



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

“Síntesis de β -hidroxiácidos para la formación de β -lactonas”.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q. José Roberto Guerrero Reyes

TUTOR: Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Instituto de Química UNAM
México D.F. Septiembre 2015



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.

H. Jurado

Presidente	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. José Luis Arias Téllez
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba
Vocal	Dr. Alejandro Cordero Vargas
Secretario	Dr. Marcos Hernández Rodríguez

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- 11° Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, realizado en la ciudad de Chihuahua, Chihuahua del 23 al 27 de marzo del 2015, en la modalidad de cartel.
- Encuentro académico QuimiUNAM 2015, llevado a cabo en el Auditorio Alfonso Caso de la UNAM del 22 al 24 de abril del 2015, en la modalidad de presentación oral.
- Simposio Interno Anual del Instituto de Química, realizado en el Instituto de Química de la UNAM del 8 al 10 de junio del 2015, en la modalidad de cartel

*“La vida es como ese túnel oscuro,
no siempre puedes ver la luz al final del camino,
pero si sigues adelante, puedes llegar a un lugar mejor.”*

Iroh

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Maestría (No. de Registro: 295840)

A la DGAPA-PAPITT 207414 y al CONACYT 127796, por el apoyo otorgado a este proyecto de investigación

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, por su excelente orientación para mis estudios de posgrado, por brindarme su amistad, consejos y apoyo en cada decisión que tomé, muchas gracias

Al Dr. José Guadalupe López Cortes, por sus ofrecermes su amistad y consejos para mejorar mi desempeño en la vida profesional y personal.

A los miembros del H. Jurado, por sus importantes comentarios para la presentación de este trabajo.

A mi Familia, principalmente a mis padres José y Pilar, a mis hermanos Pily y Javier, a mis tíos Lupe, Ana y Francisco por tantas enseñanzas y experiencias, dedicación y esfuerzo pero sobre todo por su cariño y comprensión.

A mis amigos, Claudia R., Ulises C., Edith F., Jorge G., Rebeca O., Luis R., Alexia M., por todos los momentos increíbles que pasamos juntos,

A mis amigos del IN4, Antonio R., Jesús S., Elvia S., Mariana L., Ricardo C., Alberto A., y María V., porque no solo es ciencia en un laboratorio.

ÍNDICE TEMÁTICO

Glosario de acrónimos.

Compuestos sintetizados.

1) Introducción	1
2) Antecedentes	3
2.1) Lactonas	4
2.2) β -lactonas	7
2.2.1) Preparación de β -lactonas	9
2.2.2) A partir de reacciones de cicloadición	9
2.2.3) A partir de β -hidroxiácidos	12
2.3) Reactividad de β -lactonas	15
2.4) β -hidroxiácidos	16
2.4.1) Síntesis de β -hidroxiácidos	18
2.5) Compuestos organosililados	19
2.5.1) Reactividad de acetales de cetena	21
3) Hipótesis	25
4) Objetivos	27
5) Resultados y discusión	29
5.1) Reactividad del acetal de cetena frente a benzaldehído	30
5.2) Estandarización de las condiciones de reacción	30
5.3) Síntesis de β -hidroxiácidos	33
5.4) Síntesis de derivados del 2-metilpropeno	43
5.5) Síntesis de β -lactonas a partir de β -hidroxiácidos	45
5.6) Síntesis de una β -lactama a partir de un β -aminoácido	48

6) Conclusiones	51
7) Metodología experimental	53
7.1) Equipo, reactivos y disolventes	55
7.2) Síntesis de los ésteres de trimetilsililo	56
7.3) Síntesis de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	57
7.4) Síntesis de los β -hidroxiácidos	58
7.4.1) Resumen espectroscópico de los β -hidroxiácidos	59
7.5) Determinación estructural por difracción de Rayos X	64
7.6) Síntesis de los derivados del 2-metilpropano	66
7.6.1) Resumen espectroscópico de los derivados del 2-metilpropano	67
7.7) Síntesis de las β -lactonas	69
7.7.1) Resumen espectroscópico de las β -lactonas	70
7.8) Síntesis de la imina	76
7.9) Síntesis del β -aminoácido	77
7.10) Síntesis de la β -lactama	78
8) Referencias	80

LISTA DE ABREVIATURAS.

Δ : Símbolo de calentamiento.

Å: Angstrom.

a: Señal ancha.

β : Posición sobre una molécula respecto a un átomo.

Boc: Grupo protector *ter*-butiloxicarbonil.

°C: Grados Celsius.

δ : Desplazamiento químico.

d: Señal doble.

DART: Análisis directo en tiempo real (*en inglés: Direct analysis in real time*)

DMAD: Acetilenodocarboxilato de dimetilo (*en inglés: Dimethyl acetylenedicarboxilate*).

EM: Espectrometría de masas.

G.S.: Grupo saliente.

Hz: Hercios.

h: Horas.

IR: Infrarrojo.

J: Constante de acoplamiento.

Kbar: Unidad de presión kilobares.

LDA: Diisopropilamiduro de litio.

Ph: Fenilo.

ppm: Partes por millón.

M⁺: Cation radical.

m: Señal múltiple.

m/z: Relación masa / carga.

MHz: Megahertz.

Py: Piridina.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

T.A.: Temperatura ambiente.

TBAF: Fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (*en inglés: Tetra-*n*-butylammonium fluoride*).

Tf: Grupo trifluorometansulfonilo.

Tf₂O: Anhidrido trifluorometansulfónico.

TMS: Grupo trimetilsililo.

TMSCI: Clorotrimetilsilano.

THF: Tetrahidrofurano.

TsOH: Ácido *p*-toluensulfónico.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

ORTEP: Oak Rich Thermal Elipsoid Plot.

s: Señal simple.

t: Señal triple.

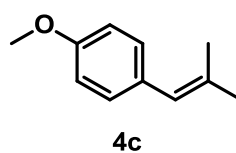
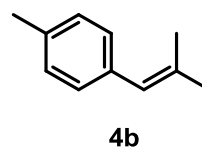
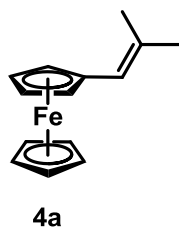
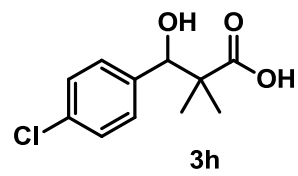
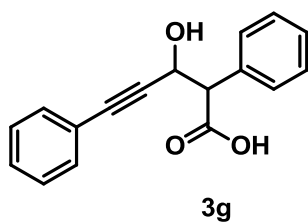
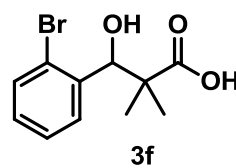
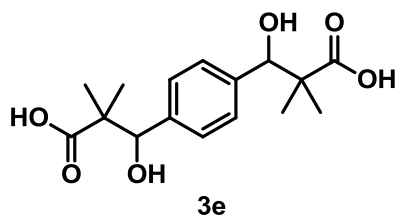
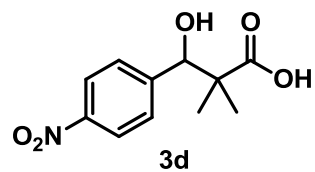
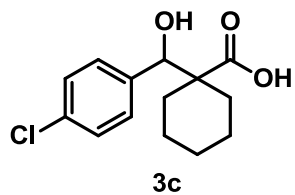
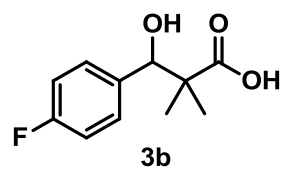
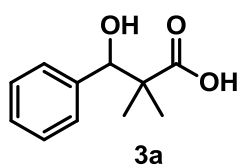
MW: Microondas.

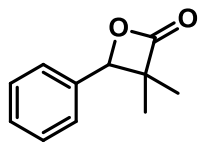
NBS: *N*-bromosuccinimida.

mL: Mililitros.

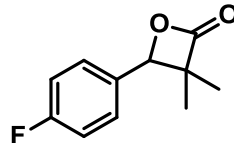
dd: Señal doble de doble

COMPUESTOS QUÍMICOS SINTETIZADOS.

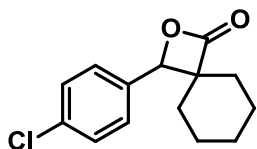




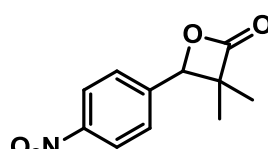
5a



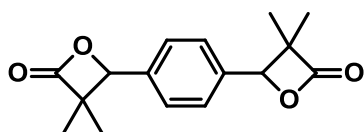
5b



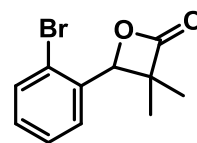
5c



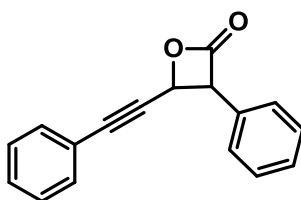
5d



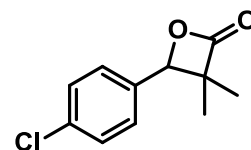
5e



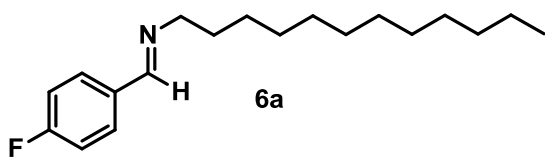
5f



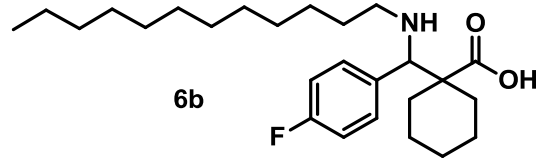
5g



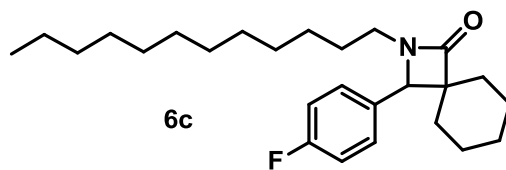
5h



6a



6b



6c

1. Introducción

Las lactonas son compuestos orgánicos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, siendo las más comunes las de 5 y 6 miembros, frecuentemente conocidas como γ y δ lactonas. Un grupo especial de lactonas son las de 4 miembros, llamadas β -lactonas, estas moléculas son considerablemente versátiles debido a la gran cantidad de reacciones que pueden realizar. Además tienen importantes aplicaciones en la industria para generar termoplásticos y biomateriales. Así mismo sus propiedades farmacológicas son excepcionales, tal es el caso del *tetrahidrolipstatin*, un fármaco comercializado bajo el nombre de Orlistat® el cual se emplea en el tratamiento de la obesidad.

La formación de β -lactonas comúnmente se realiza mediante la anillación de β -hidroxiácidos, estos últimos resultan ser importantes intermediarios en la síntesis de nuevos agentes antiinflamatorios y recientemente se encontró que la *xiamycin A* posee actividad antiviral para el tratamiento del VIH. Sin embargo, los reportes que involucran la síntesis de los β -hidroxiácidos en muchas ocasiones requieren de condiciones drásticas y tiempos prolongados de reacción por lo que reducen su aplicación en síntesis orgánica.

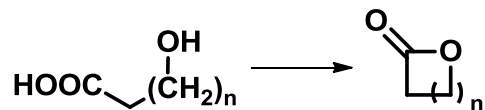
Por otra parte, los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena han sido ampliamente usados como nucleófilos ya que son una herramienta eficiente para formar nuevos enlaces carbono-carbono. En nuestro grupo de trabajo se han empleado con éxito los *bis*(trimetilsilil)acetales de cetena utilizando diversos ácidos de Lewis, logrando obtener δ -lactonas así como también γ -cetoácidos.

En el presente trabajo se describe una metodología para generar β -hidroxiácidos obtenidos a partir de la adición nucleofílica de acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena sobre aldehídos aromáticos. Finalmente se realizó la anillación intramolecular de los β -hidroxiácidos para la formación de las correspondientes β -lactonas.

2. Antecedentes

2.1) Lactonas

Las lactonas son compuestos orgánicos correspondientes a un éster cíclico derivado de la condensación intramolecular de su correspondiente hidroxiácido (**Esquema 1**).



Esquema 1

La nomenclatura IUPAC de las lactonas procede del reemplazo del prefijo *ácido* y la terminación *-oico* (que hacen referencia al ácido carboxílico) por el sufijo *-olida* e identificando el carbono unido al oxígeno con un número,¹ en nomenclatura común se sustituye la terminación *-ico* del hidroxiácido por *-olactona* indicando mediante una letra griega el átomo de carbono al que iba enlazado el grupo hidroxilo con el que se cierra el anillo. Los sustituyentes se nombran de la misma forma que los ácidos del que derivan. (**Figura 1**).²

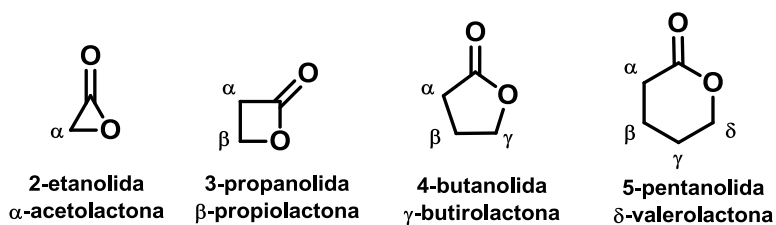


Figura 1

Aunque se conocen lactonas desde cuatro hasta más de 20 miembros en su cadena heterocíclica, las más conocidas son las γ y δ lactonas³ ya que contienen 5 y 6 miembros dentro del anillo y gran cantidad de estas presentan propiedades organolépticas (**Figura 2**), por ejemplo la γ -butirolactona (aroma a caramelo) y la δ -decalactona (aroma a durazno).⁴

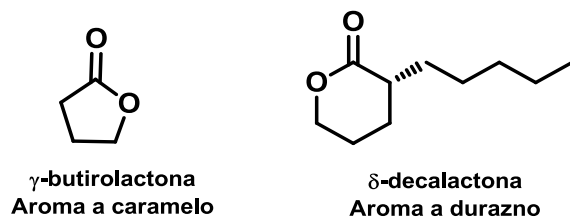


Figura 2

Por otra parte, un conjunto importante de lactonas son la alquilidenlactonas, estructuralmente poseen como característica principal un anillo de γ -lactona que contiene, en la mayoría de los casos, un grupo α -metileno (**Figura 3**). Esta clase de compuestos tienen una amplia gama de actividades biológicas, entre las que destacan: actividad antitumoral (vernolepina), antiinflamatoria (helenalina), citotóxica (cinaropicrina), antibacterial (xantatina) y antihelmíntica (α -santonina).⁵

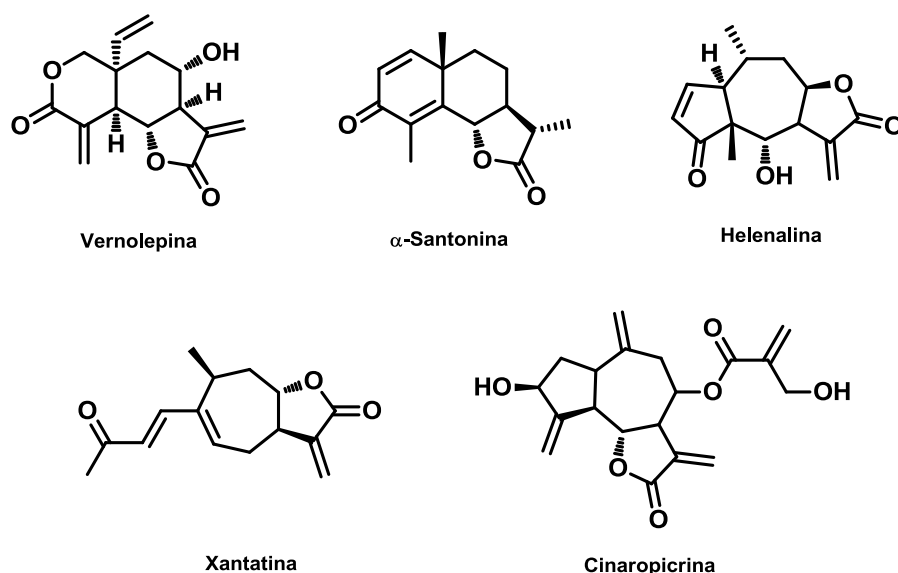


Figura 3

Otro grupo notable de lactonas son las denominadas macrocíclicas (**Figura 4**) que contienen de 12 a 22 miembros dentro de su anillo.

Este tipo de compuestos ha demostrado tener propiedades biológicas como sus análogos de 5 y 6 miembros, tal es el caso de la aspergilida-A (actividad citotóxica), la dictiostaina (actividad antitumoral) y la eritromicina-A (actividad antibiótica).⁶

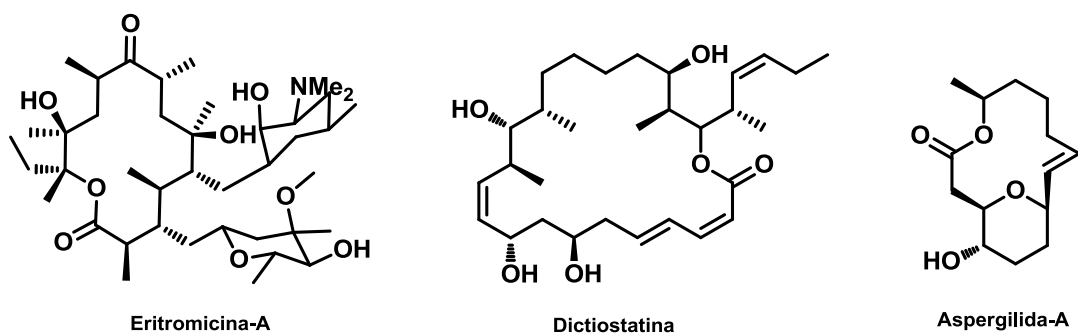
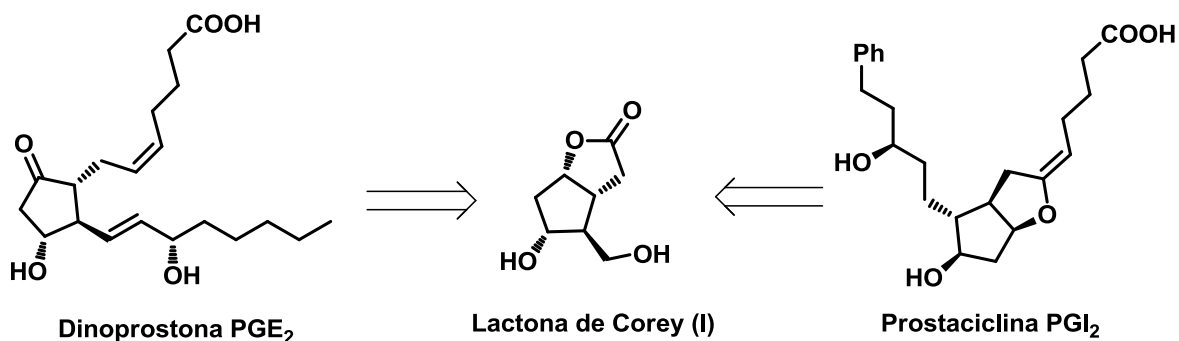


Figura 4

Desde el punto de vista sintético, las lactonas también son de gran utilidad ya que son susceptibles de experimentar reacciones nucleofílicas y electrofílicas. Esto las convierte en intermediarios versátiles para la obtención tanto de productos naturales (antibióticos, feromonas y alcaloides, etc.), como de otros compuestos que presentan alguna actividad farmacológica o biológica.⁷

Una novedosa estrategia desarrollada por Corey en 1969, permite sintetizar prostaglandinas a partir de una lactona bicíclica, a esta molécula se le denominó como “lactona de Corey (I)” (Esquema 2).⁸ Usando esta técnica se ha podido describir la preparación de prostaglandinas y análogos con propiedades farmacológicas importantes.⁹

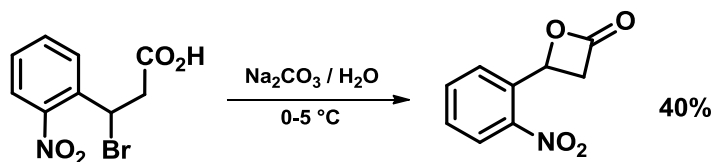


Esquema 2

2.2) β-Lactonas

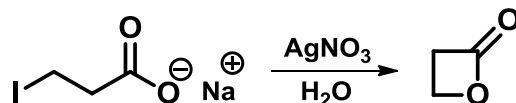
A lo largo de los años, el núcleo de β-lactona ha sido de gran interés debido a que este tipo de compuestos son intermediarios importantes en la síntesis de productos naturales biológicamente activos. Así mismo, se ha podido explotar la tensión en el anillo de cuatro miembros para realizar reacciones útiles más allá de las normalmente asociadas con ésteres y lactonas.¹⁰

En 1883, Einhorn fue el primero en aislar y purificar un cristal de β-lactona que fue obtenida por el tratamiento del ácido 3-bromo-3-(2-nitrofenil)propiónico con carbonato de sodio.¹¹ (**Esquema 3**)



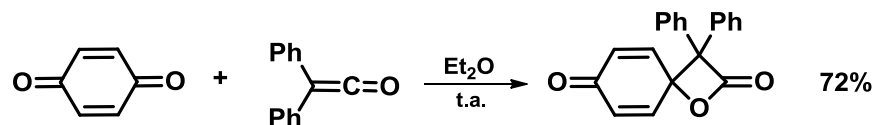
Esquema 3

En contraste, la β-lactona más simple fue preparada en 1917 por Johanson mediante el tratamiento de una solución acuosa de β-yodopropionato de sodio con nitrato de plata.¹² (**Esquema 4**)



Esquema 4

Las reacciones de cicloadición [2+2] entre una cetena y un grupo carbonilo resultan en una β-lactona (**Esquema 5**), esta técnica fue introducida por Staudinger en 1911 mediante la reacción entre la benzoquinona y la difenilcetena.¹³



Esquema 5

Las β -lactonas son moléculas que poseen una gran variedad propiedades farmacológicas, tal es el caso del anisatin (**Figura 5**), un compuesto con propiedades neuroquímicas aislado de *Illicium Anisatin*, una planta originaria de Japón.¹⁴

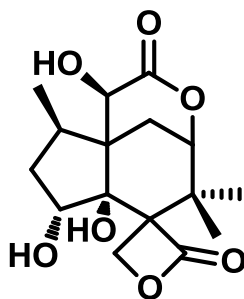


Figura 5. Anisatin

Las ebelactonas (**Figura 6**) y sus análogos, pertenecen a un pequeño grupo de β -lactonas inhibitoras de enzimas llamadas estereosas y lipasas. Generalmente este tipo de compuestos evitan la absorción de ácidos grasos al organismo logrando de esta forma un descenso en la masa corporal del individuo.¹⁵

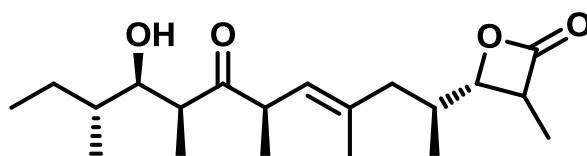
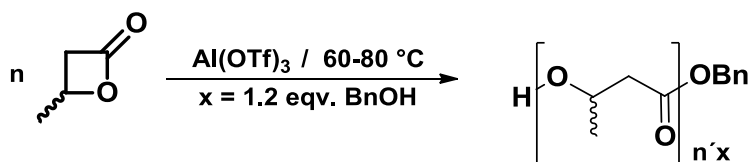


Figura 6. Ebelactona A

Una aplicación directa de este tipo de compuestos es la producción de poliésteres (**Esquema 6**), los cuales han captado gran interés debido a su capacidad de formar materiales termoplásticos para la industria y biomateriales para usos farmacéuticos.¹⁶



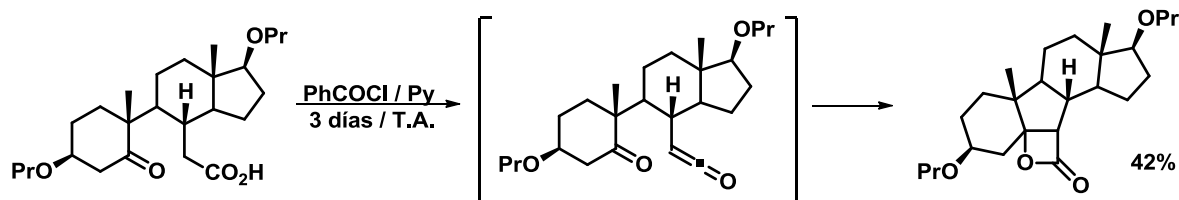
Esquema 6

2.2.1) Preparación de β -lactonas

Habitualmente existen dos rutas para obtener β -lactonas, una es mediante la anillación con sales de β -halo/hidroxiácidos y la otra es a través de las reacciones de cicloadición [2+2] entre cetenas y grupos carbonilo.¹⁷ Recientemente se han desarrollado técnicas para obtener β -lactonas enantioméricamente puras que se emplean posteriormente en la síntesis total de productos naturales.¹⁸

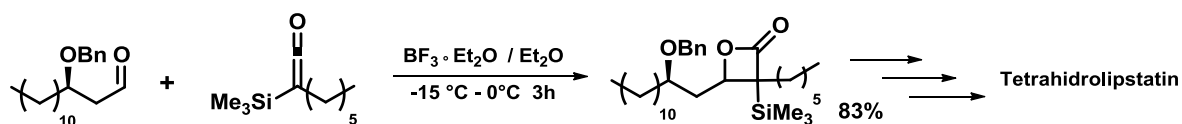
2.2.2) Mediante reacciones de cicloadición [2+2].

La reacción de cicloadición [2+2] es una técnica muy versátil para la obtención de 2-oxetanonas, por ejemplo la reacción entre la difenilcetena y benzoquinona, sin embargo la mayoría de estas reacciones involucran cetenas generadas *in-situ*. Un ejemplo es la reacción de cicloadición intramolecular para la síntesis de noresteroides (**Esquema 7**).¹⁹



Esquema 7. Síntesis de un nosteroides

Otra estrategia para la formación de β -lactonas está basada en el uso de alquil(trimetilsilil)cetenos y diversos aldehídos (**Esquema 8**), usando como agente activante al trifluoruro de boro. Este tipo de estrategia se empleó para la síntesis del *tetrahidrolipstatin* (**Figura 7**), un fármaco diseñado para el tratamiento de la obesidad.



Esquema 8

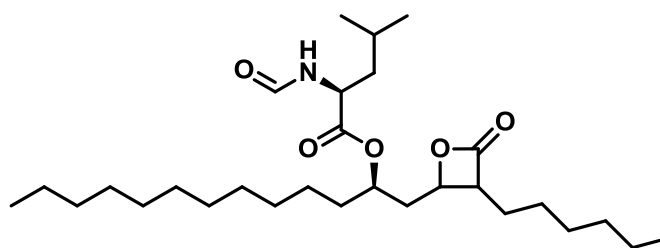
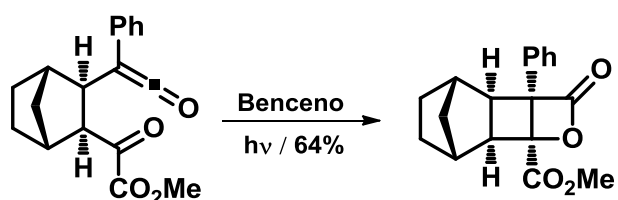


Figura 7 Orlistat® (tetrahidrolipstatin)

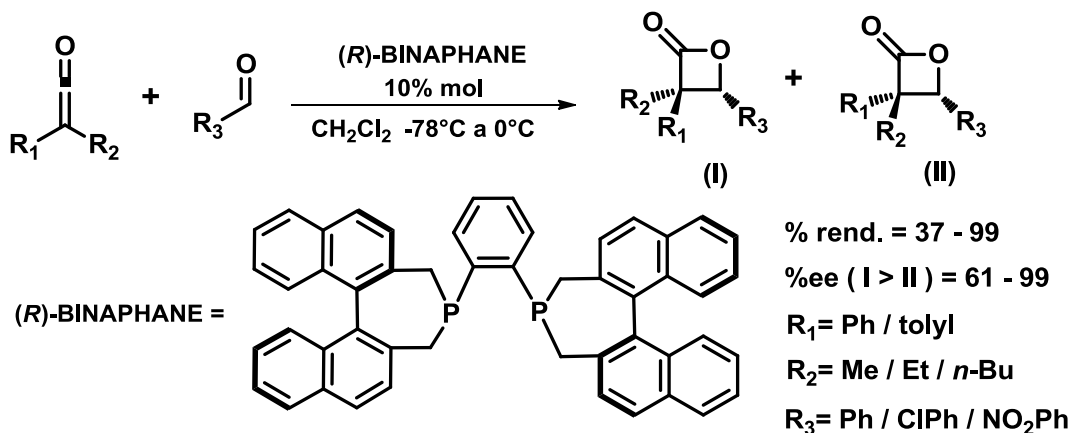
Aunque las alquil(trimetilsilil)cetenos eran conocidas, sus dificultades asociadas a su preparación y estabilidad, disminuyó significativamente el interés hacia este método.²⁰

Las reacciones fotoquímicas también representan herramientas útiles para la síntesis de β -lactonas mediante reacciones de cicloadición [2+2]. Particularmente el grupo de Christl diseñó un conjunto de reacciones intramoleculares para la formación de β -lactonas partiendo de γ -oxocetenas (**Esquema 9**).²¹



Esquema 9

Existe un procedimiento general para la formación de β -lactonas enantioméricamente puras mediante reacciones de cicloadición, que generan 2 nuevos centros estereogénicos en la molécula (**Esquema 10**). La formación preferente del diastereómero *trans*, se debe al ión enolato que dirige la selectividad de esta reacción.²²



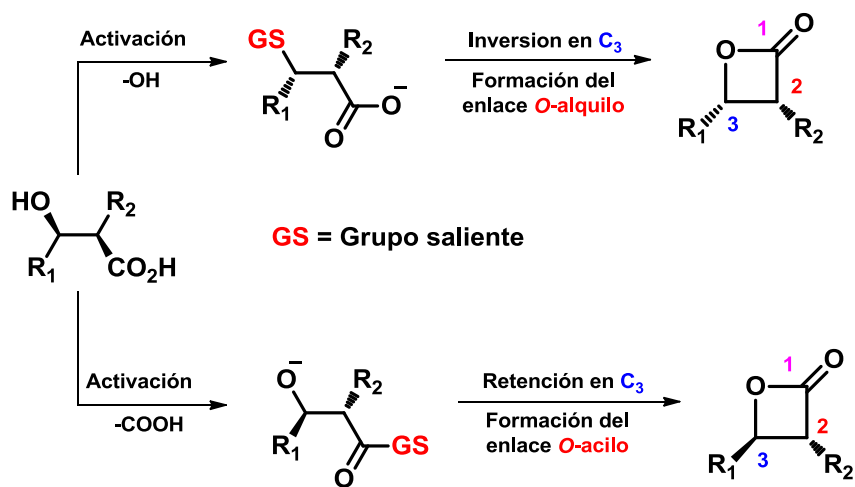
Esquema 10

2.2.3) A partir de β -hidroxiácidos

Cuando se emplean como sustratos los β -hidroxiácidos, existen dos posibilidades para llevar a cabo las reacciones de anillación que conducen a la formación de las β -lactonas:

- Lactonización por formación del enlace oxígeno-acilo.
- Lactonización por formación del enlace oxígeno-alquilo.

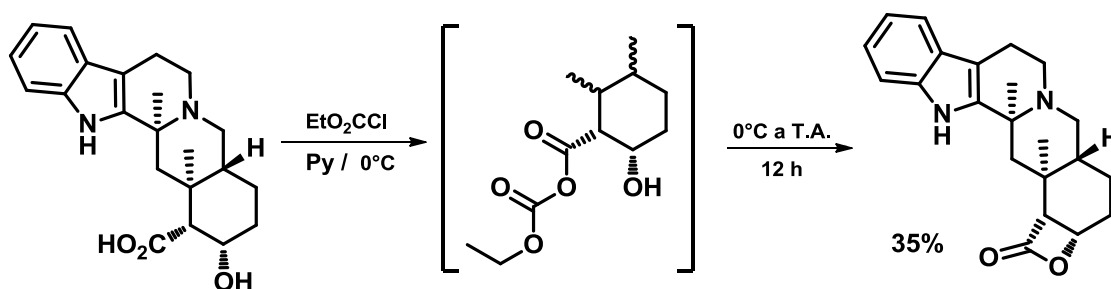
Como se puede observar en el **Esquema 11**, para obtener diferentes isómeros de las β -lactonas dependiendo del tipo de activación que se emplee para generar dicho núcleo.



Esquema 11

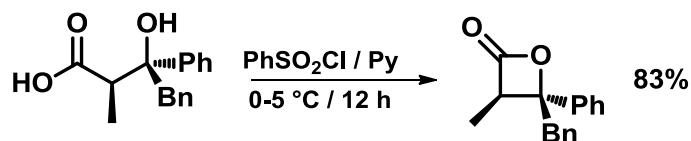
El primer reporte para la síntesis de β -lactonas mediante el uso de β -hidroxiácidos lo realizó Diassi en 1958, a partir del ácido yohímbico. La anillación del β -hidroxiácido es promovida por el cloroformiato de etilo en piridina, activando el grupo carbonilo mediante la formación de un anhídrido mixto como intermediario.

Posteriormente dicho intermediario es atacado por el grupo hidroxilo que actúa como un nucleófilo interno el cual conduce a la síntesis de la β -lactona. Cabe destacar que el empleo de esta metodología procede con retención de la configuración del átomo que contiene el grupo hidroxilo (**Esquema 12**).²⁴



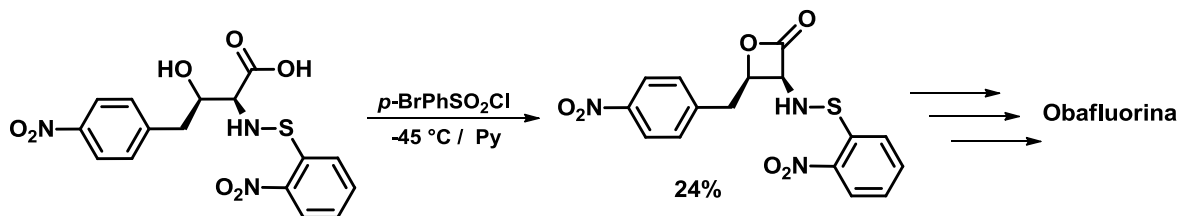
Esquema 12

La anillación de β -hidroxiácidos también se puede realizar empleando carboimidias.²⁵ Además la introducción de una mezcla de cloruro de bencensulfonilo y piridina como agente activante del grupo carbonilo, mejoró los rendimientos de reacción en comparación a los métodos anteriormente reportados (**Esquema 13**).²⁶



Esquema 13

Se ha recurrido también a otros derivados del cloruro de bencensulfonilo para la síntesis de (+)-obafluorina (**Esquema 14**), el cual posee un núcleo de β -lactona, el cual es importante debido a su actividad antibiótica (**Figura 8**), sin embargo no es una técnica muy empleada debido a los bajos rendimientos de reacción que presenta.²⁷



Esquema 14

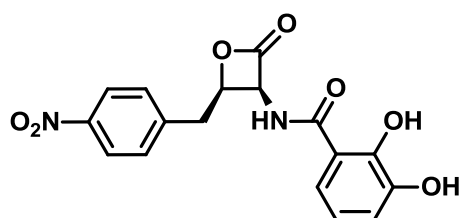
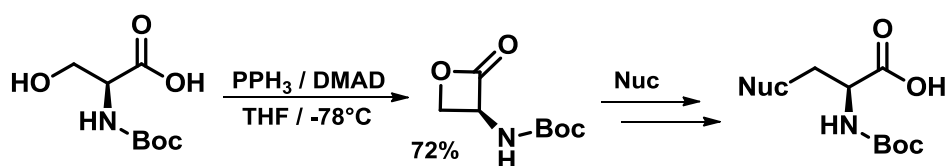


Figura 8. Obafluorina

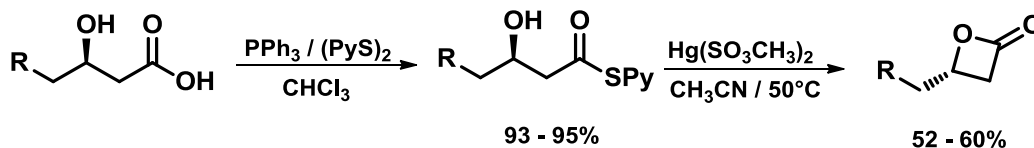
J. Vederas utilizó un aminoácido *N*-protegido (serina) para generar de forma eficiente una β -lactona, usando condiciones de reacción análogas a las que comúnmente se utilizan en la reacción de Mitsunobu (**Esquema 15**).²⁸



Esquema 15

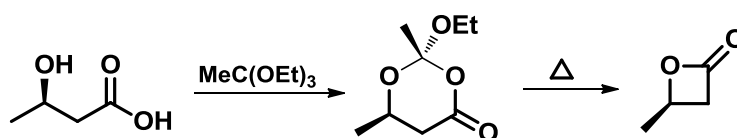
El grupo de Roelens y colaboradores, desarrolló un método para la síntesis de β -lactonas ópticamente puras empleando una modificación de la reacción de Masamune con tioésteres (**Esquema 16**).

La reacción comienza con un hidroxiácido el cual se convierte en un éster de tiopiridina que generará posteriormente la β -lactona enantioméricamente pura. Aunque mediante este método se obtiene un gran número de β -lactonas sustituidas, el uso de sales de mercurio II disminuye la viabilidad de esta técnica debido a la toxicidad de este metal.²⁹



Esquema 16

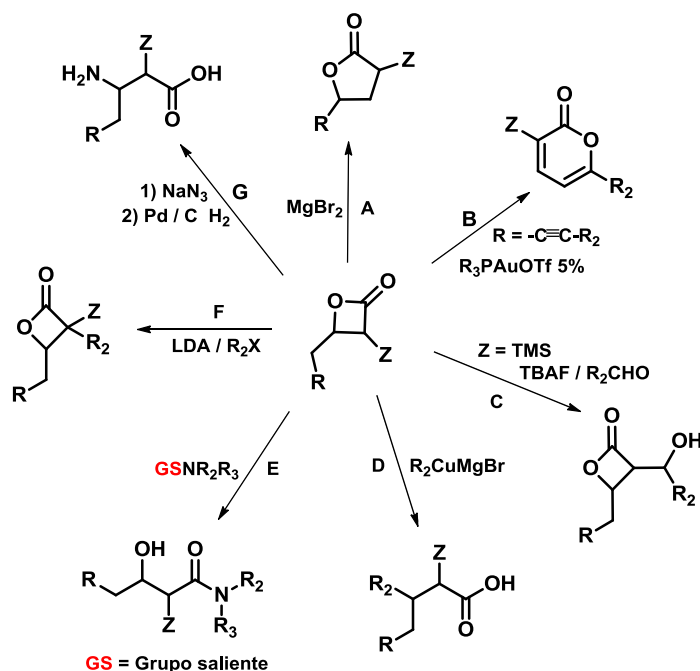
Seebach, Griesbeck y Blume reportaron la contracción de dioxanos para la formación de β -lactonas. Los dioxanos son preparados a partir de β -hidroxiácidos, los cuales con una posterior pirólisis generan la lactona correspondiente con inversión de configuración (**Esquema 17**).³⁰



Esquema 17

2.3) Reactividad de β -lactonas

Las β -lactonas son intermediarios muy útiles en síntesis orgánica. En el **Esquema 18** se puede observar un poco de las diversas transformaciones que se pueden llevar a cabo con este importante reactivo.



Esquema 18

Este tipo de moléculas puede sufrir una expansión hacia un anillo de 5 miembros (γ -lactona) mediante una reacción de migración diotrópica promovida por el bromuro de magnesio (estrategia A).³¹ También se han logrado realizar cicloisomerizaciones mediante catalizadores de oro y plata para generar piranonas sustituidas (estrategia B).³² Los ataques nucleofílicos del anillo de lactona hacia aldehídos se logran en presencia de TBAF y cuando uno de los sustituyentes del anillo es un derivado de silicio (estrategia C).³³

Las aperturas de anillo con reactivos organocupratos y reactivos de Grignard dan como resultado ácidos propiónicos β -sustituidos aplicables en la síntesis de terpenos (estrategia D).³⁴ Aunque también dicho anillo puede sufrir escisión en el grupo acilo obteniendo como producto principal un derivado de ácido carboxílico (estrategia E).³⁵ Las alquilaciones del anillo se logran mediante la adición de LDA y un halogenuro de alquilo (estrategia F).³⁶ Finalmente una aplicación reciente de las β -lactonas tiene como objetivo generar β -aminoácidos mediante la adición de azida de sodio y una posterior reducción en una amalgama de paladio/carbono (estrategia G).³⁷

2.4) β -hidroxiácidos

Los β -hidroxiácidos son de particular interés debido a que este tipo de compuestos tiene una gran aplicación como bloque constructor de productos naturales, tal es el caso de la polycavernosida A, una toxina aislada de la alga *Gracilaria edulis*,³⁸ la andrografolida, obtenida de la planta *Andrographis paniculata* y usada en la medicina tradicional china por sus propiedades antiinflamatorias y antibacterianas,³⁹ la apratoxina A, aislada de *Lyngbya majuscula*, la cual es una potente citotoxina que presenta actividad antitumoral en células de colon⁴⁰ y la xiamycin A, obtenida de *Bruguiera gymnorrhiza* que recientemente ha demostrado tener actividad selectiva para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)⁴¹ (Figura 9).

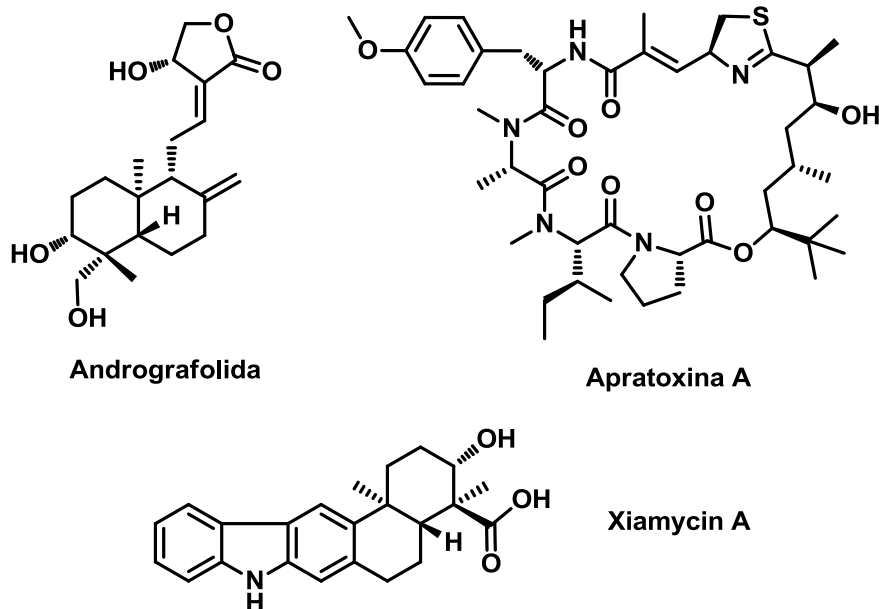


Figura 9. Productos naturales con actividad biológica.

Vale la pena mencionar que los β -hidroxiácidos son importantes intermediarios en la síntesis de nuevos agentes antiinflamatorios (I),⁴² azepanos (II) y oxepanos (III) funcionalizados⁴³ (Figura 10). Igualmente son objeto de nuevos desarrollos patentados como inhibidores del virus de la hepatitis C.⁴⁴

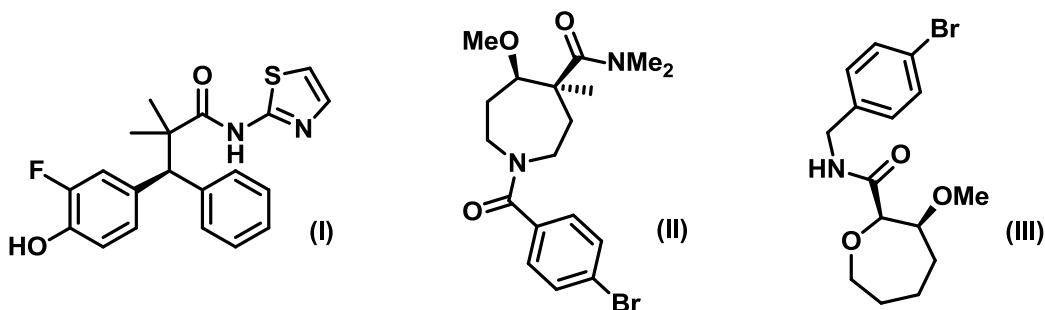
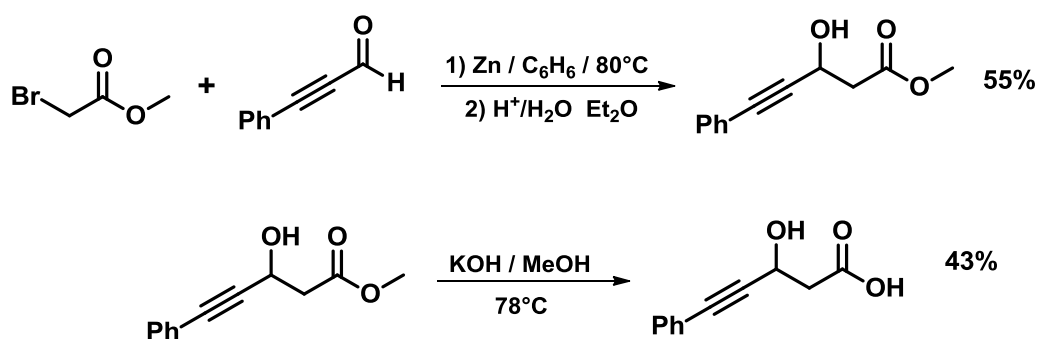


Figura 10

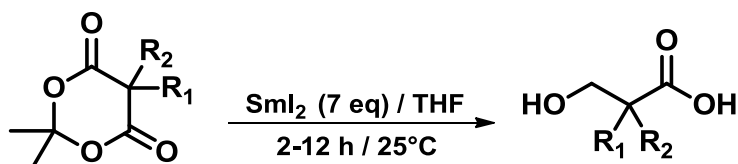
2.4.1) Síntesis de β -hidroxiácidos

En uno de los primeros informes sobre la síntesis de estos compuestos, se realizó mediante la reacción de Reformatsky, empleando un α -haloéster y diversos derivados de aldehídos y cetonas (**Esquema 19**),⁴⁵ sin embargo, las reacciones que conllevan la formación del haloéster, requieren de varios pasos y rendimientos bajos de reacción.



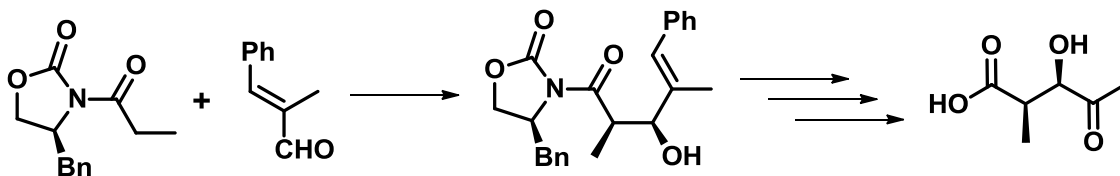
Esquema 19. Ejemplo de la reacción de Refomatsky

También, se ha explorado la reducción de diversos ácidos de Meldrum asistida por yoduro de samario (II), aunque los rendimientos de la reacción son buenos, al emplear grandes cantidades de la fuente del metal (7 equivalentes)⁴⁶ lo hace un método muy costoso para su aplicación práctica (**Esquema 20**).



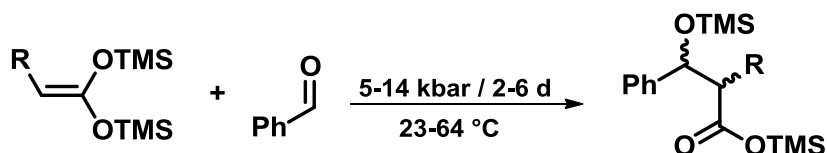
Esquema 20

Las aproximaciones estereoselectivas, se han desarrollado para obtener derivados del ácido levulínico, el cual destaca por su gran aplicabilidad en la producción de nylon, gomas sintéticas, plásticos y productos farmacéuticos (**Esquema 21**). El auxiliar quiral de Evans es el responsable de transferir la información estereoquímica al producto.⁴⁷



Esquema 21

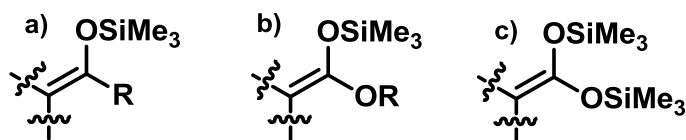
El antecedente más cercano al trabajo que desarrollamos en esta tesis, pertenece al grupo de M. Bellassoued,⁴⁸ en el cual se encuentra descrito el uso de acetales de cetena para la obtención de diversos β -hidroxiácidos (**Esquema 22**). Sin embargo, las condiciones drásticas de temperatura, presión, tiempos prolongados de reacción y un paso adicional de hidrólisis, lo hacen una técnica poco útil para la síntesis de estos importantes intermediarios.



Esquema 22

2.5) Compuestos Organosililados.

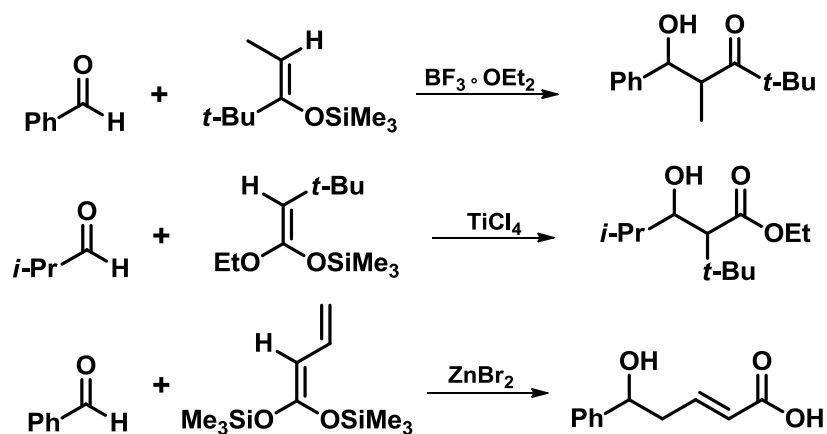
Los éteres de sililenol y los acetales de cetena (**Figura 11**) han sido estudiados ampliamente en reacciones de adición nucleofílica o en condensaciones aldólicas tipo Mukaiyama.⁴⁹



R=alquilo/fenilo

Figura 11. Compuestos organosililados

La principal ventaja de estos organosilanos, es que son equivalentes de iones enolato. En general las reacciones de condensación de estos compuestos, son catalizadas con diversos ácidos de Lewis⁵⁰ y dependiendo de la naturaleza de estos compuestos organosilanos se pueden obtener diversas moléculas como por ejemplo: cetonas, ésteres⁵¹ y ácidos carboxílicos⁵² (**Esquema 23**).



Esquema 23. Reactividad de los compuestos organosililados

Los acetales de cetena tienen una estructura general que se muestra en la **Figura 12**, su nombre se refiere al hecho de que pueden considerarse como el equivalente del acetal de una cetena. Adicionalmente, bajo condiciones de reacción adecuadas dichos acetales se comportan como dinucleófilos, una vez que ocurre la activación de los enlaces oxígeno-silicio.

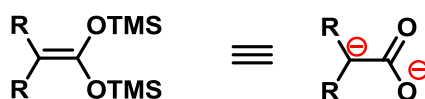
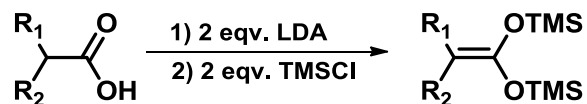


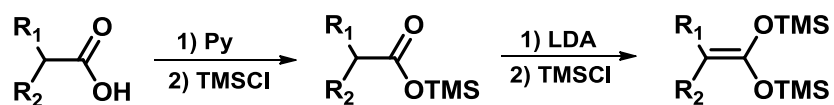
Figura 12

Los reportes para la síntesis de este tipo de compuestos involucran ácidos carboxílicos con al menos un átomo de hidrógeno en posición α y existen 2 métodos para su obtención.⁵³ En el primer método, se agregan 2 equivalentes de LDA para formar un dianión en el ácido carboxílico, posteriormente se hacen reaccionar con 2 equivalentes de cloruro de trimetilsililo (**Esquema 24**).



Esquema 24

El segundo método involucra dos etapas de reacción, (**Esquema 25**), en el primer paso, se sintetiza el éster de sililo, a partir del ácido carboxílico y clorotrimetilsilano en piridina, en el segundo paso, el éster se trata con un equivalente de LDA y un equivalente de clorotrimetilsilano y finalmente el producto se aísla por destilación.

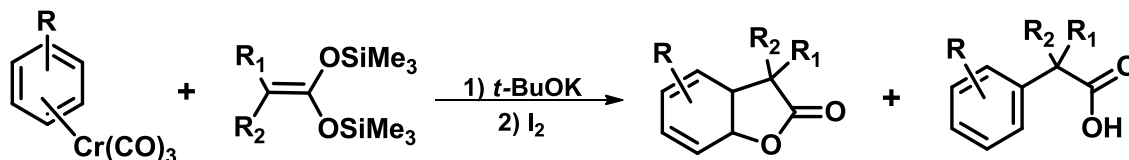


Esquema 25

2.5.1) Reactividad de los acetales de cetena.

Debido a su particular reactividad, el uso de acetales de cetena se ha enfocado a la síntesis de lactonas e intermediarios de moléculas más complejas.

La activación de diversos sustratos aromáticos mediante la formación de complejos organometálicos, es una técnica muy común para favorecer el ataque nucleofílico de los acetales de cetena. Nuestro grupo de trabajo ha estudiado la reactividad de complejos arenotricarbonilcromo para favorecer el ataque nucleofílico (**Esquema 26**) que lleva a la formación de una γ -lactona como producto mayoritario.⁵⁴



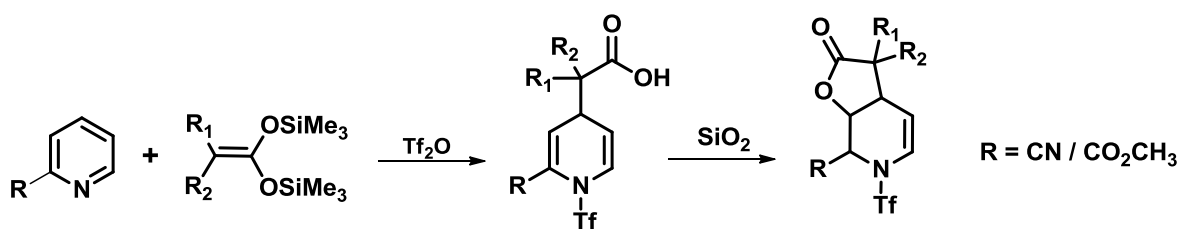
Esquema 26

Los compuestos *N*-heterocícllos aromáticos, pueden ser activados fácilmente sin el empleo de algún metal como catalizador. Esto se logra ya sea por acilación o triflación utilizando en cantidades equimolares del agente electrofílico correspondiente (**Esquema 27**). En el caso particular de la quinolina, mediante las condiciones antes mencionadas es posible obtener δ -lactonas mediante la ciclocondensación de acetales de cetena.⁵⁵



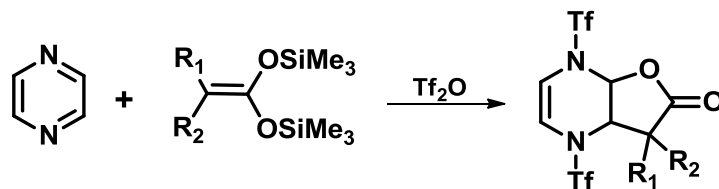
Esquema 27

Recientemente se informó la activación de piridinas sustituidas con anhídrido trifílico (Tf_2O) como agente electrofílico para la obtención de γ -lactonas (**Esquema 28**). Este procedimiento se realiza en dos etapas, iniciando con la obtención del ácido correspondiente y posteriormente se realiza la formación de la lactona promovida por óxido de silicio en diclorometano.⁵⁶



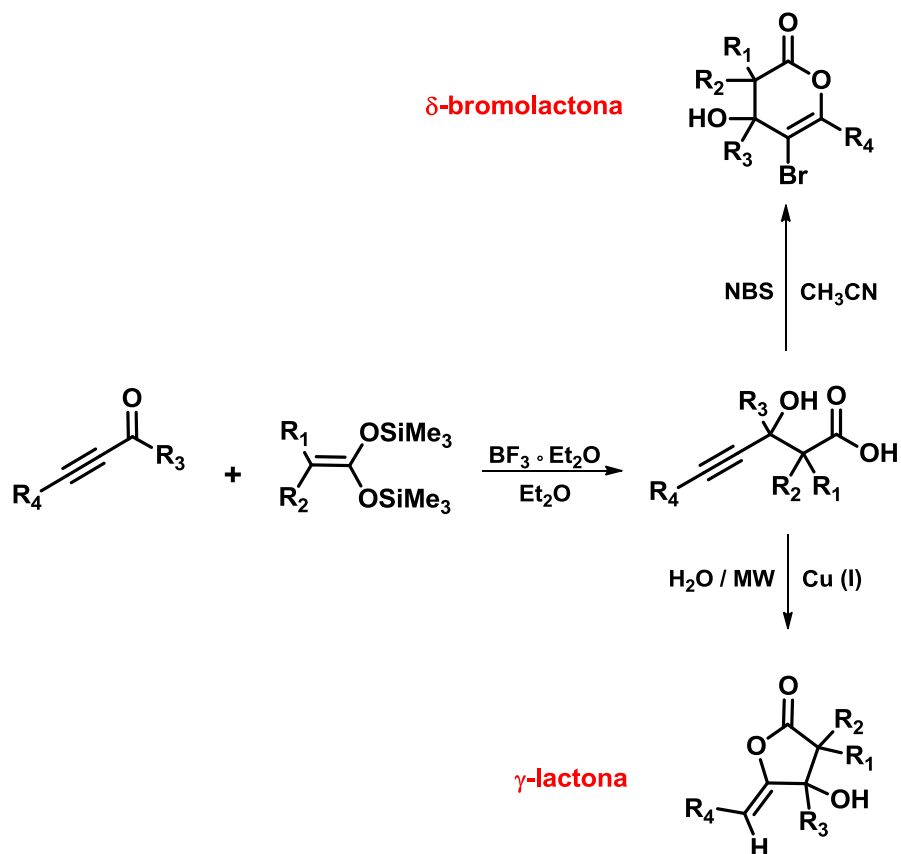
Esquema 28

También se ha evaluado la reactividad de compuestos diazaaromáticos como la pirazina, la cual permite sintetizar γ -lactonas policíclicas.⁵⁷



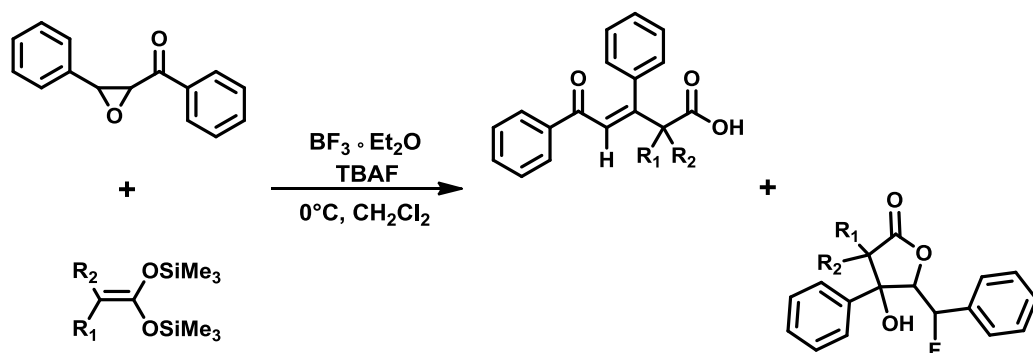
Esquema 29

Además, se ha desarrollado un nuevo método para obtener ácidos 3-hidroxi-4-alquil-pentanoicos a través de la adición nucleofílica de acetales de cetena sobre alquinonas, esto sucede activando el grupo carbonilo con ácidos de Lewis. Una vez obtenido dicho intermediario, es posible generar γ -lactonas y δ -bromolactonas.⁵⁸



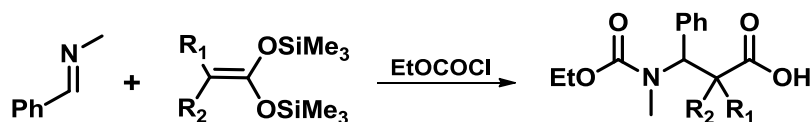
Esquema 30

La reactividad de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena también se ha extendido a α -cetoepóxidos, los cuales producen un ácido β -insaturado y una γ -lactona como productos principales de esta reacción.⁵⁹



Esquema 31

Para finalizar, la reactividad de los acetales de cetena no sólo se limita a la formación de lactonas, también se pueden sintetizar de manera eficiente β -aminoácidos mediante la reacción de un acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena y un grupo iminia.⁶⁰



Esquema 32

Existen diversas metodologías para la síntesis de los β -hidroxiácidos, sin embargo, cada una de éstas son específicas para alguna familia en particular. Adicionalmente, los procedimientos que intentan ser generales requieren de condiciones drásticas de reacción o los catalizadores que emplean son muy costosos, lo que contrarresta su aplicación práctica.

Los β -hidroxiácidos son usados comúnmente como intermediarios para la formación de productos naturales con actividad biológica, por lo cual en este trabajo se propuso generalizar un método para su preparación.

3. Hipótesis

Debido a que los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena son equivalentes sintéticos estables de enolatos, se puede aprovechar su capacidad nucleofílica para sintetizar β -hidroxiácidos, los cuales se pueden anillar mediante una reacción intramolecular para generar las correspondientes β -lactonas.

4. Objetivos

4.1) Objetivos principales

- ✓ Desarrollar un nuevo método directo para la síntesis de β -hidroxiácidos a través de una reacción de adición nucleofílica empleando diversos aldehídos como sustratos de partida.
- ✓ Sintetizar una nueva familia de β -hidroxiácidos mediante el uso de diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.
- ✓ Generar una familia de β -lactonas utilizando como precursores los β -hidroxiácidos previamente sintetizados.

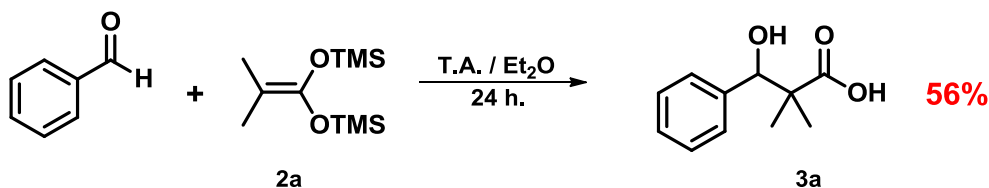
4.1) Objetivos particulares

- ✓ Estudiar y establecer las condiciones óptimas de la reacción probando diferentes disolventes, agentes activantes y su relación estequiométrica.
- ✓ Caracterizar los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales de Infrarrojo (IR), Espectrometría de masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) y Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C) y en algunos casos por difracción de Rayos X de monocristal.

5. Resultados y Discusión

5.1) Reactividad del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena frente a benzaldehído

Inicialmente y con la intención de estudiar la reactividad de los acetales de cetena como nucleófilos, se realizó la adición del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (**2a**) sobre el benzaldehído, sin emplear ningún agente activante.



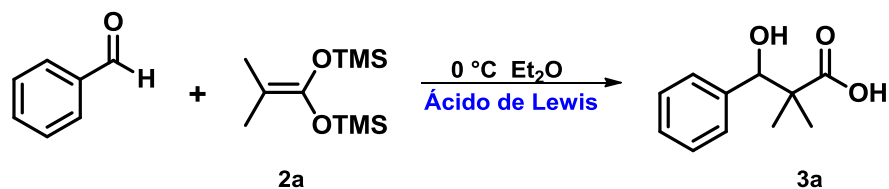
Esquema 33

La reacción procede en 24 horas con un rendimiento de 56%, lo cual indica que el grupo carbonilo del aldehído no es lo suficientemente electrofílico para que la reacción se lleve a cabo, además al momento de purificar se recuperó un 30% de materia prima.

5.2) Estandarización de las condiciones de reacción

Las condensaciones aldólicas cruzadas entre éteres de sililenol y compuestos carbonílicos reciben el nombre de *reacción de Mukaiyama*. Es conocido que este tipo de adición es catalizada por ácidos de Lewis para formar nuevos enlaces carbono-carbono.⁶¹

Debido a que la reacción para generar los β -hidroxiácidos emplea estos 2 tipos de sustratos, se decidió emplear un ácido de Lewis a 0 °C como agente activante (**Esquema 34**). Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.



Esquema 34

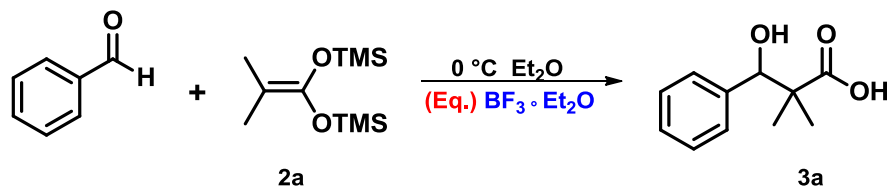
Tabla 1

Experimento	Ácido de Lewis	Rendimiento (%)
1	FeCl ₃	65
2	TiCl ₄	83
3	BF ₃ · Et ₂ O	90

Como se puede observar, uno de los mejores agentes activantes fue el tetracloruro de titanio. Sin embargo, al emplear este agente, la mezcla de reacción se torna de color oscuro y permanece así aún después de la purificación del hidroxiácido, esto posiblemente es causado por la fuerte coordinación que existe entre el átomo de titanio del agente activante y el oxígeno proveniente del aldehído.⁶²

Finalmente, se decidió utilizar el eterato de trifluoruro de boro como agente activante del grupo carbonilo, debido a que los mejores rendimientos de reacción se encontraron cuando se empleó este ácido de Lewis. Adicionalmente el exceso del reactivo se puede remover fácilmente al realizar las extracciones con agua/diclorometano.

Una vez encontrado el ácido de Lewis adecuado para esta reacción, se procedió a modificar la relación estequiométrica de dicho agente (**Esquema 35**), debido a que en diversos reportes se ha encontrado que estas reacciones proceden de manera catalítica.⁶³ En la siguiente tabla se muestran los resultados que se encontraron al modificar las cantidades molares de este agente activante.



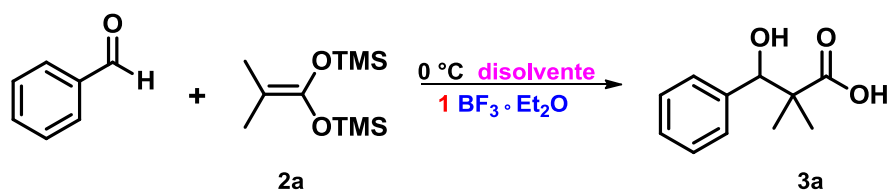
Esquema 35

Tabla 2

Experimento	Proporción molar (Eq.)	Rendimiento (%)
1	1	90
2	0.5	52
3	2	83

Como se puede apreciar en la **Tabla 2**, al disminuir la cantidad del agente activante (experimento 2), se reduce drásticamente el rendimiento de la reacción. Lo anterior es debido a que primero debe suceder la coordinación del ácido de Lewis al grupo carbonilo del aldehído y posteriormente el ataque nucleofílico del acetal de cetena, cuando se incrementa al doble la cantidad de catalizador en la reacción, no se puede apreciar gran cambio en el rendimiento de reacción, por lo cual se decidió emplear un equivalente del agente activante en esta reacción.

Para finalizar este estudio de condiciones experimentales se modificó el disolvente de la reacción (**Esquema 36**), en la siguiente tabla se indican los diferentes disolventes que se probaron en esta reacción.



Esquema 36

Tabla 3

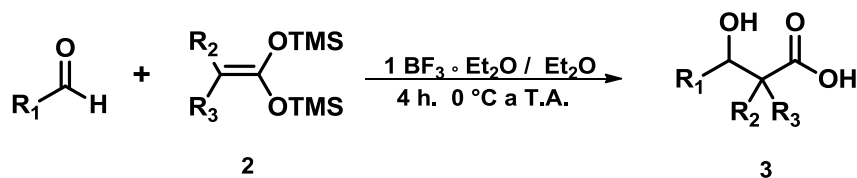
Experimento	Disolvente	Rendimiento (%)
1	Et ₂ O	90
2	CH ₂ Cl ₂	78
3	THF	83

A partir de la tabla se puede observar que el disolvente tiene un efecto en el rendimiento de la reacción, lo cual sugiere que el éter dietílico favorece la coordinación entre el eterato de trifluoruro de boro y el compuesto carbonílico. Por el contrario, cuando se emplea diclorometano y tetrahidrofurano se provoca un cambio en el medio de la reacción,⁶⁴ en estos casos se observó un ligero desprendimiento de gases del medio de reacción cuando se agregaba el agente activante, este fenómeno causa una variación en el rendimiento.

Para finalizar, mediante un seguimiento por cromatografía en capa fina, al cabo de 4 horas se observó que la materia prima se consumió casi en su totalidad y pasado este tiempo no hubo cambios en la mezcla de la reacción, por lo cual se decidió establecer este tiempo como adecuado para esta reacción.

5.3) Síntesis de β -hidroxiácidos (Sustituyentes electroattractores en R₁)

Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas para generar estos compuestos se procedió a evaluar la presencia de diversos sustituyentes en el anillo aromático así como también diversos acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena (**Esquema 37**). En la **Tabla 4** se muestran los resultados obtenidos.



Esquema 37

Tabla 4

Exp.	Sustituyente			Producto 3 (% rendimiento)
	R ₁	R ₂	R ₃	
1	Ph-	-CH ₃	-CH ₃	3a (90)
2	<i>p</i> -F-Ph-	-CH ₃	-CH ₃	3b (96)
3	<i>p</i> -Cl-Ph-	-(CH ₂) ₅ -		3c (88)
4	<i>p</i> -NO ₂ -Ph-	-CH ₃	-CH ₃	3d (96)
5	<i>p</i> -CHO-Ph-	-CH ₃	-CH ₃	3e (95)
6	<i>o</i> -Br-Ph	-CH ₃	-CH ₃	3f (94)
7	Ph-C≡C-	-Ph	-H	3g (91)
8	<i>p</i> -Cl-Ph-	-CH ₃	-CH ₃	3h (98)

Como se puede apreciar en la tabla anterior, los sustituyentes en el acetal de cetena no influyen en la reacción de adición nucleofílica. Igualmente, la posición y la naturaleza de los grupos electroattractores en el anillo aromático no afectan la reacción. Cabe mencionar que los productos obtenidos en las entradas **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g** son productos que no se encuentran descritos anteriormente en la literatura.

Cuando el carbono en el nucleófilo es proquiral (**experimento 7**) al contener un átomo de hidrógeno, es posible obtener una mezcla de cuatro estereoisómeros como productos de la condensación aldólica (**Figura 13**), un par de ellos corresponde a los productos de adición *anti* y el otro par corresponde a los productos de adición *syn*.

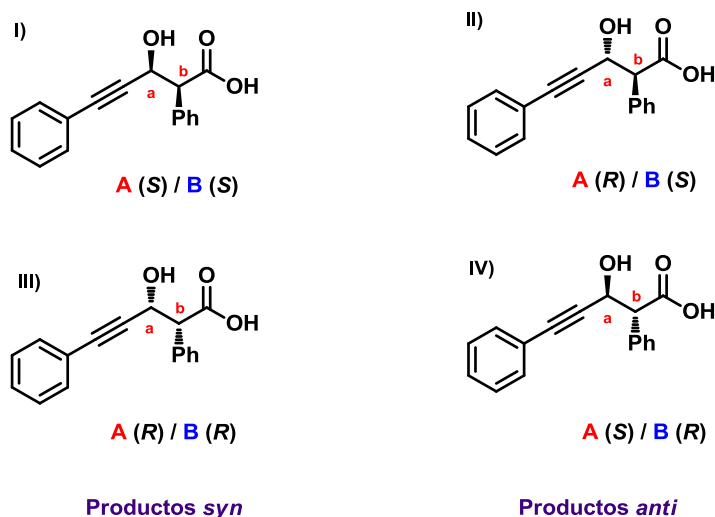


Figura 13

Un modelo para explicar los isómeros *syn* y *anti* es mediante la generación de un ciclo de 6 miembros considerando el puente de hidrógeno que se genera entre el grupo hidroxilo y el grupo carbonilo del hidroxiácido (**Figura 14**). En el caso del isómero *anti*, los hidrógenos se encuentran en posición axial, por lo que los sustituyentes se encuentran en posición ecuatorial y por tanto a mayor impedimento estérico.

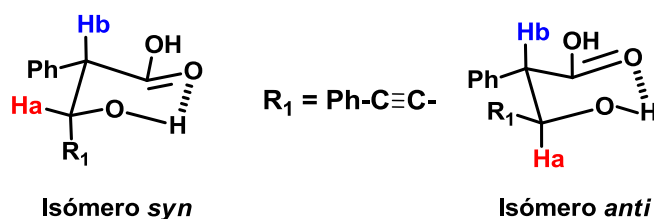


Figura 14

Por otra parte, en el isómero *syn*, uno de los hidrógenos se encuentra en posición axial y el otro en posición ecuatorial por lo que los sustituyentes se encuentran alternados en estas dos posiciones y existe menor impedimento estérico. Una manera de determinar el ángulo diedro entre los protones H_a y H_b es empleando la ecuación de Karplus (**Ecuación 1**), esta relaciona la constante de acoplamiento en función del ángulo (ϕ) formado entre los dos enlaces vecinos C-H.

$${}^3J_{H-H} = 4.2 \cos \phi - 0.5 \cos \phi + 4.22$$

Ecuación 1

Esta ecuación considera que los acoplamiento H-H vecinales tendrán un mayor valor de constante de acoplamiento (J) cuando el ángulo diedro entre ellos (ϕ) sea cercano a 0° ó 180° (cuando los hidrógenos estén eclipsados o en posición *anti*) y será mínimo para los protones que se encuentren alrededor de los 90° (configuración *gauche*).

Como se puede observar en la **Figura 15** y de acuerdo con lo mencionado por Karplus, cuando el valor de la constante de acoplamiento es mayor, el ángulo diedro entre H_a y H_b incrementa,⁶⁵ esto nos indica que probablemente el valor de J_{ab} de 9 corresponde al par de diasterómeros *anti* y el valor de J_{ab} de 6.3 corresponde a los diasterómeros *syn*.

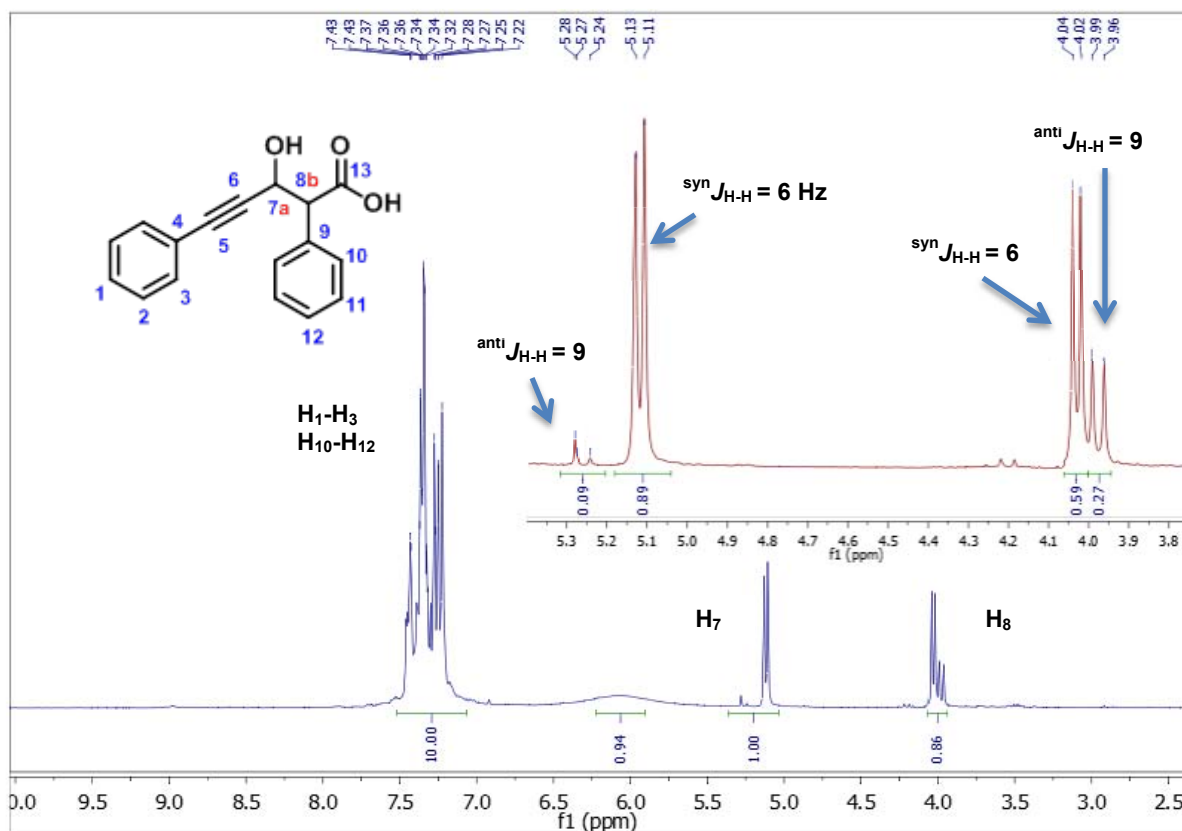
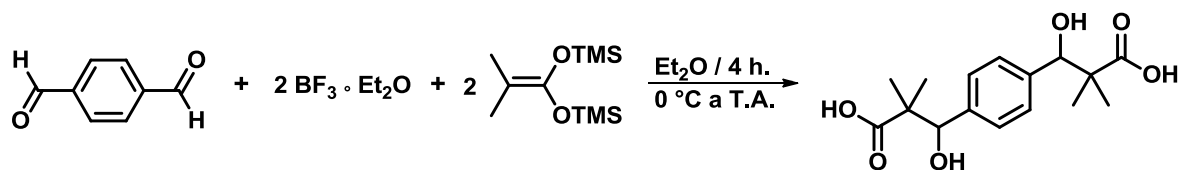


Figura 15 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ${}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 300 MHz)

Cuando se empleó el tereftaldehído (**experimento 5**) se emplearon 2 equivalentes de ácido de Lewis ya que se requiere el doble de agente activante para activar los grupos aldehído de la molécula y 2 equivalentes del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena para efectuar el ataque nucleofílico (**Esquema 38**) dando como resultado un hidroxiácido doble que no ha sido reportado en la literatura. A continuación se presenta la caracterización mediante las técnicas espectroscópicas de IR, espectrometría de masas, RMN ^1H y RMN ^{13}C .



Esquema 38

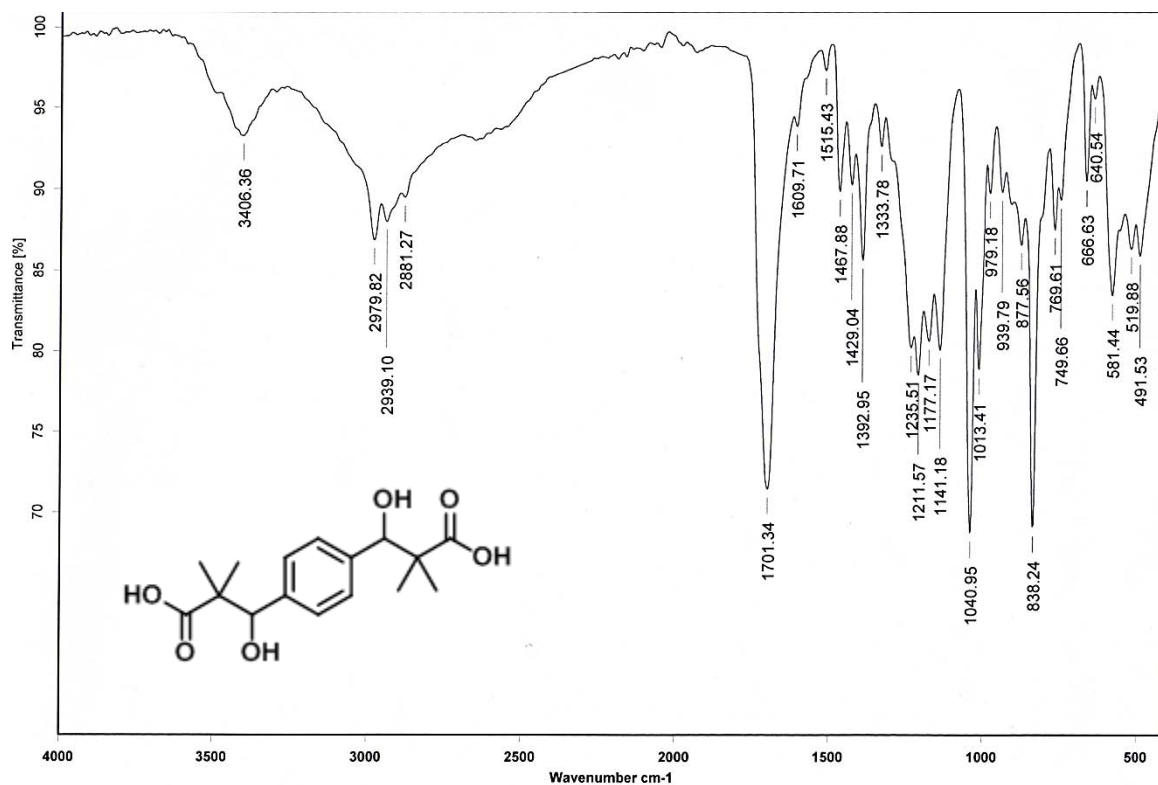


Figura 16. Espectro de IR (pastilla KBr) del compuesto 3e.

En el espectro de IR del compuesto **3e**, se puede apreciar una banda de absorción característica en 1701 cm^{-1} que corresponde a la vibración de un grupo funcional carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) del ácido carboxílico, también es posible observar una banda en 3406 cm^{-1} que corresponde al grupo funcional hidroxilo ($-\text{OH}$) de la molécula, así mismo una señal en 838 cm^{-1} se pueden notar bandas características de un grupo fenilo disustituido en la posición para.

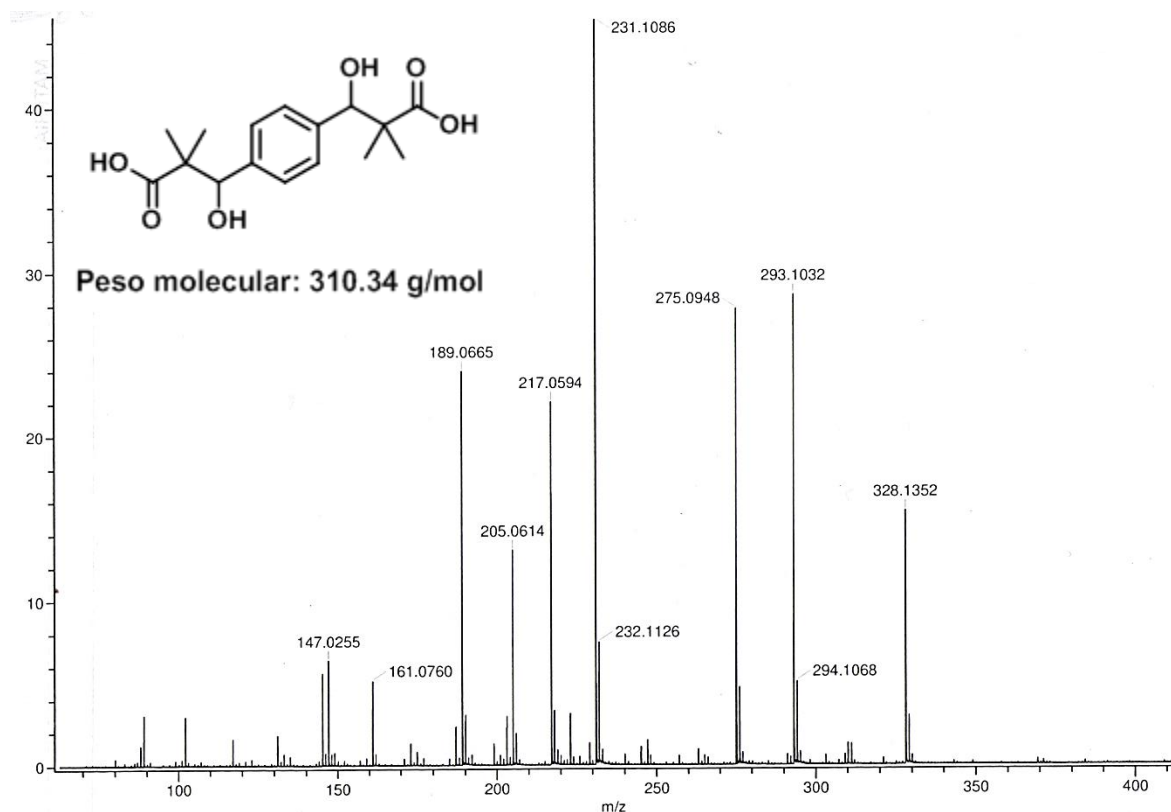


Figura 17. Espectrometría de Masas de compuesto **3e** (DART 19.8 ev).

En el espectro de masas, se muestra a una relación masa/carga de 328, lo que indica que la molécula del β -hidroxiácido se encuentra hidratada, el ión molecular de este compuesto no se alcanza a apreciar, sin embargo, las fragmentaciones propias de esta molécula son visibles, el pico que se muestra a 293 m/z corresponde a la pérdida de un grupo hidroxilo ($-\text{OH}$) y la ruptura del segundo grupo hidroxilo aparece en 275 m/z . El pico base se puede apreciar en 231 m/z que corresponde a la pérdida de CO_2 .

El fragmento en 217 m/z corresponde a una pérdida de un grupo metilo y la segunda ruptura de otro metilo en 205 m/z y finalmente el pico que aparece en 161 m/z corresponde a la fragmentación de otros dos grupos metilo.

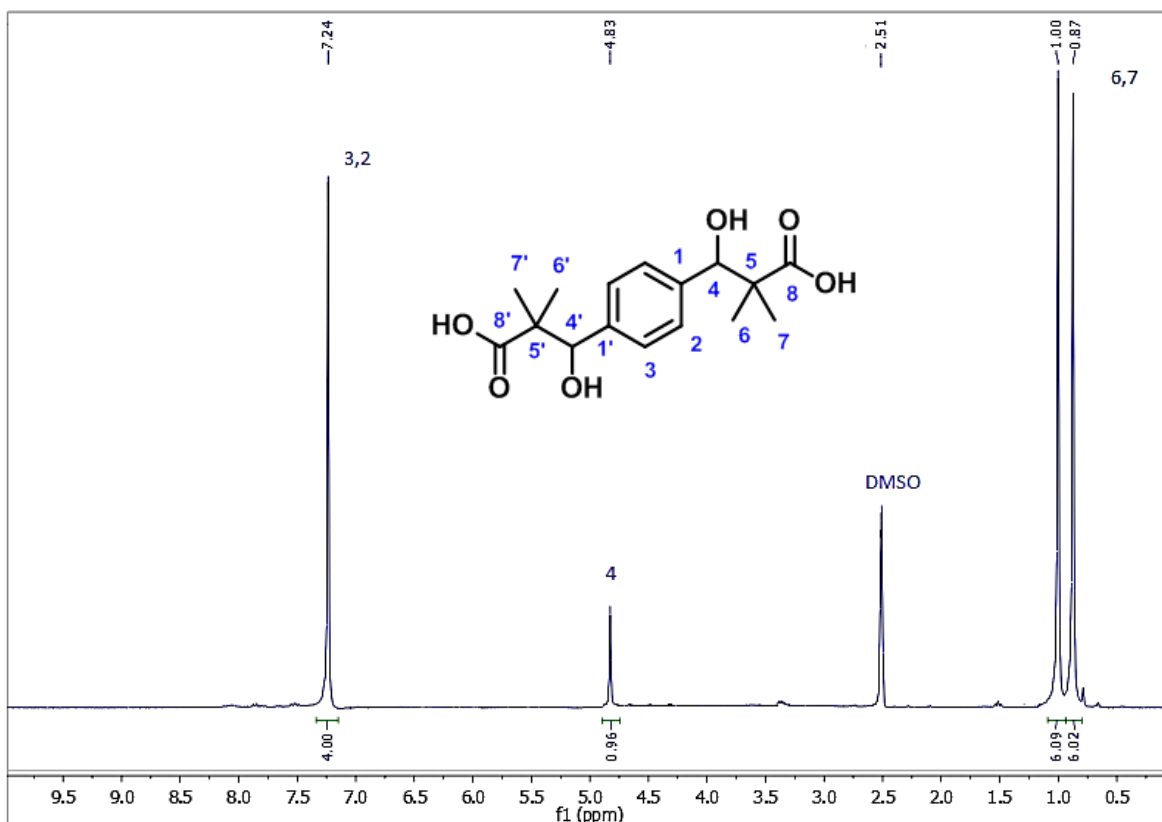


Figura 18 Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN ^1H , DMSO, 300 MHz)

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN ^1H), las señales correspondientes a los metilos se observan en 0.87 y en 1.00 ppm (H_7 y H_6), adicionalmente parece una señal simple en 4.83 ppm correspondiente al metino (H_4) y los protones aromáticos (H_2 - H_3) aparecen en una señal simple en 7.24 ppm.

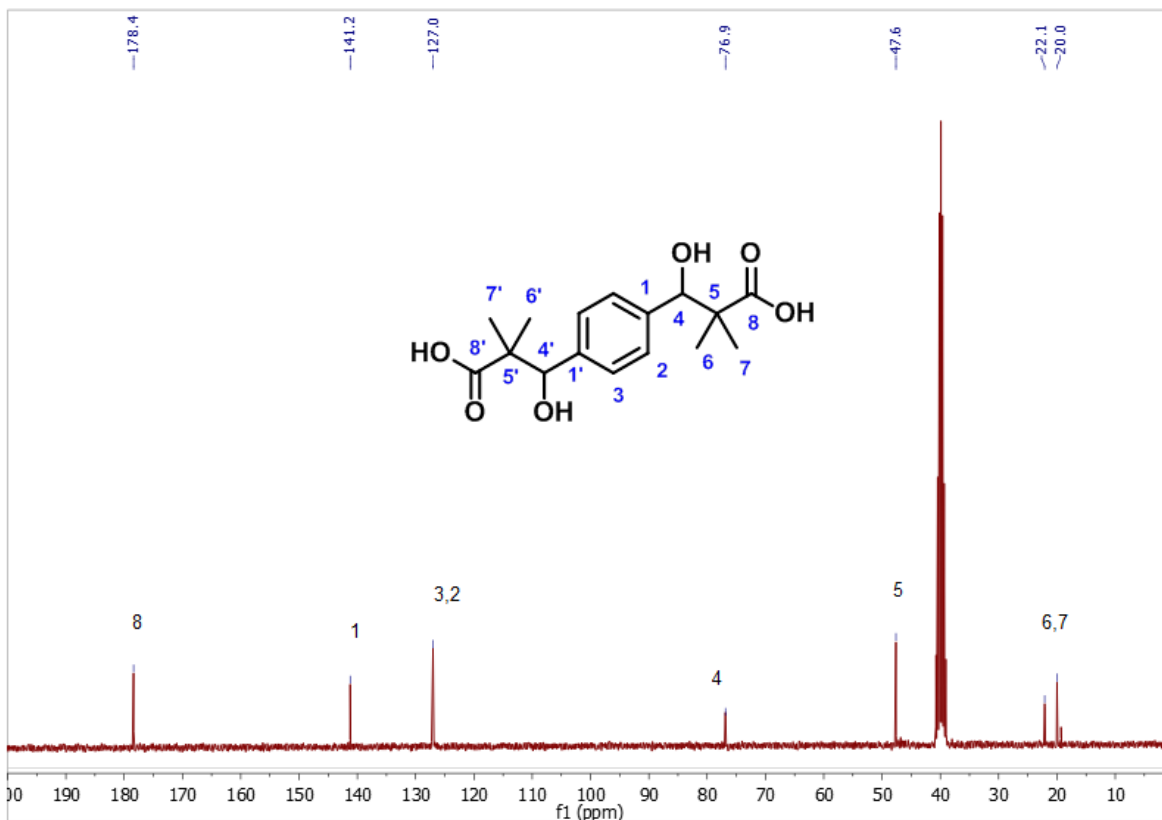
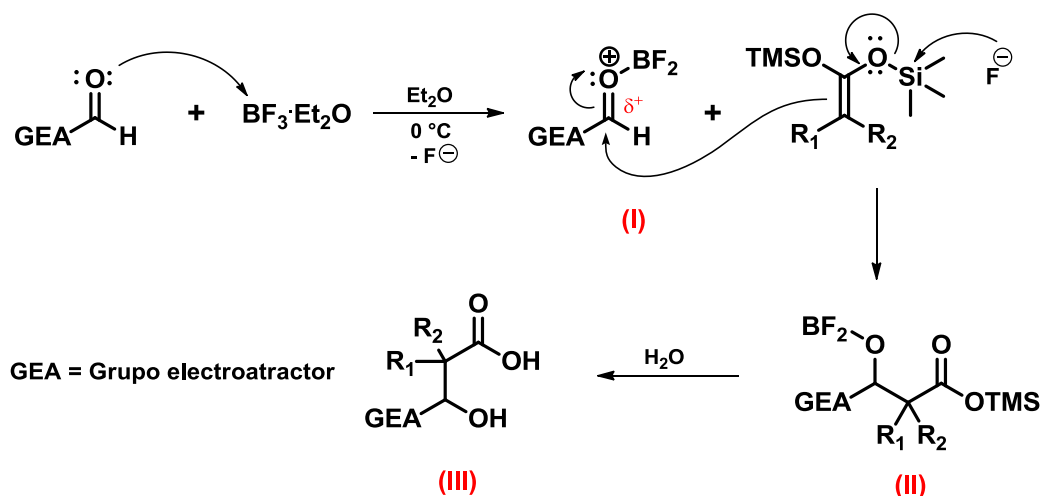


Figura 19 Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN ^{13}C , DMSO, 75 MHz)

En el espectro de RMN de carbono, las señales de los metilos (C_7 y C_8) se observan en 20.0 y 22.1 ppm, así también el carbono carbonílico en 178.4 ppm (C_8), el carbono base de oxígeno (C_4) en 76.9 ppm, el carbono C_5 base de los metilos en 47.6 ppm y finalmente se pueden observar los carbonos aromáticos (C_2 - C_3) en una señal a 127.0 ppm y el carbono C_1 en 141.2 ppm.

El mecanismo de reacción para la formación de los β -hidroxiácidos (**Esquema 39**) se propone de la siguiente manera: inicialmente el aldehído, se activa mediante la adición del ácido de Lewis (**I**), haciendo más deficiente de electrones al grupo carbonilo. Al agregar el *bis*(trimetilsilil) acetal de cetena, se lleva a cabo el ataque nucleofílico sobre el carbono del aldehído, formando un intermediario de coordinación entre los 2 sustratos (**II**), el cual al ser hidratado, da lugar al ácido correspondiente (**III**).



Esquema 39

Finalmente, para el compuesto **3c**, se logró obtener un cristal adecuado para su análisis por difracción de Rayos X (**Figura 20**). Este se obtuvo por evaporación lenta de una mezcla de *n*-hexano y éter dietílico, la información cristalográfica se encuentra en el apartado 6.5) *Metodología experimental-Determinación estructural por difracción de Rayos X*. En la siguiente figura se puede apreciar la proyección ORTEP del monocristal obtenido.

La difracción de Rayos X nos indica que la distancia entre el átomo de cloro y carbono en el anillo aromático es de 174.9 pm lo cual es una distancia promedio para este tipo de enlace, además se puede observar la diferencia en las distancias de enlace que existe entre los átomos de oxígeno pertenecientes a un grupo alcohol (141.4 pm) con respecto a los de un ácido carboxílico (≈ 125 pm).

También podemos observar a conformación de silla que adopta el ciclohexilo, la posición axial del ácido carboxílico y en posición ecuatorial el carbono base del grupo fenilo.

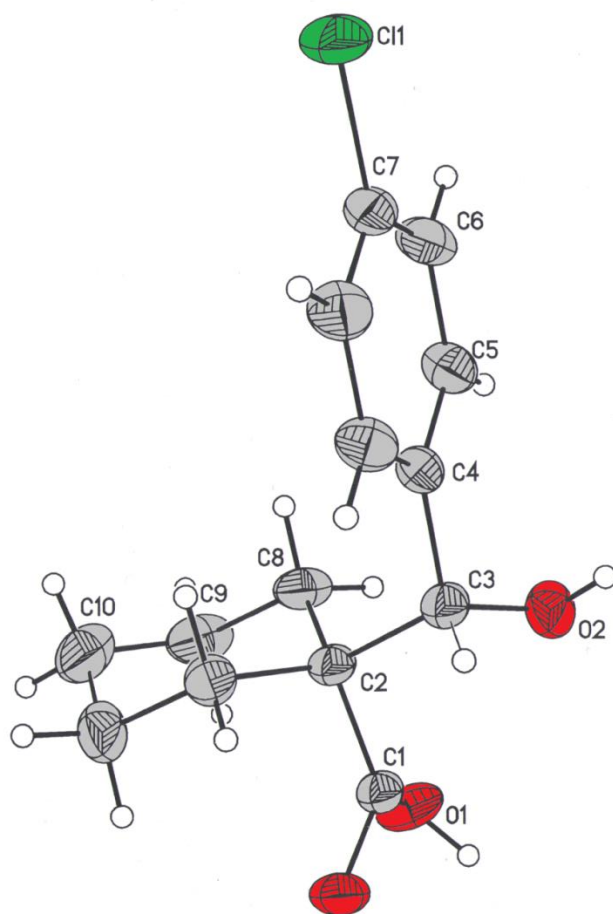


Figura 20 "Proyección ORTEP del compuesto 3c"

5.4) Síntesis de derivados de 2-metilpropeno (Sustituyentes electrodonadores en R_1)

Con la finalidad de ampliar la variedad de sustratos a continuación se procedió a evaluar bajo las mismas condiciones, diversos aldehídos con sustituyentes electrodonadores (**Esquema 40**), en la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos.

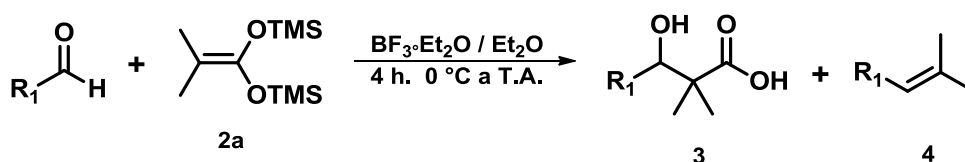


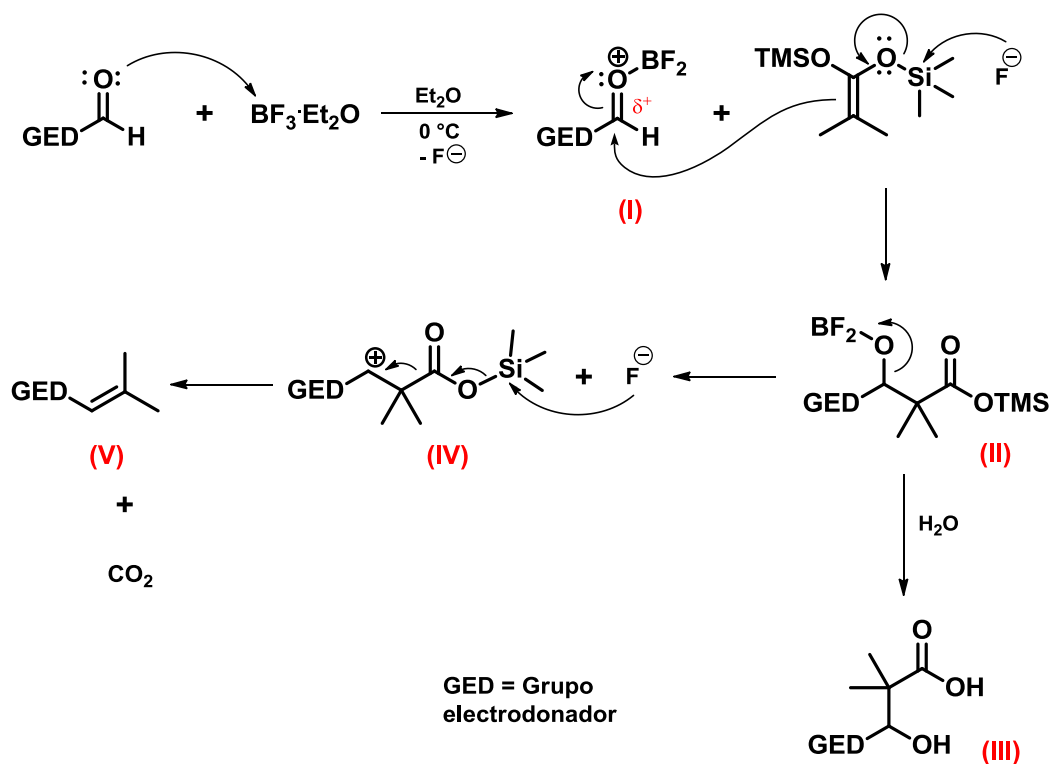
Tabla 5

Experimento	R_1	Producto 3 (Rendimiento %)	Producto 4 (% rendimiento)
1	Ferroceno-	3i (Trazas)	4a (58)
2	<i>p</i> -MeO-Ph-	3j (Trazas)	4b (39)
3	<i>p</i> -Me-Ph-	3k (Trazas)	4c (43)

Como se puede observar, al sustituir el aldehído con grupos electrodonadores, la formación del hidroxiácido no se favorece, observando derivados del 2-metilpropeno como productos de la reacción.

Para explicar este efecto se propone el siguiente mecanismo de reacción (**Esquema 41**): la activación inicial del aldehído mediante la adición del ácido de Lewis, haciendo más deficiente de electrones al grupo carbonilo (I). Al agregar el *bis*(trimetilsilil) acetal de ceteno, se lleva a cabo el ataque nucleofílico sobre el carbono del aldehído, formando un intermediario entre el ácido de Lewis y el oxígeno proveniente del aldehído (II).

Una muy reducida cantidad reacciona para generar el ácido carboxílico (III), sin embargo el aislamiento de los derivados del 2-metilpropeno sugiere la eliminación del ácido de Lewis del intermediario coordinado, generando un carbocatión secundario estabilizado por los sustituyentes electrodonadores (IV), posteriormente mediante una reacción de descarboxilación promovida por la ruptura del enlace silicio-oxígeno, genera los derivados de 2-metilpropeno (V).

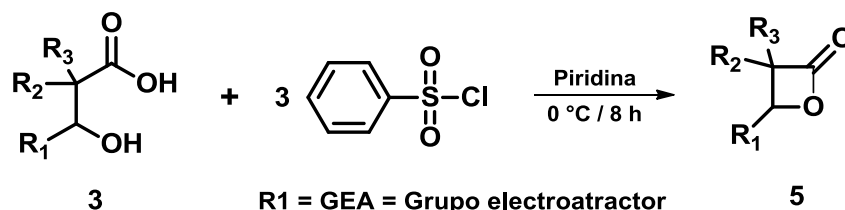


Esquema 41 Mecanismo de reacción

La caracterización mediante IR, espectrometría de masas y RMN ^1H y RMN ^{13}C de los tres compuestos obtenidos, corresponden a los reportados en la literatura.

5.5) Síntesis de β-lactonas a partir de β-hidroxiácidos

Una vez sintetizados los β-hidroxiácidos, se procedió a realizar la síntesis de sus correspondientes β-lactonas, siguiendo la metodología de Adam.²⁶ A continuación se muestra en la **Tabla 7** los resultados obtenidos para esta síntesis.



Esquema 42

Tabla 6

Exp.	Sustituyente			Producto 5 (% rendimiento)
	R ₁	R ₂	R ₃	
1	Ph-	-CH ₃	-CH ₃	5a (70)
2	<i>p</i> -F-Ph-	-CH ₃	-CH ₃	5b (76)
3	<i>p</i> -Cl-Ph-	-(CH ₂) ₅ -		5c (80)
4	<i>p</i> -NO ₂ -Ph-	-CH ₃	-CH ₃	5d (78)
5	<i>p</i> -CHO-Ph-	-CH ₃	-CH ₃	5e (80)
6	<i>o</i> -Br-Ph-	-CH ₃	-CH ₃	5f (83)
7	Ph-C≡C-	-Ph	-H	5g (75)
8	<i>p</i> -Cl-Ph-	-CH ₃	-CH ₃	5h (84)

Se puede apreciar que los rendimientos para la formación de la β-lactona son buenos, también se puede destacar que los compuestos **5b**, **5c**, **5e** y **5g** son nuevas β-lactonas que no están descritas con anterioridad en la literatura.

En el caso del experimento 5, los equivalentes a emplear se duplicaron para generar la β -lactona doble (**Esquema 43**) a continuación se presenta la caracterización del compuesto **5e** mediante RMN ^1H y ^{13}C .

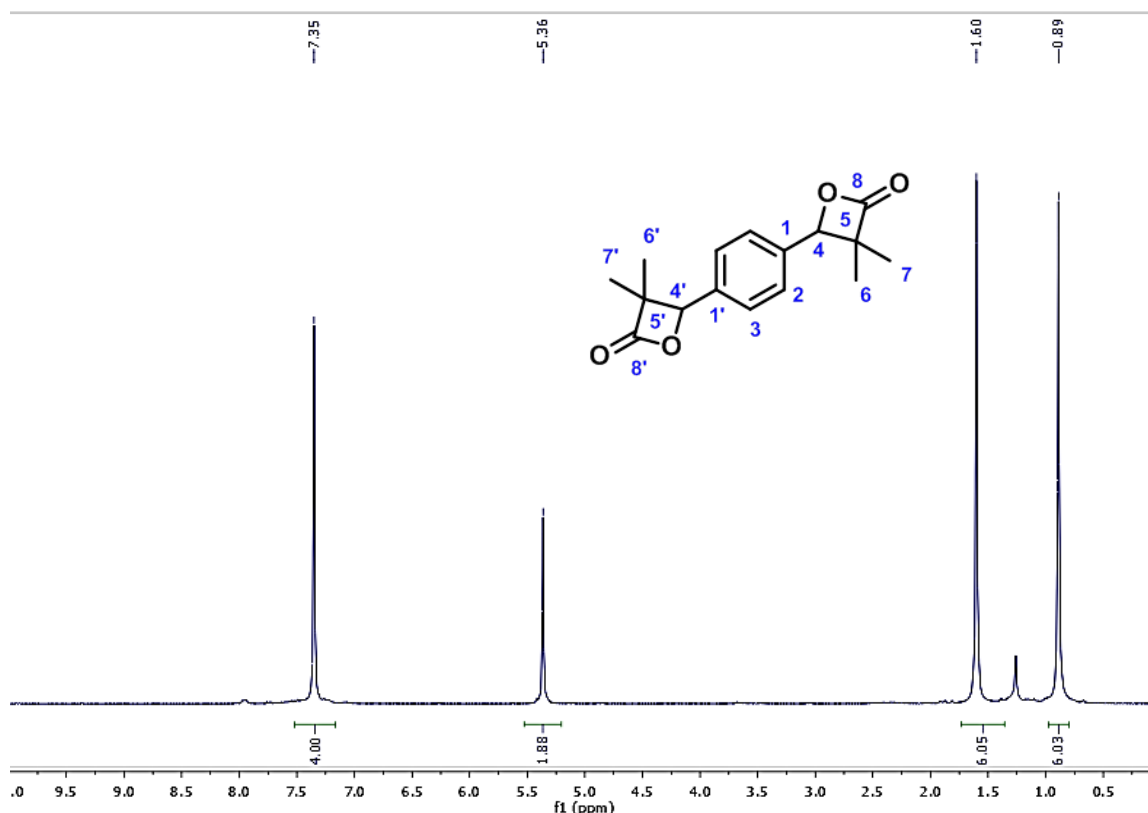
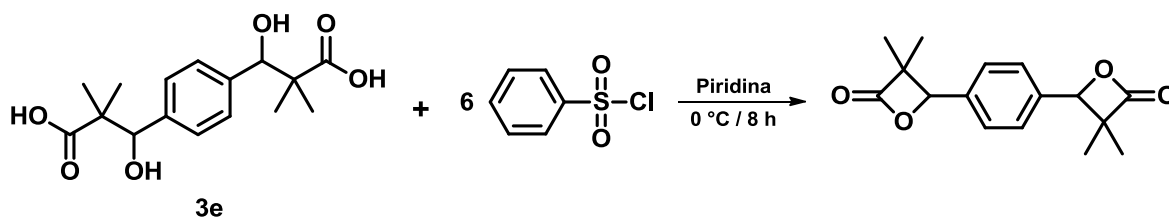


Figura 21 Resonancia Magnética Nuclear ^1H (RMN ^1H , CDCl_3 , 300 MHz)

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ^1H), las señales correspondientes a los metilos ($-\text{CH}_3$) se observan en 0.89 y en 1.60 ppm (H_6 y H_7), adicionalmente se observa un singulete en 5.36 ppm correspondiente al metino (H_4) y los protones aromáticos en una señal a 7.35 ppm para los protones H_3 y H_2 .

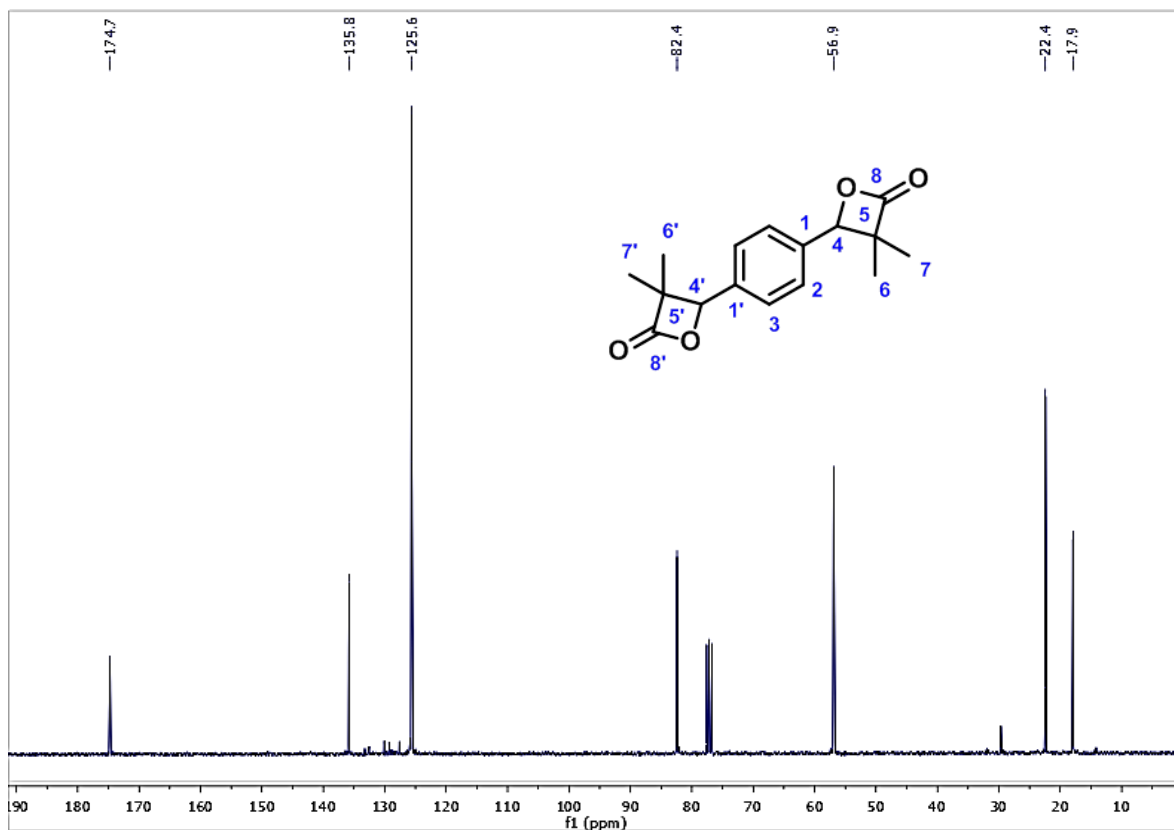
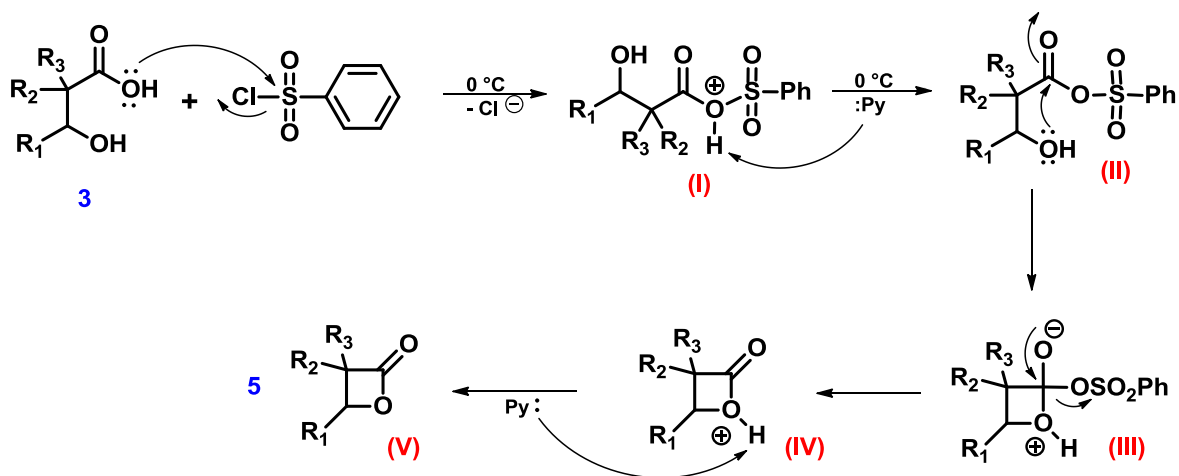


Figura 22 Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75 MHz)

En el espectro de RMN de ^{13}C , se aprecia la señal de los metilos (**C₆** y **C₇**) en 17.9 y 22.4 ppm, el carbono base de los metilos (**C₅**) ubicado en 56.6 ppm, también el carbono carbonílico en 174.7 ppm (**C₈**), el carbono base de oxígeno (**C₄**) en 82.4 ppm, el carbono **C₁** en 135.8 y los carbonos **C₂** y **C₃** en 125.6 ppm.

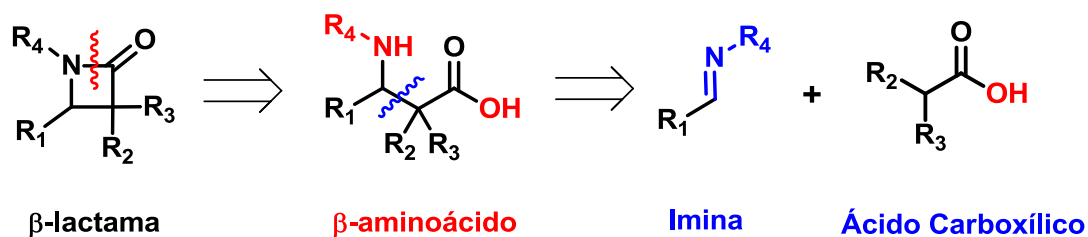
El mecanismo de reacción para la formación de las β -lactonas es el siguiente (**Esquema 44**): inicialmente ocurre un ataque nucleofílico por parte del ácido carboxílico al cloruro de bencensulfonilo, el cual genera un anhídrido mixto (**I**), posteriormente en una reacción ácido-base entre la piridina y el anhídrido, se abstrae el protón ácido de la molécula (**II**), en un siguiente paso, el grupo hidroxilo ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo de dicho anhídrido (**III**) y mediante un mecanismo de adición-eliminación, es expulsado un grupo bencensulfonilo (**IV**), finalmente una reacción ácido-base genera la β -lactona deseada (**V**).



Esquema 44

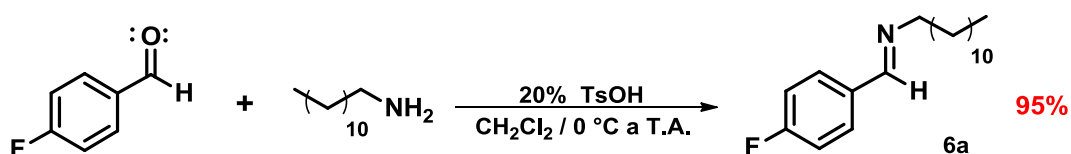
5.6) Síntesis de una β -lactama a partir de un β -aminoácido.

Existen diversos trabajos en los cuales se menciona el empleo del cloruro de bencensulfonilo para la síntesis de β -lactamas.⁶⁶ Con la intención de probar el método ya estandarizado para generar β -hidroxiácidos y posteriormente β -lactonas, se decidió probar si dicha síntesis se puede extender hacia la formación de otros sistemas como las β -lactamas. El siguiente análisis retrosintético indica las posibles materias primas para generar el núcleo deseado.



Esquema 45

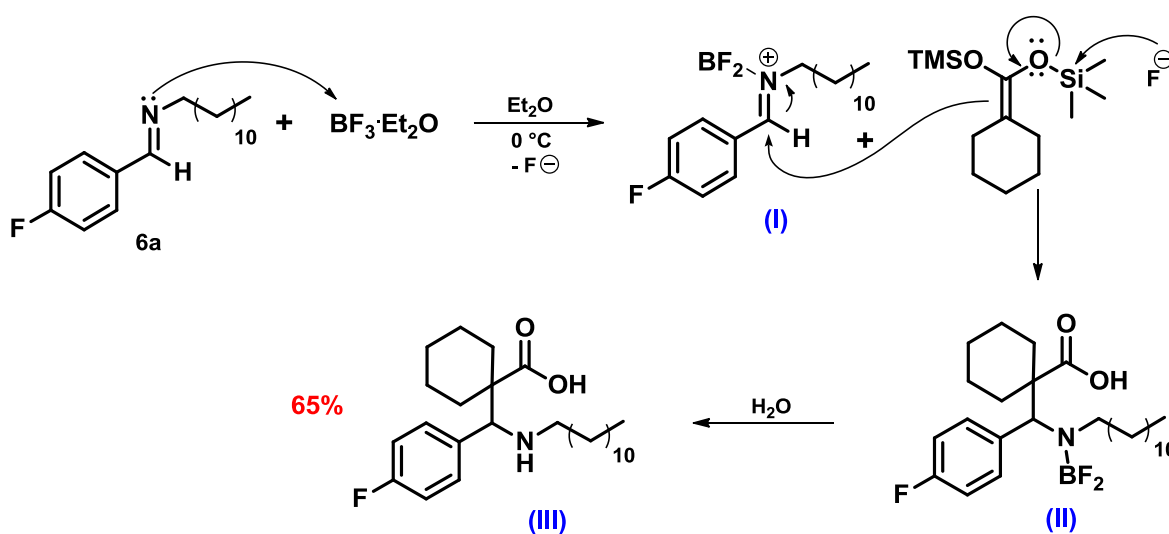
Para iniciar dicha síntesis, el primer paso fue realizar la síntesis de la imina, para incorporar el átomo de nitrógeno perteneciente a la lactama que se desea, las condiciones de reacción fueron inspiradas en el trabajo de Enders.⁶⁷



Esquema 46

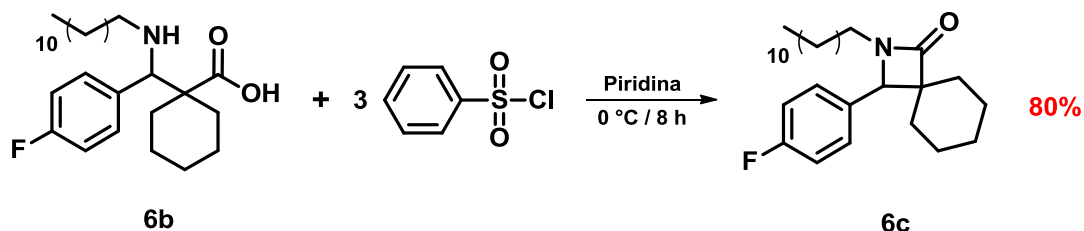
Posteriormente la reacción nucleofílica entre el acetal de cetena y la imina, bajo las condiciones de reacción antes encontradas, generó un β -aminoácido en buenos rendimientos (**Esquema 47**). Esta síntesis posiblemente siga un mecanismo análogo al propuesto para formar los β -hidroxiácidos.

Mediante una activación de la imina con un ácido de Lewis (**I**), se propicia un ataque nucleofílico por parte del acetal de cetena (**II**), el cual con una posterior etapa de hidrólisis genera el correspondiente β -aminoácido (**III**).



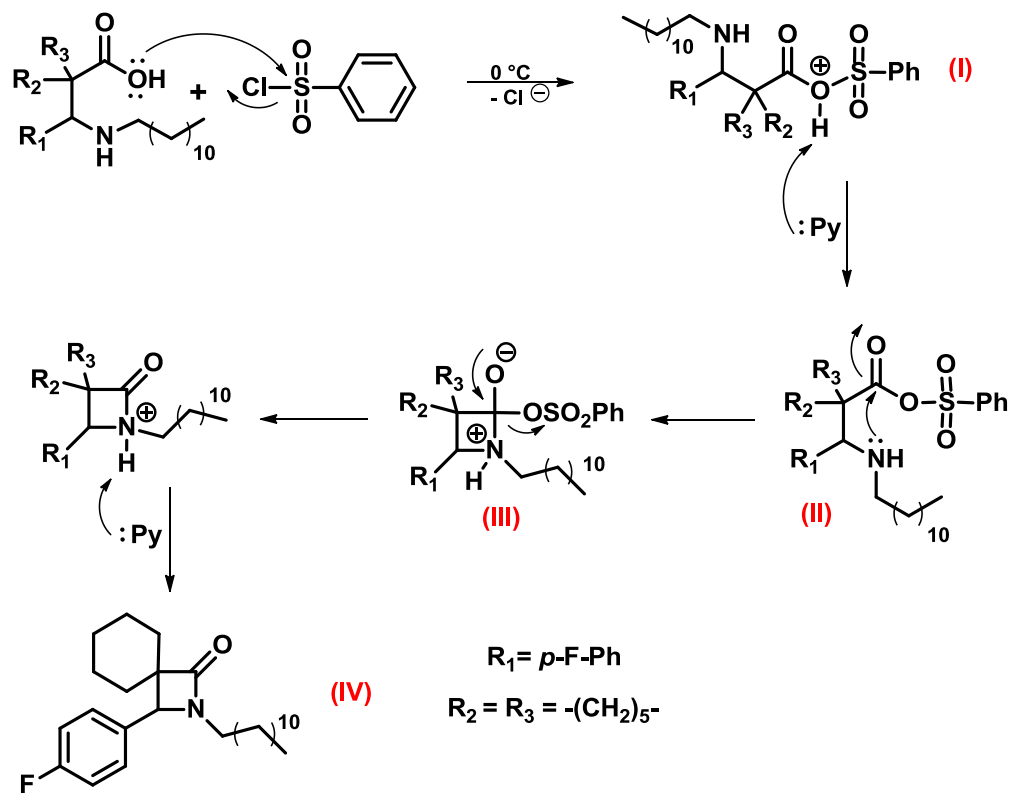
Esquema 47

Finalmente se usó una técnica similar a la descrita para generar lactonas, en este caso se utilizó un aminoácido para completar la reacción intramolecular y así generar el anillo de β -lactama.



Esquema 48

El mecanismo de reacción es semejante al de la formación de β -lactonas (**Esquema 49**), el cloruro de bencensulfonilo actúa como agente activante del grupo ácido carboxílico, generando un muy buen grupo saliente (**I**), cuando la amina ataca intramolecularmente al carbonilo (**II**) mediante un mecanismo de adición eliminación (**III**) genera el anillo de β -lactama (**IV**).



Esquema 49

6. Conclusiones

- ✓ Se desarrolló un nuevo método directo para la síntesis de β -hidroxiácidos a través de una reacción de adición nucleofílica entre diversos aldehídos y diferentes acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.
- ✓ Se establecieron las condiciones óptimas para esta reacción usando éter dietílico como disolvente y un equivalente de eterato de trifluoruro de boro como agente activante.
- ✓ Se sintetizó una familia de 8 diferentes β -hidroxiácidos de los cuales 5 no están reportados en la literatura.
- ✓ Se encontró que los aldehídos que contienen grupos electroattractores, generan β -hidroxiácidos en excelentes rendimientos.
- ✓ Los aldehídos que contienen grupos electrodonadores sufren de una reacción de descarboxilación conduciendo a un alqueno trisustituido como producto principal.
- ✓ Se sintetizó una familia de 8 diferentes β -lactonas, de las cuales 4 son nuevas y no se han descrito con anterioridad en la literatura

- ✓ La formación de β -lactamas mediante el uso de cloruro de bencensulfonilo es posible debido a que probablemente siga el mismo mecanismo de reacción que sigue la formación de β -lactonas.
- ✓ Fue posible caracterizar los compuestos sintetizados mediante las técnicas de Infrarrojo (IR), Espectrometría de masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) y Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C) y en algunos casos por difracción de Rayos X.

7. Metodología Experimental

7.1) Equipos, reactivos y disolventes.

Todos los compuestos obtenidos en este trabajo fueron caracterizados por espectroscopía infrarroja (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y espectrometría de masas (EM).

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, empleando la técnica de pastilla con KBr o película. Los resultados son expresados en números de onda (ν , cm^{-1}).

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para todos los compuestos se determinó en un equipo Bruker Advance III de 300 MHz para el núcleo de ^1H y de 75 MHz para ^{13}C . Se utilizaron disolventes deuterados como cloroformo (CDCl_3) y dimetilsulfóxido (DMSO-d_6). Los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm), con trimetilsilano (TMS) como referencia. Para la descripción de las señales son usadas las siguientes abreviaturas: señal anchas (a), señal simple (s), señal doble (d), señal doble de doble (dd), señal triple (t), señal múltiple (m).

La espectrometría de masas de los compuestos sintetizados se realizó en un espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC, para la técnica de análisis directo en tiempo real (DART).

Los puntos de fusión de los compuestos obtenidos, fueron medidos con un aparato Melt-Temp II y los datos se reportan sin corrección.

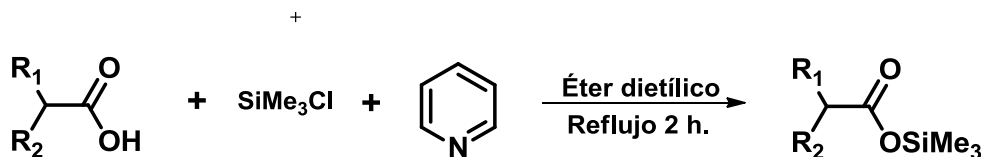
Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos de proveedores especializados con pureza de grado analítico y fueron utilizados sin ninguna purificación adicional.

Los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena utilizados en este trabajo se prepararon siguiendo el procedimiento reportado por Ainsworth⁵³ usando los ácidos isobutírico, ciclohexenocarboxílico y fenilacético como materiales de partida.

7.2) Síntesis de los ésteres de trimetilsililo.

Procedimiento general

En un matraz de 3 bocas, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera inerte, se colocó en una de las bocas, un embudo de adición y en la otra, un refrigerante, se introdujeron 80 mL de éter dietílico, 30 gramos (aproximadamente 200 mmol) de ácido carboxílico correspondiente y un equivalente de clorotrimetilsilano. Se adicionó gota a gota un equivalente piridina y se calentó a reflujo durante 2 horas. Al término de este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre celita, se evaporó el disolvente y se purificó mediante destilación a presión reducida (≈ 12 mmHg).



Esquema 50

Como se muestra en el **Esquema 50**, los sustituyentes R₁ y R₂, se variaron para obtener la familia de los ésteres de trimetilsililo y posteriormente el *bis*(trimetilsilil)acetal de cetena, por lo cual en la **Tabla 8** se muestran las materias primas (ácidos carboxílicos) para obtener los ésteres de trimetilsililo.

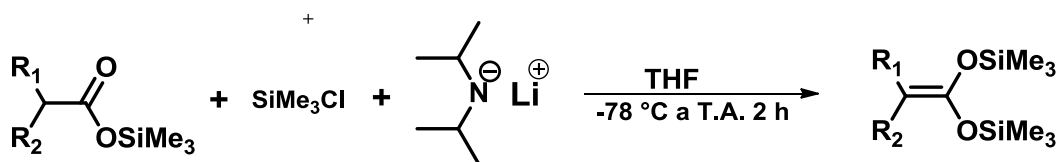
Tabla 7

Experimento	Ácido carboxílico	Ester de trimetilsililo
1	Ácido isobutírico	Isobutirato de trimetilsililo
2	Ácido ciclohexenocarboxílico	Ciclohexanocarboxilato de trimetilsililo
3	Ácido fenilacético	Fenilacetato de trimetilsililo

7.3) Síntesis de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetenas.

Procedimiento general.

En un matraz redondo equipado con agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 60 mL de THF anhidro y 1.2 equivalentes de diisopropilamina, la solución se llevó a -78°C . Posteriormente se adicionó lentamente 1.2 equivalentes de *n*-butillitio y se agitó durante 1 hora, en seguida se añadieron aproximadamente 120 mmol del derivado de éster de trimetilsililo y se dejó reaccionar durante 1 hora.



Esquema 51

Para finalizar se agregaron 1.2 equivalentes de clorotrimetilsilano, la agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas, transcurrido el tiempo de reacción, se filtró sobre celita y se purificó mediante destilación a presión reducida (≈ 12 mmHg). En el **Esquema 51** se muestra la reacción general para la síntesis de los acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

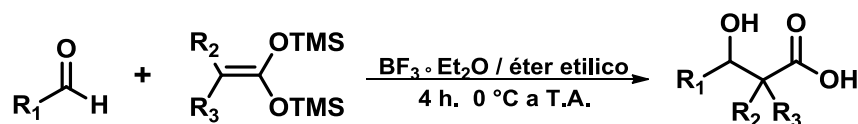
Tabla 8

Exp.	Sustituyente		Nombre del producto	Producto
	R ₁	R ₂		
1	-Me	-Me	2-metil-1,1- <i>bis</i> (trimetilsililoxi) propeno	2a
2	-(CH ₂) ₅ -		1,1- <i>bis</i> (trimetilsililoxi) ciclohexilideno	2b
3	-Ph	-H	1,1- <i>bis</i> (trimetilsililoxi) estireno	2c

7.4) Síntesis de los β -hidroxiácidos

Procedimiento general

En un matraz bola, provisto de un agitador magnético, bajo atmósfera inerte, se introdujeron 30 mL de éter dietílico y 1 gramo (aproximadamente 5.5 mmol) del aldehído correspondiente, la mezcla se enfrió hasta 0°C, a continuación se adicionó lentamente 1 equivalente de eterato de trifluoruro de boro, se dejó agitar por 5 minutos y para finalizar se agregó 1 equivalente del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena, la mezcla de reacción se mantuvo durante 30 minutos más a 0°C, al término de este tiempo se dejó que la reacción alcance la temperatura ambiente y la reacción continuó durante 4 horas más. Finalizado el tiempo de reacción, se realizó una extracción con diclorometano (3 veces con 10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante columna cromatográfica con una mezcla de disolventes 70:30 hexano/acetato de etilo.



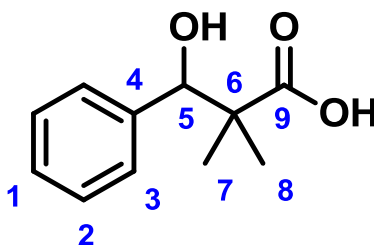
Esquema 52

7.4.1) Resumen espectroscópico de β -hidroxiácidos

En el siguiente apartado se describe las señales características de los compuestos obtenidos mediante esta técnica de síntesis, adicionalmente se agregan datos físicos como estado de agregación y punto de fusión para las moléculas en estado sólido.

Ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-3-fenilpropanoico

Producto 3a



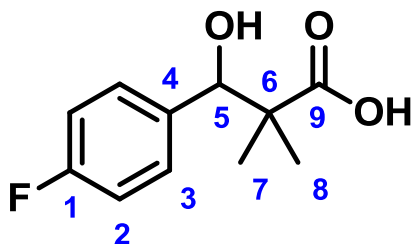
Fórmula molecular: $C_{11}H_{14}O_3$

Peso molecular: **194.23 g/mol**

RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ ppm): 0.89 (s, 3H, H_8); 1.02 (s, 3H, H_7); 4.84 (s, 1H, H_5); 7.24-7.32 (m, 5H, H_1, H_2, H_3). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ ppm):** 20.0 (C_8); 22.0 (C_7); 47.6 (C_6); 77.0 (C_5); 126.0 (C_1); 127.8 (C_2); 128.0 (C_3); 142.6 (C_4); 178.4 (C_9). **IR (Película, ν , cm^{-1}):** 2982 (C-H); 1692 (C=O); 1450 (CH_3); 3374 (O-H); 1021 (C-O) 770 / 717 (Ar mono). **EM (DART, 19.8 eV, m/z %):** 389 [$2M$] $^+$; 212 [$M+18$] $^+$; 195 [$M+1$] $^+$; 177 [$M-17$] $^+$; 91 [$M-104$] $^+$. **Otros datos:** Líquido de color ambar, inoloro. Los datos espectroscópicos del compuesto coincide con lo reportado en la literatura.⁶⁸

Ácido 3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico.

Producto 3b



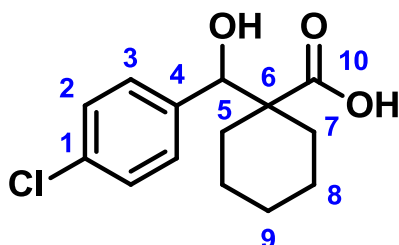
Fórmula molecular: $C_{11}H_{13}FO_3$

Peso molecular: 212.22 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 1.09 (s, 3H, H_8); 1.12 (s, 3H, H_7); 4.92 (s, 1H H_5); 7.04-7.01 (m, 1H, H_2); 7.282-7.273 (m, 1H, H_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm): 18.3 (C_8); 23.1 (C_7); 47.6 (C_6); 77.7 (C_5); 114.8 ($^2J_{C-F} = 21$ Hz, C_2); 129.3 ($^3J_{C-F} = 8.2$ Hz, C_3); 135.2 ($^4J_{C-F} = 3$ Hz, C_4); 162.4 ($^1J_{C-F} = 244.5$ Hz, C_1); 183.5 (C_9). IR (Pastilla, ν , cm^{-1}): 2981 (C-H); 1694 (C=O); 1466 (CH_3); 3283 (O-H); 1044 (C-O) 791 (Ar *p-di*). EM (DART, 19.8 eV, m/z %): 230 $[M+18]^+$; 212 M^+ ; 213 $[M-17]^+$; 109 $[M-104]^+$. Otros datos: Polvo blanco, *Punto de fusión*: 94-96 °C

Ácido 1-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)ciclohexanocarboxílico.

Producto 3c



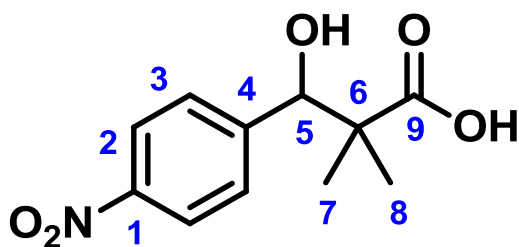
Fórmula molecular: $C_{14}H_{17}ClO_3$

Peso molecular: 268.09 g/mol

RMN ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 300 MHz, δ ppm): 2.09-1.29 (m, 10H, $\text{H}_9, \text{H}_8, \text{H}_7$); 4.78 (s, 1H, H_5); 7.33-7.33 (m, 2H, H_2, H_3). RMN ^{13}C ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 75 MHz, δ ppm): 23.1 (C_8); 25.7 (C_9); 29.71 (C_7); 52.9 (C_6); 78.0 (C_5); 127.3 (C_2); 129.31 (C_3); 130.3 (C_1); 140.7 (C_4); 175.2 (C_{10}). IR (Pastilla, ν , cm^{-1}): 2990 (C-H); 1672 (C=O); 1462 (CH_3); 3429 (O-H); 1042 (C-O) 838 (Ar *p-di*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 288 [$\text{M}+20$] $^+$; 286 [$\text{M}+18$] $^+$; 271 [$\text{M}+3$] $^+$ 269 [$\text{M}+1$] $^+$; 252 [$\text{M}-16$] $^+$ 250 [$\text{M}-18$] $^+$; 225 [$\text{M}-43$] $^+$; 223 [$\text{M}-45$] $^+$; 127 [$\text{M}-141$] $^+$; 125 [$\text{M}-143$] $^+$. Otros datos: Polvo blanco, *Punto de fusión*: 142-144 $^\circ\text{C}$

Ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-3-(4-nitrofenil)propanoico

Producto 3d



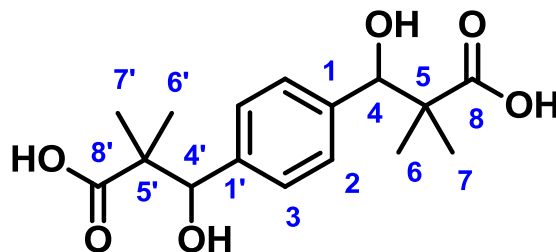
Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$

Peso molecular: 239.22 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 1.17 (s, 3H, H_8); 1.19 (s, 3H, H_7); 5.10 (s, 1H, H_5); 7.56-7.33 (m, 1H, H_3); 8.23-8.21 (m, 1H, H_2). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 18.6 (C_8); 22.9 (C_7); 47.6 (C_6); 77.3 (C_5); 123.1 (C_3); 128.6 (C_2); 146.8 (C_4); 147.6 (C_1); 182.4 (C_9). IR (Pastilla, ν , cm^{-1}): 2980 (C-H); 1699 (C=O); 1468 (CH_3); 3530 (O-H); 1343 ($-\text{NO}_2$); 1051 (C-O) 854 (Ar *p-di*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 257 [$\text{M}+18$] $^+$; 240 [$\text{M}+1$] $^+$; 222 [$\text{M}-18$] $^+$; 164 [$\text{M}-75$] $^+$. Otros datos: Polvo blanco, *Punto de fusión*: 146-148 $^\circ\text{C}$

Ácido 3,3'-(1,4-fenilén)bis(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico).

Producto 3e



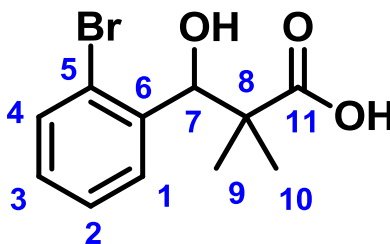
Fórmula molecular: $C_{16}H_{22}O_6$

Peso molecular: 310.14 g/mol

RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ ppm): 0.87 (s, 6H, $H_7, H_{7'}$); 1.00 (s, 6H, $H_6, H_{6'}$); 4.83 (s, 2H, $H_4, H_{4'}$); 7.24 (s, 4H, H_3, H_2). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ ppm): 19.9 ($C_7, C_{7'}$); 22.1 ($C_6, C_{6'}$); 47.6 ($C_5, C_{5'}$); 76.8 ($C_5, C_{5'}$); 127.0 (C_3, C_2); 141.2 ($C_1, C_{1'}$); 178.4 ($C_8, C_{8'}$). IR (Pastilla, ν , cm^{-1}): 2980 (C-H); 1699 (C=O); 1468 (CH_3); 3530 (O-H); 1051 (C-O) 749 (Ar *p-di*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 328 [$M+18$] $^+$; 293 [$M-17$] $^+$; 275 [$M-35$] $^+$; 231 [$M-79$] $^+$; 217 [$M-93$] $^+$; 205 [$M-105$] $^+$; 189 [$M-121$] $^+$; 161 [$M-149$] $^+$. Otros datos: Polvo blanco, *Punto de fusión*: 200-204 °C

Ácido 3-(2-bromofenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico.

Producto 3f



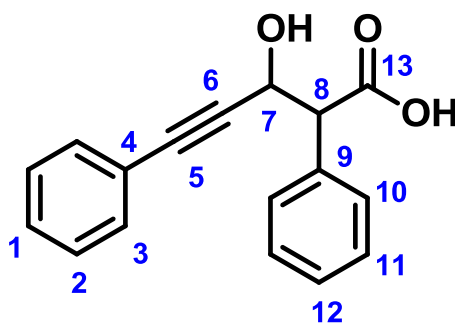
Fórmula molecular: $C_{11}H_{13}BrO_3$

Peso molecular: 273.12 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 1.15 (s, 3H, H_{10}); 1.17 (s, 3H, H_9); 5.62 (s, 1H, H_7); 7.22 (d, $J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, 1H, H_1); 7.40 (d, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, 1H, H_4); 7.64 (dd, 1H, $J_{1\text{H-H}} = 15$ Hz, $J_{2\text{H-H}} = 7.8$ Hz, H_2); 7.65 (dd, 1H, $J_{1\text{H-H}} = 13.5$ Hz, $J_{2\text{H-H}} = 8.1$ Hz, H_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 18.3 (C_{10}); 23.5 (C_9); 48.5 (C_8); 75.6 (C_7); 124.2 (C_5); 127.3 (C_2); 129.4 (C_3); 129.8 (C_4); 132.8 (C_1); 139.0 (C_6); 183.2 (C_{11}). IR (Película, ν , cm^{-1}): 2979 (C-H); 1697 (C=O); 1466 (CH_3); 3361 (O-H); 1008 (C-Br) 753 (Ar *o-di*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 293 [$\text{M}+20$] $^+$; 291 [$\text{M}+18$] $^+$; 275 [$\text{M}+2$] $^+$; 273 M^+ ; 257 [$\text{M}-16$] $^+$; 255 [$\text{M}-18$] $^+$; 230 [$\text{M}-43$] $^+$; 228 [$\text{M}-45$] $^+$; 214 [$\text{M}-59$] $^+$; 212 [$\text{M}-61$] $^+$. Otros datos: Líquido incoloro.

Ácido 3-hidroxi-2,5-difenilpent-4-inoico

Producto 3g



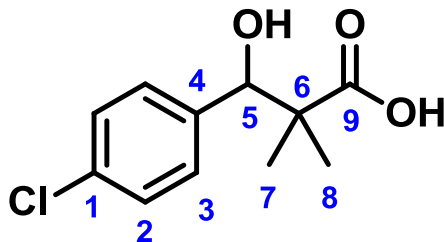
Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$

Peso molecular: 266.29 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 3.98 (d, 0.2H, $^{\text{anti}}J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H_8); 4.03 (d, 0.8H $^{\text{syn}}J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, H_8); 5.12 (d, 0.9H, $^{\text{syn}}J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, H_7); 5.26 (d, 0.1H $^{\text{anti}}J_{\text{H-H}} = 11.4$ Hz, H_7); 7.21-7.42 (m, 10H, $\text{H}_1\text{-H}_3$ / $\text{H}_{10}\text{-H}_{12}$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 57.9 ($^{\text{syn}}\text{C}_8$); 60.6 ($^{\text{anti}}\text{C}_8$); 64.1 ($^{\text{syn}}\text{C}_7$); 65.0 ($^{\text{anti}}\text{C}_7$); 86.9 (C_6); 87.1 (C_5); 122.1-134.3 ($\text{C}_1\text{-C}_4$ / $\text{C}_9\text{-C}_{12}$); 176.9 (C_{13}). IR (Película, ν , cm^{-1}): 2921 (C-H); 1669 (C=O); 2223 ($\text{-C}\equiv\text{C-}$); 3104 (O-H); 1049 (C-O) 777 / 702 (Ar *mono*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 284 [$\text{M}+18$] $^+$; 266 M^+ ; 249 [$\text{M}-17$] $^+$; 205 [$\text{M}-61$] $^+$; 77 [$\text{M}-189$] $^+$. Otros datos: Líquido anaranjado.

Ácido 3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico.

Producto 3h



Fórmula molecular: $C_{11}H_{13}ClO_3$

Peso molecular: 228.67 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 1.13 (s, 3H, H_8); 1.15 (s, 3H, H_7); 4.94 (s, 1H, H_5); 7.33-7.26 (m, 4H, H_2 , H_3). **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm):** 18.4 (C_8); 23.1 (C_7); 47.5 (C_6); 77.7 (C_5); 128.1 (C_2); 129.1 (C_3); 131.8 (C_1), 138.0 (C_4); 183.0 (C_9). **IR (Pastilla, ν , cm^{-1}):** 2989 (C-H); 1676 (C=O); .1471 (CH_3); 3493 (O-H); 1056 (C-O) 828 (Ar *p-di*). **EM (DART, 19.8 ev, m/z %):** 456 [2 M]⁺; 248 [M+20]⁺; 246 [M+18]⁺; 231 [M+3]⁺; 229 [M+1]⁺; 213 [M-15]⁺; 211 [M-17]⁺; 155 [M-73]⁺; 153 [M-75]⁺; 127 [M-101]⁺; 125 [M-103]⁺. **Otros datos:** Polvo blanco, *Punto de fusión:* 118-120 °C. Los datos espectroscópicos corresponden a lo reportado en la literatura.⁶⁹

7.5) Determinación estructural por difracción de Rayos X

El monocristal del compuesto **3c** fue adecuado para su análisis por difracción de Rayos X, este se obtuvo por evaporación lenta de una mezcla de *n*-hexano y éter dietílico a 25 °C. El cristal fue montado sobre una fibra de vidrio a temperatura ambiente y la colección de datos fue realizada por un difractómetro Bruker SMART APEX CCD con un detector de radiación monocromática y radiación de $Mo K\alpha \lambda = 0.71073 \text{ \AA}$.

Las ausencias sistemáticas y las estadísticas de intensidad fueron usadas en la determinación del grupo espacial. Las estructuras se resolvieron usando métodos directos y la estructura fue refinada por un ajuste de mínimos cuadrados. Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones idealizadas, basadas en la hibridación, con parámetros técnicos isotópicos fijados 1.2 veces el valor del átomo unido. Los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono, fueron insertados en posiciones calculadas. La solución de la estructura y los refinamientos finales fueron hechos usando el programa SHELXTL v 6.10.

Los datos obtenidos de las longitudes y ángulos de enlace del compuesto **3c** son mostrados en el siguiente apartado.

7.5.1) Información cristalográfica del compuesto 3c

Fórmula molecular:	$C_{14}H_{17}ClO_3$
Peso molecular (g/mol):	268.72
Tamaño del cristal (nm):	0.340 X 0.285 X 0.202
Longitud de onda (Å):	0.71073
Sistema cristalino:	Monoclínico
Grupo espacial:	C 2/m
Dimensiones de la celda unidad:	
a (Å):	15.7177(6)
b (Å):	10.4030(4)
c (Å):	7.8703(3)
α (°):	90
β (°):	90.5516(8)
γ (°):	90
Volumen (Å ³):	1286.82(9)
Z:	4
Densidad calculada (mg/m ³):	1.387
Coefficiente de absorción (nm ⁻¹):	0.294
Intervalo θ (°):	2.348 a 25.417

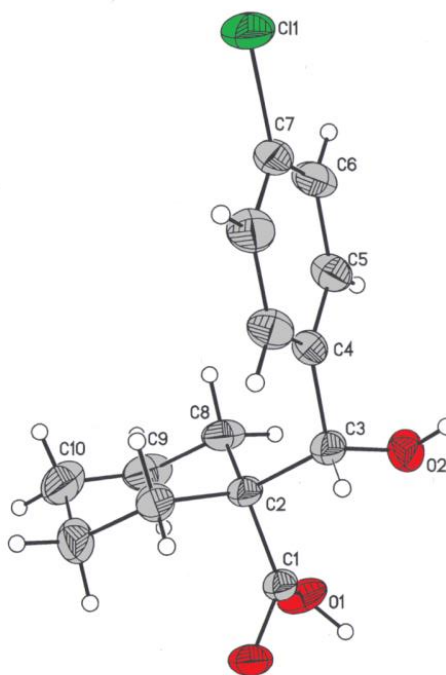


Tabla 9 Distancias de enlace selectas para el compuesto **3c**

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
C1(1)-C(7)	1.749(2)	C(1)-O(1)	1.267(4)
O(2)-C(3)	1.414(3)	C(1)-C(2)	1.526(3)
O(2)-H(2A)	0.809(10)	O(1)-H(1A)	0.849(10)
C(1)-O(1A)	1.249(4)	C(3)-C(4)	1.519(3)

Tabla 10 Ángulos de enlace selectos para el compuesto **3c**

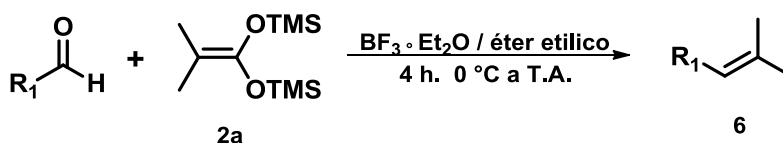
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C(3)-O(2)-H(2A)	99.7(16)	C(4)-C(3)-C(2)	114.39(17)
O(1A)#1-C(1)-O(1A)	116.8(5)	C(5)#1-C(4)-C(5)	118.6(2)
O(1)#1-C(1)-O(1)	111.1(4)	C(5)-C(4)-C(3)	120.69(10)
O(1A)#1-C(1)-C(2)	116.1(2)	C(4)-C(5)-C(6)	120.93(16)
O(1)-C(1)-C(2)	120.8(2)	C(4)-C(5)-H(5)	119.5
C(1)-O(1)-H(1A)	104(3)	C(7)-C(6)-C(5)	118.88(16)
C(1)-C(2)-C(8)	110.01(11)	C(6)-C(7)-Cl(1)	119.13(11)
C(8)#1-C(2)-C(8)	109.45(19)	C(9)-C(8)-C(2)	112.56(15)
C(1)-C(2)-C(3)	104.26(17)	C(9)-C(10)-C(9)#1	111.7(2)
C(8)-C(2)-C(3)	111.51(11)	O(2)-C(3)-C(2)	107.20(15)
O(2)#1-C(3)-O(2)	103.0(2)	C(10)-C(9)-C(8)	111.49(19)
O(2)-C(3)-C(4)	112.13(15)	C(10)-C(9)-H(9A)	109.3

7.6) Síntesis de los derivados de 2-metilpropenos

Procedimiento general

En un matraz bola, provisto de un agitador magnético, bajo atmósfera inerte, se introdujeron 30 mL de éter dietílico y 1 gramo (aproximadamente 5 mmol) del aldehído correspondiente, la mezcla se enfrió hasta 0°C, a continuación se adicionó lentamente 1 equivalente de eterato de trifluoruro de boro, se dejó agitar por 5 minutos.

Para finalizar se agregó 1 equivalente del acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena, la mezcla de reacción se mantuvo durante 30 minutos más a 0°C, al término de este tiempo se dejó que la reacción alcance la temperatura ambiente y la reacción continuó durante 4 horas más. Finalizado el tiempo de reacción, se realizó una extracción con diclorometano (3 veces con 10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante columna cromatográfica con una mezcla de disolventes 95:5 hexano/acetato de etilo.

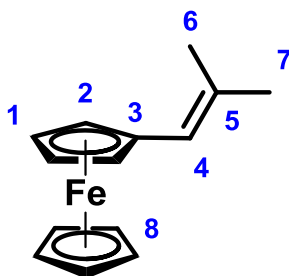


Esquema 53

7.6.1) Resumen espectroscópico de los derivados de 2-metilpropenos

1-(2-metilprop-1-enil)ferroceno

Producto **4a**



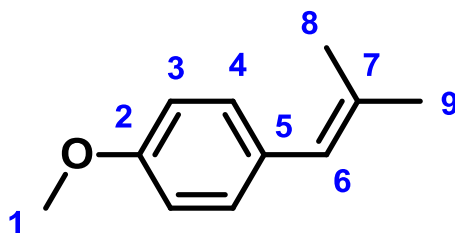
Fórmula molecular: **C₁₄H₁₆Fe**

Peso molecular: **240.12 g/mol**

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 1.78 (s, 3H, H_7); 1.79 (s, 3H, H_6); 4.06 (s, 5H, H_8); 4.11 (s, 2H, H_2); 4.23 (s, 2H, H_1); 5.88 (s, 1H, H_4). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 19.8 (C_7); 27.1 (C_6); 67.9 (C_2); 68.9 (C_1); 69.0 (C_8); 84.0 (C_3); 121.6 (C_4), 132.6 (C_5). IR (Película, ν , cm^{-1}): 2963 (C-H); 1659 (C=C); 1443 (CH_3). EM (DART, 19.8 eV, m/z %): 240 M^+ . Otros datos: Líquido rojizo. La espectroscopía de este compuesto coincide con lo reportado en la literatura.⁷⁰

1-metoxi-4-(2-metilprop-1-enil)benzeno

Producto 4b



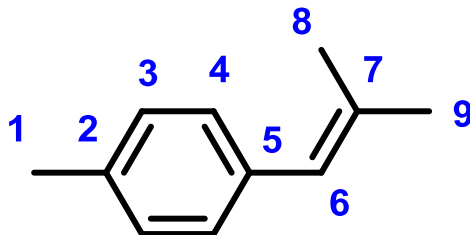
Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$

Peso molecular: 162.23 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 1.75 (s, 3H, H_8); 1.83 (s, 3H, H_9); 3.81 (s, 3H, H_1); 6.09 (s, 1H, H_6); 7.01 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, H_3); 7.46 (d, 2H, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, H_4). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 19.8 (C_9); 27.3 (C_8); 55.5 (C_1); 114.2 (C_3); 124.8 (C_6); 130.5 (C_4); 132.0 (C_5), 137.0 (C_7); 160.9 (C_2). IR (Película, ν , cm^{-1}): 2815 (C-H); 1684 (C=C); 1395 (CH_3); 1068 (C-O); 852 (Ar *p-di*). EM (DART, 19.8 eV, m/z %): 162 M^+ . Otros datos: Líquido amarillo. La espectroscopía de este compuesto coincide con lo reportado en la literatura.⁷¹

4-metil-1-(2-metilprop-1-enil)benceno

Producto **4c**



Fórmula molecular: $C_{11}H_{14}$

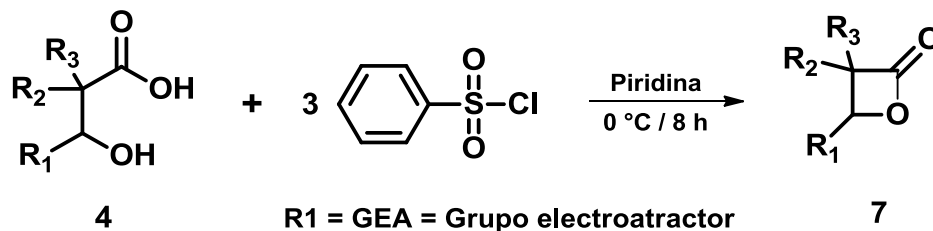
Peso molecular: **146.11 g/mol**

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 1.76 (s, 3H, H_9); 1.82 (s, 3H, H_8); 2.37 (s, 3H, H_1); 6.10 (s, 1H, H_6); 7.22-7.66 (m, 4H, H_4). **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm):** 19.8 (C_9); 21.4 (C_1); 26.9 (C_8); 128.2 (C_7); 128.9 (C_6); 134.5 (C_5); 135.0 (C_2), 135.9 (C_4); 136.4 (C_3). **IR (Película, ν , cm^{-1}):** 2949 (C-H); 1631 (C=C); 1442 (CH_3) 834 (Ar *p-di*). **EM (DART, 19.8 eV, m/z %):** 146 M^+ . **Otros datos:** Líquido transparente. La espectroscopia de este compuesto coincide con lo reportado en la literatura.⁷²

7.7) Síntesis de 4-feniloxetan-2-onas (β -lactonas)

En un matraz bola provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 2 mL de piridina y el β -hidroxiácido correspondiente, la mezcla se agitó durante 5 minutos a 0°C, en otro matraz bola provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se disolvieron 3 equivalentes de cloruro de bencensulfonilo en 2 mL de piridina a 0°C, posteriormente en un matraz Schlenk, provisto con agitación magnética y atmósfera inerte se vertió la mezcla del β -hidroxiácido / piridina y en seguida la mezcla del cloruro de bencensulfonilo / piridina, la reacción se mantuvo durante 8 horas a 0°C.

Transcurrido el tiempo, se realizaron extracciones con éter dietílico (3 veces con 10 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante columna cromatográfica empleando una mezcla de disolventes 90:10 hexano/acetato de etilo.

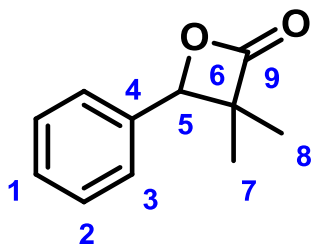


Esquema 54

7.7.1) Resumen espectroscópico de 4-feniloxetan-2-onas (β -lactonas)

3,3-dimetil-4-feniloxetan-2-ona

Producto 5a



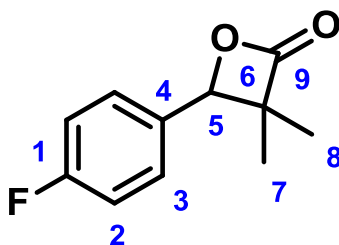
Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$

Peso molecular: 176.21 g/mol

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ ppm): 0.89 (s, 3H, H_8); 1.58 (s, 3H, H_7); 5.33 (s, 1H, H_5); 7.26-7.29 (m, 2H, H_3); 7.44-7.53 (m, 3H, H_1 , H_2). **RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz, δ ppm):** 18.0 (C_8); 22.5 (C_7); 56.7 (C_6); 82.8 (C_5); 125.2 (C_1); 128.5 (C_2); 128.7 (C_3); 135.4 (C_4); 175.1 (C_9). **IR (Película, ν , cm^{-1}):** 2970 (C-H); 1819 (C=O); 1459 (CH_3) 742 / 685 (Ar *mono*). **EM (DART, 19.8 eV, m/z %):** 212 [$\text{M}+36$] $^+$; 195 [$\text{M}+18$] $^+$; 177 [$\text{M}+1$] $^+$; 133 [$\text{M}-44$] $^+$; 119 [$\text{M}-58$] $^+$; 91 [$\text{M}-86$] $^+$. **Otros datos:** Líquido transparente. Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura.²²

4-(4-fluorofenil)-3,3-dimetiloxetan-2-ona

Producto **5b**



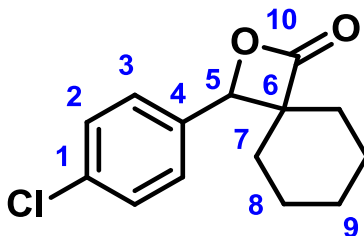
Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_2$

Peso molecular: 194.20 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 1.15 (s, 3H, H_8); 1.46 (s, 3H, H_7); 5.44 (s, 1H, H_5); 7.04-7.02 (m, 1H, H_2); 7.29-7.27 (m, 1H, H_3). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm):** 16.9 (C_8); 23.4 (C_7); 56.7 (C_6); 83.4 (C_5); 115.0 ($^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, C_2); 129.6 ($^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz, C_3); 133.1 ($^4J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, C_4); 161.5 ($^1J_{\text{C-F}} = 246.3$ Hz, C_1); 180.3 (C_9). **IR (Pastilla, ν , cm^{-1}):** 2927 (C-H); 1825 (C=O); 1446 (CH_3) 806 (Ar *p-di*). **EM (DART, 19.8 eV, m/z %):** 212 [$\text{M}+18$] $^+$; 195 [$\text{M}+1$] $^+$; 149 [$\text{M}-45$] $^+$; 135 [$\text{M}-59$] $^+$; 107 [$\text{M}-87$] $^+$. **Otros datos:** Polvo blanco, *Punto de fusión:* 78-80 °C

3-(4-clorofenil)-2-oxaespиро[3.5]nonan-1-ona

Producto **5c**



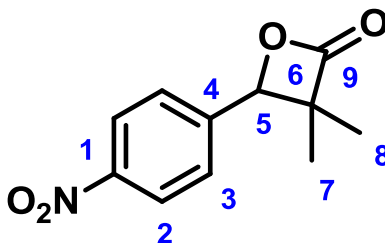
Fórmula molecular: $C_{14}H_{15}ClO_2$

Peso molecular: **250.72 g/mol**

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 1.96-1.47 (m, 10H, H_7 - H_9); 5.53 (s, 1H, H_5); 7.34-7.29 (m, 4H, H_2 , H_3). **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm):** 22.8 (C_8); 24.9 (C_9); 29.7 (C_7); 60.4 (C_6); 81.8 (C_5); 127.6 (C_2); 129.4 (C_3); 131.3 (C_1); 141.5 (C_4); 173.7 (C_{10}). **IR (Pastilla, ν , cm^{-1}):** 2930 (C-H); 1830 (C=O); 1443 (CH_2) 799 (Ar *p-di*). **EM (DART, 19.8 ev, m/z %):** 270 [$M+20$] $^+$; 268 [$M+18$] $^+$; 253 [$M+3$] $^+$; 251 [$M+1$] $^+$; 235 [$M-15$] $^+$; 234 [$M-17$] $^+$; 183 [$M-67$] $^+$; 181 [$M-69$] $^+$; 113 [$M-137$] $^+$; 111 [$M-139$] $^+$. **Otros datos:** Polvo blanco, *Punto de fusión:* 82-84 °C

3,3-dimetil-4-(4-nitrofenil)oxetan-2-ona

Producto **5d**



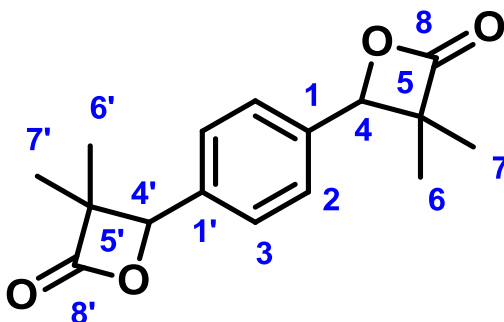
Fórmula molecular: $C_{11}H_{11}NO_4$

Peso molecular: **221.21 g/mol**

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 0.94 (s, 3H, H_8); 1.67 (s, 3H, H_7); 5.48 (s, 1H, H_5); 7.54-7.51 (m, 2H, H_3); 8.33-8.30 (m, 2H, H_2). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 18.0 (C_8); 22.3 (C_7); 57.7 (C_6); 81.5 (C_5); 124.0 (C_2); 126.2 (C_3); 142.7 (C_4); 147.9 (C_1); 173.8 (C_9). IR (Pastilla, ν , cm^{-1}): 2974 (C-H); 1827 (C=O); 1443 (CH_3) 839 (Ar *p-di*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 239 [$\text{M}+18$] $^+$; 222 [$\text{M}+1$] $^+$; 178 [$\text{M}-44$] $^+$; 164 [$\text{M}-58$] $^+$. Otros datos: Polvo color blanco, Punto de fusión: 68-70 °C. Los datos espectroscópicos corresponden a lo reportado en la literatura.²²

4,4'-(1,4-fenilen)bis(3,3-dimetiloxetan-2-ona)

Producto 5e



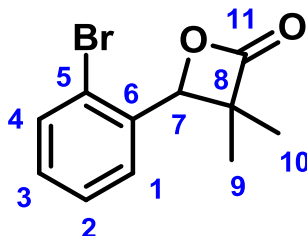
Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Peso molecular: 274.31 g/mol

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 0.89 (s, 6H, H_7 , H_7'); 1.60 (s, 6H, H_6 , H_6'); 5.36 (s, 2H, H_4 , H_4'); 7.35 (s, 4H, H_3 , H_2). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 17.9 (C_7 , C_7'); 22.4 (C_6 , C_6'); 56.9 (C_5 , C_5'); 82.4 (C_4 , C_4'); 125.6 (C_3 , C_2); 135.8 (C_1 , C_1'); 174.7 (C_8 , C_8'). IR (Pastilla, ν , cm^{-1}): 2974 (C-H); 1818 (C=O); 1462 (CH_3) 861 (Ar *p-di*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 292 [$\text{M}+18$] $^+$; 275 [$\text{M}+1$] $^+$; 256 [$\text{M}-18$] $^+$; 239 [$\text{M}-35$] $^+$; 195 [$\text{M}-79$] $^+$; 181 [$\text{M}-93$] $^+$; 169 [$\text{M}-105$] $^+$; 153 [$\text{M}-121$] $^+$. Otros datos: Polvo blanco, Punto de fusión: 138-140 °C

4-(2-bromofenil)-3,3-dimetiloxetan-2-ona

Producto **5f**



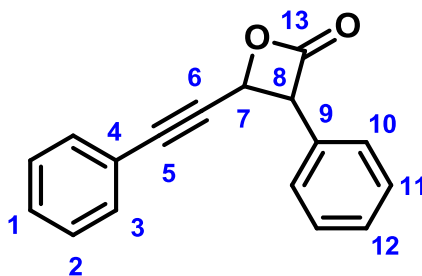
Fórmula molecular: $C_{11}H_{11}BrO_2$

Peso molecular: **255.11 g/mol**

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 0.81 (s, 3H, H_{10}); 1.52 (s, 3H, H_9); 5.93 (s, 1H, H_7); 7.17 (d, J_{H-H} = 6 Hz, 1H, H_1); 7.40 (d, J_{H-H} = 9 Hz 1H, H_4); 7.67 (dd, 1H, J_{1H-H} = 15 Hz, J_{2H-H} = 7.3 Hz, H_2); 7.70 (dd, 1H, J_{1H-H} = 13.5 Hz, J_{2H-H} = 7.6 Hz, H_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm): 17.9 (C_9); 22.5 (C_{10}); 56.9 (C_8); 82.4 (C_7); 124.49 (C_5); 126.6 (C_2); 129.6 (C_3); 130.5 (C_4); 133.4 (C_1); 140.2 (C_6); 172.9 (C_{11}). IR (Película, ν , cm^{-1}): 2912 (C-H); 1840 (C=O); 1452 (CH_3); 1012 (C-Br) 733 (Ar *o-di*). EM (DART, 19.8 eV, m/z %): 275 [$M+20$] $^+$; 273 [$M+18$] $^+$; 258 [$M+3$] $^+$; 256 [$M+1$] $^+$; 239 [$M-16$] $^+$; 237 [$M-18$] $^+$; 212 [$M-43$] $^+$; 212 [$M-45$] $^+$; 172 [$M-83$] $^+$; 170 [$M-85$] $^+$. Otros datos: Líquido color ámbar.

3-fenil-4-(feniletinil)oxetan-2-ona

Producto **5g**



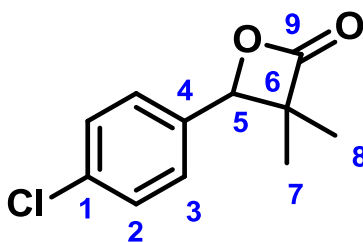
Fórmula molecular: $C_{17}H_{12}O_2$

Peso molecular: **248.28 g/mol**

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 4.64 (d, 0.3H, $^{\text{anti}}J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, H_8); 4.71 (d, 0.7H $^{\text{syn}}J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, H_8); 5.76 (d, 0.9H, $^{\text{syn}}J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, H_7); 5.83 (d, 0.1H, $^{\text{anti}}J_{\text{H-H}} = 11.3$ Hz, H_7); 7.53-7.24 (m, 10H, H_1 - H_3 / H_{10} - H_{12}). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 62.7 ($^{\text{syn}}\text{C}_8$); 65.1 ($^{\text{anti}}\text{C}_8$); 76.6 ($^{\text{syn}}\text{C}_7$); 77.3 ($^{\text{anti}}\text{C}_7$); 83.7 (C_6); 84.6 (C_5); 132.0-122.1 (C_1 - C_4 / C_9 - C_{12}); 175.8 (C_{13}). IR (Película, ν , cm^{-1}): 2975 (C-H); 1838 (C=O); .2229 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 751 / 697 (Ar *mono*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 266 [$\text{M}+18$] $^+$; 249 [$\text{M}+1$] $^+$; 231 [$\text{M}-18$] $^+$; 205 [$\text{M}-44$] $^+$. Otros datos: Líquido anaranjado.

4-(4-clorofenil)-3,3-dimetiloxetan-2-ona

Producto 5h



Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$

Peso molecular: 210.66 g/mol

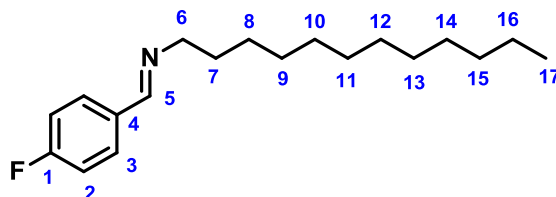
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 0.89 (s, 3H, H_8); 1.57 (s, 3H, H_7); 5.30 (s, 1H, H_5); 7.23-7.20 (m, 2H, H_3); 7.41-7.38 (m, 2H, H_2). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 18.0 (C_8); 22.3 (C_7); 56.9 (C_6); 82.1 (C_5); 126.9 (C_2); 128.9 (C_3); 134.4 (C_1), 135.7 (C_4); 174.6 (C_9). IR (Pastilla, ν , cm^{-1}): 2921 (C-H); 1816 (C=O); .1462 (CH_3) 848 (Ar *p-di*). EM (DART, 19.8 ev, m/z %): 213 [$\text{M}+3$] $^+$; 211 [$\text{M}+1$] $^+$; 168 [$\text{M}-42$] $^+$; 166 [$\text{M}-44$] $^+$; 153 [$\text{M}-57$] $^+$; 151 [$\text{M}-59$] $^+$; 125 [$\text{M}-85$] $^+$; 123 [$\text{M}-87$] $^+$. Otros datos: Polvo blanco, *Punto de fusión*: 56-58 $^\circ\text{C}$. Los datos espectroscópicos corresponden a lo reportado en la literatura.⁷³

7.8) Síntesis de la imina.

En un matraz bola provisto de agitación magnética se disolvió en 10 mL de diclorometano a 0°C, 1 gramo de 4-fluorobenzaldehído (8 mmol) y se dejó agitando durante 10 minutos, posteriormente se adicionó 20% mol de ácido *p*-toluensulfónico y se continuó la agitación 10 minutos, a continuación se agregó 1 equivalente (12 mmol, 2.2 gramos) de la dodecilamina y se continuó manteniendo la temperatura a 0°C durante 10 minutos, pasado ese tiempo, se dejó que la reacción alcance la temperatura ambiente y se continuó durante 4 horas. Finalmente se realizaron extracciones con diclorometano (3 veces con 10 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida.

N-(4-fluorobencilidendodecan-1-amina

Producto **6a**



Fórmula molecular: **C₁₉H₃₁FN**

Peso molecular: **291.45 g/mol**

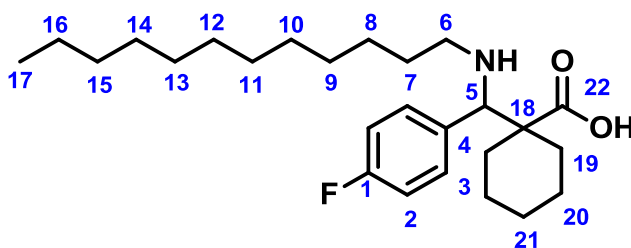
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 3H, J= 9.0 Hz, H₁₇); 1.26-1.68 (m, 20H, H₁₆-H₇); 3.56 (t, 2H, J= 6.0 Hz, H₆); 7.04-7.10 (m, 2H, H₂); 7.69-7.73 (m, 2H, H₃); 8.18 (s, 1H, H₅). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 14.01 (C₁₇); 32.0-22.7 (C₁₆-C₇); 61.7 (C₆); 115.6 (²J_{C-F}= 21.2 Hz, C₂); 129.8 (³J_{C-F}= 8.3 Hz C₃); 132.7 (⁴J_{C-F}= 2.9 Hz, C₄); 158.9 (C₅); 165.8 (¹J_{C-F}= 243.8 Hz, C₁). **IR** (Película, ν , cm⁻¹): 2921 (C-H); 1647 (-CH=N-); 1462 (-CH₃) 790 (Ar *p*-di). **EM** (DART, 19.8 eV, *m/z* %): 292 [M+1]⁺; 276 [M-15]⁺; 234 [M-57]⁺; 178 [M-113]⁺; 136 [M-155]⁺; 95 [M-196]⁺. **Otros datos:** Líquido amarillo.

7.9) Síntesis del β -aminoácido.

En un matraz bola, provisto de un agitador magnético, bajo atmósfera inerte, se introdujeron 30 mL de éter dietílico y 0.5 gramos de *N*(4-fluorobenciliden)dodecan-1-amina (1.7 mmol), la mezcla se enfrió hasta 0°C, a continuación se adicionó lentamente 1 equivalente de eterato de trifluoruro de boro, se dejó agitar por 5 minutos y para finalizar se agregó 1 equivalente de 1,1-*bis*(trimetilsililoxi)ciclohexilideno, la mezcla de reacción se mantuvo durante 30 minutos a 0°C, al término de este tiempo se dejó que la reacción alcance la temperatura ambiente y la reacción continuó durante 4 horas. Finalizado el tiempo de reacción, se realizó una extracción con diclorometano (3 veces con 10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante columna cromatográfica con una mezcla de disolventes 60:30 hexano/acetona.

Ácido 1-[(dodecilamino)(4-fluorofenil)metil]ciclohexenocarboxílico

Producto **6b**



Fórmula molecular: **C₂₆H₄₂FNO₂**

Peso molecular: **419.62 g/mol**

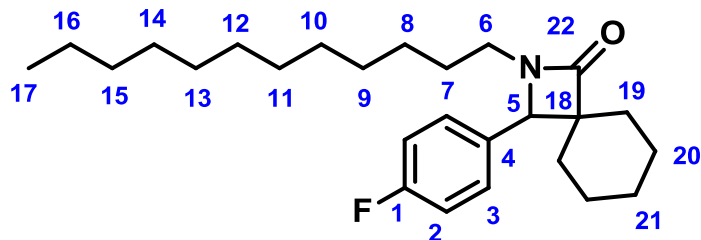
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 0.80 (m, 3H, H_{17}); 1.87-1.17 (m, 30H, $\text{H}_{16}\text{-H}_7 / \text{H}_{19}\text{-H}_{21}$); 3.61 (m, 2H, H_6); 4.10 (s, 1H, H_5) 7.04-7.12 (m, 2H, H_2); 7.46-7.52 (m, 2H, H_3). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm):** 14.1 (C_{17}); 31.0-22.6 ($\text{C}_7\text{-C}_{16} / \text{C}_{19}\text{-C}_{21}$); 56.3 (C_6); 60.8 (C_5); 64.2 (C_{18}); 115.8 ($^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz, C_2); 129.0 ($^3J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz, C_3); 130.5 ($^4J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, C_4); 164.9 ($^1J_{\text{C-F}} = 244.2$ Hz, C_1); 183.6 (C_{22}). **IR (Película, ν , cm^{-1}):** 2914 (C-H); 3385 (-NH-); 1458 (-CH₂) 810 (Ar *p-di*). **EM (DART, 19.8 ev, m/z %):** 420 [$\text{M}+1$]⁺; 404 [$\text{M}-15$]⁺; 362 [$\text{M}-57$]⁺; 306 [$\text{M}-113$]⁺; 264 [$\text{M}-155$]⁺; 222 [$\text{M}-197$]⁺; 180 [$\text{M}-239$]⁺; 95 [$\text{M}-324$]⁺. **Otros datos:** Líquido café.

7.10) Síntesis de la β -lactama.

En un matraz bola provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se colocaron 2 mL de piridina y 0.3 gramos del β -aminoácido (0.72 mmol), la mezcla se agitó durante 5 minutos a 0°C, en otro matraz bola provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se disolvieron 3 equivalentes de cloruro de bencensulfonilo en 2 mL de piridina, posteriormente en un matraz Schlenk, provisto con agitación magnética y atmósfera inerte se vertió la mezcla del β -aminoácido / piridina y posteriormente la mezcla del cloruro de bencensulfonilo / piridina, la reacción prosiguió durante 8 horas a 0°C. Transcurrido el tiempo de reacción, se realizaron extracciones con éter dietílico (3 veces con 10 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante columna cromatográfica empleando una mezcla de disolventes 85:25 hexano/acetona.

2-dodecil-3-(4-fluorofenil)-2-azaespiro[3.5]nonan-1-ona

Producto **6c**



Fórmula molecular: **C₂₆H₄₁FNO**

Peso molecular: **401.60 g/mol**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.87 (m, 3H, H₁₇); 1.89-1.25 (m, 30H, H₁₆-H₇ / H₁₉-H₂₁); 3.07 (m, 2H, H₆); 4.46 (s, 1H, H₅) 7.14-7.18 (m, 2H, H₂); 7.29-7.40 (m, 2H, H₃). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 14.1 (C₁₇); 31.8-22.7 (C₇-C₁₆ / C₁₉-C₂₁); 55.9 (C₆); 62.6 (C₁₈); 70.5 (C₅); 115.4 (²J_{C-F}= 20.9 Hz, C₂); 129.4 (³J_{C-F}= 8.2 Hz, C₃); 131.4 (⁴J_{C-F}= 2.7 Hz, C₄); 162.3 (¹J_{C-F}= 244.5 Hz, C₁); 171.5 (C₂₂). **IR** (Película, ν , cm⁻¹): 2922 (C-H); 1705 (-CO-NR-); 1448 (-CH₂) 790 (Ar *p-di*). **EM** (DART, 19.8 ev, *m/z* %): 402 [M+1]⁺; 386 [M-15]⁺; 344 [M-57]⁺; 288 [M-113]⁺; 204 [M-197]⁺; 77 [M-324]⁺. **Otros datos:** Líquido color ámbar.

8. Referencias

Referencias

- ¹ Carey, F. A. *Organic Chemistry*, 6th, Mc Graw Hill, New York, **2006**.
- ² Wade, L. G. *Química Orgánica*, 5th, Pearson Prentice Hall, Madrid, **2004**.
- ³ Patai, S., Supplement B: *The chemistry of acid derivatives, Part 1*, John Wiley & Sons, London, **1979**, Chapter 10.
- ⁴ Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2725.
- ⁵ a) Danishefsky, S.; Schuda, P. F.; Kitahara, T.; Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 6066. b) Gertsch, J.; Stichner, O.; Schmidt, T.; Heilmann, J. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 2141. c) Cho, J. C.; Kim, A. R.; Jung, J. H.; Chun, T.; Rhee, M. H.; Yoo, E. S. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *492*, 85. d) Picman, A. K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 225.
- ⁶ a) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683. b) Back, T. G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 3041.
- ⁷ a) Allevi, P.; Longo, A.; Anastacia, M. *Chem. Phys. Lipids* **1999**, *103*, 117. b) Filippi, J. J.; Fernandez, X.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6267. c) Decker, M.; Nguyen, T. T. H.; Lehmann, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4567. d) Wang, Y.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *Heterocycles* **2004**, *64*, 605.
- ⁸ a) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675-5677. b) Corey, E. J.; Shirahama, H.; Yamamoto, H.; Terashima, S.; Venkateswarlu, A.; Schaaf, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1491. c) Augustyns, B.; Maulide, N.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3895.
- ⁹ a) Martynow, J. G.; Józwick, J.; Szelejewski, W.; Achmatowicz, O.; Kutner, A.; Wisniewski, J.; Zegrocka-Stendel, O.; Golebiewski, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 689. b) Elsner, P.; Jetter, P.; Brödner, K.; Helmschen, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2551.
- ¹⁰ Pommier, A.; Pons, J. M. *Synthesis*, **1992**, 441.
- ¹¹ Einhorn, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2208.

- ¹² Johanson, H. *Chem. Abstr.* **1917**, *11*, 2576.
- ¹³ Staudinger, H.; Bereza, S. *Ann.* **1911**, *380*, 243.
- ¹⁴ a) Niwa, H.; Nisiwaki, M.; Tsukada, I.; Ishigaki, T.; Ito, S.; Wakamatsu, K.; Mori, T.; Ikagawa, M.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9001. b) Niwa, H.; Yamada, K. *Chem. Lett.* **1991**, *4*, 639.
- ¹⁵ Paterson, I.; Hulme, A. N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7513.
- ¹⁶ Ajellal, N.; Carpentier, J. F.; Guillaume, C.; Guillaume, S. M.; Helou, M.; Poirier, V.; Sarazin, Y.; Trifonov, A. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8363.
- ¹⁷ a) Zaugg, H. E. *Org. React.* **1954**, *8*, 305 b) Kröper, H. *Houben-Weyl*; Müller, R., Ed.; Thieme: Stuttgart, **1963**; Vol 6 c) Etienne, Y.; Fischer, N. *The chemistry of heterocyclic compounds*; Weissberger, A., Ed.; Interscience: New York, **1964**; Vol. 9, part 2.
- ¹⁸ Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403.
- ¹⁹ a) Kagan, H. B.; Jaques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1600. b) Boswell, G. A.; Dauben, W. G.; Ourisson, G.; Rull, T. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1598. c) Rull, T.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1581.
- ²⁰ Pons, J.-M.; Kocienski, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1833.
- ²¹ Hegmann, J.; Christl, M.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Von Schnering, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6429.
- ²² Chen, S.; Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4920.
- ²³ Pommier, A.; Pons, J. M. *Synthesis* **1995**, 729.
- ²⁴ Diassi, P. A.; Dylion, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3746.
- ²⁵ a) Burgstahler, A. W.; Wetmore, D. E. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3516
b) Sheehan, J. C.; Hasspacher, K.; Yeh, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6086.
- ²⁶ Adam, W.; Baeza, J.; Ju-Chao L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000.
- ²⁷ a) Tamaru, Y.; Hioki, T.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5793.
b) Yunlong, P.; Martin, F. M.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1280
c) Lowe, C.; Yunlong, P.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 10.

- ²⁸ a) Arnold, L. D.; Kalantar, T. H.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7105. b) Ramer, S. E.; Moore, R. N., Vederas, J. C. *J. Can. Chem.* **1986**, *64*, 706.
- ²⁹ Capozzi, G.; Roelens, S.; Talami, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7932.
- ³⁰ a) Blume, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1047. b) Griesbeck, A.; Seebach, D. *Hev. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 1320.
- ³¹ Mulzer, J.; Hoyer, K.; Fahrnow, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1476.
- ³² Dombay, T.; Blanc, A.; Weibel, J. C.; Pale, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5362.
- ³³ Mead, K. T.; Park, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2511.
- ³⁴ a) Morita, M.; Mase, N.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3176-3182. b) Fujisawa, T.; Sato, T.; Kawara, T.; Noda, A; Obinata, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2553.
- ³⁵ Solé, C.; Fernández, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *53*, 11351.
- ³⁶ Noel, A.; Delpech, B.; Crich, D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4068.
- ³⁷ Douglas, J.; Taylor, J. E.; Churchill, G.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *76*, 3925.
- ³⁸ a) Brewitz, B.; Llaveria, J.; Yada, A.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4532. b) Kasai, Y.; Ito, T.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3186.
- ³⁹ Song, Y.; Xin, Z.; Wan, Y.; Li, J.; Ye, B.; Xue, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 695.
- ⁴⁰ a) Chen, Q. Y.; Liu, Y.; Cai, W.; Luesh, H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3011. b) Luesh, H.; Yoshida, W. Y.; Moore, R.; Paul, V. J.; Corbett, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5418.
- ⁴¹ a) Ding, L.; Münch, J.; Goerls H.; Maier, A.; Fiebig, H. H.; Lin, W. H.; Hertweck, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6685. b) Meng, Z.; Li, M. H.; Tao, W.; Chen, H.; Wan, M.; Yan, P.; Edmonds, D. J.; Zhong, J.; Li, A. *Nature Communications* , **2015** *6*, 6096. c) Rahman, A. *Studies in Natural Products Chemistry*, **2015**, Vol. 45, Elsevier, USA. 118.

- ⁴² Yang, B. V.; Weinstein, D. S.; Doweiko, L. M.; Gong, H.; Vaccaro, W.; Huynh, T.; Xiao, H. Y.; Doweiko, A. M.; McKay, L.; Holloway, D. A.; Somerville, J. E.; Hable, S.; Cunningham, M.; McMahon, M.; Townsed, T.; Shuster, D.; Dodd, J. H.; Nadler, S. G.; Barrish, J.C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8241.
- ⁴³ Nortcliffe, A.; Moddy, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2730.
- ⁴⁴ Hewawasam, P.; López, O. D.; Tu, Y.; Wang, A. X.; Xu, N.; Kadow, J. F.; Meanwell, N. A.; Gupta, S. V.; Kumar, I. *U.S. Pat. Appl. Publ.* **2015** US20150023913 A1 20150122.
- ⁴⁵ a) Wiley, H. R.; Staples, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3408-3412. b) Opara, A. E.; Read, G. *J. Chem. Soc. D.* **1969**, 679.
- ⁴⁶ a) Collins, K. D.; Oliveira, J. M.; Guazzelli, G.; Sautier, B.; De Grazia, S.; Matsubara, H.; Helliwell, M.; Procter, D. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10240. b) Sautier, B.; Lyons, S. E.; Webb, M. R.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 146.
- ⁴⁷ a) Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Synlett* **2008**, *15*, 2249. b) Nunnery, J. K.; Suyama, T. I.; Linington, R.; Gerwick, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2929.
- ⁴⁸ Bellasoued, M.; Rebut, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5631.
- ⁴⁹ a) Borg, T.; Danielsson, J.; Somfai, P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1281. b) Lenze, M.; Sedinkin, S. L.; Rath, N.; Bauer, E. B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2855.
- ⁵⁰ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- ⁵¹ Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
- ⁵² Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929.
- ⁵³ Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 73.
- ⁵⁴ Aldeco-Pérez, E. J.; *Tesis de Doctorado: "Síntesis de lactonas policíclicas vía complejos de tricarbonilcromo y acetales de bis(trimetilsilil)cetena.* UNAM **2006**

- ⁵⁵ a) Rudler, H.; Denise B.; Parlier, A.; Daran, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 940.
b) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; *J. Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724.
c) Rudler, H.; Parlier, A.; Hamon, L.; Herson, P.; Daran, J. C. *Chem. Commun.* **2008**, 4150.
- ⁵⁶ Rivera-Hernández, A.; Chas, G. M.; Rudler, H.; López-Cortes, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C.; *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1861.
- ⁵⁷ a) Garduño-Alva, A.; Ortega Alfaro, M. C.; López Cortes, J. G.; Chávez, I.; Barroso-Flores, J.; Toscano, R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C.; *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 469. b) Schmidt, A.; Gütlein, J. P.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2067.
- ⁵⁸ a) López-Reyes, M. E.; López Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 545. b) López-Reyes, M. E.; López Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7365.
- ⁵⁹ Alvarado-Beltrán, M. I. *Reactividad de α -cetoepóxidos frente a acetales de bis(trimetilsilil)cetena*, Tesis de Maestría, UNAM, Ciudad de México, **2012**.
- ⁶⁰ Moumné, R.; Denise, B.; Parlier, A.; Lavielle, S.; Rudler, H.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8277.
- ⁶¹ a) Czako, B.; Kurti, L. *Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Science Publishing, United States, **2004**. 298 b) Barbero, M.; Bazzi, S.; Cadamuro, S.; Dughera, S.; Magistris, A.; Smarra, A.; Venturello, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2192.
- ⁶² Mukaiyama, T. *Aldrichimica Acta* **1996**, *29*, 59.
- ⁶³ a) Carrerira, E. M.; Singer, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4323. b) Kiyooka, S. I.; Kaneko, Y.; Kume, K. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927.
- ⁶⁴ Mukaiyama, T.; Bano, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *27*, 7503.
- ⁶⁵ a) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870. b) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11.
- ⁶⁶ Kanwar, S.; Sharma, D. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 1121.

- ⁶⁷ Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.
- ⁶⁸ Shiina, I.; Umezaki, Y.; Kuroda, N.; Iizumi, T.; Nagai, S.; Katoh, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885.
- ⁶⁹ Dilber, S. P.; Zizak, Z. S.; Stanojkovic, T. P.; Juranic, Z. D.; Drakulic, B. J.; Juranic, I. O. *Int. J. Mol. Sci.* **2007**, *8*, 214.
- ⁷⁰ Horspool, W. M.; Sutherland, R. G. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3453.
- ⁷¹ Dai, W.; Xiao, J.; Jin, G.; Wu, J.; Cao, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10537.
- ⁷² Liu, N.; Wang, Z. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10031.
- ⁷³ Imai, T.; Nishica, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3574.

*“La perfección y el poder se sobrestiman,
me parece sabio que hayas elegido
la felicidad y el amor”*

Iroh