



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

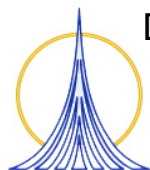
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

“Adición nucleofílica de la sal de potasio
del ácido O-etilxántico en aductos
Morita-Baylis-Hillman.”

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA :
MARIBEL SÁNCHEZ RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS: Dr. LUIS D. MIRANDA GUTIÉRREZ.

MÉXICO, D. F.; 12 DE MARZO DE 2007





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y con el apoyo financiero de la DGAPA (PAPIIT IN228103).

*Quiero agradecer infinitamente a mi casa de estudios la **Universidad Nacional Autónoma de México**, porque ahí he tenido el honor de formarme profesionalmente y por su puesto, a todos mis profesores quienes dedicaron su tiempo y compartieron sus conocimientos y experiencias y han contribuido en hacer de mí cada día una mejor persona.*

Al Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez por su apoyo y confianza para la realización de este proyecto.

A todos los miembros del jurado que con sus comentarios y observaciones muy acertadas contribuyeron en mejorar este trabajo.

Y por supuesto a un gran profesor y amigo el Profesor Luis Rodolfo Carreón Sánchez por su gran apoyo y valiosa amistad.

Y a todos mis queridos compañeros y amigos que hicieron de este tiempo una experiencia inolvidable y hermosa

Y a ti querido padre y querido hermano, mi pequeña gran familia se del enorme esfuerzo que hicimos por conseguir esta meta, se la dedico a ustedes, gracias por su amor e infinita confianza, gracias a su apoyo estas líneas se han podido imprimir. los quiero y los admiro.

A todos ustedes

"MIL GRACIAS "

TABLA DE CONTENIDO

	página
1. Abreviaturas	3
2. Resumen	4
3. Introducción	5
4. Marco Teórico	6
4.1 Reacción Morita-Baylis-Hillman	6
4.1.1 Generalidades	6
4.1.2 Mecanismo de reacción	6
4.1.3 Componentes esenciales	7
a) alqueno activado	7
b) aldehídos	8
c) catalizador	9
4.2 Reacciones Tipo Michael	11
4.2.1 Efectos de la conjugación en carbonilos α,β -insaturados. Generalidades	11
4.2.2 Adición Nucleofílica Conjugada a compuestos carbonilos α,β -insaturados.	12
4.3 Xantatos	14
4.3.1 Generalidades	14
4.3.2 Utilidad de los xantatos en síntesis orgánica	15
4.4 Reacciones Aldólicas	18
4.4.1 Generalidades	18
4.4.2 Parámetros en la preparación de enolatos y enoles	19
4.4.3 Influencia de los metales	20
4.4.4 Influencia de la temperatura	20
4.4.5 Influencia del tiempo	21
4.4.6 Influencia del disolvente	21
4.4.7 Influencia de la base	21
5. Planteamiento del problema	23
6. Objetivos	24

7. Hipótesis	24
8. Material	25
9. Diseño Experimental	26
10. Metodología	27
10.1 Morita-Baylis-Hillman	27
10.2 Adición de la sal de potasio del ácido O-etilxántico	29
a) Triacetoxiborohidruro de litio	29
b) Trifluoruro de boro eterato	30
c) Triacetoxiborohidruro de sodio	31
d) Ácido acético	32
11. Resultados	34
11.1 Morita-Baylis-Hillman	34
11.2 Adición de Michael	35
12. Análisis de resultados	36
12.1 Morita-Baylis-Hillman	36
12.2 Adición de Michael	39
13. Conclusiones	43
14. Referencias Bibliográficas	44

1. ABREVIATURAS

DABCO	1,4-diazobicyclo[2.2.2] octano
CS ₂	Disulfuro de carbono
LDA	Diisopropilaminuro de Litio
THF	Tetrahidrofurano
DMSO	Dimetilsulfóxido
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Proton
CDCl ₃	Cloroformo Deuterado
EM	Espectrometría de Masas
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
CHCl ₃	Cloroformo
m/z	Relación masa / carga
δppm	Desplazamiento en partes por millón
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
J	Constante de acoplamiento
eq	equivalente
° C	Grados celcius
LiBH ₄	Borohidruro de litio
AcOH	Ácido acético
BF ₃ (OEt) ₂	Trifluoruro de boro eterato
mL	Mililitros
Hz	Hertz
Zwitterion	Ion dipolar (en Aleman, doble ion)

2.RESUMEN

En este trabajo se hace resaltar la versatilidad de la reacción Morita-Baylis-Hillman y se comprueba la eficiencia y potencial de formar este aducto cuando se adiciona un grupo ditiocarbonilo como nucleófilo en una reacción tipo Michael o adición conjugada 1,4. Además de la formación de un enlace carbono-azufre. Sin embargo, se encontró que esta adición requiere de un catalizador para que la adición del ditiocarbonato ocurra.

Para lograr la adición del ácido o-etilxantico en el aducto Morita-Baylis-Hillman se realizaron experimentos con tres ácidos de Lewis que contienen boro, el triacetoxiborohidruro de litio, trifluoruro de boro eterato y triacetoxiborohidruro de sodio. Para este trabajo, se encontró que el boro tiene la función de catalizador, siendo el triacetoxiborohidruro de sodio el experimento que ofrece el mejor rendimiento.

Finalmente se obtuvieron los productos deseados, aunque en rendimientos bajos, los cuales se purificaron y caracterizaron para su identificación y posterior uso como intermediarios en reacciones para formar moléculas mucho más complejas.

3. INTRODUCCIÓN

La reacción de Morita–Baylis–Hillman actualmente tiene gran relevancia en química orgánica ya que genera un enlace carbono-carbono y los aductos tienen grupos funcionales versátiles, con los cuales, se pueden realizar transformaciones posteriores^[1] para generar moléculas útiles en la búsqueda de nuevas materias primas o moléculas farmacológicamente importantes.

En la actualidad existen en la literatura numerosas metodologías que emplean esta reacción y aprovechan los grupos funcionales de los aductos para realizar otras reacciones^[2]. El aducto Morita-Baylis-Hillman cuenta con un sitio electrofílico que permite la adición tipo Michael, de una gran variedad de nucleófilos lo cual da acceso a intermediarios útiles e interesantes en la construcción de moléculas más complejas.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Reacción de Morita–Baylis–Hillman.

Es la reacción entre un aldehído y un sistema α,β -insaturado activado por un grupo electroatractor catalizado generalmente por una amina terciaria (DABCO), de esta reacción se obtiene la transformación del aldehído a un alcohol y la generación de un enlace carbono-carbono.

4.1.1. Generalidades.

Esta reacción posee dos características muy importantes, utiliza materias primas económicas y además genera productos con grupos funcionales versátiles^[3] para transformaciones posteriores.

4.1.2. Mecanismo de reacción.

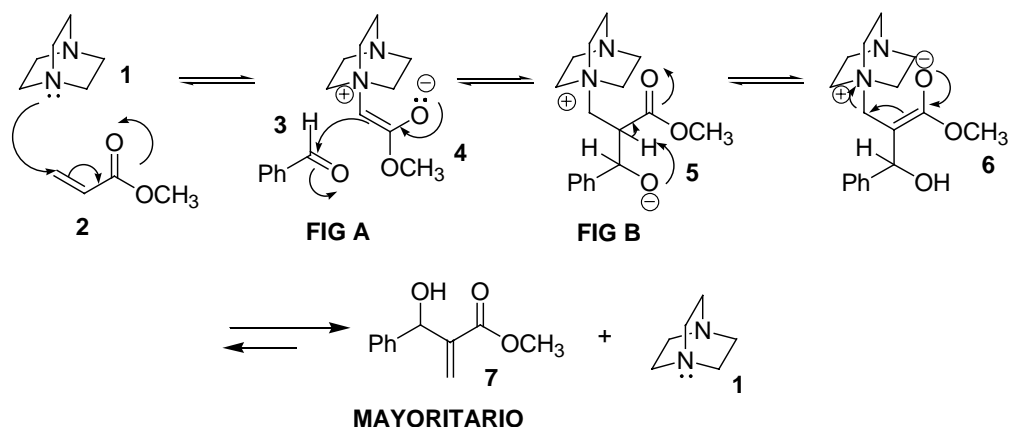
Para llevar a cabo una reacción de Morita-Baylis-Hillman son esenciales tres componentes.

- a) Alqueno electrofílico (olefina activada con un grupo electroatractor).
- b) Electrónimo.
- c) Catalizador (amina terciaria).

El mecanismo de reacción^[4] comienza con la adición nucleofílica de la amina terciaria al enlace doble del sistema carbonílico α,β -insaturado (adición tipo Michael) que favorece la formación del *zwitterion* **4 (fig A)**, que posteriormente reacciona con el electrónimo (generalmente un carbonilo) de manera que forma el *zwitterion* **5 (fig B)**. Subsecuentemente el equilibrio ácido-base genera el intermediario **6**, después la generación del carbonilo da como resultado la expulsión de la amina y la formación del producto **7**.

Es importante hacer notar que todos los pasos en el mecanismo son reversibles (figura 1).

Figura 1 Mecanismo de reacción Morita – Baylis – Hillman



Esta reacción ha sido estudiada ampliamente desde varias perspectivas tanto en la comprensión del ciclo catalítico de la reacción, los electrófilos usados, así como el catalizador empleado.^[5]

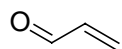
4.1.3. Componentes esenciales.

a) alqueno activado

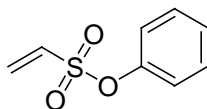
En el caso del alqueno activado existe una amplia variedad de electrófilos con los que se puede trabajar.

Por ejemplo, los acrilatos, acilonitrilo, vinil sulfonas, acroleína que en combinación a una amplia gama de electrófilos genera una gran cantidad de moléculas multifuncionales^[6] (Tabla 1).

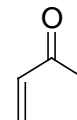
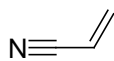
Tabla 1 Olefinas empleadas en la reacción de Morita – Bayllis - Hillman



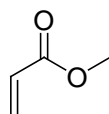
acroleina



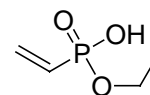
fenil vinilsulfonato

cetonas α,β insaturadas

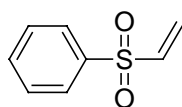
acrilonitrilo



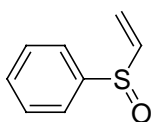
ésteres acrílicos



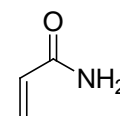
etil vinil fosfonato



fenil vinilsulfona



fenil vinilsulfoxido



acrilamidas

Los resultados experimentales demuestran que las olefinas tienen un orden de reactividad decreciente en la adición tipo Michael con respecto a la electronegatividad del grupo sustituyente como se enlista a continuación.

Acroleina = fenilvinilsulfonatos > cetonas α,β -insaturadas > acrilonitrilo > ésteres acrílicos = etil vinil fosfonatos > fenil vinilsulfona > fenil vinilsulfoxido = acrilamidas.

Los ésteres derivados del ácido acrílico son por mucho el grupo más extenso de olefinas empleadas en la reacción de Morita-Bayllis-Hillman. Probablemente por la versatilidad del grupo éster en reacciones subsecuentes.^[7]

b) aldehídos

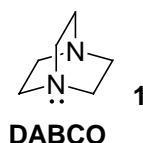
Los aldehídos han sido ampliamente utilizados en la obtención de productos interesantes en la reacción de Morita–Bayllis–Hillman. Para esta reacción se han utilizado aldehídos aromáticos, alifáticos y heteroaromáticos.

Otros electrófilos que se llegan a emplear, son los α -cetoésteres, 1,2-dicetonas, fluorocetonas y alquenos activados (en algunos casos las reacciones se someten a altas presiones).

c) catalizador

El DABCO (1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano) es el catalizador más conocido y más empleado para hacer aductos de Morita-Baylis-Hillman (figura 2).

Figura 2. Estructura del catalizador

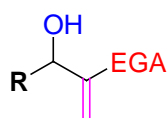


Como consecuencia de que la mayoría de las etapas de reacción son equilibrios, la reacción de Morita-Baylis-Hillman es generalmente muy lenta, por lo que llega a requerir de varios días a varias semanas para proporcionar buenos rendimientos.

Una característica importante de esta reacción es la elevada funcionalización de los productos, lo que permite realizar transformaciones químicas subsecuentes sobre los aductos.

Cuando se trabaja con aldehídos como electrófilos, el aducto de esta reacción genera un alcohol^[8]. En la figura 3 se representa de manera general el aducto Morita-Baylis-Hillman que proviene de un aldehído.

Figura 3. Aducto Obtenido en la Reacción de Morita–Baylis–Hillman



En donde **R** puede ser un fragmento alquílico o arílico y **EGA** indica los grupos electroattractores. En la tabla 2 se observan algunos ejemplos de aductos^[9] de una reacción Morita-Baylis-Hillman.

Tabla 2. Ejemplos de aductos de Morita–Baylis–Hillman

Referencia	Sustrato	Olefina	Producto	Tiempo	rendimiento
9a				16 horas	95 %
9b				25 min	40 %
9c				18 horas	72 %

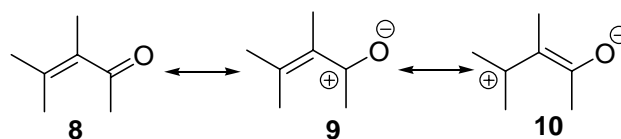
4. 2 REACCIONES TIPO MICHAEL

La reacción de Michael es la adición de un nucleófilo a un compuesto carbonílico α,β -insaturado. Además, es uno de los métodos más empleados para formar enlaces carbono-carbono.

4.2.1. Efectos de la conjugación en carbonilos α,β -insaturados. Generalidades.

Los sistemas carbonílicos α,β -insaturados tienen algunas propiedades interesantes que resultan de la conjugación del doble enlace carbono-carbono con el grupo carbonilo. Una de ellas tiene que ver con la orientación que poseen los orbitales p, esto provoca que el sistema π se encuentre localizado sobre los cuatro átomos, y por el efecto que origina el oxígeno del carbonilo se produzca una deslocalización electrónica que origine en el oxígeno una carga negativa y el carbono opuesto al oxígeno del sistema π adquiera una carga positiva **10**. Esto puede apreciarse con mayor claridad al dibujar las tres estructuras de resonancia^[10] principales (figura 4).

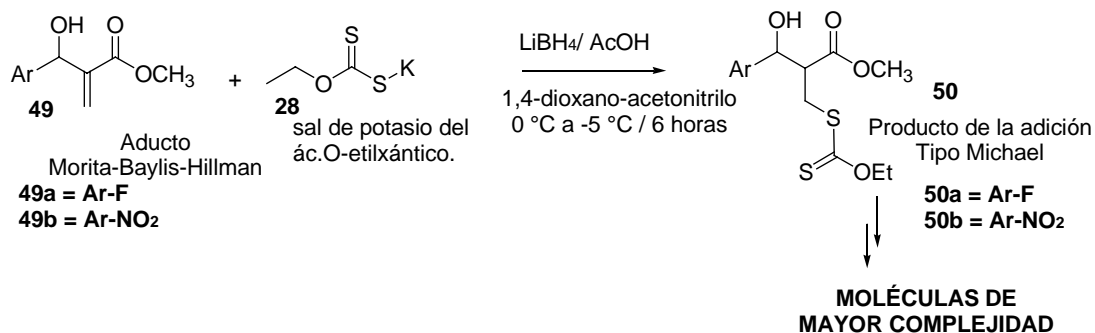
Figura 4. Principales estructuras de resonancia en compuestos carbonílicos α,β -insaturados.



La disminución de la densidad electrónica en el doble enlace carbono-carbono, hace a los compuestos carbonílicos α,β -insaturados menos reactivos que los alquenos aislados frente a una adición electrofílica.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se mencionó con anterioridad, los xantatos o derivados del ácido ditiocarbónico son un excelente grupo funcional para generar radicales libres. Estas especies no son tóxicas y sus reacciones son más limpias que algunas otras metodologías alternativas. En nuestro equipo de trabajo, se han estudiado reacciones de radicales libres con el fin de lograr rutas sintéticas bajo condiciones suaves y que permitan obtener moléculas útiles, así como en la preparación de moléculas más complejas. En este trabajo se propone una metodología para adicionar la sal de potasio del ácido O-etilxántico a un aducto Morita-Baylis-Hillman (éster α,β -insaturado), empleando un catalizador de boro y ácido acético como fuente de protones. Los productos que se generen quedan funcionalizados y se podrían utilizar como intermediarios para la preparación de moléculas más complejas.



6. OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar una metodología para la adición de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico sobre aductos de Morita-Baylis-Hillman.

Objetivos Particulares

1. Obtener productos de la reacción Morita-Baylis-Hillman
2. Buscar una metodología para la adición de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico sobre aductos Morita-Baylis-Hillman, utilizando un catalizador de boro.
3. Caracterizar por Resonancia Magnética Nuclear de protones (RMN H^1), todos los compuestos preparados.

7. HIPÓTESIS

Los aductos de la reacción Morita–Baylis–Hillman **49a** y **49b** tienen un sistema α , β -insaturado entonces puede permitir la adición nucleofílica de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico al carbono β con respecto al carbonilo, si se utiliza un catalizador de boro.

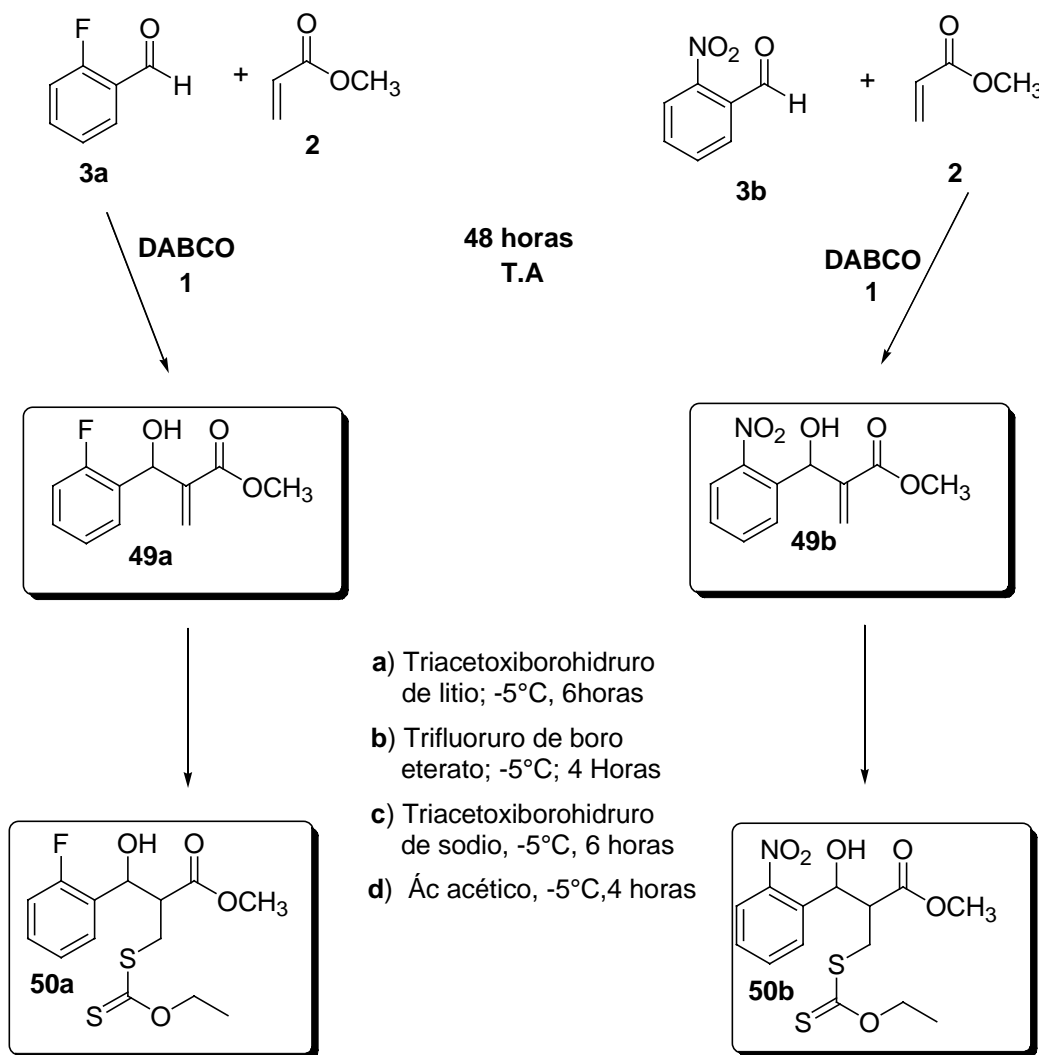
8. MATERIAL

Material	Equipo	Reactivos
Agitadores magnéticos	<u>Espectrómetro de RMN para H,</u>	Acetato de etilo
Anillo metálico	varian gemini FT 200A	Acetona
Balanza semianalítica y analítica	<u>Espectrofotómetro de masas Jeol</u>	Ácido acético
Bomba de alto vacío	JEM-AX505HA	Borohidruro de Litio
Cámaras de elución	<u>Espectrofotómetro de Infrarrojo</u>	1,4 dioxano
Columna cromatográfica	Nicolet FT-IR magna 750	Éter dietílico
Embudos de separación	<u>Lámpara <i>uv</i></u>	Hexano
Espátula		Gel de sílice malla 70-230, 200-400
Globos		Sulfato de Sodio anhidro
Jeringas de vidrio		Sal de potasio del ácido O- etilxantico
Matraces Erlenmeyer		Triacetoxi borohidruro de sodio
Matraces kitazato		Trifluoruro de boro eteratato
Matraz balón		
Parafilm		
Pinzas de tres dedos		
Pipetas Pasteur		
Placas de agitación		
Cromatofolios para ccf		
Perilla		
Rotavapor		
Soporte universal		
Tapones septum		
Termómetros		
Vaso de precipitados		
Viales		

9. DISEÑO EXPERIMENTAL

La ruta sintética que se utilizó en este trabajo se muestra en la figura 15.

Figura 15 Diseño experimental.



10. METODOLOGÍA

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM SIL G70UV) y como revelador radiación de luz ultravioleta, proveniente de una lámpara *UV* Mineral Ligth.

Para la purificación por cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (0.040-0.63 mm, malla 230-400 ASTM), como fase estacionaria.

Los espectros de RMN ^1H de 200 MHz se obtuvieron en un Espectrómetro Varian Gemini FT 200A (200 MHz) utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y TMS como referencia interna.

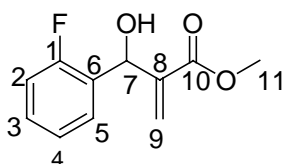
Los espectros de masas se determinaron en un espectrofotómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por técnica de impacto electrónico (IE) a 70eV.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750, utilizando la técnica de disolución en CHCl_3 en celdas de NaCl.

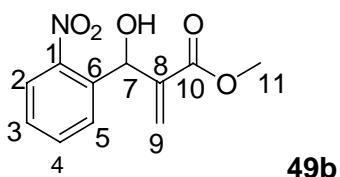
10.1 Procedimiento general Morita-Baylis-Hillman:

En un matraz balón de 10 mL provisto de un agitador magnético, se mezclan un equivalente de aldehído, tres equivalentes de acrilato de metilo, dos equivalentes de DABCO y dos mL de 1,4- dioxano como disolvente. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos días, conforme la reacción avanza se observa como cambia de una solución turbia a una solución color amarillo claro, luego, se procede a lavar con salmuera y se hacen extracciones con éter etílico (3 x 20 mL), los extractos orgánicos se juntan. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina con rotavapor. El residuo orgánico, es un líquido amarillo aceitoso, que se purifica por cromatografía en columna tipo "flash" utilizando una mezcla eluyente de hexano / acetato de etilo (95:5). El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro.

Esta metodología y las cantidades son las mismas para los siguientes aldehídos: 2-Nitrobenzaldehído, 2-Fluorobenzaldehído, de los cuales se obtienen el 3-(2'-Fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo. (**49a**) y el 3-(2'-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo. (**49b**) respectivamente.



3-(2'-Fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo. (49a)



3-(2'-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo. (49b)

10.2 Adición de la sal de potasio del ácido O-etilxántico.

a) Procedimiento general utilizando Borohidruro de litio/ ácido acético, (Triacetoxiborohidruro de litio *in situ*).

En un matraz balón de 10 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se adicionan tres equivalentes de borohidruro de litio, dos mL de 1,4-dioxano y ocho equivalentes de ácido acético anhidro, al adicionar el ácido se observa la formación de una solución blanquecina, hay desprendimiento de gas y aumento de la temperatura. Esta mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente y agitación constante durante diez minutos, luego, se adiciona al matraz de reacción un equivalente del aducto Morita-Baylis-Hillman disuelto en tres mL de 1,4-dioxano. La mezcla se deja en agitación constante a temperatura ambiente durante 15 minutos.

Cuando ha transcurrido este tiempo, se sumerge el matraz de reacción en baño de hielo-acetona y se adiciona un equivalente de la sal de potasio del ácido O-etilxántico disuelto en tres mL de acetonitrilo (solución transparente amarilla). Cuando se adiciona la sal de xantato, la solución blanquecina que se encuentra en el matraz de reacción se torna turbia y amarilla. Finalmente se adicionan cuatro equivalentes de ácido acético. Esta mezcla se deja en agitación constante a una temperatura de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina con un sistema de elución 9:1 hexano-acetato de etilo, posteriormente, se procede a lavar con salmuera y se hacen extracciones con éter etílico (3 x 20 mL), los extractos orgánicos se juntan. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina con rotavapor. El residuo orgánico, es un líquido amarillo aceitoso, que se purifica por cromatografía en columna tipo "flash" utilizando una mezcla eluyente de hexano / acetato de etilo (95:5). El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro.

Este procedimiento y las cantidades se repiten para los correspondientes aductos Morita-Bayllis-Hillman:

3-(2'-Fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo 49a

3-(2'-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo 49b

b) Procedimiento general utilizando trifluoruro de boro eterato ($\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$)

En un matraz balón de 10 mL provisto de un agitador magnético, se adicionan dos mL de 1,4-dioxano, un equivalente del aducto Morita-Bayllis-Hillman y 1.5 equivalentes de trifluoruro de boro eterato, todo esto se deja reaccionar a temperatura ambiente y agitación constante durante diez minutos. En el matraz de reacción se observa desprendimiento de gas, aumento de temperatura y la formación de una solución blanquecina a la cual se le adicionan dos equivalentes de la sal de potasio del ácido O-etilxantico disuelto en tres mL de acetonitrilo y dos equivalentes de ácido acético. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente y agitación constante durante seis horas. La reacción va cambiando de aspecto de turbia y amarilla claro a blanquecina, la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina con un sistema de elucción 9:1 hexano-acetato de etilo. Posteriormente, se procede a lavar con salmuera y se hacen extracciones con éter etílico (3 x 20 mL), los extractos orgánicos se juntan. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina con rotavapor. El residuo orgánico, es un líquido amarillo aceitoso, que se purifica por cromatografía en columna tipo "flash" utilizando una mezcla eluyente de hexano / acetato de etilo (95:5). El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro.

Este procedimiento y las cantidades se repiten para los correspondientes aductos Morita-Bayllis-Hillman:

3-(2'-Fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo 49a**3-(2'-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo 49b****c) Procedimiento general utilizando triacetoxiborohidruro de sodio.**

En un matraz redondo de 10 mL provisto de un agitador magnético provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se adicionan dos equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio, un equivalente de aducto Morita-Baylis-Hillman disuelto en dos mL de 1,4-dioxano. La mezcla se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante diez minutos, la reacción se observa turbia. Una vez terminada esta etapa se sumerge el matraz de reacción en baño de hielo-acetona y se adicionan dos equivalentes de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico disuelto en tres mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se observa turbia y amarilla, inmediatamente se adicionan cuatro equivalentes de ácido acético. Esta mezcla se deja en agitación constante a una temperatura de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante seis horas, la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina con un sistema de elusión 9:1 hexano-acetato de etilo. Posteriormente, se procede a lavar con salmuera y se hacen extracciones con éter etílico (3 x 20 mL), los extractos orgánicos se juntan. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina con rotavapor. El residuo orgánico, es un líquido amarillo aceitoso, que se purifica por cromatografía en columna tipo "flash" utilizando una mezcla eluyente de hexano / acetato de etilo (95:5). El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro.

Este procedimiento y las cantidades se repiten para los correspondientes aductos Morita-Bayllis-Hillman:

3-(2'-Fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo 49a**3-(2'-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo 49b**

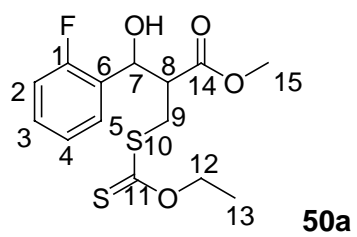
d) Procedimiento general utilizando solo ácido acético.

En un matraz balón de 10 mL provisto de un agitador magnético se disuelve un equivalente del producto Morita-Baylis-Hillman, tres equivalentes de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico y ocho equivalentes de ácido acético en dos mL de acetonitrilo. Se observa una suspensión espesa color amarillo. Todo esto se deja reaccionar a temperatura ambiente y agitación constante, durante dos días. La mezcla de reacción no cambia de aspecto, pues siempre se observa una suspensión amarillo intenso. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina con un sistema de elución 9:1 Hexano-acetato de etilo. Posteriormente, se procede a lavar con salmuera y se hacen extracciones con éter etílico (3 x 20 mL), los extractos orgánicos se juntan. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y el disolvente se elimina con rotavapor. El residuo orgánico, es un líquido amarillo aceitoso, que se purifica por cromatografía en columna tipo "flash" utilizando una mezcla eluyente de hexano / acetato de etilo (95:5). El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro.

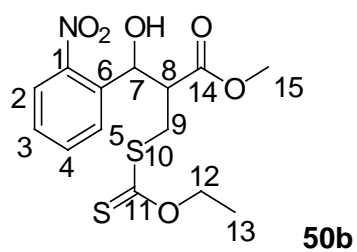
Este procedimiento y las cantidades se repiten para los correspondientes aductos Morita-Bayllis-Hillman:

3-(2'-Fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo 49a

3-(2'-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo 49b



50a aceite amarillo



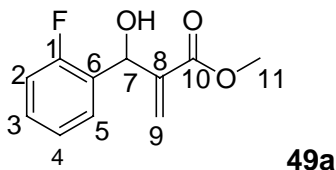
50b aceite naranja

11. RESULTADOS

11.1 Morita-Baylis-Hillman.

La primera parte de este trabajo fue la obtención de los aductos Morita-Baylis-Hillman y su caracterización.

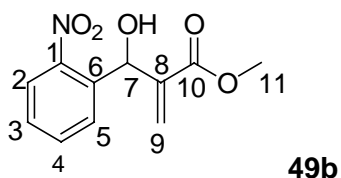
Para el compuesto **49a** se obtuvieron los siguientes datos.



3-(2'-Fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo.

(**49a**) aceite amarillo con 73.63% de rendimiento $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3), δ 3.01 (s, 1H, OH C-7), 3.75 (s, 3H, C-11), 5.75 (dd, 1H, $J=1.25$ Hz, $J=1$ Hz, C-9), 5.88 (s, 1H, C-9), 6.34 (s, 1H, C7), 6.98-7.52 (m, 4H, Ar); **IR** (CHCl_3 , cm^{-1}) ν : 1722, 3448 cm^{-1} ; **EM** (IE): m/z (%), 210(M^+ , 41) 123 (100).

Para el compuesto **49b** se obtuvieron los siguientes datos.



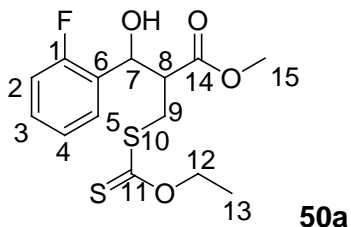
3-(2'-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metilenpropanoato de metilo.

(**49b**) aceite naranja con 88.6% de rendimiento $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3), δ 3.74 (s, 3H, C-11), 5.74 (dd, 1H, $J=1.25$ Hz, $J=0.8$ Hz, C-9), 6.21 (s, 1H, C-9), 6.38 (dd, 1H, $J=0.8$ Hz, $4J=0.8$ Hz, C-7), 7.43-7.99 (m, 4H, Ar); **IR** (CHCl_3 , cm^{-1}) ν : 1720, 3452 cm^{-1} ; **EM** (IE): m/z (%), 237(M^+ , 1), 77(100).

11.2 Adición tipo Michael.

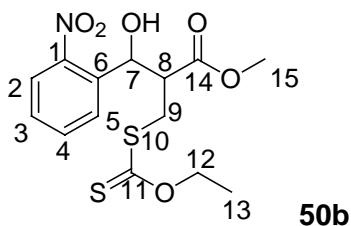
La segunda parte de este trabajo es la adición tipo Michael de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico a los aductos Morita-Baylis-Hillman.

Para el compuesto **50a** se obtuvieron los siguientes datos.



50a aceite amarillo $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ 1.39 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, C-13), 2.16 (s, 1H, OH, C7), 3.25-3.42 (m, 2H, C-8, C-9), 3.64 (s, 3H, C-15), 4.60 (c, 2H, $J=7.2$ Hz, C-12), 5.25 (s, 1H, C-7), 7.01-7.34 (m, 2H, Ar), 7.43 (td, 2H, $J=7.5$ Hz, $J=1.8$ Hz, Ar).

Para el compuesto **50b** se obtuvieron los siguientes datos.



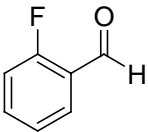
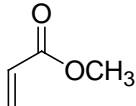

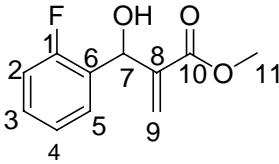
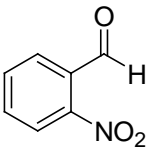
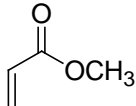

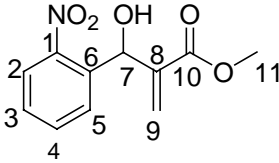
50b aceite naranja $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3), δ 1.41 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, C-13), 2.69 (s, 1H, OH, C-7), 3.38-3.52 (m, 2H, C-8, C-9), 3.58 (s, 3H, C-15), 4.65 (c, 2H, $J=7.2$ Hz, C-12), 5.63 (d, 1H, $J=3.8$ Hz, C-7), 7.43-7.51 (m, 1H, Ar), 7.61-7.74 (m, 2H, Ar), 8.00 (dd, 1H, $J=8.1$ Hz, $J=1.3$ Hz, Ar).

12. ANÁLISIS DE RESULTADOS

12.1 Morita-Baylis-Hillman.

La preparación de estos aductos se realizó haciendo reaccionar un equivalente de aldehído (los aldehídos que se emplearon fueron el 2-fluorobenzaldehído y 2-nitrobenzaldehído, tabla 4), tres equivalentes de acrilato de metilo, y dos equivalentes de DABCO como catalizador, en 1,4-Dioxano como disolvente, Los resultados de estas reacciones se muestran en la tabla 4.

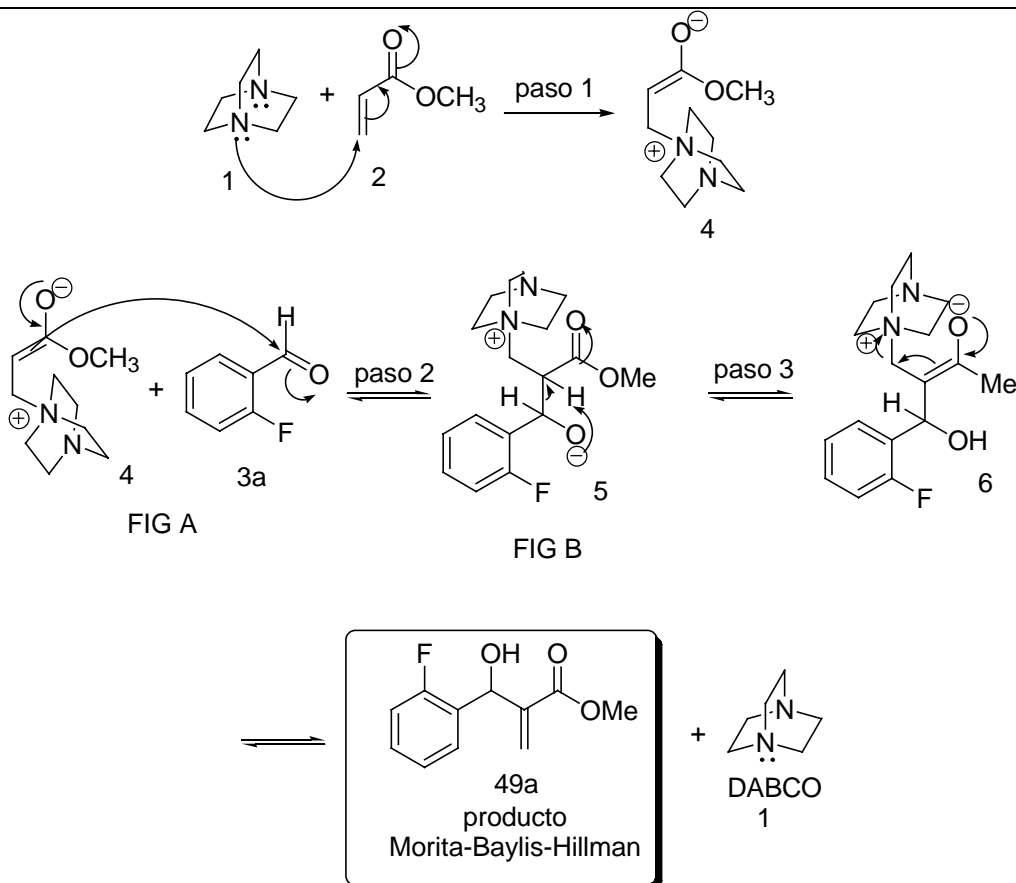
Tabla 4. Reacción Morita-Baylis-Hillman

Sustrato	Olefina	Catizador	Producto	Rendimiento %
 <p>3a</p>	 <p>2</p>	 <p>DABCO</p> <p>1</p>	 <p>49a</p>	73.63
 <p>3b</p>	 <p>2</p>	 <p>DABCO</p> <p>1</p>	 <p>49b</p>	88.6

La manera en la que ocurre esta reacción es mediante una adición tipo Michael, la cual procede en tres pasos principales (figura 16).

El primer paso de la reacción es la adición tipo Michael del catalizador (**1**) sobre el doble enlace del acrilato de metilo (**2**), generando un zwitterion **A** (**4**), el segundo paso es cuando **4** genera un ataque nucleofílico al carbono carbonílico del aldehído para generar un segundo zwitterion **B** (**5**) y por último **5** sufre una β -eliminación, lo que provoca la salida del catalizador, generando el aducto Morita-Baylis-Hillman (figura 16).

Figura 16 Mecanismo de Reacción para la formación del aducto Morita-Baylis-Hillman.



Los productos se identificaron por Resonancia Magnética Nuclear de proton (H^1 RMN), donde se observan señales características de los protones de los grupos funcionales característicos de los aductos Morita-Baylis-Hillman.

Para el compuesto **49a**, se observan las siguientes señales con sus respectivos desplazamientos químicos en partes por millón (ppm).

En 3.01 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno, asignado al protón del alcohol; 3.75 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos asignada al metilo del metoxilo, en 5.75 ppm hay una señal doble de dobles con valores de $J_1 = 1.5$ Hz y $J_2 = 1$ Hz que integra para un hidrógeno asignado a uno de los vinílicos en el C-9; en 5.88 ppm hay una señal simple que integra para un hidrógeno asignado al otro vinílico en C-9; en 6.34 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno que le fue asignada al hidrógeno del C-7; de 6.98 a 7.52 ppm se observa una señal múltiple que integra para 4 hidrógenos asignada a los protones aromáticos

En el infrarrojo (IR) se observan las siguientes bandas: para la molécula **49a**, se observa una banda en 1722 cm^{-1} característica para un carbonilo de éster; y en 3448 cm^{-1} se observa la banda para el grupo hidroxilo del C-7. En la EM, se observa el ion molecular en 210 m/z y en 123 m/z el pico base.

Para el caso del producto **49b** se observan las siguientes señales en los siguientes desplazamientos químicos. En 3.74 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos asignada al metoxilo del éster; en 5.74 ppm hay un doble de dobles con $J_1 = 1.25$ Hz y $J_2 = 0.8$ Hz que integra para un hidrógeno perteneciente a C-9, en 6.21 ppm se observa una señal simple para un hidrógeno, asignada a uno de los protones vinílicos; del C-9; en 6.38 ppm se observa un doble de dobles con valores $J_1 = 0.8$ Hz y $J_2 = 0.8$ Hz asignada al hidrógeno en C-7; en 7.43-7.99 ppm se observa una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos asignada a los hidrógenos aromáticos.

Para la molécula **49b** se observan las siguientes bandas en el infrarrojo. En 1720 cm^{-1} se observa la banda asignada al carbonilo del éster; y 3452 cm^{-1} la banda

característica del grupo hidroxilo del C-7. En la EM, se observa el ión molecular en 237 m/z y en 77 m/z el pico base.

12.2 Adición de Michael.

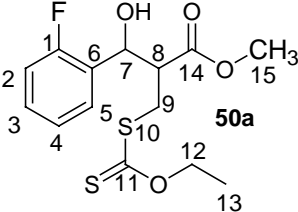
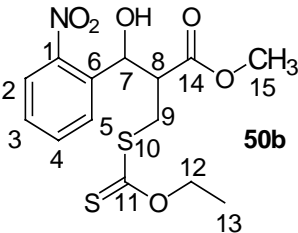
La adición se realizó haciendo reaccionar el aducto Morita-Baylis-Hillman (MBH), un ácido de Lewis y ácido acético utilizando las cantidades descritas en la tabla 5. Es importante mencionar que en el caso de la mezcla de borohidruro de litio y ácido acético se espera la formación del triacetoxiborohidruro de litio *in situ*. Este reactivo se adquirió posteriormente y se utilizó ya preformado con los experimentos que se reportan en la tabla 5.

Tabla 5. Reactivos para la adición de Michael

Reactivos	Metodología con trifluoruro de boro eterato.	Metodología con borohidruro de litio / ácido acético.	Metodología con triacetoxiborohidruro de sodio.	Metodología sin catalizador.
Aducto MBH	1.0 eq.	1.0 eq.	1.0 eq.	1.0 eq.
Ácido de Lewis	1.5 eq.	3.0 eq.	2.0 eq.	0.0
xantato	2.0 eq.	2.0 eq.	2.0 eq.	3.0 eq.
Ácido acético	2.0 eq.	8.0 eq.	4.0 eq.	8.0 eq.

De esta reacción se obtienen una mezcla de diastereoisómeros de cada aducto Morita-Baylis-Hillman en las siguientes cantidades, tabla 6.

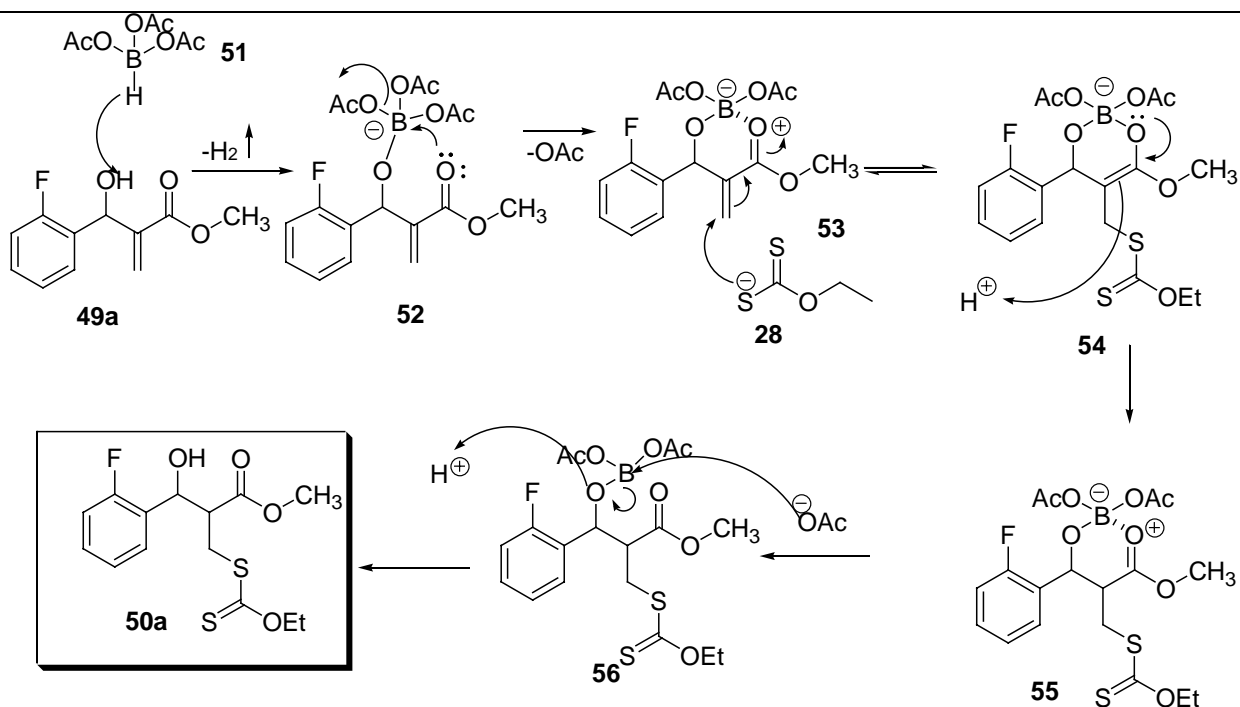
Tabla 6. Rendimiento de la adición de la sal de potasio del ácido O-etilxantico

	Ácido de Lewis	Rendimiento	Proporción de diastereoisómeros *
 50a	Trifluoruro de boro eterato	50a 40% 50b 45%	1 : 1 1 : 1
	Borohidruro de Litio / ácido acético	50a Relación materia prima productos 7 : 3 50b 50%	1 : 1 1 : 1
	Triacetoxiborohidruro de sodio	50a 52% 50b 58%	1 : 1 1 : 1
 50b	Sin ácido de Lewis	50a 0.0% 50b 0.0%	0 0

*La proporción de los diastereoisómeros fue posible determinarla por la integración de las señales asignadas al hidrogeno del carbono siete.

El mecanismo que se propone para la formación de los productos **50a** y **50b** cuando se utiliza el triacetoxiborohidruro de sodio se encuentra descrito en la figura 17. El proceso se inicia con la reacción del triacetoxiborohidruro de sodio con el alcohol, formando el alcóxido de boro **52** en una reacción ácido-base. Como se observa, una vez formado este alcóxido el átomo de boro queda en una posición ideal para quelatarse con el oxígeno del carbonilo. Al sustituirse uno de los acetatos del boro por el oxígeno carbonílico, se forma un anillo de seis miembros **53** genera así una carga positiva en el carbono β lo que da lugar a un fácil ataque nucleofílico. El ataque de la sal de xantato deja un enolato muy estable **54** que se protona con el ácido acético y no permite que la reacción de adición sea reversible. La hidrólisis del complejo de boro **55** libera el producto de adición a través del intermediario **56** (figura 17).

Figura 17. Mecanismo de reacción de la adición de xantato.



Los productos se identificaron por RMN de ^1H en donde se observan señales características de los hidrógenos de los nuevos grupos funcionales que forman parte de la molécula, así como las bandas características de los grupos funcionales del etilxantato.

Para el compuesto **50a**, las señales que lo describen son las siguientes: en 1.39 ppm se observa una señal triple con una constante de acoplamiento, $J = 7.1$ Hz que integra para tres hidrógenos asignados al metilo del grupo xantato; en 2.16 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno que se le asigna al grupo hidroxilo del C-7; 3.25-3.42 ppm se observa una señal múltiple con señales acopladas asignada a los hidrógenos del C-8 y C-9; en 3.64 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos asignados al C-15; en 4.60 ppm aparece un cuarteto con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz que integra para dos hidrógenos que se asignan a

los hidrógenos del C-12; en 5.25 ppm hay una señal simple que integra para un hidrógeno y se asignó al hidrógeno del C-7 y de 7.01 a 7.34 ppm aparece una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignada a los hidrógenos aromáticos, en 7.43 ppm se observa una señal triple de dobles que integra para dos hidrógenos con una constante de acoplamiento $J_1 = 7.5$ Hz y $J_2 = 1.8$ Hz asignados a hidrógenos aromáticos.

Para el compuesto **50b** se obtuvieron las siguientes señales en el espectro de RMN de ^1H : En 1.41 ppm se observa una señal triple con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz que integra para tres hidrógenos asignado a los hidrógenos del metilo del xantato; en 2.69 ppm se observa una señal simple para un hidrógeno asignado al protón del grupo hidroxilo del C-7; de 3.38-3.52 ppm hay una señal múltiple con señales acopladas asignadas a los hidrógenos del C-8 y C-9; en 3.58 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos asignados al metoxilo; en 4.65 ppm hay un cuarteto con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz, que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno del xantato; en 5.63 ppm se observa una señal doble con una constante de acoplamiento $J = 3.8$ Hz, que fue asignada al hidrógeno del C-7; de 7.43-7.51 ppm se observa una señal múltiple que integra para un hidrógeno y se le asignó a un hidrógeno aromático; de 7.61-7.74 ppm hay una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignada a dos hidrógenos aromáticos y en 8.00 ppm hay otra señal múltiple que integra para un hidrógeno la cual se asigno a un hidrógeno aromático.

13. CONCLUSIONES

Con respecto a la obtención del aducto Morita-Baylis-Hillman, queda comprobado que es una reacción muy eficiente, pues se obtuvo con buenos rendimientos y en condiciones de reacción suaves (temperatura ambiente y agitación constante). Los productos fueron identificados por RMN ^1H , IR y EM.

En cuanto a la adición tipo Michael de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico, se ensayó la adición sobre el aducto Morita-Baylis-Hillman en cuatro condiciones diferentes. Además se observó producto cuando se utilizó el catalizador de boro.

Descubrimos que para la adición de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico, es indispensable la presencia de un catalizador, en este caso empleamos ácidos de Lewis que contengan boro, pues sin éste la reacción no ocurre.

Se emplearon tres ácidos de Lewis, el Trifluoruro de boro eterato, Triacetoxiborohidruro de litio (*in situ*) y Triacetoxiborohidruro de sodio. De estos tres, la metodología que emplea Triacetoxiborohidruro de sodio resultó ser la metodología donde se obtuvo el mejor rendimiento, ya que el aducto **49a** se transforma en **50a** en un 52% y **49b** se transforma en **50b** en un 58%.

En comparación, el Triacetoxiborohidruro de sodio, el Trifluoruro de boro eterato y el Triacetoxiborohidruro de litio, el segundo tiene sustituyentes muy electronegativos, por lo tanto, no son un buen grupo saliente y al momento de formarse el complejo de boro con los oxígenos del aducto Morita-Baylis-Hillman **52** y **53** es posible que solo este disponible para la adición del nucleófilo una pequeña cantidad, por lo que disminuye el rendimiento de esta reacción.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chengzhi, Y.; Bin, L.; Longqin, H. *Journal Of Organic Chemistry*. **2001**, 58, 5413-5418.
2. Deeví, B.; Anumolu, J. R.; Tummanapalli, S. *Chem. Rev.* **2003**,103, 811
3. Deeví, B.; Anumolu, J. R.; Tummanapalli, S. *Chem. Rev.* **2003**,103, 811
4. Deeví, B.; Anumolu, J. R.; Tummanapalli, S. *Chem. Rev.* **2003**,103, 811.
5. Deeví, B.; Anumolu, J. R.; Tummanapalli, S. *Chem. Rev.* **2003**,103, 813.
6. Ciganek, E. The Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Organic Reactions*; Paquette, L. A.; John Wiley and Sons; New York, **1997**, 51, 207.
7. Deeví, B.; Anumolu, J. R.; Tummanapalli, S. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 814.
8. Deeví, B.; Anumolu, J. R.; Tummanapalli, S. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 814.
9. Ciganek, E. The Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Organic Reactions*; Paquette, L. A.; John Wiley and Sons; New York, **1997**, 51, 220.
- 9a. Chengzhi, Y.; Bin, L.; Longqin, H. *Journal Of Organic Chemistry*. **2001**, 58, 5413-5418.
- 9b. Ciganek, E. The Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Organic Reactions*; Paquette, L. A.; John Wiley and Sons; New York, **1997**, pag 223.
- 9c. Ciganek, E. The Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Organic Reactions*; Paquette, L.A.; John Wiley and Sons; New York, **1997**, pag 227.
10. Carey, F. A. *Química Orgánica*, 3 era ed; Mc Graw-Hill; Barcelona. **1999**, 662.
11. Carey, F. A. *Química Orgánica*, 3 era ed; Mc Graw-Hill; Barcelona. **1999**, 663.
12. Wade, L.G. *Organic Chemistry*. 4 th edn; Prentice Hall; New Jersey. **1999**. pag 1027.
13. Janssen, M.J. *The Chemistry of the Carboxylic Acid and Ester*; Patai. S. Interscience; London **1972**, 746.
14. Janssen, M.J. *The Chemistry of the Carboxylic Acid and Ester*; Patai. S. Interscience; London **1972**, 750.

15. Janssen, M.J. *The Chemistry of the Carboxylic Acid and Ester*, Patai. S. Interscience; London. **1972**, 750.
16. Zard, S. Z.; *Radicals Reaction in Organic Synthesis* ; Davies John Evans Oxford University Pres; New york. **2003**, 153-168.
17. Zard, S. Z. *Radicals Reaction in Organic Synthesis* ; Davies John Evans Oxford University Press; New york. **2003**, 153-168.
18. Renaud, Philippe.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis; Vol:1; Basic Principles* Wiley-VCH; New York-Chichester. **2001**, 91.
19. Binot, G.; Quiclet, B.; Saleh, T.; Zard, S. *Synlett*. **2003**, 3, 382-386.

20. Atkinson, S.R. *Stereoselective Synthesis*; John Wiley and Sons. New York. **1995**, pag 218.
21. Smith, B.M. *Organic Synthesis*; Mc Graw Hill. New York **2002**, 728.
22. Smith, B.M. *Organic Synthesis*; Mc Graw Hill. New York **2002**, 727.
23. Atkinson, S.R. *Stereoselective Synthesis*; John Wiley and Sons. New York. **1995**, 218-222.
24. Neils, I. *Physical Organic Chemistry*; John Wiley and Sons. New York. **1987**, 239-248.
25. March, J. *Advanced Organic Chemistry*; 4th edn. Wiley-Interscience, New York **1992**, 260-272.