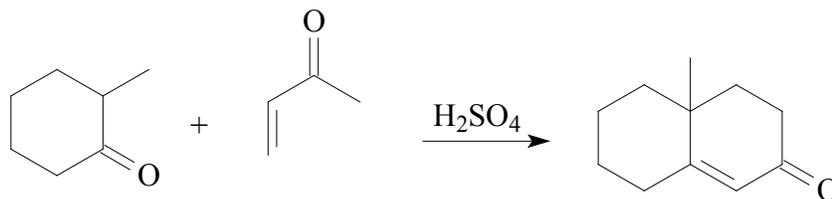
### Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción consta de tres etapas donde ocurre tanto una reacción de Michael como una condensación aldólica intramolecular y una deshidratación. Por lo tanto, la primera etapa es la formación del anión enolato por la acción de la base al extraer un hidrógeno  $\alpha$  de la ciclohexanona, que posteriormente se adiciona en sentido conjugado al carbono  $\beta$  de la cetona (metilvinilcetona es el aceptor de Michael más utilizado), para formar un nuevo enlace carbono-carbono y generar un ión enolato que se protona y se transforma en la cetona correspondiente, nuevamente la base separa un protón y da lugar a un segundo ión enolato lleva a cabo una reacción aldólica intramolecular mediante el ataque al segundo grupo carbonilo para formar un segundo enlace carbono-carbono, produciendo una  $\beta$ -hidroxicetona cíclica. En la tercera etapa el grupo alcóxido se protona para ser eliminado en forma de agua, por el tratamiento adicional con base o ácido. Finalmente se obtiene una enona como producto de reacción.



### Experimental

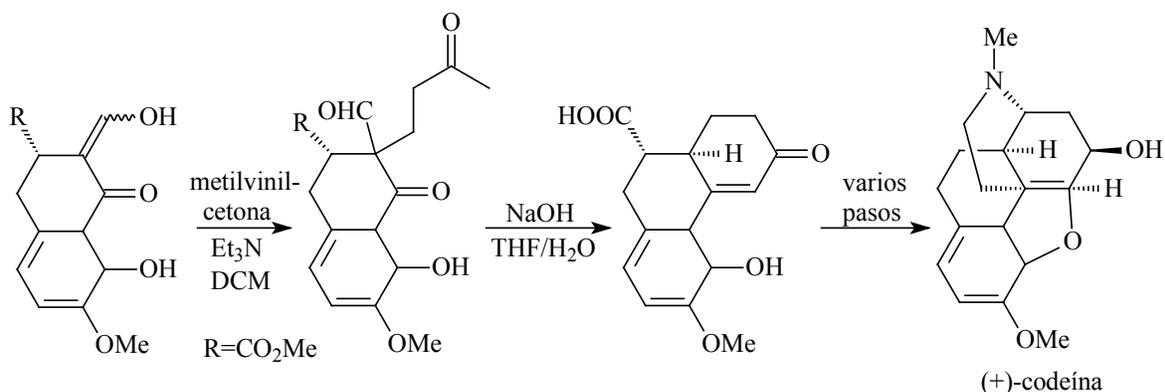
**Síntesis de Δ<sup>10</sup>-10-metiloctalin-2-ona:** Mezclar 45 g (500 mmol) de 2-metilciclohexanona, 36 g (500 mmol) de 3-buten-2-ona y 0.3 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 100 mL de benceno. Colocar la mezcla a reflujo durante 16 horas. Posteriormente diluir la mezcla con 100 mL de hexano. Después lavar con KOH al 5 %. Por último, secar evaporando el disolvente y destilar para dar 32.8 g (200 mmol) del producto.<sup>3</sup>



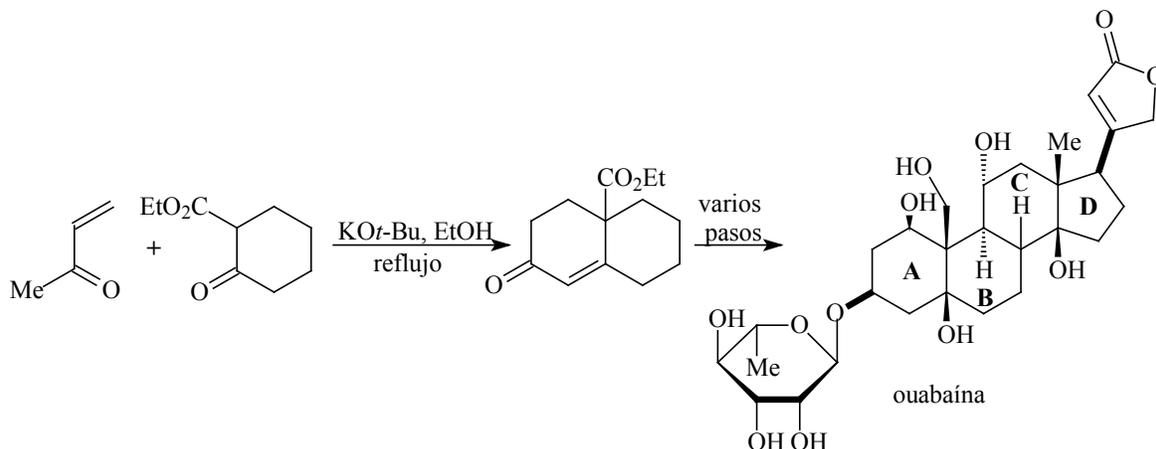
## Aplicaciones

Los productos de la reacción de anillación de Robinson son importantes intermediarios para la síntesis de sistemas policíclicos, incluyendo esteroides (en la formación de los anillos A y B del sistema) y otros productos naturales con ciclos de seis miembros como los terpenos. Los productos de origen natural existen como un único enantiómero al igual que los productos de esta reacción.

La codeína (DCI) o metilmorfina es un alcaloide que se encuentra de forma natural en el opio, además es un compuesto que se metaboliza en hígado dando morfina que por su baja velocidad de transformación, su efecto terapéutico es mucho menos potente y con pequeños efectos sedantes. Es útil para aliviar dolores moderados y tiene mucho menor riesgo que la morfina de provocar dependencia o efectos tóxicos. La (+)-codeína se puede sintetizar a través de la intervención de varias reacciones entre las cuales la anillación de Robinson sirve para obtener fenantrenona que es el precursor del derivado sustituto tetralona. Usualmente, el aislamiento del aducto de Michael permite la reacción aldol intramolecular y ayuda a obtener un elevado rendimiento del producto de anillación.<sup>6</sup>



La reacción de anillación de Robinson es importante para formar los anillos A-B de algunos esteroides como es el caso de ouabaína que se encuentra en las semillas de plantas africanas *Srophanthus gratus* y *Acokanthera ouabaio*. Dentro de sus funciones biológicas implica la inhibición de la bomba de sodio en la membrana plasmática, así como en la insuficiencia cardíaca congestiva y en la fibrilación auricular.<sup>8</sup>



## Referencias

- [1] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 240.
- [2] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 384.
- [3] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 321.
- [4] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 503.
- [5] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 761.
- [6] J. D. White, P. Hrnčiar, F. Stappenbeck, *J. Org. Chem.*, (1999) **64**, 7871.
- [7] H. Kawanami, Y. Ikushima, *Tetrahedron Lett.*, (2004) **45**, 5147.
- [8] M. E. Jung, G. Piizzi, *Org. Lett.*, (2003) **5**, 137.

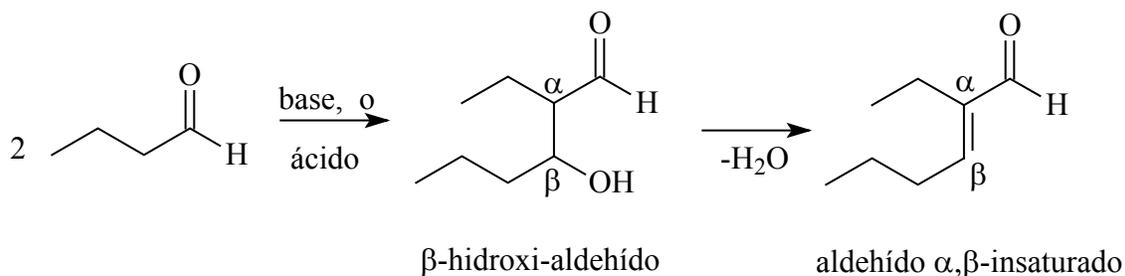
## Referencias Complementarias

- [9] H. Liu, T. W. Ly, C. L. Tai, J. D. Wu, J. K. Liang, J. C. Guo, N. W. Tseng, K. S. Shia, A modified Robinson annulation process to  $\alpha,\alpha$ -disubstituted- $\beta,\gamma$ -unsaturated cyclohexanone system. Application to the total synthesis of nanaimoal, *Tetrahedron*, (2003) **59**, 1209.
- [10] D. Rajagopal, R. Narayanan, S. Swaminathan. Asymmetric one-pot Robinson annulations, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 4887.

- [11] M. E. Jung, A. Maderna. Synthesis of bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ones via a tandem intermolecular Michael addition intramolecular aldol process (a bridged Robinson annulation) *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 5057.
- [12] A. J. Frontier, S. Raghavan, S. J. Danishefsky, A highly stereoselective total synthesis of hispidospermidin: Derivation of a pharmacophore model, *J. Am. Chem. Soc.*, (2000) **122**, 6151.
- [13] P. Li, J. N. Payette, H. Yamamoto, Enantioselective route to platensimycin: An intramolecular Robinson annulation approach, *J. Am. Chem. Soc.*, (2007) **129**, 9534.
- [14] B. Shi, N. A. Hawryluk, B. B. Snider, Formal synthesis of ((+/-)-Guanacastepene A, *J. Org. Chem.*, (2003) **68**, 1030.

## Condensación aldólica

La reacción consiste en exponer un aldehído, o una cetona, a un medio ácido o básico para dar lugar al compuesto  $\beta$ -hidroxicarbonílico correspondiente, el cual bajo ciertas condiciones, principalmente aumento de temperatura, sufre una reacción de deshidratación para formar un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.

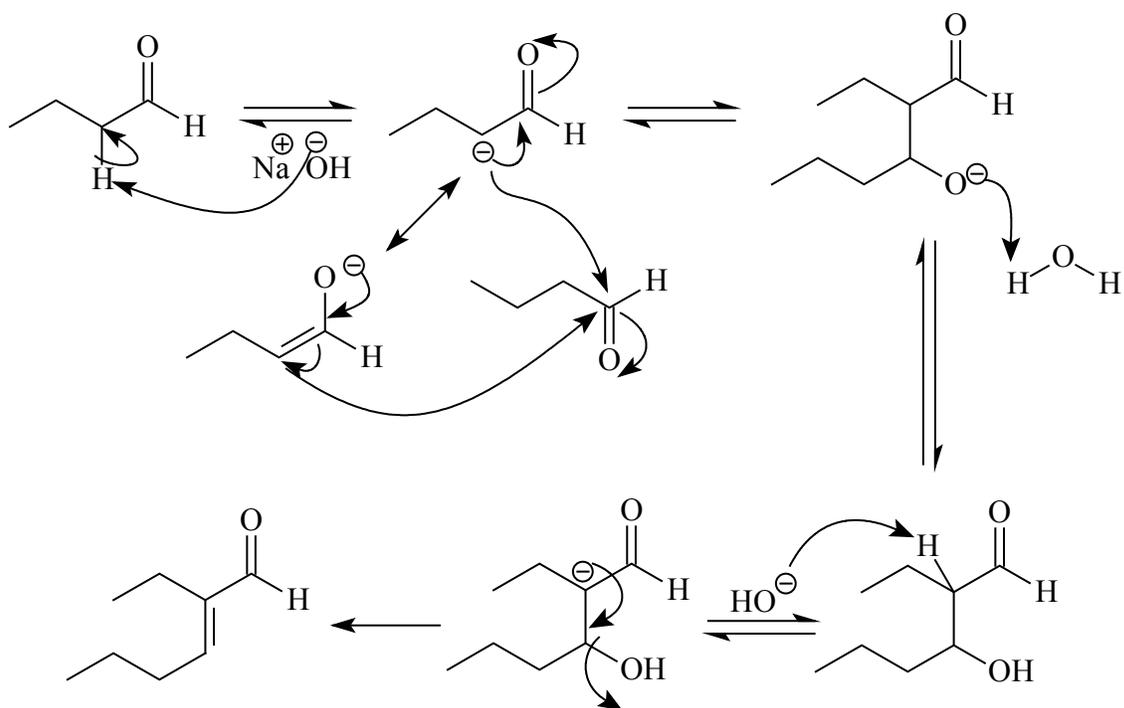


A la formación del compuesto  $\beta$ -hidroxicarbonílico se le conoce como reacción aldol debido a que tiene los grupos funcionales aldehído (ald) y alcohol (ol), enseguida ocurre la reacción de deshidratación para formar el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado, en este caso al proceso completo que implica las dos reacciones aldol-deshidratación se le llama Condensación aldólica. Ambas reacciones son reversibles por lo que las condiciones experimentales deben favorecer el equilibrio hacia la formación del producto deseado. Esta reacción implica la formación de un nuevo enlace carbono-carbono, el cual une dos moléculas de aldehído o de cetona. La reacción se efectúa a través de catálisis ácida o básica, siendo esta última la más común.

### Mecanismo en medio básico

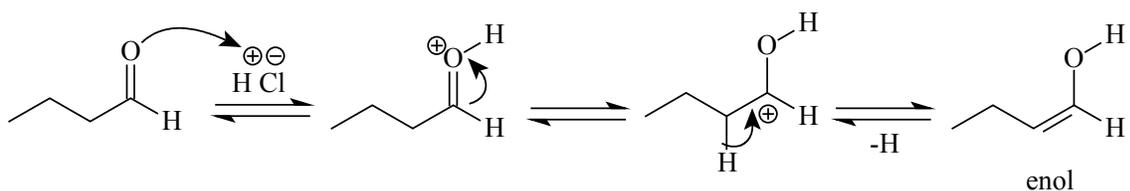
Frecuentemente la reacción se realiza empleando como bases NaOH, KOH, NaOEt, cuya función es separar el protón ácido de la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo para formar un carbanión el cual está en resonancia con el enolato correspondiente. Cualquiera de estas especies ataca el grupo carbonilo de una segunda molécula de aldehído el cual atrapa un protón proveniente del disolvente. Si el compuesto  $\beta$ -hidroxicarbonílico aún contiene un protón ácido, la base nuevamente puede separarlo y el carbanión formado genera un doble

enlace provocando la salida del grupo OH dando lugar al producto carbonílico- $\alpha,\beta$ -insaturado.

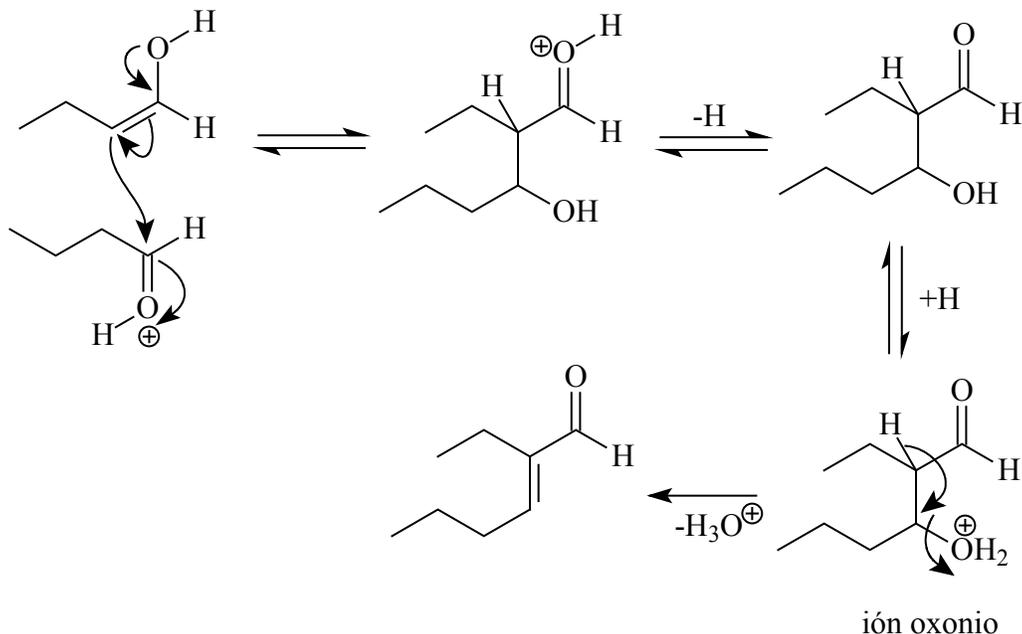


### Mecanismo en medio ácido

Cuando el aldehído o cetona se pone en presencia de HCl ó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el grupo carbonilo se protona y conduce a la formación del enol, como se muestra enseguida.



Esta especie ataca el grupo carbonilo protonado de una segunda molécula generando una especie en donde ocurre un equilibrio ácido-base, el protón unido al grupo carbonilo migra a la función alcohol dando un intermediario ión oxonio, el cual finalmente sufre la eliminación de una molécula de agua para dar el producto  $\alpha,\beta$ -insaturado.

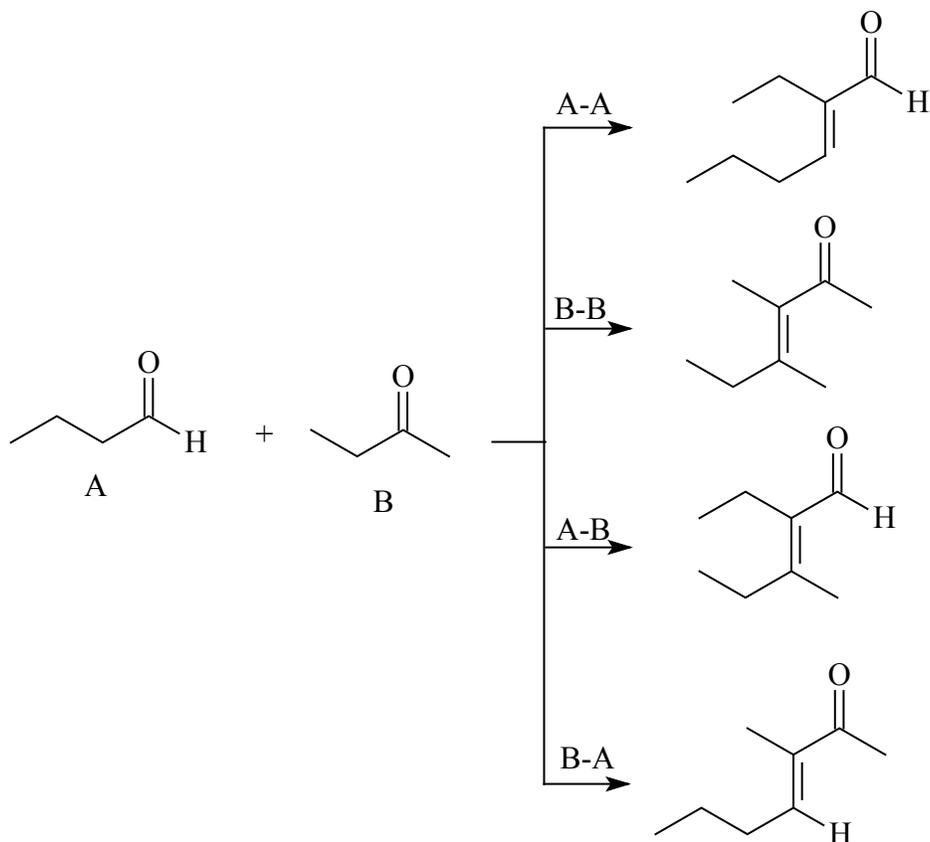


La condensación aldólica cruzada puede efectuarse de acuerdo con las combinaciones siguientes de aldehídos o cetonas.

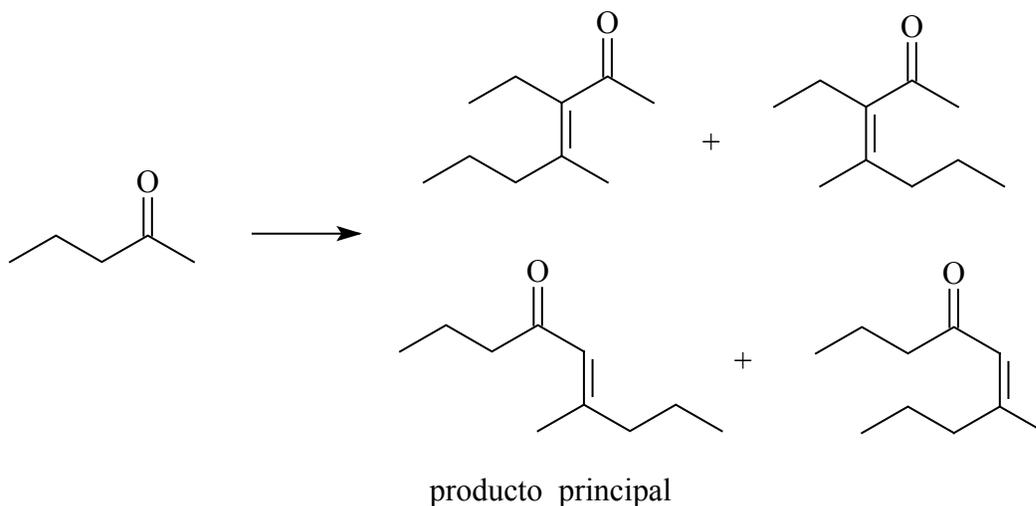
- a) Reacción entre dos moléculas del mismo aldehído.
- b) Reacción entre dos moléculas de la misma cetona.
- c) Reacción entre dos moléculas de aldehídos diferentes.
- d) Reacción entre dos moléculas de cetonas diferentes.
- e) Reacción entre dos moléculas una de aldehído y otra de cetona.

La reacción aldólica entre dos moléculas del mismo aldehído frecuentemente ocurre con éxito, el equilibrio se desplaza a la derecha, sin embargo en el caso de una cetona el equilibrio se encuentra desplazado a la izquierda y para desplazar el equilibrio hacia la formación del producto se requiere del empleo de un extractor Soxhlet.

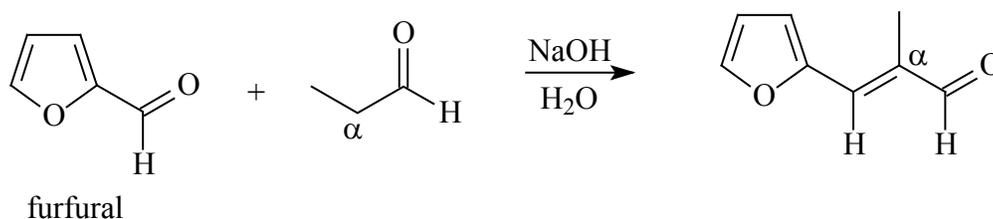
Cuando la reacción se realiza con dos moléculas de aldehído o cetona diferentes (c y d) o con la combinación aldehído-cetona (e), conocida como condensación aldólica cruzada o reacción de Claisen-Schmidt, se obtiene una mezcla de cuatro productos dos de ellos provienen de la condensación aldólica del aldehído o de la cetona y otros dos de la condensación cruzada entre ellos. Un ejemplo sería la condensación entre butiraldehído (A) y 2-butanona (B).



Cetonas simétricas que contienen hidrógenos  $\alpha$  en ambos lados del grupo carbonilo, producen una mezcla de productos de condensación, sin embargo este tipo de cetonas reaccionan preferentemente en la posición menos sustituida para formar el producto con menor impedimento estérico.

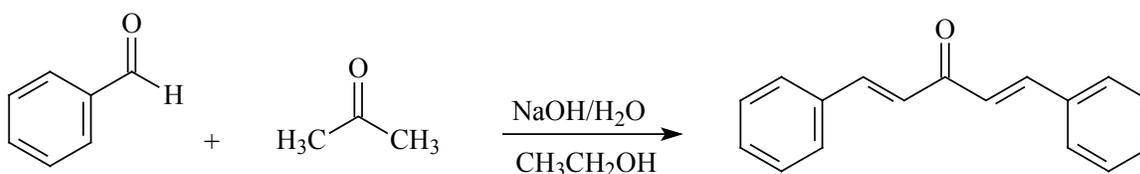


En la reacción se reduce el número de estos productos cuando se emplea un aldehído o cetona que carece de hidrógenos  $\alpha$ , por ejemplo furfural, benzaldehído, benzofenona, etc. Por lo tanto, la reacción entre furfural y propanal en medio básico conduce a la formación del producto en donde el carbono  $\alpha$  del aldehído se une al grupo aldehído del furfural.



### Experimental

**Síntesis de dibenzalacetona.** En un matraz redondo de 10 mL conteniendo una barra magnética y conectado a un condensador de aire, coloque 0.5 mL (4.92 mmol) de benzaldehído y 0.25 mL (3.40 mmol) de acetona. Agregue a esta mezcla de reacción 2 mL de una solución de NaOH preparada mediante la disolución de 0.5 g de NaOH en 4 mL de agua y 4 mL de etanol. Agite la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Recupere el sólido formado por filtración y lavarlos dos o tres veces con porciones de 2 mL de agua.

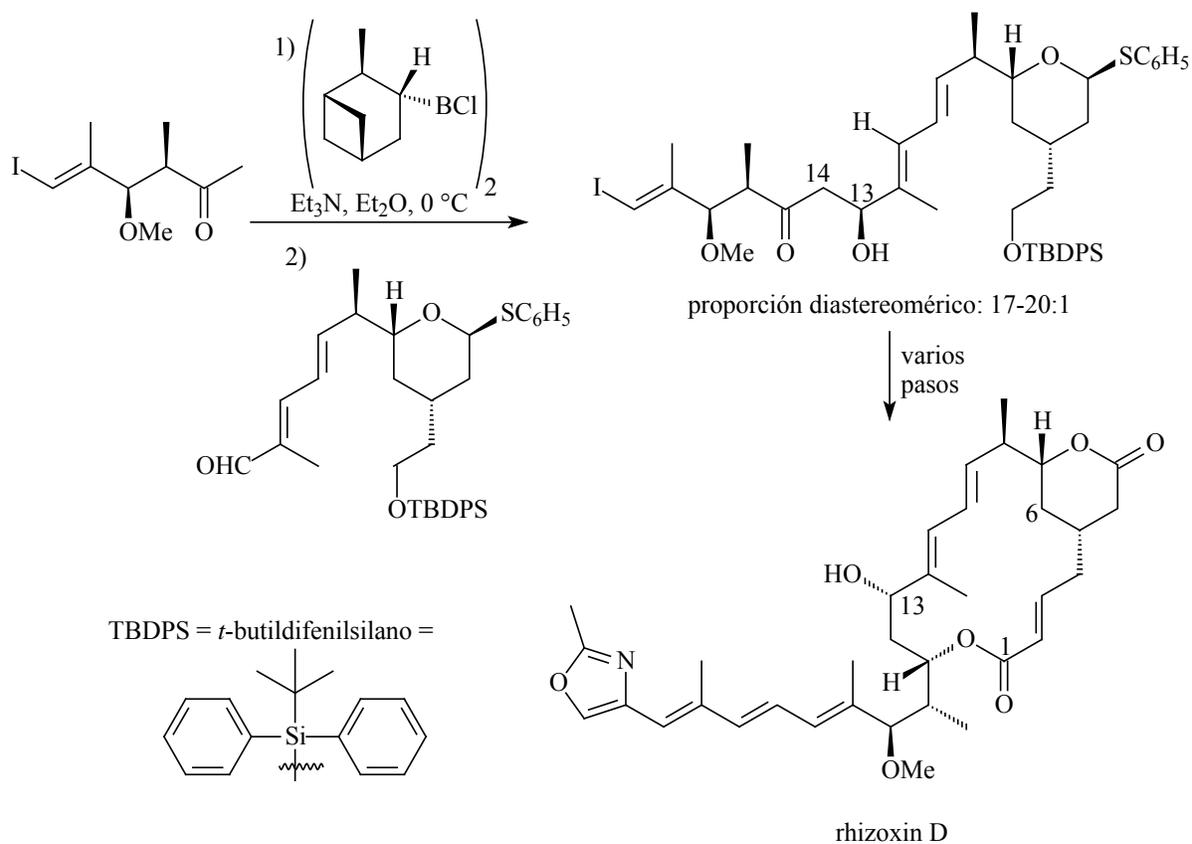


### Aplicaciones

La condensación aldólica es una reacción que se emplea para acoplar dos moléculas a través de la formación de un nuevo enlace carbono-carbono y es especialmente útil en el diseño de la síntesis de productos naturales, por ejemplo rhizoxina, (-)-denticalina y fostriecina.

Inicialmente, Rhizoxin D extraído del hongo *Rhizopus chinensis*, adquirió importancia por su actividad antifúngica. Los derivados de este compuesto son agentes útiles para el

tratamiento del cáncer por su unión a la tubulina para inhibir la proliferación de las células cancerígenas. En la síntesis de rhizoxin D, se requiere la reacción aldólica entre el grupo aldehído que sirve como electrófilo con el enolato metil acetona preparado con (+)-DIPCl (Cloruro de diisopinocaneilborano) para formar el enlace entre el C-13 y C-14 de la β-hidroxi cetona con una configuración (13S) con una proporción diastereomérico de 17-20:1.<sup>11</sup>



## Referencias

- [1] M. Kim, B. Williams, S.F. Masamune, *Comp. Org. Synth.*, (1991) **1**, 239.
- [2] T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.*, (1994) **49**, 1.
- [3] De Brabander, J. Oppolzar, *Tetrahedron*, (1997) **53**, 9169.
- [4] H. Groger, E.M. Vogl, M. Shibusaki, *Chem.Eur. J.*, (1998) **4**, 1137.
- [5] T.D. Machajewski, C.H. Wong, R.A. Lerner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (2000) **39**, 1352.
- [6] P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron*, (2000) **56**, 917.

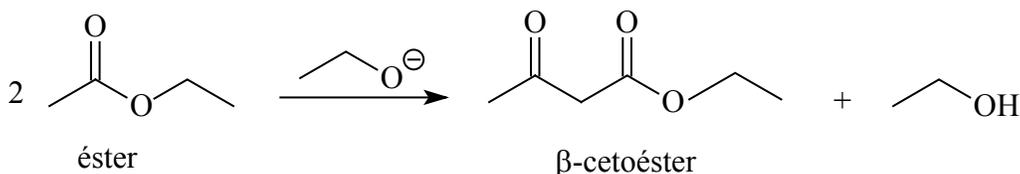
- [7] U.D. White, P.R. Dickemore, N.J. Green E.B. Hauser, M.A. Holoboski, L.E. Keown, C.S.N. Kolz, B.W. Phillips, *J. Org. Chem.*, (2002) **67**, 7750.
- [8] K. Fuki, K. Maki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, (2003) 5723.
- [9] C. Palomo, M. Olarvide, J.M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.*, (2004) **33**, 65.
- [10] S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.*, (2004) **37**, 570.
- [11] J. D. White, P. R. Blakemore, N. J. Green, E. B. Hauser, M. A. Holoboski, L. E. Keown, C. S. N. Kolz, B. W. Phillips, *J. Org. Chem.*, (2002) **67**, 7750.

### Referencias Complementarias.

- [12] M. Arno, L. R. Domingo. Density functional theory study of the mechanism of the proline-catalyzed intermolecular aldol reaction. *Theoretical Chemistry Accounts*, (2002) **108**, 232.
- [13] S. Bahmanyar, K. N. Houk, Transition states of amine-catalyzed aldol reactions involving enamine intermediates: Theoretical studies of mechanism, reactivity, and stereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.*, (2001) **123**, 11273.
- [14] J.P. Bouillon, C. Portella, J.,Bouquant, S. Humbel. Theoretical study of intramolecular Aldol Condensation of 1 ,6-Diketones: Trimethylsilyl substituent Effect. *J. Org. Chem.*, (2000) **65**, 5823-5830.
- [15] S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List. Quantum mechanical predictions of the stereoselectivities of proline-catalyzed asymmetric intermolecular Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, (2003) **125**, 2475.
- [16] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List. Kinetic and stereochemical evidence for the involvement of only one proline molecule in the transition states of proline-catalyzed intra- and intermolecular Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, (2003) **125**, 16.

## Condensación de Claisen

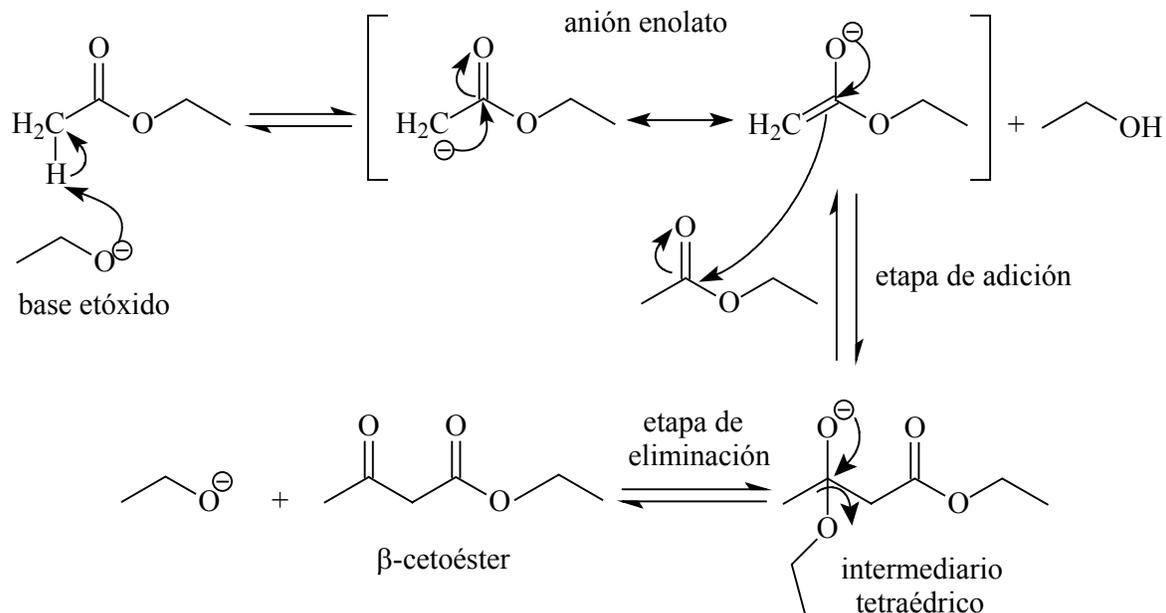
Es una reacción que tiene lugar entre dos ésteres o un éster y una cetona en presencia de una base fuerte, dando lugar a un  $\beta$ -cetoéster o una  $\beta$ -dicetona. Reacción donde se forma un enlace sencillo carbono-carbono (C-C) entre el átomo de carbono  $\alpha$  de una molécula y el carbonilo de otra.



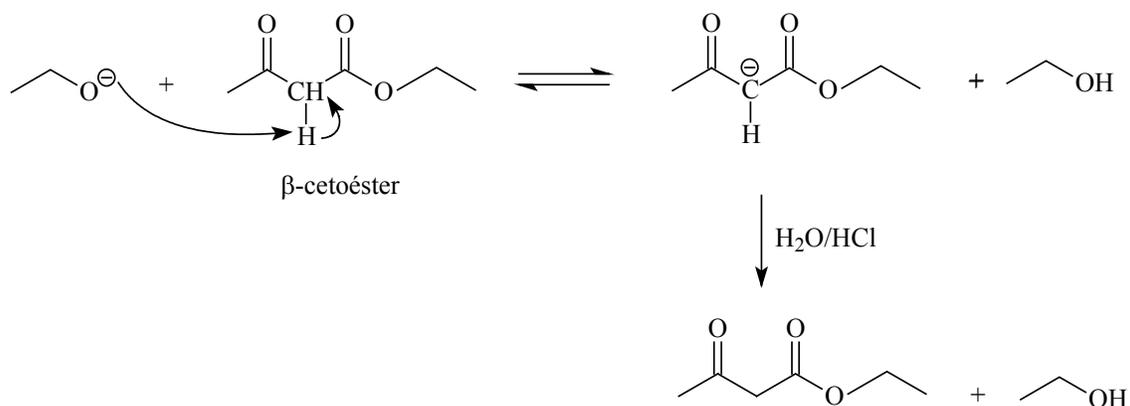
Esta reacción se clasifica en dos tipos; 1) dependiendo del tipo de base utilizada tradicionalmente mediante el uso de una base fuerte como MOR (M=Na, K), LDA (diisopropilamido de litio), MHMDS (HMDS 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, M=Li, Na, K) y MH (M=Na, K) y 2), condensación con metales de transición como Ti ó Zr-Claisen (entre metil  $\alpha$ -bromocarboxilatos y cloruros de acilo utilizando  $\text{TiCl}_4\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{-N}$ -metilimidazol) generando una variedad de productos de reacción como por ejemplo  $\beta$ -cetoésteres  $\alpha$ -monosustituidos y  $\alpha$ - $\alpha$ -disustituidos.

### Mecanismo de reacción

En el primer paso, la base etóxido sustrae un protón  $\alpha$  del éster, dando lugar al anión enolato, relativamente estable debido a la deslocalización electrónica. A continuación, el ión enolato ataca nucleofílicamente al átomo de carbono del carbonilo de una segunda molécula del éster, la especie formada en esta etapa de adición es un intermediario tetraédrico inestable. En una tercera etapa se disocia el intermediario tetraédrico expulsando un ión etóxido lo que regenera al grupo carbonilo para dar el  $\beta$ -cetoéster y el ión etóxido.



En estas condiciones básicas aparece otro equilibrio, el etóxido nuevamente separa el protón  $\alpha$ , muy ácido, que está unido a dos grupos carbonilo como se muestra enseguida.

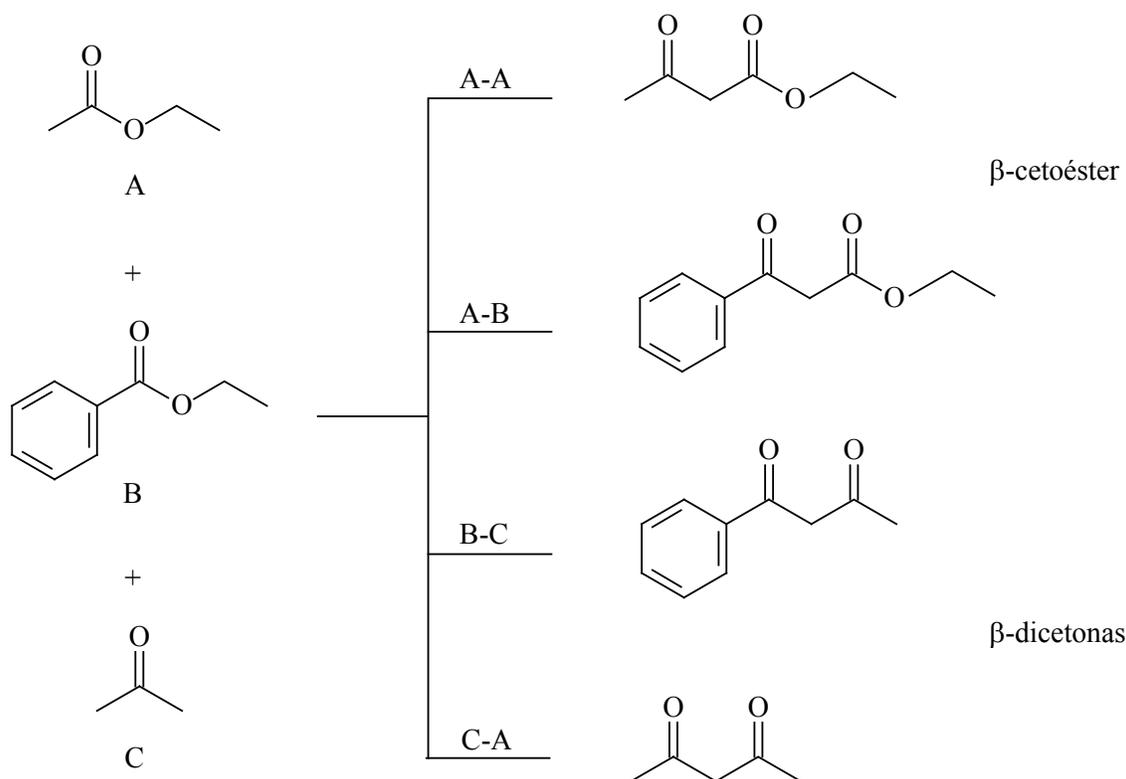


La formación del anión enolato a partir de un  $\beta$ -cetoéster con dos átomos de hidrógeno  $\alpha$  ácidos es importante para obtener altos rendimientos, ya que el equilibrio se inclina hacia la derecha debido a la relativa estabilidad del anión por la mayor deslocalización de la carga negativa a través de ambos grupos carbonilo, siendo la reacción irreversible. Por lo tanto, la condensación de Claisen es posible para ésteres del tipo  $\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ , pero no para  $\text{R}_2\text{CHCO}_2\text{R}'$ .

Por tanto el paso final de la síntesis, es una reacción ácido-base, que tiene lugar entre el ión etóxido y el  $\beta$ -cetoéster con una solución acuosa ácida para neutralizar el enolato y obtener el  $\beta$ -cetoéster neutro.

En la reacción al menos uno de los reactivos debe ser enolizable. Esto significa tener un hidrógeno en la posición  $\alpha$  respecto al carbonilo para poder formar el enolato. Hay diferentes combinaciones de compuestos carbonílicos no enolizables o enolizables que constituyen diferentes tipos de condensaciones de Claisen.

- Reacción entre dos moléculas de éster enolizables.
- Reacción entre dos moléculas, una de cetona o un éster enolizables y otra de éster no enolizable. (condensación de Claisen mixta o cruzada).
- Reacción entre dos moléculas una de cetona enolizable y otra de éster enolizable.
- Reacción de una molécula de éster (Reacción Dieckmann, ver pág. 106).

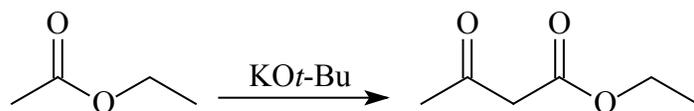


La condensación de Claisen entre un éster enolizable y otro éster no enolizable (éster fórmico, ésteres oxálicos y carbonato de etilo) frecuentemente ocurre con éxito. Sin

embargo, cuando se efectúa entre dos moléculas de éster enolizables se presenta como problema una mezcla de cuatro productos y la reacción deja de ser útil sintéticamente. Para resolver este problema recientemente se reportaron dos condensaciones cruzadas de Claisen, una catalizada con complejos de Titanio y otra catalizada con KSTA (sililcetona tioacetal) y KSA (sililcetona acetal) de ésteres en presencia de NaOH y ésteres metílicos.<sup>6</sup> En el caso de la condensación de una cetona enolizable y un éster enolizable, lo que resulta es una excelente síntesis de  $\beta$ -dicetonas, la cetona se desprotona antes que el éster, por su mayor acidez respecto a los ésteres, la utilización de una base mas fuerte que el alcóxido suele dar mejores rendimientos.

### Experimental

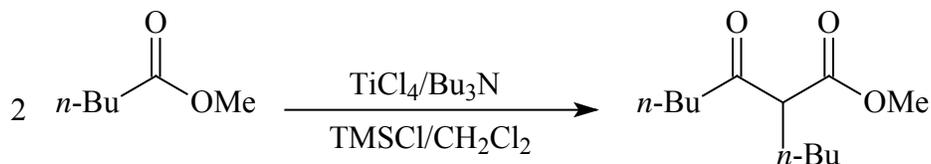
**Síntesis de acetoacetato de etilo.** Calentar una mezcla de 3.52 g (40 mmol) de acetato de etilo y 3.68 g (28 mmol) de KO $t$ -Bu en polvo, manteniendo a 80 °C durante 20 minutos, posteriormente adicionar HCl diluido para neutralizar la mezcla de reacción, extraer con éter. El aceite sobrante después de la evaporación del disolvente es destilado a vacío con el aparato Kugelrohr para obtener 1.9 g (14.8 mmol) del producto.<sup>10</sup>



### Aplicaciones

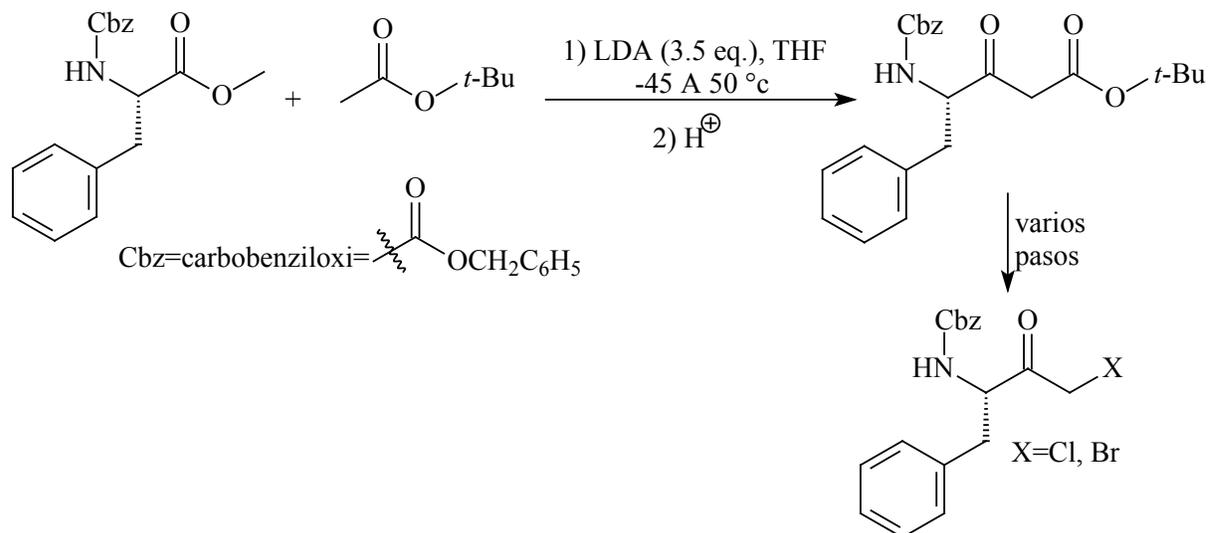
El acetoacetato de etilo se utiliza como intermediario en la producción de aminoácidos, analgésicos, antibióticos, agentes antimalarios, vitamina B<sub>1</sub>, barnices, plásticos, fabricación de colorantes y aromatizantes.

Esta condensación se ha realizado utilizando TiCl<sub>4</sub>/Bu<sub>3</sub>N promovido por TMSCl (cloruro de trimetilsililo) y TMSOTf (Trifluorometansulfonato de trimetilsililo) como catalizadores que facilitan la formación del enolato en ésteres metílicos.<sup>5</sup>



En ésteres  $\alpha,\alpha$ -dialquilados la reacción se ha efectuado con  $\text{ZrCl}_4\text{-}i\text{Pr}_2\text{NEt} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  obteniendo  $\beta$ -cetoésteres  $\alpha,\alpha$ -disustituidos, el uso de  $\text{TiCl}_4\text{-Bu}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en una mezcla de cloruros de acilo y ésteres conduce a la formación de  $\beta$ -cetoésteres  $\alpha$ -disustituidos.<sup>7</sup>

La síntesis de derivados  $\alpha$ -aminoalquil- $\alpha'$ -halometilcetonas, que son intermediarios útiles en los inhibidores de proteasa. El método implica tres pasos, el primero es la conversión del amino éster N-prottegido a  $\beta$ -cetoéster que son preparados por una condensación de Claisen cruzada, posteriormente la monohalogenación selectiva en la posición  $\alpha$  del  $\beta$ -cetoéster, y por último la hidrólisis del éster. El producto final es obtenido con altos rendimientos después de la descarboxilación del  $\alpha$ -halo- $\beta$ -cetoéster.<sup>8</sup>



La condensación de Claisen se emplea con mucha frecuencia en reacciones biológicas para desarrollar y degradar cadenas. Sin embargo, la naturaleza no utiliza etóxido de sodio como medio de reacción. En lugar de usar un éster normal, los procedimientos bioquímicos se realizan con un tioéster junto con catalizadores enzimáticos específicos para cada paso. El ingrediente clave es la coenzima-A (CoA) en la forma de tioacetato de éster, o la acetil-

CoA. La condensación inicial es del tipo de Claisen y va seguida de reacciones de reducción y deshidratación para dar un éster de butirato que pueda reaccionar con la acetil-CoA con el propósito de desarrollar ácidos grasos superiores.

## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 569.
- [2] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 726.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 55.
- [4] A. Iida, S. Nakazawa, T. Okabayashi, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Org. Lett.*, (2006) **8**, 5215.
- [5] Y. Yoshida, N. Matsumoto, R. Hamasaki, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.*, (1999) **40**, 4227.
- [6] A. Iida, S. Nakazawa, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe, *Chem. Lett.*, (2007) **36**, 48.
- [7] T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, (2005) **127**, 2854.
- [8] Y. Honda, S. Katayama, M. Kojima, T. Suzuki, K. Izawa, *Org. Lett.*, (2002) **4**, 447.
- [9] A. Iida, K. Takai, T. Okabayashi, T. Misaki, Y. Tanabe. *Chem. Commun.*, (2005) 3171.
- [10] K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda. *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 7983
- [11] A. Iida, S. Nakazawa, T. Okabayashi, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Org. Lett.*, (2006) **8**, 5215.

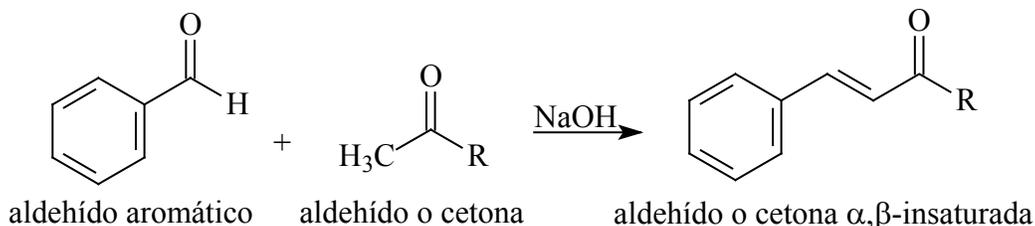
## Referencias Complementarias

- [12] D. C. Harrowven, M. Bradley, J. L. Castro, S. R. Flanagan. Total syntheses of justicidin B and retrojusticidin B using a tandem Horner-Emmons-Claisen condensation sequence. *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 6973.
- [13] S. Kamijo, G. B. Dudley. Claisen-type condensation of vinylogous acyl triflates, *Org. Lett.*, (2006) **8**, 175.
- [14] Y. Tanabe, R. Hamasaki, S. Funakoshi. Powerful Claisen condensation and Claisen-aldol tandem reaction of  $\alpha,\alpha$ -dialkylated esters promoted by  $ZrCl_4$ -*i*Pr<sub>2</sub>NEt. *Chem. Commun.*, (2001) 1674.
- [15] Y. Ryu, A. I. Scott. Self-condensation of activated malonic acid half esters: a model for the decarboxylative Claisen condensation in polyketide biosynthesis. *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 7499.

- [16] E. Tirronen, T. Salmi, Juha Lehtonen, A. Vuori, O. Grönfors, K. Kaljula. Modelling of complex liquid-solid reaction systems in semibatch reactors: Claisen condensation in industrial scale, *Chem. Eng. Sci.*, (2001) **56**, 699.
- [17] T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe. Ti-Crossed-Claisen condensation between carboxylic esters and acid chlorides or acids: A highly selective and general method for the preparation of various  $\beta$ -keto esters, *J. Am. Chem. Soc.*, (2005) **127**, 2854.

## Condensación de Claisen-Schmidt

La condensación de un aldehído aromático (sin hidrógenos  $\alpha$ ) con un aldehído alifático o cetona (con hidrógenos  $\alpha$ ) en presencia de una base relativamente fuerte (hidróxido o ión alcóxido) para dar un aldehído o cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada es conocida como Condensación de Claisen-Schmidt.



La reacción es catalizada por varias bases como NaOH, KOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, [Mg<sub>6</sub>Al<sub>2</sub>(OH)<sub>16</sub>CO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O] (fórmula de hidrotalcitas), LHMDs, zeolitas, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (alúmina) y NaNO<sub>3</sub> calcinado/fosfato natural. También ha sido promovida con BaOH/ultrasonido.<sup>4,5</sup>

La reacción de Claisen-Schmidt es un tipo de condensación aldólica cruzada, debido a que se efectúa con dos compuestos carbonílicos diferentes (aldehído y cetona). Como el aldehído aromático no posee átomos de hidrógeno en posición  $\alpha$  respecto al grupo carbonilo, no puede dar auto condensación, pero reacciona fácilmente con la cetona presente. El aducto inicial de aldolización no puede ser aislado ya que se deshidrata espontáneamente bajo las condiciones de reacción.

La cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada obtenida contiene hidrógenos enolizables y puede condensar otra molécula de aldehído aromático (benzaldehído). Sin embargo, se puede evitar una segunda reacción de condensación al adicionar un exceso de cetona, ya que es el único compuesto carbonílico con hidrógenos  $\alpha$  para que haya una concentración muy baja del producto en su forma carbonílico iónizable.

En caso contrario, para favorecer la condensación de una segunda molécula del aldehído aromático se adiciona un exceso doble del aldehído y suficiente etanol para mantener el producto inicial de condensación en solución el tiempo suficiente.

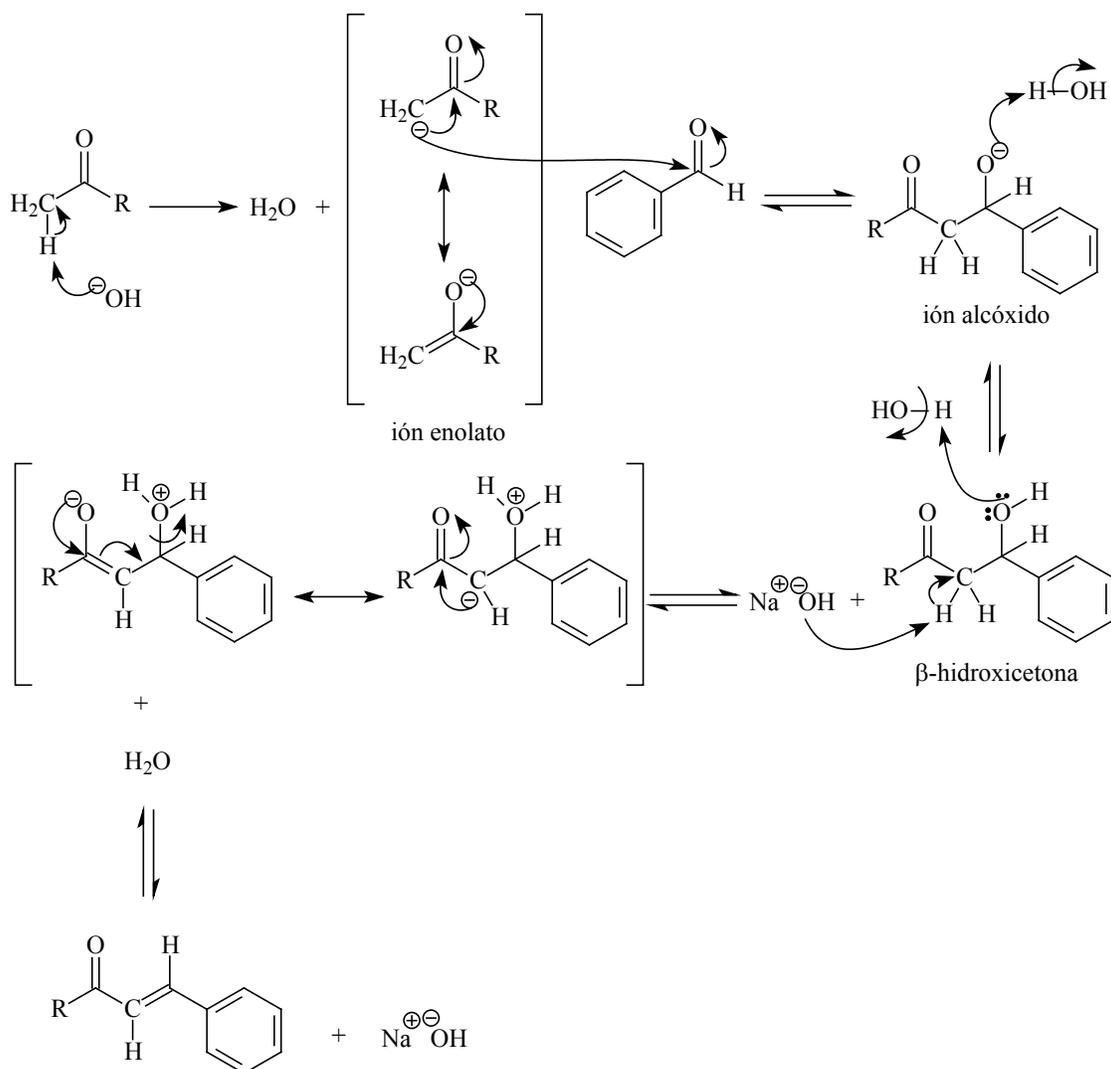
La reacción aprovecha la mayor reactividad de los aldehídos respecto a las cetonas. Si la cetona es asimétrica con átomos de hidrógeno enolizables en ambos lados pueden formarse

dos productos. En tales casos la separación preferencial del hidrógeno en posición  $\alpha$  es para el grupo metilo en lugar del grupo metileno,  $R-CH_2-CO-CH_3$ .

En esta clase de condensaciones el aldol o cetol intermediario, se deshidrata en el curso de la reacción, haciéndose la entropía total de la reacción mucho más favorable que en la dimerización simple del aldol.

La formación del doble enlace carbono-carbono se auxilia con el hecho de que se parte de un sistema conjugado extenso, de forma que la molécula adquiere una considerable energía de resonancia durante la creación del enlace  $C=C$ .

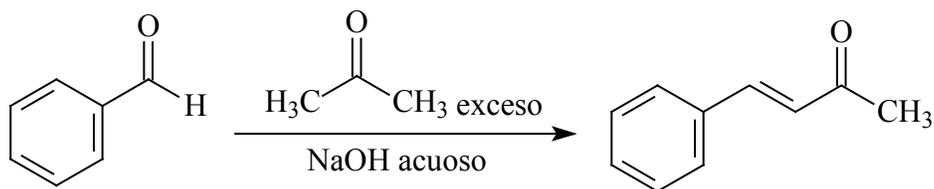
### Mecanismo de reacción



El mecanismo de reacción inicia con el ataque del ión hidróxido al compuesto carbonílico con hidrógenos  $\alpha$ , extrayendo un hidrógeno  $\alpha$  formando el carbanión estabilizado por resonancia, el ión enolato y agua. Posteriormente el anión enolato, a través del carbanión, ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo de una molécula de benzaldehído, formando un ión alcóxido, el cual es una base fuerte que reacciona con el agua para producir la  $\beta$ -hidroxicetona y regenerando el ión hidróxido. La  $\beta$ -hidroxicetona reacciona con el ión hidróxido para formar el enolato, que es la base conjugada del compuesto. El enolato, al pasar al tautómero ceto, elimina con facilidad el ión hidróxido para formar la monobenzalacetona. Esta reacción de eliminación, se ve favorecida gracias a que la doble ligadura que se genera está conjugada con el grupo carbonilo y el anillo de benceno. Para evitar una auto condensación de una segunda molécula de benzaldehído se adiciona un exceso de cetona.

### Experimental

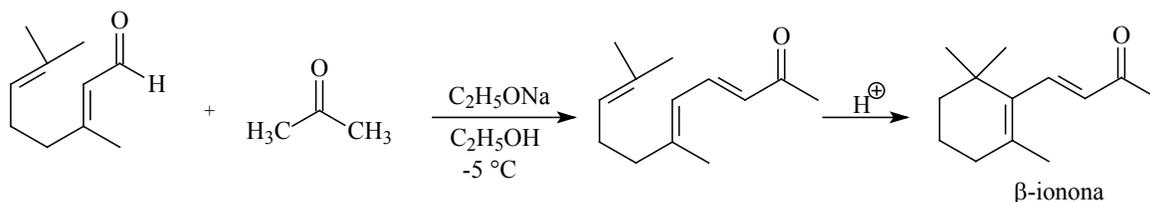
**Síntesis de E-4-fenilbut-3-en-2-ona (bencilidenacetona).** Colocar 8 mL (8.4 g) de benzaldehído en un matraz erlenmeyer de 100 mL que contenga un imán y añadirle 16.0 mL de acetona seguida por 2.0 mL de hidróxido sódico acuoso 2.5 M. Colocar el matraz en un baño de agua a 25-30 °C y agitar la reacción durante 90 min. A continuación, añadir lentamente HCl diluido hasta pH ácido y transferir la mezcla a un embudo de separación, extrayendo con una porción de 15 mL de éter. Separar las fases y extraer la fase acuosa con un segundo volumen de éter. Reunir los extractos orgánicos, lavar con 15 mL de agua y secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtrar la disolución, lavando el agente desecante con 5 mL de éter y eliminar el disolvente en el rotavapor.<sup>4</sup>



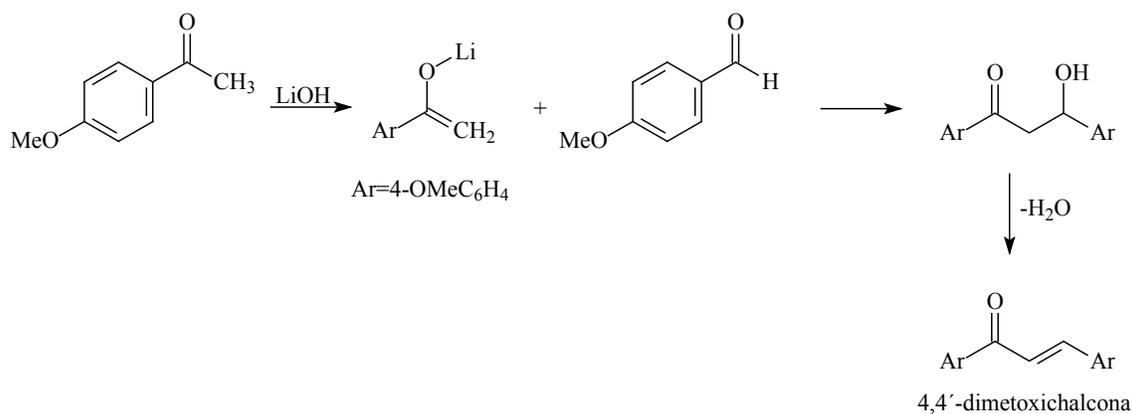
### Aplicaciones

La  $\beta$ -ionona es un intermediario en la síntesis comercial de la vitamina A y se prepara mediante la condensación de Claisen-Schmidt entre el citral y la acetona. El citral es un

aldehído presente en la naturaleza, que se puede obtener del aceite del té limón. Su hidrógeno  $\alpha$  es vinílico y por tanto, su acidez no es apreciable, además en esta reacción la deshidratación ocurre con facilidad porque se extiende al sistema conjugado.<sup>2</sup>



Recientes estudios sobre la investigación de chalconas (benzalacetofenonas) revelan que constituyen una importante clase de compuestos biológicamente activos como anti-maláricos, anti-cancerígenos, anti-leismaniales, anti-inflamatorios, anti-mitóticos, anti-tuberculosis, cardiovascular, la regulación moduladora de óxido nítrico y agentes anti-hiperglucémicos. El 1,3-diaril-2-propenona inhibe diversas enzimas como Cys LT<sub>1</sub>, COX/5-LOX, la tirosina quinasa EGFR y tirosinasa, que desempeñan un papel fundamental en las vías bioquímicas de diferentes enfermedades. Las chalconas son los principales precursores en la síntesis de una gran variedad de compuestos heterocíclicos biológicamente importantes, adquiriendo importancia en la industria farmacéutica. La condensación de Claisen-Schmidt es un método útil para la síntesis de 1,3-diaril-2-propenona a partir de arilmetil cetonas con aldehídos. Un ejemplo es la reacción entre 4-metoxiacetofenona con 4-metoxibenzaldehído en presencia de LiOH/H<sub>2</sub>O para formar 4,4'-dimetoxichalcona. También se puede utilizar NaOH, KOH, CsOH, Mg(OH)<sub>2</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub> y Me<sub>4</sub>NOH.<sup>5</sup>



## Referencias

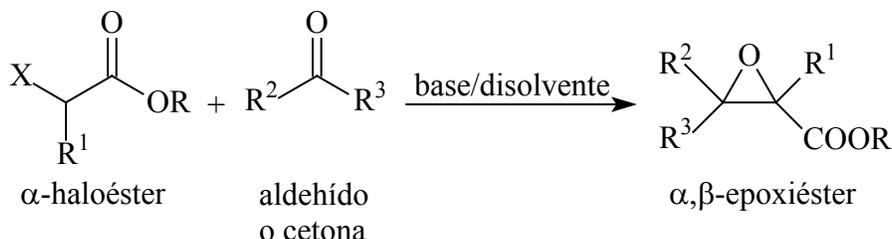
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1221.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 298.
- [3] J. G. A. Zárraga, C. G. Manrique, I. C. G. García, *Química Orgánica: Experimentos con un Enfoque Ecológico*, UNAM Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial, D.F., 2001, p. 358.
- [4] Universidad de Almería, *Experimentación en Síntesis Orgánica Guiones de Prácticas*, 2004, p. 48
- [5] S. Sebti, A. Solhy, R. Tahir, A. Smahi, *Appl. Catal. A: General*, (2002) **235**, 273.
- [6] S. Bhagat, R. Sharma, D. M. Sawant, L. Sharma, A. K. Chakraborti, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, (2006) **244**, 20.

## Referencias Complementarias

- [7] L. T. Higham, U. P. Kreher, C. L. Raston, J. L. Scott, C. R. Strauss. A new family of macrocycles produced by sequential Claisen-Schmidt condensations, *Org. Lett.*, (2004) **6**, 3257.
- [8] B. M. Choudary, M. L. Kantam, K. V. S. Ranganath, K. Mahendar, B. Sreedhar. Bifunctional nanocrystalline MgO for chiral epoxy ketones via Claisen-Schmidt condensation-asymmetric epoxidation reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, (2004) **126**, 3396.
- [9] V. Calvino, M. Picallo, A.J. López-Peinado, R.M. Martín-Aranda, C.J. Durán-Valle. Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green route to chalcones, *App. Surf. Sci.*, (2006) **252**, 6071.
- [10] P. Formentín, H. García, A. Leyva. Assessment of the suitability of imidazolium ionic liquids as reaction medium for base-catalysed reactions Case of Knoevenagel and Claisen-Schmidt reactions, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, (2004) **214**, 137.
- [11] S. D. Yang, L. Y. Wu, Z. Y. Yan, Z. L. Pan, Y. M. Liang. A novel ionic liquid supported organocatalyst of pyrrolidine amide: Synthesis and catalyzed Claisen-Schmidt reaction, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, (2007) **268**, 107.
- [12] E. I. Gasulla, J. J. Silberb, S. E. Blancoa, F. Tomasc, F. H. Ferrettia. A theoretical and experimental study of the formation mechanism of 4-X-chalcones by the Claisen-Schmidt reaction, *J. Mol. Struct.*, (2000) **503**, 131.

## Condensación de Darzens

La condensación entre un aldehído o una cetona y un  $\alpha$ -haloéster con un átomo de hidrógeno  $\alpha$  en presencia de una base produce un éster  $\alpha,\beta$ -epoxi carbonílico (también llamados ésteres glicídicos), y la reacción se conoce como condensación de Darzens.



Los sustituyentes  $\text{R}^1$  en el  $\alpha$ -haloéster pueden ser grupos alquilo y arilo. Mientras que X son Cl, Br y I. En la reacción los sustituyentes de aldehídos y cetonas pueden ser grupos alquilo o arilo y en el caso del aldehído puede ser un átomo de hidrógeno.

La reacción comúnmente es efectuada con bases tales como etóxido de sodio (NaOEt), Na metálico,  $\text{NaNH}_2$ , NaOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaOt-Bu. Sin embargo, también se ha utilizado amida sódica y otras bases tales como carbamato de N-etil-N-(tributilestanilo).

La reacción se lleva a cabo con aldehídos y cetonas tanto aromáticas como alifáticas, así como con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y cíclicas que reaccionan sin problemas y generan buenos rendimientos del correspondiente éster glicídico. Los aldehídos alifáticos normalmente dan bajos rendimientos, pero reaccionan mucho mejor, si primero ocurre la desprotonación del  $\alpha$ -haloéster con una base fuerte como el diisopropilamiduro de litio (LDA) o el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano de litio (LiHMDS;  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ) en tetrahidrofurano (THF) a  $-78^\circ\text{C}$ , antes de la adición del aldehído para obtener un rendimiento aceptable.

Los  $\alpha$ -cloroésteres se prefieren sobre bromo- o yodoésteres, ya que generan mayores rendimientos. En lugar de  $\alpha$ -haloésteres, se pueden utilizar otros reactivos relacionados, tales como  $\alpha$ -halo derivados de cetonas ( $\text{C}=\text{O}$ ), nitrilos (CN), sulfonas ( $\text{R}_2\text{SO}_2$ ), cetiminas

(C=NR), tioésteres (R-S-CO-R) y amidas N,N-disustituidas (CONR<sub>2</sub>), incluso con haluros alílicos y bencílicos para obtener el correspondiente derivado glicídico.

Existen otros métodos para obtener ésteres glicídicos entre los cuales se puede citar el uso de  $\beta$ -bromo- $\alpha$ -oxoéster y un reactivo de Grignard (ver pág. 184); y el acoplamiento de  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -hidroxiéster con aldehídos. Los ésteres glicídicos se pueden convertir fácilmente en aldehídos y cetonas por reacciones consecutivas de hidrólisis-descarboxilación.

La condensación de Darzens se puede utilizar para la formación de análogos de aziridinas por tratamiento de una imina con  $\alpha$ -haloéster o una amina  $\alpha$ -halo N,N-disustituida y KO $t$ -Bu en el disolvente 1,2-dimetoxietano. De cualquier modo, los rendimientos no son altos. Esta reacción se conoce como síntesis de aziridina de Darzens (reacción aza-Darzens).<sup>9</sup>

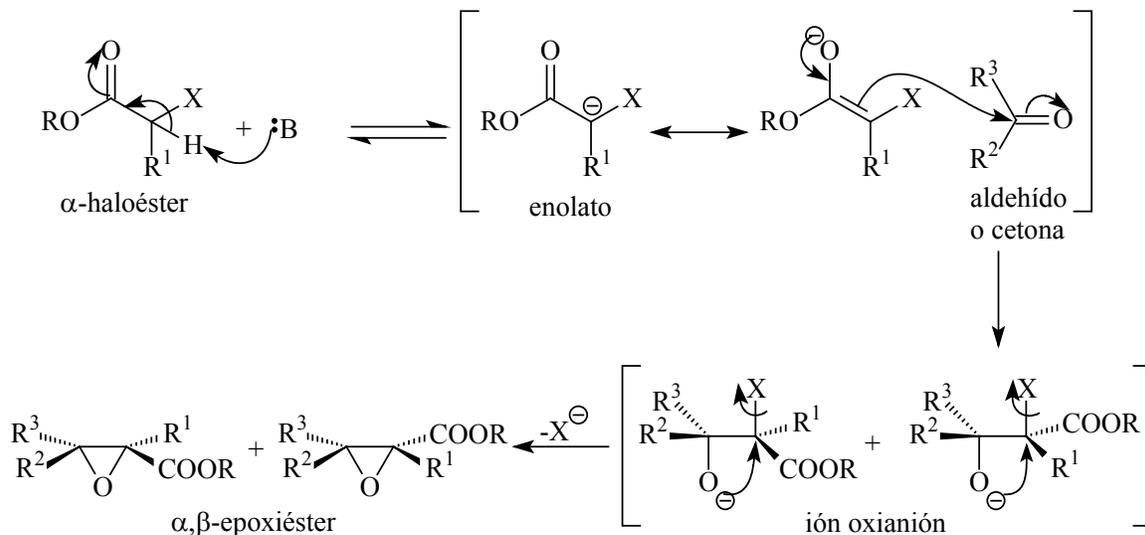
En años recientes, se han publicado nuevas técnicas que permiten optimizar el proceso de la reacción, ejemplo de ello es el uso de la catálisis por transferencia de fase (PTC); para obtener epoxicetonas con una excelente enantioselectividad,<sup>10</sup> la condensación entre aldehídos aromáticos con un  $\alpha$ -cloroéster o bien un nitrilo compuesto, catalizada por poliestireno con una sal de amonio cuaternario como soporte para la síntesis del correspondiente ácido glicídico;<sup>11</sup> para condensar clorometilfenilsulfona (Cl-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) con aldehídos y cetonas tanto aromáticos como alifáticos con una sal de amonio cuaternaria para obtener la correspondiente  $\alpha,\beta$ -epoxisulfonas.<sup>12</sup>

Otras modificaciones consisten en que el compuesto N,N-difenil- $\alpha$ -haloacetamida sufra la condensación de Darzens con aldehídos en presencia de un hidróxido metálico como base con una alta diastereoselectividad para la formación de epóxidos *cis* o *trans*.<sup>13</sup> También la condensación de benzaldehído y cloruro de fenacilo es catalizada en una suspensión de agua.<sup>14</sup>

### Mecanismo de reacción

El primer paso del mecanismo de reacción es una reacción aldólica donde la base sustrae el protón ácido de la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo del  $\alpha$ -haloéster para formar un carbanión el cual esta en resonancia con el enolato correspondiente. Cualquiera de estas especies ataca nucleofilicamente al grupo carbonilo de una molécula de aldehído o cetona para generar un intermediario oxianión. Posteriormente, ocurre la eliminación del ión haluro por medio de

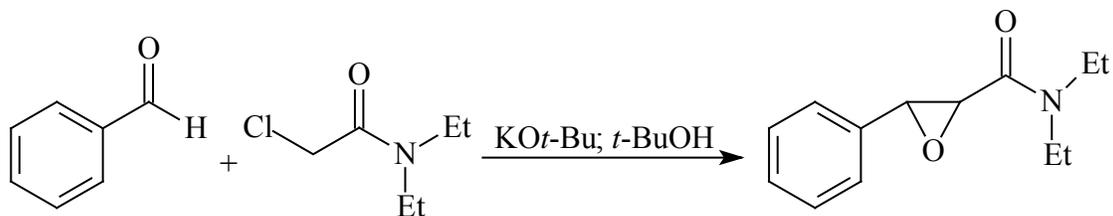
una reacción de eliminación  $S_N2$  formando un anillo epóxido. Generalmente el intermediario  $\alpha$ -haloalcoxi no es aislado.



La reacción de Darzens se efectúa normalmente de manera estereoselectiva para dar epóxidos *trans* glicídicos. Aunque los isómeros *trans* son los productos favorecidos cinéticamente, la exposición prolongada de compuestos de este tipo a bases puede producir epimerización a los epóxidos *cis*. Así, como el cambio de disolvente, base y sustituyentes pueden generar el diastereoisómero *cis* o *trans*. La estereoquímica del producto es determinada por la geometría del enolato inicial y los requerimientos estéricos del estado de transición.

## Experimental

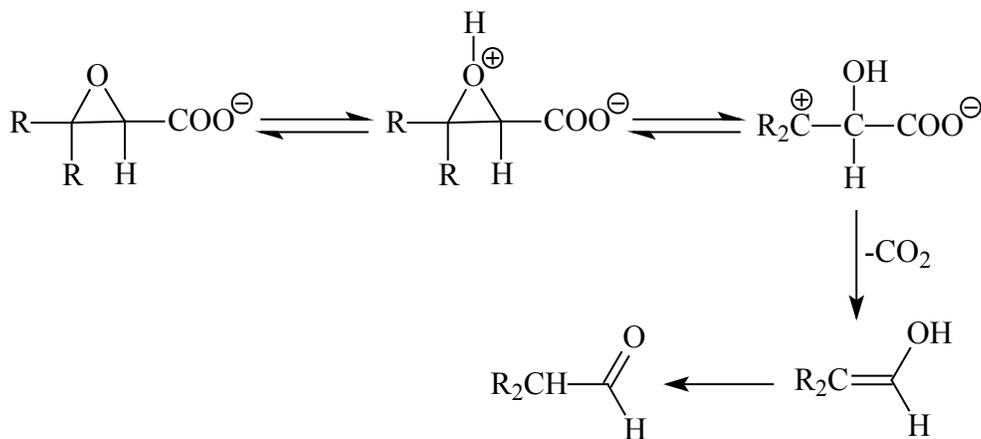
**Síntesis de *cis* y *trans* epoxipropanamida:** Preparar la disolución de  $KOt$ -Bu (mezclar 16 g de K con 400 mL de *t*-BuOH) y adicionarla en 42.4 g (400 mmol) de fenol y 59.8 g (400 mmol) de  $\alpha$ -cloro-N,N-dietiletanamida bajo  $N_2$  a 10 °C por 90 min. Después de agitarlo, eliminar el disolvente a 50 °C (40 min.). Continuar hasta obtener 87.1 g (99 %) de un aceite viscoso el cual se trata con 150 mL  $Et_2O$  y 300 mL de hexano para obtener 77 g (350 mmol) del producto.<sup>6</sup>



### Aplicaciones

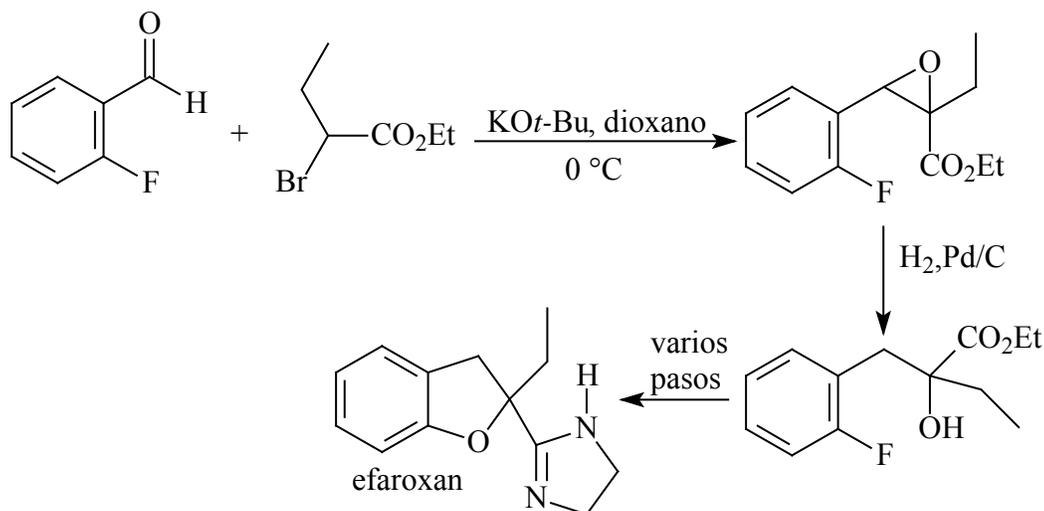
Los epóxidos son intermediarios sintéticos versátiles que se pueden convertir fácilmente en una amplia gama de compuestos polifuncionales.

La condensación de Darzens es importante como un método sintético porque los ésteres glicídicos por medio de una hidrólisis alcalina se convierten en el ácido glicídico correspondiente, el cual sufre una descarboxilación en presencia de un ácido para obtener el siguiente homólogo del aldehído original, o en un aldehído ramificado en caso de que el sustrato inicial haya sido una cetona.

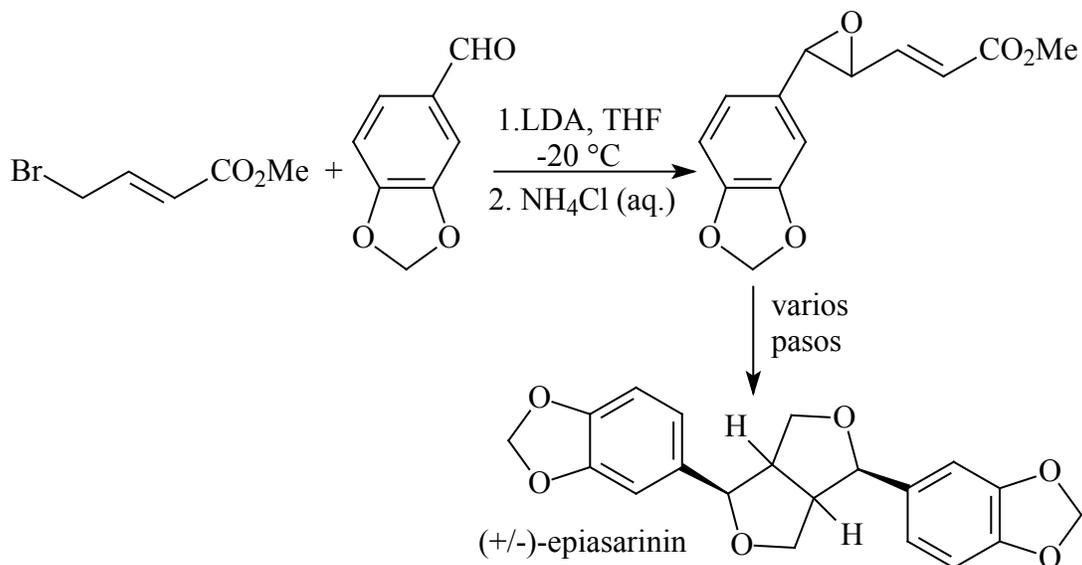


Efaroxan {2[2(etil-2,3-dihidrobenzofuranil)]2-imidazolina} es un poderoso y selectivo antagonista  $\alpha_2$ -adrenoceptor, y anteriormente desarrollado para el tratamiento de la depresión y diabetes. El interés sobre el antagonista  $\alpha_2$ -adrenoceptor radica en un nuevo enfoque para el tratamiento de los trastornos de progresión neurodegenerativa de las enfermedades como el Parkinson y el Alzheimer. La reacción de Darzens entre el compuesto 2-fluorobenzaldehído y 2-bromobutirato de etilo en presencia de KOt-Bu en dioxano a temperatura ambiente por 16 horas es un paso clave para la síntesis de este

compuesto. El éster glicídico es hidrogenado para reducir el enlace del epóxido para dar el alcohol. Subsecuentemente ocurren una serie de pasos para generar el compuesto esperado.<sup>15</sup>



Los compuestos que contienen 2,6-diaril-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano (furofuranos) en su estructura pertenecen a una amplia familia de productos naturales que varían en sus propiedades biológicas por la estereoquímica de sus sustituyentes (epiasarinin, praderin, kobusin, asarinin, sesamin). Las actividades biológicas que estos compuestos presentan son variados tales como antioxidantes, anticancerígenos, antivirales e inmunosupresores, por lo que representan un interés sintético. La síntesis de (+/-)-epiasarinin se puede obtener de piperonal en cinco pasos con un buen estereo control. Entre los cuales involucra la condensación de Darzens, transposición alquénil epóxido-dihidrofurano y una ciclización mediante un ácido de Lewis. La reacción de Darzens se utiliza para obtener el intermediario vinil epóxido por medio de una solución de (E)-metil-4-bromocrotonato y piperonal con LDA en THF.<sup>16</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 1364.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 306.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 81.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 128.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 183.
- [6] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., Pergamon, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 22, New York, 2002, p. 81.
- [7] Jie Jack Li, E. J. Corey, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, John Wiley and Sons, 2004, p. 15.
- [8] A. Yliniemelä, G. Brunow, J. Flügge, O. Teleman, *J. Org. Chem.*, (1996) **61**, 6723.
- [9] A.B. McLaren, J. B. Sweeney, *Org. Lett.*, (1999) **1**, 1339.
- [10] S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron*, (1999) **55**, 6375.
- [11] Z. Wang, L. Xua, Z. Mu, C. Xia, H. Wang, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, (2004) **218**, 157.
- [12] S. Arai, T. Shiori, *Tetrahedron*, (2002) **58**, 1407.

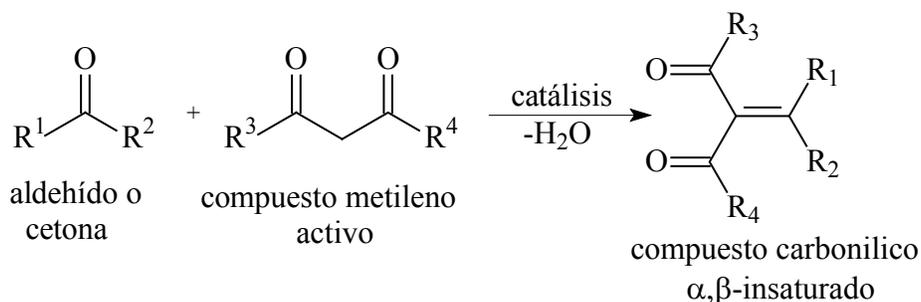
- [13] T. J. R. Achard, Y. N. Belokon, J. Hunt, M. North, F. Pizzato, *Tetrahedron Lett.*, (2007) **48**, 2961.
- [14] K. Tanaka, R. Shiraishi, *Green Chem.*, (2001) **3**, 135
- [15] P. Mayer, P. Brunel, T. Imbert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (1999) **9**, 3021.
- [16] D. J. Aldous, A. J. Dalencon, P. G. Steel, *Org. Lett.*, (2002) **4**, 1159.

### Referencias Complementarias

- [17] V. K. Aggarwal, G. Hynd, W. Picoul, J. L. Vasse, Highly enantioselective Darzens reaction of a camphor-derived sulfonium amide to give glycidic amides and their applications in synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, (2002) **124**, 9964
- [18] H. Mizuno, K. Domon, K. Masuya, K. Tanino, I. Kuwajima, Total synthesis of (-)-coriolin, *J. Org. Chem.*, (1999) **64**, 2648.
- [19] C. Palomo, M. Oiarbide, A. K. Sharma, M. C. González-Rego, A. Linden, J. M. García, A. González, Camphor-based  $\alpha$ -Bromo ketones for the asymmetric Darzens reaction, *J. Org. Chem.*, (2000) **65**, 9007.
- [20] F. A. Davis, Y. Wu, H. Yan, W. McCoull, K. R. Prasad, Asymmetric synthesis of aziridine 2-phosphonates from enantiopure sulfinimines (*N*-sulfinyl imines). Synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonates, *J. Org. Chem.*, (2003) **68**, 2410.
- [21] S. Arai, Y. Suzuki, K. Tokumaru, T. Shioiri, Diastereoselective Darzens reactions of  $\alpha$ -chloroesters, amides and nitriles with aromatic aldehydes under phase-transfer catalyzed conditions, *Tetrahedron Lett.*, (2002) **43**, 833.

## Condensación de Knoevenagel

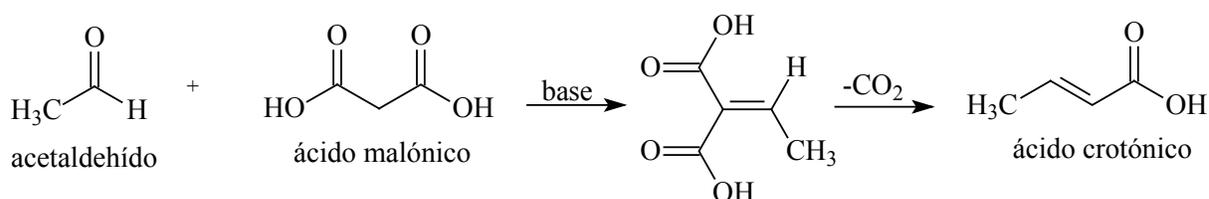
La condensación entre un aldehído o cetona, sin átomos de hidrógeno  $\alpha$  y un compuesto con un grupo metileno activado (especialmente éster malónico), en presencia de una base débil como el amonio o una amina (primaria o secundaria) genera como producto principal un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (diésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados) y es conocida como condensación de Knoevenagel.



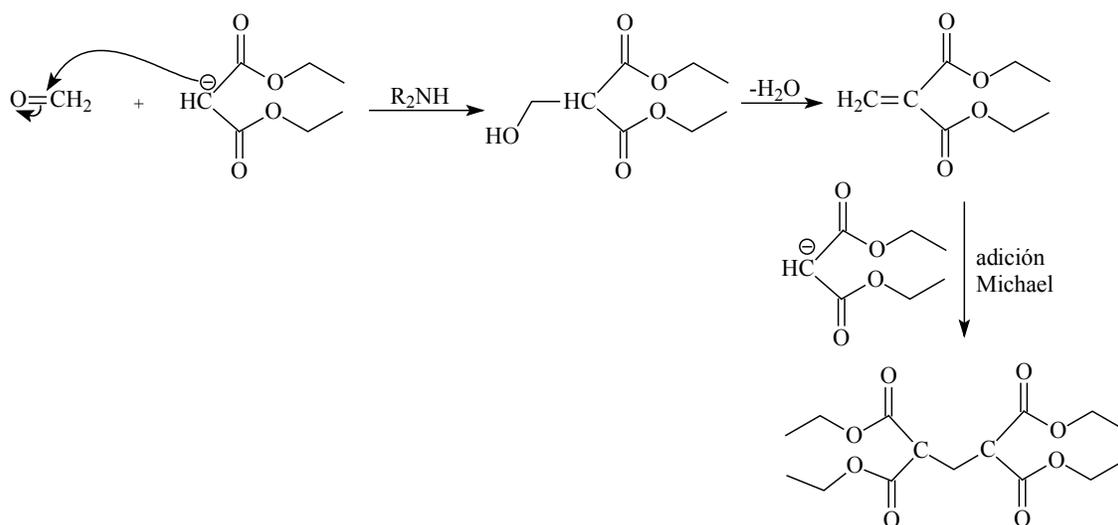
En la reacción los sustituyentes de aldehídos y cetonas pueden ser hidrógeno, grupos alquilo y arilo. Es importante mencionar que los compuestos con metilenos activos contienen dos grupos electroatrayentes, algunos ejemplos son éster malónico, éster acetoacético, malonodinitrilo, malonitrilos, acetilacetona, cianoacetatos, malonatos y  $\beta$ -cetoésteres. Para la síntesis de compuestos aromáticos y aldehídos heteroaromáticos se han empleado cianoacetamida de etilo, cianoacetato de etilo, ácidos barbitúricos,<sup>12</sup> ácido de Meldrum,<sup>11</sup> (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona; un ácido carbonado relativamente fuerte), dimedona, etc. La naturaleza del catalizador es importante, usualmente se utilizan aminas primarias, secundarias o terciarias y su correspondiente sal amónica, así como ciertos ácidos de Lewis combinados con una amina terciaria (por ejemplo  $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ ), fluoruro potásico, u otros compuestos inorgánicos tal como fosfato aluminico. También se ha utilizado  $\text{R}_3\text{NHX}$  tal como  $[\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3](\text{OAc})_2$ , acetato de piperidinio/ $\text{AcOH}$ ,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{CsF}$ ,  $\text{RbF}$ ,  $\text{TiCl}_4/\text{R}_3\text{N}$  (modificación de Lehnert),<sup>13</sup>  $\text{Al}_2\text{O}_3$  seca (modificación Foucaud),<sup>14</sup>  $\text{AlPO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ , xonotlite con  $\text{KO}t\text{-Bu}$ ,  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ , calcita y fluorita (condiciones en ausencia de disolventes).<sup>15</sup>

Prácticamente, cualquier aldehído o cetona, así como compuesto con metileno activo (CH-ácido) puede ser empleado en la reacción de Knoevenagel, sin embargo, la reactividad puede ser limitada debido a los efectos estéricos.

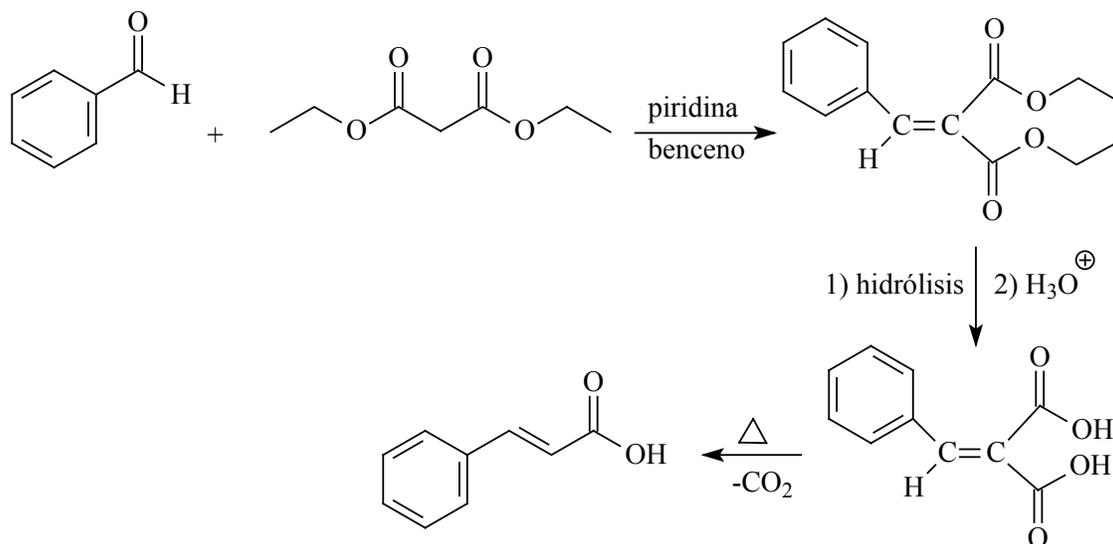
Por otro lado, cuando la condensación se lleva a cabo con ácido malónico o ácido cianoacético en presencia de piridina como base junto con una cantidad catalítica de piperidina, normalmente ocurre una descarboxilación durante la condensación. Esto es conocido como modificación de Doebner<sup>16</sup> de la reacción de Knoevenagel. Por ejemplo, cuando el acetaldehído reacciona con ácido malónico en presencia de piridina como base, el producto de reacción es el ácido crotonico<sup>2</sup>.



La reacción de Knoevenagel es más útil con aldehídos aromáticos puesto que con los aldehídos alifáticos el producto obtenido sufre la condensación de Michael. Este es ilustrado por la preparación de propan-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo a partir de formaldehído y malonato de dietilo en presencia de dietilamina. El metilenmalonato de dietilo, que es formado por la reacción de Knoevenagel, sufre la reacción de adición de Michael (ver pág. 11) para producir el producto final.

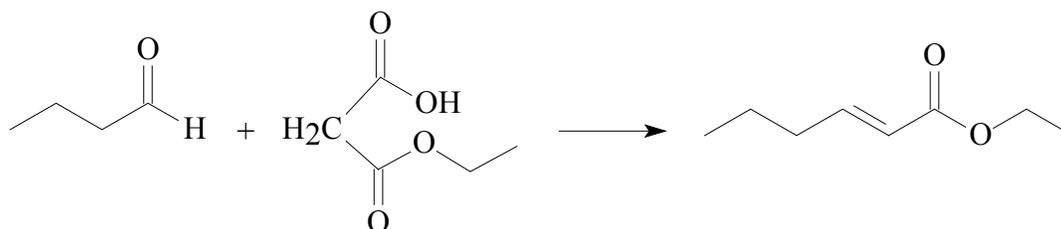


La adición en el doble enlace carbono-carbono (C=C) del producto de la condensación de Knoevenagel a partir de un aldehído aromático es menos probable debido a la pérdida de conjugación para el sistema aromático. Por ejemplo, la reacción entre benzaldehído con malonato de dietilo en presencia de piridina produce ácido cinámico con un rendimiento del 90 %.



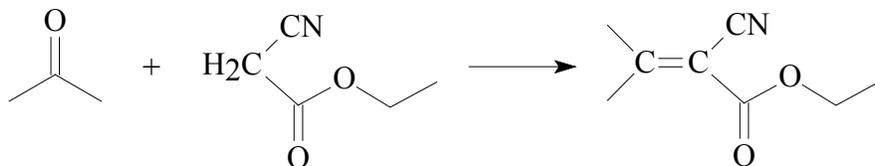
El agua producida en la reacción es eliminada por medio de una destilación azeotrópica, la adición de tamiz molecular u otros agentes deshidratantes que mueven el equilibrio hacia la formación del producto.

Ésteres olefinicos pueden ser preparados directamente por la reacción de Knoevenagel. Por ejemplo, la reacción del monomalonato de etilo con butanal, seguido por una descarboxilación produce 2-hexenoato de etilo.



Las cetonas no sufren la condensación Knoevenagel con éster malónico pero pueden reaccionar con más ácidos cianoacéticos o ésteres. Por ejemplo, la acetona forma éster

isopropilidencianoacético cuando sufre la condensación con el éster etílico del ácido cianoacético.

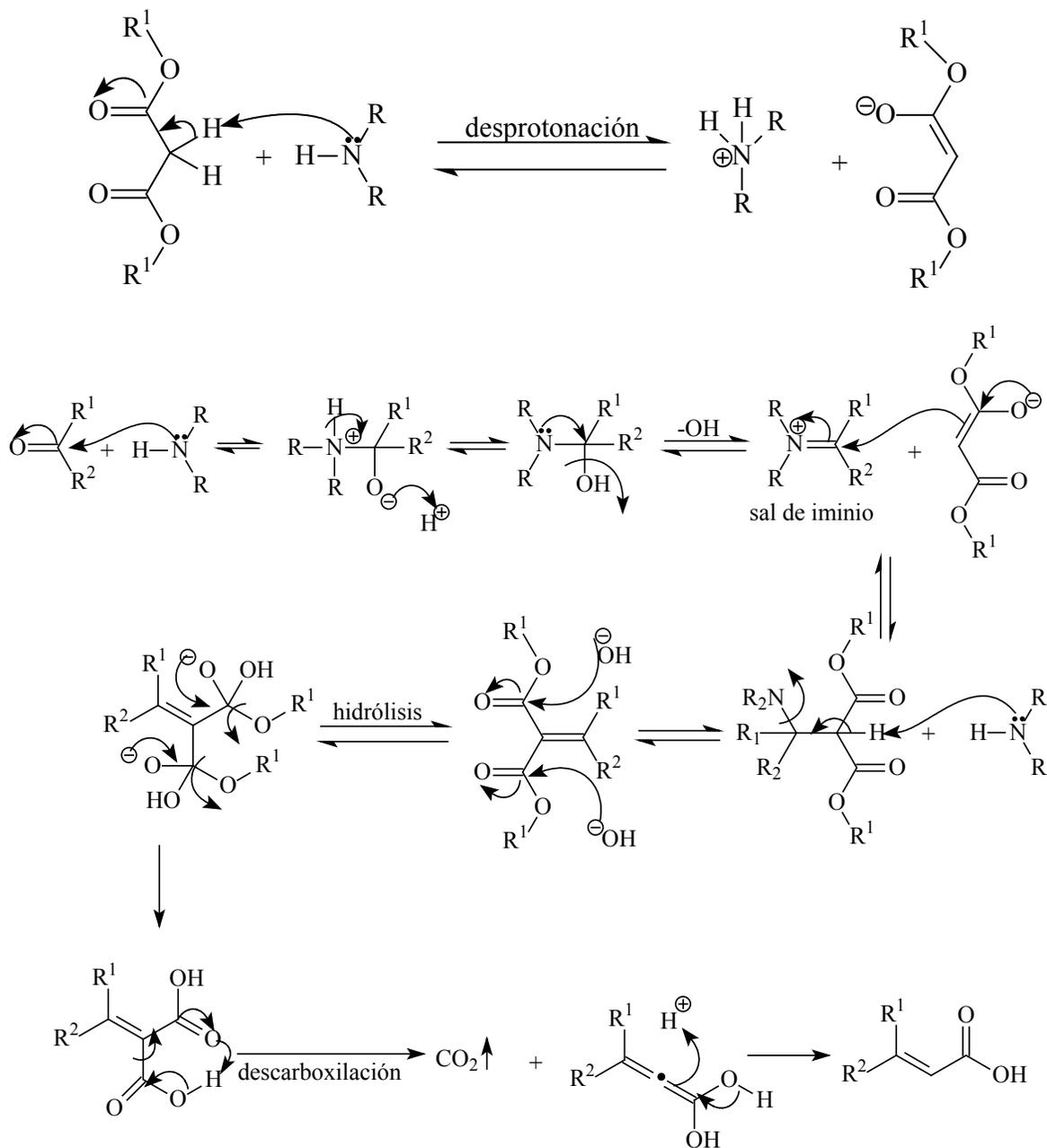


Tradicionalmente, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, sin embargo también es posible en medio ácido al utilizar Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (perclorato magnésico) que es un excelente ácido de Lewis entre β-dicetonas, alifáticos y aldehídos aromáticos. Así como también con ZnCl<sub>2</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O/NaI y HClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>.

Recientemente, los procedimientos alternativos empleados para esta reacción son el empleo de catalizadores heterogéneos tales como zeolitas, arcillas, hidróxidos de doble capa (LDHs) e hidrotalcitas. Así también con el uso de líquidos iónicos, tensioactivos o catalizadores en los disolventes orgánicos, promovidos por infrarrojo, irradiación por microondas y en ausencia de disolventes.

### Mecanismo de reacción

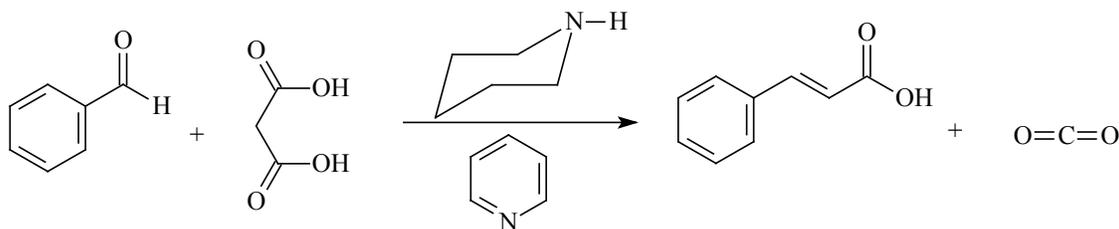
El primer paso de la reacción es la desprotonación del compuesto con metileno activo, la base sustrae uno de los hidrógenos poco ácidos del grupo metileno para formar el correspondiente anión. Por otro lado, la base ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo del aldehído o cetona para formar un enlace carbono-nitrógeno, formando un intermediario, el cual se estabiliza a través de un equilibrio ácido-base. El par de electrones libres del átomo de nitrógeno forma un doble enlace entre C=N para la eliminación del grupo hidroxilo, dando lugar al intermediario sal de iminio. Posteriormente, el enolato se adiciona como nucleófilo al átomo de carbono de la sal de iminio, para formar un enlace sencillo carbono-nitrógeno. A continuación, la base sustrae un hidrógeno para realizar la ruptura del enlace carbono-nitrógeno formando un compuesto α,β-insaturado, el cual posteriormente sufre una hidrólisis y descarboxilación.



La reacción de Knoevenagel es reversible y normalmente el equilibrio se encuentra hacia la izquierda y el rendimiento del producto es bajo. Sin embargo, Cope introduce un importante procedimiento para llevar a cabo la reacción libre de benceno y eliminando el agua formada como una mezcla azeotrópica en una trampa de Dean Star y de este modo cambia completamente el equilibrio hacia la derecha. Este tipo de reacción de Knoevenagel es conocida como reacción de Cope-Knoevenagel.

## Experimental

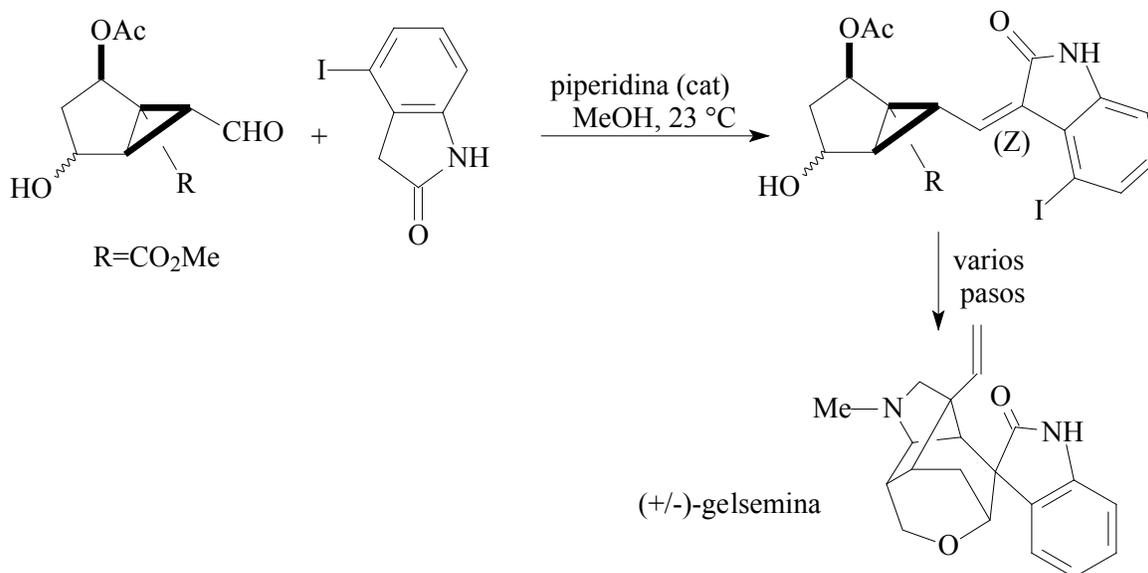
**Síntesis de ácido cinámico:** En un matraz colocar 3 g (144 mmol) de ácido malónico, 8 mL de piridina y de 6 a 8 gotas (1 mL) de piperidina. Adicionar 2.6 mL de benzaldehído y colocar el refrigerante en posición de reflujo. Calentar la mezcla de reacción durante 1 hora. Dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y verter sobre 30 mL de agua helada que contenga 12 mL de ácido clorhídrico concentrado. Enfriar en baño de hielo-agua, verificar que el pH sea aproximado a 1-2, inducir la cristalización en caso necesario. Por último, filtrar y lavar el producto formado con agua helada hasta un pH neutro, purificar el producto por recristalización de etanol-agua. Para obtener 3.76 g (12.8 mmol).<sup>5</sup>



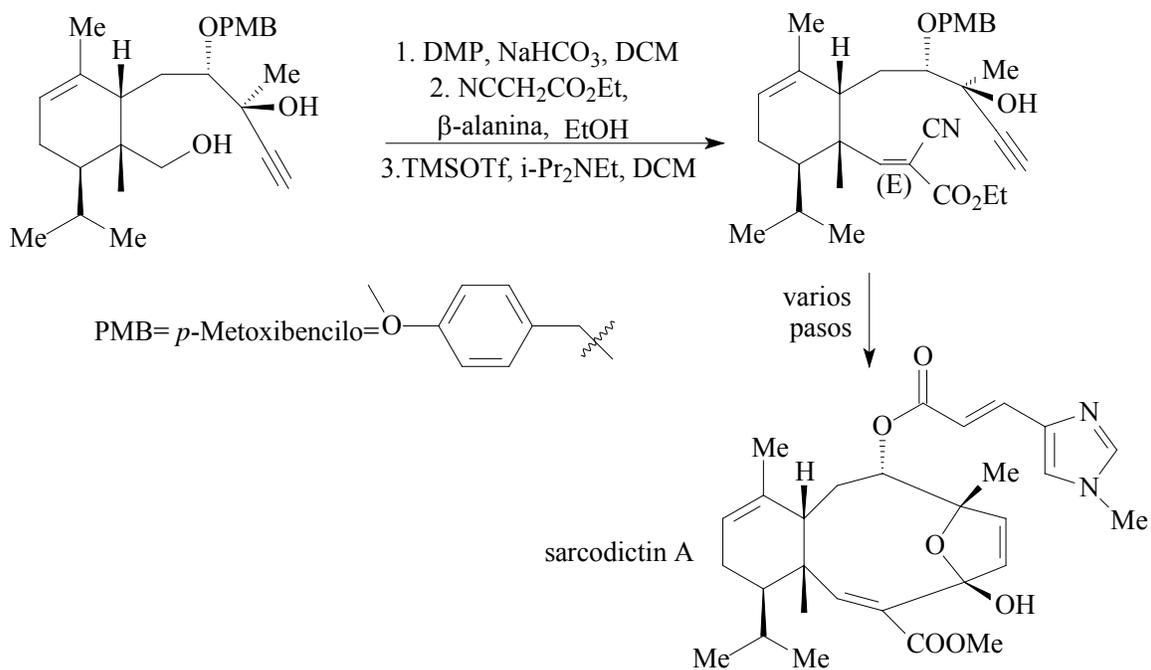
## Aplicaciones

La condensación de Knoevenagel es importante por la síntesis de un gran número de compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados, algunos de ellos se emplean en los perfumes, polímeros y aplicaciones farmacéuticas. Así como la síntesis de intermediarios útiles para reacciones tales como Diels-Alder (ver pág. 111) y adiciones Michael (ver pág.11).

Gelsemina ha sido durante mucho tiempo conocida como el principal componente del alcaloide *Gelsemium sempervirens*. Este compuesto ha adquirido importancia por su difícil estructura hexacíclica en forma de jaula, es una motivación para una nueva generación en síntesis orgánica. La Condensación de Knoevenagel es de gran utilidad en la formación del precursor para la transposición del divinilciclopropan-cicloheptadieno. El uso de 4-yodooxindole como el compuesto con un grupo metileno activo permite la preparación del producto (Z)-alquiliden indolinona como un solo estereoisómero.<sup>17</sup>



La síntesis total del derivado diterpenoide marino sarcodictin A, adquiere importancia por su potente actividad biológica como antitumoral contra una variedad de células tumorales. La parte más difícil de la síntesis es la construcción del centro tricíclico, el cual contiene un anillo de 10 miembros. Esta macromolécula es obtenida por la adición 1,2 intramolecular de un anión acetiluro hasta un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado por medio de la condensación de Knoevenagel catalizado por  $\beta$ -alanina, por lo tanto el producto de Knoevenagel es exclusivamente el (E)-cianoéster.<sup>18</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1225.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 340.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 176.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 242.
- [5] J. G. A. Zárraga, C. G. Manrique, I. C. G. García, *Química Orgánica: Experimentos con un Enfoque Ecológico*, UNAM Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial, D.F. 2001, p. 395.
- [6] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 329.
- [7] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 703.
- [8] Yi Hu, Jue Chen, Zhang-Gao Le, Qin-Guo Zheng, *Synth. Commun.*, (2005) **35**, 739.
- [9] J. R. Harjani, S. J. Nara, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.*, (2002) **43**, 1127.
- [10] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, R. Dalpozzo, P. Galzerano, P. Melchiorre, L. Sambri, *Tetrahedron Lett.*, (2008) **49**, 2555.
- [11] M. L. Deb, P. J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 6453.
- [12] J. B. Dickey, A. R. Gray, *Org. Synth.*, (1943) **2**, 60
- [13] W. Lehnert, *Synthesis*, (1974) 667.
- [14] Texier-Boullet, F. Foucaud, *Tetrahedron Lett.*, (1982) **23**, 4927.
- [15] S. Wada, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 399.
- [16] O. Doebner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* (1900), **33**, 2140.
- [17] T. Fukuyama, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, (1996) **118**, 7426.
- [18] K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.*, (1997) **119**, 11353.

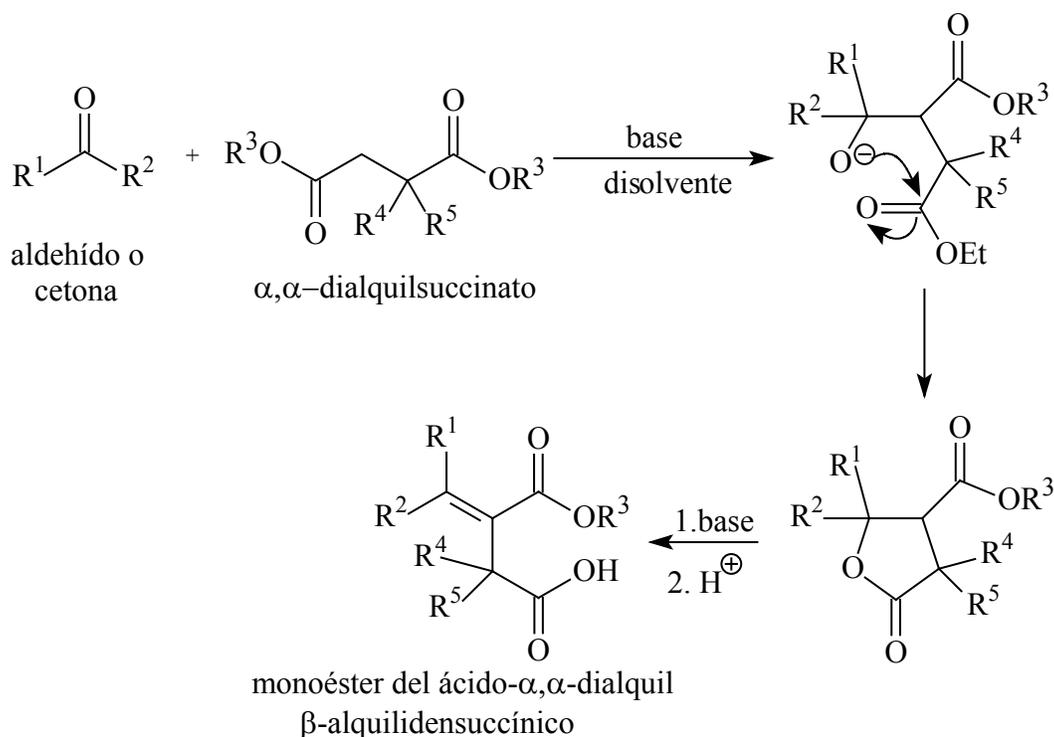
## Referencias Complementarias

- [19] L. F. Tietze, Y. Zhou, Highly efficient, enantioselective total synthesis of the active anti-influenza A virus indole alkaloid hirsutine and related compounds by domino reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (1999) **38**, 2045.

- [20] A. McCluskey, P. J. Robinson, T. Hill, J. L. Scott, J. K. Edwards, Green chemistry approaches to the Knoevenagel condensation: comparison of ethanol, water and solvent free (dry grind) approaches, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 3117.
- [21] S. Sebti, A. Smahi, A. Solhy, Natural phosphate doped with potassium fluoride and modified with sodium nitrate: efficient catalysts for the Knoevenagel condensation, *Tetrahedron Lett.*, (2002) **43**, 1813.
- [22] G. Jenner, Steric effects in high pressure Knoevenagel reactions, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 243.
- [23] W.N. Lau, K.L. Yeung, R. Martin-Aranda, Knoevenagel condensation reaction between benzaldehyde and ethyl acetoacetate in microreactor and membrane microreactor. *Micropor. Mater.*, (2008) **115**, 156.
- [24] M. Feroci, M. Orsini, G. Sotgiu, A. Inesi, The Knoevenagel reaction in electrochemically activated solvents, *Electrochim. Acta*, (2008) **53**, 2346.

## Condensación de Stobbe

La condensación de aldehídos y cetonas con  $\alpha,\alpha$ -dialquilsuccinatos en presencia de una base fuerte para formar sales de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados es conocida como condensación de Stobbe.



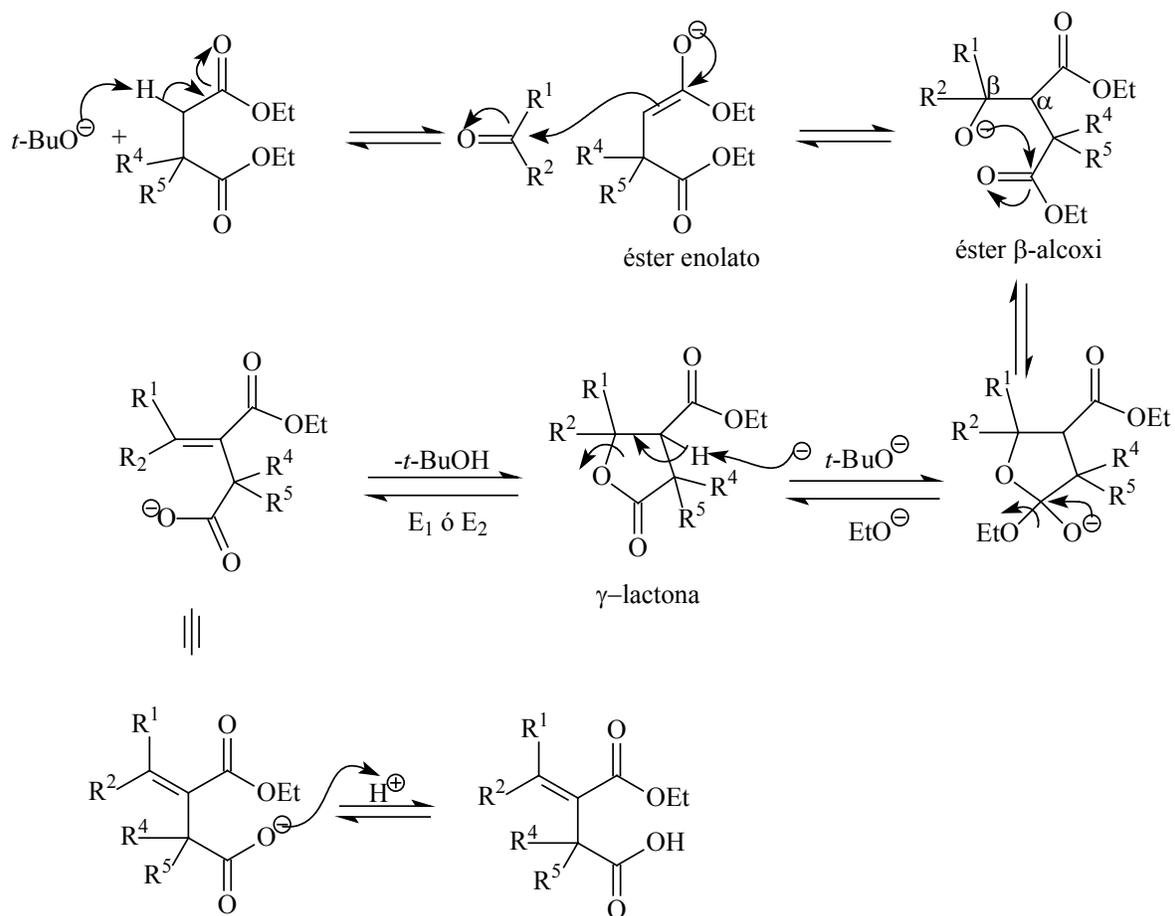
Se han desarrollado una amplia variedad de métodos para la condensación de Stobbe, donde varían los sustituyentes de los aldehídos y cetonas tales como hidrógeno, el grupo alquilo, arilo, acilo,  $CH(R)CO_2$ ,  $CH(R)CN$ . Es conveniente comentar que también ha sido factible realizar la condensación con diferentes derivados del dialquil succinato donde  $R^3$  puede ser un grupo alquilo, arilo y los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  puede ser un hidrógeno, alquilo, arilo, alquilideno. Como bases se han empleado  $NaOR^3$ ,  $NaH$ ,  $KOt-Bu$ ,  $NaOEt$ ,  $Na$  metálico y  $NaC(C_6H_5)_3$ . Esta reacción implica el uso de un disolvente como  $Et_2O$ ,  $EtOH$ ,  $t-BuOH$ .

En esta condensación no existe ninguna restricción sobre el átomo de hidrógeno  $\alpha$  del componente carbonilo (aldehído o cetona). Sin embargo, cuando el componente carbonilo tiene protones  $\alpha$ , se pueden formar una gran variedad de productos como resultado de la migración del doble enlace bajo las condiciones de reacción.

Cuando cetonas simétricas son condensadas, solamente se forma un esteroisómero del alqueno (*cis* o *trans*), sin embargo para cetonas asimétricas resulta una mezcla de alquenos esteroisómeros (*cis* y *trans*).

Algunas de las desventajas de esta condensación es que se puede presentar una auto condensación del sustrato aldehído o cetona, una reacción de Cannizzaro (ver pág. 101) en el caso de aldehídos aromáticos. En el caso de que la cetona sea muy enolizable se obtienen muy bajos rendimientos bajo las condiciones de reacción. Además las cetonas reactivas tienden a sufrir acilación en su posición  $\alpha$  por el dialquilsuccinato (Reacción de Claisen). Por otro lado, cuando NaOEt es usado como base, se presenta una sustancial reducción del sustrato cetona a consecuencia de la oxidación del etóxido hacia acetaldehído, este problema se minimiza con el uso de KO*t*-Bu. La reacción esta limitada para diésteres que no experimentan la condensación de Dieckmann (ver pág. 106).

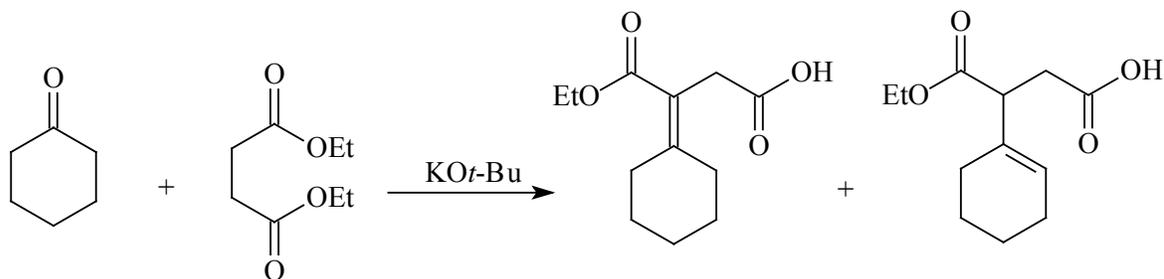
### Mecanismo de reacción



El primer paso de la condensación de Stobbe es la desprotonación del dialquilsuccinato en el carbono  $\alpha$  para obtener un éster enolato *in situ*, el cual posteriormente sufre una condensación aldólica al atacar nucleofílicamente al grupo carbonilo de un aldehído o cetona para formar un intermediario  $\beta$ -alcoxiéster. Esta especie realiza un ataque nucleofílico intramolecular al grupo carbonilo consiguiendo una ciclización donde el regreso de la carga negativa produce la pérdida del ión alcóxido del intermediario porque es un buen grupo saliente, originando una  $\gamma$ -lactona. Posteriormente, en el compuesto  $\gamma$ -lactona se lleva a cabo la desprotonación por el ión alcóxido seguida de una eliminación intramolecular para dar la sal del éster insaturado que finalmente se protona. A bajas temperaturas el intermediario lactona puede ser aislado.

### Experimental

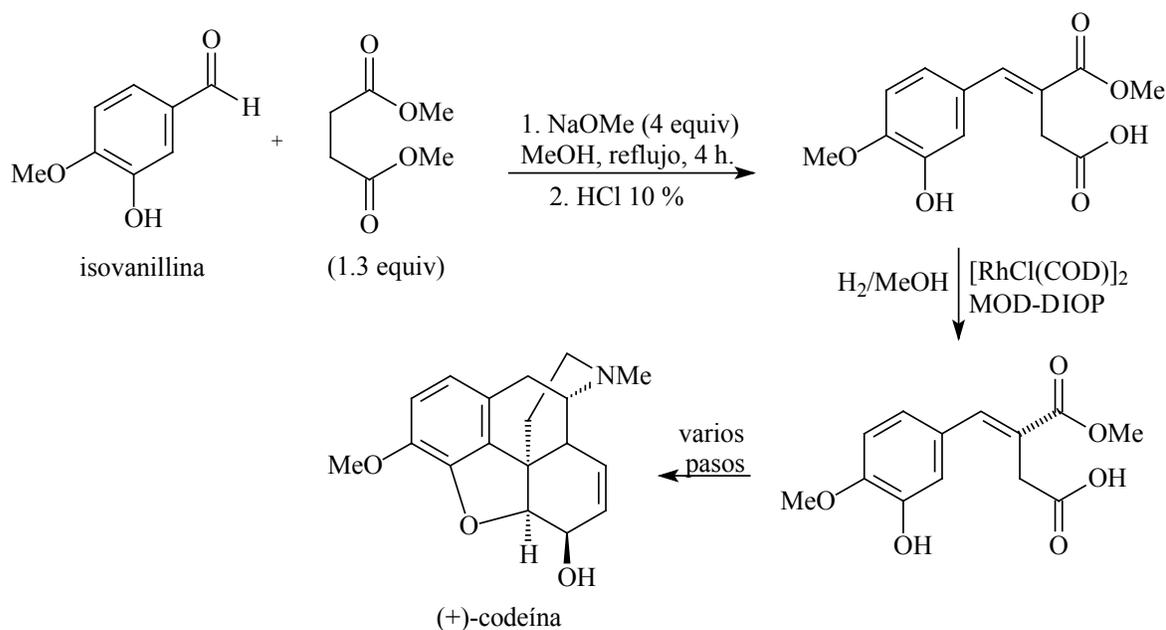
**Síntesis del ácido ciclohexilidensuccínico y ácido ciclohexenilsuccínico.** Mezclar 1.0 g (10.2 mmol) de ciclohexanona y 1.78 g (10.2 mmol) de succinato de dietilo, añadir 1.37 g (12.3 mmol) de KO $t$ -Bu en polvo. La mezcla es triturada en el mortero con un pistilo a temperatura ambiente por 10 minutos. Exponer la reacción al aire. La mezcla de reacción es neutralizada con HCl diluido y los cristales formados son aislados por filtración para obtener los productos ácido  $\beta$ -carboxi- $\beta$ -ciclohexilidenpropionico con un rendimiento del 75 %. Recristalizar el producto con cetona.<sup>4,5</sup>



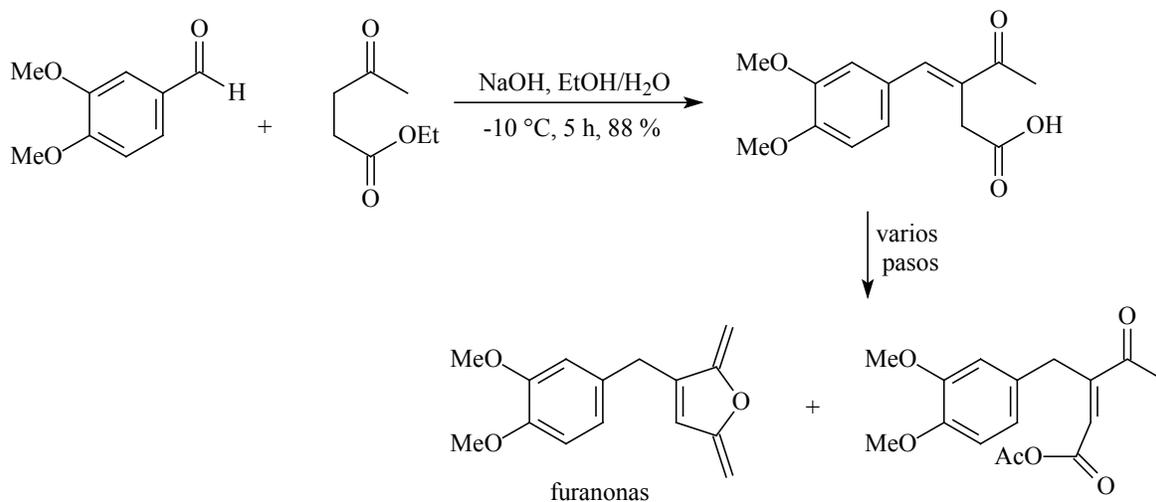
### Aplicaciones

La síntesis de (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilforfinan-6-ol (codeína) o metilmorfina es un alcaloide que se encuentra de forma natural en el opio y es considerada una prodroga ya que se metaboliza en hígado dando morfina, pero dada la baja velocidad de transformación hace que sea menos efectiva, lo que conlleva a que su efecto terapéutico sea mucho menos potente y con pequeños efectos sedantes. Se utiliza para aliviar dolores

moderados, efectos anti-inflamatorios y no provoca dependencia o efectos tóxicos. La síntesis total asimétrica de (+)-codeína, el enantiómero antinatural, se realiza mediante una inserción carbenoide intramolecular como paso clave. El primer centro estereogénico que dirige todos los eventos de la secuencia estereoquímica es proporcionada por la hidrogenación asimétrica de un alquilidensuccinato que se obtiene a través de la condensación de Stobbe, dimetil succinato e isovanillina reaccionan en presencia de un exceso de metóxido de sodio en reflujo y la mezcla de reacción resultante se acidifica hasta obtener el monometil éster.<sup>6</sup>



Un número importante de furanonas están presentes en un gran número de productos naturales y pueden ser una plataforma importante para la síntesis total de varios productos naturales, así como para el desarrollo de nuevas metodologías asimétricas. Recientemente se ha prestado atención en el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para furanonas polisustituidas, 5-alquilidenfuranonas en particular, debido a su actividad biológica. La protoanemonina es el representante más simple de esta clase de compuestos, ya que constituye el núcleo de varias moléculas naturales tales como tetrodecamicina y tetronomicina. En la clase de 5-alquilidenfuranonas se comprobó que la parte exometilénica es responsable de la actividad biológica de estas moléculas. Para la síntesis de estos compuestos la condensación de Stobbe es útil en la sustitución de arilaldehídos con etil levulinato para dar intermediarios clave para la ciclización.<sup>7</sup>



## Referencias

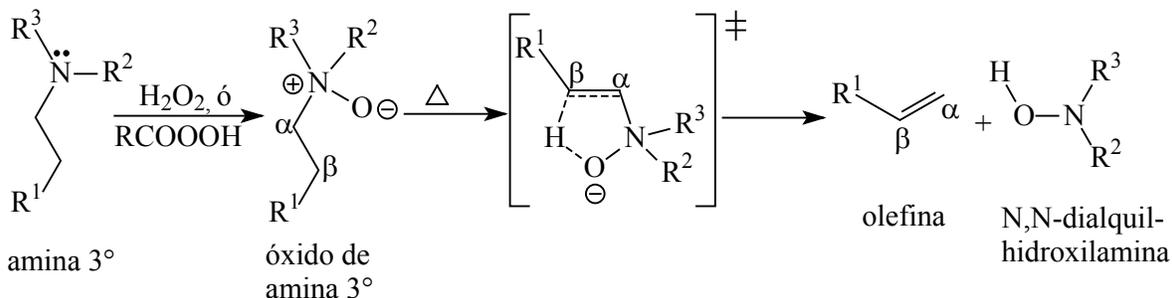
- [1] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 381.
- [2] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 442.
- [3] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 575.
- [4] K. Tanaka, T. Sugino, F. Toda, *Green Chem.*, (2000) **2**, 303.
- [5] K. Tanaka. *Solvent-free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Matsuyama, 2003, p. 51.
- [6] J. D. White, P. Hrnčiar, F. Stappenbeck, *J. Org. Chem.*, (1999) **64**, 7871.
- [7] V. A. Mahajan, P. D. Shinde, H. B. Borate, R. D. Wakharkar, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 1009.

## Referencias Complementarias

- [8] J. W. Huffman, S. Yu. Synthesis of a teracyclic, conformationally constrained analogue of  $\Delta^8$  THC, *Bioorg. Med. Chem.*, (1998) **6**, 2281.
- [9] A. M. Asiri. Synthesis and photochromism of *E,E*-3,4-(3,5-dimethoxybenzylidene) succinic anhydride and its infra red active 2-dicyanomethylene derivative, *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*, (2003) **159**, 1.
- [10] J. Liu, N. R. Brooks. Stereoselective Stobbe condensation of ethyl methyl diphenylmethylenesuccinate with aromatic aldehydes, *Org. Lett.*, (2002) **4**, 3521.

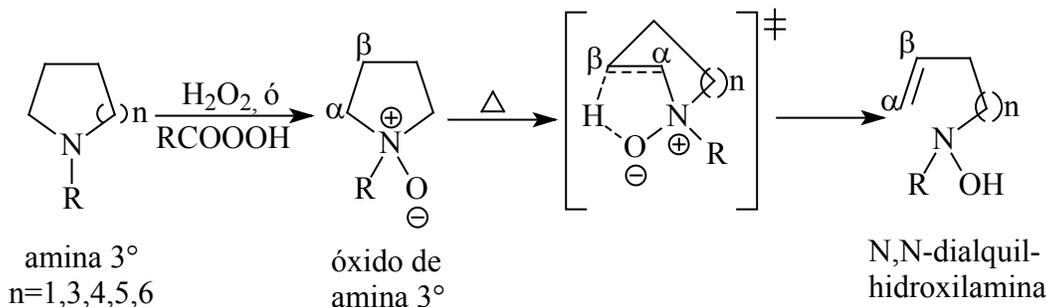
## Eliminación de Cope

La formación de olefinas e hidroxilaminas por descomposición térmica de óxidos de aminas terciarias con hidrógenos  $\beta$  en relación al nitrógeno a través de un estado de transición cíclico de cinco miembros se conoce como reacción de eliminación de Cope.



Los N-óxidos terciarios son preparados por la oxidación de la amina terciaria alifática o aromática con peroxiácidos orgánicos tales como peróxido de hidrógeno acuoso ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) o ácidos peroxycarbonílicos como el ácido *m*-cloroperbenzoico ( $\text{RCOOOH}$ ; MCPBA). Generalmente no se aislan, ya que el método consiste en calentar la mezcla de la amina terciaria con el agente oxidante para generar el producto el cual se separa del disolvente y enseguida es sometido a temperatura para eliminar el átomo de hidrógeno  $\beta$  por la vía de conformación *syn*.

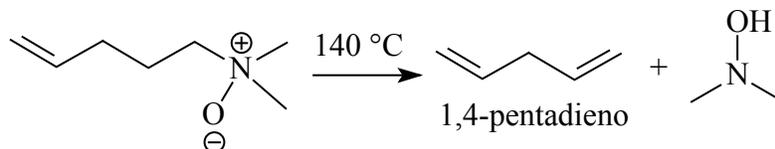
La regioselectividad de los óxidos de aminas cíclicas esta determinada por la capacidad de presentar una configuración coplanar en el estado de transición de cinco miembros, (entre el hidrógeno  $\beta$  y el grupo saliente) en el caso de anillos de 5, 7 y 10 miembros, donde el nitrógeno es parte del anillo pueden ser pirolizados, en cambio los anillos de 6 miembros no cumplen con esto y no se abren, en consecuencia los rendimientos pueden ser bajos o no se lleva a cabo la reacción.



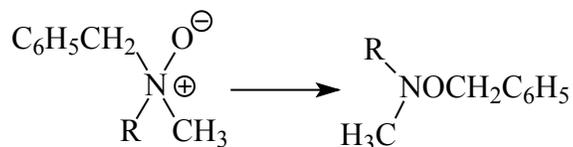
La eliminación de Cope generalmente da lugar a la misma orientación que la eliminación de Hofmann, produciendo el alqueno menos sustituido. Sin embargo, algunas de las diferencias para esta reacción son las condiciones de reacción son ya que son más suaves, ocurren a temperaturas más bajas (100-150 °C) evitando la descomposición de olefinas sensibles, además se generan olefinas libres de impurezas porque las condiciones de reacción implican la ausencia de una base fuerte ya que la base es parte de la molécula, en lugar de partir del hidróxido de amonio cuaternario se parte del óxido de una amina terciaria, y transcurre en posición *syn*.

Cuando el óxido de amina tiene varios hidrógenos en el carbono  $\beta$  en posición *syn*, cada uno reacciona para generar una mezcla de alquenos. Además cuando en la molécula existen dos posibilidades para la eliminación, el grupo alquilo con el mayor número de hidrógenos  $\beta$  lleva a cabo la reacción. La presencia de grupos electroattractores en el carbono  $\beta$  también favorece la eliminación.

Como la pirólisis de óxidos de amina es regioselectiva y en condiciones suaves permite la formación de un doble enlace carbono-carbono sin provocar la migración que permita la conjugación con otros sistemas conjugados presentes en la molécula, por ejemplo, la siguiente reacción produce 1,4-pentadieno y no 1,3-pentadieno.



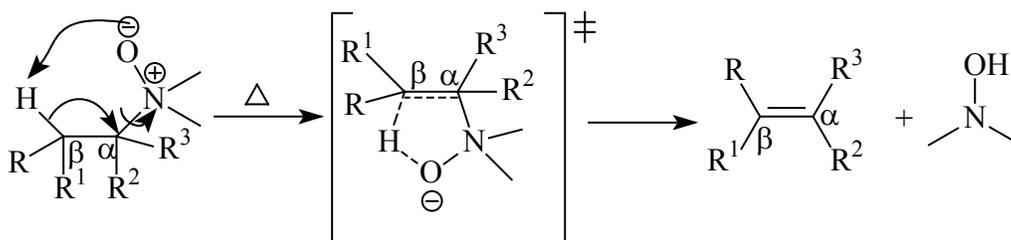
Sin embargo, en ciertos casos el producto alqueno puede isomerizarse hacia el sistema conjugado más estable y en ocasiones se observa la migración de los sustituyentes alilo o bencilo para generar hidroxilaminas O-sustituidos.



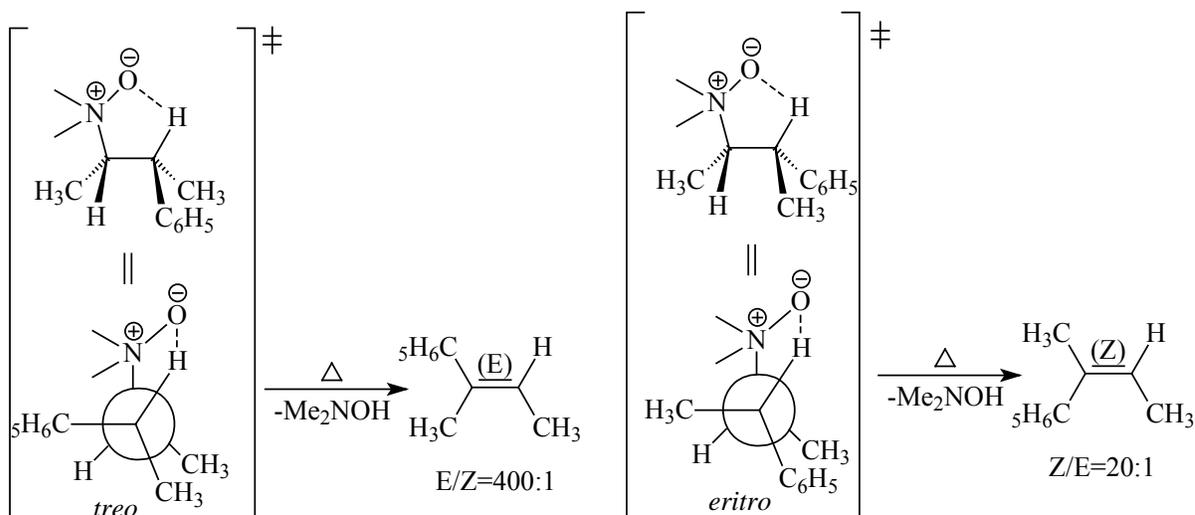
La reacción se ha realizado a temperatura ambiente en Me<sub>2</sub>SO seco ó THF.

### Mecanismo de reacción

El mecanismo consiste en una reacción de eliminación bimolecular (E<sub>2</sub>) intramolecular por eliminación *syn*, la cual consiste en un mecanismo concertado donde el oxígeno con carga negativa del óxido de amina actúa como base (no se requiere de una base fuerte externa) al sustraer un hidrógeno en posición β con relación al nitrógeno dentro de la misma molécula y facilita la ruptura del enlace carbono-nitrógeno con lo que forma una insaturación y la eliminación de un derivado de la hidroxilamina (N,N-dimetilhidroxilamina) a través de un estado de transición cíclico de cinco miembros donde el hidrógeno y el grupo saliente presenten una estereoquímica periplanar (en un mismo plano) para permitir el solapamiento de orbitales *p* incipientes en el doble enlace parcialmente formado.



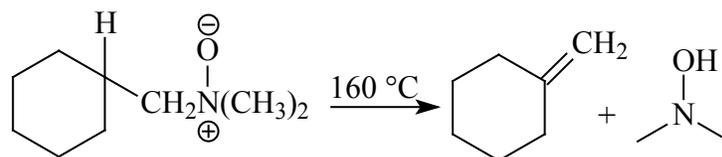
Es importante mencionar que existe una enorme semejanza con el mecanismo de la pirólisis de un éster y la eliminación de Chugaev. La primera evidencia de la estereoquímica de la eliminación es la descomposición térmica en derivados de los óxidos de amina *treo* y *eritro* de N,N-dimetil-2-amino-3-fenilbutano. El isómero *treo* forma la olefina E-2-fenilbut-2-eno con una selectividad de 400:1 en tanto que el derivado *eritro* predominantemente genera la Z-olefina con una selectividad de 20:1.



La mayor selectividad observada en el compuesto *treo*, es por el menor impedimento estérico de los cinco miembros del estado de transición.

### Experimental

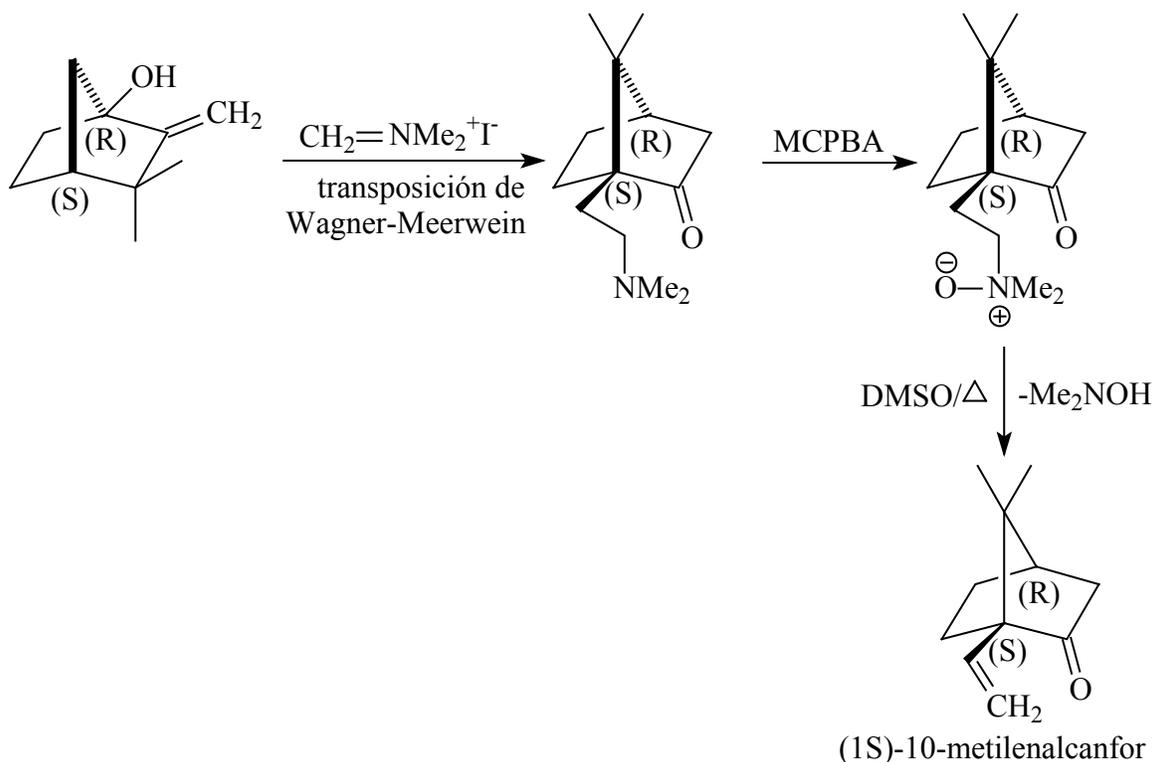
**Síntesis de metilenciclohexano.** Realizar una mezcla de 49 g de N,N-dimetilciclohexilmetilamina, 45 mL de metanol y 120 g de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso al 30 %, mantener a temperatura ambiente durante 36 h. El exceso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se destruye mediante la adición de una pequeña cantidad de platino coloidal. A continuación, la solución se filtra y se evapora para obtener el óxido de amina crudo con un rendimiento superior al 90 %. Posteriormente, colocar el óxido de N,N-dimetilciclohexilmetilamina crudo (aproximadamente 50 g) en un matraz al vacío, a una presión de 10 Torr aproximadamente. El óxido de amina se calienta a 160 °C durante dos horas, se le agrega agua y la capa de alqueno se separa y destila para obtener 30 g (320 mmol) del producto.<sup>7</sup>



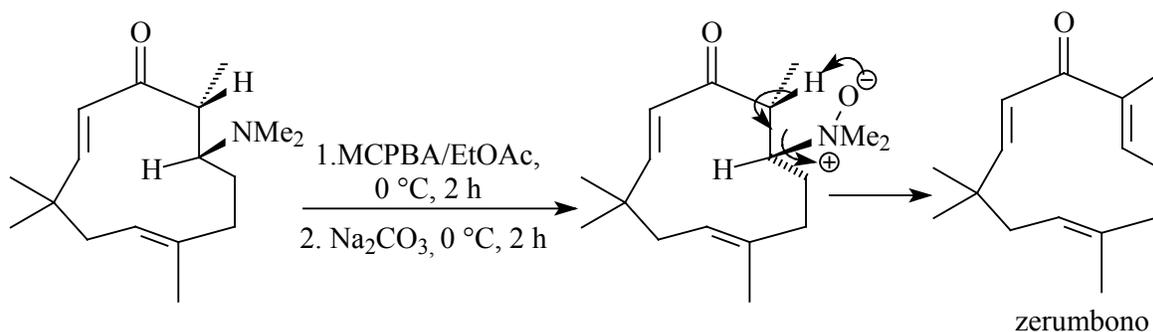
### Aplicaciones

Es muy útil cuando un alqueno reactivo o sensible se puede sintetizar a partir de la eliminación de una amina, así como para la síntesis de ciclooctenos.

El intermediario taxoide (1S)-10-metilenalcanfor se puede sintetizar a través de la reacción de eliminación de Cope al generar el grupo vinil en la posición cabeza de puente del norbornano. El compuesto (1R)-3,3-dimetil-2-metilennorbornan-1-ol reacciona con sal Eschenmoser's ( $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2 \text{ I}^-$ ), para iniciar una reacción tándem (es una sucesión o cascada de reacciones que se producen consecutivamente en el medio de reacción sin que puedan aislarse los intermediarios) de un doble enlace carbono-carbono electrofílico y una adición de la transposición de Wagner-Meerwein para generar la amina terciaria (1S)-10 dimetilaminometilcanfor el cual posteriormente se oxida a su correspondiente N-óxido con un rendimiento del 95 % y la subsecuente eliminación de Cope para obtener el intermediario taxoide deseado con un 80 % de rendimiento. El compuesto 10-metilenalcanfor es un intermediario clave en la síntesis de taxol y taxusin que son importantes familias de productos naturales, diterpenos que se aíslan del árbol tejo con especial actividad biológica. El taxol que revela una notable singular capacidad para estabilizar la reunión de microtúbulos y disuadir a la división celular, es una de las más importantes drogas contra varios tipos de cáncer en humanos (cáncer de mama, ovarios y pulmón; mientras que taxusin es una droga que inhibe la actividad del transporte de P-glicoproteínas.<sup>8</sup>



El zerumbono es un sesquiterpeno cristalino obtenido a partir de una planta jengibre comestible, la cual se localiza en el sureste de Asia (*Zingiber zarumbet* Smith). A pesar de que su estructura es única, con una cetona conjugada en un anillo de 11 miembros, así como su interesante actividad biológica, existen limitados estudios reportados acerca de su química y propiedad farmacéutica. En la síntesis de este compuesto es necesario el grupo dimetilamina, el cual es eliminado estereoespecíficamente por una eliminación de Cope para generar el esqueleto de zerumbono en el producto.<sup>9</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 1524.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 301.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 64.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 96.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 149.
- [6] S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis, Properties and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, 2004, p. 249.
- [7] A. Streitwieser, *Química Orgánica*, Interamericana, D.F., 1979, p. 793.
- [8] A. G. Martínez, E. T. Vilar, A. G. Fraile, S. Cerero, B. L. Maroto, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2002) **13**, 17.

[9] T. Kitayama, T. Yokoi, Y. Kawai, R. K. Hill, M. Morita, T. Okamoto, Y. Yamamoto, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Sawada, *Tetrahedron*, (2003) **59**, 4857.

### Referencias Complementarias

[10] R. E. Sammelson, M. J. Kurth, Oxidation–Cope elimination: A REM-resin cleavage protocol for the solid-phase synthesis of hydroxylamines, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 3419.

[11] J. Seo, H. Kim, C. M. Yoon, D. C. Ha, Y. Gong, Solid-phase synthesis of hydroxypiperazine derivatives using phenethylamine linker by oxidation–Cope elimination, *Tetrahedron*, (2005) **61**, 9305.

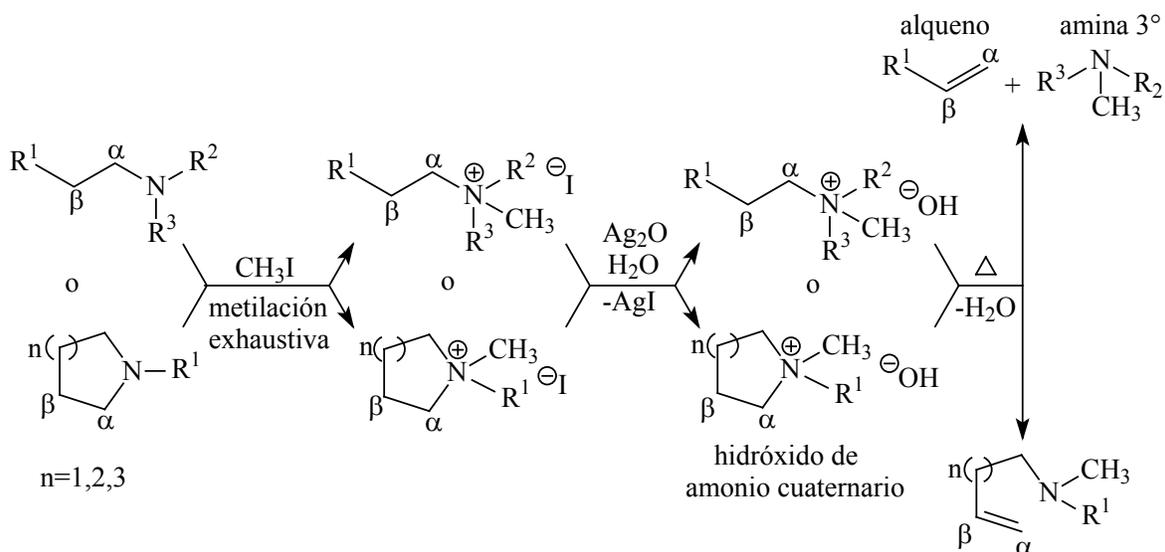
[12] A. Chernega, S. G. Davies, D. L. Elend, C. A. P. Smethurst, P. M. Roberts, A. D. Smith, G. D. Smyth, Asymmetric synthesis of  $\beta$ -substituted Baylis–Hillman products via lithium amide conjugate addition, *Tetrahedron*, (2007) **63**, 7036.

[13] N. M. Garrido, D. Díez, S. H. Domínguez, M. García, M. Rosa Sánchez, S. G. Davies, Asymmetric synthesis of pent-3-yl (R)-6-methyl-cyclohex-1-ene carboxylate, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2006) **17**, 2183.

[14] I. A. O’Neil, V. E. Ramos, G. L. Ellis, E. Cleator, A. P. Chorlton, D. J. Tapolczay, S. B. Kalindjian, The diastereoselective synthesis of functionalised isoxazolidines using a Cope elimination/intramolecular nitrene cycloaddition strategy, *Tetrahedron Lett.*, (2004) **45**, 3659.

## Eliminación de Hofmann

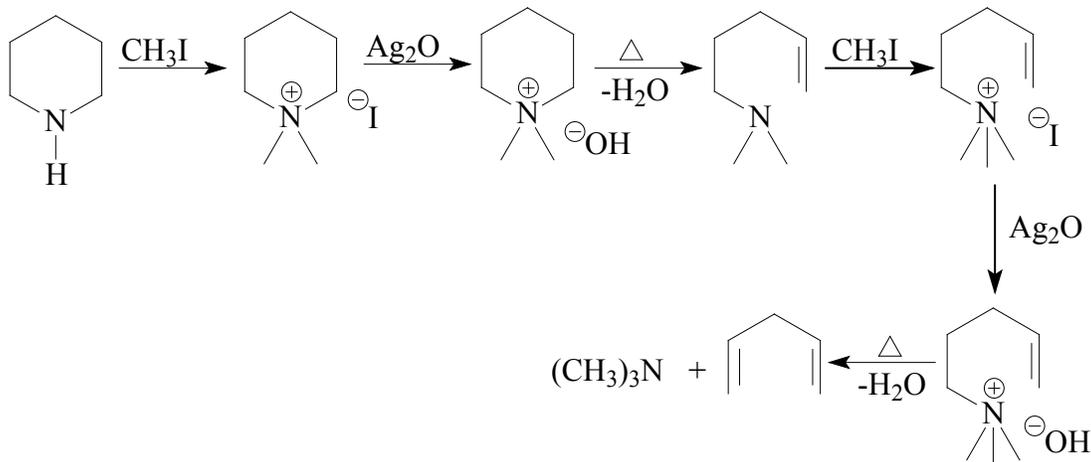
A la degradación pirolítica de un hidróxido de amonio cuaternario que genera una amina terciaria, un alqueno y agua se conoce como eliminación de Hofmann.



Los sustituyentes  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  pueden ser grupos alquilo, arilo o hidrógeno.

El proceso se desarrolla en tres etapas, una metilación exhaustiva de una amina primaria, secundaria o terciaria con un exceso de yoduro de metilo para dar el correspondiente yoduro de amonio cuaternario; posteriormente, el tratamiento con óxido de plata y agua, transforma el yoduro de amonio cuaternario en hidróxido de amonio cuaternario y por último, al precipitar el yoduro de plata se forma la solución acuosa o alcohólica del hidróxido de amonio cuaternario que es destilado, frecuentemente bajo presión reducida. La descomposición generalmente ocurre a una temperatura entre 100-200 °C y la sal cuaternaria sufre una  $\beta$ -eliminación para formar un alqueno y una amina. A presión reducida, la eliminación se efectúa a temperaturas más bajas con mayores rendimientos.

Cuando el sustrato es heterocíclico o el nitrógeno se encuentra formando parte de un anillo o en cabeza de puente, es necesario que se repitan varias veces las etapas de la reacción para eliminar completamente el nitrógeno de la molécula.



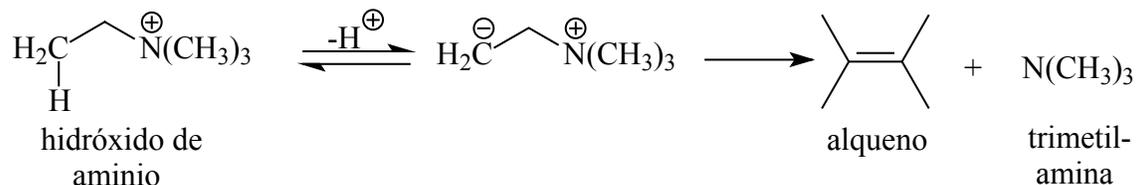
En el caso de compuestos asimétricos (en los que más de un grupo alquilo está unido al nitrógeno que tiene átomos de carbono  $\beta$ ), el hidrógeno localizado en el carbono  $\beta$  es abstraído por la base para formar el alqueno menos sustituido.

La eliminación de Hofmann tiene pocas reacciones secundarias, ocasionalmente la base puede atacar como un nucleófilo para dar el alcohol generalmente en una reacción de sustitución, pero raramente ocurre. Cuando el sustrato no tiene grupos alquilo con hidrógenos  $\beta$ , la sustitución es la única reacción posible.

Un aspecto novedoso de la eliminación de Hofmann es su regioselectividad. El hidrógeno  $\beta$  menos impedido estéricamente es el que se elimina por la base en las reacciones de eliminación de Hofmann. Los grupos metilos se desprotonan con preferencia a los grupos metilenos y los grupos metileno se desprotonan con preferencia a los metinos. La regioselectividad de esta reacción es opuesta a la regla de Zaitsev que generalmente es para sustratos ciclohexilos y se produce el alqueno más sustituido. Se dice que las reacciones de eliminación promovidas por base de las sales de alquiltrimetilamonio obedecen la regla de Hofmann para sustratos acíclicos y conducen al alqueno menos sustituido.

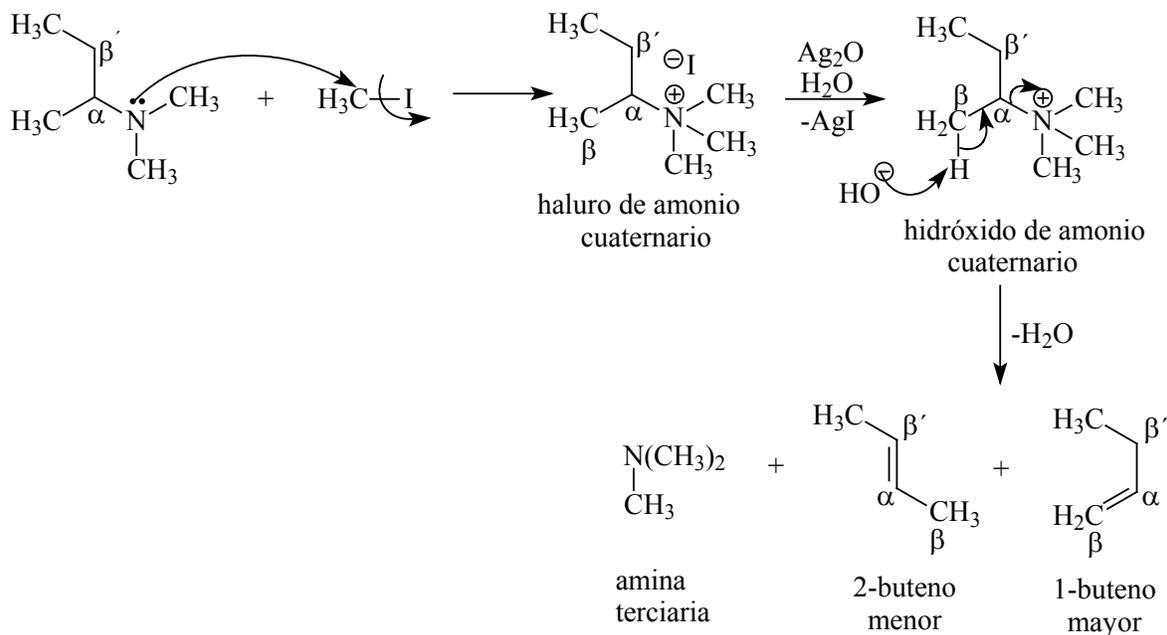
En general la  $\beta$ -eliminación procede por un mecanismo  $E_2$ , que implica el desdoblamiento de la trimetilamina y un hidrógeno  $\beta$  del grupo alquilo del sustrato original y requiere una disposición anticoplanar del protón y del grupo saliente. La gran voluminosidad del grupo saliente trialquilamino en la eliminación de Hofmann suele interferir con la disposición coplanar. En algunos casos dependiendo de la estructura del sustrato y las condiciones de

reacción el mecanismo es E<sub>1cB</sub> (eliminación a partir de la base conjugada), en donde la base separa primero un protón para dar el carbanión en el cual la carga negativa formaliza el doble enlace con el carbono vecino eliminando la trimetilamina.



### Mecanismo de reacción

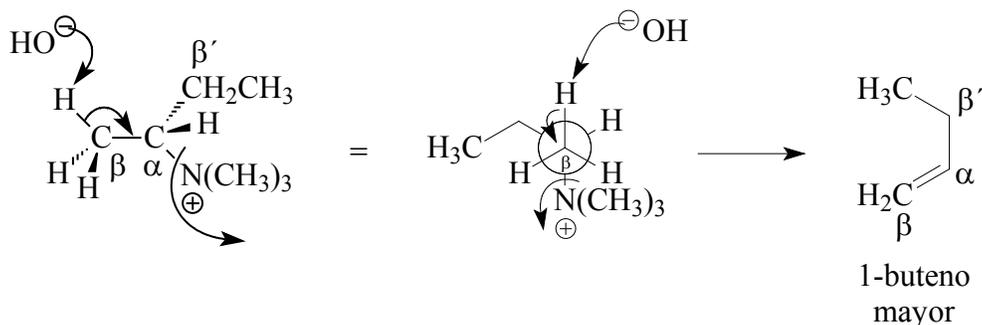
El mecanismo de la eliminación de Hofmann es una E<sub>2</sub> e implica una eliminación anti de los grupos que deben eliminarse.



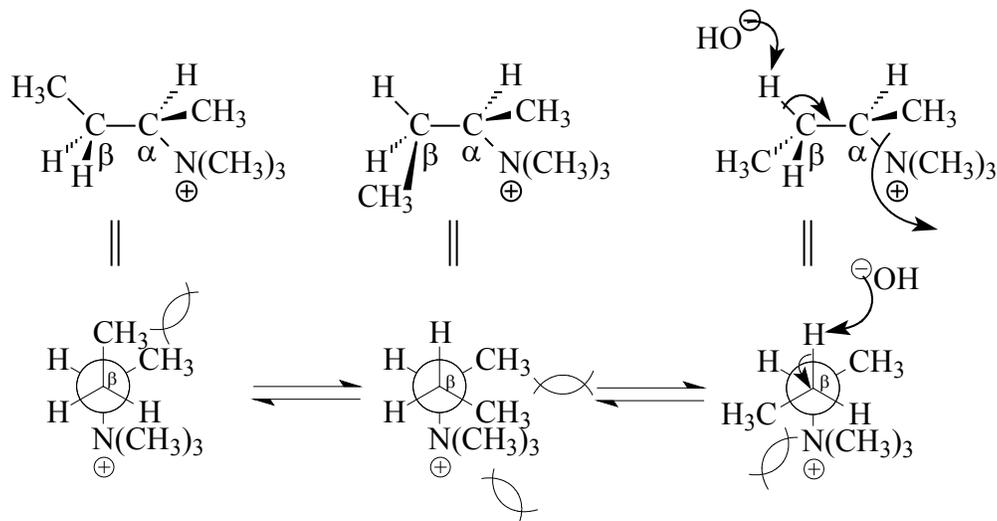
El primer paso en el mecanismo consiste en una metilación exhaustiva de una amina primaria, secundaria o terciaria con yoduro de metilo donde el grupo amino debe transformarse en un buen grupo saliente al convertirse en una sal de amonio cuaternario, el cual posteriormente se trata con óxido de plata o una resina de intercambio iónico para transformarlo en hidróxido de amonio cuaternario, cuando el haluro de plata precipita se

elimina de la solución de reacción por filtración. Posteriormente, ocurre una  $\beta$ -eliminación, donde la base (ión hidróxido) ataca al hidrógeno del átomo de carbono  $\beta$  del sustrato en la posición menos impedida a través de una reacción  $E_2$ , donde la trialquilamina (trimetilamina) es el grupo saliente para dar los productos de reacción.

La reacción produce dos isómeros, donde la formación de 1-buteno es mas favorecida debido a que el intermediario que se forma es energéticamente más estable, tiene menor impedimento estérico y a la base le es más fácil sustraer el hidrógeno.

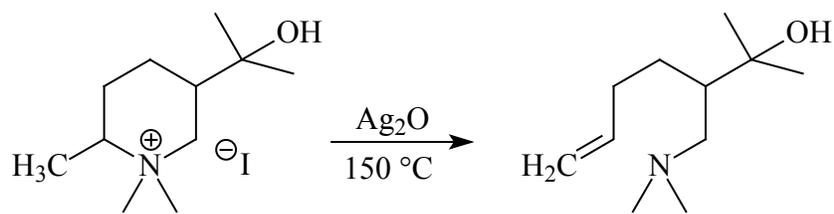


En caso contrario, para la formación de 2-buteno por eliminación anti, el intermediario es energéticamente menos estable, con un mayor impedimento estérico, el hidrógeno a sustraer esta más bloqueado estéricamente por la presencia del grupo metilo.



## Experimental

**Síntesis de 3(dimetilaminometil)2-metil-6-hepten-2-ol.** Pesar 1.90 g (10 mmol) de yoduro de 2-metil-5(dimetilcarbinol)-N,N-dimetilpiperidinio y disolverlo en agua destilada, enseguida tratar con una solución de  $\text{Ag}_2\text{O}$  recientemente preparada. Filtrar la mezcla al vacío y concentrarla hasta obtener un jarabe. El residuo se calienta a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  a presión reducida 0.3 mm/Hg. Posteriormente, destilar para obtener 0.85 g (4.6 mmol) de producto.<sup>6</sup>

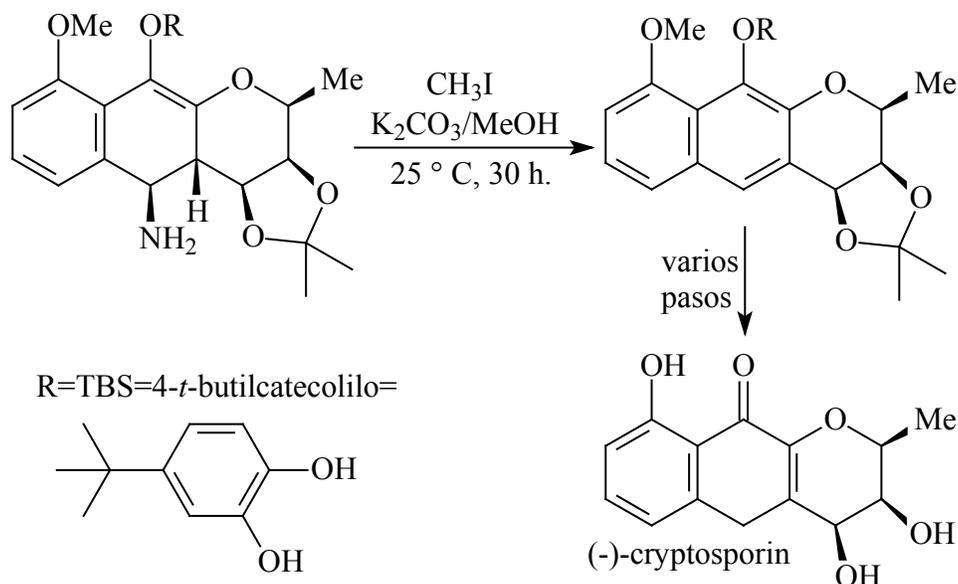


## Aplicaciones

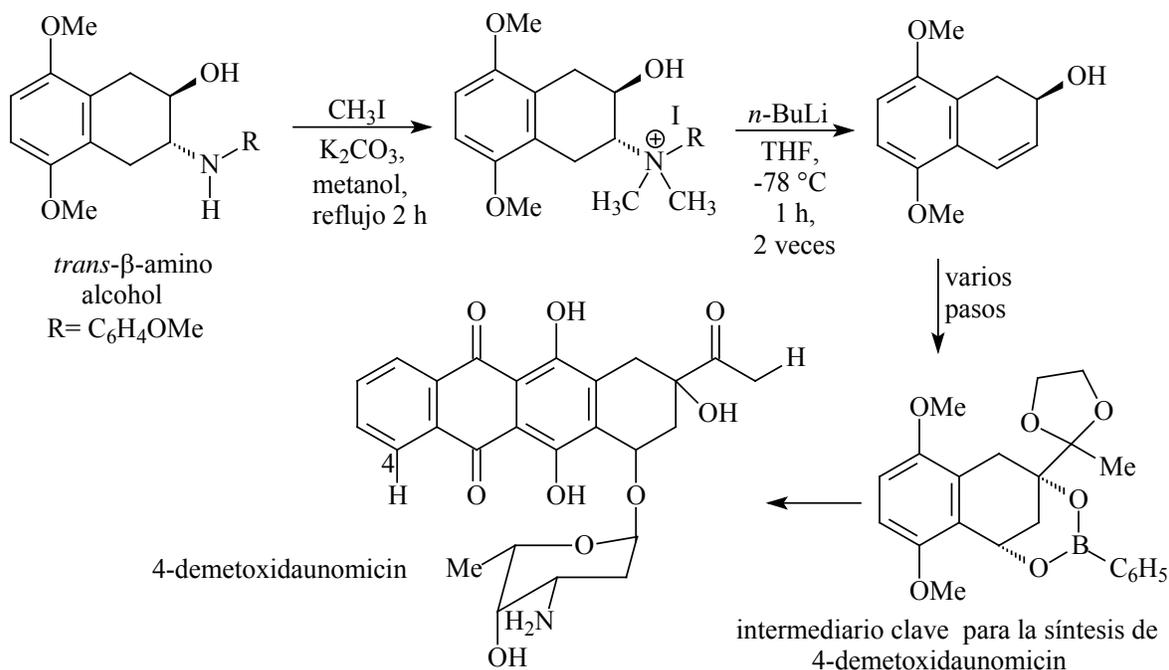
La reacción de eliminación de Hofmann es un método sintético para preparar alquenos y es una herramienta en la determinación de estructuras de aminas complejas, convirtiéndolas en aminas más sencillas, especialmente los alcaloides.

Con una regioselectividad opuesta a la de la regla de Zaitsev, la eliminación de Hofmann se usa a veces en síntesis para preparar alquenos que no son accesibles por deshidrohalogenación de haluros de alquilo.

En la síntesis del metabolito de hongos (-)-cryptosporin es necesario llevar a cabo la cicloadición de Bradscher de nafto[2,3-b]pirano y naftol[2,3-b]furanquinonas como un intermediario clave. La intervención de la reacción de eliminación de Hofmann se realiza en los últimos pasos de la síntesis en una amina primaria que se encuentra en la posición bencílica. De manera interesante, la metilación exhaustiva de la amina primaria con un exceso de MeI en MeOH/ $\text{K}_2\text{CO}_3$ , y la posterior eliminación de la sal de amonio cuaternario a temperatura ambiente conduce a un sistema aromático tipo naftaleno el cual mediante varias reacciones conduce al cryptosporin como producto final.<sup>3</sup>



En la síntesis total enantioselectiva de 4-demetoxidaunomicin, la reacción de eliminación de Hofmann proporciona un intermediario clave el cual es preparado a partir de un *trans*- $\beta$ -amino alcohol enriquecido enantiomericamente, en el que el primer paso es una metilación exhaustiva hacia la correspondiente sal de amonio cuaternario. Posteriormente, el tratamiento de esta sal con un exceso de *n*-BuLi para obtener el alcohol alílico deseado con un rendimiento moderado.<sup>8</sup>



## Referencias

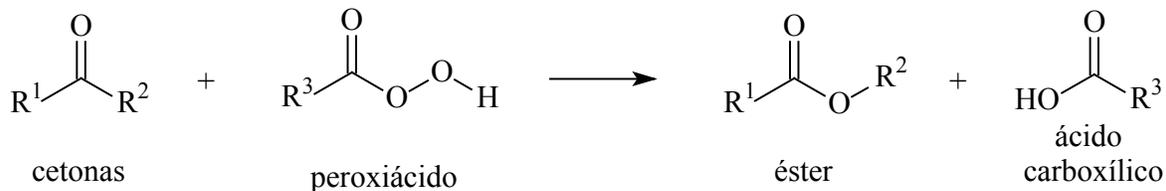
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1331.
- [2] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 161.
- [3] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 206.
- [4] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren y P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 495.
- [5] F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, D.F., 2000, p. 883.
- [6] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 174.
- [7] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed, Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 331.
- [8] A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, (2002) **58**, 75.

## Referencias Complementarias

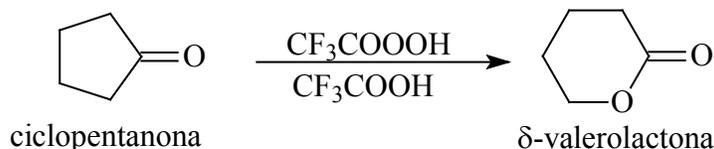
- [9] S. S Lee, U. Venkatesham, C. P. Rao, S. H. Lama, J. H. Lin, Preparation of secolycorines against acetylcholinesterase, *Bioorg. Med. Chem.*, (2007) **15**, 1034.
- [10] V. N. Belov, M. Brands, S. Raddatz, J. Krüger, S. Nikolskaya, V. Sokolov, A. de Meijere, First enantioselective synthesis of the novel antiinfective TAN-1057A via its aminomethyl-substituted dihydropyrimidinone heterocycle, *Tetrahedron*, (2004) **60**, 7579.
- [11] Y. Sogo, T. Kumazawa, K. Okihara, A. Yamazaki, Hofmann degradation kinetics of n-octylamine adsorbed on layered aluminosilicates prepared from apophyllite, *Thermochim. Acta*, (2000) **364**, 193.
- [12] A. S. Kende, J. Lan, D. Arad, Regiospecific synthesis of a bridgehead-functionalized bicyclo[2.2.2]octenone, *Tetrahedron Lett.*, (2002) **43**, 5237.

## Oxidación de Baeyer-Villiger

La conversión de cetonas cíclicas y acíclicas en ésteres cíclicos o acíclicos (lactonas o hidroxiácidos), de aldehídos en ésteres fórmicos y benzaldehídos en fenoles, con peróxido de hidrógeno o con perácidos ( $\text{RCO}_3\text{H}$ ) es conocida como Oxidación de Baeyer-Villiger.



La principal aplicación de esta reacción es la transformación de cetonas a ésteres, en donde un átomo de oxígeno es insertado enseguida al grupo carbonilo. La oxidación de cetonas cíclicas ocurre con expansión de anillo y forma lactonas, por ejemplo la conversión de ciclopentanona en  $\delta$ -valerolactona.<sup>2</sup>



Los peroxiácidos o perácidos son ácidos carboxílicos con un átomo de oxígeno adicional, además son agentes oxidantes poderosos. Los perácidos de uso más común para las oxidaciones de Baeyer-Villiger son ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), ácido peracético ( $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ ), ácido trifluoroperacético ( $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ), ácido perbenzoico ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_3\text{H}$ ), ácido perfórmico ( $\text{HCO}_3\text{H}$ ). La velocidad de la reacción está condicionada por la reactividad del oxidante empleado, la velocidad aumenta cuando el perácido tiene algún sustituyente electrón-atrayente. Una extensa variedad de agentes oxidantes pueden ser usados con el siguiente orden de reactividad:  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$  (ácido pertrifluoracético) > ácido monopermaléico > ácido monoperftálico > ácido 3,5-dinitroperbenzoico > ácido *p*-nitroperbenzoico > MCPBA ~  $\text{HCO}_3\text{H}$  >  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_3\text{H}$  >  $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$  >  $\text{H}_2\text{O}_2$  > *t*-BuOOH.

Baeyer-Villiger usa el ácido de Caro's (ácido peroxisulfúrico;  $\text{H}_2\text{SO}_5$ ) en sus experimentos. La reacción se lleva a cabo de manera más conveniente con peróxido de hidrógeno en soluciones débilmente básicas. Con el ácido Caro's el paso de la transposición es más rápido que con el ácido peracético, debido a que el sulfato es un mejor grupo saliente que el acetato. Por otro lado, el ácido trifluoroperacético es el mejor reactivo para este rearrreglo. Por ejemplo, la ciclohexanona reacciona 200 veces más rápido con ácido trifluoroperacético que con ácido peracético. Sin embargo, MCPBA es el reactivo más común porque esta disponible comercialmente. La reacción con estos agentes oxidantes brindan un alto rendimiento del producto, sin embargo frecuentemente es necesario añadir un buffer como el  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , para prevenir la transesterificación del producto con el ácido trifluoroacético que es además formado durante la reacción.

Todos los perácidos son muy inestables en presencia de metales o iones metálicos, incluso el polvo de la atmósfera contiene una concentración de iones metálicos (como óxidos de hierro) suficiente para catalizar la descomposición de los perácidos para formar el ácido correspondiente y oxígeno molecular.

La aptitud migratoria del grupo alquilo, además de condicionar la velocidad de la reacción condiciona la regioselectividad (regioquímica). Los sustituyentes que son capaces de estabilizar una carga positiva migran con mayor facilidad, es decir, grupos que viajan como aniones. Un orden aproximado en la capacidad de migración de los grupos alquilo es.

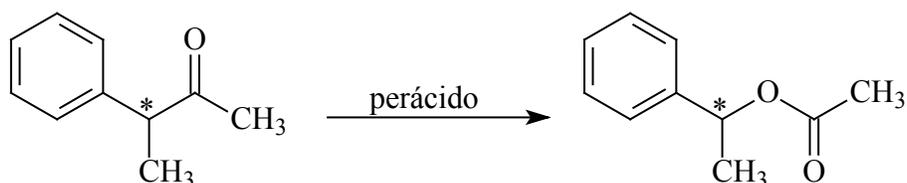
Alquilo terciario > Ciclohexil > alquilo secundario > bencilo > fenilo > alquilo primario > metilo

Dentro de los grupos arilo, la migración es facilitada por la presencia de grupos electrodonadores en la posición *para*. Así la aptitud migratoria entre grupos aril *p*-sustituidos es.



La reacción es más rápida con perácidos sustituidos por grupos electronegativos y con cetonas que tienen sustituyentes electropositivos. El grupo fenilo en sustitución *orto* migra menos libremente que en sustitución *para*.

La estereoquímica de la oxidación de Baeyer-Villiger es semejante a la migración del carbono a nitrógeno. En cetonas donde el grupo migratorio tiene un centro asimétrico el producto obtenido presenta una completa retención en la configuración.



Una de las ventajas de esta reacción es que un gran número de grupos funcionales en la molécula toleran las condiciones de reacción, por ejemplo en las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas la oxidación con los peroxiácidos ocurre generalmente en el grupo carbonilo y no en el doble enlace C=C.

Una de las desventajas del uso de perácidos en esta reacción es la formación de un equivalente del ácido carboxílico correspondiente en forma de sal como producto de desecho, el cual debe ser reciclado o eliminado. Además, los perácidos son caros y explosivos, lo que limita su aplicación industrial.

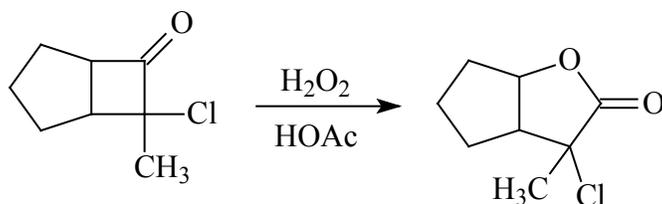
Los problemas causados por los perácidos hacen necesario el desarrollo de catalizadores que permitan el reemplazo de estos por otros oxidantes menos nocivos. Es conveniente comentar que también ha sido factible realizar este tipo de reacción con promotores tales como peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y un catalizador de  $\text{MeReO}_3$  (metiltrioxorenio) en líquidos iónicos a temperatura ambiente para la oxidación de cetonas cíclicas a lactonas. El catalizador basado en metales de transición puede ser usado con peroxiácidos para facilitar la oxidación. El  $\text{H}_2\text{O}_2$  y  $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{AsO}_3\text{H}_2$  en hexafluoro-1-propanol puede ser usado. Así como, el uso de hidrotalcitas como catalizador con  $\text{H}_2\text{O}_2$ /benzonitrilo para cetonas cíclicas. La síntesis enantioselectiva de lactonas quirales a partir de cetonas quirales pueden ser realizadas con el uso de enzimas como catalizadores para esta oxidación, un ejemplo, son las lipasas mediante la formación *in situ* de ácidos peroxicarboxílicos de un ácido carboxílico o éster y peróxido de hidrógeno. Otro ejemplo es el empleo de la enzima monooxigenasa Baeyer-Villiger (BVMOs) entre las cuales tenemos a la monooxigenasa fenilacetona (PAMO) y monooxigenasa 4-hidroxiacetofenona (HAPMO).



El primer paso de la oxidación de Baeyer-Villiger es incrementar la reactividad del grupo carbonilo de la cetona mediante la protonación del oxígeno carbonílico, el protón procede del perácido para formar una especie aniónica que posteriormente ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo de la cetona. Para formar el llamado intermediario tetraédrico de Criegee en el cual a través de un proceso concertado ocurre la regeneración del grupo carbonilo que produce la migración de un grupo alquilo hacia el átomo de oxígeno electrofílico eliminando una molécula de ácido carboxílico. En general, el grupo más sustituido es el que migra.

### Experimental

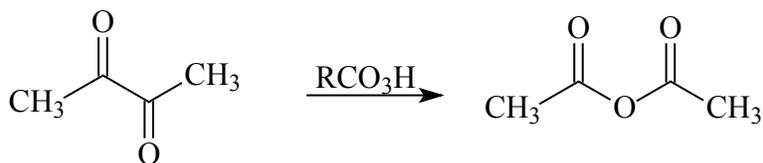
**Lactona bicíclica.** Colocar 0.79 g. (5 mmol) de 7-cloro-7-metilbicyclo[3.2.0]6-heptanona en 5 mL de AcOH al 90 % a 0 °C añadir 2.5 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en 3 mL de AcOH al 90 %, mantener a 0 °C durante 24 h, verterlo en H<sub>2</sub>O y extraer con éter de petróleo. Lavar el extracto orgánico con NaHSO<sub>3</sub> y evaporar para obtener 0.67 g (3.8 mmol) del producto.<sup>7</sup>



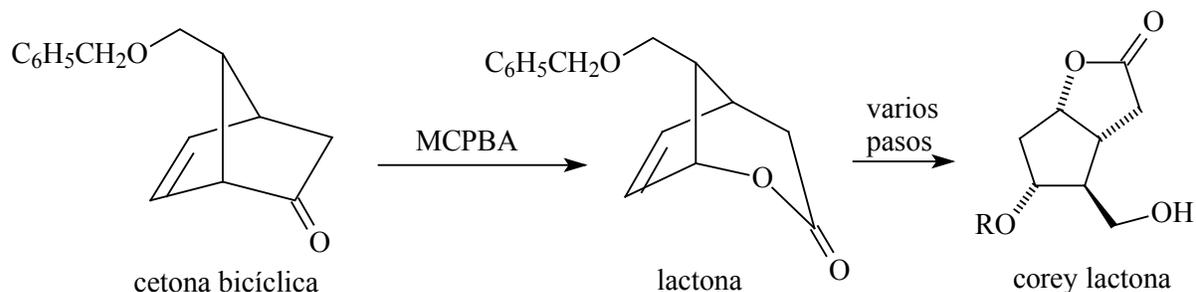
### Aplicaciones

La oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas es una reacción importante para la formación de lactonas que son intermediarios sintéticos en la agroquímica, en la industria química (monómeros para posterior polimerización) y en la industria farmacéutica (antibióticos, esteroides, feromonas).

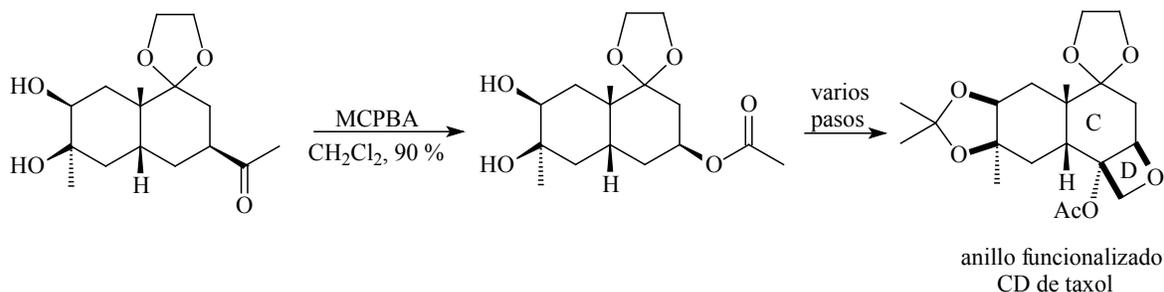
Otra aplicación interesante, es la oxidación de 1,2-dicetonas y  $\alpha$ -cetoésteres para producir un anhídrido.<sup>2</sup>



La oxidación de Baeyer-Villiger es frecuentemente usada en la síntesis de productos naturales. Por ejemplo, la lactona de Corey es un intermediario clave en la síntesis total de las prostaglandinas fisiológicamente activas. Esta puede ser preparada mediante la lactona, que se obtiene a partir de una cetona bicíclica por reacción con MCPBA.<sup>3</sup>

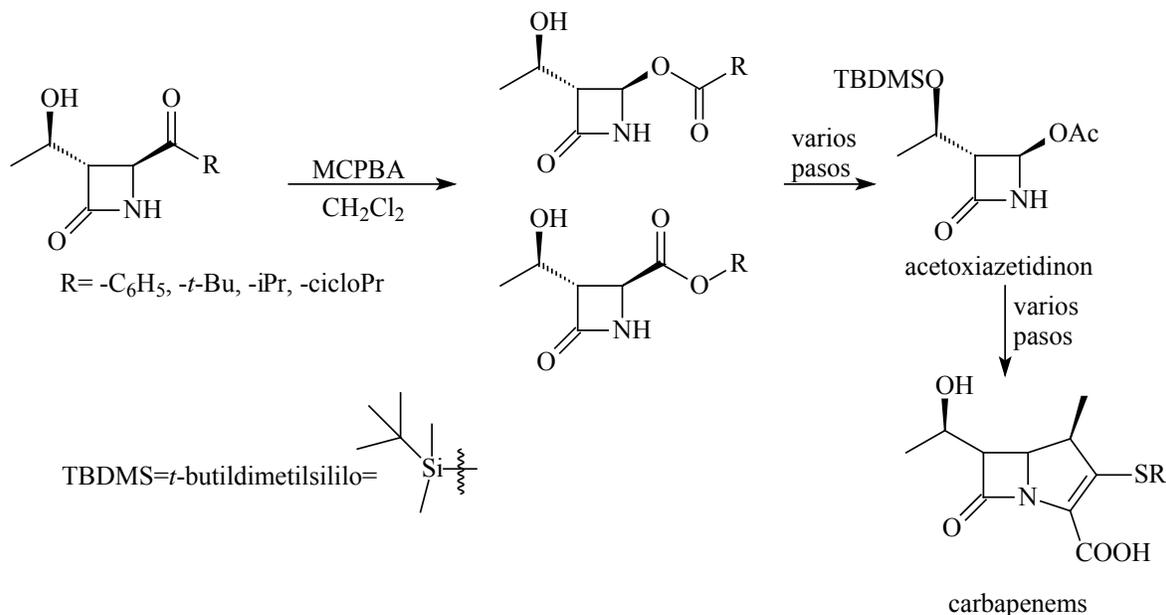


El anillo funcionalizado CD de taxol es sintetizado en 21 pasos, empezando a partir de (S)-(+)-carvona. Las reacciones que están involucradas son la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger, oxidación de Oppenauer, reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley, adición de Grignard y una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular. El paclitaxel (taxol) es una droga diterpenoide tetracíclica anticancerígena utilizado para el tratamiento de carcinomas en senos, pulmón y ovarios. Es un inhibidor mitótico, su actividad citotóxica se deriva de su singular propensión a dificultar la replicación de células mediante la prevención de polimerización de microtúbulos.<sup>13</sup>



Los derivados de carbapenems forman una creciente clase de antibióticos  $\beta$ -lactama que ocupan un papel central en la lucha contra bacterias resistentes a antibióticos  $\beta$ -lactama de generaciones previas. Presentan excelente actividad contra la bacteria Gram.-positiva así

como con la bacteria Gram.-negativa, además son resistentes en la hidrólisis a lado de muchas  $\beta$ -lactamasas. Un paso clave para la síntesis de estos compuestos es el intermediario acetoxiazetidionona. La reacción de oxidación de Baeyer-Villiger forma parte de este proceso.<sup>14</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2007, p. 1617.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 427.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 19.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 28.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 14.
- [6] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 992.
- [7] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 13.

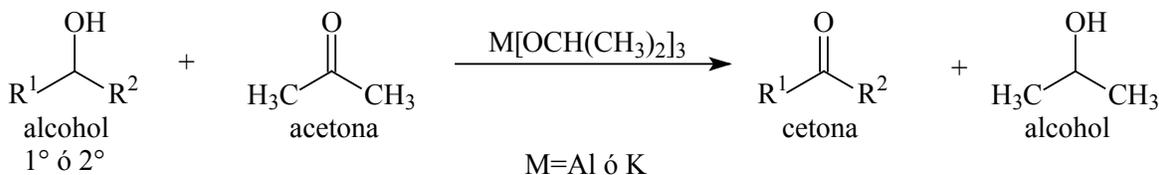
- [8] G. J. Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Rev.*, (2004) **104**, 4105.
- [9] M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.*, (1999) 737.
- [10] R. Bernini, A. Coratti, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 8991.
- [11] Z. Lei, Q. Zhang, J. Luo, X. He, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 3505.
- [12] C. Rodríguez, G. Gonzalo, M. W. Fraaije, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2007) **18**, 1338.
- [13] T. K. M. Shing, C. M. Lee, H. Y. Lo, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 8361.
- [14] M. Laurent, M. Cérésiat, J. M. Brynaert, *J. Org. Chem.*, (2004) **69**, 3194.

### Referencias Complementarias

- [15] K. Mikami, Md. N. Islam, M. Yamanaka, Y. Itoh, M. Shinoda, K. Kudo, Nanoflow system for perfect regiocontrol in the Baeyer–Villiger oxidation by aqueous hydrogen peroxide using lowest concentration of a fluororous lanthanide catalyst, *Tetrahedron Lett.*, (2004) **45**, 3681.
- [16] C. J. Sanchidrián, JR. Ruiz, The Baeyer-Villiger reaction on heterogeneous catalysts, *Tetrahedron*, (2007) doi: 10.1016/j.tet.2007.11.024.
- [17] R. Llamas, C. J. Sanchidrián, J. R. Ruiz, Heterogeneous Baeyer–Villiger oxidation of ketones with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/nitrile, using Mg/Al hydrotalcite as catalyst, *Tetrahedron*, (2007) **63**, 1435.
- [18] A. V. Malkov, F. Friscourt, M. Bell, M. E. Swarbrick, P. Kocovský, Enantioselective Baeyer–Villiger oxidation catalyzed by palladium(II) complexes with chiral P, N-ligands, *J. Org. Chem.*, (2008) **73**, 3996.
- [19] S. Yamabe, S. Yamazaki, The role of hydrogen bonds in Baeyer-Villiger reactions, *J. Org. Chem.*, (2007) **72**, 3031.
- [20] M. E. G. Núñez, R. Mello, A. Olmos, G. Asensio, Baeyer-Villiger Oxidation with potassium peroxomonosulfate supported on acidic silica gel, *J. Org. Chem.*, (2005) **70**, 10879.

## Oxidación de Oppenauer

La oxidación de alcoholes primarios y secundarios, en presencia de cetonas con alcóxidos metálicos (isopropóxido aluminico), hacia el correspondiente aldehído o cetona se conoce como oxidación de Oppenauer. Es la reacción inversa de la reducción Meerwein-Ponndorf-Verley (ver pág. 200).



Las cetonas más utilizadas como agentes oxidantes son acetona, 2-butanona, ciclohexanona, quinona y benzofenona, los últimos tres para la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos, en tanto que los catalizadores más frecuentes son isopropóxido aluminico, *t*-butóxido de aluminio y fenóxido de aluminio, el tolueno, dioxano y benceno son usados frecuentemente como disolventes inertes para elevar la temperatura y reducir el tiempo de reacción.

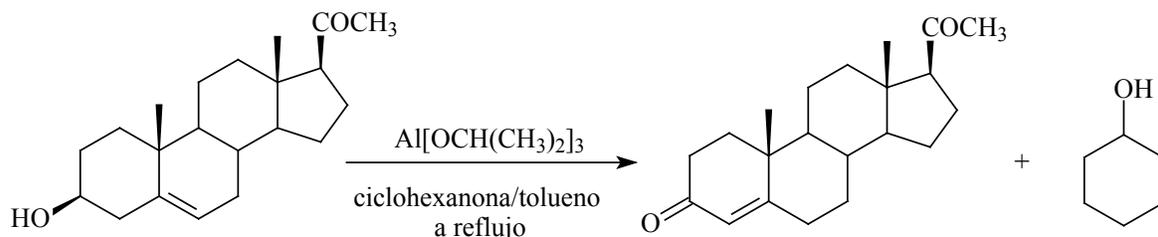
La reacción es completamente reversible y se aumenta el rendimiento de la reacción mediante la adición de ácidos próticos. También un exceso de cetona conduce la reacción hacia el producto de oxidación de acuerdo al principio de Le Chatelier.

Dentro de las ventajas de la reacción de oxidación de Oppenauer con respecto a otros métodos esta su alta selectividad, ya que los alcoholes secundarios se oxidan más rápido que los alcoholes primarios logrando una completa quimioselectividad y que la sobreoxidación de aldehídos hacia ácidos carboxílicos nunca sucede.

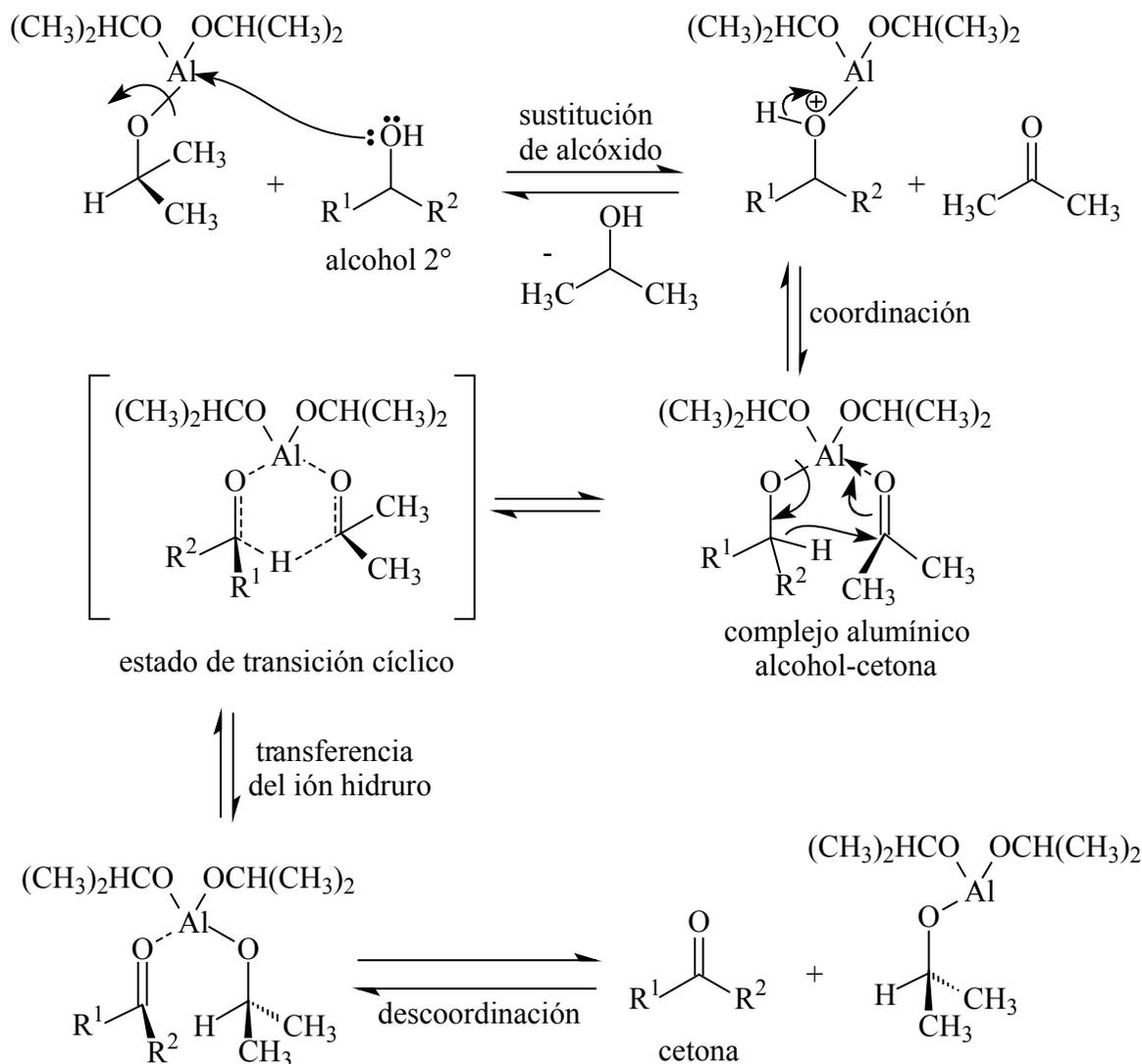
Para lograr un excelente rendimiento de la reacción es necesario realizar una adición estequiométrica del alcóxido aluminico, esto es una desventaja de la reacción. Por ello se ha investigado el uso de otros catalizadores tales como alcóxidos con metales alcalinos, alcóxidos lantánidos, complejos de metales de transición (Zirconio, Hafnio e Iridio) y el uso de sistemas heterogéneos con alúmina o zeolita que son fáciles de separar de la mezcla de reacción.

Por la selectividad de este método los dobles enlaces carbono-carbono no son atacados. Sin embargo los dobles enlaces carbono-carbono en posición  $-\beta,\gamma-$  generalmente migran para

colocarse en conjugación con el grupo carbonilo bajo las condiciones de reacción, esto ocurre durante la oxidación de alcoholes alílicos y homoalílicos. Por ejemplo, en la oxidación de colesterol con isopropóxido aluminico y ciclohexanona como aceptor del ión hidruro se presenta la migración del doble enlace carbono-carbono en el producto progesterona que es una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.



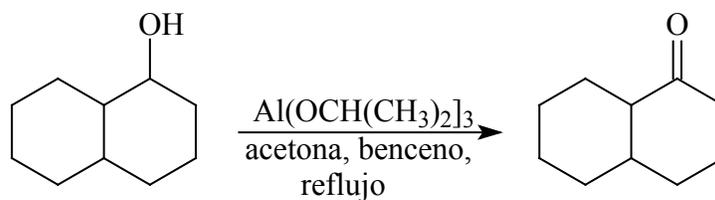
### Mecanismo de reacción



El mecanismo de reacción inicia con el ataque nucleofílico por parte del oxígeno del alcohol secundario al isopropóxido alumínico para formar la especie alcóxido alumínico del alcohol. Posteriormente, esta especie realiza la coordinación con el oxígeno de la cetona para formar un estado de transición cíclico de seis miembros el cual favorece la transferencia intramolecular del ión hidruro del carbono del alcóxido alumínico hacia el carbono carbonílico de la cetona regenerando el isopropóxido alumínico y liberando la cetona correspondiente.

### Experimental

**Síntesis de *cis*- $\alpha$ -decalona:** En un matraz de bola de 500 mL realizar una mezcla de 1.5 g (9.9 mmol) de *cis*- $\alpha$ -decalol en 150 mL de benceno anhidro y 100 mL de acetona anhidra, añadir 3.0 g (14.7 mmol) de isopropóxido alumínico. Para proteger la mezcla del aire exterior, conectar al matraz un refrigerante empacado con cloruro de calcio y someter a reflujo por 12 h. Posteriormente enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y lavar con ácido sulfúrico al 30 % (2x100 mL) y agua hasta neutralizar. Secar el extracto orgánico con sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente bajo presión reducida. Finalmente, por medio de una destilación fraccionada se obtiene 1.2 g (7.89 mmol) de producto que es un aceite incoloro.<sup>4</sup>

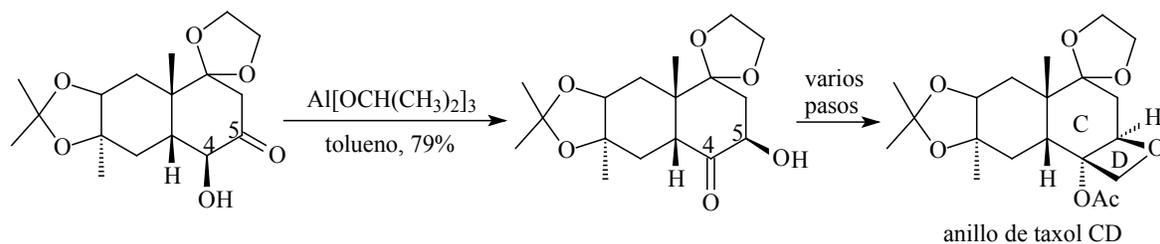


### Aplicaciones

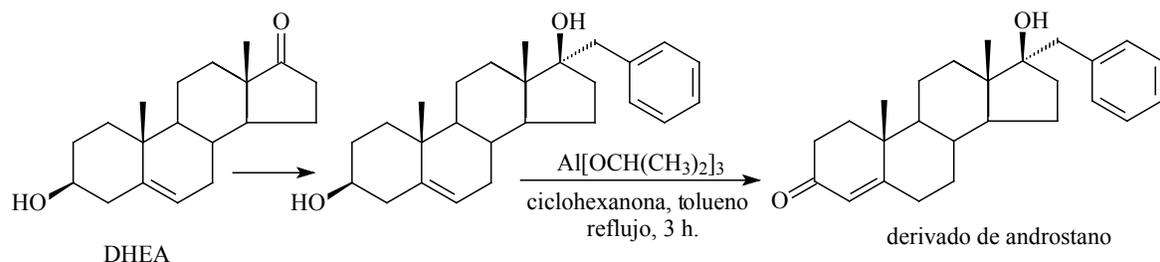
Este método se ha utilizado para la oxidación de esteroides con alcoholes secundarios usando acetona en benceno con *t*-butóxido alumínico como catalizador. Es útil en la síntesis de productos naturales y análogos.

El taxol es un droga diterpenoide tetracíclica utilizada para el tratamiento de carcinomas de senos, pulmón y ovarios. Es un inhibidor mitótico y su actividad citotóxica se deriva de su singular propensión a dificultar la replicación de células mediante la prevención de

polimerización de microtúbulos. Los anillos de sistemas tricíclicos contienen una parte funcional de anillos CD de taxol preparado a partir de (S)-(+)-carvona en 21 pasos por medio de diversas reacciones y una de ellas es este método.<sup>6</sup>



Dehidroepiandrosterona (DHEA) es una hormona que se produce en las glándulas suprarrenales y que es transportada en el torrente sanguíneo como sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) la cual tiene un efecto anticancerígeno, además es el precursor de las hormonas esteroideas corporales naturales y puede influir notablemente en la salud. Los metabolitos de este importante inhibidor tienen un efecto androgénico y estrogénico en el tejido miometrial y en las células de cáncer de mama, es decir, puede incrementar los niveles de estas hormonas sexuales aumentando el riesgo de padecer cáncer de próstata, senos y ovarios, por lo tanto se considera que al inhibir estos esteroides sulfatados se pueda mejorar el tratamiento de esta enfermedad, por ello se han hecho síntesis y estudios de la actividad inhibitoria de esteroides sulfatasas de derivados alquilbencílicos en la posición 17 $\alpha$  y 20 $\alpha$  de androstanos y pregnanos, respectivamente. La reacción de oxidación de Oppenauer es importante en el proceso de la síntesis de metabolitos de estos inhibidores.<sup>7</sup>



## Referencias

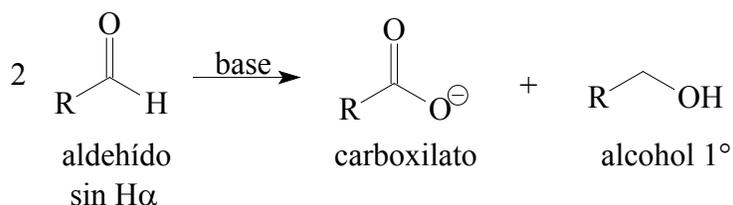
- [1] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 513.
- [2] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 320.
- [3] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 434.
- [4] Jie Jack Li, E. J. Corey, *Name Reactions of Functional Group Transformations*, Wiley-Interscience, 2007, p. 272.
- [5] C. F. Graauw, J. A. Peters, H. Bekkum, J. Huskens, *Synthesis*, (1994) **10**, 1007.
- [6] T. K. Shing, Chi M. Lee, Ho Y. Lo, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 8361.
- [7] L. C. Ciobanu, R. P. Boivin, V. Luu-The, D. Poirier, *Eur. J. Med. Chem.*, (2001) **36**, 659

## Referencias Complementarias

- [8] X. Linghu, A D. Satterfield, J. S. Johnson. Symbiotic reagent activation: Oppenauer oxidation of magnesium alkoxides by silylglyoxylates triggers second-stage aldolization, *J. Am. Chem. Soc.*, (2006) **128**, 9302.
- [9] C. Zhao, J. Yan, Z. Xi. Lewis acid mediated reactions of zirconacyclopentenes with aldehydes affording homoallyl ketones via Oppenauer-type oxidation, *J. Org. Chem.*, (2003) **68**, 4355.
- [10] R. Mello, J. M. Ferrer, G. Asensio, M. E. G. Núñez. Oppenauer oxidation of secondary alcohols with 1,1,1-trifluoroacetone as hydride acceptor, *J. Org. Chem.*, (2007) **72**, 9376.
- [11] T. Ooi, H. Otsuka, T. Miura, H. Ichikawa, K. Maruoka. Practical Oppenauer (OPP) oxidation of alcohols with a modified aluminum catalyst, *Org. Lett.*, (2002) **4**, 2669.
- [12] T. Suzuki, K. Morita, M. Tsuchida, K. Hiroi. Iridium-catalyzed Oppenauer oxidations of primary alcohols using acetone or 2-butanone as oxidant, *J. Org. Chem.*, (2003) **68**, 1601.
- [13] C. R. Graves, B. Zeng, S. T. Nguyen. Efficient and selective Al-catalyzed alcohol oxidation via Oppenauer chemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, (2006) **128**, 12596.
- [14] L. Sominsky, E. Rozental, H. Gottlieb, A. Gedanken, S. Hoz. Uncatalyzed Meerwein-Ponndorf-Oppenauer-Verley reduction of aldehydes and ketones under supercritical conditions, *J. Org. Chem.*, (2004) **69**, 1492.

## Reacción de Cannizzaro

Es una reacción de auto-oxidación en medio básico de un aldehído, el cual simultáneamente es reducido a alcohol primario y oxidado al correspondiente ácido carboxílico, ésta reacción también se conoce bajo el nombre de desproporción y se restringe a aldehídos que no tiene hidrógenos  $\alpha$  en relación al grupo carbonilo (formaldehído y benzaldehído) y por lo tanto no pueden dar origen a productos de condensación aldólica.



La reacción es promovida por bases fuertes como hidróxidos de metales alcalinos en solución alcohólica o en una suspensión de disolventes inertes a temperaturas altas y con amidas en amoníaco líquido.

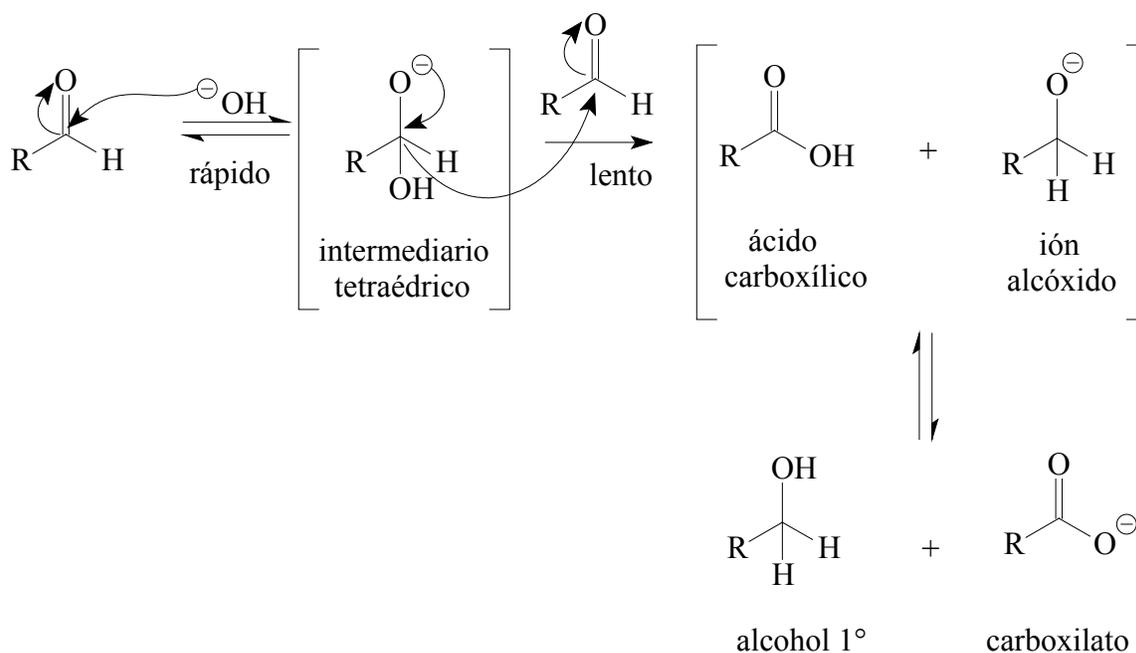
La reacción también se ha efectuado bajo diversas condiciones experimentales, irradiación por microondas, ultrasonido, en ausencia de disolventes, la reacción cruzada de Cannizzaro, proceso fase-gas, foto inducción y catálisis con ácidos de Lewis.

La importancia de la reacción esta limitada por el hecho de que la desproporción conduce tanto al alcohol como al ácido carboxílico en un 50 % cada uno. Sin embargo, cuando en la reacción se emplean cantidades equimolares de un aldehído combinado con formaldehído, en este caso el formaldehído se oxida casi por completo al ácido fórmico y simultáneamente se reduce el otro aldehído en el alcohol correspondiente. Esta variante se llama reacción cruzada de Cannizzaro.

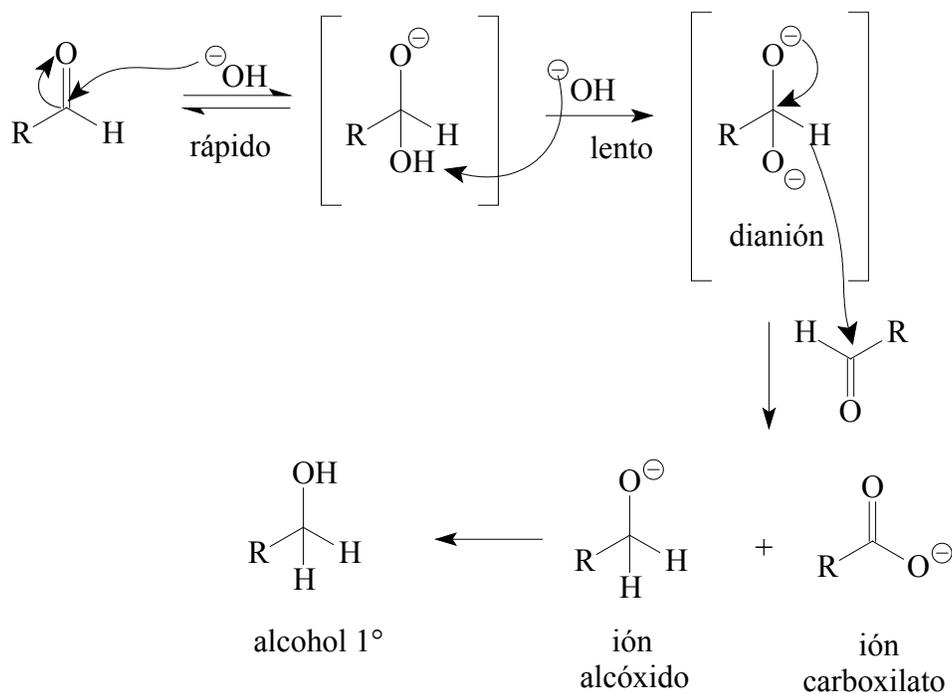
### Mecanismo de reacción

El primer paso consiste en la adición nucleofílica del ión hidróxido al grupo carbonilo de un aldehído que produce un intermediario tetraédrico inestable, en el que el regreso de la carga negativa produce la transferencia del ión hidruro a una segunda molécula de aldehído

formando un ácido carboxílico y un ión alcóxido. Posteriormente, la transferencia de un protón entre los productos genera un anión carboxilato y un alcohol neutro.



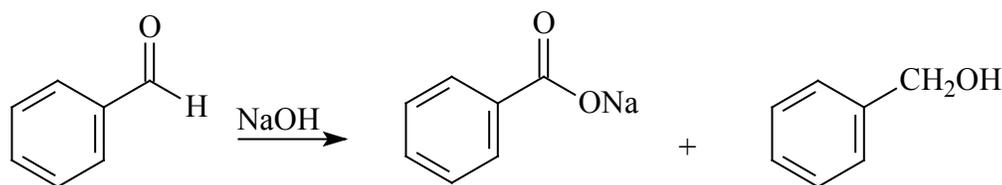
Este mecanismo de transferencia de hidruro da por resultado la oxidación del aldehído que sufrió inicialmente el ataque del hidróxido y la reducción del grupo aldehído al cual se transfirió el hidruro de manera simultánea.



En medios con bases fuertes o concentradas el anión es desprotonado y el intermediario de reacción activo es un dianión que es inestable. Esta especie fuertemente cargada favorece la distribución de la carga negativa mediante la transferencia del hidruro por electroafinidad a otra molécula de aldehído. Por lo tanto, el dianión se convierte en un anión carboxilato que es más estable y la otra molécula de aldehído se reduce a un alcohol.

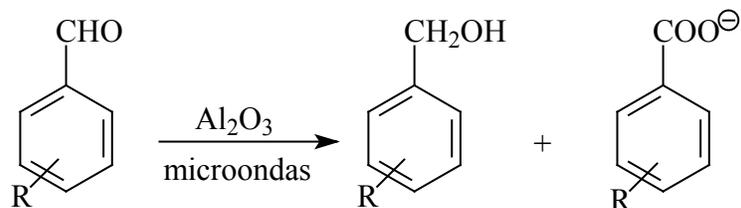
### Experimental

**Síntesis del alcohol bencílico.** En un matraz erlenmeyer de 250 mL se colocan 10 mL (10.4 g, 98 mmol) de benzaldehído y 9 g de NaOH disueltos en 5 mL de agua. Tapar con un tapón y agitar vigorosamente hasta que aparezca un producto sólido y un líquido incoloro. Adicionar agua suficiente para disolver el sólido (benzoato sódico) pero evitar un exceso. Llevar la disolución a un embudo de separación, lavar el matraz con unos mililitros de cloruro de metileno y extraer la solución con tres porciones de 15 mL de cloruro de metileno. Guardar ambas fases. Reunir los extractos orgánicos y lavarlos con NaHSO<sub>3</sub> al 10 % (2x20 mL) y con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (1x20 mL). Secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar en rotavapor. Destilar a vacío. Calcular el rendimiento del alcohol. La capa acuosa alcalina de la primera extracción se acidifica con HCl, precipitando el ácido benzoico como una masa blanca. Enfriar la mezcla, filtrar por succión y lavar con agua. Llevar el ácido benzoico a un vaso y añadir agua, calentar hasta disolución del producto. Filtrar en caliente, enfriar y filtrar por succión, secando con corriente de aire durante un rato.<sup>8</sup>

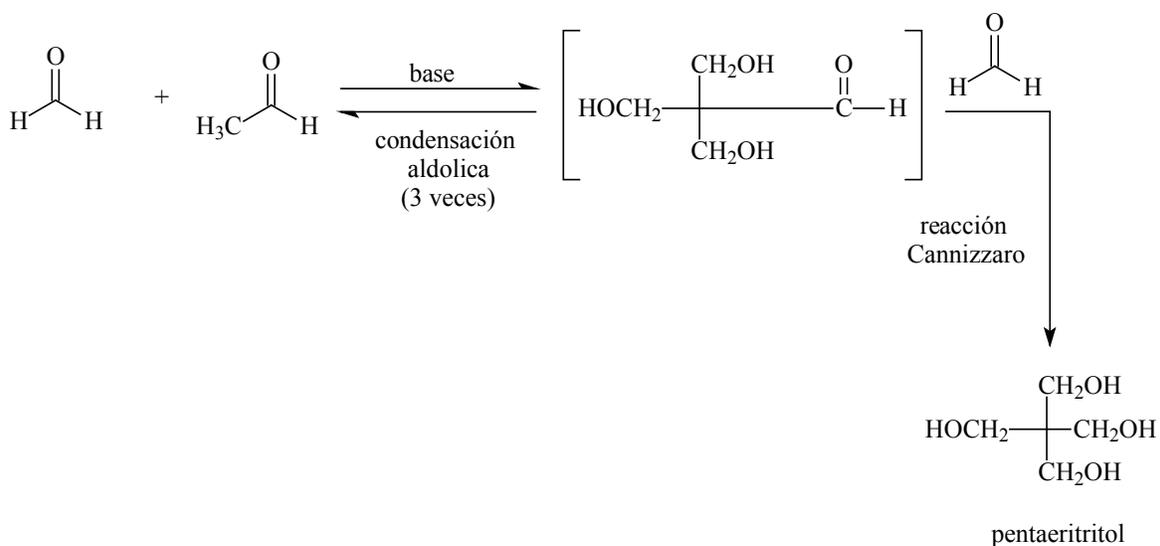


### Aplicaciones

En el caso de aldehídos aromáticos, por ejemplo nitrobenzaldehídos, la reacción se ha realizado con  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/microondas y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/microondas en presencia de bases como NaOH y Ba(OH)<sub>2</sub> para obtener sus correspondientes alcoholes y ácidos carboxílicos. Estas condiciones no son adecuadas para aldehídos alifáticos.<sup>9</sup>



La preparación del pentaeritritol (2,2-bis-hidroximetil-1,3-propanodiol) a partir de acetaldehído y formaldehído constituye una combinación interesante tanto de la condensación aldólica como de la reacción cruzada de Cannizzaro. Este compuesto es un intermediario sintético que se utiliza en la fabricación de varios detergentes para uso doméstico, para la producción de explosivos y en medicina (tetranitrato de pentaeritritol que es un vasodilatador)



La reacción intramolecular de Cannizzaro catalizada por  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  promueve la síntesis de ésteres isopropílicos y ácidos  $\alpha$ -hidroxi-arilacéticos partiendo de compuestos aril glioal y aril metil cetonas, respectivamente. Lo anterior conduce a derivados de ácido mandélico, los cuales son utilizados en la industria cosmética especialmente en imperfecciones de la piel como el acné y la hiperpigmentación. Otros derivados sustituidos de ácidos  $\alpha$ -hidroxiarilacéticos son importantes intermediarios sintéticos de muchos compuestos

naturales y semisintéticos biológicamente activos como las prostaglandinas y homotropina que pertenece al grupo de los medicamentos llamados anti-muscarínicos.<sup>10</sup>

### Referencias

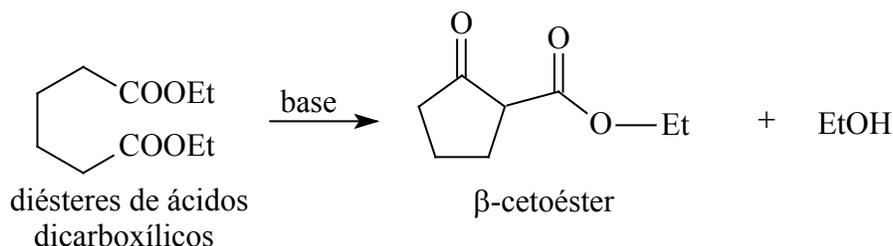
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley, Nueva York, 2001, p. 1564.
- [2] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford, New York, 2001, p. 713 y 1081.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 50.
- [4] J. Sheldon, J. Bowie, S. Dua, *J. Org. Chem.*, (1997) **62**, 3931.
- [5] A. Russell, S. Miller, J. Morken, *J. Org. Chem.*, (2000) **65**, 8381.
- [6] R. Varma, K. Naicker, P. Liesen, *Tetrahedron Lett.*, (1998) **39**, 8437.
- [7] A. Sharifi, M. Mojtahedi, M. Saidi, *Tetrahedron Lett.*, (1999) **40**, 1179.
- [8] B. S. Fuiniss, A. J. Hannaford, P. Smith, A. R. Tatchell, Vogel's. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., Longman, 1989, p. 1029.
- [9] A. Pourjavadi, B. Soleimanzadeh, G. Bagheri, *React. Funct. Polym.*, (2002) **51**, 49.
- [10] M. Curini, F. Epifano, S. Genovese, M. Marcotullio, O. Rosati, *Org. Lett.*, (2005) **7**, 1331.

### Referencias Complementarias

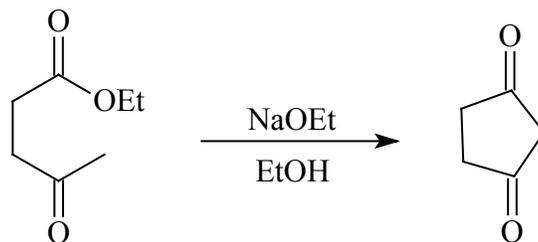
- [11] M. Curini, F. Epifano, S. Genovese, M. C. Marcotullio, O. Rosati. Ytterbium triflate-promoted tandem one-pot oxidation-Cannizzaro reaction of aryl methyl ketones, *Org. Lett.*, (2005) **7**, 1331.
- [12] M. S. Abaee, R. Sharifi, M. M. Mojtahedi. Room-temperature Cannizzaro reaction under mild conditions facilitated by magnesium bromide ethyl etherate and triethylamine, *Org. Lett.*, (2005) **7**, 5893.
- [13] Y. Vida, E. P. Inestrosa, R. Suau. Intramolecular Cannizzaro desymmetrization of tetraethylene glycol assisted by a cation binding template, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 1575.
- [14] D. Basavaiah, D. S. Sharada, A. Veerendhar, Organo-base mediated Cannizzaro reaction, *Tetrahedron Lett.*, (2006) **47**, 5771.
- [15] K. Yoshizawa, S. Toyota, F. Toda. Solvent-free Claisen and Cannizzaro reactions, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 7983.
- [16] M. H. Entezari, A. A. Shameli. Phase-transfer catalysis and ultrasonic waves I. Cannizzaro reaction, *Ultrason. Sonochem.*, (2000) **7**, 169.

## Reacción de Dieckmann

Los diésteres de ácidos dicarboxílicos de cadena larga (de 6 a 8 átomos de carbono) sufren una versión intramolecular de la condensación de Claisen cuando se les trata con una base y pueden formar anillos de cinco, seis o siete miembros. Los rendimientos de los anillos de 9-12 miembros son muy bajos o inexistentes.



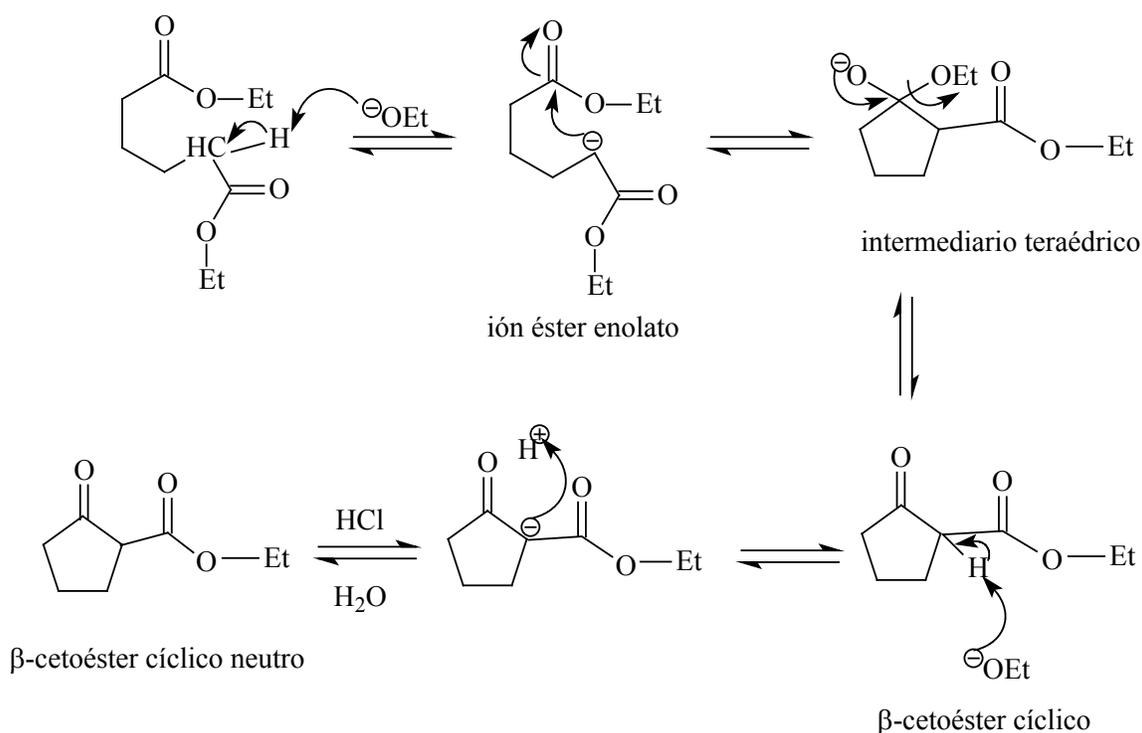
La reacción de Dieckmann ocurre en una molécula con dos grupos éster que reaccionan de manera intramolecular, formando un  $\beta$ -cetoéster cíclico. Esta reacción funciona mejor con los 1,6-diésteres y los 1,7-diésteres. De los 1,6-diésteres se producen  $\beta$ -cetoésteres cíclicos con cinco miembros y de la ciclización de los 1,7-diésteres, se obtienen  $\beta$ -cetoésteres cíclicos de seis miembros. Bajo estas condiciones de reacción los 1,4-cetoésteres y 1,5-cetoésteres producen dicetonas cíclicas.



Tradicionalmente, las bases que se utilizan son NaH, NaOEt/EtOH, *n*-BuOK/H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, LDA/THF y KH/KHMDS ó THF. Para ésteres metílicos se emplea TiCl<sub>4</sub>-Bu<sub>3</sub>N catalizada con TMSOTf.<sup>5</sup>

## Mecanismo de reacción

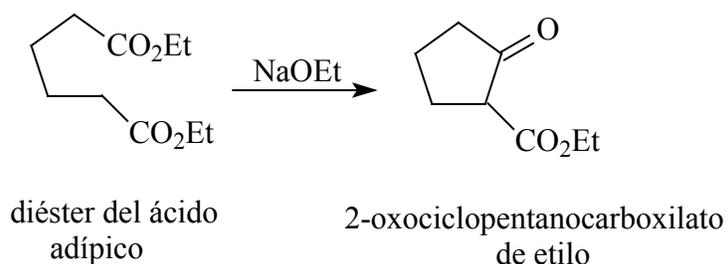
El mecanismo de reacción es análogo al de la condensación de Claisen. La base extrae un protón  $\alpha$  ácido de uno de los dos grupos éster de la molécula produciendo un ión enolato. La adición nucleofílica intramolecular del ión enolato del éster al grupo carbonilo del segundo grupo éster en el otro extremo de la cadena forma el anillo y un intermediario cíclico tetraédrico. El regreso de la carga negativa produce la pérdida de un ión alcóxido del intermediario tetraédrico y origina el  $\beta$ -cetoéster cíclico. El ión alcóxido realiza una desprotonación al  $\beta$ -cetoéster cíclico del protón  $\alpha$  ácido presente formando nuevamente un ión enolato, que se protona por la adición de ácido acuoso al final de la reacción para obtener un  $\beta$ -cetoéster neutro.



## Experimental

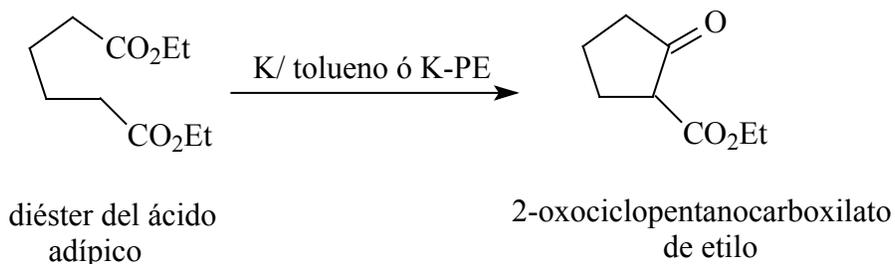
**Síntesis de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo.** Preparar 25 g (1090 mmol) de sodio granulado en un matraz de bola de 1500 mL. Adicionar 625 mL de sodio seco en benceno, añadir 151.5 g (750 mmol) de adipato de dietilo y 1.5 mL de etanol absoluto. Calentar el matraz en baño maría hasta observar el inicio de una reacción vigorosa, posteriormente

agitarlo hasta que esta etapa termine. Exponer la mezcla de reacción a reflujo por 8 horas y luego enfriar en hielo. Descomponer el producto con hielo y ácido clorhídrico diluido (1:1), añadir hasta lograr que el papel tornasol sea azul. Separar la capa de benceno y extraer la capa acuosa con 100 mL de benceno. Lavar los extractos combinados con 100 mL de una solución de carbonato de sodio al 5 % y 150 mL de agua, secar sobre sulfato de magnesio. Eliminar el benceno en un rotavapor. Para obtener 95 g (510 mmol).<sup>5</sup>

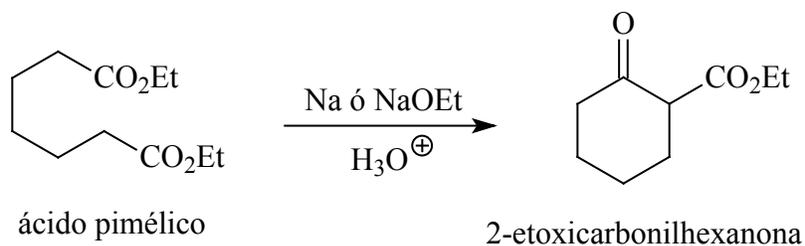


### Aplicaciones

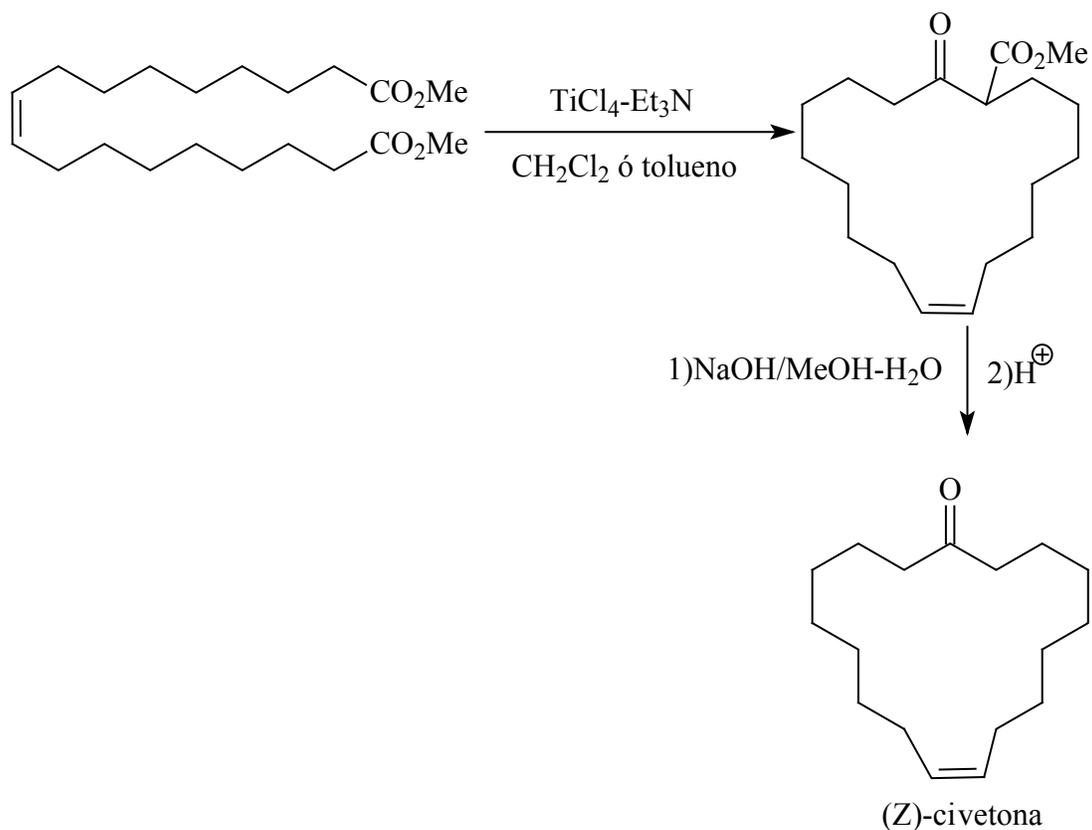
La reacción de Dieckmann es útil para la ciclización del éster dietílico del ácido adípico, un componente en la fabricación del Nylon y espuma de poliuretano, así como la preparación de ésteres que son empleados como plastificantes y lubricantes. Las bases frecuentemente utilizadas son  $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$ /etanol,  $\text{K}$ /tolueno o una suspensión  $\text{K}$ -polietileno/tolueno, siendo este último, el que ofrece los mejores rendimientos.<sup>7</sup>



El producto de condensación del ácido pimélico es utilizado en investigaciones bioquímicas, en polímeros y plastificantes.



La condensación de Dieckmann catalizada por  $\text{TiCl}_4\text{-Bu}_3\text{N}$  ó  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ó tolueno es uno de los pasos importantes en la síntesis total de (Z)-civetona la cual se trata con  $\text{NaOH/MeOH-H}_2\text{O}$  para transformar el grupo éster en ácido carboxílico seguido de una descarboxilación del mismo dando lugar al producto final que es utilizado en la industria perfumera y de cosméticos.<sup>8</sup>



### Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 569.
- [2] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 727.

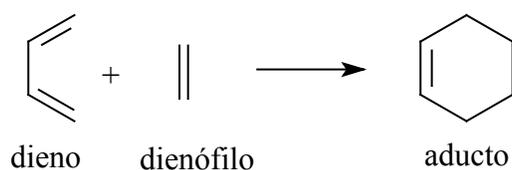
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 55.
- [4] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 308.
- [5] B. Furniss, A. Hannaford, P. Smith, A. Tatchell, *Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed, Longman Scientific Technical, Nueva York, 1989, p. 1102.
- [6] Y. Yoshida, R. Hayashi, H. Sumihara, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.*, (1997) **38**, 8727.
- [7] M. Makosza, P. Nieczypor, K. Grela, *Tetrahedron*, (1998) **54**, 10827.
- [8] Y. Tanabe, A. Makita, S. Funakoshi, R. Hamasaki, T. Kawakusu, *Adv. Synth. Catal.*, (2002) **344**, 507.

### Referencias Complementarias

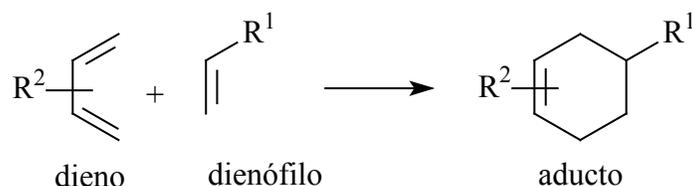
- [9] I. Shinohara, M. Okue, Y. Yamada, H. Nagaoka. Samarium(II) iodide-induced tandem reductive coupling-Dieckmann condensation reaction: one-step synthesis of bicyclic oxacyclopentanecarboxylate from bis- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 4649.
- [10] J. P. Deville, V. Behar. Tandem conjugate cyanide addition-Dieckmann condensation in the synthesis of the ABCD-ring system of lactonamycin, *Org. Lett.*, (2002) **4**, 1403.
- [11] A. D. Martinez, J. P. Deville, J. L. Stevens, V. Behar. Nucleophilic partners in the tandem conjugate addition-Dieckmann condensation reaction: 1. synthesis of 1,2,3-trisubstituted naphthalenes, *J. Org. Chem.*, (2004) **69**, 991.
- [12] A. C. Pinto, R. V. Abdala, P. R. R. Costa. Synthesis of chiral pyrrolidine and pyrrole derivatives through the chemoselective Dieckmann reaction of  $\alpha,\beta$ -aminodiester, *Tetrahedron Asymmetry*, (2000) **11**, 4239.
- [13] Y. Wang, Dawei Ma. Synthesis of enantiopure *N*-protected 4,5-disubstituted 3-pyrrolidinones and *N*-protected 2,5-disubstituted 3-pyrrolidinones via the Dieckmann reaction of dicarbonyl compounds derived from enantiopure  $\beta$ -amino esters, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2001) **12**, 725.
- [14] J. W. Misner, J. W. Fisher, J. P. Gardner, S. W. Pedersen, K. L. Trinkle, B. G. Jackson, T. Y. Zhang. Enantioselective synthesis of the carbacephem antibiotic loracarbef via Mitsunobu and Dieckmann cyclization from an unnatural amino acid, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 5991.
- [15] S. Sano, H. Shimizu, Y. Nagao. Facile generation method for conjugated alkenyl esters based on retro-Dieckmann-type ring-opening reactions, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 2883.

## Reacción de Diels-Alder

La reacción de cicloadición  $[4\pi + 2\pi]$  entre un dieno conjugado (un sistema de electrones  $4\pi$ ) y un compuesto con un doble o triple enlace conocidos como dienófilos (sistemas de electrones  $2\pi$ ) bajo condiciones de calor y presión forman un derivado cíclico de seis miembros con un doble enlace (producto mejor conocido como aducto) se conoce como reacción de Diels-Alder (D-A).

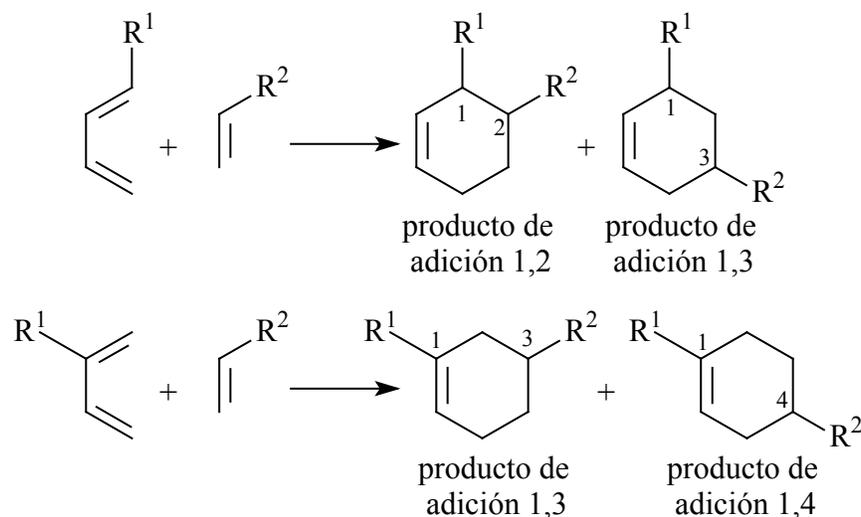


La reacción se favorece cuando el sustituyente  $R^2$  en el dieno es un grupo electrodonador, como un alquilo, O-alquilo, N-alquilo y el dienófilo contiene un grupo  $R^1$  electroattractor como sustituyente, tales como CN,  $\text{NO}_2$ , CHO, COR, COAr,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ , COCl, Ar,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ , X ó  $\text{PO}(\text{OEt})_2$ . En caso contrario se llama ciclización con demanda electrónica inversa de D-A, es decir, la reciente evidencia experimental ha mostrado que la presencia de estos grupos donadores o atractores en el dieno y en el dienófilo pueden invertirse. Dienófilos como el etileno y alquenos simples son menos reactivos, que anhídrido maleico, acroleína, acrilonitrilo, dehidrobenceno, tetracianoetileno (TCNE), alenos y quinonas.



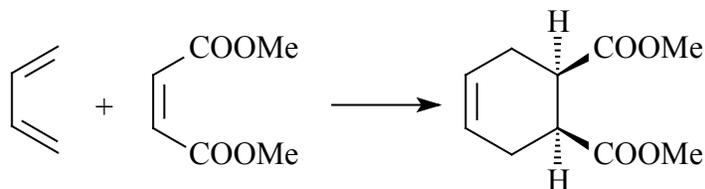
Si tanto el dieno como el dienófilo están sustituidos se pueden obtener diferentes productos. Por ejemplo, un dieno sustituido en C1 genera isómeros ciclohexenos sustituidos en posiciones 1,2 y 1,3 con respecto al grupo R. En cambio, en dienos 2-sustituidos se

obtienen productos 1,3 y 1,4 disustituídos. La selectividad de los productos depende de la naturaleza de los sustituyentes en el dieno y en el dienófilo. La regioselectividad de los productos se puede explicar bajo consideraciones de orbitales moleculares. Aunque normalmente los productos mayoritarios en ambos casos son los productos de adición 1,3 y 1,4 respectivamente.

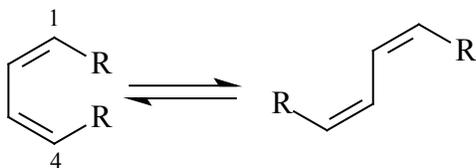


Otra característica que presenta la reacción Diels-Alder es su estereoespecificidad.

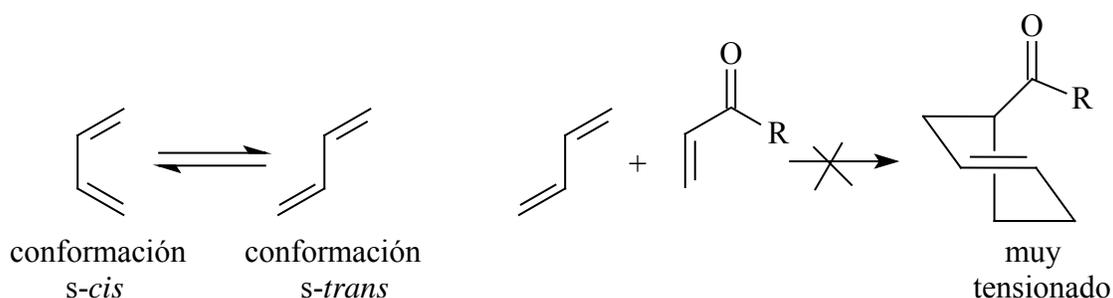
De los sustituyentes que tienen una configuración *cis* o *trans* en el dienófilo permanecen *cis* o *trans* en el producto, por ejemplo, maleato de dimetilo (un dienófilo *cis*) reacciona con 1,3-butadieno para generar *cis*-1,2-dicarboxilato de dimetil-4-ciclohexeno.



En la reacción de D-A es importante la conformación que adopta el dieno, ya que cuando se encuentra sustituido en C1 y C4, se favorece la conformación *transoide*, debido a que las interacciones estéricas desfavorecen la conformación *cisoide*.

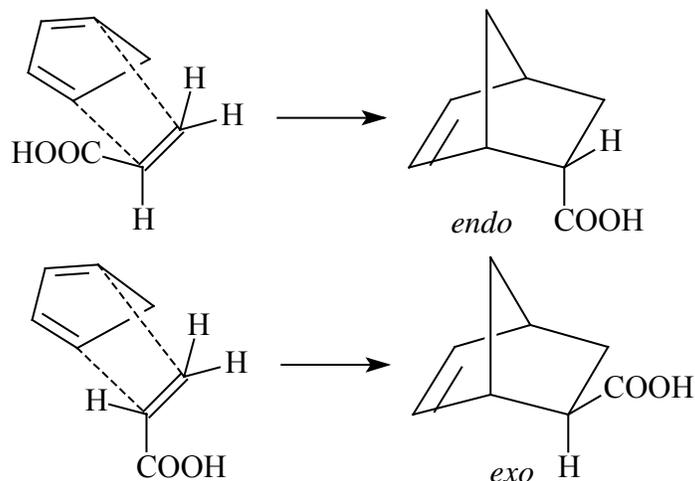


Los dienos pueden existir con una conformación cisoide (*s-cis*) o transoide (*s-trans*). Solamente la forma cisoide sufre la reacción de D-A. Si se produjera la reacción en la conformación transoide se produciría un anillo de seis miembros con un enlace doble trans muy tensionado. Nunca se ha observado este curso en la reacción de D-A.



Los dienos cíclicos son demasiado reactivos en las reacciones D-A debido a que los dos dobles enlaces se mantienen en una conformación *s-cis* en los anillos de cinco o seis miembros (la conformación *s-trans* está favorecida en los dienos de cadena abierta). El ciclopentadieno es tan reactivo que forma un aducto de D-A consigo mismo en una reacción que se consigue invertir o revertir a temperaturas altas.

Cuando el dieno es cíclico, existen dos formas posibles de adición si el dienófilo es asimétrico. Por ejemplo, cuando el ciclopentadieno es tratado con ácido acrílico se obtiene una mezcla de productos *endo* y *exo*. Cinéticamente se favorece la formación del producto *endo* debido a las interacciones orbitales secundarias (regla *endo* o regla Alder)<sup>8,9</sup>. La proporción *endo/exo* puede estar influenciado por la naturaleza del disolvente.



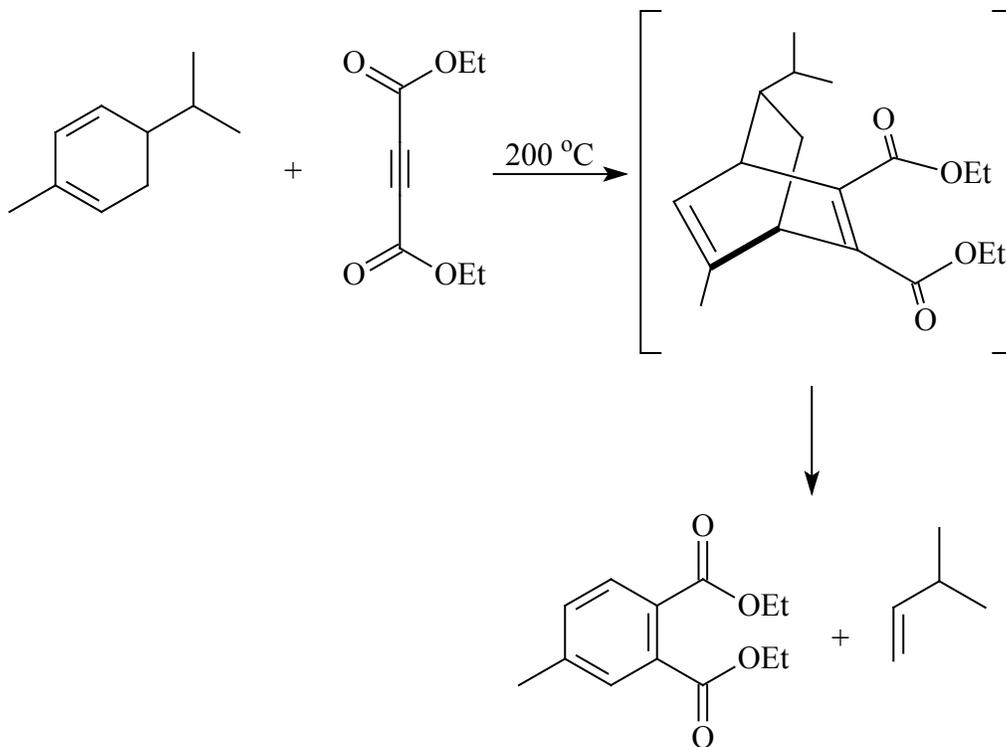
En la reacción no es necesario el uso de catalizadores porque se obtienen excelentes rendimientos en poco tiempo, sin embargo, se pueden utilizar con la finalidad de aumentar la regioselectividad y la estereoselectividad de la reacción. Los ácidos de Lewis tales como el  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ -eterato se han utilizado con éxito en dienófilos con  $\text{C}=\text{O}$  ó  $\text{C}=\text{N}$  como sustituyentes, aunque su uso está limitado porque pueden generar una reacción de polimerización de los reactivos. Por otro lado, se ha demostrado que  $\text{InCl}_3$  es un efectivo catalizador para reacciones de D-A en medio acuoso y en reacciones de D-A en medios iónicos<sup>10</sup> y otros ácidos de Lewis son efectivos en agua, agentes complejantes en agua tales como  $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ ,  $[\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ ,  $[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ ,  $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ <sup>11</sup>. El Triflato de lantano  $[\text{La}(\text{OTf})_3]$  es un catalizador reutilizable y  $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$  es un catalizador de ácido de Lewis verde.<sup>12</sup> Se han utilizado catalizadores quirales de Lewis y ácidos de Lewis catiónicos quirales para una reacción enantioselectiva de D-A.<sup>13</sup> También se han utilizado ácidos de Brønsted para acelerar la reacción. Algunas otras reacciones pueden ser catalizadas por la adición de un radical catión estable.

La reacción de D-A también se ha efectuado bajo diversas condiciones experimentales tales como irradiación por microondas, ultrasonido, absorción de los reactivos sobre absorbentes cromatográficos, por técnicas de encapsulación, en estado sólido y por el uso de ultracentrifugas. La reacción intramolecular de D-A y la reacción hetero-D-A en soportes sólidos (dieno-soportado en polímeros y dienófilo-soportado en polímeros).<sup>14</sup> Uno de los

métodos más comunes es el uso de agua como disolvente o codisolvente (un efecto hidrofóbico), el uso de zeolitas junto con agentes catalíticos, alúmina y líquidos iónicos.

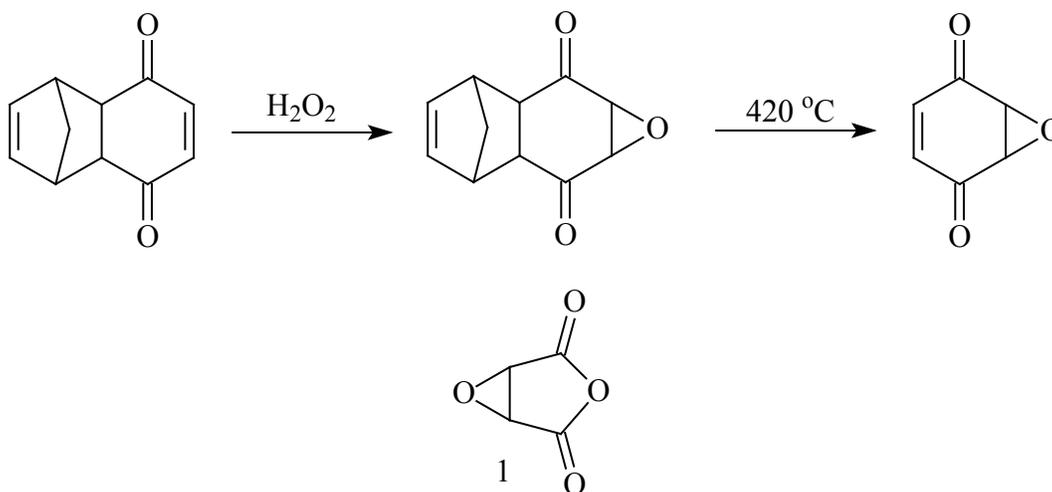
Se denomina retro-Diels-Alder a la reacción inversa de D-A, donde los aductos se descomponen en el dieno y dienófilo que lo formaron. Las condiciones experimentales que favorecen la retro Diels-Alder son temperaturas elevadas (frecuentemente entre 250-500 °C) en tubo sellado, bajo presiones moderadas y tiempos mayores a 2 h. de contacto.

Un ejemplo interesante de la retro Diels Alder es la síntesis de compuestos aromáticos, como se observa en la descomposición del aducto formado entre ciclohexadieno y acetilenos.<sup>15</sup>



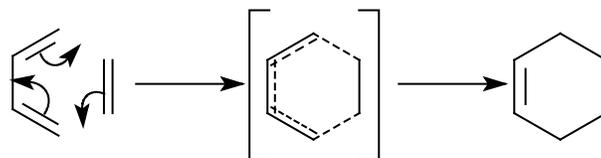
Otro ejemplo se observa en la síntesis del epóxido de la benzoquinona, el cual se prepara a partir de una reacción de D-A entre benzoquinona y ciclopentadieno seguida de una epoxidación con peróxido de hidrógeno. Peróxido de hidrógeno es un reactivo suave para epoxidar cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, sin embargo la benzoquinona con este reactivo produce el

compuesto 1. Por tanto en este ejemplo se observar el efecto protector que realiza la reacción de D-A.<sup>16</sup>

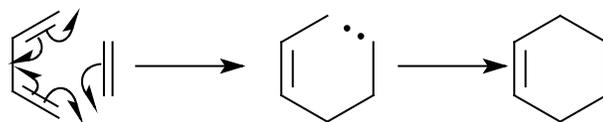


### Mecanismo de reacción

La reacción de D-A es una reacción pericíclica. En el mecanismo de reacción ocurre una adición 1,4 del dienófilo hacia el dieno (en conformación *s-cis*) por medio de un estado de transición cíclico de seis miembros donde el movimiento de electrones es concertado, con 4 electrones  $\pi$  del dieno y 2 electrones  $\pi$  del dienófilo moviéndose simultáneamente para formar dos nuevos enlaces  $\sigma$ . Como los enlaces  $\sigma$ , por lo general son más fuertes que los enlaces  $\pi$ , la formación del aducto casi siempre está favorecida en términos energéticos, aunque la mayoría de las reacciones D-A son reversibles (retro-Diels-Alder). Aunque la reacción depende muy poco de la naturaleza del disolvente es un argumento adicional para apoyar este tipo de mecanismo.



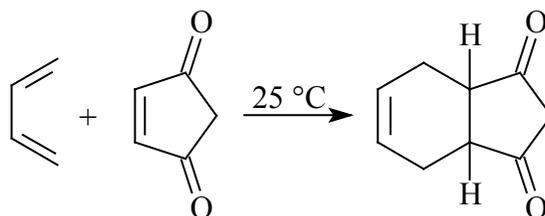
Aunque la mayoría de las veces el mecanismo de reacción es concertado, los datos cinéticos sugieren un mecanismo con radicales libres como intermediarios.



Además, en algunos casos, las reacciones D-A también proceden por medio de un mecanismo iónico.

### Experimental

**Síntesis de *cis*-3a,4,7,7a-tetrahidroindan-1,3-diona.** Mantener una solución de 75 g (780 mmol) de 4-ciclopenten-1,3-diona, 58 g (1100 mmol) de butadieno y 0.3 g de 2,5-di-*t*-butilhidroquinona (inhibidor de radicales libres) en 220 mL de benceno en un autoclave durante 12 días entre 20-25 °C. Después de este tiempo añadir una segunda porción de 26 g (480 mmol) de butadieno y mantenerlo por 5 días. Posteriormente realizar una filtración para obtener 94.4 g (630 mmol) del producto en crudo. Realizar una recristalización.<sup>5</sup>

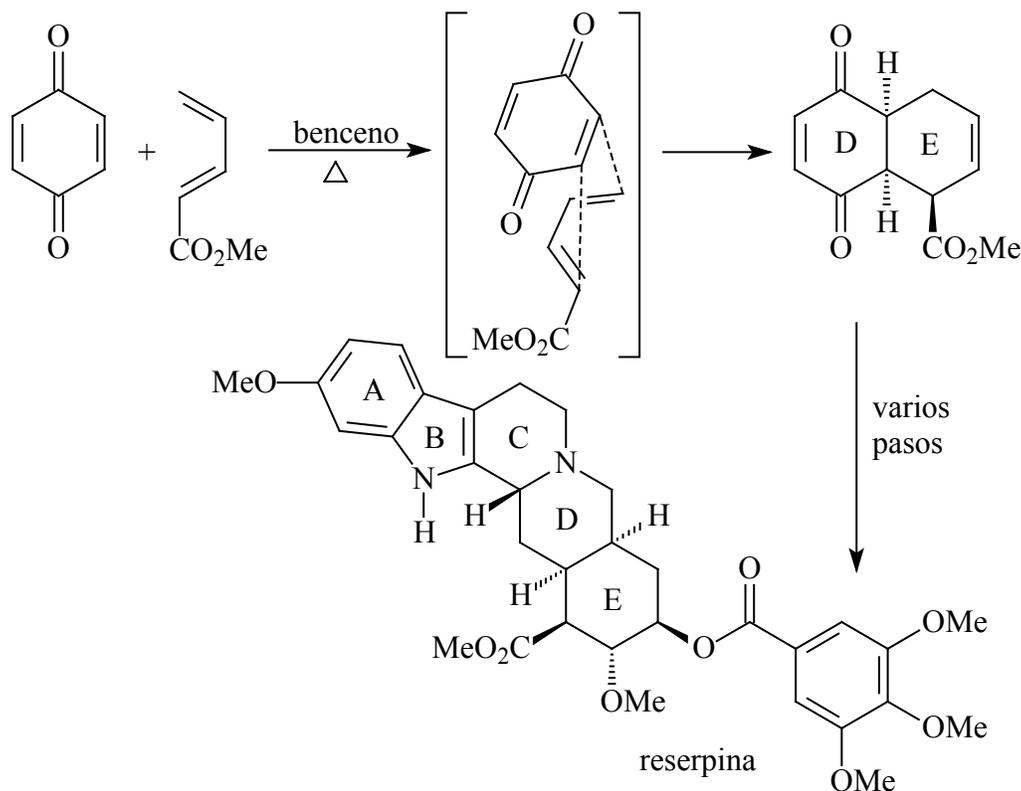


### Aplicaciones

La utilidad de la reacción de D-A se dirige a la síntesis de compuestos sencillos con ciclos de seis miembros así como compuestos cíclicos puenteados. Esta reacción tiene especial aplicación en la síntesis de productos naturales, donde la estereoselectividad es importante, por ejemplo la síntesis de taxanos (anticancerígenos), aglicona esperamicina A<sub>1</sub> (agentes antitumorales), CP-263,114 y CP-225,917 (actividad biológica como conductor para el colesterol bajo y como agentes anticancerígenos). Así como de hormonas esteroides cortisona y colesterol.

La reserpina es un alcaloide de la rauwolfia que actúa en las terminaciones nerviosas posganglionares, reduce las reservas de catecolaminas y serotonina, en el SNC y en los tejidos. Se considera que su acción antihipertensiva se debe a la reducción del gasto

cardíaco y a cierta disminución de la resistencia periférica. La reacción de Diels-Alder representa un paso importante para la formación de un sistema bicíclico que contiene los anillos D y E el cual es un intermediario útil para la secuencia sintética hacia la síntesis de reserpina.<sup>17</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 1194.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 310.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 88.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 140.
- [5] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 95.

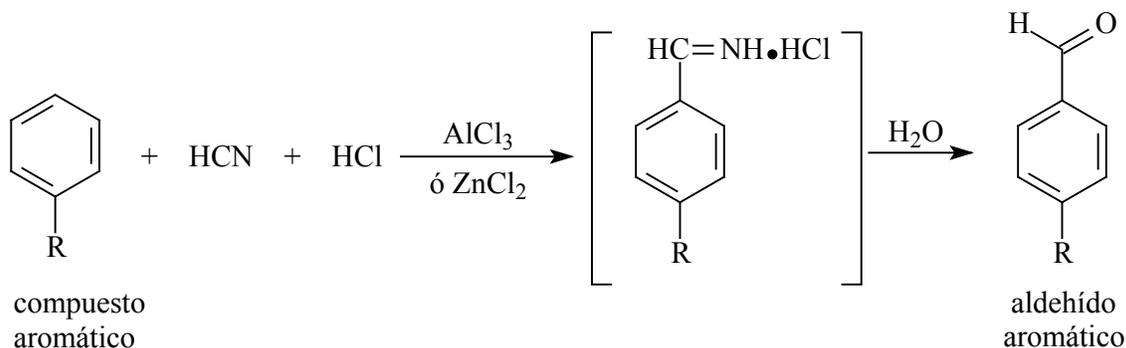
- [6] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed. Springer, Berlin, 2006, p. 199.
- [7] B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2001) **40**, 820.
- [8] J. Sauer, *Angew. Chem.* (1967) **79**, 76.
- [9] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, 1976, p. 110 y 161.
- [10] B. G. Reddy, R. Kumareswaran, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.*, (2000) **41**, 10333.
- [11] F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.*, (2001) 439.
- [12] B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron*, (2002) **58**, 8219.
- [13] E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2002) **41**, 1650.
- [14] J. Y. Kauhalauma, *Tetrahedron*, (2001) **57**, 7053.
- [15] K. Alder, H. F. Rickert, *Ann.*, (1936) **180**, 524.
- [16] K. Alder, F. H. Flock, H. Beaumling, *Ber.*, (1960) **93**, 1896.
- [17] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2002) **41**, 1668.

### Referencias Complementarias

- [18] C. E. Cannizzaro, J. A. Ashley, K. D. Janda, K. N. Houk, Experimental determination of the absolute enantioselectivity of an antibody-catalyzed Diels-Alder reaction and theoretical explorations of the origins of stereoselectivity, *J. Am. Chem. Soc.*, (2003) **125**, 2489.
- [19] E. M. Stocking, R. M. Williams, Chemistry and biology of biosynthetic Diels–Alder reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2003) **42**, 3078.
- [20] D. Rodríguez, A. N. Vázquez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, Cyclic allene intermediates in intramolecular dehydro Diels-Alder reactions: labeling and theoretical cycloaromatization studies, *J. Org. Chem.*, (2003) **68**, 1938.
- [21] A. Saito, H. Yanai, W. Sakamoto, K. Takahashi, T. Taguchi, Intramolecular Diels–Alder reaction of  $\alpha$ -fluoroacrylate derivatives promoted by novel bidentate aluminum Lewis acid, *J. Fluorine Chem.*, (2005) **126**, 709.
- [22] A. K. Ghosh, M. Shirai, Asymmetric hetero Diels–Alder route to quaternary carbon centers: synthesis of (–)-malyngolide, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 6231.
- [23] N. Brown, D. Luo, D. V. Velde, S. Yang, A. Brassfield, K. R. Buszek, Regioselective Diels–Alder cycloadditions and other reactions of 4,5-; 5,6-; and 6,7-indole arynes, *Tetrahedron Lett.*, (2009) **50**, 63.

## Reacción de Gattermann

La preparación de aldehídos aromáticos a partir de fenoles, fenilésteres, alquilbencenos o compuestos heterocíclicos (pirroles e indoles) por tratamiento del sustrato aromático con cianuro de hidrógeno anhidro y ácido clorhídrico en presencia de un ácido de Lewis como catalizador, es conocida como reacción o síntesis de Gattermann. Esta reacción puede ser considerada como una variante de la reacción de acilación de Friedel-Crafts (ver pág. 1).



Los sustituyentes en el benceno pueden ser grupos alquilo (R), alcóxido (OR), o un hidroxilo (OH). Frecuentemente la reacción se realiza empleando como ácidos de Lewis  $\text{AlCl}_3$  y  $\text{ZnCl}_2$ .

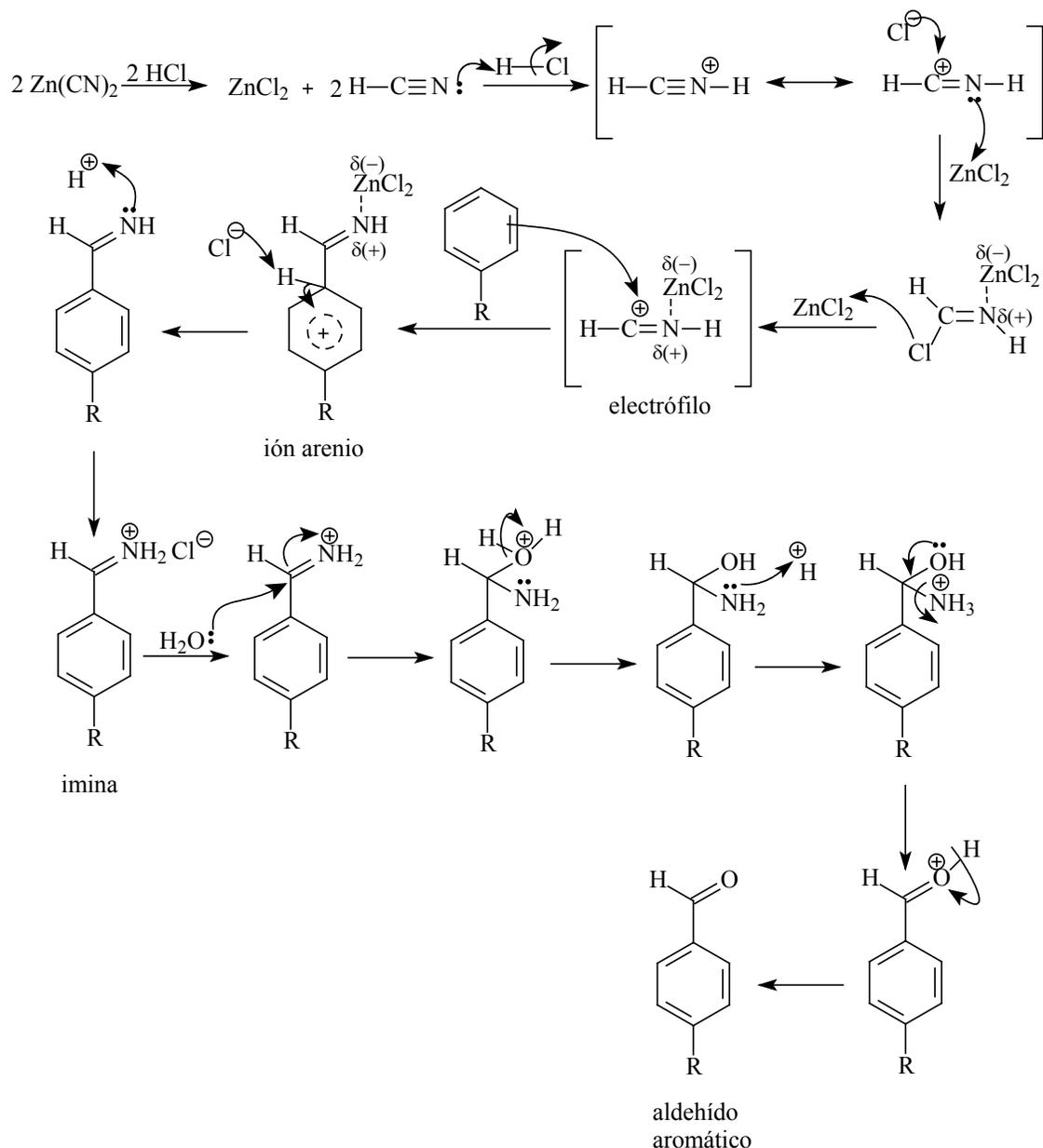
La principal desventaja de esta reacción es el uso de cianuro de hidrógeno anhidro porque es muy tóxico. Para evitar la manipulación de este compuesto, R. Adams generó *in situ*  $\text{ZnCl}_2$  y cianuro de hidrógeno anhidro, al hacer reaccionar  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  con HCl gaseoso. Otra modificación es usando NaCN ó CNBr en lugar del HCN.

Esta reacción no puede ser aplicada para la formilación de aminas aromáticas.

### Mecanismo de reacción

La primera etapa del mecanismo consiste en la reacción del  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  con HCl para obtener cloruro de zinc (un ácido de Lewis utilizado como catalizador) y el ión cianuro. Posteriormente ocurre una reacción de protonación del ión cianuro a un ión cianonio o un complejo nitrilo de ácido de Lewis el cual interactúa con el catalizador, produciendo una especie más electrofílica debido al aumento de polarización por los átomos de cloro (no se

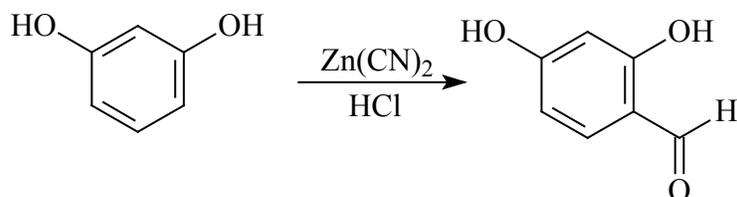
conoce su estructura correcta). Luego se desarrolla una reacción de sustitución electrofílica aromática, es decir la especie electrofílica es atacada por el sistema nucleofílico de electrones  $\pi$  del anillo aromático que produce un carbocatión intermediario no aromático que tiene resonancia, el cual pierde un  $H^+$  del carbono sustituido para estabilizar la molécula y regenerar la aromaticidad. Después se presenta la formación de un intermediario clorhidrato imina, que finalmente es hidrolizado para obtener el producto aldehído correspondiente.



Cabe mencionar, que el grupo R es un activador y director *orto-para*. En este caso el grupo alquilo presenta un efecto inductivo donador de electrones y los intermediarios *orto-para* que produce son más estables debido a que la carga positiva esta ubicada en un carbono terciario y no en uno secundario. En comparación el grupo hidroxilo y alcóxido tienen un efecto de resonancia donador de electrones que es más pronunciado en las posiciones *orto-para* y los tres carbocationes intermediarios posibles se estabilizan por resonancia, es decir que la donación de un par de electrones del oxígeno estabiliza la carga positiva. En esta reacción preferentemente la activación es en posición *para*, en caso que este sustituida entonces la sustitución se realiza en posición *orto*.

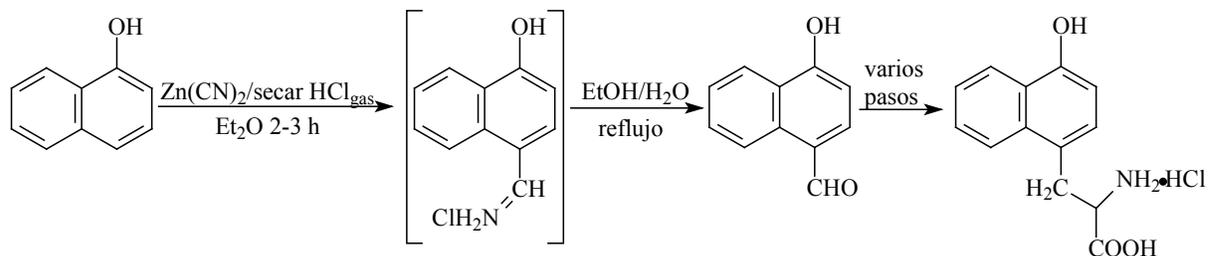
### Experimental

**Síntesis de resorcinaldehído:** Pesar 20 g (180 mmol) de resorcinol y disolverlo en 150 mL de Et<sub>2</sub>O, posteriormente añadir 37 g (270 mmol) de Zn(CN)<sub>2</sub> y secar burbujeando continuamente con HCl gaseoso por dos horas. Después decantar el residuo y recrystalizar con 100 mL de agua para obtener 12.5 g (90 mmol) del producto.<sup>4</sup>

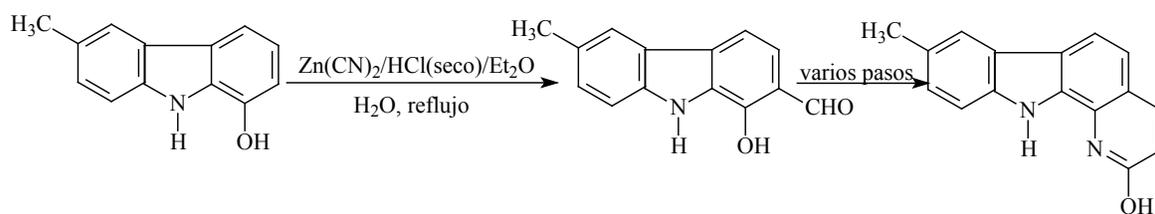


### Aplicaciones

Ciertos análogos aromáticos de aminoácidos pueden ser usados como prueba potencial fluorescente de estructura péptica y dinámica en las proteínas. Por ello la síntesis a escala de gramos de análogos racémicos de 1 y 2 naftol tirosina, comienza con la formilación de Gattermann de 1-naftol empleando la modificación de Adams (generar ZnCl<sub>2</sub> vía *in situ* por reacción de Zn(CN)<sub>2</sub> con HCl en la presencia de un sustrato aromático) para evitar el uso de HCN y proporcionar el 4-hidroxi-1-naftaldehído en un 67 % de rendimiento.<sup>5</sup>



Los compuestos que contienen anillos piridocarbazol presentan propiedades de intercalamiento en el DNA y por consiguiente son potentes agentes antitumorales. Se ha investigado la síntesis de derivados pirido[2,3-a]carbazol, pero estos métodos son frecuentemente largos y de bajos rendimientos. Una alternativa es la síntesis de 2-hidroxipirido[2,3-a]carbazol partiendo de 1-hidroxycarbazol. La clave es la transformación a través de la formilación de Gattermann de 1-hidroxycarbazol hasta obtener 1-hidroxycarbazol-2-carbaldehído para poder obtener por medio de la reacción de Perkin el compuesto final 2-hidroxipirido[2,3-a]carbazol.<sup>6</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 715.
- [2] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 133.
- [3] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 184.
- [4] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 144.
- [5] M. A. Vela, F. R. Fronczek, G. W. Horn, M. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.*, (1990) **55**, 2913.
- [6] K. Shanmugasundaram, K. J. Prasad, *Heterocycles*, (1999) **51**, 2163.

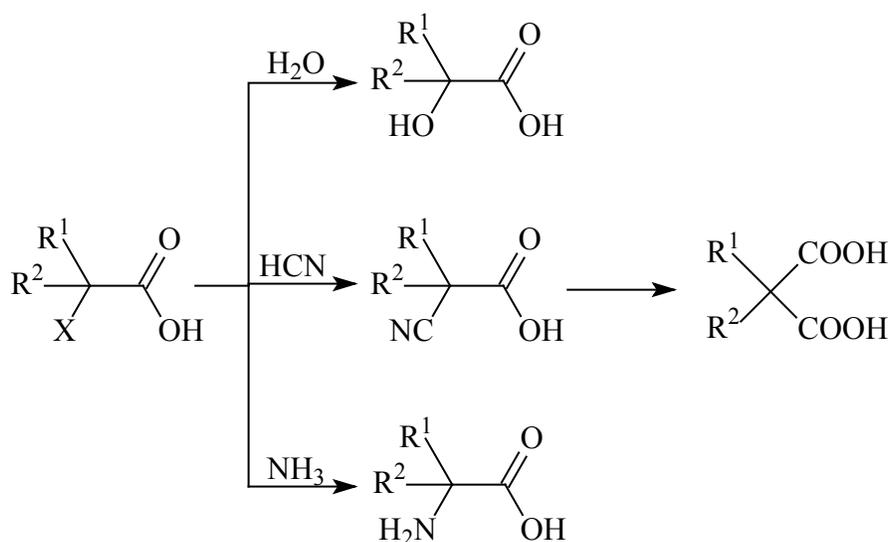
### Referencias Complementarias

- [7] Y. Sato, M. Yato, T. Ohwada, S. Saito, K. Shudo. Involvement of dicationic species as the reactive intermediates in Gattermann, Houben-Hoesch, and Friedel-Crafts reactions of nonactivated benzenes, *J. Am. Chem. Soc.*, (1995) **117**, 3037.
- [8] M. Yato, T. Ohwada, K. Shudo. Requirements for Houben-Hoesch and Gattermann reactions. Involvement of diprotonated cyanides in the reactions with benzene, *J. Am. Chem. Soc.*, (1991) **113**, 691.
- [9] M. Tanaka, M. Fujiwara, Q. Xu, H. Ando, T. J. Raeker. Influence of conformation and proton-transfer dynamics in the dibenzyl  $\sigma$ -complex on regioselectivity in Gattermann-Koch formylation via intracomplex reaction, *J. Org. Chem.*, (1998) **63**, 4408.
- [10] M. Tenaka, M. Fujiwara, H. Ando, Y. Souma. The influence of aromatic compound protonation on the regioselectivity of Gattermann-Koch Formylation, *Chem. Commun.*, (1996) 159.
- [11] T. H. Clingenpeel, T. E. Wessel, A. I. Biaglow.  $^{13}\text{C}$ NMR Study of the carbonylation of benzene with CO in sulfated zirconia. *J. Am. Chem. Soc.*, (1997) **119**, 5469.

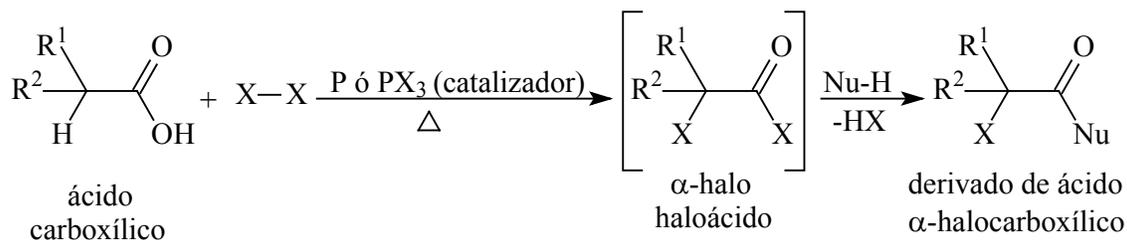


fósforo elemental a la mezcla de los compuestos de partida, que se convierte instantáneamente en  $\text{PBr}_3$  por adición del  $\text{Br}_2$  presente en el medio. El halógeno del catalizador no entra en la posición  $\alpha$  del ácido carboxílico. Por ejemplo, el uso de  $\text{Cl}_2$  y  $\text{PBr}_3$  resulta en una  $\alpha$ -cloración y no una  $\alpha$ -bromación.

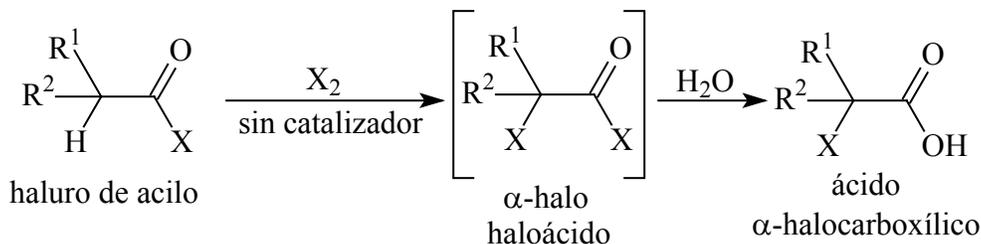
El ácido carboxílico  $\alpha$ -bromo o  $\alpha$ -cloro son intermediarios versátiles en transformaciones sintéticas. Por ejemplo, éstos se pueden convertir en ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos al reaccionar con agua; por reacción con cianuro se obtienen ácidos  $\alpha$ -cianocarboxílicos, el cual puede ser convertido por hidrólisis del grupo ciano en un ácido 1,3-dicarboxílico. La reacción de un ácido  $\alpha$ -halocarboxílico con amoníaco conduce a la formación de  $\alpha$ -aminoácidos.



El primer producto de la reacción HVZ es un  $\alpha$ -haloácido que normalmente se hidroliza al correspondiente  $\alpha$ -haloácido durante la reacción. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de nucleófilos como alcoholes, tioles y aminas, se forma el correspondiente  $\alpha$ -haloéster,  $\alpha$ -halotioéster y  $\alpha$ -haloamidas, respectivamente.



Ciertos ácidos carboxílicos activados y ácidos derivados (anhídridos, haluros de acilo, 1,3-diésteres), que sean fácilmente enolizables, se pueden halogenar en ausencia de un catalizador.



La  $\alpha$ -bromación de sustratos con una cadena larga hidrocarbonada es completamente selectiva; sin embargo, la  $\alpha$ -cloración compite con el proceso de cloración de radicales libres aleatorios, por lo que se obtiene una mezcla de productos mono y poli-clorados.

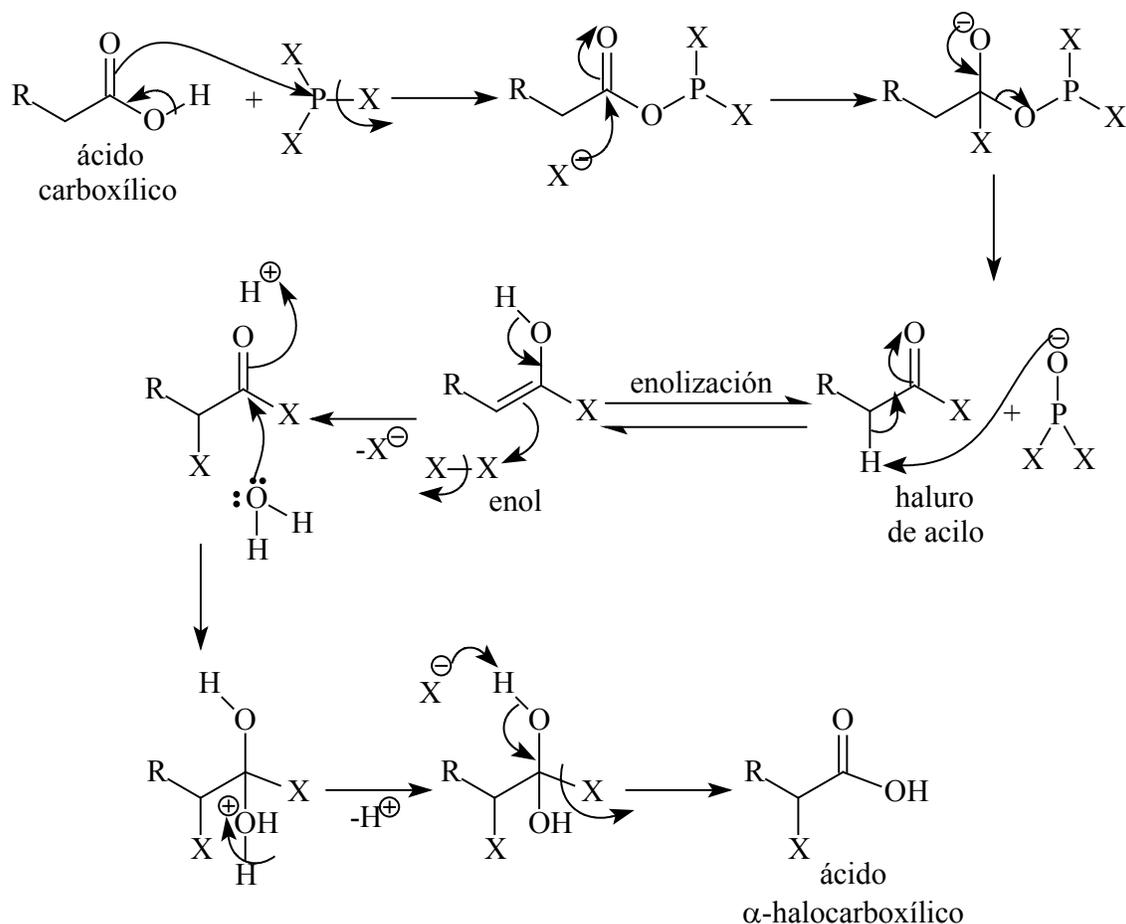
Esta reacción tiene algunas modificaciones para mejorar la baja selectividad de la cloración, entre ellas es pasar gas cloro a través del ácido alifático (en cadenas no mayores de ocho carbonos) a 140 °C en presencia de un ácido fuerte como catalizador y un inhibidor de radicales libres. Otra modificación es utilizar tetraciano-*p*-quinodimetano (TCNQ) como radical iniciador para dar productos ácidos mono-clorados en cualquier cadena larga. Otro es por tratamiento de acil fosfonatos con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  y una subsecuente hidrólisis del  $\alpha$ -cloroacilfosfonato hacia el correspondiente  $\alpha$ -haloácido.<sup>9</sup>

Los intentos para lograr la fluoración y yodación de ácidos carboxílicos no han tenido éxito bajo las condiciones de reacción HVZ, sin embargo, existen otros medios para la introducción de estos elementos directamente en los ácidos carboxílicos. Si se utiliza ácido clorosulfúrico ( $\text{ClSO}_2\text{OH}$ ) como catalizador, el ácido carboxílico puede ser  $\alpha$ -yodado, así como clorado y bromado. El ácido carboxílico puede ser fácilmente mono-bromado al utilizar N-bromosuccinimida (NBS) en una mezcla de ácido sulfúrico con ácido trifluoroacético<sup>10</sup>. Entre los métodos existentes para la halogenación de ácidos carboxílicos o sus derivados se encuentran los malonatos que se convierten en 2-cloro malonatos bajo condiciones electrofílicas con  $\text{NaCl}$ ; los haluros de acilo pueden ser bromados o clorados al utilizar N-bromo ó N-clorosuccinimida (NCS) y  $\text{HBr}$  ó  $\text{HCl}$ . Una yodación directa de ácidos carboxílicos se ha logrado con acetato de  $\text{I}_2\text{-Cu(II)}$  en  $\text{AcOH}$ . Cloruros de acilo pueden ser yodados con  $\text{I}_2$  y una pequeña cantidad de  $\text{HI}$ . Los ésteres carboxílicos pueden

ser halogenados por conversión a sus iones enolatos con N-isopropilciclohexilamida de litio en THF y por tratamiento de esta solución a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  con  $\text{I}_2$  ó con tetrahalometano. Ácidos carboxílicos, ésteres y amidas pueden ser  $\alpha$ -fluorados a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  con  $\text{F}_2$  diluido en  $\text{N}_2$ . Las amidas pueden ser  $\alpha$ -yodada utilizando yodo y s-colidina.

Se ha reportado una  $\alpha$ -halogenación enantioselectiva por medio de una reacción catalizada de alcaloides de haluros de acilo con un reactivo derivado de perhaloquinona para generar  $\alpha$ -haloésteres quirales. También ocurre con anhídridos y muchos compuestos que sean fácilmente enolizables (por ejemplo, éster malónico y compuestos nitro alifáticos).

### Mecanismo de reacción

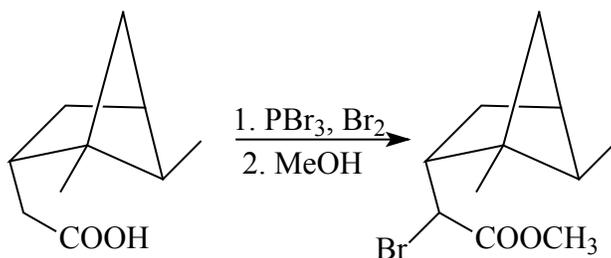


El mecanismo de reacción implica una  $\text{S}_{\text{N}}2$ . En la primera etapa, el trihaluro de fósforo ( $\text{PBr}_3$ ) que se forma por reacción del fósforo con el halógeno, actúa como catalizador para iniciar la conversión del ácido carboxílico en el correspondiente haluro de acilo (el

equilibrio favorece la formación ceto). En la segunda etapa, el haluro de acilo fácilmente se tautomeriza hacia el correspondiente enol cuando el ión bromuro remueve un protón del haluro de acilo (este paso es básicamente una tautomería ceto-enol). Posteriormente, el tautómero enol que es un intermediario nucleofílico, ataca a la especie  $X_2$  para ser halogenado en el carbono  $\alpha$  y así generar un  $\alpha$ -halo haloácido aislable, la halogenación ocurre con facilidad debido a la mayor acidez del átomo de hidrógeno  $\alpha$  por el efecto inductivo del átomo de halógeno. En la tercera etapa se lleva a cabo, la hidrólisis de la especie  $\alpha$ -halo haloácido. Después el ión bromuro actúa como nucleófilo al sustraer un protón de la especie con la pérdida de un haluro de hidrógeno y la formación del ácido  $\alpha$ -halocarboxílico.

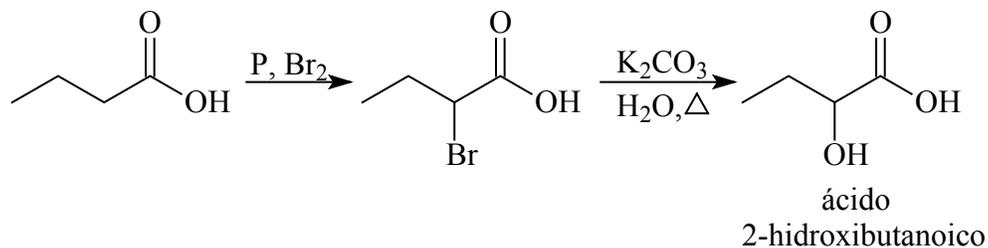
### Experimental

**Síntesis de 2-(1,5-dimetilbicyclo[2.1.1]hexanil-2-bromoacetato) de etilo:** Mezclar 2.92 g (12.4 mmol) de ácido 1,5-dimetilbicyclo[2.1.1]hexan-2-acético en 7.94 g (29.3 mmol) de  $PBr_3$ , mantenerlo en reposo, por 1 h a temperatura ambiente (20 °C). Posteriormente añadir 7.94 g (57 mmol) de  $Br_2$  en dos porciones. Calentar la mezcla en baño de agua por 3 h, después enfriarla con una solución de MeOH anh. diluido con  $Et_2O$ . Separar la capa orgánica y lavarla con una solución de  $NaHCO_3$  al 5 %, llevar a cabo una destilación para eliminar el disolvente y obtener 4.0 g (15.3 mmol) del producto.<sup>8</sup>



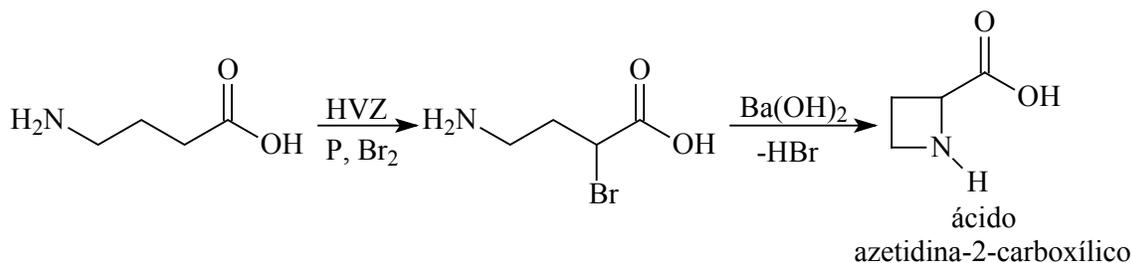
### Aplicaciones

La reacción tiene valor sintético, ya que el halógeno puede ser desplazado por sustitución nucleofílica.

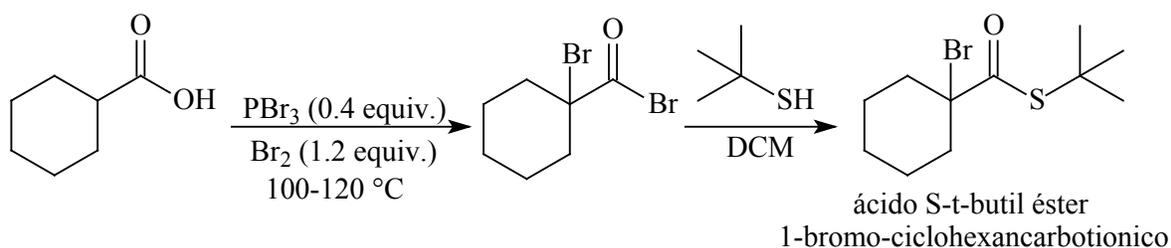


Los ácidos  $\alpha$ -halocarboxílicos formados en la reacción de HVZ pueden transformarse en otros derivados sustituidos en la posición  $\alpha$ . Por ejemplo, en la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos,  $\alpha$ -hidroxiácidos y ácidos dicarbonílicos. Como ya se mencionó anteriormente.

El ácido azetidina-2-carboxílico se aisló por primera vez de *Convallaria majalis* (lirio del valle) una planta espontánea de la flora de los países mediterráneos en 1955 y sintetizado por Fowden en 1956. Es un importante componente de varios productos naturales y se utiliza para la investigación de estructuras secundarias en polipéptidos antinaturales. Fowden lo sintetizó a partir del ácido  $\gamma$ -aminobutírico con la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky seguida por una ciclización siempre racémica del ácido azetidina-2-carboxílico en muy bajos rendimientos.<sup>12</sup>



La síntesis de  $\alpha$ -bromo tioésteres a partir de ácidos carboxílicos se basa en la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky.<sup>4,13</sup>



## Referencias

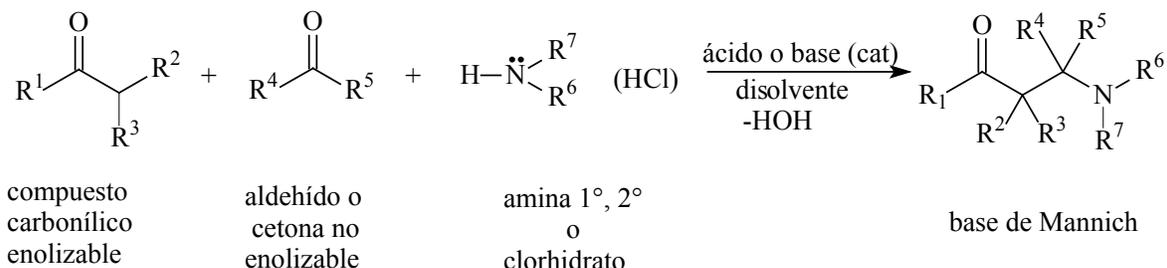
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 781.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 327.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 159.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 200.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 291.
- [6] K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organic Chemistry: Structure and Function*, 4<sup>th</sup> ed., W. H. Freeman, New York, 2003, p. 837.
- [7] F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, D.F., 2000, p. 759.
- [8] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name*, 2<sup>nd</sup> ed., Pergamon, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 22, New York, 2002, p. 157.
- [9] C. V. Stevens, B. Vanderhoydonck, *Tetrahedron*, (2001) **57**, 4793.
- [10] L. H. Zhang, J. Duan, Y. Xu, W. R. Jr. Dolbier, *Tetrahedron Lett.*, (1998) **39**, 9621.
- [11] M. Okimoto, Y. Takahashi, *Synthesis*, (2002) 2215.
- [12] K. Parka, M. J. Kurth, *Tetrahedron*, (2002) **58**, 8629.
- [13] H. J. Liu, W. A. Luo, *Synth. Commun.*, (1991) **21**, 2097.

## Referencias Complementarias

- [14] D. E. Stack, A. L. Hill, C. B. Diffendaffer, N. M. Burns, Synthesis of a new fluorescent probe specific for catechols, *Org. Lett.*, (2002) **4**, 4487.
- [15] C. Stevens, L. D. Buyck, N. D. Kimpe, The acylphosphonate function as an activating and masking moiety for the  $\alpha$ -chlorination of fatty acids, *Tetrahedron Lett.*, (1998) **39**, 8739.
- [16] A. Sharma, S. Chattopadhyay, Enzymatic lactonization strategy for enantioselective synthesis of a tetrahydrolipstatin synthons, *J. Org. Chem.*, (1999) **64**, 8059.
- [17] J. M. D. Storey, M. M. Ladwa, Homolytic aromatic substitution: a radical approach towards the synthesis of 5-azaoxindoles, *Tetrahedron Lett.*, (2006) **47**, 381
- [18] T. Kolasa, M. J. Millar, Synthesis of the chromophore of pseudobactin, a fluorescent siderophore from *Pseudomonas*, *J. Org. Chem.*, (1990) **55**, 4246.

## Reacción de Mannich

Los compuestos carbonílicos enolizables que contengan al menos un átomo de hidrógeno activo en posición  $\alpha$  se condensan con un aldehído o cetona no enolizable (frecuentemente es formaldehído) en presencia de una amina primaria, secundaria o con amoniaco para dar como producto un compuesto  $\beta$ -aminocarbonílico, el cual es conocido como base de Mannich.



Para el compuesto carbonílico enolizable los sustituyentes  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  pueden ser hidrógeno, alquilo o arilo. Algunos ejemplos son cetonas, aldehídos alifáticos o aromáticos, derivados de ácidos carboxílicos, compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos, nitroalcanos,  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -cianoácidos, nitrilos. La reacción de Mannich también se lleva a cabo con otros compuestos con hidrógenos activos tales como furanos, índoles, pirroles y fenoles. Si el compuesto enolizable tiene dos o tres hidrógenos activos, la base de Mannich puede condensarse con uno o dos moléculas adicionales de aldehído y la amina o amoniaco. Para el compuesto aldehído o cetona no enolizable  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  pueden ser los mismos grupos que en el caso anterior.

En cambio, para  $\text{R}^6$  puede ser el grupo hidrógeno, alquilo, hidroxilo, dialquilamino y para  $\text{R}^7$  solamente se puede tratar de hidrógeno o el grupo alquilo. En esta reacción se pueden usar únicamente aminas alifáticas primarias y secundarias o sus sales clorhidratos, así como hidroxilamina o hidrazina. La sal Eschenmoser's ( $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2 \text{I}^-$ ) se ha utilizado con éxito en esta reacción.

Cuando se utiliza una amina primaria, la base de Mannich que se forma es una amina secundaria y puede sufrir otra condensación hasta producir una amina terciaria al reaccionar

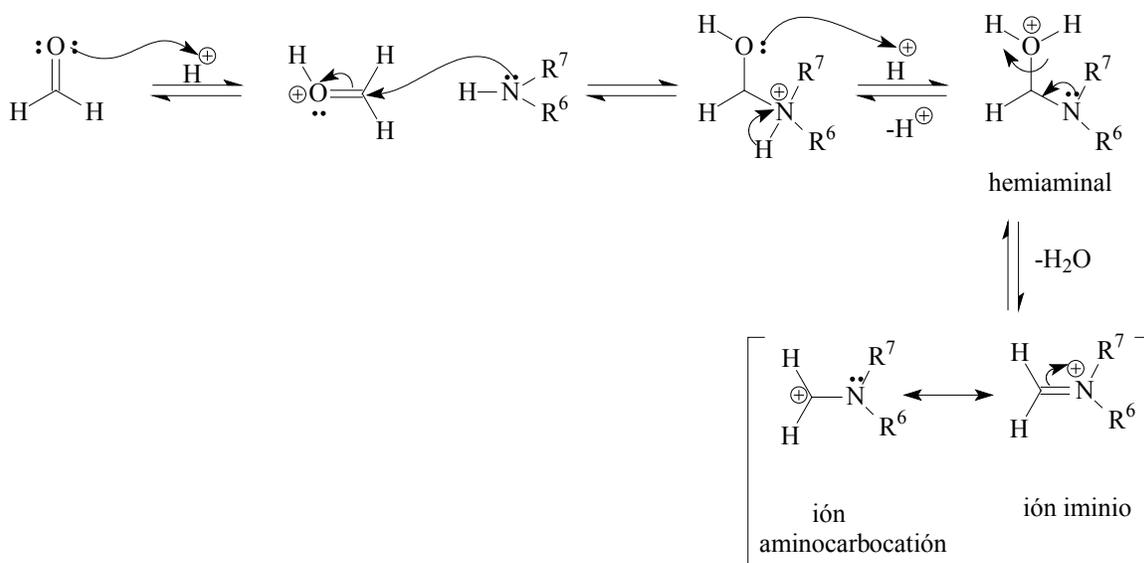
con una o dos moléculas adicionales de aldehído y el compuesto activo. De este modo, la base de Mannich cuando se somete a calentamiento elimina una amina en su forma de clorhidrato junto con una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Otra utilidad de las bases de Mannich es el reemplazo del grupo dimetilamino por el grupo nitrilo con KCN.

Los disolventes próticos que comúnmente se utilizan son etanol, metanol, agua y ácido acético con la finalidad de asegurar una elevada concentración del electrófilo ión iminio, el cual es responsable de la aminoalquilación.

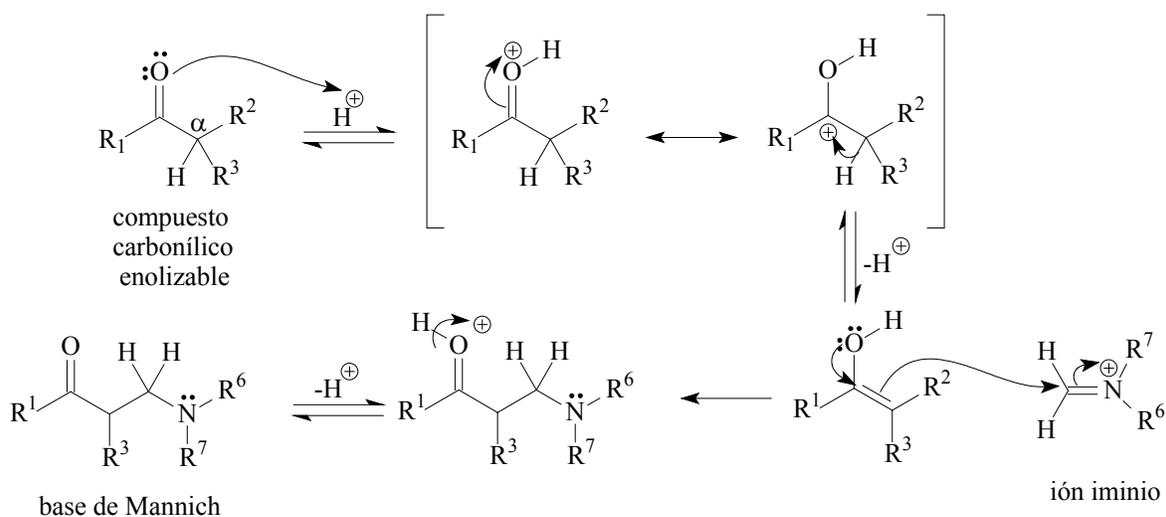
Para diferenciar la reactividad de los tres componentes de una reacción de Mannich, se suele llevar a cabo con una cetona, un aldehído más reactivo (casi siempre el formaldehído) y la amina, en un disolvente de tipo alcohol que contenga HCl. En estas condiciones el producto se obtiene en forma del correspondiente clorhidrato. La amina libre, denominada base de Mannich, puede aislarse mediante un tratamiento básico.

La reacción se puede realizar tanto en condiciones básicas como ácidas, siendo este último el más común. Sin embargo, se han desarrollado una amplia variedad de métodos para la síntesis de las bases de Mannich, algunos de ellos implican el empleo de catalizadores como  $Rh_2(\text{cap})_4$  (Dirodio caprolactamato),<sup>8</sup> prolina/DMSO,<sup>9</sup> ácido dodecilbencenosulfónico (DBSA)/agua o metanol.<sup>10</sup>

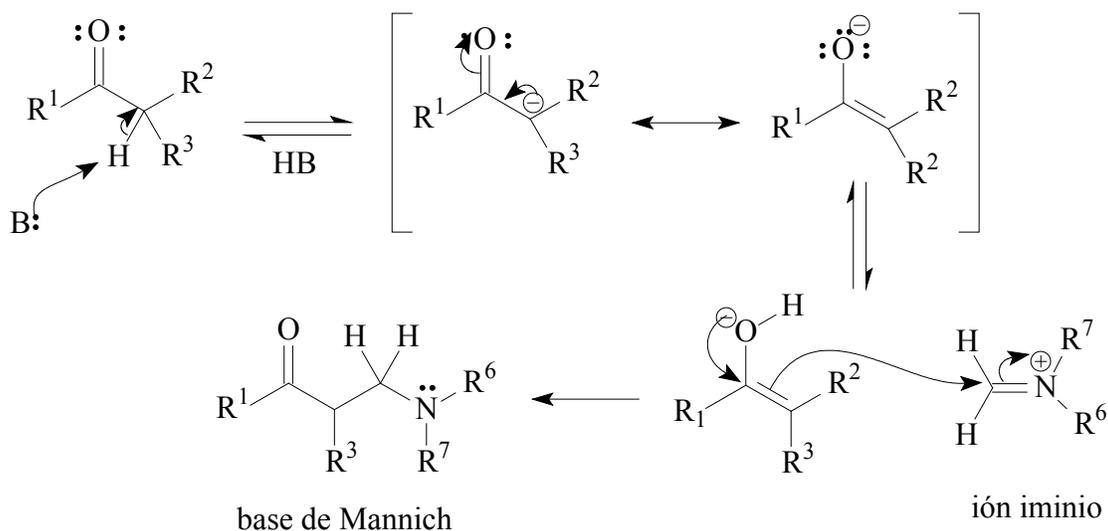
### Mecanismo de reacción



En condiciones ácidas el primer paso del mecanismo es la protonación del átomo de oxígeno del compuesto carbonílico no enolizable (formaldehído) que conduce a la formación del catión que es la especie electrofílica de la reacción, el cual se estabiliza por el ataque nucleofílico del componente amina (generalmente, amina secundaria) para formar el ión hemiaminal, posteriormente como el formaldehído no tiene protones  $\beta$ , la eliminación de la molécula de agua ocurre bajo las condiciones ácidas de la reacción para dar el electrófilo ión iminio. Posteriormente, el compuesto carbonílico que contiene átomos de hidrógeno en posición  $\alpha$  forma su enol correspondiente y ataca nucleofílicamente al carbono imínico electrofílico para formar el enlace carbono-carbono. La eliminación final de un átomo de hidrógeno conduce a la base de Mannich como producto.



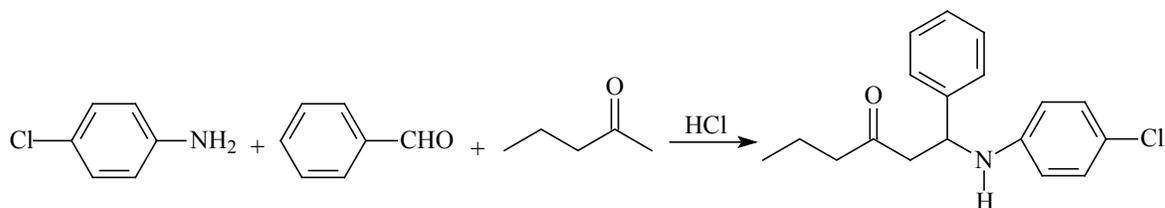
La reacción puede efectuarse en condiciones básicas.



La base de Mannich formada en la reacción frecuentemente cristaliza a partir de la mezcla de reacción, o puede ser aislada por extracción con ácido clorhídrico acuoso. Por otro lado, la sal (clorhidrato) de Mannich se forma mediante una transferencia protónica desde el oxígeno carbonílico al grupo amino.

### Experimental

**Síntesis de 1-fenil-1(p-cloroanilino)3-hexanona.** Mezclar 637 mg. (5 mmol) de p-cloroanilina, 450 mg. (5 mmol) de 2-pentanona y 450 mg (5 mmol) de benzaldehído en 5 mL de etanol en un baño de hielo. Posteriormente añadir 0.2 mL de HCl al 35 %. Llevar la mezcla a una temperatura de 14 °C por 12 horas y a 0 °C por 10 horas. Después neutralizar la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (pH=7) y filtrar el producto. Por último recristalizar con etanol para obtener 1.197 g (3.97 mmol) del producto.<sup>7</sup>



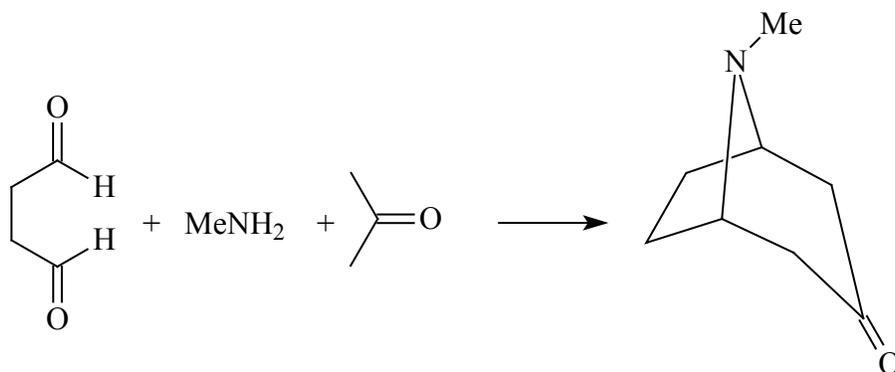
### Aplicaciones

Las bases de Mannich son útiles como intermediarios sintéticos ya que sufren una variedad de transformaciones como la  $\beta$ -eliminación para obtener compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (aceptores Michael al eliminar el grupo amino), reacción con un reactivo de Grignard o un organolitio para dar  $\beta$ -aminoalcoholes (presentan actividad farmacéutica) y sustitución del grupo dialquilamino con nucleófilos para generar compuestos carbonílicos funcionalizados. El uso de la sal de iminio formada, es la modificación más significativa porque permite mayor regioselectividad y transformaciones estereoselectivas bajo condiciones moderadas.

Esta reacción es de gran utilidad en la biosíntesis de alcaloides (ejemplo, (+)-croomina) y al mismo tiempo con sus variantes puede ser extensamente usadas como un paso clave en la síntesis de heterocíclicos nitrogenados y productos naturales de tipo alcaloides.

Además, los derivados de las bases de Mannich presentan ciertas aplicaciones, como la protección de las plantas, en pinturas y en la química de polímeros (endurecedores, enlaces transversales, catalizadores). Sus aplicaciones más importantes se observan en la industria farmacéutica por la actividad farmacológica de esos compuestos, entre los cuales se pueden citar tramadol (analgésico), osnervan (Antiparkinsonianos), moban (neuroleptico o antipsicótico), falicain (anestésico) y Be-2254 (antihipertensivo). Además se usa en las terapias contra el cáncer.<sup>11</sup>

La síntesis de tropinona es un ejemplo clásico de este método, es un alcaloide precursor de atropina y compuestos relacionados que son farmacológicamente interesantes. En 1917 Robinson preparó tropinona por medio de la reacción de Mannich de succindialdehído y metilamina con acetona.<sup>3,11</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1189.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 352.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 194.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 274.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 361.

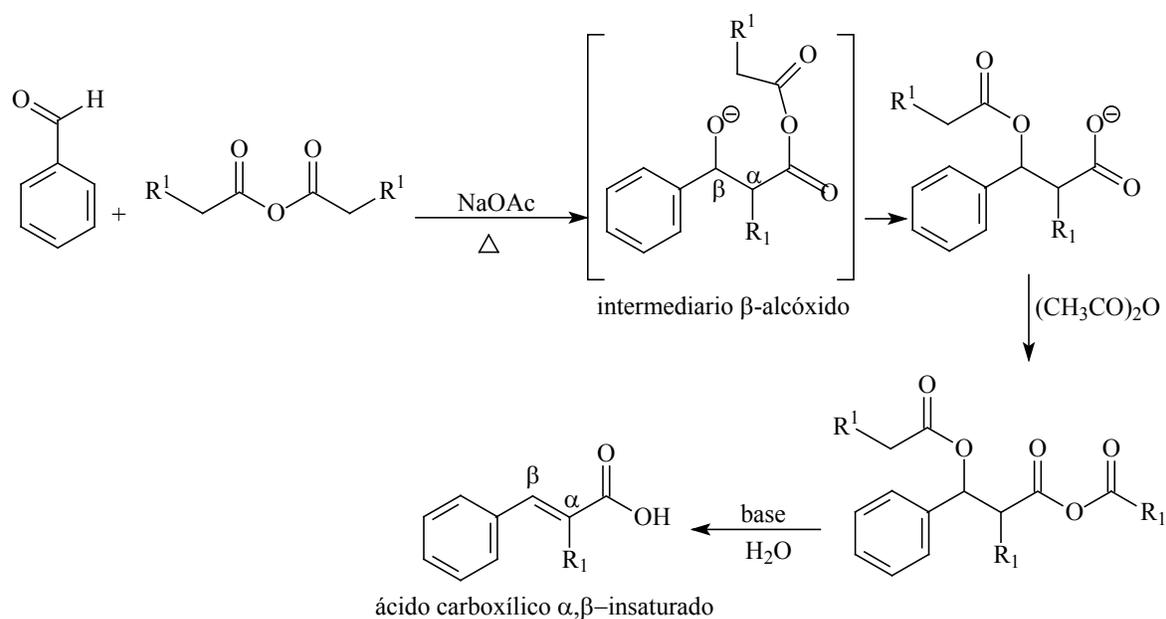
- [6] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren y P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 712.
- [7] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., Pergamon, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 22, New York, 2002, p. 229.
- [8] A. J. Catino, J. M. Nichols, B. J. Nettles, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.*, (2006) **128**, 5648.
- [9] B. Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.*, (2006) **71**, 2888.
- [10] K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, (1999) **1**, 1965.
- [11] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (1998) **37**, 1044.

### Referencias Complementarias

- [12] S. Harada, S. Handa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, Direct catalytic asymmetric Mannich-type reactions of N(2-hydroxyacetyl)pyrrole as an ester-equivalent donor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2005) **44**, 4365.
- [13] S. F. Martin, Evolution of the vinylogous Mannich reaction as a key construction for alkaloid synthesis, *Acc. Chem. Res.*, (2002) **35**, 895.
- [14] J. Song, Y. Wang, L. Deng, The Mannich reaction of malonates with simple imines catalyzed by bifunctional cinchona alkaloids: enantioselective synthesis of  $\beta$ -amino acids, *J. Am. Chem. Soc.*, (2006) **128**, 6048.
- [15] S. K. Bur, S. F. Martin, Vinylogous Mannich reactions: selectivity and synthetic utility, *Tetrahedron*, (2001) **57**, 3221.
- [16] H. Ishitani, T. Kitazawa, S. Kobayashi, Efficient catalytic enantioselective Mannich-type reactions using a zirconium-bis(binaphthol)methane complex, *Tetrahedron Lett.*, (1999) **40**, 2161.
- [17] S. F. Martin, K. J. Barr, D. W. Smith, S. K. Bur, Applications of vinylogous Mannich reactions. Concise enantiospecific, total syntheses of (+)-croomine, *J. Am. Chem. Soc.*, (1999) **121**, 6990.

## Reacción de Perkin

La reacción de un aldehído aromático con un anhídrido de ácidos carboxílicos alifáticos en presencia de su sal carboxilato correspondiente como base débil (ión carboxilato) para dar ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, es conocida como reacción de Perkin o condensación de Perkin. La reacción se lleva a cabo en reflujo con cantidades equimolares del aldehído y la sal del ácido con un exceso de la cantidad del anhídrido. Los productos de la reacción, ácidos- $\beta$ -fenilpropenoicos se conocen como ácidos cinámicos.



El componente aldehído frecuentemente es un aromático, sin embargo también se puede utilizar aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, compuestos heteroaromáticos, o grupos alquilo que no presenten átomos de hidrógeno  $\alpha$ . En el anhídrido  $R^1$  puede ser un hidrógeno, un grupo alquilo o arilo. Como base se han utilizado un gran número de reactivos, entre los cuales se incluyen NaOAc, AcOH, CsOAc, Et<sub>3</sub>N, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (piridina), C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N (piperidina), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La base que frecuentemente se utiliza es la sal del ácido, ya que este solo realiza un ataque nucleofílico en el anhídrido sin dañarlo.

Los anhídridos empleados son derivados de un ácido carboxílico, los cuales tienen por lo menos dos átomos de hidrógeno en su posición  $\alpha$ , ya que si sólo tienen un átomo de

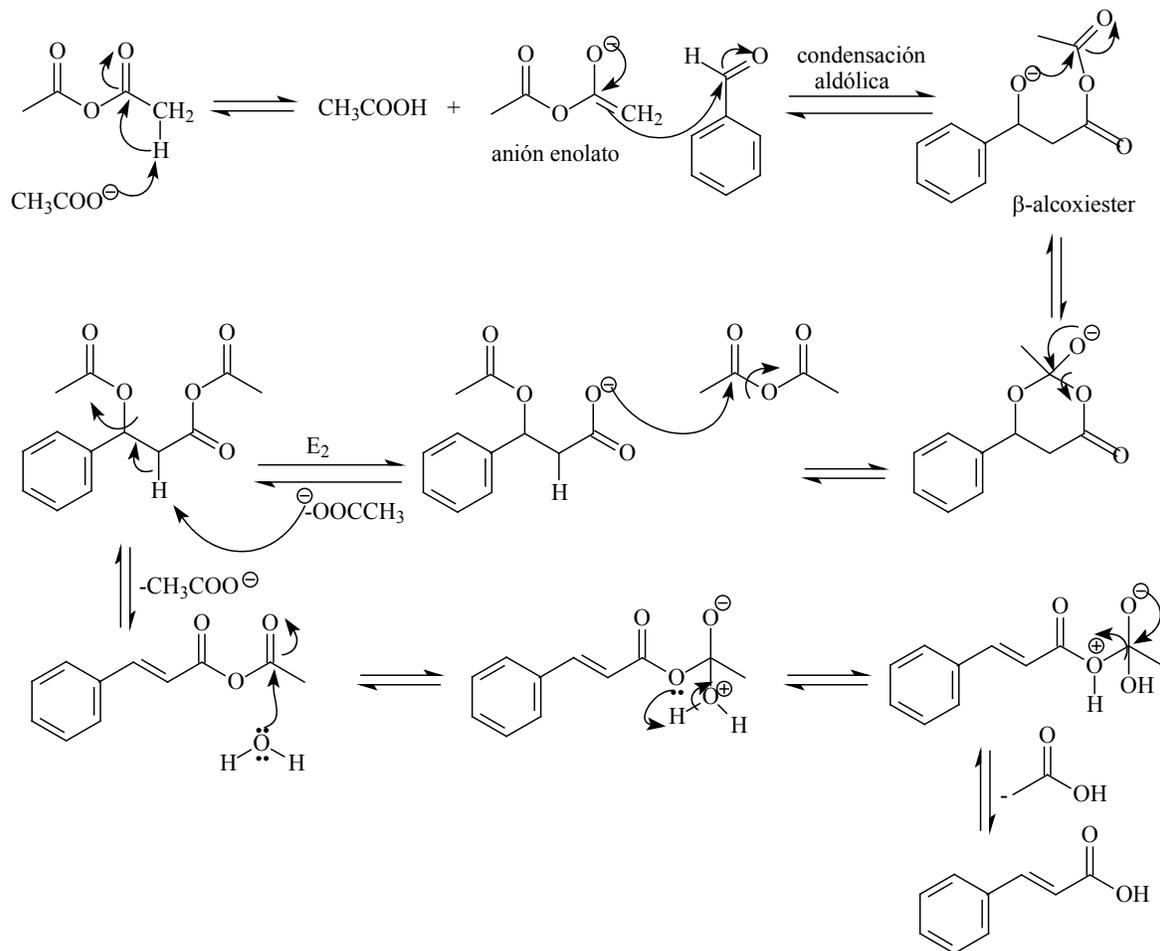
hidrógeno en esa posición no se lleva a cabo la deshidratación y se obtiene como producto de reacción un ácido carboxílico  $\beta$ -hidroxi el cual no se puede aislar.

Además la condensación depende de la ausencia de hidrógenos  $\alpha$  en aldehídos aromáticos porque en caso contrario puede experimentar la condensación aldólica. Los aldehídos alifáticos no son apropiados para la reacción, ya que frecuentemente forman enol acetatos y diacetatos cuando se calientan con anhídrido acético.

Existen dos variantes de la reacción de Perkin; una es la síntesis de Erlenmeyer-Plöchl,<sup>7</sup> la cual consiste en la condensación de una cetona o aldehído aromático con N-acilglicina en anhídrido acético en presencia de NaOAc para obtener azalactonas (oxazolonas), las cuales son intermediarios importantes para la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos. Esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones más suaves que la reacción de Perkin. La segunda es la modificación de Ogialoro que consiste en la condensación de aldehídos aromáticos con ácidos  $\alpha$ -arilacéticos en anhídrido acético con la presencia de una base débil para dar ácidos  $\alpha$ -arilcinámicos.

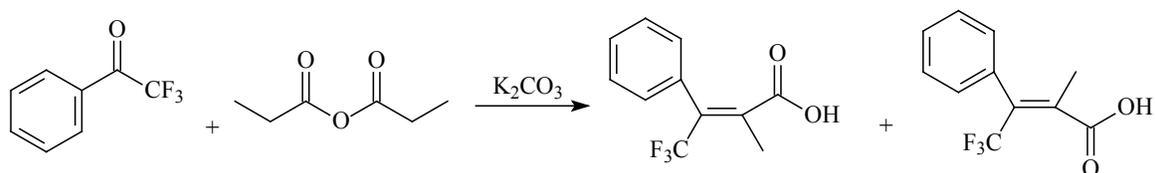
### **Mecanismo de reacción**

El primer paso del mecanismo de reacción implica una desprotonación en el carbono  $\alpha$  del anhídrido acético por la influencia del ión acetato (es el anión del mismo ácido) para dar un carbanión el cual ataca al grupo carbonilo del aldehído. Hasta este momento se lleva a cabo una condensación aldol normal. Posteriormente, se forma el ión  $\beta$ -alcoxiéster que inevitablemente realiza una acilación intramolecular inestable que genera un intermediario cíclico que sufre una apertura produciendo la migración del grupo acilo y dando lugar al mismo tiempo un carboxilato que ataca nucleofílicamente una segunda molécula de anhídrido acético eliminando el ión acetato. A continuación, la base extrae un protón  $\alpha$  ácido del grupo éster de la molécula dando lugar a la formación de un doble enlace y eliminando un ión acetato. Justamente el acetato es mejor grupo saliente que el hidróxido, este paso es más favorable que la deshidratación final en una condensación aldólica. Finalmente se lleva a cabo una hidratación, para formar el ácido cinámico.



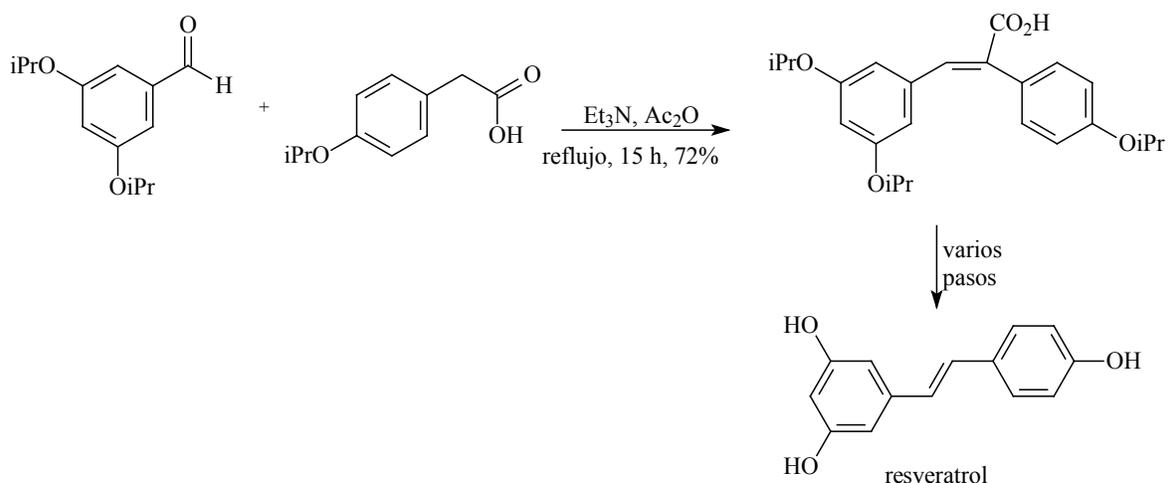
## Experimental

**Síntesis de ácido E-(2E) y Z-2-metil-3-fenil-4,4,4-trifluoro-2-butanoico.** Mezclar 1.38 mL (10 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetofenona, 1.86 mL (14.5 mmol) de anhídrido propanoico y 0.5 g (3.5 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro pulverizado. Agitar y calentar en un baño de aceite con una temperatura de 170 °C durante 4 horas. Posteriormente la mezcla se enfría y se añade 15 mL de una solución de KOH al 12 %. La solución básica se extrae con 3x10  $\text{cm}^3$  de dietil éter y la fase acuosa se acidifica con HCl. Filtrar y secar el precipitado blanco. La mezcla ácida obtenida se esterifica con el método tradicional de diazometano, después de evaporar es obtenido como el metil éster con un rendimiento de 2.2 g (9.6 mmol).<sup>8</sup>



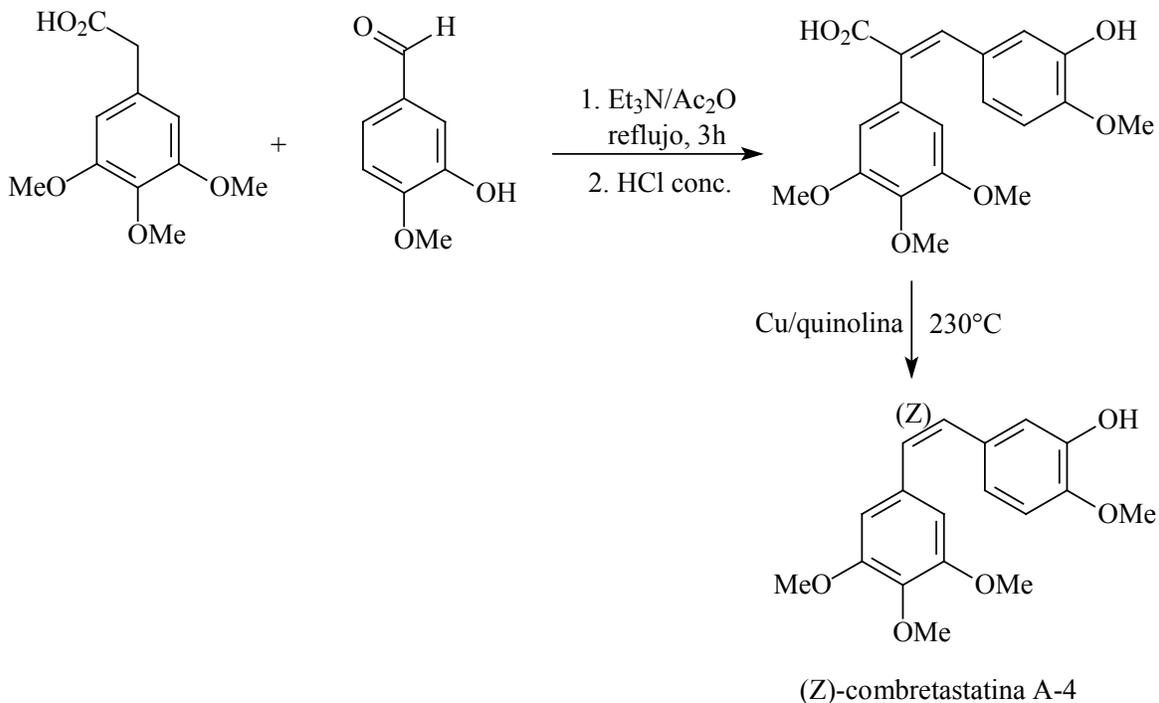
## Aplicaciones

El resveratrol es un polifenol natural que ha sido aislado de más de 70 especies de plantas, presenta propiedades antioxidantes y anticancerígenas. Estudios recientes han revelado que esta sustancia es también beneficiosa en el tratamiento de la obesidad. La condensación de éteres isopropílicos del ácido p-hidroxifenilacético y 3,5-dihidroxibenzaldehído en las condiciones de reacción es un paso importante para la síntesis de resveratrol.<sup>9</sup>



Las combretastatinas son un grupo de agentes antimicóticos aislados de la corteza del árbol *Combretum caffrum* de África del sur. La más potente de ellas es la (Z)-combretastatina A-4 que ha demostrado ser un potente agente citotóxico que inhibe fuertemente la polimerización de tubulinas por su unión con colchicina que es un fármaco antimicótico que detiene o inhibe la división celular en metafase o en anafase, también es capaz hasta de provocar el cierre vascular irreversible dentro de los tumores sólidos dejando la vasculatura intacta, por lo tanto es una droga anticancerígena. La síntesis estereoselectiva de (Z)-combretastatina A-4 se lleva a cabo en dos etapas con un alto rendimiento. El método utiliza como paso clave la condensación de Perkin del ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético y 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído al calentarlo con trietilamina y anhídrido acético en un sistema de reflujo por varias horas. El ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado es aislado con buenos rendimientos después de acidificar se espera el producto con estereoquímica (E). Una posterior descarboxilación del ácido cinámico como intermediario es efectuada por

calentamiento con cobre en polvo en quinolina para dar el producto natural (Z)-combretastatin A-4.<sup>10</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley, Nueva York, 2001, p. 1229.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 365.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 225.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 338.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 454.
- [6] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford, New York, 2001, p. 704.
- [7] J. Plöchl, *Ber.*, (1883) **16**, 2815
- [8] S. Cserényi, K. Felföldi, P. Forgo, I. Pálinkó, *J. Fluorine Chem.*, (2006) **127**, 850.

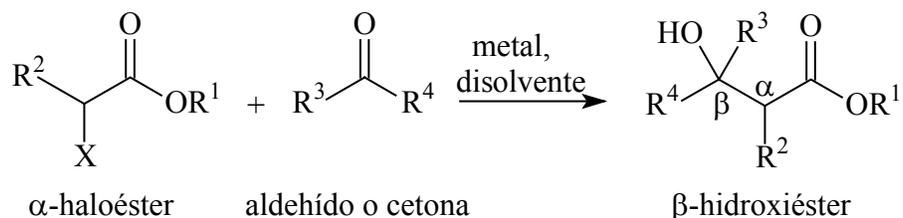
- [9] G. Solladié, Y. Pasturel-Jacopé, J Maignan, *Tetrahedron*, (2003) **59**, 3315.  
 [10] K. Gaukroger, J.A. Hadfield, L. A. Hepworth, N. J. Lawrence, Alan T. McGown, *J. Org. Chem.*, (2001) **66**, 8135.

### Referencias Complementarias

- [11] D. Ma, H. Tian, G. Zou. Asymmetric Strecker-type reaction of r-aryl ketones. synthesis of (S)- $\alpha$ M4CPG, (S)-MPPG, (S)-AIDA, and (S)-APICA, the antagonists of metabotropic glutamate receptors. *J. Org. Chem.*, (1999) **64**, 120.  
 [12] J. T. Konkel, J. Fan, B. Jayachandran, K. L. Kirk. Syntheses of 6-fluoro-meta-tyrosine and of its metabolites. *J. Fluorine Chem.*, (2002) **115**, 27.  
 [13] H. Federsel. Development of a process for a chiral aminochroman antidepressant: A case store. *Org. Proc. Res. Dev.*, (2000) **4**, 362.  
 [14] M. Kowalewska, H. Kwiecien. A new course of the Perkin cyclization of 2-(2-formyl-6-methoxyphenoxy)-alkanoic acids. Synthesis of 2-alkyl-7-methoxy-5-nitrobenzo[b]furans. *Tetrahedron*, (2008) **64**, 5085.  
 [15] C. I. Chiriac, F. Tanasa, M. Onciu. A new direct synthesis of cinnamic acids from aromatic aldehydes and aliphatic carboxylic acids in the presence of sodium borohydride. *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 3579.  
 [16] D. V. Sevenard. 3-Polyfluoroalkyl-substituted *E*-cinnamic acids: easy access via Perkin reaction, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 7119.

## Reacción de Reformatsky

La reacción de  $\alpha$ -haloésteres con compuestos carbonílicos como aldehídos y cetonas, en presencia de zinc metálico en un disolvente inerte, genera  $\beta$ -hidroxiésteres y se conoce como reacción de Reformatsky. Actualmente el nombre de esta reacción se usa generalmente para reacciones que implican la inserción de un metal en un enlace carbono-halógeno seguida de una reacción con un electrófilo.



El  $\alpha$ -haloéster que normalmente se utiliza son derivados de bromo, sin embargo, X también puede ser el Cl ó I. En estos compuestos  $\text{R}^1$  es un grupo alquilo y  $\text{R}^2$  puede ser un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo o arilo.

En tanto que los sustituyentes  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  de aldehídos y cetonas pueden ser grupos alquilo, arilo o hidrógeno.

Comúnmente la reacción es catalizada por el metal Zn, pero en la reacción también se pueden utilizar otros metales como Mg, Cd, Ba, In, Ge, Co, Ni y Ce, así como sales de metales tales como  $\text{SmI}_2$ ,<sup>10</sup>  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_2$ ,  $\text{CeX}_3$ ,  $\text{TiI}_4$ ,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{Te}$ ,  $\text{R}_3\text{SnLi}$ ,  $\text{R}_3\text{Sb/I}_2$ ,  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2/\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$  y  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ .

Los compuestos dialquilzinc son una fuente de zinc en esta reacción, es decir, cuando reacciona un  $\alpha$ -haloéster, un aldehído y dietilzinc en THF con rodio como catalizador se obtiene un  $\beta$ -hidroxiéster.

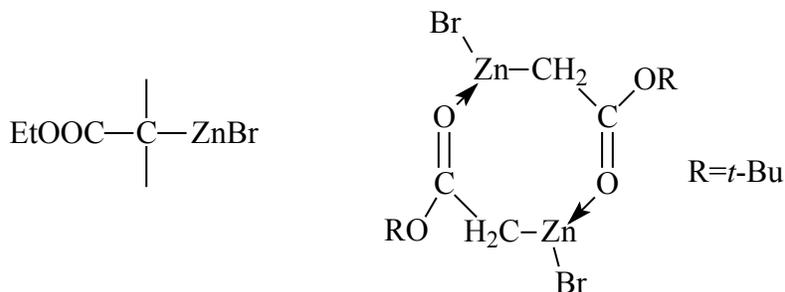
Esta reacción implica el uso de un disolvente generalmente éter, entre los que se pueden citar el éter dietílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), tetrahydrofurano (THF), 1,4-dioxano y dimetoxietano (DME), pero también se pueden utilizar las mezclas de estos disolventes con hidrocarburos aromáticos y disolventes más polares, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO) y hexametilfosforoso triamida (HMPT). Así como

benceno, tolueno, MeCN. Sin embargo, la reacción se ha realizado con agua usando peróxido de dibenzoílo y  $\text{MgClO}_4$ .

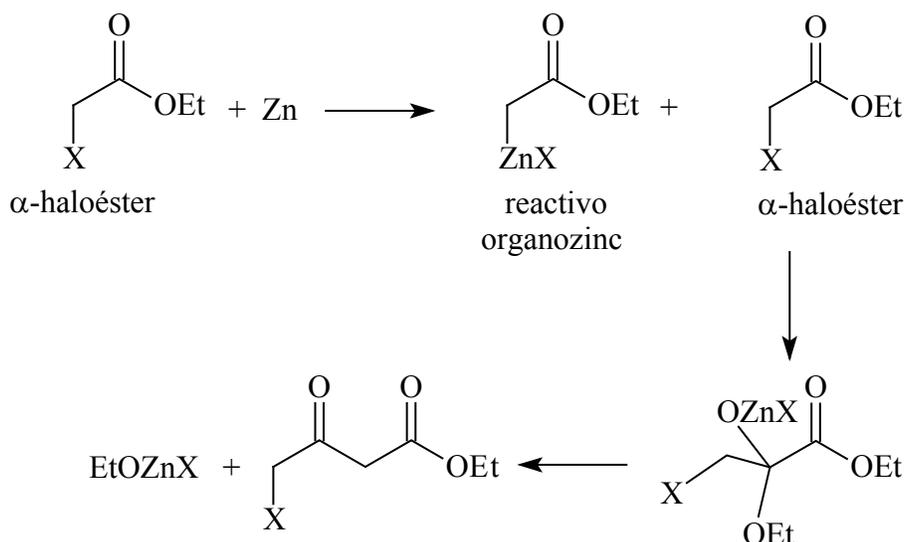
El alcance de la reacción de Reformatsky incremento considerablemente por el desarrollo de procedimientos para la activación de zinc. La activación del metal zinc se puede llevar a cabo por dos rutas el primero consiste en eliminar de la superficie del metal la capa del desactivante óxido de zinc empleando reactivos tales como yodo, clorotrimetilsilano, yodoclorotrimetilsilano, 1,2-dibromoetano, haluros de cobre (I), haluros de mercurio o por el uso de aleaciones de zinc-cobre, zinc-plata o zinc/plata-grafito. La segunda ruta es por reducción de haluros de zinc en solución por varios agentes reductores como lo es el potasio (Rieke zinc), naftaluros de sodio y litio y con laminado de grafito de potasio ( $\text{C}_8\text{K}$ ) para formar un metal de zinc finamente disperso o la reducción de cloruro de zinc por litio con irradiación por ultrasonido. Actualmente, la reducción del cloruro de zinc o estaño(II) por sodio en amoníaco líquido para la síntesis de  $\beta$ -hidroxi ésteres, alcoholes homoalílicos y homopropargílicos.

Además de los diferentes protocolos de activación de zinc disponibles, también es posible utilizar dietilzinc o la combinación de algunos aditivos con el zinc, por ejemplo, tántalo (preparado a partir de cloruro de tántalo (V) y zinc activado) o complejos binucleares (por ejemplo el complejo vanadio  $[\text{V}_2\text{Cl}_3(\text{hmpa})_6][\text{ZnCl}_3(\text{hmpa})]$ ). Una combinación de  $\text{Zn}/\text{Et}_2\text{AlCl}/\text{AgOAc}$  se utiliza como una modificación para la reacción de Reformatsky de bromodifluoroacetato. Algunos aditivos o inductores para esta reacción son  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ , trietilboro, sales de cerio (III), telurio disódico, cloruro de titanio (II)/cobre, cloruro de titanio (IV),  $(o\text{-tolil})_3\text{P}/\text{TiCl}_4$ , tetrayoduro de titanio, cloruro de titanoceno (III), trialquilantimonio/yodo, tributil(fenil)estannil-litio y cloruro de dietilaluminio.

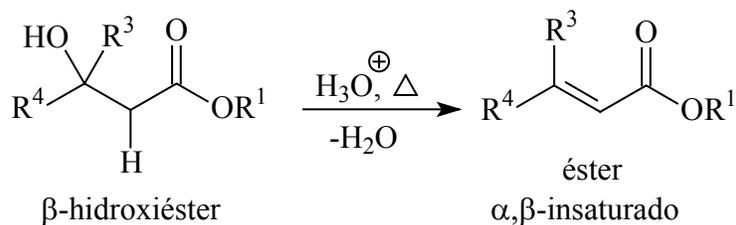
Formalmente, la reacción es similar a la reacción de Grignard (ver pág. 184) porque el intermediario generado es un reactivo organozinc que se adiciona al grupo carbonilo de manera análoga a la del reactivo de Grignard ( $\text{RMgX}$ ). La semejanza se observa en la cristalografía de rayos X del intermediario sólido preparado de  $t\text{-BuOCOCH}_2\text{Br}$  y Zn.



Debido a que el reactivo de organozinc es menos reactivo que el de Grignard, su adición a un grupo carbonilo de éster es mucho más lenta que la adición a un carbonilo de aldehído o cetona. Sin embargo, en este tipo de reacciones se observa frecuentemente la adición del reactivo organozinc en el grupo carbonilo del  $\alpha$ -haloéster.



Los  $\beta$ -hidroxiésteres producidos se deshidratan con facilidad a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, pues dicha deshidratación genera un sistema en el cual el doble enlace carbono-carbono se conjuga con el doble enlace carbono-oxígeno del éster.



Los reactivos organozinc también se pueden obtener a partir de compuestos como el 2-bromoalcanoatos,  $\alpha$ -bromocetonas,  $\alpha$ -halonitrilos,  $\alpha$ -haloimides,  $\alpha$ -haloanhídridos,  $\alpha$ -halolactonas,  $\alpha$ -halofosfonatos, amidas  $\alpha$ -halo N,N-disustituidas, 2-bromometil-2-alquenoatos de alquilo 4-bromo-2-alquenoatos,  $\alpha$ -bromoamidas, polihaloprecusores,  $\alpha$ -bromometilacrilatos, 4-bromocrotonatos.

Los reactivos organozinc de Reformatsky no solo reaccionan con aldehídos y cetonas sino también con epóxidos, fosfonatos, iminas, amidas y nitrilos (reacción de Blaise)<sup>11</sup>. Algunos electrófilos pocos comunes son azometinos, cloruros de ácido, anhídridos, lactonas, ésteres, ortoformatos, oxiranos, azirinas, aziridinas, aminaes, nitronas.

La reacción de Reformatsky se lleva a cabo normalmente a temperaturas que van desde la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente empleado. Sin embargo, la reacción también se ha efectuado bajo diversas condiciones experimentales tales como ultrasonido, alta presión y calentamiento por microondas, en ausencia de disolventes o reacciones acuosas. También se ha realizado electroquímicamente libre de metales en agua.<sup>12</sup>

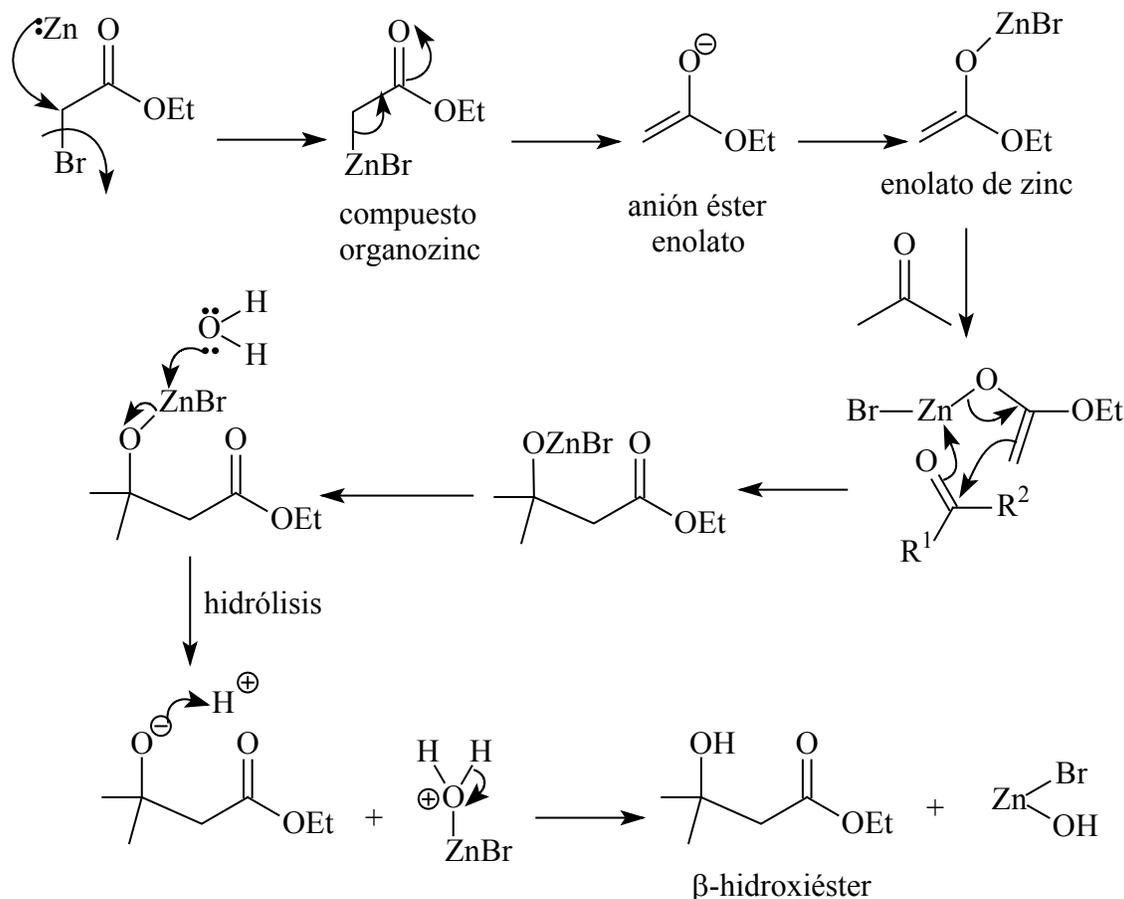
Además, la adición de auxiliares quirales como aditivos y auxiliares quirales o estereo inductores en el sustrato representan un avance en cuanto a los aspectos estereoquímicas de la reacción como una herramienta sintética.

Recientemente, se ha reportado que la reacción se lleva a cabo con sustratos fluorados.<sup>13</sup>

Las principales desventajas de la reacción de Reformatsky sobre la clásica reacción aldólica son las siguientes: la reacción también se lleva a cabo con sustratos de cetonas altamente sustituidas; el enolato éster se forma en presencia de aldehídos y cetonas altamente enolizables; la reacción es adecuada para reacciones intramoleculares.

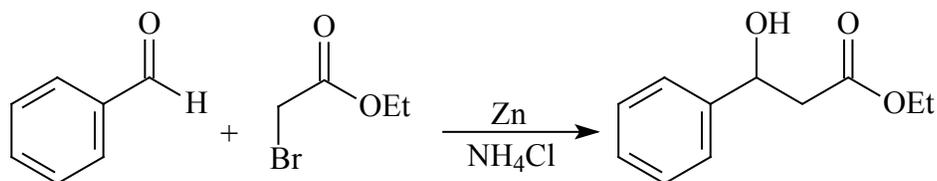
### **Mecanismo de reacción**

La reacción es un proceso de dos etapas primero el metal zinc se activa al insertarse en el enlace carbono-halógeno para generar un compuesto organozinc que forma un zinc enolato que actúa como nucleófilo en el ataque al grupo carbonilo de una cetona o un aldehído por medio de una reacción aldólica. El producto obtenido sufre una hidrólisis para generar el producto final.



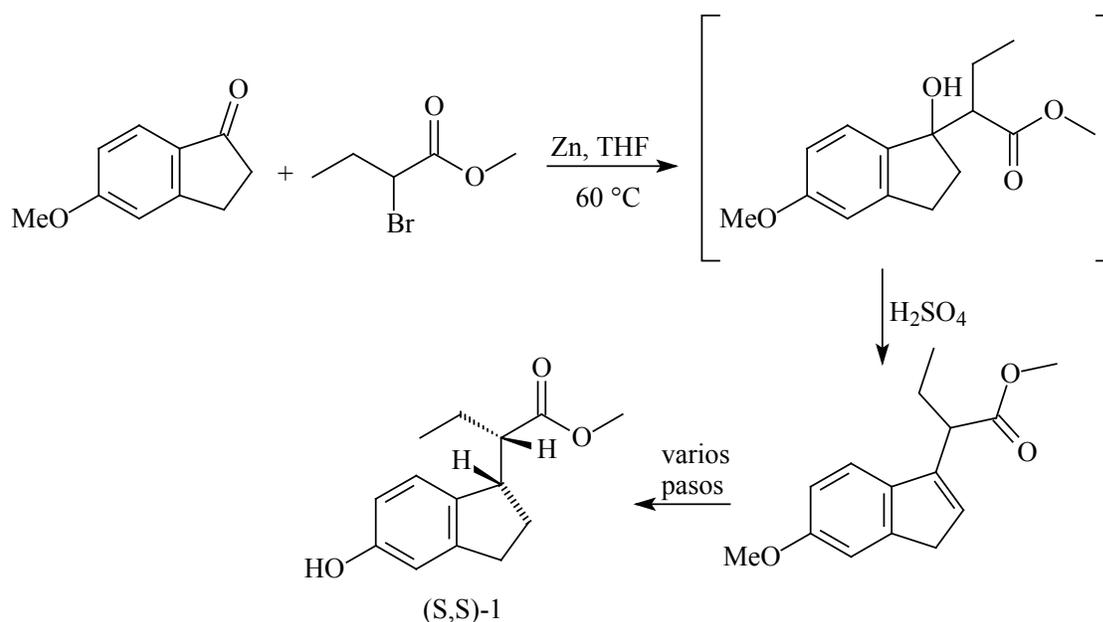
## Experimental

**Síntesis de 3-fenil-3-hidroxiopropionato de etilo:** Realizar una mezcla de 0.5406 g (5.1 mmol) de benzaldehído, 2.56 g (15.3 mmol) de bromoacetato de etilo, 5 g de zinc en polvo y 2 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  completamente molido en un mortero y pistilo de ágata, mantener la mezcla a temperatura ambiente por 23 h. Mezclar el producto de reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y extraer con éter. Lavar la solución de éter con agua y secar con  $\text{MgSO}_4$ . Evaporación del disolvente y la cetona volátil en vacío para obtener el producto en forma pura.<sup>14,15</sup>



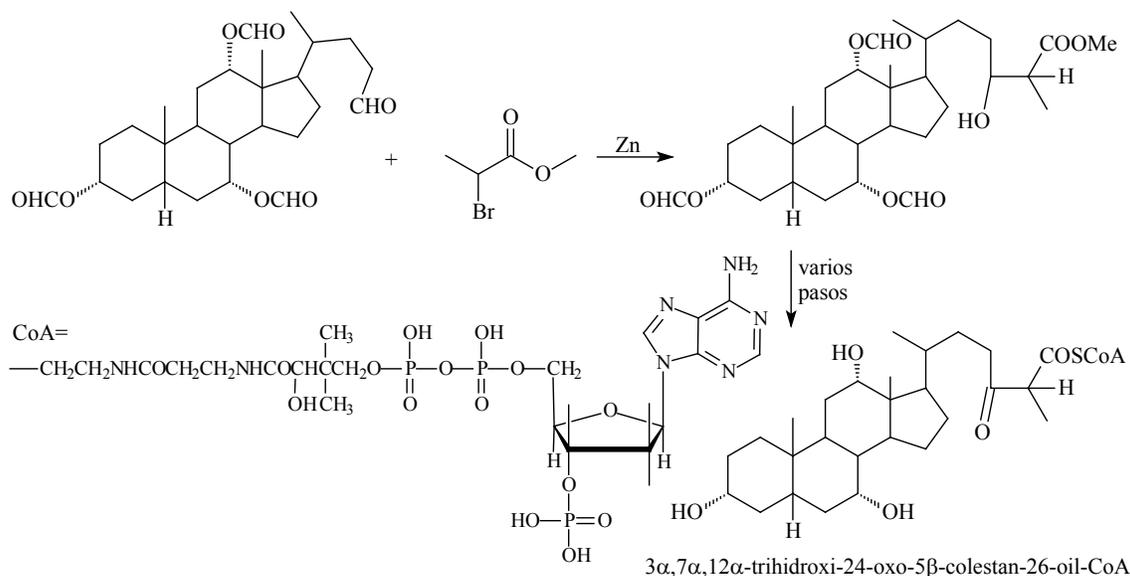
## Aplicaciones

Los compuestos derivados del indano han sido de gran interés sintético por sus propiedades biológicas y farmacológicas. Además, éstos con ligandos quirales también tienen una aplicación en procesos catalizados con metales de transición. La síntesis enantioselectiva de un derivado ácido acético de indano con dos centros estereogénicos adyacentes es posible utilizando la reacción de Reformatsky como proceso clave para formar parte del esqueleto de este compuesto, seguido de una resolución quiral eficiente y una hidrogenación homogénea diastereoselectiva. La reacción se lleva a cabo con 5-metoxi-1-indanona como precursor y 2-bromobutirato de metilo con zinc y tetrahidrofurano.<sup>16</sup>



El ácido cólico (ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colan-24-oico, CA) es un ácido biliar sintetizado biológicamente en el hígado a partir del colesterol a través del intermediario ácido C<sub>27</sub>-biliar (ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -coleston-26-oico, THCA). Por la activación de éster CoA de este intermediario se transforma en CA por la reacción de exfoliación de la cadena lateral ( $\beta$ -oxidación) en las peroxisomas del hígado. Se llevo a cabo la síntesis 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxi-24-oxo-5 $\beta$ -coleston-26-oil-CoA para su estudio en la biosíntesis de la  $\beta$ -oxidación en la bilis. La reacción de Reformatsky es útil para sintetizar el éster 24-hidroxilado del compuesto 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triformiloxi-24-hidroxi-5 $\beta$ -coleston-26-oato de

metilo a partir del aldehído ubicado en la posición 24 de 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -triformiloxi-5 $\beta$ -coleston-24-al con  $\alpha$ -bromopropionato de metilo.<sup>17</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 1326.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 367.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 236.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 374.
- [5] B. P. Mundy, M. G. Eller, F. G. Favalaro, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley and Sons, Hoboken, 2005, p. 544.
- [6] V. K. Ahluwalia, R. Aggarwal, *Comprehensive Practical Organic Chemistry: Preparations and Quantitative Analysis*, Universities Press, 1905, p. 200.
- [7] E. E. Blaise, *Comp. Rend.*, (1901) **132**, 487.
- [8] T. W. G. Solomons, *Química Orgánica*, 2<sup>nd</sup> ed., Limusa-Wiley, D.F., 1999, p. 861.
- [9] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 312.
- [10] R. Ocampo, W. R. Dolbier, Jr., *Tetrahedron*, (2004) **60**, 9325.

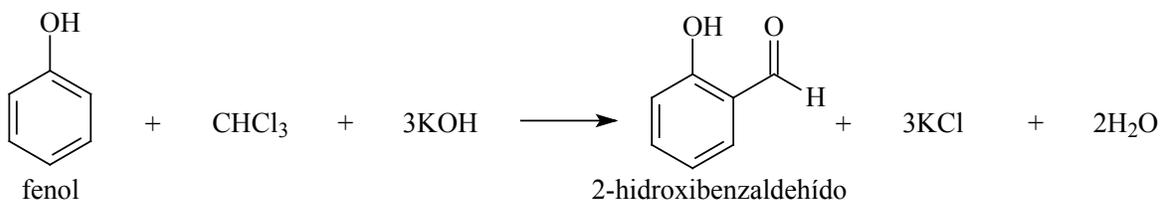
- [11] F. Orsini, E. M. Lucci, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 1909.
- [12] M. C.C. Areias, L. W. Bieber, M. Navarro, F. B. Diniz, *J. Electroanal. Chem.*, (2003) **558**, 125.
- [13] Y. Fujiwara, T. Katagiri, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 6161
- [14] K. Tanaka. *Solvent-free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Matsuyama, 2003, p. 44.
- [15] K. Tanaka, S. Kishigami, F. Toda, *J. Org. Chem.*, (1991) **56**, 4333.
- [16] M. Zhang, L. Zhu, X. Ma, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2003) **14**, 3447.
- [17] T. Kurosawa, M. Fujiwara, H. Nakano, M. Sato, T. Yoshimura, T. Murai, *Steroids*, (2001) **66**, 499.

### Referencias Complementarias

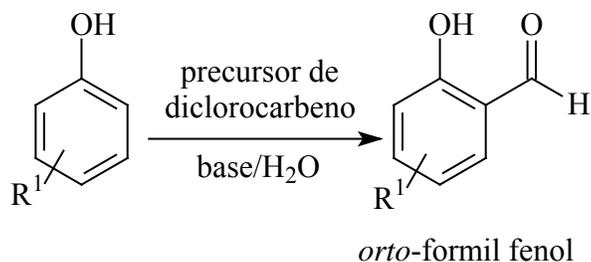
- [18] P. G. Cozzi, E. Rivalta, Highly enantioselective one-pot, three-component Imino-Reformatsky reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2005) **44**, 3600.
- [19] R. Ocampo, W. R. Dolbier, Jr., K. A. Abboud, F. Zuluaga, Catalyzed Reformatsky Reactions with Ethyl Bromodifluoroacetate for the Synthesis of  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -hydroxy Acids, *J. Org. Chem.*, (2002) **67**, 72.
- [20] L. Sgreccia, M. Bandini, S. Morganti, A. Quintavalla, A. Umani-Ronchi, P. G. Cozzi, Titanium-catalyzed Reformatsky-type reaction, *J. Organomet. Chem.*, (2007) **692**, 3191.
- [21] A. Tarui, D. Ozaki, N. Nakajima, Y. Yokota, Y. S. Sokeirik, K. Sato, M. Omote, I. Kumadaki, A. Ando, Rhodium-catalyzed Reformatsky-type reaction for asymmetric synthesis of difluoro- $\beta$ -lactams using menthyl group as a chiral auxiliary, *Tetrahedron Lett.*, (2008) **49**, 3839.
- [22] L. T. Yu, M. T. Ho, C. Y. Chang, T. K. Yang, Asymmetric zinc-Reformatsky reaction of Evans chiral imide with acetophenones and its application to the stereoselective synthesis of triazole antifungal agents, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2007) **18**, 949.
- [23] N. Boyer, P. Gloanec, G. D. Nanteuil, P. Jubault, J. C. Quirion, Chemoselective and stereoselective synthesis of gem-difluoro- $\beta$ -aminoesters or gem-difluoro- $\beta$ -lactams from ethylbromodifluoroacetate and imines during Reformatsky reaction, *Tetrahedron*, (2007) **63**, 12352.
- [24] M. C. C. Areias, M. Navarro, L. W. Bieber, F. B. Diniz, E. Leonel, C. C. Vivier, J. Y. Nedelec, A novel electro-synthesis cell with a compressed graphite powder cathode and minimal organic solvent content: Application to the Reformatsky reaction, *Electrochim. Acta*, (2008) doi:10.1016/j.electacta.2008.04.026.

## Reacción de Reimer-Tiemann

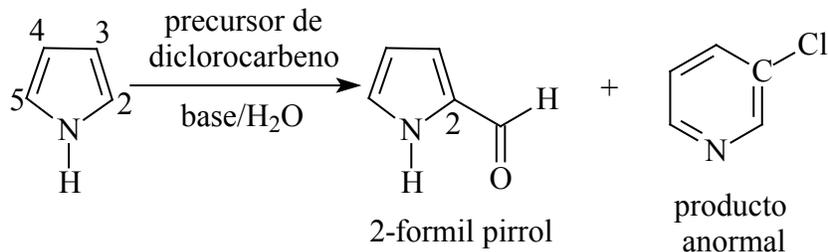
La reacción consiste en exponer el fenol con cloroformo en base acuosa, seguida de tratamiento con ácido acuoso para obtener un hidroxibenzaldehído. El producto se conoce con el nombre común de salicilaldehído (2-hidroxibenzaldehído).



La reacción Reimer-Tiemann también se utiliza para fenoles sustituidos. Donde R<sup>1</sup> puede ser un grupo alquilo, hidroxilo, alcóxido, carboxilo, nitro, cloro, bromo o yodo y como precursor de la especie reactiva diclorocarbeno, se pueden emplear CHCl<sub>3</sub>, Cl<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H, Cl<sub>3</sub>CCHO, Cl<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>. Como base comúnmente se utiliza hidróxido de sodio, potasio o cesio.



En la reacción también se pueden utilizar como sustratos pirroles sustituidos. Como precursor diclorocarbeno CHCl<sub>3</sub>, Cl<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H, Cl<sub>3</sub>CCHO, Cl<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>. Como base se emplea hidróxido de sodio, potasio o cesio.



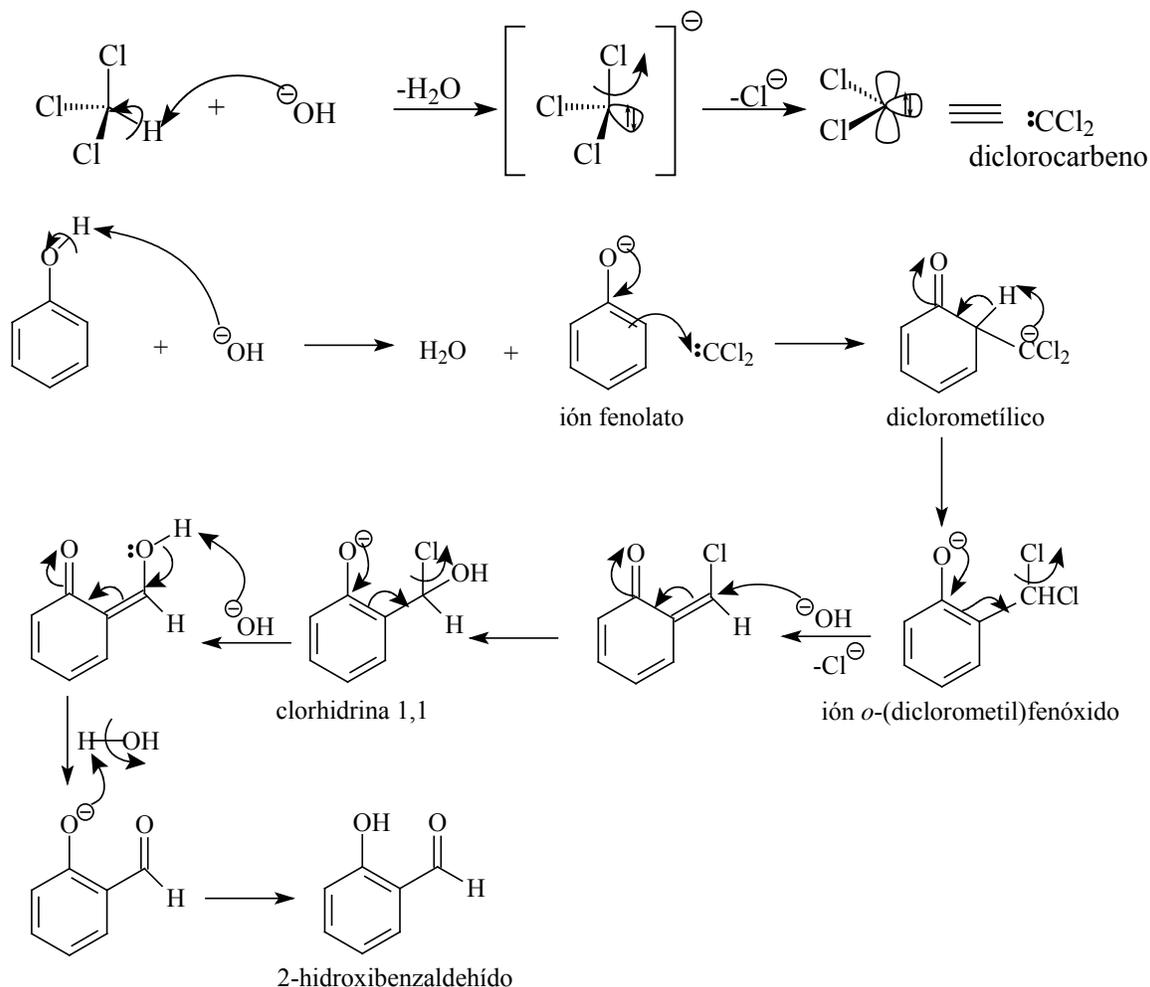
Bajo estas condiciones de reacción los naftoles, derivados de ácido salicílico, las hidroxiquinolinas e hidroxipiridinas, así como también los heterocíclicos derivados de indol realizan eficientemente la reacción de formilación.

En esta reacción la regioselectividad no es alta, sin embargo predominan los productos *orto*-formilo, en caso de estar sustituido, en *orto*, entonces la reacción ocurre en la posición *para*. En el caso de pirroles, cuando el sustituyente es un grupo CO<sub>2</sub>H ó un CO<sub>2</sub>R, se observa una descarboxilación y la sustitución es en la posición 2-formilo y la reacción se lleva a cabo en presencia de ciclodextrinas formando el producto 3-formilo.

Actualmente esta reacción se induce a través de ultrasonido y por radiación UV.

### Mecanismo de reacción

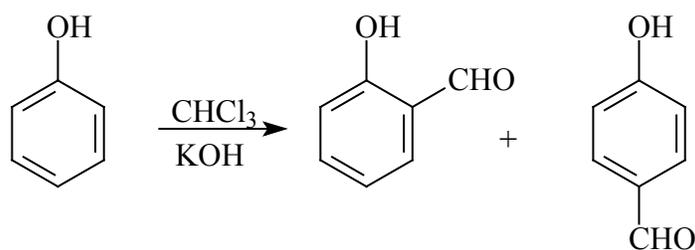
El mecanismo de reacción implica la formación inicial de diclorocarbeno por la reacción del cloroformo con la base. Este intermediario es muy reactivo.



El átomo de carbono del diclorocarbeno contiene sólo seis electrones de valencia, por tanto, el diclorocarbeno puede actuar como electrófilo en la sustitución aromática y reacciona con el ión fenolato, produciendo un compuesto diclorometílico en el cual el carbono atrapa el protón del carbono vecino y se regenera el sistema aromático dando lugar al ión *o*-(diclorometil)fenóxido el cual sufre una hidrólisis a través del ataque del grupo hidróxido al carbono que sostiene al átomo de cloro formando a través de varios movimientos electrónicos el *orto* formil fenolato el cual finalmente se protona por acción del disolvente.

### Experimental

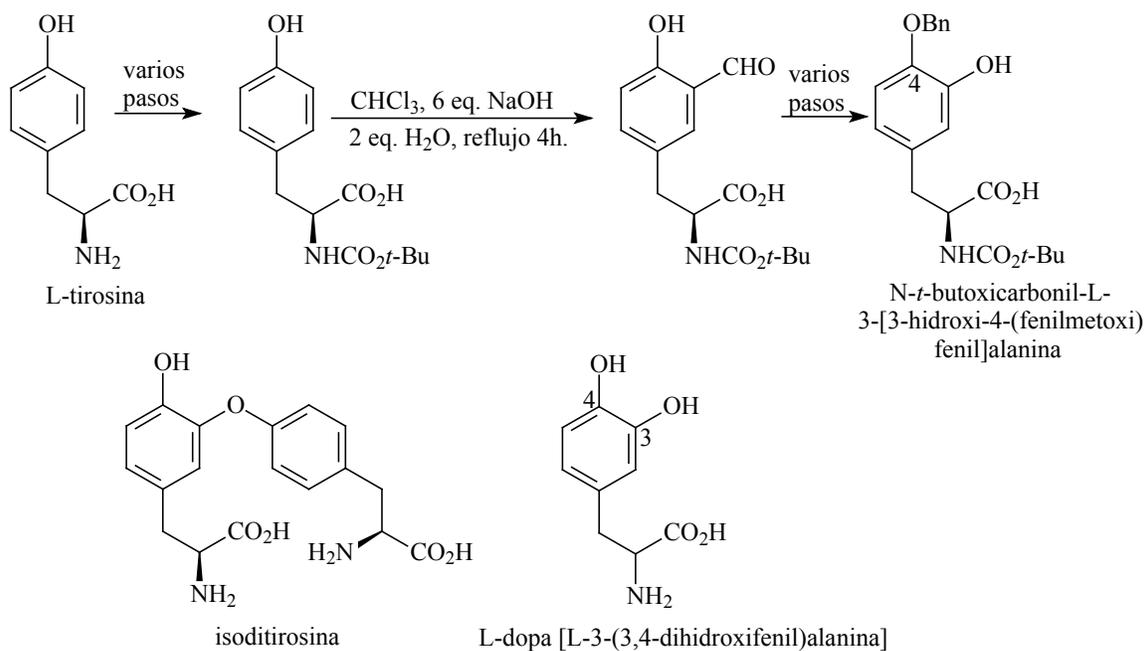
**Síntesis de 2- y 4-hidroxibenzaldehído:** mezclar 12.2 g (200 mmol) de fenolato sódico, polietilenglicol (PEG 400), 71.7 g (600 mmol) de  $\text{CHCl}_3$  y 50 mL de tolueno. Posteriormente añadir 80 mL de KOH al 50 % durante un periodo de 30 minutos. Agitar continuamente por un tiempo adicional de 30 min. El disolvente es removido y acidificar el residuo con 300 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 N. Por último, destilar y recristalizar para obtener 9.76 g (80 mmol) del producto.<sup>5</sup>



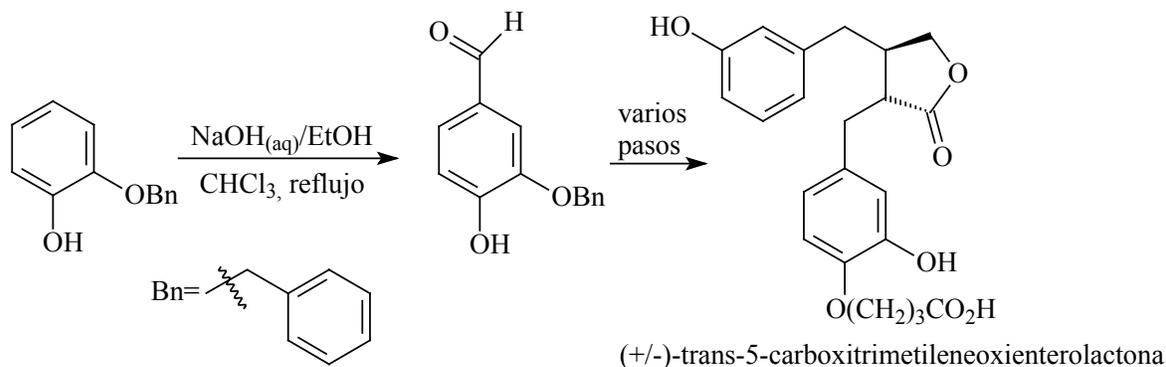
### Aplicaciones

Isoditrosina es un aminoácido natural que es una unidad fundamental de un gran grupo de compuestos biológicamente activos, como el agente antifungal piperazinomicina, K-13, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina 1, inhibidores aminopeptidasa B, OF4949-I-IV, y antibióticos antitumorales, RA-I-IV. Todos estos compuestos tienen en su estructura una unidad de Levodopa (L-dopa [L-3-(3,4-dihidroxifenil)alanina]) normalmente con el grupo 3-hidroxil como un aril éter. Los derivados L-Dopa son utilizados como compuestos clave en síntesis. Por esta razón, en la síntesis de estos derivados el grupo 4-

hidroxi es selectivamente protegido. La reacción inicia a partir de L-tirosina para la síntesis de N-*t*-butoxicarbonil-L-3-[3-hidroxi-4-(fenilmetoxi)fenil]alanina que utiliza las reacciones de Reimer-Tiemann y Dakin como pasos claves para desarrollar una ruta para proteger selectivamente L-Dopa de L-tirosina.<sup>8</sup>



Los lignanos son antioxidantes y fitoestrógenos que son investigados debido a sus propiedades anti-cancerígenas. Los lignanos son llamados fitoestrógenos debido a que son químicos de las plantas que pueden ejercer acciones parecidas a las de los estrógenos en las células de los humanos y los animales. Como parte de la dieta humana, algunos lignanos se metabolizan en el colon a enterodiol y enterolactona, teniendo como precursor los lignanos de las plantas y son detectados en plasma y otros líquidos biológicos. Recientemente se desarrollo por radioinmunoensayo (RIA) de lignanos, usando un quelato de europio como marcador, en el metabolito enterolactona en plasma (suero). En el ensayo se utilizan derivados de enterolactona que tienen un ácido carboxílico para la producción de antisuero. La preparación de (+/-)-*trans*-5-carboxitrimetilenoxienterolactona utiliza la reacción de Reimer-Tiemann en la formilación de 2-benciloxifenol.<sup>9</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 716.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 369.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 238.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 378.
- [5] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 314.
- [6] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 492.
- [7] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 1069.
- [8] M. E. Jung, T. I. Lazarova, *J. Org. Chem.*, (1997) **62**, 1553.
- [9] T. Makela, J. Matikainen, K. Wahala, T. Hase, *Tetrahedron*, (2000) **56**, 1873.

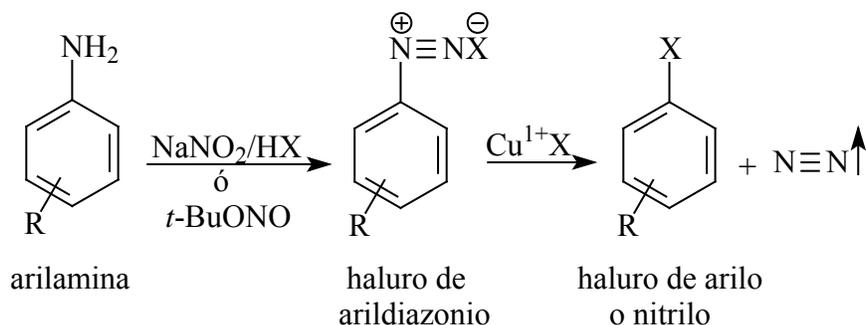
## Referencias Complementarias

- [10] R. Castillo, V. Moliner, J. Andrés. A theoretical study on the molecular mechanism for the normal Reimer–Tiemann reaction, *Chem. Phys. Lett.*, (2000) **318**, 270.
- [11] H.H. Pattekhani, S. Divakar. Regioselectivity in the preparation of 2-hydroxy-4-methoxy benzaldehyde from resorcinol, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, (2001) **169**, 185.
- [12] R. Ravichandran,  $\beta$ -Cyclodextrin mediated regioselective photo-Reimer–Tiemann reaction of phenols, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, (1998) **130**, 205.

- [13] Y. B. Vibhute, S. M. Lonkar, M. A. Sayyed, M. A. Baseer. Synthesis of substituted 2-hydroxyaryl aldehydes by the microwave-induced Reimer–Tiemann reaction, *Mendeleev Commun.*, (2007) **17**, 51.
- [14] X. Gu, H. Yu, A. E. Jacobson, R. B. Rothman, C. M. Dersch, C. George, J. L. Flippen-Anderson, K. C. Rice. Design, Synthesis, and Monoamine Transporter Binding Site Affinities of Methoxy Derivatives of Indatraline, *J. Med. Chem.*, (2000) **43**, 4868.
- [15] H. Chen, X. B. Shao, X. K. Jiang, Z. T. Li. A general approach to L-tyrosine porphyrins, *Tetrahedron*, (2003) **59**, 3505.

## Reacción de Sandmeyer

La reacción de una sal arildiazonio con un halogenuro cuproso ( $\text{CuX}$ ) produce el correspondiente halogenuro de arilo, y se conoce como Reacción de Sandmeyer.

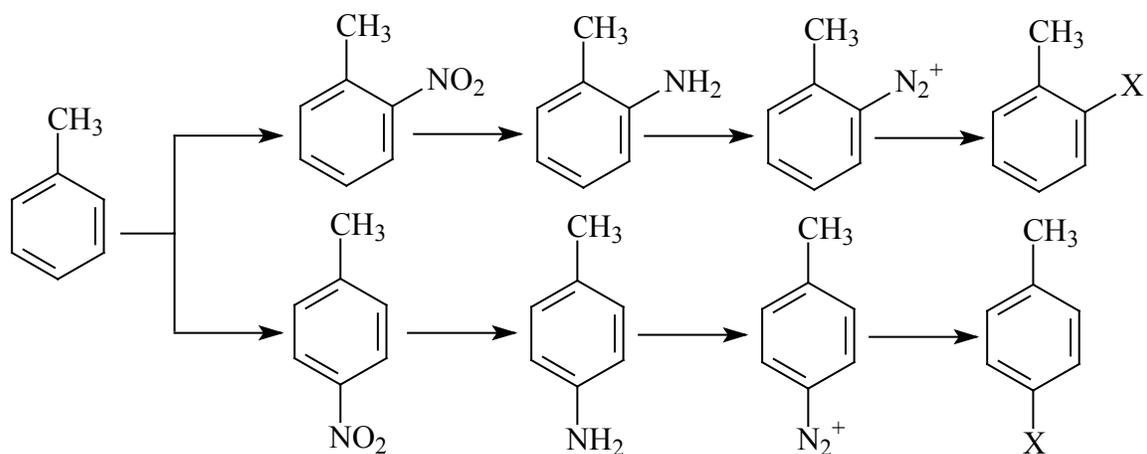


Los haluros de arildiazonio son estables en solución a baja temperatura, se emplean como reactivos precursores para la reacción de Sandmeyer. La preparación *in situ* de las sales de arildiazonio se realiza a partir de una arilamina, donde R es un grupo alquilo, arilo o algún grupo electroattractor o electrodonador, en presencia de  $\text{NaNO}_2$ /ácido del halógeno ( $\text{HCl}$  ó  $\text{HBr}$ ) en agua o nitritos de alquilo (como el nitrito de *t*-butilo, tionitrato de *t*-butilo o tionitrato de *t*-butilo) bajo condiciones anhidras o con ácido nitroso ( $\text{HNO}_2$ ), esta se conoce como reacción de diazoación. Los haluros de arildiazonio reaccionan con el cloruro, bromuro o cianuro de cobre reemplazando el grupo diazonio ( $\text{N}_2^+$ ) como grupo saliente por un átomo de halógeno o pseudohaluro ( $\text{CN}$ ) para transformarse en los correspondientes derivados cloruros de arilo, bromuros de arilo, o cianuros de arilo (nitrilos). Sin embargo, cuando se utiliza  $\text{HCl}/\text{CuBr}$  se obtiene una mezcla de cloruro y bromuro de arilo.

Las sales de cobre (I), cloruro o bromuro, se preparan al disolver el apropiado haluro de sodio en una solución acuosa de sulfato de cobre (II), luego adicionar sulfuro ácido de sodio ( $\text{NaHS}$ ) para reducir el cobre (II) a cobre (I). El cianuro de cobre (I) ( $\text{CuCN}$ ) se puede obtener por tratamiento de cloruro de cobre (I) con cianuro de sodio. Las sales cuprosas son imprescindibles para la obtención con éxito de cloruros, bromuros y nitrilos aromáticos a partir de sales de diazonio.

La reacción de Sandmeyer generalmente permite la introducción de sustituyentes electroattractores en un anillo aromático. Las sales arenodiazonio, también como los derivados de los productos de Sandmeyer son intermediarios útiles para la síntesis de compuestos aromáticos sustituidos. Por ejemplo, cuando se trata una sal de arenodiazonio con CuCN se produce el nitrilo aromático (ArCN), el cual se puede convertir posteriormente en otros grupos funcionales, como el ácido carboxílico a través de una hidrólisis, o reducido para generar una amina bencílica o reaccionar con un reactivo organometálico para producir una cetona. La preparación de Sandmeyer de arilnitrilos es una etapa clave en la conversión de arilaminas en ácidos benzoicos sustituidos.

La halogenación directa de toluenos produce una mezcla de isómeros que son difíciles de separar a los isómeros puros, en cambio la formación de los isómeros *orto* y *para* nitrotoluenos, por nitración, son fáciles de separar, ya que se reducen únicamente a los isómeros *orto* y *para*-toluidina, respectivamente, seguido de la transformación a la correspondiente sal de diazonio para su posterior reacción de Sandmeyer y así obtener los *orto* y *para*-halotoluenos.



La reacción de Sandmeyer no es útil para la preparación de fluoruros o yoduros. Los yoduros de arilo se pueden preparar por medio de una reacción directa con yoduro de sodio o potasio sin tener que usar la sal cuprosa. En general, los rendimientos son entre el 60 al 80 %. Sin embargo, las sales de diazonio reaccionan con los ácidos fluorbórico, yodhídrico y disoluciones acuosas ligeramente ácidas, reemplazando el grupo diazonio por flúor, yodo o un grupo hidroxilo, respectivamente. El fluorobenceno no se puede obtener de acuerdo a

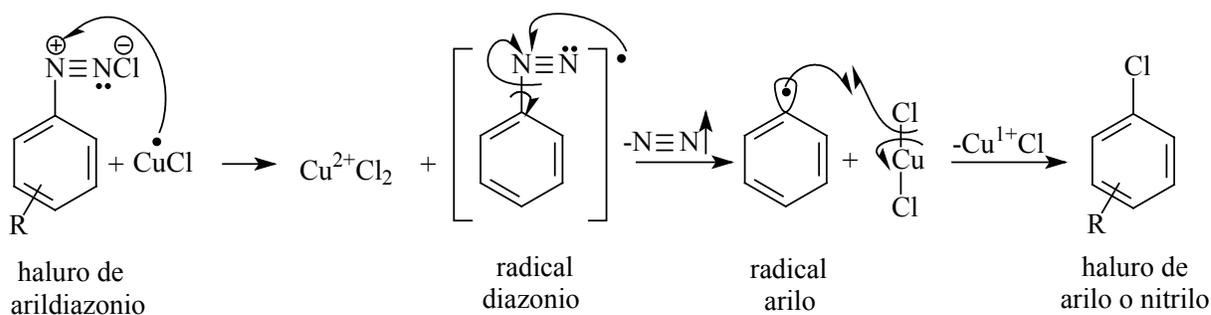
las condiciones de Sandmeyer, pero se puede preparar por calentamiento del tetrafluoroborato de bencenodiazonio seco (reacción de Balz-Schiemann)<sup>7</sup>.

En la modificación de Gattermann a la reacción de Sandmeyer se emplea cobre en polvo y halogenuro de hidrógeno, en lugar de halogenuro cuproso (sal cuprosa). Esta modificación tiene interés industrial ya que hace innecesario el consumo de costosas sales cuprosas.

La importancia de la reacción de Sandmeyer radica en poder introducir en el núcleo aromático, a través de un grupo nitro, otros sustituyentes que se resisten a entrar o no lo hacen en el sitio deseado por sustitución directa.

### Mecanismo de reacción

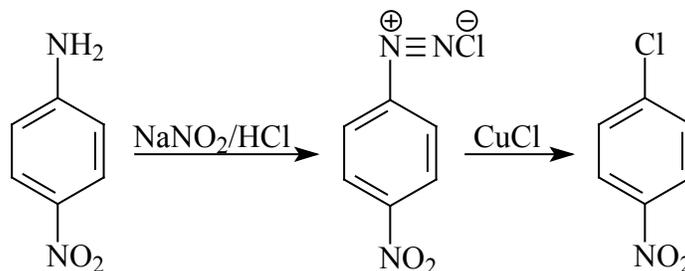
El mecanismo de reacción no se conoce con exactitud, aunque se tienen indicios suficientes para descartar la pérdida de nitrógeno para formar un catión fenílico como intermediario. Es probable que ocurra a través de radicales libres más que de intermediarios polares. El primer paso de la reacción consiste en la reducción del ión arildiazonio con la sal de cobre (I) a un radical diazonio por transferencia de electrones, el cual pierde rápidamente dinitrógeno para generar la especie radical arilo. Esta especie en el segundo paso sustrae un átomo de halógeno del compuesto cloruro de cobre ( $\text{CuCl}_2$ ) reduciéndolo hasta la sal de cobre (CuCl). La especie de cobre (I) es regenerada en esta etapa, por lo tanto actúa como catalizador en la reacción.



### Experimental

**Síntesis de *p*-Nitroclorobenceno.** Una mezcla de 2.6 g (19 mmol) de *p*-nitroanilina en 50 mL de HCl al 32 % se enfría y se trata con 2.0 g (29 mmol) de  $\text{NaNO}_2$ . Agitar por 30 min. y después añadir 2.0 g de CuCl y 3.4 g de  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Posteriormente hervir la mezcla de

reacción durante 30 minutos y destilar por corriente de vapor. A partir de la destilación se obtiene 3.05 g (25 mmol) del producto de reacción.<sup>6</sup>

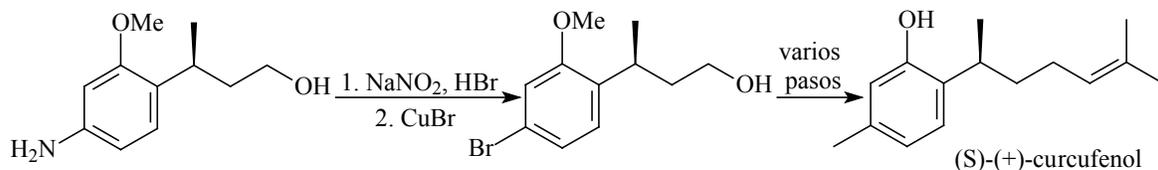


### Aplicaciones

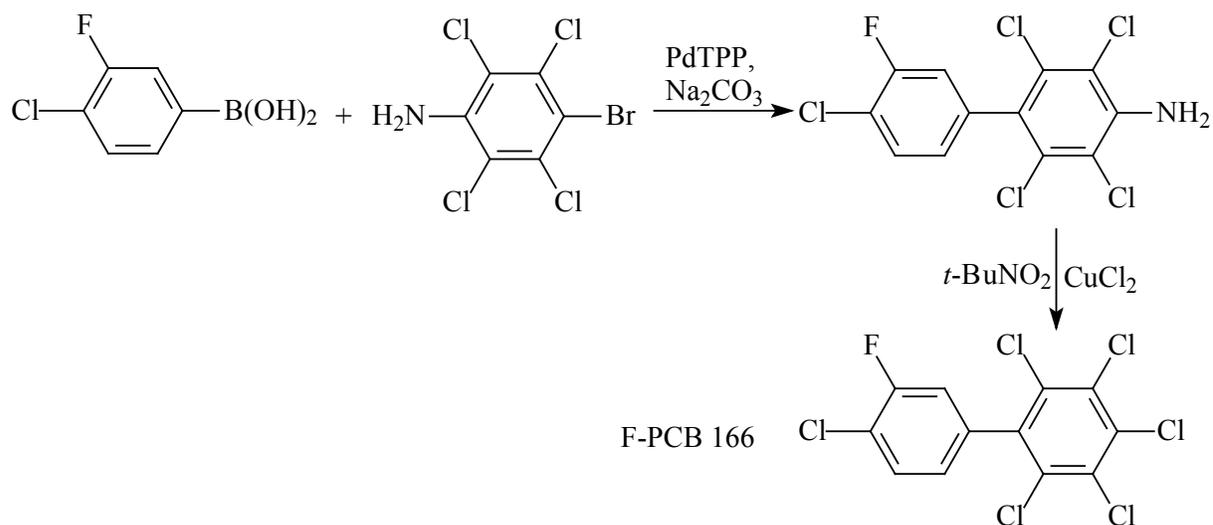
Sintéticamente esta reacción posee una enorme utilidad ya que permite sustituir selectivamente un grupo amino primario de un anillo aromático por un halógeno, un hidrógeno, un grupo ciano o un grupo hidroxilo. En estas reacciones el grupo nitro es un intermediario importante para su transformación en otros grupos funcionales.

Los nitrilos aromáticos son una importante clase de compuestos orgánicos extensamente utilizados en síntesis orgánica y en la producción de herbicidas, tintes y productos farmacéuticos, agroquímicos y naturales.

El curcufenol es un sesquiterpeno aromático bioactivo que tiene diversos enantiómeros que presentan diferente actividad biológica. El (S)-(+)-curcufenol es aislado de la esponja marina *Didiscus flavus* y presenta actividades antifúngicas contra *Candida albicans*, antitumorales y antimaláricos contra *Plasmodium falciparum*. Además este enantiómero inhibe la actividad de la ATPasa ácida y potásica. Mientras que (R)-(-)-curcufenol aislado del coral de gorgonia *Pseudopterogorgia rígida*, muestra actividad antibacterial contra *Staphylococcus aureus* y *Vibrio anguillarum*. En la síntesis enantioselectiva de (+)-curcufenol se lleva a cabo una alquilación organocatalítica de *m*-anisidina, una diazoación de la amina, posteriormente la reacción de Sandmeyer y una copulación tipo Negishi con dimetil zinc. Esta estrategia permite la rápida síntesis de otros miembros de esta clase de productos naturales.<sup>10</sup>



La síntesis de bifenilo policlorado monofluorado (fluoro-PCBs) se lleva a cabo a través de una copulación de Suzuki<sup>11</sup>, para usarlos como estándares analíticos para mediciones de PCB. Siete de estos fluoro-PCBs son análogos de la dioxina PCBs considerada por la OMS como los más tóxicos congéneres de PCB debido al gran número de *orto* sustituyentes presentes en la molécula de bifenilo y su conformación coplanar. Las principales aplicaciones de las mezclas de isómeros de PCB son como intercambiadores de calor y fluidos dieléctricos en sistemas eléctricos, como condensadores y transformadores, fluidos hidráulicos, pinturas y plásticos. En principio, estos compuestos fueron muy aceptados debido a su alta estabilidad térmica y a su inflamabilidad, sin embargo hoy en día son un problema medioambiental incluso se han encontrado PCBs en diferentes productos como leche y sus derivados, en el tejido adiposo en humanos y animales y otros órganos con contenido graso como el cerebro y el hígado. Los fluoro-PCBs con cuatro cloros pueden ser preparados por la copulación de Suzuki de 2,3,5,6-tetracloro-bromoanilina con varios sustituyentes ácidos arilborónicos. El amino-fluoro-PCBs obtenido es clorado usando la reacción de Sandmeyer o desaminado para generar tetra-, penta- y hexaclorados fluoro-PCBs.<sup>12</sup>



## Referencias

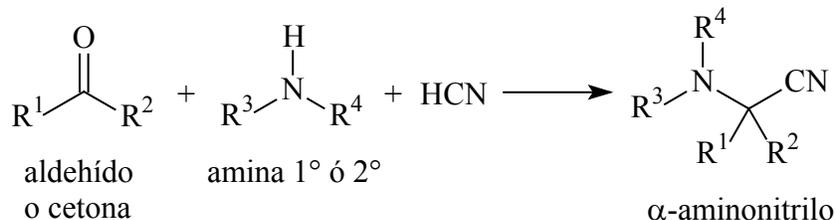
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 984.
- [2] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 248.
- [3] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 394.
- [4] M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed., Jones & Bartlett Publishers, Sudbury, 2004, p. 536.
- [5] F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, D.F., 2000, p. 894.
- [6] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 332.
- [7] G. Balz, G. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, (1927), **60**, 1186.
- [8] I. P. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregudov, P. V. Petrovskii, *J. Organomet. Chem.*, (2004) **689**, 3810.
- [9] T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 2585.
- [10] S. G. Kim, J. Kim, H. Jung, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **46**, 2437.
- [11] N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 3437.
- [12] R. Sott, C. Hawner, J. E. Johansen, *Tetrahedron*, (2008) **64**, 4135.

## Referencias Complementarias

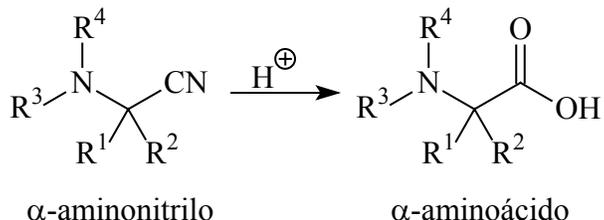
- [13] D. A. Evans, J. L. Katz, G. S. Peterson, T. Hintermann, Total synthesis of teicoplanin aglycon, *J. Am. Chem. Soc.*, (2001) **123**, 12411.
- [14] J. C. Daab, F. Bracher, Total syntheses of the alkaloids ipalbidinium and clathryimine B, *Monatsh. Chem.*, (2003) **134**, 573.
- [15] M. A. Nielsen, M. K. Nielsen, T. Pittelkow, Scale-up and safety evaluation of a Sandmeyer reaction, *Org. Proc. Res. Dev.*, (2004) **8**, 1059.
- [16] I. P. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregudov, P. V. Petrovskii, Catalytic Sandmeyer bromination, *Synthesis*, (2007) **16**, 2534.
- [17] M. D. Obushak, M. B. Lyakhovych, M. I. Ganushchak, Arenediazonium tetrachlorocuprates (II). Modification of the Meerwein and Sandmeyer reactions, *Tetrahedron Lett.*, (1998) **39**, 9567.

## Reacción de Strecker

La condensación de aldehídos y cetonas con un componente amino como amoníaco, una amina primaria o secundaria y cianuro de hidrógeno (o sus equivalentes) genera el correspondiente  $\alpha$ -aminonitrilo y se conoce como reacción de Strecker.



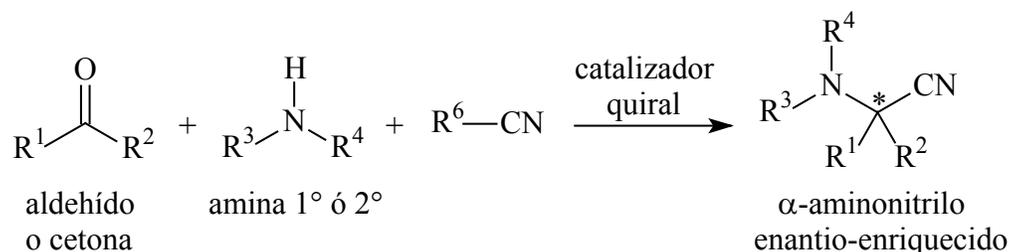
La reacción más conveniente de los  $\alpha$ -aminonitrilos es la hidrólisis bajo condiciones de reacción ácidas o básicas para obtener  $\alpha$ -aminoácidos y se llama síntesis de aminoácidos de Strecker.



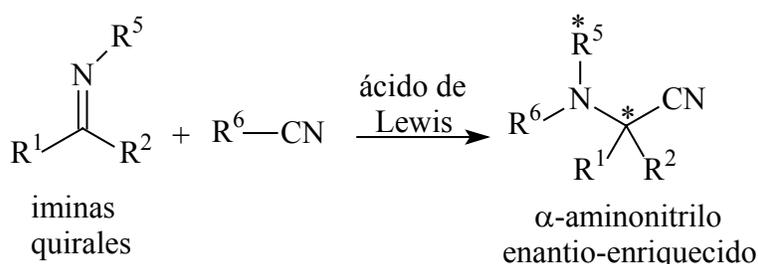
En la reacción los sustituyentes de aldehídos y cetonas puede ser en  $\text{R}^1$  un grupo alquilo, arilo o heteroarilo y para  $\text{R}^2$  un hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo. Los sustituyentes  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  del componente amino pueden ser átomos de hidrógeno, o grupos alquilo, arilo o heteroarilo.

Debido a la extrema toxicidad del cianuro de hidrógeno (HCN) se han utilizado varios cianuros álcalis como el KCN, NaCN.

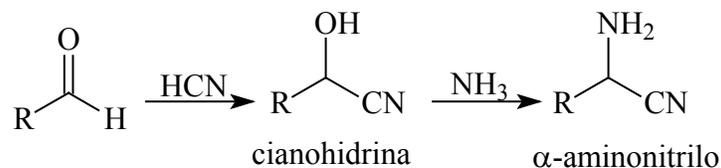
Actualmente la reacción asimétrica de Strecker se puede llevar a cabo por medio de dos rutas; la primera es de manera semejante a la reacción de Strecker con la diferencia de que además de hidrógeno para  $\text{R}^6$  también puede ser TMS y la reacción se lleva a cabo con catalizadores quirales metálicos u organometálicos.



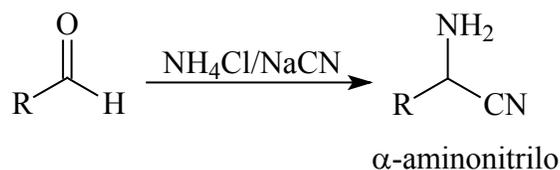
En la segunda ruta el uso de aminas quirales generan iminas quirales (donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son iguales a los grupos de aldehídos y cetonas, mientras que  $\text{R}^5$  son grupos que contienen centros quirales) que producen un aumento enantio-enriquecido en el  $\alpha$ -aminonitrilo por la adición de iones cianuro y catalizado por ácidos de Lewis.



Actualmente, el intermediario  $\alpha$ -aminonitrilo se puede obtener a través de la modificación de Erlenmeyer que consiste en el tratamiento de un aldehído con cianuro de hidrógeno seguido por una reacción de la cianohidrina formada con amoníaco.



Sin embargo, el tratamiento de un aldehído en un solo paso con cloruro de amonio y cianuro de sodio (esta mezcla es equivalente a cianuro amónico) se conoce como modificación de Zelinsky-Stadnikoff.

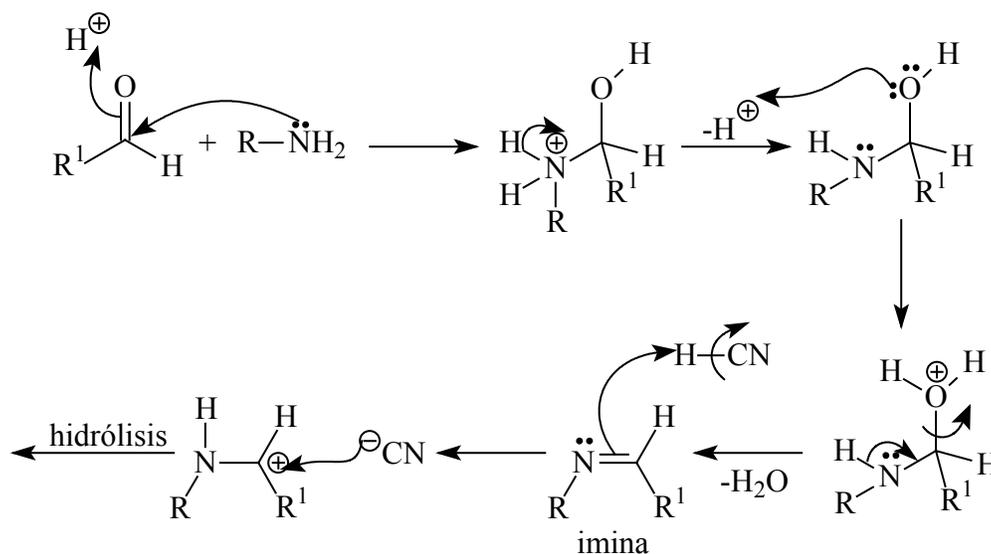


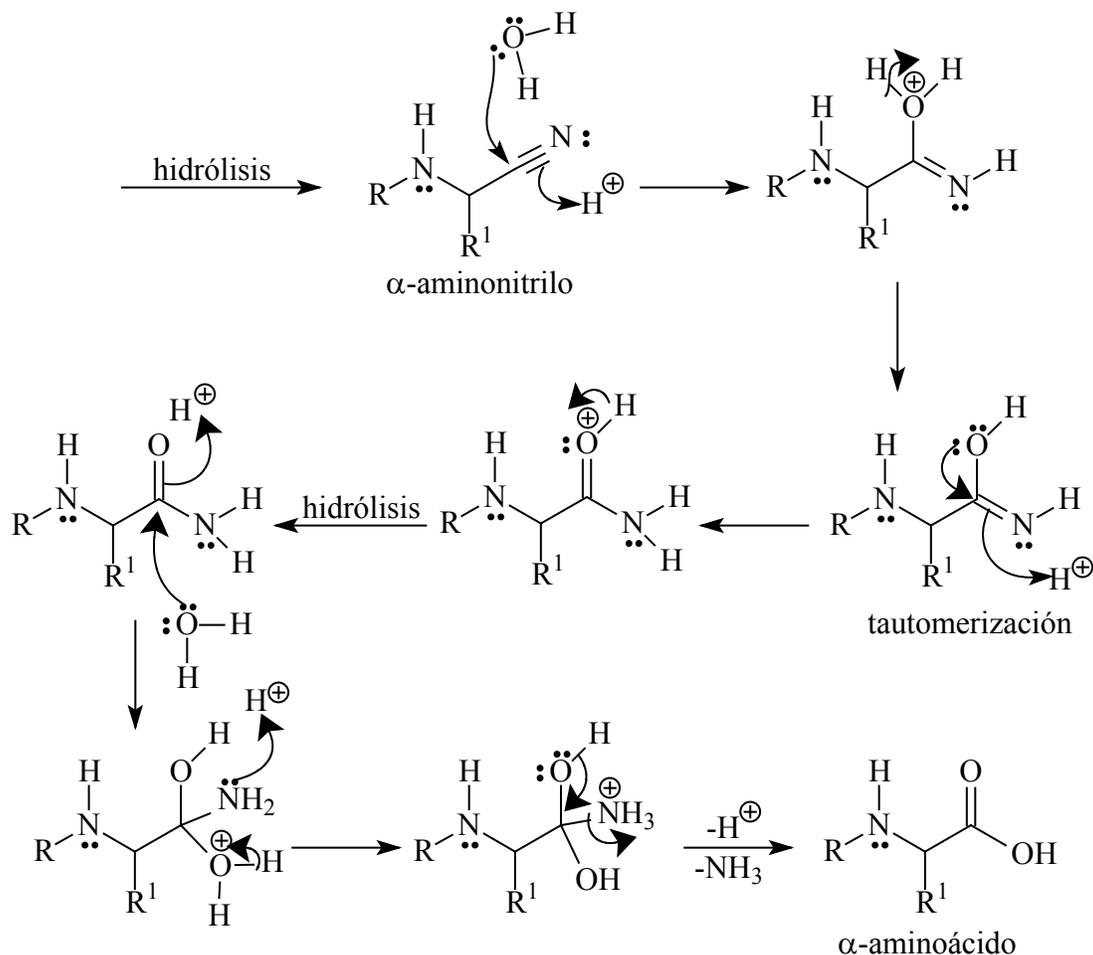
Por otro lado, la especie  $\alpha$ -aminonitrilo es un intermediario que se puede transformar en otros compuestos mediante varias reacciones, tales como la reducción con hidruros metálicos generan 1,2-diaminas; mientras que con bases fuertes se pueden desprotonar en el carbono  $\alpha$  (si  $R^2=H$ ) y el carbanión resultante pueden reaccionar con una variedad de electrófilos.

La importancia de esta reacción en síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos a nivel industrial esta limitada debido a que el procedimiento estándar siempre genera una mezcla racémica, excepto para la glicina achiral  $H_2NCH_2COOH$  y el correspondiente aminoácido de cetonas asimétricas  $RCOR$ .

### Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción inicia con el ataque nucleofílico del grupo amino a el grupo carbonilo del aldehído para formar una imina. La especie imina es básica, de este modo reacciona con el HCN en una reacción ácido-base, en el cual se forma el ión cianuro un buen nucleófilo que ataca al carbocatión amino formado que es un excelente electrófilo para generar la especie  $\alpha$ -aminonitrilo. Posteriormente, el aminonitrilo se hidroliza en el grupo nitrilo para formar el grupo ácido carboxílico del aminoácido correspondiente.

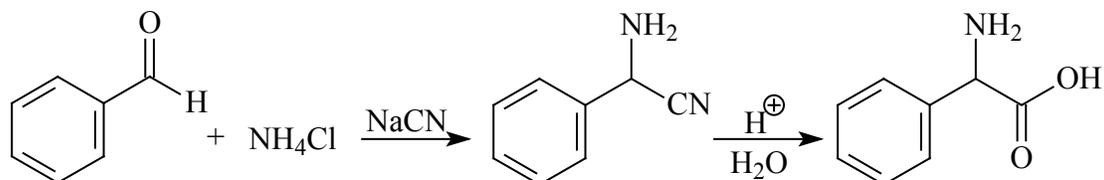




## Experimental

**Síntesis de  $\alpha$ -fenilglicina:** Añadir una solución de 10.5 g (100 mmol) de benzaldehído en metanol con vigorosa agitación a una solución de 5 g (100 mmol) de cianuro sódico en agua, enseguida añadir 5.5 g (100 mmol) de cloruro amónico. Agitar vigorosamente la mezcla por dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente, añadir 50 mL de agua y extraer el aceite aminonitrilo con 2 porciones de 25 mL de tolueno. Lavar la solución de tolueno con dos porciones de 30 mL de ácido clorhídrico 5 M. Colocar a reflujo el extracto ácido claro durante 18 a 20 horas, filtrar a través de un pequeño tapón de algodón para eliminar la materia que quedo presente. Después añadir 20 mL de una solución de amoníaco concentrado con una densidad de 0.88 para basificar la mezcla. El  $\alpha$ -aminoácido es un precipitado el cual es filtrado, lavado con 50 mL de agua fría y luego con 7 mL de alcohol caliente. Disolver la  $\alpha$ -aminoácido en crudo para purificarlo en una solución de 40

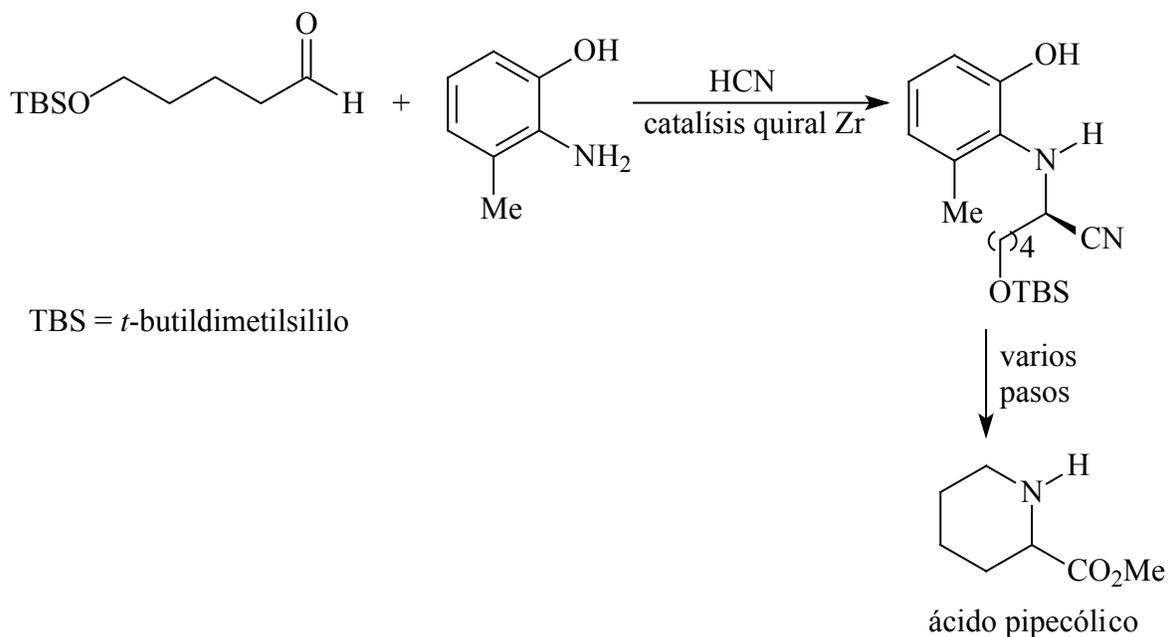
mL de hidróxido de sodio 1 M y 25 mL de etanol. Aclarar la solución por calentamiento con un poco de carbón activado y filtrar. Calentar el filtrado claro hasta el punto de ebullición y neutralizado por la adición lenta (con agitación) de 16 mL de ácido clorhídrico 5 M. Filtrar la DL-fenilglicina y lavarla con 5 mL de etanol y después con 10 mL de agua. Por último, secar el producto a 50 °C para obtener 4.5 g (29.8 mmol).<sup>6</sup>



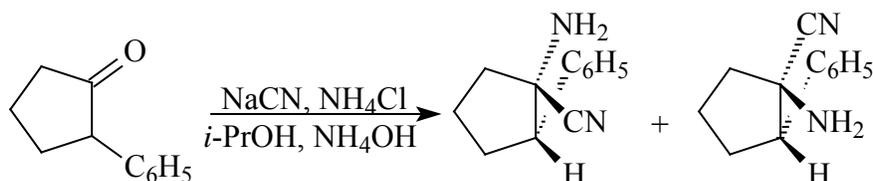
### Aplicaciones

Este método es útil para sintetizar una gran variedad de aminoácidos neutros sencillos. Por ejemplo, partiendo de formaldehído, acetaldehído, 2-metilpropionaldehído y benzaldehído se obtienen glicina, alanina, valina y fenilalanina respectivamente.

La reacción asimétrica de Strecker es útil para la síntesis de varios derivados de aminoácidos importantes biológicamente. Como es el caso de la síntesis del ácido D-pipecólico, que es un interesante miembro de la clase de compuestos relativos a lisina.<sup>7</sup>



La fenilalanina es uno de los nueve aminoácidos esenciales para los humanos. Una reacción de Strecker sobre 2-fenilciclopentanona y transformaciones de cada aminonitrilo en el aminoácido genera derivados de fenilalanina *cis*-C5-fenilalanina y *trans*-C5-fenilalanina. En estos compuestos, la cadena lateral presenta una especial atención, ya que esta directamente implicado en el reconocimiento del fenómeno péptido-receptor y determinar la especificidad biológica.<sup>8</sup>



## Referencias

- [1] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 382.
- [2] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 270.
- [3] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 446.
- [4] T. N. Sorrell, *Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., University Science Books, Sausalito, 2006, p. 927.
- [5] B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favalaro, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed, John Wiley and Sons, Hoboken, 2005, p. 632.
- [6] V. K. Ahluwalia, R. Aggarwal, *Comprehensive Practical Organic Chemistry: Preparations And Quantitative Analysis*, Universities Press, 1905, p. 213.
- [7] H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, (2000) **122**, 762.
- [8] C. Cativiela, M. Lasa, P. López, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2005) **16**, 2613.

## Referencias Complementarias

- [9] N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, Catalytic enantioselective Strecker reaction of ketoimines using catalytic amount of TMSCN and stoichiometric amount of HCN, *Tetrahedron Lett.*, (2004) **45**, 3153.

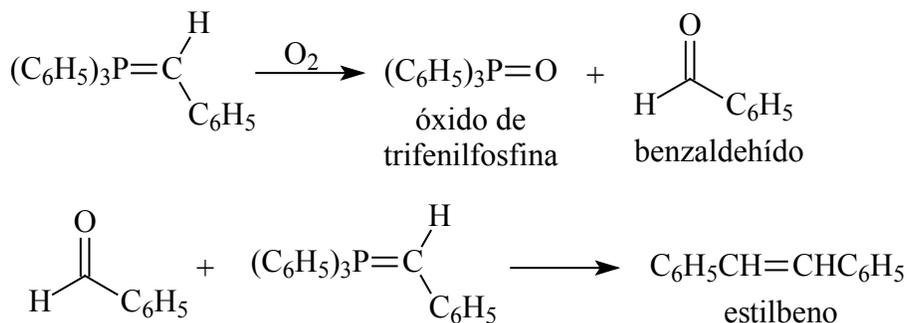
- [10] N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, General and practical catalytic enantioselective Strecker reaction of ketoimines: significant improvement through catalyst tuning by protic additives, *Tetrahedron Lett.*, (2004) **45**, 3147.
- [11] U. Meyer, E. Breitling, P. Bisel, A. W. Frahm, Asymmetric Strecker synthesis of enantiopure 2,4-ethanothreonines, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2004) **15**, 2029.
- [12] P. Vachal, E. N. Jacobsen, Structure-based analysis and optimization of a highly enantioselective catalyst for the Strecker reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, (2002) **9**, 10012.
- [13] F. A. Davis, K. R. Prasad, P. J. Carroll, Asymmetric synthesis of polyhydroxy- $\alpha$ -amino acids with the sulfinimine-mediated asymmetric Strecker reaction: 2-amino-2-deoxy-L-xylono-1,5-lactone (polyoxamic acid lactone), *J. Org. Chem.*, (2002) **67**, 7802.
- [14] D. Enders, M. Moser, Asymmetric Strecker synthesis by addition of trimethylsilyl cyanide to aldehyde SAMP-hydrazones, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 8479.



mayoría de las síntesis de otros alquenos. La estereoselectividad de la reacción en el predominio de uno u otro isómero en la mezcla de productos depende de varios factores como por ejemplo el tipo de iluro, compuesto carbonílico, naturaleza del disolvente y fundamentalmente de la estabilidad del iluro.

Iluros no estabilizados bajo condiciones de sales libres en un disolvente bipolar aprótico reaccionan con aldehídos proporcionando olefinas con alta selectividad (Z). En cambio iluros estabilizados dan predominantemente olefinas (E) con aldehídos bajo las mismas condiciones de sales libres. En tanto que iluros semiestabilizados usualmente dan alquenos con escasa estereoselectividad.

Los iluros son sensibles en presencia de agua o de oxígeno. Reaccionan con agua para dar óxido de trifenilfosfina y el hidrocarburo correspondiente. En contacto con oxígeno el iluro se transforma en el óxido de trifenilfosfina y un compuesto carbonílico. El último puede sufrir una reacción de Wittig con un exceso del iluro para dar el alqueno. Esta ruta puede ser usada para preparar cetonas simétricas por el consumo total del oxígeno en la solución y un exceso del iluro de fósforo. El siguiente esquema es un ejemplo de las condiciones experimentales mencionadas, utilizando bencilidientrifenilfosforano para dar óxido de trifenilfosfina y benzaldehído, el cual mediante la reacción de Wittig con un exceso de bencilidenfosforano produce estilbena.



La reacción de Wittig es una modificación de las reacciones denominadas Horner-Wittig<sup>7</sup> y Olefinación de Peterson<sup>8</sup>.

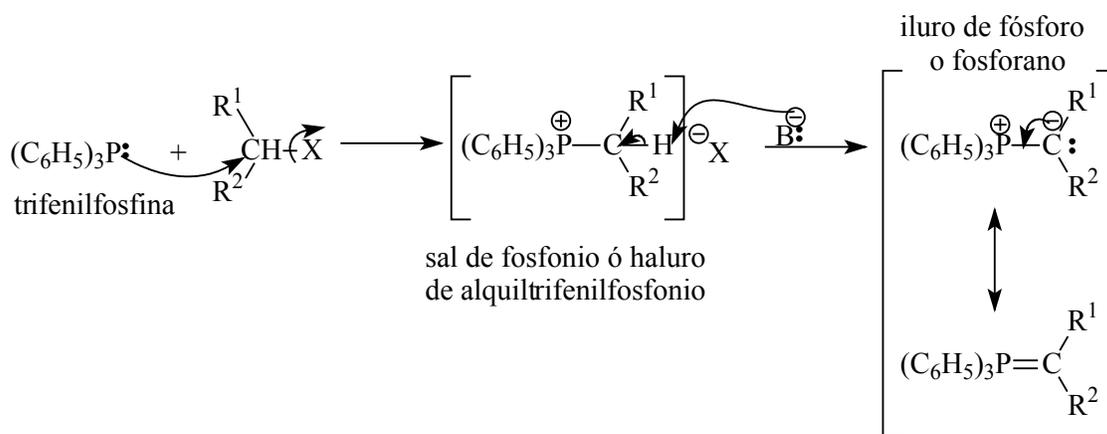
Recientemente, un gran número de reactivos se han empleado como promotores en esta reacción, un ejemplo es el uso de hidruro de potasio en parafina KH(P) que es sólido a temperatura ambiente. Otro es una suspensión de una sal de fosfonio en THF, KH(P) ambos sistemas rápidamente generan el iluro, permitiendo que la reacción de Wittig con aldehídos aromáticos, alifáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados proceda con alta selectividad.<sup>9</sup>

Se ha determinado que el  $(C_6H_5)CH=P(MeNCH_2CH_2)_3N$  es un novedoso iluro semiestabilizado preparado por la base no iónica  $P(MeNCH_2CH_2)_3N$  y reacciona con aldehídos para dar alquenos con altos rendimientos y una selectividad (E) en la reacción de Wittig.<sup>10</sup>

La reacción de Wittig sobre un soporte sólido permite una separación fácil de los productos de óxido de trifenilfosfina.

### Mecanismo de reacción

Los iluros de fósforo se preparan con facilidad a partir de trifenilfosfina con haluros de alquilo para dar una sal trifenilfosfonio. Su síntesis incluye dos reacciones. La primera es una reacción de sustitución nucleófila. La trifenilfosfina es un nucleófilo excelente y una base débil. Reacciona fácilmente con los haluros de alquilo primarios y secundarios, mediante un mecanismo  $S_N2$ , para remplazar un ion haluro de alquilo para dar una sal alquiltrifenilfosfonio. La segunda reacción es de tipo ácido-base. Un hidrógeno del carbono vecino al fósforo es ligeramente ácido y se puede eliminar con una base como butil-litio (BuLi), fenil litio, NaH, NaOR, etc. para generar un iluro neutro. Los iluros de fósforo se pueden representar como un híbrido de dos estructuras de resonancia.

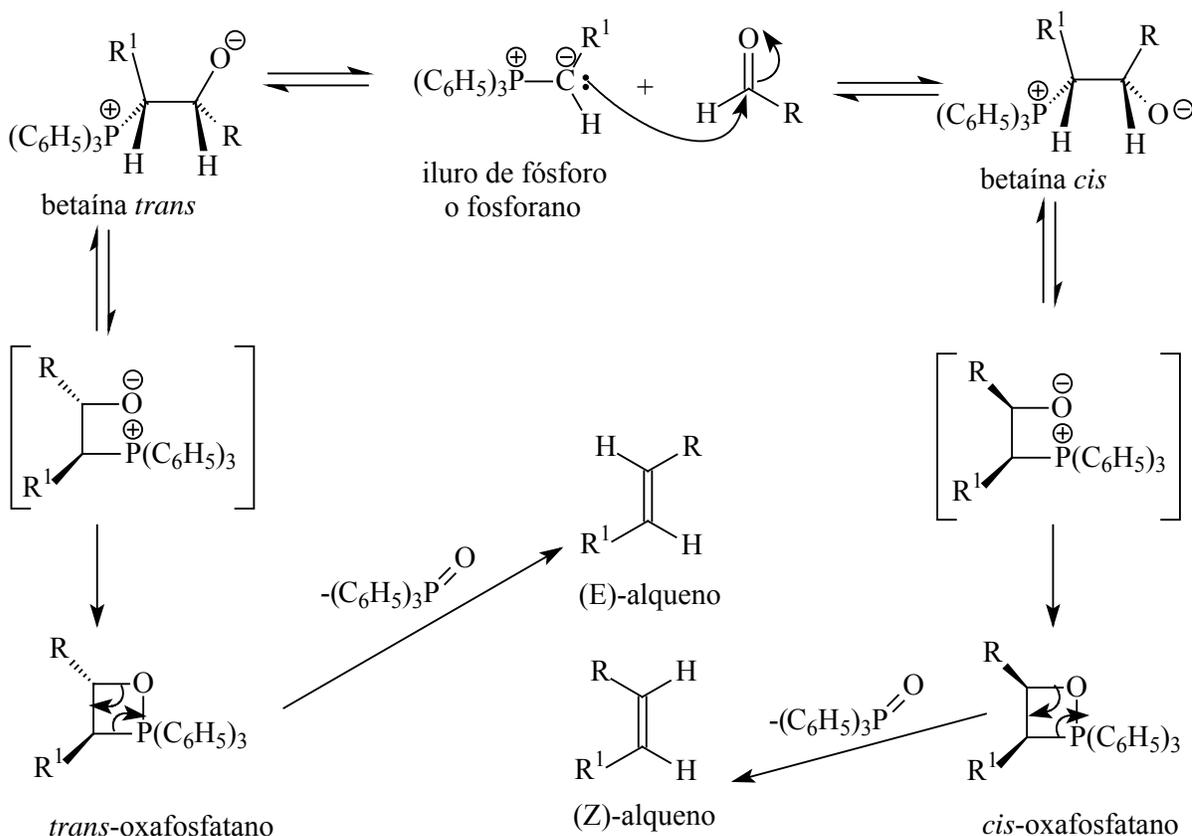


La reactividad de los iluros de fósforo depende notablemente de los sustituyentes, cuando  $R^1$  y  $R^2$  son grupos alquilo o átomos de hidrógeno el iluro no está estabilizado, es decir, el grupo R unido al iluro es incapaz de deslocalizar la carga negativa, aunque la inestabilidad de estos iluros no es un problema para los efectos de la reacción, pero sí tendrá un efecto dramático sobre la estereoquímica de los productos. En cambio, cuando se trata de los

grupos arilo, alquenilo, bencilo, alilo e hidrógeno entonces el iluro esta semiestabilizado ya que puede deslocalizar la carga negativa pero en grado menor que los iluros estabilizados. No obstante, si los grupos son capaces de deslocalizar la carga negativa a través de grupos fuertemente electroatrayentes por ejemplo;  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{CN}$  y  $\text{COR}$  el iluro es estabilizado.

Los sustituyentes X en los haluros de alquilo pueden ser Cl, Br, I, OTs.

Posteriormente, el carbono cargado negativamente del iluro de fósforo actúa como carbanión y ataca nucleofílicamente al carbono carbonílico del aldehído o cetona para formar un producto inestable con cargas separadas, llamado betaína (es un compuesto neutro, bipolar, sin cargas en los átomos adyacentes). En el siguiente paso, la betaína experimenta la formación intramolecular de un enlace O-P para producir un sistema cíclico inestable de cuatro miembros llamado oxafosfaetano, el cual pierde en forma espontánea, óxido de trifenilfosfina para transformarse en un alqueno. La fuerza impulsora de la reacción es la formación del enlace fuerte  $\text{P}=\text{O}$ .

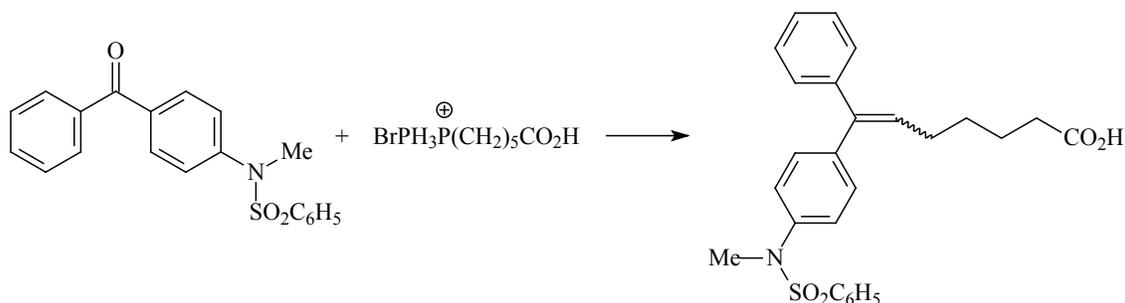


El óxido de trifenilfosfina es un compuesto muy estable que cristaliza separándose del medio de reacción.

Es un procedimiento atractivo por su regioespecificidad. La posición donde se introduce el doble enlace es inequívoca. El doble enlace se forma entre el carbono carbonílico del aldehído o cetona y el carbono cargado negativamente del iluro. El resultado neto es el reemplazo del oxígeno carbonílico por el fragmento orgánico que estaba unido al fósforo.

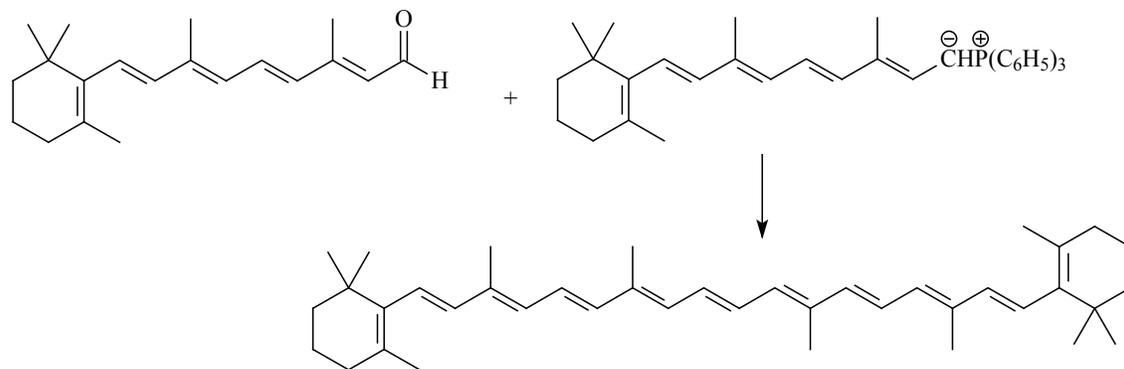
## Experimental

**Síntesis de (E) y (Z) del ácido-6-fenil-6[4(N-sulfofenil-N-metil)amina]fenil-5-hexenoico.** Mezclar 173 mg (0.49 mmol) de la cetona y 247.3 mg (0.54 mmol) de bromuro de (5-carboxipentil)trifenilfosfonio en 2.5 mL de THF. Posteriormente añadir gota a gota 1.1 mL (1.1 mmol) de KO*t*-Bu 1 M en THF a 0 °C. Después agitar la reacción durante 1 hora y templarlo con 10 gotas de HCl 1 N a 0 °C y evaporar el disolvente. Realizar la separación de la mezcla de reacción por cromatografía flash empleando la siguiente combinación eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc:AcOH 50:48:2 para obtener 176.5 mg (0.39 mmol) del producto, con relación E:Z=26:74.<sup>5</sup>

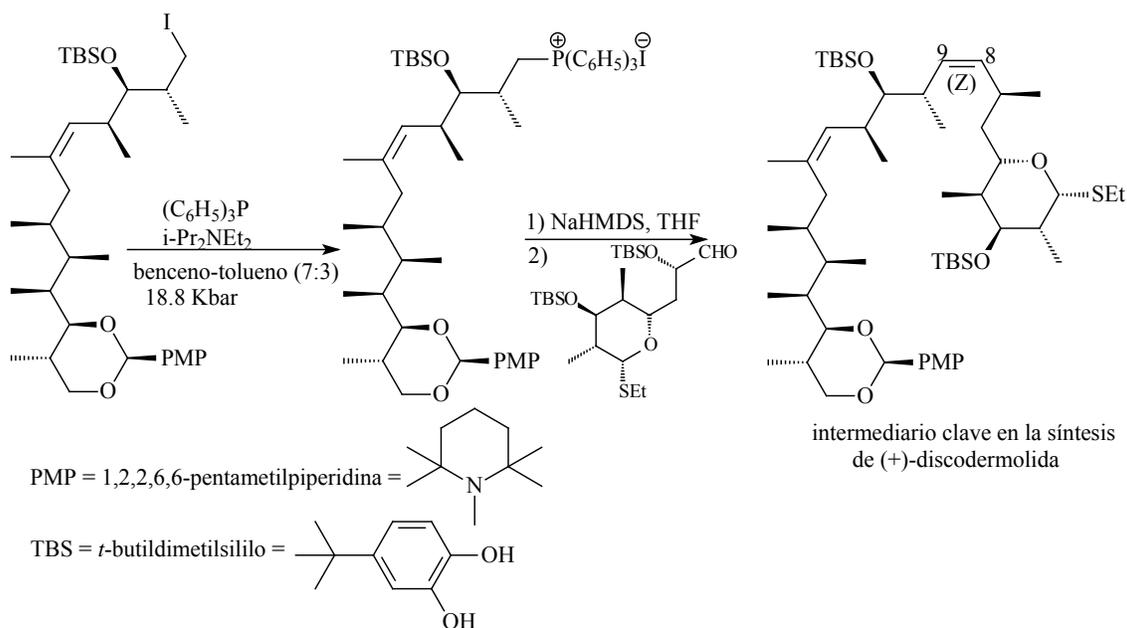


## Aplicaciones

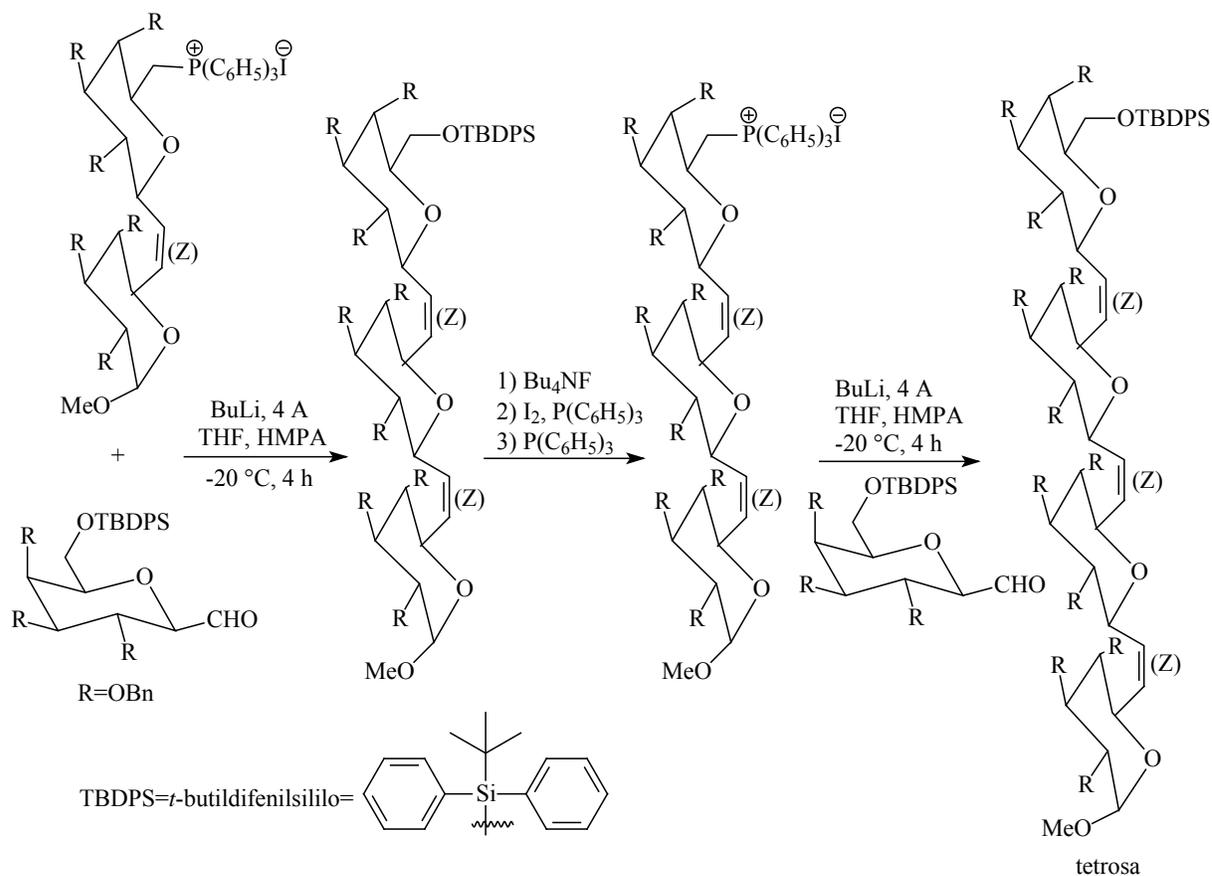
La reacción de Wittig es uno de los métodos más importantes y efectivos para la síntesis de alquenos y se usan comercialmente en la síntesis de numerosos agentes farmacéuticos. Un ejemplo es la preparación de β-caroteno, un colorante amarillo para alimentos y una fuente en la dieta de vitamina A. Por medio de la reacción entre retinal y retinilidentrifenilfosforano.<sup>3</sup>



En las etapas finales de la síntesis de (+)-discodermolida se utiliza la reacción de Wittig por su alta selectividad (Z) para acoplar dos intermediarios avanzados, una sal de fosfonio y un aldehído. La sal de fosfonio es preparada usando un yoduro de alquilo primario, trifenilfosfina y la base de Hünig's en condiciones de presión elevadas. La sal de fosfonio es desprotonada con NaHMDS y se hace reaccionar con el aldehído para obtener el deseado alqueno C8-C9 con una alta selectividad (Z). El compuesto (+)-discodermolida es un novedoso agente antitumoral derivado de la esponja *Discodermia dissoluta* de las aguas profundas marinas.<sup>11</sup>



La reacción de olefinación de Wittig es utilizada para el ensamble de cadenas  $\beta$ -D-C-(1,6)-oligoglucosas y oligogalactosas, las cuales se unen a través de puentes olefínicos. El método implica el acoplamiento del aldehído del azúcar al construir bloques con un sustrato como el iluro de fósforo funcionalizados en C6. El rendimiento es bueno en cada paso y oligosacáridos ascendentes de pentosas son preparados. Con esto se obtiene la síntesis de una tetrosa. Los oligosacáridos tienen influencia en muchos procesos biológicos fundamentales en los organismos vivos, entre los cuales se pueden citar la inflamación, respuesta inmunológica, fertilización, en la metástasis del cáncer y en infecciones víricas y bacterianas.<sup>12</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1231.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 596.

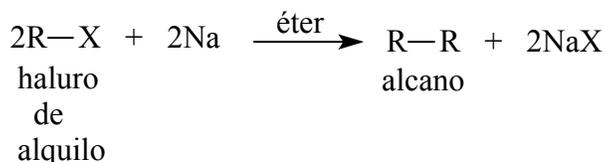
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 293.
- [4] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 486.
- [5] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., Pergamon, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 22, New York, 2002, p. 409.
- [6] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren y P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 814.
- [7] L. Horner, H. Hofman, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.*, (1959) **92**, 2499.
- [8] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.*, (1968) **33**, 780.
- [9] D. F. Taber, C. G. Nelson, *J. Org. Chem.*, (2006) **71**, 8973.
- [10] Z. Wang, G. Zhang, I. Guzei, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, (2001) **66**, 3521.
- [11] A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, (2000) **122**, 8654.
- [12] A. Dondoni, A. Marra, M. Mizuno, P. P. Giovannini, *J. Org. Chem.*, (2002) **67**, 4186.

### Referencias Complementarias

- [13] V. K. Aggarwal, J. R. Fulton, C. G. Sheldon, J. de Vicente, Generation of phosphoranes derived from phosphites. A new class of phosphorus ylides leading to high E selectivity with semi-stabilizing groups in Wittig olefinations, *J. Am. Chem. Soc.*, (2003) **125**, 6034.
- [14] L. Blackburn, H. Kanno, R. J. K. Taylor, *In situ* alcohol oxidation–Wittig reactions using *N*-methoxy-*N*-methyl-2-(triphenylphosphoranylidine)acetamide: application to the synthesis of a novel analogue of 5-oxo-eicosatetraenoic acid, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 115.
- [15] J. J. Duffield, G. R. Pettit, Synthesis of (7*S*,15*S*)- and (7*R*,15*S*)-dolatrienoic acid, *J. Nat. Prod.*, (2001) **64**, 472.
- [16] C. Hoarau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaude, Total synthesis of amaryllidaceae alkaloid buflavine, *J. Org. Chem.*, (2002) **67**, 5846.
- [17] J. A. Murphy, A. G. J. Commeureuc, T. N. Snaddon, T. M. McGuire, T. A. Khan, K. Hisler, M. L. Dewis, R. Carling, Direct Conversion of *N*-methoxy-*N*-methylamides (weinreb amides) to ketones via a nonclassical Wittig reaction, *Org. Lett.*, (2005) **7**, 1427.

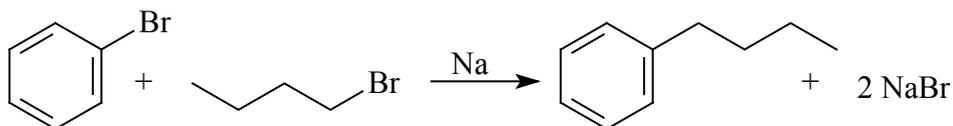
## Reacción de Wurtz

El acoplamiento de dos moles de haluros de alquilo en presencia de sodio metálico en éter seco como disolvente, es un método para preparar alcanos simétricos en el que se duplica el contenido de carbonos y se conoce como reacción de Wurtz.



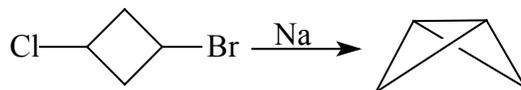
En el haluro de alquilo X puede ser Br ó I. Mientras que R corresponde a un grupo alquilo primario o secundario. En el caso de haluros de alquilo secundarios la reactividad baja enormemente, porque se favorece la eliminación del halógeno (formación del alqueno) y se obtienen bajos rendimientos. Sin embargo, todos los hidrocarburos preparados por este método contienen una pequeña cantidad de olefinas como subproductos.

El acoplamiento de dos haluros de alquilo diferentes generan como productos de reacción una mezcla de hidrocarburos asimétricos difíciles de separar y con bajos rendimientos. Normalmente, el acoplamiento de dos haluros de arilo no ocurre bajo las condiciones de reacción, ya que el haluro de arilo es menos reactivo. Sin embargo, el acoplamiento de un haluro de arilo con un haluro de alquilo con sodio genera un compuesto aromático alquilado con altos rendimientos (reacción de Wurtz-Fittig)<sup>7</sup>. Por ejemplo, el butilbenceno es preparado por calentamiento de una mezcla de bromobenceno y bromuro de butilo con sodio.



La aplicación sintética de esta reacción es bastante limitada ya que se observan diversas reacciones secundarias tales como eliminaciones y transposiciones. En cambio, en una reacción intramolecular de Wurtz es menor este problema; esta variante es especialmente

útil para la construcción de esqueletos de carbono torcidos, principalmente anillos de tres miembros. Por ejemplo, la preparación de biciclobutano a partir de 1-bromo-3-clorociclobutano.



Además de sodio, en la reacción de acoplamiento de Wurtz se han utilizado otros metales tales como la plata, zinc, hierro, cobre activado, litio, magnesio, indio y lantano.

La reacción también se ha efectuado bajo diversas condiciones experimentales tales como litio bajo la influencia de ultrasonido, se utiliza para el acoplamiento de haluros de alquilo, arilo y bencílicos. El acoplamiento de haluros de alquilo también se puede llevar a cabo electroquímicamente y fotoquímicamente.

El uso de ultrasonido puede tener un efecto positivo sobre la reactividad, así como la cantidad y rendimiento de esta reacción, en estas condiciones experimentales los haluros de arilo pueden sufrir una reacción de acoplamiento aril-aril para generar biarilos.

Actualmente, el acoplamiento entre alcanos se lleva a cabo principalmente con haluro de alquilo o sulfonatos con reactivos de Grignard ó RLi en presencia de sales de cobre (I). Esta metodología mejora los resultados del protocolo de Wurtz para halogenuros secundarios impedidos y permite sintetizar alcanos asimétricos.

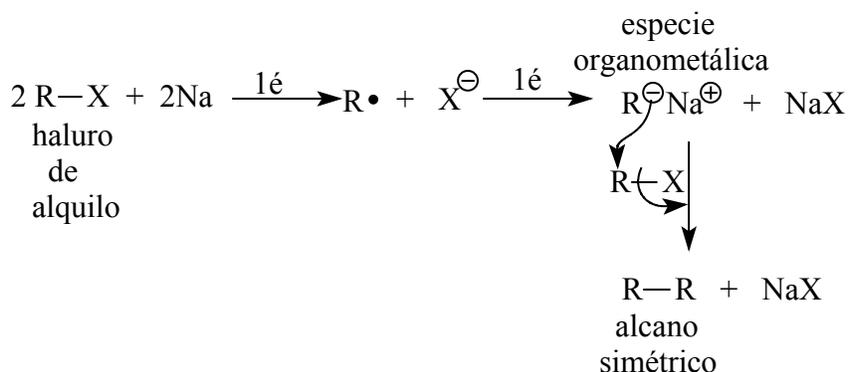
Una de las desventajas de esta reacción es que se requiere el uso de sodio metálico y por lo tanto, se lleva a cabo en condiciones anhidras y disolventes secos, siendo una limitante en la síntesis orgánica. Recientemente, ha sido publicada una alternativa sintética que emplea Manganeso y  $\text{CuCl}_2$  como catalizador,<sup>8</sup> la cual no es susceptible al agua y que puede llevarse a cabo en condiciones acuosas.

### Mecanismo de reacción

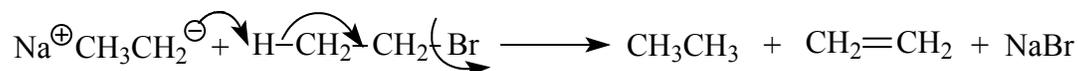
Se han propuesto dos mecanismos para esta reacción, por desplazamiento nucleofílico y por radicales libres.

En el primer caso, el haluro de alquilo reacciona con sodio para dar una especie organometálica que en muchos casos puede ser aislada. En una segunda etapa la especie carbaniónica ( $\text{R}^-$ ) del compuesto organometálico actúa como nucleófilo, mediante una

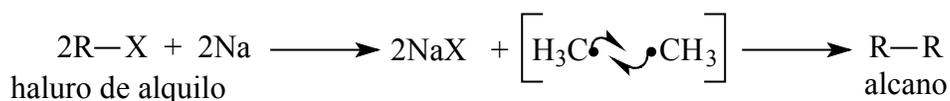
reacción de sustitución, en una segunda molécula de haluro de alquilo para remplazar el halógeno.



En la reacción se obtienen productos secundarios por medio de una reacción E<sub>2</sub> de la siguiente manera.



En el mecanismo vía radicales libres, el halógeno tiene la tendencia de recibir un electrón y el sodio de ceder un electrón. En solución el halógeno recibe un electrón de parte del sodio produciendo sodio halogenado y el radical alquilo libre. El radical libre formado es sumamente reactivo y se combina con otro radical libre para generar un enlace carbono-carbono.



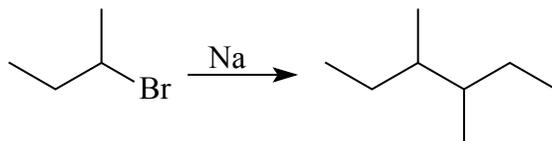
Los radicales libres también pueden sufrir la reacción de desproporción, por ejemplo un radical libre gana un hidrógeno a expensas de otros que pierden hidrógeno.



### Experimental

**Síntesis de 3,4-dimetilhexano:** Realizar una mezcla de 300 g (2180 mmol) de bromuro de sec-butilo en 700 mL de Et<sub>2</sub>O y añadir 50 g de sodio metálico, posteriormente colocar la

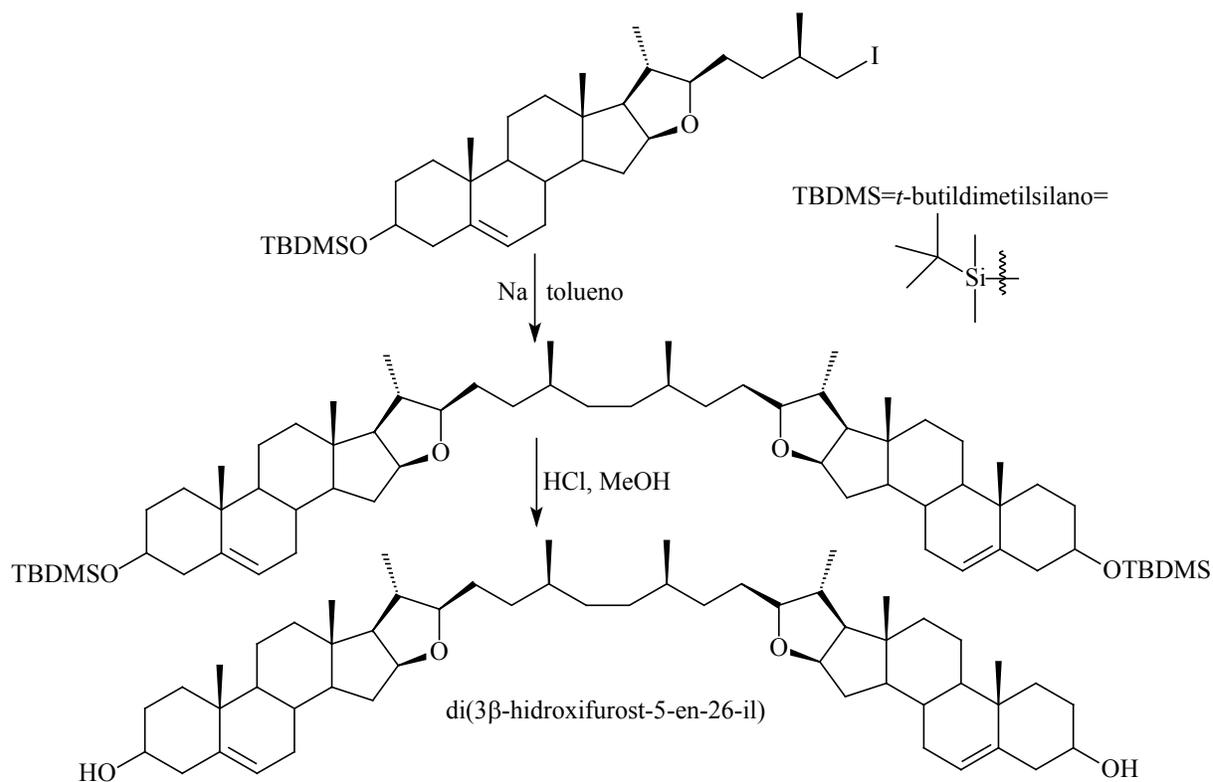
mezcla de reacción a reflujo durante 56 h para obtener 16.5 g (140 mmol) del producto final.<sup>6</sup>



### Aplicaciones

Esta reacción es importante para la síntesis de alcanos que contengan un número par de átomos de carbono (simétricos).

El di(3β-hidroxifurost-5-en-26-il) es un esteroide dimérico y es un componente artificial de la bicapa lipídica en la membrana celular. Es utilizado para la formación de los fosfolípidos de la membrana. La reacción de Wurtz no es útil para el acoplamiento de fragmentos orgánicos grandes, sin embargo, la reacción del yoduro del esteroide con sodio, preformado en una solución de tolueno concentrado, es bastante exitosa para obtener el siguiente dímero con un rendimiento moderado del 16 %.<sup>9</sup>



## Referencias

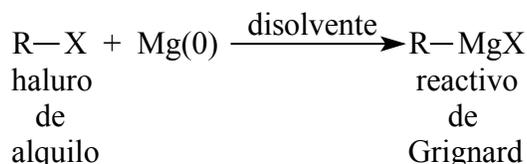
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 589.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 393.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 304.
- [4] B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favaloro, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley and Sons, Hoboken, 2005, p. 708.
- [5] V. K. Ahluwalia, M. Goyal, *A Textbook of Organic Chemistry*, Narosa Publishing House, London, 2000, p. 149.
- [6] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 429.
- [7] A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.*, (1855) **44**, 275.
- [8] J. Ma, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, (1998) **39**, 2499.
- [9] J. W. Morzycki, S. Kalinowski, Z. Lotowski, J. Rabczko, *Tetrahedron*, (1997) **53**, 10579.

## Referencias Complementarias

- [10] S. J. Holder, M. Achilleos, An oligosilane initiator for the Wurtz-type polymerization of dichloromethylphenylsilane, *J. Organomet. Chem.*, (2008) **693**, 1938.
- [11] T. Kawabe, M. Naito, M. Fujiki, Multiblock polysilane copolymers: one-pot Wurtz synthesis, fluoride anion-induced block-selective scission experiments, and spectroscopic characterization, *Macromolecules*, (2008) **41**, 1952.
- [12] D. Bratton, S. J. Holder, R. G. Jones, W. K. C. Wong, The role of oligomers in the synthesis of polysilanes by the Wurtz reductive coupling reaction, *J. Organomet. Chem.*, (2003) **685**, 60.
- [13] D. Marton, M. Tari, Wurtz-type reductive coupling reaction of primary alkyl iodides and haloorganotins in cosolvent/H<sub>2</sub>O(NH<sub>4</sub>Cl)/Zn media as a route to mixed alkylstannanes and hexaalkylstannanes, *J. Organomet. Chem.*, (2000) **612**, 78.
- [14] R. G. Jones, W. K. C. Wong, S. J. Holder, Correlation of structure and molecular weight distributions during the formation of poly(methylphenylsilylene) by the Wurtz reductive-coupling reaction, *Organometallics*, (1998) **17**, 59.
- [15] R. D. Miller, P. K. Jenkner, Sacrificial additives in the Wurtz synthesis of polysilanes, *Macromolecules*, (1994) **27**, 5921.

## Reactivo de Grignard

La reacción de Grignard consiste en preparar un compuesto organomagnesio, mejor conocido como reactivo de Grignard, por acción de magnesio metálico sobre un haluro de alquilo en un disolvente aprótico.



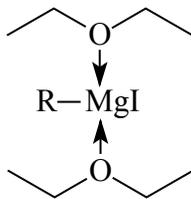
El sustituyente R puede ser un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o un grupo arilo. X puede ser Cl, Br ó I. Los haluros de alquilo pueden ser primarios o secundarios, los terciarios son por lo general menos estables por razones electrónicas y estéricas.

Para un determinado halógeno el orden de reactividad de un grupo alquilo es el siguiente  $\text{CH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{C}_3\text{H}_7$ , con el incremento de átomos de carbono es más difícil la formación de los reactivos de Grignard.

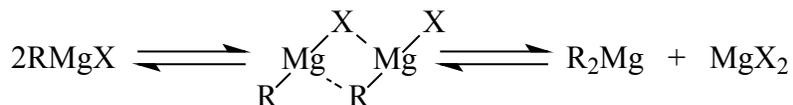
La facilidad de formación de los reactivo de Grignard en los haluros de alquilo depende del siguiente orden de reactividad  $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$ .

Como disolventes apróticos se han utilizado éteres porque no reaccionan con los reactivos de Grignard y más importante aún solo son solubles con estos disolventes, tales como éter anhidro, éter dietílico (DEE) ó aminas terciarias. En el caso de haluros de arilo y vinilo se utiliza tetrahidrofurano (THF). 1,2-dimetoxietano (DME, glima) es útil pero a veces hay problemas de solubilidad, y dioxano. El uso de DEE y THF es un problema en procesos industriales, por su volatilidad y flamabilidad que presentan riesgos para la seguridad, butil diglima es un excelente disolvente para la preparación y reacciones de los reactivos de Grignard.

El disolvente es importante, ya que estabiliza la especie organomagnesio por medio de complejación. El magnesio se coordina con dos moléculas de éter como ligantes.



En un disolvente nucleofílico, la especie organomagnesio no solo existe como  $\text{RMgX}$ , sino que se encuentra en equilibrio con la especie dimerica. Este equilibrio esta influenciado por la estructura del sustrato, la naturaleza del disolvente, concentración y temperatura.



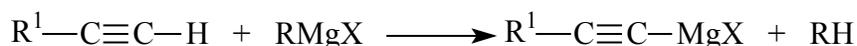
En haluros de alquilo el enlace carbono-halógeno esta polarizado por la alta electronegatividad del halógeno. El carbono cercano al átomo de halógeno tiene una carga formal  $\delta^+$  y es electrofilico. Sin embargo, en el reactivo de Grignard, la polarización es invertida debido a que el carbono junto al magnesio es de naturaleza carbaniónica; este tiene una carga formal  $\delta^-$  a causa de la gran diferencia de electronegatividad entre estos dos elementos, lo que hace que sea un excelente nucleófilo con carácter de carbanión. Esta inversión de la reacción se llama Umpolung (o inversión de la polaridad de un grupo funcional). Por lo tanto, los reactivos de Grignard son nucleófilos fuertes y bases fuertes que reaccionan con enlaces múltiples tanto de compuestos carbonílicos tales como aldehídos, cetonas, ésteres, anhídridos, cloruros de ácido, amidas, nitrilos, dióxido de carbono y otros sustratos que contienen grupos funcionales polares como  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{S}=\text{O}$  y  $\text{N}=\text{O}$ , así como un enlace múltiple entre un carbono-heteroátomo.

Normalmente los reactivos de Grignard son sensibles a la humedad e incompatibles con grupos funcionales con hidrógenos activos tales como agua, alcoholes, tioles, fenoles, ácidos carboxílicos, aminas primarias o secundarias y en alquinos terminales porque los reactivos de Grignard reaccionan para dar el correspondiente hidrocarburo y no productos de adición. Por este motivo, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones anhidras. Una de las desventajas de este método, es que existen reacciones secundarias con el agua, el oxígeno y el dióxido de carbono que son constituyentes del aire e interfieren en la reacción

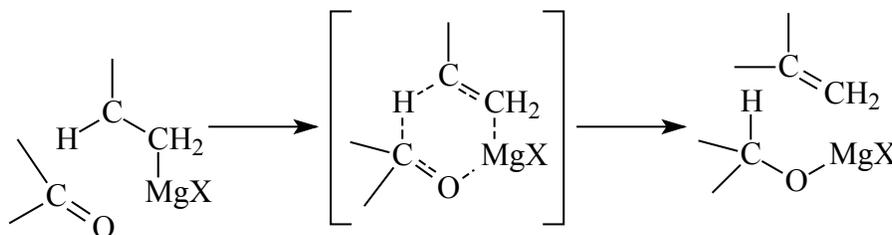
siguiente y en el proceso de separación. Además, estos reactivos pueden reaccionar con el oxígeno molecular presente en la mezcla de reacción, generando rendimientos bajos del producto deseado.

En haluros de arilo y vinilo el enlace carbono-halógeno es más fuerte que el enlace carbono-halógeno en los haluros de alquilo. Por lo tanto, se requiere de una base de Lewis fuerte para la formación de un reactivo de Grignard de arilo o vinilo. Aunque esta reacción se lleva a cabo en éter, la formación del reactivo de Grignard es lenta y se obtienen rendimientos muy bajos.

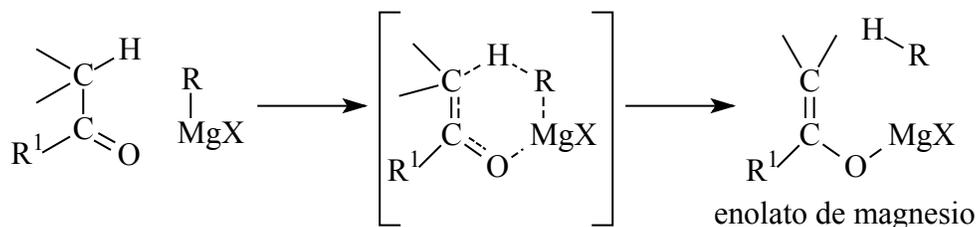
Se puede utilizar la acidez de ciertos reactivos como alquinos, ciclopentadieno, etc., para un intercambio del grupo R en el reactivo de Grignard. Por ejemplo, la reacción de un alquino con el reactivo de Grignard genera un derivado alquilmagnesio e hidrocarburos menos ácidos.



Los reactivos de Grignard que contienen un hidrógeno  $\beta$ , pueden reducir un sustrato carbonilo por transferencia de hidrógeno como una reacción secundaria. Esta reacción se conoce como reducción de Grignard, se lleva a cabo vía un estado de transición cíclico de seis miembros; el grupo alquilo del compuesto alquilmagnesio se convierte en un alqueno.



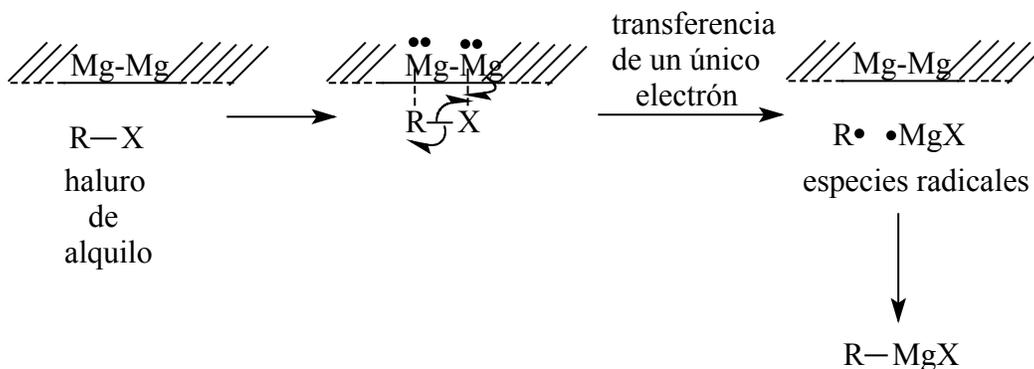
Se observa otra reacción secundaria con cetonas impedidas estéricamente con un hidrógeno  $\alpha$ . Por transferencia del átomo de hidrógeno al grupo R del reactivo de Grignard, la cetona se convierte en el correspondiente enolato de magnesio y el hidrocarburo RH es liberado. Cuando se agrega agua durante el desarrollo normal, el enolato de magnesio se hidroliza dando una vez más la cetona inicial.



Los reactivos de Grignard se pueden utilizar en síntesis en fase sólida (con polímeros-ligados a cetonas, aldehídos, ésteres y otros compuestos; utilizados para el desdoblamiento de moléculas de resinas-ligadas; sobre un polímero insoluble),<sup>9,10</sup> en líquidos iónicos.<sup>11</sup> Los rendimientos de los reactivos de Grignard se pueden mejorar por sonicación.

### Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción en general implica una inserción del magnesio en el enlace carbono-halógeno. La formación de la especie organometálica se lleva a cabo en la superficie del metal; por transferencia de un electrón del magnesio hacia la molécula del haluro, por lo que hay un cambio en el estado de oxidación de magnesio, de Mg(0) a Mg(II), para generar una especie radical alquilo. Aun no se sabe, si la especie radical intermedio se mantiene absorbido en la superficie del metal o en solución. En la superficie del metal, se unen las especies radicales para formar el reactivo de Grignard. El cual subsecuentemente se libera de la superficie en solución. Microscópicamente, se observa una disminución continua de la cantidad del magnesio metálico. La reacción es, por tanto, una inserción oxidativa o adición oxidativa.



Puesto que la formación del compuesto de Grignard se lleva a cabo en la superficie del metal, una capa de óxido metálico impide que inicie la reacción al desactivar al metal. La

activación del metal se puede realizar mediante la adición de pequeñas cantidades de yodo, 1,2-diyodoetano, bromo, o mediante el uso de ultrasonido para eliminar la capa de óxido. Además, ayuda a mejorar la formación del reactivo de Grignard. El yodo reacciona con magnesio para dar yoduro de magnesio.



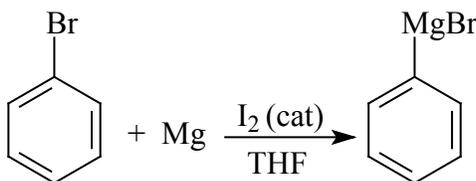
### Experimental

**Síntesis de trifenil carbinol.** Primero se sintetiza el bromuro de fenil magnesio. Para ello se coloca en un matraz pera de dos bocas 0.3 g (12.1 mmol) de viruta de magnesio y un cristal de yodo, agregar 1 mL de tetrahidrofurano y adaptar el embudo de separación con la llave cerrada; en la otra boca del matraz colocar un refrigerante de agua en posición de reflujo y en la parte superior de este una trampa con cloruro de calcio anhidro.

En el embudo de separación añadir 1.3 mL (12.1 mmoles) de bromobenceno, de preferencia recién destilado, tapan el embudo con la otra trampa de cloruro de calcio y dejar gotear al matraz alrededor de 0.2 mL de bromobenceno, una vez que la reacción se inicia adicionar 7 mL de THF seco en el embudo de adición, para diluir el bromobenceno restante, agitando constantemente, agregar el resto de esta solución gota a gota de tal forma de tener una ebullición suave y continua. Si la reacción no se inicia puede inducirse mediante la adición de otro cristal de yodo o por calentamiento suave agitando continuamente.

Si la ebullición disminuye sensiblemente, caliente la mezcla de reacción suavemente con el baño de agua a 50 °C.

La reacción termina cuando todo el magnesio se ha desintegrado y la solución adquiere una turbidez de color café. Si es necesario, caliente a reflujo durante 10 minutos.

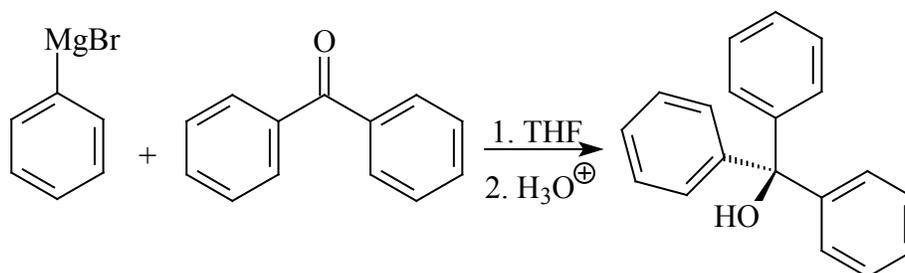


Posteriormente, en el embudo de separación colocar 1.2 g (0.7 mmoles) de benzofenona disolverla en 6 mL de THF anhidra, adicionar lentamente esta solución al reactivo de

Grignard, agitando y enfriando sólo lo necesario para mantener una ebullición suave. Terminada la adición caliente a reflujo durante 20 minutos.

Vierta la mezcla de reacción en un vaso de precipitados de 150 mL con 10 g de hielo. Lavar el matraz de pera con 5 mL de éter y reunirlo con la mezcla anterior.

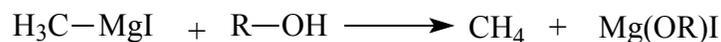
Para lograr la hidrólisis completa agregar una solución de ácido sulfúrico al 5 %, hasta disolver el sólido. Transferir la mezcla a un embudo de separación, apartando la fase orgánica (THF, éter y producto). La fase acuosa se somete a una extracción múltiple con 2 porciones de 7 mL de éter etílico. Reunir los extractos orgánicos, en el embudo de separación, y enseguida lavar con 20 mL de solución de cloruro de amonio al 10 % y después con una solución saturada de cloruro de sodio. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, filtrar y destilar la mezcla de éter-THF casi a sequedad. Recristalizar el residuo con 15 mL de hexano. Para obtener 2.17 g (12 mmol) del producto.<sup>7</sup>



### Aplicaciones

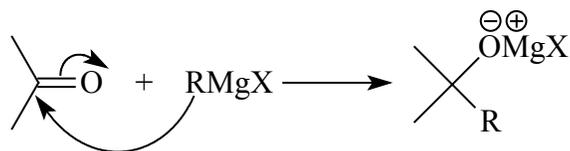
Los reactivos de Grignard son muy reactivos y útiles intermediarios sintéticos por lo que son demasiado importantes en la química orgánica debido a su versatilidad para formar nuevos enlaces carbono-carbono, por lo tanto, Algunas de las reacciones de estos reactivos son los siguientes.

Los reactivos de Grignard forman hidrocarburos en presencia de compuestos con hidrógenos activos tales como alcohol, agua, amoniac y aminas.

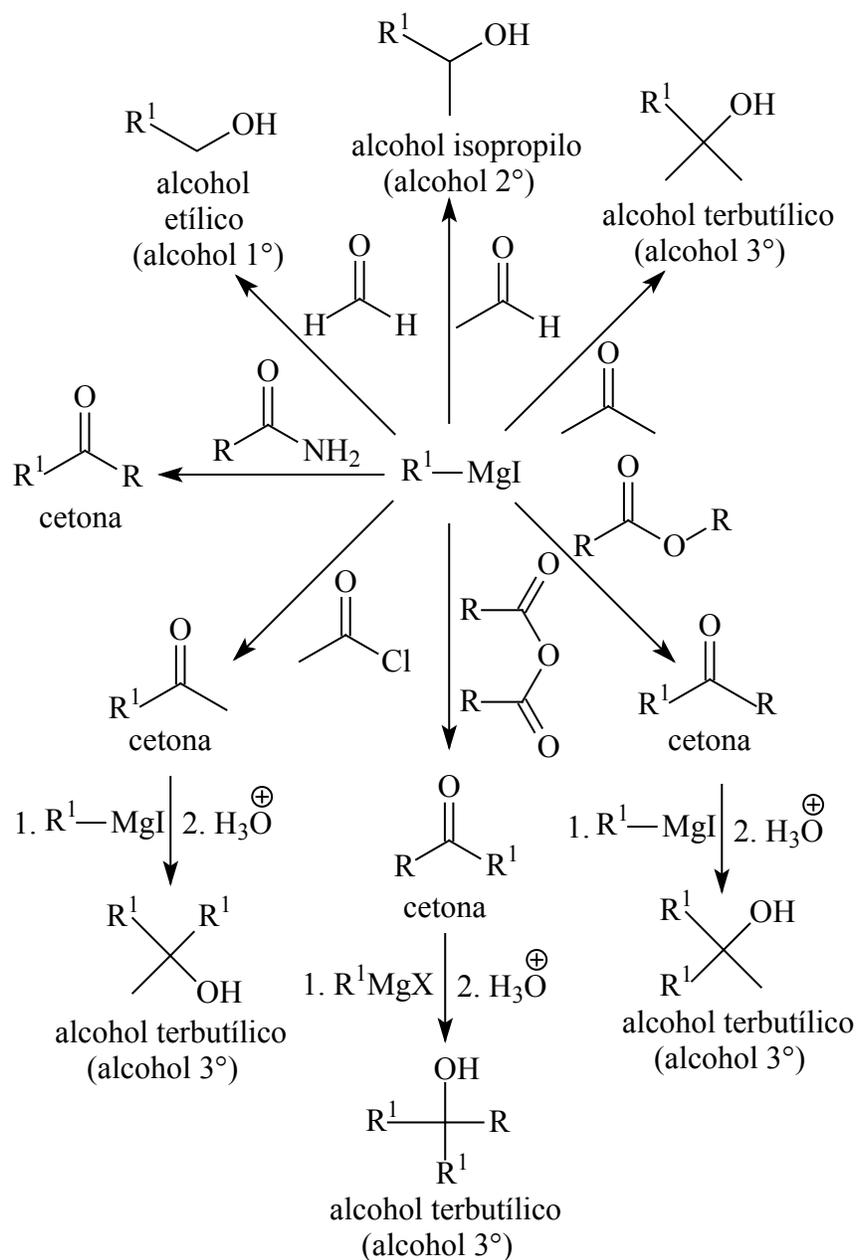


El uso principal de los reactivos de Grignard es como nucleófilo o carbanión, normalmente en reacciones con compuestos carbonílicos. Estos reactivos atacan al grupo carbonilo de aldehídos, cetonas, ésteres, anhídridos, cloruros de ácido y amidas. En esta reacción el grupo alquilo tiene carácter carbaniónico al atacar al carbono carbonilo y el haluro de

magnesio neutraliza al oxígeno del grupo carbonilo para formar un complejo (producto de adición) que por descomposición con agua genera compuestos hidroxilos (alcoholes).

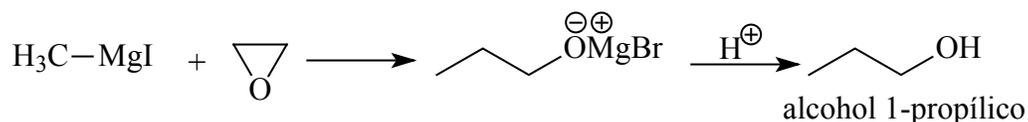


En el siguiente esquema se presentan las reacciones con diferentes sustratos que presentan grupos carbonílicos con un equivalente del reactivo de Grignard y los productos obtenidos después de la hidrólisis.

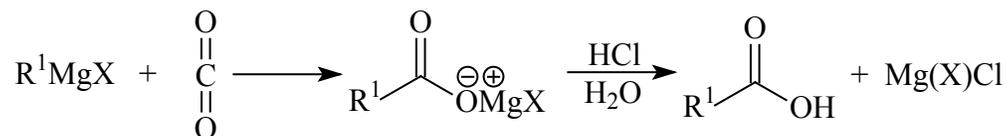


El formaldehído es una excepción ya que genera un alcohol primario con un átomo de carbono más con relación al grupo proveniente del reactivo de Grignard. La reacción con ésteres como formiato de etilo, ortoformato de etilo o acetato de etilo, anhídridos y los cloruros de ácido requieren dos equivalentes del reactivo de Grignard para generar compuestos carbonílicos que posteriormente reaccionan con el exceso del reactivo de Grignard para formar una sal de magnesio de un alcóxido terciario, después de la protonación se obtiene el correspondiente alcohol secundario o terciario. El paso de la hidrólisis se puede llevar a cabo con HCl ó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> diluidos, bajo estas condiciones de reacción los alcoholes terciarios con por lo menos un grupo R alquilo son deshidratados, en tal caso, se utiliza una solución acuosa de cloruro amónico en lugar de un ácido fuerte.

También los reactivos de Grignard reaccionan con epóxidos para dar alcoholes primarios con dos átomos de carbono adicionales en la cadena. Cuando los carbonos del anillo del epóxido están sustituidos, el ataque de los reactivos de Grignard es en el átomo de carbono menos sustituido.

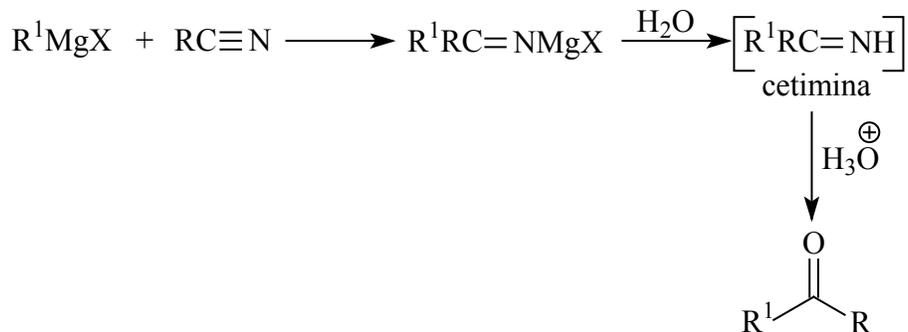


Estos reactivos en tratamiento con dióxido de carbono seguido de una hidrólisis (con ácido diluido) producen ácidos carboxílicos. Alternativamente, se obtienen buenos rendimientos de ácidos carboxílicos por pasar el dióxido de carbono dentro de una solución de Grignard a bajas temperaturas (0 °C).

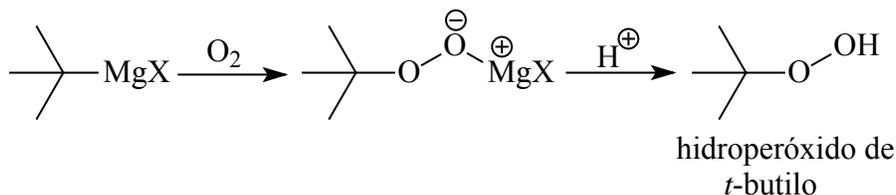


Cuando los reactivos de Grignard reaccionan con nitrilos (cianuros de alquilo), se forman cetonas. Si se utiliza cianuro de hidrógeno (HCN) en lugar de un cianuro de alquilo, se

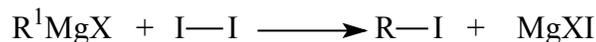
obtiene un aldehído. Este método se utiliza para la preparación de compuestos ceto que son difíciles de preparar por métodos convencionales.



El oxígeno reacciona con los reactivos de Grignard a bajas temperaturas para generar un aducto, el cual con una acidificación produce el correspondiente hidroperóxido.

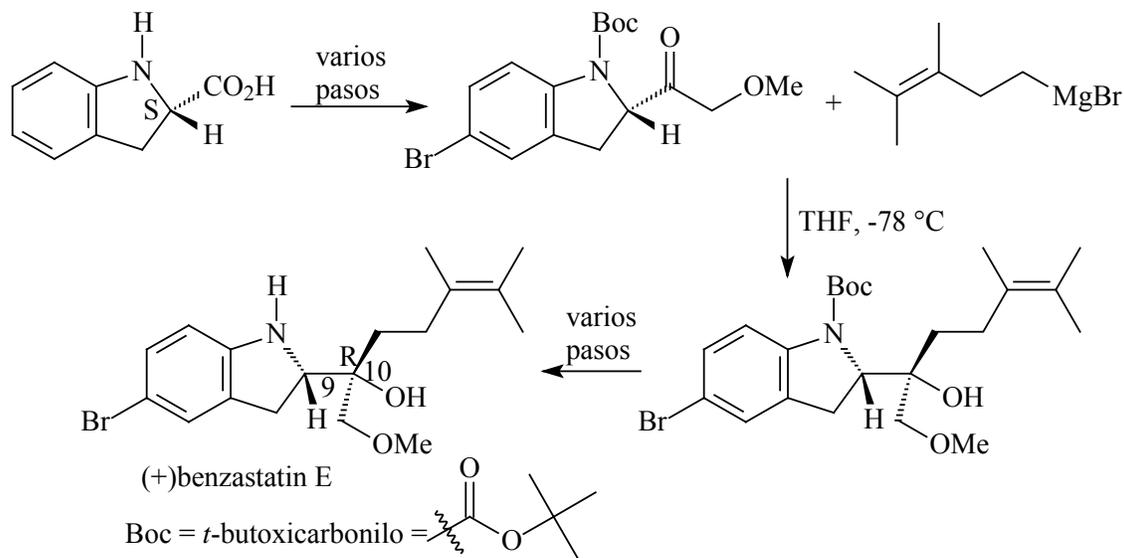


La reacción de los reactivos de Grignard con yodo en acetona producen el correspondiente yoduro de alquilo.



Un ejemplo de este tipo de reacciones a nivel de síntesis se encuentra en la benzastatin E y sus congéneres, los cuales son una familia de alcaloides de indolina extraídos de *Streptomyces nitrosporeus* 30643 en 1997, tienen actividad protectora en células neuronales que se pueden utilizar para prevenir la lesión isquémica cerebral. Benzastatin E es el inhibidor más potente de la toxicidad del glutamato utilizando hibridona neuronal N18-RE-10 entre la familia benzastatin. La síntesis total de (+)-benzastatin E con una estereoquímica (9S, 10R), involucra once pasos partiendo del compuesto ácido (S)(-)-indolita-2-carboxílico comercialmente disponible. La construcción del alcohol terciario se logra con la adición de

bromuro de 3,4-dimetil-3-pentenilmagnesio que es un reactivo de Grignard con la cetona del compuesto 2-acilindolina en THF.<sup>12</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 1300.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 426.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 142.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 188.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 271.
- [6] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 211.
- [7] J. G. A. Zárraga, C. G. Manrique, I. C. G. García, *Química Orgánica: Experimentos con un Enfoque Ecológico*, UNAM Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial, D.F. 2001, p. 227.
- [8] J. F. Garst, M. P. Soriaga, *Coord. Chem. Rev.*, (2004) **248**, 623.
- [9] R. G. Franzén, *Tetrahedron*, (2000) **56**, 685.

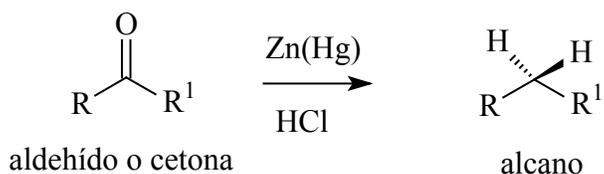
- [10] H. Gradén, N. Kann, *Cur. Org. Chem.*, (2005) **9**, 733.  
[11] T. Itoh, K. Kude, S. Hayase, M. Kawatsura, *Tetrahedron Lett.*, (2007) **48**, 7774.  
[12] N. Toda, M. Ori, K. Takami, K. Tago, H. Kogen, *Org. Lett.*, (2003) **5**, 269.

### Referencias Complementarias

- [13] H. Kryk, G. Hessel, W. Schmitt, N. Tefera, Safety aspects of the process control of Grignard reactions, *Chem. Eng. Sci.*, (2007) **62**, 5198.  
[14] B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, Selective iron-catalyzed cross-coupling reactions of Grignard reagents with enol triflates, acid chlorides, and dichloroarenes, *J. Org. Chem.*, (2004) **69**, 3943.  
[15] O. Golubev, D. Panov, A. Ploom, A. Tuulmets, B. T. Nguyen, Quantitative substituent effects in the Grignard reaction with silanes, *J. Organomet. Chem.*, (2007) **692**, 3700.  
[16] T. Yamazaki, T. Terajima, T. K. Taskasuka, Unusual reactions of Grignard reagents toward fluoroalkylated esters, *Tetrahedron*, (2008) **64**, 2419.  
[17] W. F. Bailey, D. P. Reed, D. R. Clark, G. N. Kapur, Grignard reactions of 4-substituted-2-keto-1,3-dioxanes: highly diastereoselective additions controlled by a remote alkyl group, *Org. Lett.*, (2001) **3**, 1865.

## Reducción de Clemmensen

En la reducción del grupo carbonilo de aldehídos y cetonas, usando como agente reductor una amalgama de zinc-mercurio (zinc tratado con sales de mercurio) en ácido clorhídrico concentrado a temperaturas muy elevadas, a su correspondiente hidrocarburo. Es decir, grupo metilo para aldehídos y metileno para cetonas.



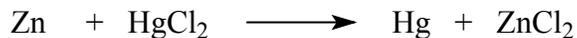
La reducción de Clemmensen se lleva a cabo en medios fuertemente ácidos y es posible usarla para aquellos compuestos que son sensibles a las bases. No obstante, no es un excelente método para compuestos sensibles a los ácidos y de alto peso molecular, para estos casos es mejor la reducción de Wolff-Kishner (ver pág 212). Por esto, en el caso de compuestos de alto peso molecular se ha realizado una modificación en la reducción de Clemmensen, utilizando Zn activado y HCl gaseoso en un disolvente orgánico como éter, anhídrido acético o ácido acético obteniendo buenos resultados.

Esta reacción es favorecida cuando el grupo carbonilo es adyacente a un anillo bencénico, es decir, con cetonas aromáticas y para compuestos que tienen solo un grupo funcional. Con cetonas alifáticas o acíclicas, la reducción con zinc metálico es más efectiva.

Este método no reduce grupos carbonilo de un ácido carboxílico, ni dobles y triples enlaces carbono-carbono.

### Mecanismo de reacción

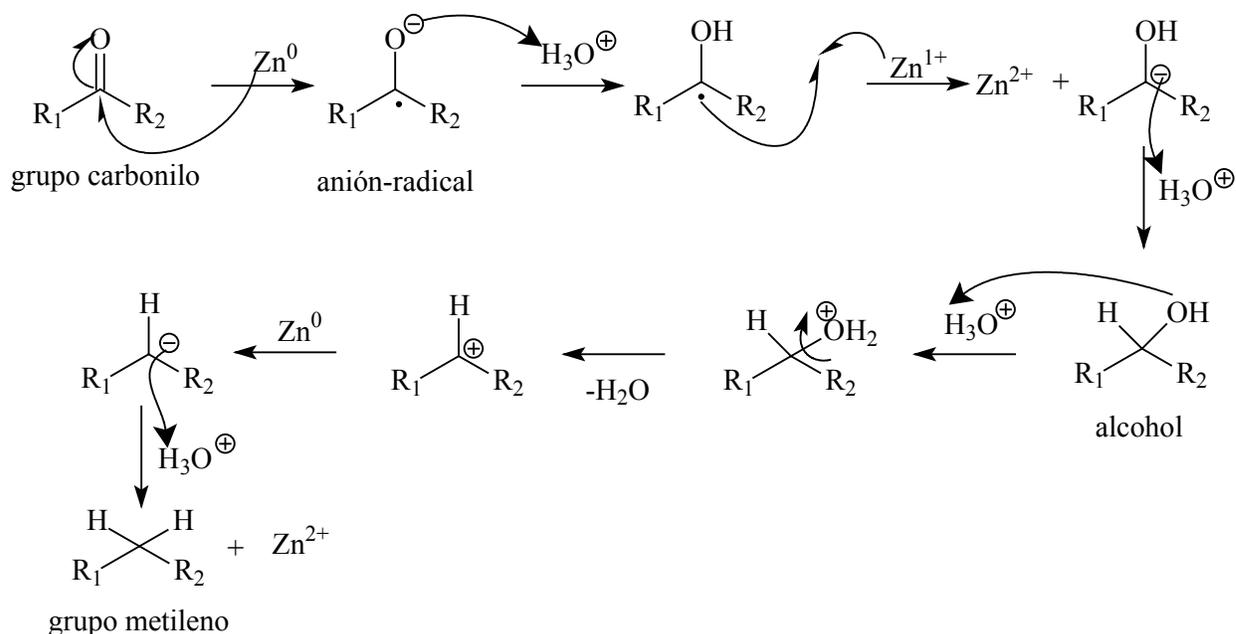
No se ha estudiado ampliamente el mecanismo, pero los conocimientos actuales señalan que comprende la unión del grupo carbonilo sobre la superficie de zinc metálico en donde ocurre la reducción. Para producir la amalgama del agente reductor Zn(Hg), se agita zinc con cloruro de mercurio (II) acuoso, la superficie del metal zinc es recubierto con una película fina de mercurio.



Este procedimiento reacciona más lento con HCl obteniendo zinc elemental, disminuyendo la velocidad de formación de hidrógeno molecular.



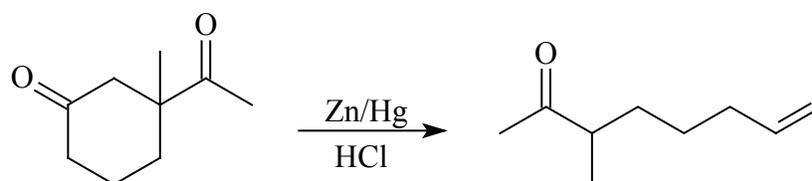
Es una reacción heterogénea que tiene lugar en la superficie del catalizador de Zn. En el mecanismo es probable que ocurra una serie de adiciones de electrones y reacciones de transferencia de protones. Inicialmente un electrón se transfiere del Zn a el grupo carbonilo de la cetona, originando una especie anión-radical que es estabilizado de mejor manera cuando R es un benceno o sus derivados, razón por la cual la reacción funciona mejor con cetonas aromáticas. El átomo de Zn es el que aporta los electrones y por ello es oxidado a  $\text{Zn}^{2+}$  durante el curso de la reacción. Después de una serie de reacciones de transferencia de electrones y protones se forma el correspondiente alcohol que se protona para ser eliminado como agua, dando lugar a un intermediario carbocación estable.



En la reacción se pueden obtener como subproductos las especies organozinc, cloruros de alquilo y pinacol.

### Experimental

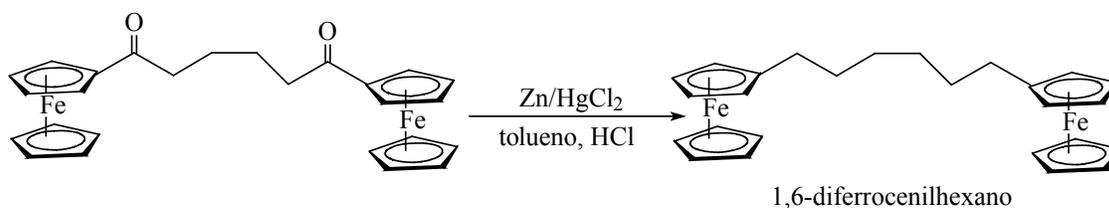
**Síntesis de 3-metil-7-octen-2-ona.** Mezclar 0.50 g (3 mmol) de 3-acetil-3-metilciclohexanona, 2.1 g (32 mmol) de amalgama de zinc, 6.63 mL (32 mmol) de HCl concentrado y 2.8 mL de agua. Someter a reflujo durante 90 min. Se obtiene 0.2 g de aceite que se somete a cromatografía preparativa obteniendo un 45 % del producto.<sup>9</sup>



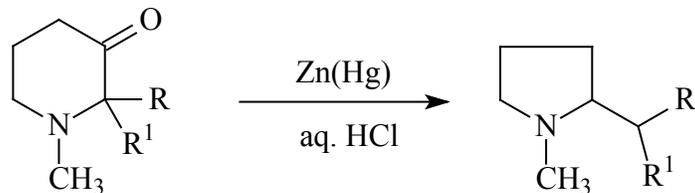
### Aplicaciones

Este método es utilizado en la reducción de cetonas aromáticas, alifáticas y dicetonas a su correspondiente grupo hidrocarburo.

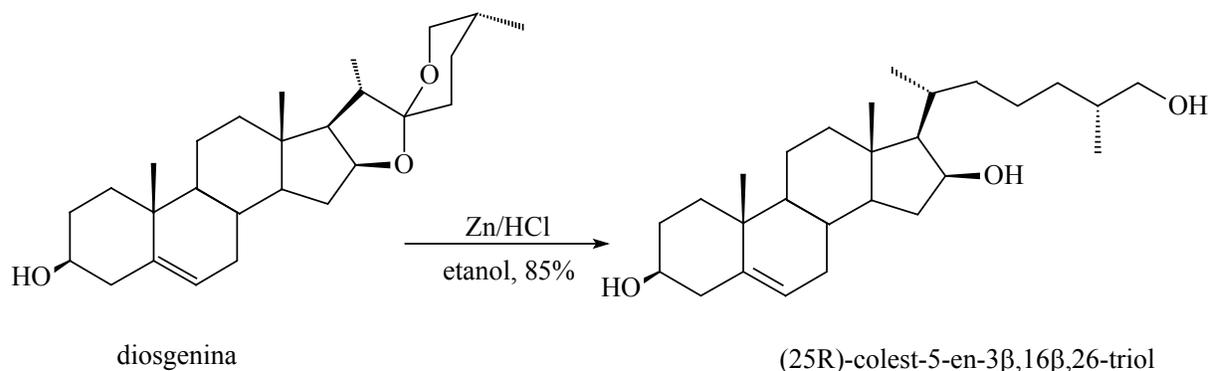
Esta reacción se ha empleado en la síntesis de 1,6-diferrocenilhexano utilizando Zn/HgCl<sub>2</sub>, tolueno, HCl. Los compuestos ferrocenos tienen un uso potencial en sensores químicos y bioquímicos en dispositivos tecnológicos, así como catalizadores rédox activos, imanes moleculares y en monocapas auto-ensambladas.<sup>10</sup>



Además, estas condiciones experimentales, se usan en la síntesis de derivados de pirrolidina partiendo de 3-piperidonas.



En realidad, este método es para la reducción de cetonas, sin embargo se ha empleado para otro tipo de compuestos, un ejemplo es la obtención de (25R)-Colest-5-en-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,26-triol que es un intermediario en la síntesis de (25R)-26-hidroxicolesterol que sirve para regular la homeostasis del colesterol, es un intermediario en la ruta metabólica del colesterol a los ácidos biliares. Es un potente inhibidor de la biosíntesis del colesterol *in vitro*, así como un eficaz inhibidor de la HMG-CoA reductasa. También es un inhibidor en la síntesis de DNA.<sup>11</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1547.
- [2] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren y P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 627.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 62.
- [4] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 299.
- [5] T. N. Sorrell, *Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., University Science Books, Sausalito, 2006, p. 621.
- [6] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry part B: Reactions and Synthesis*, 4<sup>th</sup> ed., Kluwer Academic, New York, 2001, p. 307.

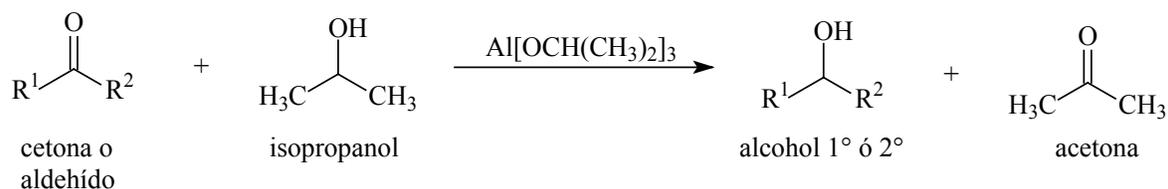
- [7] S. Zhao, H. Jeon, D. Nadkarni, L. M. Sayre, *Tetrahedron*, (2006) **62**, 6361.
- [8] M. Di Vona, V. Rosnati, *J. Org. Chem.*, (1991) **56**, 4269.
- [9] K. E. Bailey, B. R. Davis, *Aust. J. Chem.*, (1995) **48**, 1827.
- [10] C. A. Pugh, M. W. Lufaso, M. Zeller, T. R. Wagner, L. S. Curtin, *J. Organomet. Chem.*, (2006) **691**, 680.
- [11] J. R. Williams, D. Chai, D. Wright, *Steroids*, (2002) **67**, 1041.

### Referencias Complementarias

- [12] L. Alessandrini, P. Ciuffreda, E. Santaniello, G. Terraneo. Clemmensen reduction of diosgenin and kryptogenin: synthesis of [16,16,22,22,23,23-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]- (25R)-26-hydroxycholesterol, *Steroids*, (2004) **69**, 789.
- [13] J. R. Williams, D. Chai, J. D. Bloxton, II, H. Gong, W. R. Solvibile. Synthesis of the aglycone of 26-O-deacetyl pavoninin-5, *Tetrahedron*, (2003) **59**, 3183.
- [14] J. B. Thomas, K. M. Gigstad, S. E. Fix, J. P. Burgess, J. B. Cooper, S. W. Mascarella, B. E. Cantrell, D. M. Zimmerman, F. I. Carroll. A stereoselective synthetic approach to N-alkyl-4β-methyl-5-phenylmorphans, *Tetrahedron Lett.*, (1999) **40**, 403.
- [15] T. Kohara, H. Tanaka, K. Kimura, T. Fujimoto, I. Yamamoto, M. Arita, Synthesis of a Benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]thiophene and Thieno[3,2-*c*]-benzazepine derivatives, *Synthesis*, (2002) 355.
- [16] W. D. Z. Li, Y. Q. Wang, A novel and efficient total synthesis of cephalotaxine, *Org. Lett.*, (2003) **5**, 2931.

## Reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley

La reducción de aldehídos y cetonas a su correspondiente alcohol utilizando alcóxido aluminico (isopropóxido aluminico) en isopropanol como disolvente se llama reducción Meerwein-Ponndorf-Verley. En la reacción el grupo aldehído se reduce a un alcohol primario en tanto que el grupo cetona a un alcohol secundario. Esta reducción es reversible, y la reacción inversa se conoce como oxidación Oppenauer (ver pág. 96).



En la cetona los grupos  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  pueden ser grupos alquilo, arilo o alqueno y para los aldehídos  $\text{R}_1$  debe ser un hidrógeno y  $\text{R}_2$  igual que para las cetonas.

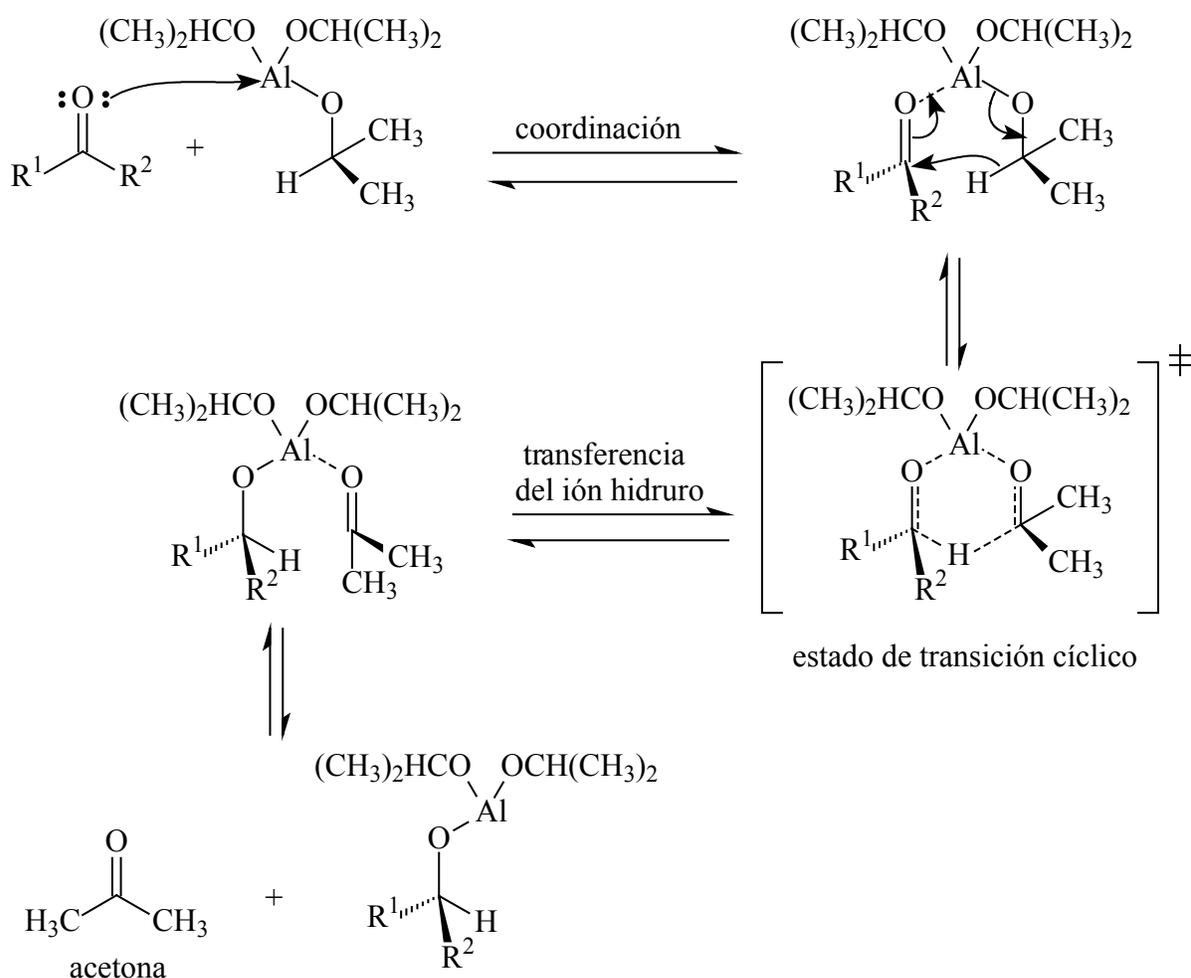
En este método reaccionan más rápido los aldehídos que las cetonas debido al menor impedimento estérico que puedan presentar, ocasionando que la reducción sea más rápida.

Para incrementar la velocidad de reducción en reacciones lentas, el alcohol empleado como disolvente se puede mezclar con otros disolventes de elevado punto de ebullición, como tolueno o xileno, así como incrementar la cantidad del agente reductor (alcóxido aluminico). Además los rendimientos se mejoran significativamente por la adición de ácidos próticos como TFA (ácido trifluoroacético), HCl ó ácido propiónico. Actualmente con el uso de microondas. Recientemente se ha observado que el uso de microondas como fuente de activación acelera la reacción.

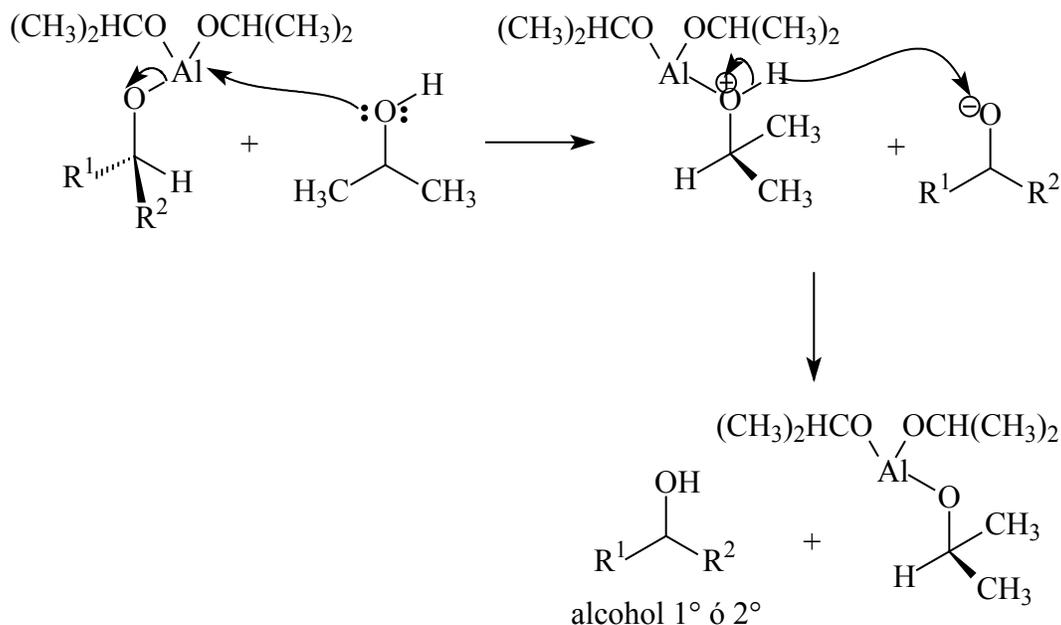
El alcóxido de aluminio es utilizado por ser lo suficientemente soluble en disolventes orgánicos y alcoholes, además por su transformación en acetona como producto de oxidación que es continuamente eliminado de la mezcla de reacción por destilación debido a su bajo punto de ebullición, permitiendo que el equilibrio de la reacción se desplace hacia la formación de los productos. Sin embargo, adicionar un exceso de isopropanol también desplaza el equilibrio de la reacción hacia la derecha por el principio de Le Chatelier.

La reacción es altamente selectiva cuando se realiza en condiciones suaves. Específicamente este agente reductor, reduce el grupo carbonilo sin afectar dobles o triples enlaces, así como grupos nitro o los grupos reducibles presentes en el compuesto. Esto incluye acetales, de modo que uno de los dos grupos carbonilo en una molécula pueda ser específicamente reducido si el otro se convierte primero en un acetal. Los compuestos β-cetoésteres, β-dicetonas y otras cetonas o aldehídos con un contenido relativamente alto de enol no sufren esta reacción, debido a la formación de un complejo quelato β-enolato estable con el metal alcóxido y porque en ocasiones estos compuestos no tienen hidrógenos enolizables en la posición α.

### Mecanismo de reacción



La reacción procede mediante la coordinación entre el oxígeno del grupo carbonilo y el aluminio, aumentando el carácter polar del grupo carbonilo que facilita la transferencia intramolecular del ión hidruro del carbono carbinol hacia el carbono carbonilo. De este modo, la reacción implica un estado de transición cíclico de seis miembros, lo que simultáneamente reduce la molécula del compuesto carbonilo y oxida el grupo isopropóxido de aluminio produciendo acetona la cual es removida de la mezcla de reacción por destilación.

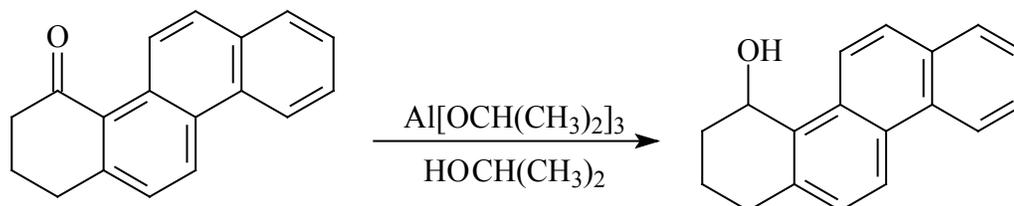


El producto final de la reacción es el alcohol correspondiente, el cual es obtenido de la mezcla después de una acidificación, es decir, el intermediario del alcóxido aluminico obtenido, probablemente reacciona con el disolvente isopropanol para regenerar el isopropóxido aluminico y generar el alcohol correspondiente. De este modo, uno de los hidrógenos de transferencia proviene del reactivo aluminico y el otro del disolvente.

## Experimental

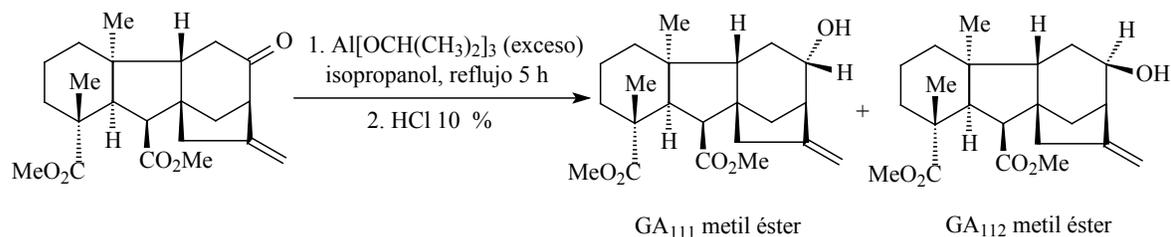
**Síntesis de 4-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrocriseno.** Mezclar 2.75 g (11 mmol) de 4-Ceto-1,2,3,4-tetrahidrocriseno y 8.2 g (40 mmol) de isopropóxido aluminico en 25 mL de tolueno. Colocar la mezcla en reflujo durante una hora. Después enfriar, añadir 25 mL de

isopropanol y destilar (para eliminar la acetona formada) manteniendo el volumen constante con la adición de isopropanol. Después de destilar toda la acetona, la solución se acidifica con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 10 %. Finalmente la solución de tolueno se evapora para producir 2.1 g (8.47 mmol) de producto.<sup>5</sup>



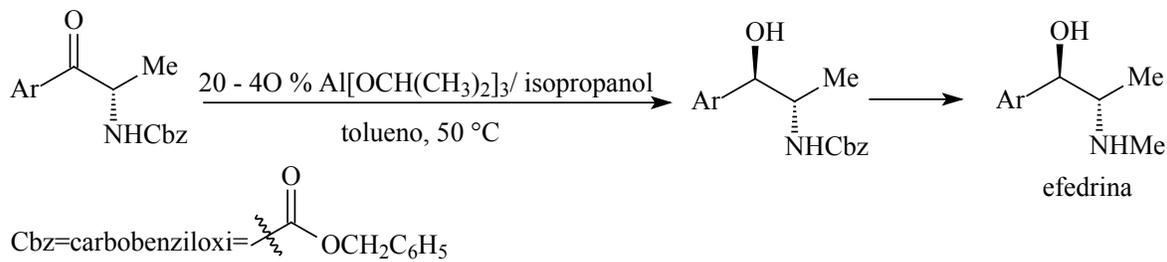
### Aplicaciones

Las giberelinas (GAs) son hormonas del crecimiento que estimulan la elongación de los tallos, germinación de semillas, síntesis de enzimas, inducen la partenocarpia, reemplaza la necesidad de horas frío (vernalización) para inducir la floración en algunas especies, inducción de floración en plantas de día largo cultivadas en época no apropiada, detienen el envejecimiento en hojas y frutos cítricos. La síntesis total de  $\text{GA}_{111}$  y  $\text{GA}_{112}$  metil ésteres es altamente estereoselectiva usando la combinación de una reacción de cicloalquilación catalizada con paladio y la demanda inversa de electrones de una cicloadición de Diels-Alder. El paso final de la síntesis es la reducción de la cetona cíclica hasta obtener diastereoisómeros del correspondiente alcohol secundario. Sin embargo, la reducción del grupo carbonilo da  $\text{GA}_{112}$  metil éster de manera estereoselectiva.<sup>7</sup>



La efedrina es una amina simpaticomimética que se usa en conjunto con otras sustancias como estimulante del sistema nervioso central (SNC). Para la síntesis de compuestos

análogos de efedrina la reducción es un excelente método por su alta selectividad y diastereoselectividad y para la protección de  $\alpha$ -amino cetonas aromáticas con carbobenciloxi (Cbz) que posteriormente es reducido con  $\text{LiAlH}_4$ . Los compuestos análogos son ampliamente usados como auxiliares y agentes de resolución helicidad así como también tienen importancia en el control de peso y en el tratamiento de la obesidad.<sup>8</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1199.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 510.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 199.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 280.
- [5] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 251.
- [6] C. F. Graauw, J. A. Peters, H. Bekkum, J. Huskens, *Synthesis*, (1994) **10**, 1007.
- [7] M. Toyota, T. Odashima, T. Wada, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.*, (2000) **122**, 9036.
- [8] J. Yin, M. A. Huffman, K. M. Conrad, J D. Armstrong, *J. Org. Chem.*, (2006) **71**, 840.

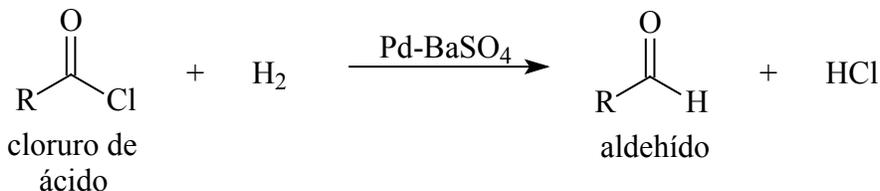
## Referencias Complementarias

- [9] Y. Zhu, S. Liu, S. Jaenicke, G. Chuah. Zirconia catalysts in Meerwein-Ponndorf-Verley reduction of citral, *Catal. Today*, (2004) **97**, 249.

- [10] R. Cohen, C. R. Graves, S. T. Nguyen, Jan M. L. Martin, M. A. Ratner. The Mechanism of aluminum-catalyzed Meerwein-Schmidt-Ponndorf-Verley Reduction of carbonyls to alcohols, *J. Am. Chem. Soc.*, (2004) **126**, 14796.
- [11] H. C. Onar, B. Hasdemir, A. Yusufoglu. Asymmetric Meerwein–Ponndorf–Verley reduction of long chain keto alkanolic acid methyl esters, *J. Serb. Chem. Soc.*, (2007) **72**, 421.
- [12] S. A. Lermontov, S. V. Shkavrov, N. V. Kuryleva. Uncatalyzed Meerwein–Ponndorf–Verley reduction of trifluoromethyl carbonyl compounds by high-temperature secondary alcohols, *J. Fluorine Chem.*, (2003) **121**, 223.
- [13] C. R. Graves, E. J. Campbell, S. T. Nguyen. Aluminum-based catalysts for the asymmetric Meerwein–Schmidt–Ponndorf–Verley–Oppenauer (MSPVO) reaction manifold, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2005) **16**, 3460.
- [14] Y. C. Liu, B. T. Ko, B. H. Huang, C. C. Lin. Reduction of aldehydes and ketones catalyzed by a novel aluminum alkoxide: mechanistic studies of Meerwein-Ponndorf-Verley reaction, *Organometallics*, (2002) **21**, 2066.
- [15] N. Aremo, T. Hase. Novel 1,3-diol monoethers by a triple tandem aldolization/etherification/Meerwein–Ponndorf–Verley reduction of aliphatic aldehydes *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 3637.

## Reducción de Rosenmund

La reducción selectiva de cloruros de ácido por medio de una hidrogenación catalítica con un catalizador metálico envenenado para dar aldehídos, es conocida como Reducción de Rosenmund.



El haluro de acilo se hidrogena en presencia de un catalizador como paladio o platino depositado en sulfato de bario como soporte. El paladio debe ser menos activo con el fin de evitar una mayor reducción del aldehído hacia el correspondiente alcohol. Por lo tanto, se adiciona xileno en ebullición como regulador o veneno del catalizador para moderar la efectividad del catalizador y con ello, inhibir la reducción subsecuente del aldehído como producto. Por otro lado, la reacción también se puede desactivar parcialmente por adición de piridina y cobre, tiofeno, tiourea, aminas (etildiisopropilamina), acetatos (acetato de sodio), quinoleína con azufre y 2,6-dimetilpiridina como un catalizador. Además, con el fin de evitar una mayor reducción, la reacción se lleva a cabo a bajas temperaturas.

Sin embargo, en algunos sustratos alifáticos y aromáticos la adición de un regulador no es siempre necesaria. El principal inconveniente del método es la facilidad con la que se reducen los aldehídos.

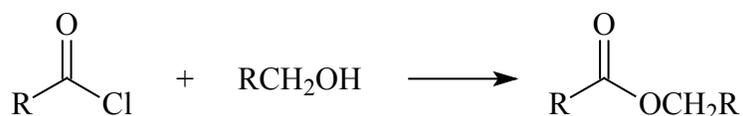
Este tipo de reducción selectiva es posible porque los haluros de acilo son en general más reactivos que los aldehídos que son el producto. Se utiliza para la síntesis de aldehídos aromáticos y heterocíclicos. Es aplicable para cloruros de acilo con algún grupo nitro, halógeno o éster presentes en la molécula del sustrato.

Es conveniente comentar que también ha sido factible realizar la reducción de Rosenmund con el uso de Pd/SiO<sub>2</sub> como catalizador por el método sol-gel para la síntesis de aldehídos aromáticos y alifáticos a partir de cloruros de acilo.

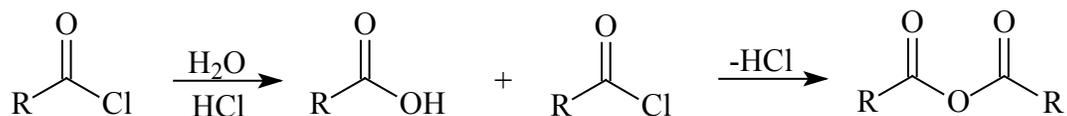
En la reducción de Rosenmund se pueden observar una serie de reacciones consecutivas debido a la ineficiente desactivación del catalizador, como es el caso de la reducción del aldehído hasta alcohol, o incluso al correspondiente hidrocarburo.



La reacción del cloruro de ácido con alcohol conduce a la formación de un éster.



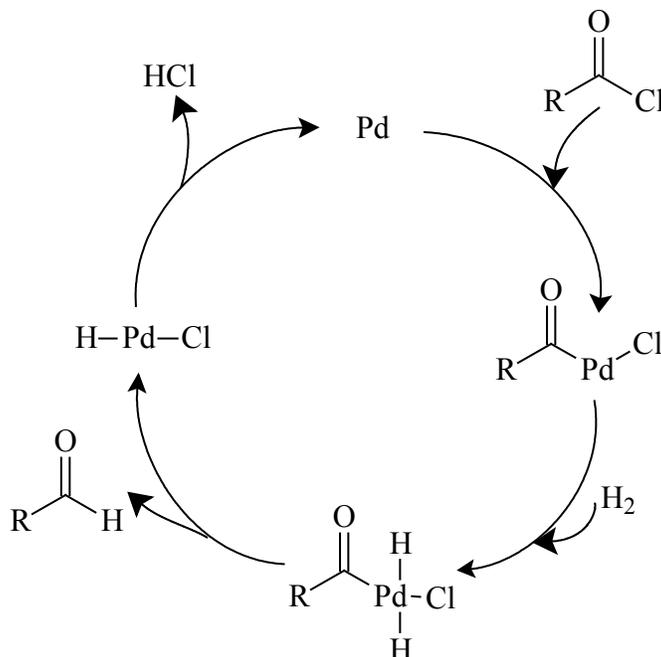
Además, si existen pequeñas cantidades de agua dará lugar a una hidrólisis parcial del cloruro de ácido para dar un ácido carboxílico, el cual posteriormente reacciona con el cloruro de acilo para formar un anhídrido carboxílico.



### Mecanismo de reacción

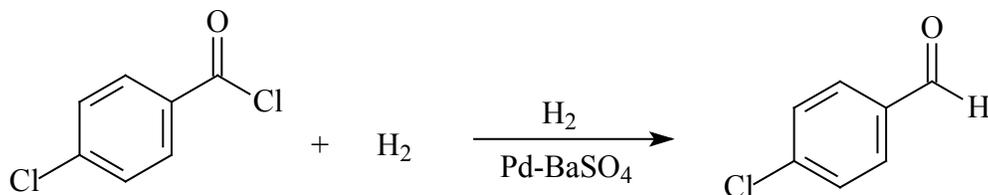
El mecanismo ocurre a través de un ciclo que implica la inserción de paladio en el enlace carbono-halógeno para formar una especie acil-paladio, la cual a continuación realiza la activación del hidrógeno para dar lugar a un intermediario tetraédrico en el que se efectúa una reacción de eliminación-reductiva liberando una molécula de aldehído, es decir el producto de reducción, finalmente el complejo HPdCl libera HCl regenerando el catalizador paladio que nuevamente entra en la reacción.

El cloruro de hidrógeno se elimina al agregar una base en la mezcla de reacción con la finalidad de obtener mejores rendimientos (alrededor del 90%).



### Experimental

**Síntesis de *p*-Clorobenzaldehído:** A una suspensión bien agitada de 5 % de Pd soportado sobre BaSO<sub>4</sub> (5 g) en 750 mL de benceno conteniendo 2,4-dimetilpiridina (16.05 g) y burbujeada con H<sub>2</sub>, se le agrega una solución de cloruro de *p*-clorobenzoilo (43.75 g) en 250 mL de benceno. Después de 2 h. El catalizador se separa por filtración, la solución se concentra y el sólido se recrystaliza con Et<sub>2</sub>O-éter de petróleo para dar 20.4 g (150 mmol) de producto.<sup>3</sup>

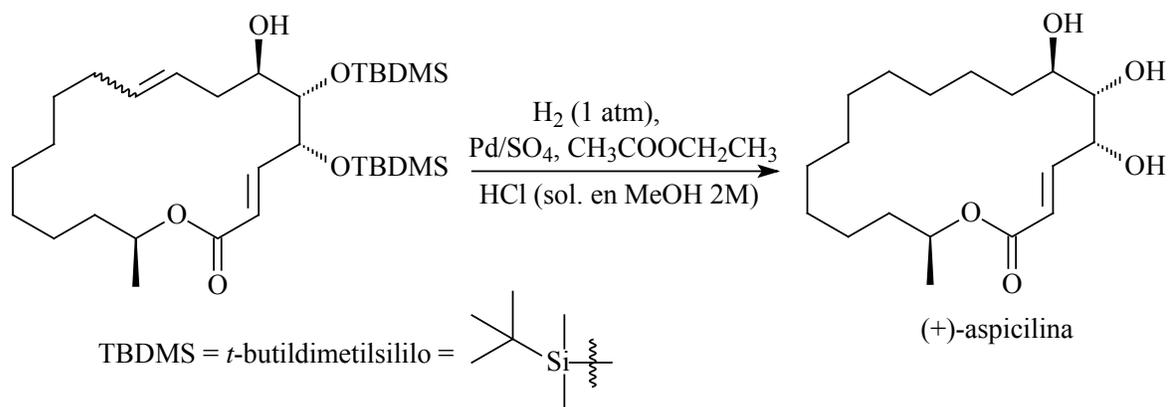


### Aplicaciones

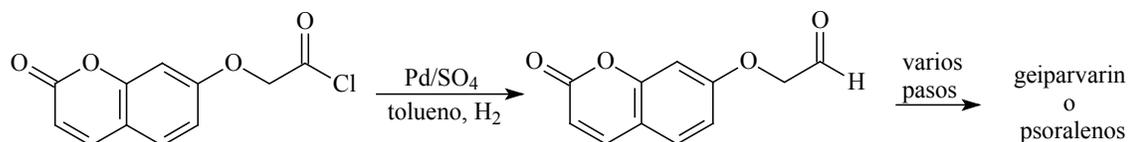
La reducción de Rosenmund se aplica para la conversión de un ácido carboxílico en el correspondiente aldehído a través de cloruros de ácido. Alternativamente, un ácido

carboxílico puede reducirse con hidruro de litio y aluminio en alcohol, que a su vez puede oxidarse al aldehído.

La lactona microcíclica (+)-aspicilina es un sólido cristalino de un líquen de la familia de *Lecanoraceae*, el cual a través de varios estudios no se observaron propiedades biológicas, sin embargo se considera un reto para la síntesis contemporánea de los productos naturales con varios centros asimétricos al obtener macrocíclicos de 18 miembros.<sup>8</sup>

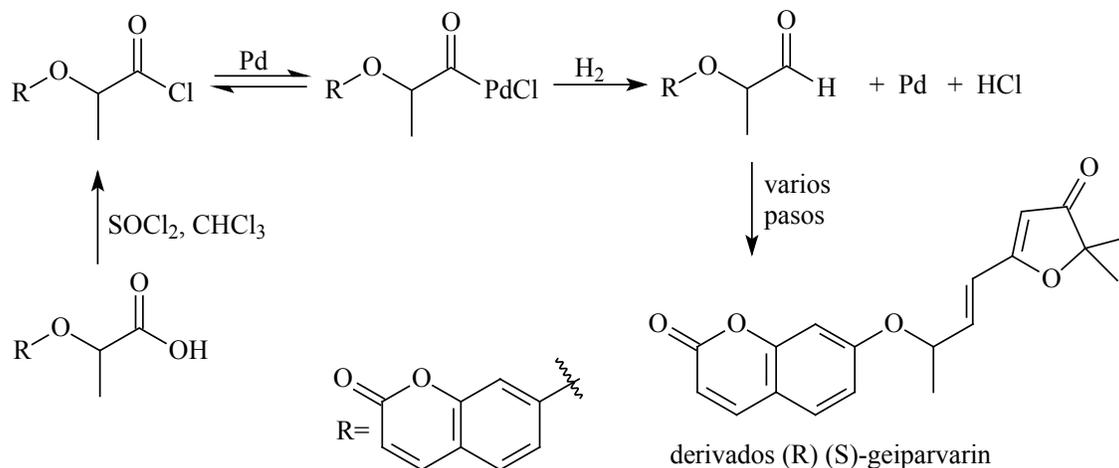


La síntesis de cumariniloxialdehídos a partir de hidroxycumarinas, representan una gran importancia ya que son intermediarios claves en la síntesis de productos naturales tales como geiparvarin y psoralenos. La reducción de Rosenmund se utiliza dentro de la metodología sintética para la preparación de 7(2-oxoetoxi)cumarina que es intermediario clave para la síntesis de geiparvarin y psoralenos.<sup>9</sup>



Una nueva ruta para la síntesis de 2-cumariniloxipropanales enantiopuros hace uso de la reducción de Rosenmund del Cloruro (R) o (S)-2-cumariniloxipropanoil para obtener con excelentes rendimientos el correspondiente 2-cumariniloxipropanal. El cual, posteriormente sufre una condensación aldólica con 3(2H)-furanonas, seguido por una deshidratación, que

conduce hacia nuevos análogos enantiopuros de geiparvarin que son investigados como compuestos promotores antitumorales.<sup>10</sup>



## Referencias

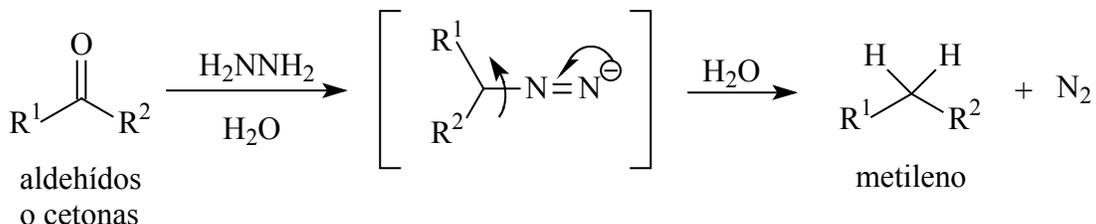
- [1] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 372.
- [2] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 244.
- [3] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 325.
- [4] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed. Springer, Berlin, 2006, p. 509.
- [5] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 623.
- [6] S. Tanaka, F. Mizukamia, S. Niwa, M. Toba, G. Tasi, K. Kunimori, *Appl. Catal. A: General*, (2002) **229**, 175.
- [7] W. F. Maier, S. J. Chettle, R. S. Rai, G. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.*, (1986) **108**, 2608.
- [8] M. G. Banwell, K. J. McRae, *Org. Lett.*, (2000) **2**, 3583.
- [9] S. Chimichi, M. Boccalini, B. Cosimelli. *Tetrahedron*, (2002) **58**, 4851.
- [10] S. Chimichi, M. Boccalini, G. Cravotto, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.*, (2006) **47**, 2405.

### Referencias Complementarias

- [11] M. O. Duffey, A. LeTiran, J. P. Morken, Enantioselective total synthesis of borrelidin, *J. Am. Chem. Soc.*, (2003) **125**, 1458.
- [12] V. G. Yadav, S. B. Chandalia, Synthesis of aldehydes by Rosenmund reduction, *Org. Proc. Res. Dev.*, (1997) **1**, 226.
- [13] K. H. Chandnani, S. B. Chandalia, Synthesis of m-phenoxybenzaldehyde starting from chlorobenzene and m-cresol: Some aspects of process development, *Org. Proc. Res. Dev.*, (1999) **3**, 416.
- [14] T. A. Hunt, A. F. Parsons, R. Pratt, A diastereoselective radical cyclization approach to substituted quinuclidines, *J. Org. Chem.*, (2006) **71**, 3656.
- [15] C. B. Nielsen, M. Johnsen, J. Arnbjerg, M. Pittelkow, S. P. McIlroy, P. R. Ogilby, M. Jrgensen, Synthesis and characterization of water-soluble phenylene-vinylene-based singlet oxygen sensitizers for two-photon excitation, *J. Org. Chem.*, (2005) **70**, 7065.

## Reducción de Wolff-Kishner

Es la reacción en la que ocurre la reducción del grupo carbonilo de aldehídos y cetonas con hidrato de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ ) e hidróxido de sodio o potasio, a temperaturas elevadas, a su correspondiente grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ).



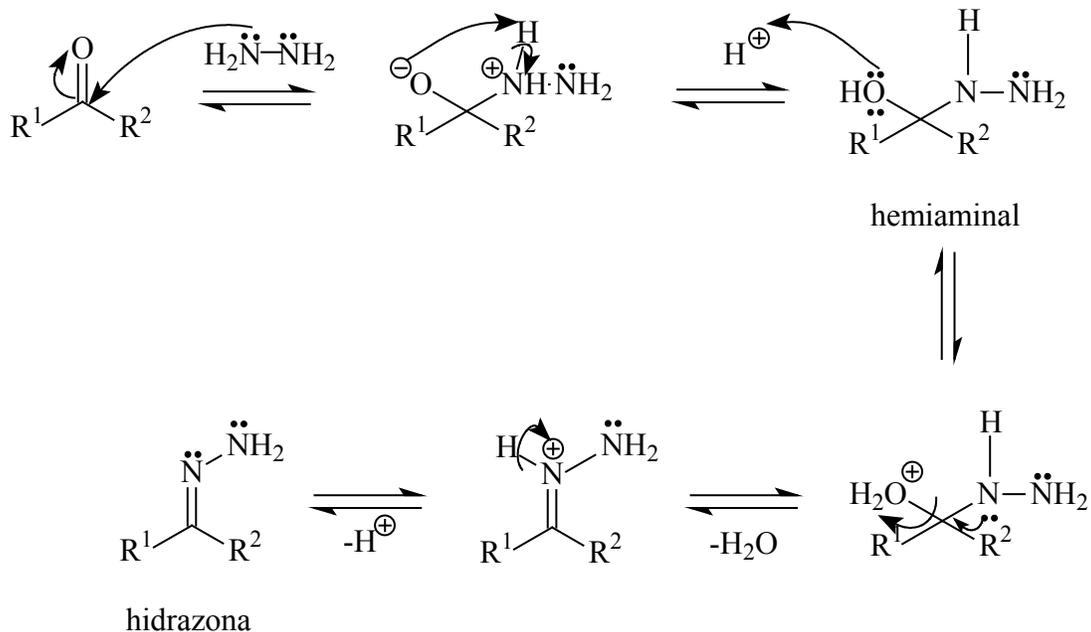
La modificación de Huang-Minlon a esta reacción es que puede llevarse a cabo a temperaturas menores utilizando un disolvente prótico de elevado punto de ebullición, como el etilenglicol, dietilenglicol y trietilenglicol durante varias horas a reflujo. Por otro lado, la reducción se puede lograr a temperaturas ambiente si se usa sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente y *t*-butóxido de potasio como base.

Con frecuencia la reducción de Wolff-Kishner se usa para compuestos que son sensibles a ácidos por lo que tiene lugar en soluciones muy básicas. Este método no reduce grupos carbonilo de un ácido carboxílico, ni el doble y triple enlace carbono-carbono.

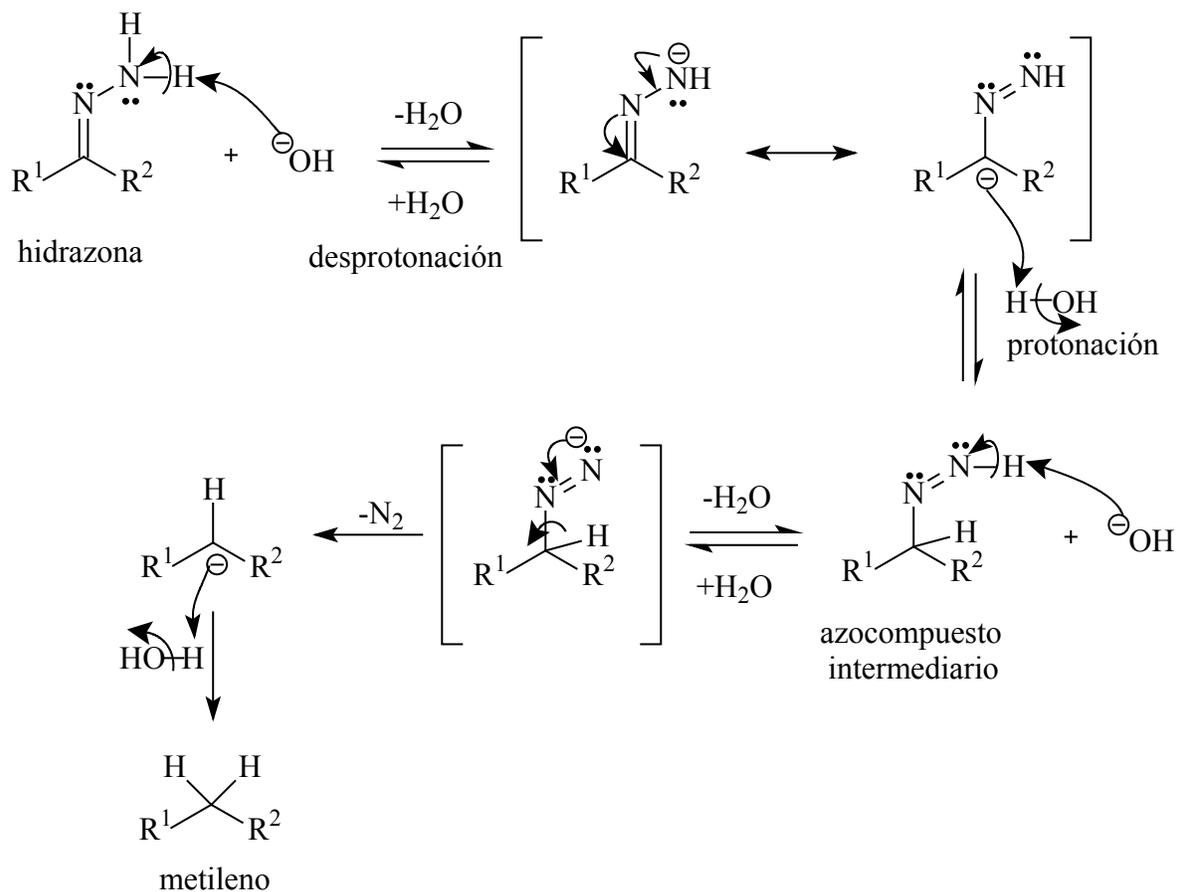
La reacción funciona bien tanto con cetonas aromáticas como alifáticas, y ha sido aplicada en semicarbazonas de aldehídos y cetonas. Se utiliza en la preparación de alquibencenos puros

### Mecanismo de reacción

La primera etapa, es el ataque rápido y reversible de la hidrazina al grupo carbonilo de la cetona para formar un intermediario hemiaminal (análogo a un hemiacetal pero con nitrógeno), el cual enseguida elimina una molécula de agua para formar la hidrazona.



La segunda etapa es una secuencia de equilibrios de protonación-desprotonación catalizados por base en donde se realiza la eliminación de nitrógeno.

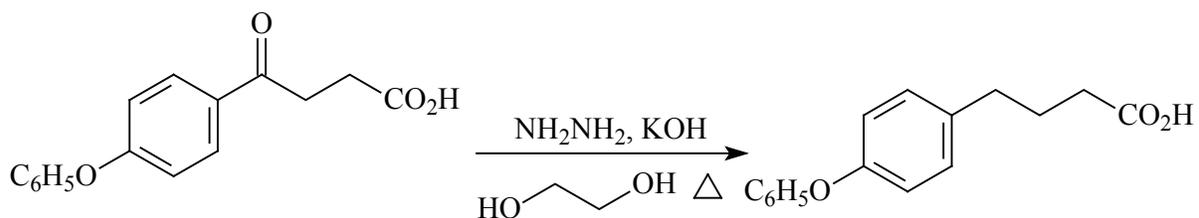


La base sustrae primero un protón débilmente ácido de la hidrazona produciendo un anión de hidrazona estabilizado por resonancia. La protonación puede ocurrir sobre el nitrógeno, regenerando el material de partida, o bien sobre el carbono, generándose un azocompuesto como intermediario. Enseguida la base sustrae otro protón del nitrógeno dando lugar a un nuevo anión. La alta estabilidad termodinámica de N<sub>2</sub> dirige de forma irreversible la eliminación de nitrógeno gaseoso. El anión alquilo (una base muy fuerte) formado durante esta etapa se protona rápidamente para dar el producto alcano.

En el primer paso, la mezcla se calienta a menores temperaturas (110 a 130 °C), lo cual forma la hidrazona del compuesto carbonílico; se incrementa el rendimiento de la hidrazona al eliminar el agua por destilación a medida que se forma. En el segundo paso los reactivos se calientan a 200 °C para descomponer la hidrazona, lo que resulta en la formación del compuesto metilénico y del gas nitrógeno correspondiente. En este método en particular se llevan a cabo ambas reacciones en el mismo recipiente de reacción, y no se aísla o purifica la hidrazona intermediaria.

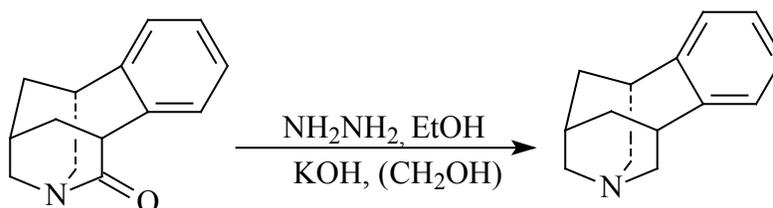
### Experimental

**Síntesis de ácido  $\gamma$ -(p-fenoxifenil)butírico:** Colocar una mezcla de 500 g (1850 mmol) de  $\gamma$ -(p-fenoxibenzoil)propiónico, 350 g (6250 mmol) de KOH, 250 mL de hidrato de hidrazina al 85 % y 2500 mL de di o trietilenglicol a reflujo durante 2 horas a una temperatura de 195 °C con agitación continua. El reflujo se mantiene por 4 horas, la mezcla se enfría y se diluye con 2500 mL de H<sub>2</sub>O y adicionar lentamente 1500 mL de HCl 6 N. Filtrar y secar para obtener 451 g (1761 mmol) del producto.<sup>6</sup>

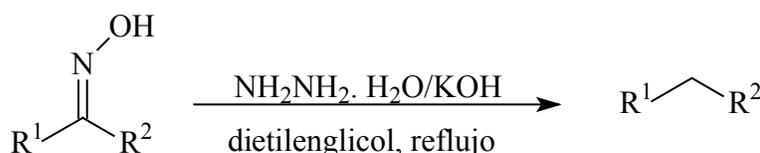


## Aplicaciones

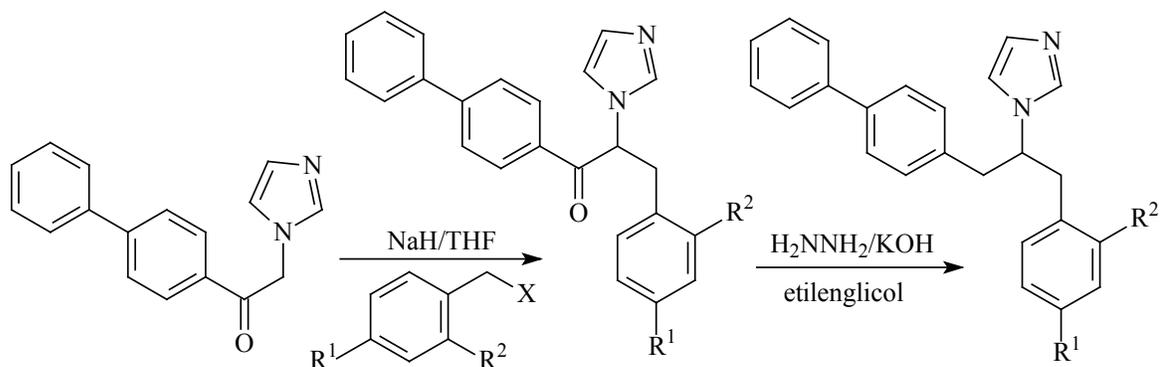
Los derivados de adamantano sustituidos con grupos amino y carboxilatos han demostrado ser importantes en la química de los medicamentos, por lo tanto, se buscan variaciones de aza-adamantano como nuevos ligandos receptores nicotínicos que son canales iónicos colinérgicos, es decir, que son capaces de responder al mediador químico acetilcolina como neurotransmisor. Un ejemplo es la síntesis de 4,5-benzo-1-azatriciclo[4.3.1.1]undecano a partir de derivados de benzo-1-aza-adamantano.<sup>9</sup>



Esta reacción se utiliza en la desoximación reductiva de aril, diaril y aralquinoximas en su respectivo derivado metil o metileno con excelentes rendimientos.<sup>10</sup>



Los compuestos 3-aryl-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2-(1H-imidazol-1-il)propano son derivados de N-arylmetil-N[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-1H-imidazol-1-amino, son una clase de agentes antifúngicos, es decir, tienen actividad antimicrobiana ante varios hongos patógenos como *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, dermatophytes (*Tricophyton verrucosum*, *Tricophyton rubrum*, *Microsporum gypseum*) y algunos mohos (*Aspergillus fumigatus*) responsables de enfermedades en humanos.<sup>11</sup>



## Referencias

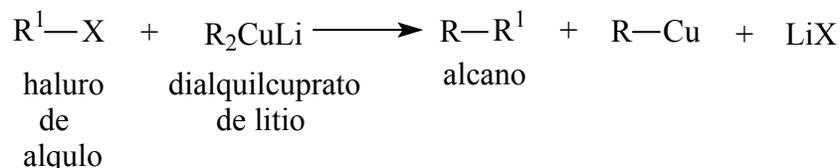
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1547.
- [2] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 627.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 303.
- [4] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 392.
- [5] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry part B: Reactions and Synthesis*, 4<sup>th</sup> ed., Kluwer Academic, New York, 2001, p. 307.
- [6] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., Pergamon, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 22, New York, 2002, p. 413.
- [7] T. N. Sorrell, *Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., University Science Books, Sausalito, 2006, p. 674.
- [8] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Química Orgánica: Estructura y Función*, Ediciones Omega, Barcelona, 2000, p. 756.
- [9] C. G. Bashore, I. J. Samardjiev, J. Bordner, and J. W. Coe, *J. Am. Chem. Soc.*, (2003) **125**, 3268.
- [10] H. M. Nanjundaswamy, M. A. Pasha, *Synth. Commun.*, (2006) **36**, 2183.
- [11] S. Castellano, G. Stefancich, A. Chillotti, G. Poni, *II Farmaco*, (2003) **58**, 563.

**Referencias Complementarias**

- [12] M. E. Furrow, A. G. Myers. Practical procedures for the preparation of N-*tert*-butyldimethylsilylhydrazones and their use in modified Wolff-Kishner reductions and in the synthesis of vinyl halides and gem-dihalides, *J. Am. Chem. Soc.*, (2004) **126**, 5436.
- [13] C. Srinivasan. Wolff-Kishner reduction type method for multi-walled carbon nanotubes, *Curr. Sci.*, (2006) **90**, 14.
- [14] N. Dwivedi, N. Tewari, V. K. Tiwari, V. Chaturvedi, Y. K. Manju, A. Srivastava, A. Giakwad, S. Sinha, R. P. Tripathia, An efficient synthesis of aryloxyphenyl cyclopropyl methanones: a new class of anti-mycobacterial agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2005) **15**, 4526.
- [15] W. Wang, B. Poudel, D. Z. Wang, Z. F. Ren. Synthesis of multiwalled carbon nanotubes through a modified Wolff-Kishner reduction process, *J. Am. Chem. Soc.*, (2005) **127**, 18018.
- [16] Z. Szendi, P. Forgó, G. Tasi, Z. Böcskei, L. Nyerges, F. Sweet. 1,5-Hydride shift in Wolff-Kishner reduction of (20*R*)-3 $\beta$ ,20,26-trihydroxy-27-norcholest-5-en-22-one: synthetic, quantum chemical, and NMR studies, *Steroids*, (2002) **67**, 31.
- [17] K. N. Prokhorevich, O. G. Kulinkovich. The synthesis of the insect pheromone (2*S*,3*R*,7*R*)-3,7-dimethyltridec-2-yl acetate from racemic 3,4-dimethyl- $\gamma$ -butyrolactone by diastereoselective chiral resolution, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2006) **17**, 2976.

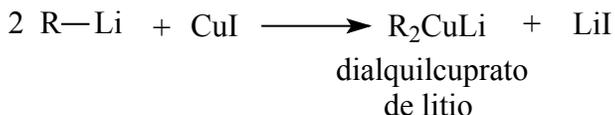
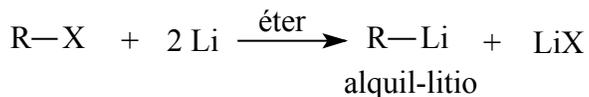
## Síntesis de Corey-House

La reacción de acoplamiento de haluros de alquilo con diorganocupratos (dialquilcuprato de litio o cuprodialquil-litio) generan alcanos simétricos y asimétricos, y se conoce como síntesis de Corey-House o reacción de Corey-House-Posner-Whitesides.

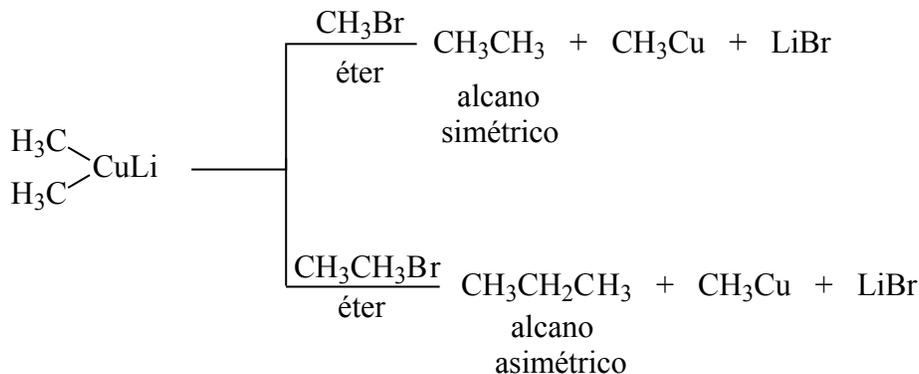


El sustituyente  $R^1$  del haluro de alquilo puede ser el grupo metilo, arilo, vinilo, alquilo primarios o secundarios y X puede ser Cl, Br y I. En tanto que el sustituyente R del compuesto diorganocuprato puede ser el grupo metilo, primario, secundario o terciario.

Los compuestos dialquilcupratos de litio, mejor conocidos como reactivos de Gilman, son preparados por medio de dos reacciones. La primera reacción ocurre entre un haluro de alquilo primario, secundario o terciario con dos equivalentes de litio metálico en un disolvente inerte (éter seco) o THF para generar un compuesto alquil-litio, el cual con dos equivalentes reacciona con yoduro cuproso (CuI) en una segunda reacción.

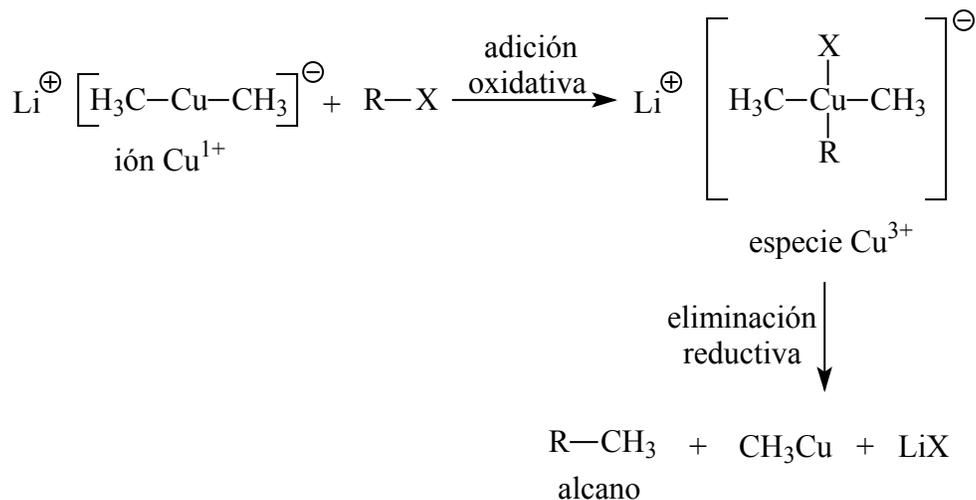


En el acoplamiento el grupo R y  $R^1$  pueden grupos alquilo iguales o diferentes. El dimetil cuprato de litio se utiliza para preparar etano (alcano simétrico) o propano (alcano asimétrico).

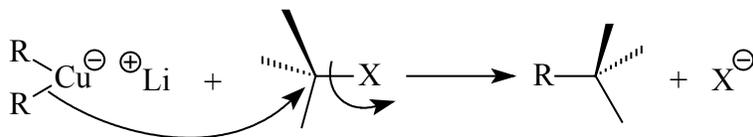


### Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción consiste inicialmente en una reacción de adición oxidativa donde se rompe el enlace R-X para formar los enlaces Cu-R y Cu-X. Como el grupo alquilo y el anión son más electronegativos que el metal, ganan formalmente los cuatro electrones para formar los nuevos enlaces por lo que el número de oxidación del átomo metálico que es  $\text{Cu}^{1+}$  del dimetilcuprato de litio cambia al generar una especie organohalógeno a cobre<sup>3+</sup>. Posteriormente, ocurre una reacción de eliminación reductiva en el complejo cobre<sup>3+</sup> entre el grupo R y uno de los metilos sustituyentes generan el producto.

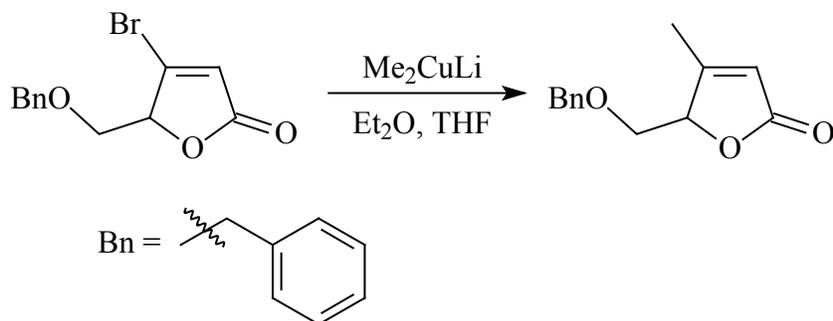


También, se ha propuesto que se puede llevar a cabo por medio de una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$ , pero este mecanismo no es adecuado para haluros de arilo y vinilo.



## Experimental

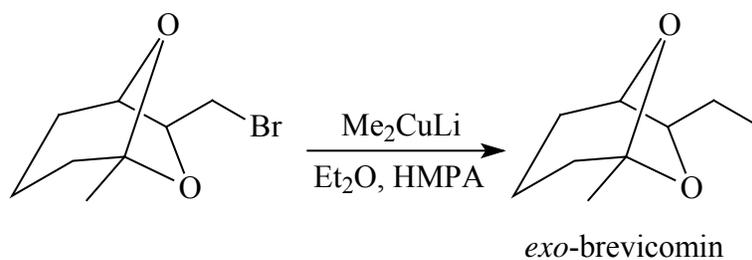
**Síntesis de  $\beta$ -metil-butenolida:** Añadir una solución de metil-litio (3.20 mL de  $\text{CH}_3\text{Li}$  1.7 M en éter) gota a gota y con agitación en una atmósfera de nitrógeno, a una solución preparada por 0.8 g (4 mmol) de  $\text{CuBr}\cdot\text{S}(\text{CH}_3)_2$  por cada 5 mL de  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$  y éter anhidro a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , hasta observar ligeramente la formación de un precipitado amarillo de  $\text{CH}_3\text{Cu}$  el cual debe quedar totalmente disuelto. La solución incolora resultante, se enfría hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , y añadir gota a gota una solución de 0.56 g (2.00 mmol) de  $\beta$ -bromobutenolida en 10 mL de THF seco. Posteriormente, agitar la mezcla a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  por 4 horas y después llevarlo a una temperatura de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación, adicionar 1 mL de  $\text{HCl}$  2 N y 250 mL de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , agitar la mezcla vigorosamente por 15 minutos y llevar la mezcla a una temperatura ambiente. Después, filtrar la mezcla y separar las capas. Lavar la capa orgánica con una solución de salmuera saturada (es agua con una alta concentración de sal disuelta, por ejemplo  $\text{NaCl}$ ) y secar sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, eliminar el disolvente por filtración al vacío y someter el residuo a una cromatografía preparativa en silica gel usando como eluyente la combinación de acetato de etilo-hexano 1:1 para obtener 0.28 g (1.37 mmol) del reactivo de partida ( $\beta$ -bromobutenolida) y 0.12 g (0.55 mmol) del producto.<sup>5</sup>



## Aplicaciones

Es un método útil para la síntesis de alcanos simétricos y asimétricos con altos rendimientos.

El compuesto *exo*-brevicomín es producido por tres especies de escarabajos *Dendroctonus*, como parte de su complejo de feromonas. Dos de las especies, *D. brevicomis* (escarabajo del pino occidental) y *D. ponderosae* (escarabajo del pino de montaña) presentan importancia económica en el oeste del Norte de América. El isómero *exo*-brevicomín es un compuesto atractivo en el campo de *D. brevicomis* aunque se sabe que los isómeros el (1R, 7R)-(+), son producidos naturalmente por estos escarabajos. Los efectos racémicos de *exo*-brevicomín sobre *D. ponderosae* varían por la atracción de antiagregación, al parecer, en función de la tasa de liberación de la feromona. Esta variación plantea la posibilidad de que las diferentes poblaciones de *D. ponderosae* distinguen los diferentes isómeros quirales del *exo*-brevicomín. El método para examinar la respuesta de campo de *D. ponderosae* a los enantiómeros de *exo*-brevicomín y para determinar su quiralidad en *D. ponderosae* es una síntesis eficiente del enlace quiral de las formas de este biciclo cetal. Para la síntesis de este compuesto se utiliza la síntesis de Corey-House para realizar una metilación con dimetilcuprato de litio.<sup>6</sup>



## Referencias

- [1] R. Tyagi, *Organic Reactions: Mechanism with Problems*, Discovery Publishing House, New Delhi-110002, 2005, p. 139.
- [2] B. P. Mundy, M. G. Eller, F. G. Favalaro, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley and Sons, Hoboken, 2005, p. 180.
- [3] M. Mehta, B. Mehta, *Organic Chemistry*, PHI Learning Pvt. Ltd, 2005, p. 147.
- [4] P. S. Kalsi, *Organic Reactions and their Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> Ed. New Age Internacional, New Delhi, 2000, p. 276 y 596.

- [5] D. Caine, A. S. Frobese, V. C. Ukachukwu, *J. Org. Chem.*, (1983) **48**, 740.  
[6] B. D. Johnston, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.*, (1982) **47**, 5384.

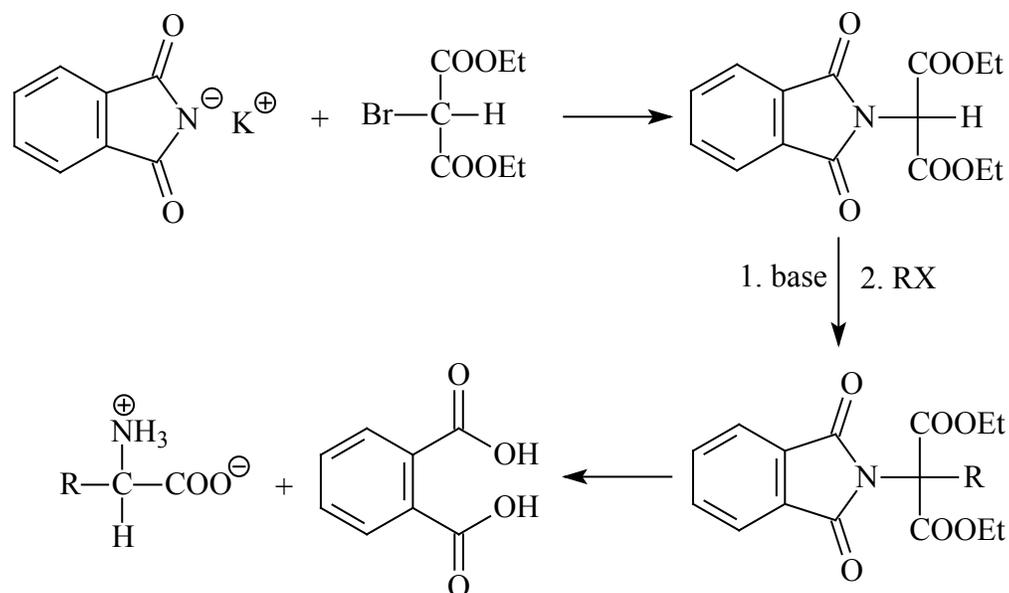
### Referencias Complementarias

- [7] N. Yoshikai, E. Nakamura, Mechanism of Substitution Reaction on sp<sup>2</sup>-Carbon Center with Lithium Organocuprate, *J. Am. Chem. Soc.*, (2004), **126**, 12264.  
[8] S. T. L. Stemmler, T. M. Barnhart, J. E. Penner-Hahn, C. E. Tucker, P. Knochel, M. Böhme, G. Frenking. *J. Am. Chem. Soc.*, (1995), **117**, 12489.



y diaminas); y compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados sufren una fácil adición de Michael por el anión ftalimida.

La síntesis de Gabriel es un ejemplo recomendado para la síntesis de aminas y aminoácidos etiquetados isotópicamente. Un proceso relacionado es la síntesis malónica de Gabriel en el cual un éster halomalónico como el bromomalonato de dietilo se emplea como material de partida en lugar de un haluro de alquilo. El éster N-ftalimidomalónico es alquilado en el carbono central malónico con la mayoría de los haluros de alquilo o con un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado y después a través de una hidrólisis/descarboxilación se obtiene un  $\alpha$ -aminoácido.



Una de las ventajas de este método es que los haluros de alquilo se convierten selectivamente en aminas primarias sin contaminación de aminas secundarias y terciarias como subproductos, es decir se evita una polialquilación y a recurrir a materiales de partida en los que el átomo de nitrógeno esté protegido para generar una sola alquilación. El reactivo clave es la sal potásica de la ftalimida, preparada por la reacción. Además, es muy útil cuando se pretende preparar aminas primarias que contienen otros grupos funcionales.

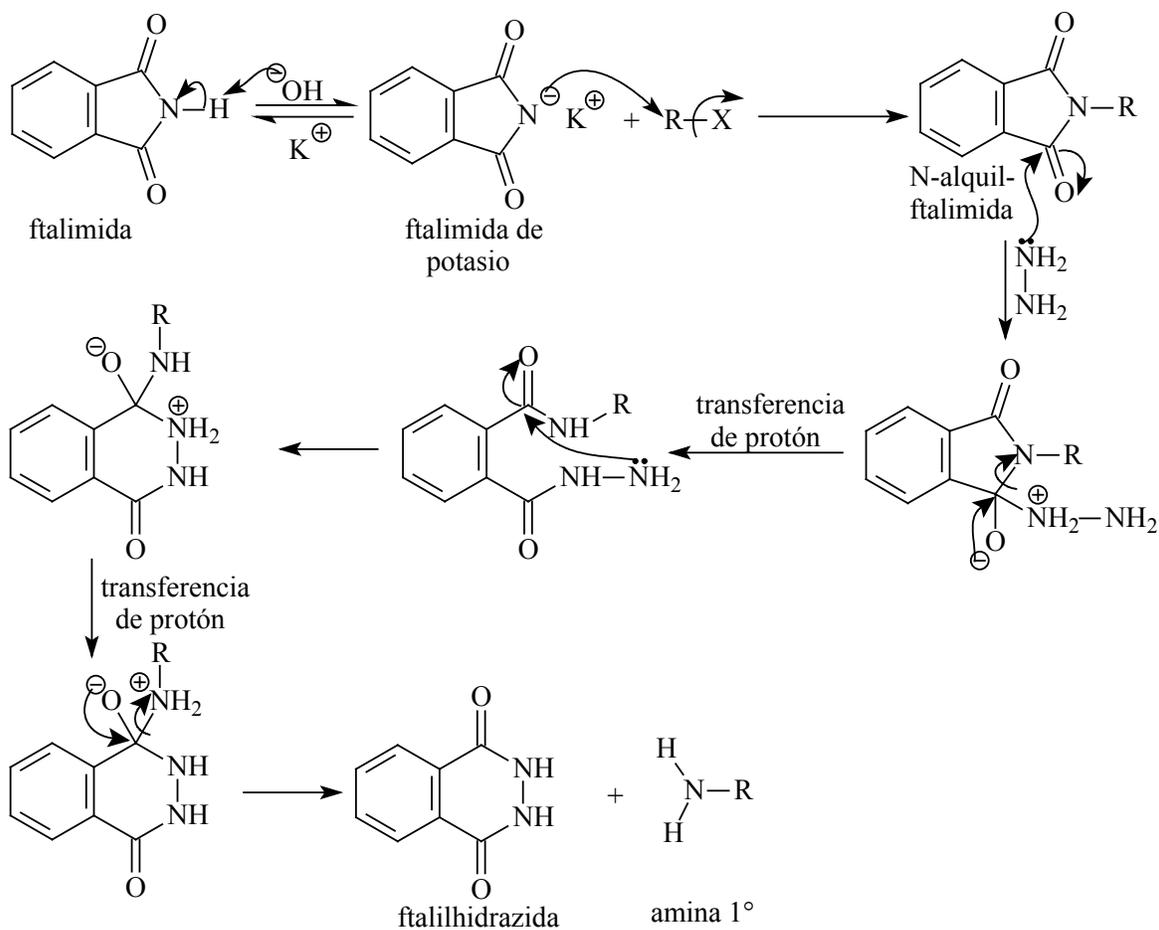
La original síntesis de Gabriel presentó los siguientes problemas que limitaron su amplia aplicación: con el uso de ftalimida de potasio y haluro de alquilo se requiere de altas temperaturas (120-240 °C) sin disolvente, por lo tanto no se pueden utilizar sustratos sensibles al calor; normalmente la hidrólisis se lleva a cabo con un ácido fuerte (como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HBr, HI) a elevadas temperaturas, por lo tanto sustratos conteniendo

funcionalidades sensibles a ácido fueron excluidas; también se utilizó una hidrólisis fuertemente alcalina que es incompatible con grupos funcionales sensibles a bases.

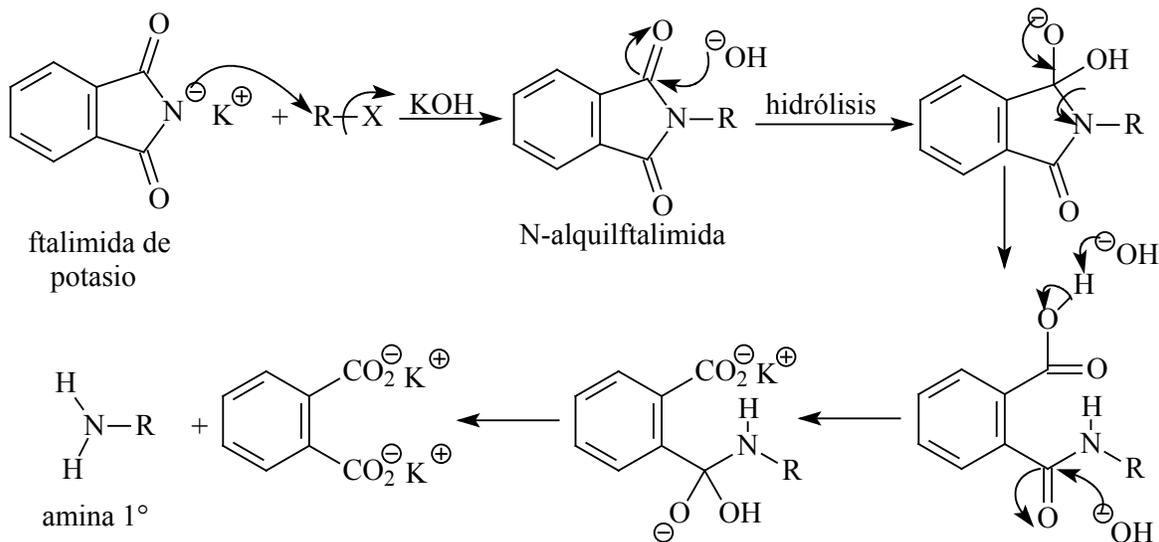
El rompimiento hidrolítico generalmente es lento y requiere severas condiciones de reacción. Una modificación a esta síntesis es el procedimiento Ing-Manske donde se utiliza hidrato de hidrazina en etanol a reflujo para el desdoblamiento de la N-alquilftalimida bajo condiciones neutras y suaves que procede de manera más rápida, en algunos casos, la amina primaria deseada y ftalilhidrazida (ftalazina-1,4-diona). Durante el siglo pasado, se realizaron varias modificaciones al procedimiento original, algunos de ellos son el novel reactivo de Gabriel (sustitución de ftalimida con otras fuentes de nitrógeno) para lograr condiciones suaves de desprotección; adición de cantidades catalíticas de un éter corona o un criptando a la mezcla de reacción de haluro de alquilo con ftalimida de potasio que genera rendimientos casi cuantitativos y el uso de  $\text{NaBH}_4$  en isopropanol para el suave desdoblamiento de la ftalimida; el uso de  $\text{Na}_2\text{S}$  en disolución acuosa de THF o acetona;  $\text{NaBH}_4$ -2-propanol seguido por ácido acético y 40 % de metilamina acuoso. Además se pueden obtener N-arilimidias con  $\text{ArPb}(\text{OAc})$  y  $\text{NaH}$ . Por tratamiento del haluro con guanidina (una base fuerte) seguido por una hidrólisis alcalina. En el procedimiento Ing-Manske el aumento del pH en la mezcla de reacción después de la reacción total de N-ftalimida sustituida produce buenos rendimientos.

### **Mecanismo de reacción**

En el primer paso de la síntesis de Gabriel la ftalimida se desprotona y se convierte cuantitativamente en la sal potásica (ftalimida de potasio) mediante una reacción ácido-base con hidróxido potásico. El segundo paso es la alquilación de la ftalimida de potasio que tiene un átomo de nitrógeno cargado negativamente, el cual actúa como nucleófilo frente a los haluros de alquilo primarios en un proceso de sustitución nucleofílica bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) para formar la N-alquilftalimida. El tercer paso es la hidrazinólisis de la N-alquilftalimida por medio de la adición nucleofílica de hidrazina en uno de los grupos carbonilo de la ftalimida generando un intermediario tetraédrico en el que el regreso de la carga negativa produce la ruptura del anillo. El último paso del mecanismo implica el ataque del otro grupo amino al segundo carbonilo formando otra especie tetraédrica que finalmente libera la amina primaria y ftalilhidrazida (hidrazida del ácido ftálico) como productos.

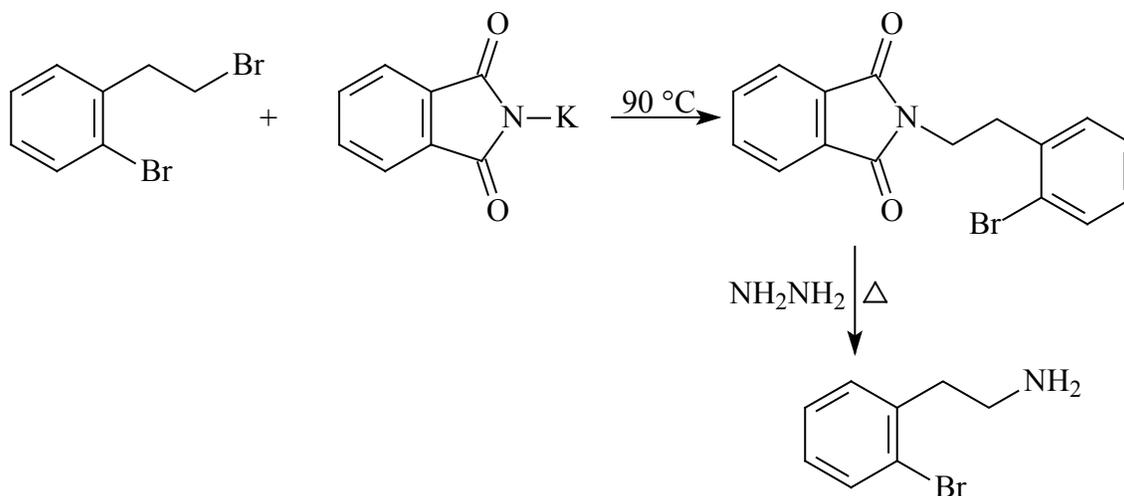


La N-alkilftalimida puede hidrolizarse con ácido o base acuosos, pero con frecuencia dicha hidrólisis resulta difícil para generar ácido ftálico y la amina primaria.



## Experimental

**Síntesis de 2(2-bromofenil)etilamina.** Realizar una mezcla con 90.65 g (340 mmol) de 2-(2-bromofenil)bromuro de etilo y 66.64 g (360 mmol) de ftalimida de potasio en 280 mL de -N,N-dimetilformamida (DMF), agitar por 15 h., a una temperatura de 90 °C. Posteriormente, diluir con 400 mL de CHCl<sub>3</sub> y lavar con NaOH 2N. Finalmente realizar una evaporación para obtener 94.27 g del compuesto N-alkilftalimida. A continuación, colocar en un matraz 83.64 g (253 mmol) del producto ya purificado en 250 mL de MeOH y 30.43 g (506 mmol) de hidrato de hidrazina, colocarlo a reflujo por una hora. Al residuo obtenido después de la evaporación del disolvente añadir 120 mL de HCl y colocar a reflujo durante 1.5 h. Filtrar el sólido y el filtrado se alcaliniza con NaOH 2 N, enfriar hasta 5 °C durante 3 h. Realizar una extracción con Et<sub>2</sub>O y evaporar el disolvente para generar 41.87 g (210 mmol) del producto final.<sup>8</sup>



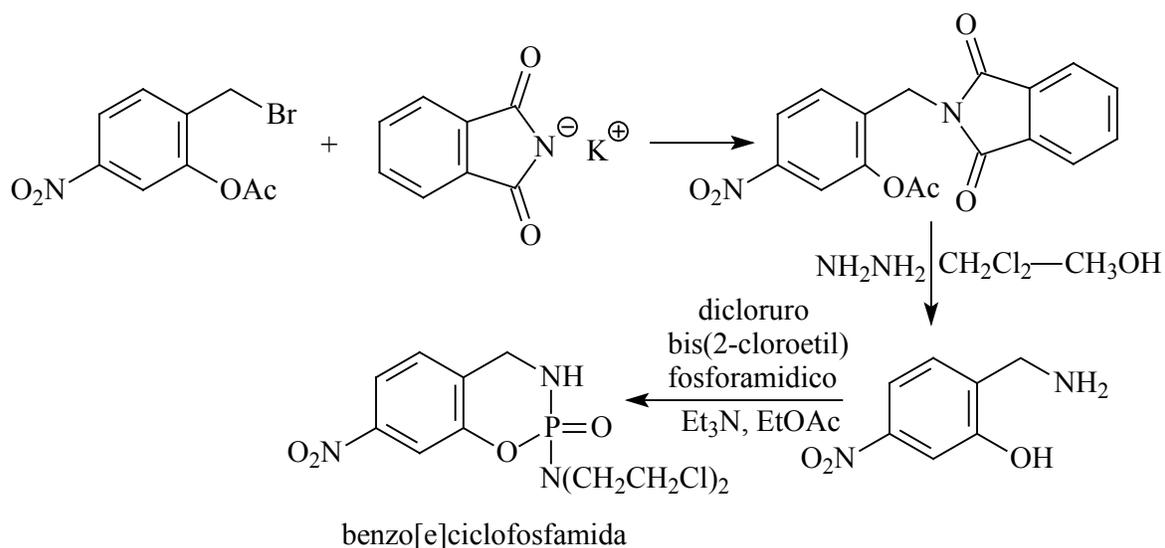
## Aplicaciones

La síntesis de Gabriel es un procedimiento de laboratorio valioso para la preparación rápida y fácil de aminas primarias a partir de halogenuros de alquilo sin productos polialquilados.

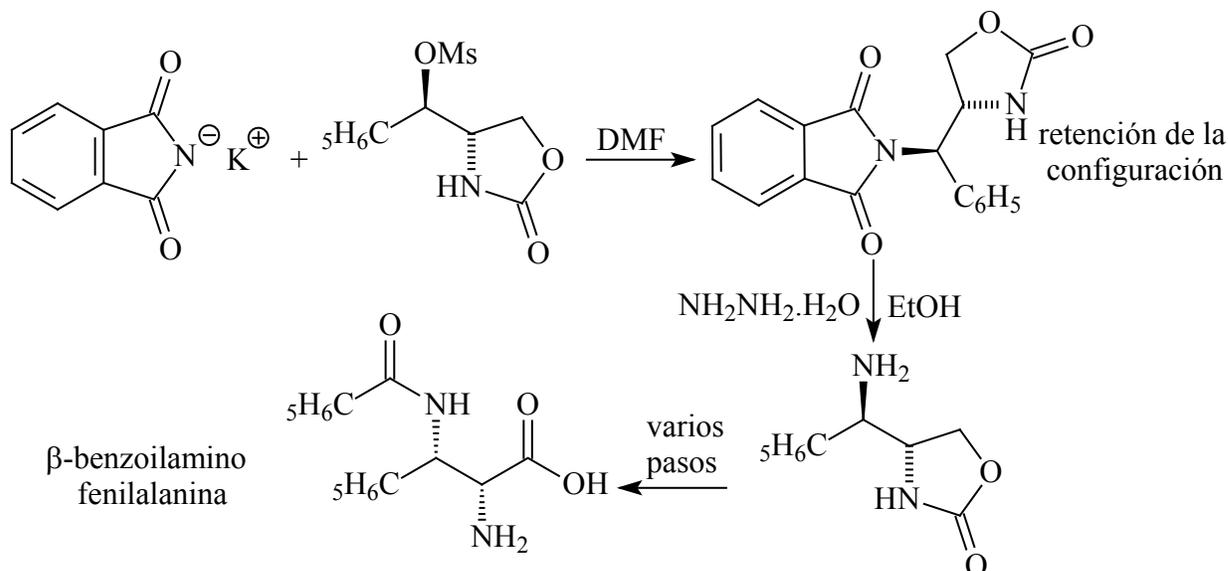
La modificación de Ing-Manske se puede utilizar para la síntesis de *O*-hidroxilaminas sustituidas que son subsecuentemente condensadas con esteroides para formar *O*-alquiloximas.

La ciclofosfamida es una prodroga anticancerígena, que necesita ser activada por el sistema de enzimas citocromo P-450 del hígado quienes catalizan reacciones de oxidación de

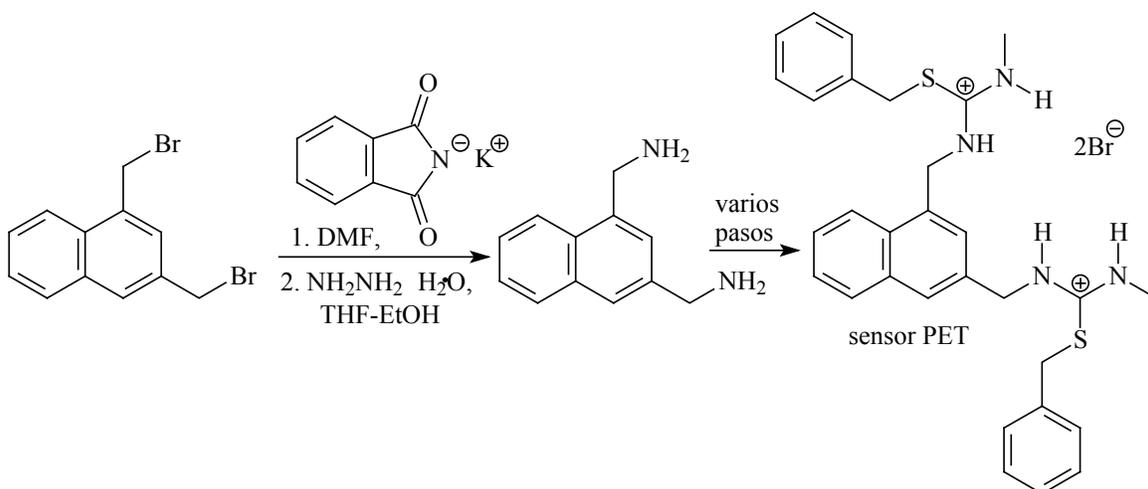
numerosos fármacos por su capacidad de transferencia de electrones para ser citotóxico. Los compuestos derivados de nitrobenzociclofosfamidatos son potenciales prodrogas durante la activación reductiva. La síntesis de Gabriel representa un paso clave para la síntesis del análogo benzo[e]ciclofosfamida al transformar el bromuro en 2-hidroxi-4-nitrobenzilamina con un rendimiento del 32 %, el cual subsecuentemente mediante una ciclización de la trietilamina con dicloruro de bis(2-cloroetil)fosforamidico genera el 7-nitro-2[bis(2-cloroetil)amino]1,3,2-benzoxazafosforinano-2-oxido con un rendimiento del 62 %.<sup>12</sup>



La preparación de diaminas vecinales en forma enantioselectiva proviene de la síntesis de  $\beta$ -benzoilamino-fenilalanina, el cual es un análogo de la cadena lateral del taxol que tiene actividad antitumoral. Durante su estudio sintético, el alcohol secundario de una oxazolidinona enantiopura es mesilada y desplazada por ftalimida de potasio en DMF por medio de la síntesis de Gabriel. De manera interesante, existe una retención en la configuración debido a la participación del grupo vecino por el átomo de nitrógeno de la oxazolidinona. Por esta razón, se desplaza el mesilato con  $\text{NaN}_3$  para proteger el nitrógeno de la oxazolidinona con un grupo TMS para evitar su participación. La desprotección de la ftalimida sin destrucción del anillo oxazolidinona se consigue con hidrazina diluida para dar la amina.<sup>13</sup>



El diseño y síntesis de aniones receptores con reconocimiento molecular juegan un papel importante en biología. Por ejemplo, el cambio de actividad de las enzimas implica una fosfilación y desfosfilación en la superficie de una proteína. La aplicación de los sensores es un material atractivo en química analítica, así como en biomédica y en la investigación medioambiental. La descripción de la única propiedad vinculante de sensor de transferencia de electrones fotoinducida (PET), en la cual el naftaleno se fracciona en las posiciones 1,3- es unido por unidades de isotiouonio que sirven como unidades de anión vinculantes. Para la síntesis de PET el material de partida es 1,3-dibromometilnaftaleno que por medio de la síntesis de Gabriel se convierte a su correspondiente derivado diamina con un 83 % de rendimiento, el cual posteriormente sufre una reacción con MeNCS para generar bis(tiourea) que finalmente reacciona con bromuro de bencilo.<sup>14</sup>



## Referencias

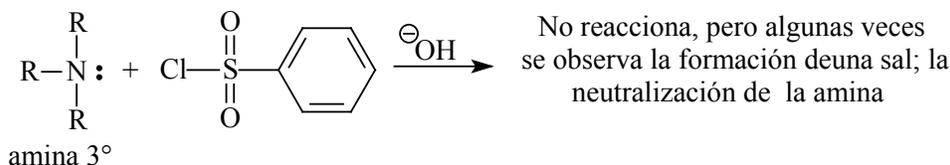
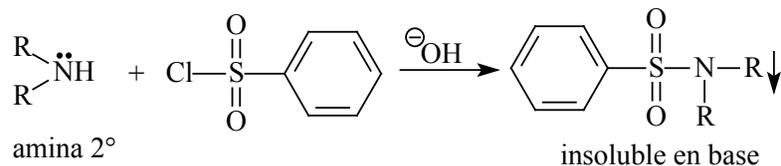
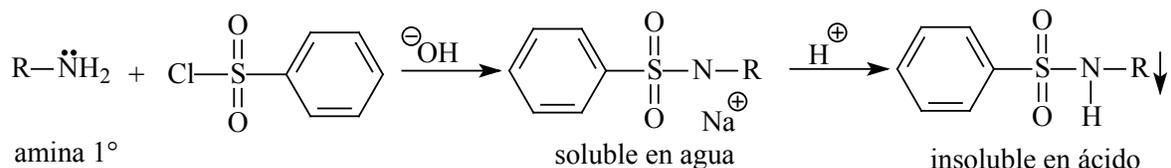
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 569.
- [2] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 130.
- [3] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 182.
- [4] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 251.
- [5] F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, D.F., 2000, p. 875.
- [6] Jie Jack Li, E. J. Corey, *Name Reactions of Functional Group Transformations*, Wiley-Interscience, 2007, p. 438.
- [7] S. Ege, *Química Orgánica: Estructura y Reactividad*, Reverté, 1997, p. 968.
- [8] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 139.
- [9] M. N. Khan, *J. Org. Chem.*, (1996) **61**, 8063.
- [10] A Ariffin, M. N. Khan, L. C. Lan, F. Y. May, C. S. Yun, *Synth. Commun.*, (2004) **34**, 4439.
- [11] H. R. Ing, R. H. F. Manske, *J. Chem. Soc., Abstracts*, (1926) 2348.
- [12] Z. Li, J. Han, Y. Jiang, P. Browne, R. J. Knox, L. Hu, *Bioorg. Med. Chem.*, (2003) **11**, 4171.
- [13] F. M. Rossi, E. T. Powers, R. Yoon, L. Rosenberg, J. Meinwald, *Tetrahedron*, (1996) **52**, 10279.
- [14] Y. Kubo, M. Kato, Y. Misawa, S. Tokita, *Tetrahedron Lett.*, (2004) **45**, 3769.

## Referencias Complementarias

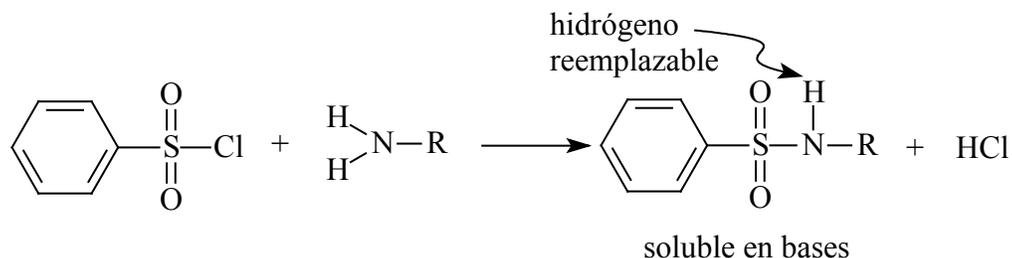
- [15] A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K. Nunami, Dynamic kinetic resolution utilizing 2-Oxoimidazofidine-4-carboxylate as a chiral auxiliary: Stereoselective synthesis of  $\alpha$ -amino acids by Gabriel reaction, *Tetrahedron Lett.*, (1996) **37**, 4957.
- [16] A. Zwierzak, An optimized version of Gabriel-type nucleophilic amination, *Synth. Commun.*, (2000) **30**, 2287.
- [17] Y. Fu, S. Laurent, R. N. Muller, Synthesis of a sialyl Lewis mimetic conjugated with DTPA, potential ligand of new contrast agents for medical imaging, *Eur. J. Org. Chem.*, (2002) 3966.
- [18] M. Lácová, J. Chovancová, E. Veverková, S. Tomá, Microwaves assisted Gabriel synthesis of phthalides, *Tetrahedron*, (1996) **52**, 14995.

## Síntesis de Hinsberg

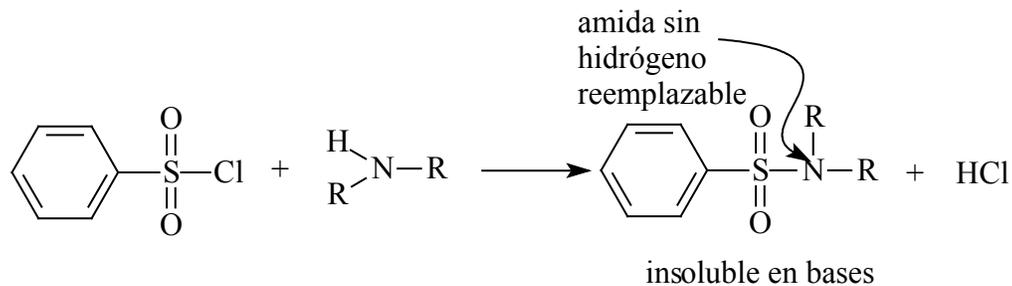
Las aminas primarias y secundarias reaccionan con cloruros de bencenosulfonilo en medio básico para dar bencenosulfonamidas para distinguir entre aminas primarias, secundarias y terciarias de bajo peso molecular. La reacción se lleva a cabo en disolución básica con el fin de neutralizar el HCl formado en la reacción. Esta reacción se conoce como ensayo de Hinsberg.



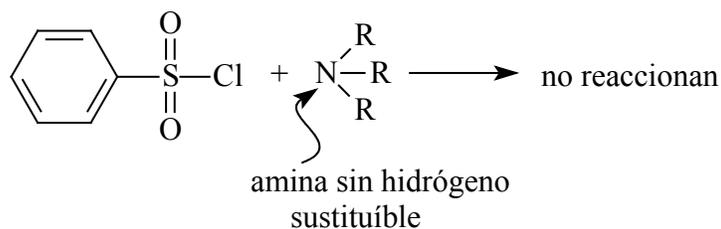
La reacción de una amina primaria alifática o aromática con el cloruro de bencenosulfonilo en solución básica genera una bencenosulfonamida del tipo  $\text{Ar-SO}_2\text{-NHR}$  soluble en medio alcalino. El átomo de hidrógeno que aún permanece unido al átomo de nitrógeno de la amida es ácido debido al efecto de atracción de electrones que posee el grupo sulfonilo ( $\text{SO}_2$ ) y por lo tanto puede disociarse mucho más fácilmente que en una amina libre. En consecuencia la amida es soluble en soluciones alcalinas. La acidificación de esta solución regenera la amida insoluble. Cuando una bencenosulfonamida primaria se trata con base acuosa diluida, la sulfonamida insoluble transfiere un protón a la base y forma una sal, que es a menudo soluble en agua. Si la amina tiene menos de ocho carbonos, es soluble al menos parcialmente.



La reacción de una amina secundaria con el cloruro de bencenosulfonilo genera una sulfonamida N,N-disustituída que no posee átomos de hidrógeno ácidos unidos al nitrógeno que pueda dar lugar a la formación de la sal y por lo tanto precipita inmediatamente y permanece insoluble en la mezcla de reacción alcalina, así que son insolubles tanto en las bases como en los ácidos.



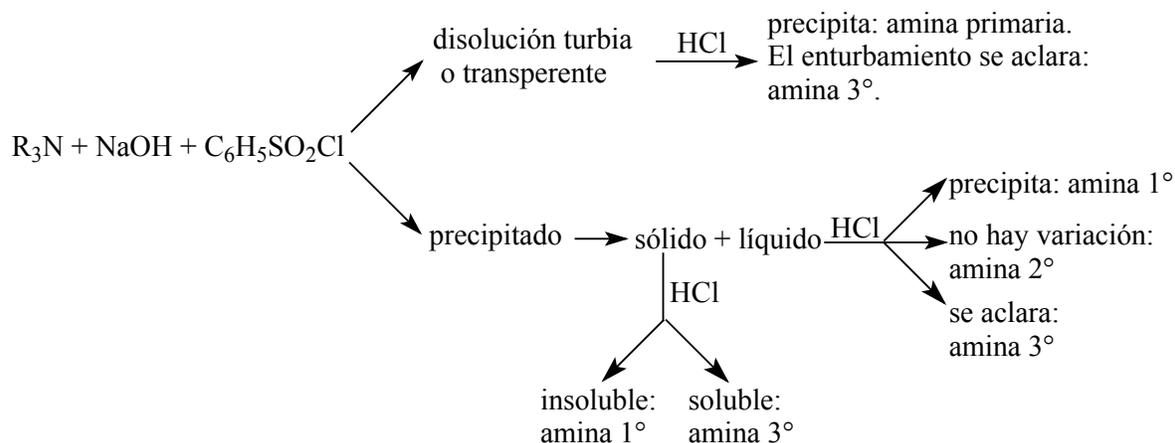
Las aminas terciarias reaccionan con el cloruro de bencenosulfonilo ya que son tan nucleofílicas como otras aminas. Sin embargo, el producto que se genera no tiene un protón ácido que perder y sencillamente revierte a los compuestos de partida por hidrolización regenerando la amina. Algunas veces se forma la sal de una amina terciaria (la propia amina no reaccionada) que se disuelve al acidificar la mezcla.



Estas diferencias se pueden usar para distinguir el grado de sustitución de las aminas y para separarlas de sus mezclas, ya que las sulfonamidas separadas regeneran la amina por

hidrólisis ácida. La prueba de Hinsberg falla para algunas aminas que contienen grupos OH, NO<sub>2</sub> y COOH, pues se comportan como aminas primarias aunque no lo sean.

Si se considera la reacción en conjunto, las tres posibilidades vienen definidas por la siguiente secuencia de observaciones. La amina se trata con cloruro de bencenosulfonilo y base. Puede haber o no una evidente reacción (se desprende calor) cuando estos componentes se agitan juntos. Si no tiene lugar la reacción, probablemente la amina es terciaria. No obstante, se debe volver aislar de la disolución y comprobar que es soluble en ácido (la amina que no ha reaccionado será soluble). Si, tras agitar, se ha producido una reacción pero el producto no resulta visible, la amina probablemente era primaria. Recuérdese que la mezcla de reacción es alcalina y que la sulfonamida primaria debe ser soluble. Si ha ocurrido una reacción y el producto ha precipitado, lo más probable es que se trate de una sulfonamida secundaria, que debe ser insoluble en base.

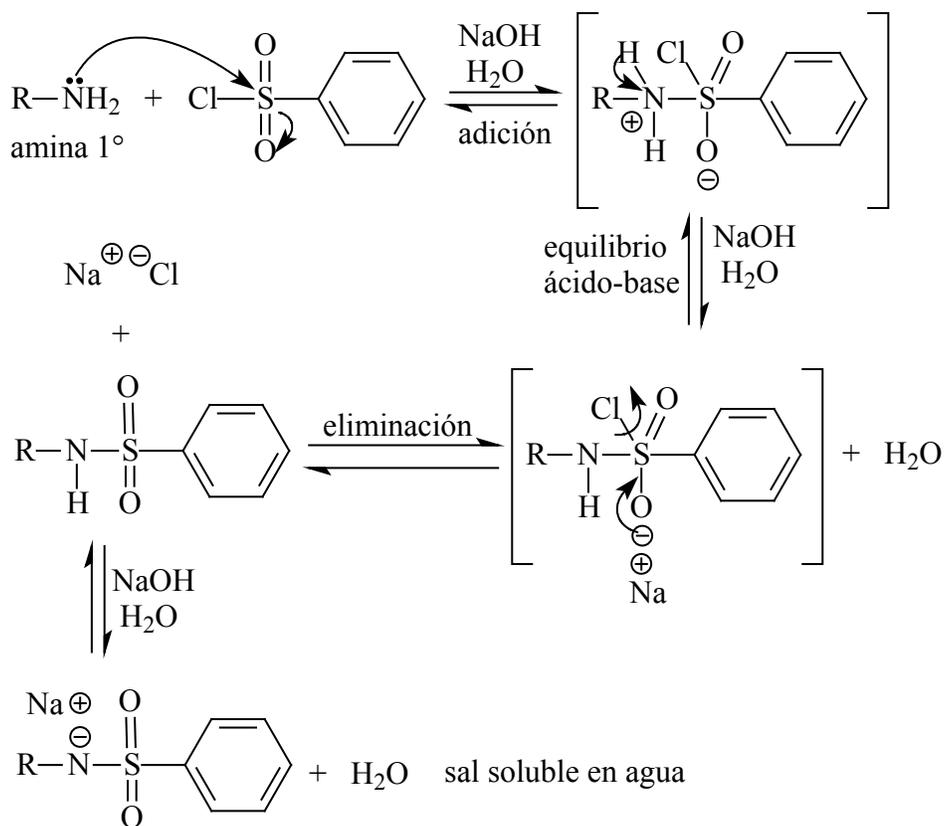


Como todo experimento, este procedimiento debe hacerse con cuidado e interpretarse inteligentemente. Algunas desventajas de la reacción, es que puede haber reacciones colaterales engañosas si las proporciones de los reactivos no son adecuadas, si la temperatura es muy alta o si el tiempo de reacción es excesivo.

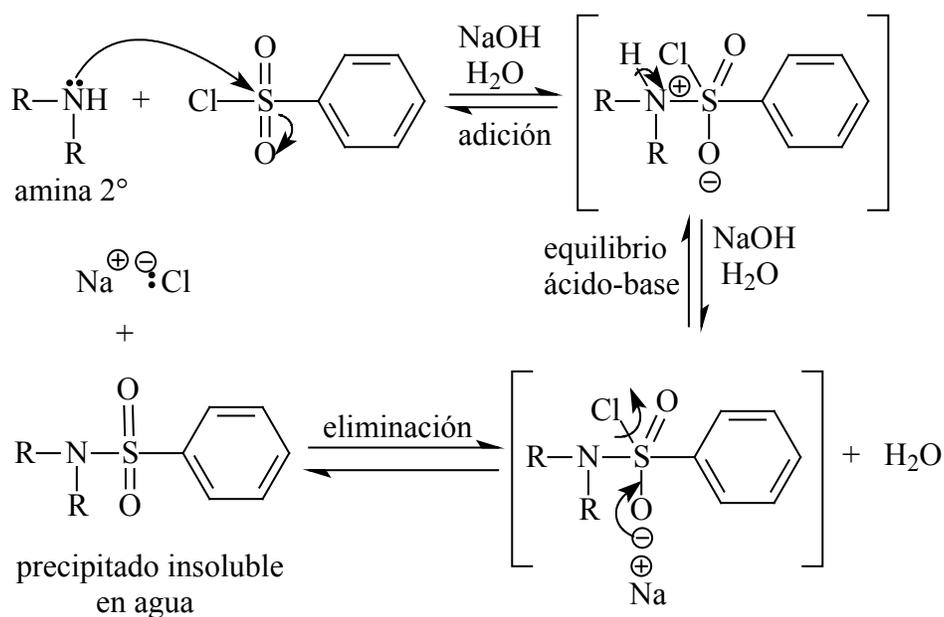
### Mecanismo de reacción

El mecanismo de formación de sulfonamidas procede a través de un mecanismo de sustitución nucleofílica sobre el átomo de azufre del cloruro de ácido sulfónico, el cual se lleva a cabo en dos pasos: adición-eliminación, dando como resultado final, la sustitución

del haluro y la consecuente formación de la sulfonamida correspondiente. En el caso de las aminas primarias se forma una sal soluble en agua.

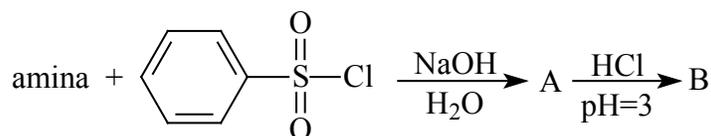


Para aminas secundarias se forma un precipitado insoluble en agua. Las aminas terciarias si reaccionan.



## Experimental

Colocar en un tubo de ensayo 0.3 g (aproximadamente 6 gotas) de la amina (anilina, N-metilnilina, N,N-dimetilnilina) o mezcla de ellas. Agregar 5 mL de hidróxido de sodio al 10 % y 0.56 g (aproximadamente 8 gotas de cloruro de bencensulfonilo) o 0.6 g de cloruro de p-toluensulfonilo. Tapar el tubo con un tapón de corcho y agitar energéticamente. Destapar y calentar en baño de agua de 5 a 10 minutos. Enfriar al chorro de agua, dejar reposar y observar. Si aparece (n) otra(s) fase(s), sólida(s) o líquida(s) y ésta(s) permanece(n) después de diluir con 10 mL de agua, entonces se separa(n) de la fase acuosa, por filtración o extracción según sea el caso. Posteriormente acidular la fase acuosa con HCl al 10 % hasta pH=3, si aparece un precipitado u otra fase, esto indica la presencia de amina primaria. Mezclar las fases diferentes a la acuosa y agregar HCl al 10 % hasta pH=3. Si no hay disolución, es indicio de amina secundaria, si la disolución es total, indica la presencia de amina terciaria. Si la disolución es parcial, esto es indicio de la presencia de ambos tipos de aminas. Verificar la presencia de aminas terciarias separando la amina secundaria que no se disolvió y alcalinizando la porción soluble en la fase acuosa ácida con NaOH al 10 %. La aparición de otra fase distinta a la acuosa confirma la presencia de amina terciaria.<sup>1</sup>



## Aplicaciones

Esta reacción no se usa con fines sintéticos, sino como prueba de identificación cualitativa entre aminas primarias, secundarias y terciarias.

## Referencias

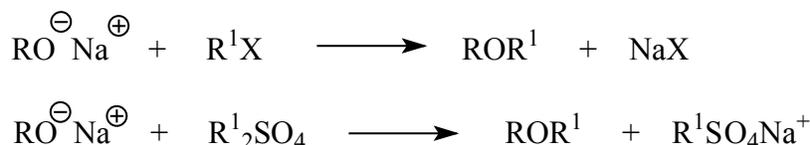
- [1] J. G. A. Zárraga, C. G. Manrique, I. C. G. García, *Química Orgánica: Experimentos con un Enfoque Ecológico*, UNAM Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial, D.F. 2001, p. 255.
- [2] W. W. Linstromberg, *Curso Breve de Química Orgánica*, Reverté, D.F., 1979. p. 348.
- [3] H. D. Durts, G. W. Gokel, *Química Orgánica Experimental*, Reverté, Barcelona, 1985, p. 463.

[4] R. W. Griffin, R. G. Jarque, E. M. Andreu, *Química Orgánica Moderna*, Reverté, Barcelona, 1981, p. 430.

[5] R. T. Morrison, R. N. Boyd, *Química Orgánica*, 5<sup>ta</sup> ed., Pearson Educación, D.F., 1998, p. 966.

## Síntesis de Williamson

La reacción de alcóxidos alifáticos o fenóxidos con haluros alquílicos, alílicos o bencílicos (o sulfatos alquílicos) para generar el correspondiente éter simétrico o asimétrico es conocida como síntesis de Williamson.



En la síntesis de Williamson partiendo de alcoholes alifáticos, los sustituyentes R pueden ser grupos alquilo, alilo o bencilo primario, secundario o terciario. Como bases se emplean Li, Na, K y Cs metálicos o bien hidruros metálicos (NaH, KH), Hexametildisilaziduro de litio (LHMDS), diisopropilamiduro de litio (LDA). Los haluros de alquilo pueden contener Cl, Br ó I, también se utilizan OMs, OTs (mesilatos y tosilatos). En estos reactivos R<sup>2</sup> puede ser un grupo alquilo, alilo o bencilo primario o secundario. No se emplean haluros terciarios por que favorecen reacciones de eliminación. Los disolventes pueden ser polares apróticos como sulfóxido de dimetilo (DMSO) y N,N-dimetilformamida (DMF).



En la síntesis de ariléteres, Ar puede ser un grupo aril o heteroaril. Las bases y los haluros de alquilo son los mismos que en el caso anterior. Debido a que los fenoles son más ácidos que los alcoholes alifáticos las bases que comúnmente se utilizan son NaH, NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los disolventes pueden ser polares apróticos como DMSO y DMF.



La reacción marcha mejor cuando el haluro de alquilo reacciona fácilmente a la sustitución  $S_N2$ . Orden de reactividad considerando el grupo alquilo.



El orden de reactividad también es influenciado por la naturaleza del grupo saliente. El yoduro de alquilo es empleado con más frecuencia, ya que es más reactivo que los bromuros y cloruros.



Los haluros de metilo y los haluros de alquilo primarios son los mejores sustratos debido a que la eliminación competitiva de HX, vía una reacción  $E_2$ , es posible con los sustratos más impedidos; en consecuencia, los éteres asimétricos deben sintetizarse por reacción entre el alcóxido más impedido y el haluro menos impedido, y no en la forma inversa.

Los haluros de alquilo secundarios no son sustratos adecuados, ya que tienden a reaccionar con las bases alcóxido mediante eliminación  $E_2$  antes que por sustitución  $S_N2$ , además los rendimientos de éteres con frecuencia son bajos por la competencia entre estas reacciones, ya que el producto principal es la olefina correspondiente. Sin embargo, pueden prepararse éteres alquílicos secundarios por esta síntesis, empleando los alcóxidos de potasio de los correspondientes alcoholes secundarios y terciarios. Bajo estas condiciones, el proceso  $S_N2$  se lleva a cabo dando el éter requerido.

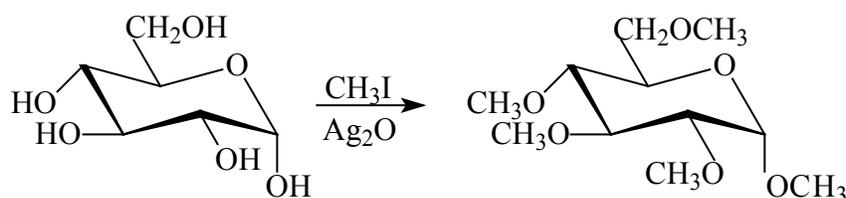
En el caso de haluros terciarios la síntesis no se lleva a cabo debido al impedimento estérico de la reacción  $S_N2$  en el carbono terciario que eleva la energía del estado de transición lo suficiente para que la reacción de eliminación en competencia sea considerablemente más rápida.

Los alcoholes son ácidos débiles con protones reemplazables (ionizables), reaccionan con los metales alcalinos (por ejemplo el magnesio y aluminio) formando alcóxidos metálicos. Estos alcóxidos son bases fuertes y nucleófilos efectivos. Experimentan reacciones de

sustitución nucleofílica con los haluros de alquilo primarios, o con sulfatos de alcoholes primarios dando éteres. En tanto que los fenóxidos como nucleófilos pueden sufrir una C-alquilación. La relación de O-alquilación contra C-alquilación depende del disolvente utilizado.

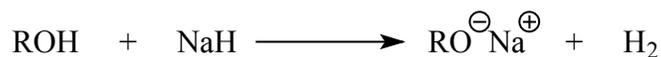
Los éteres que se producen de esta forma tienen más átomos de carbono que cualquiera de las materias primas y son por tanto estructuras más complejas, es decir, es una aplicación directa de una reacción  $S_N2$  para construir moléculas orgánicas complejas a partir de materias primas más sencillas.

Cabe mencionar que una modificación útil de la síntesis de Williamson incluye el óxido de plata ( $Ag_2O$ ) como base, en lugar del  $NaH$ . En estas condiciones, el alcohol libre reacciona con el haluro de alquilo, de modo que no se necesita preformar el alcóxido metálico intermediario.



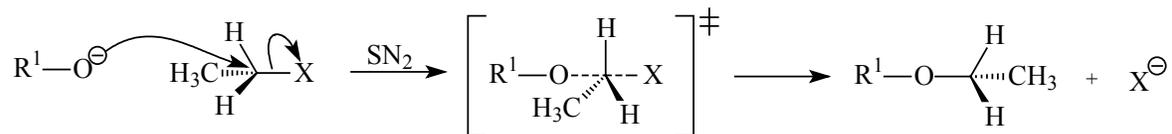
### Mecanismo de reacción

Los dos reactivos de la síntesis tienen normalmente como precursores a los alcoholes. Los alcóxidos se preparan por una reacción ácido-base entre un alcohol y una base fuerte como el hidruro de sodio ( $NaH$ ),  $NaOH$ ,  $KOH$  o un metal alcalino a temperaturas elevadas o ambiente, o en bajas temperaturas en amoníaco líquido para generar la sal de sodio del alcohol. Los alcóxidos puros se obtienen por evaporación del exceso de alcohol o en amoníaco líquido. Por lo tanto el alcohol reacciona en forma de su base conjugada fuertemente nucleofílica, el anión alcóxido.



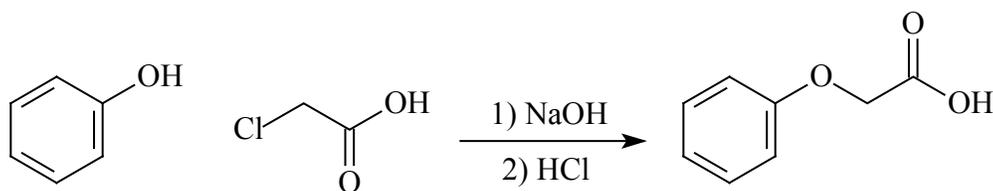
Mientras que el haluro de alquilo se prepara normalmente por reacción de los alcoholes con un haluro de hidrógeno, cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo.

El mecanismo de la reacción de Williamson es una sustitución nucleofílica bimolecular  $S_N2$ , donde el alcóxido ataca por la parte contraria con respecto al átomo de halógeno produciendo un estado de transición, a medida que se forma el enlace C-O se produce la ruptura del enlace C-X dando lugar al éter correspondiente.



### Experimental

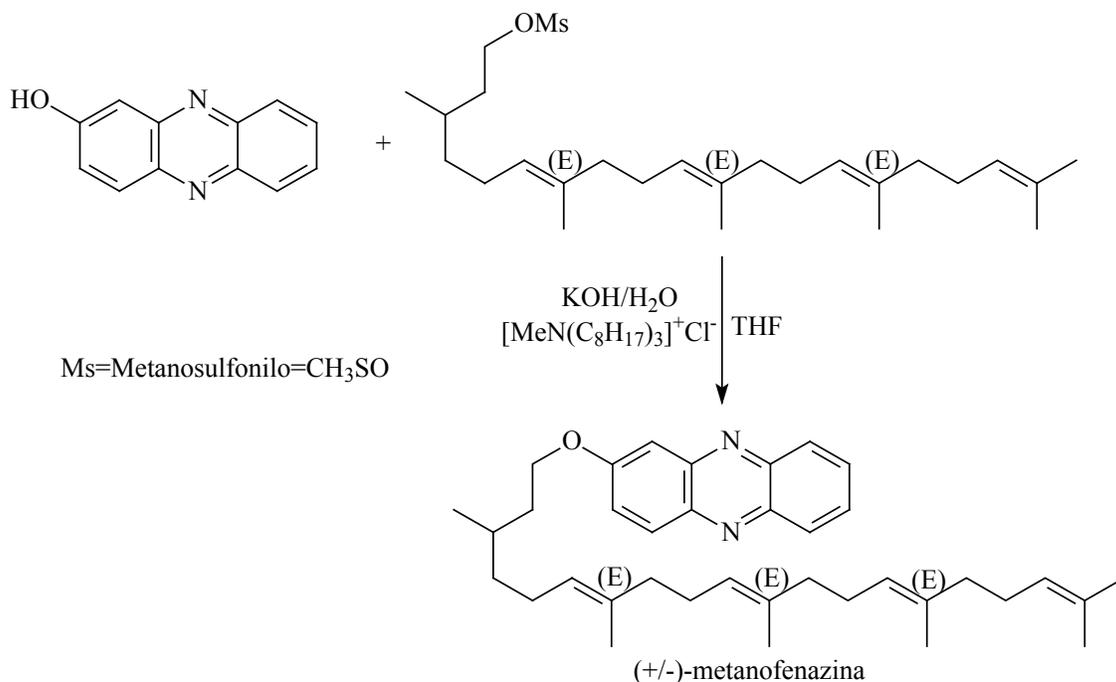
**Síntesis del ácido fenoxiacético.** En un matraz erlenmeyer de 50 mL disuelva 5 g (5.3 mmol) de fenol en 2.5 mL de solución de NaOH al 33 % (verifique que el pH sea alcalino). Tape el matraz con un tapón de corcho, agite vigorosamente durante 5 minutos y agregue posteriormente 0.75 g (7.9 mmol) de ácido monocloroacético. Vuelva a tapar el matraz y continúe la agitación durante 5 minutos (si la mezcla se hace pastosa puede agregarse de 1 a 3 mL de agua). Quite el tapón y coloque el matraz en baño de vapor durante 40 minutos. Transcurrido este tiempo, enfríe la solución y diluya con 5 a 7 mL de agua. Acidule con HCl concentrado hasta pH=1. Coloque la mezcla en un embudo de separación y extraiga 3 veces con porciones de 5 mL de éter etílico c/u. Reúna los extractos etéreos y lávelos con 3 porciones de 5 mL de agua. Extraiga la fracción orgánica 3 veces con porciones de 5 mL de  $Na_2CO_3$  al 15 %. Reúna las fases acuosas alcalinas y acidule cuidadosamente con HCl 1:1 hasta que precipite el ácido fenoxiacético. Filtre y seque al vacío. Con un rendimiento del 0.808 g (5.3 mmol)<sup>5</sup>



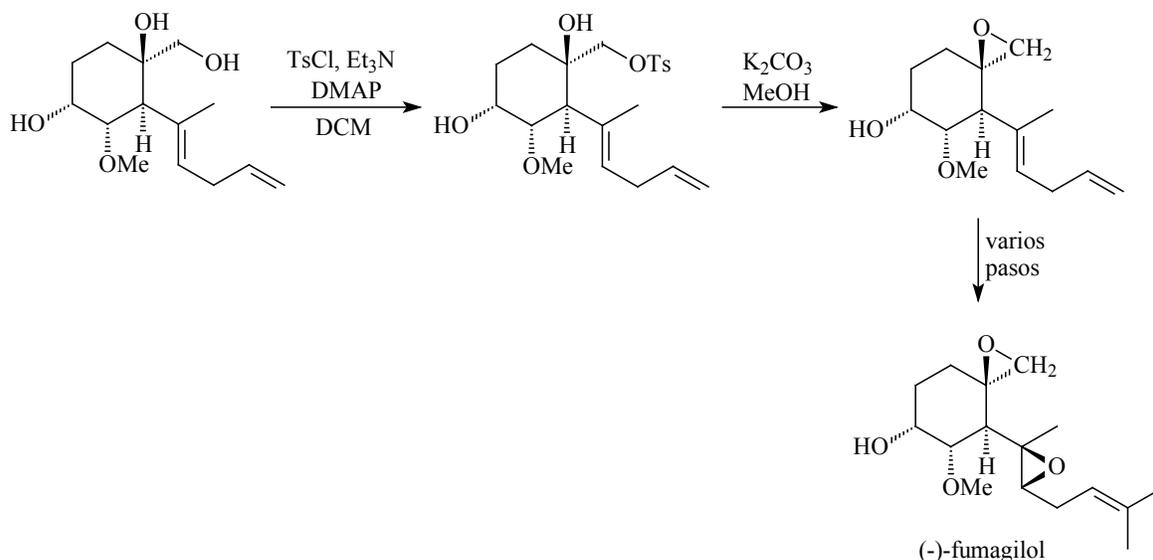
### Aplicaciones

Metanofenazina (MPH) es un producto natural y rédox activo. Además, es la primera fenazina aislada de archaea o arqueas metanogénicas (microorganismos unicelulares) y

actúa como portador de electrones en la membrana citoplásmica participando en la producción de energía en el transporte de electrones. Es decir, la producción de ATP está ligada al último paso de la metilreductasa en la metanogénesis. La asociación de CoB-SH (7-tioheptanoíltreoninafosfato) con CH<sub>3</sub>-S-CoM (2-metiltioetanosulfonato) en el paso final forma CH<sub>4</sub> y un heterodisulfuro CoM-S-S-CoB. El heterodisulfuro es reducido por la heterodisulfuro reductasa con los electrones que provienen de la F<sub>420</sub> (coenzima F<sub>420</sub>) formando CoM-SH (coenzima M) y CoB-SH (coenzima B), la transferencia de electrones provoca la extrusión de protones y se crea una fuerza motriz donde participa una proteína transportadora de la metanofenazina. Por lo tanto, la metanofenazina es capaz de intervenir en el transporte de electrones entre las enzimas en el límite de la membrana, además esta caracterizada como el primer derivado de fenazina involucrada en el transporte de electrones de los sistemas biológicos. En la formación de este producto natural la síntesis de Williamson representa el último paso de la secuencia sintética. La eterificación es conducida bajo condiciones de transferencia de fase en un sistema THF/agua en presencia de cloruro de metiltrioctilamonio utilizando hidróxido de potasio como base.<sup>6</sup>



Fumagilina es un antibiótico aislado de determinadas cepas de *Aspergillus fumigatus* usado en la lucha contra el protozooario *Nosema apis*, microsporidio y hongos parásitos que causan infecciones en abejas y peces. En los humanos el antibiótico fungicida fumagilina (Fumidil B) puede tratar con eficacia la microsporidiosis que es una infección intestinal caracterizada por diarrea crónica, hipoabsorción y desgaste, ocasionada por el parásito *Enterocytozoon bieneusi* en personas con disfunción inmunitaria. También, la fumagilina inhibe la proliferación de células endoteliales *in vitro* e inducida por tumor angiogénesis *in vivo* y para el tratamiento del cáncer humano. La fascinante actividad biológica de este compuesto ha estimulado el interés de su síntesis. Se ha logrado la síntesis total asimétrica de (-)-fumagilol, producto de la hidrólisis de fumagilina que sirve como medicamento contra las infecciones intestinales causadas por microsporidia o criptosporidia. La introducción estereoselectiva del epóxido 1,1-disustituido se llevo a cabo en la última etapa de la síntesis. El alcohol primario parte del diol vecinal, el cual primero se convierte selectivamente al correspondiente tosilato. En tratamiento con  $K_2CO_3/MeOH$  la formación del epóxido se obtiene sin problemas.<sup>7</sup>



## Referencias

[1 M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 477.

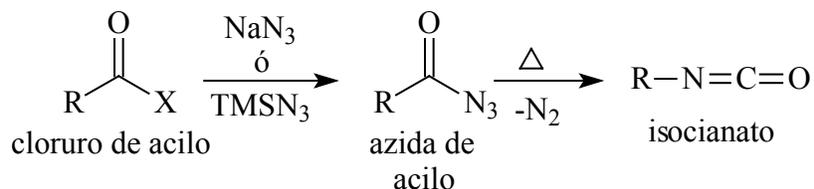
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 390.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 291.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 484.
- [5] J. G. A. Zárraga, C. G. Manrique, I. C. G. García, *Química Orgánica: Experimentos con un Enfoque Ecológico*, UNAM Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial, D.F. 2001, p. 306.
- [6] U. Beifuss, M. Tietze, S. Bäumer, U. Deppenmeier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2000) **39**, 2470.
- [7] D. Kim, S. K. Ahn, H. Bae, W. J. Choi, H. S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, (1997) **38**, 4437.

### Referencias Complementaria

- [8] Y. Peng, G. Song. Combined microwave and ultrasound assisted Williamson ether synthesis in the absence of phase-transfer catalysts, *Green Chem.*, (2002) **4**, 349.
- [9] J. A. Aikins, M. Haurez, J. R. Rizzo, J. P. Van Hoeck, W. Brione, J. P. Kestemont, C. Stevens, X. Lemair, G. A. Stephenson, E. Marlot, M. Forst, I. N. Houpis. Synthesis of a peroxime proliferator activated receptor (PPAR)  $\alpha/\gamma$  agonist via stereocontrolled Williamson ether synthesis and stereospecific S<sub>N</sub>2 reaction of S-2-chloro propionic acid with phenoxides, *J. Org. Chem.*, (2005) **70**, 4695.
- [10] A. Weissberg, A. Dahan, Moshe Portnoy. Williamson ether synthesis on solid support: substitution versus elimination, *J. Comb. Chem.*, (2001) **3**, 154.
- [11] E. Fuhrmann, J. Talbiersky. Synthesis of alkyl aryl ethers by catalytic Williamson ether synthesis with weak alkylation agents, *Org. Proc. Res. Dev.*, (2005) **9**, 206.
- [12] S. Paul, M. Gupta. Zinc-catalyzed Williamson ether synthesis in the absence of base, *Tetrahedron Lett.*, (2005) **45**, 8825.

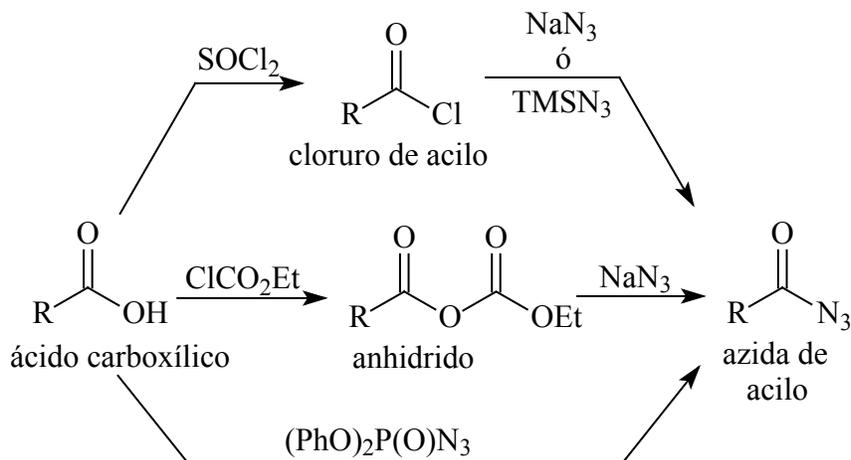
## Transposición de Curtius

La Reacción o Transposición de Curtius es una síntesis de isocianatos ( $R-N=C=O$ ) por descomposición térmica (pirólisis) o por transposición fotoquímica de azidas de acilo y/o acilnitrilos.



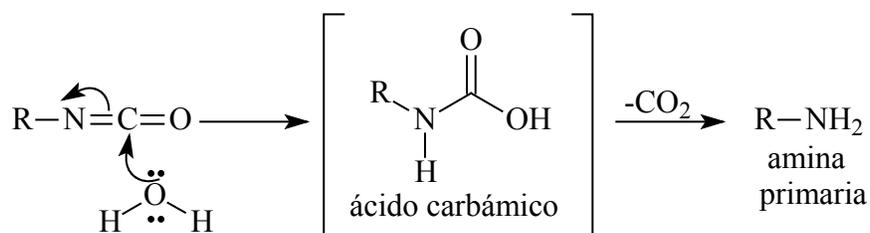
En esta reacción los sustituyentes puede ser grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, un heterocíclico, un grupo insaturado o hidrógeno (en este caso el producto obtenido es inestable;  $R_2C=NH$ ); otros grupos funcionales no interfieren. Sin embargo la reacción se aplica en casi cualquier ácido carboxílico alifático, aromático, alílico, heterocíclico, insaturado y los que contengan muchos grupos funcionales.

Las azidas de acilo son potencialmente explosivas y por ende, el desarrollo de su descomposición encierra ciertos peligros. Las azidas de acilo pueden ser preparados por diferentes métodos: por reacción de cloruros de acilo o anhídridos mixtos con azidas alcalinas (azida de sodio;  $\text{NaN}_3$ ) o azida de trimetilsililo ( $\text{TMSN}_3$ ); por tratamiento de acilhidrazina (una hidrazida) con ácido nitroso o tetrafluoroborato de nitrosonio; o por tratamiento de ácidos carboxílicos con difenilfosforilazida ( $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ ; DPPA).

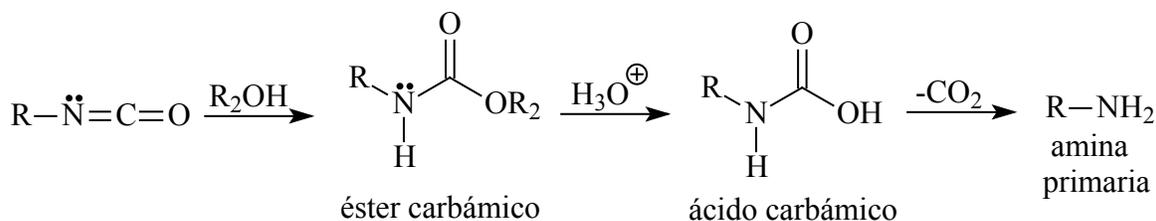


La transposición puede ser catalizada por ácidos próticos o ácidos de Lewis, la temperatura de descomposición es significativamente reducida en comparación con la reacción no catalizada. Sin embargo, también se tiene excelentes rendimientos en una reacción sin catalizador.

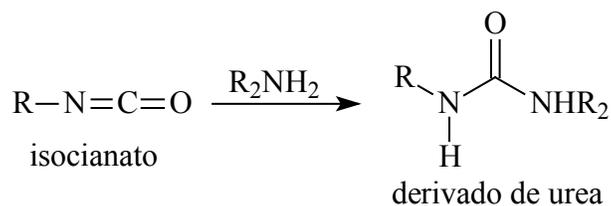
Un isocianato formado por la reacción de Curtius puede sufrir varias reacciones subsecuentes, dependiendo de las condiciones de reacción. En solución acuosa el isocianato reacciona con agua para dar un ácido carbámico, el cual inmediatamente sufre una descarboxilación para dar la correspondiente amina primaria.



Cuando la azida de acilo se descompone en presencia de algún alcohol como disolvente, el isocianato formado inicialmente reacciona para formar un éster carbámico, el cual se hidroliza para dar la correspondiente amina.

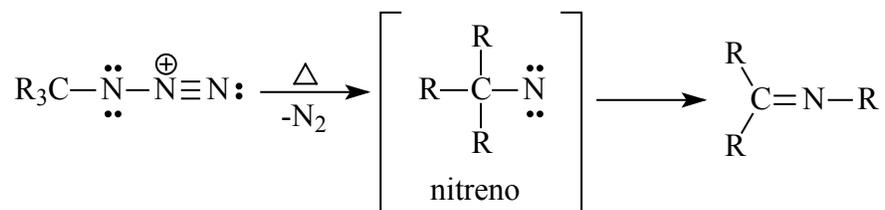


En cambio si el intermediario isocianato reacciona con una amina se obtienen derivados de ureas.



El isocianato puede ser aislado cuando la pirólisis se lleva a cabo en ausencia de disolventes nucleofílicos o en presencia de un disolvente inerte prótico como el benceno, cloroformo, etc., en ausencia de agua. El isocianato no se puede aislar, porque reacciona inmediatamente con el agua produciendo la correspondiente amina. Las azidas de acilo son altamente reactivas para sufrir la pérdida de nitrógeno y el rearreglo durante la preparación en solución acuosa.

Esta reacción se puede llevar a cabo a través de una transposición concertada, ya que esta hipótesis se basa en la falta de pruebas que indiquen la formación de una especie libre de nitreno de acilo. Por ejemplo, ni productos de inserción, adición, ni amida son aislados de la pirólisis de la Transposición de Curtius, los cuales supuestamente implica un intermediario nitreno. Los valores de la activación de entropía afirman que es un mecanismo concertado. Sin embargo, existen evidencias para suponer que existe un intermediario nitreno cuando azidas de alquilo terciarios, azidas arílicos, azidas de sulfonilos y azidoformatos sufren una transposición de Curtius para dar iminas en una reacción análoga.



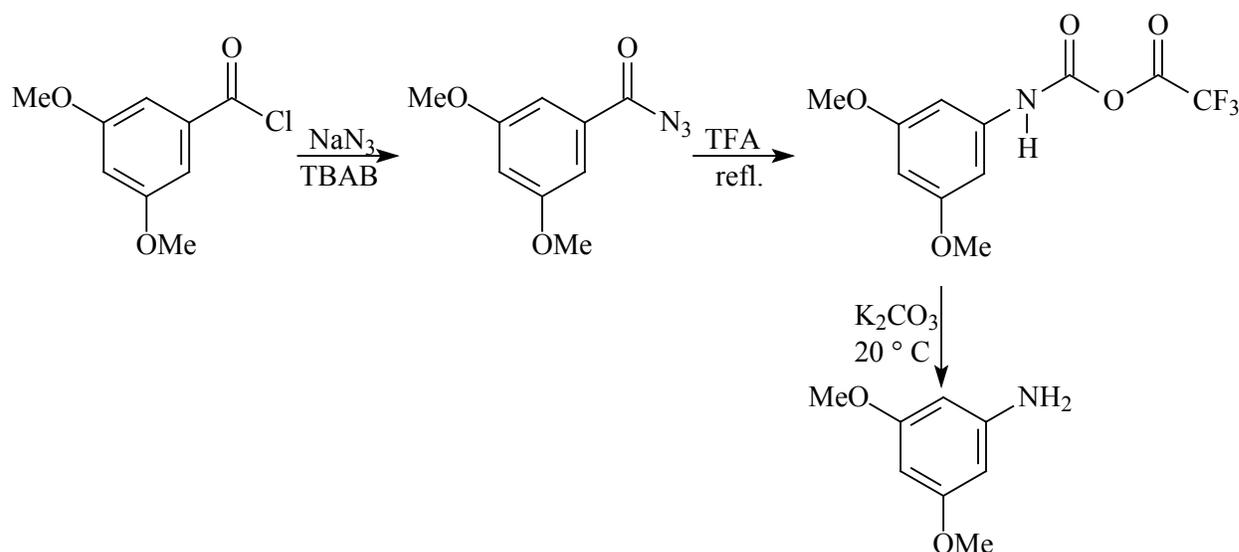
La reacción también es posible bajo condiciones fotoquímicas, pero esta vía da lugar a varios productos secundarios, además de los isocianatos. La Transposición de Curtius fotoquímica procede por la formación de intermediarios nitrenos, los cuales sufren diferentes reacciones. Esto no es ninguna sorpresa, ya que la energía del fotón es lo bastante elevado como para romper el enlace N-N<sub>2</sub> sin la participación del grupo alquilo o arilo. Además, por medio de la transposición fotoquímica las azidas de benzoilos se utilizan en la actualidad para obtener pequeñas cantidades de cianato de fenilo (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-NC). La transposición de Curtius fotoquímica de azidas fosfónicas se conoce como Reacción de Harger<sup>8</sup>.



Las azidas de acilo se preparan mediante la sustitución nucleofílica del grupo acilo de un cloruro de ácido con un ión azida (azida de sodio). La azida de acilo pierde nitrógeno molecular ( $N_2$ ) como grupo saliente (el mejor de todos los grupos salientes posibles, pues es muy estable, aparentemente no básico y como es un gas, se escapa por sí solo del medio) cuando se calienta en un disolvente inerte o por irradiación, genera la transposición donde migra el grupo R para formar el isocianato. La reacción probablemente ocurre a través de una transposición concertada sin involucrar el intermediario nitreno. Posteriormente, la adición de agua ocasiona la hidrólisis del isocianato para dar la correspondiente amina primaria y pérdida de dióxido de carbono.

### Experimental

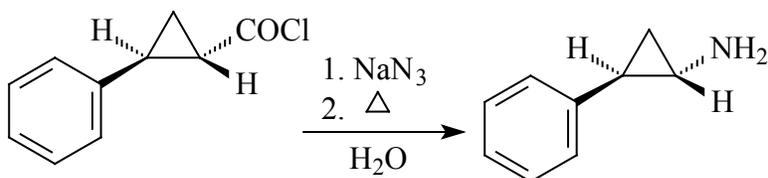
**Síntesis de 3,5-Dimetoxianilina:** Mezclar 5.65 g (28 mmol) de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoílo en 50 mL de  $CH_2Cl_2$  y 20 mg de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), posteriormente enfriar la mezcla y adicionar 2.5 g (38.5 mmol) de azida de sodio ( $NaN_3$ ) en 10 mL de agua con agitación por 2 h. a  $0^\circ C$ . Después realizar una extracción con  $Et_2O$ , añadir el extracto a 2.5 mL (43 mmol) de ácido trifluoroacético (TFA) y colocarlo a reflujo por 40 h. para dar 5.63 g de anhídrido trifluoroacético-N(3,5-dimetoxifenil)carbámico. A continuación pesar 4.5 g (18 mmol) del producto y mezclar con 4.2 g (30 mmol) de  $K_2CO_3$  y 80 mL de agua, agitar bajo  $N_2$  por 20 h a  $20^\circ C$ . Destilar para obtener 2.6 g (16.99 mmol) del producto.<sup>6</sup>



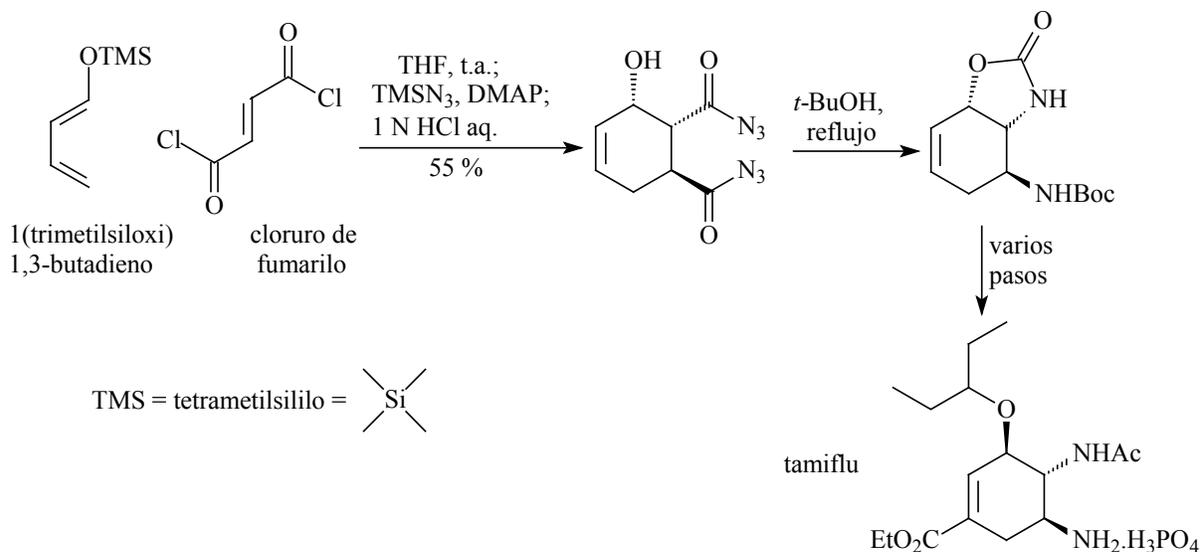
## Aplicaciones

La transposición de Curtius es un método útil para preparar isocianatos y sus productos derivados, como aminas alifáticas, alicíclicas, aromáticas y heterocíclicas. Así como también muchos aminoácidos.

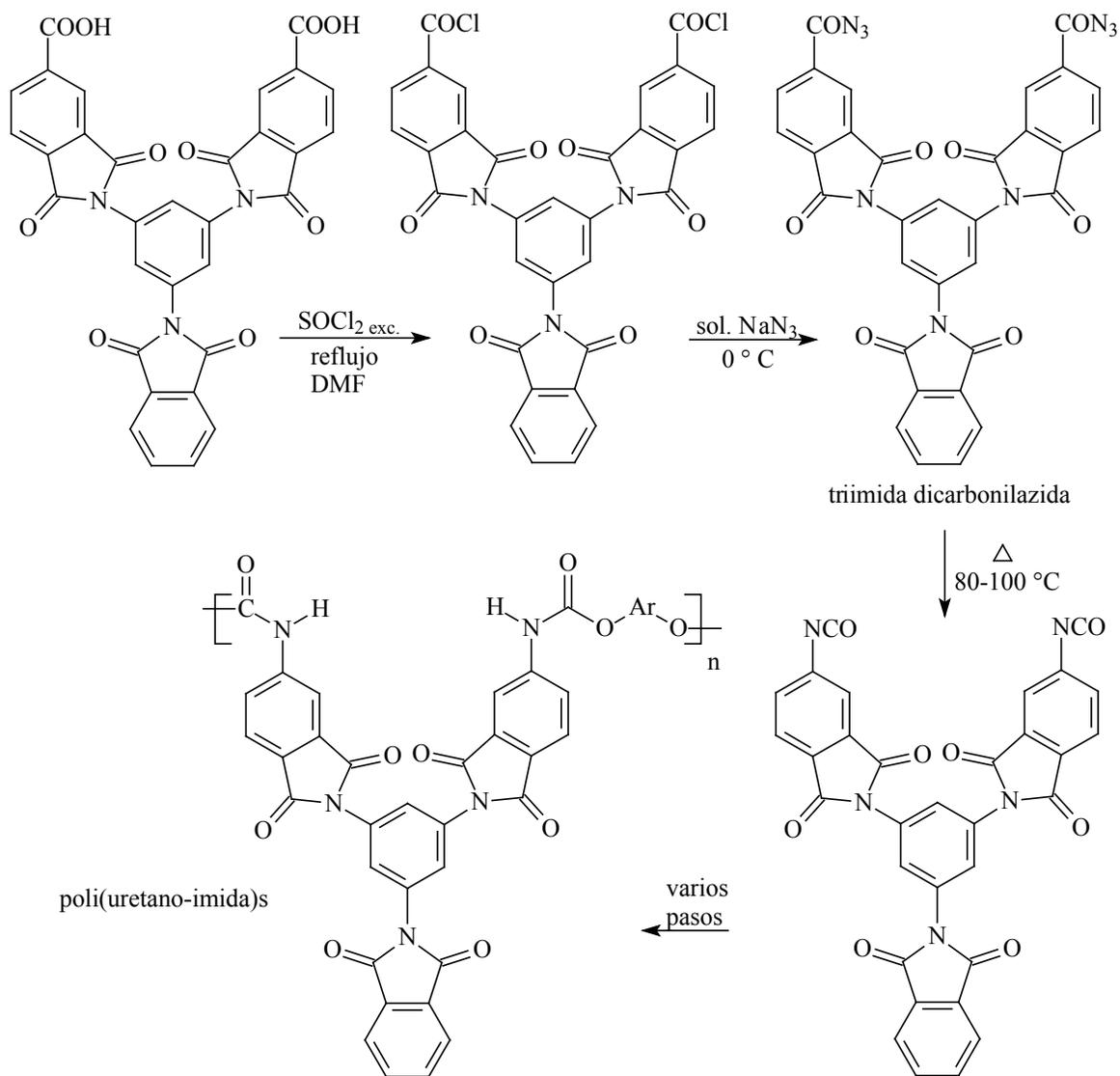
Esta reacción se usa comercialmente con frecuencia. Por ejemplo, la tranilcipromina, un fármaco antidepresor que se sintetiza partiendo del cloruro de 2-fenilciclopropanocarbonilo.



La influenza Aviar (H5N1) es causada por una cepa letal del virus de la influenza. Actualmente, existe el temor de una posible pandemia de gripe y la droga Tamiflu se ha convertido en una opción para la protección de los seres humanos ante esta letal gripe, por lo que ha incrementado su demanda a nivel mundial y la necesidad de mejorar su producción. La síntesis de tamiflu se puede lograr en doce pasos a partir de materias primas disponibles comercialmente, con la reacción de Diels-Alder (ver pág. 111) y la transposición de Curtius como pasos claves en la síntesis.<sup>11</sup>



Los di-isocianatos son ampliamente utilizados como monómeros iniciales en la preparación de varias clases de polímeros. Esto se atribuye a su única capacidad de sufrir reacciones de polimerización con numerosos co-monomeros tales como dianhidridos, diaminas y dioles para preparar polimidas, poliureas y poliuretanos, respectivamente. Sin embargo, el uso comercial de la mayor parte de los di-isocianatos es frecuentemente limitado por su baja estabilidad, y en efecto estos compuestos son muy susceptibles a deteriorarse durante su almacenamiento. En el campo de materiales poliméricos, un enfoque a la solución de este problema es emplear como precursores dicarbonilazida en lugar de di-isocianatos. A través de la transposición de Curtius se obtienen isocianatos de dicarbonilazidas (triimida dicarbonilazida) para obtener el polímero final.<sup>12</sup>



Actualmente, se utiliza la transposición de Curtius para la síntesis de sulfonilureas a partir de ácidos carboxílicos y sulfonamidas vía generación de isocianatos *in situ*. Las sulfonilureas son empleados en una gran variedad de aplicaciones, ejemplos son la tolbutamida y la glibenclamida drogas sulfonilureas utilizadas en el tratamiento de la diabetes tipo II y como regulador en el desarrollo de plantas o herbicidas.<sup>13</sup>

## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1412.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 421.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 71
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 116.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 175.
- [6] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., Pergamon, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 22, New York, 2002, p. 78.
- [7] C. Wentrup, H. Bornemann, *Eur. J. Org. Chem.*, (2005) 4521.
- [8] M. J. P. Harger, *Tetrahedron*, (1982) **38**, 3073.
- [9] W. Lossen, *Ann.*, (1872) **161**, 347.
- [10] A. W. Hofmann, *Ber.*, (1881) **14**, 2725.
- [11] K. Yamatsugu, S. Kamijo, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, (2007) **48**, 1403.
- [12] H. Behniafar, S. Haghighat, S. Farzaneh, *Polymer*, (2005) **46**, 4627.
- [13] C. A. Luckhurst, et al., *Tetrahedron Lett.*, (2007) doi:10.1016/j.tetlet.2007.10.046.

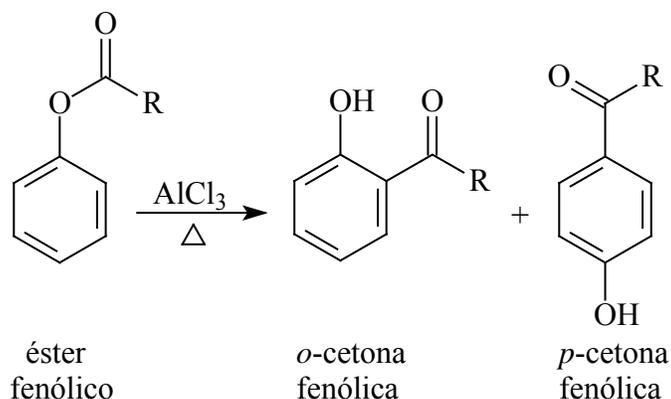
## Referencias Complementaria

- [14] S. Kim, H. Ko, E. Kim, D. Kim, Stereocontrolled total synthesis of pancratistatin, *Org. Lett.*, (2002) **4**, 1343.
- [15] M. Carda, F. González, R. Sánchez, J. A. Marco, Stereoselective synthesis of (-)-cytoxazone, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2002) **13**, 1005.

- [16] R. Mamouni, M. Aadil, M. Akssira, J. Lasri, J. Sepulveda-arques, efficient synthesis of novel pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diones, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 2745.
- [17] M. Liu, M. P. Sibi, Recent advances in the stereoselective synthesis of  $\beta$ -amino acids, *Tetrahedron*, (2002) **58**, 7991.
- [18] D. Sawada, S. Sasayama, H. Takahashi, S. Ikegami, A new and facile synthesis of carbamate- and urea-linked glycoconjugate using modified Curtius rearrangement, *Tetrahedron Lett.*, (2006) **47**, 7219.
- [19] J. D. Moore, K. T. Sprott, P. R. Hanson, Conformationally constrained  $\alpha$ -*boc*-aminophosphonates via transition metal-catalyzed/Curtius rearrangement strategies, *J. Org. Chem.*, (2002) **67**, 8123.

## Transposición de Fries

El calentamiento de ésteres fenólicos en presencia de cloruro de aluminio (ácido de Lewis) como catalizador y un disolvente inerte, produce una reacción de transposición para generar *orto* y *para* cetonas fenólicas. Esta reacción se conoce como transposición de Fries.

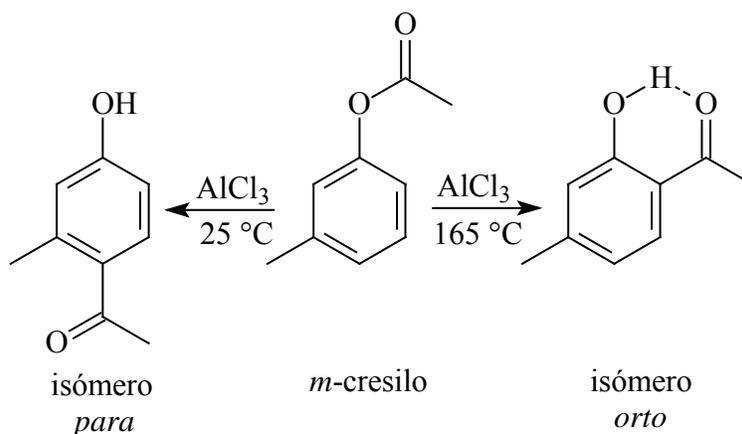


El sustituyente R puede ser un grupo arilo, alquilo e incluso halógenos.

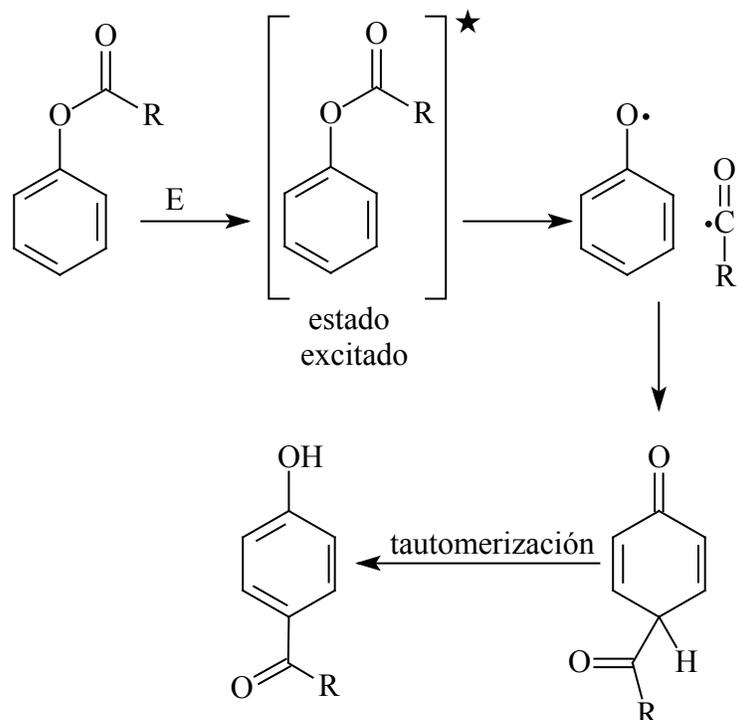
Como catalizadores se han empleado haluros de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, tetracloruro de zirconio, trifluoruro de boro y ácido trifluorometanosulfónico.

Recientemente la reacción se ha efectuado bajo diversas condiciones experimentales con catalizadores ácidos sólidos incluyendo el uso de metales de transición, tales como  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Y}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$  y sulfonato de zirconia,<sup>8</sup> con metales alcalinotérreos como  $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ , con iones metálicos,<sup>9</sup> zeolitas como H-BEA, H-ZSM, H-Y<sup>10</sup> y H-beta<sup>11</sup> y con resinas sólidas sulfonadas. La reacción también es promovida por irradiación por microondas (calentamiento de acetato de fenilo con microondas), en ausencia de disolventes. Cuando es necesaria la presencia de un disolvente frecuentemente se emplea nitrobenzeno o diclorometano.

En cuanto a la mezcla de productos, la cantidad relativa de cada isómero depende de la naturaleza del residuo alquilo (estructura del sustrato), de la temperatura del disolvente y la cantidad o tipo del ácido de Lewis. Normalmente se utilizan mínimas cantidades equimolares del ácido de Lewis. En general, la regioselectividad depende de la temperatura de reacción; temperaturas superiores a 160 °C favorecen la formación del isómero *orto*, mientras que por debajo de 60 °C se favorece la formación del isómero *para*. La mezcla de isómeros *orto* y *para* que resultan de la transposición de Fries se pueden separar por medio de una destilación a vapor. Los isómeros *orto* de las cetonas fenólicas son mucho más volátiles que los isómeros *para* porque forman puentes de hidrógeno intramoleculares. Por ejemplo, la transposición del compuesto *m*-cresilo.



La transposición de Fries se puede llevar a cabo con UV en ausencia de un catalizador, esta reacción se conoce como fototransposición de Fries, procede intramolecularmente a través de la formación de radicales libres. Por irradiación la molécula del éster fenólico es promovida a un estado excitado, en donde ocurre la ruptura homolítica del enlace oxígeno-grupo carbonilo para formar el par radical que reacciona para generar la semiquinona, que a su vez sufre una tautomerización hacia el derivado *p*-acilfenol. El correspondiente derivado *orto* se forma de manera similar.

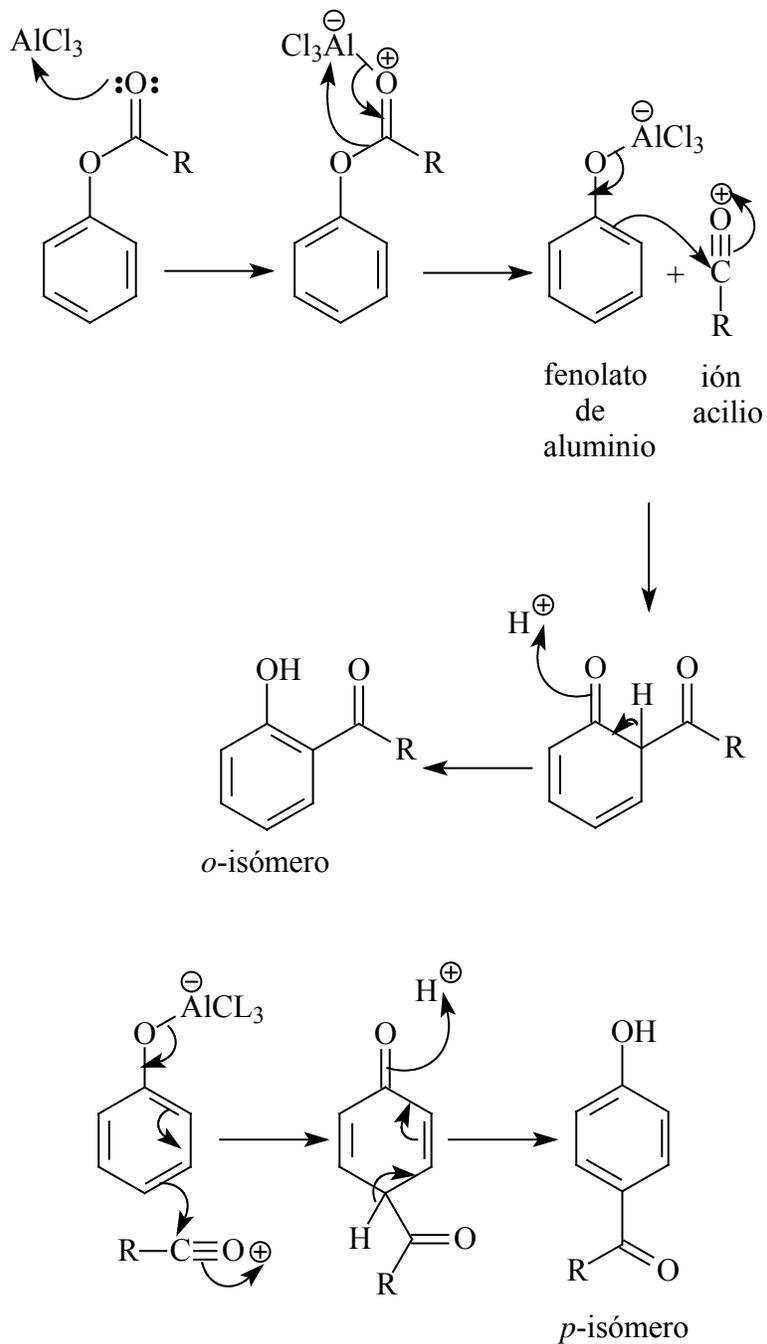


El tratamiento de ésteres O-arilsulfonatos con  $\text{AlCl}_3\text{-ZnCl}_2$ , sobre sílica con irradiación por microondas, produce 2-sulfofenoles.<sup>12</sup>

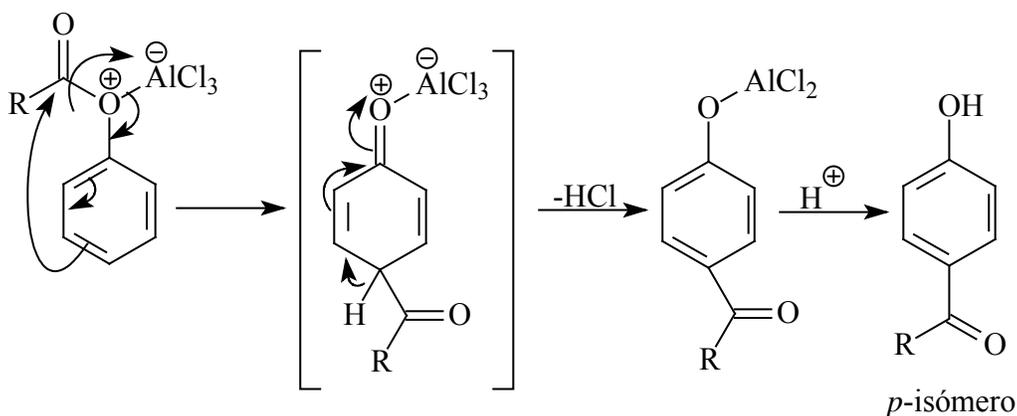
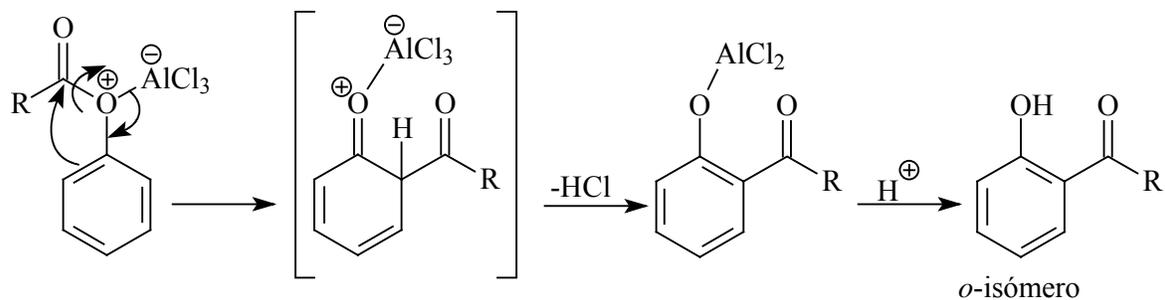
### Mecanismo de reacción

La transposición de Fries es una reacción de sustitución electrofílica que se puede llevar a cabo mediante una transposición intermolecular o intramolecular e incluso por ambas vías. Este mecanismo es individualmente discutido.

En el mecanismo de reacción intermolecular, el primer paso es la formación de un complejo entre el éster fenólico y el ácido de Lewis (el ácido de Lewis puede coordinarse a uno de los oxígenos o incluso en ambos cuando se usa un exceso), que genera un ión acilio con la fragmentación del enlace carbono-oxígeno, este ión acilio es un electrófilo que ataca al anillo ya sea en posición *orto* o *para* como en una acilación de Friedel-Crafts (ver pág. 1). Posteriormente, se remueve un protón del complejo  $\sigma$  para recuperar la aromaticidad y por último ocurre una hidrólisis para obtener el isómero correspondiente.

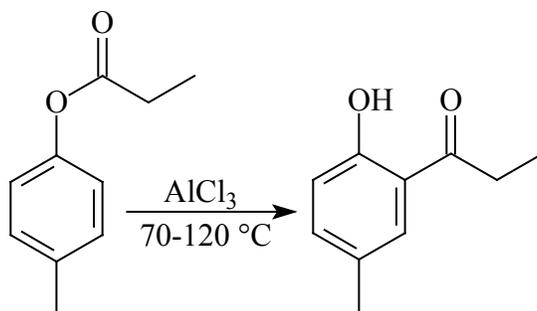


En el mecanismo de reacción intramolecular ocurre la formación del complejo éster fenólico con el ácido de Lewis, posteriormente ocurre un movimiento intramolecular del ión acilo a la posición *orto* o *para*. Finalmente, para obtener los isómeros ocurre una hidrólisis.



## Experimental

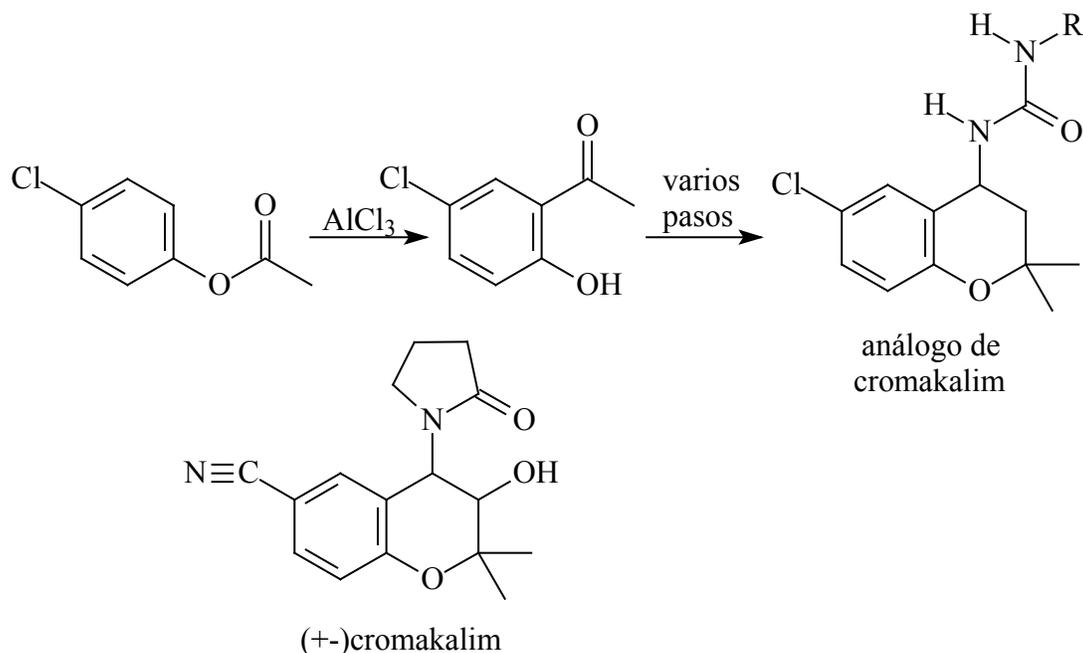
**Síntesis de 4-metil-2-propanoilfenol.** Calentar 231 g (1410 mmol) de 4-metil-1-propanoiloxibenceno con 330 g (2480 mmol) de cloruro de aluminio anhidro durante dos horas a una temperatura entre 70-80 °C, seguido por un calentamiento a 120 °C durante 40 minutos. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura templada con 450 mL de HCl concentrado y 400 g de hielo. Realizar una extracción (CHCl<sub>3</sub>), un lavado y una evaporación del disolvente para generar 215 g del producto crudo. Posteriormente, realizar una destilación al vacío para obtener 203 g (1240 mmol) del producto final.<sup>6</sup>



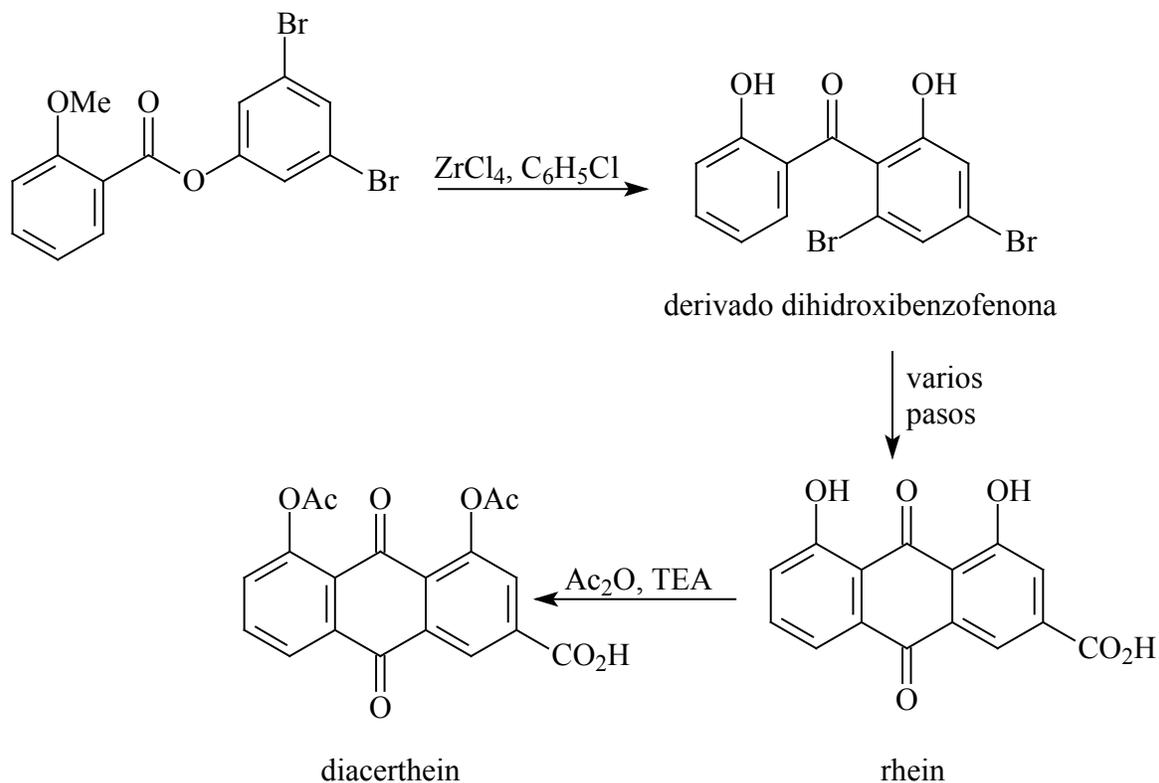
## Aplicaciones

Es un importante método para la síntesis de hidroxiaril cetonas. Así como en la fabricación de productos farmacéuticos incluyendo acetaminofeno y salbutamol, absorbentes UV, perfumes, resinas acetofenonas y pesticidas.

Cromakalim es una droga que produce la hiperpolarización de la membrana mediante la apertura de los canales de potasio. La transposición de Fries representa una de las primeras etapas de síntesis de derivados de cromakalim, en la que el acetato fenólico se transforma a la correspondiente acetofenona en presencia de cloruro de aluminio.<sup>13</sup>



Rhein se ha aislado en estado libre y como glucósido de la especie *Rheum polygonaceae* (Rhubarb) y en varias especies de *Cassia* (Peguminosae). Este compuesto es conocido por sus aplicaciones en drogas antiartríticas, inhibe la producción del anión superóxido, quimiotaxis, la actividad fagocítica de neutrofilos, la migración de macrófagos y fagocitosis. Además es un metabolito activo para la síntesis de diacerhein que inhibe la actividad del interleukin-1 por disminuir la producción de colagenasa en el cartílago articular. La síntesis de Rhein y diacerhein se lleva a cabo a partir del derivado dihidroxi benzofenona con buenos rendimientos obtenido por medio de la transposición de Fries.<sup>14</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, New York, 2007, p. 735.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 454.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 126.
- [4] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>ra</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 245.
- [5] M. Mehta, B. Mehta, *Organic Chemistry*, PHI Learning Pvt. Ltd, 2004, p. 508.
- [6] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., Pergamon, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 22, New York, 2002, p. 119.
- [7] O. Mouhtady, H. G. Iloughmane, N. Roques, C. Le Roux, *Tetrahedron Lett.*, (2003) **44**, 6379.
- [8] J. H. Clark, M. G. Dekamin, F. M. Moghaddam, *Green Chem.*, (2002) **4**, 366.
- [9] J. R. Harjani, S. J. Nara, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 1979.
- [10] A. Heidekum, M. A. Harmer, W. F. Hoelderich, *J. Catal.*, (1998) **176**, 260.
- [11] E. Heitling, F. Roessner, E. van Steen, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, (2004) **216**, 61.

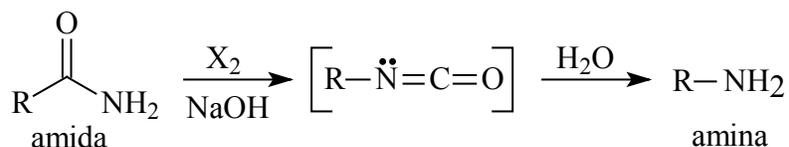
- [12] F. M. Moghaddam, M. G. Dakamin, *Tetrahedron Lett.*, (2000) **41**, 3479.
- [13] S. Seville, D. Gall, P. Tullio, X. Florence, P. Lebrun, B. Pirotte, *J. Med. Chem.*, (2006) **49**, 4690.
- [14] S. Tisserand, R. Baati, M. Nicolas, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.*, (2004) **69**, 8982.

### Referencias Complementarias

- [15] T. Focken, H. Hopf, V. Snieckus, I. Dix, P. G. Jones, Stereoselective lateral functionalization of monosubstituted [2.2]paracyclophanes by directed *ortho*-metalation-homologous anionic Fries Rearrangement, *Eur. J. Org. Chem.*, (2001) 2221.
- [16] J. L. Boyer, J. E. Krum, M. C. Myers, A. N. Fazal, C. T. Wigal, Synthetic utility and mechanistic implications of the Fries rearrangement of hydroquinone diesters in boron trifluoride complexes, *J. Org. Chem.*, (2000) **65**, 4712
- [17] T. K. Pradhan, A. Dea, J. Mortier, Application of directed metalation in synthesis. Part 8: Interesting example of chemoselectivity in the synthesis of thioaurones and hydroxy ketones and a novel anionic *ortho*-Fries rearrangement used as a tool in the synthesis of thienopyranones and thiafluorenones, *Tetrahedron*, (2005) **61**, 9007.
- [18] A. M. A. G. Oliveira, A. M. F. Oliveira-Campos, M. M. M. Raposo, J. Griffiths, A. E. H. Machado, Fries rearrangement of dibenzofuran-2-yl ethanoate under photochemical and Lewis-acid-catalysed conditions, *Tetrahedron*, (2004) **60**, 6145.
- [19] A. Metsala, E. Usin, I. Vallikivi, L. Villo, T. Pehk, O. Parve, Quantum chemical evaluation of the yield of hydroxybenzophenones in the Fries rearrangement of hydroxyphenyl benzoates, *J. Mol. Struc.: (theochem)*, (2004) **712**, 215.
- [20] M. Bolognini, F. Cavani, M. Cimini, L. D. Pozzo, L. Maselli, D. Venerito, F. Pizzoli, G. Veronesi, An environmentally friendly synthesis of 2,4-dihydroxybenzophenone by the single-step O-mono-benzoylation of 1,3-dihydroxybenzene (resorcinol) and Fries rearrangement of intermediate resorcinol monobenzoate: the activity of acid-treated montmorillonite clay catalysts, *C. R. Chimie*, (2004) **7**, 143.

## Transposición de Hofmann

La conversión de amidas ( $RCONH_2$ ) a aminas primarias (con grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios, o arilaminas) con un átomo de carbono menos que la amida inicial en tratamiento con bromo en disolución básica o hipobromito de sodio vía un intermediario isocianato es conocida como Reacción o Transposición de Hofmann.



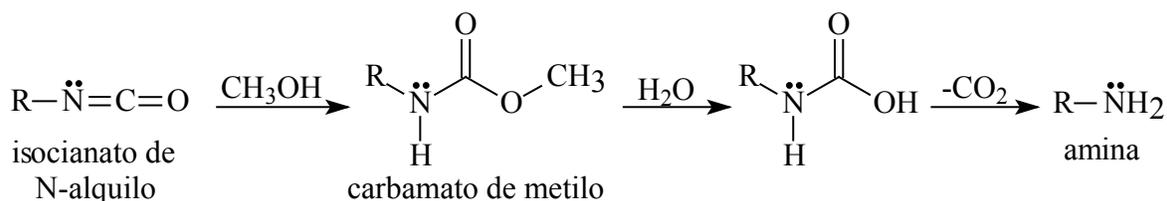
El sustituyente R en la amida puede ser un grupo alquilo o arilo y X un Cl, Br. La base frecuentemente es NaOH ó KOH.

Una de las modificaciones de esta reacción es el empleo de tetraacetato o yodosobenceno. Si el grupo alquilo tiene más de 6 ó 7 átomos de carbonos, se obtienen bajos rendimientos, al menos que se utilice  $Br_2/NaOMe$  en lugar de  $Br_2/NaOH$ . Además, a través del tiempo se han utilizado un gran número de reactivos oxidantes con la finalidad de mejorar las condiciones de reacción y el rendimiento, entre los que se incluyen  $CH_3OBr$ ,  $Pb(OAc)_4$ ,  $NaBrO_2-NaBr$ ,  $(C_6H_5)CH_2(CH_3)_3N^+Br_3^-$ ,  $Hg(OAc)_2$ , NBS-KOH, NBS- $CH_3ONa$ , tetraacetato de plomo, tribromuro de benciltrimetilamonio, NBS- $NaOMe/MeOH$  y NBS- $Hg(OAc)_2$ , especies de I (III) tales como  $C_6H_5I(OAc)_2$ ,  $C_6H_5I(OAc)_4$ ,  $C_6H_5I(OCOCF_3)_2$ ,  $C_6H_5I-HCO_2H$ ,  $C_6H_5I(OH)OTs$ . Algunos de ellos junto a un disolvente como el metanol.<sup>8,9</sup>

Una mezcla de NBS,  $Hg(OAc)_2$  y ROH es un reactivo diferente que convierte una amida ( $RCONH_2$ ) hacia un carbamato ( $RNHCOOR$ ) con excelentes rendimientos donde el grupo R puede ser un grupo alquilo o arilo primario, secundario o terciario. Lo mismo ocurre utilizando NBS-DBU/MeOH y electrólisis en metanol.

Al utilizar NaOH como base, en algunas reacciones se presentan reacciones secundarias y se forman ureas ( $RNHCONHR$ ) y acilureas ( $RCONHCONHR$ ), mediante la adición de  $RNH_2$  ó  $RCONH_2$  al intermediario  $RNCO$ . En caso de que se quieran obtener las acilureas como productos principales, se debe utilizar solo la mitad de la cantidad normal de  $Br_2$  y NaOH.

Cuando la reacción de una amida con bromo se lleva a cabo en metanol que contiene metóxido sódico en lugar de una base acuosa, el intermediario isocianato es convertido en carbamato o uretano (que son ésteres del ácido carbámico, relativamente estables y se forman por adición de alcoholes a isocianatos) que pueden ser aislados y subsecuentemente hidrolizados. La hidrólisis del carbamato de metilo produce aminas. El ácido carbámico ( $\text{H}_2\text{NCOOH}$ ) y los derivados N-sustituídos del ácido carbámico son inestables; se descomponen espontáneamente en dióxido de carbono y amoníaco o amina.



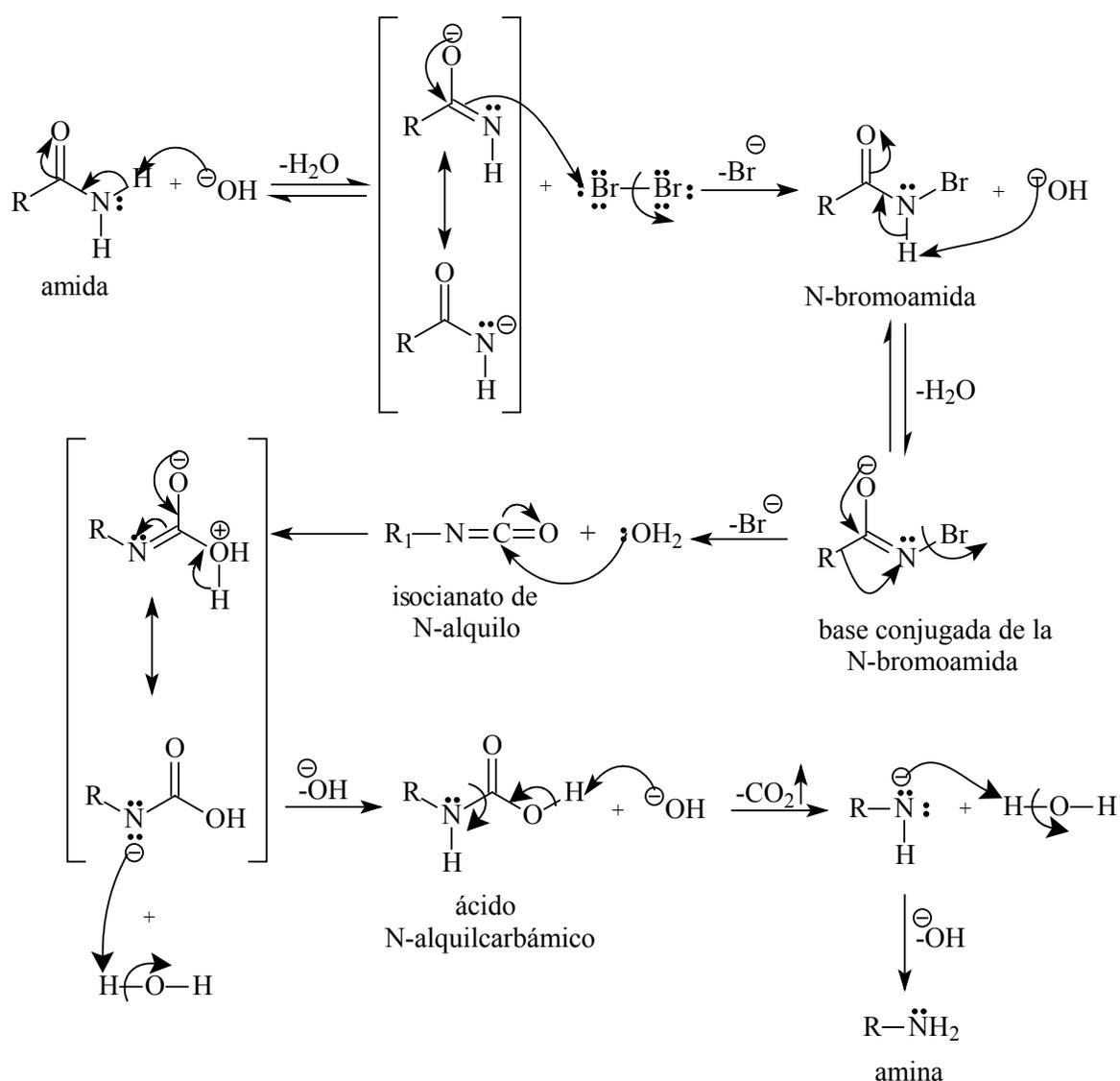
Sólo las amidas del tipo ( $\text{RCONH}_2$ ) sufren la transposición de Hofmann. El nitrógeno de la amida debe tener dos protones unidos a él, de los cuales uno se sustituye por bromo para dar la N-bromoamida, mientras que la abstracción del segundo por una base es necesaria para desencadenar la transposición. Bajo estas condiciones de reacción las amidas de tipo ( $\text{RCONHR}$ ) forman la N-bromoamida, pero estas no se transponen.

Por otro lado, la transposición transcurre con retención de la configuración en el grupo que migra, es decir, el nuevo enlace carbono-nitrógeno del carbono que migra se forma del mismo lado que el enlace que se rompe.

### Mecanismo de reacción

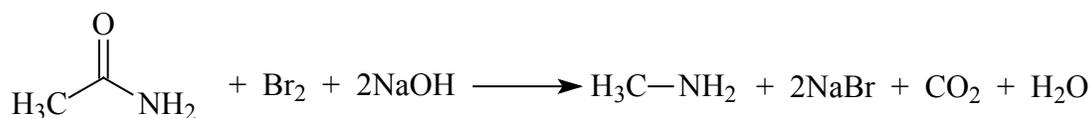
El mecanismo de la transposición de Hofmann se lleva a cabo en tres etapas. La primera consiste en la desprotonación de la amida por el ataque nucleofílico del ión hidróxido para dar el anión correspondiente, que actúa como un nucleófilo frente al bromo, es decir, las amidas del tipo ( $\text{RCONH}_2$ ), son casi ácidas como el agua, ya que en equilibrio en base acuosa están presentes cantidades apreciables de la base conjugada. La base conjugada de la amida se estabiliza por deslocalización electrónica de la misma forma que se estabiliza el anión enolato y reacciona con el bromo para formar una N-bromoamida intermediaria. En la segunda etapa, ocurre la desprotonación de la N-bromoamida, donde el efecto atractor de

electrones del bromo refuerza el del grupo carbonilo y hace a la N-bromoamida incluso más ácida que la amina de partida, siendo un intermediario clave. Por consiguiente, ocurre la transposición de la base conjugada N-bromoamida, donde el grupo R (alquilo o arilo) migra desde el carbono adyacente hacia el nitrógeno, y el bromuro se pierde como un grupo saliente desde el nitrógeno para formar un isocianato de N-alquilo. Por último, ocurre la hidrólisis del isocianato que comienza con la adición catalizada por agua para formar un ácido N-alquilcarbámico que es inestable y se disocia en una amina y dióxido de carbono. El dióxido de carbono se convierte en ión carbonato con la base.



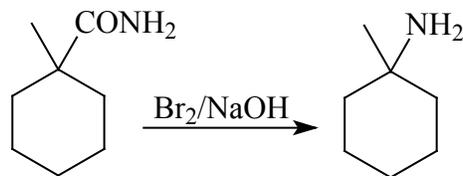
## Experimental

**Síntesis de clorhidrato de metilamina.** Pesar y colocar en un frasco cónico de 150 mL 12.5 g (210 mmol) de acetamida pura y añadir con cuidado 11.5 mL (220 mmol) de bromo. Agitar suavemente el frasco hasta que se disuelva la acetamida, se produce una solución rojo intenso. Enfriar la mezcla y añadir en pequeñas porciones 80 mL de una solución de NaOH al 10 % con agitación vigorosa hasta que la solución se torne amarillo pálido, si se forman sólidos, separarlos por filtración y añadir agua hasta obtener una solución clara de bromoacetamida. En un matraz de tres bocas de 250 mL, equipado con un embudo de adición, un termómetro (el cual debe sumergirse hasta la solución) y un aparato de destilación, colocar una solución de hidróxido de sodio (30 g en 75 mL de agua). La solución de bromoacetamida obtenida previamente, se coloca en el embudo de adición y se agrega lentamente a la solución de hidróxido de sodio de tal manera que la temperatura no alcance los 70 °C, si esto ocurre el matraz debe enfriarse por el exterior. Cuando toda la solución de bromoacetamida se ha agregado, la mezcla de reacción se mantiene entre 65-70 °C durante 15 minutos. Se obtiene una solución clara la cual se ebulle suavemente durante 60 minutos para llevar los vapores de la metilamina a la solución de HCl al 50 %. Durante toda esta etapa el destilado y los vapores se recogen en una solución de HCl al 50 %. La solución del clorhidrato de metilamina se concentra hasta aproximadamente 15 mL bajo calentamiento directo y la evaporación final hasta obtener el producto sólido, se realiza con un baño de agua. Calentar el producto con 60 mL de etanol absoluto, solamente el clorhidrato de metilamina se disuelve en alcohol absoluto. Enfriar la solución. Filtrar para obtener 10 g (320 mmol) de producto y llevarlo a un desecador.<sup>7</sup>

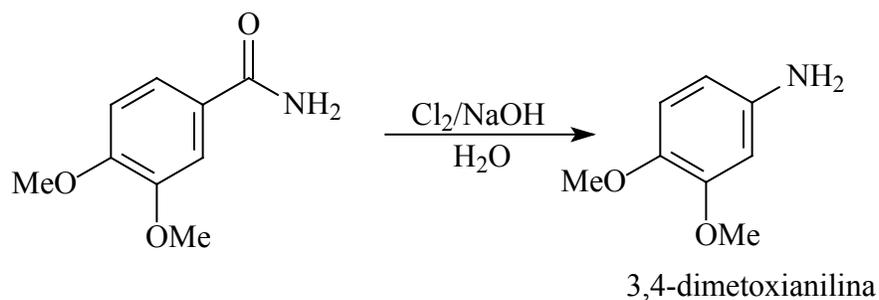


## Aplicaciones.

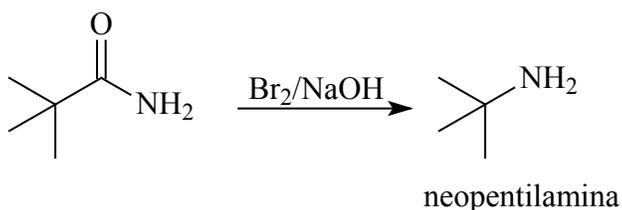
La transposición de Hofmann tiene una amplia importancia y es usada para la síntesis de aminas alifáticas, aromáticas y heterocíclicas. Un ejemplo es la preparación de 1-metilciclohexilamina a partir de 1-metilciclohexilamida.



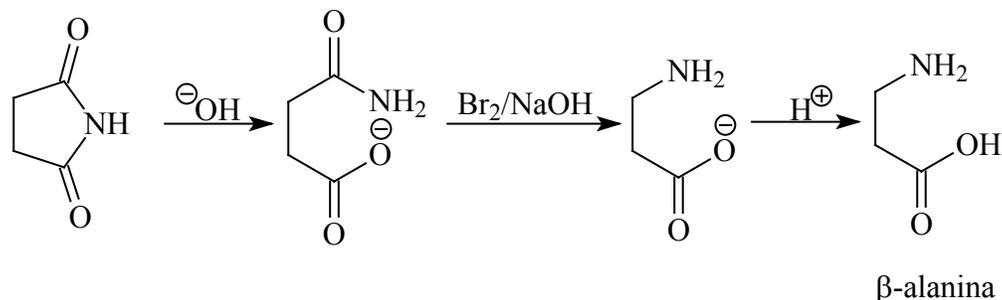
La preparación de 3,4-dimetoxianilina a partir de 3,4-dimetoxibenzamida es otra aplicación de la transposición de Hofmann.



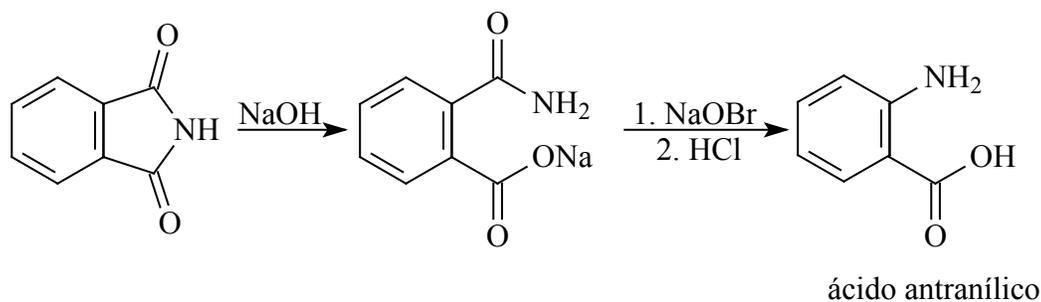
La reacción de transposición de Hofmann es útil para obtener aminas que no se pueden preparar a través de la reacción de sustitución nucleofílica. Por ejemplo, la síntesis de neopentilamina se puede preparar a partir de 3,3-dimetilbutamida con un rendimiento del 94 %. La sustitución directa del bromuro de neopentilo con amoníaco por la reacción S<sub>N</sub>2 no da producto debido al impedimento estérico.



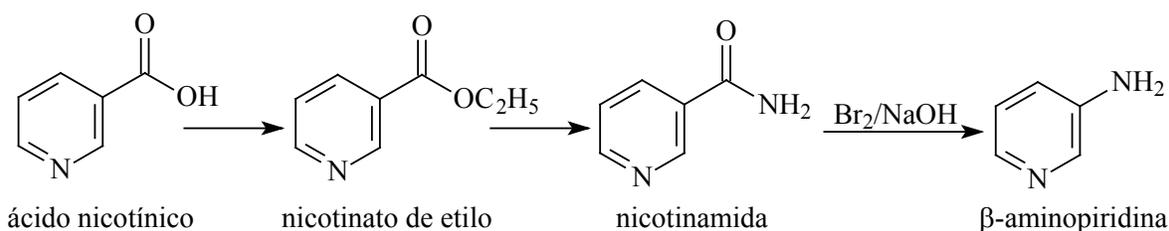
Ciertos aminoácidos como el ácido antranílico y β-alanina pueden ser preparados de imidas apropiada. Por ejemplo, la succinimida con hidróxido de potasio acuoso produce β-alanina con un rendimiento del 45 %.



Una importante aplicación industrial de esta reacción es la síntesis del ácido antranílico (ácido *o*-aminobenzoico) a partir de ftalimida.

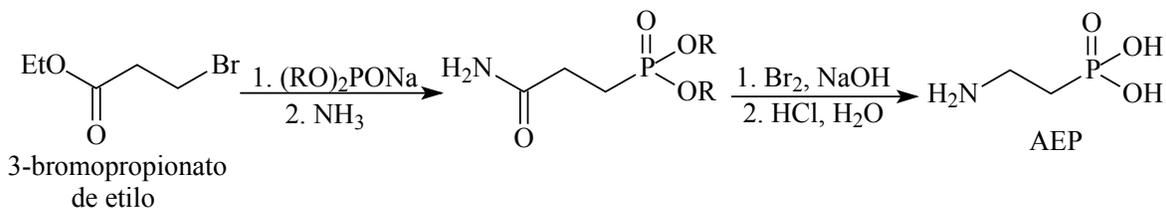


La reacción se emplea particularmente en casos donde existe cierta dificultad para introducir el grupo amino en un anillo aromático por una secuencia directa de nitración-reducción. Por ejemplo, la β-aminopiridina se prepara con excelentes resultados vía transposición de Hofmann de forma natural del ácido nicotínico. A diferencia, de llevar a cabo una secuencia directa de nitración-reducción partiendo de piridina ya que no se puede preparar con buenos rendimientos.

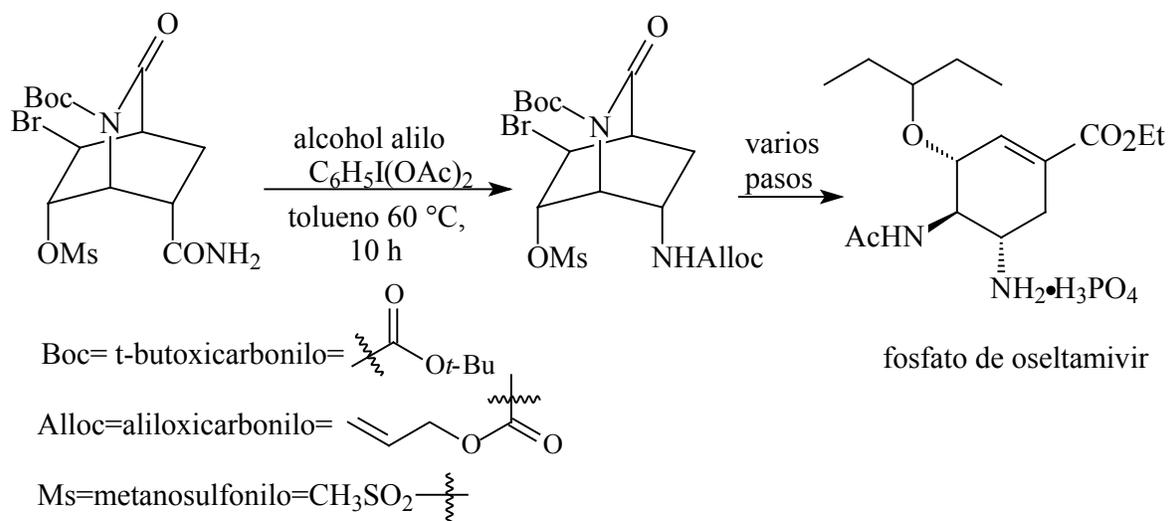


Los compuestos de fósforo pentavalentes son extensamente usados en compuestos biológicamente activos. La síntesis de ácidos β-aminoetilfosfónico (AEP) por medio de la

transposición de Hofmann de una amida como sustrato que es obtenida por reacción de fosfonatodietilo de sodio con 3-bromopropionato de etilo.<sup>10</sup>



El fosfato de oseltamivir (tamiflu) es un medicamento antiviral selectivo contra el virus de la influenza A y B. Su acción se basa en la inhibición de las neuraminidasas presentes en el virus de la gripa, que son las encargadas de liberar los virus de las células infectadas, y favorecer así su diseminación, estando éstas en el virión. En la síntesis industrial de oseltamivir se utiliza ácido Shikímico como material de partida, pero el precio varía, dependiendo del suministro de la planta de anís estrella. Se ha desarrollado una síntesis práctica de oseltamivir a partir de piridina, a través de una reacción asimétrica de Diels-Alder de dihidropiridina con el catalizador MacMillan's, una bromolactonización, la reacción de transposición de Hofmann con  $C_6H_5(OAc)_2$  y una transformación del sistema biciclo[2.2.2] en un compuesto aziridina.<sup>11</sup>



## Referencias

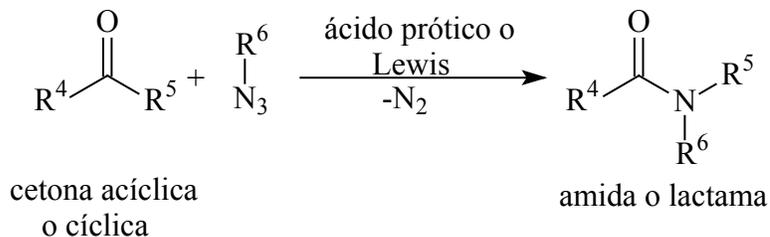
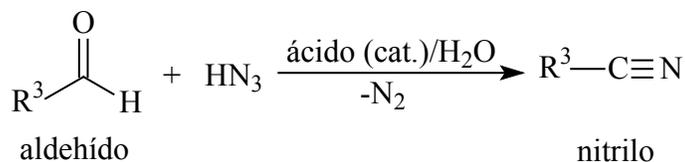
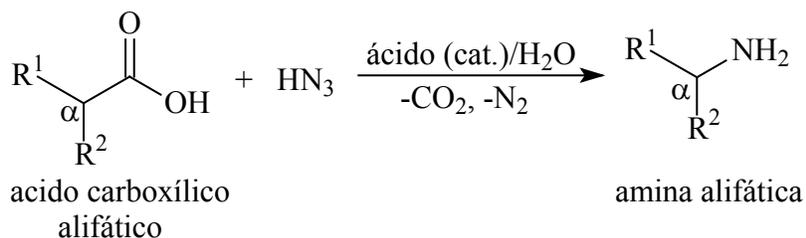
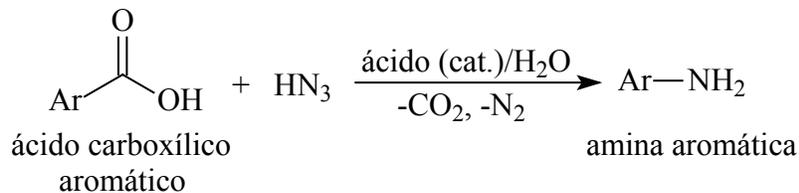
- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2007, p. 1607.
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 418.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 166.
- [4] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 302.
- [5] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren y P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, p. 1073.
- [6] F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, D.F., 2000, p. 807.
- [7] V. K. Ahluwalia, R. Aggarwal, *Comprehensive Practical Organic Chemistry: Preparations and Quantitative Analysis*, Universities Press, 1905. p.130.
- [8] Y. Matsumura, T. Maki, Y. Satoh, *Tetrahedron Lett.*, (1997) **38**, 8879.
- [9] X. Huang, J. W. Keillor, *Tetrahedron Lett.*, (1997) **38**, 313.
- [10] F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos, *Chem. Rev.*, (2005) **105**, 899.
- [11] N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Tetrahedron*, (2008) **30**, 1.

## Referencias Complementarias

- [12] H. Togo, T. Nabana, K. Yamaguchi, Preparation and reactivities of novel (diacetoxyiodo)arenes bearing heteroaromatics, *J. Org. Chem.*, (2000) **65**, 8391.
- [13] C. Yu, Y. Jiang, B. Liu, L. Hu, A facile synthesis of 2-oxazolidinones via Hofmann rearrangement mediated by bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene, *Tetrahedron Lett.*, (2001) **42**, 1449.
- [14] L. W. Deady, S. M. Devine, Novel annulated products from aminonaphthyridinones, *Tetrahedron*, (2006) **62**, 2313.
- [15] E. Hernández, J. M. Vélez, C. P. Vlaar, Synthesis of 1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ones from phthalides via an aminolysis-Hofmann rearrangement protocol, *Tetrahedron Lett.*, (2007) **48**, 8972.
- [16] A. Palmieri, S.V. Ley, K. Hammond, A. Polyzos, I.R. Baxendale, A microfluidic flow chemistry platform for organic synthesis: the Hofmann rearrangement, *Tetrahedron Lett.*, (2009) doi: 10.1016/j.tetlet.2009.02.059.

## Transposición de Schmidt

La reacción de ácidos carboxílicos, aldehídos o cetonas con ácido hidrazoico (HN<sub>3</sub>) o azidas de alquilo en presencia de un ácido fuerte (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) forman aminas, nitrilos y amidas, respectivamente y se conoce como Reacción o transposición de Schmidt.

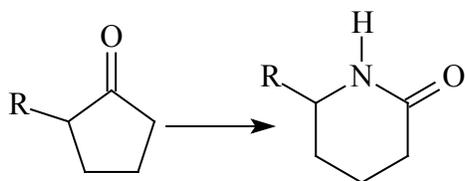


Para ácidos carboxílicos aromáticos los sustituyentes Ar pueden ser un grupo arilo sustituido o un heteroaromático y para los alifáticos el sustituyente R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un grupo alquilo o arilo. Se obtienen mejores resultados con sustratos alifáticos y aromáticos con impedimento estérico. El producto de reacción es una amina con un átomo de carbono menos que el sustrato de partida debido a la pérdida de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Los ácidos carboxílicos aromáticos con grupos electroattractores necesitan utilizar catalizadores

ácidos muy fuertes (por ejemplo,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado o óleum) y los ácidos heterocíclicos pobres de electrones normalmente no reaccionan. Los centros estereogénicos  $\alpha$  de los ácidos carboxílicos alifáticos permanecen intactos y la amina se obtiene con retención de la configuración. En particular los ácidos carboxílicos que están completamente sustituidos por grupos alquilo o arilo en la posición  $\alpha$  (sin átomos de hidrógeno  $\alpha$ ) pueden sufrir reacciones secundarias debido a que la descarboxilación del ácido puede ocurrir a través de la ruptura del enlace  $\text{C}_{\text{terciario}}$ -grupo carbonilo dando lugar a carbocationes estables. En los ácidos 1,3-dicarboxílicos, solamente reacciona uno de los grupos funcionales del ácido carboxílico. Los  $\alpha$ -aminoácidos no reaccionan. Los ácidos carboxílicos- $\alpha,\beta$ -insaturados no son buenos sustratos, ya que dan lugar a complejos en la mezcla de reacción.

Para los aldehídos los sustituyentes  $\text{R}^3$  son el grupo metilo y arilos sustituidos. El producto principal de la reacción de Schmidt con aldehídos es el correspondiente nitrilo, sin embargo es frecuentemente la formación de formamidas en una parte de la reacción. Los aldehídos alifáticos son inestables en ácido sulfúrico, por esta razón se utilizan aldehídos aromáticos. Si la reacción se realiza intramolecularmente se forman lactamas N-sustituidas. Los aldehídos y cetonas reaccionan más rápido con el ácido hidrazoico que los ácidos carboxílicos, de tal forma que puede lograr buena quimioselectividad con cetoácidos.

En las cetonas los sustituyentes  $\text{R}^4$  pueden ser grupos alquilo y alquilo sustituido mientras que para  $\text{R}^5$  es únicamente el grupo arilo. Las cetonas simétricas dan lugar a amidas N-sustituidas, en tanto que en las cetonas asimétricas como las cetonas aril alquil, preferentemente el grupo aril migra y se generan N-aril amidas. En el caso de cetonas cíclicas sufren expansión del anillo para proporcionar amidas cíclicas.

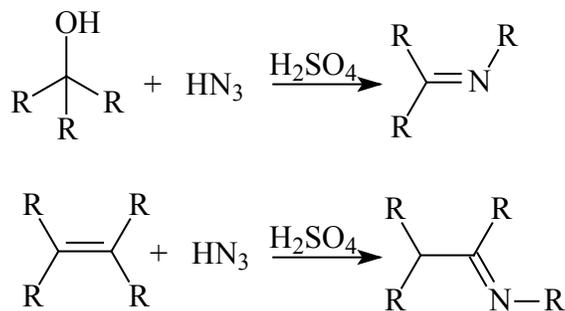


Los ácidos de Lewis tales como  $\text{TiCl}_4$ , TFA,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  son catalizadores efectivos con azidas de alquilo donde los sustituyentes  $\text{R}^6$  son H, alquilo o arilo. El ácido hidrazoico ( $\text{HN}_3$ ) es tóxico y explosivo (especialmente en escalas grandes).

La reacción comúnmente se lleva a cabo con el uso de ácidos próticos como catalizadores, ácidos tales como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, PPA, ácido tricloroacético (Cl<sub>3</sub>COOH)/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, TFA, TFAA.

La azida de hidrógeno se trata como una solución en un disolvente inerte (como el CHCl<sub>3</sub>) o generado *in situ* al agregar NaN<sub>3</sub> en la mezcla de reacción ácida.

Algunas de las ventajas de este método es que se lleva a cabo bajo condiciones moderadas de reacción, los reactivos son accesibles, el procedimiento es simple y no requiere de algún equipo en especial y la transformación de ácidos carboxílicos ocurre en una sola etapa a diferencia de la Transposición de Hofmann (ver pág. 261) y Curtius (ver pág. 244) que son reacciones relacionadas. Sin embargo, también tiene desventajas ejemplo de ello es que los compuestos carbonílicos y ácidos carboxílicos que son inestables en ácidos acuosos no pueden ser usados como sustratos, además el medio de reacción tiene que ser bastante ácido para lograr altos rendimientos, cuando las cetonas reaccionan con un exceso de HN<sub>3</sub> se forma una cantidad significativa de tetrazoles y por último una adición hacia el grupo carbonilo, además otros grupos funcionales tales como nitrilos, iminas, di-imidas, ciertos alquenos y alcoholes reaccionan con HN<sub>3</sub>.

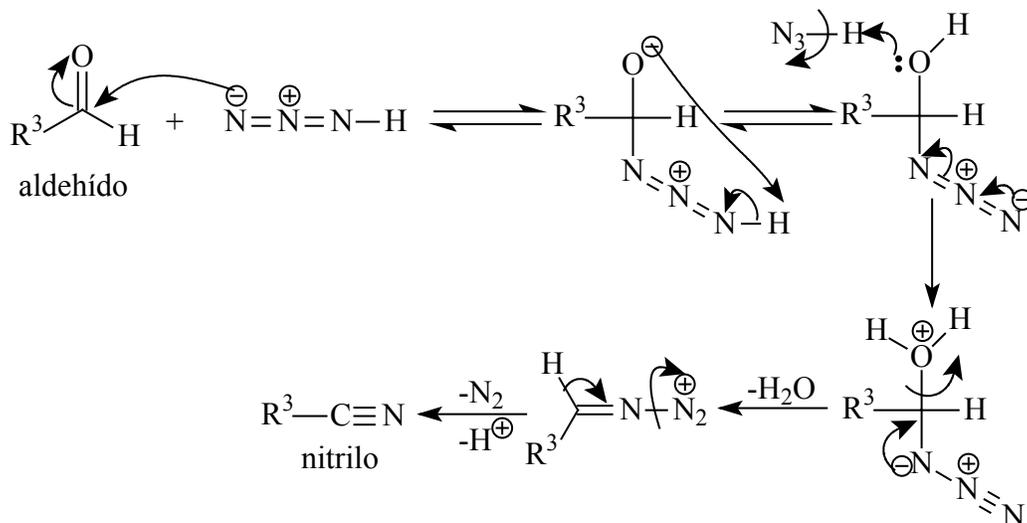


### Mecanismo de reacción

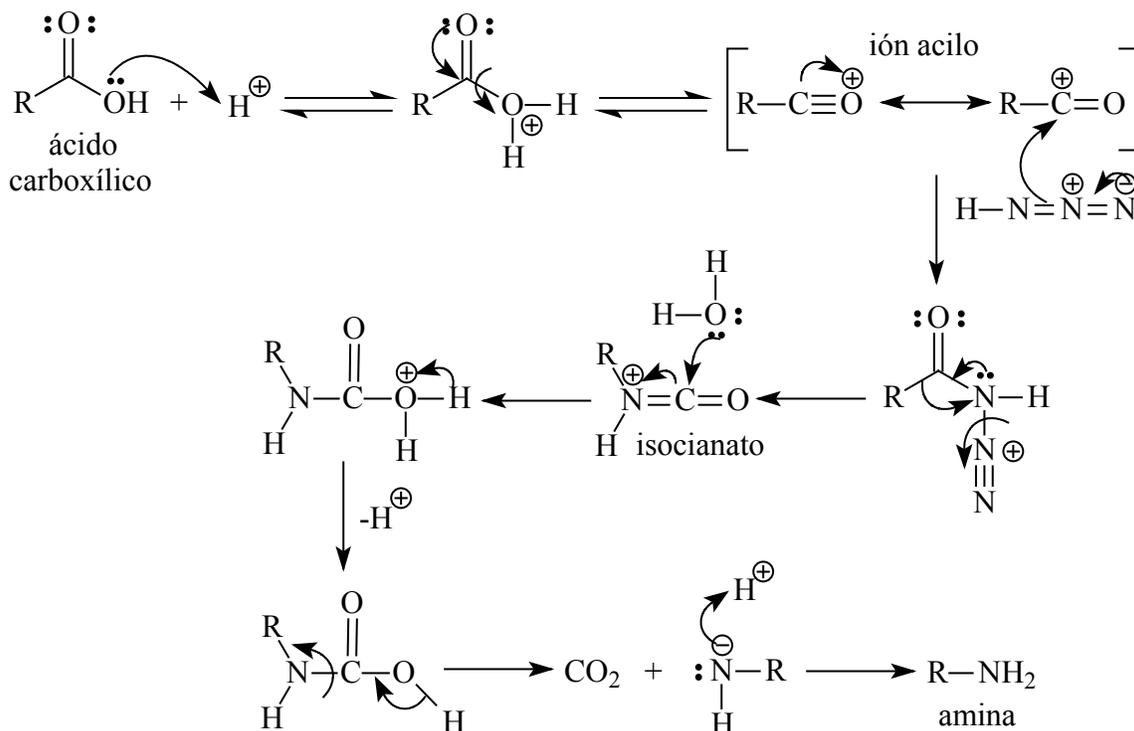
Para los diferentes tipos de sustratos, el mecanismo de reacción es diferente.

El mecanismo para una cetona inicia con la protonación del oxígeno carbonílico por parte del medio ácido, seguido por la adición nucleofílica del ácido hidrazoico para generar el intermediario azida. Posteriormente, ocurre la protonación del grupo hidroxilo y pérdida de la molécula de agua. Después, ocurre la transposición con la migración del grupo R hacia el nitrógeno pobre de electrones con pérdida de N<sub>2</sub> para dar el intermediario ión nitrilonio el cual sufre una hidrólisis y la pérdida de protones generando un tautómero de la amida, el cual sufre el equilibrio de tautomerización para dar la amina correspondiente.



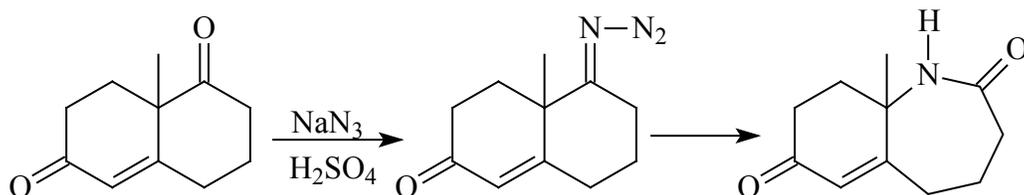


Para un ácido carboxílico el mecanismo de reacción inicia con la protonación del grupo hidroxilo por un ácido fuerte (frecuentemente ácido sulfúrico) y la pérdida subsecuente de agua para la formación de un ión acilio. Posteriormente, ocurre la adición nucleofílica del ácido hidrazoico en el ión acilio para dar la especie intermediario que promueve la migración del grupo R y la eliminación concomitante de  $N_2$ , tras la transposición se genera el intermediario isocianato que reacciona con agua para dar un ácido carbámico inestable que reacciona para dar la amina primaria y dióxido de carbono.



## Experimental

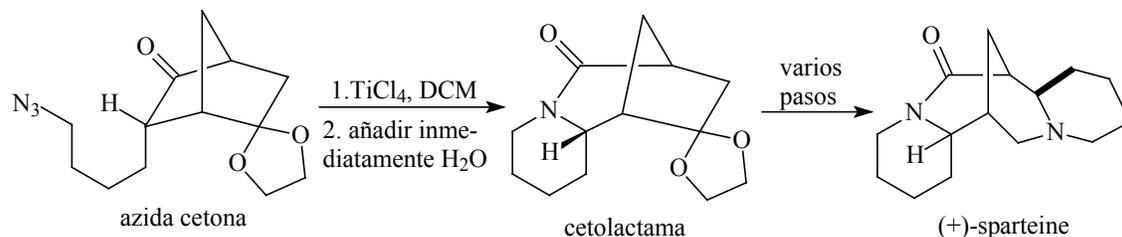
**Síntesis de una Lactama.** Mezclar en frío 2 g (11.2 mmol) de 9-metil- $\Delta^{5,10}$ -octalin-1,6-diona en 40 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 98 %, adicionar 1.46 g (22.4 mmol) de  $\text{NaN}_3$  manteniendo la mezcla de reacción a 5 °C por 45 min. Agitar la mezcla por otros 60 min. a 5 °C y verter sobre 200 g de hielo. Realizar una extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavar con  $\text{KOH}$  al 5 % después con agua y secar con  $\text{MgSO}_4$ . Finalmente evaporar el disolvente para obtener 1.7 g del producto final. Recristalizar con EtOAc para obtener 1 g (5.18 mmol) de producto.<sup>6</sup>



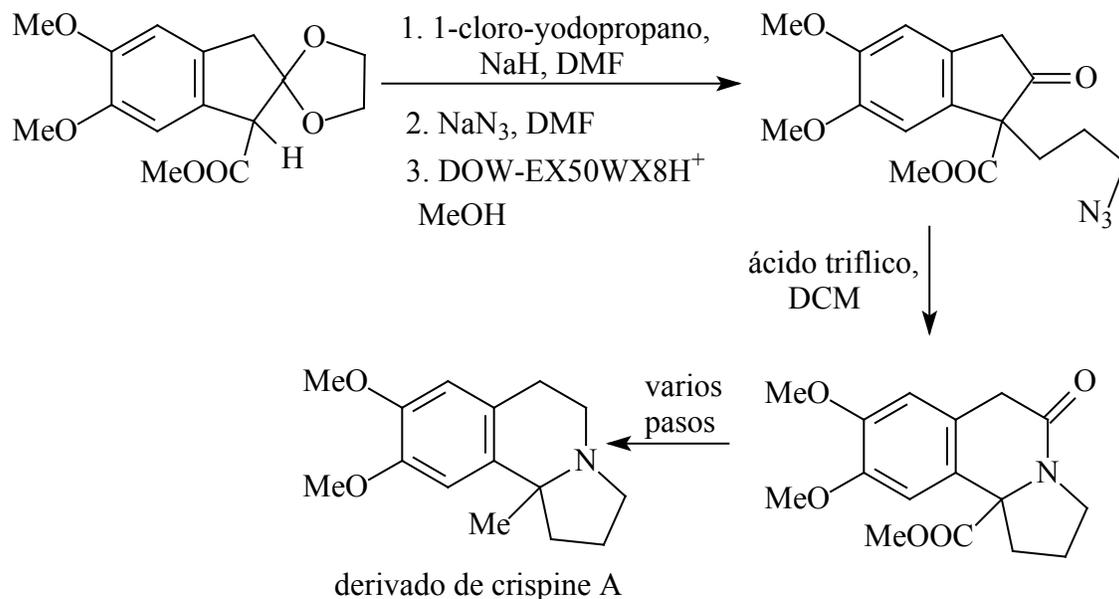
## Aplicaciones

Una aplicación común es la conversión de ácidos carboxílicos en aminas con una concomitante degradación de la cadena de átomos de carbono. La reacción de ácido hidrazoico con una cetona no conduce a la degradación de la cadena, sino a la formación de una amida por inserción de un grupo NH.

Sparteine es una clase de agente antiarrítmico no propio para humanos, un bloqueador de los canales de sodio y se utiliza como bases quirales en química orgánica. La primera síntesis asimétrica total de (+)-sparteine es posible con dos reacciones de expansión de anillos como pasos clave. Una reacción intramolecular de Schmidt con  $\text{TiCl}_4$  sobre una azida cetona bicíclica que es un derivado de la 2,5-norbornadiona genera excelentes rendimientos. La ciclización es acompañada por una decetalización para la formación de una cetolactama tricíclica. El segundo paso de expansión del anillo, se logra por medio de una transposición de Beckmann, (varios pasos).<sup>9</sup>



Plantas y hierbas medicinales representan una fuente importante para obtener productos naturales biológicamente activos. Un ejemplo es la planta *Carduus crispus* de Asia y Europa que se ha utilizado como una medicina popular en China para el tratamiento de resfriados, dolor de estómago y reumatismo. Además de esta planta, se aisló recientemente un alcaloide indolizidino conocido como crispine A. Un enfoque práctico para la síntesis del derivado metilo de crispine A, un potente agente anticancerígeno contra SKOV3, KB y HeLa que son cánceres humanos, es por medio de una reacción intramolecular de Schmidt de azida cetona.<sup>10</sup>



## Referencias

- [1] M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, 2001, p. 1413.

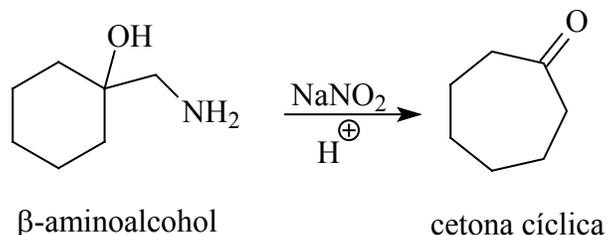
- [2] V. K. Ahluwalia, R. K. Parashar, *Organic Reaction Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Alpha Science International, Harrow, 2005, p. 425.
- [3] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 251.
- [4] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, p. 396.
- [5] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 524.
- [6] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, series Tetrahedron Organic Chemistry VII, Oxford, 1994, p. 334.
- [7] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 2006, p. 680.
- [8] H. L. Lee, J. Aubé, *Tetrahedron*, (2007) **63**, 9007.
- [9] B. T. Smith, J. A. Wendt, J. Aub, *Org. Lett.*, (2002) **4**, 2577.
- [10] P. S. Kumar, A. Kapat, S. Baskaran, *Tetrahedron Lett.*, (2008) **49**, 1241.

### Referencias Complementarias

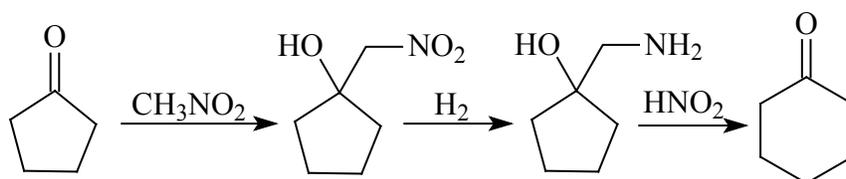
- [11] J. E. Golden, J. Aubé, A combined intramolecular Diels-Alder/intramolecular Schmidt reaction: Formal synthesis of (+/-)-Stenine, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2002) **41**, 4316.
- [12] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, U. V. S. Reddy, K. Praneeth, Azido-Schmidt reaction for the formation of amides, imides and lactams from ketones in the presence of FeCl<sub>3</sub>, *Tetrahedron Lett.*, (2008) **49**, 4742.
- [13] R. Iyengar, K. Schildknecht, J. Aube, Regiocontrol in an intramolecular Schmidt reaction: total Synthesis of (+)-Aspidospermidine, *Org. Lett.*, (2000) **2**, 1625.
- [14] A. Wroblewski, K. Sahasrabudhe, J. Aub, Asymmetric total synthesis of dendrobatid alkaloids: preparation of indolizidine 251F and Its 3-desmethyl analogue using an intramolecular Schmidt reaction strategy, *J. Am. Chem. Soc.*, (2004) **126**, 5475.
- [15] D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, Gold(I)-catalyzed intramolecular acetylenic Schmidt reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, (2005) **127**, 11260.

## Transposición de Tiffeneau-Demjanov

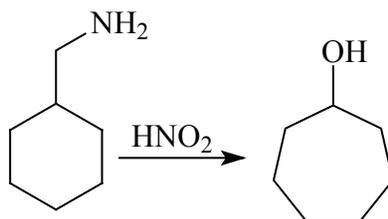
Un  $\beta$ -aminoalcohol cíclico en presencia de ácido nitroso sufre una reacción de desaminación (a través de una diazoación) para generar una cetona cíclica que es un carbono más grande que el sistema cíclico inicial y se conoce como transposición de Tiffeneau-Demjanov.



El material de partida de la reacción de Tiffeneau-Demjanov se puede obtener por varios métodos. La ruta más común es la adición de nitrometano a una cetona cíclica, por ejemplo, ciclopentanona seguida por una hidrogenación del grupo nitro para dar el  $\beta$ -amino alcohol. En realidad, como el producto de la reacción de Tiffeneau-Demjanov es una cetona homóloga, al repetir este procedimiento permite una expansión gradual del anillo.



La reacción original de Demjanov corresponde a la conversión de un amino metil cicloalcano en un cicloalcanol que contiene un carbono adicional con respecto al sustrato de partida, por ejemplo, la reacción de aminometilciclohexano con ácido nitroso conduce a la formación de cicloheptanol.



La reacción de Tiffeneau-Demjanov normalmente genera mayores rendimientos del producto con expansión del anillo.

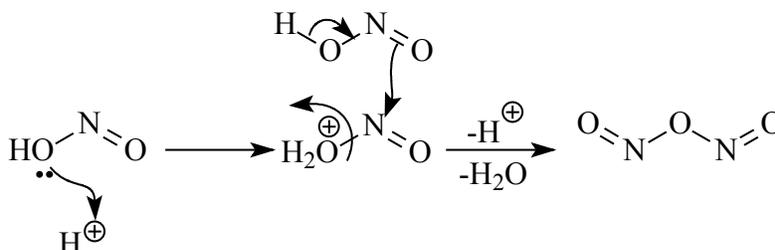
La presencia de un heteroátomo como nitrógeno o azufre en el anillo, no interfiere con la reacción.

Si el carbono  $\alpha$  con respecto al grupo amino tiene un sustituyente adicional el rendimiento puede ser bajo. El alargamiento no se puede llevar en todos los anillos, ya que el carbocatión es estabilizado por el sustituyente adicional.

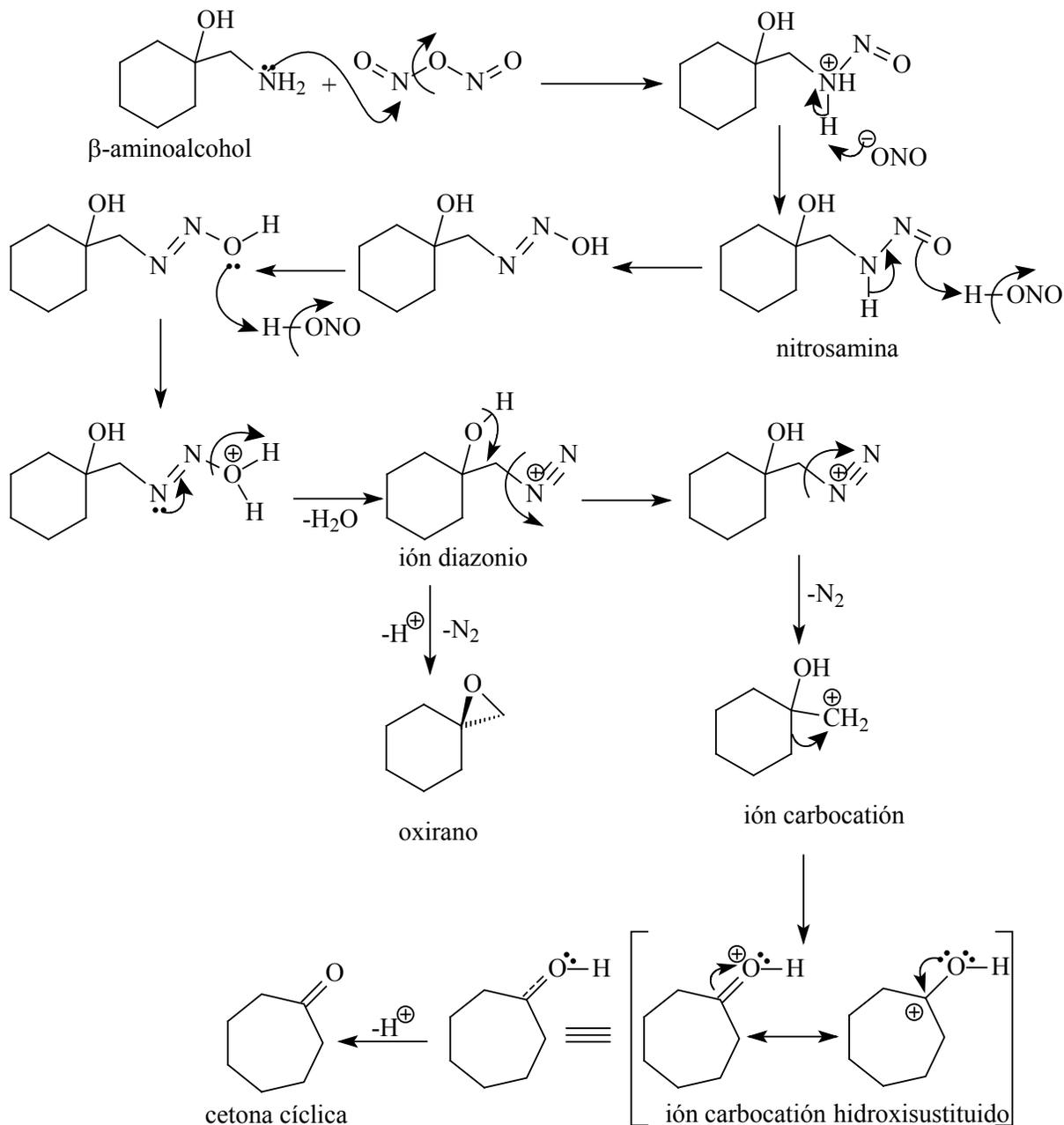
Cuando el material de partida tiene un sustituyente en el anillo, se pueden obtener mezclas de productos de transposición isoméricos, situación que limita su importancia sintética.

### Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción se lleva a cabo en tres etapas, la primera etapa consiste en la generación de  $N_2O_3$  a partir de  $HNO_2$ .

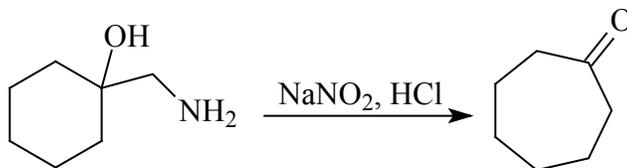


En la segunda etapa, el grupo amino del  $\beta$ -amino alcohol ataca nucleofílicamente a la especie  $N_2O_3$  provocando la pérdida de ácido nitroso y genera la formación de nitrosamina, el cual por medio de una reacción de protonación y subsecuente pérdida de agua forma el ión diazonio, ocurre una reacción de diazoación. En la última etapa de la reacción se efectúa la eliminación del dinitrógeno ( $N_2$ ) de la especie diazonio puesto que es un excelente grupo saliente. La pérdida de  $N_2$  genera una especie carbocatión, el cual se reorganiza por una migración 1,2 del grupo  $CH_2$  del anillo cíclico para generar un carbocatión hidroxisustituido más estable. Especie que pierde un protón para producir una cetona con un anillo más grande como producto final. Es importante mencionar que se presenta una reacción secundaria a partir del ión diazonio generando un oxirano.



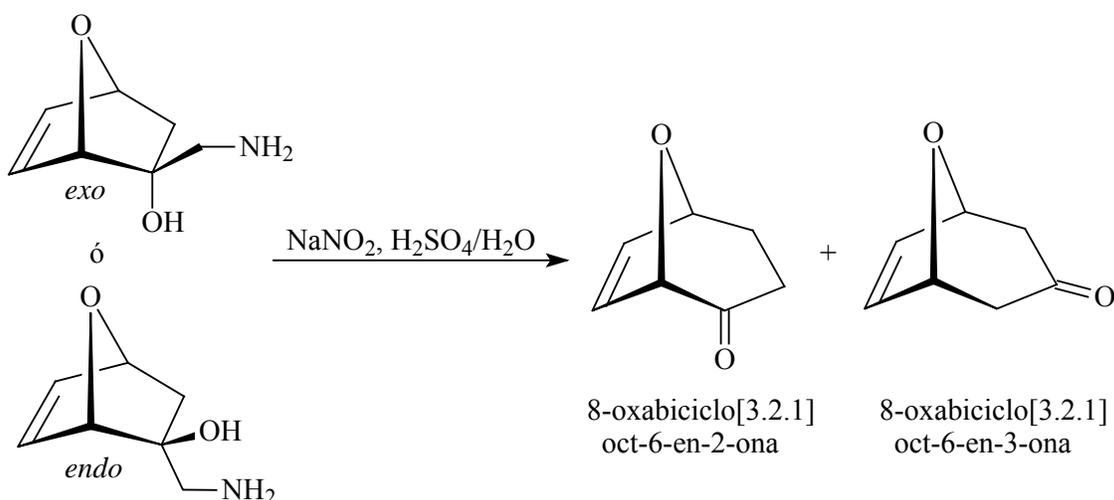
### Experimental

**Síntesis de suberona.** 129 g (1000 mmol) de aminometilciclohexanol se mantienen entre 0-5 °C a un pH=4 para tratarlo con 83 g (1200 mmol) de  $\text{NaNO}_2$  en agua. Agitar la mezcla de reacción durante 2 h a 20 °C a un pH de 5-6. Finalmente se coloca a reflujo en un baño de agua por una hora para obtener de 56 g (500 mmol) de producto.<sup>4</sup>



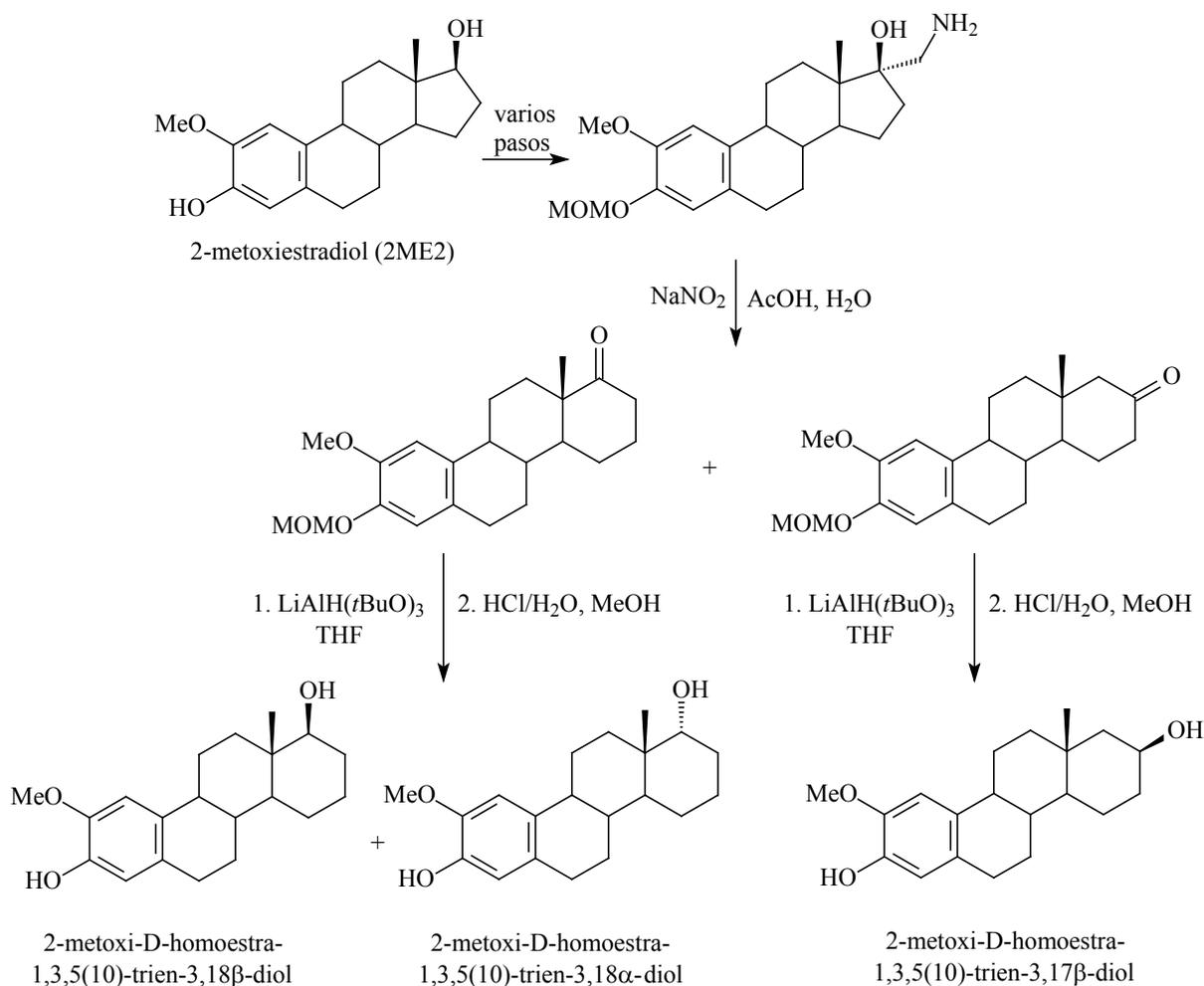
### Aplicaciones

El descubrimiento de la regioselectividad de las adiciones homostrogénicas de olefinas bicíclicas depende de la naturaleza de los sustituyentes en C2, lo que llevo a desarrollar azúcares desnudos (derivados ópticamente puros de 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il) que han demostrado ser importantes intermediarios de síntesis, en la síntesis asimétrica de análogos de productos naturales con interés biológico. La reacción de Tiffeneau-Demjanov de 2-*exo* y 2-*endo*-aminometil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-oles generan una mezcla de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-ona y 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona como resultado de la migración del grupo metileno C3 y metino C1, respectivamente. La regioselectividad de los productos del compuesto *endo*-aminometil es amplia (12:1) y es una eficiente síntesis de los biciclos enonas (8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-ona). La preferencia para el grupo metileno C3 es elevado para 2-aminometil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-oles y -heptan-2-oles que para los correspondientes carba-análogos.<sup>5</sup>



La principal aplicación de la reacción de Tiffeneau-Demjanov es la construcción de anillos de 4 a 9 miembros por la ruta de expansión de anillos.

El 2-metoxiestradiol (2ME2) es un metabolito natural de estradiol que no tiene actividad estrogénica pero es un compuesto antitumoral y antiangiogénico muy potente. Actualmente se utiliza para el tratamiento de una variedad de cánceres. Se han realizado varias modificaciones estructurales de este metabolito para obtener análogos biológicamente más potentes. Una de las modificaciones estructurales incluye la expansión del anillo D de cinco miembros a una estructura de 6 miembros (D-homo) por medio de la reacción de Tiffeneau-Demjanov. La síntesis inicia con la molécula de 2ME2, por medio de varias reacciones se obtiene 2-metoxi-3-metoximetoxi-17 $\alpha$ -aminometilestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol precursor de la reacción de Tiffeneau-Demjanov para generar 2-metoxi-3-metoximetoxi-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-17 $\alpha$ -ona y 2-metoxi-3-metoximetoxi-D-homoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona que reaccionan para obtener los derivados de 2-metoxi-D-homoestrogenos.<sup>6</sup>



## Referencias

- [1] J. T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reaction*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005, p. 277.
- [2] Jie Jack Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer, Berlin, 2006, p. 193.
- [3] L. M. Harwood, *Polar Rearrangements*, Oxford Science Publications, Oxford, 1992, p. 26.
- [4] A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Name Reactions*, 2<sup>nd</sup> ed., Pergamon, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 22, New York, 2002, p. 375.
- [5] D. Fattori, S. Henry, P. Vogel, *Tetrahedron*, (1993) **49**, 1649.
- [6] P. N. Rao, J. W. Cessac, J. W. Boyd, A. D. Hanson, J. Shah, *Steroids*, (2008) **73**, 171.

## Referencias Complementarias

- [7] T Hashimoto, Y. Naganawa, K. Maruoka, Stereoselective construction of seven-membered rings with an all-carbon quaternary center by direct Tiffeneau-Demjanov-type ring expansion, *J. Am. Chem. Soc.*, (2009) **131**, 6614.
- [8] M. McClure, C. Schiesser, J. White, The silicon-directed Tiffeneau-Demjanov reaction: Some theoretical studies, *Aust. J. Chem.*, (2004) **57**, 869.
- [9] L. Chow, M. McClure, J. White, Silicon and tin-directed Tiffeneau-Demjanov reaction, *Org. Biomol. Chem.*, (2004) **2**, 648.
- [10] T. J. Brocksom, U. Brocksom, D. Pergentino de Sousa, D. Frederico, Enantiopure cycloheptenones from (R)-(-)-carvone: intermediates for perhydroazulene terpenoids, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2005) **16**, 3628
- [11] C. M. Marson, A. Khan, R. A. Porter, A. J. A. Cobb, Construction of functionalised medium rings by stereospecific expansions of 2,3-epoxy alcohols under mild conditions, *Tetrahedron Lett.*, (2002) **43**, 6637.

## **Conclusiones**

- ◆ El presente trabajo es un documento de consulta para toda aquella persona que interactúe dentro del área de la Química Orgánica, especialmente a estudiantes de licenciaturas en Química de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- ◆ Esta obra tiene un gran valor como apoyo didáctico a las actividades de estudio en el área de la Química Orgánica, facilitando la comprensión y aprendizaje.
- ◆ Este trabajo además de su gran relevancia, es importante en su contenido y presentación, ya que presenta información reciente tanto en la descripción de los aspectos generales de las reacciones y aplicaciones en síntesis orgánica destacando la importancia de sus propiedades químico-biológicas de las moléculas dentro de una investigación en síntesis orgánica o a nivel industrial.
- ◆ En este trabajo se desarrolló de manera detallada los mecanismos de reacción en cada reacción en cuestión para brindar la visualización de transformación en la estructura y los enlaces durante la reacción.
- ◆ El procedimiento experimental propuesto es un método ilustrativo bajo las condiciones de reacción en cada cuestión.
- ◆ Aunque para algunas de las reacciones, actualmente no son muy utilizadas se presentan títulos de artículos de revistas de divulgación científica recientes en cada reacción o de mayor interés en el apartado de referencias complementarias.
- ◆ Finalmente, la información que se presenta en este trabajo refleja los avances más importantes de los últimos años, hecho que hace de este material de consulta de alta calidad que permite al estudiante percibir a la Química Orgánica como parte de una ciencia en continuo desarrollo.

## Acrónimos

<b>AEP</b>	$\beta$ -aminoetilfosfonico.
<b>ATP</b>	Adenosin trifosfato o trifosfato de adenosina.
<b>BVMOs</b>	Enzima monooxigenasa Baeyer-Villiger.
<b>DABCO</b>	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano (trietilendiamina).
<b>DBSA</b>	Ácido dodecilbencenosulfónico.
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
<b>DCM</b>	Diclorometano.
<b>DCI</b>	Codeína.
<b>DEE</b>	Éter dietílico.
<b>DHEA</b>	Deshidroepiandrosterona.
<b>DHEAS</b>	Sulfato de deshidroepiandrosterona.
<b>DMAP</b>	4-N,N-Dimetilaminopiridina o N,N-dimetil-4-piridinamina.
<b>DME</b>	Dimetoxietano.
<b>DMF</b>	N,N-dimetilformamida.
<b>DMP</b>	2,2-Dimetoxipropano.
<b>DMSO</b>	Sulfóxido de dimetilo o dimetilsulfóxido.
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico.
<b>DPPA</b>	Difenilfosforilazida.
<b>HAPMO</b>	Monooxigenasa 4-hidroxiacetofenona.
<b>HMDS</b>	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano.
<b>HMPA</b>	Hexametilfosforamida o Triamida hexametilfosfórica.
<b>HMPT</b>	Hexametilfosforoso triamida.
<b>HVZ</b>	Hell-Volhard-Zelinsky.
<b>KHMDS</b>	Hexametildisilazano de potasio.
<b>KSA</b>	Silil cetona acetal.
<b>KSTA</b>	Silil cetona tioacetal.
<b>LDA</b>	Diisopropilamiduro de litio.
<b>LDHs</b>	Hidróxidos de doble capa.
<b>LHMDS</b>	Hexametildisilaziduro de litio.
<b>LiHMDS</b>	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano de litio.
<b>MCPBA</b>	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico.
<b>MPH</b>	Metanofenazina.
<b>MSDS</b>	Hidroxilamina.
<b>MTBE</b>	<i>t</i> -Butilmetiléter.
<b>NBS</b>	N-bromosuccinimida.
<b>NCS</b>	N-clorosuccinimida.
<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud.
<b>PAMO</b>	Monooxigenasa fenilacetona.
<b>PCB</b>	Policloruro de bifenilo.
<b>PET</b>	Transferencia de electrones fotoinducida.
<b>PMB</b>	<i>p</i> -Metoxibencil.
<b>PMP</b>	1,2,2,6,6-pentametilpiperidina.
<b>PPA</b>	Ácido polifosfórico.
<b>PTC</b>	Catálisis por transferencia de fase.

<b>RIA</b>	Radioinmunoensayo.
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central.
<b>TBAB</b>	Bromuro de tetrabutilamonio.
<b>TBDMS</b>	<i>t</i> -butildimetilsililo o <i>t</i> -butildimetilsilano.
<b>TBDMSCl</b>	Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo.
<b>TBDPS</b>	<i>t</i> -butildifenilsilano o <i>t</i> -butildifenilsililo.
<b>TBS</b>	4- <i>t</i> -butilcatecol o <i>t</i> -butildimetilsililo.
<b>TCNE</b>	Tetracianoetileno.
<b>TCNQ</b>	Tetraciano- <i>p</i> -quinodimetano o 7,7,8,8-Tetracianoquinodimetano.
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>TFAA</b>	Anhídrido trifluoroacético.
<b>THCA</b>	Ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colestano-26-oico.
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano.
<b>TMS</b>	Trimetilsililo.
<b>TMSCl</b>	Cloruro de trimetilsililo.
<b>TMSN<sub>3</sub></b>	Azida de trimetilsililo.
<b>TMSOTf</b>	Trifluorometansulfonato de trimetilsililo.
<b>TPP</b>	Trifenilfosfina