UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Síntesis y Estudio de la Hidrogenación Catalítica y de la Descarbometoxilación de Krapcho de 7-Fenil-2-metoxicarbonil-5,7-dioxoheptanoato de metilo.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

Orduña Salinas Marcos Vinicio

Director de tesis. Dr. Federico J. Jiménez Cruz

Asesor de tesis. M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez

México, D.F. 2014

Agradecimientos

Al finalizar un trabajo tan laborioso y lleno de dificultades como es la elaboración de una tesis, es inevitable no sentirse orgulloso de increíble hazaña y entonces empezamos a recordar por todo los sacrificios por lo que uno pasa, por ejemplo estar trabajando en la tesis a altas horas de la noche o a trabajar, mal comer, dejar de hacer otras cosas para estar trabajando en el proyecto o cuando se te daño el disco duro, la computadora o la USB y no respaldas la información; pero también en ese momento uno se a cuerda que esto no lo hubiera podido lograr solo pues muchas veces, me desanimaba, perdía el entusiasmo y todo lo que tiende a pasar cuando las cosas no se están dando como uno quiere, y es cuando entra:

Dios quien siempre ha escuchado mis plegarias, a quién me ha ayudado en la vida, iluminando el camino cuando más oscuro se ha puesto, por toda la fuerza que me ha heredado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México en especial a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Campus II por proporcionarme los conocimientos de una carrera profesional.

A mi director de Tesis el Dr. Federico Jiménez Cruz y a mi asesor M en C. Rodolfo Carreón Sánchez por la ayuda brindada en el proyecto y su amistad.

A mis compañeros quien conforman y conformaron el laboratorio L-312 por la ayuda de aquellos momentos de apuros durante el proyecto.

A mis sinodales Q. Carlos Salvador Valdez Sánchez, Dr. Adelfo Reyes Ramírez y al Q.F.B. Gerardo Díaz Vázquez por su amable revisión del presente trabajo.

A todos mis amigos de la FES Zaragoza, Eduardo, Magdalena, Janet, Erika, Abel, Israel, Daniel, Karina, Anel, Tito, Pilar y a todos aquellos que no puedo nombrar porque no acabaría de escribir, gracia.

Gracias Juan, Marco, Oscar, Gaby, Raúl, Ramón, Eunice, Enoch, Alfonso, Ariadna, Rosa, por su amistad y apoyo.

Dedicatorias

Es para esa persona que me ha apoyado tanto que no solo en la carrera universitaria si no durante toda la vida, dándome amor verdadero, su cariño, comprensión, cuidados cuando me he enfermado, consolándome cuando lo necesito, haciendo sacrificios para que uno esté bien, haciendo de comer, lavando la ropa, y un montón de cosas que tú mamá eres capaz de hacer para ver a tu hijo ser feliz, realizado en la vida. Gracias mamá. JOSEFINA ORDUÑA

A mis hermanos.

ARMANDO

JOSE

ALEJANDRO

Gracias porque siempre se han distinguido por su apoyo y comprensión.

A toda mi familia que ha sido parte importante de mi vida, que se enojan, juegan, lloran y ríen conmigo.

A ese pequeño ángel que me protege a mí y a mi familia con sus plegarias. Itzel Getsemaní Orduña Jiménez

CONTENIDO

1 RESUMEN 5

2 INTRODUCCIÓN 6

3 MARCO TEÓRICO 11

3.1 ENOLATOS Y ENOLES 11

3.2 PREPARACIÓN DE 1,3-DICETONAS 15

3.3 REDUCCIÓN DE GRUPO CARBONILO DE 1,3-DICETONAS 22

3.4 DESCARBOMETOXILACIÓN DE KRAPCHO 27

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 33

5 HIPÓTESIS 35

6 OBJETIVOS 36

7 METODOLOGÍA 37

8 RESULTADOS 44

9 DISCUSIÓN DE RESULTADOS 50

10 CONCLUSIONES 61

11 REFERENCIAS 62

12 ANEXOS 65

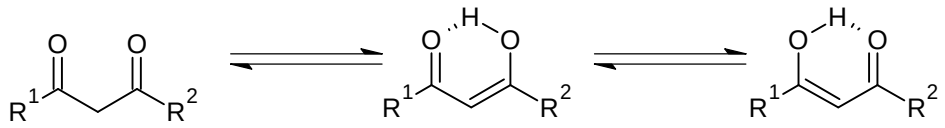
1. RESUMEN

Este trabajo se centró en la síntesis del compuesto 7-fenil-2-metoxicarbonil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (**1**), la cual es una 1,3-dicetona y su aplicación para preparar el 7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo (**4**) y el 7-fenil-7-hidroxi-5-oxoheptanoato de metilo (**5**) planteando una estrategia en la que efectuó un estudio de la hidrogenación catalítica y de la descarbometoxilación de Krapcho de la dicetona **1**. Se efectuó la caracterización de cada intermediario y de los productos finales mediante técnicas de espectroscopia de IR, RMN, y espectrometría de masas. Dichos compuestos **4** y **5** son de interés como intermediarios en síntesis de nuevos compuestos con posible uso farmacéutico y como aditivos en la inhibición de la corrosión de equipos de acero.

2. INTRODUCCIÓN

La importancia de las 1,3-dicetonas radica en una amplia gama de propiedades químicas únicas, lo que las hace muy atractivas como productos intermedios en la síntesis de la química orgánica.[1,2,3]

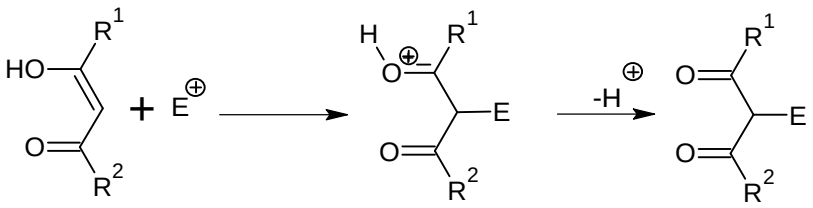
La reactividad de las 1,3-dicetonas se basa en la dualidad de su estructura enolizable que pueden encontrarse tanto en solución como en fase sólida. Sus formas tautoméricas ceto-ceto, ceto-enol o enol-ceto, dependen de los sustituyentes (dicetonas simétricas o no simétricas), de efectos conformacionales, de la polaridad del medio y la temperatura[1,2] (esquema 1).



R^1 o R^2 = H, Me, Et, -CH=CH_2, entre otros.

Esquema 1

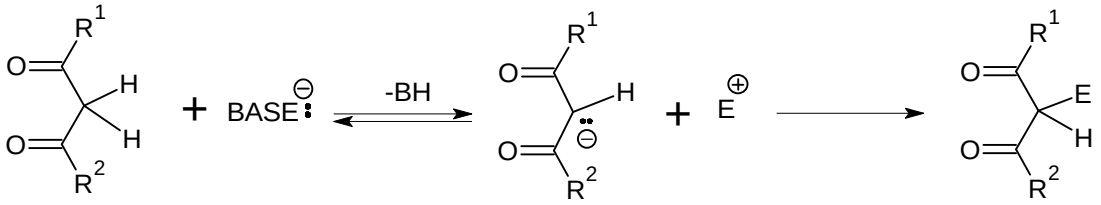
Esta reactividad química puede hacerse notar en reacciones tales y como se describen en los esquemas 2 y 3, en los que es pertinente mencionar que el átomo de carbono central presenta una típica característica nucleofílica que la hace susceptible al ataque hacia centros electrofílicos dependiendo del medio de reacción,[4] para un medio ácido o neutro se describe la secuencia de reacciones en el esquema 2 y en un medio básico en el esquema 3.



R^1 o R^2 = H, Me, Et, -CH=CH_2, entre otros.

Medio ácido o neutro

Esquema 2

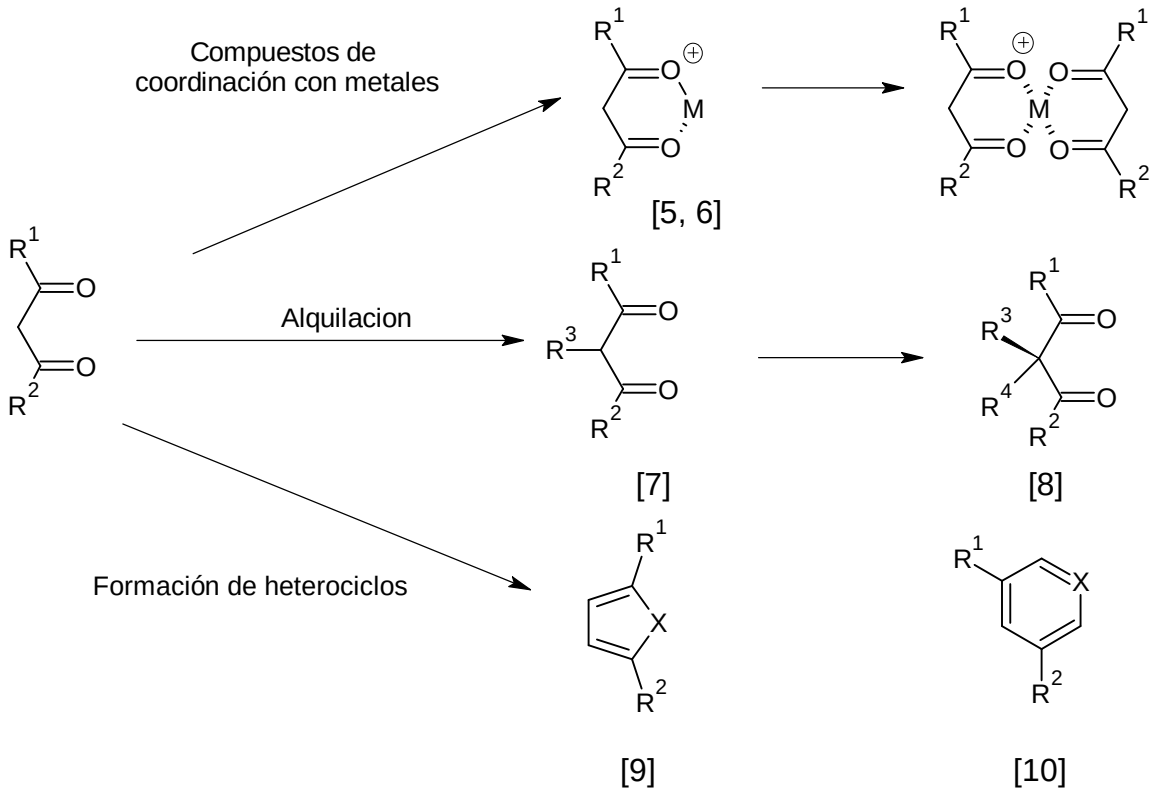


R^1 o R^2= H, Me, Et, -CH=CH_2, entre otros.

Medio básico

Esquema 3

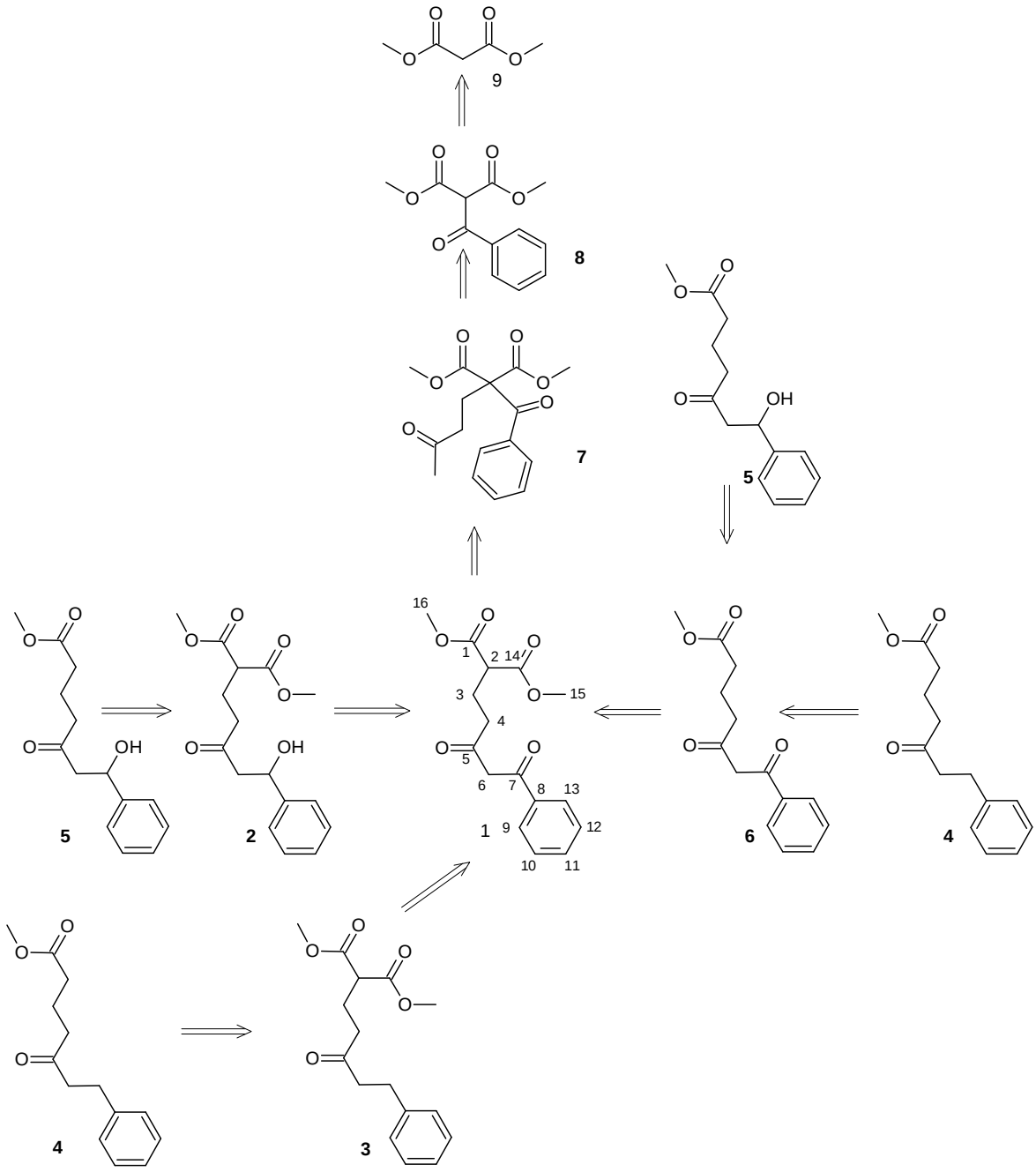
Lo anterior justifica la gran versatilidad de estos compuestos como uno de los intermediarios en síntesis orgánica más socorridos, al ser utilizado en la formación de compuestos de coordinación con metales, en alquilaciones en la formación de heterociclos (esquema 4).



R^1, R^2 o R^3 = H, Me, Et, -CH=CH_2, entre otros.

Esquema 4

Este trabajo se centro en la aplicación de una 1,3-dicetona, la cual nombramos como compuesto **1** se utilizó para la obtención de el 7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo (**4**) y el 7-fenil-7-hidroxi-5-oxoheptanoato de metilo (**5**) planteando una estrategia de retrosíntesis tal y como se muestra en el esquema 5. Dichos compuestos **4** y **5** son de interés como intermediarios en síntesis de nuevos compuestos con posible uso farmacéutico y como aditivos en la inhibición de la corrosión de equipos de acero



Esquema 5

En el esquema de retrosíntesis se plantea la retro-reducción del grupo carbonilo adyacente al grupo fenilo para generar los compuestos **2** y **3** los cuales al ser sometidos a una retro-descarbometoxilación conducirían a las moléculas objetivo **4** y **5**. Otra estrategia sería primero la retro-descarbometoxilación del compuesto **1**

y la posterior retro-reducción del grupo carbonilo adyacente al grupo fenilo y así generar **4** y **5**.

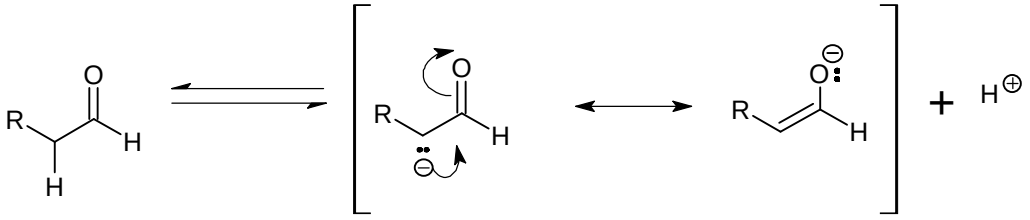
Obviamente, la síntesis de la 1,3-dicetona **1** ya es conocida y se prepara a partir de malonato de dimetilo **9** tal y como se muestra en el esquema anterior.[11,12]

Nuestro trabajo se centra en evaluar experimentalmente ambas estrategias y emitir un juicio para la preparación de **4** y **5**.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ENOLATOS Y ENOLES

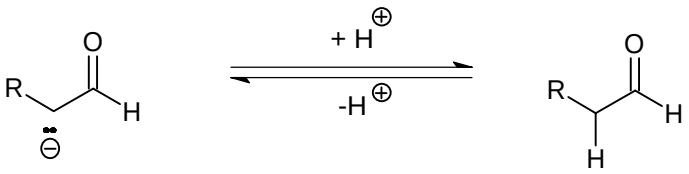
Debido a la presencia del grupo carbonilo, los átomos de hidrógeno (H) unidos al carbono alfa (α) de los compuestos carbonílicos muestran propiedades débilmente ácidas (pKa=19). La acidez de dichos hidrógenos es debida a la estabilización por resonancia del carbanión y el ion enolato que resulta de la ruptura heterolítica del enlace C—H en la posición alfa[13] (esquema 6).



R= H, Me, Et, entre otros.

Esquema 6

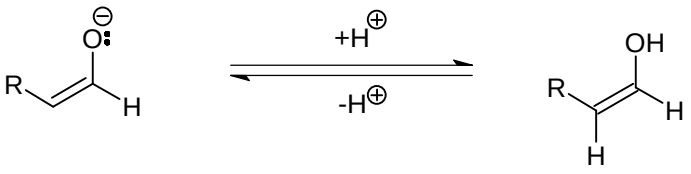
Si el protón se adiciona nuevamente al carbono α, se obtiene otra vez el compuesto carbonílico original en su forma ceto[13] (esquema 7).



R= H, Me, Et, entre otros.

Esquema 7

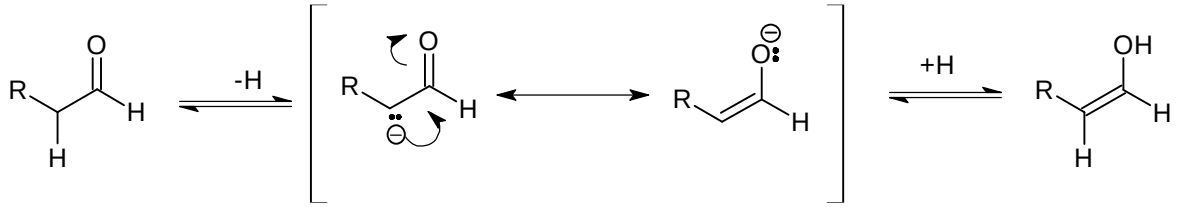
Sin embargo, si la adición del protón ocurre en el átomo de oxígeno (O) cargado negativamente en el enolato, se obtiene una forma estructural diferente a la forma ceto, llamada forma enólica o simplemente enol (esquema 8).



R= H, Me, Et, entre otros.

Esquema 8

Una de las consecuencias de la acidez de los hidrógenos alfa en los aldehídos y cetonas es la existencia de un equilibrio, en el que participan entidades químicas que difieren en sus estructuras[14] (tautómeros) (esquema 9).

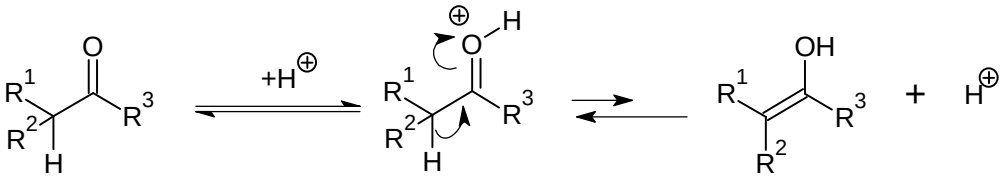


R=H, Me, Et, entre otros.

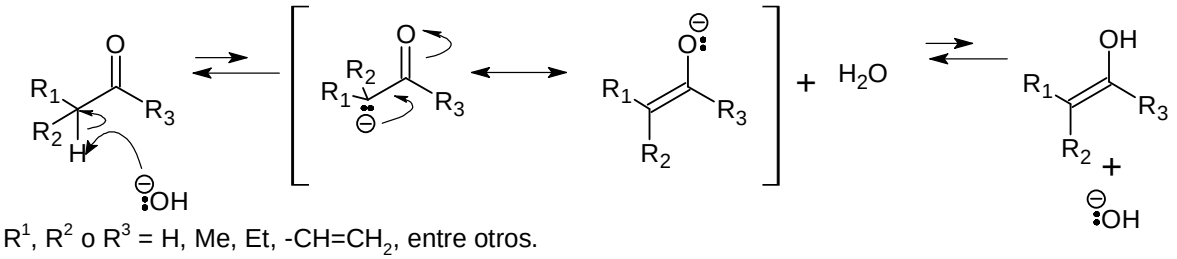
Esquema 9

Las estructuras químicas que participan en un equilibrio de tal naturaleza se dicen que son tautómeras y a la descripción del fenómeno que implica la interconversión espontánea de dos isómeros[14] se le llama tautomerismo y se puede llevar a cabo por catálisis acida (**a**), así como por catálisis básica (**b**) (esquema 10).

a) Catálisis ácida



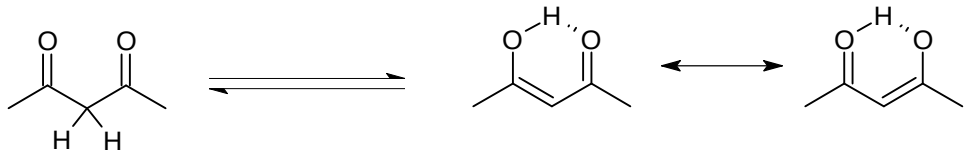
b) Catálisis básica



R^1, R^2 o R^3 = H, Me, Et, -CH=CH_2, entre otros.

Esquema 10

En ausencia de ácidos y bases, la posición del equilibrio tautomérico depende, de la temperatura, del disolvente y de la estabilidad relativa de las formas tautómeras en solución. Así, por ejemplo, experimentalmente se ha encontrado que para los aldehídos y cetonas relativamente sencillos, el equilibrio favorece la forma ceto. En compuestos dicarbonílicos en donde los grupos carbonilos se encuentran flanqueando a un grupo metileno, por ejemplo en una β-dicetona, la forma que predomina es la enólica. En la acetona, la forma enólica está presente en un 0.0000001%, mientras que la β-dicetona (acetilacetona) la forma enólica[15] está presente en un mayor porcentaje (esquema 11).

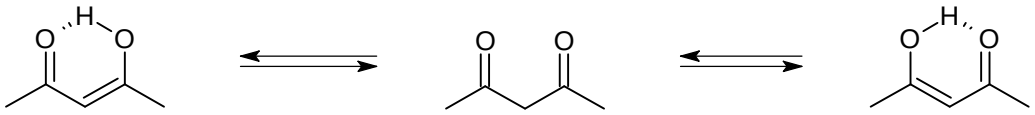


84% 16% (solución acuosa)

8% 92% (solución de hexano)

Esquema 11

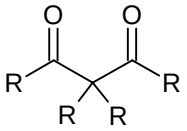
En las 1,3-dicetonas la forma enólica se encuentra más estabilizada debido a la presencia de un sistema conjugado entre el doble enlace carbono-carbono (C=C) y el doble enlace carbono-oxígeno (C=O) de uno de los grupos carbonilo y además, debido a la formación del puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo oxhidrilo del enol y el oxígeno del grupo[15] carbonílico, (esquema 12).



β-dicetona

Esquema 12

3.2 PREPARACIÓN DE 1,3-DICETONAS

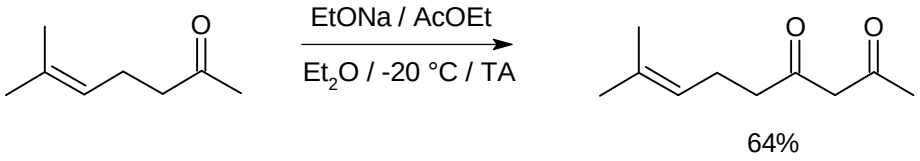


R= Me, Et, $-CH_2-CH=CH_2$, entre otros.

Los métodos más comunes para la preparación de las 1,3-dicetonas se basan en reacciones de acilación, de hidrólisis, de oxidación, reacciones de ciclo-adición y restructuración[16] (reordenamiento).

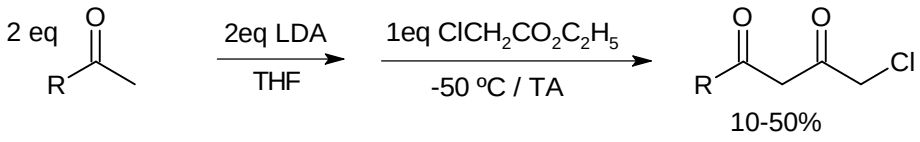
Preparación de 1,3-dicetonas alifáticas a través de la reacción de condensación de Claisen (Condensación intermolecular)

El método clásico de Claisen[16] consiste en la condensación de las cetonas con ésteres en presencia de sodio metálico (Na°), rara vez en la actualidad ya se utiliza. Las bases como el metóxido (MeONa) o etóxido de sodio (EtONa) y ter-butóxido de potasio (*t*-BtONa), también se utilizan principalmente para la acilación de metil cetonas aromáticas con ésteres simples, tales como oxalato de dietilo[17] ($C_2H_5C_2O_4C_2H_5$), etilacetato de etilo[18] ($C_2H_5OCOC_2H_5$), o trifluoroacetato de etilo[19,20] ($CF_3COOC_2H_5$). Un ejemplo es el producto de la condensación que se lleva a cabo en el grupo metilo menos impedido con un buen rendimiento (esquema 13).



Esquema 13

Las reacciones se realizan generalmente en dos pasos con desprotonación cinética selectiva por una base de amida altamente voluminosos del grupo metilo menos impedido de una metil cetona de alquilo en el primer paso, seguido por la condensación del enolato de litio resultante con un éster.[21] Sin embargo, al menos dos equivalentes de enolato de litio se deben aplicar, porque un equivalente se consume para la desprotonación de producto 1,3- dicarbonilo. Por lo tanto, un número de base altamente sensible para la 1,3-dicetonas se han obtenido por condensación selectiva de alquil cetonas de metilo con cloroacetato de etilo ($ClCH_2CO_2C_2H_5$) en presencia de diisopropilamiduro de litio (DAL o por sus siglas en ingles LDA), aunque con rendimientos moderados[21] (esquema 14).



R= Me, Et, n-C_3H_7, n-C_4H_9, n-C_5H_{11}, -CH=CHCH$_2$CH$_3$

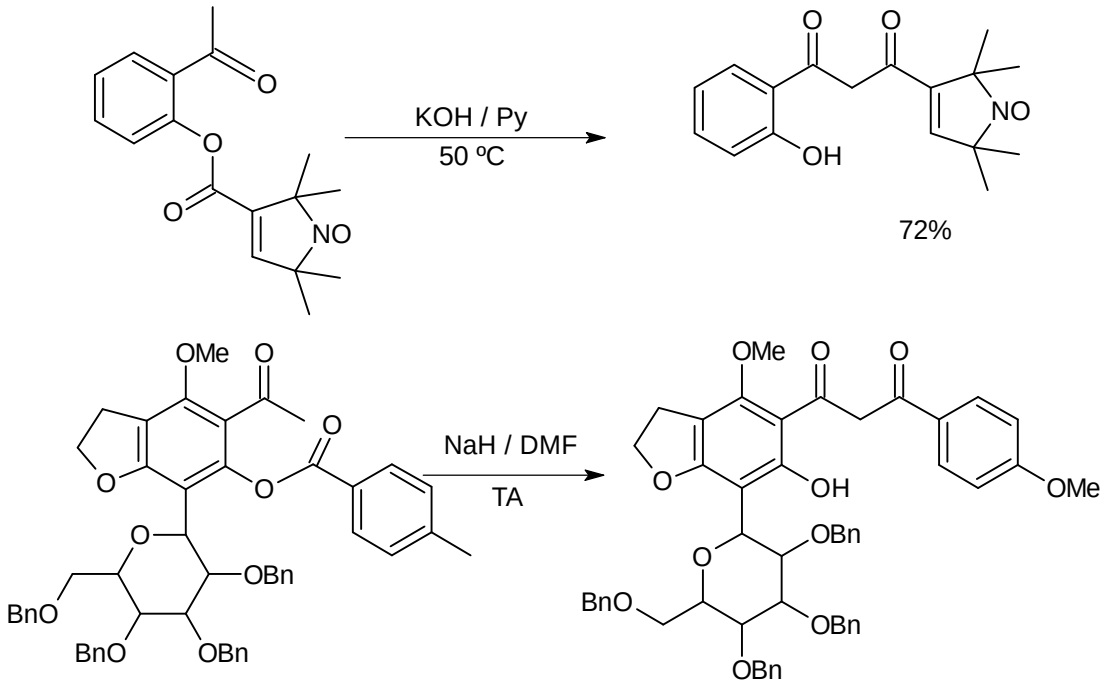
Esquema 14

Preparación de 1,3-dicetonas por reacciones de transposición o reordenamiento

La síntesis de 1,3-dicetonas a través de reordenamientos o transposición es de importancia creciente, tal como la transposición de Baker-Venkataraman.[22,23] La mayoría de los métodos para la síntesis de 1,3-dicetonas sobre la base de la transposición se han desarrollado durante las últimas décadas. Estos métodos pueden ser útiles para la preparación de 1,3-dicetonas que no están fácilmente disponibles, tales como bencil-sustituidos, cíclico, poli-cíclico y 1,3-dioxo-derivados.

La **transposición Baker-Venkataraman**[22-24] representa una ruta a aril-1,3-dicetonas[25] orto-hidroxi-sustituidas,[26] que son valiosas como los precursores de la

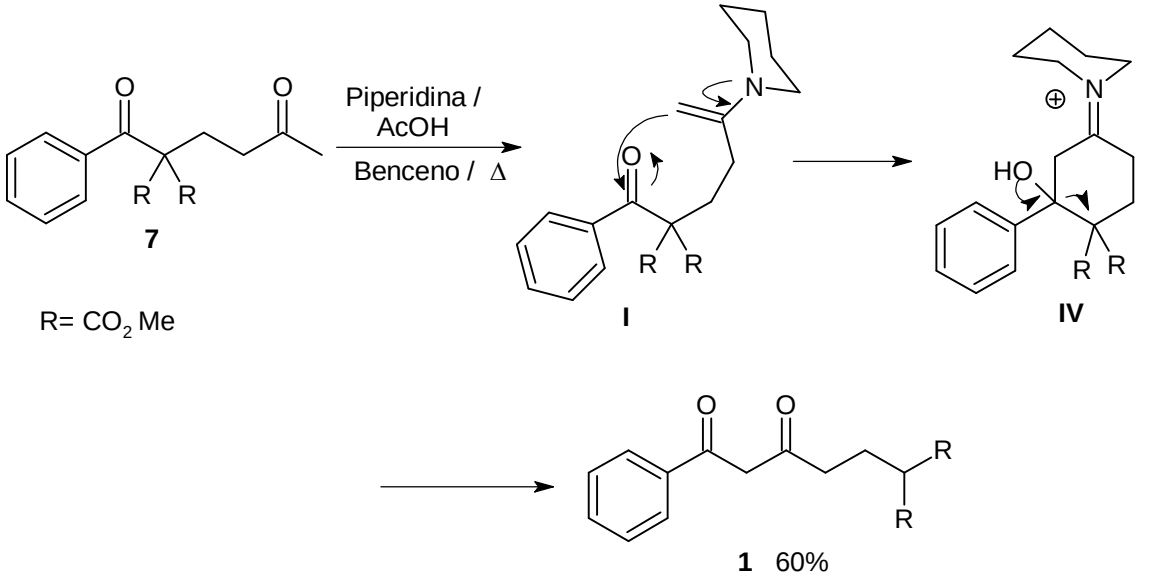
síntesis de compuestos de origen natural y biológicamente activas como las flavonas y las cromonas.[25-32] El mecanismo de este reordenamiento molecular o transposición incluye una catálisis básica, con una condensación intramolecular tipo Claisen. El tradicional sistema de piridina-hidróxido de potasio (Py-KOH) a 50-80°C es de uso común, ofreciendo resultados muy satisfactorios en la mayoría de los casos.[25,27-30] La aplicación de polvo hidróxido de potasio (KOH) en dimetilsulfoxido (DMSO),[31] hidruros de sodio (NaH),[26,32] o de litio (LiH)[33] en dimetilformamida (DMF) permite que la transposición se produzca a temperatura ambiente, mientras que el *ter*-butóxido de potasio[34] en tetrahidrofurano (THF) da resultados satisfactorios incluso a temperaturas de 0°C (esquema 15).



Esquema 15

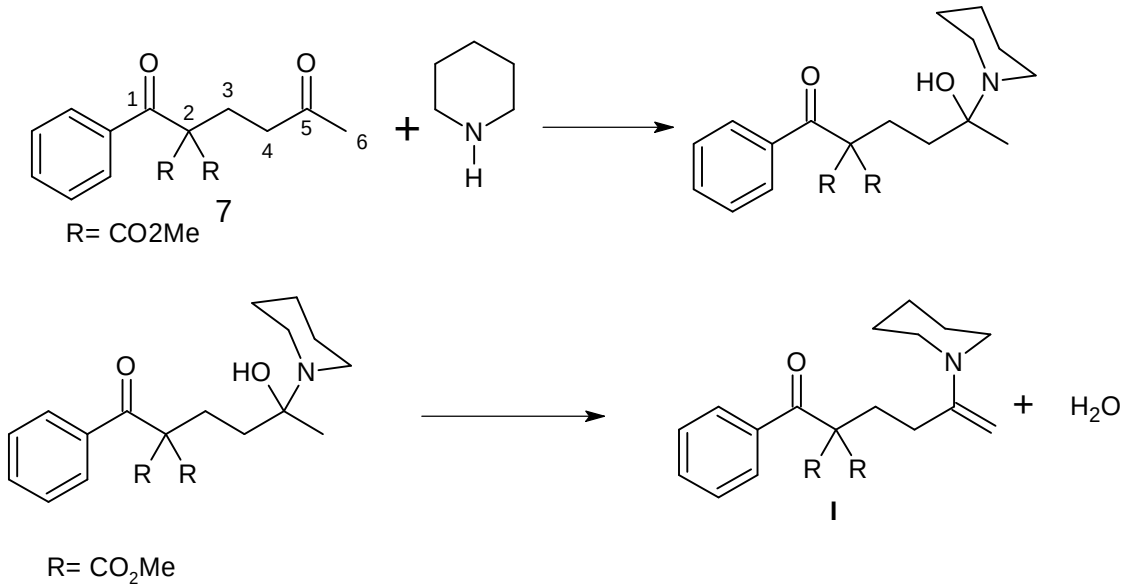
Transposición 1,5- a 1,3-dicetona

Las 1,5-dicetonas (**7**), son disponibles a partir de una acilación de malonato como aceptor de Michael. Se transforma de la 1,5 a la 1,3-dicetona por transposición con un catalizador (acetato de piperidinio).[11,12] Los productos intermedios de reacción se dan en una condensación intramolecular a través de la enaminona (**I**) seguida de una reacción retro aldol en el anillo intermediario cíclico (**IV**) a 1,3-dicetona (**1**) después de la hidrólisis de la función iminio (esquema 16).



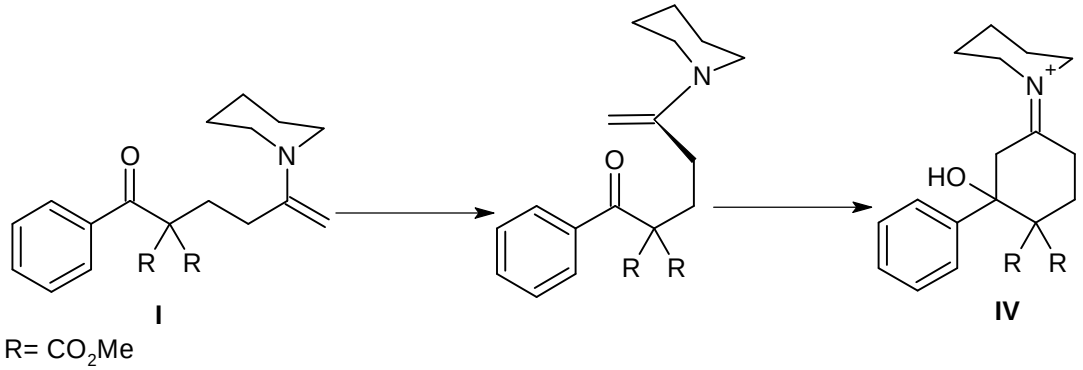
Esquema 16

El mecanismo de reacción de la transposición 1,5- a la 1,3-dicetona puede explicarse considerando a la 1-fenil-2,2-dimetoxicarbonil-1,5-hexanodiona (**7**), esta recibe el ataque nucleofílico de la amina secundaria hacia el carbono del carbonilo de la posición cinco, seguida de la deshidratación, para formar la enamina correspondiente (**I**) (esquema 17).



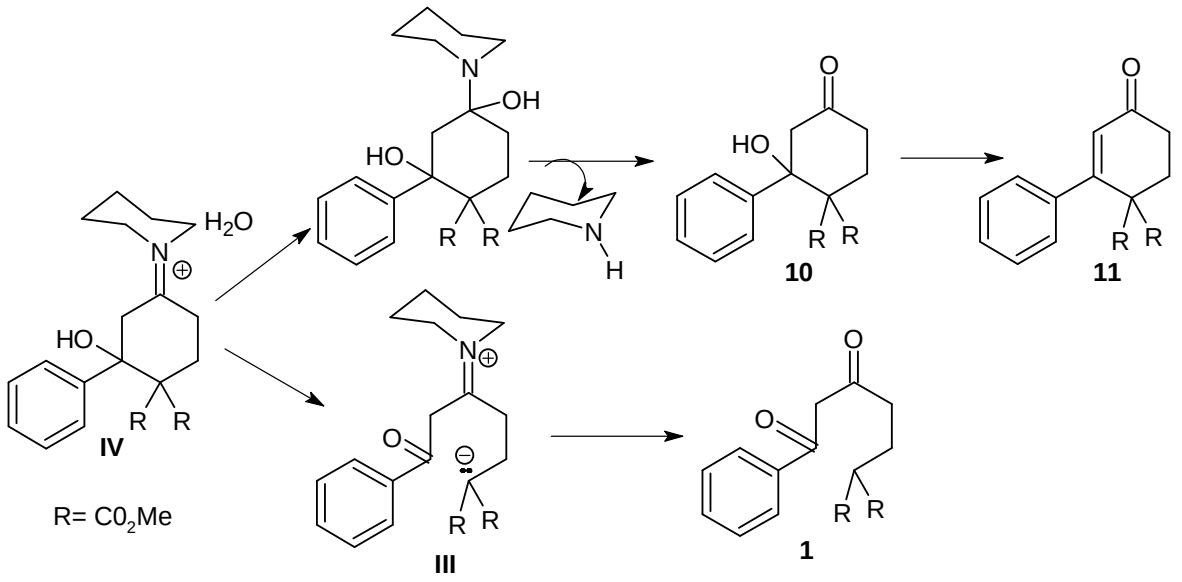
Esquema 17

La naturaleza nucleofílica de la enamina lleva al ataque de la misma al carbono del carbonilo uno para generar al intermediario cíclico **IV** (esquema 18).



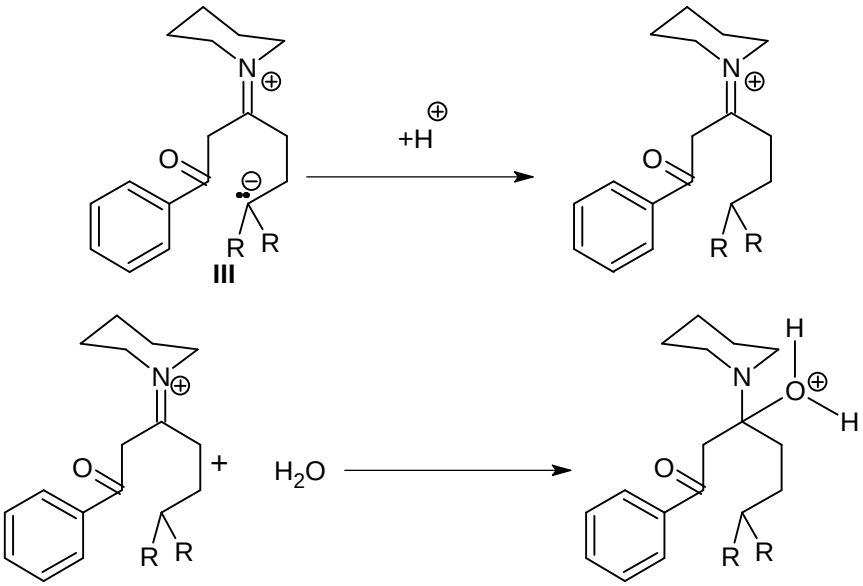
Esquema 18

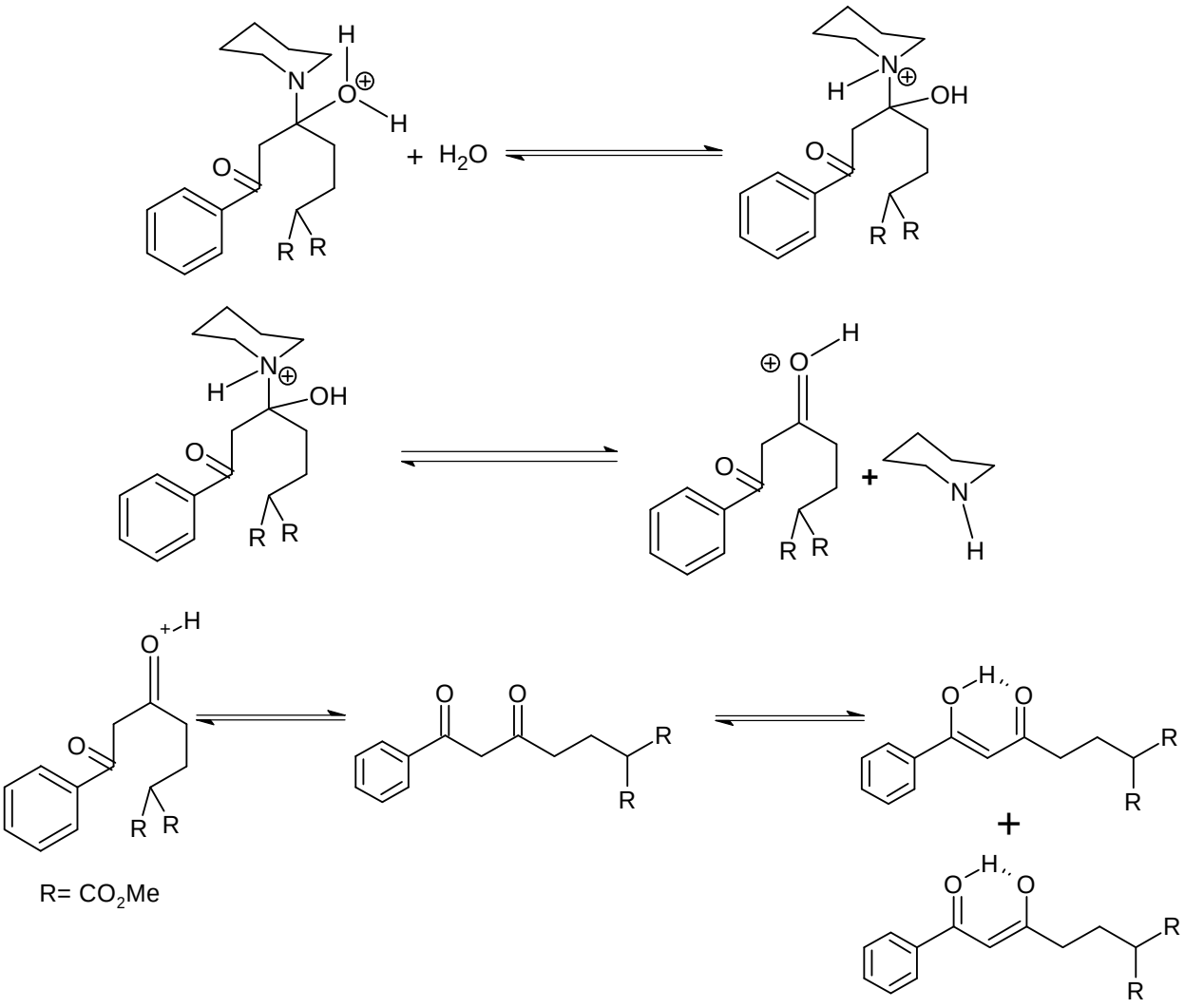
El intermediario cíclico **IV** puede generar el aldol correspondiente, previa hidrólisis del catión iminio, con la posterior deshidratación del aldol **10** a la ciclohexenona correspondiente (**11**); o sufrir la ruptura en el enlace O-C(Ph)—C(RR)- para llevar al precursor **III** a la dicetona **1** (esquema 19).



Esquema 19

El precursor de la dicetona se protona y sufre hidrólisis del catión iminio a la dicetona o su tautómero enol-ceto, de acuerdo con los pasos expuestos (esquema 20).





Esquema 20

3.3 REDUCCION DE GRUPO CARBONILO DE 1,3-DICETONAS

La reducción de grupos carbonilos se puede llevar a cabo mediante varios sistemas que pueden resumirse en la tabla 1.

Tabla 1.

NOMBRE	FORMULA
Hidrógeno	H_2
Paladio sobre carbono	Pd/C
Sodio (o Litio) en amoniaco liquido	Na o Li / NH_3 (l)
Hidruro de litio y aluminio	$LiAlH_4$
Diborano	B_2H_6 ó BH_3 en THF
Borohidruro de sodio	$NaBH_4$
Cianoborohidruro de sodio	$NaBH_3CN$
Reactivo de Clemmensen	Zn(Hg) / HCl
Reactivo de Wolff-Kishner	N_2H_4 / KOH

En el caso de considerar reducciones por hidrogenación catalítica se pueden considerar varios sistemas tal y como se describen en la tabla 2.

Tabla 2.Condiciones de una hidrogenación catalítica.

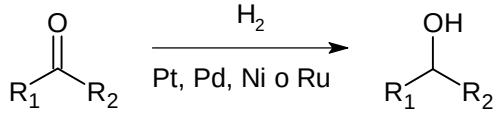
Baja presión	1-4 ATM
Baja temperatura	0-100ºC
Metales nobles	Pt, Pd, Rh
Disolventes	EtOH, AcOEt, H_2O, AcOH
Soportes	C, Al_2O_3, $CaCO_3$, $BaSO_4$
Níquel Raney	$Na[NiAl(OH_6)]$

Una reacción de hidrogenación es aquella en la que uno o más hidrógenos (H) se adicionan a un substrato insaturado. En general estas reacciones se realizan con hidrógeno molecular (H_2) pero resulta posible, también, utilizar hidrógeno procedente de otras moléculas que pueden actuar como una fuente alternativa.[36]

Los usos tecnológicos del Hidrogeno a mayor escala son la hidrogenación y la hidrogenolisis, reacciones asociadas tanto a las grandes como a las pequeñas industrias químicas. La hidrogenación es la adición del H_2 a compuestos orgánicos insaturados, como alquenos para dar alcanos, o cetonas para dar alcoholes secundarios. La hidrogenolisis es la ruptura del enlace C—X (X = O, S, N) mediante H_2 para dar dos enlaces C-H y H-X. Las aplicaciones a gran escala de la hidrogenolisis están relacionadas con la mejora de combustibles fósiles. [36]

Tanto la hidrogenación como la hidrogenolisis necesitan catalizadores metálicos como, platino (Pt), paladio (Pd), níquel (Ni), radio (Rh), iridio (Ir) y rutenio (Ru) puesto que sin su presencia, el hidrogeno no consigue reaccionar con ningún compuesto orgánico a velocidades apreciables.[36]

La reacción típica de hidrogenación de una cetona es la siguiente (esquema 21)



R_1 o R_2= alquilo, arilo.

Esquema 21

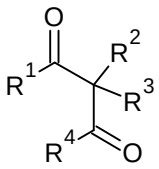
Las reacciones catalíticas se pueden dividir en dos tipos principalmente heterogénea y homogénea. En una reacción heterogénea implica el uso de un catalizador en una fase diferente de los reactivos. Ejemplos típicos implican un

catalizador sólido con los reactivos, ya sea líquidos o gases. En una reacción homogénea tiene el catalizador la misma fase que los reactivos. Normalmente todo va a presentarse en forma de gas o contenidos en una sola fase líquida.[36]

La hidrogenolisis catalítica es una reacción de competencia de dos cursos (tipo SN_1 y la reacción de tipo SN_2), y la estereoselectividad refleja la diferencia de los niveles de energía libre de los estados de transición correspondientes depende de factores estereoelectrónicos, la afinidad de los sustituyentes para el metal catalizador, obstaculización del catalizador y efectos electrónicos de los sustituyentes.[37]

La reacción también puede aplicarse a otras 1,3-dicetonas. Por lo tanto, el procedimiento se refiere a la síntesis de una mono-cetona que comprende la etapa de hidrogenación de una 1,3-dicetona con hidrógeno en presencia de un catalizador bifuncional. Si las 1,3-dicetonas son líquidas a temperatura ambiente (20-25°C) y a presión atmosférica, la reacción de hidrogenación puede llevarse a cabo sin disolvente. Pero es preferible, que la reacción de hidrogenación se lleve a cabo en un disolvente polar.[38]

Las 1,3-dicetonas, sin embargo, no contienen ningún doble enlace C—C o triples enlaces C—C, ya que estos también pueden ser reducidos en las condiciones de reacción.



R^1 y R^4= Alquilo, arilo, alquilarilo.

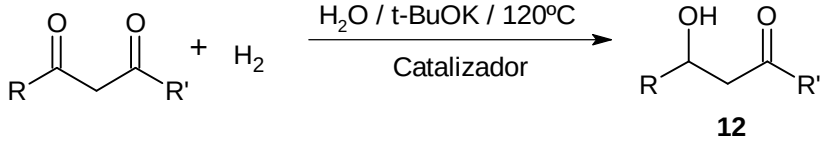
R^2 y R^3= Hidrógeno.

El catalizador bifuncional se caracteriza por tener un grupo ácido y un agente de hidrogenación, es decir, que tiene una funcionalidad ácido y una funcionalidad de hidrogenación.[38]

Entre los disolventes polares que llevan a cabo la reacción son, sin limitación, el agua, alcoholes, éteres (cadena cíclica y abierta) y ésteres de alquilo de ácidos orgánicos. Mezclas de estos disolventes también pueden ser utilizados.[38]

La participación del $Ru(Ph)_2Cl_2$ como catalizador en una reacción homogénea hidrogena al sustrato casi totalmente en 8 h mientras que en el caso de la reacción heterogénea toma 10 h para completar la reacción. Sin embargo, se observa ligeramente que la quimioselectividad es superior en la formación de cetol con catálisis heterogénea (99%), en comparación con la catálisis homogénea[39] (96%).

La selectividad de cetol (**12**) se observó bastante alta (98-99%) en todos los casos (tabla 3). La dicetona primero es hidrogenada al correspondiente cetol, por la propiedad de absorción más débil del cetol con el metal, en comparación con la dicetona. Es muy probable que la dicetona, no facilite la doble hidrogenación, donde el agua se utiliza como medio de reacción, evitando así la hidrogenación posterior de cetol a diol[39] (esquema 22).



R= CH_3, C_2H_2,Ph

R'= CH_3, C_2H_2

Esquema 22

Tabla 3. Comparación de la formación del cetol con catálisis homogénea y heterogénea.

Catalizador	Sustrato	Selectividad del Cetol[a]	RSF (h^{-1})[b]
Homogéneo	R and R^1=CH_3, n=1	96	240
Ru-Ph_2-Cl_2	R=C_3H_7, R^1=CH_3, n=1	96	219
8 h	R=Ph, R^1=CH_3, n=0	95	197
	R=Ph, R^1=CH_3, n=1	93	197
	1,3-ciclopentanodiona	95	163
Heterogéneo	R and R^1=CH_3, n=1	99	186
Ru- Ph_2-NH-MCM-41	R=C_3H_7, R^1=CH_3, n=1	98	133
10 h	R=Ph, R^1=CH_3, n=0	98	105
	R=Ph, R^1=CH_3, n=1	98	105
	1,3-ciclopentanodiona	98	143

[a] **El producto restante es diol.**

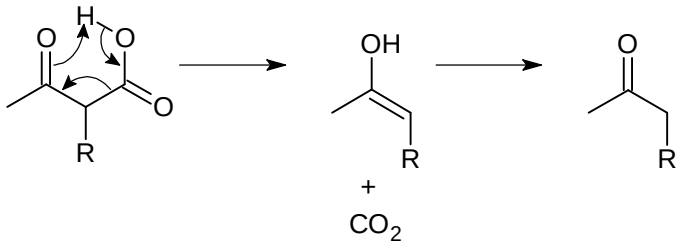
[b] **RSF=mol del producto formado/mol de Ru por hora**

RSF = Rotación Sobre Frecuencia.

3.4 DESCARBOMETOXILACIÓN DE KRAPCHO

Para comprender la reacción de la descarbometoxilación es pertinente revisar primero la descarboxilación es una reacción química en la cual un grupo carboxilo es eliminado de un compuesto en forma de dióxido de carbono (CO_2).

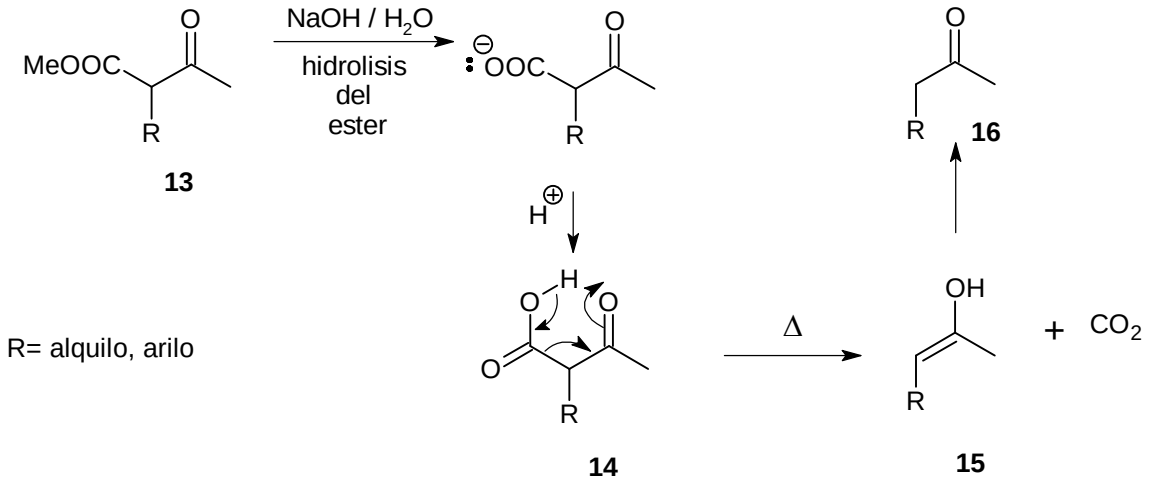
En química orgánica el interés sintético de esta reacción es suprimir el grupo carboxilo (–COOH) del producto, tras haber sido útil en un intermediario de la síntesis. Esto puede ser más o menos fácil, con baja o altas temperaturas para lograrlo, en función del grupo R unido al carboxilo. En el caso de *β*-cetoácidos se consigue relativamente fácil a través de un estado de transición cíclico (esquema 23).



Esquema 23

En la síntesis malónica los aniones son doblemente estabilizados, ya que es común para llevar a cabo una alquilación entre dos grupos carbonilos, sólo para quitar uno de ellos en una etapa posterior. Esto es posible por el hecho de que el ácido carboxílico tenga un grupo β-carbonilo para la descarboxilacion (pérdida de dióxido de carbono) con calentamiento. Los ésteres del malonato producen una simple carboxilación la cual sólo puede ocurrir con un segundo grupo β-carbonilo. El éster **13**, es primero hidrolizado con catálisis básica (ambos grupos éster se hidrolizan, pero sólo uno puede perderse por descarboxilación). La acidulación y el calentamiento deben conducir a la descarboxilación a través de un compuesto cíclico de seis miembros **14**, en el que se transfiere el protón del ácido al grupo carbonilo, liberando una molécula de dióxido de carbono[40] formando el compuesto

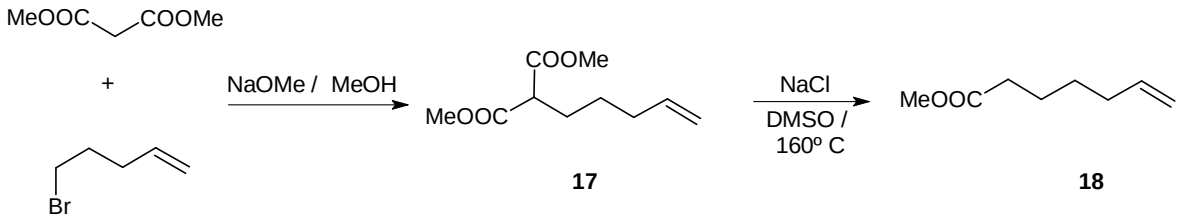
15. El producto inicial es la formación de un enol de un compuesto carbonílico que rápidamente tautomeriza a la cetona más estable **16** a partir de un solo grupo carbonilo. Usando esta técnica con β-ceto-ésteres se obtienen cetonas[40] (esquema 24).



Esquema 24

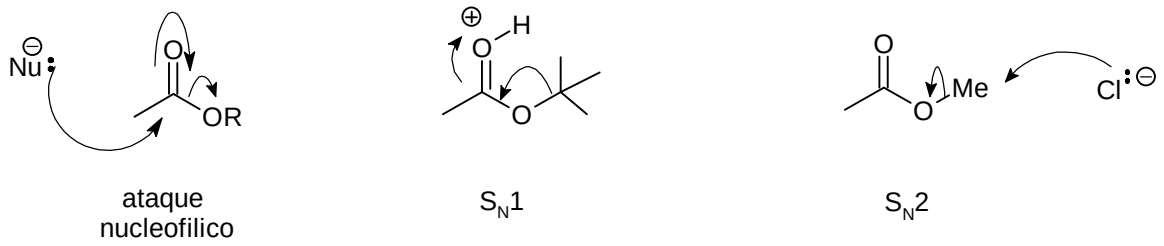
Descarbometoxilación de Krapcho

Es la eliminación de un grupo éster sin tener que hidrolizar al otro. El éster malonico se calienta, en un disolvente aprótico polar por lo general es el dimetilsulfoxido (DMSO) en presencia de cloruro de sodio y un poco de agua. No se requieren ácidos o bases, aparte de alta temperatura, las condiciones son bastante suaves, los ésteres son mucho más fáciles de trabajar que los ácidos carboxílicos; el siguiente esquema muestra una alquilación del dimetilmalonato **17** (tomando en cuenta que se utiliza MeONa con el éster de dimetilo) y la eliminación de uno de los esteres metílicos[40] **18** (esquema 25).



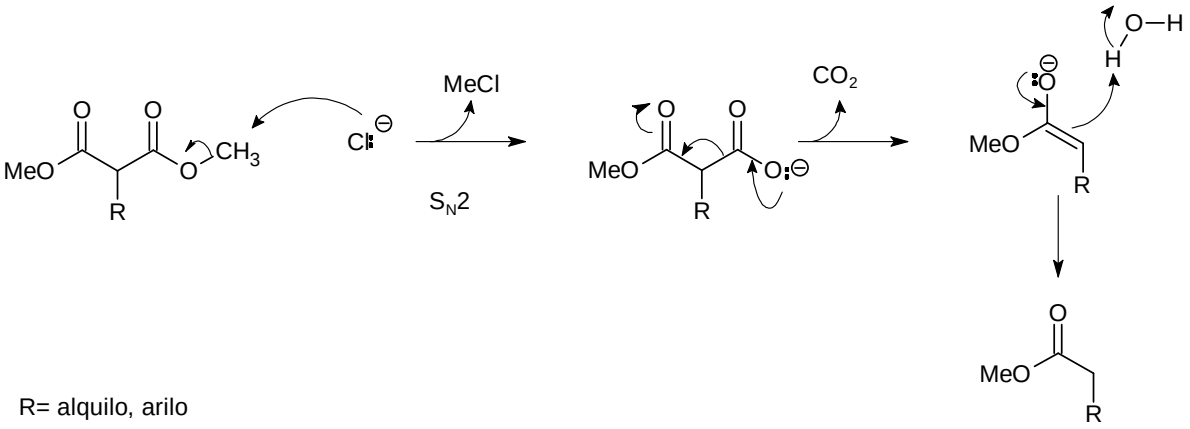
Esquema 25

El mecanismo es poco común de las reacciones de los esteres. Como es la ruptura de esteres *ter*-butilo en una solución de ácido a través de un mecanismo S_N1. En la reacción que estamos considerando ahora, se rompe el mismo enlace (O-alquilo), por supuesto, que no a través de un mecanismo S_N1 debido a que el grupo alquilo es un metilo. En cambio, la reacción es una sustitución[40] S_N2 de carboxilato por cloruro (Cl^-) (esquema 26).



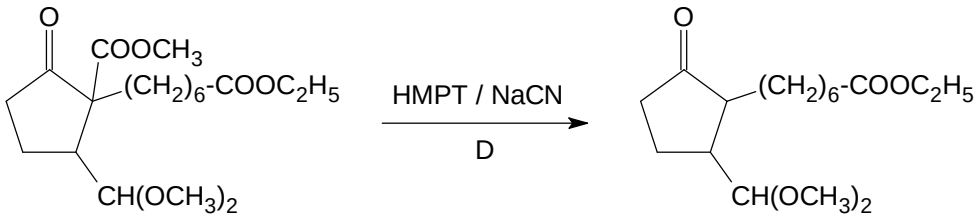
Esquema 26

El cloruro es un nucleófilo pobre, pero es más reactivo en DMSO el cual no puede ser solvatado. Y tan pronto como el carboxilato es sustituido, la alta temperatura estimula la descarboxilación de forma irreversible, y el otro producto que se forma es el cloruro de metilo, que se pierde en forma de gas. El hecho de la descarboxilación, es la eliminación de un grupo metoxicarbonil (CO_2Me), no de CO_2 se conoce como la descarbometoxilación Krapcho. Debido al paso S_N2, que funciona mejor con malonato de esteres metílicos[40] (esquema 27).



Esquema 27

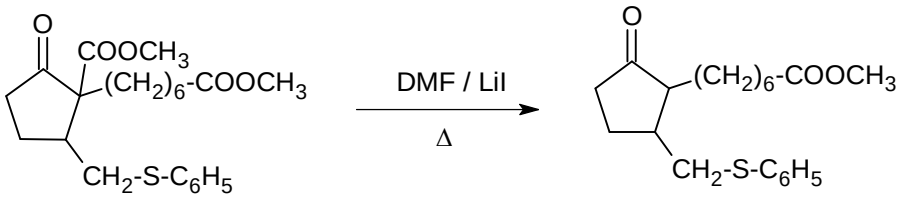
Como ejemplos típicos, la descarboximetoxilación del **19** se lleva a cabo con cianuro de sodio (NaCN) en Hexametilfosforamida (con siglas en ingles HMPT) (70ºC, 1 h, Ar) para producir **20**. Este ceto-éster es el producto termodinámicamente más estable y puede ser el resultado del equilibrio en estas condiciones[41] (esquema 28).



19 **20** 90%

Esquema 28

Otra reacción de descarboximetoxilación en el β-ceto-ester **21** se realiza con las siguientes condiciones, calentando a reflujo con DMF en presencia de yoduro de litio (LiI)[42] para producir **22** (esquema 29).



21 **22** 70%

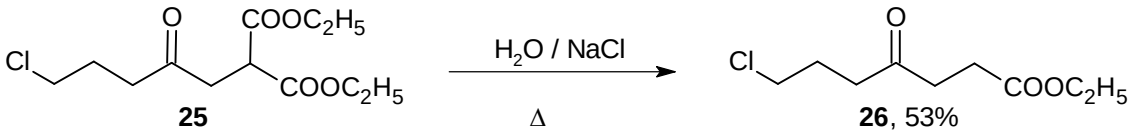
Esquema 29

La reacción de bis-descarboxietoxilación de **23** se realiza con cloruro de sodio (NaCl) y DMSO como disolvente a una temperatura de 165 a 170 ºC durante un tiempo de 4 h y el rendimiento de la metilcetona **24** es moderado[43] (esquema 30).

23 **24** 50%

Esquema 30

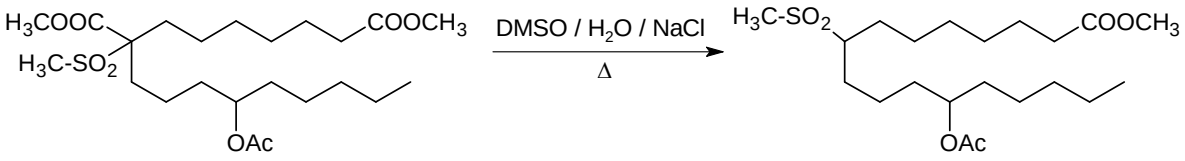
Al tratar **25** en la reacción que se lleva acabó por medio de calentamiento, durante 3 h a reflujo, con una solución acuosa saturada de NaCl, se produce **26**, este producto se obtiene como una mono-descarboxietoxilación[44] (esquema 31).



25 **26**, 53%

Esquema 31

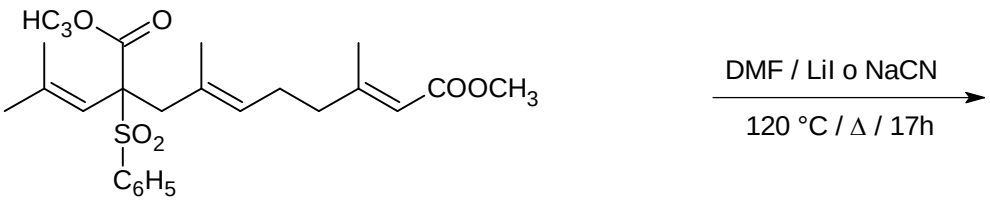
Al realizar una descarboximetoxilación en **27**, en la posición α–alquilo de la sulfona con la ayuda de NaCl en DMSO con calentamiento a 195 ºC durante 5 h, proporciona un buen rendimiento[45] del compuesto **28** (esquema 32).



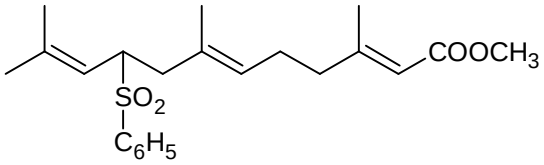
27 **28** 95%

Esquema 32

La reacción del éster en el α-fenilsulfonilo de **29**, con ayuda de LiI o el cianuro de sodio NaCN en DMF, con calentamiento a 120 ºC por 17 h, proporciona un buen rendimiento[46] de **30** con un 59% (esquema 33).



29

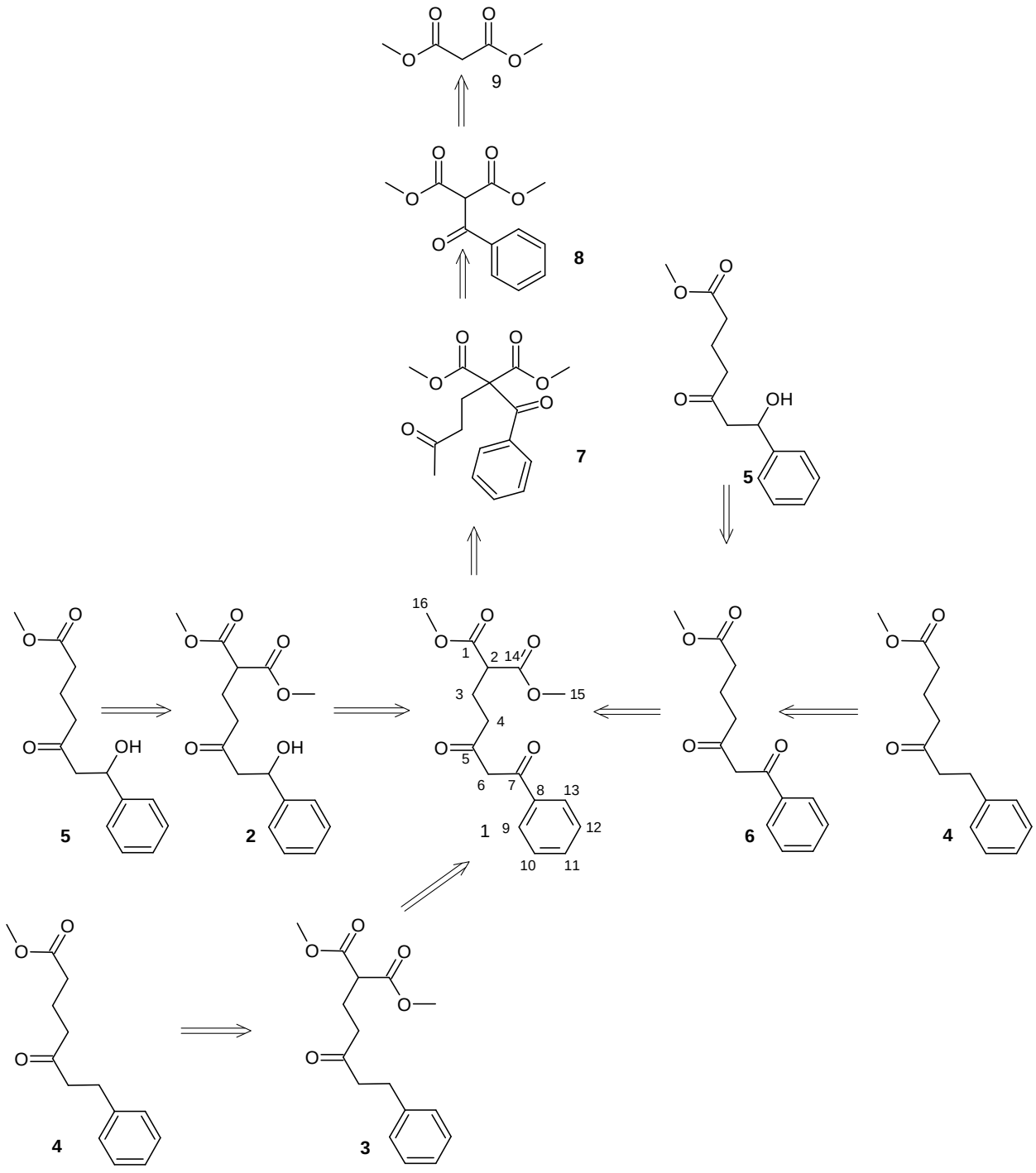


30

Esquema 33

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el interés de mejorar las condiciones para la reacción del reordenamiento molecular o transposición de la 1,5 a 1,3-dicetona y sus implicaciones en la mejora del rendimiento y selectividad. Asimismo se propone someter el 7-fenil-2-metoxicarboxil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (**1**) a un estudio de hidrogenación catalítica con H_2, Pd/C al 10% y a una descarbometoxilación de Krapcho. Considerando el esquema 5 de retrosíntesis planteado para la preparación de los compuestos **4** y **5** nuestro problema se centra en plantear los protocolos experimentales para efectuar esta estrategia, de esta manera se obtendrán intermediarios útiles y de interés sintético.



Esquema 5

5. HIPÓTESIS

Es factible la optimización de la síntesis del compuesto 7-fenil-2-metoxicarbonil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (**1**). Así como también la hidrogenación catalítica del compuesto obtenido en un disolvente polar y con el auxilio de un catalizador heterogéneo de Pd/C al 5% a 1 atmósfera de presión y a temperatura ambiente, para obtener los compuestos 2 y 3 los cuales se espera tengan buenos rendimientos y selectividad. A estos compuestos también es factible someterlos a una descarbometoxilación de Krapcho para obtener 4 y 5

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la preparación de la 1,3-dicetona **1**, así como el efecto de la hidrogenación catalítica en Pd/C y el efecto de la descarbometoxilación de Krapcho con el uso de un disolvente polar para preparar el 7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo **4** y el 7-fenil-7-hidroxi-5-oxoheptanoato de metilo **5**.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Efectuar la síntesis de la 1,5-dicetona **7** por medio de una adición de Michael.

- Mejorar y efectuar el reordenamiento molecular o transposición de la 1,5-dicetona a la 1,3-dicetona con el auxilio de la enamina formada con la piperidina en catálisis ácida.

- Efectuar el estudio de la hidrogenación catalítica con H_2, Pd/C de la 1,3-dicetona **1**.

- Efectuar el estudio de la descarbometoxilación de Krapcho en la 1,3-dicetona **1**.

- Efectuar el estudio de la hidrogenación catalítica con H_2, Pd/C al producto de descarbometoxilación **2** y **3**.

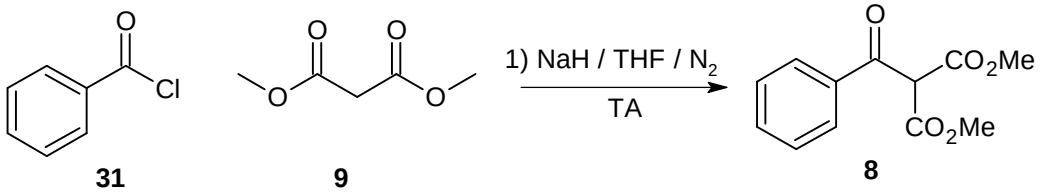
- Caracterizar los productos de cada reacción mediante las técnicas espectroscópicas comunes como el IR, RMN de ^{1}H y de ^{13}C.

7. METODOLOGIA

La parte experimental consiste en:

a) Síntesis de la 1-fenil-2,2-dimetoxicarbonil-1,5-hexanodiona (**7**) mediante dos etapas:

Etapa 1: Preparación del acilmalonato **8** (benzoil propanodiato de dimetilo) (esquema 34).

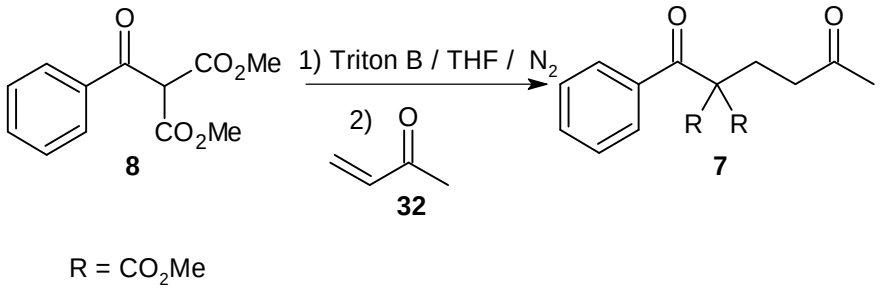


31 **9** **8**

Esquema 34

Se prepara una suspensión con hidruro de sodio (NaH) en tetrahidrofurano (THF) anhidro a la que se adiciona una disolución en THF de malonato de dimetilo (propanodiato de dimetilo) (**9**) gota a gota manteniendo una corriente de nitrógeno ya que se está generando hidrógeno. Después se adiciona una disolución en THF de cloruro de benzoílo (**31**) con una agitación constante, con atmósfera de nitrógeno (N_2) a temperatura ambiente. Después de 3 h de reacción, se efectúa la neutralización de la mezcla de reacción con acido clorhídrico (HCl) al 15 % hasta pH=2 y se somete a extracción con cloruro de metileno (MeCl) (3X10 mL). El extracto orgánico se lava con agua y solución de bicarbonato acuoso, y se seca con sulfato de sodio anhidro ($NaSO_4$). Se elimina el disolvente en evaporador rotatorio. El producto crudo se somete a identificar en cromatografía de capa fina (CCF), caracterizándolo por infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de protón (RMN de ^1H) y así se pasa a la etapa 2.

Etapa 2. Preparación de la 1,5-dicetona **7** (7-fenil-2,2-dimetoxicarbonil-5,7-hexanodiona) (esquema 35)

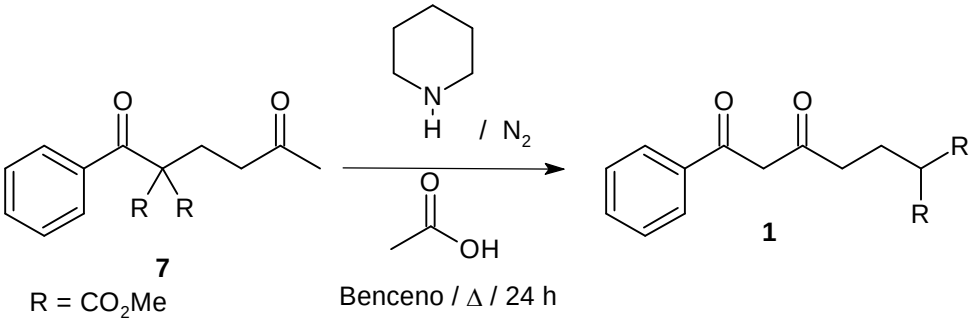


Esquema 35

El producto **8** de la etapa 1, se disuelve en THF anhidro y se hace reaccionar con Tritón B, con una agitación constante, después se adiciona metil vinil cetona **32** en presencia de atmosfera de nitrógeno (reacción de adición de Michael) (esquema 17). Después de 12 h de reacción, se efectúa la neutralización de la mezcla de reacción con HCl al 15 % hasta pH= 2 y se somete a extracción con MeCl (3X10 mL). El extracto orgánico se lava con agua, solución de bicarbonato acuoso, y se seca con $NaSO_4$ anhidro. Se evapora el disolvente a sequedad en evaporador rotatorio. El producto crudo se somete a purificación mediante recristalización con etanol-agua. Se somete a la identificación con CCF y a la caracterización por, IR y RMN de ^{1}H y ^{13}C, se pasa a la etapa 3.

(b) Experimento de la reacción de transposición 1,3- a 1,5-dicetona utilizando piperidina (esquema 36).

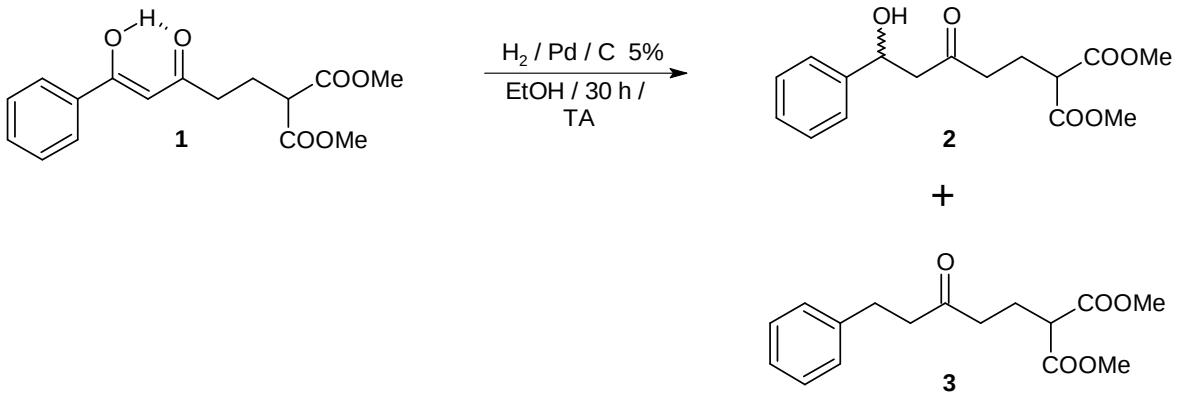
Etapa 3. Preparación de la 7-fenil-2-metoxicarbonil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (**1**).



Esquema 36

El producto **7** de la etapa 2 se disuelve en benceno anhidro (C_6H_6) y se adiciona ácido acético glacial (AcOH) y la amina secundaria cíclica piperidina y se somete a reflujo, bajo una atmósfera inerte de N_2 durante 18-24 h (esquemas 25,26, 27). Se efectúa el seguimiento del avance de la reacción por CCF, en la que se observa la 1,5 dicetona (materia prima), la 1,3-dicetona (producto **1**). Al finalizar la reacción, se elimina el disolvente y al residuo se somete a separación por cromatografía de columna (CC) y cuantificar el producto. Se somete a caracterización por IR, RMN de ^{1}H y ^{13}C.

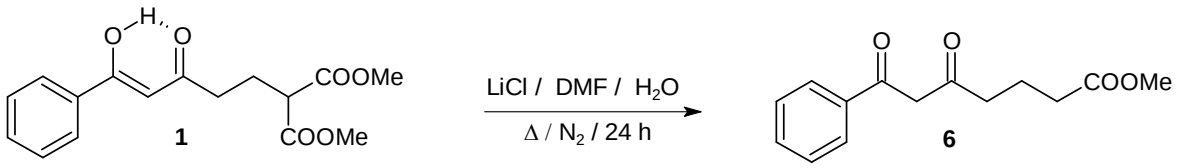
(c) Hidrogenación catalítica de la 1,3-dicetona (esquema 37).



Esquema 37

Una mezcla de la 1,3-dicetona **1** (0.326 mmol) y una cantidad equivalente al 5% en peso del sustrato de Pd-C al 10% en 5 mL de etanol (EtOH) (previamente purgado con N_2) se agita bajo atmósfera de H_2 a T.A por 32 h. Después de remover el catalizador por filtración de la mezcla a través de celita, el disolvente del filtrado se elimina con evaporador rotatorio. Se somete a caracterización por IR, RMN de ^{1}H y ^{13}C. Se obtienen 2 productos (cetol **2** y cetona **3**) detectados por CCF.

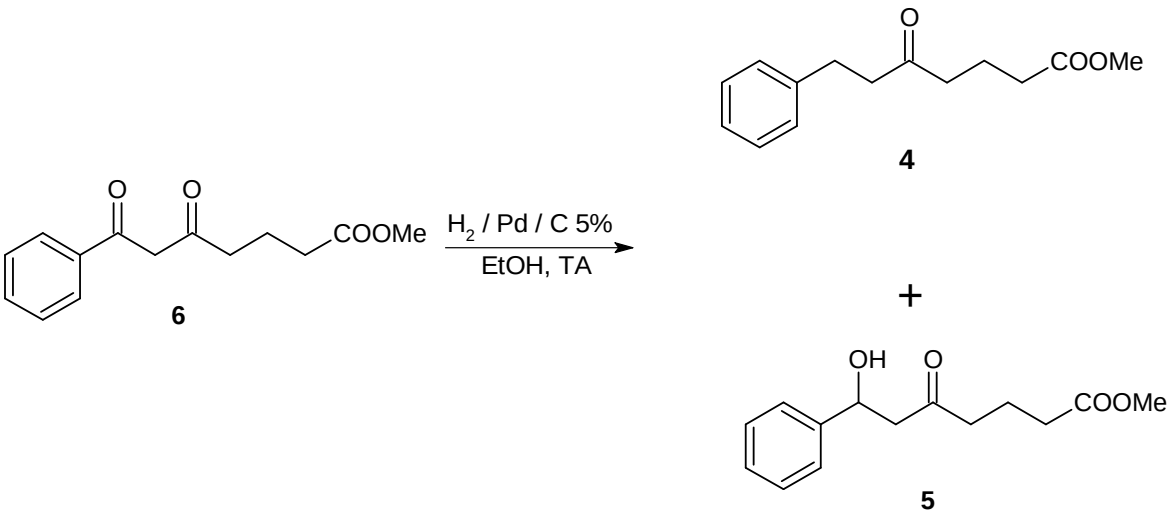
(d) Descarbometoxilación de Krapcho de la 1,3-dicetona (esquema 38).



Esquema 38

A una solución de la 1,3-dicetona **1** (0.345 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agrega cloruro de litio (LiCl) (0.517 mmol, 1.5 eq) y agua (0.863 mmol, 2.5 eq). La mezcla se somete a reflujo y bajo atmósfera de N_2 por 24 h (T= 145 ºC). Posteriormente el disolvente se elimina por evaporación con presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 10 mL de diclorometano ($MeCl_2$). Esta solución se lavó con agua (3x10 mL) y solución de salmuera (2x10 mL), la fase orgánica se seca y se evapora. El residuo crudo aceitoso se aplicó a una placa preparativa de silica gel (0.25 mm) y se eluyó con hexano/ acetato de etilo 70:30.

Posteriormente al producto **6** se le realiza una hidrogenación catalítica bajo las mismas condiciones del compuesto **1**, para obtener los productos 7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo **4** y el 7-fenil-7-hidroxi-5-oxoheptanoato de metilo **5** (esquema 39). Se somete a caracterización por IR, RMN de ^{1}H y ^{13}C.



Esquema 39

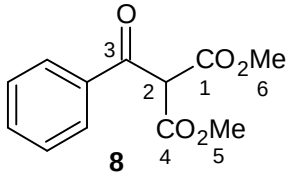
MATERIAL	REACTIVOS	EQUIPO
Adaptador para termómetro. Agitador de vidrio. Agujas. Algodón. Adaptador cabeza de destilación. Adaptador cola de destilación para vacio. Columna cromatográfica. Columna Vigraux. Embudo de tallo cortó. Gradilla. Jeringas. Mangueras. Matraz balón de 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1 L. Pinzas de tres dedos con nuez. Pipetas graduadas. Soporte universal. Termómetro. Trampas para vacio. Tubos de vidrio. Refrigerante. Barra magnética. Vasos de precipitado de 50 mL, 100 mL, 500 mL.	Acetato de etilo. (AcOEt) Acido acético glacial. (AcOH) Acido clorhídrico. (HCl) Agua. (H_2O) Benceno seco.(Bz) Benzofenona. Cloruro de arilo. Cloruro de sodio. (NaCl) Diclorometano. (Cl_2CH_2) Dimetilsulfoxido (DMSO). Etanol. (EtOH) Hexano. Hidruro de sodio. (NaH) Hidrogeno. (H_2) Malonato de dimetilo. Metanol. (MeOH) Metilvinilcetona (MVK). Nitrógeno. (N_2) Paladio/Carbono (Pd/C al 5%) Piperidina. Potasa. Silica gel para columna. Sodio metálico. (Na^o) Sulfato de sodio anhidro. Tetrahidrofurano seco (THF).	Bomba de vacío. Canastilla de calentamiento. Parrilla de agitación. Recirculador. Rotavapor. Reóstato. Balanza.

8. RESULTADOS.

Todos los compuestos fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas, infrarrojas (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) ^{1}H y ^{13}C. Los puntos de fusión se reportan en grados centígrados y se determinaron en un Fisher-Johns. Los espectros de RMN ^{1}H y ^{13}C se realizaron en espectrofotómetros Varian Gemini 200 que opera a 200 MHz ^{1}H y Varian VXR 300S que operan a 300 MHz de radiofrecuencia para ^{1}H y 75 MHz de radiofrecuencia para ^{13}C usando como disolvente deuterocloroformo ($CDCl_3$) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: C= numero de carbono, s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, c= señal cuádruple, q= señal quíntuple, m= señal multiple, dd= señal doble de doble, ddd= señal doble de doble de doble y sa= señal ancha. Los espectros infrarrojo (IR) se determinaron en espectrofotómetros Perkin Elmer 283B y Nicolet 55XFT.

Se obtuvieron los siguientes compuestos, los cuales proporcionaron las siguientes constantes espectroscópicas que se describen a continuación

Etapa 1: Obtención del Benzoil propanodiato de dimetilo **8**.

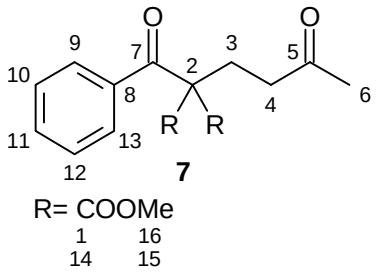


8

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3006, 2850, 1739, 1689, 1454, 1294, 934 y 709 (Espectro 1).

RMN de ^{1}H δ (ppm): 7.8-7.37 (m, 5H, Ph), 5.26 (s, 1H, C2), 3.80 (s, 3H, C5), y 3.75 (s, 3H, C6), (Espectro 2).

Etapa 2. Obtención de la 1,5-dicetona **7**.



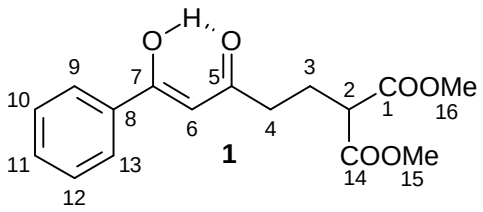
7-fenil-2,2-dimetoxicarbonil-5,7-hexanodiona (7): p.f. 70-72 °C. 80%

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2957, 1766, 1723, 1688, 1452, 1264, 1170, 1020 y 691 (Espectro 3).

RMN de ^{1}H δ (ppm): 7.81 (dd, 2H, *J*= 8.5, 1.5 Hz, C10 y C12), 7.6-7.4 (m, 3H, C9, C11 y C13), 3.74 (s, 6H, C15 y C16), 2.71-2.53 (m, 4H, C3 y C4), 2.13 (s, 3H, C6), (Espectro 4).

RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.8 (C5), 191.9 (C7), 168.3 (C1 y C14), 135.3 (C8), 133.2 (C11), 128.7 (C9 y C13), 128.5 (C10 y C12), 67.7 (C15 y C16), 53.0 (C3), 39.0 (C2), 29.9 (4), 27.7 (C6), (Espectro 5).

Etapa 3. Preparación de la 1,3-dicetona **1**.



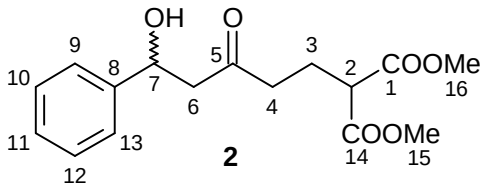
7-fenil-2-metoxicarbonil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (**1**): p.f. 40-42 °C. 70%

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3460, 3015, 2958, 1746, 1604, 1453, 1284, 1147, 965 y 766 (Espectro 6).

RMN de ^{1}H δ (ppm) : 16.0 (sa, 1H, C7), 7.88-7.84 (m, 2H, C10 y C12), 7.48-7.44 (m, 3H, C9, C11 y C13), 6.16 (s, 1H, C6), 3.75 (s, 6H, C15 y C16), 3.51 (t, 1H, *J* =7.26 Hz, C2), 2.57-2.50 (t, 2H, C4), 2.34-2.27 (c, 2H, C3), (Espectro 7).

RMN de ^{13}C δ (ppm): 195.5 (C5), 182.61 (C7), 169.40 (C1 y C14), 134.57 C-ipso (C8), 132.38 (C11), 128.64 (C9 y C13), 126.98 (C10 y C12), 96.25 (C6), 52.64 (C15 y C16), 50.62 (C2), 36.44 (C4), 24.29 (C3), (Espectro 8).

Productos de la hidrogenación catalítica de la 1,3-dicetona **1**.

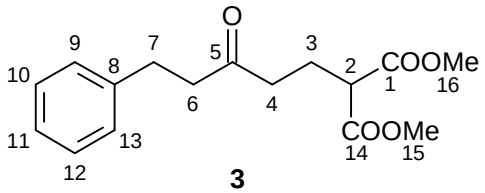


7-fenil-7-hidroxi-2-metoxicarbonil-5-oxoheptanoato de metilo **(2)**: aceite. 40%

IR (película) ν (cm^{-1}): 3512, 3032, 2953, 1751, 1733, 1258, 1157, 760 y 704 (Espectro 9).

RMN ^{1}H δ (ppm): 7.33 (m, 5H, Ph), 5.15 (dd, 1H, *J*=3.8, 8.6 Hz, C7), 3.73 (s, 6H, C15 y C16), 3.44 (t, 1H, *J* =7.2 Hz, C2), 2.85 (dd, 1H, *J*=8.6, 17 Hz, $C6_a$) y 2.78 (dd, 1H, *J*=3.8, 17 Hz $C6_b$), 2.56 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, C4), 2.18 (c, 2H, *J*=7.2 Hz, C3), (Espectro 10).

RMN ^{13}C δ (ppm): 209.5 (C5), 169.4 (C1 y C14), 142.7 (C-ipso, C8), 128.5 (C9 y C13), 127.7 (C11), 125.6 (C10 y C12), 70.0 (C7), 52.6 (C15 y C16), 51.2 (C6), 50.2 (C2), 40.4 (C4), 22.2 (C3), (Espectro 11).



3

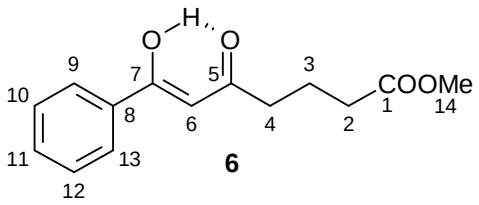
7-fenil-2-metoxicarbonil-5-oxoheptanoato de metilo (**3**): aceite. 30%

IR (película) ν (cm^{-1}): 3029, 2955, 1752, 1736, 1715, 1457, 1268, 1159, 752 y 693 (Espectro12).

RMN ^{1}H δ (ppm): 7.33-7.14 (m, 5H, Ph), 3.73 (s, 6H, C15 y C16), 3.44 (t, 1H, *J* =7.23 Hz, C2), 2,89 (t, 2H, *J*=7.5 Hz, C6), 2.72 (t, 2H, *J*=7.5 Hz, C7), 2.49 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, C4), 2.16 (c, 2H, *J*=7.2 Hz, C3), (Espectro 13).

RMN ^{13}C δ (ppm): 208.40 (C5), 169.5 (C1 y C14), 140.87 (C-ipso, C8), 128.5 (C9 y C13), 128.3 (C11), 126.1 (C10 y C12), 52.7 (C15 y C16), 50.3 (C2), 44.2 (C6), 39.7 (C7), 29.7 (C4), 22.4 (C3), (Espectro 14).

Descarbometoxilación de Krapcho del 2-dicarbometoxil-7-fenil-5,7-dioxoheptanoato de metilo **1**.



6

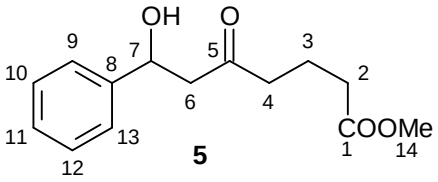
7-fenil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (**6**): aceite. 50%

IR (película) ν (cm^{-1}): 3490, 2952, 1737, 1666, 1455, 766 y 655 (Espectro 15).

RMN ^{1}H δ (ppm): 16.08 (sa, 1H, C7), 7.88 (dd, 2H, *J*=1.8, 8.4, C10 y C12), 7.53-7.42 (m, 3H, C9, C11, C13), 6.18 (s, 1H, C6), 3.69 (s, 3H, C14), 2.50 (t, 2H, *J*=7.4 Hz, C4), 2.42 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, C2), 2.02 (q, 2H, *J*=7.2 Hz, C3), (Espectro 16).

RMN ^{13}C δ (ppm): 195.76 (C5), 183.30 (C7), 173.43 (C1), 135 (C-ipso, C8), 132.29 (C11), 128.61 (C9 y C13), 127.02 (C10 y C12), 96.21 (C6), 51.57 (C14), 38.20 (C4), 33.18 (C2), 20.84 (C3), (Espectro 17).

Hidrogenación catalítica de 7-fenil-7-hidroxi-5-oxoheptanoato de metilo **6.**

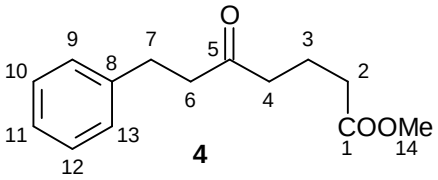


5

7-hidroxi-7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo **(5)**: aceite. 50%

IR (película) ν (cm^{-1}): 3458, 2958, 1736, 1715, 1458, 1174, 779 y 700 (Espectro 18).

RMN ^{1}H δ (ppm): 7.26 (s, 5H, Ph), 5.19-5.13 (dd, 1H, C6), 3.67 (s, 3H, C14), 2.52 (t, 2H, *J*= 7.14 Hz, C4), 2.34 (t, 2H, *J*= 7.32 Hz, C2), 1.91 (t, 2H, *J*=7.1 Hz, C3),(Espectro 19).



4

7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo (**4):** aceite

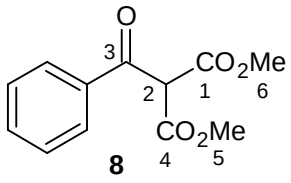
IR (película) ν (cm^{-1}): 2952, 1736, 1714, 1451, 1200, 1172, 752 y 700 (Espectro 20).

RMN ^{1}H δ (ppm): 7.35-7.15 (m, 5H, Ph), 3.66 (s, 3H, C14), 2.90 (t, 2H, *J* =7.5 Hz, C6), 2.72 (t, 2H, *J*=7.5 Hz, C7), 2.45 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, C4), 2.31 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, C2), 1.88 (q, 2H, *J*=7.2 Hz, C3), (Espectro 21).

RMN ^{13}C δ (ppm): 209.1 (C5), 173.56 (C1), 140 (C-ipso), 128.49 (C9 y C13), 128.28 (C11), 126.11 (C10 y C12), 51.51 (C14), 44.26 (C7), 41.77 (C6), 33.03 (C4), 29.80 (C2), 18.86 (C3), (Espectro 22).

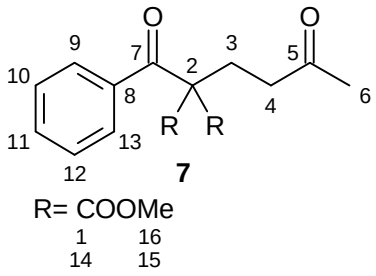
9. DISCUSION DE RESULTADOS.

Para la obtención del compuesto **8** se hizo reaccionar hidruro de sodio y propanodiato de dimetilo con una corriente de nitrógeno, se adiciono cloruro de benzoílo con una agitación constante, después de 3 h de reacción, se ajustó el pH= 2 el producto de reacción se identificó como benzoil propanodiato de dimetilo el cual es identificado por medio de espectroscopia de infrarrojo en donde se pueden observar las lecturas de tensión de los enlaces de dichos grupos. En la región de 3006, 934 y 709 cm^{-1} se observan las bandas para la parte aromática, en 2850 cm^{-1} se encuentra la banda para la parte alifática C2, C5 y C6, en 1739 cm^{-1} aparece la banda para el carbonilo del C3, en 1689 cm^{-1} aparece la banda para los carbonilos de los esteres de los C1 y C4; en 1294 cm^{-1} aparece la banda para el movimiento de estiramiento C—O en el C5 y C6.



8

En el espectro de RMN de ^{1}H aparecen las siguientes señales: en 7.8-7.37 ppm se observa una señal múltiple que integra para 5 protones del grupo fenilo, en 5.26 ppm aparece una señal simple que integra para un protón en C2, en 3.8 y 3.75 ppm aparece una señal simple que integra para 6 protones correspondientes a los metilos de los carbonos C5 y C6.



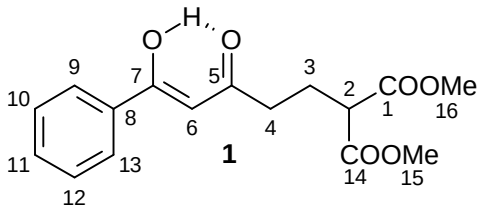
El producto **8** de la etapa 1, se hizo reaccionar con Tritón B, con agitación constante, después se adiciona metil vinil cetona, después de 12 h de reacción se ajusta el pH=2, el producto de reacción se recristaliza obteniendo un sólido blanco con punto de fusión 70-72 °C el cual es el producto **7** con un rendimiento del 80%. Se determinó su espectro de IR presentando las siguientes señales: en 2957 y 1427 cm^{-1} se encuentra la banda de la parte alifática C3, C4, C6, C15 y C16, en 1766 cm^{-1} se localizan la banda para el carbonilo C7, , en 1723 y 1688 cm^{-1} se encuentra la banda del carbonilo C1 y C14, en 1020 y 691 cm^{-1} está situada la banda aromática en el C7, en 1170 cm^{-1} aparece la banda para el movimiento de estiramiento C—O en el C15 y C16.

En el espectro de RMN ^{1}H del compuesto **7** aparecen las siguientes señales: hay una señal doble de doble en 7.81 ppm que integra para 2 protones teniendo una constante de acoplamiento *J*= 8.5 y 1.5 Hz en los C10 y C12, hay una señal múltiple en 7.61-7.39 ppm que integra para 3 protones en los C9, C11 y C13, en 3.74 ppm aparece una señal simple que integra para 6 protones de los C15 y C16, en 2.71-2.53 ppm aparece una señal múltiple que integra para 4 protones en los C3 y C4, en 2.13 ppm hay una señal simple que integra para 3 protones en el C6.

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **7** aparece una señal en 206.8 ppm se localiza el carbonilo C5, en 191.9 ppm aparece una señal que se asigna al carbonilo C7, en 168.3 ppm se ubica una señal que se asigna a los carbonilos de los esteres C1 y C14, en 135.3 ppm aparece una señal indicando el C-ipso (C8), en 133.2 ppm aparece una señales que se asigna al C11, en 128.7 ppm aparece una señal que se asigna a los carbonos C9 y C13, en 128.5 ppm aparece una señal que se asigna a C10 y C12, en 67.7 ppm aparece una señal que se asigna

al grupo metoxi en C15 y C16, en 53.0 ppm aparece una señal que se asigna al C3, en 39.0 ppm aparece una señal que se asigna el carbono cuaternario C2,en la en 29.9 ppm aparece una señal que se asigna C4 y en 27.7 ppm es localizada una señal C6.

El compuesto **7** de la etapa 2 se disuelve en benceno anhidro, adicionando ácido acético glacial y piperidina y se somete a reflujo durante 18-24 h. Al finalizar la reacción se somete a separación por cromatografía de columna, Los productos de la reacción que fueron sólidos se recristalizaron de metanol-agua obteniendo un sólido con punto de fusión 40-42 °C el cual es la 1,3-dicetona 1 con un rendimiento del 70%. Se determinó el espectro de IR presentando las siguientes señales: en 3460 nm se observa la banda del enol en el C7, 3012, 965 y 766 cm^{-1} se localiza la banda del grupo aromático, en 2958 cm^{-1} se encuentrala parte alifática C2, C3, C4, C15 y C16, en 1746 cm^{-1} se localizan la banda para el carbonilo en C5, en 1733 cm^{-1} se localizan la banda para el carbonilo en C1 y C14, en 1604 cm^{-1} se localizan la banda de estiramiento C=C en el C6, en 1284 y 1147 cm^{-1} aparecen las bandas de tensión que hay en C—O del C15 y C16.



En el espectro de RMN de ^{1}H se encuentran localizadas las siguientes señales: en 16.0 ppm aparece una señal que integra para 1 protón correspondiente al enol en el C7, en 7.88-7.84 ppm aparece una señal múltiple que integra para 2 protones en los C10 y C12, en 7.48-7.44 ppm surge una señal múltiple que integra para 3 protones en los C9, C11 y C13, en 6.16 ppm se observa una señal simple que integra para 1 protones en el C6, en 3.75 ppm con una señal simple integran para 6 protones localizados en los C15 y C16, en 3.51 ppm aparece una señal triple

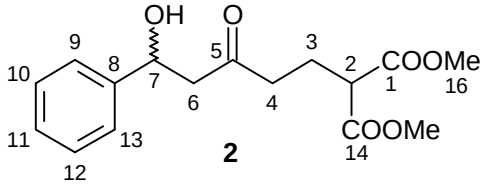
que integra para 1 protón con una constante de desplazamiento de *J*=7.26 Hz en el C2, en 2.57-2.50 ppm se observa una señal triple que integra para 2 protones localizados en el C4 y con un cuarteto en 2.34-2.27 ppm que integra para 2 protones en el C3.

En el espectro de RMN de ^{13}C se localizan las siguientes señales: aparece una señal en 195.5 ppm del carbonilo que se asigna al C5, en 182.61 ppm aparece una señal que se asigna al el enol en C7, en 169.40 ppm surge una señal que se asigna al carbonilo de los esteres (C1 y C14); en 134.57 ppm se localiza la señal del carbón C-ipso en el C8, en 132.38 ppm aparece una señal que se asigna al C11, en 128.64 ppm surge una señal que se asigna al C9 y C13, en 126.98 ppm aparece una señal que se asigna C10 y C12, en 96.25 ppm surge una señal asignada al C6, en 52.64 ppm aparece una señal que es asignada a los C15 y C16, en 50.62 ppm aparece una señal que se asigna al C2, en 36.44 ppm surge una señal que es asignada al C4 y en 24.29 ppm aparece una señal que se asigna al C3.

Hidrogenación catalítica de la 1,3-dicetona **1**.

Una mezcla de la 1,3-dicetona **1** y una cantidad equivalente al 5% en peso del sustrato de Pd-C, con una de 1 atmosfera presión a temperatura ambiente por 32 h, se remueve el catalizador por filtración.

Es la reducción del grupo ceto-enol en el C7, así como el doble enlace en el C6. Se obtiene una mezcla de dos compuestos de redución el cetol **2** y la cetona 3 con un rendimiento del 40%.

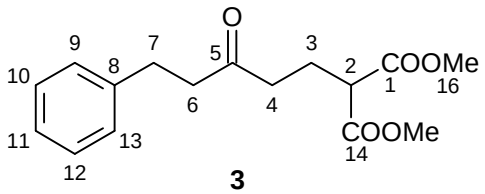


2

En el espectro IR del compuesto **2** se surgen las siguientes señales: en 3512 cm^{-1} se observa la banda del alcohol en el C7, 3032, 760 y 704 cm^{-1} se encuentran la parte aromática, en 2953 cm-1 se encuentra la banda para los alifáticos C2, C3, C4, C6, C15, C16, en 1751 cm-1 se encuentra la banda del carbonilo en C5, en 1733 cm^{-1} se encuentra la banda del carbonilo en C1 y C14, en 1733 cm-1 se encuentra la banda del carbonilo en C5, 1258 y 1157 cm^{-1} aparece la banda para el movimiento de estiramiento C—O en C15 y C16.

En el espectro de RMN ^{1}H se identifican las siguientes señales: en 7.33 ppm una señal múltiple que se integra para 5 protones del fenilo, en 5.15 ppm hay una señal doble de doble que integra para un protón con una constante de desplazamiento de *J*= 3.8 y 8.6 Hz en el C7, en 3.73 ppm aparece una señal simple que integra 6 protones localizados C15 y C16, en 3.44 ppm aparece una señal triple que integra para un protón con una constante de acoplamiento de *J*=7.2 Hz en el C2, en 2.85 ppm aparece una señal doble de doble que integra para un protón con una constante de acoplamiento de *J*=8.6 y 17 Hz que se asigna al $C6_a$ y en 2.78 ppm aparece una señal doble de doble que integran para un protón con una constante de acoplamiento de *J*=3.8 y 17 Hz en el $C6_b$, en 2.56 ppm se localiza una señal triple que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.2 Hz en el C4 y en 2.18 ppm aparece un cuarteto que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.2 Hz en el C3.

En el espectro de RMN ^{13}C se identifica lo siguiente: aparece una señal en 209.5 ppm del carbonilo que se asigna al C5, en 169.4 ppm surge una señal que es asignada a los carbonilos de esteres la C1 y C14, en 142.7 ppm aparece una señal que se asigna al C-ipso (C8), en 128.5 ppm surge una señal asignada a el C9 y C13, en 127.7 ppm surge una señal asignada a el C11, en 125.6 ppm surge una señal asignada a los C10 y C12, en 70.0 ppm surge una señal asignada al enol en C7, en 52.6 ppm surge una señal asignada al C15 y C16, en 51.2 ppm surge una señal asignada a el C6, en 50.2 ppm surge una señal asignada a el C2, en 40.4 ppm surge una señal asignada a el C4 y en 22.2 ppm surge una señal asignada a el C3.



3

2-carboximetil-7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo (**3**):

Es la reducción o eliminación del alcohol situado en el carbono de la posición 7 (C7) con un rendimiento del 30%.

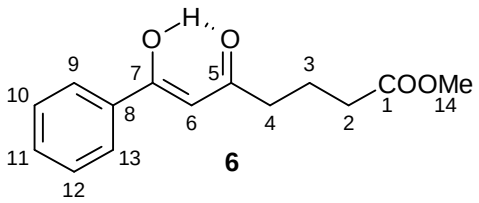
En el espectro de IR se observa las siguientes señales: 3029, 1457, 752 y 693 cm^{-1} aparece la banda para el aromático, en 2955 cm^{-1} se encuentra la banda de la parte alifática C2, C3, C4, C6, C7, C15, C16, en 1752 cm^{-1} se localizan la banda para el carbonilo C5, en 1736 y 1715cm^{-1} se encuentran la banda del carbonilo C1 y C14, en 1268 y 1159 cm^{-1} se encuentra la de estiramiento C—O en el C15 y C16.

En el espectro de RMN ^{1}H se identifica con una señal múltiple en 7.33-7.14 ppm que integra para 5 protones los localizados en el fenilo, en 3.73 ppm se genera una señal simple que integra para 6 protones los C15 y C16, en 3.44 ppm hay una señal triple que integra un protón con una constante de acoplamiento de *J*=7.23 Hz en el C2, en 2.89 ppm aparece una señal triple que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.5 Hz en C6, en 2.72 ppm aparece una señal triple que integra para 2 protón con una constante de acoplamiento de *J*=7.5 Hz en C7, en 2.49 ppm aparece una señal triple que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.2 Hz en el C4 y finalmente hay un cuarteto en 2.16 ppm que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.2 Hz en el C3.

En el espectro de RMN ^{13}C aparece una señal en 208.40 ppm del carbonilo en el C5, en 169.5 ppm aparece una señal que se asigna al esteren el C1 y C14, en 140.87 ppm aparece una señas que se asigna al C-ipso (C8), en 128.5 ppm aparece una señal que se asigna C9 y 13, en 128.3 ppm aparece una señal que se asigna alC11,en 126.1 ppm aparece una señal que se asigna a los C10 y C12,

en 52.7 ppm aparece una señal que se asigna a los C15 y C16, en 50.3 ppm aparece una señal que se asigna al C2, en 44.2 ppm aparece una señal que se asigna al C6, en 39.7 ppm aparece una señal que se asigna al C7, en 29.7aparece una señal que se asigna al C4 y posteriormente en 22.4 ppm aparece una señal que se asigna al C3.

Descarbometoxilación de Krapcho de la 1,3-dicetona **1**:



6

7-fenil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (**6**): aceite.

Es la descarbometoxilacion del propanodiato de dimetilo, eliminándo un carbometoxilo y generando el compuesto **6**.

Una solución de la 1,3-dicetona **2** en N,N-dimetilformamida se agrega cloruro de litio y agua se somete a reflujo por 24 h, dando un rendimiento del 50%.

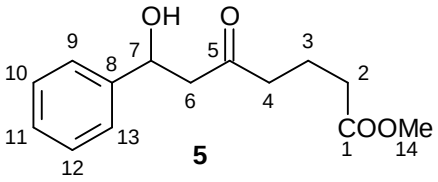
En la identificación con IR del compuesto **6** se observa las siguientes señales: en 3490 cm^{-1} se observa la banda característica del enol en el C7, en 2952 cm^{-1} se encuentra la parte alifática en C2, C3, C4 y C14, en 1737 cm^{-1} aparece una banda carbonilo C5, en 1666 cm^{-1} aparece una banda carbonilo C1 y en 1455, 776 y 669 cm^{-1} aparece la banda del grupo fenilo.

En el espectro de RMN ^{1}H se observa las siguientes señales: en 16.08 ppm aparece una señal que integra para un protón característico del enol en el C7, en 7.88 ppm aparece una señal doble de doble que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=1.8 y 8.4 Hz en los C10 y C12, en 7.53-7.42 ppm aparece una señal múltiple que integra para 3 protones en los C9, C11, C13, en

6.18 ppm aparece una señal simple que integra para un protón en el C6, en 3.69 ppm aparece una señal simple que integra para 3 protones en el C14, en 2.50 ppm aparece una señal triple que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.4 Hz en el carbono de la posición C4, en 2.42 ppm aparece una señal triple que integra a 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.2 Hz en el C2 y por último se observa un quinteto en 2.02 ppm que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de J=7.2 Hz en el C3.

En el espectro de RMN ^{13}C se observan en las siguientes: en 195.76 ppm aparece una señal que se asigna al carbonilo en C5, en 183.30 ppm aparece una señal asignada al C7, en 173.43 ppm aparece una señal que se asigna al ester en el C1, en 135 ppm aparece una señal que se asigna al C-ipso (C8), en 132.29 ppm aparece una señal que se asigna al C11, en 128.61 ppm aparece una señal que se asigna al C9 y 13, en 127.02 ppm aparece una señal que se asigna C10 y C12, en 96.21 ppm aparece una señal que se asigna al enol en el C6, en 51.57 ppm aparece una señal que se asigna al C14, en 38.20 ppm aparece una señal que se asigna al C4, en 33.18 ppm aparece una señal que se asigna a el C2 y en 20.84 ppm aparece una señal que se asigna al C3.

Hidrogenación catalítica de **6**:



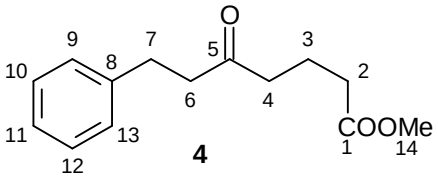
5

7-fenil-7-hidroxi-5-oxoheptanonato de metilo (**5**): aceite.

Es la reducción de un grupo ceto-enol o eliminando un grupo ceto-enol.

En el espectro IR se observan las siguientes señales: en 3458 cm^{-1} es la banda característica del alcohol en C7, en 2958 cm^{-1} se encuentra la parte alifática en C2, C3, C4 y C14, en 1736 cm^{-1} aparece la banda del carbonilo en el C5, en 1715 cm^{-1} aparece la banda del carbonilo en el C1, en 2854, 762 y 700 cm^{-1} aparece la banda del fenilo en el C7, en 1174 cm^{-1} es el estiramiento de C—O en el C7 y C14.

En el espectro de RMN ^{1}H se observan las siguientes señales: en 7.26 ppm una señal múltiple que integra para 5 protones en el fenilo, en 5.19-5.13 ppm aparece una señal doble de doble que integra para 1 protones en el C14, en 2.52 ppm aparece una señal triple que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.14 Hz en el C4, en 2.34 ppm se observa una señal triple que integran para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=7.32 Hz en el C2, en 1.91 ppm aparece una señal de triplete que integran para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*= 7.1 Hz en el C3.



4

5-oxo-7-fenilheptanoato de metilo (**4)**

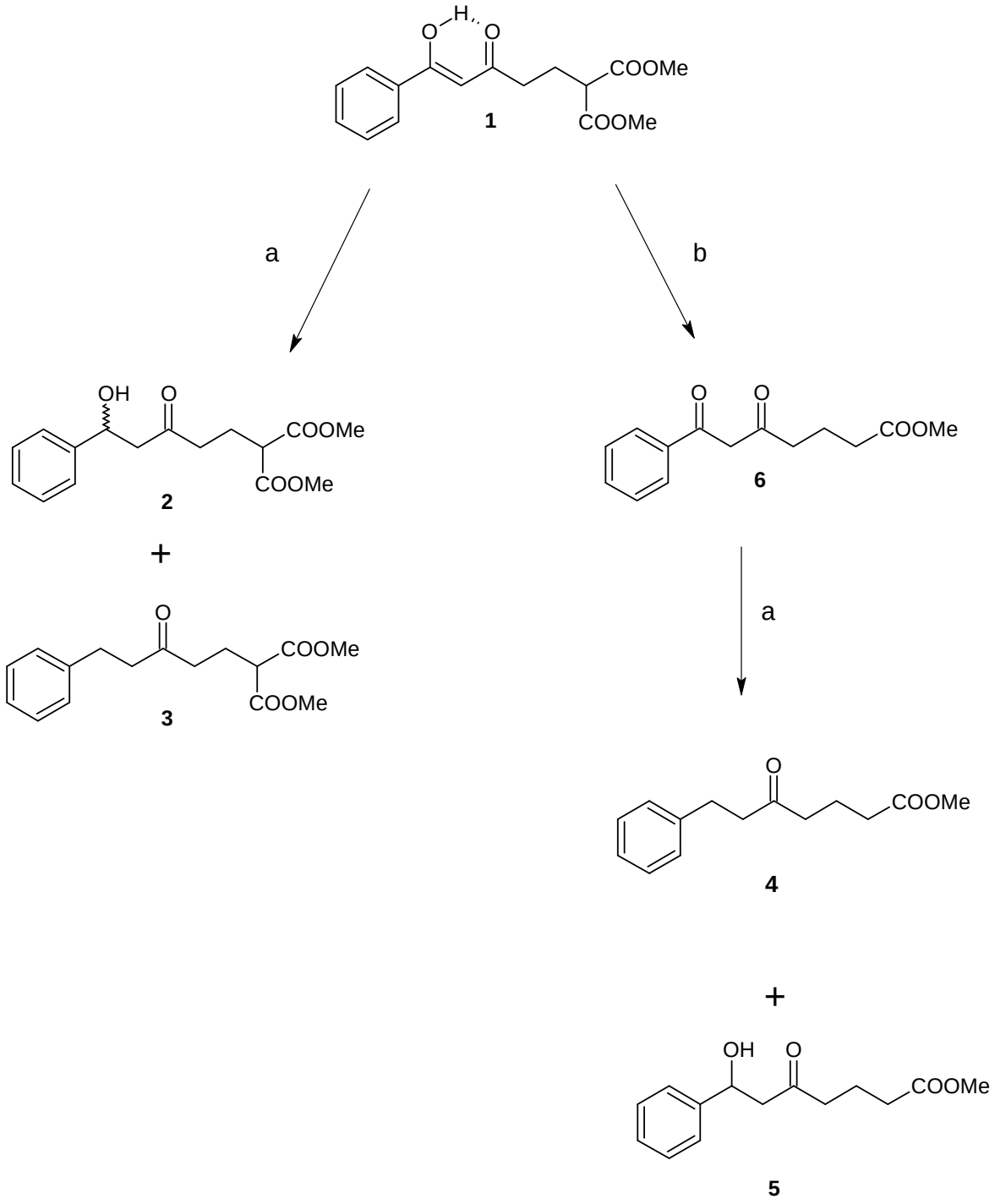
En el espectro de IR se observa las siguientes señales: en 2951 cm^{-1} se encuentra la banda de la parte alifática C2, C3, C4, C6, C7, C15, C16, en 1736 cm^{-1} se localizan la banda para el carbonilo C1, en 1714 cm^{-1} se encuentra la banda del carbonilo C5, 1451, 779 y 699 cm^{-1} aparece la banda para el aromático, en 1200 y 1172 cm^{-1} se encuentra la de estiramiento C—O en el C1 y C14.

En el espectro de RMN ^{1}H se observan las siguientes señales: en 7.35-7.15 ppm una señal múltiple que integra para 5 protones en el fenilo, en 3.66 ppm aparece una señal simple que integra para 3 protones en el C14, en 2.90 ppm aparece una señal triple que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*=

7.5 Hz en el C6, en 2.72 ppm se observa una señal triple que integran para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*= 7.5 Hz en el C7, en 2.45 ppm aparece una señal triple que integran para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*= 7.2 Hz en el C4, en 2.31 ppm se observa una señal triple que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*= 7.2 Hz en el C2 y en 1.88 ppm aparece un quinteto que integra para 2 protones con una constante de acoplamiento de *J*= 7.2 Hz en el C3.

En el espectro de RMN ^{13}C se hallan las siguientes señales: en 209.1 ppm aparece la señal del carbonilo del grupo de la cetona en C5, en 174 ppm el carbonilo del ester en C1, en 140 ppm aparece una señal es el C–ipso en el C8, en 128.49 ppm aparece la señal en C11, en 128.28 ppm aparece una señal en C10 y C12, en 126.11 ppm aparece una señal en C9 y C13, en 51.51 ppm aparece una señal carbono del grupo C8, en 44.26 ppm aparece una señal en el C7, en 41.77 ppm aparece una señal en el C6, en 33.03 ppm aparece la señal en el C4, en 29.80 ppm aparece una señal en el C2 y en 18.86 ppm aparece una señal en el C3.

Con lo anterior se puede considerar que la síntesis de **4** y **5** se obtiene a partir del prodcuto de la descarbometoxilación de Krapcho habiendo probado las siguientes reacciones:



a) H_2 / Pd / C 10% / EtOH/ 30 h /TA ; b) LiCl /DMF / H_2O, calor, N_2, 24 h

10. CONCLUSIONES.

Se optimizo y se llevó acabó la síntesis de la 7-fenil-2,2-dimetoxicarbonil-5,7-hexanodiona (7), sufriendo un reacomodo molecular a la 7-fenil-2-metoxicarboil-5,7-dioxoheptanoato de metilo donde se obtuvo un excelente rendimiento 70%.

En la hidrogenación catalítica de la 7-fenil-2-metoxicarboil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (1) se redujo la cetona a un grupo hidroxilo dando 2-carboximetil-7-fenil-7-hidroxi-5-oxoheptanoato de metilo (2) con una selectividad en la posición 7.
Al reducir y/o eliminar el grupo hidroxilo formando la 2-carboximetil-7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo (3) en ambos casos se obtuvo una selectividad en la posición 7 con un rendimiento combinado del 70 %.

Fue factible la descarboxilación de Krapcho donde se obtuvo la 7-fenil-5,7-dioxoheptanoato de metilo (6) reduciendo y/o eliminando un grupo dicarbometoxilo en la molécula obteniendo también un rendimiento del 50%.

Se realizó la síntesis de la 7-hidroxi-7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo realizando una hidrogenación catalítica y una descarboxilación de Krapcho.

11. REFERENCIAS.

1. Kel´in A V. *Current. Org. Chem*. **2003**; 7: 1855-1886.
2. Kel´in A V.*Current. Org. Chem*. **2003**; 7: 1691-1711.
3. Fox W, M A. Química Orgánica. 2ª ed. México: Pearson Education; **2000**.
4. Jiménez C F, Hernandez O S, Rios O H. *J. Mol. Struct*. **2003**; 650: 223–231.
5. Moreno-Manas, M.; Marquet, J.; Vallribera, A. Tetrahedron, 1996, 52, 3377.
6. Cervello, J.; Marquet, J.; Moreno-Manas, M. Tetrahedron, 1990, 46, 2035.
7. Molander, G. A.; Alonso-Alija, C. *Tetrahedron,* **1997**, *53*, 8067.
8. Shimada, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett*., **1998**, *39*, 471.
9. Yamamoto, Y.; Kitahara, H.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Org. Chem.,***1998**, *63*, 9610.
10. Nair, V.; Nair, L. G.; Balagopal, L.; Mathew, J. *Indian J. Chem.,Sect. B,* **2000**, *39*, 352.
11. Jiménez C F, Maldonado G L A, Cetina R R.*TetrahedronLett.***1998**; 39: 2685-2688.
12. Jiménez C F, Maldonado G L A, Cetina R R, Ríos O H. *Synth. Commun.***2000**; 30: 3439.
13. Vollhardt C, Peter K W H. QuímicaOrgánica. New York: Freeman and Company; **1987**.
14. Schmid G H. Organic Chemistry. St Luis Missuri: Mosby; **1996**.
15. Streiwieser Jr A. Química Orgánica. Traducción, de Contin HC, Interamericana, México, **1985**.
16. Hauser C R. Swamer F W, Adams J T. *Org. React.***1954**; 8: 59.
17. Wai J S, Egbertson M S, Payne L S, Fisher T E, Embrey M W, Tran L O, et al. *J. Med. Chem*. **2000**; 43: 4923.
18. Stanetty P, Purstinger G. Monatsh. *Chem*. **1999**; 130: 441.
19. Penning T D, Talley J J, Bertenshaw S R, Carter JS, Collins P W, Docter S, et al. *J. Med. Chem*. **1997**; 40: 1347.
20. Katsuyama I, Ogawa S, Yamaguchi Y, Funabiki K, Matsui M, Muramatsu H, et al. *Synthesis*. **1997**; 1321.

21. Cui J N, Ema T, Sakai T, Utaka M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**; 9: 2681.

22. Baker W. *J. Chem. Soc.* **1933**; 1381.

23. Mahal H S, Venkataraman K. *J. Chem. Soc*. **1934**; 1767.

24. Staunton J, Barton D H R, Ollis W D. *Comprehensive.Organic Chemistry.* 1979 Vol. 4; London: Pergamon.

25. Mueller E, Kalai T, Jeko J, Hideg K. *Synthesis*. **2000**; 1415.

26. El Telbani E, El Desoky S, Hammad M A, Rahman A R H A, Schmidt R R. *Eur. J. Org. Chem*. **1998**; 2317.

27. Jios J L, Duddeck H Z. Naturforsch B. *Chem. Sci*. **2000**: 55: 193-202.

28. Horie T, Shibata K, Yamashita K, Kawamura Y, Tsukayama M. *Chem*. *Pharm. Bull*. **1997**; 45: 446.

29. Kumar P E, Prasad K J R. *Indian J. Chem. Sect. B*. **1999**; 38: 1277.

30. Dekermendjian K, Kahnberg P, Witt M R, Sterner O, Nielsen M, Liljefors T. *J. Med. Chem*. **1999**; 42: 4343.

31. Pinto D C G A, Silva A M S, Cavaleiro J A S. *New, J. Chem.***2000**; 24: 85.

32. Mahling J A, Jung K H, Schmidt R R. *Liebigs Ann*. **1995**; 461.

33. Krohn K, Roemer E, Top M. *Liebigs Ann*. **1996**; 271.

34. Kraus G A, Fulton B S, Woo S H. *J. Org. Chem*. **1984**; 49: 3212.

35. Carey F A. Química Orgánica., 3ª ed, New York: MacGraw-Hill; **1999**.

36. Smith M B. Organic Synthesis. New York: MacGraw-Hill inc; **1994.**

37. Mitsui S, Imaizumi S, Esashi Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1970**; 43: 2143.

38. Bonrath W, Letinois U, inventors. DSM Nutritional Products Ltd. Synthesis of mono-ketones from 1,3-diketones. European Patent 2,128,118 A1. **2008** May 28.

39. Amit A, Deshmukh A K, Kinage, Rajiv K.*CatalLett*.**2008**; 120: 257–260.

40. Clayden J. Organic Chemestry. New York: Oxford University Press; **2001**.

41. Greene A, Crabbé P. *Tetrahedron Letter*. **1975**; 2215

42. Kondo K, Hiro E, Tunemoto D. *Tetrahedron Letter*. **1976**; 4489.

43. Kasturi T R, Sharma V K. *Tetrahedron Letter*. **1975**; 31: 527.

44. a) Lhommet G C, Eskenazi P, Maitte C R. *Acad. Sci. Paris. Ser. C.1974*; 279: 263. b) Célérier J P, Eskenazi C. Lhommet G, Maitte P*. J. Heterocyclic Chem*. **1979**; 16: 953.

45. Smith R L, et al. *J. Med. Chem*. **1977**; 20: 540.

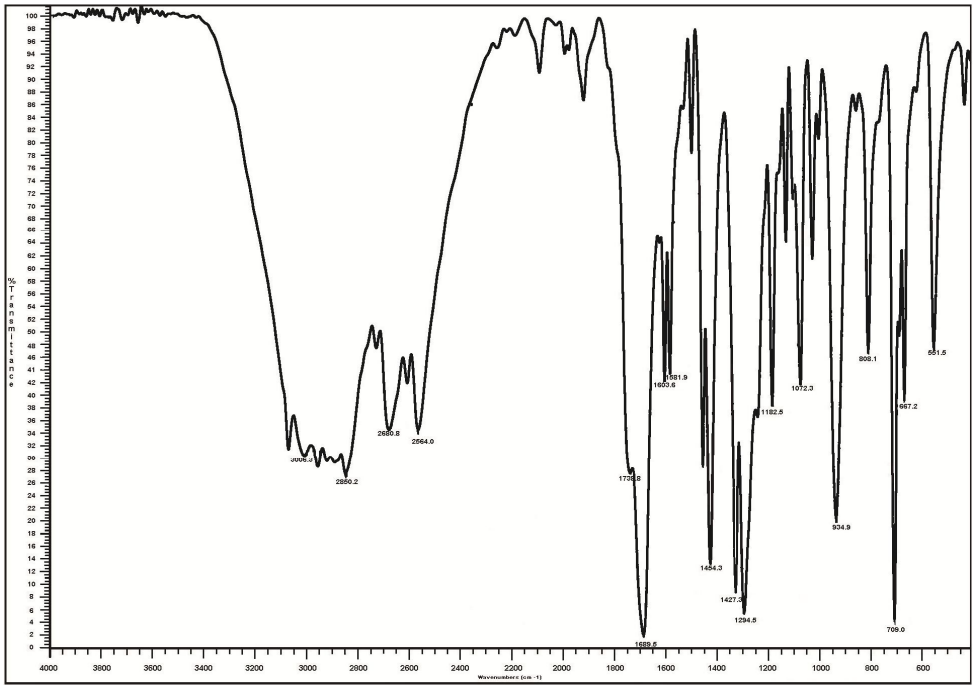
46. Trost B M, Weber L. *J. Org. Chem*. **1975**; 40: 3617.

47. Vogel A. Textbook of Practical Organic Chemestry. 4th ed. New York: Longman Inc; **1978**.

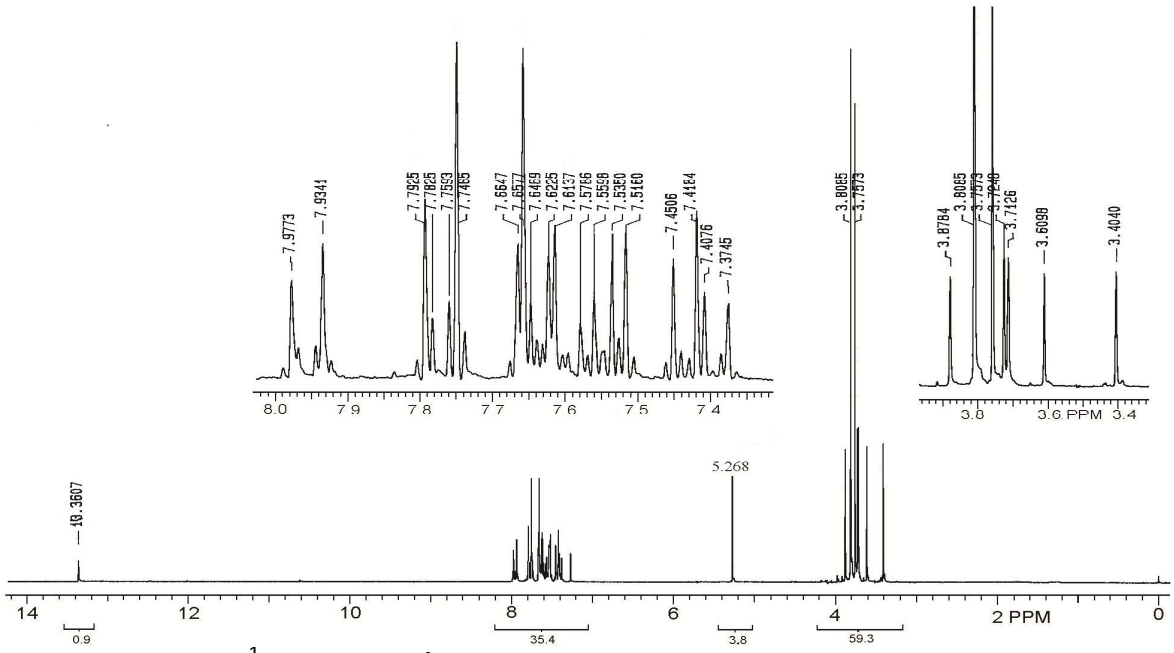
48. Riddick J A, Bunger W B, Sakano T K. Organic Solvents. 4th ed. Vol 2. New York: Jonh Wiley and Sons; **1986**.

12. ANEXOS

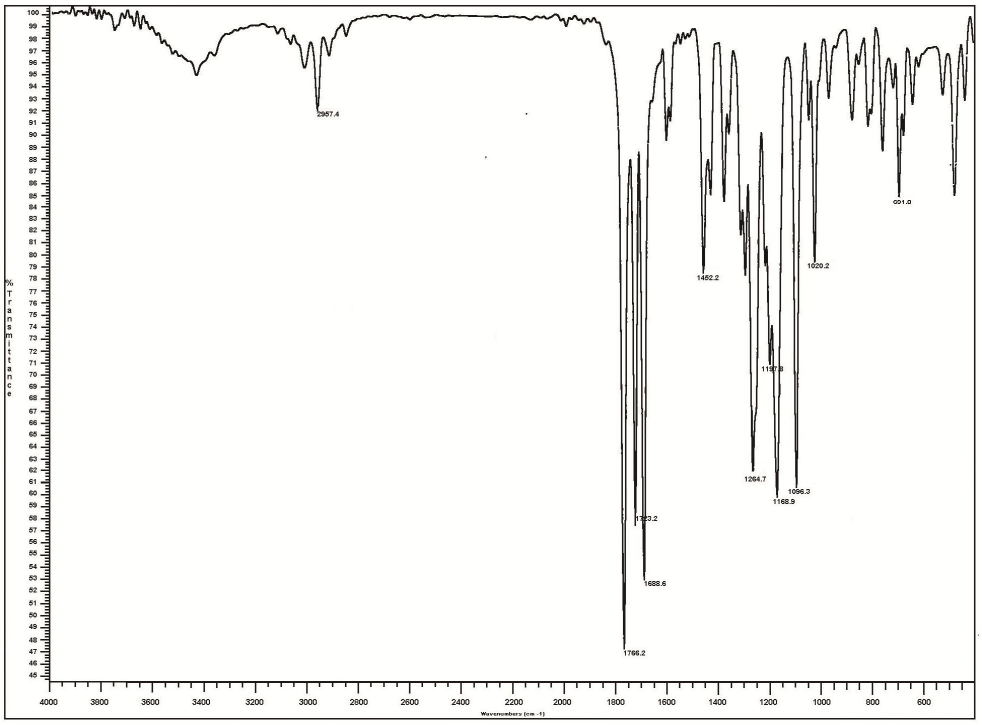
ESPECTROS IR, RMN ^{1}H Y RMN ^{13}C.



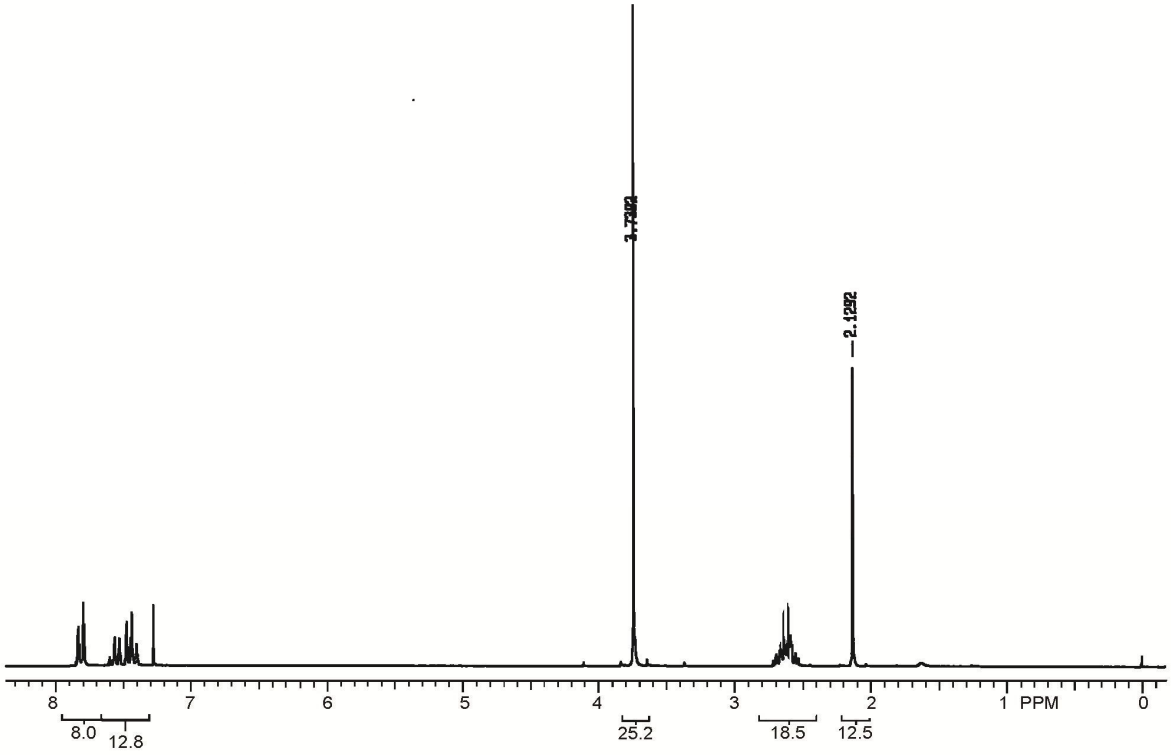
Espectro 1 IR del Benzoil propanodiato de dimetilo 8.



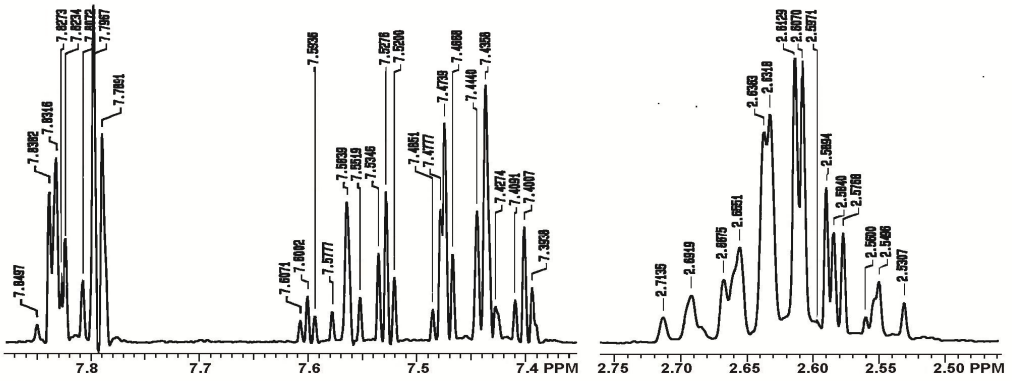
Espectro 2. RMN ^{1}H del Benzóil propanodiato de dimetilo 8.



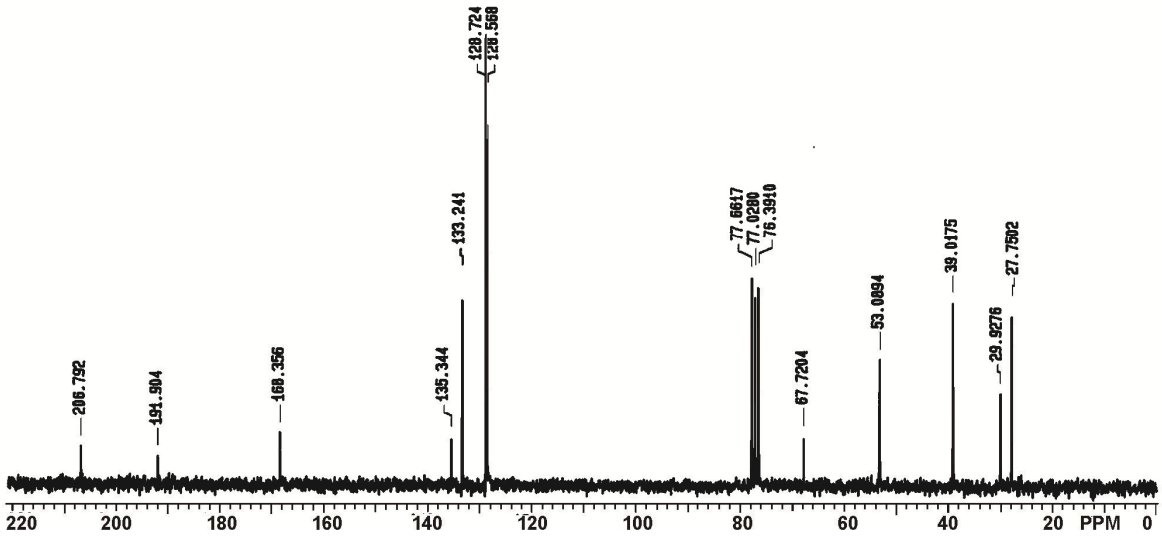
Espectro 3. IR 2,2-dicarbometoxi-7-fenil-7,5-hexanodiona 7.



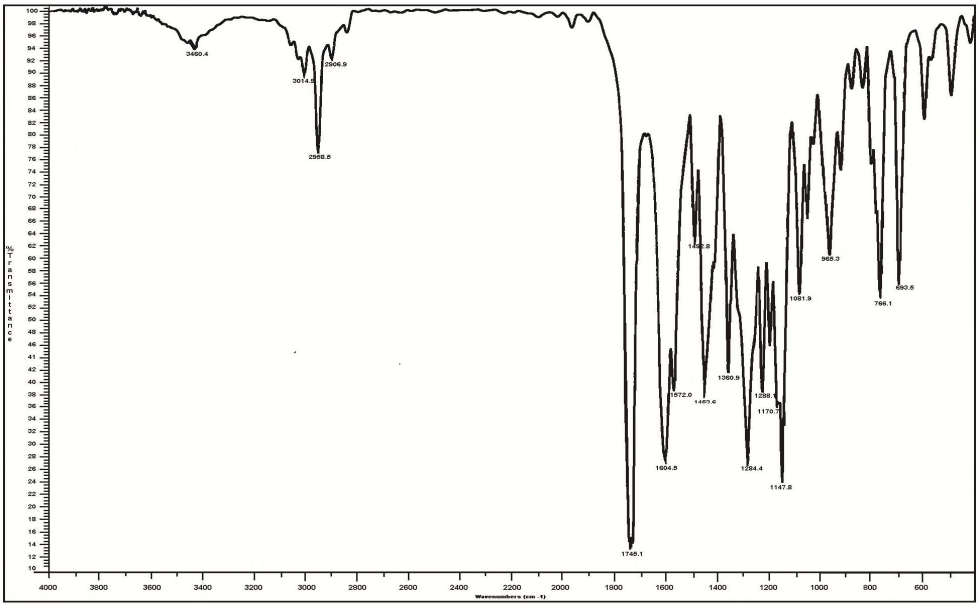
Espectro 4. RMN ^{1}H 7-fenil-2,2-dimetoxicarbonil-5,7-hexanodiona 7.



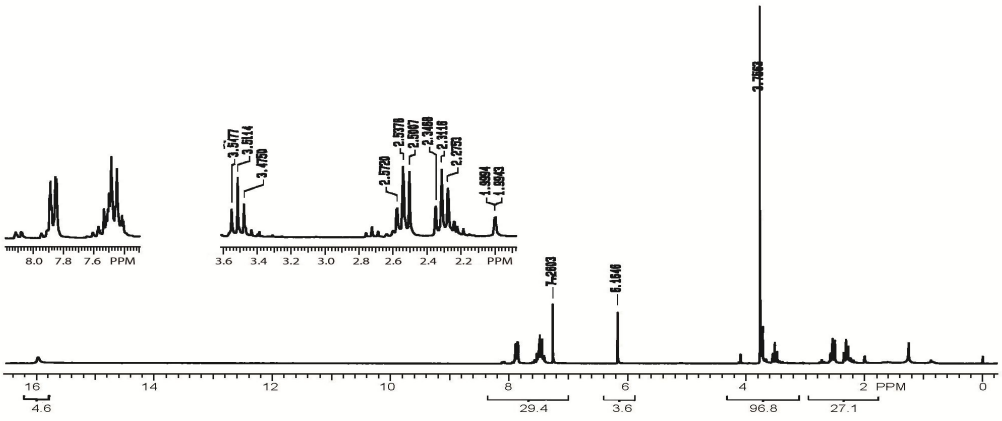
Espectro 4a. Ampliación del espectro RMN ^{1}H de la 7-fenil-2,2-dimetoxicarbonil-5,7-hexanodiona 7.



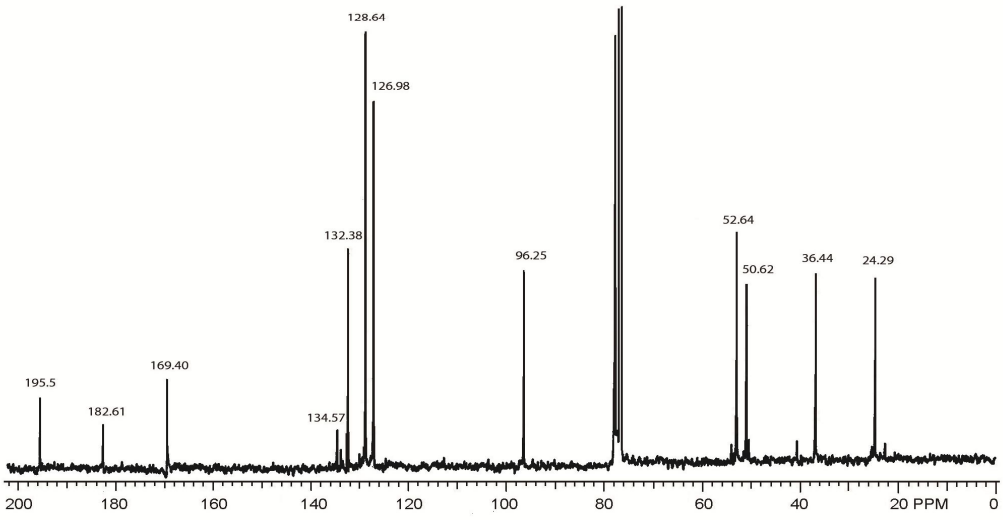
Espectro 5. RMN ^{13}C de la 7-fenil-2,2-dimetoxicarbonil-5,7-hexanodiona 7.



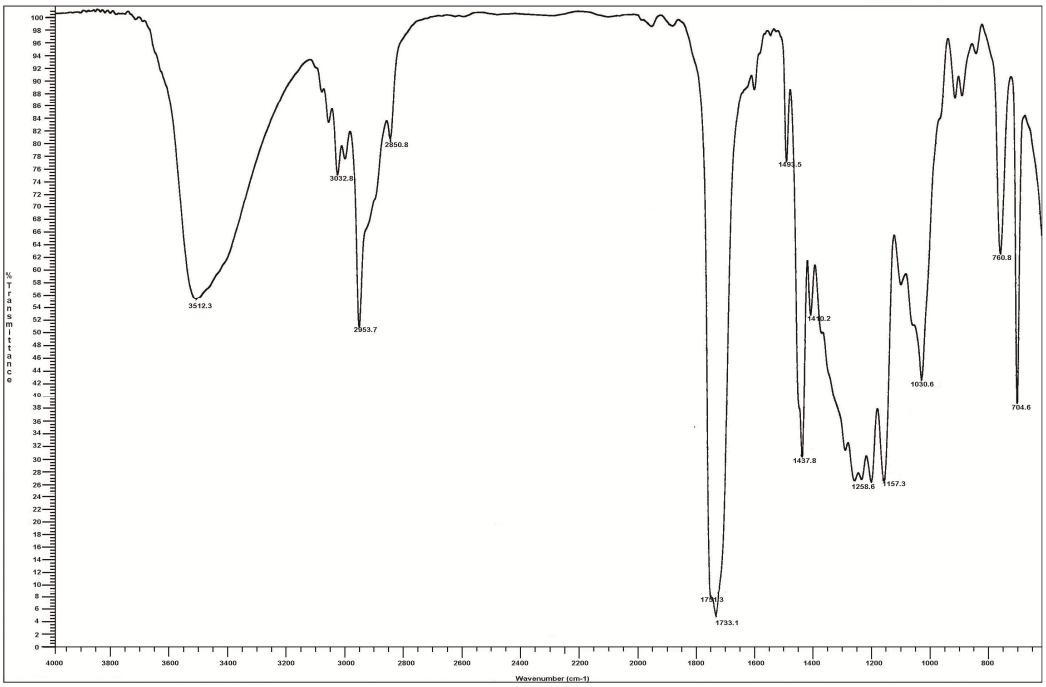
Espectro 6. IR de 7-fenil-2-metoxicarbonil-5,7-dioxoheptanoato de metilo 1.



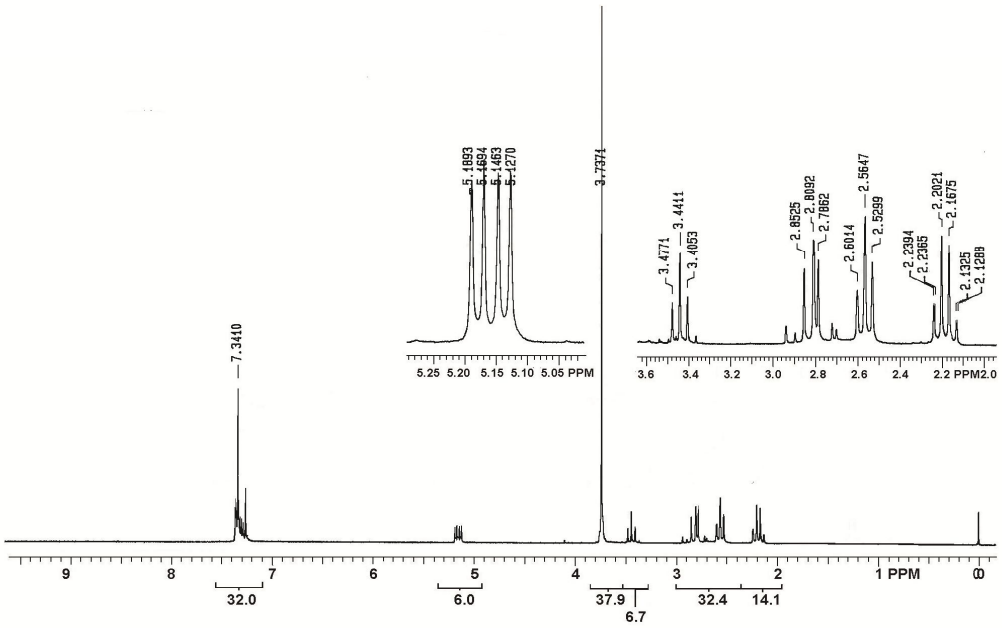
Espectro 7 RMN ^{1}H de 7-fenil-2-metoxicarbonil-5,7-dioxoheptanoato de metilo 1.



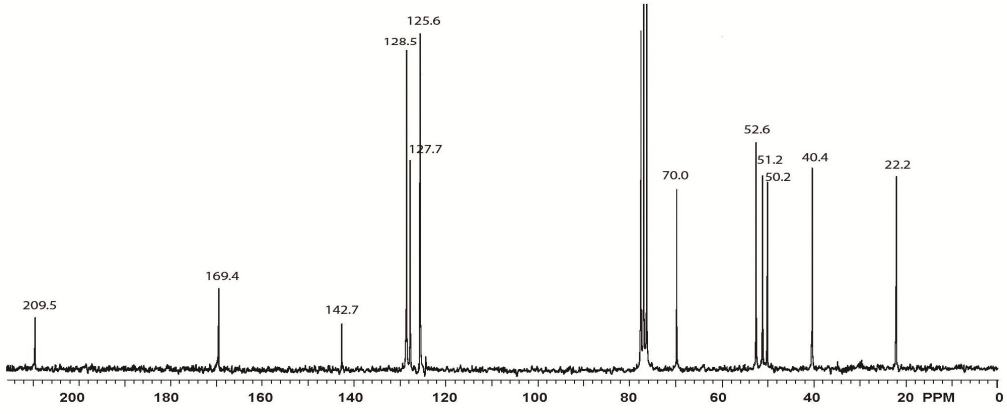
Espectro 8 RMN^{13}C de 7-fenil-2-metoxicarbonil-5,7-dioxoheptanoato de metilo 1



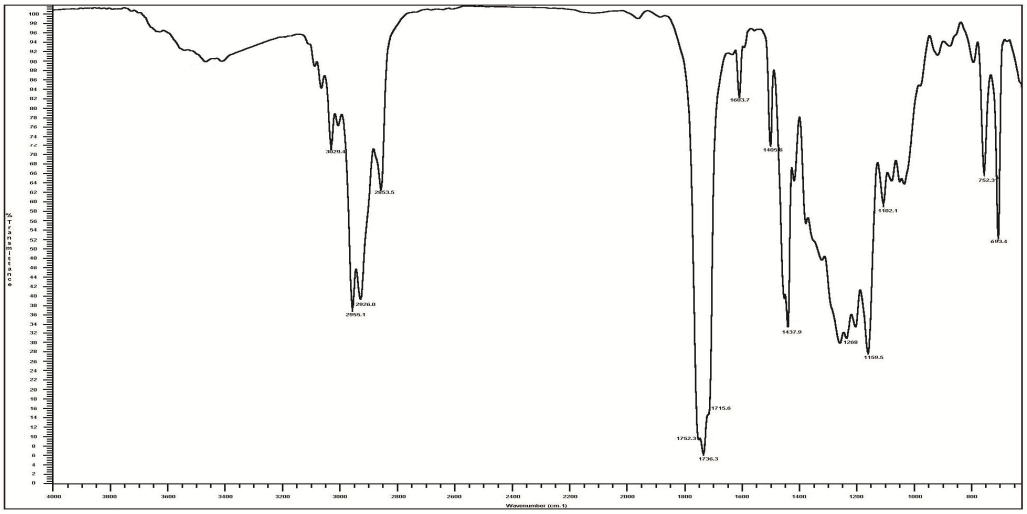
Espectro 9. IR de la 7-hidroxi-7-fenil-2-metoxicarbonil-5-oxoheptanoato de metilo 2.



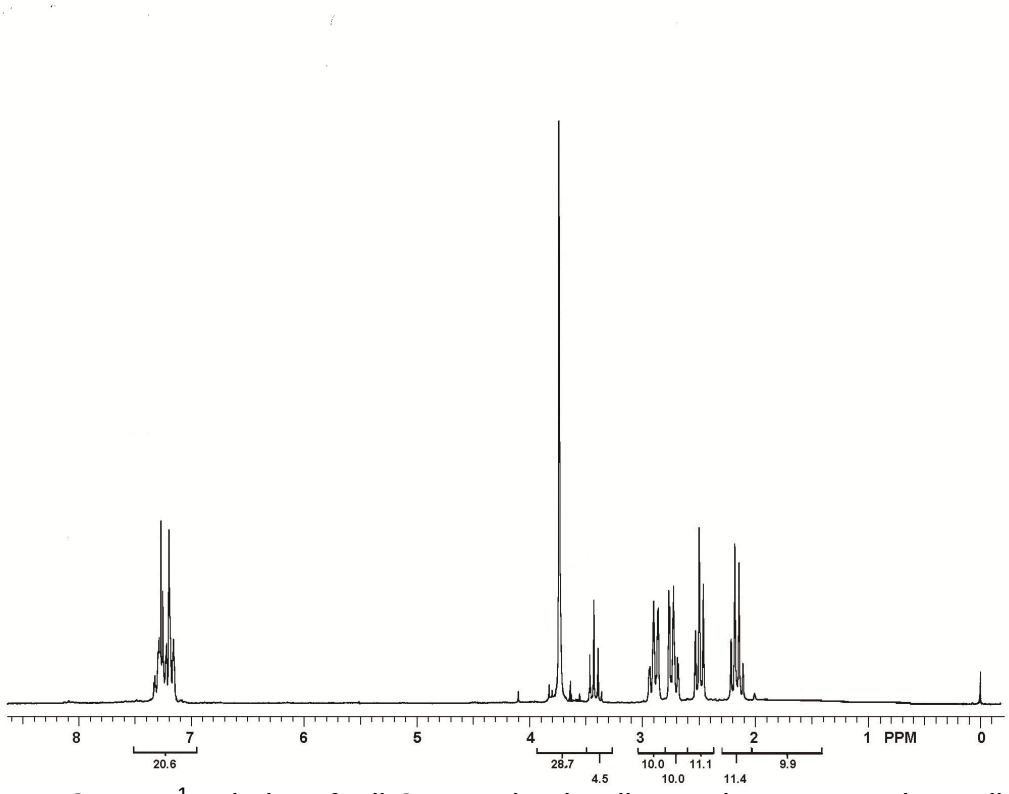
Espectro 10 RMN ^{1}H de la 7-hidroxi-7-fenil-2-metoxicarbonil-5-oxoheptanoato de metilo 2.



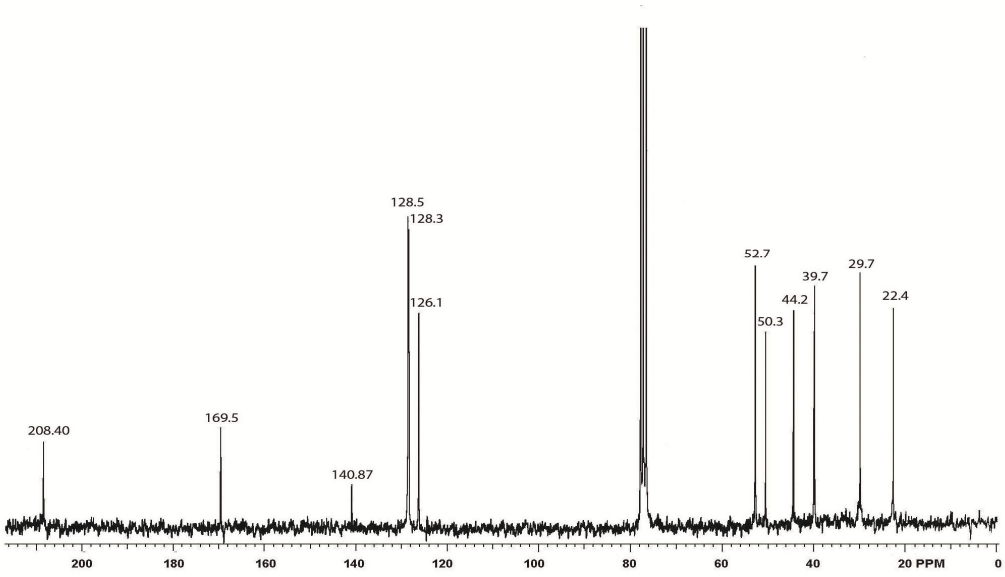
Espectro 11 RMN ^{13}C de la 7-hidroxi-7-fenil-2-metoxicarbonil-5-oxoheptanoato de metilo 2.



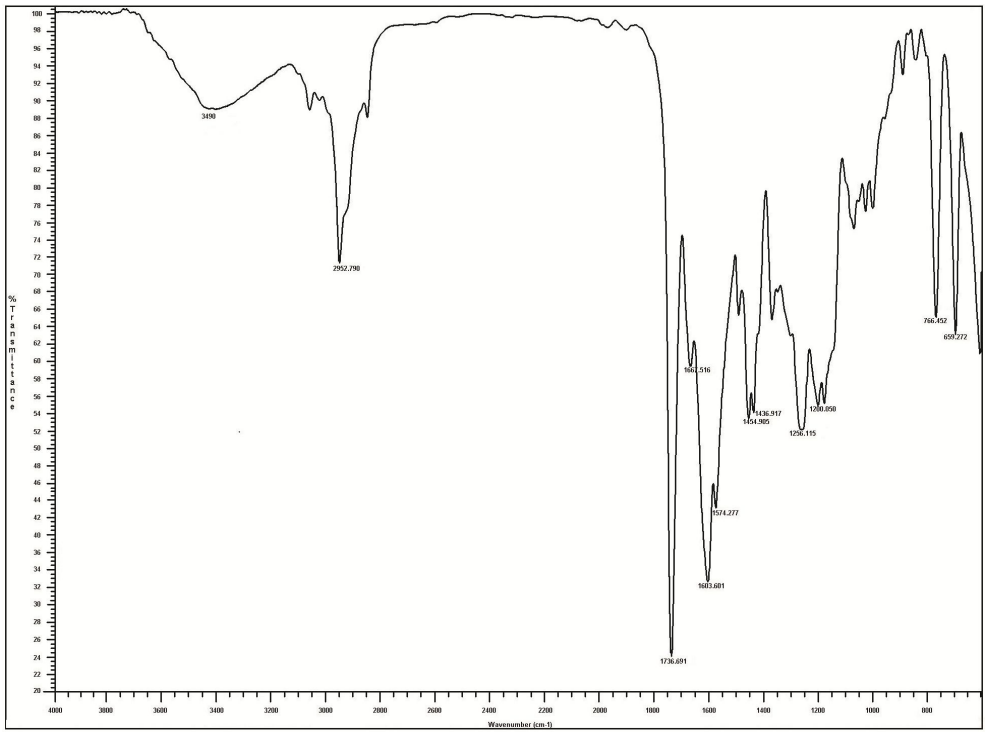
Espectro 12. IR de la 7-fenil-2-metoxicarbonil-5-oxoheptanoato de metilo 3.



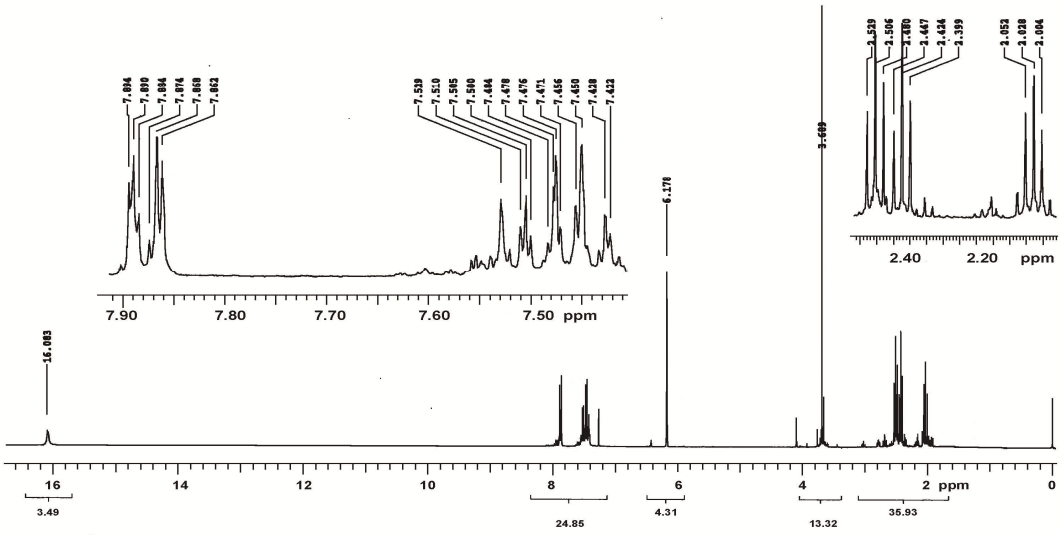
Espectro 13 RMN ^{1}H de la 7-fenil-2-metoxicarbonil-5-oxoheptanoato de metilo 3.



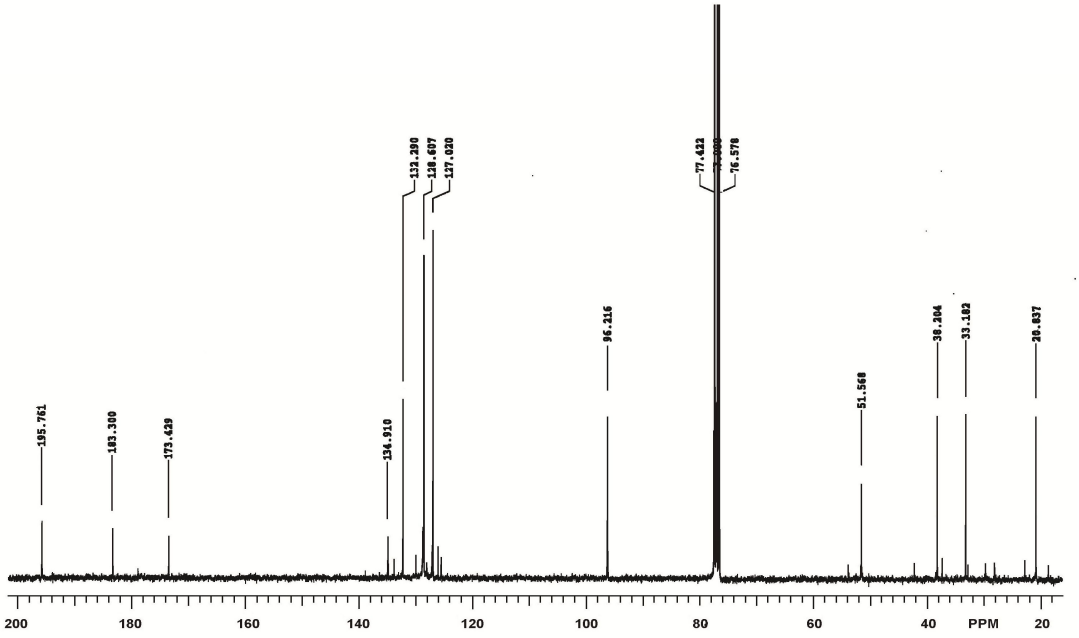
Espectro 14. RMN ^{13}C de la 7-fenil-2-metoxicarbonil-5-oxoheptanoato de metilo 3.



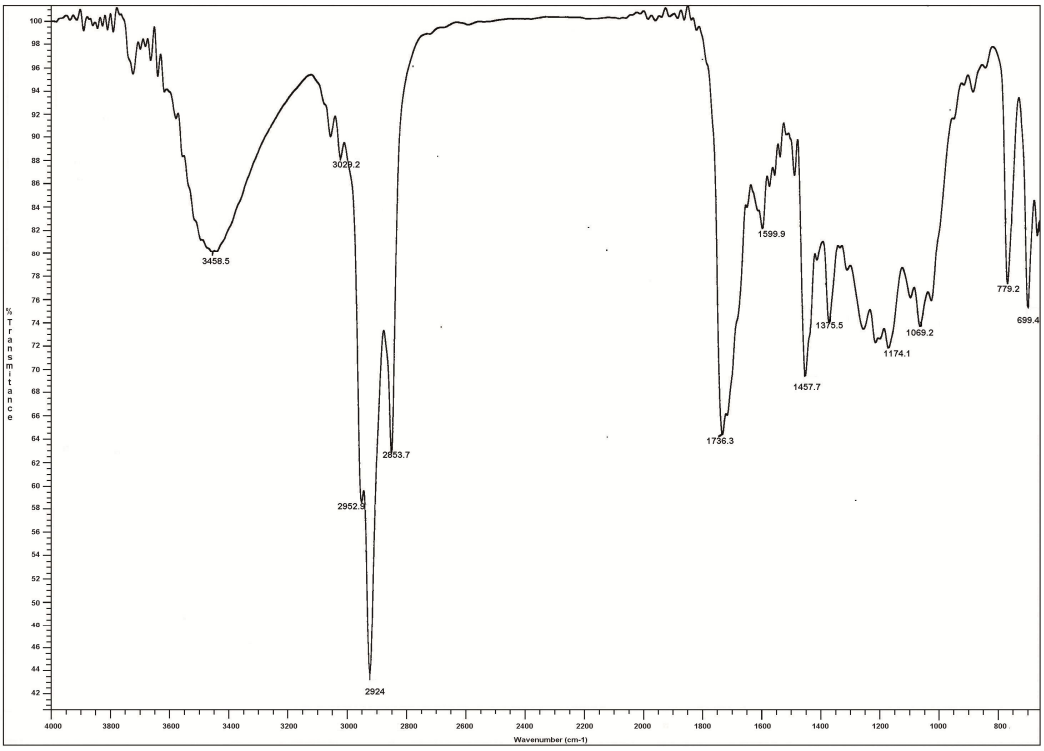
Espectro 15. IR de la 7-fenil-5,7-dioxoheptanoato de metilo 6.



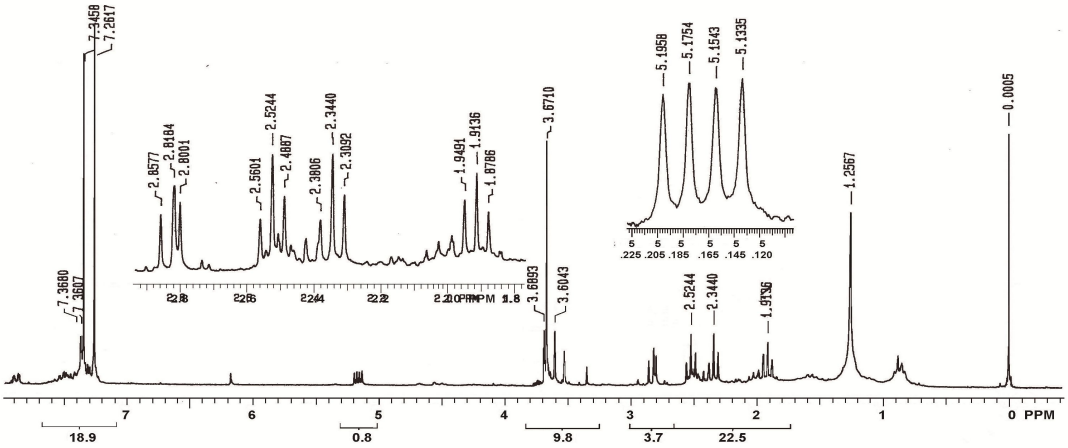
Espectro 16 RMN[1]H de la 7-fenil-5,7-dioxoheptanoato de metilo 6.



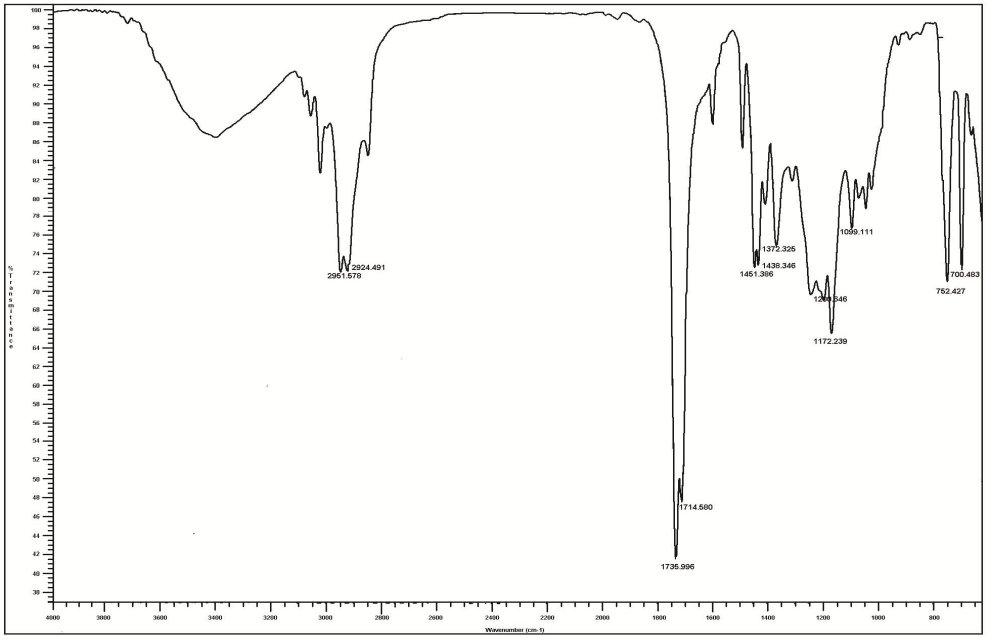
Espectro 17. RMN ^{13}C de la 7-fenil-5,7-dioxoheptanoato de metilo 6.



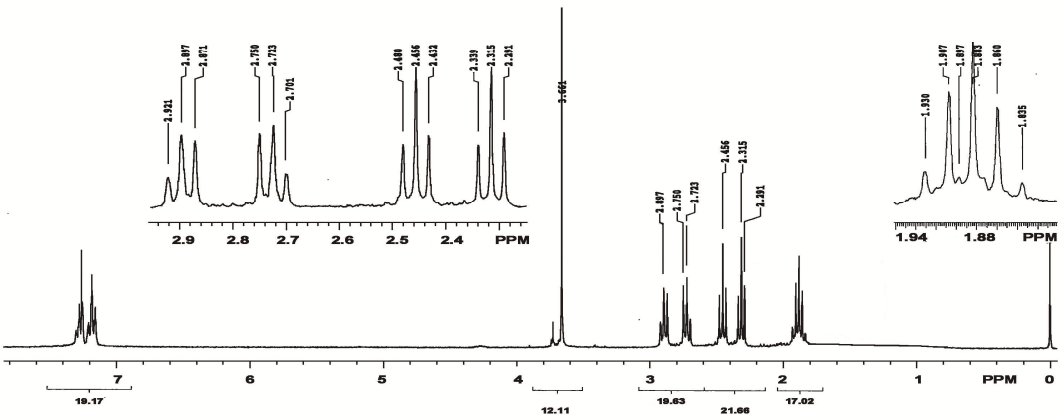
Espectro 18. IR de la 7-fenil-7-hidroxi-5-oxoheptanoato de metilo 5.



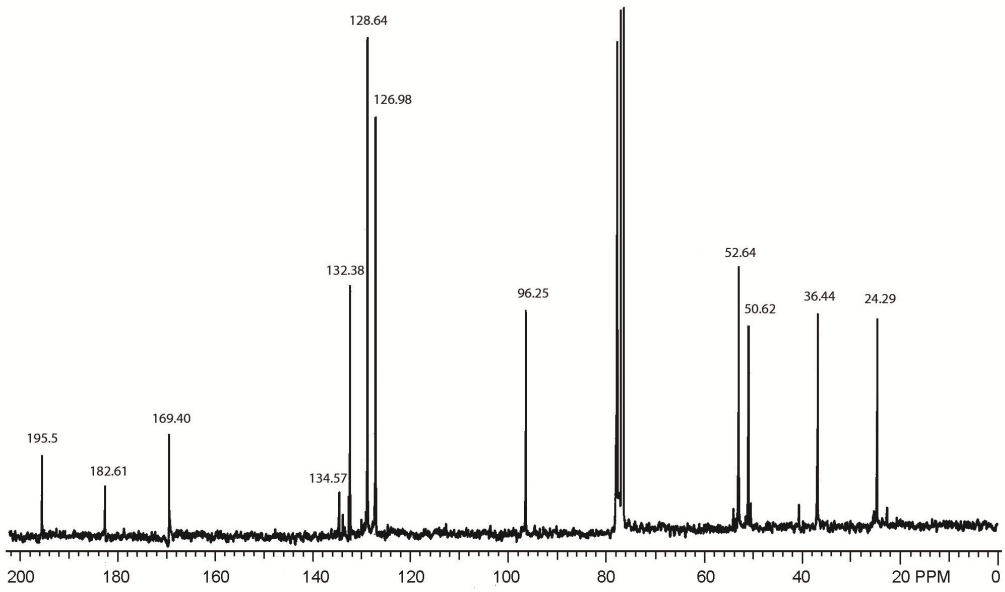
Espectro 19 RMN ^{1}H de la 7-hidroxi-7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo 5.



Espectro 20. IR de la 7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo 4.



Espectro 21 RMN ^{1}H de la 7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo 4.

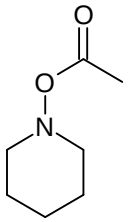


Espectro 22. RMN ^{13}C de la 7-fenil-5-oxoheptanoato de metilo 4.

GLOSARIO

Aceptor de Michael. Es un electrófilo (compuesto carbonílico α,β-insaturado) que acepta un par de electrones.

Acetato de piperidinio. Compuesto orgánico



Borohidruro de sodio ($NaBH_4$). Es un agente reductor de carácter selectivo usado en la síntesis de fármacos y otros compuestos orgánicos. Es un sólido blanco, que se suele encontrar en forma granulada (polvo). Es soluble en alcoholes y agua, aunque reacciona con ellos con relativa lentitud (acentuada si se añade una base fuerte) formando hidrógeno (riesgo de explosión).

Catión iminio. Una sal de iminio en química orgánica contiene al ion o catión con estructura general $[R_1R_2C{=}NR_3R_4]^+$, y que puede ser tanto una imina sustituida como protonada.

Cetoácidos. Son ácidos orgánicos que contienen un grupo funcional cetona y un grupo carboxílico. Entre los cetoácidos se encuentran: Alfa-cetoácidos, o 2-oxoácidos, tales como el ácido pirúvico, Beta-cetoácidos, o 3-oxoácidos, tales como el ácido acetoacético, Gamma-cetoácidos, o 4-oxoácidos, tales como el ácido levulínico.

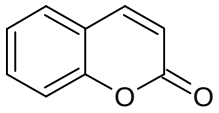
Cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$). El cianoborohidruro de sodio es un agente reductor suave. Es usado en aminaciones reductoras, donde reduce la imina a amina, y en reducciones selectivas de halogenuros (-Br, -I) y sulfonatos (-OTos) utilizando disolventes polares apróticos (habitualmente HMPA), donde se produce la sustitución por el átomo de hidrógeno, sin ser afectados, por ejemplo, el grupo carbonilo o epóxido.

Coordinación con metales. En química se denomina complejo a una entidad se encuentra formada por una asociación que involucra a dos o más componentes unidos por un tipo de enlace químico, el *enlace de coordinación*, que normalmente es un poco más débil que un enlace covalente típico. Por una costumbre

histórica el término complejo se utiliza principalmente para describir a aquel tipo de estructura molecular que usualmente se encuentra formada por un átomo central (el cual es con frecuencia un catión metálico) que se encuentra enlazado a un arreglo ordenado de otros grupos de átomos que lo rodean llamados ligandos. Esta última acepción es también conocida como entidad de coordinación. El término también es utilizado para referirse a una enorme cantidad estructuras inestables o metaestables que participan como intermediarias en diferentes reacciones; por lo cual es preferible utilizar siempre que se pueda un término más explicativo para referirse a estos compuestos. En este sentido el término complejo es mucho más amplio, pero menos preciso. En química inorgánica, por ejemplo, se prefiere utilizar el término *entidad de coordinación* en lugar de complejo.

Cromonas. Extraído de las semillas de la planta Ammi visnaga se han utilizado durante siglos como un diurético y como un relajante del músculo liso, en particular para el alivio del cólico uretral y proporcionando un alivio completo y prolongada en el asma bronquial.

La estructura cromona se encuentra dentro de la estructura química de los flavonoides, un grupo de sustancias naturales que son de interés actual debido a su actividad antioxidante.



Diborano (B_2H_6). Es el compuesto químico que consiste de boro e hidrógeno. Es un gas incoloro a temperatura ambiente, con un olor dulce repulsivo. El diborano se mezcla bien con el aire, formando fácilmente mezclas explosivas. El diborano se encenderá espontáneamente en aire húmedo a temperatura ambiente. Algunos sinónimos son boroetano, hidruro de boro, y hexahidruro de diboro. El diborano es un compuesto clave de boro con una diversidad de aplicaciones. El compuesto está clasificado como "endotérmico", lo que significa que su entalpía de formación, ΔH_f, es positivo (36 kJ/mol). A pesar de su inestabilidad térmica, el diborano es cinéticamente robusto y exhibe una extensa

química, mucha de la cual involucra la pérdida de hidrógeno.

Diisopropilamida de litio (DAL) (LDA de lithium diisopropylamide). Es una base muy fuerte, capaz de desprotonar en forma cuantitativa los ésteres. Bajo estas condiciones, todo el éster se convierte en su enolato y no sucede la condensación de Claisen. Así, es posible llevar a cabo reacciones con el enolato del éster.

Dimetilformamida (DMF). La N,N-dimetilformamida es un compuesto orgánico de fórmula $(CH_3)_2$-N-CHO. Comúnmente abreviado como DMF (aunque este acrónimo también se usa a veces para el dimetilfurano), este líquido incoloro es miscible en agua y la mayoría de componentes orgánicos. El DMF es utilizado como disolvente para reacciones químicas. Es muy utilizado como disolvente de polímeros que presenten alta asociación intermolecular por puentes de hidrógeno, como algunos poliuretanos. En algunos casos se suele emplear de manera similar a la N,N-Dimetilacetamida (DMAc) o la N-Metilpirrolidona (NMP), aunque los puntos de ebullición son distintos. Estos tres disolventes son denominados "disolventes amídicos" por contener un grupo amida en su estructura química. La dimetilformamida pura es inodora, mientras que si está degradada presenta un cierto olor a pescado debido a la impureza de la dimetilamina. Su nombre proviene del hecho de ser un derivado de la formamida, la amida del ácido fórmico. La dimetilformamida es un disolvente polar con un alto punto de ebullición. Facilita las reacciones que siguen mecanismos polares, como es el caso de las reacciones S_N2. La dimetilformamida puede ser sintetizada a partir de formiato de metilo y dimetilamina o mediante reacciones con dimetilamina y monóxido de carbono. No es estable en presencia de bases fuertes como el hidróxido sódico o ácidos fuertes como el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y se hidroliza en ácido fórmico y dimetilamina, especialmente a altas temperaturas.

Dimetilsulfoxido (DMSO). Es un compuesto orgánico de fórmula CH_3SOCH_3 es un líquido orgánico sin color que contiene sulfóxido, usado como disolvente orgánico. Es un disolvente aprótico y altamente polar. Por ello, es miscible tanto con el agua como con solventes orgánicos como alcoholes, cetonas, etc. Puede formar complejos en sistemas biológicos. Por su propiedad de atravesar rápidamente la epidermis y las membranas celulares el DMSO sirve

también como acarreador de drogas o venenos.

Disolvente deuterocloroformo ($CDCL_3$). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear por lo general se hacen en solución, y aunque el cloroformo es un buen disolvente para la mayoría de los compuestos orgánicos, rara vez se usa debido a que su propia señal δ 7.28 sería tan intensa que ocultaría señales de la muestra. Debido a que las propiedades magnéticas del deuterio ($D=^2H$) son diferentes de las del ^1H, el $CDCl_3$ no da señales en absoluto en un espectro de RMN de ^1H y se usa en su lugar. En efecto, el $CDCl_3$ es el disolvente usado en forma más común en la espectroscopia de RMN de ^1H. Del mismo modo, se usa D_2O en lugar de H_2O para sustancias solubles en agua, como los carbohidratos. Es un líquido que se ocupa para la resonancia magnética nuclear, Punto de fusión: -64 °C. Punto de ebullición 60.9 °C. Densidad 1.500 g/cm3 a 25 °C

Enaminona. Se refiere a cualquier compuesto que tiene un sistema conjugado CC—NC=CC=O .Enaminonas consisten β derivados enamino-carbonilo, β-dicetonas, β-compuestos de éster-ceto y otros β-compuestos dicarbonilo. Los representantes más comunes de esta clase son β-cetonas-enamino y β ésteres enamino, también llamado amidas y vinílogas o uretanos carbamatos vinílogas, respectivamente; nombres como "β-aminoenona", "acilvinilamina" y "acilenamina" también se encuentran en la literatura.

Espectrometría de masa. Método analítico en el que se ioniza una molécula, y los diversos iones se examinan con base en su relación de carga a masa, por consiguiente, el peso molecular (PM) de los iones.

Espectrometría en el Infrarrojo (IR). Técnica analítica que se basa en la energía absorbida por una molécula cuando vibra, alargando y flexionando sus enlaces. La espectroscopia de infrarrojo se utiliza para analizar los grupos funcionales en una molécula.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). Técnica espectroscópica que brinda información respecto a la estructura carbono-hidrogeno de una molécula.

La RMN funciona por detección de absorción de energía que acompaña a la transición entre los estados de espín nucleares que ocurren cuando una molécula se somete a un campo magnético fuerte y se irradia con ondas de radiofrecuencia.

Estereoelectrónicos. Un efecto electrónico que depende del arreglo espacial entre los orbitales del donador y el aceptor de electrones.

Estereoselectividad. Es la formación preferente de un estereoisómero sobre todos los posibles. Puede ser parcial, donde la formación de un estereoisómero está favorecida sobre el resto, o puede ser total, cuando sólo se forma un estereoisómero de los posibles. Se habla de *diastereoselectividad* cuando los estereoisómeros son diastereómeros y de *enantioselectividad* cuando son enantiómeros. La diastereoselectividad o enantioselectividad de una reacción, cuando son dos los posibles estereoisómeros resultantes, se cuantifica, respectivamente, mediante el *exceso diastereomérico* o el *exceso enantiomérico*.

Flavonas o Flavonoide. El primer flavonoide sintetizado por la "vía biosintética de los flavonoides" es una chalcona, cuyo esqueleto es un anillo bencénico unido a una cadena propánica que está unida a su vez a otro anillo bencénico. En la mayoría de los flavonoides, la cadena de reacciones continúa, por lo que la cadena carbonada que une los anillos aromáticos se cicla por acción de una enzima isomerasa, creando una flavanona. Son una serie de metabolitos secundarios de las plantas. Son sintetizados a partir de una molécula de fenilalanina y 3 de malonil-CoA, a través de lo que se conoce como "vía biosintética de los flavonoides", cuyo producto, la estructura base, se cicla gracias a una enzima isomerasa. La estructura base, un esqueleto C_6-C_3-C_6, puede sufrir posteriormente muchas modificaciones y adiciones de grupos funcionales, por lo que los flavonoides son una familia muy diversa de compuestos, aunque todos los productos finales se caracterizan por ser polifenólicos y solubles en agua. Los flavonoides que conservan su esqueleto pueden clasificarse,

según las isomerizaciones y los grupos funcionales que les son adicionados, en 6 clases principales: las chalconas, las flavonas, los flavonoles, los flavandioles, las antocianinas, y los taninos condensados. Más una séptima clase, las auronas, tenidas en cuenta por algunos autores por estar presentes en una cantidad considerable de plantas. También el esqueleto puede sufrir modificaciones, convirtiéndose entonces en el esqueleto de los isoflavonoides o el de los neoflavonoides, que por lo tanto también son derivados de los flavonoides.

Hidruro de litio (LiH). Es un compuesto químico de litio e hidrógeno. Es un sólido cristalino incoloro, aunque las muestras comerciales presentan aspecto grisáceo. Esta sal inorgánica está formada por cationes litio Li^+ y aniones hidruro H^-, y como es característico de los hidruros salinos, o iónicos, tiene un alto punto de fusión, de 689 C. El anión hidruro en general es muy reactivo frente al aire, al agua y a agentes oxidantes; un catión duro y poco electrón-atrayente como el litio no puede darle la relativa estabilidad que se encuentra, por ejemplo, en el hidruro de zinc. Así, el hidruro de litio es un sólido inflamable y muy reactivo con el agua, produciendo el corrosivo compuesto hidróxido de litio, así como hidrógeno gaseoso.

Hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$)**.** Es un compuesto químico es utilizado principalmente como agente reductor en síntesis orgánica, fundamentalmente para reducir ésteres, ácidos carboxílicos y amidas.

Hexametilfosforamida (HMTF) siglas en ingles (HMPT). Es un compuesto organofosforado que tiene la fórmula $[(CH_3)_2N]_3PO$. Este líquido incoloro es un solvente aprótico polar muy útil, y un aditivo en síntesis orgánica. HMPA es el óxido de la fosfina terciaria altamente básica hexametilfosforotriamida (HMPT), $P(NMe_2)_3$. Como otros óxidos de fosfina (por ejemplo, el óxido de trifenilfosfina), la molécula tiene un núcleo tetraédrico y un enlace P-O que está altamente polarizado, con una significativa carga negativa residiendo en el átomo de oxígeno.

Quimioselectividad. Es la preferencia de un reactivo para reaccionar en particular con uno de entre dos o más grupos funcionales diferentes. Cuando se consiguen unas condiciones de reacción que permiten hacer reaccionar exclusivamente un grupo funcional de entre dos o más grupos funcionales distintos, sobre todo cuando estos son de características similares, se dice que la reacción es *quimioselectiva*. Por ejemplo, el $NaBH_4$ es capaz de reducir de forma quimioselectiva un grupo cetona a alcohol en presencia de un grupo éster dentro de la misma molécula sin afectar a este último, mientras que un reductor más potente como el $LiAlH_4$ reduciría ambos grupos a alcohol. También se puede aplicar el término quimioselectividad cuando un grupo funcional en una molécula reacciona de forma selectiva o diferente frente a distintos reactivo o condiciones de reacción.

Radiofrecuencia. El término radiofrecuencia, también denominado espectro de radiofrecuencia o RF, se aplica a la porción menos energética del espectro electromagnético, situada entre unos 3 kHz y unos 300 GHz. Las ondas electromagnéticas de esta región del espectro, se pueden transmitir aplicando la corriente alterna originada en un generador a una antena.

Reactivo de Clemmensen (Zn(Hg)/HCl). La reducción de Clemmensen es una reacción química en la cual se reduce una cetona (o un aldehído) a un alcano usando amalgama de zinc y mercurio (Hg), además ácido clorhídrico para darle el medio ácido. Debe su nombre al químico danés Erik Christian Clemmensen.

Reactivo de Wolff-Kishner (N_2H_4/KOH). La reducción de Wolff-Kishner es una reacción química que reduce completamente una cetona (o aldehído) a un alcano. Originalmente, el método involucraba el calentamiento de la hidrazona con etóxido de sodio en un reactor sellado a cerca de 200 C.

Resonancia. Es sistema de enlace entre los átomos de una molécula que, debido a la compleja distribución de sus electrones, obtiene una mayor estabilidad que con un enlace simple. Esta distribución de electrones no

fluctúa, en contra de lo que su nombre hace pensar. Numerosos compuestos orgánicos presentan resonancia, como en el caso de los compuestos aromáticos.

Retrosíntesis. Técnica utilizada para planear síntesis orgánica trabajando hacia atrás, desde el producto final hasta los materiales de partida.

Sustitucion nucleofilica 1 (S_N1). La reacción S_N1 (sustitución nucleófila unimolecular) implica dos etapas. En la primera tiene lugar la salida del grupo saliente y la formación de un intermediario carbocatión (etapa determinante de la velocidad) y, en la segunda, el nucleófilo se une a éste. La S_N1 tiende a ser importante cuando el átomo de carbono del sustrato está rodeado de grupos voluminosos, debido tanto a que tales grupos interfieren estéricamente con la reacción S_N2 como a que los carbonos más sustituidos forman carbocationes más estables.

Sustitucion nucleofilica 2 (S_N2). La reacción S_N2 (sustitución nucleófila bimolecular) tiene lugar en una única etapa en la que la adición del nucléofilo y la eliminación del grupo saliente se producen simultáneamente. Por tanto es una reacción concertada. La S_N2 está favorecida cuando la posición del átomo de carbono electrófilo es fácilmente accesible al nucleófilo.

Sulfona. Es un compuesto químico que contiene un grupo funcional sulfonilo unido a dos átomos de carbono. El átomo de azufre central está unido mediante enlace doble a dos átomos de oxígeno y tiene dos sustituyentes hidrocarbonados. La fórmula estructural general es R-S(=O)(=O)-R' donde R y R' son los grupos orgánicos. Frecuentemente, los sulfuros son las materias primas para las sulfonas por oxidación orgánica a través de la formación de un intermediario sulfóxido. Por ejemplo, el sulfuro de dimetilo se oxida a dimetilsulfóxido y luego a dimetilsulfona.

Tetrahidrofurano (THF). Es un compuesto orgánico heterocíclico. Es un líquido transparente, de baja viscosidad y con un olor parecido al del dietil éter (a "éter"). Es uno de los éteres más polares y se usa como solvente de polaridad intermedia en reacciones químicas. El THF es un solvente dipolar aprótico protofílico

(capaz de aceptar protones, dados los pares de electrones no compartidos del átomo de oxígeno que le dan características de base de Lewis), con una constante dieléctrica de 7,6 (a 25 C). El THF es el análogo completamente hidrogenado del compuesto aromático furano.

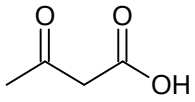
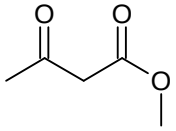
Tetrametilsilano (TMS). La molécula $CH_3)_4Si$, se usa como patrón para calibrar los espectros de RMN protónica (^1H) y de carbono 13 (^{13}C).

Trifluoroacetato de etilo. Es un compuesto organometalico formado por un etil ester, y 3 atomos de fluor con una forma lineal ($CF_3COOC_2H_5$) liquido incoloro.

Tritón B o Hidróxido de benciltrimetilamonio. Es una sal de amonio cuaternario que funciona como una base orgánica. Se utiliza en la condensación aldólica y en reacciones catalizadas por bases reacciones de deshidratación.

Yoduro de litio (LiI). Es un compuesto de litio y yodo. Cuando se expone al aire, se vuelve de color amarillo, debido a la oxidación de yoduro a yodo. Se cristaliza en el motivo de NaCl. Yoduro de litio se utiliza como electrolito para baterías de alta temperatura. También se utiliza para baterías de larga duración como se requiere, por ejemplo, por los marcapasos artificiales. En síntesis orgánica, LiI es útil para romper enlaces C—O

***β*-Cetoácidos.** Los cetoácidos son ácidos orgánicos que contienen un grupo funcional cetona y un grupo carboxílico.



***β*-Ceto-ésteres.** Los cetoácidos son ácidos orgánicos que contienen un grupo funcional cetona y un ester.