



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE UN BLOQUE DE CONSTRUCCIÓN PARA OBTENER
MOLÉCULAS DENDRÍTICAS CONJUGADAS. EVALUACIÓN DE
CONDICIONES DE PROTECCIÓN DE GRUPOS CARBONILO Y
EFECTO DEL GRUPO PROTECTOR SOBRE LA REACCIÓN DE
WITTIG**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

PRESENTA

COSME ELIHU DÍAZ ÁVILA



CIUDAD UNIVERSITARIA CD.MX.

2019



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: ÁVILA ZÁRRAGA JOSÉ GUSTAVO

VOCAL: MÉNDEZ ITURBIDE DANIEL

SECRETARIO: GUADARRAMA ACOSTA PATRICIA

1er. SUPLENTE: PÉREZ DÍAZ JOSÉ OSCAR HUMBERTO

2° SUPLENTE: RIVERA CÁRDENAS CLAUDIA INÉS

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

EL TRABAJO AQUÍ PRESENTADO FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO L-E-105 DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES, UNAM.

DRA. PATRICIA GUADARRAMA ACOSTA

ASESORA DE TESIS

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):

(nombre y firma)

COSME ELIHU DÍAZ ÁVILA:

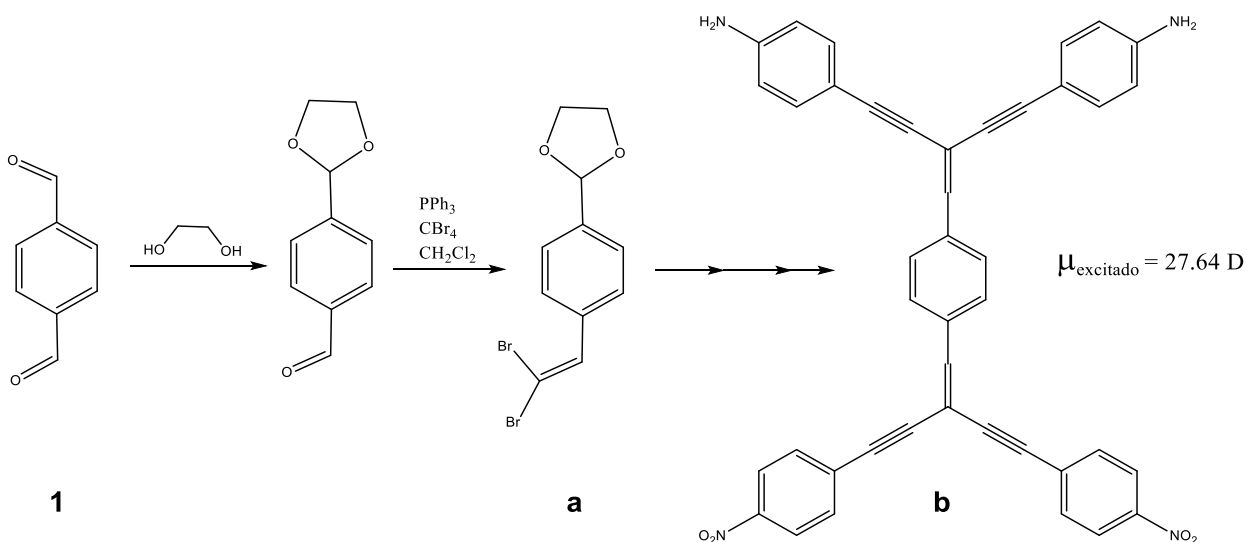
Sustentante

RESUMEN

En síntesis orgánica, el uso de grupos protectores para preparar productos sintéticos, o modificar productos naturales, siempre ha sido de gran utilidad para acceder a los compuestos deseados. La selectividad para llevar a cabo una reacción química en un sitio en particular, forzosamente involucra el bloqueo temporal del resto de los sitios reactivos mediante grupos protectores, cuya versatilidad es el resultado de investigación constante.

En el presente proyecto de investigación se enfocó la atención en la protección selectiva de aldehídos (un tipo de compuestos carbonílicos), como grupo funcional de interés.

En el esquema abajo mostrado, a partir del tereftaldehído (**1**), se propone proteger uno de los grupos aldehídos con 1,2-etanodiol, para posteriormente llevar a cabo una reacción de Wittig sobre el aldehído libre, y obtener el grupo vinildibromo del compuesto (**a**), como bloque de construcción de moléculas dendríticas conjugadas. A continuación se muestra la molécula objetivo (**b**), la cual presenta propiedades con gran potencial para su aplicación como material fotovoltaico, esto se debe en buena medida, por su alto momento dipolar en estado excitado.¹



INDICE

Contenido

.....	1
1. Antecedentes	8
1.1. Grupos protectores	8
1.2. Protección de grupos carbonilo	10
1.3. Materiales fotovoltaicos orgánicos: Sistemas “push-pull”	12
1.4. Reacciones orgánicas involucradas en el presente proyecto:	19
a) 1.4.1. Formación de acetales	19
b) 1.4.2. Reacción de Wittig	24
2. Objetivos	29
2.1. Objetivo general	29
2.2. Objetivos particulares	29
3. Metodología experimental.....	30
3.1. Reactivos y disolventes	30
3.2 Equipos	30
3.4. Metodología de síntesis	31
3.4.1. Métodos de protección de grupos aldehído del tereftaldehído.....	31
3.4.2. Reacción de Wittig	33
4. Resultados y discusión	35
4.1. Métodos de protección de grupos aldehído del tereftaldehído.....	35
Método 1. Uso de Alúmina vía catálisis heterogénea.....	35
Método 2. (a) Protección con <i>p</i> -TsOH en benceno (catálisis homogénea).....	38
Método 3. (b) Protección con <i>p</i> -TSOH en tolueno (catálisis homogénea)	39
4.2. Reacción de Wittig	42
Reacción de Wittig con la mezcla de productos mono y diprottegido (1 y 2).....	43
Reacción de Wittig con 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial)	45
5. Conclusiones.....	50

6. Referencias	52
7. Anexo.....	56
7.1 Experimentos	56
Tabla A. Experimentos para llevar a cabo la monoprotección del tereftaldehído en diferentes condiciones de reacción.....	56
7.2 Mecanismos	57
Esquema A. Mecanismo de reacción: Monoprotección de tereftaldehído utilizando alúmina ácida	57
Esquema B. Mecanismo de reacción: Monoprotección de tereftaldehído utilizando ácido <i>p</i> -TsOH en benceno	58
Esquema C. Mecanismo de reacción: Monoprotección de tereftaldehído utilizando ácido <i>p</i> -TsOH en Tolueno	59
Esquema D. Mecanismo de reacción: Formación de iluro.....	60
Esquema E. Mecanismo de reacción: Reacción de Wittig con 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído (1).....	61
Esquema F. Mecanismo de reacción: Reacción de Wittig con 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial).....	62
7.3 Caracterización espectroscópica.....	63
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en CDCl ₃ . Crudo de reacción con Alúmina neutra (acidificada).	63
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en CDCl ₃ . Crudo de reacción con Alúmina ácida (proveedor)..	64
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en MeOD. Crudo de reacción con <i>p</i> -TsOH en benceno.	65
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en CDCl ₃ . Crudo de reacción con <i>p</i> -TsOH en tolueno.	66
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en CDCl ₃ . Purificación por cromatografía con columna, de reacción con <i>p</i> -TsOH en tolueno.....	67
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en CDCl ₃ . Reacción de Wittig con 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído	68
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en CDCl ₃ . Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial).....	69
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en CDCl ₃ . Reacción de Wittig con 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído (condiciones optimizadas)	70
Espectro de RMN ¹ H 300 MHz en CDCl ₃ . Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial). Condiciones optimizadas.....	71
Espectro de RMN ¹³ C 300 MHz en CDCl ₃ . Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial). Condiciones optimizadas.....	72

Espectro de masas (IE +). Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial). Condiciones optimizadas.....	73
Espectro FT-IR. Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial). Condiciones optimizadas.....	74

Introducción

Recientemente se ha enfocado la atención en la búsqueda de formas alternativas de generación de energía. En esta área, los materiales orgánicos presentan una serie de ventajas potenciales sobre los materiales inorgánicos para su posible uso en celdas solares. Entre las ventajas a mencionar esta su bajo costo, su flexibilidad y fácil procesamiento.² Los sistemas moleculares conocidos como “push-pull” o materiales excitónicos son promisorios como fotovoltaicos orgánicos (OPVs),^{3,4} y han sido explorados en diferentes arquitecturas moleculares, incluyendo la dendrímica,⁵ altamente ramificada, como materiales orgánicos potenciales para una eficiente fotogeneración y separación de cargas.^{6,7,8,9}

En el Instituto de Investigaciones en Materiales, donde se llevó a cabo el presente proyecto, se han estudiado moléculas dendríticas de tipo push-pull, que han demostrado favorecer la transferencia de carga en estado excitado, comparado con las moléculas lineales.¹ Particularmente una de las moléculas dendríticas en estudio mostró un desempeño teórico sobresaliente, lo cual motivó a la planeación de su síntesis. El objetivo del presente trabajo fue entonces llevar a cabo la síntesis del bloque de construcción inicial de dicha molécula, cuyo reto consistió en lograr la monoprotección de uno de los grupos aldehído presentes en el tereftaldehído usado como materia prima. Una vez exploradas varias condiciones de reacción para la monoprotección, se llevó a cabo una reacción de Wittig, que resulta en la incorporación de átomos de bromo como puntos reactivos para el crecimiento dendrítico posterior.

1. Antecedentes

1.1. Grupos protectores

En síntesis orgánica, el uso de grupos protectores para preparar productos sintéticos, o modificar productos naturales, siempre ha sido de gran utilidad para acceder a los compuestos deseados.¹⁰ La selectividad para llevar a cabo una reacción química en un sitio en particular, forzosamente involucra el bloqueo temporal del resto de los sitios reactivos mediante grupos protectores, cuya versatilidad es el resultado de investigación constante.¹¹

La protección es una estrategia que implica dos reacciones adicionales; la protección y la desprotección, por cada grupo protector que se emplee, que si bien en términos generales se esperaría que fueran reacciones eficientes, tienen cierto impacto en el rendimiento y el costo final del producto; por lo tanto, esta estrategia solo es útil si no hay otra posibilidad sintética. Para conseguir este tipo de transformaciones se procede a:

- 1) Proteger el grupo o los grupos funcionales más reactivos.
- 2) Efectuar la reacción sobre el grupo funcional libre.
- 3) Desproteger los grupos funcionales.

Una reacción de protección no es más que una reacción quimioselectiva en la que un grupo funcional se transforma en otro grupo funcional. Un grupo protector debe cumplir con una serie de características: Debe reaccionar selectivamente para dar un sustrato protegido en buenos rendimientos, y debe ser suficientemente estable frente a reacciones posteriores. Asimismo, el grupo protector debe poder ser removido selectivamente, en buenos rendimientos y con reactivos que garanticen la integridad del grupo funcional recién regenerado.

Los grupos protectores deben tener un mínimo de funcionalidades, para evitar sitios de reacción adicionales.¹²

En los últimos años ha habido un aumento significativo del uso de grupos protectores, especialmente en la síntesis de moléculas orgánicas grandes y complejas. Quizás el mayor impacto ha recaído en el área de síntesis de péptidos, en donde los logros más renombrados han sido las síntesis totales de insulina¹³ y de ribonucleasa bovina (peso molecular de 13,700).¹⁴

Por lo anterior, más grupos protectores destinados a la protección de grupos funcionales amino e imino han sido desarrollados, en comparación con cualquier otro grupo funcional.¹⁵

En cuanto a la remoción de grupos protectores, cuatro métodos principales han sido utilizados: Hidrólisis ácido-base, reducción, oxidación y reacciones de eliminación térmica.¹⁶ Recientemente han surgido nuevos avances en el área de grupos protectores, en donde se incluyen aquellos que son fotosensibles ó sensibles a iones metálicos, así como la unión de grupos funcionales a polímeros reactivos, como un método de protección durante la síntesis en estado sólido de péptidos y polinucleótidos.¹⁷

Algunos de los grupos protectores más comunes son los ésteres, éteres y acetales, utilizados para modificar grupos hidroxilos, por ejemplo en la química de carbohidratos. Estos grupos son fácilmente introducidos y selectivamente retirados.¹⁸

Muchas moléculas tienen más de un grupo equivalente por proteger, y es necesario manipular sólo a uno de ellos. Para atender este escenario, se han desarrollado estrategias ortogonales en donde ciertos grupos protectores pueden ser manipulados bajo condiciones de reacción diferentes. La protección ortogonal fue introducida en el campo de la síntesis de péptidos por Robert Bruce Merrifield en 1977.¹⁹

Un ejemplo de esta estrategia se ilustra con la protección de la L-tirosina (**Fig. 1**)

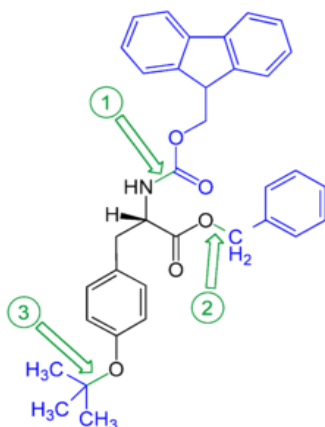


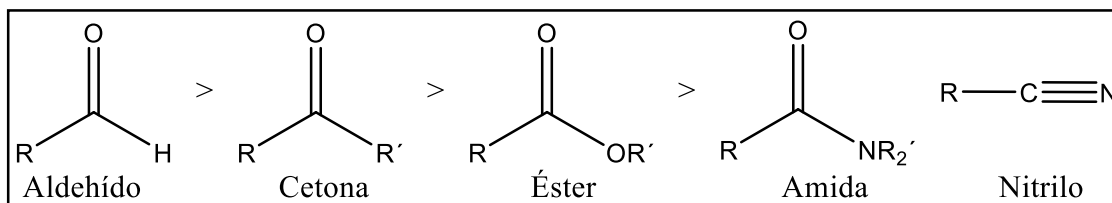
Fig. 1 Protección ortogonal de la L-Tirosina. Los grupos protectores están marcados en azul y el aminoácido en negro.

Es importante mencionar que, si bien es cierto que la investigación en torno al desarrollo de nuevos grupos protectores, más selectivos y por tanto, más eficientes, está en curso, otra gran tendencia planteada como un nicho a explorar, es la síntesis libre de grupos protectores.²⁰

En el presente proyecto de investigación se enfocó la atención en la protección selectiva de aldehídos (un tipo de compuestos carbonílicos), como grupo funcional de interés.

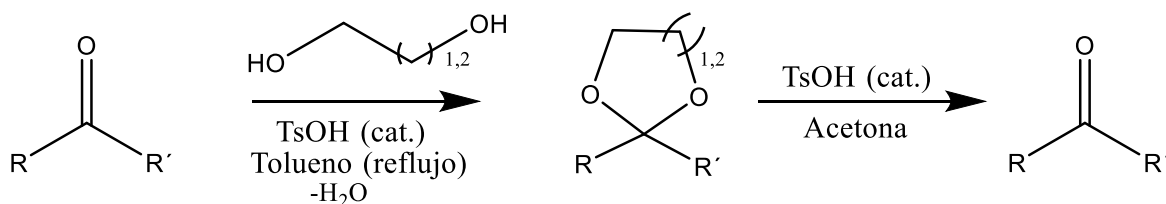
1.2. Protección de grupos carbonilo

Los grupos carbonilo, presentes en aldehídos y cetonas, son uno de los grupos funcionales más importantes en Química Orgánica, y sus reactividades han sido ampliamente utilizadas para dar lugar a un sin número de materiales. En seguida, se ilustra el orden de reactividad de los grupos carbonilo frente a nucleófilos (**Esq. 1**).



Esq. 1 Orden de reactividad de grupos carbonilo frente a nucleófilos.

La manera más común de proteger grupos carbonilos es mediante la formación de 1,3-dioxanos y 1,3-dioxolanos, que pueden ser fácilmente formados en presencia de dioles y catalizadores ácidos, ya sea de Brönsted o Lewis. Un procedimiento estándar para este tipo de protecciones involucra el uso de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, en tolueno a reflujo, empleando una trampa de Dean-Stark para remover el agua de manera continua de la mezcla de reacción (**Esq. 2**).



Esq. 2 Procedimiento estándar de protección de carbonilos mediante la formación de 1,3-dioxanos y 1,3-dioxolanos.

Los acetales cíclicos formados confieren estabilidad frente a todo tipo de nucleófilos y bases.

La desprotección usualmente se realiza en condiciones ácidas mediante una transacetalización en acetona, o vía hidrólisis en disolventes no secos o en ácidos acuosos. Algunos agentes oxidantes fuertes como HClO_4 en CH_2Cl_2 pueden romper acetales. La adición de ácidos de Lewis fuertes aumentan la sensibilidad hacia oxidantes tales como KMnO_4 y MCPBA (ácido *meta*-cloroperbenzoico).

En la literatura se puede encontrar una gran gama de protocolos para llevar a cabo la protección de grupos carbonilos.²¹

La aplicación de catálisis heterogénea para la protección de grupos funcionales también se encuentra ampliamente documentada,²² y se presenta como una alternativa muy atractiva, desde el punto de vista ambiental como económico.²³

La alúmina por ejemplo se ha utilizado como un catalizador versátil, no solo en procesos de hidrogenación,²⁴ sino también para la acetilación selectiva de aldehídos, como estrategia de protección para la preparación de una variedad de moléculas orgánicas multifuncionales más complejas.

En el trabajo reportado por Masaru Hojo y colaboradores se examinó el uso de alúmina para la acetilación de aldehídos tanto alifáticos como aromáticos, en presencia de disolventes comunes, para obtener los correspondientes 1,3-dioxolanos en altos rendimientos. En este sentido, la alúmina resultó ser mucho más eficiente que la sílica, previamente probada, para efectos de acetilación de aldehídos, siendo altamente quimioselectiva, discriminando aldehídos de cetonas.²⁵

Considerando lo anterior, el uso de alúmina para la monoacetilación de aldehídos fue explorada en el presente proyecto, tomando en cuenta la quimioselectividad que promueve. Particularmente, como se verá más adelante, se pensó en el uso de alúmina para la monoprotección del tereftaldehído, para utilizarlo como bloque de construcción de compuestos dendríticos con potencial en el área de materiales fotovoltaicos, antes estudiados en nuestro grupo de investigación.²⁶

1.3. Materiales fotovoltaicos orgánicos: Sistemas “push-pull”

En los últimos años, el uso de fuentes de energía renovables ha alcanzado un consenso generalizado, y particularmente la energía solar, como alternativa limpia e inagotable, tiene uno de los mayores potenciales.²⁷

El uso de materiales orgánicos en celdas solares ha llamado la atención de manera notable debido a su virtual flexibilidad, ligereza y bajo costo,²⁸ en comparación con materiales inorgánicos ó híbridos.

Antes de revisar las estrategias y diseños para preparar materiales con estas características, es importante mencionar las bases del fenómeno fotovoltaico.

Las celdas fotovoltaicas actúan de manera opuesta a los dispositivos orgánicos emisores de luz (OLEDs por sus siglas en inglés). Luego de absorber luz, el excitón formado^[1] se separa en cargas, las cuales tienen que migrar a electrodos opuestos. La disociación de excitones en acarreadores de carga (electrón y hueco) está íntimamente relacionada al momento dipolar en estado excitado; μ_e ; volviéndose importante este parámetro para el diseño de materiales con potencial en esta área.

Algunos de los materiales orgánicos más prometedores para su uso en celdas solares son materiales compuestos que consisten en una parte donadora y otra aceptora de electrones, generalmente polímeros conductores y derivados de fullerenos respectivamente,²⁹ con una arquitectura tándem, como se muestra (**Fig. 2**):

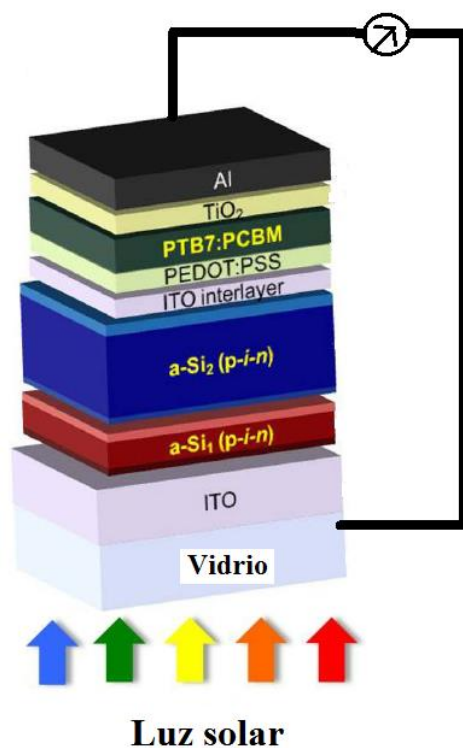


Fig. 2 Ilustración de una celda solar tándem.

Con este tipo de arreglos se ha logrado alcanzar hasta 10.7% de conversión.²⁹

La introducción de grupos aceptores y donadores de electrones (sistemas A-D ó “push-pull”) en las posiciones terminales de polímeros conjugados lineales, también incrementa la corriente fotovoltaica,³⁰ a pesar de la limitante de tener solo un par A-D por molécula.

La combinación de grupos donadores y aceptores insertados en polímeros conjugados, ha dado lugar a sistemas “push-pull” de brecha angosta,³¹ en donde la selección racional de bloques de construcción se vuelve un punto crítico para lograr

controlar las propiedades fotofísicas y los niveles de energía de los orbitales moleculares frontera de los copolímeros resultantes, con miras a aplicarlos en sistemas fotovoltaicos.³²

En la literatura se encuentran varios reportes de polímeros conjugados push-pull, también llamados polímeros A-D conjugados, cuyas cadenas principales se construyen a partir de la alternancia de unidades donadoras (D) y unidades aceptoras (A), y en donde involucran por ejemplo al 2,1,3-benzotiadiazol (BT), que ha demostrado ser uno de los grupos aceptores más prometedores para materiales fotovoltaicos.

A continuación se presentan estructuras de este tipo de polímeros, enmarcando al BT y algunos de sus análogos. (**Fig. 3**)

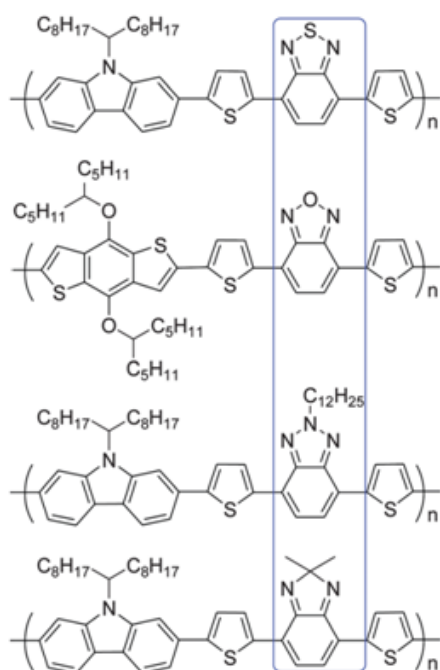


Fig. 3 Estructura química de polímeros A-D conjugados de brecha angosta, basados en BT y sus análogos.

Los derivados de quinoxalina también dan lugar a polímeros conjugados (**Fig. 4**), cuyos porcentajes de conversión han alcanzado 6.07%, y un voltaje de circuito abierto de 0.81 V.³³

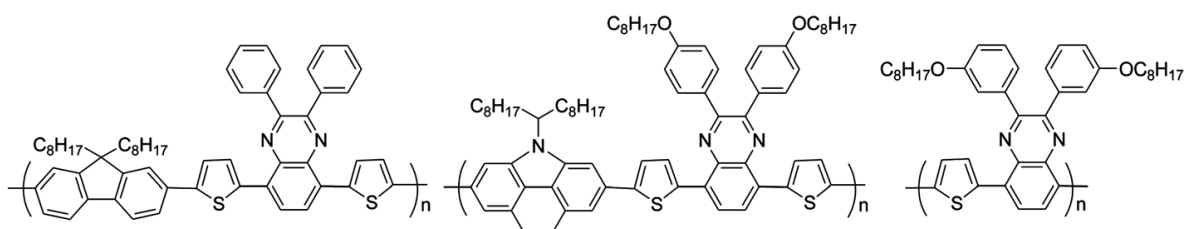


Fig. 4 Estructura química de polímeros A-D conjugados de brecha angosta, basados en quinoxalina.

Por otro lado, la arquitectura dendrítica altamente ramificada, a diferencia de la arquitectura lineal, permite la introducción de diferentes proporciones de grupos A-D.³⁴

Los sistemas dendríticos han mostrado características prometedoras para aplicaciones en almacenamiento de información,³⁵ procesos de transferencia de carga,³⁶ fotoinducción,⁵ OLEDs y celdas solares⁴ así como en dispositivos electrónicos orgánicos.³⁷

La gran versatilidad de la arquitectura dendrítica ha permitido diseñar una amplia gama de materiales con propiedades electrónicas interesantes, incluyendo tanto esqueletos saturados como insaturados (**Fig. 5**, (a) y (b) respectivamente), y siempre involucrando unidades fotoresponsivas como porfirinas, cumarinas o unidades de estilbeno, entre otras, en el escenario push-pull (**Fig. 6**).

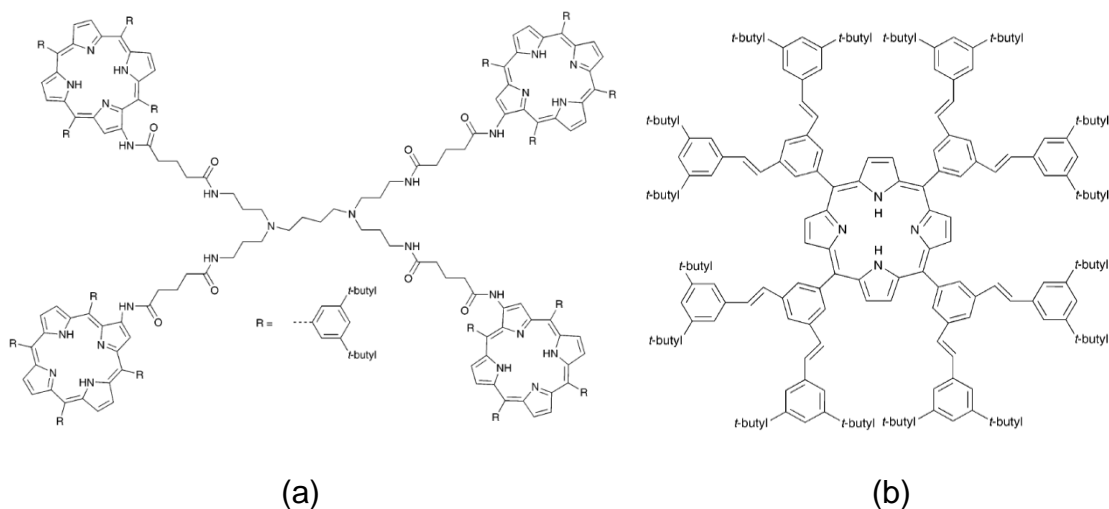


Fig. 5 (a) Dendrímero saturado de propilénimina con unidades de porfirina en la periferia ³⁸; (b) Dendrímero insaturado basado en E-estilbeno con núcleo de porfirina.³⁹

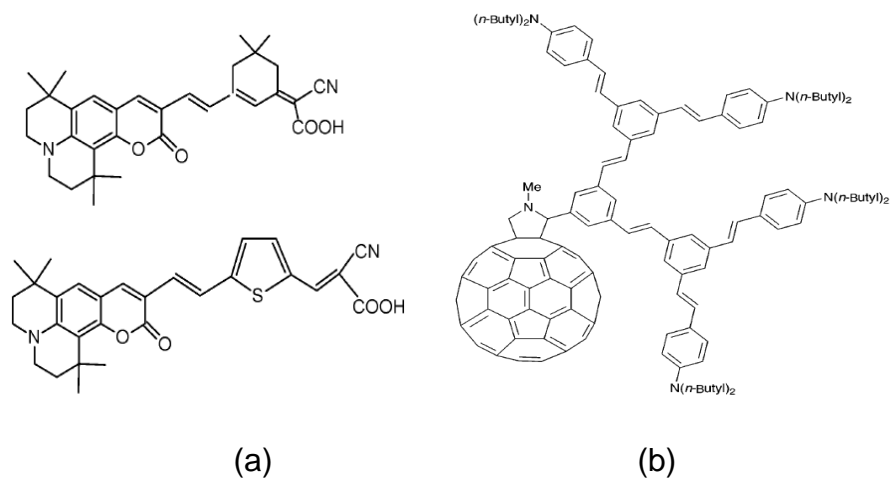
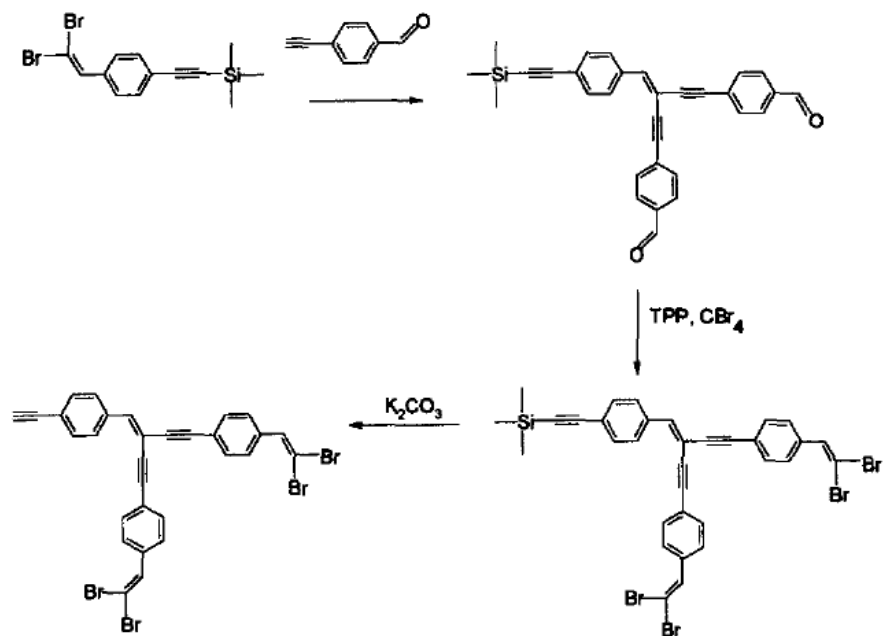


Fig. 6 Unidades fotoresponsivas push-pull de (a) cumarina ⁴⁰ y (b) estilbeno ⁷.

En el grupo de investigación del Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM-UNAM) se desarrolló un protocolo sintético en el cual se obtuvieron moléculas ramificadas altamente conjugadas, derivadas del β,β -dibromoestireno ⁴¹ (**Esq. 3**).

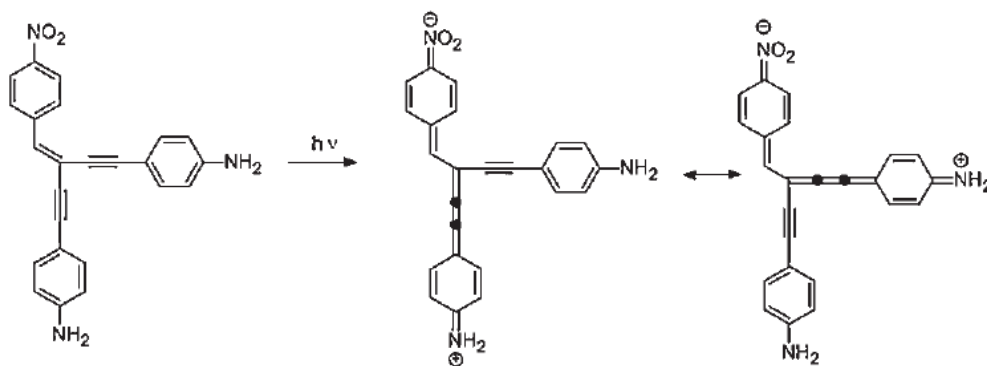


Esq. 3 Obtención de dendrones altamente conjugados, mediante reacciones de acoplamiento y activación (reacción de Heck y Wittig respectivamente).

La obtención de estas moléculas motivó a un estudio teórico de moléculas ramificadas con múltiples grupos donadores y aceptores, partiendo de la hipótesis de que este tipo de arquitectura podría aumentar la separación de carga en el estado excitado, lo cual impactaría de manera positiva al proceso fotovoltaico.

De acuerdo a dicho estudio, al comparar las arquitecturas moleculares lineal y dendrítica, en términos de eficiencia de transferencia de carga, en un escenario “push-pull”, resultó que el efecto se ve favorecido en el caso dendrítico ⁴².

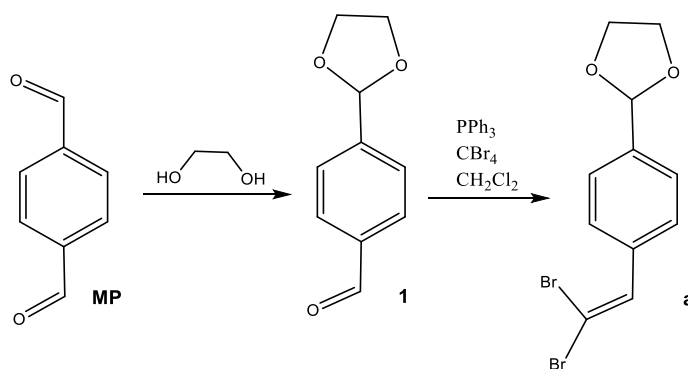
La transferencia electrónica en el estado excitado puede representarse por varias estructuras resonantes que contribuyen favorablemente a la energía del sistema (**Esq. 4**).



Esq. 4 Estructuras resonantes representando la transferencia electrónica en estado excitado.

La planarización de las moléculas, así como el acortamiento de enlaces C-N, asociados con la transferencia electrónica de los grupos amino hacia los grupos nitro, fueron comparados para las arquitecturas lineal y dendrítica, demostrándose el efecto dendrítico positivo en este proceso.

Tomando en cuenta los antecedentes antes mencionados, en el presente proyecto se planteó la posibilidad de sintetizar un bloque dendrítico de construcción (**a** en el **Esq. 5**), mediante la monoprotección del tereftaldehído (**MP**), para eventualmente acceder a una molécula con regiones multidonadoras y multiaceptoras con potencial en el área de materiales fotovoltaicos.

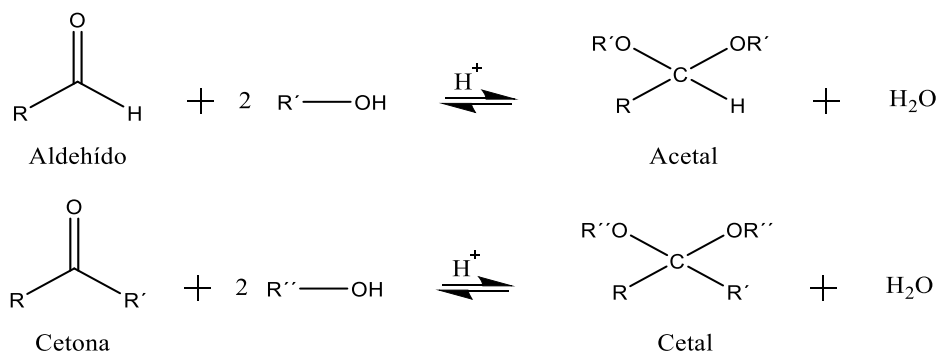


Esq. 5 Obtención del bloque dendrítico de construcción **a**, a partir de la monoprotección del tereftaldehído (**MP**).

1.4. Reacciones orgánicas involucradas en el presente proyecto:

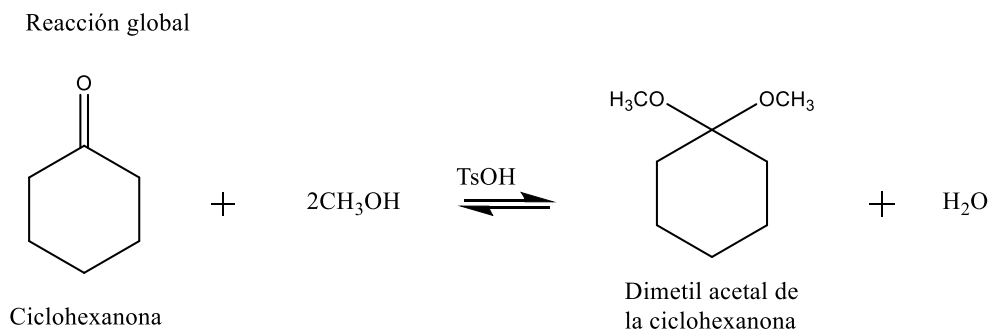
a) 1.4.1. Formación de acetales

De la misma forma que las cetonas y los aldehídos reaccionan con agua para formar hidratos, también reaccionan con alcoholes para formar acetales. A los acetales que se forman a partir de las cetonas se les suele denominar cetales, a pesar de que este término no se utiliza en la nomenclatura de la IUPAC. En la formación de un acetal, se adicionan dos moléculas de alcohol al grupo carbonilo y se elimina una molécula de agua (**Esq. 6**).



Esq. 6 Reacción global de formación de acetal.

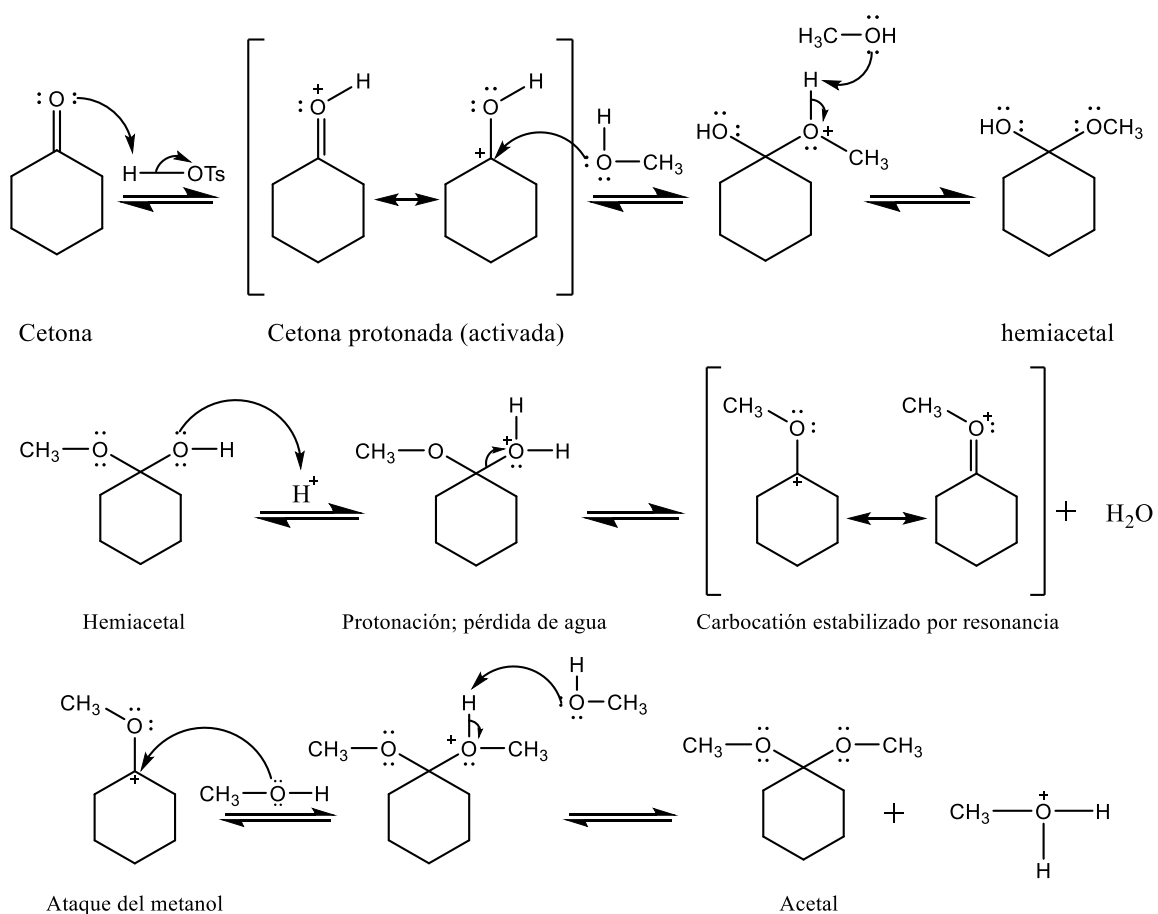
A pesar de que la hidratación puede estar catalizada por un ácido o por una base, la formación de un acetal está catalizada por un ácido. A continuación, se representa la reacción de la ciclohexanona con metanol, catalizada por ácido *p*-toluensulfónico (**Esq. 7**).



Esq. 7 Formación de acetal para ciclohexanona.

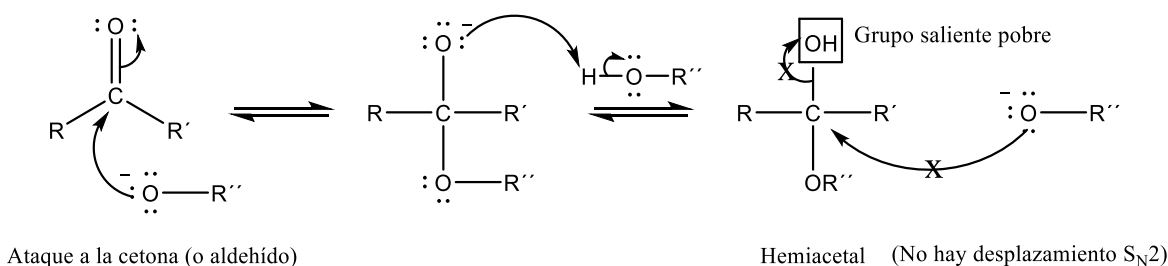
El primer paso es una adición al grupo carbonilo catalizada por un ácido. El catalizador ácido protona al grupo carbonilo y el alcohol (nucleófilo débil) ataca al grupo carbonilo protonado (activado). La pérdida de un protón del intermediario cargado positivamente da lugar a un hemiacetal. Al igual que los hidratos de las cetonas y los aldehídos, la mayoría de los hemiacetales son demasiado inestables para ser aislados y purificados.

En la segunda parte del mecanismo, el hemiacetal se transforma en acetal, el cuál es más estable. La protonación del grupo hidroxilo, seguida de la pérdida de agua, da lugar a un carbocatión estabilizado por resonancia. El ataque del metanol al carbocatión, seguido de la pérdida de un protón da lugar al acetal (**Esq. 8**).



Esq. 8 Mecanismo de reacción para la formación de acetales.

El primer paso (formación del hemiacetal) puede estar catalizado por una base, lo que implica el ataque por un ión alcóxido y la protonación del alcóxido (intermediario resultante). El segundo paso requiere la sustitución del grupo -OH del hemiacetal por el grupo alcohol -OR". El ión hidróxido es un grupo saliente deficiente, para una reacción S_N2, por lo que el alcóxido no puede desplazar al grupo -OH. Esta sustitución se produce en condiciones ácidas, porque la protonación del grupo -OH y la pérdida de agua da lugar a un catión estabilizado por resonancia (**Esq. 9**).



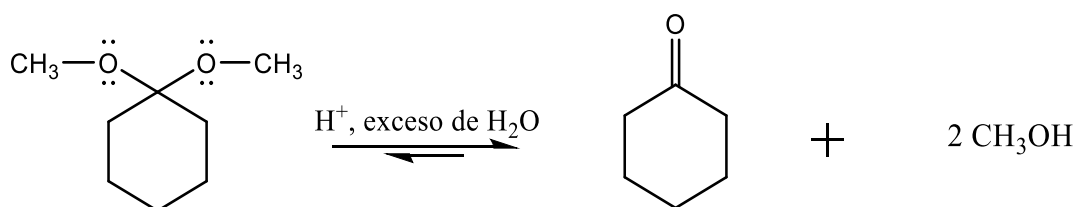
Esq. 9 Formación del hemiacetal.

Equilibrio de formación de acetales: La formación de acetales es reversible y la constante de equilibrio determina las proporciones de los reactivos y productos presentes en el equilibrio. Para los aldehídos sencillos, las constantes de equilibrio generalmente favorecen la formación del acetal; por ejemplo, la reacción catalizada por un ácido, de acetaldehído con etanol, produce un buen rendimiento de acetal.

Con los aldehídos impedidos y con la mayoría de las cetonas, las constantes de equilibrio favorecen a los compuestos carbonílicos en lugar de a los acetales. Para favorecer estas reacciones, se suele utilizar alcohol como disolvente y, de esta manera, se asegura que esté en gran exceso. El agua que se forma como subproducto, se elimina por destilación y así se desplaza el equilibrio hacia la derecha.

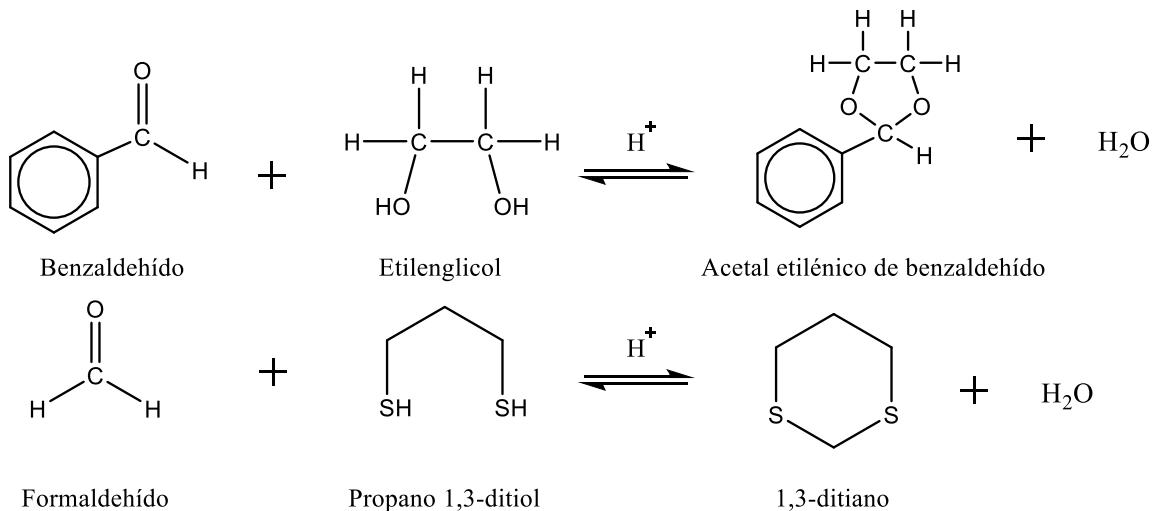
Por el contrario, la mayor parte de los acetales se hidrolizan agitándolos en una disolución acuosa diluida de ácido. El gran exceso de agua desplaza el equilibrio hacia la cetona o el aldehído. El mecanismo es el inverso al de la formación del

acetal; por ejemplo, el dimetil acetal de la ciclohexanona se hidroliza cuantitativamente a ciclohexanona si se trata con un ácido diluido (**Esq. 10**).



Esq. 10 Eliminación del acetal.

Acetales cíclicos: La formación de un acetal utilizando como alcohol un diol da lugar a un acetal cíclico. Los acetales cíclicos suelen tener constantes de equilibrio más favorables, ya que hay una pérdida de entropía menor cuando condensan dos moléculas (una cetona y un diol) que cuando condensan tres moléculas (una cetona y dos moléculas de un alcohol). Para obtener acetales cíclicos se suele utilizar etilenglicol, y a sus acetales se les denomina acetales etilénicos o cetales etilénicos (**Esq. 11**).

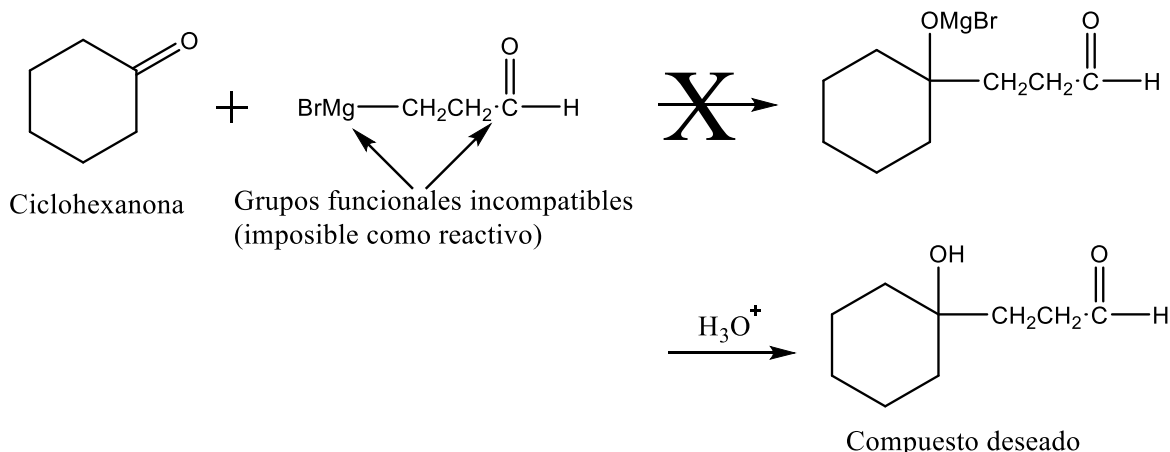


Esq. 11 Formación de acetales etilénicos.

Uso de acetales como grupos protectores

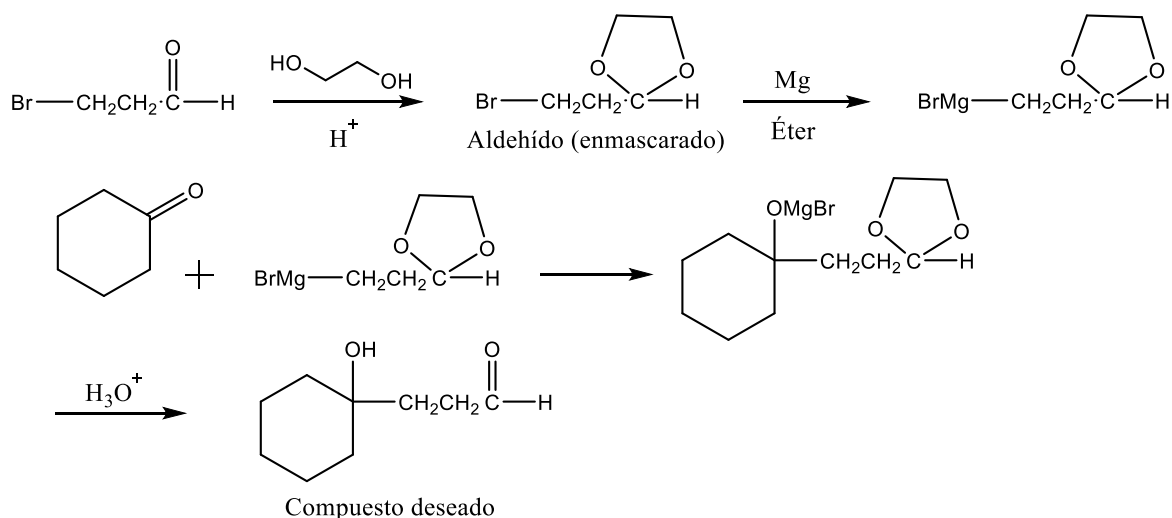
Los acetales se hidrolizan en condiciones ácidas, pero son estables frente a las bases fuertes y nucleófilos. Los acetales se obtienen fácilmente a partir de las cetonas y los aldehídos correspondientes, y se pueden volver a transformar en estos compuestos carbonílicos. Esta fácil interconversión hace que los acetales sean unos grupos protectores atractivos para prevenir que las cetonas y los aldehídos reaccionen con bases fuertes y con nucleófilos.

Como ejemplo se puede considerar la síntesis que se propone a continuación. El reactivo de Grignard que se necesita no se puede sintetizar, ya que el grupo carbonilo reaccionaría con el grupo organometálico nucleofílico (**Esq. 12**).



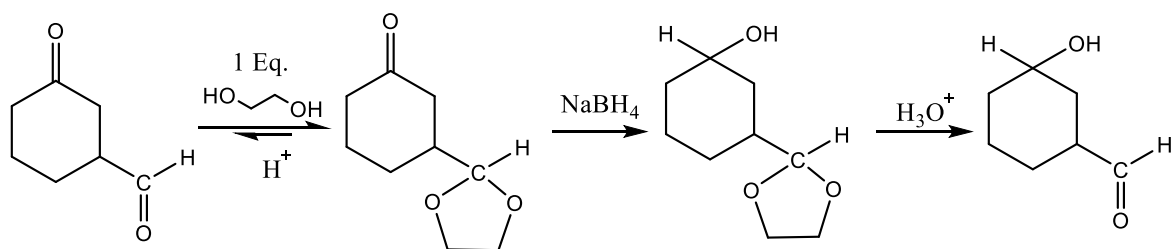
Esq. 12 Aplicación del grupo protector (acetal).

Sin embargo, si se protege el aldehído como acetal, no reacciona frente al reactivo de Grignard. El β -bromoaldehído “enmascarado” se convierte en reactivo de Grignard, lo que permite que reaccione con la ciclohexanona. Un ácido diluido protona el alcóxido para formar un alcohol e hidroliza el acetal para dar lugar al aldehído desprotegido (**Esq. 13**).



Esq. 13 Descripción del proceso de protección del β -bromoaldehído.

Formación selectiva de acetales: Debido a que los aldehídos forman acetales con más rapidez que las cetonas, se puede proteger selectivamente un aldehído en presencia de una cetona. Esta protección selectiva hace que la cetona quede disponible para una modificación en condiciones neutras o básicas, sin perturbar al grupo aldehído (más reactivo). El ejemplo siguiente muestra la reducción de una cetona en presencia de un aldehído ⁴³ (**Esq. 14**):

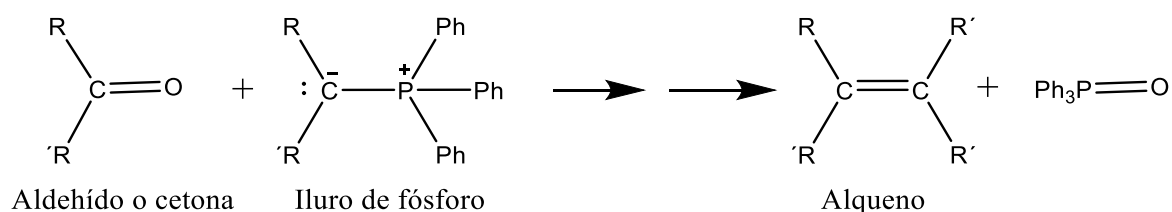


Esq. 14 Protección del aldehído, frente a una reducción.

b) 1.4.2. Reacción de Wittig

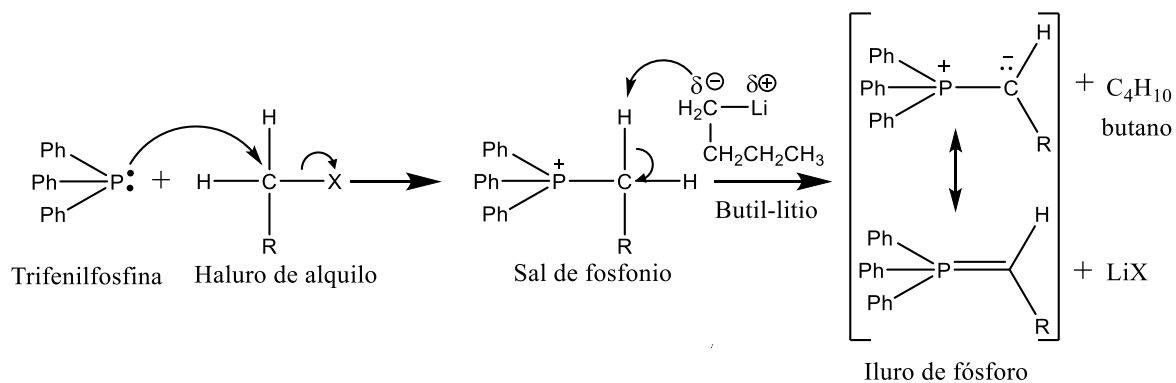
Se han visto grupos carbonilo que experimentan reacciones de adición debido a una variedad de reactivos de tipo carbaniónico, entre los que se incluyen los reactivos de Grignard, organolíticos e iones acetiluro. En 1954, George Wittig descubrió una forma de adicionar un carbanión, estabilizado por un átomo de fósforo, a una cetona

o a un aldehído, en donde el producto obtenido no es un alcohol sino un alqueno, ya que el intermediario experimenta una eliminación. Ahora se conoce como la reacción de Wittig (**Esq. 15**), la cual es una de las reacciones más importantes en química orgánica para incorporar un doble enlace, transformando el grupo carbonilo de una cetona o un aldehído. George Wittig recibió el premio nobel de química en 1979 por esta valiosa contribución ⁴⁴, que ha mostrado a lo largo de los años ser de gran utilidad sintética y tener numerosas aplicaciones.

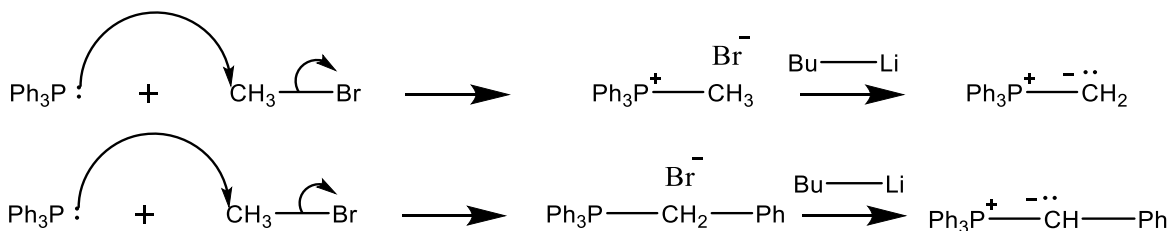


Esq. 15 Reacción de Wittig.

El carbanión estabilizado por el fósforo es un iluro de fósforo (zwitterión). Los iluros de fósforo se obtienen a partir de trifenilfosfina y haluros de alquilo, en un proceso de dos pasos. El primer paso es un ataque nucleófilo de la trifenilfosfina a un haluro de alquilo no impedido (generalmente primario). El producto es una sal de alquiltrifenilfosfonio. La sal de fosfonio se trata con una base fuerte (generalmente butil-litio) para abstraer un protón del átomo de carbono enlazado al fósforo (**Esq. 16**).



Ejemplos:

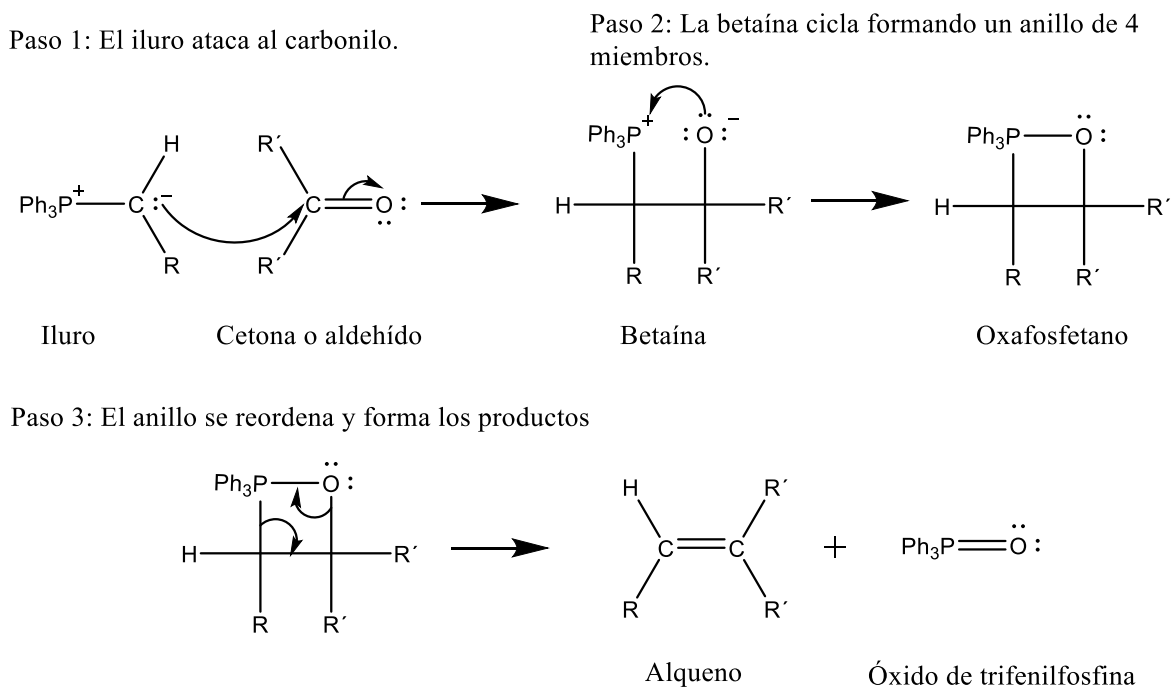


Esq. 16 Formación de iluro.

El iluro de fósforo tiene dos formas resonantes: una con el doble enlace entre el carbono y el fósforo, y otra con cargas en el carbono y el fósforo. La forma de resonancia con el doble enlace requiere diez electrones en la capa de valencia del fósforo, utilizando un orbital *d*. El enlace pi entre el carbono y el fósforo es débil, y la estructura cargada es la que más contribuye. El átomo de carbono tiene una carga parcial negativa, equilibrada con la correspondiente carga positiva del fósforo.

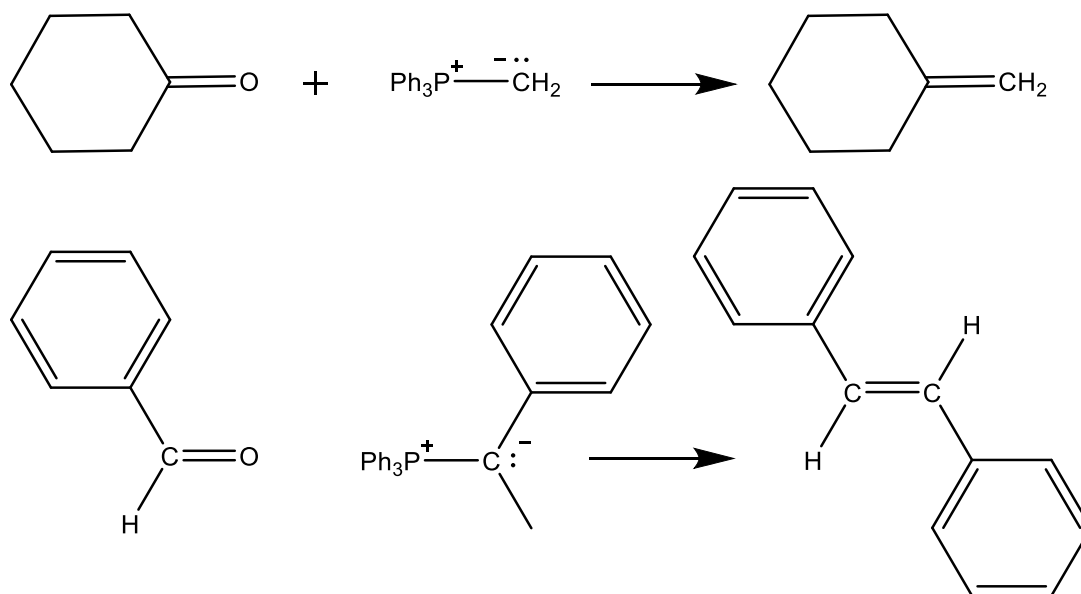
Debido a su carácter de carbanión, el átomo de carbono del iluro es fuertemente nucleofílico; ataca al grupo carbonilo para dar lugar a un intermediario con separación de cargas, denominado betaína. Una betaína es un compuesto inusual, ya que contiene un átomo de oxígeno cargado negativamente y un átomo de fósforo cargado positivamente en átomos de carbono adyacentes. El fósforo y el oxígeno forman enlaces fuertes y la atracción entre cargas opuestas conduce a una formación rápida de un anillo de oxafosfetano de cuatro miembros (en algunos casos, el oxafosfetano se puede formar directamente por cicloadición, en lugar de hacerlo a través de una betaína).

El anillo de cuatro miembros se reordena rápidamente para dar lugar al alqueno y óxido de trifenilfosfina. El óxido de trifenilfosfina es excepcionalmente estable y la conversión de trifenilfosfina a óxido de trifenilfosfina es la fuerza termodinámica impulsora de la reacción de Wittig (**Esq. 17**).



Esq. 17 Formación del alqueno.

Los siguientes ejemplos muestran la formación de dobles enlaces carbono-carbono a partir de la reacción de Wittig. Cuando es posible la isomería geométrica, con frecuencia se producen mezclas de isómeros cis y trans (**Esq. 18**).



Esq. 18 Ejemplos de reacción de Wittig.

En general, el iluro debería provenir de un haluro de alquilo no impedido. La trifenilfosfina es un reactivo voluminoso que reacciona mejor con haluros de metilo primarios no impedidos. Ocasionalmente reacciona con haluros secundarios no impedidos, pero estas reacciones son raras y, con frecuencia, dan rendimientos bajos ⁴³. En el presente trabajo se busca aprovechar dicho impedimento, para que el iluro interactúe lo menos posible con el grupo protector.

Tomando en cuenta los antecedentes antes descritos, a continuación se plantean los objetivos del presente trabajo.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Establecer las condiciones óptimas para la monoprotección del tereftaldehído, con el fin de obtener un bloque de construcción para la síntesis de sistemas de tipo push-pull.

2.2. Objetivos particulares

- ❖ Comparar tres diferentes métodos de protección de grupos aldehído con etilénglicol, para la obtención de 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído (precursor monoprotegido del tereftaldehído).
- ❖ Estudiar la eficiencia de un grupo protector cíclico (4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído) y uno lineal (4-(dietoximetil)benzaldehído) frente a la reacción de Wittig, para obtener 4-(2,2-dibromovinil)benzaldehído.
- ❖ Caracterizar por RMN ^1H , RMN ^{13}C , FT-IR y MS-IE el producto objetivo 4-(2,2-dibromovinil)benzaldehído.

2. Metodología experimental

3.1. Reactivos y disolventes

Reactivos

Tereftaldehído (99%), 4-(dietoximeti)benzaldehído (97%), alúmina neutra (99%), ácido acético al 99.8%, alúmina ácida (99%) etilenglicol (99.8%), benzaldehído (99%), ácido *p*-toluensulfónico mono hidratado (98.5% w/w), resina de (H⁺) Dowex® 50WX2 100-200 mesh, trifenilfosfina (≥98%), tetrabromuro de carbono (99%) e hidruro de calcio (CaH₂) grado reactivo (95% w/w), fueron adquiridos de SIGMA-ALDRICH (St. Louis MO, USA).

Disolventes

Los disolventes hexano, acetato de etilo, ácido acético, metanol y éter de petróleo, fueron adquiridos en Tecsiquim S.A. de C.V. y utilizados sin ningún tratamiento adicional. El tolueno, benceno y diclorometano se adquirieron de la misma compañía, y fueron sometidos a procesos de secado; benceno y tolueno en presencia de Na metálico y el diclorometano en presencia de hidruro de calcio (CaH₂).

3.2 Equipos

Resonancia magnética nuclear (RMN): Jeol Eclipse 300MHz y Bruker Avance 400 MHz

Espectrómetro de masas: JEOL JMS AX505 HA (IE)

Infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR): ThermoScientific Nicolet 6700

Mufla: Thermolyne 47900 Furnace

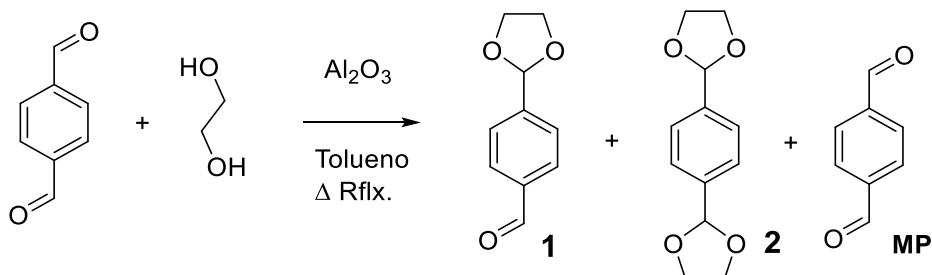
Fisher: Electrothermal 9000. (Punto de fusión)

3.4. Metodología de síntesis

3.4.1. Métodos de protección de grupos aldehído del tereftaldehído

Método 1. Uso de Alúmina vía catálisis heterogénea

4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído



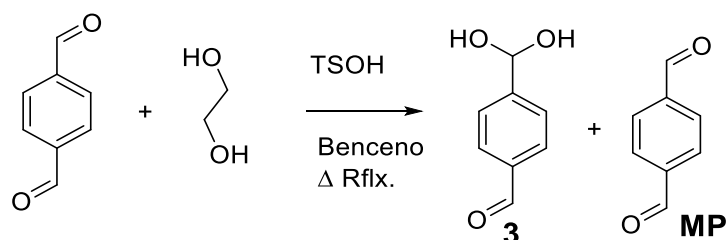
a) En un matraz bola de 50 mL, se colocan 0.25 g de alúmina previamente acidificada (alúmina neutra, acidificada con 5 mL de CH₃COOH, bajo agitación por 1 hr a 80°C), y 0.13 g (1.0 mmol) de tereftaldehído. A continuación, se purga el sistema con N₂. Posteriormente se adicionan 5 mL de tolueno seco, seguidos de 5 mL (89.5 mmol) de etilénglicol. Se deja reaccionar por 24 h a reflujo. Terminado el tiempo de reacción, se filtra la alúmina, y la fase orgánica se concentra a presión reducida, para obtener 86 mg de producto de reacción, el cual sería equivalente a 48% de rendimiento, al no estar purificado, se obtiene una mezcla heterogénea constituida por un líquido ambar y solidos cristalinos rojizos. Finalmente, este producto se purifica por cromatografía en columna, usando sílica gel como adsorbente, y una mezcla de éter de petróleo-AcOEt (62.5:37.5%) como eluyente. El resultado del proceso de purificación se discutirá más adelante (véase páginas 34-36).

b) En un matraz bola de 50 mL, se colocan 0.25 g de alúmina ácida (Al₂O₃/H⁺: 199966-100G), 0.13 g (1.0 mmol) de tereftaldehído, y a continuación se purga el sistema con N₂. Se adicionan 5 mL de tolueno seco, seguidos de 5 mL (89.5 mmol) de etilénglicol. Se deja reaccionar por 24 h a reflujo. Terminado el tiempo de reacción, se filtra la alúmina, y la fase orgánica se concentra a presión reducida,

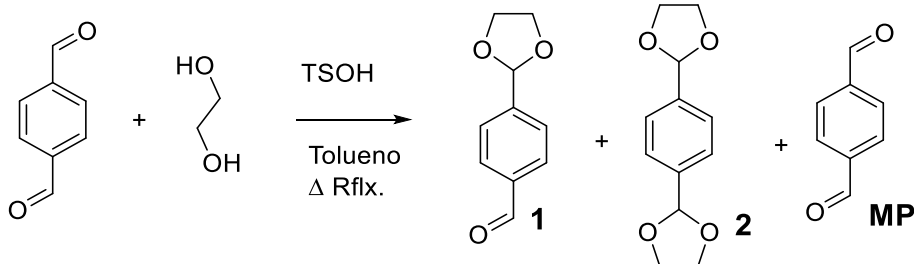
para obtener 2.24 g de producto de reacción, el cual sería equivalente a 83% de rendimiento, al no estar purificado, se obtiene un sólido café rojizo opaco. Finalmente se realiza una cromatografía en columna, usando sílica gel como adsorbente, y una mezcla de éter de petróleo-AcOEt (62.5:37.5%) como eluyente. El resultado del proceso de purificación se discutirá más adelante (véase páginas 34-36) ²⁵.

Método 2. Síntesis en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. Catálisis homogénea

4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído



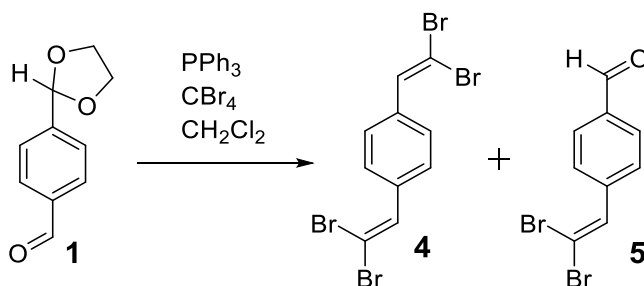
a) En un matraz de 250 mL se prepara una solución de 2 g (14.9 mmol) de tereftaldehído y (0.4 mL, 7.45 mmol,) de etilénglicol en benceno seco (150 mL), y se añaden 219.4 mg (1.15 mmol) de *p*-TsOH. La mezcla se lleva a reflujo en presencia de una trampa de Dean-Stark durante 2 h. Al término de la reacción, se lava con una solución saturada de NaHCO₃, se recupera la fase orgánica y se seca con MgSO₄/Na₂SO₄. A continuación, se concentra a presión reducida para obtener 194 mg de producto de reacción, el cual sería equivalente a 18% de rendimiento, al no estar purificado, se obtiene un sólido café claro opaco y quebradizo. Finalmente, este producto se purifica por cromatografía en columna, usando sílica gel como adsorbente, y una mezcla de éter de petróleo-AcOEt (80:20%) como eluyente. El resultado del proceso de purificación se discutirá más adelante (véase páginas 36 y 37) ⁴⁵.



b) En un matraz bola de 50 mL, se colocan 1 g (7.46 mmol) de tereftaldehído y 100 mg (0.5 mmol) de *p*-TsOH; a continuación, se purga el sistema con N₂. Se adicionan 20 mL de tolueno seco seguidos de 0.50 g (8.26 mmol) de etilénglicol. Se deja reaccionar por 3 h a reflujo. Terminado el tiempo de reacción el crudo se concentra a presión reducida para obtener 1.22 g de producto de reacción. Finalmente se realiza una cromatografía en columna, usando sílica gel como adsorbente, y una mezcla de éter de petróleo-AcOEt (62.5:37.5%) como eluyente, al concluir se obtienen 1.06 g de producto objetivo, el cual sería equivalente a 86% de rendimiento, con una apariencia amarilla clara y estando en estado líquido. La caracterización del compuesto, se discutirá más adelante (véase paginas 38-40) ⁴⁶.

3.4.2. Reacción de Wittig

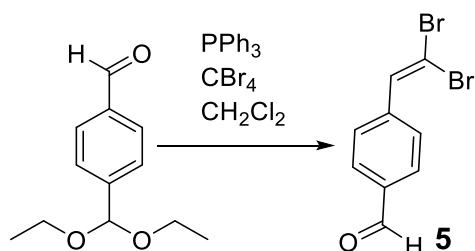
a) Reacción de Wittig con 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído (1) para obtener el 4-(2,2-dibromovinil)benzaldehído (5)



En un matraz bola de 100 mL se colocan 8.5 g de trifenilfosfina (32.4 mmol, 3.0 eq.) y 5.3 g de CBr₄ (16.1 mmol, 1.5 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 20 mL de CH₂Cl₂ seco. A continuación, se agrega 1.9 g de 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído (10.7 mmol, 1.0 eq.) en 11 mL CH₂Cl₂ seco. La reacción se

lleva a cabo bajo agitación magnética en baño de hielo por 15.5 h, y posteriormente se realizan lavados con una solución de salmuera con NaHCO_3 al 10%, (3 X 30 mL) para finalmente secar con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía flash en sílica, usando una mezcla de hexano-AcOEt (70:30%) como eluyente. Se obtienen 1.62 g de (4), equivalente a 74% de rendimiento, dicho producto, es anaranjado y cristalino. El resultado de esta reacción se discute más adelante (véase página 42) ⁴⁷.

b) Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial) para obtener el 4-(2,2-dibromovinil)benzaldehído (5)



En un matraz bola de 100 mL se colocan 7.87 g de trifenilfosfina (30.02 mmol, 3.0 eq.) y 4.96 g CBr_4 (14.9 mmol, 1.5 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade 20 mL de CH_2Cl_2 seco, y a continuación, se agrega 2 mL de 4-(dietoximetil)benzaldehído (10.1 mmol, 1.0 eq.) junto con 11 mL de CH_2Cl_2 . Al término de 15.5 h con agitación magnética en baño de hielo, se adiciona agua y posteriormente se realizan lavados con una solución de salmuera con NaHCO_3 al 10%, (3 X 30 mL), para finalmente secar con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente y se purifica por cromatografía flash en sílica, usando una mezcla de hexano-AcOEt (70:30%) como eluyente ⁴⁷. El producto se obtiene en la cantidad de 1.54 g (53% de rendimiento), punto de fusión: 122.3-125.8 °C; siendo un sólido amarillento cristalino.

4. Resultados y discusión

4.1. Métodos de protección de grupos aldehído del tereftaldehído

Para llegar a la molécula objetivo (**1**), es necesario llevar a cabo la protección de uno solo de los aldehídos en el tereftaldehído, lo cual es un reto sintético, debido a la simetría de la molécula; en este sentido, se decidió probar dos protocolos de protección, ambos basados en la formación de un acetal en presencia de etilenglicol.

Uno de los protocolos se lleva a cabo en condiciones de catálisis heterogénea y uno en catálisis homogénea. Los resultados y su discusión serán presentados a continuación.

Método 1. Uso de Alúmina vía catálisis heterogénea

Este protocolo se probó en dos condiciones de acidificación de la alúmina; por un lado, una cantidad de alúmina neutra se acidificó con ácido acético en una proporción masa/volumen conocida, y por otro lado se utilizó alúmina ácida comercial ($\text{pH}=4.5\pm 0.5$). En ambos casos, el material en cuestión se sometió a un proceso de activación por calentamiento en una mufla, a 180°C por 3 horas.

En el caso de la alúmina acidificada con ácido acético, después de seguir el protocolo previamente reportado ²⁵, se obtuvo como resultado una mezcla de tres compuestos, (**1**), (**2**) y (**MP**), lo cual se constató por RMN ^1H del crudo de reacción, en donde se identifican los tres compuestos (**Fig. 7**).

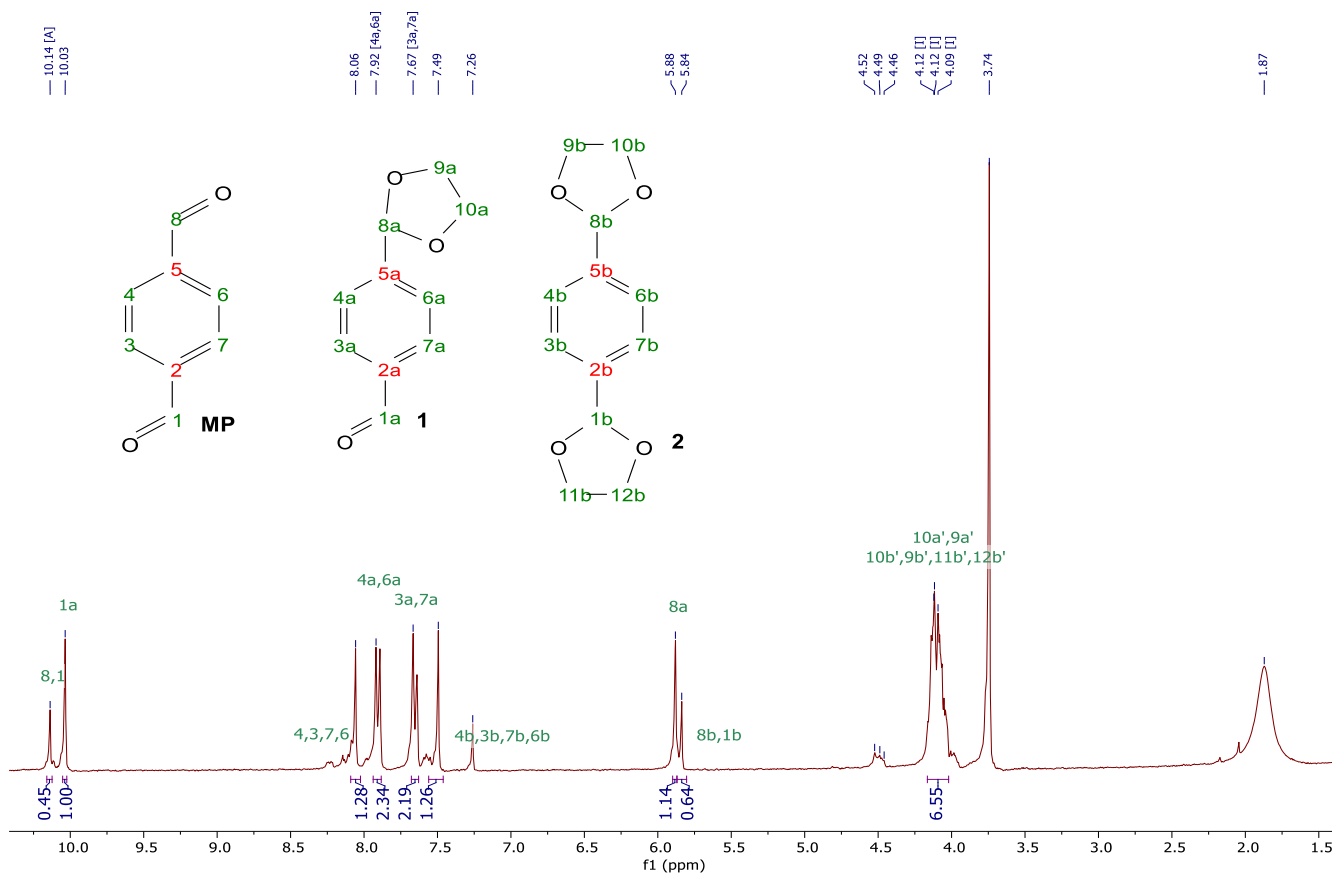


Fig. 7 Espectro de RMN ^1H de 300 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción con alúmina acidificada.

En el espectro se puede observar una señal a 10.14 ppm y otra a 10.03 ppm, las cuales corresponden al hidrogeno del grupo aldehído tanto de la molécula **1** como de la **MP** respectivamente; a 8.06 ppm se observa una señal que corresponde a los H del anillo aromático de la **MP**, después a 7.92 y a 7.67 ppm se ven dos dobletes que corresponden al sistema AA'BB' de la molécula **1**, a 7.49 ppm se tiene un singulete que corresponde a los H del anillo aromático de la molécula **2**; en 5.88 y 5.84 ppm se tienen dos singuletes que corresponden a los H del grupo cetal de la molécula **1** y **2** respectivamente, finalmente de 4.12 a 4.09 ppm se tiene un grupo de señales que corresponden a los metilenos, tanto de la molécula **1** como de la molécula **2**. A partir de las integrales de las señales de los aldehídos, así como de las señales de los hidrógenos del grupo cetal, se puede aproximar la proporción en la que se encuentran cada uno de los productos, siendo ésta de (25:50:25%) de los

compuestos **MP 1**, y **2** respectivamente, la presencia de **2**. se debe al exceso de etilenglicol presente en el seno de la reacción, cabe mencionar que esta proporción se debe, a que en este sistema de catálisis heterogénea, se requiere que coincidan en un punto en particular, el tereftaldehído, la alúmina y el etilenglicol, lo que no es muy favorecido entrópicamente y es por ello que en la reacción, se colocan 77 equivalentes de este, en el **Anexo 7.2** en el **Esquema A**, se muestra de una forma sencilla la acidificación de la Alúmina, así como el mecanismo de reacción que describe la formación de **1** y **2**. Después de llevar a cabo la purificación por columna cromatográfica en sílica gel, utilizando como sistema de elución acetato de etilo:éter de petróleo en proporción (62.5:37.5%), y analizar el producto obtenido por RMN de ^1H , se observa la desaparición del grupo protector del producto de interés, presumiblemente por su labilidad en las condiciones de purificación.

Así, no obstante que se logró obtener el producto de interés en mayor proporción que los otros productos (incluyendo la propia materia prima), no fue posible aislarlo en las condiciones de purificación establecidas.

Posteriormente se llevó a cabo la reacción en presencia de alúmina ácida comercial ($\text{pH}=4.5\pm 0.5$), bajo las mismas condiciones que en el caso anterior. El espectro de RMN de ^1H de este crudo de reacción corresponde a una mezcla compleja (Ver espectro en el **Anexo 7.3**), que involucra la formación de los hemiacetales y acetales de los productos monosustituido y disustituido, lo cual denota que este sistema catalítico promueve una mayor cantidad de eventos no deseados, debido a su alta reactividad.

De este par de experimentos podríamos mencionar que sería más factible lograr la monoprotección de un sistema simétrico como el tereftaldehído con sistemas heterogéneos no tan reactivos, aumentando así la selectividad de interacción por un solo lado de la molécula, lo cual depende de la cantidad de H^+ presentes en la alúmina.

Método 2. (a) Protección con *p*-TsOH en benceno (catálisis homogénea)

En la literatura también se encuentra este protocolo, el cual utiliza *p*-TsOH. La reacción se lleva a cabo en benceno anhidro, y se utiliza una trampa de Dean-Stark, la cual se utiliza para atrapar la humedad que se genera en la reacción, esto se puede lograr gracias a que el azeótropo formado entre el agua y el benceno tiene un punto de ebullición menor, lo que permite que se retire del medio de reacción sin comprometer el volumen de la fase orgánica. Una vez obtenido el crudo de reacción, se tomó un espectro de RMN de ^1H (**Fig. 8**). Lo primero que salta a la vista es la ausencia de grupos metileno correspondientes al grupo protector; sin embargo, se puede observar que el sistema de tipo AA'BB' correspondiente a los anillos aromáticos *para*-sustituidos se conserva, atendiendo a las señales a 7.90 y 7.68 ppm. Se sugiere entonces la formación de compuestos como **3** (estructura incluida en el espectro), con dioles geminales en su estructura.

La proporción entre la materia prima y el producto con un grupo diol (productos mayoritarios), es (40:60%).

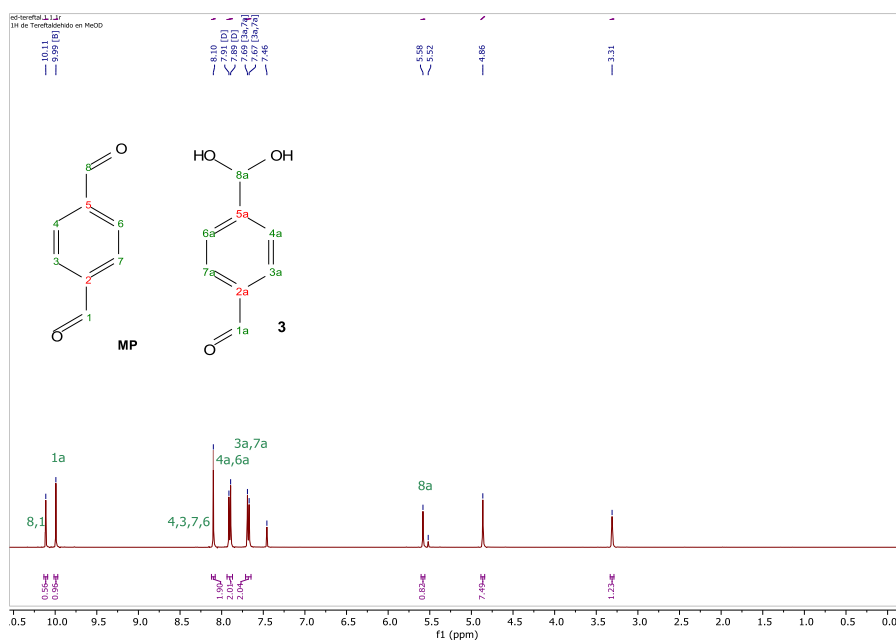


Fig. 8 Espectro de RMN ^1H de 300 MHz en CD_3OD del crudo de la reacción con *p*-TsOH en benceno.

No obstante que la naturaleza reversible de las reacciones involucradas entre aldehídos y gem-dioles, de una forma mas detallada se describe este proceso en el **Anexo 7.2** en el **Esquema B**, donde se encuentra el mecanismo de la reacción en cuestión, en el se puede observar que la causa por la cual no se obtuvo el producto esperado se debería a la presencia de agua en el medio.

Debido a que no se obtuvo el producto deseado, se optó por desechar este protocolo.

Método 3. (b) Protección con *p*-TSOH en tolueno (catálisis homogénea)

Otro protocolo para obtener el producto objetivo (**1**), involucra el uso de tolueno anhidro como medio de reacción y ácido *p*-TsOH. Se adquirió un espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción (**Fig. 9**), en el cual se observa, igual que en el caso de la alúmina acidificada con ácido acético, señales que corresponden a la materia prima y a los productos mono y di protegidos, sin embargo, a diferencia de la alúmina, en esta reacción el etilenglicol no se encuentra en exceso, en estas condiciones, el problema radica más en la simetría de la materia prima, la cual no permite tener una reacción selectiva. Los detalles de la reacción se encuentran en el **Anexo 7.2** en el **Esquema C** donde se desarrolla en mecanismo de reacción pertinente.

En seguida se mostrará la interpretación de los espectros obtenidos.

Utilizando las integrales de los hidrógenos de los aldehídos se puede concluir que la materia prima y el producto monoprotegido se encuentran en una proporción (14.3:85.7%) respectivamente. Mientras que con la integral de los hidrógenos del cetol se concluye que el producto mono y diprotegido están en una proporción (66.6:33.3%) respectivamente.

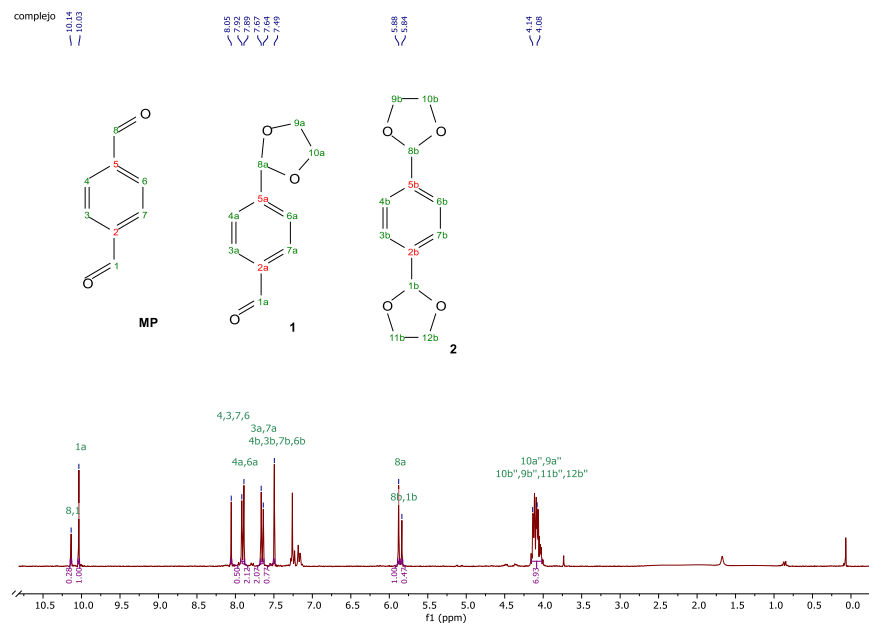


Fig. 9 Espectro de RMN ^1H de 300 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción con *p*-TsOH en tolueno.

Al momento de purificar este crudo de reacción, ocurre lo mismo que en el primer caso, esto es, la descomposición del producto monoprotegido hacia la materia prima (tereftaldehído). Esto se evidencia en la siguiente figura comparativa de espectros de RMN ^1H (**Fig. 10**), donde al monitorear la señal a 5.88 ppm (recuadro verde) correspondiente a los hidrógenos del cetral, se observa que antes de la purificación, el compuesto monoprotegido exhibe una proporción mayor que el diprotegido; sin embargo, después de la columna cromatográfica esta proporción se invierte.

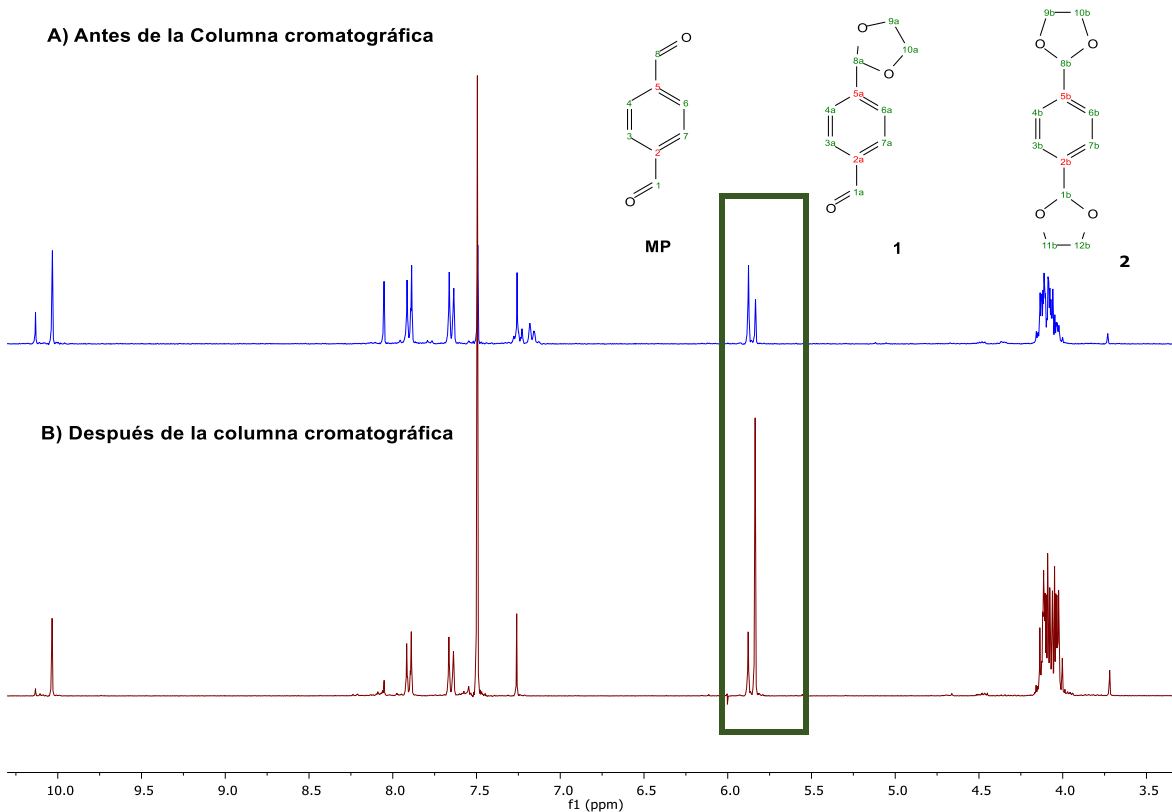


Fig. 10 Comparativa de espectros de RMN ^1H de 300 MHz en CDCl_3 A) crudo de la reacción con *p*-TsOH en tolueno antes de la columna. B) crudo de la reacción con *p*-TsOH en tolueno después de la columna.

A pesar de que en todas las reacciones se obtiene en mayor proporción el producto de interés, no se encontró el método de purificación idóneo para el aislamiento del producto, sin embargo, se sugiere que podría ser separado con otro tipo de fase estacionaria, como la fase reversa.

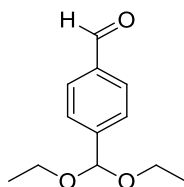
Con el fin de continuar con los avances en el presente proyecto, se optó por utilizar la mezcla de productos mono y di protegido, con trazas de materia prima (**MP**) para realizar la siguiente etapa de síntesis, que consiste en transformar el grupo aldehído al grupo vinildibromo, ya que el producto diprotegido, al no poseer grupos aldehído libres, no debería reaccionar en las condiciones de Wittig, y la **MP** se encuentra en muy baja proporción.

En el **Anexo 7.1** se presenta la información resumida de todos los experimentos realizados para conseguir la monoprotección del tereftaldehído. De igual manera en el **Anexo 7.2** se muestran los mecanismos generales de reacción sugeridos del producto y de los posibles subproductos de las reacciones llevadas a cabo.

Las condiciones de reacción para llevar a cabo la reacción de Wittig se establecieron con el 4-(dietoximetil)benzaldehído comercialmente disponible, que es el análogo al producto objetivo en esta etapa, solo que con cadena abierta en el grupo protector.

4.2. Reacción de Wittig

El objetivo principal del presente trabajo era la síntesis de un bloque constructor con un doble enlace, para su posterior uso en la síntesis de moléculas ramificadas altamente conjugadas; en este sentido, la ruta de síntesis planteada implica el uso de la reacción de Wittig para incorporar este doble enlace. Como se mencionó en la sección anterior, se exploraron condiciones de reacción, utilizando como compuesto modelo el reactivo comercial 4-(dietoximetil)benzaldehído, con un grupo protector de cadenas abierta:



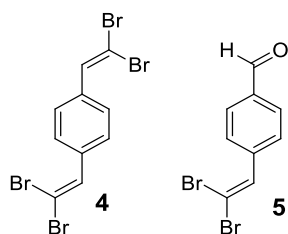
Los parámetros experimentales que se variaron fueron la estequiometría, tiempo de reacción y volumen de disolvente utilizado. En la tabla 1 que se muestra a continuación, se resumen los resultados obtenidos, señalando en amarillo cuáles fueron las condiciones óptimas.

Tabla 1. Diferentes condiciones probadas para la optimización de la reacción de Wittig

Experimento	Proporción (eq)			Rendimiento (%)	CH ₂ Cl ₂ (mL)	Tiempo de reacción (hrs)
	4-(dietoximetil)benzaldehído	CBr ₄	PPh ₃			
1	1	2.5	2.5	0*	55	3.0
2	1	1.5	3.0	28	55	15.5
3	1	1.5	3.0	53	31	15.5

*Con estas condiciones particulares, solo se forma el producto di-vinildibromo etiquetado más adelante como compuesto **4**.

El experimento 1 de la reacción de Wittig se llevó a cabo basándose en las condiciones de reacción encontradas en la literatura⁴⁸, en donde se espera obtener el producto objetivo **5**; sin embargo, lo que se obtuvo fue el producto disustituido **4**:



Para tratar de inhibir la disustitución, se modificó la estequiometría, disminuyendo los equivalentes de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, para así disminuir la cantidad de iluro formado en el medio de reacción. Los resultados mejoraron, obteniéndose el producto en un 28 % de rendimiento. En el siguiente paso en la optimización de esta reacción, se decidió explorar el volumen de disolvente en la reacción⁴⁷⁻⁴⁹, dejando fijo el tiempo de reacción en 15.5 h, encontrándose que la disminución del volumen, de 55 a 31 mL, resulta en un mejor rendimiento. En este caso el producto se obtuvo con un 53 % de rendimiento.

Tomando en cuenta estos resultados, se llevó a cabo la reacción de Wittig, utilizando como materia prima la mezcla de productos mono y diprotectado (compuestos **1** y **2** mostrados en la **Fig.9**), con trazas de **MP**, para obtener el producto objetivo **5**.

Reacción de Wittig con la mezcla de productos mono y diprotectado (1 y 2)

Esta reacción se llevó a cabo en las condiciones mencionadas anteriormente, respetando las siguientes proporciones: Trifenilfosfina (3.0 eq.), CBr₄ (1.5 eq.) 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído (1.0 eq.) en 31 mL CH₂Cl₂ seco (véase página 33). El resultado se muestra en el espectro de RMN ¹H (**Fig. 11**), en el que se observan dos singuletes, uno a 7.55 ppm, y el otro a 7.45 ppm, en proporción

66.6:33.3, que corresponden a los protones aromáticos y olefinicos del producto etiquetado como **4** (1,4-bis(2,2-dibromovinil)benzeno), por lo que se concluye que el grupo protector cíclico se pierde en las condiciones de esta reacción, la causa de la pérdida del grupo protector, se debe al medio ácido impuesto por el iluro, ya que durante su formación, se genera HBr como subproducto ocasionando la desprotección del aldehído , dejándolo vulnerable para el ataque del iluro, en el **Anexo 7.2** en el **Esquema D** se encuentra el mecanismo que describe la formación del iluro y en el **Esquema E** se encuentra la propuesta de la ruta que sigue esta reacción.

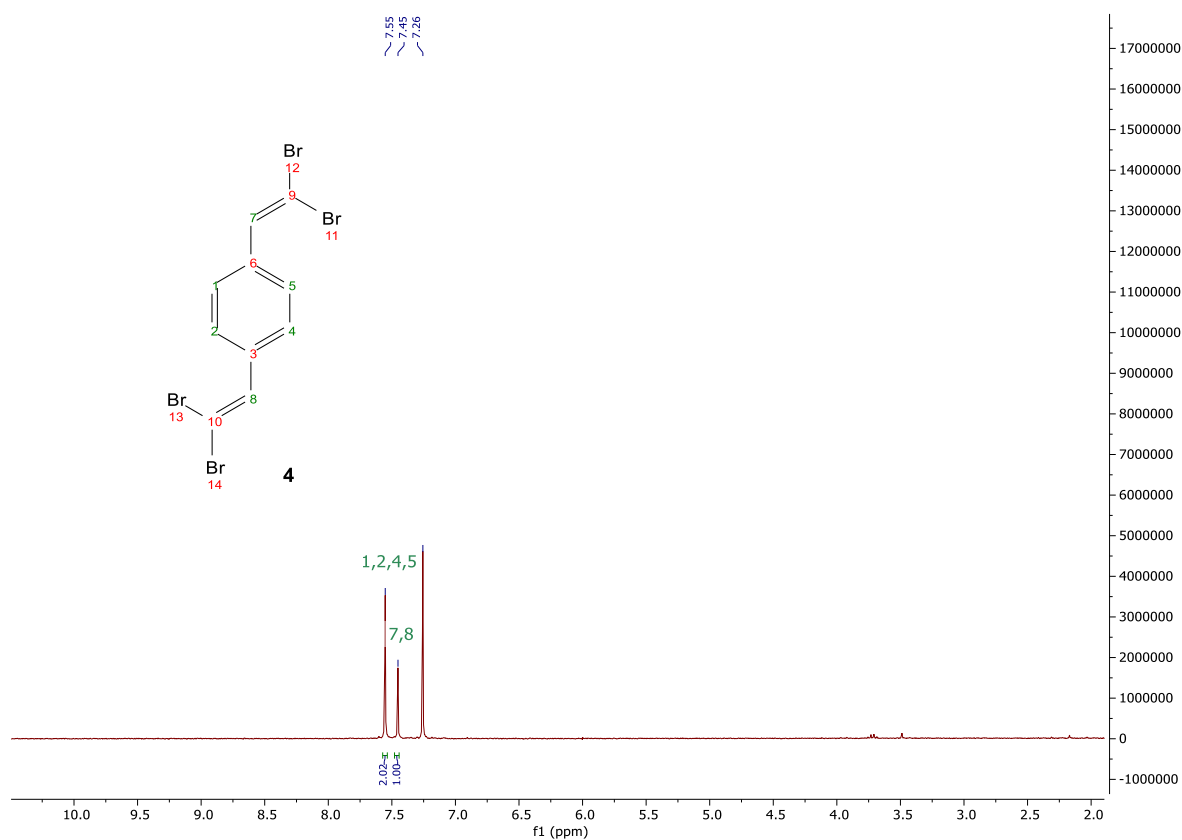


Fig. 11 Espectro de RMN ¹H de 300 MHz en CDCl₃ del producto de la reacción de Wittig con la mezcla de productos mono y diprottegido (**1** y **2**).

Reacción de Wittig con 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial)

Como se mostró en la **tabla 1**, las condiciones de la reacción de Wittig fueron optimizadas utilizando el 4-(dietoximetil)benzaldehído como materia prima. El crudo de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica con sílica gel, eluyendo con hexano-acetato de etilo (70:30). Dado que las placas cromatográficas, tanto del crudo de reacción, así como del producto después de la purificación por columna, son prácticamente iguales, podríamos presumir que en este caso el grupo protector habría soportado el proceso de purificación.

El producto final (**5**) se obtiene como un sólido amarillento.

Al obtener el espectro de RMN ^1H que se muestra en la **Fig. 12**, se puede observar la ausencia del grupo protector (señales ausentes en 3.53 y 1.18 ppm, pertenecientes a los grupos CH_2 y CH_3 respectivamente), encontrándose una señal a 10.02 ppm, correspondiente al hidrogeno del grupo aldehído. A 7.89 ppm y 7.71 ppm se observa un sistema AA'BB' del anillo aromático, que corresponde al sistema para-sustituido formado. Finalmente a 7.54 ppm se observa una señal que corresponde al H vinílico del doble enlace formado en la reacción.

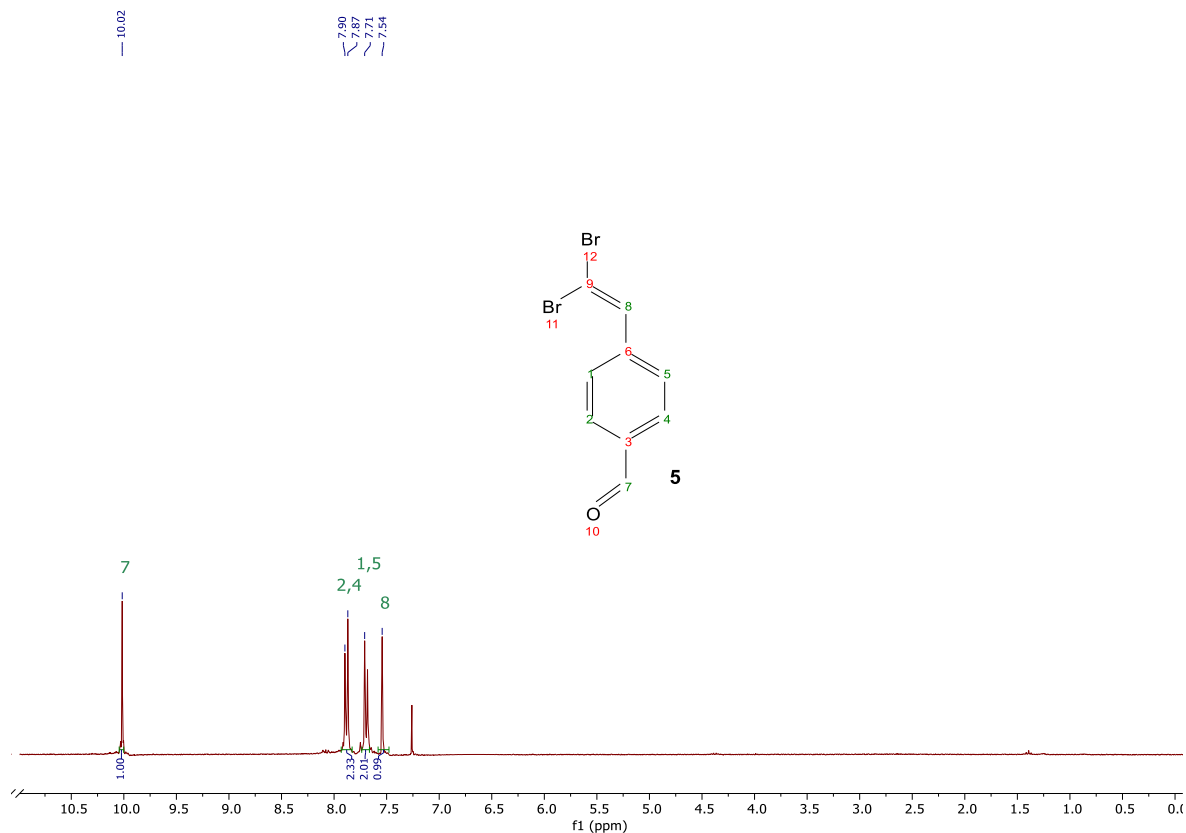


Fig. 12. Espectro de RMN ^1H de 300 MHz en CDCl_3 del producto de la reacción de Wittig con 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial).

El resultado obtenido nos lleva a pensar que las condiciones de la reacción de Wittig propiciaron la remoción del grupo protector, siendo ahí y no en el proceso de purificación, que se perdió dicho grupo. En la literatura se ha descrito que la desprotección de acetales a menudo se realiza mediante transacetalización catalizada por ácido en acetona (en exceso o como disolvente), o hidrólisis en disolventes húmedos o en ácido acuoso⁵⁰, lo cual podría empatarse con las condiciones de Wittig aquí utilizadas, en el **Anexo 7.2** en el **Esquema F** se propone el mecanismo de reacción pertinente.

Ya que en RMN de ^1H se confirmó que el producto se obtuvo puro, se continuó con la caracterización mediante RMN ^{13}C , espectrometría de masas y FT-IR.

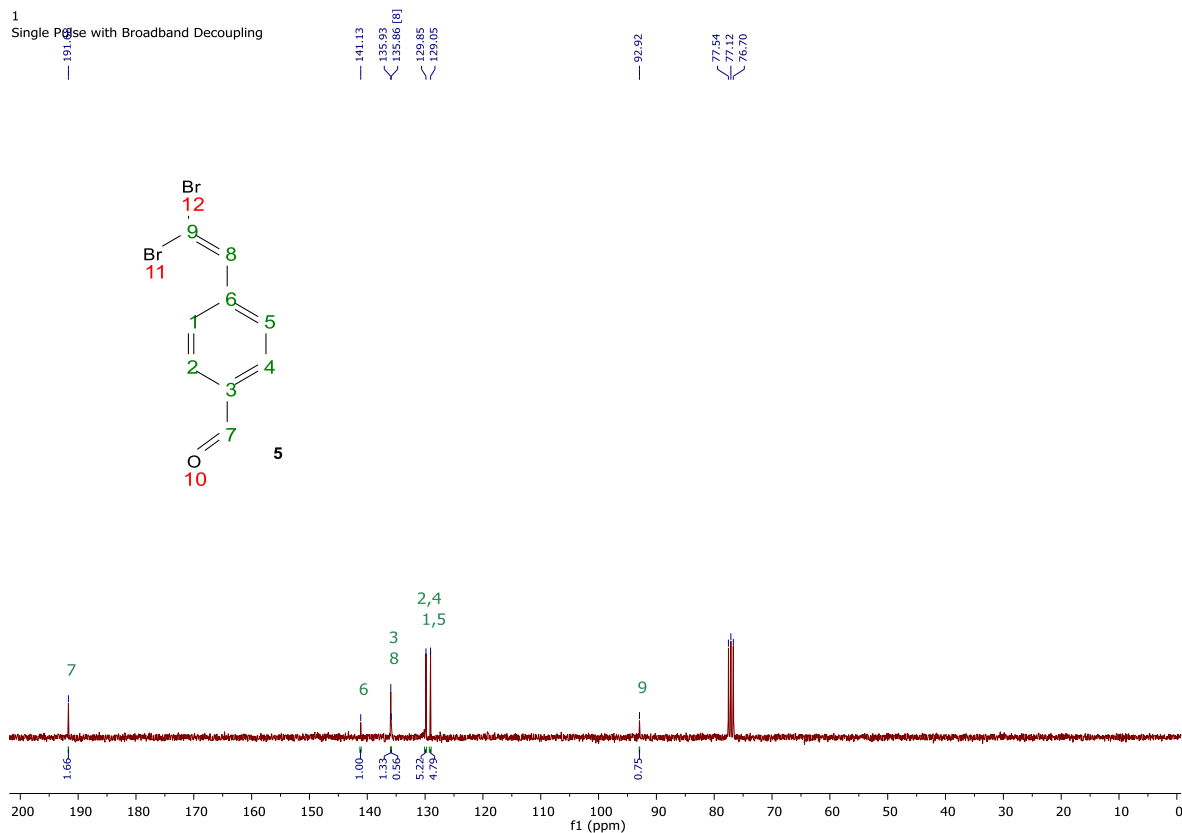


Fig. 13. Espectro de RMN ^{13}C de 300 MHz en CDCl_3 del producto de la reacción de Wittig con 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial).

Como se observa en el espectro de RMN ^{13}C (**Fig. 13**), a 191.68 ppm se tiene el carbono del carbonilo, mientras que a 141.13 ppm y 135.93 ppm los carbonos ipso vecinos al vinil dibromo y al aldehído respectivamente, en 135.86 ppm se encuentra el carbono del doble enlace, en 129.85 ppm y 129.05 ppm se tienen las señales asociadas a los carbonos del anillo aromático vecinos al aldehído y al vinildibromo respectivamente. Por último, a 92.92 ppm se tiene la señal del carbono enlazado a los dos átomos de bromo.

El espectro de masas del compuesto **5**, obtenido por impacto electrónico (IE), se muestra a continuación.

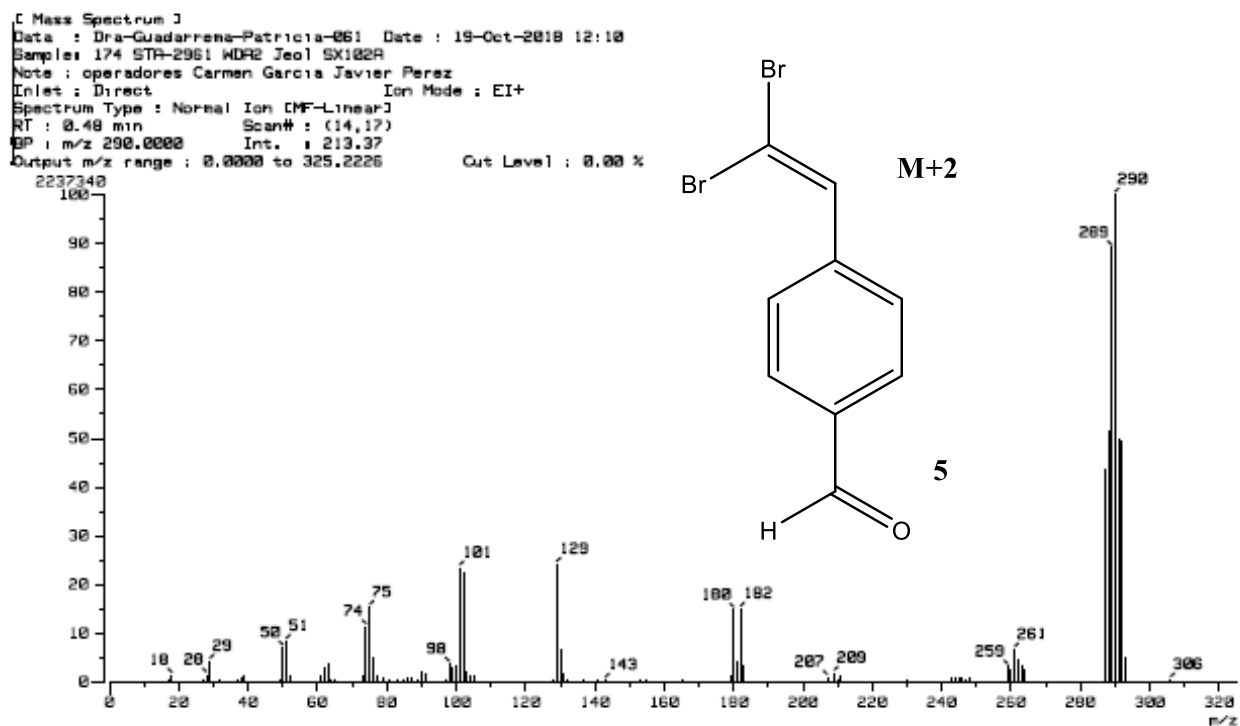


Fig. 14. Espectro de masas (IE +) del producto de la reacción de Wittig con 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial).

El espectro de masas muestra el ion molecular+2 (m/z 290), que corresponde al compuesto (**5**), tomando en cuenta los isótopos de bromo (**Fig. 14**), con lo cual se confirma la identidad del compuesto.

Por último, abajo se presenta el espectro obtenido por FT-IR, en donde se señalan las vibraciones más importantes, correspondientes al compuesto **5**.

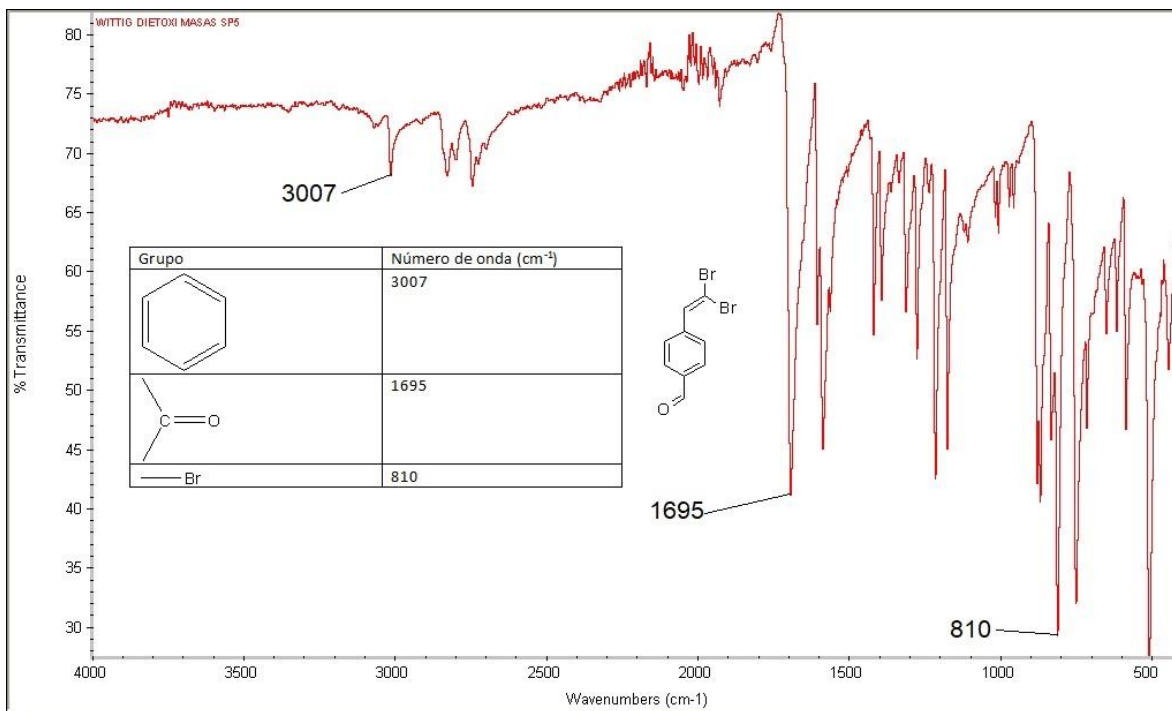


Fig. 15. Espectro FT-IR del producto de la reacción de Wittig con 4-(diétoximetil)benzaldehído (producto comercial).

En 1695 cm^{-1} se observa la señal correspondiente a la vibración de un grupo aldehído conjugado, mientras que a 810 cm^{-1} se tiene la señal que pertenece a la vibración del enlace C-Br. Por último, en 3007 cm^{-1} se encuentran las vibraciones de dobles enlaces, que se asocian al anillo aromático del compuesto (**Fig. 15**).

Todos los espectros generados en este trabajo se encuentran en el **ANEXO 7.3** de este escrito (página 63).

En el siguiente capítulo se enuncian las conclusiones de este proyecto.

5. Conclusiones

Con la finalidad de obtener un bloque de construcción para lograr sintetizar compuestos dendríticos altamente insaturados con potencial en el área fotovoltaica, se probaron condiciones para llevar a cabo la monoprotección de uno de los dos grupos aldehído del tereftaldehído, para posteriormente realizar una reacción de Wittig sobre el aldehído libre, que nos permitiera acceder a un grupo vinildibromo, necesario para posteriores reacciones de acoplamiento C-C.

Con respecto a las reacciones de monoprotección, se probaron condiciones de catálisis heterogénea (empleando alúmina manualmente acidificada y alúmina ácida comercial) y catálisis homogénea (empleando ácido *p*-toluénsulfónico, con benceno ó tolueno como medios de reacción).

Las reacciones en condiciones de catálisis heterogénea resultaron en una mezcla, incluyendo el producto monoprotegido de interés y el producto diprotegido, así como materia prima.

El protocolo de purificación por cromatografía en columna, empleando sílica gel como adsorbente y una mezcla de éter de petróleo-AcOEt (5:3) como eluyente, resultó en la labilización y remoción del grupo protector.

Se concluye que los sistemas heterogéneos, por su alta reactividad, no son idóneos para llevar a cabo una protección selectiva, y para el proceso de separación y purificación de productos, valdría la pena probar sistemas de fase reversa, para evitar la desprotección en la columna cromatográfica.

Por otro lado, las reacciones en condiciones de catálisis homogénea mostraron ser dependientes del disolvente, obteniéndose mejores resultados en tolueno, en comparación con benceno. En benceno se promovió la formación de gem-dioles, en tanto que en tolueno se obtuvo el producto objetivo.

Se concluye entonces que, de todos los procedimientos probados en este trabajo para obtener el producto monoprotegido a partir del tereftaldehído, la reacción

catalizada por el ácido *p*-toluénsulfónico en tolueno seco como medio de reacción, es la que mejor resultado ofreció.

En cuanto a la reacción de Wittig, tanto por la revisión de la literatura, así como lo experimentado en este trabajo, podemos concluir que las condiciones óptimas dependen fuertemente del entorno molecular en el que se encuentra el grupo aldehído que se pretende transformar. En nuestro caso, los parámetros que tienen mayor influencia en el rendimiento fueron la estequiometría y el volumen de disolvente utilizado.

En las condiciones de reacción aquí utilizadas, el grupo protector de cadena abierta resultó más útil para obtener el compuesto de interés, en comparación con el grupo protector cíclico.

6. Referencias

- (1) Ramos, E.; Guadarrama, P.; Terán, G.; Fomine, S. Push-Pull Hyperbranched Molecules. A Theoretical Study. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22* (1), 9–16.
- (2) Brédas, J.-L.; Norton, J. E.; Cornil, J.; Coropceanu, V. Molecular Understanding of Organic Solar Cells: The Challenges. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (11), 1691–1699.
- (3) Mishra, A.; Bäuerle, P. Small Molecule Organic Semiconductors on the Move: Promises for Future Solar Energy Technology. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51* (9), 2020–2067.
- (4) Li, C.; Liu, M.; Pschirer, N. G.; Baumgarten, M.; Müllen, K. Polyphenylene-Based Materials for Organic Photovoltaics. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (11), 6817–6855.
- (5) Lo, S.-C.; Burn, P. L. Development of Dendrimers: Macromolecules for Use in Organic Light-Emitting Diodes and Solar Cells. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (4), 1097–1116.
- (6) Frampton, M. J.; Namdas, E. B.; Lo, S.-C.; Burn, P. L.; Samuel, I. D. W. The Synthesis and Properties of Solution Processable Red-Emitting Phosphorescent Dendrimers. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14* (19), 2881.
- (7) Segura, J. L.; Giacalone, F.; Gómez, R.; Martín, N.; Guldi, D. M.; Luo, C.; Swartz, A.; Riedel, I.; Chirvase, D.; Parisi, J.; et al. Design, Synthesis and Photovoltaic Properties of [60]Fullerene Based Molecular Materials. *Mater. Sci. Eng. C* **2005**, *25* (5–8), 835–842.
- (8) Chung, K. C.; Shing, W. M. Synthesis and Light-Emitting Properties of Difunctional Dendritic Distyrylstilbenes. *Macromolecules* **2001**, *34* (19), 6821–6830.
- (9) Sun, J.; Wang, L.; Yu, X.; Zhang, X. Single-Component Films of Different Generations of Dendrimers Bearing a Diphenylanthracene Core. *Eur. Polym. J.* **2005**, *41* (6), 1219–1224.
- (10) Spjut, S.; Qian, W.; Eloffson, M. Synthesis and Application of a 2-[(4-Fluorophenyl)-Sulfonyl]Ethoxy Carbonyl(Fsec) Protected Glycosyl Donor in Carbohydrate Chemistry. *Molecules* **2010**, *15* (8), 5708–5720.
- (11) Schelhaas, M.; Waldmann, H. Protecting Group Strategies in Organic Synthesis. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1996**, *35* (18), 2056–2083.
- (12) Smith, M. B. Protecting Groups. In *Organic Synthesis*; Elsevier: New York, 2010; pp 587–622.
- (13) Akaji, K.; Fujino, K.; Tatsumi, T.; Kiso, Y. Total Synthesis of Human Insulin by Regioselective Disulfide Formation Using the Silyl Chloride-Sulfoxide Method. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (24), 11384–11392.
- (14) Fujii, N.; Yajima, H. Total Synthesis of Bovine Pancreatic Ribonuclease A. Part 3. Synthesis of the Protected Hexapentacontapeptide Ester (Positions 69–124). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, *1* (0), 804–810.
- (15) Karppanen, E. J.; Koskinen, A. M. P. The 9-Phenyl-9-Fluorenyl Group for Nitrogen Protection in Enantiospecific Synthesis. *Molecules* **2010**, *15* (9), 6512–6547.
- (16) Shepbeck, J. E.; Kar, H.; Hong, H. A Convenient and Scaleable Procedure for Removing the

Fmoc Group in Solution. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (28), 5329–5333.

- (17) Bochet, C. G. Photolabile Protecting Groups and Linkers. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *0* (2), 125–142.
- (18) Lindhorst, T. K. *Essential of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 2nd ed.; Wiley-VCH: California, 2007.
- (19) Cosand, W. L.; Merrifield, R. B. Concept of Internal Structural Controls for Evaluation of Inactive Synthetic Peptide Analogs: Synthesis of [Orn^{13,14}]Apamin and Its Guanidination to an Apamin Derivative with Full Neurotoxic Activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1977**, *74* (7), 2771–2775.
- (20) Young, I. S.; Baran, P. S. Protecting-Group-Free Synthesis as an Opportunity for Invention. *Nat. Chem.* **2009**, *1* (3), 193–205.
- (21) Ono, F.; Takenaka, H.; Fujikawa, T.; Mori, M.; Sato, T. A Convenient Method for Converting Hydroxyacetophenones into Their Ethylene or Trimethylene Acetals. *Synthesis (Stuttg.)* **2009**, *5* (8), 1318–1322.
- (22) Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (1), 199–250.
- (23) Kozhevnikov, I. V. Sustainable Heterogeneous Acid Catalysis by Heteropoly Acids. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *262* (1–2), 86–92.
- (24) GALLEZOT, P.; RICHARD, D. Selective Hydrogenation of α,β -Unsaturated Aldehydes. *Catal. Rev.* **1998**, *40* (1–2), 81–126.
- (25) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Yoshida, T. Alumina as an Versatile Catalyst for the Selective Acetalization of Aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (39), 4767–4770.
- (26) Guadarrama, P.; Terán, G.; Ramos, E.; Gutiérrez, J.; Hernández, M. Novel Push–pull Dendrons with High Excited State Dipole Moments. Synthesis and Theoretical Analysis of Unusual “Branched Electron Distribution.” *J. Mol. Struct.* **2015**, *1086* (5), 17–24.
- (27) Granqvist, C. G. Solar Energy Materials. *Adv. Mater.* **2003**, *15* (21), 1789–1803.
- (28) Lee, S. K.; Lee, W.-H.; Cho, J. M.; Park, S. J.; Park, J.-U.; Shin, W. S.; Lee, J.-C.; Kang, I.-N.; Moon, S.-J. Synthesis and Photovoltaic Properties of Quinoxaline-Based Alternating Copolymers for High-Efficiency Bulk-Heterojunction Polymer Solar Cells. *Macromolecules* **2011**, *44* (15), 5994–6001.
- (29) Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. Boron-Dipyrrromethene Dyes for Incorporation in Synthetic Multi-Pigment Light-Harvesting Arrays. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (7), 1373–1380.
- (30) Kitamura, C.; Tanaka, S.; Yamashita, Y. Design of Narrow-Bandgap Polymers. Syntheses and Properties of Monomers and Polymers Containing Aromatic-Donor and o -Quinoid-Acceptor Units. *Chem. Mater.* **1996**, *8* (2), 570–578.
- (31) Chu, T.-Y.; Lu, J.; Beaupré, S.; Zhang, Y.; Pouliot, J.-R.; Wakim, S.; Zhou, J.; Leclerc, M.; Li, Z.; Ding, J.; et al. Bulk Heterojunction Solar Cells Using Thieno[3,4- c]Pyrrole-4,6-Dione and Dithieno[3,2- B :2',3'- d]Silole Copolymer with a Power Conversion Efficiency of 7.3%. *J.*

Am. Chem. Soc. **2011**, *133* (12), 4250–4253.

- (32) Duan, C.; Huang, F.; Cao, Y. Recent Development of Push–pull Conjugated Polymers for Bulk-Heterojunction Photovoltaics: Rational Design and Fine Tailoring of Molecular Structures. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22* (21), 10416.
- (33) He, Z.; Zhang, C.; Xu, X.; Zhang, L.; Huang, L.; Chen, J.; Wu, H.; Cao, Y. Largely Enhanced Efficiency with a PFN/Al Bilayer Cathode in High Efficiency Bulk Heterojunction Photovoltaic Cells with a Low Bandgap Polycarbazole Donor. *Adv. Mater.* **2011**, *23* (27), 3086–3089.
- (34) Yang, X.; Loos, J.; Veenstra, S. C.; Verhees, W. J. H.; Wienk, M. M.; Kroon, J. M.; Michels, M. A. J.; Janssen, R. A. J. Nanoscale Morphology of High-Performance Polymer Solar Cells. *Nano Lett.* **2005**, *5* (4), 579–583.
- (35) Lohse, B.; Vestberg, R.; Ivanov, M. T.; Hvilsted, S.; Berg, R. H.; Hawker, C. J.; Ramanujam, P. S. Acridizinium-Substituted Dendrimers As a New Potential Rewritable Optical Data Storage Material for Blu-Ray. *Chem. Mater.* **2008**, *20* (21), 6715–6720.
- (36) Ghaddar, T. H.; Wishart, J. F.; Thompson, D. W.; Whitesell, J. K.; Fox, M. A. A Dendrimer-Based Electron Antenna: Paired Electron-Transfer Reactions in Dendrimers with a 4,4'-Bipyridine Core and Naphthalene Peripheral Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (28), 8285–8289.
- (37) Mishra, A.; Mena-Osteritz, E.; Bäuerle, P. Synthesis, Photophysical and Electrochemical Characterization of Terpyridine-Functionalized Dendritic Oligothiophenes and Their Ru(II) Complexes. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (5), 866–876.
- (38) Hasobe, T.; Kashiwagi, Y.; Absalom, M. A.; Sly, J.; Hosomizu, K.; Crossley, M. J.; Imahori, H.; Kamat, P. V.; Fukuzumi, S. Supramolecular Photovoltaic Cells Using Porphyrin Dendrimers and Fullerene. *Adv. Mater.* **2004**, *16* (12), 975–979.
- (39) Pillow, J. N. G.; Halim, M.; Lupton, J. M.; Burn, P. L.; Samuel, I. D. W. A Facile Iterative Procedure for the Preparation of Dendrimers Containing Luminescent Cores and Stilbene Dendrons. *Macromolecules* **1999**, *32* (19), 5985–5993.
- (40) Sánchez-de-Armas, R.; San Miguel, M. Á.; Oviedo, J.; Sanz, J. F. Coumarin Derivatives for Dye Sensitized Solar Cells: A TD-DFT Study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14* (1), 225–233.
- (41) fomina, L.; Guadarrama, P.; Fomine, S.; Salcedo, R.; Ogawa, T. Synthesis and Characterization of Well-Defined Fully Conjugated Hyperbranched Oligomers of β,β -Dibromo-4-Ethynylstyrene. *Polymer (Guildf)*. **1998**, *39* (12), 2629–2635.
- (42) Ramos, E.; Guadarrama, P.; Terán, G.; Fomine, S. Push-Pull Hyperbranched Molecules. A Theoretical Study. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22* (1), 9–16.
- (43) Wade, L. G. *Organic Chemistry*, 9^o.; Pearson Prentice Hall: California, 2010.
- (44) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. The Modern Interpretation of the Wittig Reaction Mechanism. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (16), 6670.
- (45) Loim, N. M.; Kelbyscheva, E. S. Synthesis of Dendrimers with Terminal Formyl Groups. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53* (9), 2080–2085.
- (46) Isaad, J.; El Achari, A. BODIPY Modified Silica Coated Magnetite Nanoparticles as

Fluorescent Hybrid Material for Cu (II) Detection in Aqueous Medium. *Dye. Pigment.* **2013**, *99* (3), 878–886.

- (47) Li, Y.; Cheng, L.; Shao, Y.; Jiang, S.; Cai, J.; Qing, N. Practical Synthesis of Polysubstituted Haloimidazoles from 1,1-Dibromoalkenes and Amidines. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (20), 4325–4329.
- (48) Poupon, J.-C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. Tetraarylphosphonium Salts as Solubility-Control Groups: Phosphonium-Supported Triphenylphosphine and Azodicarboxylate Reagents. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (9), 1415–1420.
- (49) Tadeo-León, J.; Fomine, S.; Bizarro, M.; Guadarrama, P. Fully Conjugated Push-Pull Dendrons with High Dipole Moments in Excited State; Synthesis and Theoretical Rationalization. *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28* (4), 304–311.
- (50) Dimethyl Acetals <https://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/carbonyl/dimethylacetals.htm> (accessed Nov 10, 2018).

7. Anexo

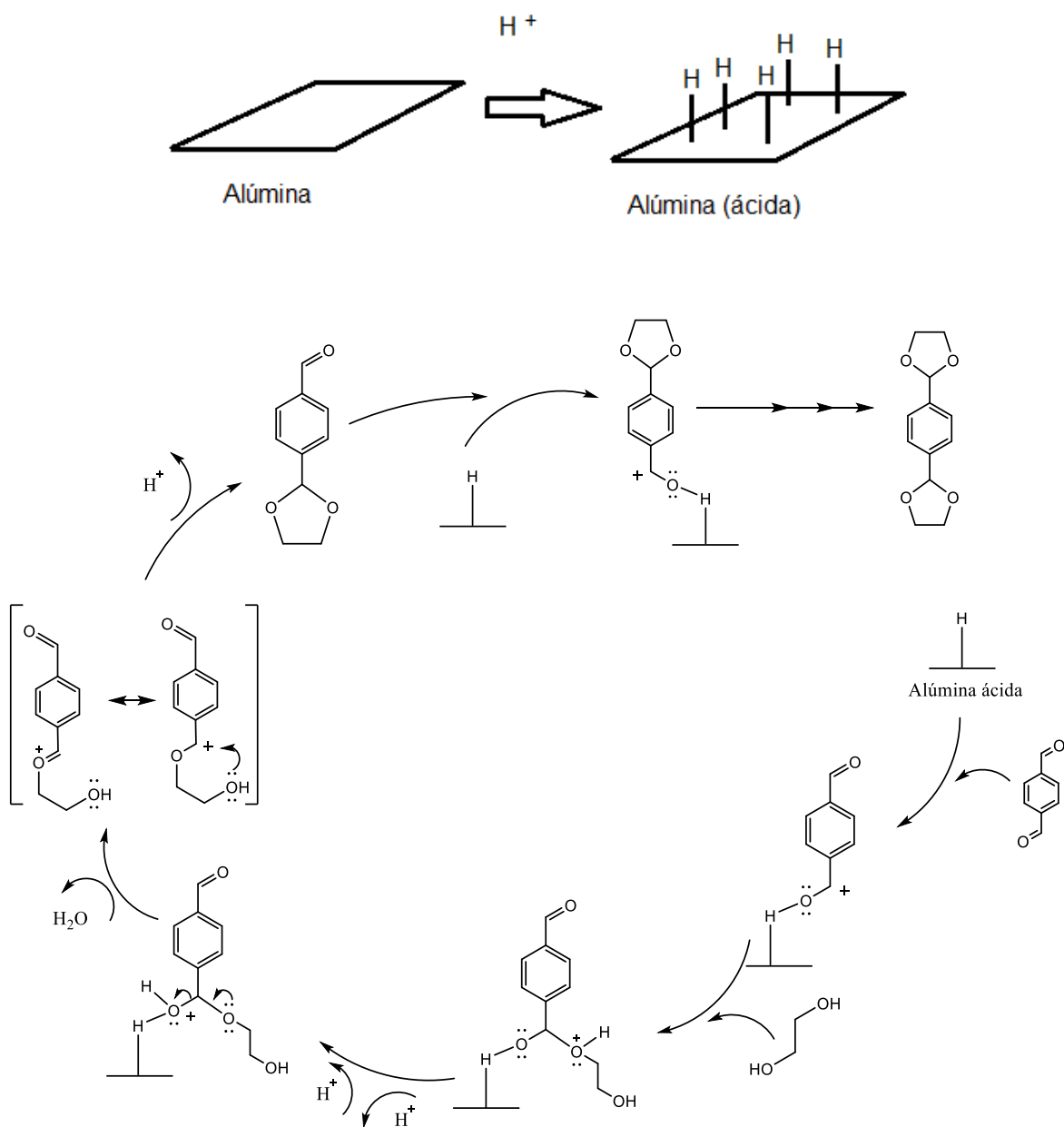
7.1 Experimentos

Tabla A. Experimentos para llevar a cabo la monoprotección del tereftaldehído en diferentes condiciones de reacción.

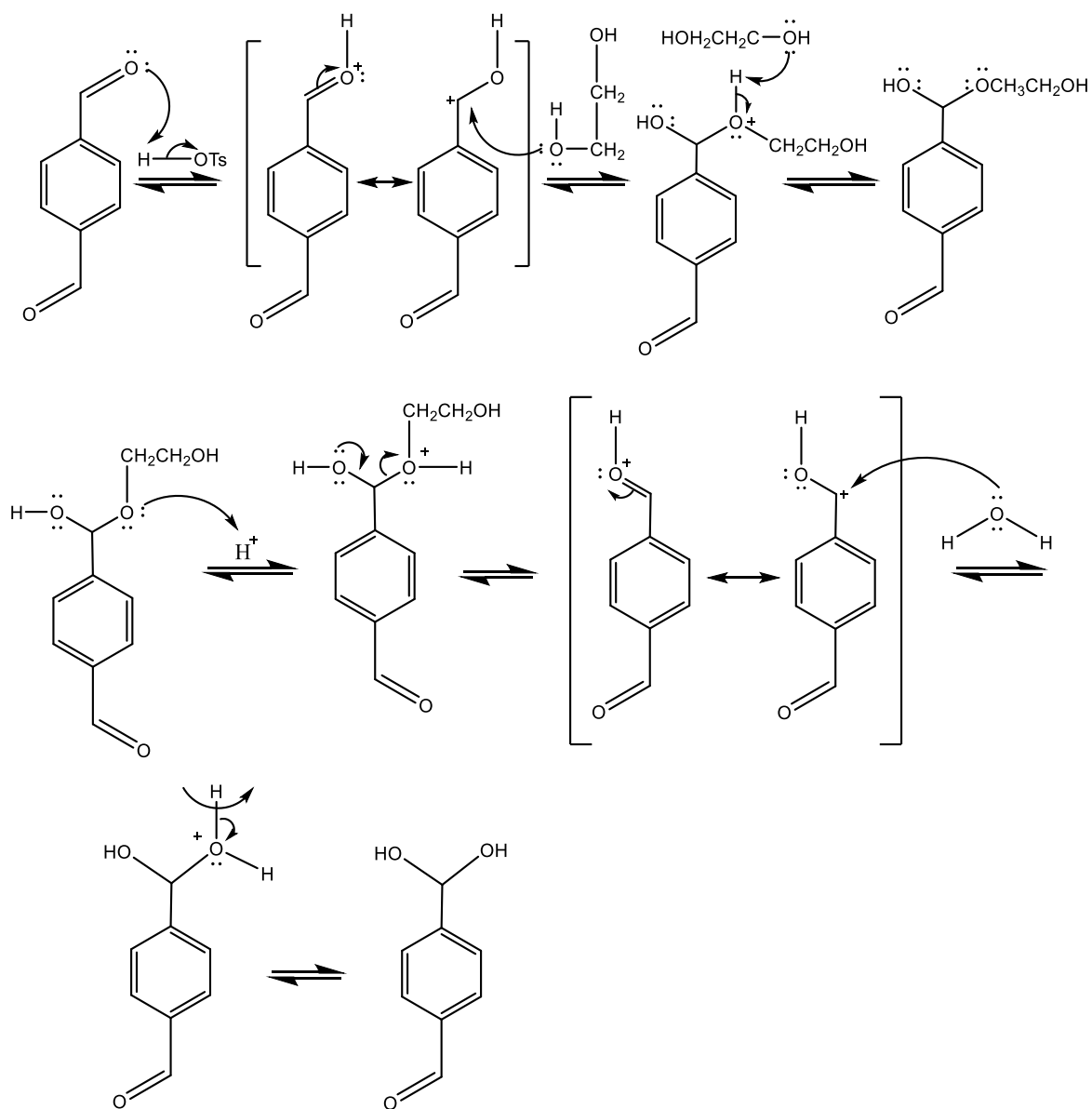
Alúmina Neutra (acidificada)					
Experimento	Proporción (eq)			Rendimiento %	Tiempo reacción (hrs)
	Tereftaldehído	Etilenglicol	Alumina		
1	1	77.4	2.5	0	24
2	1	77.4	2.5	0	24
3	1	77.4	2.5	0	24
4	1	76.5	2.4	0	24
Ácido <i>p</i> -TsOH en benceno y trampa Dean Stark					
Experimento	Proporción (eq)			Rendimiento %	Tiempo reacción (hrs)
	Tereftaldehído	Etilenglicol	<i>p</i> -TsOH		
1	1	0.4	0.1	0	2
Alúmina ácida (proveedor)					
Experimento	Proporción (eq)			Rendimiento %	Tiempo reacción (hrs)
	Tereftaldehído	Etilenglicol	Alumina		
1	1	1.0	0.2	0	3
2	1	1.0	0.3	0	3
3	1	0.5	0.2	0	3
4	1	5.1	0.2	0	3
5	1	3.1	0.5	0	3
Ácido <i>p</i> -TsOH en tolueno					
Experimento	Proporción (eq)			Rendimiento %	Tiempo reacción (hrs)
	Tereftaldehído	Etilenglicol	<i>p</i> -TsOH		
1	1	0.9	0.1	85.87	3
2	1	1.0	0.1	78.80	3
3	1	1.0	0.1	77.50	3
4	1	1.0	0.1	79.73	3

7.2 Mecanismos

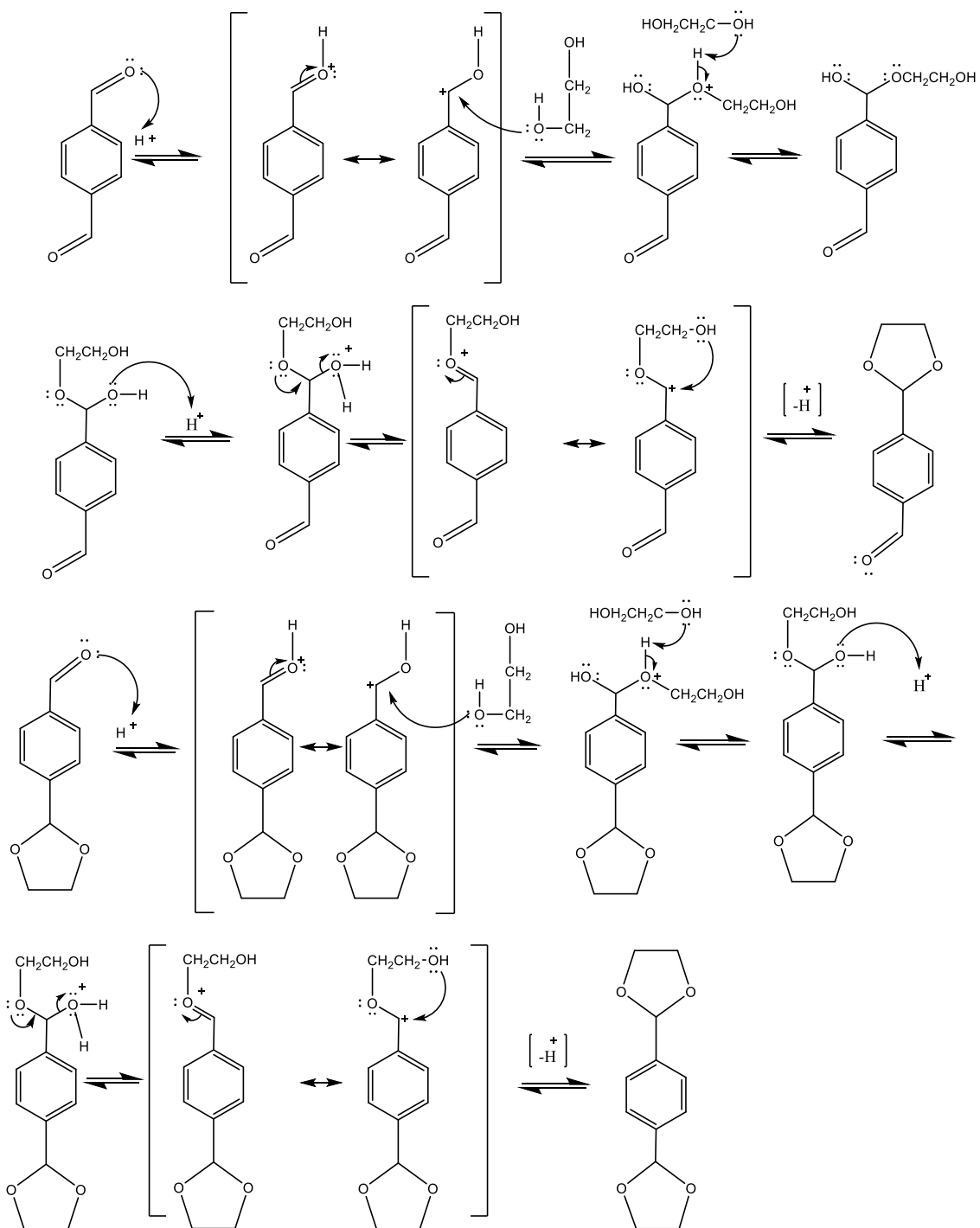
Esquema A. Mecanismo de reacción: Monoprotección de tereftaldehído utilizando alúmina ácida



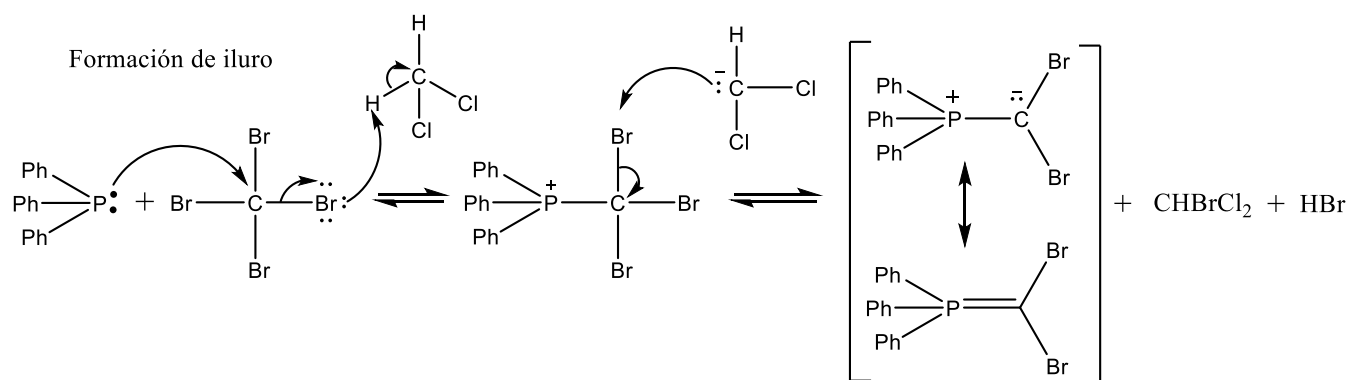
Esquema B. Mecanismo de reacción: Monoprotección de tereftaldehído utilizando ácido p-TsOH en benceno



Esquema C. Mecanismo de reacción: Monoprotección de tereftaldehído utilizando ácido p-TsOH en Tolueno

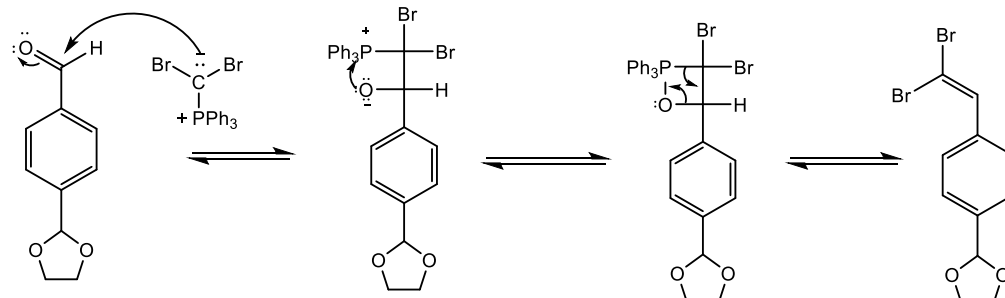


Esquema D. Mecanismo de reacción: Formación de iluro

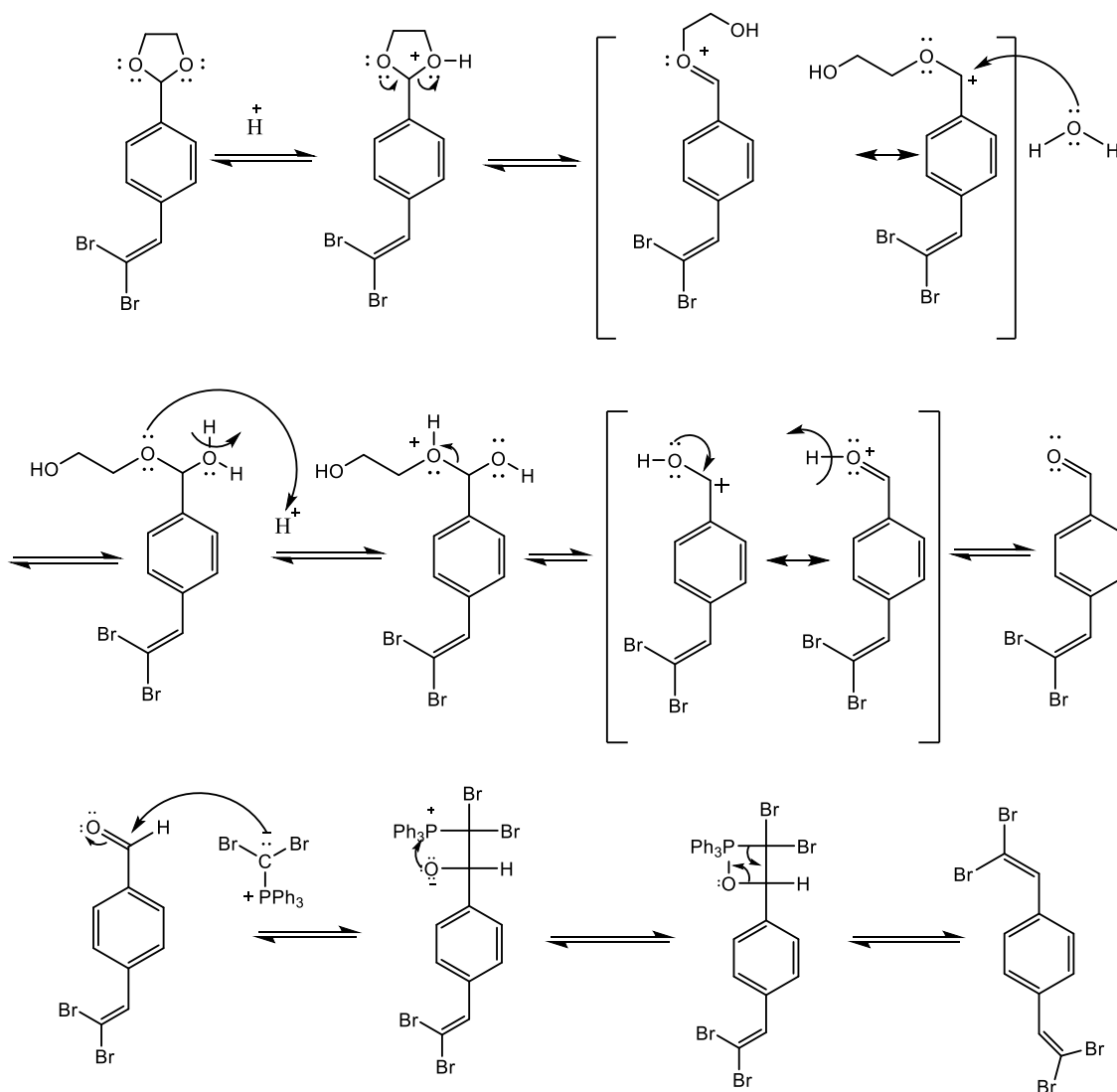


Esquema E. Mecanismo de reacción: Reacción de Wittig con 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído (1)

Formación del vinil dibromo

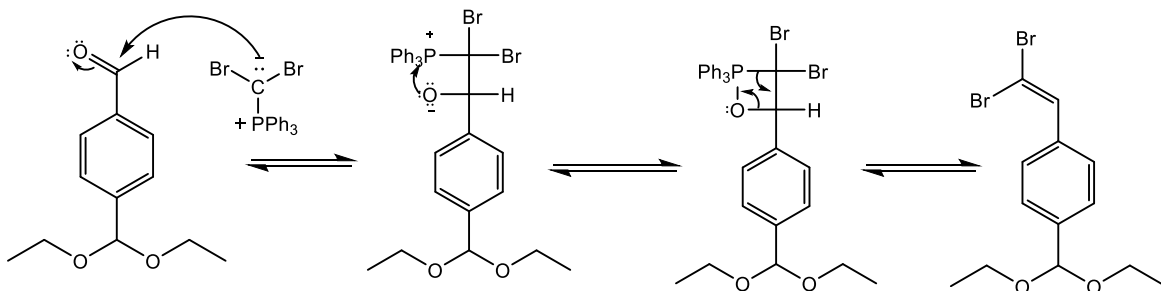


Perdida del grupo protector

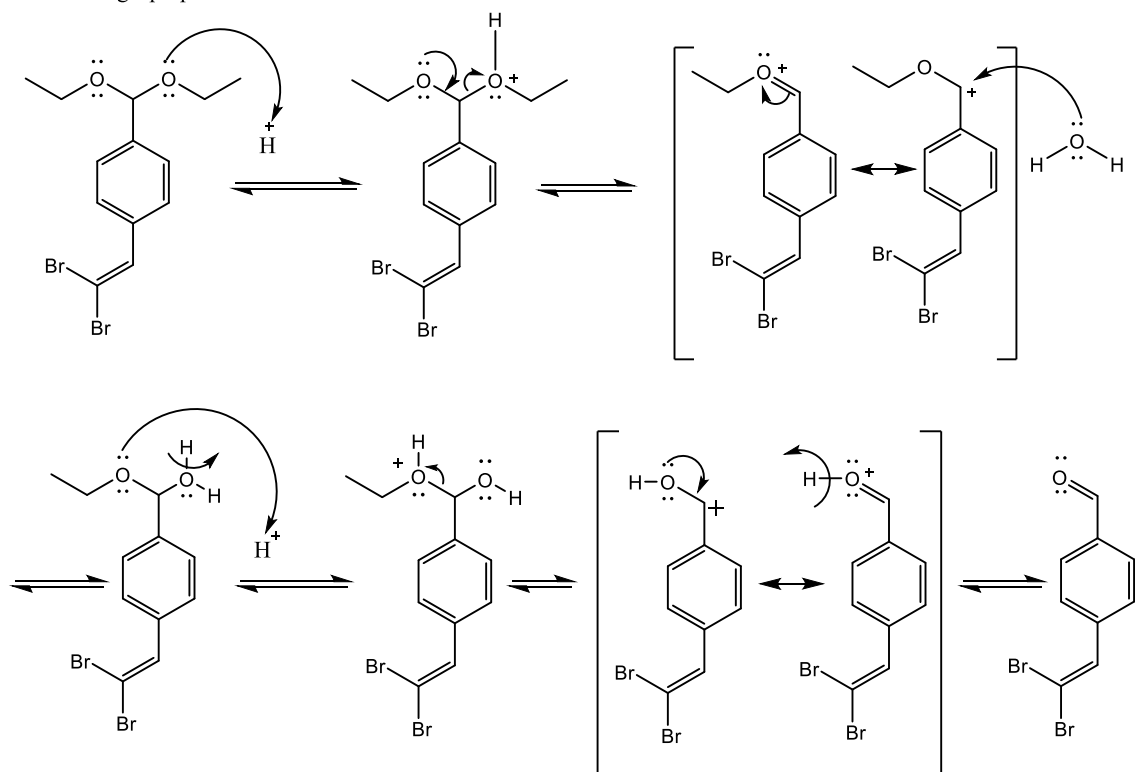


Esquema F. Mecanismo de reacción: Reacción de Wittig con 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial)

Formación de vinil di-bromo

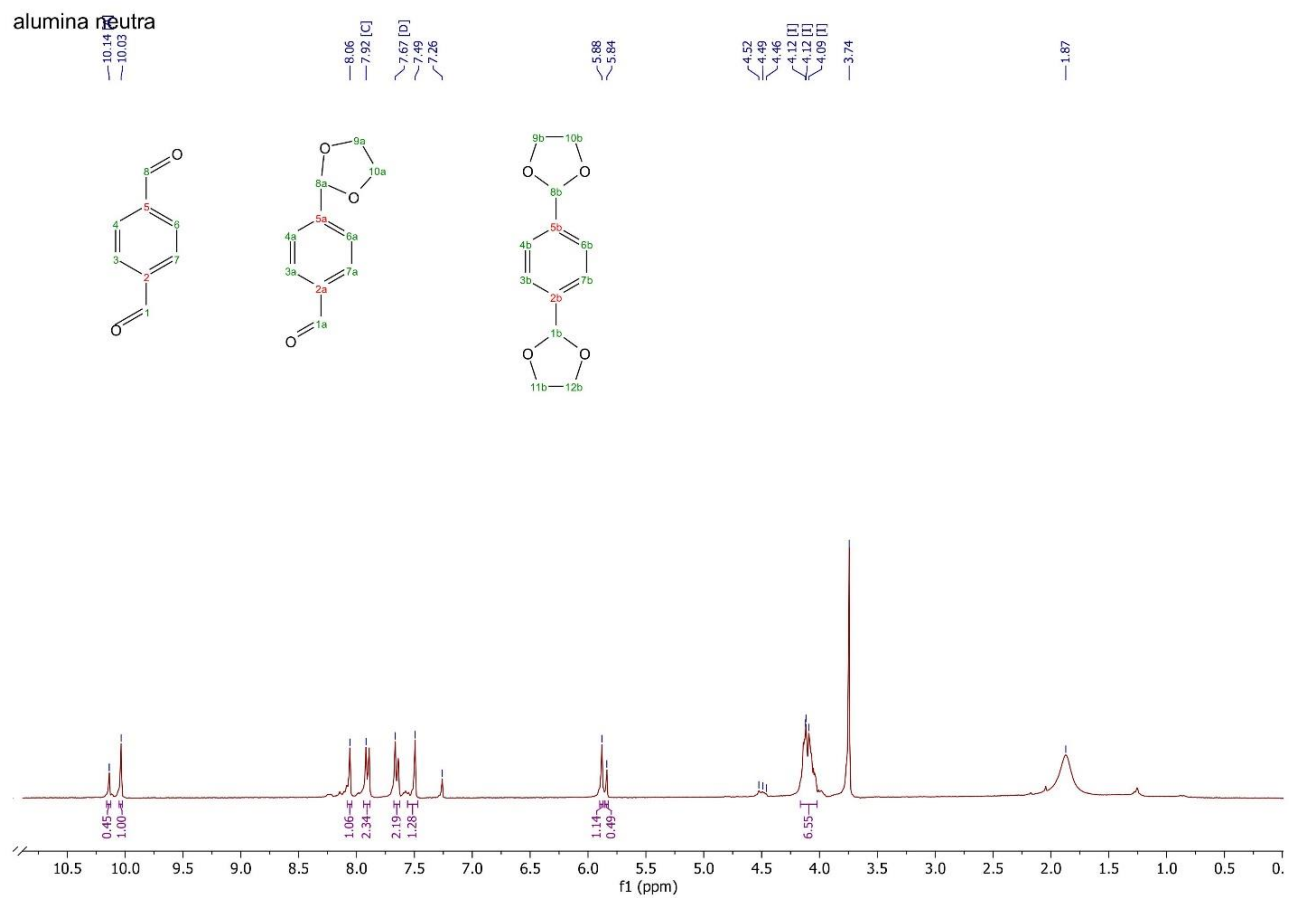


Perdida del grupo protector

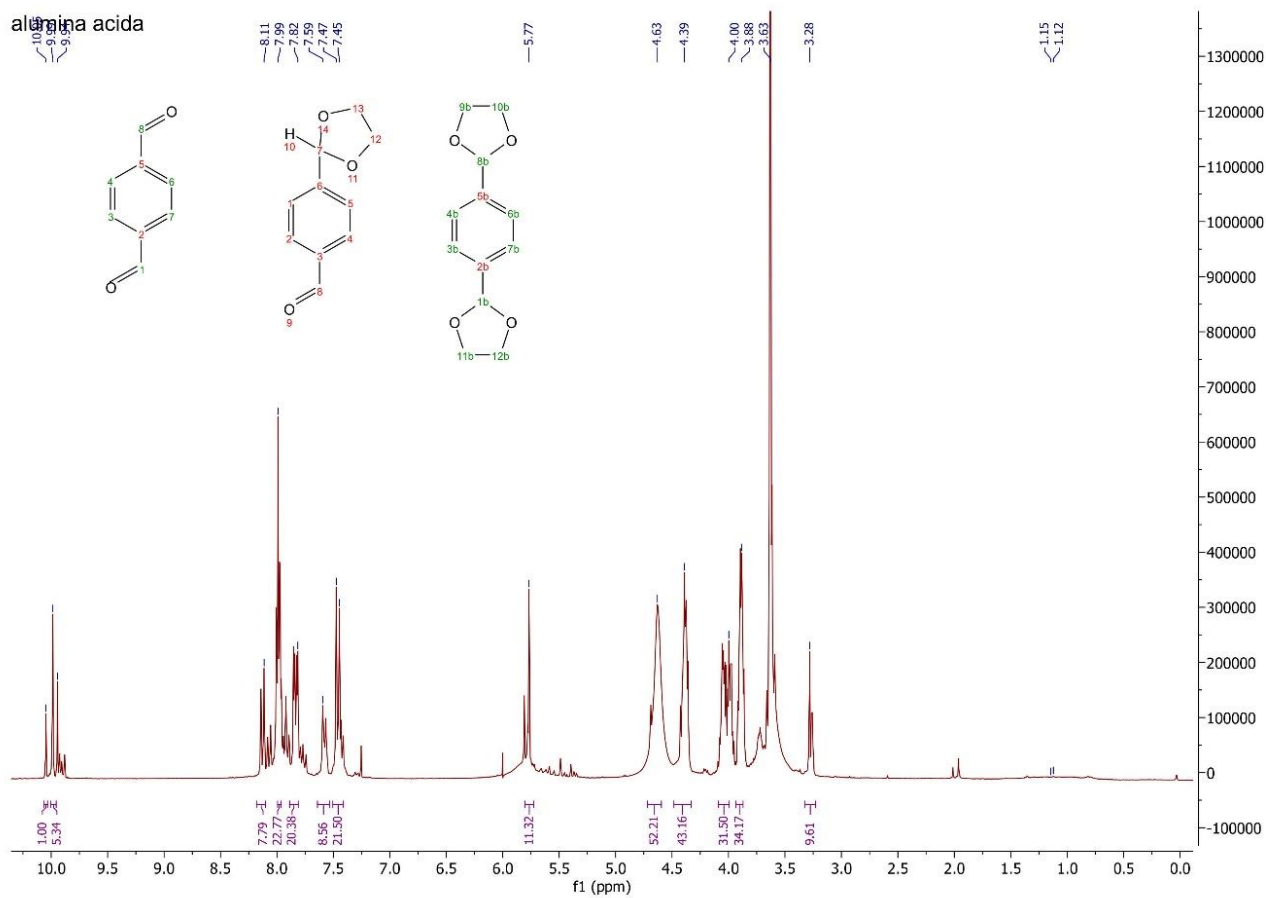


7.3 Caracterización espectroscópica

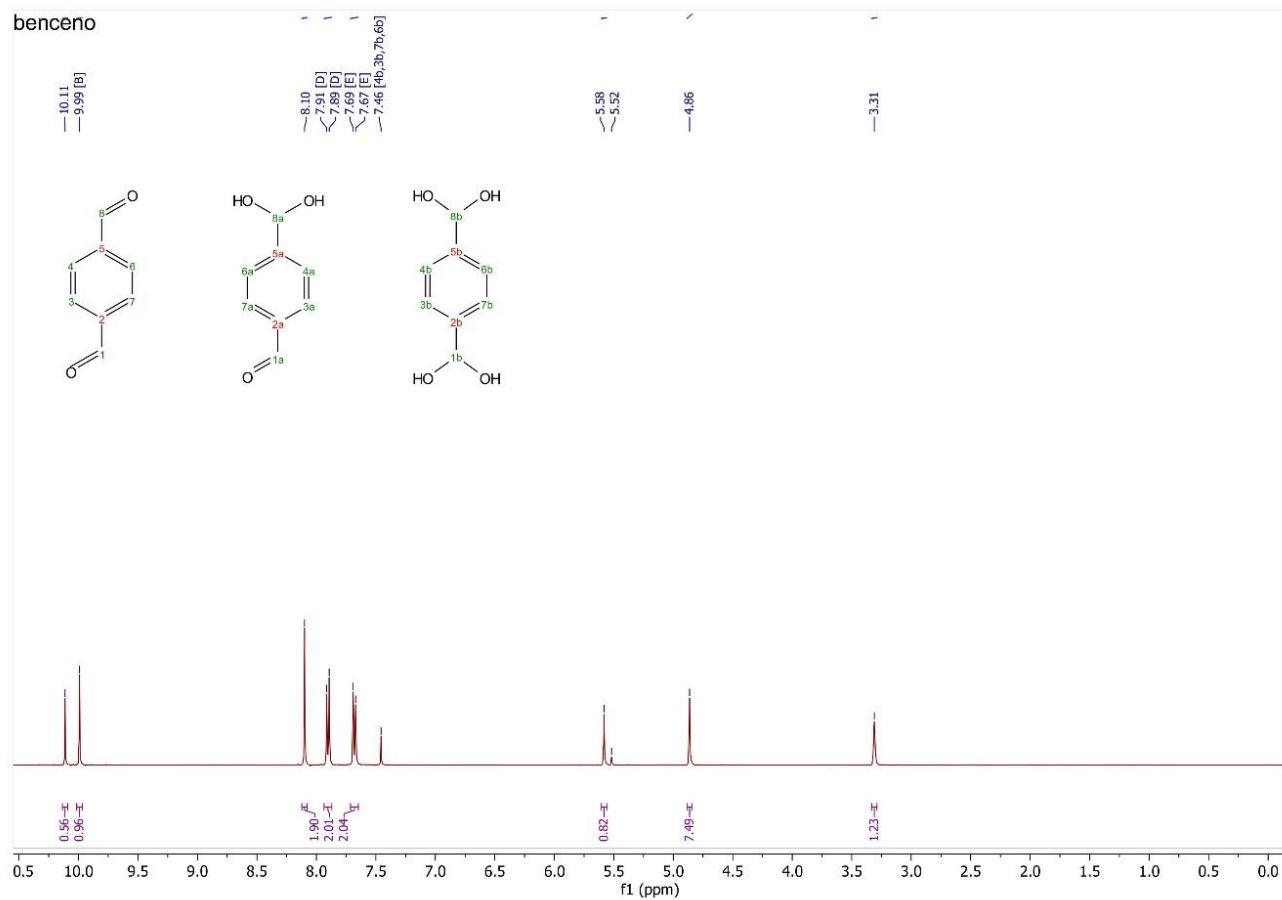
Espectro de RMN ^1H 300 MHz en CDCl_3 . Crudo de reacción con Alúmina neutra (acidificada).



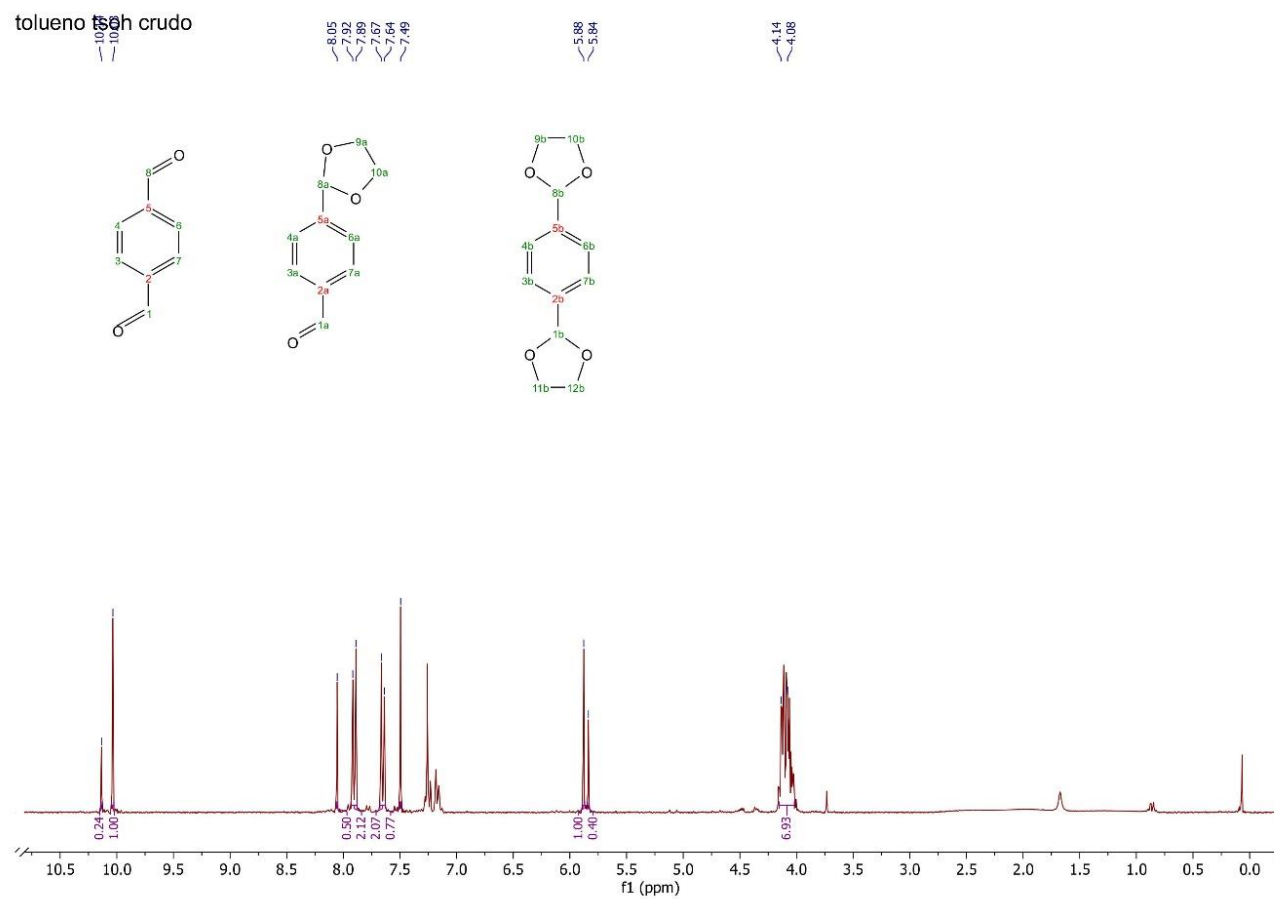
Espectro de RMN ^1H 300 MHz en CDCl_3 . Crudo de reacción con Alúmina ácida (proveedor).



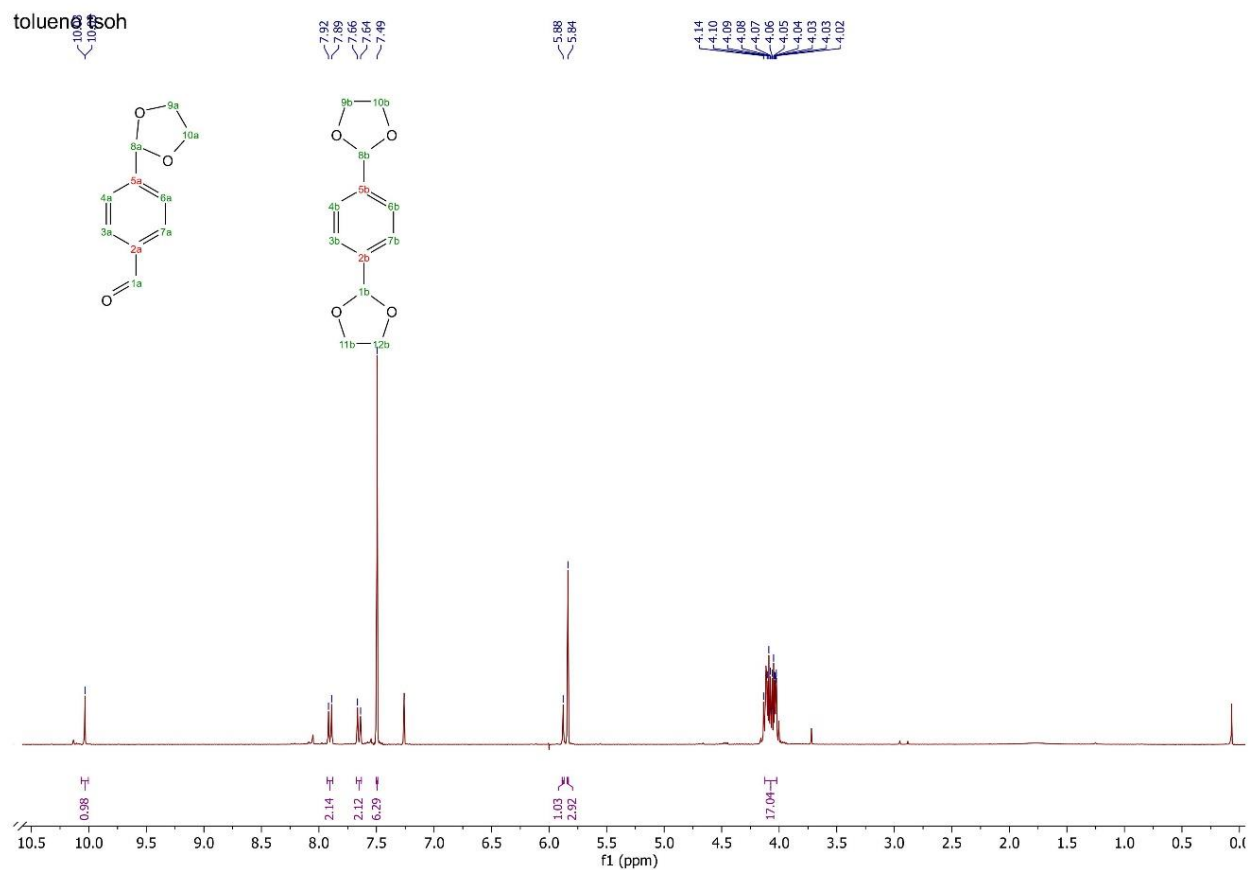
Espectro de RMN ^1H 300 MHz en MeOD. Crudo de reacción con *p*-TsOH en benceno.



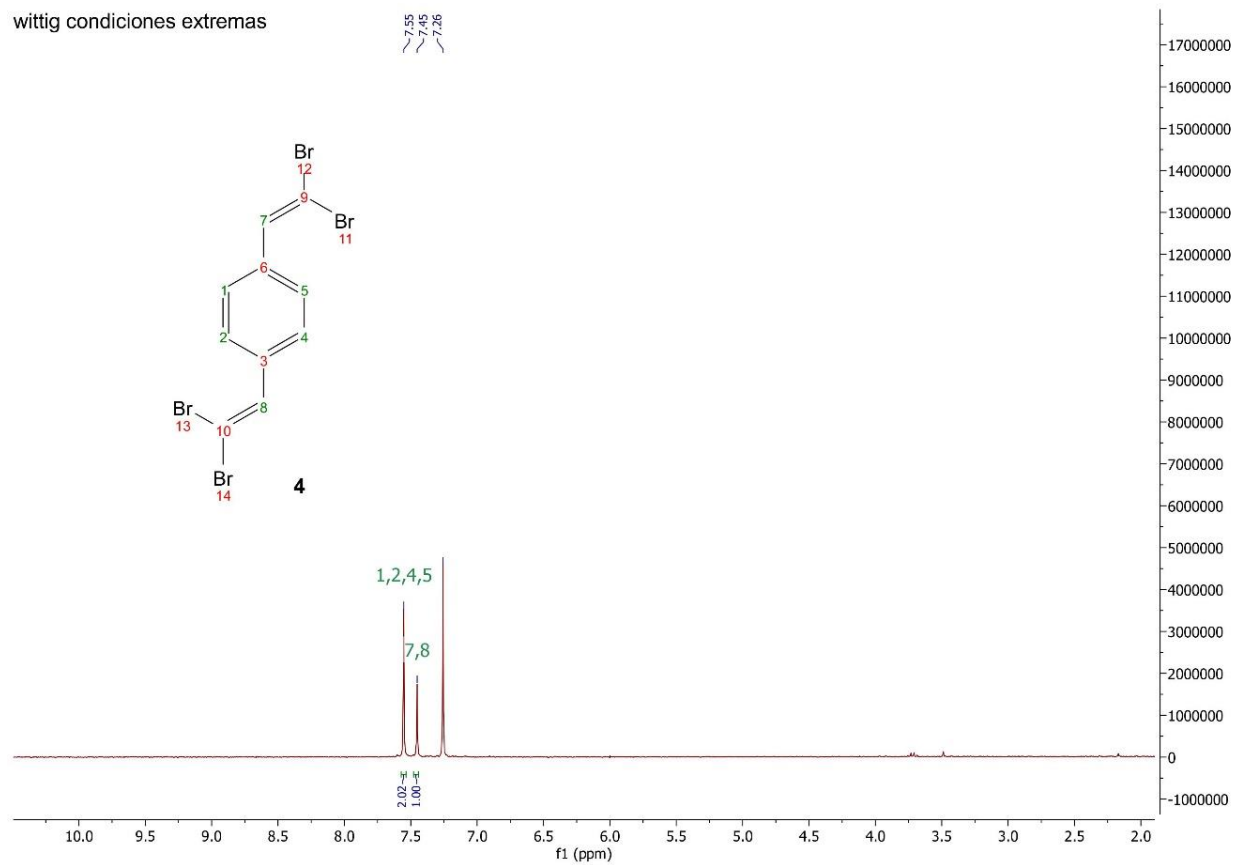
Espectro de RMN ^1H 300 MHz en CDCl_3 . Crudo de reacción con *p*-TsOH en tolueno.



Espectro de RMN ^1H 300 MHz en CDCl_3 . Purificación por cromatografía con columna, de reacción con *p*-TsOH en tolueno.

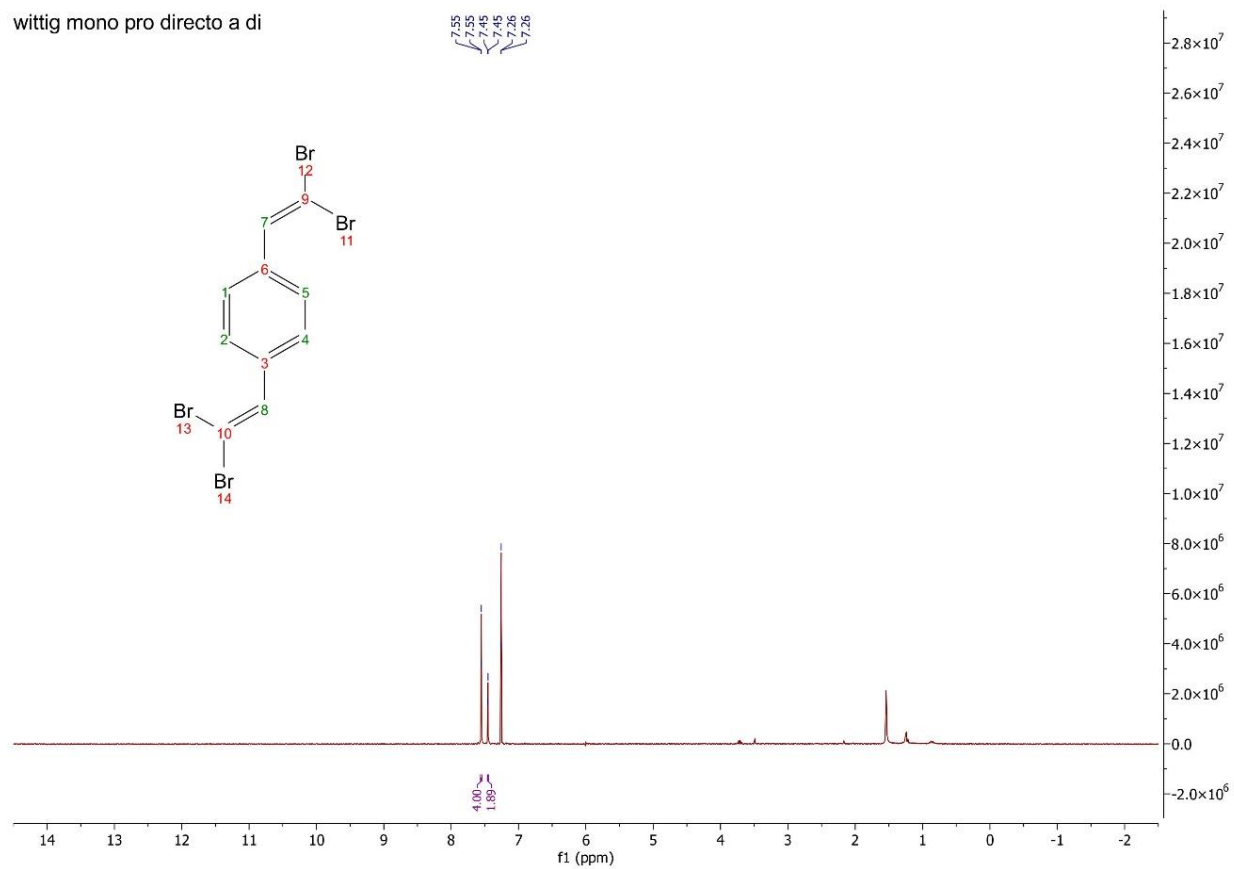


Espectro de RMN ¹H 300 MHz en CDCl₃. Reacción de Wittig con 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído

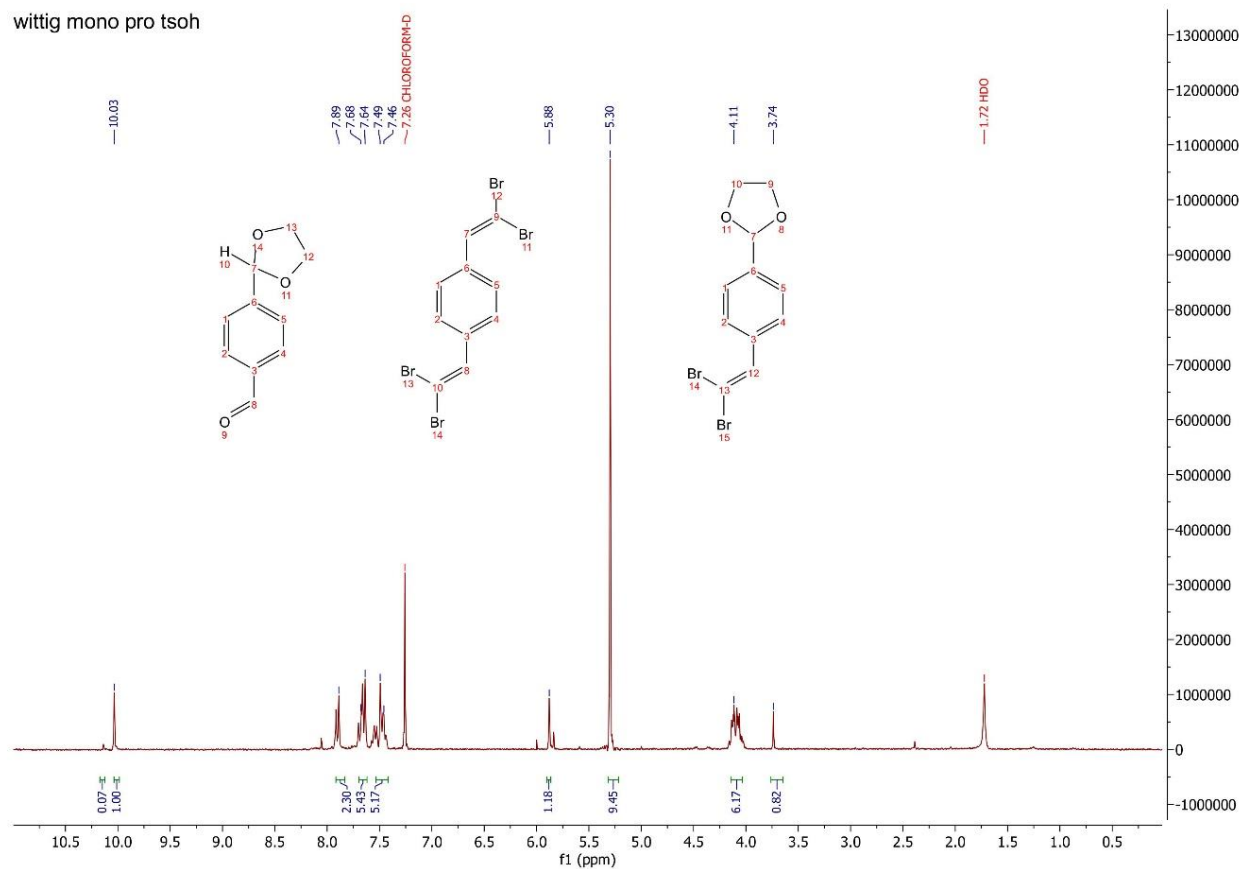


Espectro de RMN ¹H 300 MHz en CDCl₃. Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial)

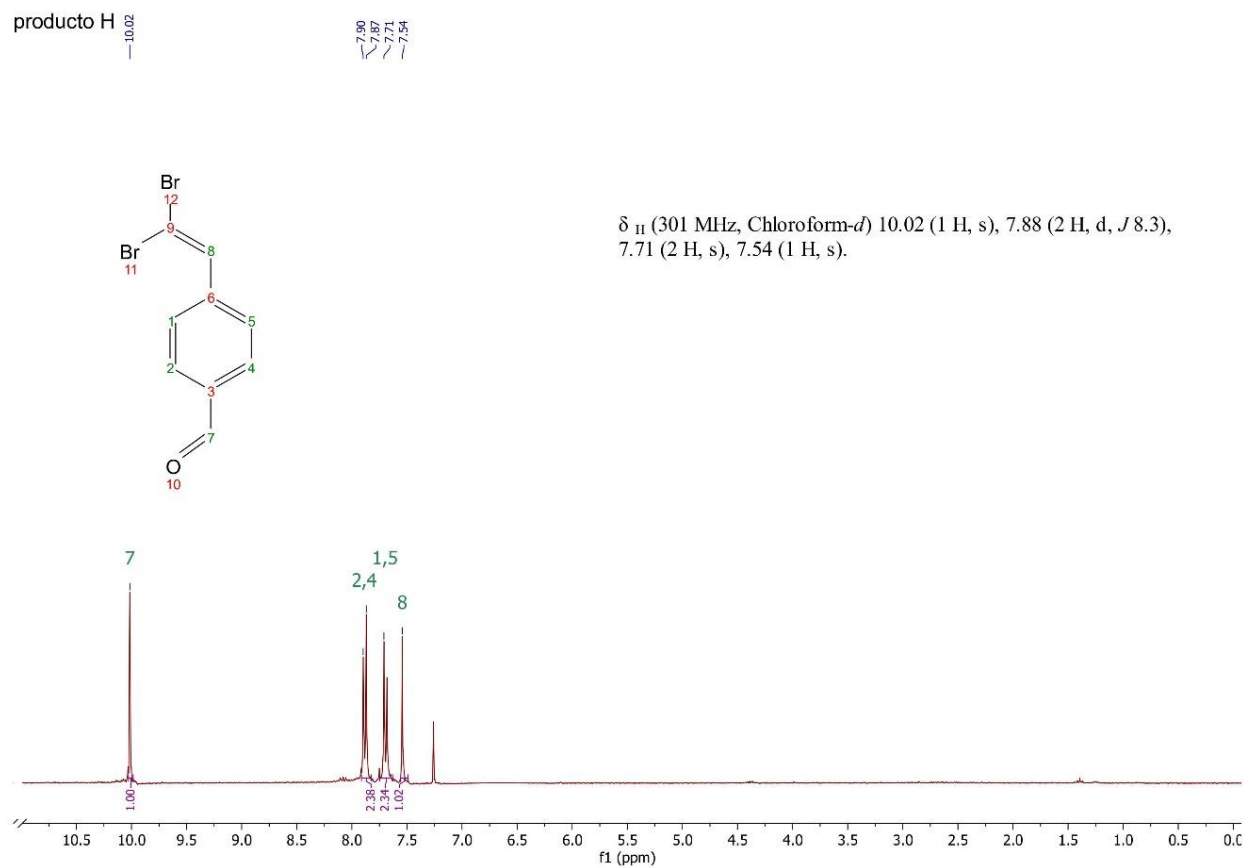
wittig mono pro directo a di



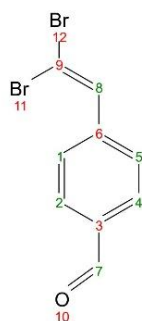
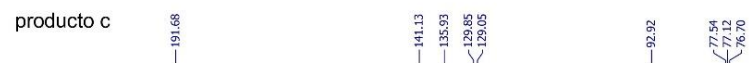
Espectro de RMN ¹H 300 MHz en CDCl₃. Reacción de Wittig con 4-(1,3-Dioxa-2-ciclopentil)benzaldehído (condiciones optimizadas)



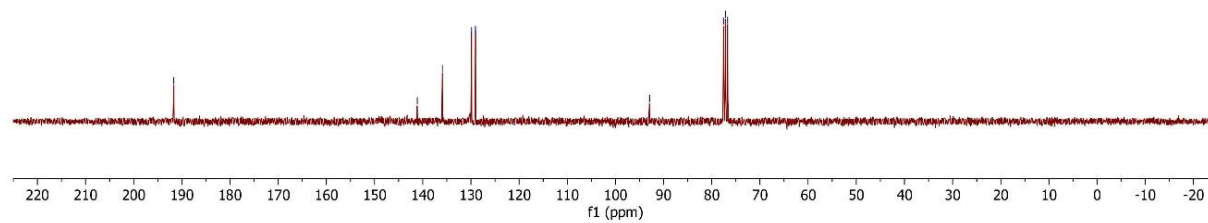
Espectro de RMN ^1H 300 MHz en CDCl_3 . Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial). Condiciones optimizadas.



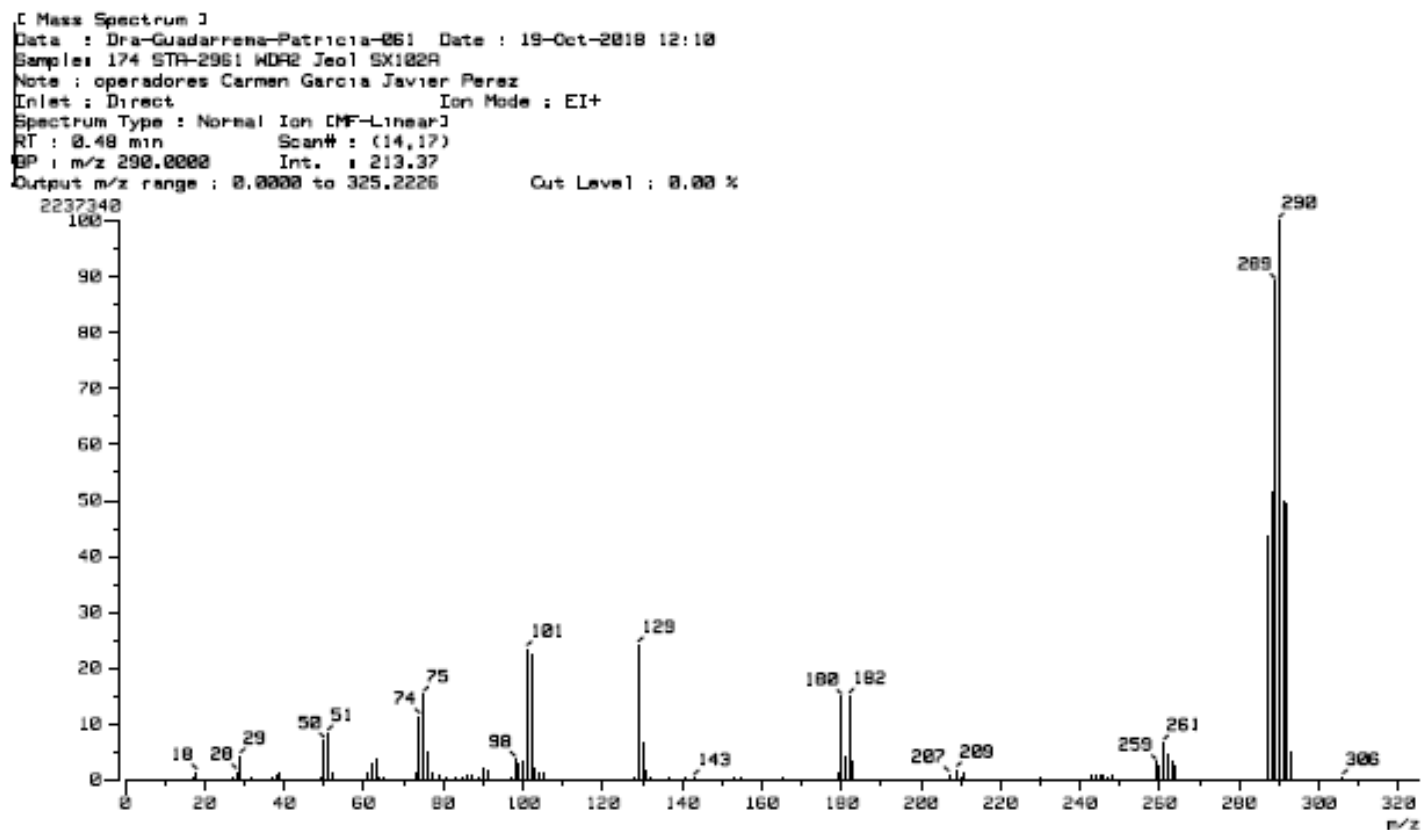
Espectro de RMN ^{13}C 300 MHz en CDCl_3 . Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial). Condiciones optimizadas.



δ_c (76 MHz, Chloroform-*d*) 191.68, 141.13, 135.93, 129.85, 129.05, 92.92.



Espectro de masas (IE +). Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial). Condiciones optimizadas.



**Espectro FT-IR. Reacción de Wittig del 4-(dietoximetil)benzaldehído (producto comercial).
Condiciones optimizadas.**

