



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGICA

TEMA DE TESIS

SÍNTESIS DE AMIDAS USANDO UNA REACCIÓN DE HOOZ

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA
DAVID ATAHUALPA CONTRERAS CRUZ**

Director de tesis: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.

Asesor de tesis: Dr. Holber Zuleta Prada.

2011



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.

“No pienses, si algo te resulta difícil y penoso, que eso sea imposible para el hombre; antes bien, si algo es posible y connatural al hombre, piensa que también está a tu alcance.”

Marco Aurelio

Jurado asignado:

Presidente	M. en C. Ma. Patricia Shirley Demare Negrete
Vocal	Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez
Secretario	Dr. Holber Zuleta Prada
Suplente	Dr. Adelfo N. Reyes Ramírez
Suplente	M. en C. Francisco O. Guadarrama Morales

Sitio donde se desarrolló la tesis:

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

Director: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Sustentante: David Atahualpa Contreras Cruz

El presente trabajo se realizó en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y del Dr. Holber Zuleta Prada, con el apoyo económico del CONACYT mediante una beca de titulación de licenciatura con la REF_PROY: CB-2007/82643 y No. de becario 15162.

AGRADECIMIENTOS

(TEXTO)

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	7
RESUMEN.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. ANTECEDENTES.....	12
2.1. Diazocarbonilos.....	12
2.1.1. Síntesis de compuestos α -diazocarbonílicos.....	12
2.1.1.1. Acilación de diazoalcanos.....	13
2.1.1.2. Transferencia de grupo diazo.....	15
2.1.1.3. Reacción de Bamford-Stevens.....	18
2.1.1.4. Diazotización de α -aminoácidos.....	19
2.2. Síntesis de diazoamidas.....	19
2.3. Alquilboranos y arilboranos.....	21
2.3.1. Síntesis de alquil y arilboranos.....	22
2.3.1.1. Hidroboración.....	22
2.3.1.2. Alquilación con reactivos de Grignard.....	23
2.4. Enolatos de boro.....	24
2.5. Reacción de Hooz.....	25
2.6. Síntesis de amidas.....	30
2.6.1. Síntesis por sustitución nucleofílica a un grupo carbonilo.....	30
2.6.1.1. Reacción de Schotten-Baumann.....	31
2.6.1.2. Síntesis por activación del grupo carbonilo con carbodiimidas.....	31
2.6.1.3. Síntesis por activación del grupo carbonilo con sales de fosfonio.....	31
2.6.2. Síntesis mediante reacción multicomponentes.....	31
2.6.2.1. Reacción de Ugi.....	31
2.6.2.2. Reacción de Passerini.....	32
2.6.3. Síntesis por hidrólisis.....	32
2.6.3.1. Reacción de Ritter.....	32
2.6.4. Síntesis por transposición.....	33
2.6.4.1. Transposición de Beckmann.....	33
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
4. OBJETIVOS.....	35
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	35
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	35
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	36
6. CONCLUSIONES.....	46
7. PERSPECTIVAS.....	46
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	47
9. REFERENCIAS GENERALES.....	55
10. REFERENCIAS.....	55

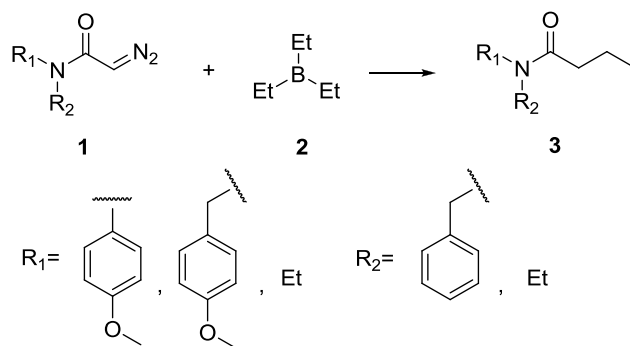
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<i>p</i>-ABSA	<i>p</i>-Acetamidabencensulfonilazida
AcOEt	Acetato de etilo
Boc	Del inglés <i>tert</i>-butiloxycarbonyl
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
c	Señal cuádruple
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Señal doble
DAE	Diazoacetato de etilo
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
δ	Desplazamiento químico
E	Electrófilo
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EM	Espectrometría de masas
eq	Equivalentes
ET	Estado de transición
Et	Etilo
g	Gramos
h	Hora
Hex	Hexano

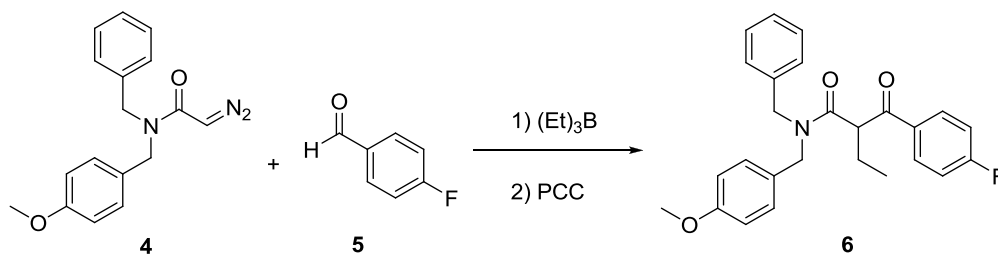
IR	Infrarrojo
<i>i</i>Pr	Isopropilo
m	Señal múltiple
Me	Metilo
min	Minutos
mL	Mililitros
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-Clorosuccinimida
PCC	Clorocromato de piridinio
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Tosilo
UV	Ultravioleta
RMN ¹H	Resonancia Magnético Nuclear de Protón
RMN ¹¹B	Resonancia Magnético Nuclear de Boro-11
RMN ¹³C	Resonancia Magnético Nuclear de Carbono-13
[O]	Oxidación
))	Ultrasonido

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrolló una metodología para la síntesis de amidas (**3**), mediante la reacción entre diazoamidas *N,N*-disustituidas (**1**) con trietilborano (**2**); éste método puede ser usado con diferentes diazoamidas. Se describen las características del procedimiento sintético y sus ventajas, así como la síntesis de las materias primas utilizadas.



Además se llevó a cabo la reacción de Hooz de la diazoamida (**4**) con trietilborano (**2**) y 4-fluorobenzaldehído (**5**), seguida de una oxidación con clorocromato de piridinio (PCC) que condujo a la formación de la β-cetoamida (**6**). Se describen las características del procedimiento sintético y sus posibles alcances.



I. INTRODUCCIÓN

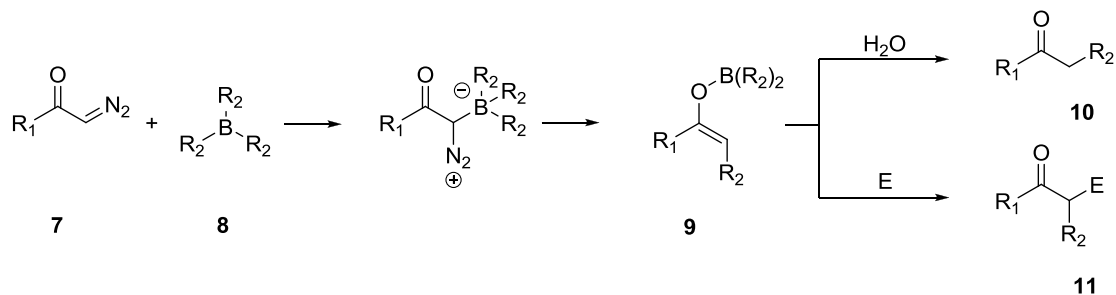
Las amidas son uno de los grupos funcionales más ampliamente estudiados, en Química Orgánica se encuentra presente en una gran diversidad de productos de importancia farmacológica, tanto naturales como sintéticos; de hecho es el grupo funcional de los enlaces peptídicos, lo cual implica que es responsable de una gran diversidad de funciones bioquímicas. En la actualidad existe una gran variedad de técnicas para su preparación y reportes acerca de sus propiedades y estructura.

Entre el grupo de fármacos que resaltan por contar con el grupo amida en su estructura, se encuentran los anestésicos como la lidocaína, prilocaína, bupivacaína, entre otros tantos análogos.

En los últimos años, se han desarrollado metodologías muy poderosas para la formación de enlaces peptídicos, lo cual permite la construcción de péptidos de mayor longitud y complejidad.

Por tal razón es conveniente disponer de metodologías para la obtención de amidas sustituidas.

Desde 1968 hasta la fecha, se han empleado diversos diazocompuestos (**7**) como diazocetonas, diazoésteres, diazoaldehídos, diazoalcanos y diazonitrilos, los cuales en combinación con boranos (**8**) como trialquilboranos, trialquinilboranos, trialquenilboranos, triarilboranos, boroxinas, ácidos borónicos, 9-BBN, alquildihaloboranos, arildihaloboranos y dialquilhaloboranos, producen enolatos de boro (**9**), estos enolatos son especies muy reactivas y se hidrolizan fácilmente para obtener compuestos α -sustituidos (**10**). Los enolatos pueden reaccionar con electrófilos (E), cuando están presentes en el medio de reacción, dando lugar a productos α -disustituidos (**11**) (Esquema 1).



Esquema 1

$R_1 = OR, NR_2, \text{arilo, alquilo}; R_2 = \text{Arilo, alquilo}.$

Hasta la fecha no se había informado del uso de las diazoamidas en este tipo de procesos, por lo que en el presente trabajo se describe un estudio del comportamiento de las diazoamidas en la presencia de trietilborano (**2**), también se describe el comportamiento de una diazoamida en presencia de trietilborano y un electrófilo como 4-fluorobenzaldehído (**5**).

II. ANTECEDENTES

2.1 Diazocarbonilos

Los compuestos diazocarbonilos son moléculas ampliamente utilizadas y muy versátiles en química orgánica. Estos compuestos se han utilizado en reacciones de ciclopropanación, inserción X-H, sustitución y cicloadición aromática, entre muchas otras. Los compuestos diazocarbonílicos tienen en común la presencia del grupo carbonilo, adyacente a un carbono que soporta una funcionalidad diazo. Entre los compuestos diazocarbonílicos se pueden encontrar diazoésteres, diazocetonas y diazoamidas, dependiendo del sustituyente en el grupo carbonilo.

El orden de reactividad de estos compuestos cambia si la funcionalidad diazo está flanqueada por grupos carbonilo, he ahí que los diazoalcanos sean compuestos muy inestables en comparación con los compuestos diazocarbonilos^a (Figura 1).

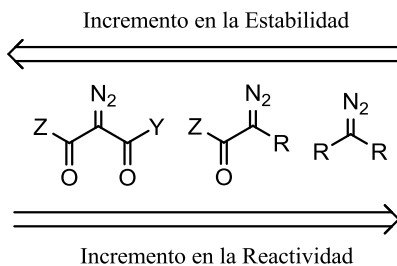


Figura 1. Modificación de la reactividad de diazocompuestos debido a la cercanía de grupos carbonilo.

Z, Y= R, OR, NR₂; R= Alquilo, arilo, H.

La estabilidad de los compuestos diazocarbonílicos permite que muchos de ellos puedan ser almacenados por largos periodos de tiempo. Podría pensarse que se trata de compuestos poco reactivos, sin embargo no es así, esto lo demuestra la gran cantidad de trabajos que se han llevado a cabo haciendo uso de ellos^{a, d}.

2.1.1 Síntesis de compuestos α -diazocarbonílicos

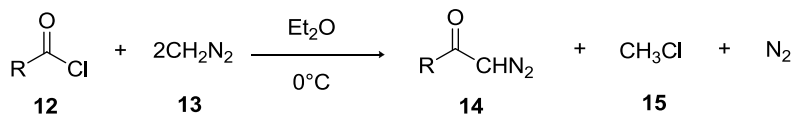
El primer trabajo de síntesis de un compuesto α -diazocarbonílico fue realizado por Curtius en 1883, cuando realizó la diazotización del glicinato de etilo, y logró obtener diazoacetato

de etilo (DAE)^{1,2}. Sin embargo fue hasta 1927 cuando se logró sintetizar fácilmente estos compuestos mediante la acilación del diazometano, gracias al trabajo de Arndt y Eistert^{3,4,5} y de Bradley y Robinson⁶.

Entre los métodos más utilizados para la síntesis de estos compuestos están la acilación de diazoalcanos, la transferencia de grupo diazo (con algunas modificaciones), la reacción de Bamford-Stevens y la diazotización de α -aminoácidos^a.

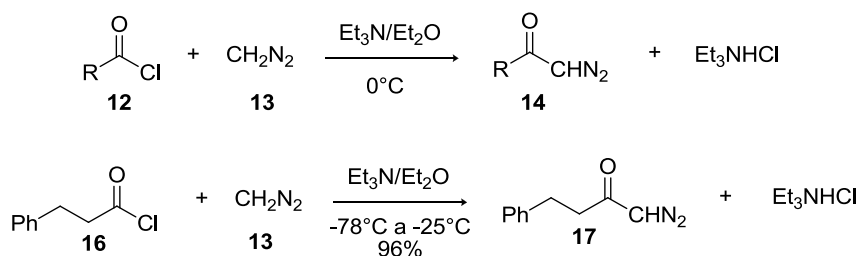
2.1.1.1 Acilación de diazoalcanos

La acilación de diazoalcanos conocida como síntesis de diazocetonas de Arndt-Eistert, involucra la condensación de un cloruro de ácido (**12**) con diazometano (**13**) en éter a 0 °C ó por debajo de esta temperatura. Se utiliza un exceso de diazometano para compensar la pérdida de ese reactivo por la formación de clorometano (**15**)^{3,4,5}. Mediante este método se obtienen diazocetonas (**14**) en buenos rendimientos (Esquema 2).



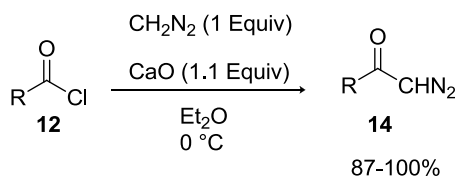
Esquema 2. Acilación de cloruros de ácido con diazometano.
R=Ariilo, alquilo.

Se puede evitar la utilización de diazometano (**13**) en exceso, agregando una base como la trietilamina al medio de reacción y obteniendo buenos rendimientos de diazocetonas aromáticas (**14**)^{6,7,8}, sin embargo este procedimiento da bajos rendimientos cuando se utilizan cloruros de ácido enolizables⁶. Se ha encontrado que si esta reacción se lleva a cabo a -78 °C pueden obtenerse rendimientos excelentes con algunos cloruros de ácido alifáticos (**16**), aún cuando estos sean enolizables⁹, como en la preparación de la diazocetona (**17**) (Esquema 3).



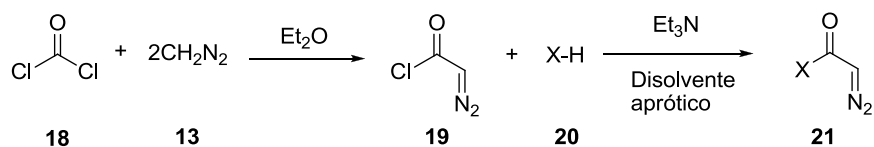
Esquema 3. Síntesis de diazoacetos utilizando trietilamina como base.
R=Arilo.

Recientemente se reportó que este procedimiento puede llevarse a cabo con rendimientos excelentes utilizando óxido de calcio como base para neutralizar el cloruro de hidrógeno liberado en esta reacción¹⁰(Esquema 4). Esto permite utilizar cantidades estequiométricas de diazometano, lo cual es muy importante puesto que se trata de un compuesto tóxico y muy peligroso debido a que genera explosiones con facilidad¹¹.



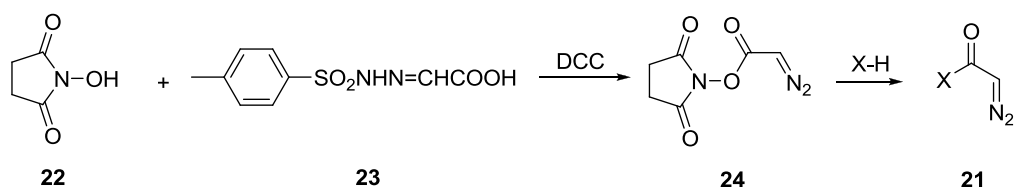
Esquema 4. Modificación de la síntesis de Arndt-Eistert propuesta por De Kimpe.
R= Pr, PhO(CH₂)₂, ClCO(CH₂)₅, Ph, EtOCOCH₂.

En 1979 Bestmann y Soliman describieron la síntesis del cloruro de diazoacetilo (**19**), el cual describen como un excelente reactivo para llevar a cabo reacciones de diazoacetilación. Para preparar este reactivo se hizo reaccionar fosgeno (**18**) con diazometano (1:2) en éter, sin embargo en el reporte no se describe el procedimiento experimental completo¹². Según este reporte cuando se agrega una base terciaria como trietilamina a una solución del cloruro de diazoacetilo (**19**) y un nucleófilo (**20**) en proporción 1:1:1 en disolventes apróticos, se genera el derivado diazoacético correspondiente (**21**) (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis y uso del cloruro de diazoacetilo como reactivo diazoacilante.
 $\mathbf{X} = \text{R-O}, \text{R-S}, \text{R-NH}$.

El diazoacetato de succimidilo (**24**) es otro agente utilizado en la diazoacilación, bajo condiciones suaves, de compuestos tan variados como: aminas alifáticas y aromáticas, fenoles, tiofenoles y péptidos. Este compuesto puede prepararse a partir de la *N*-hidroxisuccinimida (**22**) y la tosilhidrazona del ácido glioílico (**23**) en presencia de dicitclohexilcarbodiimida (DCC). Posteriormente, se hace reaccionar con el nucleófilo en condiciones básicas¹³ para dar el derivado diazoacético (**21**) (Esquema 6).

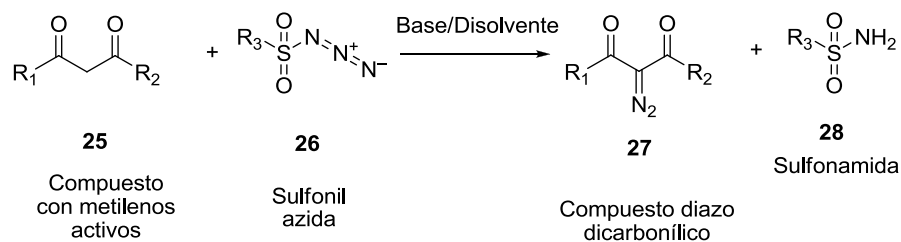


Esquema 6. Uso del diazoacetato de succimidilo como agente diazoacilante.
 $\mathbf{X} = \text{ArNH}, \text{RNH}, \text{PhO}, \text{PhS}$.

2.1.1.2 Transferencia de grupo diazo

Desde 1910 Dimroth usó el concepto de transferencia de grupo diazo¹⁴ y posteriormente este fenómeno fue estudiado por otros investigadores; sin embargo, fue hasta 1964 gracias al trabajo de Regitz y colaboradores, que se estableció como un procedimiento general para la preparación de diazocompuestos^{15,16,17}.

Regitz investigó la reacción entre 1,3 dicetonas (**25**) y arilsulfonilazidas (**26**), lo que generó compuestos α -diazo- β -dicarbonilos (**27**) y sulfonamidas (**28**). La transferencia de un grupo diazo a compuestos con metilenos activos se conoce como transferencia de grupo diazo de Regitz^b (Esquema 7).



Esquema 7. Transferencia de grupo diazo de Regitz.
R₁, R₂, R₃= Arilo, alquilo.

El donador del grupo diazo es siempre una sulfonilazida (**26**), la cual puede obtenerse fácilmente a partir de cloruros de sulfonilo con azidas de metales alcalinos mediante un intercambio halógeno-azida¹⁵.

La sulfonilazida más utilizada hasta la fecha ha sido la *p*-toluensulfonilazida (**27**), también conocida como tosilazida (TsN₃)^{15,16}; sin embargo, según un estudio hecho en los laboratorios Merck¹⁸, este reactivo tiene una importante sensibilidad al impacto, por lo cual se produjeron explosiones en algunos laboratorios¹⁹. La presencia de impurezas en la tosilazida (**27**) hace más probable una eventual explosión²⁰, es por eso que se han desarrollado técnicas más eficientes para preparar este compuesto²¹. Se han desarrollado algunos otros reactivos donadores de grupo diazo, de los cuales cabe mencionar la *p*-acetamidobencensulfonilazida ó *p*-ABSA (**28**); este reactivo es sólido y se puede manipular y preparar con facilidad, además que es bastante segura su utilización²² (Figura 2).

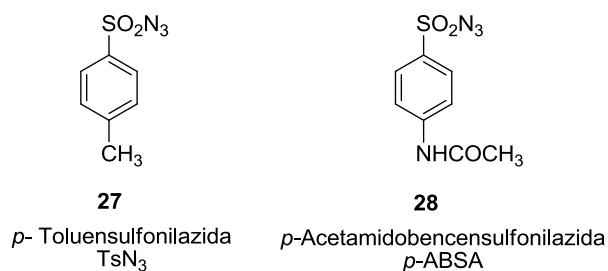
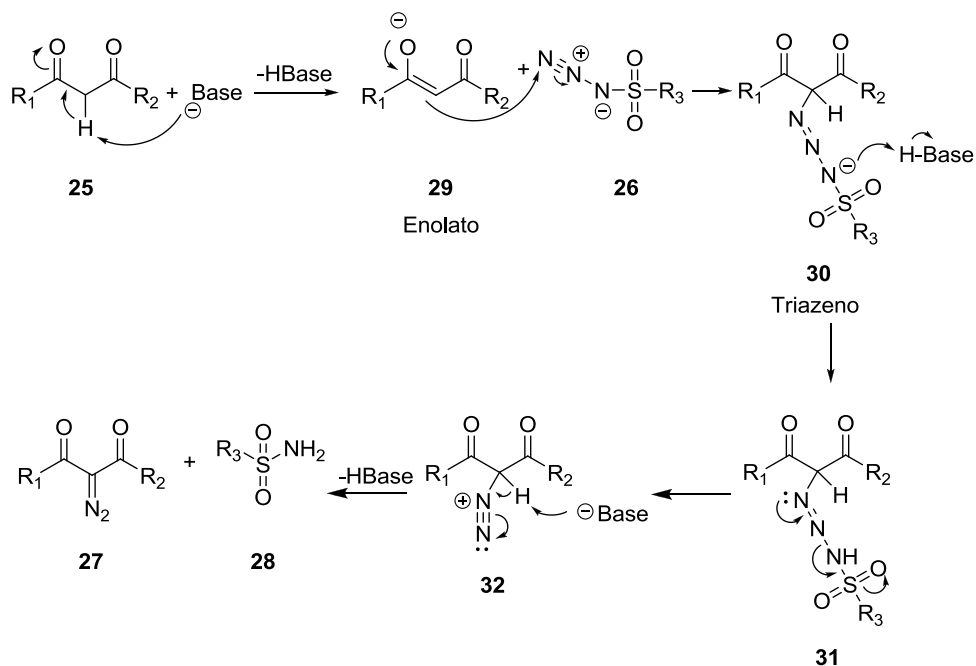


Figura 2. Agentes de transferencia de grupo diazo.

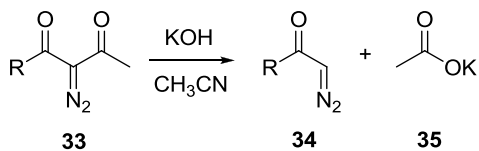
El mecanismo aceptado por el cual se da la transferencia de grupo diazo, consiste en la abstracción del hidrógeno α del compuesto 1,3 dicarbonílico (**25**), gracias a la cual se produce un enolato (**29**) estabilizado por resonancia (Esquema 8). El enolato (**29**) puede atacar el nitrógeno terminal de la sulfonilazida (**26**) produciendo un intermediario triazeno

(30), el cual se protona para dar el intermediario (31), que por eliminación de la sulfonilamida conduce al intermediario (32), el cual se desprotona con la ayuda de una base y lleva al producto diazocarbonílico (27)^{b,c}.



Esquema 8. Mecanismo de la reacción de Regitz.
R₁, R₂, R₃= Arilo, alquilo.

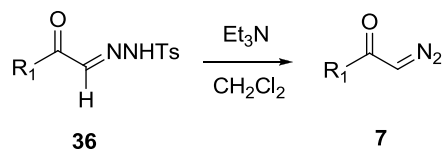
En este tipo de diazocompuestos que presentan dos carbonilos (**33**), uno de ellos puede eliminarse fácilmente utilizando acetonitrilo acuoso e hidróxido de potasio como base, lo cual genera un diazocarbonilo²³ (**34**) y acetato de potasio (**35**), también se ha utilizado metóxido de sodio como base en metanol^{24,25} (Esquema 9).



Esquema 9. Descarbonilación de compuestos α -diazocarbonyl- β -dicarbonyl utilizando KOH en acetonitrilo.
R= NHR_1 , NR_1R_2 , $\text{O}-t\text{Bu}$

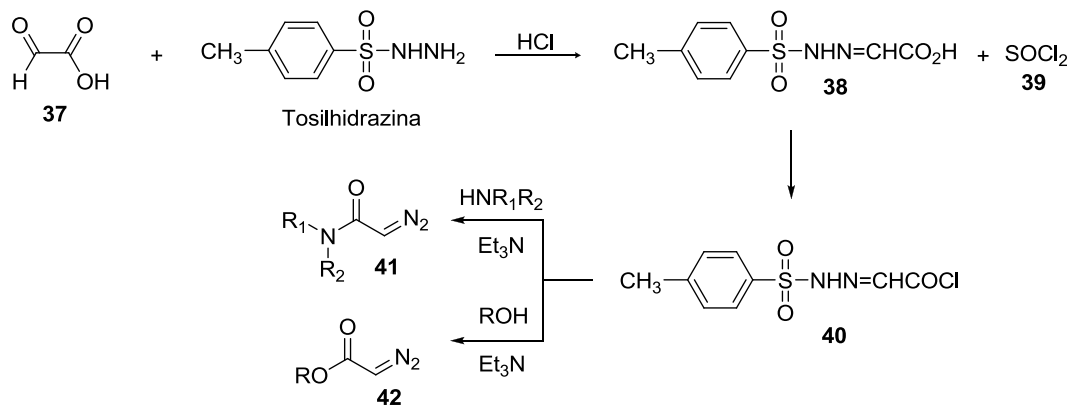
2.1.1.3 Reacción de Bamford-Stevens

Esta reacción involucra la reacción de una α -carboniltosilhidrazona (**36**) con una base como el metóxido de sodio, trietilamina ó piridina, para producir la diazocetona correspondiente^a (**7**) (Esquema 10).



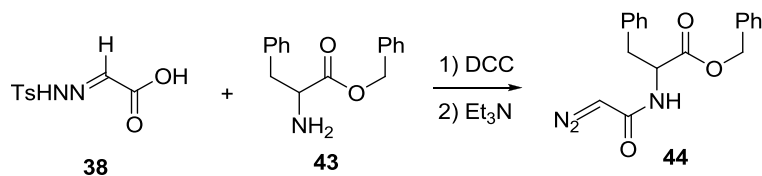
Esquema 10. Reacción de Bamford-Stevens.
 $\text{R}_1 = \text{PhO}, \text{NR}_1\text{R}_2, \text{R}_1\text{O}$

La ventaja de esta técnica es que se pueden preparar diazoamidas (**41**) y diazoésteres (**42**) mediante el protocolo de House²⁶. Este método consiste en convertir el ácido glioixílico (**37**) a su correspondiente tosilhidrazona (**38**), la cual se hace reaccionar con cloruro de tionilo (**39**) para dar el correspondiente cloruro de ácido (**40**), que al combinarse con una amina ó un alcohol, en medio básico, produce el compuesto diazocarbonilo esperado (Esquema 11).



Esquema 11. Protocolo de House para la síntesis de diazocarbonilos.
 $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Arilo}, \text{alquilo}. \text{R} = \text{Me}, \text{Et}.$

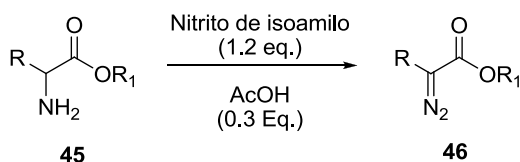
Entre las modificaciones a este método está el empleo de la tosilhidrazona del ácido glioixílico (**38**), que se acopla directamente con una amina (**43**) ó alcohol usando DCC y trietilamina ó 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como base, lo cual produce la diazoacetamida²⁷ (**44**) ó el diazoéster esperado²⁸ (Esquema 12).



Esquema 12. Modificación del protocolo de House para la síntesis de diazoamidas.

2.1.1.4 Diazotización de α -aminoácidos

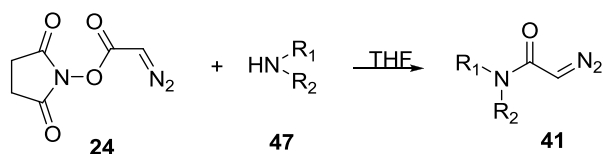
Esta reacción se lleva a cabo cuando ésteres de aminoácidos (**45**) se disuelven en cloroformo o benceno, utilizando nitrito de isoamilo u otros nitritos junto con pequeñas cantidades de ácidos como catalizadores. Se obtienen rendimientos que van de buenos a excelentes. Los productos de esta reacción son α -diazoésteres (**46**). Este es el método de elección para la síntesis de diazoacetato de etilo a partir del glicinato de etilo, y es posible extenderlo en la diazotización de otros ésteres de aminoácidos, como es el caso de la alanina, fenilalanina, metionina y lisina²⁹ (Esquema 13).



Esquema 13. Diazotización de ésteres de aminoácidos.
R= H, Bn, Me.

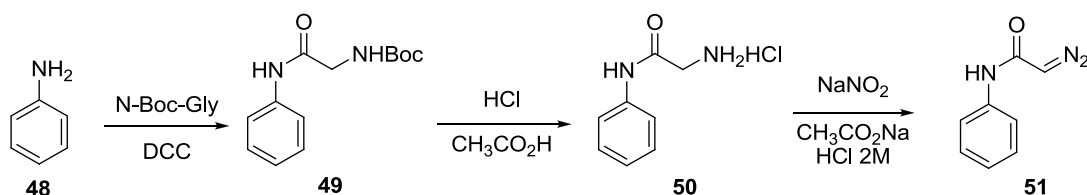
2.2 Síntesis de diazoamidas

Un reactivo ampliamente utilizado en la síntesis de diazoamidas es el diazoacetato de succimidilo^{13,30,31} (**24**), el cual al reaccionar con aminas (**47**) permite obtener diazoacetamidas mono y disustituidas (**41**). Se ha descrito que este compuesto es estable, fácil de sintetizar y se generan buenos rendimientos de las diazoacetamidas (Esquema 14).



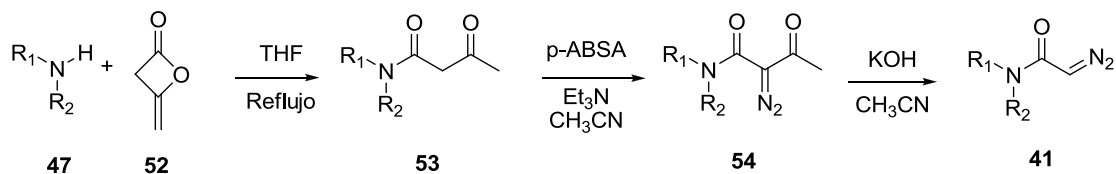
Esquema 14. Síntesis de diazoamidas a partir de diazoacetato de succimidilo y aminas.
R₁= Et, Bu, *i*Pr, Bn, alilo, arilo; **R**₂=Me, Et, Bu, *i*Pr, Bn, alilo, arilo.

También se han podido sintetizar diazoamidas aromáticas (**51**) mediante diazotización, este método involucra la condensación de una anilina (**48**) y la *N*-Boc-glicina, utilizando DCC como agente acoplante en THF, con lo cual se obtiene una amida (**49**). Posteriormente, se elimina el Boc en una solución saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético, lo cual produce el clorhidrato de la amina (**50**). Esta última reacciona con nitrito de sodio en condiciones ácidas, y produce la diazoamida requerida (**51**). Por este método se han hecho reaccionar tanto anilina (**48**) como bencilamina (**110**) con rendimientos regulares a buenos³². Cabe señalar que la glicina se protege previamente con el Boc para evitar que dos moléculas de este aminoácido se condensen (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de diazoamidas aromáticas por diazotización.

Otro método utilizado es la reacción entre aminas secundarias (**47**) y la dicetena (**52**) en THF^{23,33}, lo cual produce la 3-oxobutanamida (**53**) correspondiente, que al reaccionar inmediatamente con una base como trietilamina y un agente de transferencia de grupo diazo como *p*-ABSA o TsN₃ en acetonitrilo, produce una 2-diazo-3-oxobutanamida (**54**). Mediante el uso de una base fuerte como metóxido de sodio en metanol o hidróxido de potasio en acetonitrilo, cualquiera de estas 2-diazo-3-oxobutanamidas (**54**) pueden descarboxilarse fácilmente, con lo cual se producen diazoamidas libres (**41**) (Esquema 16). Los rendimientos globales de esta secuencia de reacciones van de regulares a buenos.



Esquema 16. Síntesis de diazoamidas a partir de aminas secundarias y dicetena.
R₁= Et, Bu, *i*Pr, Bn, alilo, arilo; **R**₂=Me, Et, Bu, *i*Pr, Bn, alilo, arilo.

Las aminas secundarias (**47**) pueden obtenerse mediante aminación reductiva²³, la cual involucra la reacción de una amina primaria con un aldehído, para generar la imina correspondiente que reacciona con borohidruro de sodio en metanol, produciendo la amina secundaria.

Las diazoamidas han sido muy utilizadas en la síntesis de compuestos de interés farmacológico tales como inhibidores del receptor de la vasopresina V_2 ²³, en epoxidaciones²⁴, ciclopropanaciones enantioselectivas utilizando catalizadores de rodio³⁰, en la formación de β y γ lactamas mediante una inserción carbenoide C-H³¹, en la producción de ciclopropanocarboxamidas y α -alcoxiámidas con sustitución azida soportada en un anillo bencénico³² y en la síntesis de 2(3*H*)indolinonas³³, entre otras aplicaciones.

2.3 Alquilboranos y arilboranos

Los organoboranos son un grupo de reactivos muy utilizados en la formación de enlaces C-C principalmente. El químico orgánico moderno utiliza organoboranos quirales como reactivos o catalizadores en múltiples transformaciones. La versatilidad de estos compuestos permite obtener fácilmente alcoholes, nitrilos, aminas, cetonas, alquenos, acetilenos y dienos^f.

En el grupo de los organoboranos se puede encontrar a los alquilboranos y arilboranos (**8**), los cuales son compuestos trivalentes de boro que tienen sustituyentes alquilo o arilo. El átomo de boro tiene sólo seis electrones de valencia y por tanto una deficiencia de dos electrones, además presenta hibridación sp^2 y posee un orbital p vacante, por lo cual puede actuar como un ácido de Lewis. Los alquilboranos son capaces de formar complejos muy estables con fosfinas, aminas y otras bases de Lewis³⁵. La geometría de los boranos es trigonal planar^g (Figura 2).



8

Figura 2. Representación general de un alquil o arilborano.
R₂= Alquilo, arilo.

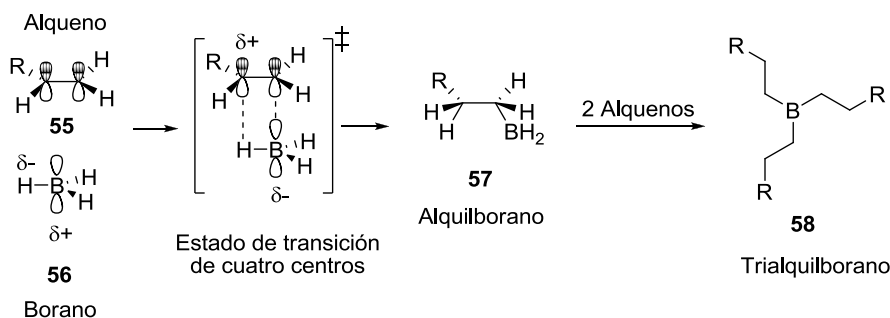
2.3.1 Síntesis de alquil y arilboranos

2.3.1.1 Hidroboración

Desde su descubrimiento por Brown y Rao en 1956³⁶, la hidroboración ha sido la reacción de elección para la obtención de organoboranos³⁷.

La hidroboración de Brown consiste en la reacción entre un alqueno (**55**) y el borano (**56**) de fórmula BH_3 , en donde el borano existe como una mezcla en equilibrio de diborano-borano ó bien B_2H_6/BH_3 . En el proceso de hidroboración de una olefina se forma un enlace boro-carbono y carbono-hidrógeno.

El mecanismo por el cual se lleva a cabo la reacción es un proceso concertado en el cual se forma un estado de transición de cuatro centros en el que uno de los orbitales p del alqueno, se coordina con un orbital p del boro y el otro orbital del carbono se asocia con un hidrógeno de la molécula del borano. Finalmente, el hidrógeno rompe su enlace con el boro y forma uno con el carbono, se rompe también un enlace π carbono-carbono y se forma un enlace carbono-boro, lo cual conduce a la formación de un alquilborano (**57**), cabe señalar que cada molécula de borano (**56**) puede reaccionar hasta con tres moléculas de alqueno (**55**), en cuyo caso se forma un trialquilborano (**58**). Es importante notar que el enlace carbono-boro se forma en el carbono menos sustituido (una adición anti-Markovnikoff)^b (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo de reacción de la formación de trialquilborano.

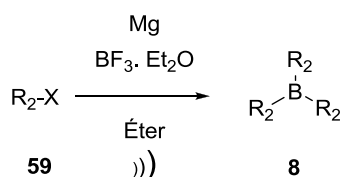
Utilizando esta metodología pueden prepararse una gran cantidad de trialquilboranos (**58**), los cuales tienen la capacidad de llevar a cabo migraciones 1,2 de sus sustituyentes, propiedad por la cual se han diseñado numerosas síntesis basadas en estos compuestos^h.

2.3.1.2 Alquilación con reactivos de Grignard

También pueden obtenerse trialquilboranos (**8**) mediante la reacción de un reactivo de Grignard con el complejo de trifluoruro de boro en éter. La gran ventaja de este método es que el reactivo de Grignard se prepara mediante la reacción de un bromuro o cloruro de alquilo (**59**) con magnesio, en la misma solución en la cual se encuentra el trifluoreterato de boro. Mediante esta síntesis pueden prepararse trialquilboranos con grupos voluminosos en rendimientos regulares^{38,39}. En la preparación de alquilboranos de cadena simple se obtienen mejores rendimientos, sin embargo una propiedad común a estos compuestos es que se oxidan lentamente cuando se exponen al aire⁴⁰.

Se sabe que los alquilboranos pueden formar radicales peroxilo cuando entran en contacto con oxígeno y es por eso que también pueden ser utilizados como iniciadores en reacciones por radicales libres³⁴.

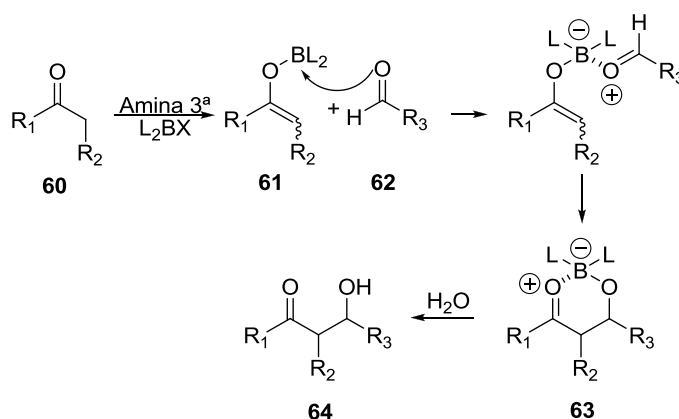
Debido a que hay organoboranos que no pueden obtenerse mediante hidroborcación, como es el caso de los arilboranos, en 1985 Brown describió una metodología utilizando ultrasonido para preparar estos compuestos en rendimientos excelentes y en poco tiempo⁴¹. En este procedimiento se hacen reaccionar tres equivalentes del halogenuro de alquilo o arilo (**59**) con magnesio, estando presente el trifluoreterato de boro. La reacción se lleva a cabo fácilmente pues el matraz se somete a sonicación por un tiempo corto, lo cual lo hace un procedimiento excelente en la síntesis de trialquil y triarilboranos (**8**) (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de alquil o arilboranos mediante ultrasonido.
R₂= Alquilo, arilo.

2.4 Enolatos de boro

Los enolatos de boro (**61**) han sido utilizados ampliamente en la síntesis de compuestos β -hidroxicarbonílicos (**64**), los cuales se forman por medio de una condensación tipo aldólica. De manera general, para la síntesis de estos compuestos se lleva a cabo la enolización de un compuesto carbonílico (**60**) utilizando una amina terciaria y un compuesto de boro sustituido. Se ha propuesto que el átomo de boro en el enolato (**61**) se coordina con el oxígeno de un aldehído (**62**) para facilitar la formación de un intermediario cíclico de seis miembros que conduce a la formación de un aldolato de boro (**63**). Este último después del tratamiento con agua, se transforma en un compuesto β -hidroxicarbonílico o aldol (**64**). Cuando se utilizan auxiliares quirales unidos al enolato de boro (**61**) se obtienen los productos enantioméricamente enriquecidos⁴² (Esquema 19).

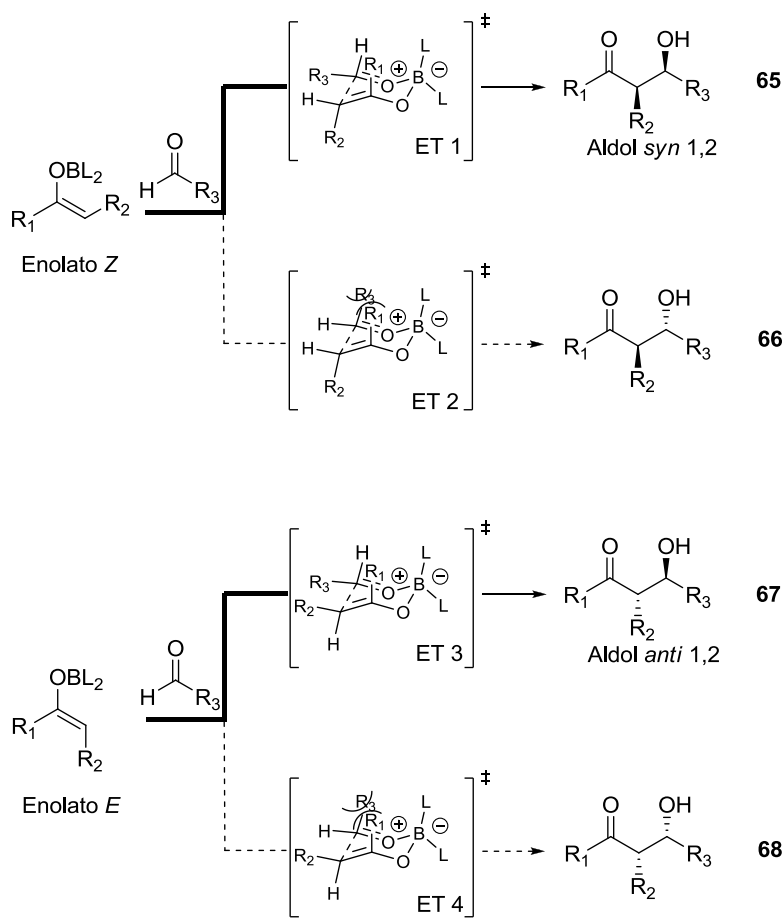


Esquema 19. Mecanismo de condensación aldólica utilizando enolatos de boro.

Una condensación aldólica entre un compuesto carbonílico (donde $R_2 \neq H$) y un aldehído (donde $R_3 \neq H$) se lleva a cabo mediante un ataque al azar hacia la cara *Re* o *Si* del aldehído, lo cual conduce a la formación de un enlace C-C y a la formación de dos estereocentros, ambos estereocentros hacen posible la formación de cuatro productos diferentes: un par de productos *syn* y un par de productos *anti* (Esquema 20). Si los grupos R_1 , R_2 y R_3 no contienen centros quirales, los compuestos *syn* (**65**) y (**66**) son enantiómeros, al igual que los productos *anti* (**67**) y (**68**).

Se considera que la mayoría de las reacciones aldólicas que involucran boro proceden a través de un estado de transición de silla, en donde los enolatos de boro *Z* dan productos *syn*, y los enolatos de boro *E* dan productos *anti*. Esto se debe a que de esa manera se evitan

interacciones 1,3 diaxiales en los estados de transición cíclicos ET1 y ET3. Por otra parte es poco probable que los estados de transición ET2 y ET4 lleguen a formarse debido a la geometría *cis* de los sustituyentes.



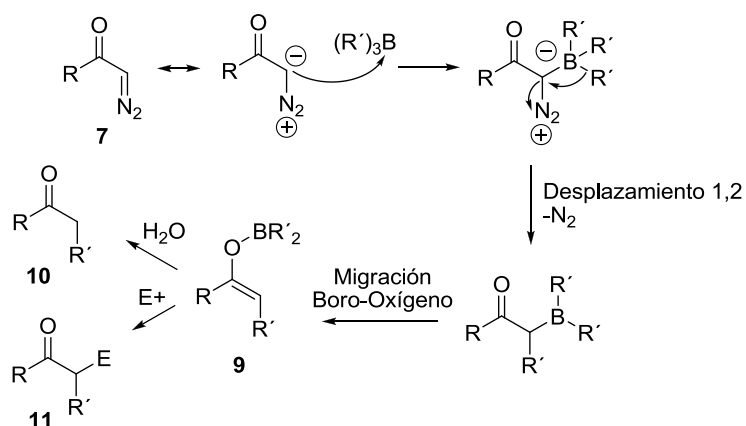
Esquema 20. Estados de transición cíclicos en la condensación aldólica de enolatos de boro con aldehídos.

2.5 Reacción de Hooz

La reacción de Hooz fue descubierta en 1968 por Hooz y Linke⁴³ y fue utilizada inicialmente en la síntesis de cetonas⁴³, nitrilos⁴⁴, ésteres⁴⁴, aldehídos⁴⁵, α -alquilcicloalcanonas⁴⁶, ésteres propargílicos⁴⁷ y dicetonas simétricas⁴⁸.

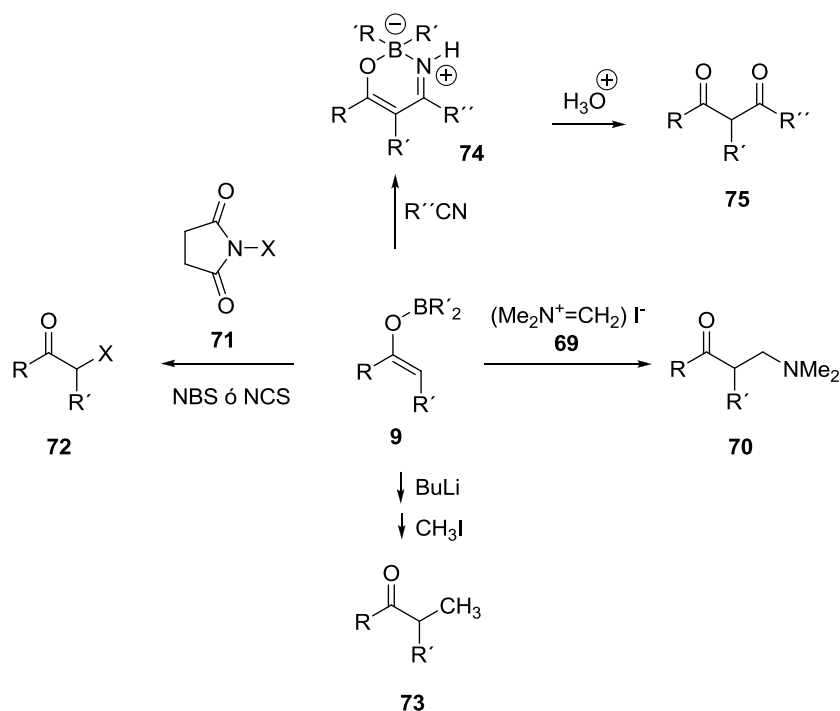
De manera general la reacción se lleva a cabo entre un α -diazocarbonilo (**7**) y un borano (**8**) con sustituyentes alquilo o arilo.

El mecanismo de reacción aceptado describe que se lleva a cabo como primera etapa la coordinación entre el carbono que soporta la carga negativa del grupo diazo y el boro, a continuación se da la migración 1,2 del grupo alquilo o arilo unido al boro, el cual desplaza nitrógeno molecular de manera concertada. En base a evidencias de RMN ^1H , RMN ^{11}B , IR y UV se cree que el intermediario sufre rápidamente una transposición que conduce a la formación de un enolato de boro⁴⁹ (**9**), el cual en presencia de agua puede hidrolizarse fácilmente convirtiéndose en una cetona^{45,47} (**10**) (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo de la reacción de Hooz
R, R'=Ariilo ó alquilo.

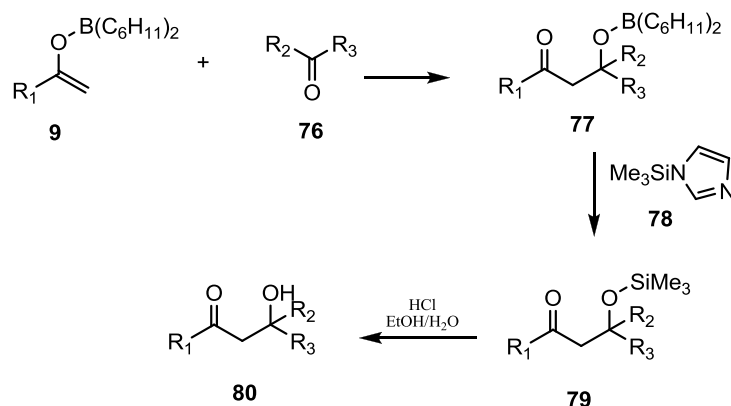
En condiciones anhidras este enolato de boro (**9**) puede llevar a cabo una condensación tipo aldólica con electrófilos como yoduro de dimetilmetilnamonio (**69**) para la formación de bases de Mannich⁵⁰ (**70**) o bien *N*-halosuccinimidas (**71**) para la formación de α -halocetonas⁵¹ (**72**). Se han utilizado también enolatos de litio, preparados a partir de enolatos de boro (**9**), los cuales se condensan con yoduro de metilo para dar cetonas dialquiladas⁵² (**73**). Otros electrófilos utilizados han sido nitrilos, los cuales forman boroxazinas (**74**), que pueden ser hidrolizadas en medio ácido con facilidad para formar compuestos β -dicarbonílicos⁵³ (**75**). Los rendimientos reportados con estas reacciones van de buenos a excelentes (Esquema 22).



Esquema 22. Captura de Electrófilos con enolatos de boro.
 $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}; \text{R}'' = \text{Alquilo}; \text{R}' = \text{Alquilo}, \text{arilo}.$

Cabe señalar que también se han preparado ésteres y cetonas tanto monodeuteradas como dideuteradas utilizando esta reacción⁵⁴.

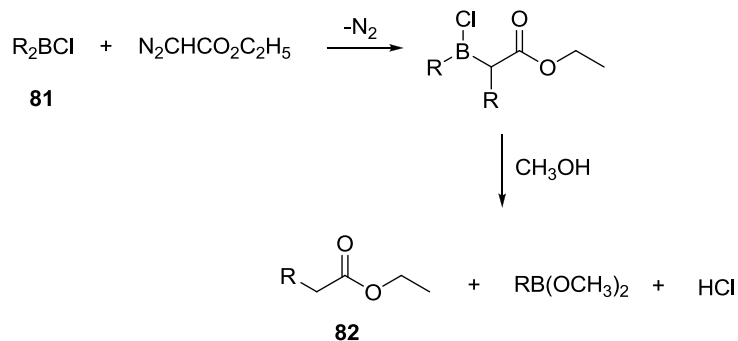
Hooz reportó en 1986 que se puede llevar a cabo la condensación aldólica de enolatos de boro (**9**) con aldehídos y cetonas (**76**). Mencionó sin embargo que el aislamiento del producto β -hidroxicarbonílico (**80**) es complicado debido a la formación de productos secundarios. Para evitar la formación de estos productos se propuso la generación *in situ* de β -trimetilsililoxicetonas⁵⁵ (**79**), mediante la reacción de la β -dialquilboriloxicetona (**77**) con *N*-trimetilsililimidazol (**78**). Utilizando este método fue fácil aislar el producto e hidrolizarlo rápidamente al producto β -hidroxicarbonílico (**80**) en medio ácido⁵⁶ (Esquema 23).



Esquema 23. Condensación de enolatos de boro con aldehídos y cetonas para la obtención de compuestos β -hidroxicarbonílicos.

$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$; $\text{R}_2 = n\text{Bu}$; $\text{R}_3 = \text{Me}, \text{C}_6\text{H}_{11}, n\text{Bu}, \text{H}$.

Brown utilizó en 1972 los dialquilcloroboranos⁵⁷ (**81**), como reactivos alternativos al uso de trialquil ó triarilboranos. Los primeros tienen la ventaja de dar mejores rendimientos que la reacción de Hooz clásica, logrando realizarse la migración 1,2 de grupos voluminosos, sin embargo esta reacción debe llevarse a cabo a -78°C para obtener buenos resultados. Mediante este método se pueden generar enolatos de boro, los cuales se hidrolizan a la cetona correspondiente con un disolvente prótico. En este caso no se realiza la condensación aldólica, sino que solo se logra la obtención de alquiloatos de etilo (**82**) (Esquema 24).

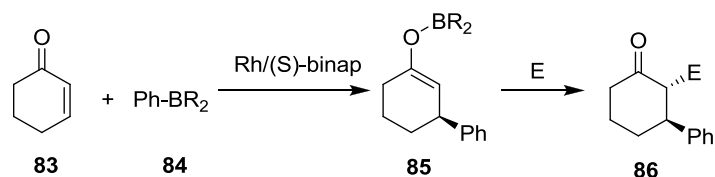


Esquema 24. Modificación de Brown a la reacción de Hooz.

$\text{R} = n\text{Bu}, \text{sec-Bu}, i\text{Bu}, \text{ciclopentilo}, \text{ciclohexilo}$.

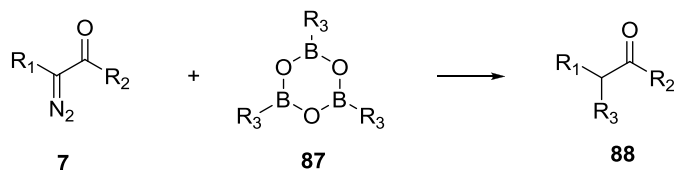
Otros enolatos de boro se han preparado por la reacción de cetonas y aldehídos α,β -insaturados (**83**) con fenilboranos (**84**) mediante adiciones conjugadas 1,4 tipo *Michael*⁵⁰.

Recientemente, se ha logrado llevar a cabo la formación de enolatos de boro quirales (**85**), utilizando un catalizador de rodio y arilborabiclononano⁵⁸. Estos enolatos fueron atrapados con diferentes electrófilos, para dar las cetonas correspondientes (**86**) (Esquema 25).



Esquema 25. Enolatos de boro en síntesis asimétrica.
E= MeOH, MeOD, CH₃CH₂CHO, CH₂=CHCH₂Br.

Wang y colaboradores en 2009 estudiaron la reacción entre compuestos α -diazocarbonílicos (**7**) y aril ó vinilboroxinas (**87**). En esta reacción se generan compuestos carbonílicos α -arilados o α -vinilados (**88**). La reacción parece proceder a través de un mecanismo similar al de la reacción de Hooz y se lleva a cabo con diazoésteres, diazoamidas y diazocetonas aromáticas. Es importante señalar que en esta reacción no se reporta ninguna condensación aldólica con electrófilos⁵⁹ (Esquema 26).

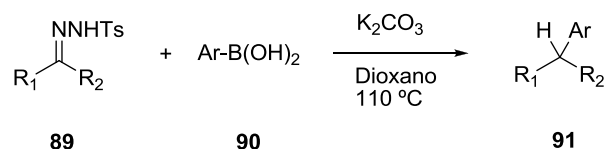


Esquema 26. Reacción de compuestos diazocarbonílicos con boroxinas.
R₁= Me, *n*Pr, *i*Pr, H, Ar; **R**₂= OMe, OEt, N(Pr)₂, arilo; **R**₃= Arilo, vinilo.

Siguiendo esta línea del uso de alquilcloroboranos, más recientemente, Brown y Salunkhe⁶⁰ reportaron que los alquil y arildicloroboranos reaccionan fácilmente con DAE para producir ésteres β,γ -insaturados de manera estereoselectiva y en buenos rendimientos. El paso clave de la reacción es la migración del grupo vinilo que pertenece al borano, con la subsecuente pérdida de una molécula de nitrógeno.

Recientemente Barluenga⁶¹ y colaboradores reportaron también la reacción entre tosilhidrazonas (**89**) y ácidos arilborónicos (**90**) en condiciones básicas, la cual produce el

compuesto (**91**) donde aparece un nuevo enlace C-C. Presumiblemente este proceso se lleva a cabo mediante una reacción de Bamford-Stevens, seguida de la coordinación del carbono negativo del grupo diazo formado con el ácido borónico, a lo cual le sigue la migración del grupo arilo y la posterior pérdida del boro (Esquema 27). Cabe señalar que esta reacción se realiza con un mecanismo muy parecido al de la reacción de Hooz.



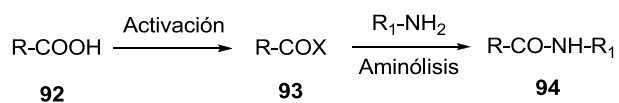
Esquema 27. Reacción entre tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos reportada por Barluenga.

2.6 Síntesis de amidas

Hay una gran variedad de métodos en la síntesis de estos compuestos, entre los más importantes se pueden mencionar los siguientes.

2.6.1 Síntesis por sustitución nucleofílica a un grupo carbonílico

En las metodologías que siguen una sustitución nucleofílica, se lleva a cabo una activación del grupo carbonilo, mediante el enlace a un buen grupo saliente. En este caso se hace reaccionar un ácido carboxílico (**92**) para producir un compuesto activado (**93**). Posteriormente, se lleva a cabo el ataque nucleofílico que conduce a la formación de la amida⁶² (**94**) (Esquema 28).

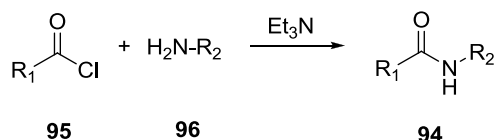


Esquema 28. Síntesis de amidas por sustitución nucleofílica.

R= Alquilo, arilo.

2.6.1.1 Reacción de Schotten-Baumann

Es el método más utilizado en la síntesis de amidas (**94**), consiste en la reacción de cloruros de ácido (**95**) con aminas (**96**), en esas condiciones se genera cloruro de hidrógeno el cual se neutraliza frecuentemente con una base, la cual también evita la precipitación de la amina que se va a condensar^{63,64} (Esquema 29). En general se obtienen buenos rendimientos.



Esquema 29. Reacción de Schotten-Baumann
R₁= Alquilo, arilo.

2.6.1.2 Síntesis por activación del grupo carbonilo con carbodiimidas

Los ácidos carboxílicos pueden activarse mediante su acoplamiento con carbodiimidas en medio básico, esto produce intermediarios muy reactivos al ataque nucleofílico. Los nucleófilos pueden ser aminas u otros grupos con pares de electrones libres. Este método se ha usado con gran éxito en la síntesis de péptidos⁶⁵. Entre las carbodiimidas más usadas está la DCC, EDC y DIC.

2.6.1.3 Síntesis por activación del grupo carbonilo con sales de fosfónio

Se ha utilizado con éxito una amplia variedad de sales de fosfónio, cuya reacción con ácidos carboxílicos produce un intermediario aciloxifosfónio, el cual puede ser atacado con facilidad por una amina, para dar como producto la amida y como subproducto un óxido de fosfina⁶².

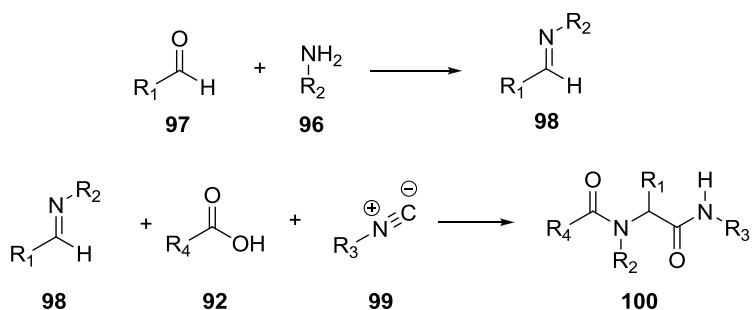
Las amidas también pueden sintetizarse utilizando anhídridos, boranos, acilazidas y acilimidazoles, siguiendo el mismo principio que en los casos anteriores.

2.6.2 Síntesis mediante reacción multicomponentes

2.6.2.1 Reacción de Ugi

Es una reacción de cuatro componentes que permite la síntesis de derivados α -aminoacilo de amidas (**100**) mediante la reacción entre un aldehído (**97**) o cetona y una amina (**96**), lo

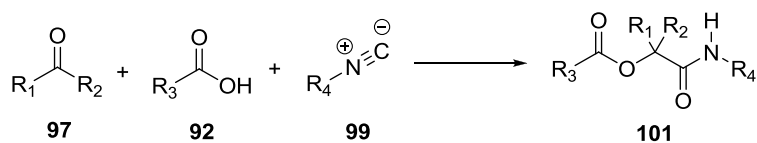
cual produce una imina (**98**), que reacciona posteriormente con un ácido carboxílico (**92**) y un isonitrilo (**99**). Con este método se pueden obtener compuestos de gran diversidad estructural, útiles en la generación de peptidomiméticos con aplicaciones farmacéuticas potenciales⁶⁶ (Esquema 30).



Esquema 30. Reacción de Ugi

2.6.2.2 Reacción de Passerini

Es una reacción de tres componentes, los cuales son, un aldehído (**97**) o cetona, un ácido carboxílico (**92**) y un isonitrilo (**99**). Se obtienen excelentes rendimientos⁶⁷ de la amida correspondiente (**101**) (Esquema 31).

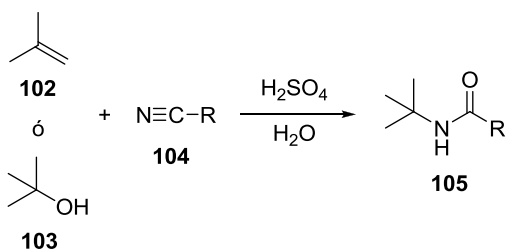


Esquema 31. Reacción de Passerini

2.6.3 Síntesis por hidrólisis

2.6.3.1 Reacción de Ritter

En la reacción de Ritter se hace reaccionar un alqueno (**102**) o un alcohol terciario (**103**), en medio ácido, con el fin de generar un carbocatión, el cual posteriormente se condensa con un nitrilo (**104**) para producir un intermediario nitrilonio, que por la adición de una molécula de agua, se transforma en la amida correspondiente⁶⁸ (**105**) (Esquema 32).

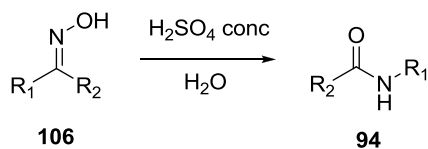


Esquema 32. Reacción de Ritter

2.6.4 Síntesis por transposición

2.6.4.1 Transposición de Beckmann

En este método se hace reaccionar una oxima (**106**) en condiciones ácidas⁶⁹, lo cual ocasiona la migración de un grupo alquilo o arilo al átomo de nitrógeno deficiente de electrones por la salida del grupo hidroxilo. Posteriormente, el intermediario nitrilonio se condensa con agua para formar la amida (**94**). Las oximas cíclicas dan las correspondientes lactamas. Los grupos como alquilo terciarios o arilo son los que tienen preferencia de llevar a cabo la migración (Esquema 33).



Esquema 33. Transposición de Beckmann

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La reacción de Hooz ha sido poco explorada a pesar de tener un gran potencial sintético. Este proceso se ha llevado a cabo utilizando diazocompuestos como el DAE y diazocetonas aromáticas. Sin embargo, faltan reportes acerca de si es posible utilizar otros compuestos diazocarbonílicos como es el caso de las diazoamidas. En este trabajo se propone utilizar diazoamidas en la síntesis de amidas, a través de una reacción de Hooz.

De manera adicional, y con el fin de averiguar si electrófilos como aldehídos aromáticos pueden ser atrapados por un enolato de boro (**9**) (generado a partir de una diazoamida y un borano), se propone llevar a cabo la reacción multicomponente entre la diazoamida (**4**), trietilborano (**2**) y 4-fluorobenzaldehído (**5**), lo cual no ha sido reportado anteriormente.

IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de este trabajo es desarrollar una metodología eficiente para la síntesis de amidas, tomando como materiales de partida distintas diazoamidas y trietilborano (2).

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

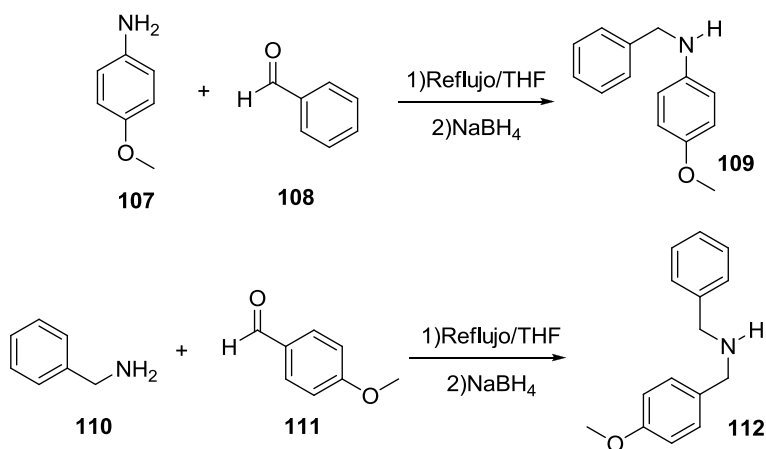
- Sintetizar las diazoamidas requeridas.
- Probar la reacción de Hooz con la diazoamida (4) y 4-fluorobenzaldehído (5).
- Establecer las condiciones óptimas para la síntesis de las materias primas.
- Establecer las condiciones óptimas para la síntesis de las amidas.
- Purificar y caracterizar las materias primas, así como los productos preparados, mediante el uso de técnicas como EM, IR, RMN ^1H y RMN ^{13}C .

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis de diazoamidas

Con el fin de obtener las diazoamidas requeridas se siguió el procedimiento general que describe el esquema 16.

Las aminas secundarias (**47**) se obtuvieron por aminación reductiva. Donde se sometió a la *p*-anisidina (**107**) y bencilamina (**110**) a una condensación con benzaldehído (**108**) y *p*-anisaldehído (**111**) respectivamente, lo que conduce a las correspondiente iminas, las cuales después de la reducción con borohidruro de sodio se convierten en aminas secundarias (Esquema 34).



Esquema 34. Preparación de aminas secundarias.

Se obtuvieron las aminas secundarias (**109**) y (**112**) mediante este método, con rendimientos excelentes o buenos, acordes con lo ya reportado²³; en el caso de la bencilanisidina (**109**) se obtuvieron rendimientos mayores que el de la amina bencílica (**112**) (Tabla 1). La *p*-anisidina (**107**) tiene un $pK_b = 8.7$, mientras que la bencilamina (**110**) tiene una $pK_b = 4.7$, es decir, que la bencilamina es más básica^{i,j}. En general, las aminas aromáticas como (**107**) son bases mucho más débiles que las aminas alifáticas sencillas como (**110**). Esta disminución de la basicidad se debe a la deslocalización por resonancia de los electrones no enlazantes de la amina aromática libre^j. Sin embargo no se puede

comparar la basicidad de las aminas (**107**) y (**110**) con el fin de establecer cuál de ellas es más nucleofílica.

Por otra parte el sustituyente metoxilo en posición *para* en el *p*-anisaldehído (**111**), hace menos susceptible su carbonilo a un ataque nucleofílico por parte de la bencilamina (**110**) y por tanto se presentan menores rendimientos cuando se realiza la aminación reductiva con ese aldehído.

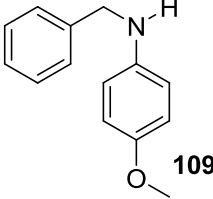
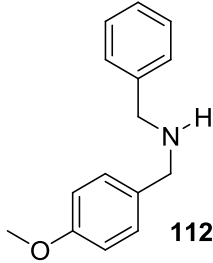
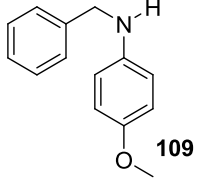
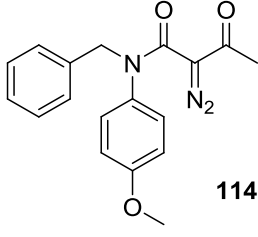

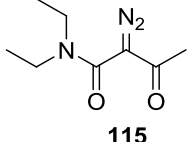
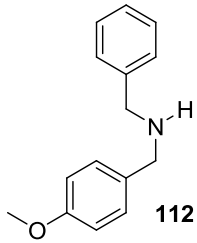
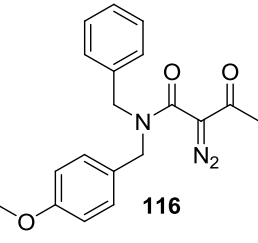
Amina secundaria	Rendimiento
 <p style="text-align: right;">109</p>	90%
 <p style="text-align: right;">112</p>	83%

Tabla 1. Resultados de la aminación reductiva.

Las aminas secundarias (**47**) se condensaron posteriormente con dicetena (**52**) en THF con el fin de obtener la β -cetoamida (**25**) correspondiente, posteriormente se evaporó el THF y se agregó acetonitrilo como disolvente. Dado que los hidrógenos α adyacentes a los dos grupos carbonilos son ácidos, se agregó trietilamina para desprotonar, seguida de la adición del agente de transferencia de grupo diazo, con lo cual se obtuvo finalmente la α -diazob- β -cetoamida (**54**) correspondiente^{23,33}, como se describe en el esquema 16.

En esta condensación y posterior transferencia de grupo diazo se obtuvieron buenos rendimientos en todos los casos (Tabla 2); Se utilizaron dos tipos de agente de transferencia de grupo diazo: TsN₃ (**27**) y *p*-ABSA (**28**), estos rendimientos son mejores cuando se

utiliza *p*-ABSA (**28**), además que, según reportes de otros grupos de investigación, es preferible el uso de ese compuesto por tener menor riesgo de explosión su uso²².

Experimento	Amina secundaria (materia prima)	α -dialzo- β -cetoamida sintetizada	Agente de transferencia de grupo diazo	Dicetena (equivalentes)	Rendimiento
1	 109	 114	TsN ₃ 1.32 eq	1.5	76%
2 ^a	 113	 115	<i>p</i> -ABSA 1.5 eq	1.5	80%
3 ^a	 112	 116	<i>p</i> -ABSA 1.09 eq	1.05	88%

^a Se utilizaron además 1.01 equivalentes de trietilamina.

Tabla 2. Resultados de la condensación con dicetena y transferencia de grupo diazo.

Se estableció que no es necesario utilizar un exceso de dicetena y agente de transferencia de grupo diazo, como se describe en algunos trabajos reportados para la generación de las α -dialzo- β -cetoamidas²³ (**54**), pues como se muestra en el experimento 3 de la tabla 2 se obtienen buenos rendimientos utilizando cantidades estequiométricas de amina secundaria (**47**), dicetena (**52**) y agente de transferencia de grupo diazo.

Como muestra el experimento 3 de la tabla 2, la adición de 1.01 equivalentes de trietilamina reduce la cantidad de *p*-ABSA (**28**) necesaria para llevar a cabo la transformación, y bajo esas condiciones se obtiene un muy buen rendimiento la α -dialzo- β -cetoamida (**116**).

Finalmente, para la obtención de las diazoamidas requeridas (**41**), se sometió a las α -diazo- β -cetoamidas (**54**) a una descarbonilación utilizando hidróxido de potasio en acetonitrilo^{23,33}, se obtuvieron rendimientos de buenos a excelentes (Tabla 3).

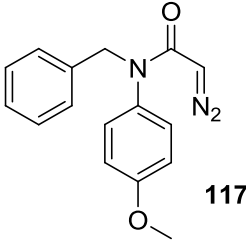
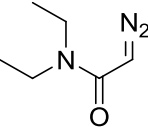
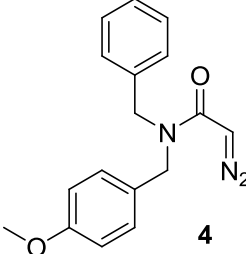
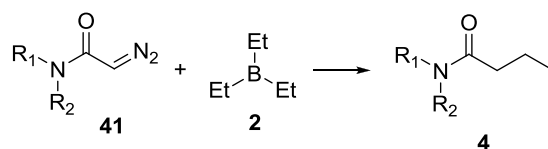
Diazoamida	Rendimiento
 <p style="text-align: center;">117</p>	72%
 <p style="text-align: center;">118</p>	91%
 <p style="text-align: center;">4</p>	83%

Tabla 3. Resultados de la descarbonilación con hidróxido de potasio en acetonitrilo.

El rendimiento de las diazoamidas (**41**) aumenta si la α -diazo- β -cetoamida (**54**) de partida tiene grupos menos voluminosos unidos al átomo de nitrógeno. Las diazoamidas obtenidas son estables y pueden conservarse en buen estado si se mantienen en refrigeración.

Reacción de Hooz

Posteriormente, se hicieron reaccionar las diazoamidas (**117**), (**118**) y (**4**) con trietilborano (**2**) en THF, con el fin de obtener amidas sustituidas (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis de amidas a partir de diazoamidas.

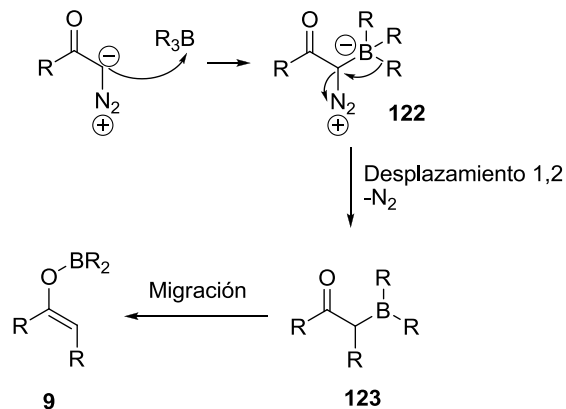
Se obtuvieron excelentes rendimientos de las amidas sustituidas (**119**) y (**121**), con excepción de la reacción para generar la amida (**120**), de la cual se obtuvo un rendimiento bajo, lo cual puede atribuirse a la baja pureza de la diazoamida de partida (**118**) y no a su reactividad. Los resultados se resumen en la tabla 4. Los tiempos requeridos para llevar a cabo estas conversiones son cortos, de alrededor de 40 minutos, la reacción sucede a temperatura ambiente y la cantidad de trietilborano necesaria para realizar la conversión es casi estequiométrica.

Amida	Rendimiento
<p style="text-align: center;">119</p>	95%
<p style="text-align: center;">120</p>	32%
<p style="text-align: center;">121</p>	86%

Tabla 4. Resultados de la síntesis de amidas

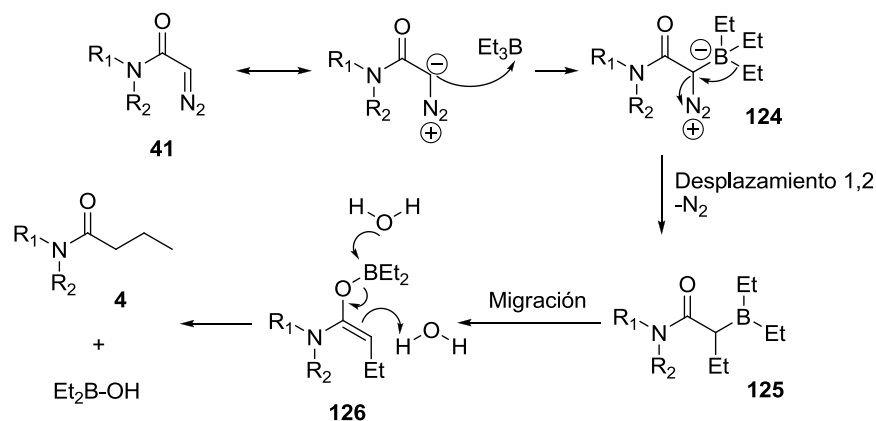
La formación de las amidas mostradas en la tabla 4, sugieren que la reacción se lleva a cabo a través de un intermediario enolato de boro (**9**), al igual que los procesos descritos anteriormente por Hooz⁴³⁻⁴⁸.

La formación de un enolato de boro como el intermediario reactivo en estas reacciones fue demostrado por Wojtkowski y Pasto^{49,52}, en sus experimentos de IR, UV, RMN ¹H y RMN ¹¹B. Estos autores reportan que el intermediario reactivo es el enolato de boro (**9**), mismo que es el único que pudo ser detectado según las técnicas mencionadas. La presencia de los intermediarios (**122**) y (**123**) no se pudo demostrar con esas técnicas espectroscópicas, muy probablemente porque su tiempo de existencia es muy corto y se transforman en el enolato de boro (**9**), que es más estable (Esquema 36).



Esquema 36. Intermediarios en la formación del enolato de boro.

De esa manera, lo más razonable es suponer que la formación de las amidas (**119**), (**120**) y (**121**), a partir de las diazoamidas (**117**), (**118**) y (**4**), y trietilborano (**2**), se lleva a cabo mediante el mecanismo de la reacción de Hooz arriba descrito, en donde es probable que se generen los intermediarios (**124**) y (**125**), los cuales conducen al enolato de boro (**126**). La purificación de los productos se realiza por una cromatografía en columna, lugar en donde el enolato de boro (**126**) se hidroliza a la amida (**4**) (Esquema 37).



Esquema 37. Mecanismo de la formación de amidas.

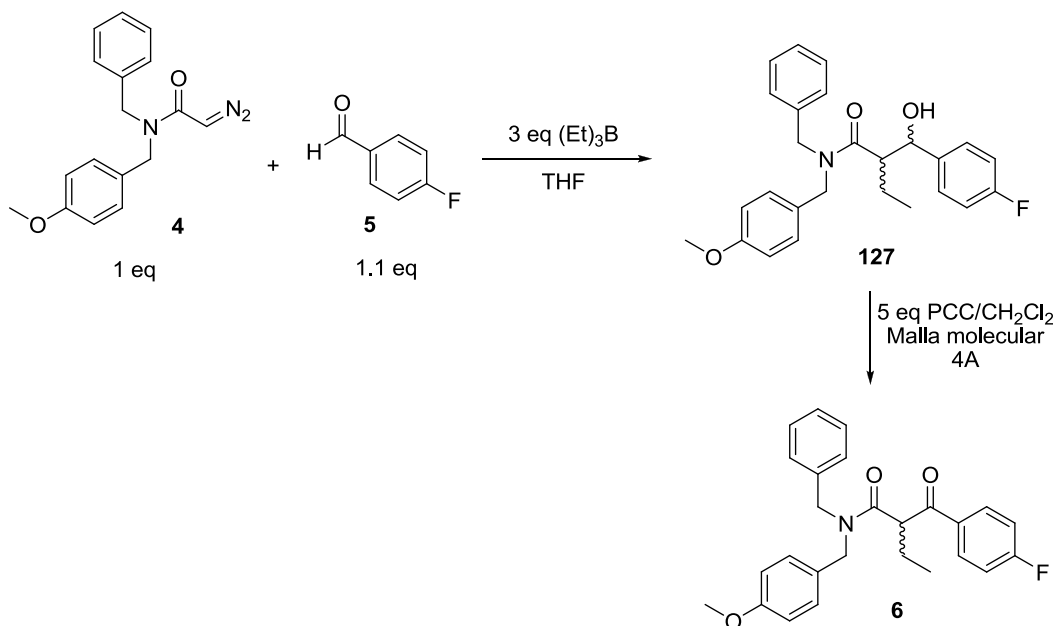
Como puede observarse en los resultados de la tabla 4, este procedimiento sintético es aplicable a diazoamidas de variada sustitución, además tiene la ventaja de que se realiza en periodos cortos de tiempo y a temperatura ambiente, lo cual es muy útil porque implica un ahorro energético. Mediante este procedimiento se puede llevar a cabo la formación de un enlace C-C.

Existe una gran variedad de alquil y arilboranos, los cuales pueden prepararse en buenos rendimientos por hidrobtoración³⁶ y por el método de alquilación con reactivos de Grignard descrito por Brown⁴¹, por lo que de extenderse este procedimiento a otros organoboranos, se podrían obtener una gran diversidad de amidas.

Síntesis de *N*-bencil-*N*-(4-metoxibencil)-2-(4-fluorobenzoil)butanamida (6)

Como se ha venido revisando, en la reacción de Hooz se pueden formar enolatos de boro partiendo de diazoamidas. Para aprovechar la formación de los enolatos, se hizo reaccionar la diazoamida (4), trietilborano y con 4-fluorobenzaldehído (5), con el fin de demostrar la utilidad de la reacción en cascada. La identificación por RMN ¹H del compuesto (127) no se pudo llevar a cabo pues la purificación es complicada, además que la presencia de diastereoisómeros dificulta la identificación de las señales por RMN ¹H. Debido a esto, se optó por purificar rápidamente el crudo de reacción mediante cromatografía en columna, para eliminar el exceso de 4-fluorobenzaldehído (5). Posteriormente, se hizo reaccionar

(**127**) con 5 eq de PCC en diclorometano, para obtener el producto oxidado (**6**) (Esquema 38).



Esquema 38. Síntesis de *N*-bencil-*N*-(4-metoxibencil)-2-(4-fluorobenzoil)butanamida (**6**)

A partir de dos pasos de reacción, se pudo llegar de la diazoamida (**4**) a la β -cetoamida (**6**), en un buen rendimiento global (Tabla 5).

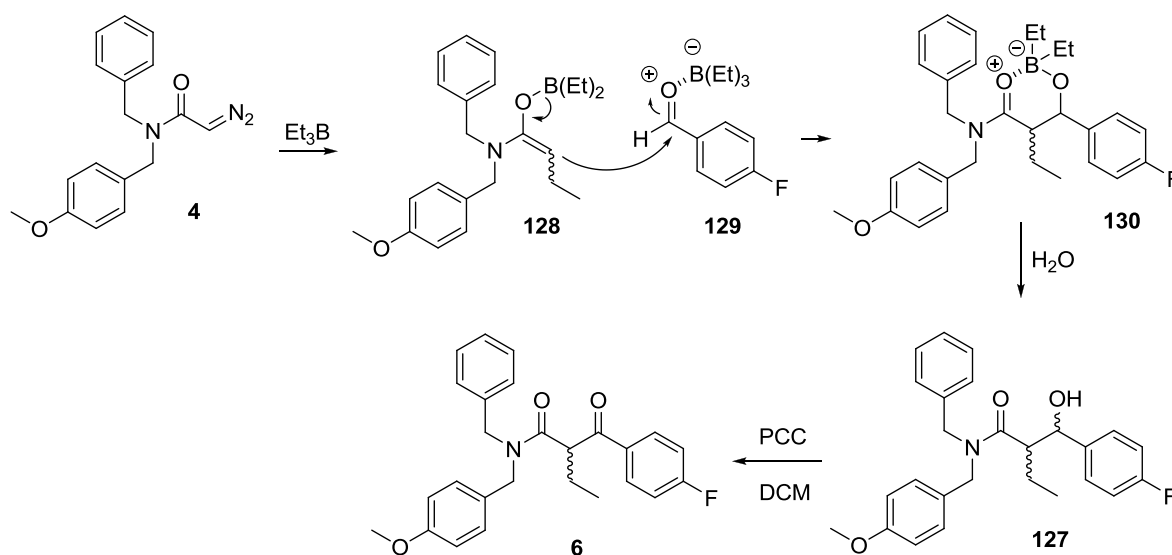
β -cetoamida	Rendimiento
<p style="text-align: center;">6</p>	46%^b

^b. Rendimiento global de dos etapas de reacción.

Tabla 5. Resultados de la síntesis de la β -cetoamida (**6**).

El compuesto (**6**) obtenido sí pudo ser caracterizado por RMN ^1H y RMN ^{13}C , puesto que se simplificó el sistema de acoplamiento, así como los desplazamientos químicos, haciendo más fácil la identificación de la β -cetoamida (**6**).

Respecto al mecanismo de la reacción, esta se lleva a cabo cuando reacciona la diazoamida (**4**) y trietilborano (**2**), lo cual conduce a la formación del enolato de boro (**128**). En el medio de reacción están presentes dos equivalentes de trietilborano sin reaccionar, por lo que el oxígeno del 4-fluorobenzaldehído (**5**) podría formar el complejo (**129**) con una molécula de trietilborano, lo anterior activaría al carbonilo del aldehído haciéndolo más susceptible al ataque del enolato de boro (**128**). Posteriormente al ataque, se forma el complejo (**130**), el cual después de una hidrólisis por la humedad presente en la sílica durante la purificación, conduce al compuesto (**127**). Finalmente, se oxida el compuesto (**127**) con PCC conduciendo al producto (**6**) (Esquema 39).



Esquema 39. Mecanismo de formación de la β -cetoamida (**6**).

Como se observa en el esquema 39, en esta reacción se llevó a cabo la formación de dos enlaces C-C en un solo paso, lo cual si logra extenderse a otras diazoamidas y alquil boranos, permitiría la obtención de moléculas con una amplia diversidad de sustituyentes. Cabe señalar que los compuestos 1,3 dicarbonílicos como la β -cetoamida (**6**), son el punto de partida en la preparación de varias familias de compuestos.

Es importante puntualizar que la condensación con enolatos de boro es selectiva, en contraste con la condensación aldólica clásica, donde se obtienen productos de condensación cruzada^k.

VI. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología para la síntesis de amidas, que se basa en el uso de diazoamidas y trialkilboranos, se obtuvieron rendimientos de buenos a excelentes y es una alternativa más en la síntesis de estos compuestos.
- El método de síntesis de amidas presenta las ventajas de llevarse a cabo a temperatura ambiente y en tiempos cortos.
- Se comprobó que para la síntesis de las α -diazo- β -cetoamidas basta con el uso de cantidades equivalentes de dicetena y agente de transferencia de grupo diazo, y que la utilización de trietilamina mejora el rendimiento de la reacción.
- Se sintetizaron tres diazoamidas con diversidad estructural.
- Se llevó a cabo con éxito la síntesis de la β -cetoamida (**6**) en buen rendimiento.
- Se logró caracterizar todas las materias primas y productos mediante técnicas de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y EM.

VII. PERSPECTIVAS

- Se planea extender la metodología para la síntesis de varias clases de amidas, utilizando otros trialkil- y triarilboranos.
- Se planea llevar a cabo la condensación de enolatos de boro (preparados a partir de otras diazoamidas y alquilboranos), con diferentes aldehídos.
- Se planea la optimización de los procedimientos anteriores.
- Se planea ensayar la reacción entre diazoamidas, alquilboranos y diferentes cloruros de ácido aromáticos.

VIII. PARTE EXPERIMENTAL

Materiales. El THF fue destilado de sodio/benzofenona inmediatamente antes de usarlo, el DCM fue destilado de hidruro de calcio, el acetonitrilo, metanol y 2-propanol fueron obtenidos de Aldrich y utilizados como tal. La solución de trietilborano en THF (1M), el 4-fluorobenzaldehído (99%), borohidruro de sodio (99%), PCC (98%) y *p*-ABSA (98%) fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificar; la azida de sodio, dicetena, trietilamina, cloruro de *p*-toluensulfonilo (95%), hidróxido de potasio (86%) y dietilamina se obtuvieron de Fluka y Merck y se usaron sin purificar. La *p*-anisidina fue recristalizada de metanol^c.

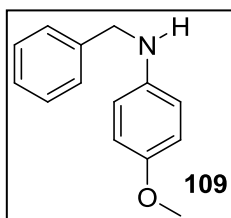
Se utilizaron cromatoplasmas de gel de sílice 60 ALUGRAMR SIL G/UV254 para monitorear las reacciones por CCF, se utilizó revelador de luz ultravioleta así como soluciones de vainillina y ácido fosfomolibdico como reveladores químicos.

La purificación de los productos se llevó a cabo mediante cromatografía de columna utilizando gel de sílice (0.040-0.063 mm, malla 230-400 ASTM) marca Macherey-Nagel GmbH & Co. como fase estacionaria. Los disolventes acetato de etilo y hexano utilizados como eluyentes fueron grado reactivo, ambos fueron destilados previamente a su uso, el hexano se destiló sobre hidróxido de sodio.

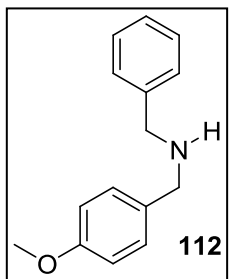
Caracterización de los productos. Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se realizaron a temperatura ambiente, sin embargo el espectro de la amida (**120**) se realizó también a 50 °C, estos experimentos fueron realizados en espectrómetros Bruker modelo Avance-300, Varian modelo Unity-300 y JEOL modelo Eclipse-300, se disolvieron las muestras en cloroformo deuterado (CDCl₃) y se usó TMS como estándar interno (0 ppm). Los espectros de IR se realizaron en solución (CHCl₃) en un espectrómetro FT-NR Nicolet Magna 750, utilizando las técnicas de disolución en CHCl₃ y pastilla de KBr. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL modelo JMS-AX505HA. Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas

siguientes: δ = desplazamiento químico. s = señal simple. d = señal doble. t = señal triple. c = señal cuádruple. m = señal múltiple. br = señal ancha.

Procedimiento General para la síntesis de aminas secundarias mediante aminación reductiva. A una solución con agitación vigorosa de la amina (20 mmol) en 30 mL de metanol se le agregó lentamente el aldehído (20-22 mmol) durante un lapso de 30 min, después la mezcla de reacción se calentó con reflujo por 15 min, se dejó enfriar y se agregó el borohidruro de sodio (26 mmol) en porciones durante 1 h, se dejó agitar por 2 h más y posteriormente se agregaron 50 mL de agua destilada para precipitar el producto, este se filtró y seco a vacío. En el caso de la amina (**112**) esta no precipitó, por lo cual después de la adición de agua, se extrajo con 5 porciones de 10 mL de DCM, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó.



N-bencil-4-metoxianilina (109). Se obtuvo de *p*-anisidina (20.3 mmol, 2.49 g, 1 eq) y benzaldehído (20.3 mmol, 2 mL, 1 eq), con un rendimiento de 90%, como un sólido café de p.f. 38-40 °C. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 3.74 (s, 3H, CH₃), 4.28 (s, 2H, CH₂), 6.62-6.65 (m, 2H, ArH), 6.76-6.78 (m, 2H, ArH), 7.26-7.38 (m, 5H, ArH). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 49.58, 55.78, 114.65, 114.88, 127.27, 127.71, 128.58, 139.13, 141.62, 152.57.

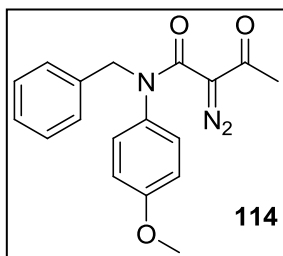


N-bencil-1-(4-metoxifenil)metanamina (112). Se obtuvo de bencilamina (20 mmol, 2.35 mL, 1 eq) y *p*-anisaldehído (22 mmol, 2.67 mL, 1.1 eq), con un rendimiento de 83% (3.78 g), como un aceite café. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1.65 (s, 1H, NH), 3.75 (s, 2H, CH₂), 3.80 (m, 5H, CH₃,CH₂), 6.86-6.89 (m, 2H, ArH), 7.25-7.34 (m, 7H, ArH). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 52.56, 53.07, 55.27, 113.78, 126.89, 128.14, 128.37, 129.31, 132.46, 140.37, 158.63.

Procedimiento para la síntesis de N-bencil-2-diazo-N-(4-metoxifenil)-3-oxobutanamida (114), usando TsN₃ como agente de transferencia de grupo diazo. A una solución de la amina (**109**) (3.04 mmol, 0.649 g, 1 eq) en 2 mL de THF bajo atmósfera

de argón y con agitación vigorosa, se le añadió lentamente la dicetena (0.28 mL) por espacio de 1 h a t.a., se calentó a reflujo por 30 min, se añadió más dicetena (0.028 mL) y se calentó a reflujo por 1 h más, se añadió más dicetena (0.028 mL) y se calentó a reflujo por 4 h, se dejó enfriar y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió con 2 mL de acetonitrilo y se le agregó la trietilamina (3.16 mmol, 0.44 mL, 1.0 eq) a t.a., se dejó bajo agitación vigorosa 5 min y posteriormente se añadió a la mezcla la TsN₃ (4.01 mmol, 0.79 g, 1.32 eq) por goteo por espacio de 30 min y se dejó agitando durante 12 h, se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna.

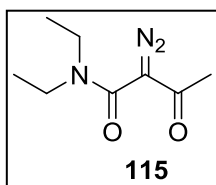
Síntesis de TsN₃. A una solución de azida de sodio (4.815 mmol, 1.2 eq) en 1.5 mL de agua destilada más 2 mL de 2-propanol con agitación a t.a., se le añadió lentamente el cloruro de *p*-toluensulfonilo (4.0128 mmol, 1.0 eq), se agitó por 1 h. Después se añadieron 25 mL de agua destilada y se agitó por 1 h más. La mezcla se extrajo con cuatro porciones de 9 mL de DCM, los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente para obtener un aceite incoloro en un rendimiento del 93% (0.734 g). El método de preparación de este compuesto ya estaba reportado²¹.



***N*-bencil-2-diazo-*N*-(4-metoxifenil)-3-oxobutanamida (114).** Se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento de 76% (0.74 g), se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 75:25. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2.53 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.91 (s, 2H, CH₂), 6.80-6.84 (m, 2H, ArH), 6.91-6.95 (m, 2H, ArH), 7.20-7.29 (m, 5H, ArH). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 28.60, 53.98, 55.41, 73.91, 115.07, 127.55, 128.42, 128.70, 128.89, 133.70, 136.79, 159.41, 160.93, 191.88. IR (solución, cm⁻¹) 2112.6, 1636.6.

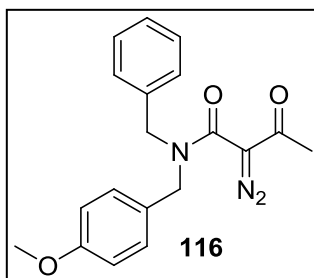
Procedimiento para la síntesis de 2-diazo-*N,N*-dietil-3-oxobutanamida (115). A una solución de dietilamina (**113**) (20 mmol, 2.06 mL, 1.0 eq) en 20 mL de THF bajo atmósfera de argón, con agitación vigorosa y enfriada a una temperatura de 0°C, se le añadió lentamente la dicetena (30 mmol, 2.31 mL, 1.5 eq), posteriormente se añadió lentamente la

trietilamina (20.2 mmol, 2.8 mL, 1.01 eq), se sostuvo la temperatura a 0°C y se agitó durante 3 h más. Se evaporó el THF, el aceite resultante se disolvió en 40 mL de acetonitrilo y posteriormente se agregó más trietilamina (22 mmol, 3.06 mL, 1.1 eq) y se dejó agitando 5 min, se agregó el *p*-ABSA (30 mmol, 7.28 g, 1.5 eq) en porciones durante un lapso de 30 min y se agitó por 20 h, se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna.



2-diazo-*N,N*-diethyl-3-oxobutanamida (115). Se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento de 80% (2.92 g), se filtró el crudo de reacción en celita usando éter. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.39 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H, 2CH₂). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13.15, 27.3, 41.88, 72.5, 160.39, 190.13. IR (solución, cm⁻¹) 2107.5, 1649.6.

Procedimiento para la síntesis de *N*-bencil-*N*-(4-metoxibencil)-2-diazo-3-oxobutanamida (116). A una solución de la amina (112) (16.56 mmol, 3.76 g, 1.0 eq) en 30 mL de THF bajo atmósfera de argón, con agitación vigorosa y enfriada a una temperatura de 0 °C, se le añadió lentamente la dicetena (17.38 mmol, 1.34 mL, 1.05 eq), posteriormente se añadió lentamente la trietilamina (16.72 mmol, 2.32 mL, 1.01 eq), se sostuvo la temperatura a 0 °C y se agitó durante 3 h. Se evaporó el THF, el aceite resultante se disolvió en 50 mL de acetonitrilo y posteriormente se agregó más trietilamina (17.38 mmol, 2.42 mL, 1.05 eq) y se dejó agitando durante 5 min, se agregó el *p*-ABSA (18.05 mmol, 4.47 g, 1.09 eq) en porciones durante un lapso de 30 min y se agitó por 20 h, se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna.

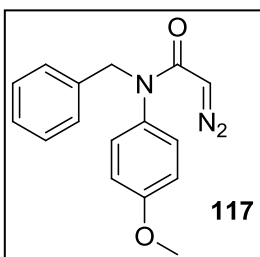


***N*-bencil-2-diazo-*N*-(4-metoxibencil)-3-oxobutanamida (116).** Se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento de 88% (4.92 g), se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 8:2. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 4.44 (s, 2H, ArCH₂), 4.48 (s, 2H, ArCH₂), 6.85-7.35 (m, 9H, ArH). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 27.28,

49.82, 50.08, 55.29, 114.21, 114.99, 127.53, 127.71, 127.78, 128.83, 129.04, 135.89, 159.26, 161.85. IR (solución, cm^{-1}) 2108.9, 1632.8.

Procedimiento para la síntesis de *N*-bencil-2-diazo-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (117).

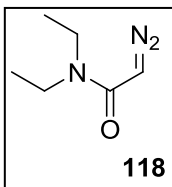
A una solución de la α -diazo- β -cetoamida (114) (2.29 mmol, 0.74 g) en 2.5 mL de acetonitrilo a t.a. se le agregaron 1.7 mL de una disolución acuosa de KOH al 16%. La agitación se continuó durante 12 h, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM, se secó sobre sulfato de magnesio por 15 min, se filtró y se secó nuevamente en gel de sílice por 20 min más, se filtró, se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna.



***N*-bencil-2-diazo-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (117).** Se obtuvo como cristales amarillos con p.f. 95-98 °C, con un rendimiento de 72% (0.46 g), se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 8:2. RMN ^1H : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (s, 1H, CHN_2), 4.87 (s, 2H, PhCH_2), 6.79-7.25 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C : (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) 47.16, 53, 55.42, 114.68, 127.34, 128.37, 128.79, 129.65, 134.02, 137.65, 159.15, 166.15.

Procedimiento para la síntesis de 2-diazo-*N,N*-dietilacetamida (118).

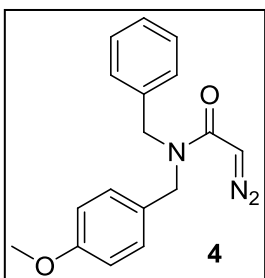
A una solución de la α -diazo- β -cetoamida (115) (15.58 mmol, 2.85 g) en 35 mL de acetonitrilo a t.a., se le agregaron 15 mL de una solución acuosa de KOH al 13%. La solución se agitó durante 5 h, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 30 mL de DCM, se trató con 30 mL de agua destilada, después con 30 mL de NaHCO_3 saturado y nuevamente con 30 mL de agua destilada, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio por 15 min, se filtró, se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna.



2-diazo-*N,N*-dietilacetamida (118). Se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento de 91% (1.8 g), se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 85:15. RMN ^1H : (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2CH_3), 3.23 (br s, 4H, 2CH_2), 4.89 (s, 1H, CHN_2). RMN ^{13}C :

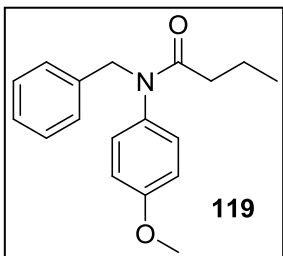
(CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13.85, 41.38, 46.29, 164.72. EM (m/z (i.e.)): 141[M]⁺. IR (solución, cm⁻¹) 2104.8, 1608.4.

Procedimiento para la síntesis de *N*-bencil-2-diazo-*N*-(4-metoxibencil)acetamida (4). A una solución agitada de la α -diazo- β -cetoamida (**116**) (14.21 mmol, 4.79 g) en 45 mL de acetonitrilo a t.a., se le agregaron 18 mL de una disolución acuosa de KOH al 11%. La agitación se continuó 12 h, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 50 mL de DCM, se trató con 30 mL de agua destilada, después con 30 mL de NaHCO₃ saturado y nuevamente con 30 mL de agua destilada, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio por 15 min, se filtró, se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna.



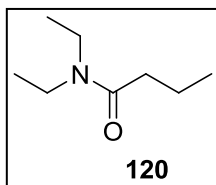
***N*-bencil-2-diazo-*N*-(4-metoxibencil)acetamida (4).** Se obtuvo como un aceite amarillo con un rendimiento de 83% (3.48 g), se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 86:14. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 3.79 (s, 3H, CH₃), 4.4 (s, 4H, 2CH₂Ar), 4.97 (s, 1H, CHN₂), 6.85-7.34 (m, 9H, ArH). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 46.98, 48.89, 49.25, 55.28, 114.15, 127.54, 128.77, 136.8, 136.84, 136.88, 159.1, 166.43. EM (m/z (i.e.)): 296[M]⁺. IR (solución, cm⁻¹) 2106.0, 1609.1.

Procedimiento General para la síntesis de amidas a partir de diazoamidas y trietilborano. A una solución de la diazoamida (1.0 eq) en 3 mL de THF anhidro bajo atmósfera de argón a t.a., se le agregó por goteo una solución de trietilborano en THF (1.5 eq) durante 10 min, se dejó agitando por 30 min, se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna.

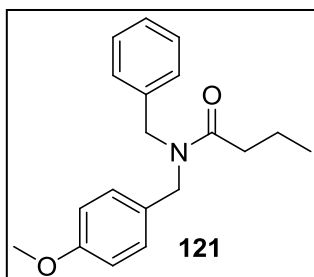


***N*-bencil-*N*-(4-metoxifenil)butiramida (119).** Se obtuvo a partir de 100 mg (0.356 mmol) de la diazoamida (**117**). Se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento de 95% (96 mg), se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 86:14. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ (ppm) 0.83 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H,

CH₃), 1.52-1.70 (m, 2H, CH₂), 2.04 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.84 (s, 2H, CH₂Ph), 6.78-6.80 (m, 4H, ArH), 7.17-7.45 (m, 5H, ArH). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13.78, 18.87, 36.08, 52.98, 55.32, 114.51, 127.17, 128.24, 128.86, 129.42, 135.22, 137.8, 158.84, 173.24.



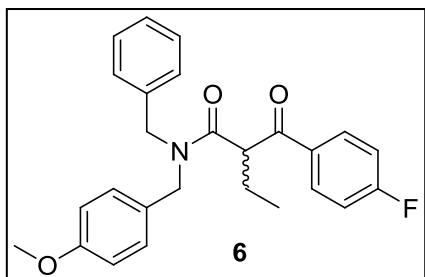
***N,N*-diethylbutiramida (120).** Se obtuvo a partir de 100 mg (0.786 mmol) de la diazoamida (118). Se obtuvo como un aceite claro con un rendimiento de 32% (35.5 mg), se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 94:6. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ (ppm) 1 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.18 (br s, 6H, 2CH₃), 1.66-1.78 (m, *J*= 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.33 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.38 (br s, 4H, 2CH₂). RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz, 50 °C) δ (ppm) 1.01 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.19 (t, *J*= 7.2 Hz, 6H, 2CH₃), 1.67-1.79 (m, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.34 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.39 (c, *J*= 7.2 Hz, 4H, 2CH₂). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13.95, 18.95, 29.67, 34.88, 40.3, 172.42.



***N*-bencil-*N*-(4-metoxibencil)butiramida (121).** Se obtuvo a partir de 97 mg (0.2875 mmol) de la diazoamida (4). Se obtuvo como un aceite claro con un rendimiento de 86% (73.3 mg), se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 86:14. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ (ppm) 0.89-0.97 (m, 3H, CH₃), 1.70-1.76 (m, 2H, CH₂), 2.37-2.44 (m, 2H, CH₂CO), 3.79 (s, 1.5H, OCH₃), 3.81 (s, 1.5H, OCH₃), 4.38-4.57 (m, 4H, 2CH₂Ph), 6.82-7.38 (m, 9H, ArH). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13.95, 18.89, 35.16, 47.44, 47.79, 49.35, 49.68, 55.29, 113.94, 114.31, 126.37, 127.68, 128.24, 128.53, 128.89, 129.67, 173.57.

Procedimiento para la síntesis de *N*-bencil-*N*-(4-metoxibencil)-2-(4-fluorobenzoil)butanamida (6). A una solución de 1 mL de diazoamida (4) (92.8 mg, 0.2751 mmol, 1 eq) y 4-fluorobenzaldehído (0.03 mL, 0.3026 mmol, 1.1 eq) en THF recién destilado, se le añadió a t.a. 0.82 mL de solución de Et₃B en THF 1M, bajo atmósfera de argón y con agitación. Se dejó agitando durante 12 h, se evaporó el THF y se separó por columna cromatográfica para eliminar el exceso de 4-fluorobenzaldehído, el cual salió de la

columna usando una mezcla Hex-AcOEt 98:2. Con una mezcla Hex-AcOEt 8:2 se separó el aldol (**127**), se le evaporó el disolvente y solubilizó en 5 mL de DCM, se añadieron 0.5 g de malla molecular 4 Å. Posteriormente, se añadieron 60.5 mg de PCC (5.0 eq) a 0 °C. Se dejó agitando por 15 h, se filtró el crudo de reacción sobre sílica y se separó el producto mediante cromatografía en columna, se evaporó el disolvente y se secó el producto a vacío.



***N*-bencil-*N*-(4-metoxibencil)-2-(4-fluorobenzoyl)butanamida (6).** Se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento de 46%, se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla Hex-AcOEt 9:1. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 0.99 (t, 1.5H, CH₃), 1.01 (t, 1.5H, CH₃), 1.98-2.18 (m, 2H, CH₂), 3.77 (s, 1.5H, OCH₃), 3.81 (s, 1.5H, OCH₃), 4.17-4.46 (m, 4H, 2CH₂Ar), 4.84-4.93 (m, 1H, CH(CO)₂), 6.77-7.39 (m, 11H, ArH), 7.82-7.89 (m, 2H, ArH). RMN ¹³C: (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) 13, 23.31, 48.21, 48.61, 49.39, 49.67, 55.24, 113.94, 114.38, 115.64, 115.93, 126.41, 127.72, 128.15, 128.56, 129.02, 129.58, 131.1, 169.86, 194.79.

IX. REFERENCIAS GENERALES

- a) Doyle, M.P; McKervey, M; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. John Wiley & Sons, Inc. **1998**. 1
- b) Kürti, L; Czakó, B. *Strategies Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press. **2005**. 376.
- c) Jack, J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction mechanisms*. Springer. **2003**. 19.
- d) Zollinger, H. *Diazo Chemistry II, Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds*. VCH Publishers. **1995**, 1.
- e) Armarego, W. *Purification of Laboratory Chemicals*. Buttenworth-Heinemann. **2009**. 233.
- f) Ramachandran, P; Brown, H. *Organoboranes for Syntheses*. American Chemical Society. **2001**, 1.
- g) Hall, D. *Boronic acids. Preparation and applications in Organic synthesis and Medicine*. Wiley-VCH. **2005**, 1.
- h) Brown, H. *Organic Synthesis via Boranes*. Wiley: New York, **1975**, 1.
- i) Solomons, T. *Química Orgánica*. Limusa Wiley. México, **2007**. 998.
- j) Wade, L. *Química Orgánica*. Pearson. México, **1993**. 892,893.
- k) Morrison, R; Boyd, R. *Química Orgánica*. Pearson: México, **1998**, 902.

X. REFERENCIAS

- 1.- Curtius, T. *Ber.* **1883**, 16, 2230-2231.
- 2.- Curtius, T. *Prakt. Chem.* **1888**, 38, 396-440.
- 3.- Arndt, F; Eistert, B. *Ber.* **1927**, 60, 1364-1370.
- 4.- Arndt, F; Amende, J. *Ber.* **1928**, 61, 1122-1124.
- 5.- Arndt, F; Eistert, B; Amende, J. *Ber.* **1928**, 61, 1949-1953.
- 6.- Newman, M; Beal, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1506-1507.
- 7.- Berenbom, M; Fones, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1629.
- 8.- Bridson, J; Hooz, J. *Org. Synth.* **1973**, 53, 35-37.
- 9.- Scott, L; Minton, M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3757-3758.
- 10.- De Kimpe, M; Alcántara, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5760-5763.
- 11.- Black, T. *Aldrichimica Acta.* **1983**, 16, 3-10.
- 12.- Bestmann, H; Soliman, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 947-948.
- 13.- Ouhia, A; René, L; Badet, B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1641-1642.

- 14.- Dimroth, O. *Ann. Chem.* **1910**, 373, 336-370.
- 15.- Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 733-749.
- 16.- Regitz, M. *Synthesis.* **1972**, 351-373.
- 17.- McKervey, A; Ye, T. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091-1160.
- 18.- Hazen, G; Weinstock, L; Connell, R. *Synth. Commun.***1981**, 11, 947-956.
- 19.- Spencer, H. *Chem. Brit.* **1981**, 17, 106.
- 20.- Curphey, T. *Org. Prep.Proced. Int.* **1981**, 13, 112-115.
- 21.- Zhao, Y; Dory, Y; Soumaré, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 4428-4436.
- 22.- Baum, J; Shook, D. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 947-956.
- 23.-Venkatesan, H; Liotta, D; David, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3653-3661.
- 24.- Aggarwal, V; Blackburn, P; Fieldhouse, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8517-8520.
- 25.- Regitz, M; Hocker, J; Liedhegener, A. *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 179.
- 26.- House, H; Blankey, C. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 53-60.
- 27.- Ouhia, A; René, L; Badet, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5509-5510.
- 28.- Nakanishi, K; Singh, A; Schroeder, D. Caldwell, C; Ok, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2275-2278.
- 29.- Takamura, N; Mizoguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 31, 227-230.
- 30.- Doyle, M; Kalinin, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2179-2184.
- 31.- Maas,G; Grohmann, M; Buck, S; Schäffler, L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2203-2211.
- 32.- Watt, D; Haley, B; Mani, R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5362-5367.
- 33.- Doyle, M; Shanklin, M; Pho, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1017-1022.
- 34.- Renaud, P; Ollivier, C. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3415-3434.
- 35.- Carboni, B; Monnier, L. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 1197-1248.
- 36.- Brown, H. C; SubbaRao, B. C. *J. Am.Chem. Soc.* **1956**, 78, 5694-5695.
- 37.- Brown, H. C; Zweifel, G. *J. Am. Chem.Soc.* **1961**, 83, 3834-3840.
- 38.- Rutkowski, A; Hennion, G; McCusker, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 617-619.
- 39.- Hennion, G; McCusker, P; Marra, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1768.
- 40.- Rosenblum, L. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1652-1655.
- 41.- Brown, H; Racherla, U. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4311-4314.
- 42.- Cowden, C; Paterson, I. *Organ. React.* **1997**, 51, 1.

- 43.- Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem Soc.* **1968**, 90, 5936-5937.
- 44.- Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem Soc.* **1968**, 90, 6891-6892.
- 45.- Hooz, J.; Morrison, G. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 868-870.
- 46.- Hooz, J.; Gunn, D.; Kono, H. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2371-2373.
- 47.- Hooz, J.; Layton, R. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 1105-1107.
- 48.- Hooz, J.; Gunn, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 139.
- 49.- Pasto, D.; Wojtkowski, P. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3, 215-218.
- 50.- Hooz, J.; Bridson, J. *J. Am. Chem Soc.* **1973**, 95, 602-603.
- 51.- Hooz, J.; Bridson, J. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2387-2390.
- 52.- Pasto, D.; Wojtkowski, P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1790-1792.
- 53.- Hooz, J.; Oudenes, J. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 189-194.
- 54.- Hooz, J.; Gunn, D. *J. Am. Chem Soc.* **1969**, 91, 6195-6196.
- 55.- Hooz, J.; Morrison, G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5695-5698.
- 56.- Hooz, J.; Oudenes, J.; Roberts J.; Benderly A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1347-1349.
- 57.- Brown, H. Midland, M; *J. Am. Chem Soc.* **1972**, 94, 3662-3664.
- 58.- Hayashi T; Ogasawara M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1901-1905.
- 59.- Wang, J; Yan, G; Zhang, W. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1667-1670.
- 60.- Brown, H; Salunkhe, A. *Synlett.* **1991**, 684-686.
- 61.- Barluenga, J; Valdés, C; Tomás-Gamasa, M; Aznar, F. *NatureChem.* **2009**, 1, 494-499.
- 62.- Montalbetti, C; Falque, V. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 10827-10852.
- 63.- Schotten, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 2544.
- 64.- Baumann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 3218.
- 65.- Albericio, F. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 211-221.
- 66.- Ugi, I; Werner, B. *Molecules.* **2003**, 8, 53-66.
- 67.- Andreana, P; Liu, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4231-4233.
- 68.- Reddy, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1453-1455.
- 69.- Hashimoto, M; Omora, Y; Sakaguchi, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2894-2897.