



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**NITRÓXIDOS ISOINDOLÍNICOS MEDIANTE UNA REACCIÓN
DE RETRO COPE: ESTUDIO DE DIFERENTES ALTERNATIVAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Joel Iván Badillo Gómez



MÉXICO, D.F.

AÑO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Martha Eugenia Albores Velasco**

VOCAL: **Profesor: Rosa Luz Cornejo Rojas**

SECRETARIO: **Profesor: José Manuel Méndez Stivalet**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza**

2° SUPLENTE: **Profesor: Juan Gómez Dueñas**

Este trabajo se realizó en el laboratorio 202 del Departamento de Química Orgánica en la División de Estudios de Posgrado en la Facultad de Química de la UNAM.

DRA. MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO

ASESOR

JOEL IVÁN BADILLO GÓMEZ

SUSTENTANTE

A mi mamá, mi papá

Y mi hermano

*A mi linda madre, que siempre ha estado con
migo y con mi hermano. Que siempre me ha
cuidado y apoyado en todo. Y sobre todo por
su gran amor...*

Te quiero!

*A mi padre, por su apoyo, consejos y gran
cariño, que tanto a mí hermano y a mí nos
han hecho valorarte y quererte mucho...
gracias!*

*A mi hermano, con el que he crecido a su
lado. Y por todos aquellos buenos
momentos que hemos compartido...*

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Martha Eugenia Albores Velasco por su gran ayuda, consejos y valiosos conocimientos, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por esta gran oportunidad que me brindaron de poder estudiar en una de las mejores universidades del país y del mundo. Me siento orgulloso de ser azul y oro.

Agradezco a la DGAPA-UNAM por la beca recibida. Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM "Nueva síntesis de isatinas con actividad biológica" (IN216113).

A la USAI por su apoyo en la caracterización de los productos. A la Q. Maricela Gutiérrez por su apoyo en espectroscopia de infrarrojo. A la Q. Alejandrina Acosta y la Q. Irene Aruelo por su apoyo en Resonancia Magnética Nuclear. A la Q. Georgina Duarte y la QFB. Margarita Guzmán por su apoyo en espectrometría de masas.

A mis compañeros del 202: Enrique, Ceci, Aarón, Alejandro y Armando por este tiempo que hemos compartido en el laboratorio.

CONTENIDO

Índice	6
Abreviaturas y formulas químicas	9
1. Introducción	11
2. Antecedentes	
2.1 Nitróxidos isoindolínicos	14
2.2 Síntesis de los 1,1,3,3-tetraalquilisoindolin-2-oxil nitróxidos (TEIO y TMIO)	16
2.3 Reacción de eliminación de Cope	21
2.4 Reacción de retro Cope	22
2.4.1 Mecanismo de la reacción	24
2.4.2 Efecto del disolvente	28
2.4.3 Influencia de los sustituyentes	30
2.5 Reacción de retro Cope en la síntesis de N-hidroxiisondolinas	34
3. Justificación e hipótesis	
3.1 Justificación	38
3.2 Hipótesis	38
4. Resultados y discusión	
4.1 Síntesis de la 1,1-dietilftalida	41
4.2 Ruta de síntesis 1	43
4.3 Ruta de síntesis 2	45
4.4 Ruta de síntesis 3	49
4.5 Ruta de síntesis 4	54
4.6 Ruta de síntesis 5	56
4.6.1 Resumen esquemático del trabajo realizado	71
5. Parte experimental	

5.1	Síntesis de la 1,1-dietilftalida (Lactona del ácido 2-(1-etilpropil)benzoico). (Lactona 2)	72
5.2	Ruta de síntesis 1	73
5.2.1	Síntesis del 3,3-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol. (Lactol 4)	73
5.2.2	Experimento para la formación de la oxima 5 en el lactol 4.	74
5.3	Ruta de síntesis 2	75
5.3.1	Síntesis del 2-(1-etil-1-hidroxipropil) benzoato de potasio (carboxilato 6).	75
5.3.2	Experimento para la esterificación del carboxilato 6 con $\text{PPh}_3 / \text{CCl}_4$.	75
5.3.3	Experimento para la esterificación del carboxilato 6 con cloruro de bencilo en DMSO.	76
5.4	Ruta de síntesis 3	76
5.4.1	Síntesis del 3-(2-(hidroximetil)fenil)pentan-3-ol. (Diol 8)	76
5.4.2	Experimento de deshidratación del diol 8 con H_2SO_4 /ácido acético. Obtención del 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano. (Éter 10)	77
5.4.3	Experimento para la deshidratación del diol 8 con florisil. Obtención del 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano. (Éter 10)	78
5.5	Ruta de síntesis 4	78
5.5.1	Adición de cloruro de p-toluensulfonilo al diol 8. Obtención del 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano. (Éter 10)	78
5.5.2	Adición de anhídrido trifluoroacético al diol 8. Obtención del 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano. (Éter 10)	79
5.6	Ruta de síntesis 5	80

5.6.1 Síntesis del acetato del alcohol 2-(1-hidroxi-1-etilpropil)bencílico. (Bencil acetato 14)	80
5.6.2 Síntesis del 2-(pent-2-en-3-il)bencil acetato (Olefina 15)	80
5.6.3 Síntesis del 2-(1-etil-1-propenil)-fenil-1-metanol (Alcohol 16)	81
5.6.4 Síntesis del 2-(1-etil-1-propenil)-benzaldehído. (Aldehído 17)	82
5.6.5 Síntesis de la 2-(2-(1-etil-1-propenil)-benzaldoxima. (Oxima 18)	83
5.6.6 Síntesis de la 1,1-dietilisoindolinhidroxilamina. (Hidroxilamina 19)	83
5.6.7 Síntesis de la 1,1-dietilisoindolin nitrona. (Nitrona 20)	84
6. Conclusiones	86
7. Bibliografía	89
8. Apéndice	92

Abreviaturas y formulas químicas.

AcOH	Ácido acético
Ac₂O	Anhídrido acético
BnHN₂	Bencilftalimida
CaCl₂	Cloruro de calcio
CCl₄	Tetracloruro de carbono
CF₃CO₂H	Ácido trifluoroacético
CHCl₃	Cloroformo
CH₂Cl₂	Diclorometano
(CH₃)₂CO	Acetona
CH₃CN	Acetonitrilo
C₆H₆	Benceno
Cu(AcO)₂	Acetato de cobre
D	Deuterio
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Demitilsulfóxido
e[·]	Electrón desapareado
H⁺	Protón
HCl	Ácido clorhídrico
HOTs	Ácido p-toluensulfónico
H₂SO₄	Ácido sulfúrico
¹H RMN	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
IR	Espectroscopía de infrarrojo
KI	Yoduro de potasio
KOH	Hidróxido de potasio

LiAlH₄	Hidruro de litio y aluminio
M	Molaridad (mol/L)
m-CPBA	Ácido metaclorperbenzoico
MeLi	Metil litio
MeOH	Metanol
NaBH₃CN	Cinaborohidruro de sodio
Na₂CO₃	Carbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
NH₂OH	Hidroxilamina
NH₄OH	Hidróxido de amonio
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
[O]	Oxidación
O₂	Oxígeno
Pd/C	Catalizador de Lindlar
O=PPh₃	Óxido de trifenilfosfina
PPh₃	Trifenilfosfina
Py	Piridina
RMgX	Halogenuro de alquilmagnesio
TEIO	1,1,3,3-tetraetilisoindolin-2-oxilo
TEIOSNa	1,1,3,3-tetraetilisoindolina-2-oxil-5-sulfonato de sodio
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-2-oxil
THF	Tetrahidrofurano
TMIO	1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-oxilo
TosCl	Cloruro de p-toluensulfonilo

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis clásica de los nitróxidos 1,1,3,3-tetraetilisoindolin-2-oxilo (TEIO) y el 1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-oxilo (TMIO), que se usan como eficientes controladores de polimerización "viviente" o controlada, consiste en una reacción de tetraalquilación, de la bencilftalimida seguida de la desprotección de la tetraalquilftalimida y su posterior oxidación. La reacción de tetraalquilación es ineficiente y esto impide tener estos nitróxidos en cantidades suficientes para el estudio de su mecanismo de acción y para su aplicación industrial.

Una alternativa para la síntesis de nitróxidos isoindolínicos, es una reacción de retro Cope intramolecular de una bencilhidroxilamina con una cadena alifática que contiene un doble enlace di- o trisustituido en posición *orto*, que produciría una hidroxilamina cíclica precursora de una nitrona. Las nitronas se han descrito como precursores de los nitróxidos. En este caso se obtendrían nitróxidos isoindolínicos.

Hatano y colaboradores [23] publicaron la síntesis de la 1,1-dimetil isoindolil nitrona partiendo de ácido o-clorobenzoico. En este trabajo se propuso estudiar la posibilidad de obtener la nitrona sustituida con dos grupos etilo partiendo de anhídrido ftálico, que es una materia prima fácilmente asequible.

Inicialmente se planteó dialquilar el anhídrido ftálico para obtener el alcohol terciario correspondiente en posición orto al ácido benzoico que se obtendría de esta reacción. Sin embargo como resultado se obtuvo una ftalida dialquilada, resultado de un reacción intramolecular entre el ácido carboxílico y el alcohol terciario de la molécula. Se pensó que este compuesto se podría transformar por reducción al aldehído y éste a la oxima correspondiente. Mediante la formación de un doble enlace por

deshidratación del alcohol terciario y la reducción de la oxima a la hidroxilamina podría producir la reacción de ciclación tipo retro Cope.

Cuando se redujo la lactona con DIBAL, se complicó la síntesis, pues no se pudo preparar la oxima del aldehído hemiacetalizado en diferentes condiciones de reacción. Para resolver este problema se realizó el estudio de 4 diferentes rutas de síntesis.

Una de estas rutas consistió en formar un carboxilato de la lactona dialquilada, mediante una hidrólisis en medio básico. Este carboxilato se esterificaría y posteriormente el alcohol terciario de esta molécula se deshidrataría. El éster se reduciría al aldehído, del cual se obtendría la oxima, cuya reducción daría la reacción de retro Cope.

Sin embargo solo se logró hidrolizar la lactona dialquilada. Cuando se intentó transformar el carboxilato al éster mediante el método descrito por Muthyala [41], se recuperó de nuevo la lactona dialquilada. Al intentar la misma reacción, pero ahora usando cloruro de bencilo, no se observó que hubiera reaccionado, probablemente debido a que el cloruro no funcionó como buen grupo saliente.

La reducción de la lactona dialquilada con hidruro de litio y aluminio produjo el alcohol bencílico en *orto* al alcohol terciario. En este diol, se trató de deshidratar selectivamente el alcohol terciario sin éxito; lo que se obtuvo al final de la reacción fue un éter cíclico. El mismo producto se obtuvo al tratar este diol con un buen grupo saliente como cloruro de *p*-toluensulfonilo y anhídrido trifluoroacético.

Finalmente la ruta de síntesis con la cual se obtuvo la nitrona isoindolínica, fue la reducción de la lactona con hidruro de litio y aluminio, la protección de alcohol bencílico con anhídrido acético, la eliminación del alcohol terciario, la desprotección del alcohol bencílico

con hidruro de litio y aluminio, la oxidación del alcohol bencílico al aldehído mediante la reacción de Swern, la formación de la oxima y su reducción a la hidroxilamina, la cual se cicló con el doble enlace en una reacción de retro-Cope y finalmente la oxidación *in situ* de la hidroxilamina cíclica dio la nitrona deseada.

Los compuestos producidos en cada una de las reacciones estudiadas se caracterizaron espectroscópicamente.

Esta ruta puede optimizarse y la nitrona obtenida puede ser el intermediario clave de diferentes nitróxidos isoindolínicos, cuya eficacia como controladores de polimerización podrá estudiarse

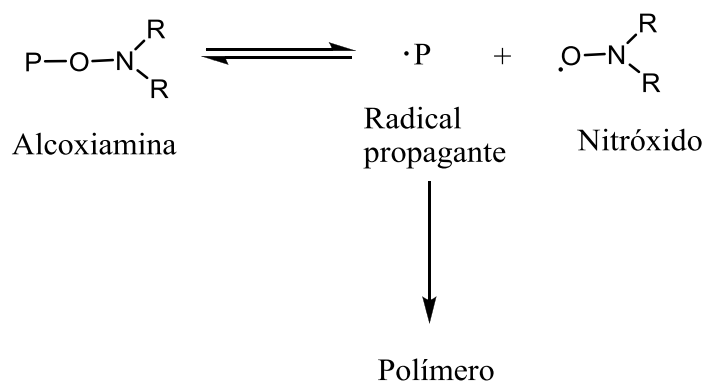
En el futuro se piensa estudiar la reacción de anhídrido ftálico con bromuro de metilmagnesio pues es posible que los dos grupos etilo, que ocupan un volumen grande, promuevan la formación de compuestos cíclicos, que en este caso produjeron problemas. También es posible que funcione la propuesta inicial o alguna de las otras propuestas menos largas que la que tuvo que seguirse al final en este trabajo.

2. ANTECEDENTES

2.1 Nitróxidos isoindolínicos.

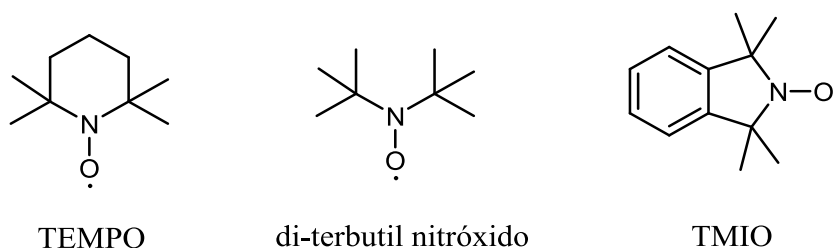
Los nitróxidos son radicales libres estables usados en muchas áreas de la química y la biología [1], por ejemplo como atrapadores de radicales libres [2], antioxidantes [3], co-oxidantes [4] y mediadores en reacciones de polimerizaciones radicalarias [5].

Entre uno de los usos de los nitróxidos, que más ha destacado es su funcionamiento como controladores en reacciones de polimerización "viviente". [6] Este tipo de polimerizaciones se caracteriza por lograr el control y estabilización de las cadenas poliméricas durante la reacción de propagación de radicales, mediante la adición de un nitróxido estable en el sistema de polimerización. En el proceso se forma una alcoxiamina con el radical de propagación, que se disocia de manera reversible en un radical nitróxido y un radical propagante, siendo este último el que reacciona con el monómero para dar lugar a una cadena polimérica. [7,8]



Esquema 1. Polimerización viviente mediada por nitróxidos.

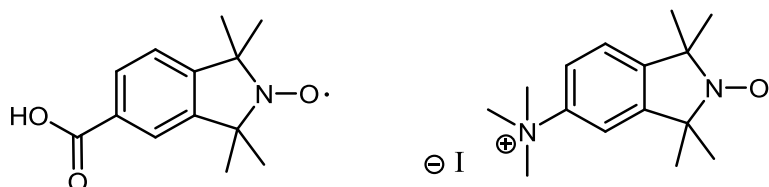
Se ha utilizado una amplia variedad de nitróxidos en este proceso, siendo los más efectivos el 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (TEMPO), el di-terbutil nitróxido y el 1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-oxilo (TMIO). [9] Hay algunas desventajas asociadas con el uso de estos nitróxidos, las cuales incluyen su falta de disponibilidad comercial y la dificultad para sintetizarlos.



Esquema 2. Nitróxidos más usados como controladores.

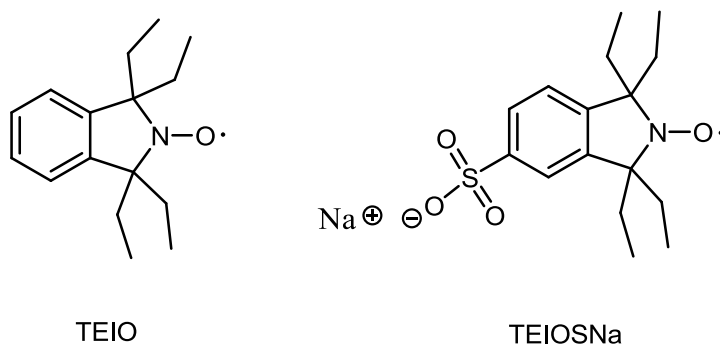
El TMIO posee amplias ventajas sobre los nitróxidos comerciales más utilizados, debido a su excelente estabilidad. [10]

En base a lo anterior, se ha ampliado el estudio del TMIO en sistemas acuosos, para ello se han sintetizado derivados solubles en agua, [11] los cuales pueden tener un importante uso en sistemas biológicos. [12]



Esquema 3. Derivados del TMIO solubles en agua.

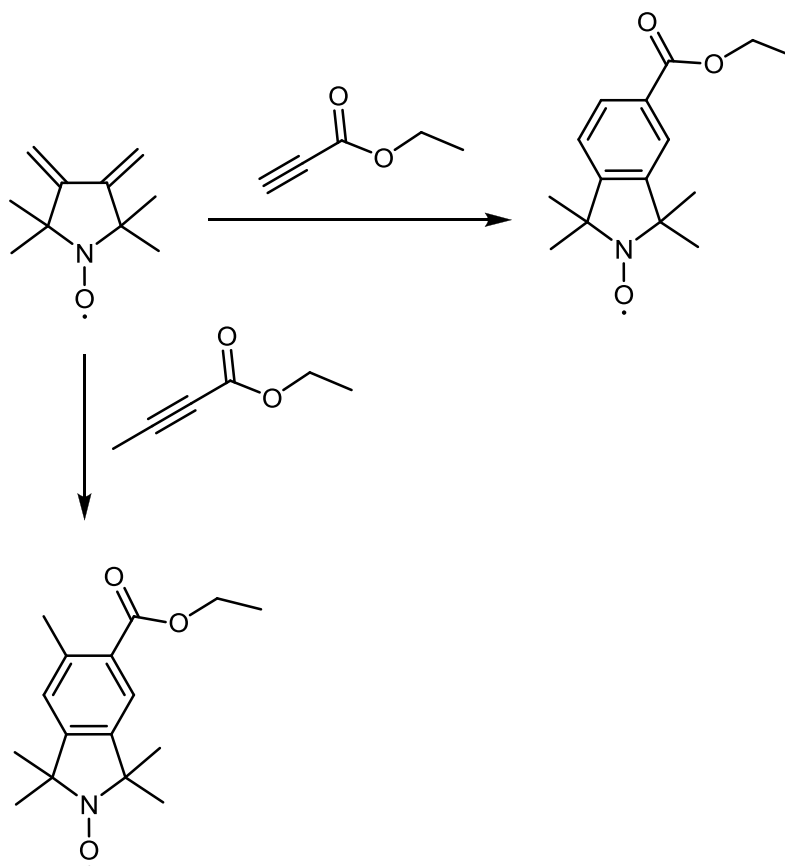
Por otro lado el 1,1,3,3-tetraetilisoindolin-2-oxilo (TEIO) se ha observado que también posee una gran estabilidad, por lo que también se ha logrado obtener un derivado soluble en agua, el 1,1,3,3-tetraetilisoindolina-2-oxil-5-sulfonato de sodio (TEIOSNa), el cual se ha empleado en polimerizaciones radicálicas controladas, en las cuales se utilizan monómeros hidrofílicos; técnica que ha adquirido una gran importancia en la preparación de polímeros y copolímeros que no pueden ser obtenidos directamente por otras técnicas "vivientes".



Esquema 4. Estructuras químicas del TEIO y TEIOSNa.

2.2 Síntesis de los 1,1,3,3-tetraalquilisoindolin-2-oxil nitróxidos (TEIO y TMIO).

Hay dos maneras muy conocidas de sintetizar nitróxidos isoindolínicos; la primera de ellas es mediante una reacción de Diels-Alder de un dieno con metil propinoato o dietil acetilendicarboxilato para dar un nitróxido isoindolínico 5-monosustituido o 5,6-disustituido, respectivamente y seguido de una oxidación para generar la aromatización. [13, 14]



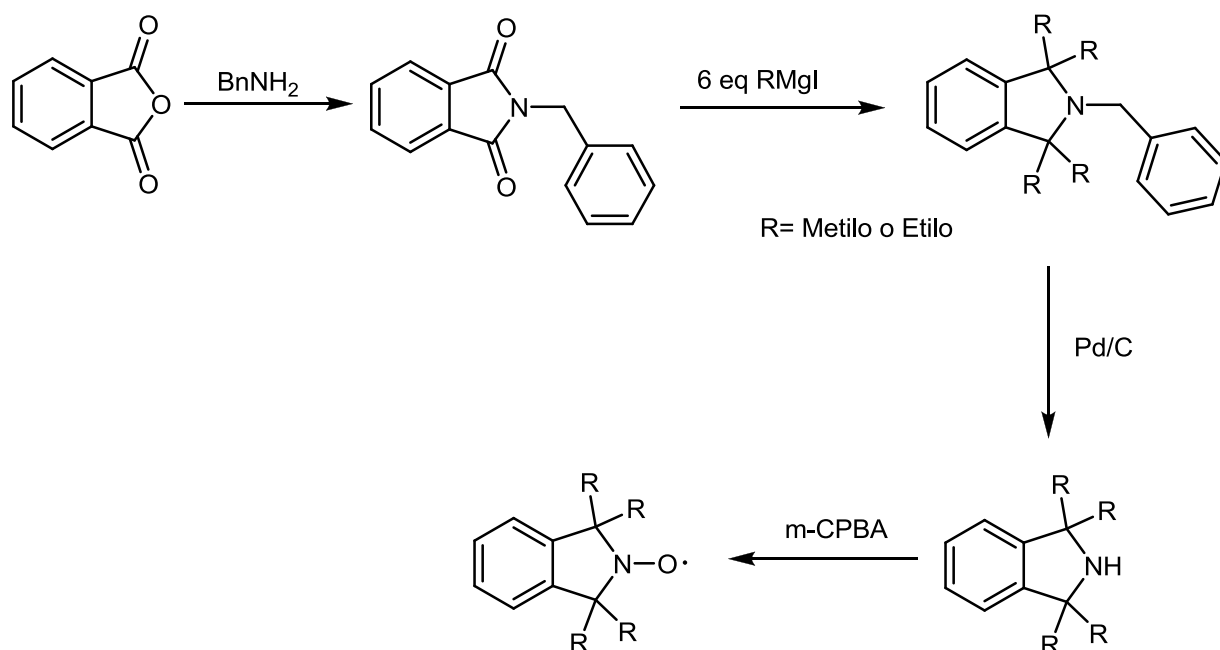
Esquema 5. Síntesis del TMIO usando reacciones de Diels-Alder.

Sin embargo la principal desventaja que se tiene en esta síntesis es que durante el calentamiento puede haber degradación o incluso polimerización de la materia prima y por consecuencia se tiene un muy bajo rendimiento.

Otra ruta de síntesis utilizada es mediante la alquilación de una N-bencilftalimida con el correspondiente reactivo de Grignard, seguida de la desprotección y oxidación. [15]

Esta segunda ruta de síntesis es la más estudiada, para la síntesis de los nitróxidos TMIO y TEIO. Un ejemplo de la síntesis completa de estos dos compuestos, puede verse en el trabajo reportado por Kin Shing [16], en

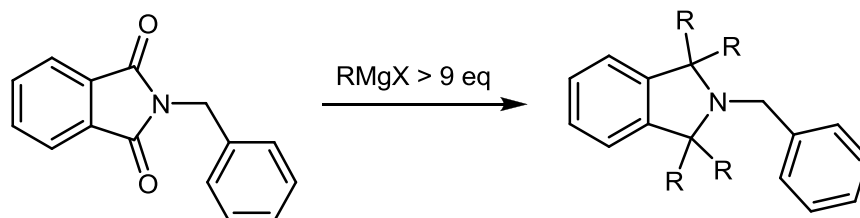
donde estos nitróxidos se utilizan como sustratos que ayudan a la activación de enlaces C-C en alquilos, mediante el uso de rutenio como catalizador. La síntesis parte de anhídrido ftálico y de éste se sintetiza la bencilftalimida. La siguiente reacción consiste en una tetraalquilación de la bencilftalimida con 6 equivalentes de yoduro de alquilmagnesio, obteniendo en esta reacción un rendimiento del 33 %. Para completar la síntesis de los nitróxidos, se desprotege el nitrógeno con un catalizador de Pd/C y la isoindolina resultante se oxida con m-CPBA. (Esquema 6)



Esquema 6. Síntesis clásica del TEIO y TMIO.

La principal dificultad que se encuentra durante la síntesis de estos compuestos está en la tetraalquilación de la bencilftalimida, reacción en la cual se utilizan más de 9 equivalentes del correspondiente halogenuro

de alquilmagnesio, siendo así que los rendimientos globales de la síntesis oscilan entre 28 y 37 %. [17]



Esquema 7. Tetraalquilación de la bencilftalimida.

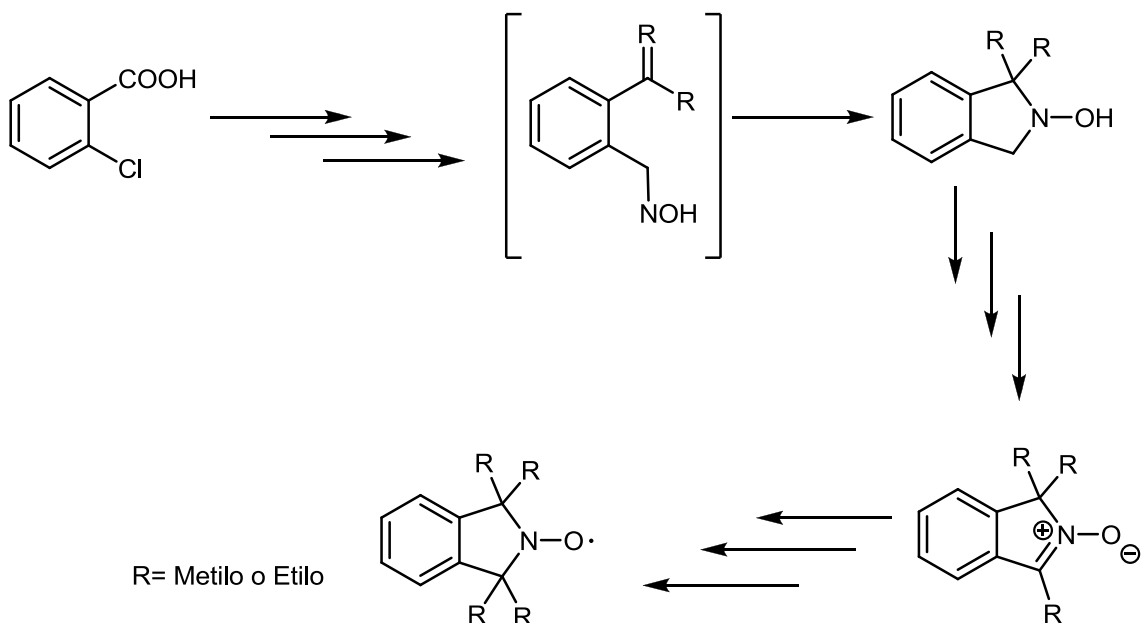
En 1982, Griffiths [17] reportó un rendimiento del 37 % para esta reacción de tetraalquilación, mientras que Caladararo [18] patentó un procedimiento para obtener rendimientos del 40 %.

Una alternativa que se ha empleado, con el fin de mejorar estos bajos rendimientos durante la tetraalquilación, ha sido el uso de irradiación de microondas en la formación del reactivo de Grignard correspondiente [19]. La tetraalquilación, asistida por microondas, se realiza sobre la N-bencilftalimida, la cual es preparada cuantitativamente mediante el uso de microondas también, y utilizando como materia prima anhídrido ftálico. [20]

El uso de microondas tiene algunas ventajas, por ejemplo que las reacciones requieren cortos tiempos de reacción y hay mejor selectividad e incluso se pueden realizar en ausencia de disolventes. [21] En el caso de reacciones en microondas, donde se preparan reactivos de Grignard, se ha encontrado que su formación es más fácil de llevar a cabo. [19]

En la síntesis de la 1,1,3,3-tetrametilisoindolina; a la bencilftalimida se le adicionan 10 a 12 equivalentes de una disolución 1.4 M de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1:3). Los rendimientos de esta reacción se mejoran si la temperatura se eleva a 250 °C, obteniéndose así un 40 % de rendimiento para este compuesto.

En cuanto a la síntesis de la 1,1,3,3-tetraetilisoindolina, los mejores rendimientos se han obtenido al utilizar una disolución 3 M de bromuro de etilmagnesio en éter a 200 °C por un tiempo de 1.25 horas. Obteniéndose un rendimiento del 60 %. [22] En este caso se ha reportado que los subproductos que se generan son muy pocos y por lo tanto su purificación se hace fácil.



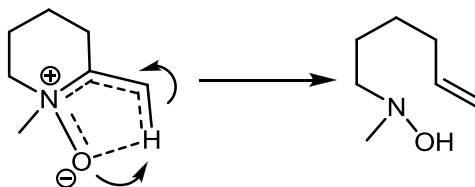
Esquema 8. Síntesis del TEIO y TMIO a partir de ácido m-clorobenzoico y mediante una reacción de retro Cope.

Por otro lado, a diferencia de la síntesis convencional de estos dos nitróxidos, Hatano y colaboradores [23] han propuesto una nueva ruta de síntesis en la cual se pueden sintetizar nitronas isoindolínicas, las cuales pueden servir como precursores para la síntesis del TEIO y del TEMIO.

Estas nitronas isoindolínicas, se sintetizan a partir del ácido o-clorobenzoico. En este caso ya no se utiliza anhídrido ftálico como materia prima; y la formación del heterociclo se realiza utilizando una reacción de retro Cope como etapa clave de la síntesis

2.3 Reacción de eliminación de Cope.

La termólisis del N-óxido de una amina terciaria para dar una olefina y una hidroxilamina N,N-disustituída fue descrita inicialmente por Mamlock y Wolffenstein [24, 25] a principios del siglo pasado, pero la reacción permaneció en el anonimato hasta que Cope y colaboradores comenzaron a estudiar los alcances y el mecanismo de esta reacción en 1947, como una alternativa a la reacción de eliminación de Hoffman en la conversión de aminas terciarias en olefinas. De aquí que a este tipo de reacción se le conozca como reacción de eliminación de Cope. [26]



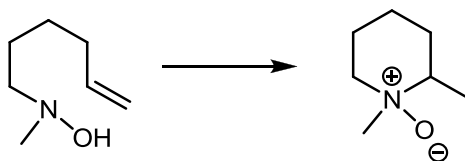
Esquema 9. Reacción de eliminación de Cope.

Cope propuso un mecanismo para la pirólisis del N-metil- α -pipecolina N-óxido. Este compuesto contiene un hidrogeno β , el cual debe de ser atacado por el oxígeno del N-óxido para formar una hidroxilamina insaturada. [27]

En el estudio de la reacción, Cope estableció que se forma fácilmente un estado de transición plano de cinco miembros necesario para que se lleve a cabo la reacción.

2.4 Reacción de retro Cope.

El proceso donde una hidroxilamina insaturada en condiciones térmicas reacciona para dar una N-hidroxilamina cíclica se denomina reacción de retro Cope. Este tipo de reacción ha sido ampliamente referida como la reacción o ciclación de retro Cope, o más recientemente como la ha llamado Holmes [28], la ciclación de Cope-House, debido a la contribución de House en el descubrimiento de esta reacción.

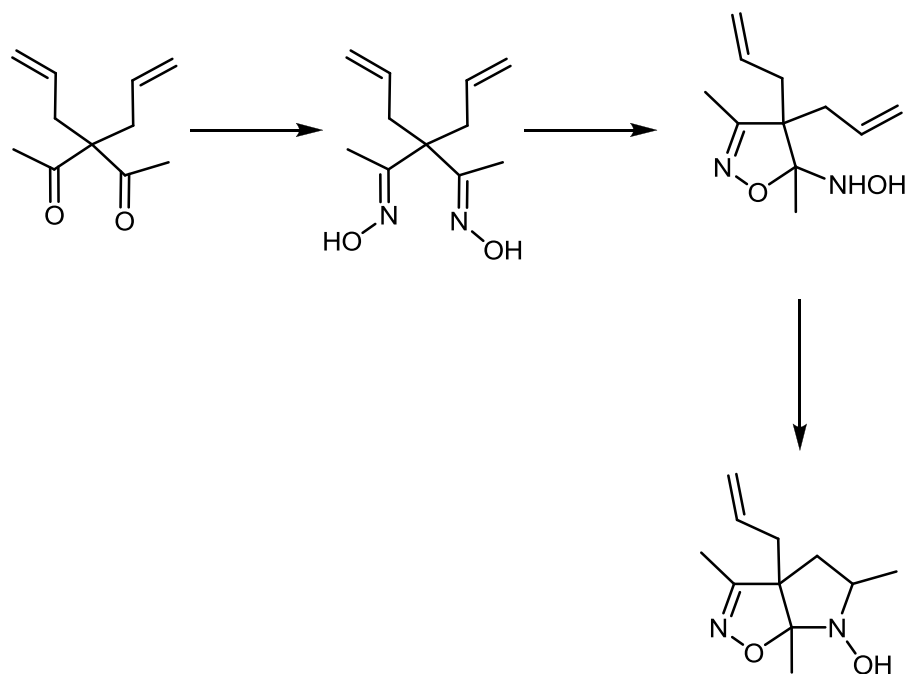


Esquema 10. Reacción de retro Cope.

En la década de los 40's cuando Cope trabajaba con N-óxidos en su descomposición en alquenos e hidroxilaminas, notó una significativa pérdida de productos mientras efectuaba la destilación intentado

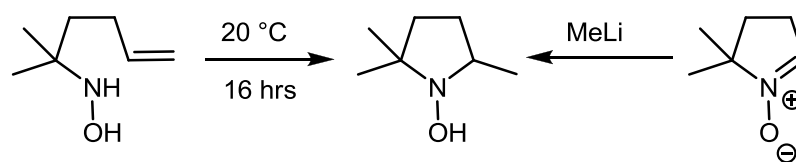
separarlos. El sugirió que la pérdida se debía a la polimerización de los productos y no a la formación del N-óxido.

Desde entonces se describieron reacciones similares, pero sin dar una explicación exacta a lo que estaba ocurriendo realmente. Fue hasta 1976 cuando House y colaboradores [29], trabajando en un intento por preparar una dioxima, reportaron que inesperadamente habían aislado una hidroxilamina pirrolidínica, como producto principal de la reacción. Se sugirió que su posible formación pudo deberse a la ciclación entre la hidroxilamina y el alqueno contenidas dentro de la misma molécula. (Esquema 11)



Esquema 11. Obtención de la hidroxilamina pirrolidínica.

Con el fin de comprobar su hipótesis, House procedió a sintetizar una hidroxilamina, y observó que bajo agitación por toda la noche o un calentamiento moderado por 5 minutos se obtenía una N-hidroxipirrolidina, lo cual se corroboró al comparar este mismo compuesto sintetizado mediante la adición de metil litio a la correspondiente nitrona. (Esquema 12)



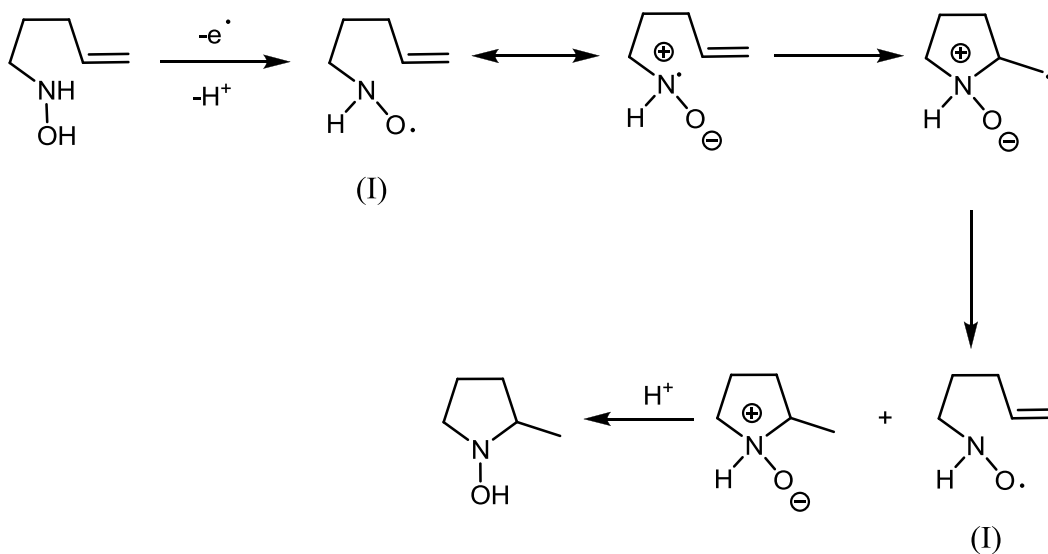
Esquema 12. Reacciones hechas por House.

Aunque inicialmente no se había estudiado mucho esta reacción, se concluyó que era un método efectivo para preparar heterociclos de cinco miembros mediante adición de un nitrógeno de una hidroxilamina a un doble enlace carbono-carbono o a un triple enlace. Con el paso del tiempo esta reacción tomó fuerza dentro del campo de la síntesis orgánica.

2.4.1 Mecanismo de la reacción.

Un primer intento de describir el mecanismo de la reacción de retro-Cope, fue sugerido por House [30, 31, 32], quien propuso que esta reacción debería llevarse a cabo a través de radicales libres. Él se basó en mediciones electroquímicas y en algunas observaciones

experimentales, las cuales sugerían que la ciclación era promovida por trazas de agentes oxidantes.

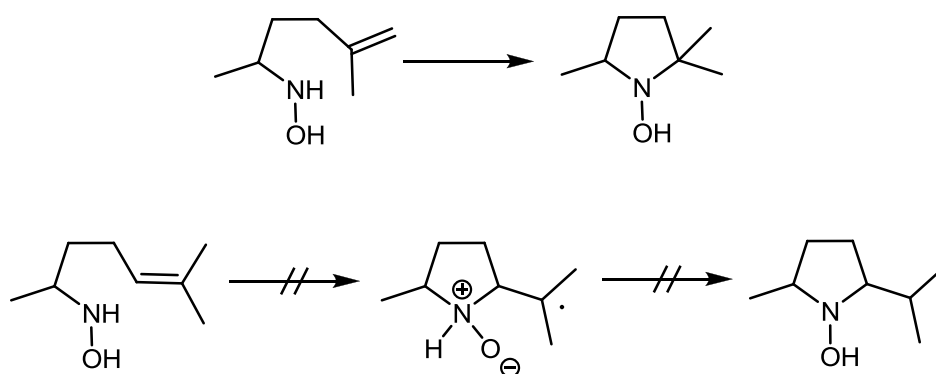


Esquema 13. Mecanismo propuesto por House.

En un experimento realizado por House [29], planteó que la oxidación de la hidroxilamina insaturada, pudo dar un intermediario nitróxido, (que puede representarse como un catión-radical) y que éste podría reaccionar fácilmente con la olefina para formar el radical metilpirrolidínico. Este último compuesto, al ser un radical, podría fácilmente abstraer un hidrógeno radical de la materia prima e iniciar nuevamente un nuevo radical para continuar con la reacción. Y finalmente la transferencia de un protón daría el producto final. (Esquema 13)

Esta idea fue rápidamente descartada por las observaciones de Black y Doyle [33] quienes encontraron que la adición de inhibidores de radicales libres como hidroquinona, fenol o anilina, no tenía ningún

efecto sobre la rapidez de ciclación en la reacción de retro Cope. Esto lo probaron al realizar la ciclación de una hidroxilamina sin sustituyentes terminales en el alqueno, la cual se ciclaba con relativa facilidad en comparación con la hidroxilamina homóloga que contenía dos metilos como sustituyentes terminales en el doble enlace, la cual no se logró ciclar, utilizando las mismas condiciones que se utilizaron para la ciclación de la primera hidroxilamina.

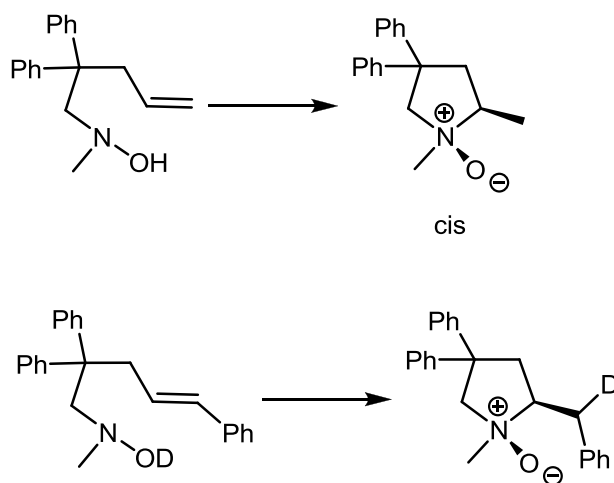


Esquema 14. Experimento para probar el mecanismo radicalario

De acuerdo con el mecanismo propuesto por House, la especie radicalaria terciaria que se presenta en el esquema 14 sería la primera en formarse e incluso debería ser estable y más fácil de ciclar.

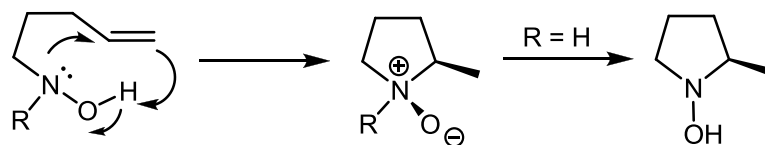
Ciganek aportó dos evidencias experimentales con las cuales logró demostrar que el mecanismo no ocurría vía radicales libres [34, 35]. La primera evidencia que se obtuvo fue la ciclación de una hidroxilamina disustituida en β por dos fenilos, que producía un solo diastereoisómero, en el cual el nuevo grupo metilo y el oxígeno del N-óxido se encontraban en posición *cis*. En un segundo experimento se utilizó una hidroxilamina deuterada la cual también dio un solo isómero, por lo

tanto, se pensó era más probable que la reacción ocurriera mediante un mecanismo concertado, lo cual explicaría la formación de un solo isómero y la posición en la cual quedaba el deuterio dentro del N-óxido obtenido al final de la reacción.



Esquema 15. Reacciones hechas por Ciganek.

Se concluyó así que en el mecanismo de la reacción se forman dos nuevos enlaces: un C-N y un C-H, a través de un estado de transición plano de cinco miembros, como lo muestra el esquema 16. Esta conclusión, que también se ha corroborado mediante cálculos teóricos, los cuales sugieren que tanto la reacción de eliminación como la reacción de retro Cope proceden de manera similar. [36]

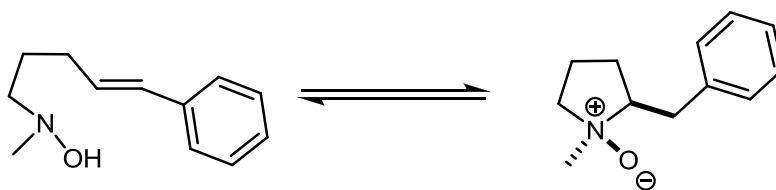


Esquema 16. Mecanismo de la reacción de retro Cope.

2.4.2 Efecto del disolvente

Otro aspecto por resaltar de la reacción de retro-Cope, son las condiciones en las cuales puede llevarse a cabo. Una de estas condiciones es la elección del disolvente, que tiene mucha influencia en el resultado de la reacción. Se pensaría que los disolventes polares como metanol o DMSO, favorecerían la reacción, porque podrían solvatar más fácilmente al N-óxido o la hidroxilamina que se genera, sin embargo, se ha observado experimentalmente que el cloroformo es el disolvente ideal para este tipo de reacciones.

También se ha observado que la elección del disolvente en algunas reacciones de retro Cope, ocasiona que estas sean reversibles. En el esquema 17, la hidroxilamina está en equilibrio con su N-óxido, equilibrio que depende fuertemente del disolvente. Por ejemplo el N-óxido se favorece en cloroformo, metanol y DMSO cuando estos contienen ácido trifluoroacético. Sin embargo en benceno se observan cantidades casi iguales del N-óxido y de la hidroxilamina. Utilizando sólo cloroformo, el equilibrio también se favorece al N-óxido. Por otro lado en THF, DMF y DMSO el equilibrio se favorece a la hidroxilamina.



Esquema 17. Equilibrio entre la hidroxilamina y el N-óxido.

En la tabla 1 tomada del artículo de Ciganek, se puede apreciar el porcentaje de cada compuesto en el producto de la reacción al utilizar diferentes disolventes. [37]

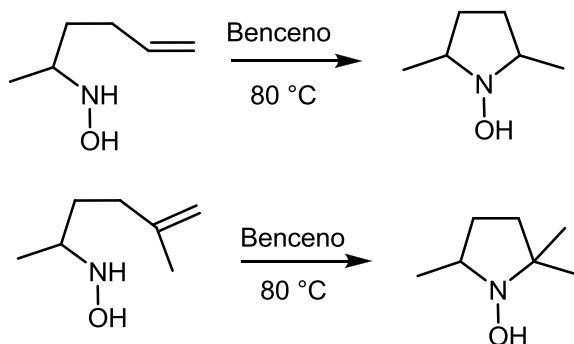
Disolvente	% hidroxilamina	% N-óxido
CHCl₃	0	100
CH₃OD	0	100
(CH₃)₂CO	5	95
CD₃CN	15	85
C₆H₆	44	56
DMSO	55	45
DMSO + CF₃CO₂H	0	100
THF	60	40
DMF	67	33
Py	74	26

Tabla 1. Efecto de los disolventes en la reacción de retro Cope. [37]

Se observa claramente que al utilizar cloroformo, al final de la reacción predomina completamente el N-óxido, mientras que en acetona o acetonitrilo el N-óxido se favorece pero no cuantitativamente, sin embargo en disolventes como THF, DMF, DMSO y piridina la hidroxilamina es la mayoritaria.

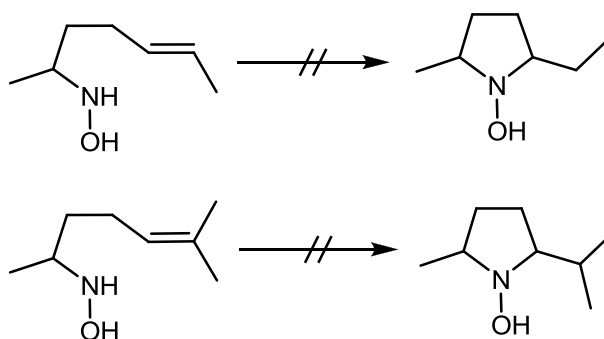
2.4.3 Influencia de los sustituyentes.

En los estudios de Black y Doyle [33], se observó que las hidroxilaminas del esquema 18, bajo una ciclación térmica se podían ciclar fácilmente.



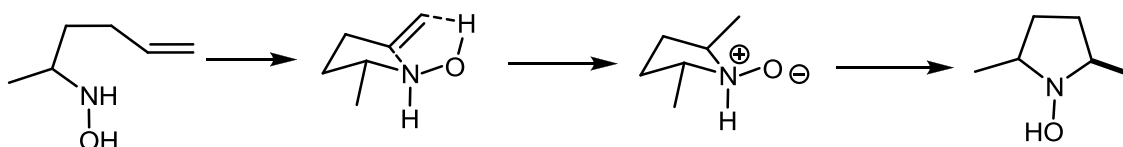
Esquema 18. Reacciones hechas por Black y Doyle.

Sin embargo las hidroxilaminas del esquema 19, las cuales tienen un sustituyente metilo en el alqueno, fallaban en la ciclación, incluso calentando la mezcla de reacción hasta la completa descomposición de la molécula.



Esquema 19. Hidroxilaminas con sustituyentes terminales en el doble enlace.

Esto se debe probablemente a que el estado de transición plano requerido para llevar a cabo la ciclación, se forma con dificultad, sin embargo, en la hidroxilamina del esquema 20 el estado de transición requerido se forma fácilmente y por lo tanto la ciclación es efectiva.



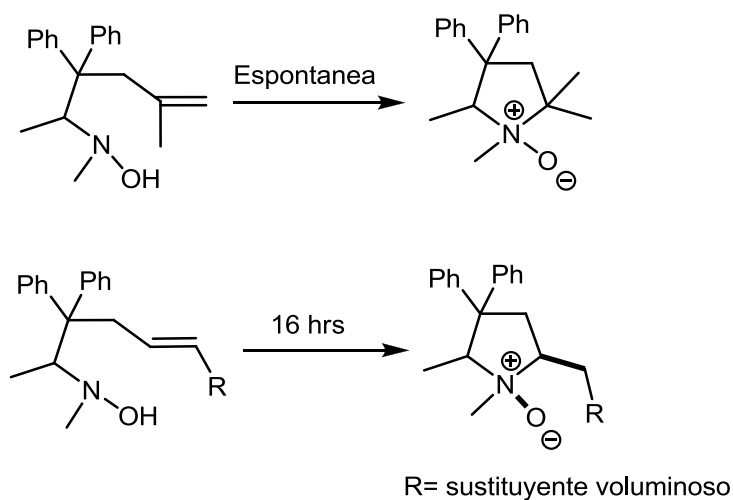
Esquema 20. Estado de transición requerido para la ciclación.

Comparando la hidroxilamina de la olefina con un metilo como sustituyente externo, y la hidroxilamina con el sustituyente metilo interno en la olefina y dos grupos fenilos en posición β a la hidroxilamina, (Esquema 21) se observó que la ciclación se realiza casi espontáneamente. Sin embargo su análogo, con un sustituyente voluminoso externo en la olefina, sólo se cicla parcialmente bajo las mismas condiciones; para completar su ciclación es necesario un periodo de 16 horas a temperatura ambiente.

Analizando todos los casos anteriores, Cooper y Knight [28] concluyeron que:

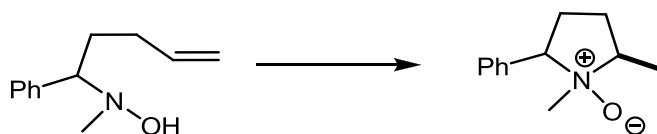
- Los sustituyentes externos en la olefina retardan la ciclación, sin embargo los sustituyentes internos tiene un ligero efecto negativo durante la reacción.
- Los sustituyentes en posición β a la hidroxilamina benefician enormemente la reacción, aunque estas tengan un sustituyente

externo en la olefina. Las hidroxilaminas del esquema 21, son un claro ejemplo de esto.



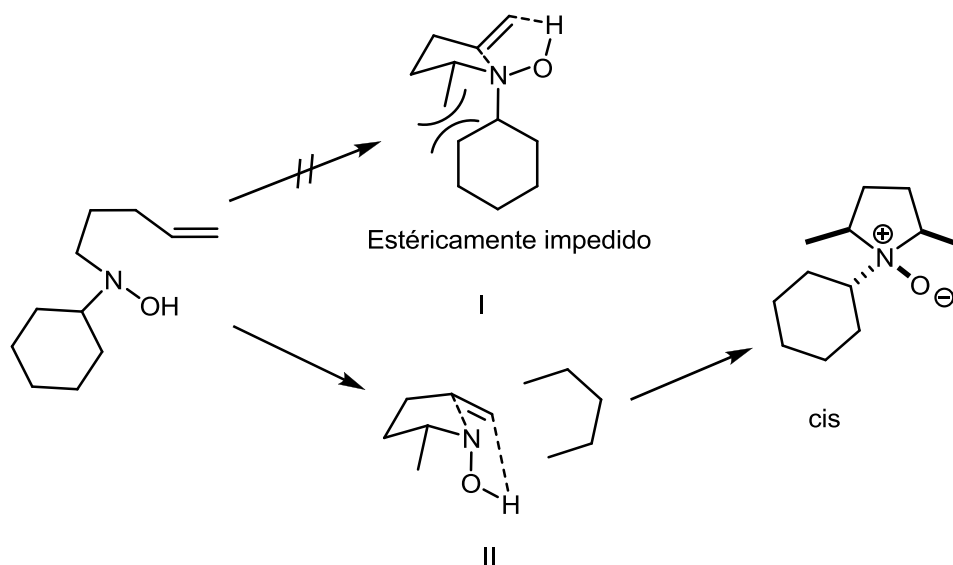
Esquema 21. Efecto de los sustituyentes externos en la olefina.

Otro efecto estérico sobre la ciclación, se ha observado con los sustituyentes unidos al carbono α de la hidroxilamina. Bagley y Tovey [38] mostraron un ejemplo de este tipo de efecto: una hidroxilamina, que tiene un fenilo unido al carbono α , se cicla fácilmente al N-óxido de 2,5-*cis*-pirrolidina. (Esquema 22)



Esquema 22. Efecto del sustituyente en α a la hidroxilamina.

También los sustituyentes sobre el nitrógeno de la hidroxilamina influyen sobre la velocidad de ciclación; por ejemplo, la N-ciclohexil- α -fenilhidroxilamina (Esquema 23) da solo el isómero *cis*. Esto se debe principalmente a que el ciclohexilo desestabilizaría el estado de transición I y favorecería el estado de transición II, explicando así por qué solo se obtiene un isómero al final de la reacción.

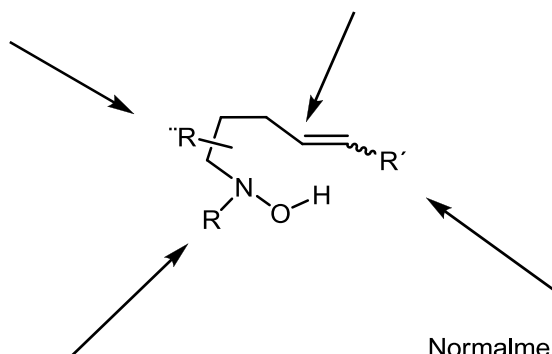


Esquema 23. Efecto de los sustituyentes en el N de la hidroxilamina.

Resumiendo todos los efectos estéricos que los sustituyentes pueden tener dentro de una hidroxilamina insaturada al realizar la reacción de retro Cope, se puede generar el siguiente esquema:

Aumenta
significativamente la
velocidad de la
reacción.

Puede acelerar la reacción



Cuando R es metilo es
rápida. Con H es lenta. Y
cuando R son
sustituyentes voluminosos
no se cicla.

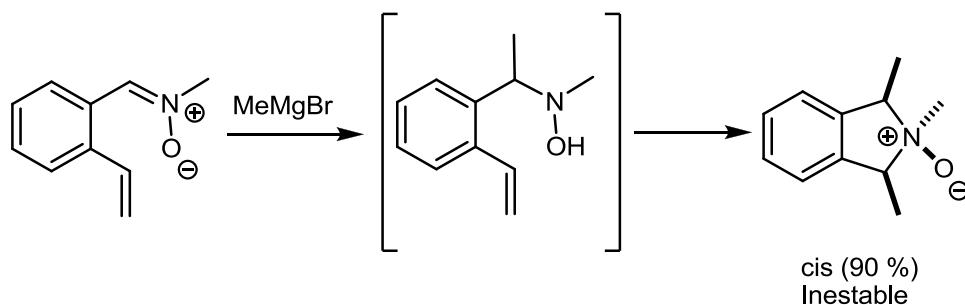
Normalmente desacelera
la reacción

Esquema 24. Resumen de los efectos de los sustituyentes en la ciclación de retro Cope. [28]

2.5 Reacción de retro Cope en la síntesis de N-hidroxiisondolinas.

Como se mostró anteriormente, la formación de heterociclos de cinco miembros puede llevarse a cabo fácilmente mediante reacciones de ciclación de retro Cope. Un tipo de heterociclos que se pueden preparar con este tipo de reacción son las isoindolinas, específicamente N-hidroxiisoindolinas.

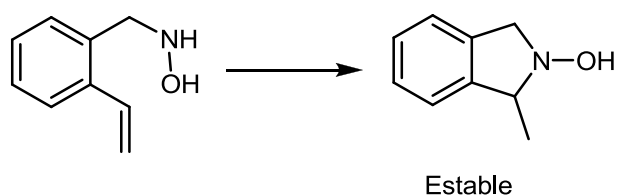
Un primer ejemplo de este tipo de reacciones fue reportado por Ciganek [39], en donde la adición de un equivalente de bromuro de metil magnesio a una nitrona bencílica dio como resultado un N-óxido isoindolínico. La ciclación de este compuesto se dio en menos de una hora, favoreciéndose el isómero *cis*.



Esquema 25. Hidroxiisondolina sintetizada por Ciganek.

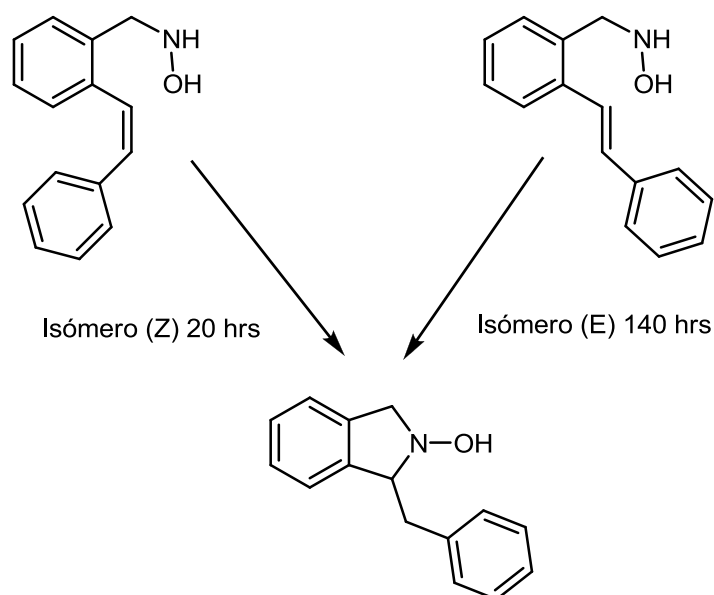
La rápida ciclación con la que se llevó a cabo esta reacción, se puede deber a que las N,N-dialquilhidroxilaminas son más reactivas que las hidroxilaminas primarias; además de la fácil formación del estado de transición.

Por otro lado, las N-hidroxilaminas bencílicas se ciclan un poco más lentamente, [40] pero la N-hidroxiisondolina obtenida resulta ser estable e incluso aislable; en comparación con los N-óxidos isoindolínicos preparados a partir de N,N-dialquilhidroxilaminas bencílicas, las cuales se han reportado como inestables. Además estas N-hidroxiisondolinas en disolución se pueden oxidar fácilmente en presencia de aire.



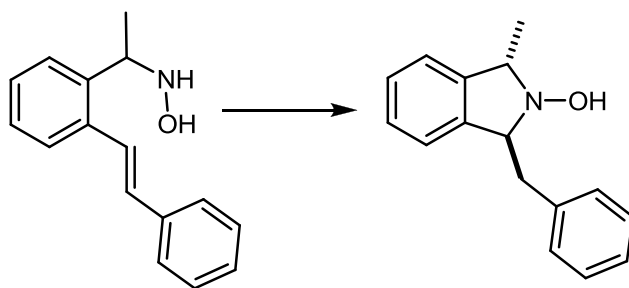
Esquema 26. N-hidroxiisondolina estable.

Por otro lado, al observar el tiempo que se requería para completar la ciclación de dos diferentes N-hidroxilaminas bencílicas con diferentes sustituyentes en la posición terminal del alqueno, se observó que los isómeros (*E*) tardaban más que sus correspondientes isómeros (*Z*). Esto, probablemente debido a que el alqueno tiene que alinearse con la hidroxilamina para poder llevar cabo la ciclación exitosamente, siendo el isómero (*Z*) el que permite más fácilmente este alineamiento.



Esquema 27. Efecto de los sustituyentes en el doble enlace.

Otro factor que acelera la velocidad de la reacción en este tipo de compuestos, es el sustituyente en posición bencílica: cuando se utilizó una N-hidroxilamina bencílica con un metilo en la posición bencílica y con isomería (*E*), (Esquema 28) la reacción se completa en 24 hrs usando como disolvente cloroformo a temperatura ambiente; obteniéndose solo el isómero *trans*. [40]



Esquema 28. Efecto de los sustituyentes α a la hidroxilamina.

Se ha observado también [40] que el llevar a cabo las ciclaciones de cualquier isómero de las hidroxilaminas bencílicas a temperaturas mayores a 60 °C, lleva consigo, por lo general, un aumento en los rendimientos, sobre todo en los isómeros (*E*) y la disminución en el tiempo de reacción.

3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

3.1 Justificación

La polimerización radicalica "viviente" es una técnica que permite desarrollar materiales poliméricos con estructura y pesos moleculares definidos. Los nitróxidos isoindolínicos, 1,1,3,3-tetraetilisoindolin-2-oxilo (TEIO) y 1,1,3,3-tetrametilisoindolin-2-oxilo (TIMIO), introducidos después del TEMPO, se han usado como controladores de polimerización y han permitido obtener adecuadamente polímeros y copolímeros.

El estudio y el uso de estos nitróxidos ha estado limitado por la dificultad de su síntesis a partir de bencilftalimida, a la cual se adicionan 4 equivalentes del reactivo de Grignard correspondiente. En esta reacción que es muy ineficiente, se requieren más de 9 equivalentes del reactivo de Grignard y los rendimientos globales descritos para esta reacción son menores del 40 %.

Hay pocas rutas alternas para la obtención de estos compuestos, una de ellas es la síntesis de nitronas isoindolínicas que pueden servir como precursoras de los nitróxidos, mediante una reacción de retro Cope.

El estudio de diferentes alternativas de síntesis para la obtención de esta clase de nitróxidos es un tema importante de investigación en química orgánica.

3.2 Hipótesis y objetivos.

Hipótesis

Es posible sintetizar una nitrona isoindolínica (1,1-dietilisoindolin nitrona) usando anhídrido ftálico como materia prima y una reacción de retro Cope como etapa clave de la síntesis.

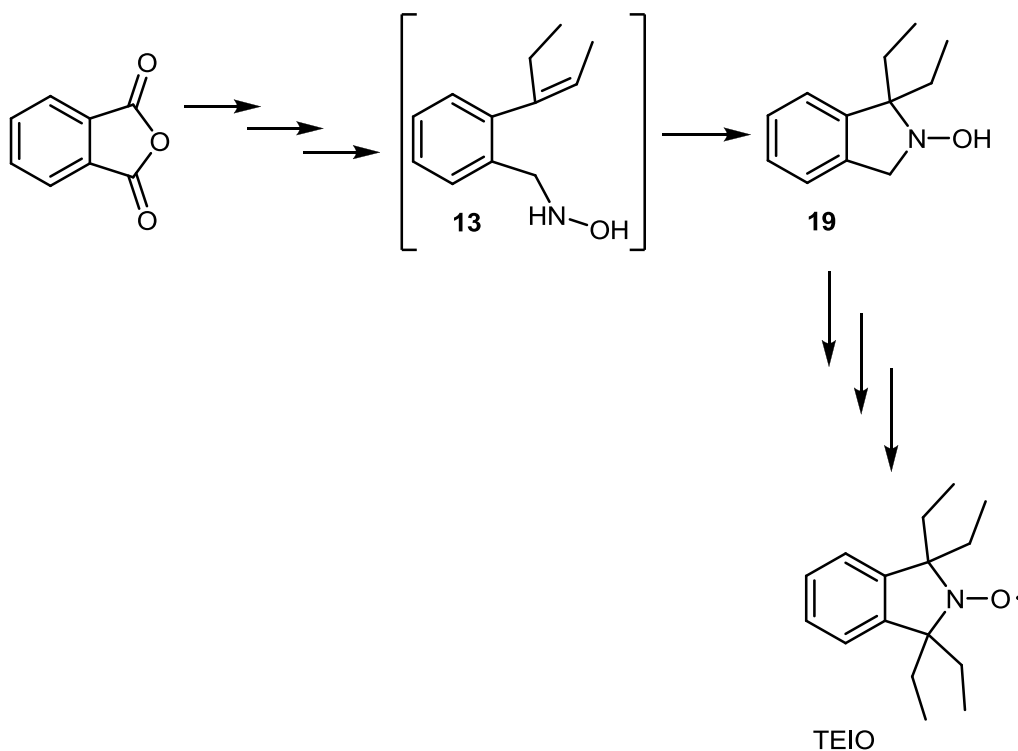
Esta nitrona isoindolínica servirá como precursora para la síntesis de diferentes nitróxidos isoindolínicos.

Objetivos

- Realizar el estudio de diferentes rutas de síntesis, que permitan la obtención de la nitrona de 3,3-dietilisoindol-1-enina, usando una reacción de retro Cope como etapa clave de la síntesis y anhídrido ftálico como materia prima.
- Sintetizar la nitrona 3,3-dietilisoindol-1-enina.
- Caracterizar cada uno de los intermediarios de las rutas propuestas por espectroscopía de IR, ^1H RMN y espectrometría de masas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

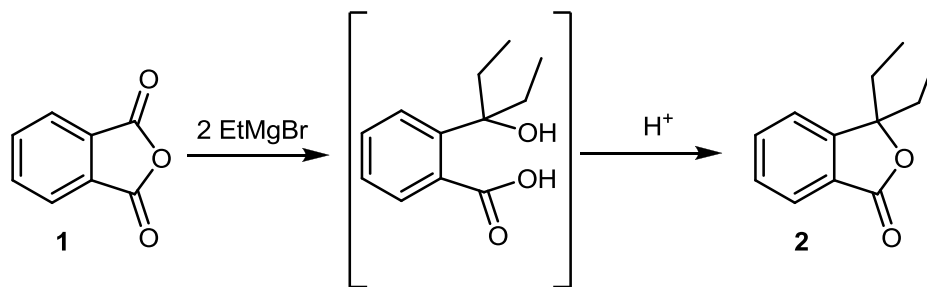
En este trabajo se propuso explorar una nueva ruta de síntesis para la obtención de la 1,1,3,3-tetraetilisoindolin-2-oxilo (TEIO) utilizando anhídrido ftálico como materia prima. La síntesis descrita para la obtención de este compuesto [23, 17] consiste en adicionar más de 9 equivalentes de bromuro de etilmagnesio a la bencilftalimida, reacción que tiene rendimientos muy bajos. Se consideró la posibilidad de incluir una reacción de retro Cope como etapa clave de la síntesis, para poder obtener la hidroxilamina **19**, la cual sería precursora del TEIO.



Esquema 29. Esquema general de la síntesis.

4.1 Síntesis de la 1,1-dietilftalida.

Para lograr la síntesis de la hidroxilamina **19**, el primer paso que se planteó fue sintetizar la lactona **2**. Se adicionaron dos equivalentes de bromuro de etilmagnesio al anhídrido ftálico recristalizado de cloroformo. El alcohol terciario esperado reaccionó al acidificar con cloruro de amonio, con el ácido remanente en la posición 2 del anillo aromático y se obtuvo la ftalida **2**.



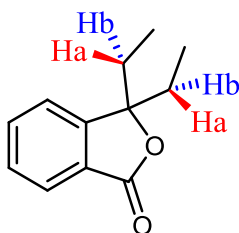
Esquema 30. Síntesis de la lactona **2**.

El producto que se obtuvo es un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento del 45 % y un punto de fusión de 45-47 °C.

Se pudo confirmar la presencia de este compuesto por espectroscopía de IR, al observar una banda característica de γ -lactonas en 1750 cm⁻¹. (Espectro 1)

En ¹H RMN se observa un triplete en 0.70 ppm que integra para seis hidrógenos, los cuales corresponden a los dos metilos de la ftalida. Este desplazamiento químico, a mayor campo que el esperado, se debe probablemente a la posición de los metilos en el cono de protección del anillo aromático. Los metilenos, se esperaba, al igual que los metilos, no se diferenciaran y sólo se observara una sola señal; sin embargo, se

observan dos multipletes con un valor de $J = 2.04$ y 1.85 Hz para cada señal y en donde cada una de ellas integra para dos hidrógenos. Esto sucede debido a que estos hidrógenos marcados como H_a y H_b en el esquema 31 son diasterotópicos. Aunque estos hidrógenos poseen las mismas conectividades entre átomos (topología), no son intercambiables mediante ninguna operación de simetría, lo cual los hace no equivalentes y como resultado se obtienen dos señales diferentes para cada uno de ellos.

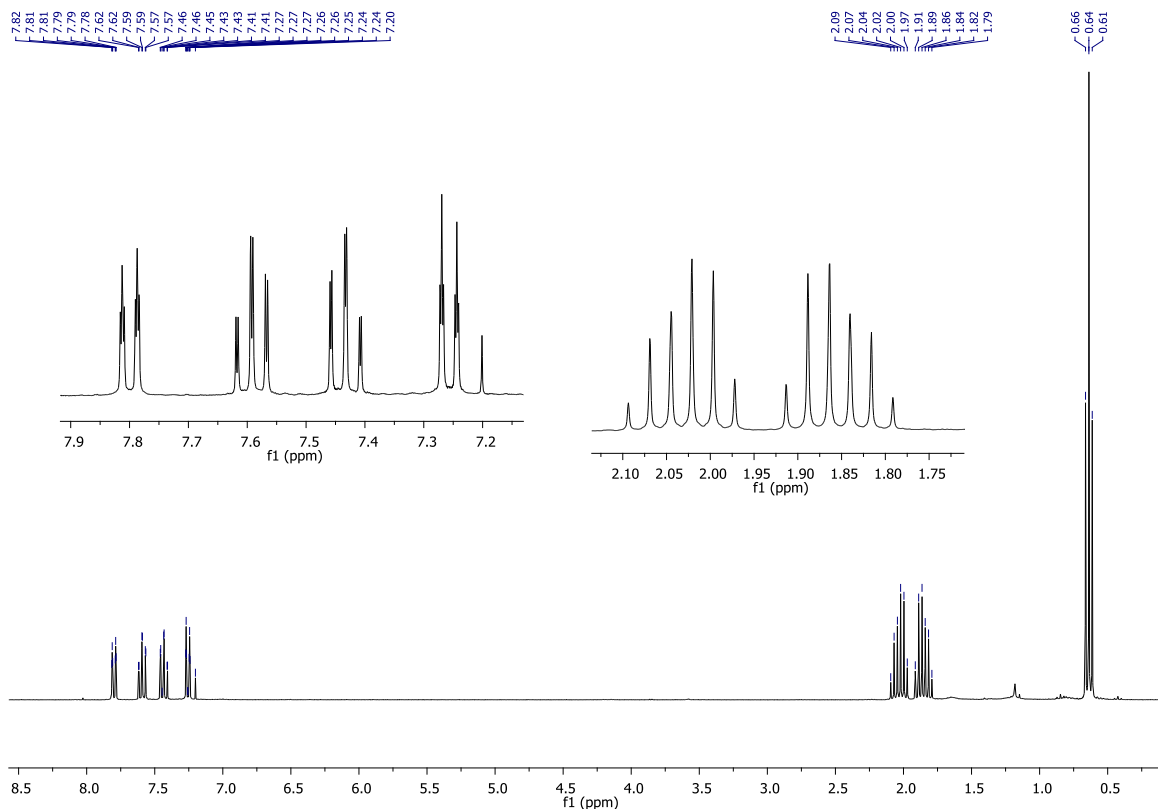


Esquema 31. Hidrógenos diasterotópicos.

Los hidrógenos aromáticos se observan en cuatro señales en 7.33, 7.52, 7.65 y 7.87 ppm, cada una de ellas integra para un hidrógeno. (Espectro 2)

En espectrometría de masas se observa el ion molecular en 190 m/z, el cual corresponde con la masa molecular de la lactona. El pico base se encuentra en 161 m/z, el cual corresponde a la pérdida de un etilo. También se observan fragmentos de 133, 105 y 77 m/z, los cuales corresponden a patrón de fragmentación de la lactona. (Espectro 3)

Se decidió que este compuesto serviría de base para proponer diferentes rutas de síntesis, con las cuales se pudiera resolver el problema planteado.



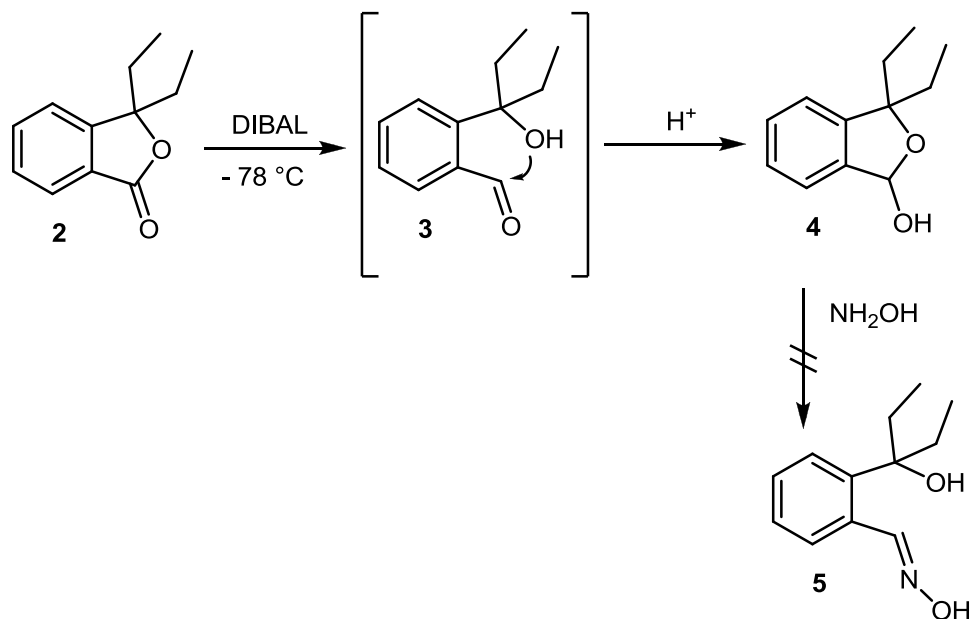
Espectro 2. ^1H RMN de la 1,1-dietilftalida.

4.2 Ruta de síntesis 1.

Una primera ruta de síntesis que se planteó realizar fue la reducción de la lactona al aldehído **3** usando como agente reductor DIBAL. El aldehído **3**, producto de la reducción tiene un alcohol terciario dentro de la molécula, el cual reacciona con el carbonilo al acidular el producto de la reacción, para formar un hemiacetal; el lactol **4**.

El lactol es un líquido de color amarillo-verdoso, que se obtuvo con un rendimiento de 89.61 %. Al identificarse por medio de espectroscopía de IR, se observó una banda en 3391 cm^{-1} correspondiente a la vibración

del enlace O-H, así como la ausencia de señales de carbonilos. (Espectro 4)



Esquema 32. Ruta de síntesis 1.

En ^1H RMN se observaron dos tripletes en 0.77 y 0.82 ppm que corresponden a los metilos del producto. Estos hidrógenos son diasterotópicos. Los metilenos se observan como dos multipletes; al igual que la lactona **2** también son diasterotópicos y cada uno de ellos integra para dos hidrógenos. El hidrógeno del OH se observa en 3.26 ppm. El hidrógeno base del carbonilo tiene un valor de $J=9$ Hz y se encuentra en 6.45 ppm como un doblete, debido a que este hidrógeno se acopla con el hidrógeno del OH. Los hidrógenos aromáticos se observan en dos señales, un doblete en 7.07 ppm que integra para un hidrógeno y un multiplete entre 7.41-7.26 ppm que integra para tres hidrógenos. (Espectro 5)

En espectroscopía de masas se observa el ion molecular y el pico base en 191 m/z, el cual corresponde a la masa del lactol **4** menos un hidrógeno. Las señales de 175, 145, 117, 105 y 77 m/z corresponden al patrón de fragmentación del lactol **4**. (Espectro 6)

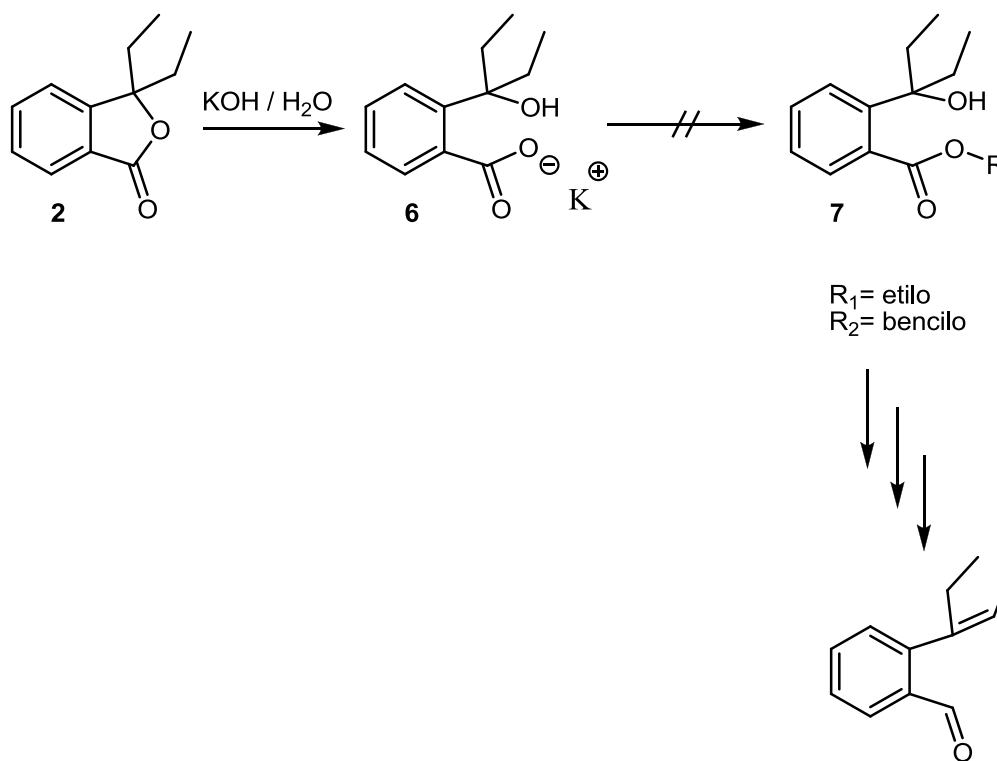
Una vez obtenido este compuesto, se planteó que se podría obtener la oxima **5**, haciendo reaccionar el lactol con clorhidrato de hidroxilamina en medio básico pues se sabe que los hemiacetales se forman reversiblemente, por lo general favoreciendo el equilibrio hacia el compuesto carbonílico. En este caso, probablemente el volumen de los dos grupos etilo hace que el hemiacetal sea más estable.

Al realizar la reacción no se obtuvieron buenos resultados; se observaba, por cromatografía en placa fina, la aparición de varias manchas que indicaban la descomposición del producto. La reacción se realizó varias veces cambiando la base, la temperatura y los tiempos de reacción. Probablemente cuando la oxima se logró formar se descompuso, ya que se sabe que en medio básico estos compuestos son inestables. Por lo que no se pudo aislar el hemiacetal ni algún subproducto de la reacción con el fin de caracterizarlo. Al observar que esto sucedía cada vez que se realizaba la reacción, se decidió intentar por otra ruta de síntesis.

4.3 Ruta de síntesis 2

En una nueva de ruta de síntesis, se planteó que se podría obtener el éster **7**, mediante la hidrólisis de la lactona en medio básico, seguida de una reacción de esterificación con etanol o con bromuro de bencilo. El alcohol terciario del éster-alcohol resultante podría deshidratarse fácilmente y posteriormente reducirlo al aldehído usando DIBAL. La

primera reacción que se realizó fue la hidrólisis de la lactona **2** en medio básico. La sal del ácido obtenida, un sólido blanco con un rendimiento de 87 %, se caracterizó por espectroscopia de IR, en donde se observa una banda en 3247 cm^{-1} correspondiente al enlace O-H y una en 1550 cm^{-1} que corresponde a la vibración del grupo COO^- . (Espectro 7)

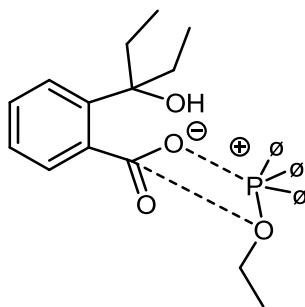


Esquema 33. Ruta de síntesis 2.

En ¹H RMN se observa un triplete en 0.68 ppm que corresponde a los hidrógenos de los dos metilos. Un multiplete en 1.79-1.71 ppm que integra para cuatro hidrógenos. La señal en 2.5 ppm que se observa como un singulete, corresponde al DMSO utilizado como disolvente. La señal correspondiente al hidrógeno del alcohol terciario se encuentra en 3.43 ppm; se observa como un singulete e integra para un hidrógeno.

Los hidrógenos aromáticos se dividen en dos multipletes en 7.13-7.02 y 7.57-7.55 ppm, que integran para tres hidrógenos y un hidrógeno respectivamente. (Espectro 8)

Para obtener el éster **7** se realizaron dos reacciones. Una de ellas es la descrita por Muthyala [41], en la cual se utiliza PPh_3 , CCl_4 y etanol como disolvente. Después de llevar a cabo la reacción, el producto que se observó fue la lactona **2**. Muthyala propone que el mecanismo de esta reacción ocurre a través de un estado de transición cíclico de cuatro átomos, en donde al mismo tiempo que se forman dos nuevos enlaces, un enlace O-C y un enlace O-P (marcados con líneas punteadas en el esquema 34), se rompe el enlace O-C del carbonilo, para finalmente generar el éster deseado.

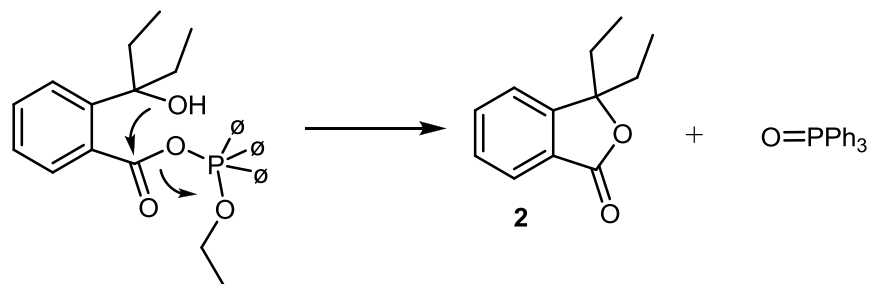


Esquema 34. Estado de transición propuesto por Muthyala.

Lo que pudo haber ocurrido durante la reacción, que explicaría el resultado obtenido, es que al formarse el estado de transición descrito anteriormente, el alcohol terciario se comportaría como un nucleófilo, que se adiciona al carbonilo más fácilmente que el etanol, pues la formación de la sal de trifenilfosfonio en el carboxilato favorece el

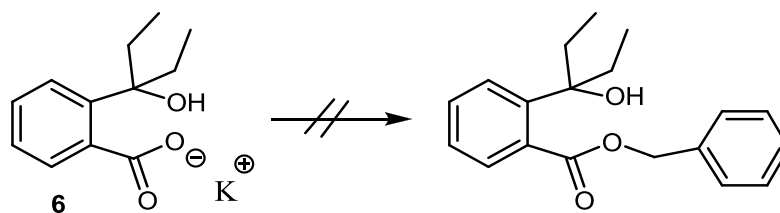
ataque nucleofílico del alcohol ya que esta sal actúa como un buen grupo saliente.

Un subproducto de la reacción que teóricamente se debería de generar es óxido de trifenilfosfina y que Muthyala menciona se separa fácilmente de la reacción mediante recristalización con hexano. En la reacción que se llevó a cabo se obtuvo un precipitado de color blanco cuando se adicionó hexano a la mezcla de reacción. Este sólido se filtró y se caracterizó como óxido de trifenilfosfina. En ^1H RMN solo se observó una señal muy intensa en la zona de los hidrógenos aromáticos confirmándose así, que la reacción se llevó a cabo pero intramolecularmente.



Esquema 35. Probable reacción durante la esterificación.

Se realizó una segunda reacción de esterificación disolviendo el carboxilato en DMSO y adicionando un exceso de cloruro de bencilo. La reacción se dejó a reflujo por toda la noche. Después de este tiempo no se observó cambio alguno, probablemente debido a que el cloruro no resultó ser un buen grupo saliente para esta reacción, lo cual dificultó la sustitución nucleofílica deseada.

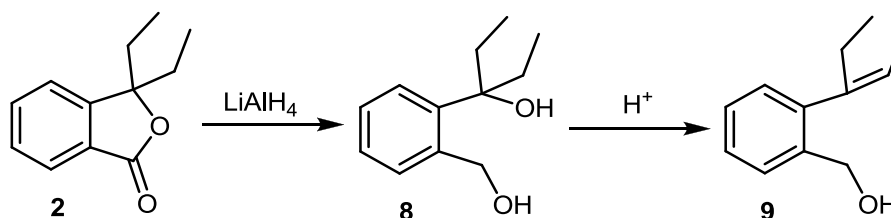


Esquema 36. Esterificación con cloruro de bencilo.

Una posible solución a este problema sería intercambiar el cloro por yodo utilizando KI en acetona [42] e *in situ* realizar la reacción de esterificación pero esta reacción ya no se realizó en el laboratorio.

4.4 Ruta de síntesis 3.

En una tercera ruta de síntesis se planteó que mediante la reducción de la lactona con LiAlH_4 , se obtendría el diol **8**, en donde el alcohol terciario se podría deshidratar, sin que el alcohol bencílico sufriera cambio alguno.

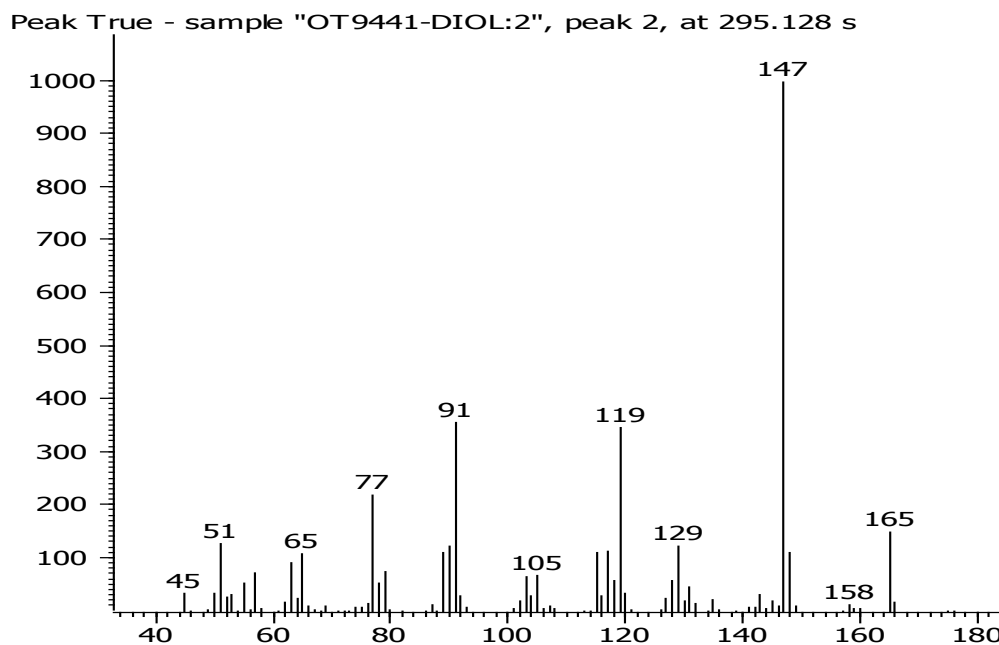


Esquema 37. Ruta de síntesis 3.

Al realizar la reducción de la lactona al diol **8** con LiAlH_4 , se obtuvo un sólido cristalino de color blanco que tiene un punto de fusión de 54-55

°C. El rendimiento de la reacción fue del 98 %. Se caracterizó por espectroscopía de IR, en donde se observaron dos señales correspondientes a la vibración de los enlaces O-H, en 3417 y 3321 cm^{-1} . (Espectro 9)

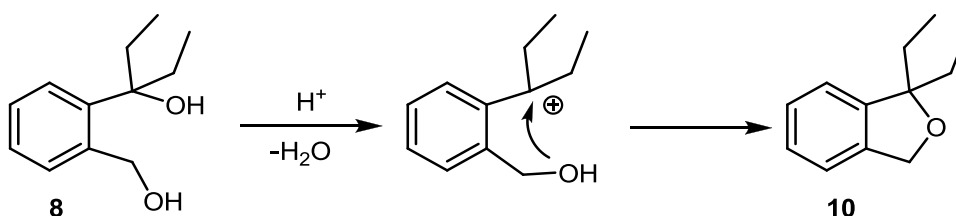
En ^1H RMN se observó un triplete en 0.79 ppm que integra para seis hidrógenos, que se asignó a los 2 metilos. Los hidrógenos de los metilenos son diasterotópicos, y se observan dos multipletes, que integran cada uno para dos hidrógenos. Se observa una sola señal correspondiente a los hidrógenos de los hidroxilos en 3.65 ppm, un singulete en 4.76 ppm que integra para dos hidrógenos, que corresponden a los hidrógenos bencílicos base del alcohol y finalmente un múltiplete en 7.2 ppm, que corresponde a los 4 hidrógenos aromáticos. (Espectro 10)



Espectro 11. Espectro de masas 3-(2-(hidroximetil)fenil)pentan-3-ol.

En el espectro de masas se observa el ion molecular en 165 m/z. Este no corresponde a la masa molecular del diol, el cual es de 194 g/mol. La diferencia entre 194 y 165 m/z corresponde a la masa molecular de un etilo. Ya que tanto el IR como la RMN concuerdan con la estructura del producto, se propone que durante la ionización del diol por impacto electrónico, la pérdida de un etilo fue tan rápida que no se logró detectar a la molécula completa como ion molecular, sino al fragmento de 165 m/z como el primer ion estable de la fragmentación. El pico base se observa en 147 m/z el cual corresponde a la pérdida de agua del ion molecular. Las demás señales que se observan 165, 147, 119 y 77 m/z corresponden a la fragmentación del diol. (Espectro 11)

La reacción de deshidratación se realizó de dos formas diferentes. La primera utilizando una mezcla al 20% de ácido sulfúrico/ácido acético [43] y la segunda mediante la técnica descrita por Bible [44], en donde se utiliza florisil como agente deshidratante. En ambas reacciones se obtuvo un líquido amarillo muy poco polar, que al aislarse y caracterizarse resultó ser el éter **10**.

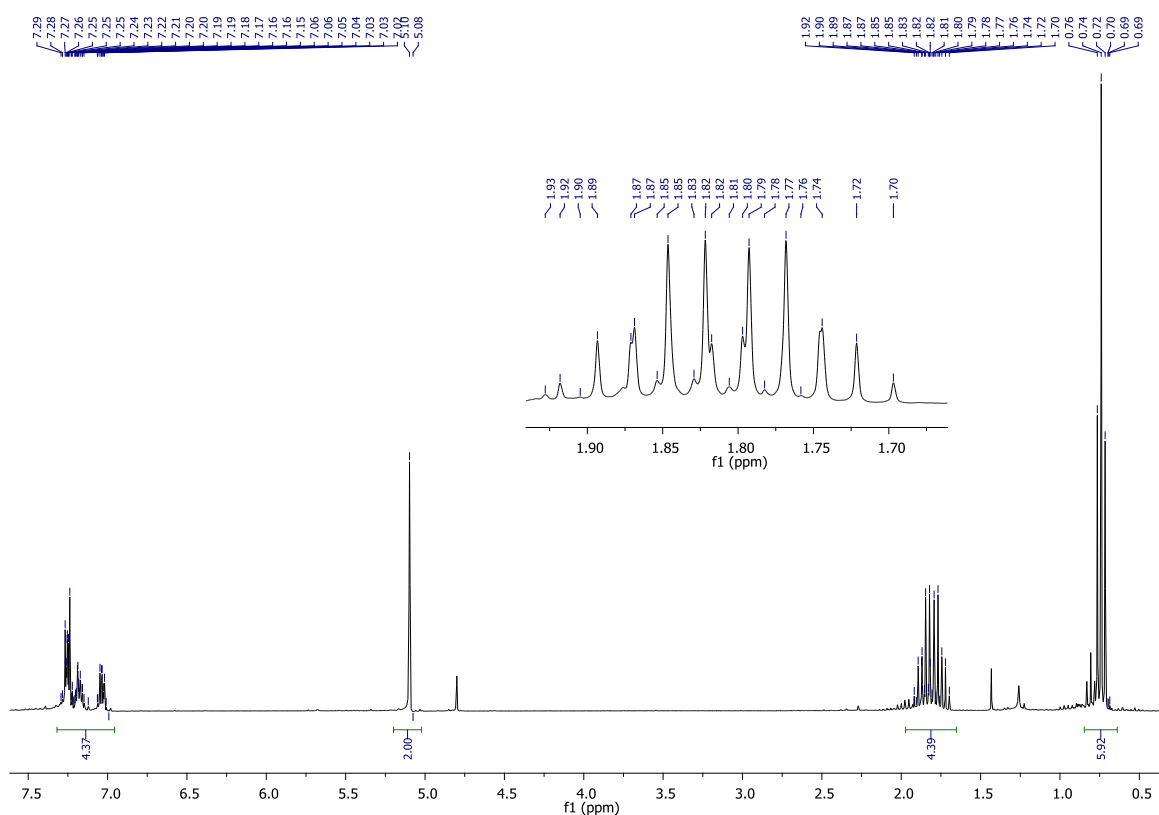


Esquema 38. Mecanismo probable de la formación del éter durante la reacción de deshidratación.

El resultado obtenido puede explicarse, si se propone que la protonación del alcohol terciario y posterior eliminación de la molécula

de agua formada, propicia la formación de un carbocatión terciario. El alcohol bencílico, que no sufre cambio alguno, reacciona con el carbocatión, formando así el éter **10** que se observó al final de la reacción. (Esquema 38)

Al caracterizar este compuesto por espectroscopía de IR se observó una banda en 1030 cm^{-1} que corresponde al enlace O-C. (Espectro 12)

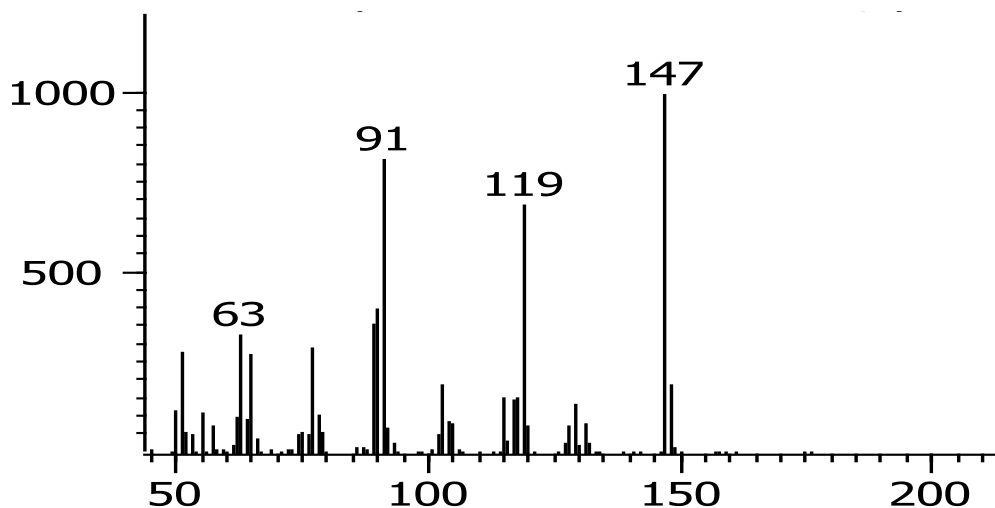


Espectro 13. ^1H RMN de 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano.

Por ^1H RMN se observa un triplete en 0,74 ppm que corresponde a los 6 hidrógenos de los metilos. Hay un solo multiplete en 1.86 ppm que integra para cuatro hidrógenos, los cuales corresponden a los

hidrógenos de los metilenos. La expansión de esta señal muestra la sobreposición de las dos señales de los metilenos diastereotópicos, con una constante de acoplamiento de 1.82 Hz. El singulete en 5.09 ppm se asignó a los hidrógenos bencílicos y los dos multipletes entre 7.02-7.26 ppm corresponden a cuatro hidrógenos aromáticos. (Espectro 13)

En espectrometría de masas se observa el ion molecular en 147 m/z. Al igual que el diol **8**, no se observa el ion molecular que debería de ser de 176 m/z, diferencia que corresponde a la masa de un etilo. Ya que las dos técnicas de caracterización anteriores corresponden al compuesto con dos etilos, se puede proponer que la pérdida del etilo es tan rápida que no se detecta el ion molecular y solo se observa la señal de 147 m/z, la cual corresponde al pico base. Las señales de 119, 91 y 63 m/z corresponden al patrón de fragmentación del éter sustituido con un etilo. (Espectro 14)

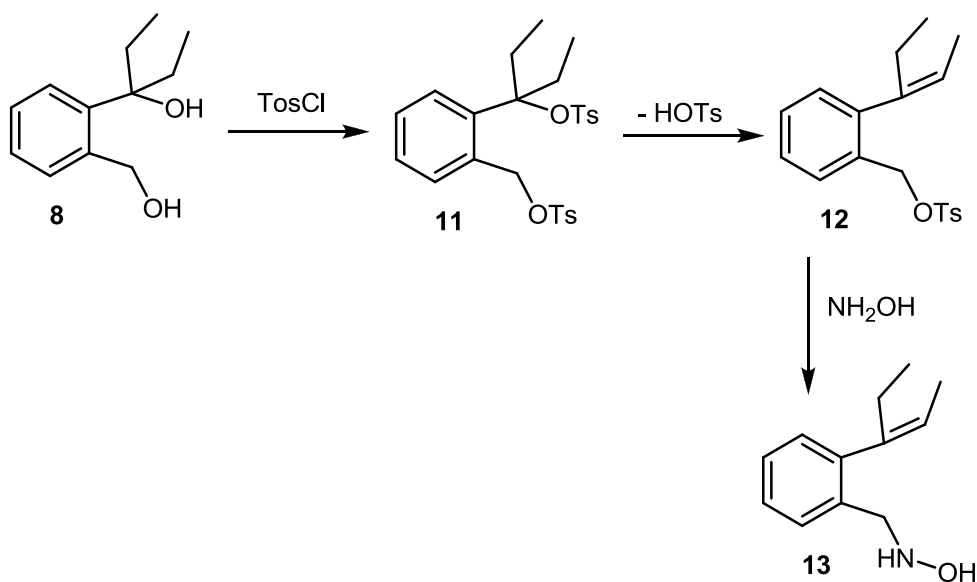


Espectro 14. Espectro de masas 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano

Esta ruta de síntesis mostró que era necesario proteger el alcohol bencílico, para evitar que actuara como nucleófilo ante el carbocatión terciario, durante la reacción de deshidratación. Sin embargo, el compuesto **8** tiene dos alcoholes, uno es un alcohol terciario y el otro es uno primario, y solo se deseaba que uno de ellos fuera protegido selectivamente.

Al hacer reaccionar al diol **8** con algún grupo protector, se preveían dos posibilidades: que los dos alcoholes reaccionaran al mismo tiempo al agregar un exceso de reactivo o que solo el alcohol bencílico se protegiera y el terciario no, por estar impedido estéricamente.

Si los dos alcoholes reaccionaran al mismo tiempo se debería utilizar un buen grupo saliente como protector, para que el alcohol terciario se eliminara en presencia de una base y se pudiera formar la olefina y posteriormente el alcohol bencílico pudiera sustituirse con hidroxilamina, para formar la hidroxilamina **13**. (Esquema 39)



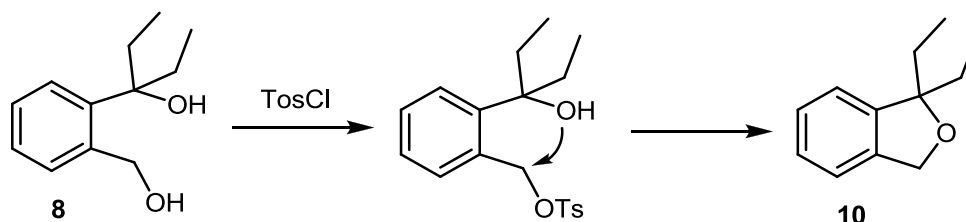
Esquema 39. Ruta de síntesis 4.

Por otra parte, si sólo reaccionara el alcohol bencílico, era necesario utilizar un grupo protector que no reaccionara ante las condiciones ácidas de la reacción de deshidratación del alcohol terciario. Además de que fuera fácil de quitar y sin que el nuevo doble enlace generado reaccionara en el momento de la desprotección.

4.5 Ruta de síntesis 4.

Se decidió probar primero la protección con cloruro de p-toluensulfonilo para formar los tosilatos que son buenos grupos salientes. El alcohol terciario protegido con cloruro de p-toluensulfonilo, se podría eliminar con el mismo disolvente de la reacción (piridina) y entonces se sustituiría el tosilato del alcohol bencílico con hidroxilamina. (Esquema 39)

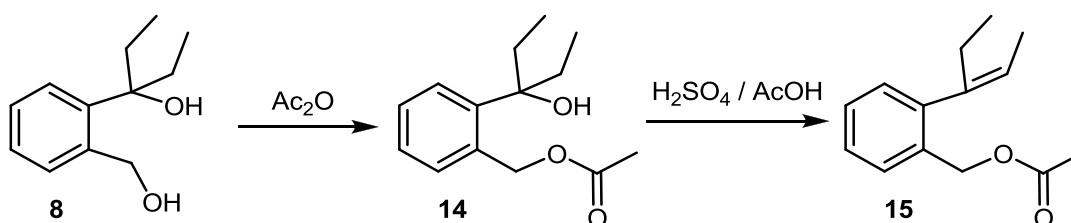
El resultado de esta reacción fue la formación del éter **10**. Lo que implica que solo reaccionó el alcohol bencílico del diol **8** con el cloruro de p-toluensulfonilo. Por lo tanto, el alcohol terciario se comportó como nucleófilo ante el tosilato del carbono bencílico. (Esquema 40) El mismo resultado se obtuvo al utilizar anhídrido trifluoroacético en lugar de cloruro de p-toluensulfonilo.



Esquema 40. Formación del éter durante la tosilación.

4.6 Ruta de síntesis 5.

Sabiendo que solo el alcohol bencílico reacciona con electrófilos, se utilizó anhídrido acético para formar el acetato, que no sería un muy buen grupo saliente y por lo tanto difícil de ser sustituido por el alcohol terciario, además de que resistiría la reacción de deshidratación del alcohol terciario.



Esquema 41. Ruta de síntesis 5.

Al realizar la acetilación del diol **8** con anhídrido acético, se obtuvo un compuesto líquido incoloro con un rendimiento del 97 %. Al caracterizar el producto por espectroscopía de IR, se observó una sola señal de OH en 3491 cm^{-1} y la vibración del enlace C=O del acetato en 1720 cm^{-1} , (Espectro 15)

En el espectro de ^1H RMN se observa un triplete que integra para seis H en 0.79 ppm, el cual corresponde a los dos metilos. Los metilenos también se diferencian, y se pueden observar dos multipletes entre 2.06 y 1.77 ppm, los cuales integran para cuatro hidrógenos en total. En 2.08 ppm se observa un singulete que integra para tres hidrógenos, el cual corresponde a los hidrógenos del metilo del acetato. La señal del OH se observa como un singulete en 2.52 ppm. Otro singulete se observa en 5.49 ppm, el cual corresponde a los dos hidrógenos bencílicos. Y

finalmente los hidrógenos aromáticos se observan como dos multipletes, el primero entre 7.29-7.19 ppm y el segundo de 7.40-7.37 ppm, que integran para tres hidrógenos y un hidrógeno respectivamente. (Espectro 16)

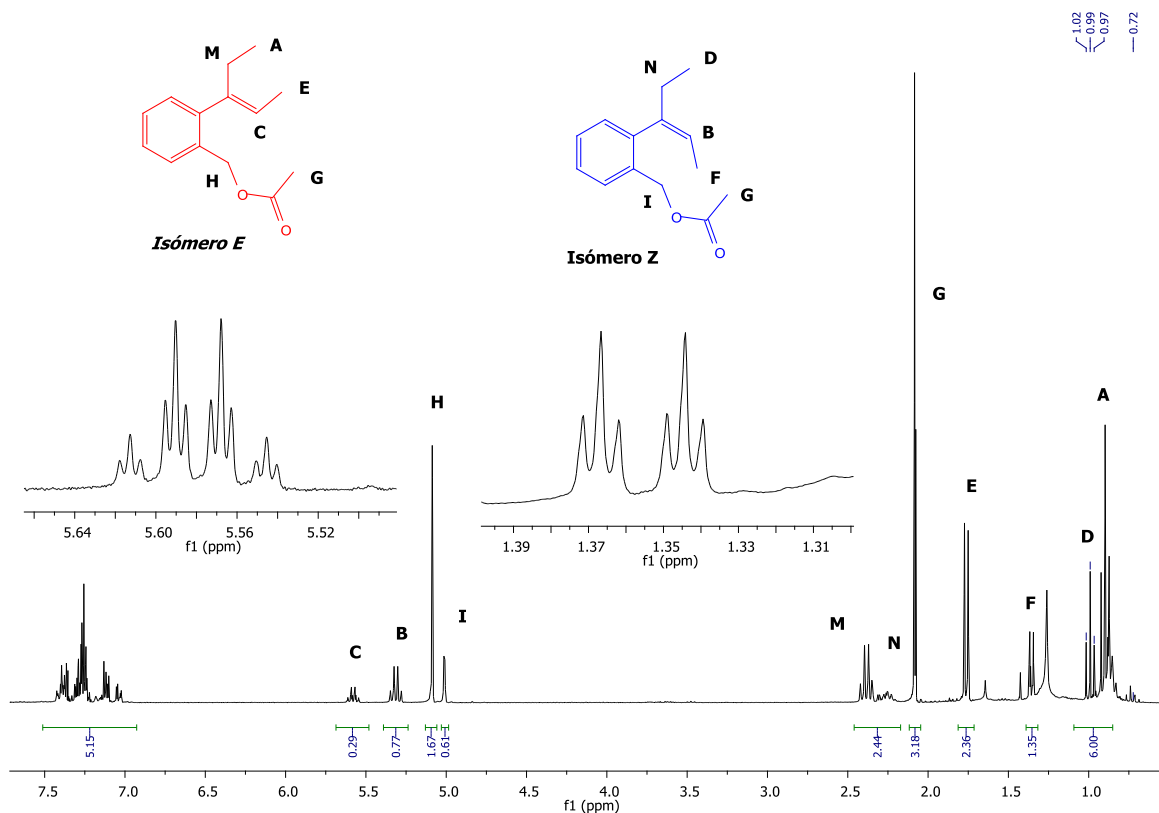
En espectrometría de masas se observa de nuevo lo ocurrido con el diol **8**. El ion molecular que se observa es de 207 m/z, y la masa molecular del compuesto es de 236 g/mol. Esta diferencia corresponde a la masa de un etilo. El pico base se encuentra en 147 m/z, el cual corresponde a la pérdida de acetato. Las señales de 119, 91 y 77 m/z, corresponden al patrón de fragmentación del bencil acetato **14**. (Espectro 17)

Se decidió continuar con la reacción de deshidratación del bencil acetato **14** con la metodología probada anteriormente con el diol **8**. Para ello se preparó de nuevo una mezcla al 20 % de ácido sulfúrico / ácido acético y se adicionó al bencil acetato **14** por un tiempo de 30 segundos. El producto que se obtuvo fue un líquido de color amarillo y con un rendimiento del 71 %.

Al caracterizarse por espectroscopía de IR se observó la desaparición de la banda correspondiente a la vibración del enlace OH y la banda correspondiente a la vibración del enlace C=O se observó en 1742 cm^{-1} . También se observan dos señales en 1630 y 1605 cm^{-1} , que indican la presencia de un enlace C=C. (Espectro 18)

En ^1H RMN (Espectro 19) se observan cada una de las señales dos veces, debido a que se tiene una mezcla de los isómeros *Z* y *E*. Para establecer que señal corresponde a cada isómero, se calculó el desplazamiento teórico del hidrógeno de la olefina, para los dos isómeros, obteniéndose que el isómero *E* es el más desplazado a campo bajo; su señal se observa como un cuarteto de triples en 5.59 ppm

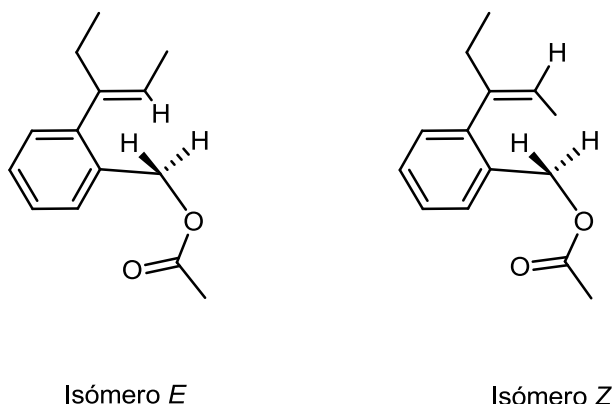
mientras que la señal del isómero *Z* se encuentra como un cuarteto en 5.32 ppm.



Espectro 19. ^1H RMN 2-(pent-2-en-3-il)encil acetato.

La razón del por qué se observa esta multiplicidad en el hidrógeno vinílico del isómero *E*, probablemente se deba a que los hidrógenos bencílicos y vinílico son cercanos en la conformación más estable en el isómero *E* y no el *Z*. (Esquema 42) En cambio el isómero *Z* si se desdobra en un cuarteto, como debería de esperarse, ya que sólo tiene la influencia de los hidrógenos del metileno, como se muestra en el mismo esquema. Esto se concluye al observar la conformación más

estable de cada uno de los conformeros de menor energía, la cual se obtuvo mediante cálculos teóricos con métodos semi-empíricos en el programa de modelado molecular Spartan en su versión V5.



Esquema 42. Interacción entre los hidrógenos vinílicos y bencílicos en los isómeros *E* y *Z* de la olefina **15**.

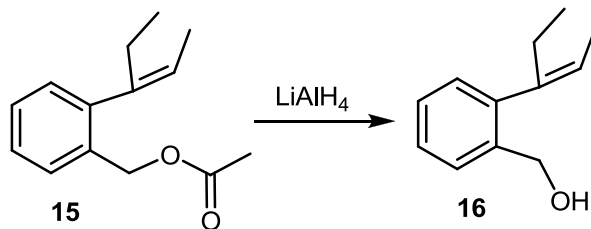
Para correlacionar las demás señales con cada uno de los isómeros, se calculó el valor de las constantes de acoplamiento de cada señal. La señal del hidrógeno del doble enlace del isómero *E* tiene un valor de $J=6$ Hz, el cual está acoplado con el doblete en 1.77 ppm, el cual tiene el mismo valor de J ; esta señal corresponde al metilo marcado como E en el espectro 19. En cuanto al isómero *Z*, el hidrógeno olefínico tiene una $J=9$ Hz, el cual está acoplado con el doble de triples en 1.36 ppm, señal que corresponde al metilo F.

En el mismo cálculo teórico hecho en el programa Spartan, también se obtuvo el valor de la energía de los dos conformeros (*E* y *Z*), obteniéndose como resultado que el isómero *E* es el más estable de los dos.

En base a lo anterior, se podría decir que las señales de mayor intensidad corresponden al isómero *E*. De los dos tripletes que se observan en 0.99 y 0.89 ppm, el de mayor intensidad corresponde al isómero *E* y el de menor intensidad al *Z*. Estos dos tripletes corresponden a los metilos marcados como A y D respectivamente.

En 2.37 ppm se observa un cuarteto que corresponde al metilo H del isómero *E* y en 2.24 ppm hay un multiplete que integra para dos hidrógenos del metileno N del isómero *Z*. Los hidrógenos del acetato se observan como dos singuletes, que están muy juntos en 2.08 ppm. Se observan también dos singuletes, uno en 5.08 ppm que corresponde a los hidrógenos bencílicos del isómero *E* y otro en 5.01 ppm que corresponde al isómero *Z*. Los hidrógenos aromáticos se observan entre 7.42 y 7.09 ppm, señales que integran para ocho hidrógenos.

En cuanto su caracterización por espectrometría de masas se observa el ion molecular en 218 m/z, el cual corresponde a la masa molecular de la olefina **15**. El pico base se observa en 143 m/z, el cual corresponde a la pérdida del acetato y el metilo adyacente a la olefina. Los fragmentos de 129, 115, 91 y 77 m/z corresponden al patrón de fragmentación de la olefina. (Espectro 20)



Esquema 43. Desprotección del alcohol bencílico.

Una vez que se obtuvo el doble enlace, el siguiente paso consistía en desproteger el alcohol bencílico sin que reaccionara el doble enlace; si se hubiera desprotegido el alcohol en medio ácido, el doble enlace hubiera reaccionado, generando de nuevo el alcohol terciario. Para evitar esto, se pensó en dos formas de realizar la desprotección, una de ellas con una hidrólisis en medio básico y la segunda utilizando un agente reductor como LiAlH_4 . Se optó por utilizar la segunda opción.

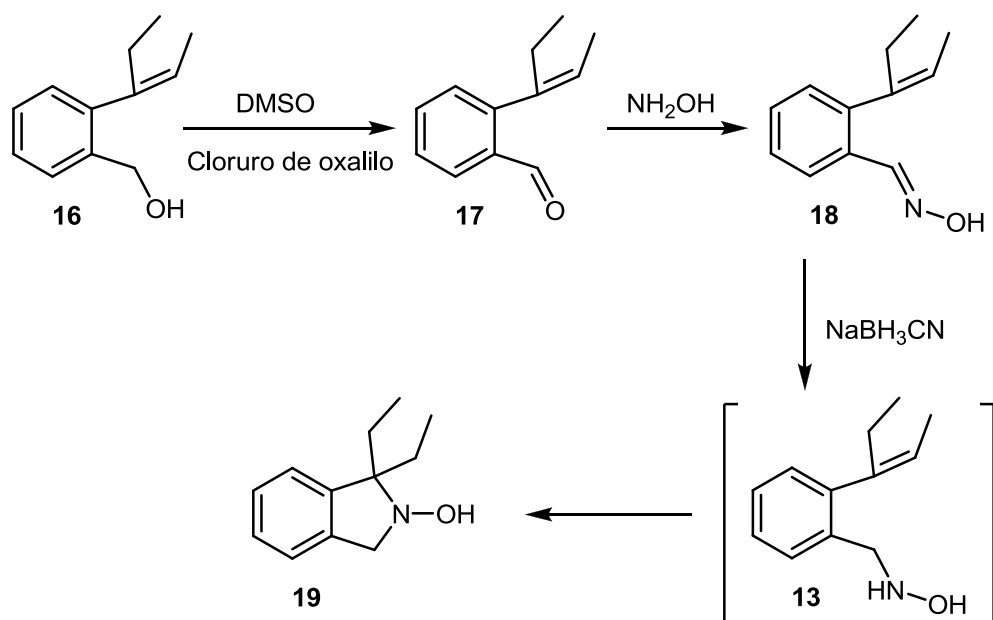
Al realizar la reacción de reducción, se obtuvo un líquido incoloro en un rendimiento de 79 % el cual, en la espectroscopía de IR, presenta una señal correspondiente a la vibración de un enlace O-H en 3322 cm^{-1} , así como la desaparición de la señal del enlace C=O. (Espectro 21)

La ^1H RMN también muestra los dos isómeros. Las señales se asignaron de la misma forma que en la olefina **15**. A campo alto se observan dos tripletes en 0.89 y 0.98 ppm, los cuales corresponden a los metilos marcados como F (isómero *E*) y G (isómero *Z*). El doble de triples que se observa en 1.37 ppm corresponde al metilo C del isómero *Z*. El doblete en 1.77 ppm es el metilo D del isómero *E*. La señal E es un singulete que se intercambia con agua deuterada, por lo que se asignó al hidrógeno del OH. Los metilenos H e I se encuentran en 2.39 y 2.26 ppm respectivamente. Los hidrógenos bencílicos se observan como singuletes en 4.62 ppm para el isómero *E* y 4.56 ppm para el *Z*. El hidrógeno olefínico del isómero *E* se encuentra en 5.56 ppm y el del *Z* en 5.32 ppm. Los hidrógenos aromáticos se observan entre 7.49 y 6.98 ppm. (Espectro 22)

En espectrometría de masas se tiene el ion molecular en 176 m/z, el cual corresponde a la masa molecular del alcohol. El pico base se encuentra en 129 m/z, el cual corresponde a la pérdida de agua y de un

etilo. Las demás señales de 158, 143, 115, 91 y 77 m/z corresponden al patrón de fragmentación del alcohol **16**. (Espectro 23)

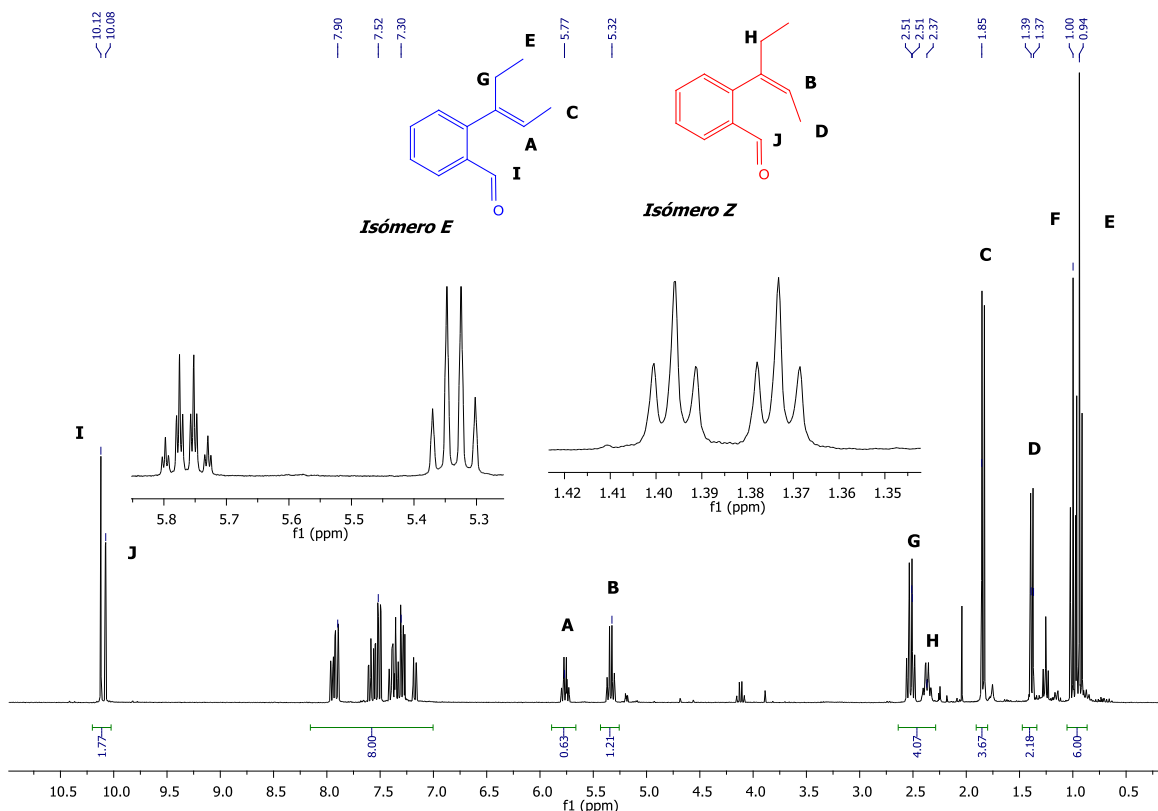
Una vez que se logró obtener el doble enlace necesario para poder llevar a cabo la reacción de retro Cope, el siguiente paso era obtener la hidroxilamina **13**. Para ello se planteó oxidar el alcohol **16** mediante la oxidación de Swern, la cual se lleva a cabo usando cloruro de oxalilo y DMSO en diclorometano anhidro. [45, 46] Posteriormente del aldehído formado se obtendría la oxima, la cual se reduciría con NaBH_3CN a la hidroxilamina **13**.



Esquema 44. Oxidación de Swern, formación de la oxima y su reducción.

El producto que se obtuvo de la oxidación de Swern fue un líquido incoloro en un rendimiento de 90 %. El producto se caracterizó por espectroscopia de IR, (Espectro 24) observándose la desaparición de la señal correspondiente a la vibración de O-H del alcohol **16**, la aparición

de una nueva señal en 1690 cm^{-1} que corresponde a la vibración del enlace C=O y la absorción del enlace C-H del aldehído en 2745 cm^{-1} .



Espectro 25. ^1H RMN 2-(1-etil-1-propenil)benzaldehído.

En ^1H RMN se siguen observando los dos isómeros. En 0.94 ppm se observa un triplete que corresponde al metilo del isómero *E*. En 1.02 ppm el triplete corresponde al isómero *Z*. El doble de triples en 1.38 ppm corresponde al metilo D del isómero *Z* y el metilo C del isómero *E* se observa como un doblete en 1.85 ppm. Los metilenos G (isómero *E*) y H (isómero *Z*) se encuentran en 2.53 y 2.38 ppm, el primero como un cuadruplete y el segundo como un multiplete, cada uno integra para dos

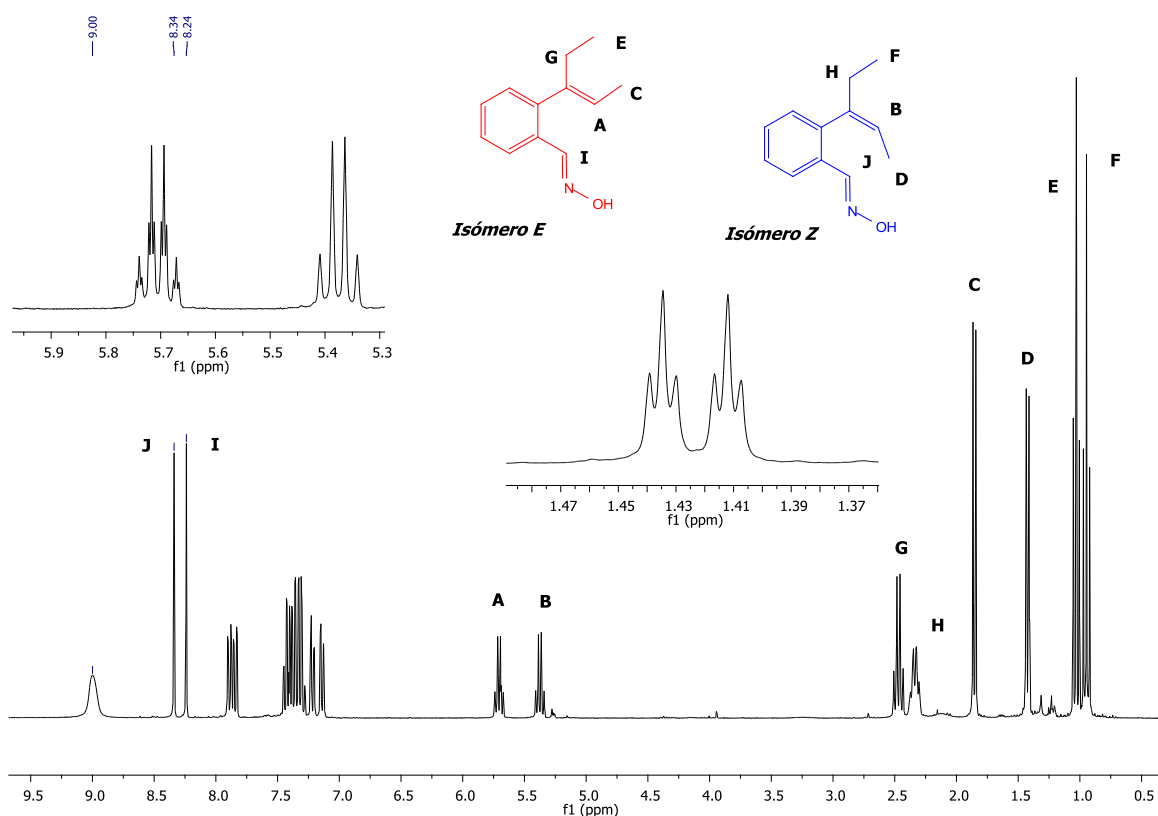
hidrógenos. Los hidrógenos olefínicos se siguen observando con la misma multiplicidad, en 5.32 ppm (isómero *Z*) y 5.78 ppm (isómero *E*). Los hidrógenos aromáticos se encuentran entre 7.19 y 7.90 ppm. Se observan dos singuletes que corresponden a los hidrógenos del aldehído, siendo el de 10.08 ppm el que corresponde al isómero *Z* y el de 10.12 ppm el que corresponde al isómero *E* (Espectro 25)

En espectrometría de masas se observa el ion molecular en 174 m/z el cual corresponde a la masa molecular del aldehído **17**. El pico base se observa en 159 m/z, señal que corresponde a la pérdida de un metilo. Los fragmentos de 145, 131, 115, 91 m/z corresponden al patrón de fragmentación del aldehído **17**. (Espectro 26)

El siguiente paso era obtener la oxima del aldehído **17**, para ello se hizo reaccionar el aldehído con clorhidrato de hidroxilamina en metanol y piridina. Al separar y purificar el producto, se obtuvo un sólido amarillo de punto de fusión de 36-38 °C el cual en espectroscopía de IR presenta una señal en 3295 cm⁻¹ que corresponde a la vibración del enlace O-H y en 1678 cm⁻¹ hay una pequeña señal de un enlace C=N. (Espectro 27)

En ¹H RMN también se observan los dos isómeros. En 0.89 ppm y en 0.97 ppm se observan dos tripletes que integran para tres hidrógenos cada uno; los cuales corresponden a los metilos F (isómero *Z*) y E (isómero *E*), respectivamente. En 1.36 ppm se observa un doble de triples que corresponde al metilo D del isómero *Z*. El doblete en 1.80 ppm corresponde al metilo C del isómero *E*. El multiplete en 2.24 ppm corresponde al metileno H del isómero *Z*. El cuarteto en 2.45 ppm es el metilo G del isómero *E*. Los hidrógenos olefínicos se encuentran en 5.33 y 5.61 ppm que corresponden a los hidrógenos de los isómeros *Z* y *E* respectivamente. Los hidrógenos aromáticos se observan como dos multipletes entre 7.06-7.37 y 7.77-7.84 ppm, las dos señales integran

para seis hidrógenos y dos hidrógenos, respectivamente. En 8.24 y 8.34 ppm se observan dos singuletes, que se asignaron a los hidrógenos que están unidos al doble enlace C=N de la oxima. Y un singulete en 9.01 ppm que integra para dos hidrógenos, un hidrógeno de cada isómero; señal que corresponde al OH de la oxima. (Espectro 28)



Espectro 28. ¹H RMN 2-(1-etil-1-propenil)-bencil oxima.

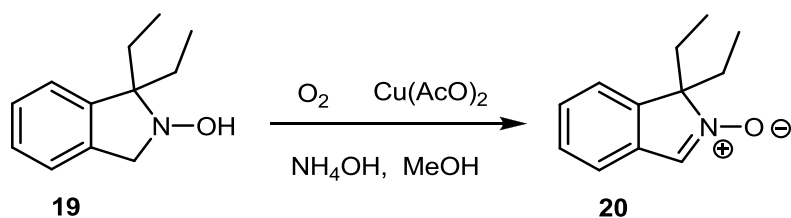
Por espectrometría de masas no se logró caracterizar la molécula, ya que su fragmentación era muy similar a la del aldehído **17**. Probablemente la oxima **18** pudo haberse hidrolizado en el momento de pasar por la columna del cromatógrafo de gases dando como resultado

el aldehído **17**, explicando así el por qué del ion molecular de 174 m/z que se observó en el espectro de masas que se obtuvo de este compuesto.

El último paso consistía en obtener la hidroxilamina **13**, la cual se esperaba que se ciclara para dar la hidroxisoindolina **19**; ciclación resultante de la reacción de retro Cope.

Para ello se redujo el doble enlace C=N de la oxima con NaCNBH₃ en metanol y manteniendo el pH entre 3-4. La reacción se siguió por cromatografía en placa fina. Después de una hora de reacción se observó que la materia prima desaparecía y se obtenía un producto más polar. Este producto no se purificó y se utilizó en la siguiente reacción.

La hidroxilamina **19** se oxidó utilizando Cu(AcO)₂ como catalizador en metanol y en presencia de oxígeno. (Esquema 45)

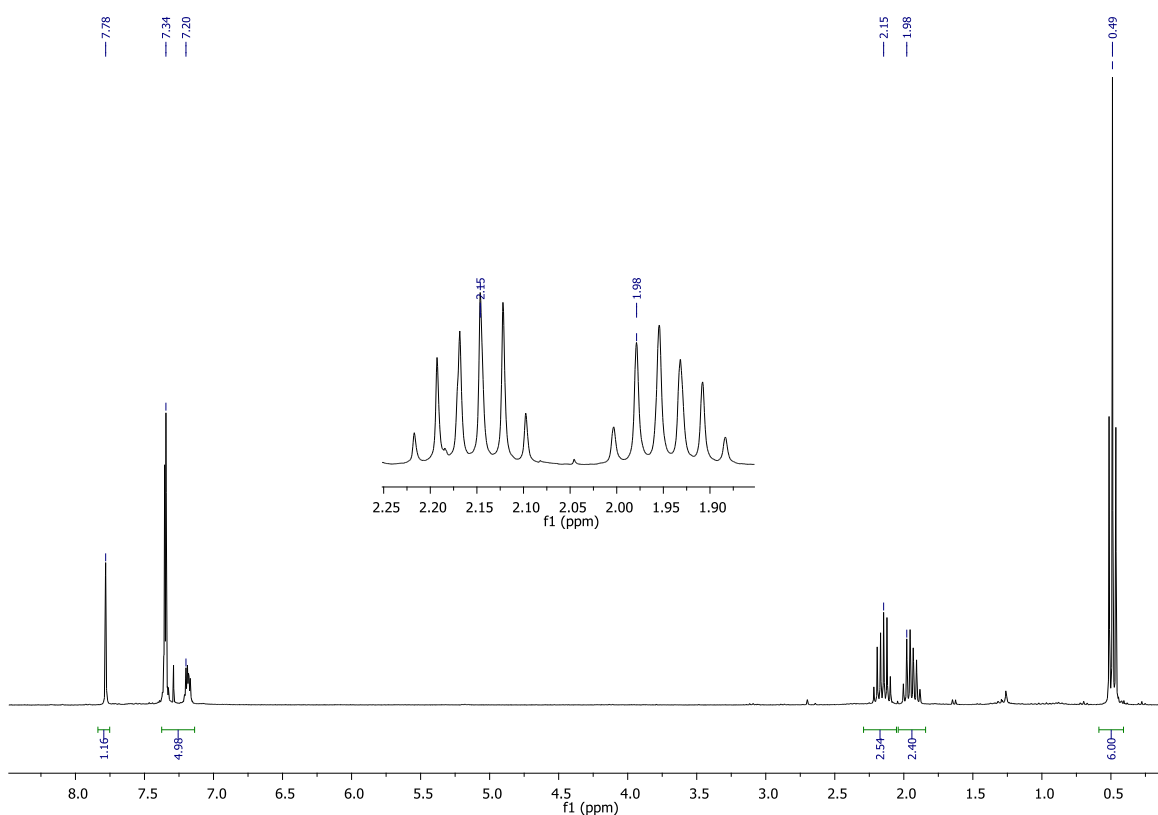


Esquema 45. Oxidación de la hidroxilamina **19**.

De esta reacción se aislaron 4 cuatro productos, los cuales se obtuvieron en la misma proporción, aproximadamente 50 mg cada uno. Al analizar cada uno de ellos por espectroscopia de IR se observó que todos eran muy parecidos. Las señales que todos los compuestos presentaban, se encontraban en 3400, 1600, 1500 cm⁻¹ y unas pequeñas alrededor de

1350 cm^{-1} , esta última podría indicar la presencia del enlace N-O. La técnica que permitió identificar la nitrona **20** fue la ^1H RMN.

El producto que resultó ser la nitrona **20**, es un sólido de color amarillo oscuro, el cual tiene un punto de fusión de 50-54 $^{\circ}\text{C}$ y se obtuvo con un rendimiento de 9.06 %, en base a la cantidad utilizada de la oxima **18**.

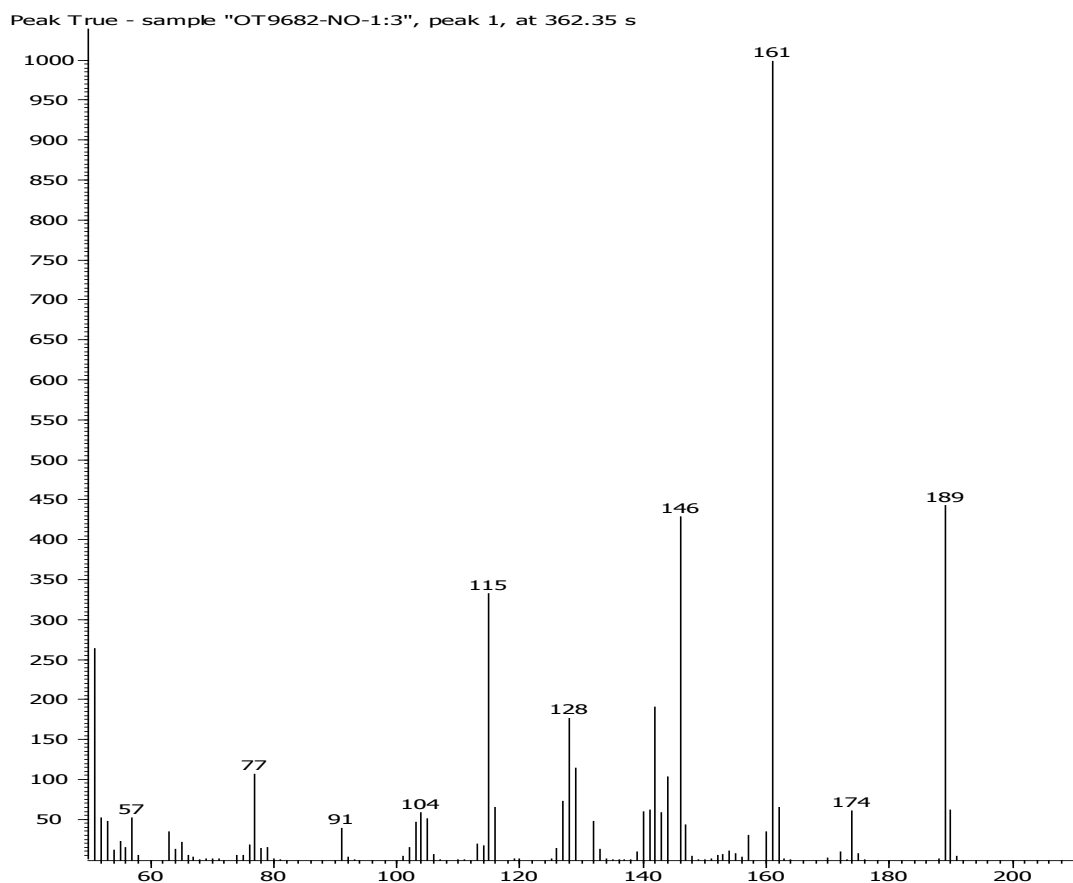


Espectro 30. ^1H RMN 1,1-dietilisoindolin nitrona.

En ^1H RMN se observa un triplete en 0.48 ppm que integra para seis hidrógenos, los cuales corresponden a los dos metilos. Los metilenos de nuevo se observan como dos multipletes en 1.95 y 2.14 ppm donde

cada uno de ellos integra para dos hidrógenos; al igual que la lactona también son diasterotópicos. Los hidrógenos aromáticos se dividen en dos multipletes en 7.18 y 7.34 ppm, los cuales integran para un hidrógeno y tres hidrógenos respectivamente. En 7.78 ppm se observa un singulete que podría ser del hidrógeno unido al enlace C=N. (Espectro 30)

Se pudo corroborar que esta señal pertenecía al hidrógeno del enlace C=N, por el trabajo reportado por Fevig [47], en donde el sintetiza diferentes nitronas isoindolínicas y el hidrógeno unido al enlace C=N se reporta entre 7.6 y 7.8 ppm.

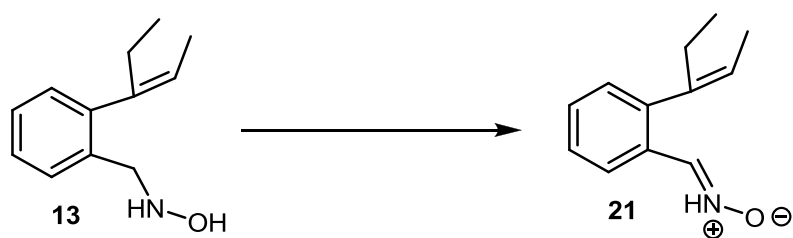


Espectro 31. Espectro de masas 1,1-dietilisoindolin nitrona.

En espectrometría de masas se observó el ion molecular en 189 m/z, el cual corresponde a la masa molecular de la nitrona. En 174 m/z se observa una pequeña señal, la cual indica que lo primero que se fragmenta de la molécula es el oxígeno. En 161 m/z se observa el pico base, el cual corresponde a la pérdida de un etilo. Y los fragmentos en 146, 128, 115 y 77 m/z corresponden a la fragmentación de la nitrona **20**. (Espectro 31)

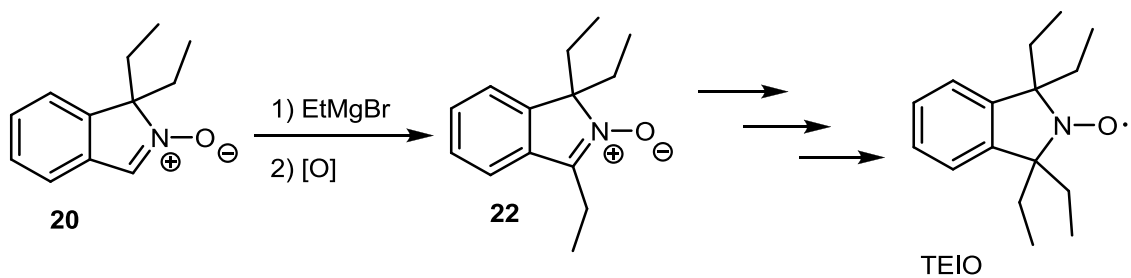
Al observar que la nitrona **20** si se había obtenido, se puede asegurar que la reacción de retro Cope se llevó acabo.

En cuanto a los demás subproductos, con el paso del tiempo se observó, por cromatografía en placa fina, que se descomponían en varios subproductos, por lo que no se logró su caracterización. Sus espectros de ^1H RMN mostraron tener aun las señales correspondientes al hidrógeno olefínico entre 5 y 6 ppm. Probablemente estos compuestos, son productos de descomposición de la nitrona **21** (Esquema 46) que se obtuvo probablemente de la hidroxilamina **13** que no logró ciclarse y que posteriormente se oxidó. La nitrona **21** es probablemente más sensible que la nitrona **20**, y pudo descomponerse fácilmente.



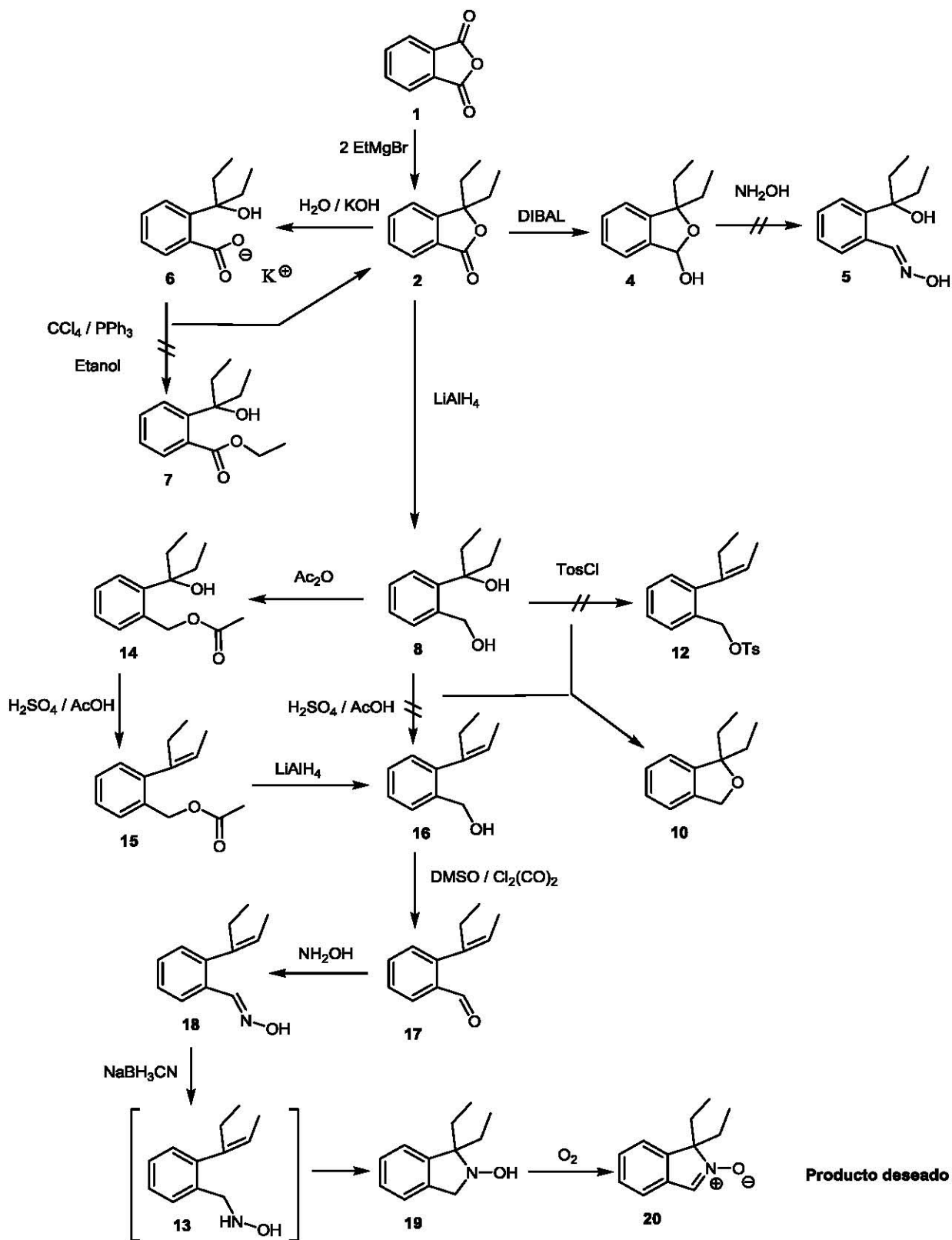
Esquema 46. Posible subproducto en la reacción de oxidación.

La nitrona **20**, servirá como base para la síntesis del nitróxido tetraetil isoindolínico (TEIO). Una vez conocida la ruta de síntesis, se optimizarán los rendimientos. Para completar la síntesis del TEIO, se plantea adicionar secuencialmente dos grupos etilo mediante bromuro de etilmagnesio y posteriormente realizar la oxidación del producto obtenido después de la adición de cada etilo. (Esquema 47)



Esquema 47. Reacciones para obtener el TEIO.

4.6.1 Resumen esquemático del trabajo realizado.



5. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos utilizados se obtuvieron de Sigma-Aldrich. El éter etílico y el THF utilizados para las reacciones de Grignard se secaron con sodio metálico, usando benzofenona como indicador y destilando posteriormente el disolvente. El tolueno y el cloroformo utilizados se destilaron y se secaron sobre mallas moleculares. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fischer-Johns. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en un espectrómetro Variant Unity Inova 300 MHz. La espectroscopía de infrarrojo se realizó en un espectrómetro FTIR/FIR modelo: Spectrum 400 de Perkin-Elmer, el análisis se realizó utilizando la técnica de reflectancia (ATR). La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas-gases Thermo-Electron, modelo: Trace GC Ultra.

El anhídrido ftálico se purificó pulverizándolo, disolviéndolo en cloroformo y filtrándolo para eliminar el ácido ftálico presente. Posteriormente se evaporó el disolvente en un evaporador rotatorio a presión reducida, obteniéndose así el anhídrido ftálico puro, el cual tiene un punto de fusión 129-131 °C.

5.1 Síntesis de la 1,1-dietilftalida (Lactona del ácido 2-(1-etil-propil)benzoico). (Lactona 2)

En un matraz de bola de dos bocas de 250 ml, provisto de un refrigerante en posición de reflujo y un embudo de adición, bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocaron 1.64 g (67.52 mmol) de virutas de magnesio y una pequeña cantidad de yodo. Con una jeringa de vidrio se adicionó 10 ml de éter etílico anhidro al matraz de bola y 40 ml en el embudo de adición. Posteriormente, se adicionaron 5 ml (67.52 mmol)

de bromuro de etilo en el embudo de adición. Con el fin de iniciar la reacción, se adicionaron en el matraz de bola tres gotas de bromuro de etilo bajo agitación. Una vez que la reacción se inició, se comenzó a adicionar lentamente la mezcla de éter etílico y bromuro de etilo contenido en el embudo de adición y la reacción se dejó en agitación por una hora.

En un matraz de bola de 100 ml se pesaron 5 g (33.76 mmol) de anhídrido ftálico y se adicionó THF anhidro hasta su completa disolución. Esta solución se adicionó gota a gota al matraz de reacción que contenía el bromuro de etilmagnesio, mediante una jeringa de vidrio de 30 ml. Una vez completa la adición, se dejó la mezcla de reacción en agitación por toda la noche.

Trascurrido el tiempo de reacción, se adicionó al matraz 50 ml de HCl al 5 % y se realizaron extracciones con éter etílico. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El compuesto se purificó utilizando cromatografía en columna y usando como mezcla de elución hexano/ acetato de etilo 90:10.

Sólido blanco cristalino. Rendimiento: 45 %. Punto de fusión 45-47 °C. IR (cm⁻¹): 3052, 2972, 1751, 1057, 757. ¹H RMN (ppm): 0.70 (t, 6H), 1.97-1.85 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 7.33 (dt, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.87 (dt, 1H). EM (m/z): 190 (M+, 5 %), 161 (100 %), 133 (57 %), 105 (43 %), 77 (44 %).

5.2 Ruta de síntesis 1

5.2.1 Síntesis del 3,3-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol. (Lactol 4)

En un matraz de bola de 100 ml, bajo una atmosfera de nitrógeno, se colocaron 0.40 g (2.10 mmol) de lactona disuelta en tolueno seco. El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo seco y acetona, para disminuir la temperatura a -78 °C. Con una jeringa de vidrio seca de 5 ml, se adicionó gota a gota 2.80 ml (4.21 mmol) de DIBAL 1.5 M y se dejó por una hora bajo agitación. Trascurrido el tiempo de reacción se adicionó gota a gota 20 ml de HCl al 5 %. Se realizaron extracciones con hexano, los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando como fase móvil hexano / acetato de etilo 80:20.

Líquido amarillo-verdoso. Rendimiento: 89.61 %. IR (cm⁻¹): 3391, 2967, 1462, 972, 752. ¹H RMN (ppm): 0.77 (t, 1H), 0.82 (t, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.41-7.26 (m, 3H). EM (m/z): 191 (M+, 100 %), 175 (20 %), 145 (80 %), 117 (50 %), 77 (30 %).

5.2.2 Experimento para la formación de la oxima 5 en el lactol 4.

En un matraz de bola de 100 ml se disolvió 0.51 g (2.69 mmol) de lactol **4** y 0.37 g (5.38 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 5 ml de piridina. La reacción se mantuvo en agitación por un tiempo de 2 horas. Una vez completado este tiempo, se adicionaron 20 ml de HCl al 5 %. EL compuesto se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido amarillo que con el paso del tiempo se descomponía en muchos subproductos, lo cual dificultó el poder aislar alguno de ellos para caracterizarlo. Además de que no se observó la presencia de materia prima.

5.3 Ruta de síntesis 2.

5.3.1 Síntesis del 2-(1-etil-1-hidroxiopropil) benzoato de potasio (carboxilato 6).

En un matraz de bola de 100 ml se pesaron 0.5 g (2.63 mmol) de lactona **2** y se agregaron 20 ml de agua. Se adicionó al matraz 0.22 g (3.92 mmol) de hidróxido de potasio y se agitó hasta su completa disolución. Se colocó un refrigerante y se calentó a reflujo por un tiempo de 4 horas. Una vez terminado el tiempo de calentamiento se realizó una destilación a presión reducida, con el fin de separar el agua y la lactona que no reaccionó, quedando solo el carboxilato **6** en el matraz de reacción.

Polvo blanco. Rendimiento 87.39 %. IR (cm^{-1}): 3247, 2967, 1550, 1394, 754. ^1H RMN (ppm): 0.68 (t, 3H), 1.79-1.71 (m, 4 H), 2.75 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.57-7.55 (m, 1H).

5.3.2 Experimento para la esterificación del carboxilato 6 con PPh_3 / CCl_4 .

En un matraz de 100 ml provisto de un refrigerante en posición de reflujo, se mezclaron 0.086 g (0.49 mmol) de carboxilato **6**, 0.14 g (0.54 mmol) de trifenilfosfina, 0.11 ml (1.19 mmol) de tetracloruro de carbono en 20 ml de etanol y se calentó la mezcla hasta una temperatura de 60 °C por dos horas. Una vez completado este tiempo, el disolvente y el exceso de CCl_4 se evaporaron en un evaporador rotatorio. Posteriormente se adicionó 20 ml de hexano y el sólido que precipitó se filtró. Finalmente se evaporó el hexano de la disolución. Se obtuvo un sólido amarillo que resulto ser la lactona **2**. Como

subproducto se filtró un sólido blanco que se caracterizó como óxido de trifenilfosfina.

5.3.3 Experimento para la esterificación del carboxilato **6 con cloruro de bencilo en DMSO.**

En un matraz de bola de 100 ml provisto de un refrigerante en posición de reflujo, se disolvieron 0.21 g (1.21 mmol) de carboxilato **6** en 15 ml de DMSO y se calentó hasta observar su completa disolución. La mezcla de reacción se dejó enfriar y posteriormente se añadieron 0.6 ml (5.68 mmol) de cloruro de bencilo, dejando bajo agitación por 20 horas a temperatura ambiente. Una vez completado el tiempo de reacción, se agregó 20 ml de agua y se realizaron extracciones con éter etílico. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. Después de una noche de reacción no se observó cambio alguno y al separar la reacción se recuperó el carboxilato **6**.

5.4 Ruta de síntesis 3.

5.4.1 Síntesis del 3-(2-(hidroximetil)fenil)pentan-3-ol. (Diol **8)**

En un matraz de bola de 100 ml se pesó 0.79 g (21.05 mmol) de hidruro de litio y aluminio y se tapó rápidamente. El matraz se mantuvo aislado de la humedad del aire bajo una atmósfera de nitrógeno. Utilizando una jeringa de vidrio de 5 ml se adicionó 5 ml de THF anhidro al matraz de reacción y se inició la agitación. En otro matraz de bola de 50 ml se disolvieron 4 g (21.05 mmol) de la lactona **2** con 10 ml de THF anhidro. La lactona **2** se adicionó al matraz de reacción mediante una jeringa de vidrio de 5 ml. La adición fue gota a gota, con agitación

constante y colocando una bañó de hielo en el matraz de reacción para evitar un aumento brusco de la temperatura. Una vez terminada la adición, se retiró el bañó de hielo y se dejó en agitación por una hora a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el matraz de reacción se colocó en un bañó de hielo y se adicionó gota a gota 25 ml de HCl al 5 % dejándose en agitación por 10 minutos. Se realizaron extracciones con hexano, los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El producto puro se obtuvo por recristalización de hexano.

Sólido cristalino blanco. Rendimiento: 98 %. Punto de fusión 54-55 °C. IR (cm⁻¹): 3417, 3321, 2962, 1459, 1004, 754, 620. ¹H RMN (ppm): 0.79 (t, 6H), 1.86-1.74 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.29-7.11 (m, 4H). EM (m/z): 165 (M+, 19 %), 147 (100 %), 119 (38 %), 91 (38 %), 77 (24 %).

5.4.2 Experimento de deshidratación del diol 8 con H₂SO₄/ácido acético. Obtención del 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano. (Éter 10)

En un matraz de bola de 100 ml se pesaron 0.41 g (2.11 mmol) del diol **8** y se adicionaron 0.5 ml de una disolución al 20 % (v/v) de H₂SO₄ / ácido acético. La reacción se agitó por 30 segundos y se separó inmediatamente adicionando 40 ml de una mezcla de agua / éter 1:1. Posteriormente se neutralizó con Na₂CO₃ y se realizaron extracciones con éter. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El producto puro se obtuvo por cromatografía en columna, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano / acetato de etilo 70:30.

Líquido amarillo. Rendimiento: 86.1 %. IR (cm^{-1}): 3076, 2966, 1458, 1030, 751. ^1H RMN (ppm): 0.74 (t, 6H), 1.86-1.74 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 3H). EM (m/z): 147 (M^+ , 100 %), 119 (70 %), 91 (80 %).

5.4.3 Experimento para la deshidratación del diol **8 con florisil. Obtención del 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano. (Éter **10**)**

En un matraz de bola provisto de un refrigerante en posición de reflujo, se disolvieron 0.41 g (2.14 mmol) del diol **8** en 30 ml de tolueno seco. Al matraz de reacción se adicionaron 4 g de florisil y se calentó a reflujo por 3 horas. Una vez terminada la reacción la mezcla se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. Se evaporó el disolvente y finalmente el producto puro se obtuvo por cromatografía en columna, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano / acetato de etilo 70:30.

Líquido amarillo. Rendimiento: 78.03 %. El producto mostró ser el mismo dihidroisobenzofurano del apartado anterior. Se obtuvieron los mismos datos espectroscópicos del compuesto anterior.

5.5 Ruta de síntesis 4

5.5.1 Adición de cloruro de p-toluensulfonilo al diol **8. Obtención del 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano. (Éter **10**)**

El cloruro de p-toluensulfonilo se purificó mediante recristalización de hexano. El producto puro es un sólido cristalino de color blanco que tiene un punto de fusión de 134 °C.

En un matraz de bola de 100 ml se disolvieron 0.5 g (2.57 mmol) del diol **8** en 5 ml de piridina. Se adicionaron al matraz 0.98 g (5.15 mmol) de cloruro de p-toluensulfonilo. La reacción se dejó bajo agitación por una hora a temperatura ambiente. Una vez completado el tiempo de reacción se adicionó 20 ml de HCl al 5 % y se dejó en agitación por 10 minutos. Se realizaron extracciones con diclorometano, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El producto puro se obtuvo por cromatografía en columna, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano / acetato de etilo 80:20.

Se obtuvo el mismo líquido amarillo. Rendimiento: 91.2 %, con los mismos datos espectroscópicos del compuesto anterior.

5.5.2 Adición de anhídrido trifluoroacético al diol **8. Obtención del 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano. (Éter **10**)**

En un matraz de bola de 100 ml seco y provisto de una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 0.21 g (1.11 mmol) del diol **8** en 5 ml de piridina. El matraz de reacción se colocó en una baño de hielo y se adicionaron 0.3 ml (2.23 mmol) de anhídrido trifluoroacético gota a gota. Una vez terminada la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó una hora en agitación a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se adicionaron 30 ml de HCl al 5 % y se realizaron extracciones con hexano. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano / acetato de etilo 70:30.

Se obtuvo el mismo líquido amarillo. Rendimiento: 88.2 %. Mismos datos espectroscópicos del compuesto anterior.

5.6 Ruta de síntesis 5

5.6.1 Síntesis del acetato del alcohol 2-(1-hidroxi-1-etilpropil)bencílico. (Bencil acetato 14)

En un matraz de bola de 100 ml se disolvieron 0.37 g (1.95 mmol) del diol **8** y 2 ml (21.15 mmol) de anhídrido acético en 5 ml de piridina. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 hora. Se adicionaron 20 ml de HCl al 5% y se dejó en agitación por 10 minutos. Se realizaron extracciones con hexano, los extractos orgánicos se secaron Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El producto puro se obtuvo por cromatografía en columna, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano / acetato de etilo 70:30.

Líquido incoloro. Rendimiento: 97.94 %. IR (cm^{-1}): 3491, 2968, 1720, 1227, 1025, 755. ^1H RMN (ppm): 0.79 (t, 6H), 2.02-1.77 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.52 (s,1H), 5.49 (s,2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 1H). EM (m/z): 207 (M^+ , 20 %), 147 (100 %), 119 (70 %), 91 (80 %), 77 (50 %).

5.6.2 Síntesis del 2-(pent-2-en-3-il)bencil acetato (Olefina 15)

En un matraz de bola de 100 ml que contenía 0.39 g (1.68 mmol) del bencil acetato **14**, se adicionó 0.5 ml de una mezcla al 20 % (v/v) de H_2SO_4 / AcOH y se agitó por 30 segundos a temperatura ambiente. Inmediatamente la reacción se separó vertiendo en una mezcla de agua

/éter 1:1 y posteriormente se neutralizó con Na_2CO_3 . Una vez neutralizada, se realizaron extracciones con éter, los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando como fase móvil una mezcla de hexano / acetato de etilo 90:10.

Líquido amarillo. Rendimiento: 71.24 %. IR (cm^{-1}): 2963, 1742, 1630, 1226, 1022, 760. ^1H RMN (ppm): 0.89 (t, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.36 (dt, 3H), 1.77 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.37 (c, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.32 (c, 1H), 5.59 (ct, 1H), 7.42-7.09 (m, 8H). EM (m/z): 218 (M^+ , 5 %), 161 (70 %), 143 (100 %), 129 (60 %), 91 (50 %), 77 (45 %).

5.6.3 Síntesis del 2-(1-etil-1-propenil)-fenil-1-metanol (Alcohol 16)

En un matraz de bola de 100 ml, bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.07 g (1.89 mmol) de LiAlH_4 y se le adicionaron 5 ml de THF anhidro. En otro matraz de bola de 100 ml, también bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0.41 g (1.89 mmol) de la olefina **15** en THF anhidro. La adición de la olefina al matraz que contenía el LiAlH_4 , se realizó mediante una jeringa de vidrio seca. La adición se realizó gota a gota y bajo agitación constante por una hora. Transcurrido este tiempo, se adicionó 20 ml de HCl a 5 % y se realizaron extracciones con hexano. El producto se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El compuesto se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano / acetato de etilo 80:20.

Líquido incoloro. Rendimiento: 79.75 %. IR (cm^{-1}): 3322, 3062, 2964, 1446, 1030, 758. ^1H RMN (ppm): 0.89 (t, 3H), 0.98 (t, 3H), 1.38-1.26

(m, 3H), 1.76 (d, 3H), 2,34-2.23 (m, 2H), 2.42- 2.37 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.36- 5.29 (m, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 7.45-7.42 (m, 2H). EM (m/z): 176 (M+, 5 %), 158 (33 %), 143 (81 %), 129 (100 %), 115 (43 %), 91 (46 %), 77 (32 %).

5.6.4 Síntesis del 2-(1-etil-1-propenil)-benzaldehído. (Aldehído 17)

El DMSO se secó con hidruro de calcio por toda la noche y se destiló a 45 °C a una presión de 5 mm Hg. El diclorometano se secó sobre mallas moleculares.

En un matraz de tres bocas de 100 ml, provisto de un embudo de adición y bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 20 ml de diclorometano anhidro y 2.44 ml (4.89 mmol) de cloruro de oxalilo. El matraz se colocó sobre un baño de hielo seco y acetona. En el embudo de adición se colocó una mezcla de DMSO 0.69 ml (9.78 mmol) en diclorometano anhidro y se agregó lentamente al matraz. Después de 5 minutos, 0.77 g (4.40 mmol) de alcohol **16** se disolvió en diclorometano anhidro y se adicionó mediante el embudo de adición dejándose en agitación la mezcla por 15 minutos. Posteriormente 3 ml (22.01 mmol) de trietilamina disuelta en diclorometano anhidro se adicionó por el embudo de adición y se dejó en agitación por 5 minutos. Una vez terminado este tiempo, el baño de hielo seco se retiró y se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó agua y 20 ml de HCl al 5 %. El producto se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de elución hexano / acetato de etilo 80:20.

Líquido incoloro. Rendimiento: 90.56 %. IR (cm^{-1}): 2966, 2933, 2745, 1690, 1596, 762. ^1H RMN (ppm): 0.94 (t, 3H), 1.02 (t, 3H), 1.38 (dt, 3H), 1.85 (d, 3H), 2.38-2.35 (m, 2H), 2.53 (c, 2H), 5.32 (c, 1H), 5.78 (ct, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.78-7.59 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 10.08 (s, 1H), 10.12 (s, 1H). EM (m/z): 174 (M^+ , 15%), (159, 100%), 145 (90%), 131 (40 %), 115 (90 %), 91 (50 %).

5.6.5 Síntesis de la 2-(2-(1-etil-1-propenil)-benzaloxima. (Oxima 18)

En un matraz de bola de 100 ml se agrega una mezcla de 0.91 g (13.21 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 1.36 ml (16.96 mmol) de piridina en metanol a 0.59 g (3.39 mmol) de aldehído **17**. La reacción se dejó en agitación por 2 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó y se adicionaron 20 ml de HCl al 5 %. El producto se extrajo con diclorometano, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El producto se purificó en cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano / acetato de etilo 90:10.

Sólido amarillo. Punto de fusión: 36-38 °C. Rendimiento: 80.83 %. IR (cm^{-1}): 3295, 3060, 2965, 1596, 1445, 949, 756. ^1H RMN (ppm): 0.89 (t, 3H), 0.97 (t, 3H), 1.36 (dt, 3H), 1.80 (d, 3H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.45-2.37 (c, 2H), 5.33 (c, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.06-7.37 (m, 6H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.01 (s, 2H). EM (m/z):

5.6.6 Síntesis de la 1,1-dietilisoindolinhidroxilamina. (Hidroxilamina 19)

En un matraz de bola de 100 ml, bajo una atmosfera de nitrógeno, se disolvieron 0.51 g (2.74 mmol) de la oxima **18** en 30 ml de metanol. A esta mezcla se adicionaron 3 gotas de anaranjado de metilo. El matraz se colocó sobre un baño de hielo y se adicionó 0.51 g (8.22 mmol) de NaBH_3CN . El pH se ajustó a un valor de 3-4, con una disolución de HCl 2N en metanol, hasta que un color rosa permaneciera en la mezcla de reacción. La reacción se mantuvo en agitación por una hora a temperatura ambiente. Una vez terminado este tiempo, la reacción se neutralizó con una disolución de NaOH 1M. El producto orgánico se extrajo con CHCl_3 , la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente.

El producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

5.6.7 Síntesis de la 1,1-dietilisoindolin nitrona. (Nitrona 20)

En un matraz kitasato de 150 ml provisto de un tapón mono horadado con una pipeta Pasteur llena de CaCl_2 , se pesaron 0.03 g (0.17 mmol) de acetato de cobre y se adicionó la hidroxilamina **19** disuelta en 20 ml de metanol. A esta mezcla se adicionó 5 ml de NH_4OH y el matraz se conectó al vacío con el fin de iniciar el burbujeo de aire en la mezcla de reacción. El burbujeo se mantuvo por 90 minutos hasta que la disolución permaneció de color azul. Pasado este tiempo, se evaporó el disolvente y posteriormente se le adicionó 30 ml de una disolución saturada de NaHCO_3 . Se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El producto se purificó en cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo / hexano 90:10 y acetato de etilo / metanol 90:10.

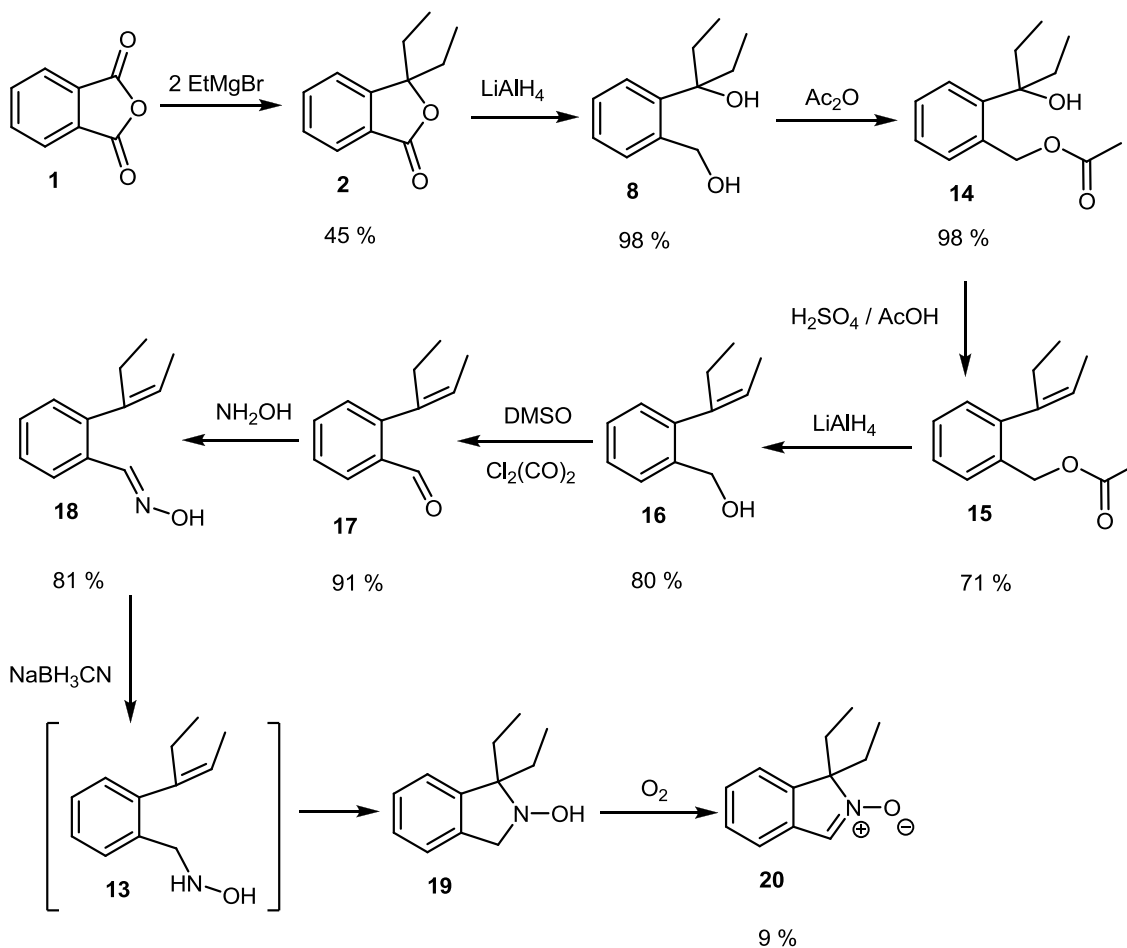
Sólido amarillo oscuro. Rendimiento: 9.06 % Punto de fusión 50-54 °C. IR (cm⁻¹): 3417, 2969, 1699, 1527, 1460, 1372, 1224, 643. ¹H RMN (ppm): 0.48 (t, 6H), 2.04-1.88 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.78 (s, 1H). EM (m/z): 189 (M+, 45%), 174 (5 %), 161 (100 %), 146 (40 %), 128 (15 %), 115 (35 %), 77 (10 %).

6. CONCLUSIONES

Se evaluaron cinco rutas de síntesis para la obtención de la 1,1-dietilisoindolin nitrona. Se llegó a las siguientes conclusiones:

- La adición de dos equivalentes de bromuro de etilmagnesio al anhídrido ftálico produce la lactona **2** del ácido 2-(1-hidroxi-1-etilpropil) benzoico en rendimientos de 45 %, siendo este el rendimiento que mejor se obtuvo para la síntesis de este compuesto.
- La reducción de la lactona **2** con DIBAL produce el hemiacetal del benzaldehído sustituido (lactol **4**).
- No se pudo concretar la formación de la oxima del benzaldehído hemiacetalizado, (lactol **4**) a pesar de que se usaron diferentes condiciones para la obtención de la oxima.
- La hidrólisis de la lactona **2** con hidróxido de potasio forma el carboxilato **6**.
- Al tratar de esterificar el carboxilato **6** usando trifenilfosfina y tetracloruro de carbono se obtiene de nuevo la lactona **2**, pues en las condiciones de la reacción el carboxilato reacciona con el alcohol terciario intramolecularmente.
- Cuando se trató de esterificar el carboxilato **6** con bromuro de bencilo no se observó reacción alguna,
- La reducción de la lactona **2** con hidruro de litio y aluminio produjo el compuesto con el alcohol terciario y el alcohol bencílico (diol **8**).
- Cuando se intentó hacer la eliminación del alcohol terciario del diol **8** en medio ácido, el alcohol bencílico se adicionó al carbocatión generado con el medio ácido en la eliminación y se formó el éter cíclico **10**.

- El éter **10** se obtuvo de nuevo al intentar formar el tosilato en el alcohol bencílico y el alcohol terciario del diol **8**; esto se debió a que solo el alcohol bencílico reaccionó y el terciario no por estar impedido estéricamente, siendo este último el que reaccionó como nucleófilo ante el tosilato bencílico formado.
- Sabiendo que solo el alcohol bencílico del diol **8** reaccionaba por no estar impedido estéricamente, se logró obtener el bencil acetato **14**, usando anhídrido acético como reactivo en medio básico.
- Del bencil acetato **14** se pudo obtener la olefina **15** como una mezcla de isómeros *E* y *Z*, usando una mezcla de ácido acético /H₂SO₄ (80:20).
- El alcohol bencílico de la olefina **15** se pudo desproteger sin que el doble enlace reaccionara, usando LiAlH₄, obteniéndose el alcohol **16**.
- Se logró obtener el aldehído **17**, a partir del alcohol **16** en buenos rendimientos, usando el método de Swern.
- El aldehído **17** se convirtió en la oxima **18**, en un buen rendimiento.
- La reducción del doble enlace C=N de la oxima **18** y su oxidación "in situ" con aire usando Cu(AcO)₂ como catalizador, produjo la nitrona **20** en bajos rendimientos.
- En base a la obtención de la nitrona **20**, se puede asegurar que la reacción de retro Cope se llevó a cabo.
- La ruta de síntesis que finalmente se siguió para obtener el producto deseado, la 1,1-dietilisoindolin nitrona, fue la siguiente:



- La optimización de esta nueva ruta sintética permitirá tener esta nitrona en cantidad suficiente para sintetizar nitróxidos isoindolínicos a partir de anhídrido ftálico a través de la reacción de retro Cope.

- Se logró caracterizar todos los compuestos sintetizados a lo largo de este trabajo por espectroscopia de IR y de ^1H RMN. Los compuestos también se caracterizaron por espectrometría de masas, excepto la oxima **18**, la cual se descompone durante su análisis por esta técnica.

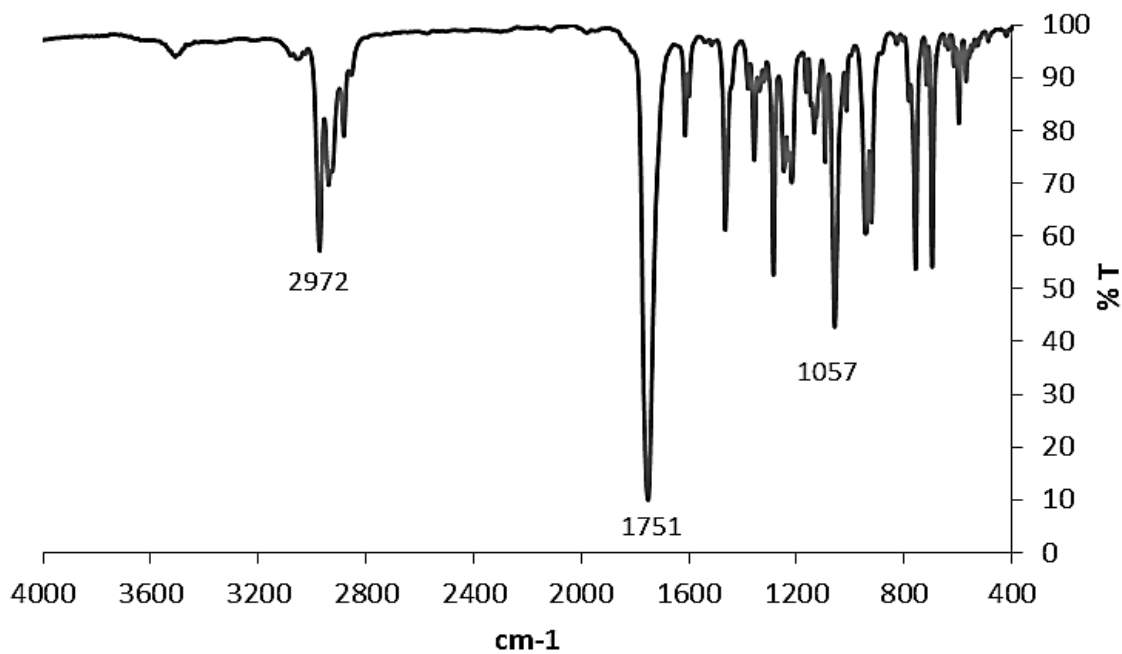
7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] G. Likhtenshtein, J. Yamauchi, S. Nakatsui, R. Tamura, *Nitroxides*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- [2] Z. F. Guo, D. Cascio, K. Hideg, W. L. Hubbell, *Protein Sci.* 2008, *17*, 228.
- [3] A. Lam, D. Pattison, Bottle, *Chem. Res. Toxicol* 2008, *21*, 2111.
- [4] J. J. Li, C. Limberakis, D. Pflum, *Modern Organic Synthesis in the Laboratory*; Oxford University Press: Oxford, 2007, 66–67.
- [5] A. Nabifar, N. McManus, M. Lona, A. Penlidis, *Chem. Eng. Sci.* 2009, *64*, 304.
- [6] R. Cuatepotzo, Nitróxidos de tipo azobutano. Síntesis, relaciones estructura reactividad y efectos sobre el control de polimerización “viviente” por radicales libres. Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, 2005.
- [7] E. Rizzardo, D. Solomon, U.S. Pat. 4,581,429 1986.
- [8] E. Rizzardo, D. Solomon, *Aust. J. Chem.* 2012, *65*, 945-969.
- [9] Y. K. Chong, G. Moad, E. Rizzardo, H. Thang, *Macromolecules* 1999, *32*, 6895-6903.
- [10] A. Damien, S. Bottle, A. Micallef, *Chem. Commun* 1998, 1907-1908.
- [11] D. Gillies, L. Sutcliffe, X. Wu, P. Belton, *Food Chem.* 1996, *55*, 349.
- [12] A. Reid, E. Bottle, S. Micallef, *Chem. Commun* 1998, 1907-1908.
- [13] K. József, J. K. Hideg, *SYNTHESIS* 2009, *15*, 2591–2595.

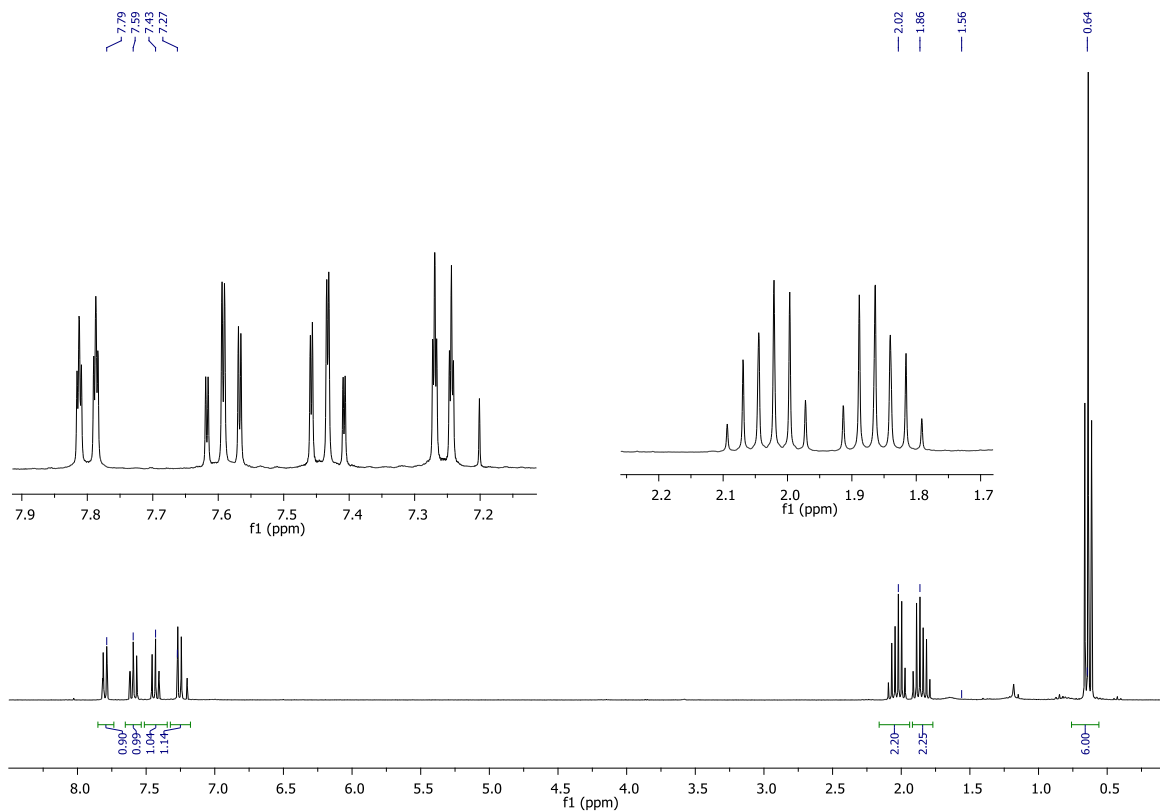
- [14] T. Kálai, M. Balog, K. Hideg, *Synthesis* 1999, 973.
- [15] P. G. Griffiths, E. Rizzardo, G. Moad, *Aust. J. Chem.* 1983, 36, 397.
- [16] S. C. Kin, Z. L. Xin, Y. L. Siu, *Organometallics* 2010, 29, 2850–2856.
- [17] P. G. Grffiths, E. Rizzardo, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1309.
- [18] M. Caldararo, R. Po, M. Ricci, *WO2004078720*, 2004.
- [19] H. Gold, M. Larhed, P. Nilsson, *Synlett* 2005, 1596.
- [20] T. Vidal, A. Petit, *Tetrahedron* 2000, 56, 5473.
- [21] R. Hekmatshoar, M. M. Heravi, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 2004, 179, 1611-1614.
- [22] R. Foitzik, S. Bottle, *Aust. J. Chem.* 2008, 61, 168-171.
- [23] B. Hatano, H. Sato, T. Ito, T. Ogata, *SYNLETT* 2007, 13, 2130-2132.
- [24] L. Mamlock, R. Wolffenstein, *Ber.* 1900, 33, 159.
- [25] E. Ciganek, M. Read Jr., C. Calabrese, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5795-5802.
- [26] A. C. Cope, E. R. Trumbull, *Org. React.* 1960, 11, 317.
- [27] A. Cope, N. J. Lebel, *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4656-4662.
- [28] N. J. Cooper, D. W. Knight, *Tetrahedron* 2004, 60, 243–269
- [29] H. O. House, D. T. Manning, D. G. Melillo, L. F. Lee, O. R. Haynes, Wilkes, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 855.
- [30] E. J. Ciganek, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5803.

- [31] W. Oppolzer, A. C. Spivey, C. G. Bochet, *J. Am. Chem.Soc.* 1994, 116, 3139.
- [32] W. Oppolzer, *Gazz. Chim. Ital.* 1995, 125, 207.
- [33] D. St. C. Black, J. E. Doyle, *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 2317.
- [34] E. J. Ciganek, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3007.
- [35] B. Alcaide, J. M. Alfonso, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5391.
- [36] I. Komaromi, J. M. Tronchet, *J. Phys. Chem.* 1997, 101, 3554.
- [37] E. Ciganek, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3007-3009.
- [38] M. C. Bagley, J. Tovey, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 351.
- [39] E. Ciganek, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5803.
- [40] D. Kining, *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 2597.
- [41] R. Muthyala, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4991-4993.
- [42] H. E. Hennis, L. R. Thompson, J. P. Long, *I&EC Product Research and Development* 1968, 7, 96-101.
- [43] E. W. Jr. Garbisch, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 4165.
- [44] R. Bible, N. Atwater, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 1336-1336.
- [45] D. Swern, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2480-2482.
- [46] D. Swern, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4148-4150.
- [47] T. Fevig, S. Bowen, D. Janowick, B. Jones, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4988-4996.

9. APÉNDICE

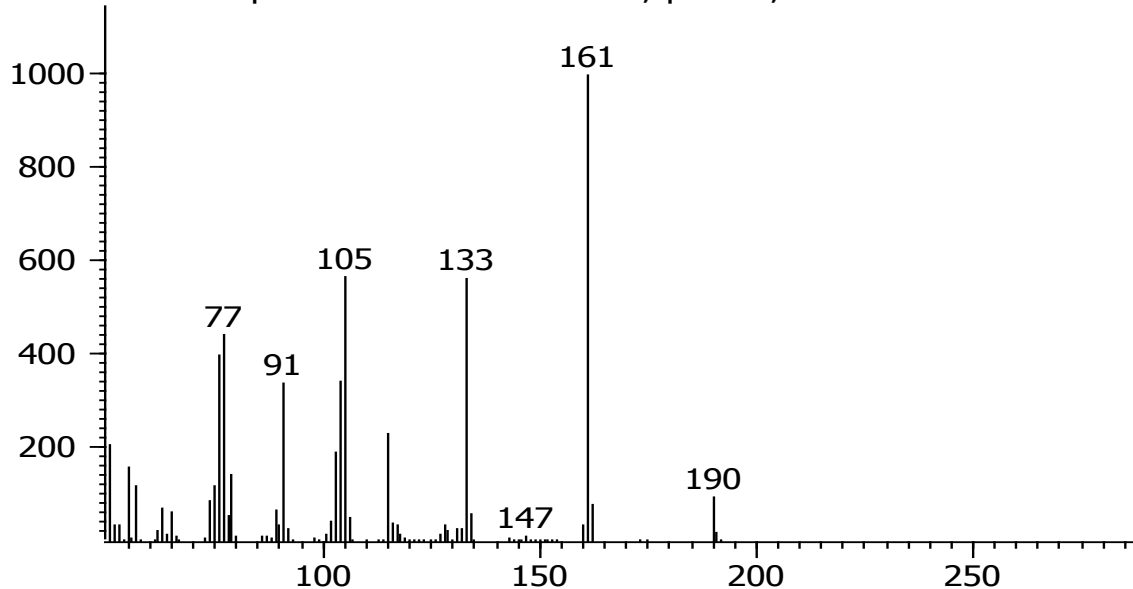


Espectro 1. IR 1,1-dietilftalida.

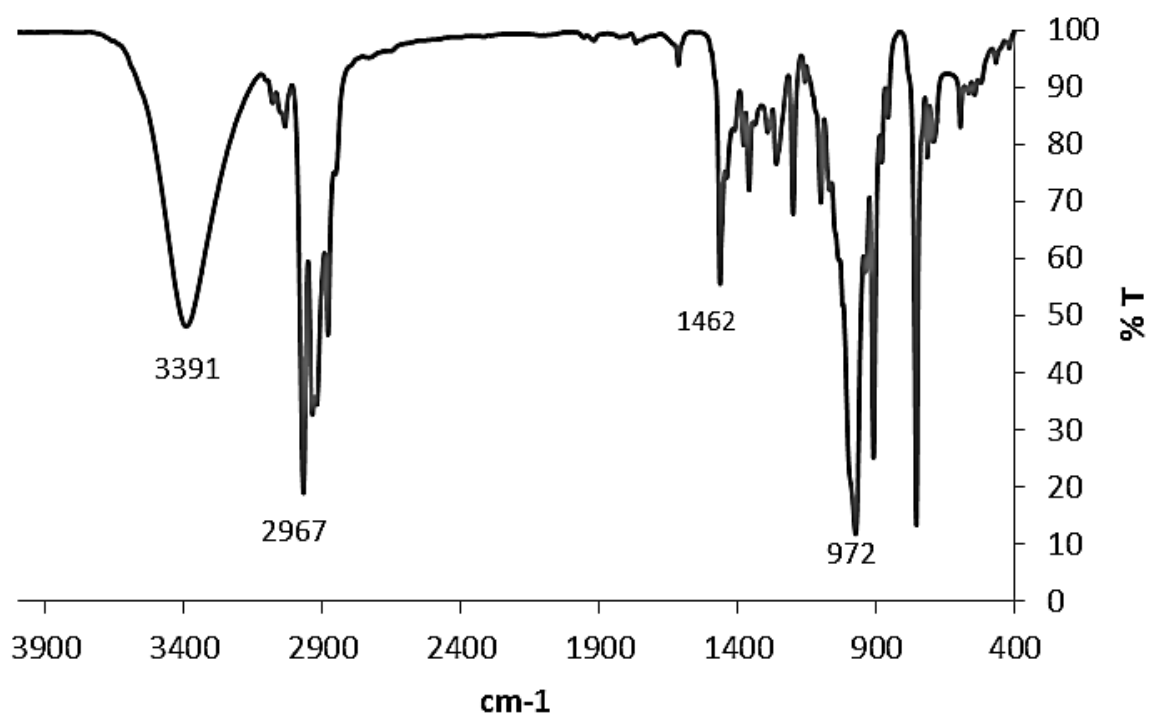


Espectro 2. ¹H RMN 1,1-dietilftalida.

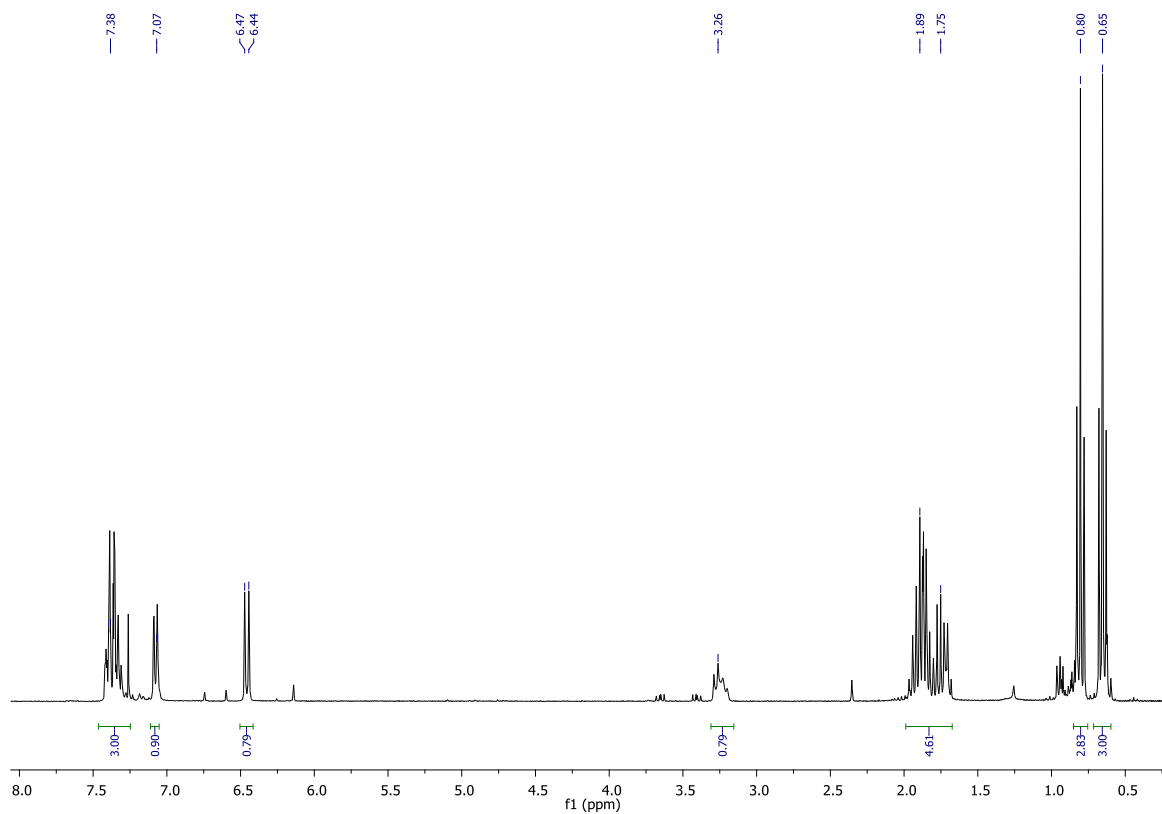
Peak True - sample "OT9623-LACHO-1:2", peak 3, at 247.062 s



Espectro 3. Espectro de masas 1,1-dietilftalida.

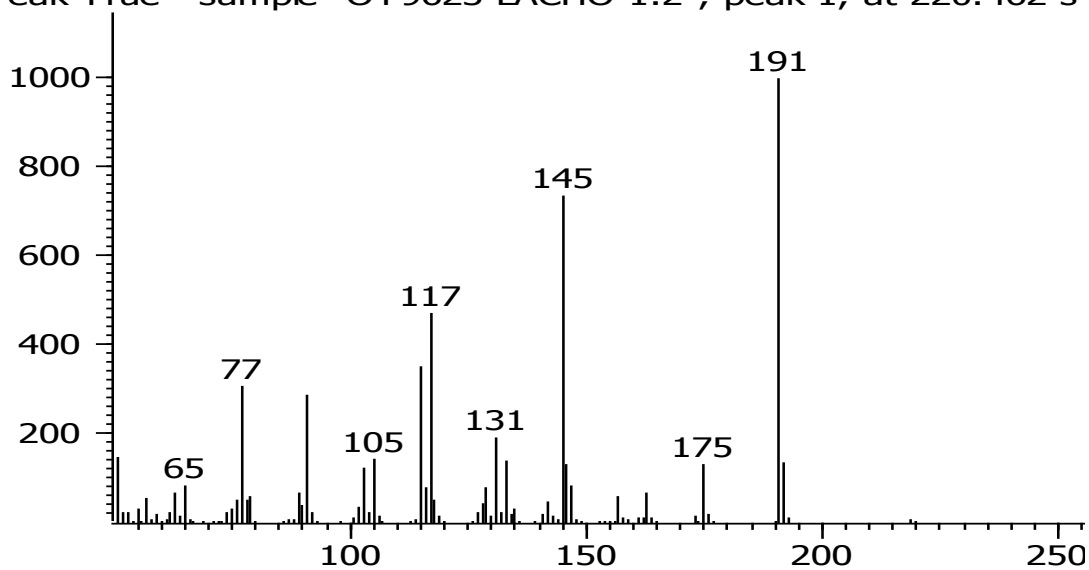


Espectro 4. IR 3,3-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol.

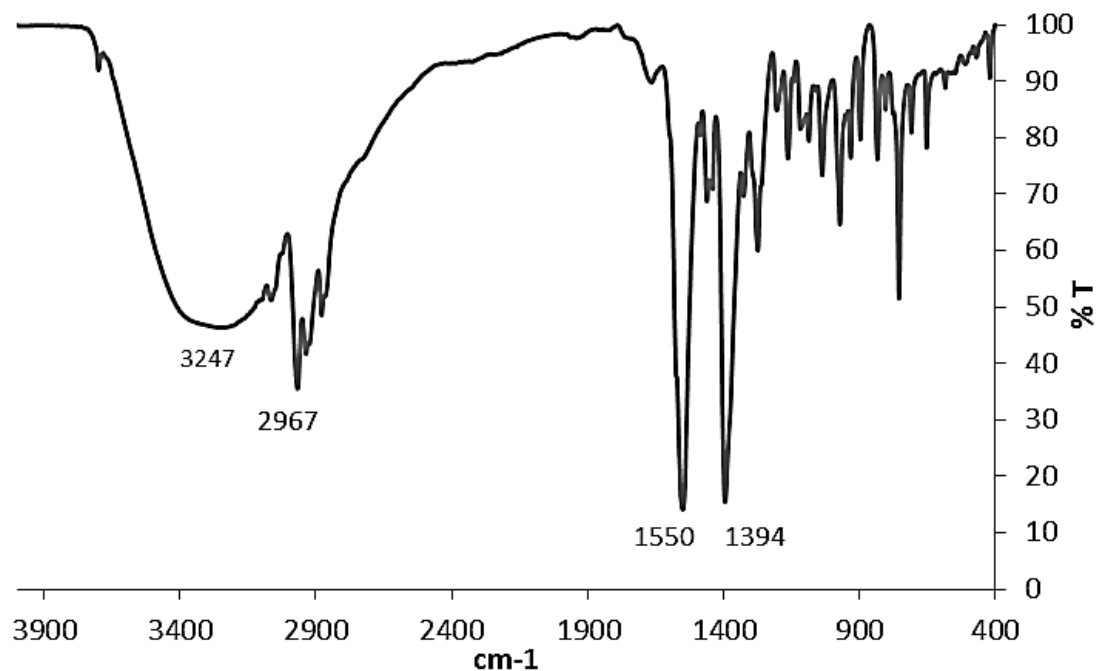


Espectro 5. ^1H RMN 3,3-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol.

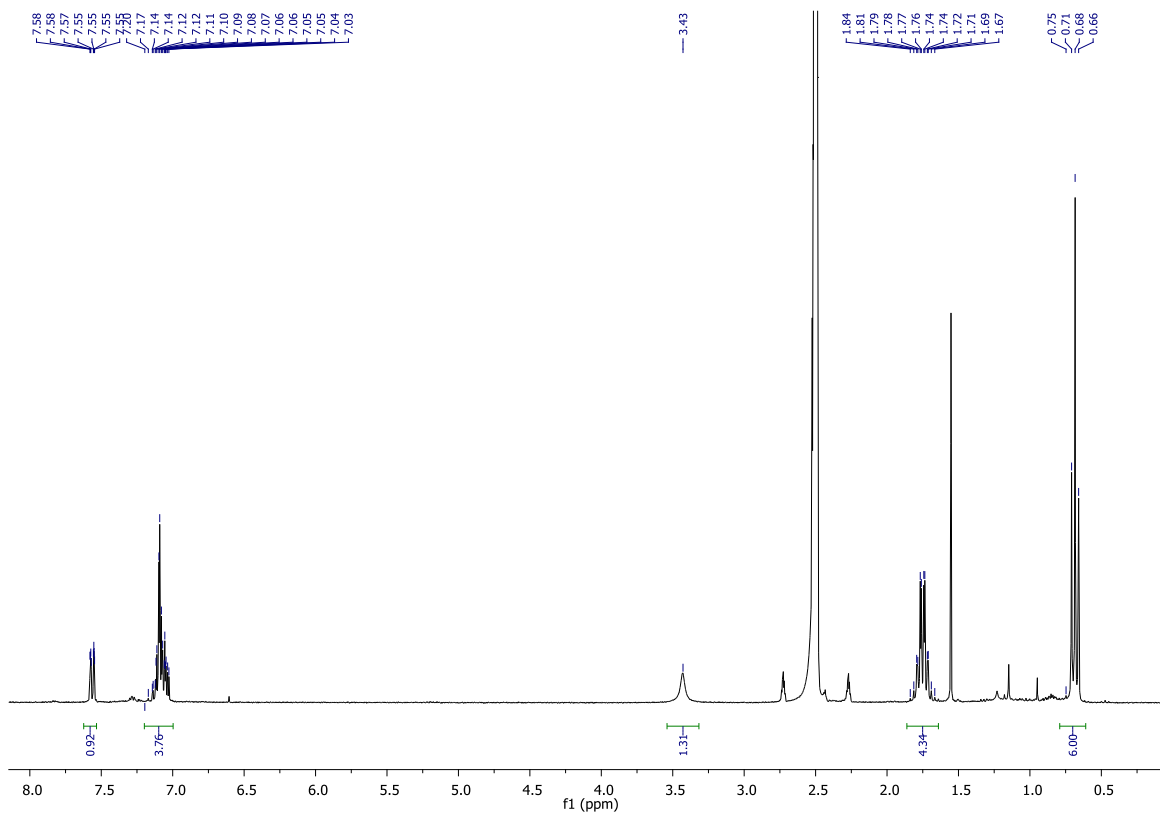
Peak True - sample "OT9623-LACHO-1:2", peak 1, at 220.462 s



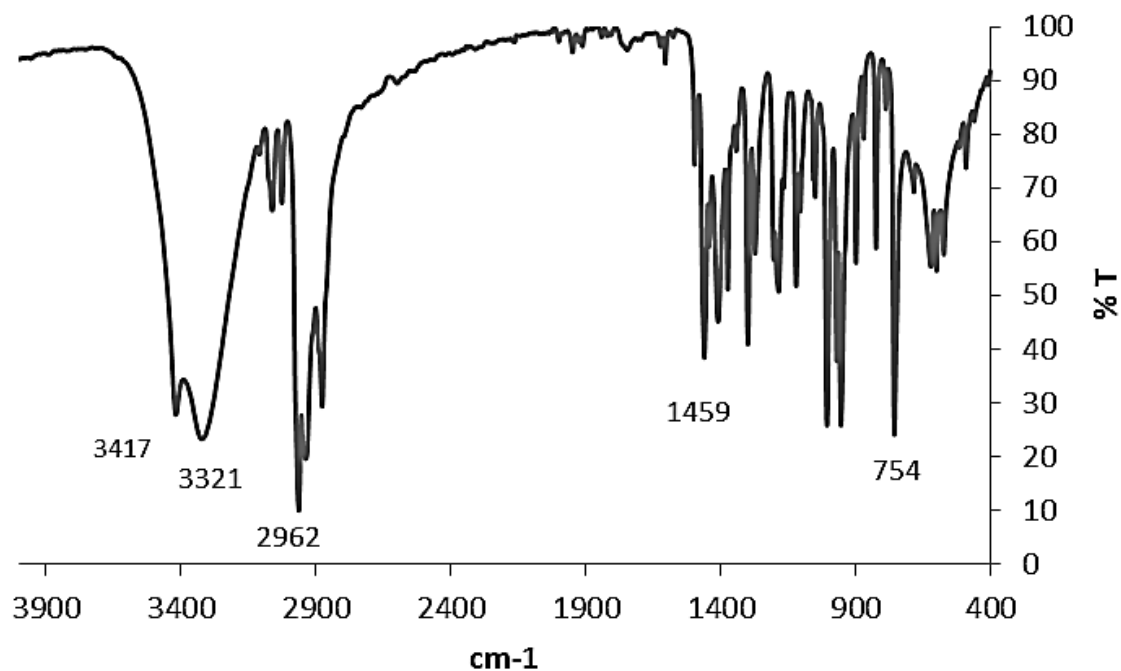
Espectro 6. Espectro de masas 3,3-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol.



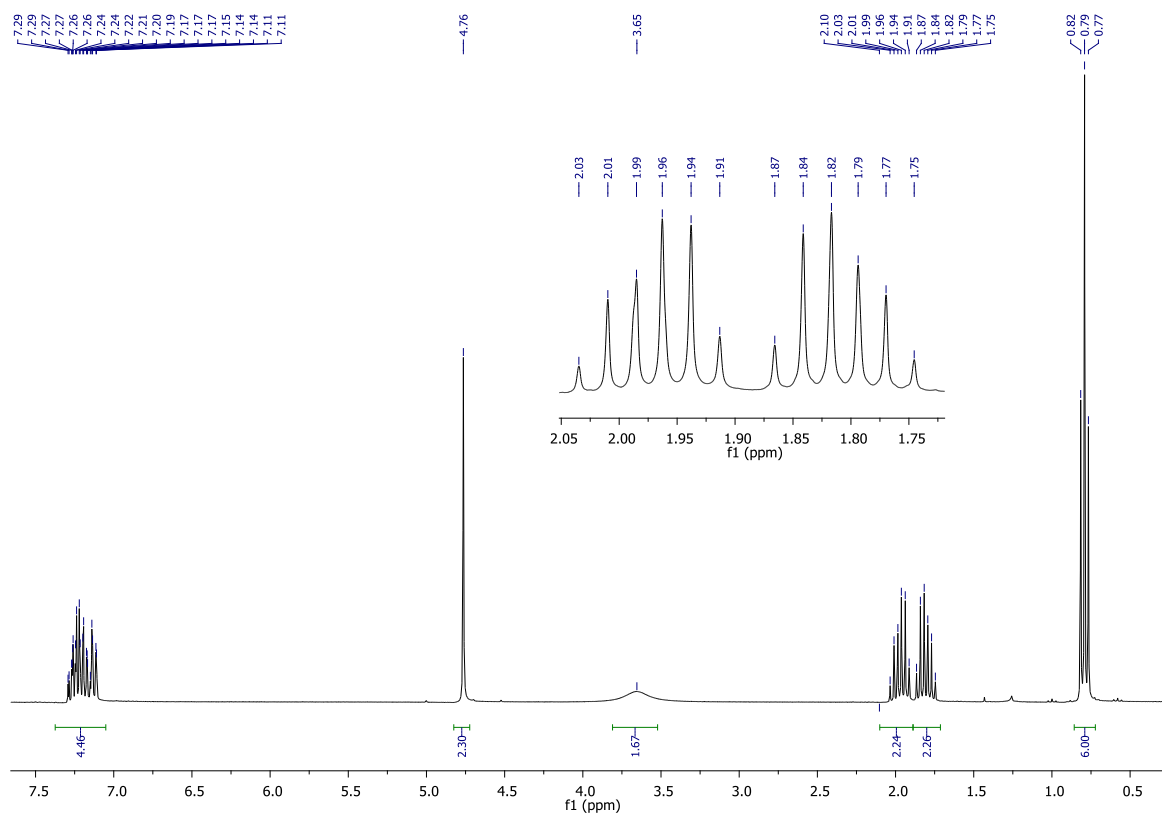
Espectro 7. IR 2-(3-hidroxpentan-3-il)benzoato de potasio.



Espectro 8. ¹H RMN 2-(3-hidroxpentan-3-il)benzoato de potasio.

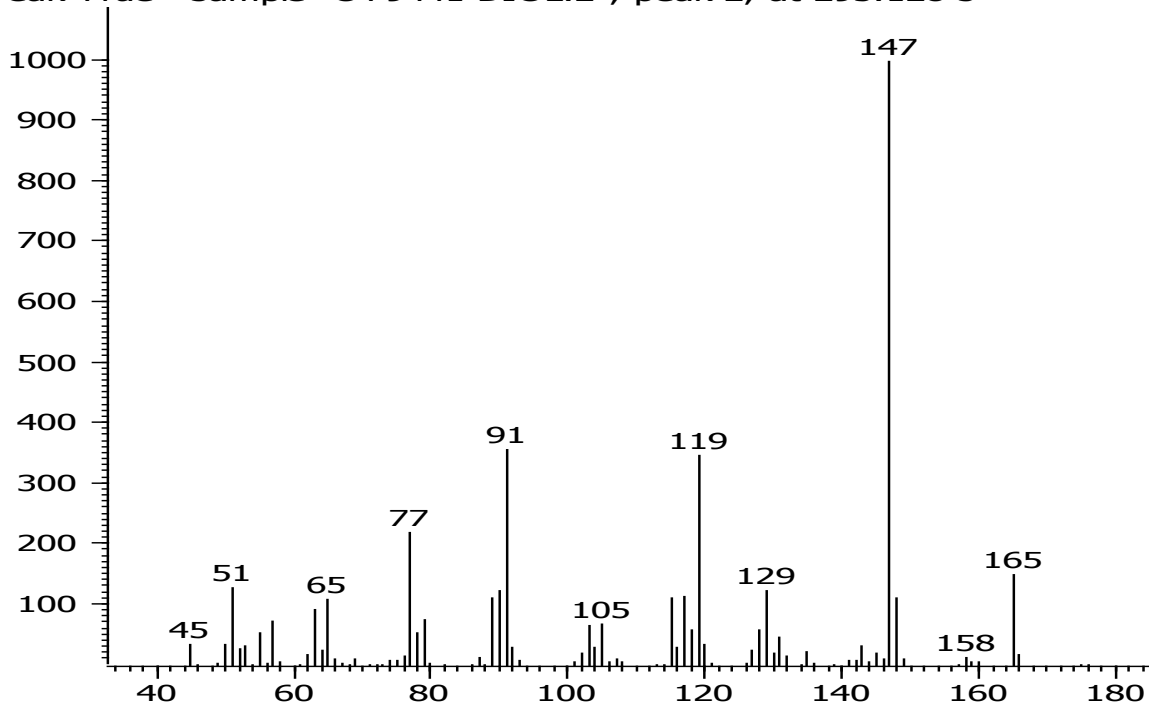


Espectro 9. IR 3-(2-(hidroximetil)fenil)pentan-3-ol.

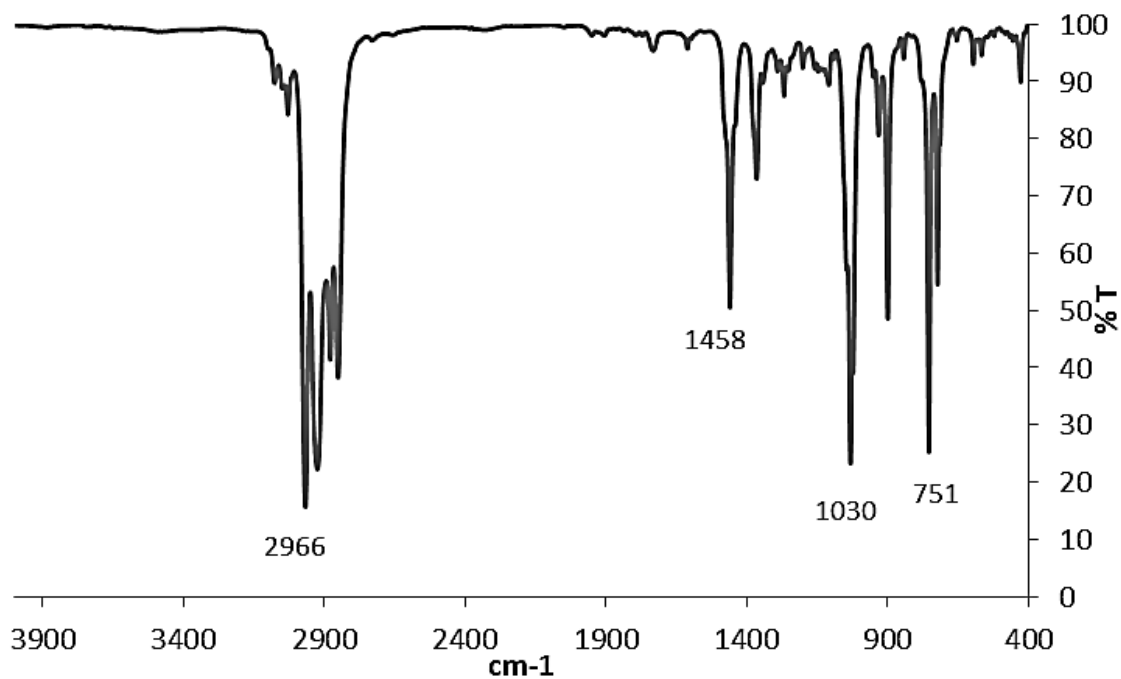


Espectro 10. ¹H RMN 3-(2-(hidroximetil)fenil)pentan-3-ol.

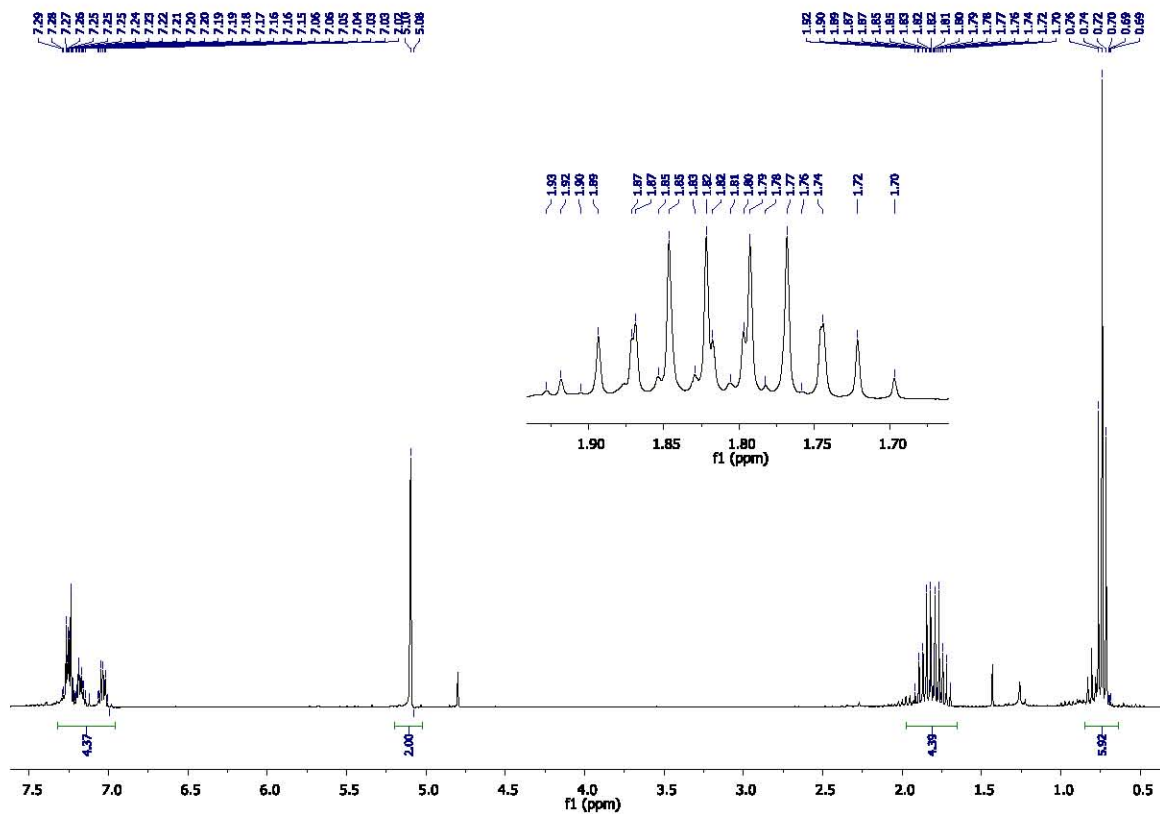
Peak True - sample "OT9441-DIOL:2", peak 2, at 295.128 s



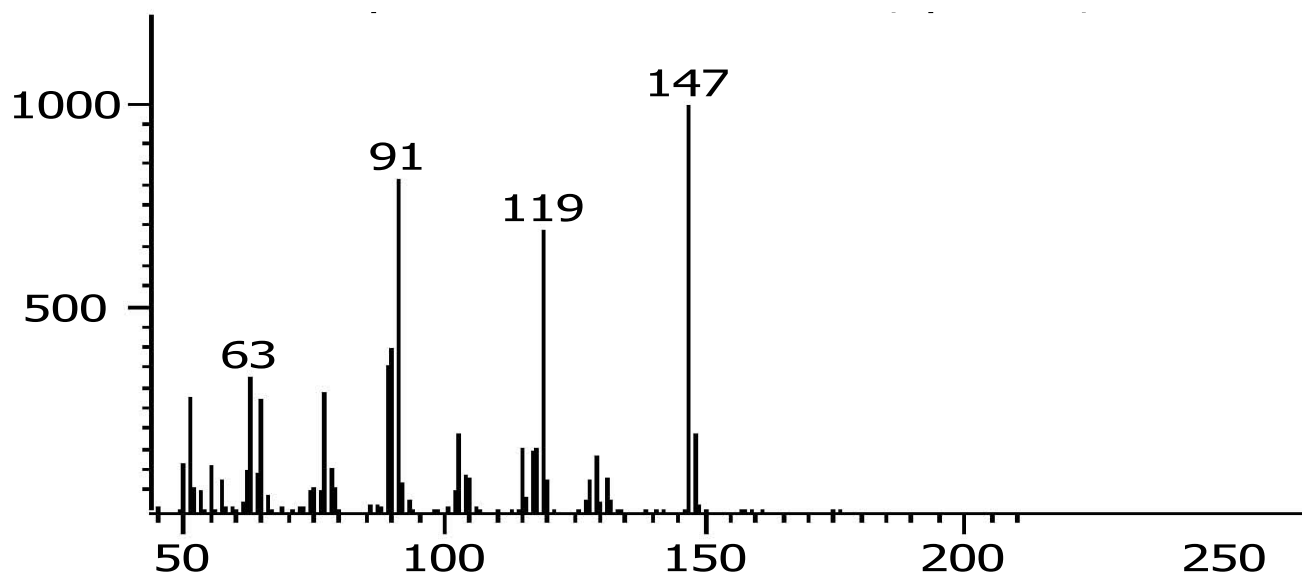
Espectro 11. Espectro de masas 3-(2-(hidroximetil)fenil)pentan-3-ol.



Espectro 12. IR 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano.

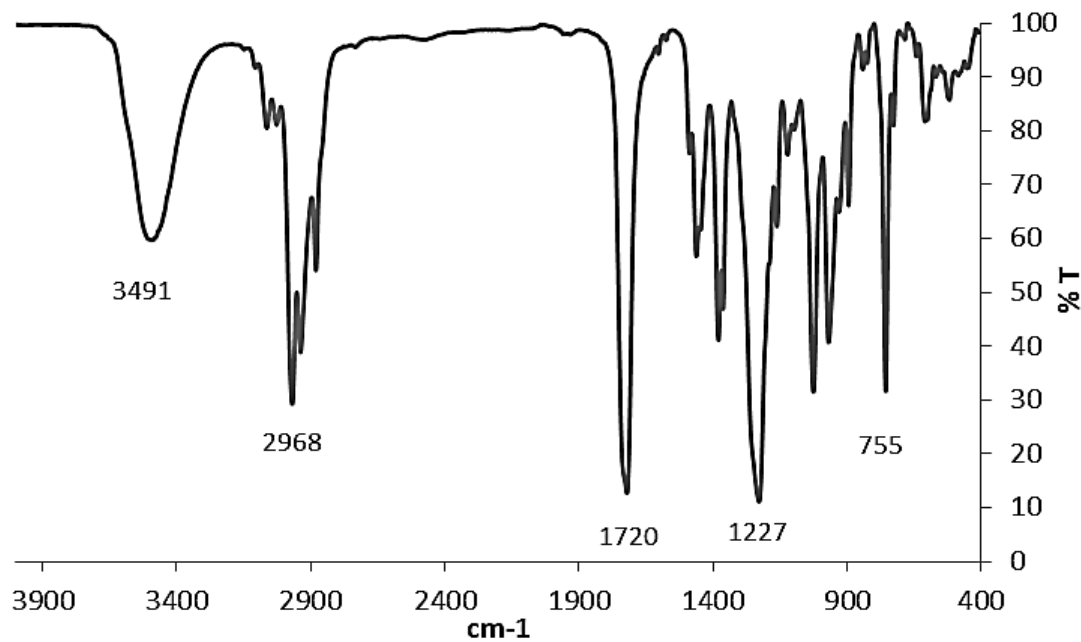


Espectro 13. ^1H RMN 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano.

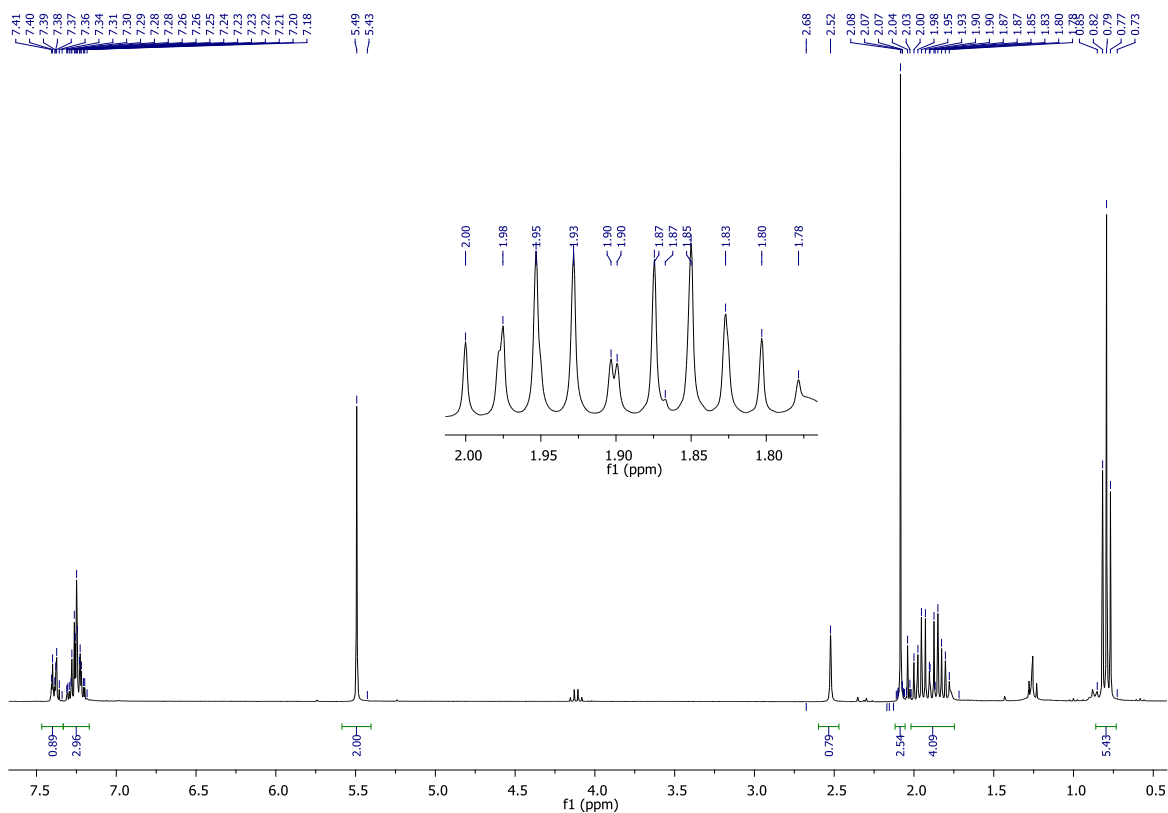


Peak True - sample "OT9539-TOS-1:1", peak 2, at 158.2

Espectro 14. Espectro de masas 1,1-dietil-1,3-dihidroisobenzofurano.

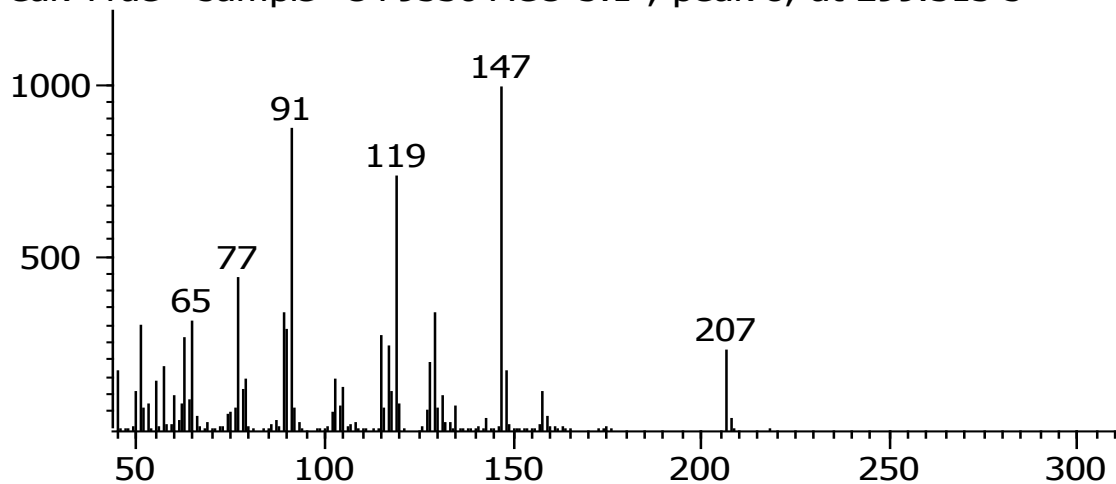


Espectro 15. IR 2-(3-hidroxi-pentan-3-il)bencil acetato.

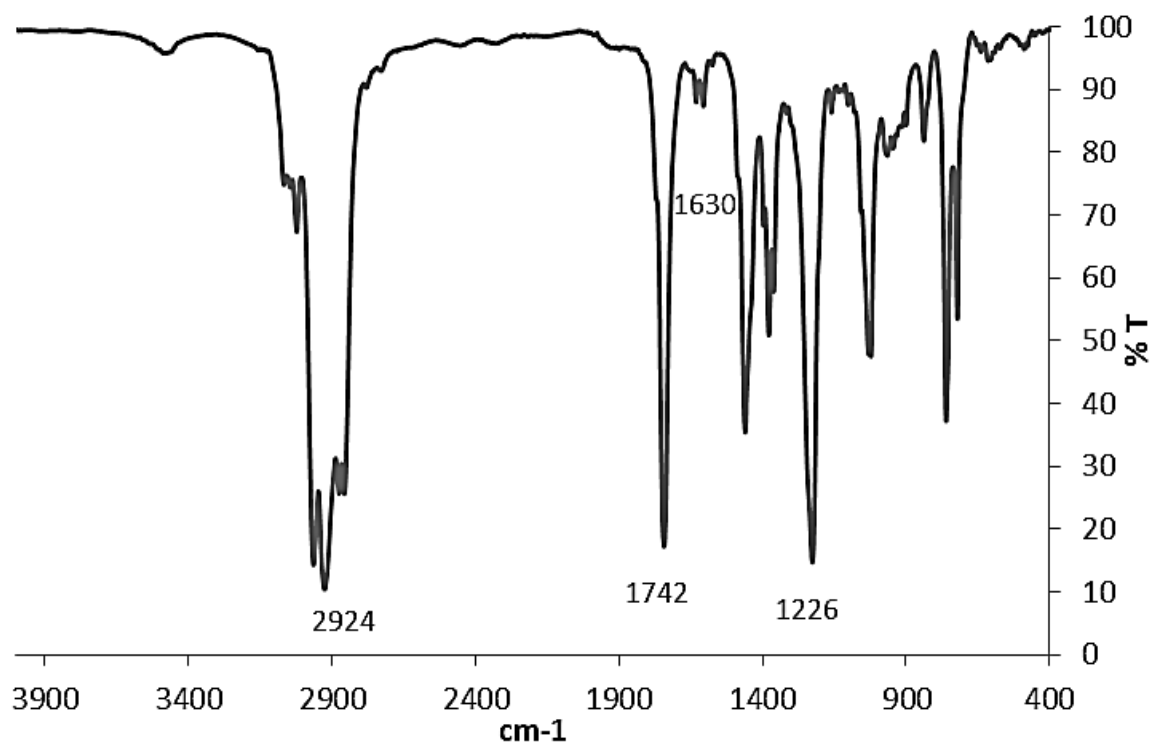


Espectro 16. ¹H RMN 2-(3-hidroxi-pentan-3-il)bencil acetato.

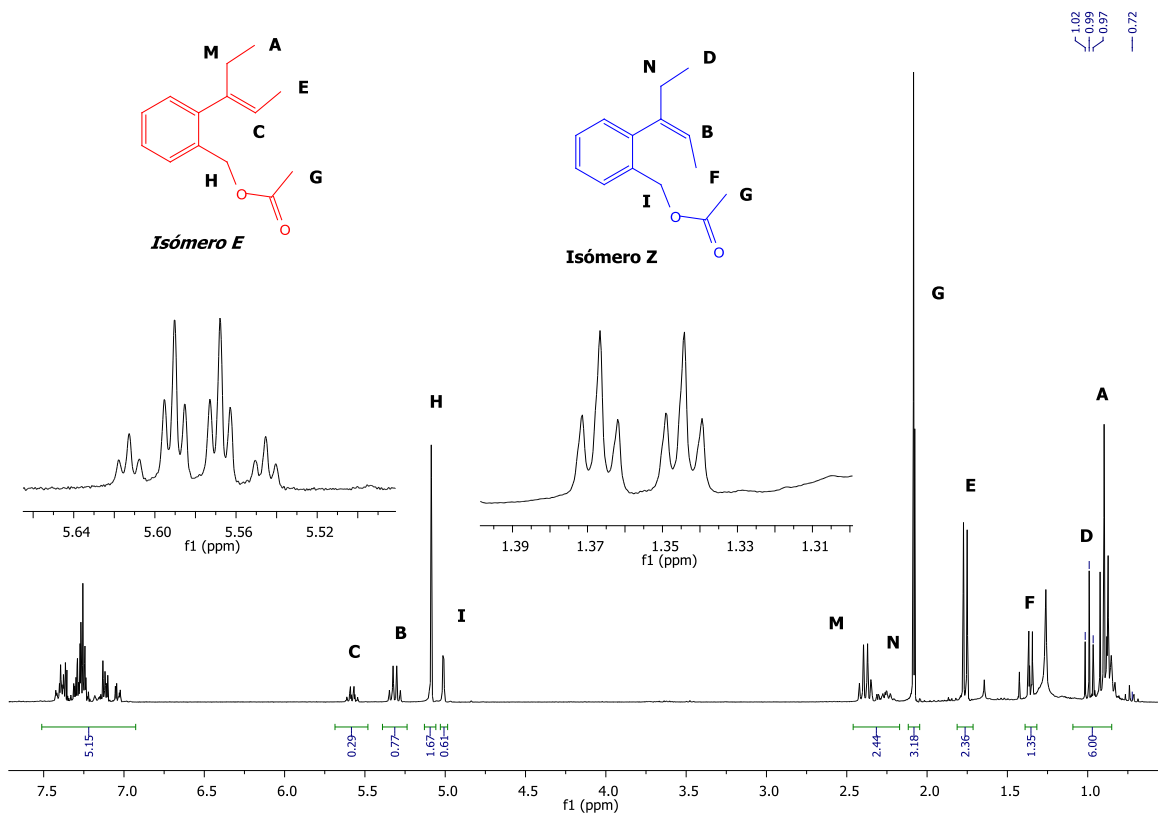
Peak True - sample "OT9530-ACO-5:1", peak 8, at 299.515 s



Espectro 17. Espectro de masas 2-(3-hidroxipentan-3-il)bencil acetato.

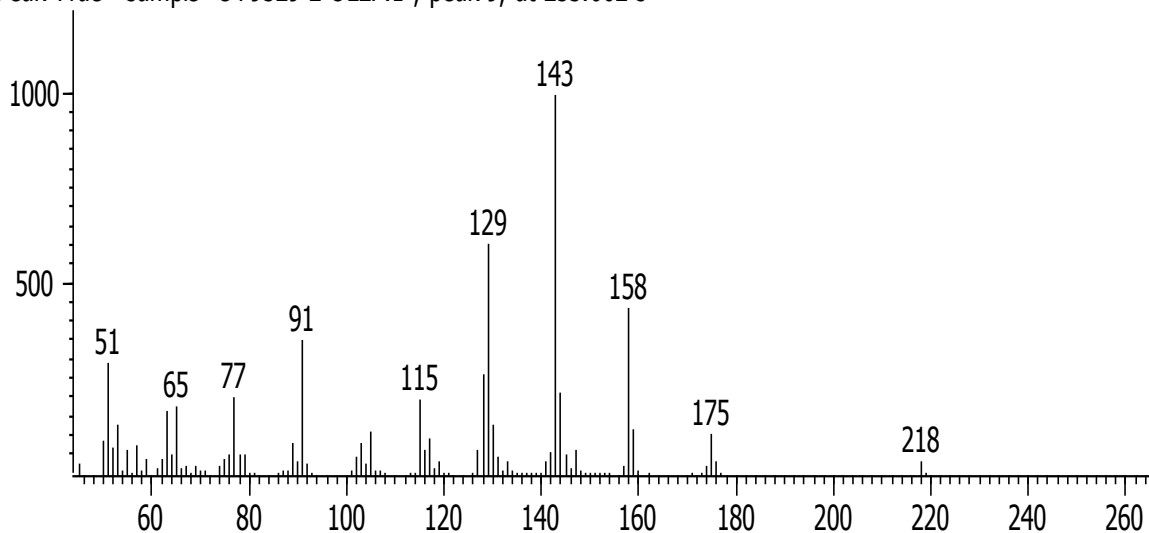


Espectro 18. IR 2-(pent-2-en-3-il)bencil acetato.

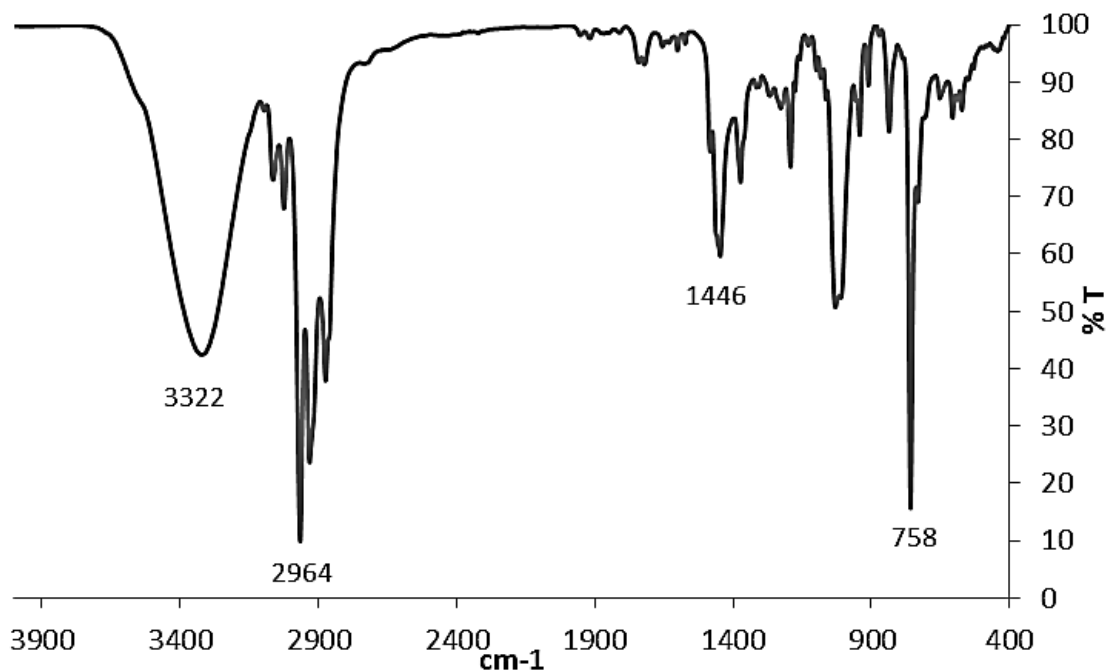


Espectro 19. ¹RMN 2-(pent-2-en-3-il)bencil acetato.

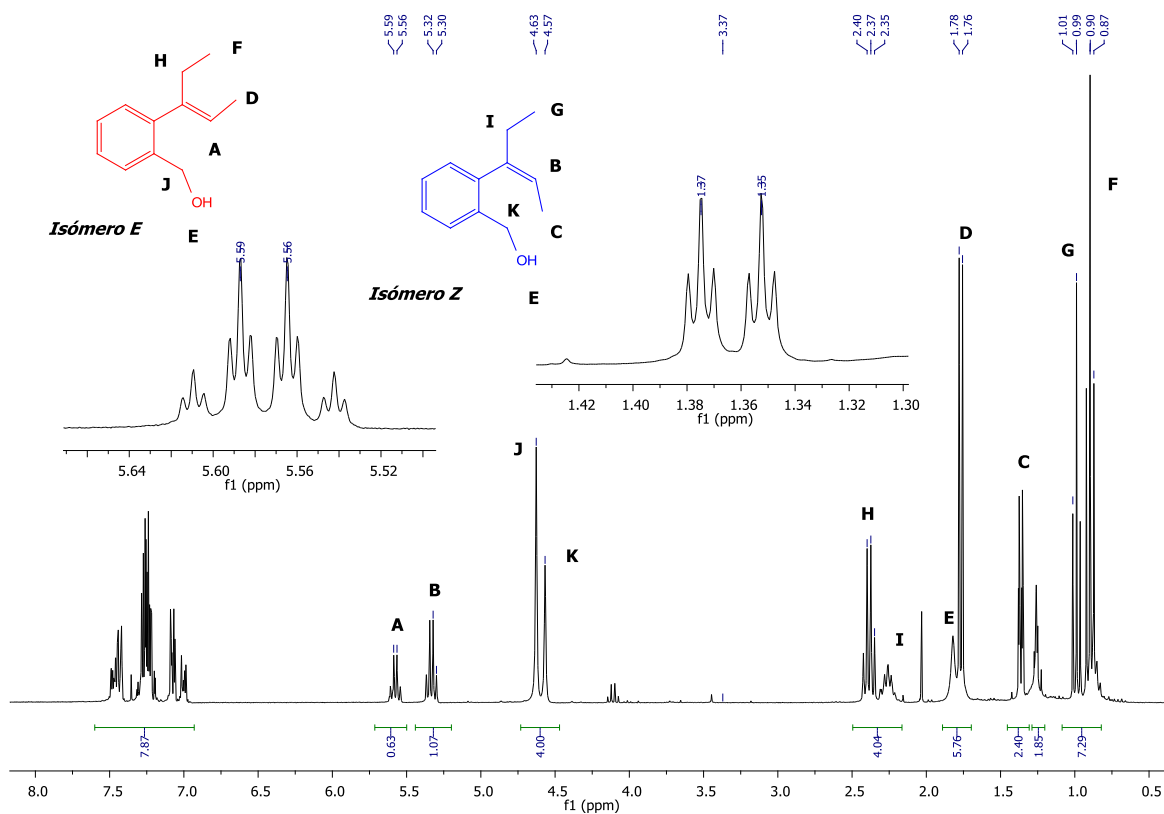
Peak True - sample "OT9529-2-OLEF:1", peak 9, at 253.062 s



Espectro 20. Espectro de masas 2-(pent-2-en-3-il)bencil acetato.

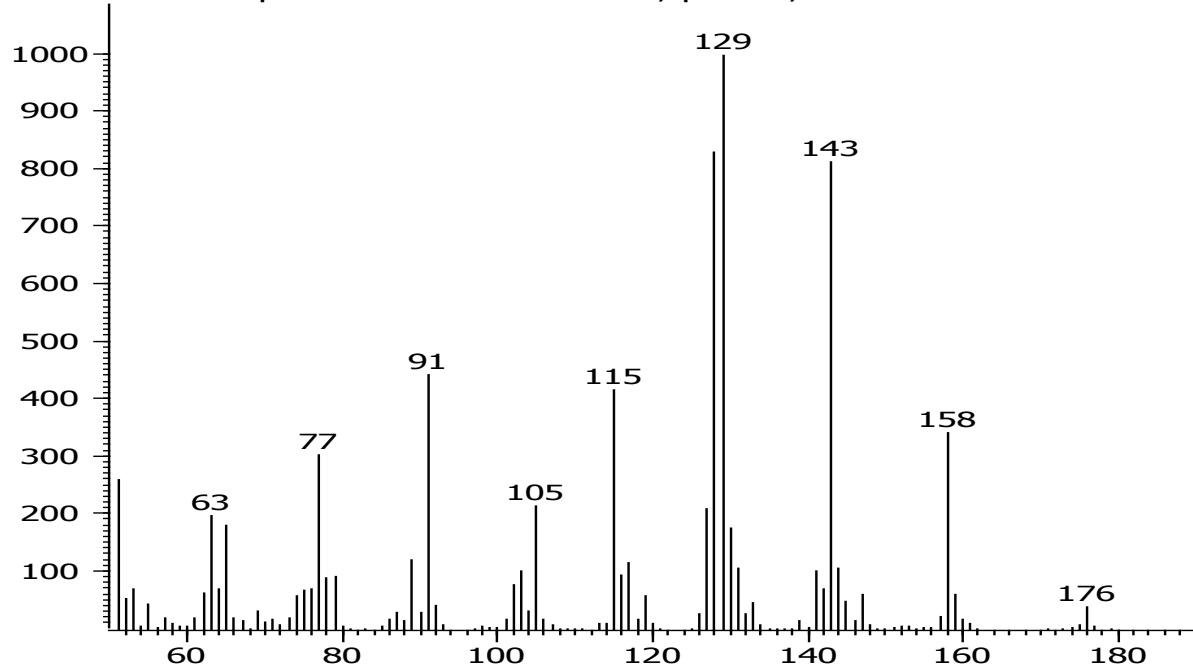


Espectro 21. IR 2-(1-etil-1-propenil)-fenil-1-metanol.

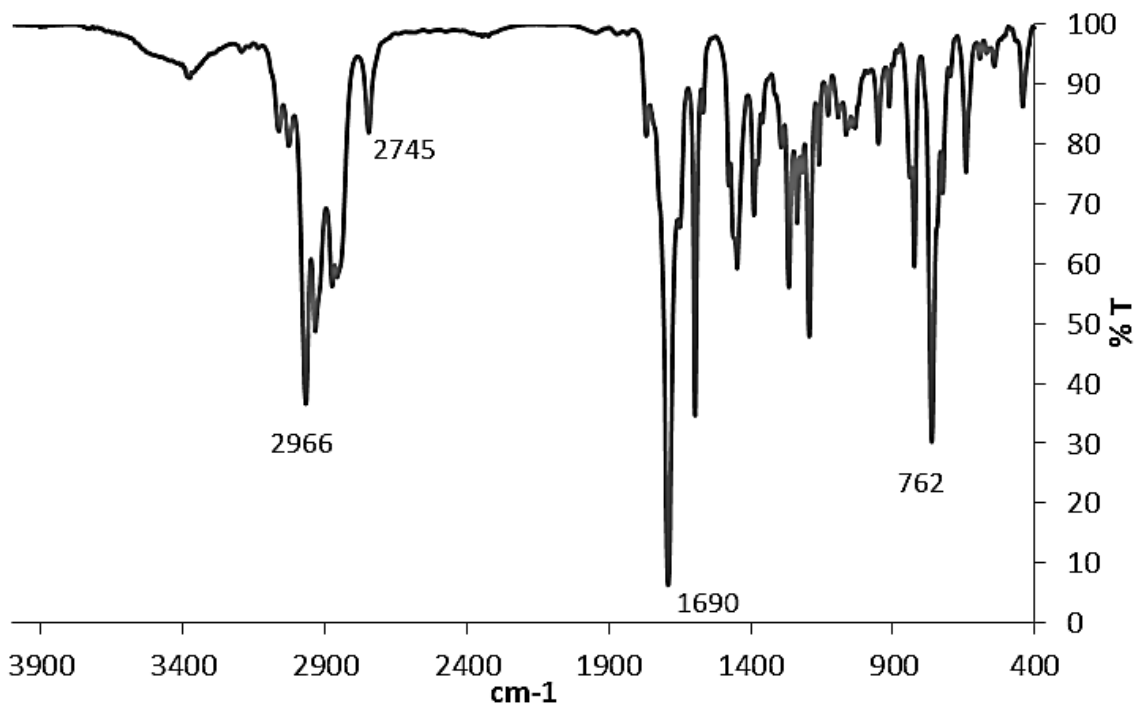


Espectro 22. ¹H RMN 2-(1-etil-1-propenil)-fenil-1-metanol.

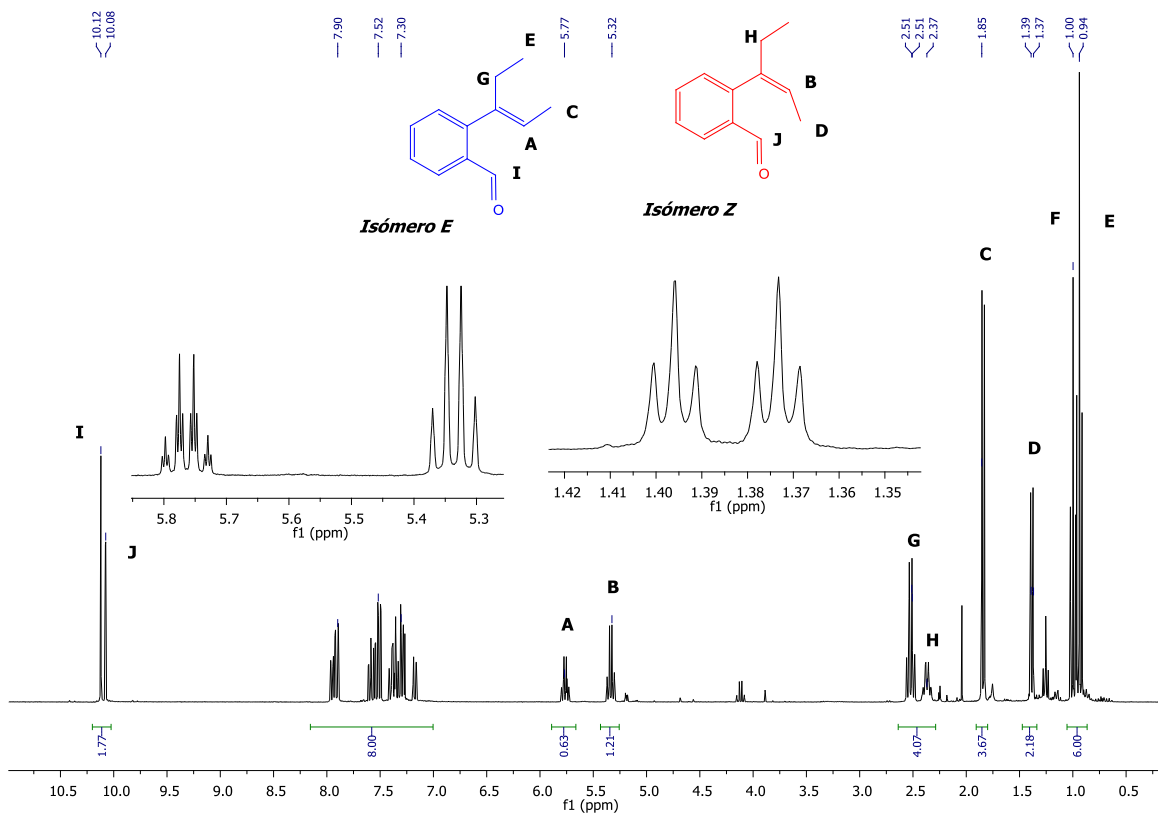
Peak True - sample "OT9563-RED-OLE:2", peak 1, at 579.063 s



Espectro 23. Espectro de masas 2-(1-etil-1-propenil)-fenil-1-metanol.

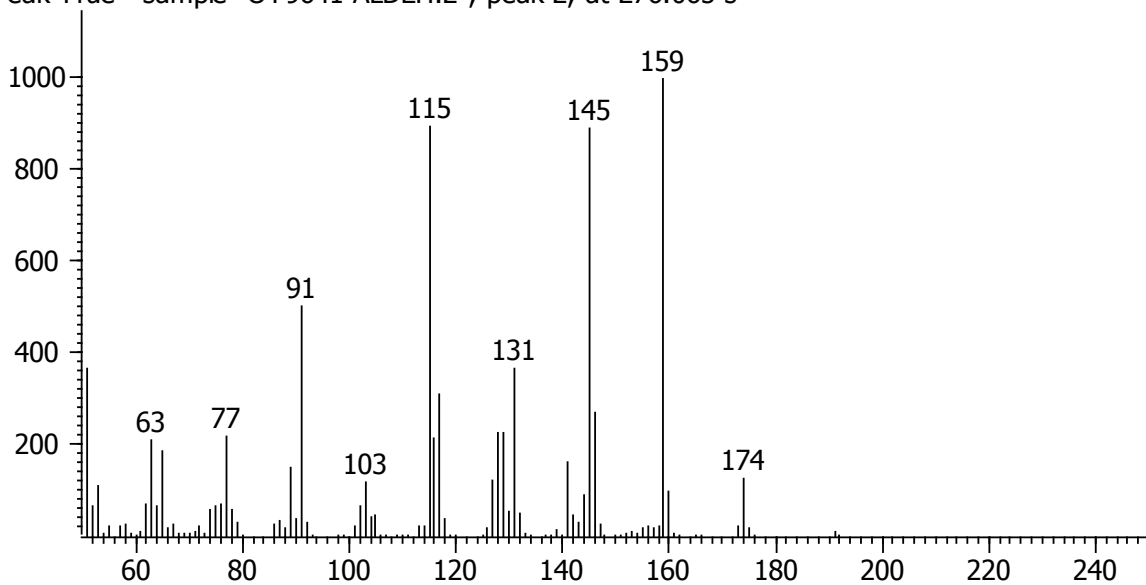


Espectro 24. IR 2-(1-etil-1-propenil)benzaldehído.

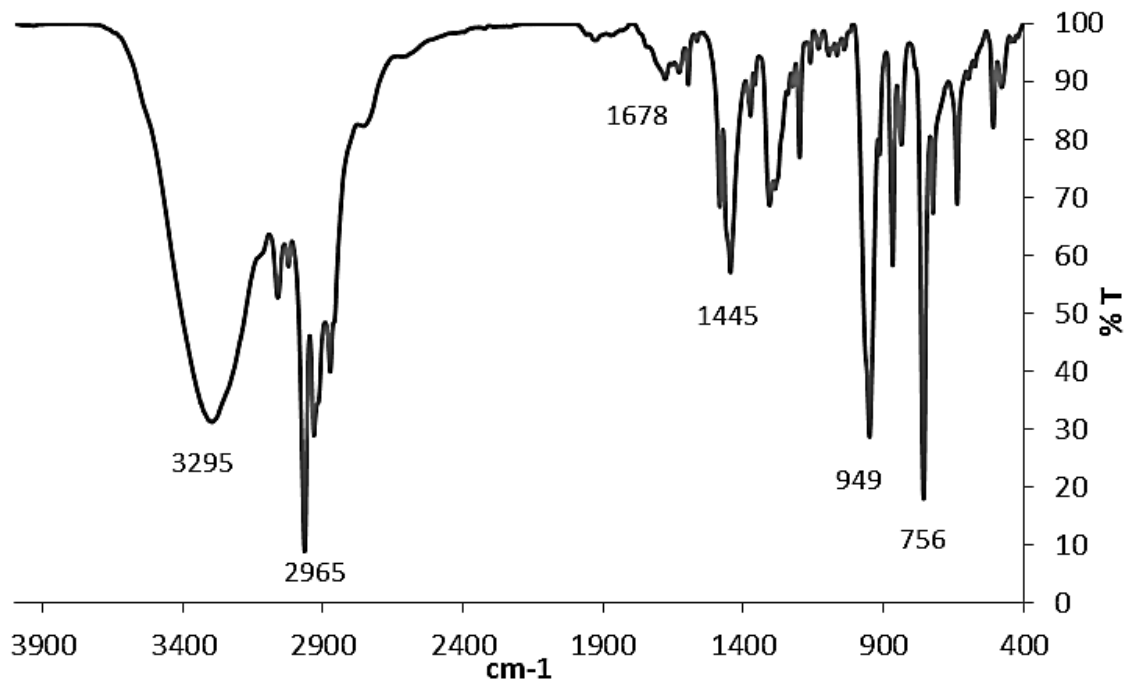


Espectro 25. ¹H RMN 2-(1-etil-1-propenil)benzaldehído.

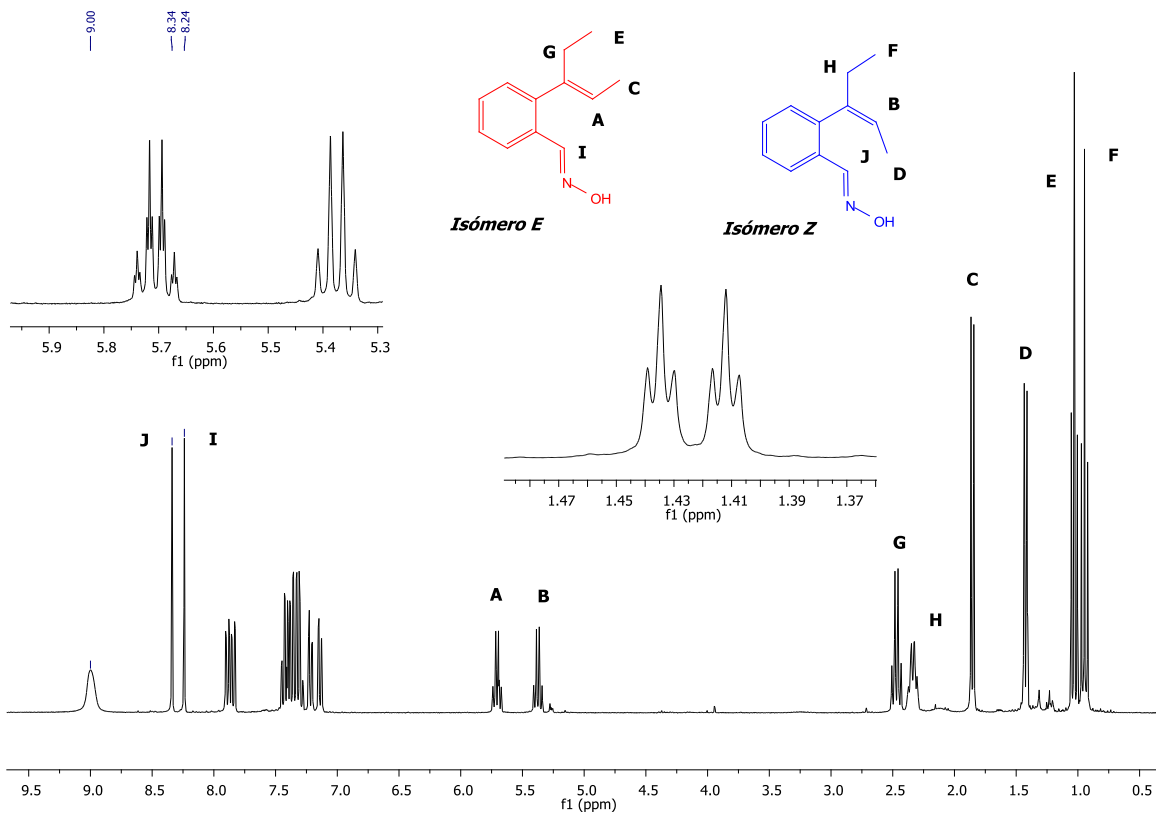
Peak True - sample "OT9641-ALDEH:2", peak 2, at 276.065 s



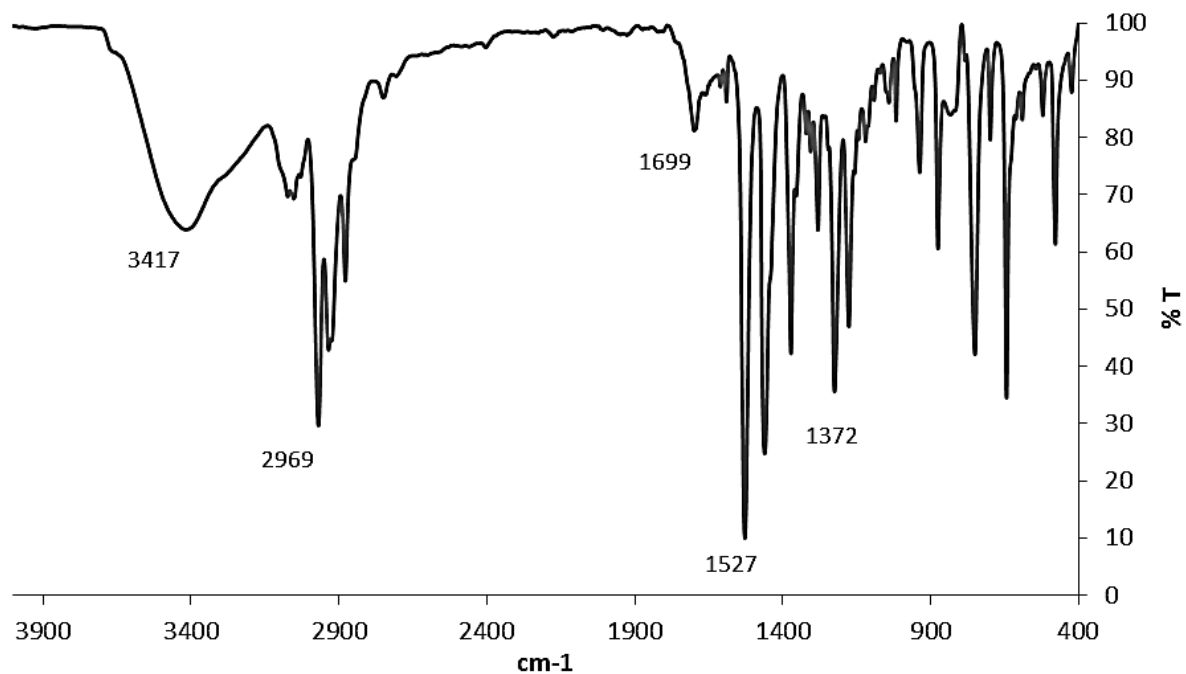
Espectro 26. Espectro de masas 2-(1-etil-1-propenil)benzaldehído.



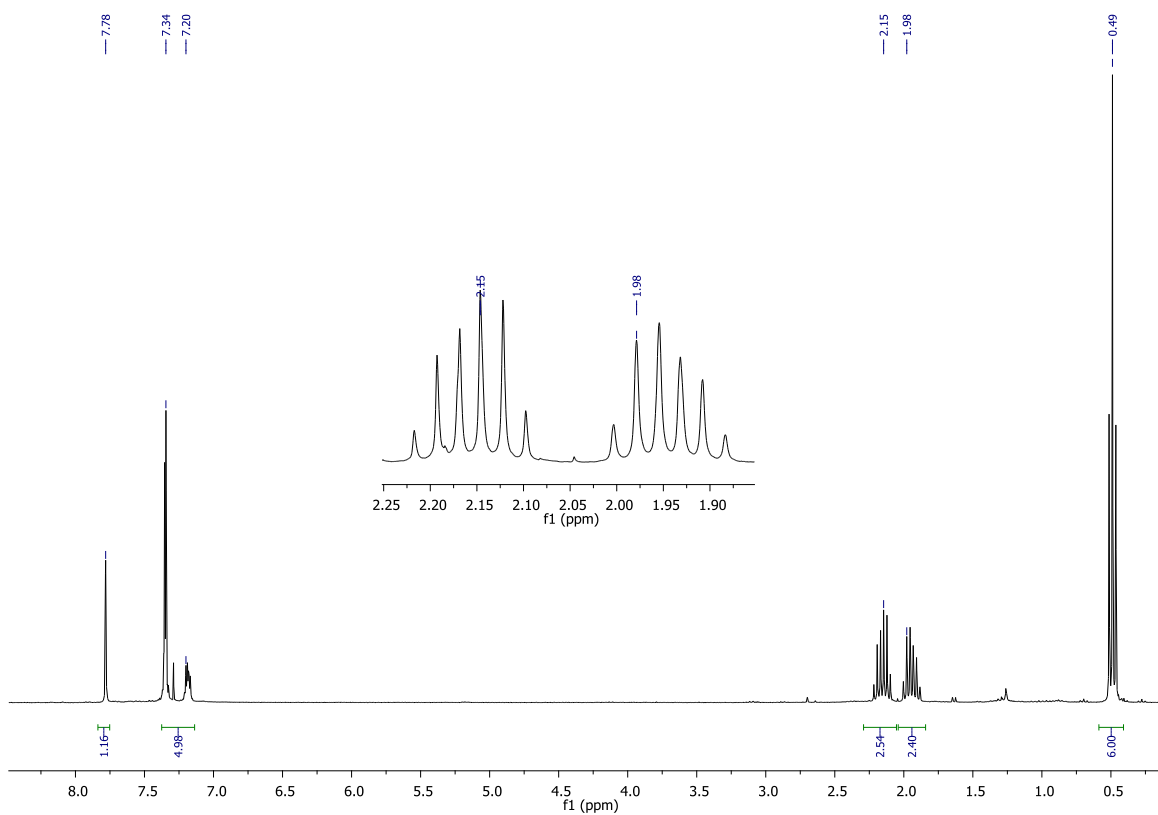
Espectro 27. IR 2-(1-etil-1-propenil)-bencil oxima.



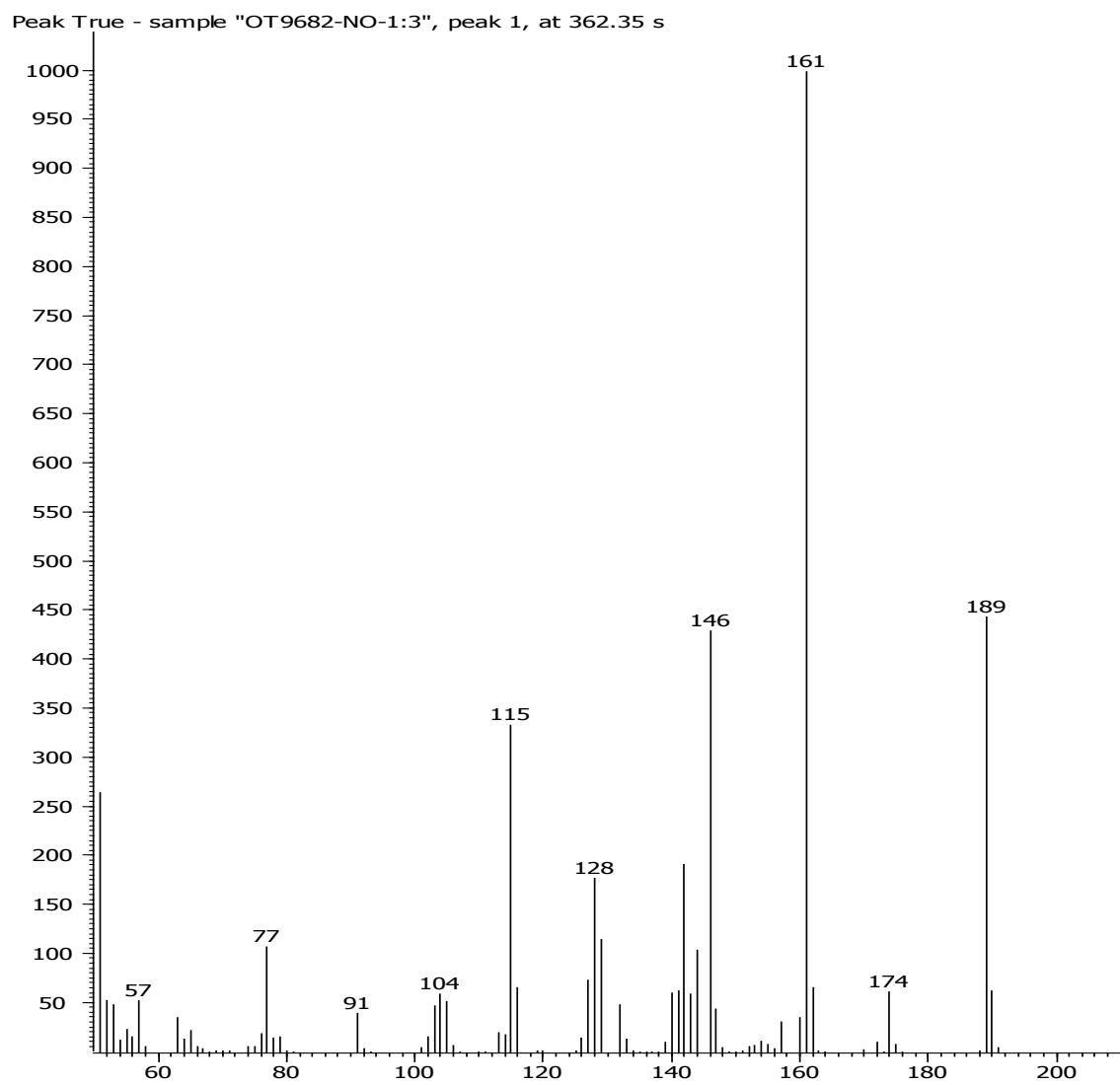
Espectro 28. ^1H RMN 2-(1-etil-1-propenil)-bencil oxima.



Espectro 29. IR 1,1-dietilisoindolin nitrona.



Espectro 30. ¹H RMN 1,1-dietilisoindolin nitrona.



Espectro 31. Espectro de masas 1,1-dietilisoindolin nitrona.