

**SÍNTESIS DE NUEVOS 3-TRIFENILFOSFORANIL Y 5-ALQUIL (FENIL) 4-O-  
BENCIL DERIVADOS DE LA FURAN-2,4-DIONA EMPLEANDO EL ILURO  
ACUMULADO  $\text{PH}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$**

**CÉSAR ADOLFO SÁNCHEZ SUÁREZ**

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR (LQOBio)  
ESCUELA DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
BUCARAMANGA**

**2012**

**SÍNTESIS DE NUEVOS 3-TRIFENILFOSFORANIL Y 5-ALQUIL (FENIL)  
DERIVADOS DE LA FURAN-2,4-DIONA EMPLEANDO EL ILURO ACUMULADO**  
**Ph<sub>3</sub>P=C=C=O**

**CÉSAR ADOLFO SÁNCHEZ SUÁREZ**

**Trabajo de grado para optar por título de  
QUÍMICO**

**Director**

**JUAN MANUEL URBINA GÓNZALEZ, Dr. rer. nat.**

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR (LQOBio)  
ESCUELA DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
BUCARAMANGA  
2012**

## **DEDICATORIA**

Al que todo lo puede.

A mi familia, Doña Martha y Don Ramón que se esmeraron por darme día a día lo mejor, a mis hermanos Juan Pablo y Manuel Andrés, que con su compañía y complicidad recorrieron a mi lado este camino.

Cesar Adolfo Sánchez Suárez

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco de la forma más afectuosa y cordial:

A la Universidad Industrial de Santander (UIS) y al a vice-rectoría de Dirección Investigación y Extensión de Facultad (DIEF), por la total financiación del trabajo de grado mediante el proyecto 5165.

Al profesor Juan Manuel Urbina, Químico, Dr. *rer. nat.*, por todos los consejos y por hacerme parte de tan grande aventura.

Al profesor Vladimir V. Kouznetsov, Químico Ph D., DSc., Director del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio-UIS).

A la profesora Elena E. Stashenko, Química Ph D., por su amabilidad a la hora de la toma de los espectros de cromatografía de gases-espectrometría de masas.

Al profesor Daniel Molina, Químico Ph D., por su amabilidad y colaboración con la toma de los espectros de RMN.

A la profesora Marianny Y. Combariza, Química Ph D., por su amabilidad a la hora de la toma de los espectros ESI-MS.

A la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander (UIS), por las facilidades ofrecidas para el uso de los equipos de IR y de CG.

A todos los miembros del LQOBio, egresados y pertenecientes, de quienes aprendí gran cantidad de detalles que ayudaron eficazmente a la realización de este proyecto.

A todos mis compañeros con quienes compartí incontables e inolvidables momentos que van desde interminables noches de estudio, pasando por discusiones acerca del temible futuro que nos espera, y lo mejor, miles de sonrisas.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	20
1. ESTADO DEL ARTE	22
1.1 LOS ILUROS	22
1.1.1 El iluro acumulado de fósforo $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$	23
1.1.2 Síntesis iluro acumulado del $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$	26
1.1.3 Reactividad química del iluro acumulado $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$	27
1.1.3.1 Reacción con halogenuros de alquilo	27
1.1.3.2 Reacción con compuestos próticos (alcoholes, tioles y aminas)	28
1.2 LAS Furan-2,4-Dionas Y LOS ÁCIDOS TETRÓNICOS	29
1.2.1 Generalidades de los ácidos tetrónicos	29
1.2.2 Estructura y actividad biológica de los ácidos tetrónicos	31
1.2.3 Síntesis de ácidos tetrónicos	34
1.2.3.1 Condensación de Dieckmann	34
1.2.3.2 Reacción de Blaise-Reformatsky	35
1.2.3.3 Reacción tipo “one pot” según Tejedor y García Tellado	36
1.2.3.4 Síntesis de Gabriele de ácido tetrónicos	37
1.2.3.5 Procedimiento desarrollado por De Kimpe	38
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
3. HIPÓTESIS	42
4. OBJETIVOS	43
4.1 OBJETIVO GENERAL	43
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
5. PARTE EXPERIMENTAL	44
5.1 SÍNTESIS DE cianohidrinas 51	45
5.2 SÍNTESIS DE ÁCIDOS $\alpha$ -hidroxicarboxílicos 52a,b	46
5.3 SÍNTESIS DEL iluro ACUMULADO DE FÓSFORO, trifenilfosforancetenililuro $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 1	48

5.4 SÍNTESIS DE LAS 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas 53a,b	51
5.5 SÍNTESIS DE O-bencil-N,N'-d ciclohexilisourea 54	53
5.6 SÍNTESIS DE $\alpha$ -hidroxiésteres 55	54
5.7 SÍNTESIS 4-O-bencil tetronatos 56a-c	61
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	64
6.1. SÍNTESIS DE 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforanil)furan-2,4-dionas	65
6.1.1 Preparación de $\alpha$ -hidroxiácidos	65
6.1.2 Síntesis de 5-alquil (fenil) derivados del ácido tetrónico 53a-b	68
6.2 SÍNTESIS 4-O-bencil tetronatos 56a-c	83
6.2.1 Síntesis de $\alpha$ -hidroxiésteres	84
6.2.2 Síntesis 4-O-Bencil tetronatos, derivados del ácidos tetrónicos 56a-c	97
7. CONCLUSIONES	102
BIBLIOGRAFIA	103

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Híbridos de resonancia del iluro acumulado de fósforo	24
Esquema 2. Reacción del iluro acumulado $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ con NuE	26
Esquema 3. Síntesis del iluro acumulado $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ por Birum y Matthews	26
Esquema 4. Síntesis del trifenilfosforancetenililuro ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ) por Schobert y Bestmann	27
Esquema 5. Reacción del $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ con halogenuros de alquilo	28
Esquema 6. Reacción de iluro acumulado $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ con compuestos próticos	28
Esquema 7. Reacción de $\alpha$ -hidroxi y $\alpha$ -aminoésteres con $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ para la formación de heterociclos	29
Esquema 8. Tautomería presente en el ácido tetrónico 21a	31
Esquema 9. Estructuras (abierta y cerrada) del ácido penicilínico	33
Esquema 10. Reacción de condensación de Dieckmann para la preparación de derivados de la 4-hidroxifuran-2-(5H)-ona	34
Esquema 11. Metodología de la reacción de Blaise-Reformatsky en la preparación del núcleo del ácido tetrónico	36
Esquema 12. Metodología empleada por Tejedor y García Tellado para la preparación del núcleo del ácido tetrónico	37
Esquema 13. Metodología de Gabriele para la síntesis de ácidos tetrónicos	38
Esquema 14. Formación del ácido tetrónico empleando la metodología desarrollada por De Kimpe	39
Esquema 15. Reacción del iluro acumulado $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ en la síntesis de 5-alkil (fenil) derivados del ácido tetrónico 53 a,b y 56a-c	64
Esquema 16. Formación de cianohidrinas por ataque nucleofílico del anión cianuro sobre el carbono carbonílico	65
Esquema 17. Mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida de las cianohidrinas 51a,b a los $\alpha$ -hidroxiácidos 52a,b	66

Esquema 18. Reacción del iluro acumulado $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ en la síntesis de 5-metil (fenil) derivados del ácido tetrónico 53a,b	68
Esquema 19. Formación del bromuro de metoxicarbonilmetiltrifenilfosfonio 10	69
Esquema 20. Formación de metoxicarbonilmetilentrifenilfosfonio 11	70
Esquema 21. Formación del trifenilfosforancetenililuro 1	71
Esquema 23. Síntesis de $\alpha$ -hidroxiésteres por esterificación de Fischer	84
Esquema 24. Formación del agente esterificante <i>O</i> -bencil- <i>N,N'</i> -diciclohexilisoúrea 54	85
Esquema 25. Mecanismo probable de la reacción de esterificación de los $\alpha$ -hidroxiácidos 52 empleando la <i>O</i> -bencilisoúrea 54	86
Esquema 26. Posible ruta de fragmentación de los $\alpha$ -hidroxiésteres 55b-e	88
Esquema 27. Síntesis 4- <i>O</i> -bencil tetronatos derivados del ácidos tetrónicos 56a-c	97
Esquema 28. Mecanismo de la reacción del iluro acumulado 1 y el $\alpha$ -hidroxiéster 55 en la formación de las 4- <i>O</i> -bencilfuran-2[5 <i>H</i> ]-onas 56a-c	98

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Iluros de fósforo, azufre y nitrógeno y su híbrido de resonancia	22
Figura 2. Distribución electrónica del iluro acumulado de fósforo $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$	25
Figura 3. La vitamina C, un compuesto con el núcleo de la 4-hidroxifuran -(5 <i>H</i> )-2-ona (un ácido tetrónico)	30
Figura 4. Estructuras de ácidos tetrónicos (en la forma de furan-2,4-dionas) naturales aislados de hongos	31
Figura 5. Estructura del Tretronasin 1	32
Figura 6. Estructura del antibiótico RK-682	32
Figura 7. Estructura del ácido tetrónico conocido como DX-4	33
Figura 8. Espectro IR del 2-hidroxiocetanonitrilo 51b	65
Figura 9. Espectro IR del ácido $\alpha$ -hidroxiocetanoico 52b	67
Figura 10. Espectro IR del bromuro de metoxicarbonilmetiltrifenilfosfonio 10	69
Figura 11. Espectro IR del carbometoximetiltrifenilfosforano 11	70
Figura 12. Espectro IR del trifenilfosforanceteniluro 1	72
Figura 13. Espectro IR de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden) furan-2,4-diona 53a	74
Figura 14. Espectro ESI-MS de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden) furan-2,4-diona 53a y algunos de sus iones fragmento derivados	75
Figura 15. Espectro ESI-MS de la 5-metil-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4 diona 53b	77
Figura 16. Comparación de la distribución isotópica del dímero de sodio 53a: A) experimental; B) calculado	78
Figura 17. Comparación de la distribución isotópica del aducto de sodio 53a: A) experimental; B) calculado	79
Figura 18. $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden)furan- 2,4-diona 53a	80
Figura 19. Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la 5-fenil-3- (trifenilfosforaniliden)furan-2,4 diona 53a	81

Figura 20. Espectro de correlación heteronuclear $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ a múltiples enlaces (HMBC) de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden) furan-2,4-diona 53a	82
Figura 21. Espectro $^{31}\text{P}$ -RMN-MAS de la 5-fenil-3-(trifenilfosforanilinden) furan-2,4-diona 53a	83
Figura 22. Espectro IR del <i>O</i> -bencil- <i>N,N'</i> -diclohexilisourea 54	85
Figura 23. Espectro IR del 2-hidroxi octanoato de bencilo 55d	87
Figura 24. Espectro de $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxi octanoato de bencilo 55d	89
Figura 25. Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN ATP (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxi octanoato de bencilo 55d	91
Figura 26. Espectro RMN de correlación heteronuclear $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ HSQC de el 2-hidroxi octanoato de bencilo 55d	92
Figura 27. Espectro $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxi propanoato de bencilo 55b	93
Figura 28. Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxi propanoato de bencilo 55b y su impureza	94
Figura 29. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY del 2-hidroxi propanoato de bencilo 55b	95
Figura 30. Espectro correlación heteronuclear $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ (ampliación) HMBC del 2-hidroxi propanoato de bencilo 55b	95
Figura 31. Espectro CG del "head-space" (inyección sin solvente) del 2-hidroxi propanoato de bencilo 55b vs patrón del alcohol bencílico	96
Figura 32. Espectro IR de la 4-benciloxi-5-propil-5 <i>H</i> -furan-2-ona 56b	99
Figura 33. Espectro de masas (CG inlet, EI, 70 eV) para el 4- <i>O</i> -bencil tetronato 56b	100

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Longitudes de enlace y ángulos de enlace de iluros acumulados de fósforo	24
Tabla 2. Características de las cianohidrinas 51a,b y los $\alpha$ -hidroxiácidos 52a,b sintetizados	67
Tabla 3. Caracterización de compuestos 10, 11, 1	72
Tabla 4. Características principales de los derivados 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas 53a,b	73
Tabla 5. Datos de IR de las 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosfoforaniliden)furan-2,4-dionas 53a,b	74
Tabla 6. Datos ESI-MS de las 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosfoforaniliden)furan-2,4-dionas 53a,b	77
Tabla 7. Datos de $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para las 5-metil y 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden) furan-2,4-diona 53a,b	80
Tabla 8. Datos $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de las 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforanilinden)furan-2,4-dionas 53a,b	81
Tabla 9. Características principales de los $\alpha$ -hidroxiésteres 55a-e sintetizados	87
Tabla 10. Datos de $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para los $\alpha$ -hidroxiésteres 55b-e sintetizados	90
Tabla 11. Datos de $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para los $\alpha$ -hidroxiésteres 55b-e sintetizados	91
Tabla 12. Datos IR de los 4-O-benciltetronatos 56a-c	100

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\delta$	desplazamiento químico RMN (en ppm)
$\nu$	número de onda de banda de absorción en IR (en $\text{cm}^{-1}$ )
$\nu$	absorción de vibración de tensión (en IR)
AcO Et	acetato de etilo
Bn	bencilo
Br	broad (ancho)
br. s.	broad singlet (singlete ancho, multiplicidad en RMN)
d	doblete (multiplicidad RMN)
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
E.I	Impacto de electrones (Electron Impact), ionización en EM
EM	Espectrometría de Masas
ESI-EM	espectrometría de masas con ionización por electrospray (Electro Spray Ionization-Mass Spectrometry)
EP	éter de petróleo

h	horas
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation (experimento 2D RMN)
IR	espectroscopia infrarroja
$^nJ$	constante de acoplamiento (en Hertz) a n enlaces (RMN)
m	multiplete (multiplicidad RMN)
M	media (intensidad relativa en el espectro IR)
MAS	Magic Angle Spinning (rotación en ángulo mágico - técnica de RMN para muestras sólidas)
mL	mililitro
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (experimento en RMN)
Ph	fenilo
q	cuadruplete (multiplicidad en RMN)
qu	quintuplete (multiplicidad RMN)
$R_f$	factor de retención en cromatografía en capa fina (TLC)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

t.a.	temperatura ambiente
s	singulete (multiplicidad en RMN)
S	strong (fuerte - intensidad relativa en el espectro de IR)
t	triplete (multiplicidad RMN)
TLC	cromatografía de capa fina (thin layer chromatography)
TMS	tetrametilsilano (referencia en RMN)
VS	very strong (muy fuerte - intensidad relativa en el espectro de IR)
VW	very weak (muy débil - intensidad relativa en el espectro de IR)
W	weak (débil - intensidad relativa en el espectro de IR)

## RESUMEN

**TÍTULO:** SÍNTESIS DE NUEVOS 3-TRIFENILFOSFORANIL Y 5-ALQUIL(FENIL)-4-O-BENCIL DERIVADOS DE LA FURAN-2,4-DIONA EMPLEANDO EL ILURO ACUMULADO  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}^*$

**AUTOR:** SÁNCHEZ SUÁREZ César Adolfo\*\*

**PALABRAS CLAVES:** Iluros de fósforo, ácidos tetrónicos, trifenilfosforanilidenfuran-2,4-dionas, 4-O-bencil tetronatos.

### CONTENIDO

En los últimos años el estudio de compuestos de origen natural con el núcleo de la 4-hidroxifuran-(5H)-2-ona presente en su estructura ha ganado un renovado interés, debido al gran espectro de actividades biológicas que estos derivados presentan (principalmente como inhibidores de retrovirus, antioxidantes y antifúngicos).

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular-LQOBio propone a través de este trabajo el diseño de una ruta sintética hacia nuevas moléculas análogas de productos aislados de la naturaleza con el núcleo de la furan-2,4-diona, mediante una metodología precisa, partiendo de reactivos comerciales, basada en el uso del iluro acumulado de fósforo  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  y compuestos  **$\alpha$ -hidróxicarboxílicos** (ácidos y ésteres) mediante reacciones tipo dominó, obteniendo productos de interés, con sustituyentes en los carbonos C-3 y C-5.

Como resultado de este estudio se prepararon nuevos derivados de la furan-2,4-diona, como las 5-metil(fenil)-3-fosforaniliden-2,4-dionas y las 5-alquil(fenil)-4-O-bencilfuran-(5H)-2-onas (sustratos con gran interés sintético y biológico), cuyas estructuras fueron determinadas por diferentes métodos de análisis; los compuestos preparados podrán en un futuro cercano ser estudiados como dianas farmacológicas y así ser empleados como base para la generación de nuevos compuestos de interés.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Juan Manuel Urbina González, *Dr. rer. nat.*

## ABSTRACT

**TITLE:** SYNTHESIS OF NEW 3-5-ALKYLTRIFENILFOSFORANIL AND (PHENYL)-4-O-BENZYL DERIVATIVES FURAN-2,4-DIONAS USING THE YLIDE CUMULATIVE  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}^*$

**AUTHOR:** SÁNCHEZ SUÁREZ César Adolfo \*\*

**KEYWORDS:** Phosphorus ylide, tetronic acid, trifenilfosforanilidenfuran-2,4-dionas, 4-O-benzyl tetronatos.

## CONTENT

In recent years the study of naturally occurring compounds with the core of the 4-hydroxifuran-(5H)-2-one present in its structure has gained renewed interest due to a large spectrum of biological activities that these derivatives exhibit (mainly as inhibitors of retroviruses, antioxidants and antifungal agents).

The Laboratory of Organic Chemistry and Biomolecular-LQO Bioproposed through this paper the design of a synthetic route to new products like molecules isolated from nature in the core of the furan-2,4-dione, using a precise methodology, starting commercial reagent, based on the use of phosphorus ylide accumulated  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  and compounds  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids (and esters) by domino reactions, obtaining products of interest, with substituents at C-3 and C-5.

As a result of this study was prepared novel derivatives of furan-2,4-dione, such as 5-methyl (phenyl)-3-fosforaniliden-2,4-diones and 5-alkyl(phenyl)-4-O-bencifuran-(5H)-2-ones (substrates with synthetic and biological interest), whose structures were determined by different methods of analysis, the compounds prepared in the near future may be studied as drug targets and thus be used as a basis for generating new compounds.

---

\* Work degree

\*\* Universidad Industrial de Santander. Faculty of Science, School of Chemistry, Juan Manuel Urbina Gonzalez, Dr. rer nat.

## INTRODUCCIÓN

El tema central de la química orgánica es comprender y tratar de emular artificialmente los procesos biológicos por los cuales la naturaleza construye sustancias desde elementos químicos básicos. La historia de la síntesis orgánica tuvo sus inicios en 1828 cuando Friedrich Wöhler demostró que a partir del calentamiento de una sal (cianato amónico) se genera urea, demostrando que era posible la síntesis de productos orgánicos en el laboratorio. Consecuentemente esto originó con el tiempo la producción artificial de miles de compuestos orgánicos análogos a los productos obtenidos de plantas y animales, muchos de los cuales eran sintetizados a prueba y error; por lo tanto cuanto más complejo era el compuesto demandaba mucho más trabajo, tiempo y recursos.

Desde entonces, la síntesis de compuestos orgánicos se ha convertido en una ciencia líder, que encamina a la humanidad al desarrollo (paso por paso) de mejores productos, buscando la manera de replicar la efectividad e inocuidad de los procesos realizados desde hace eones por la naturaleza.

Los químicos orgánicos sintéticos no sólo están interesados en la obtención de productos, para ellos también importa saber el mecanismo y la metodología para preparación; así, con los años se ha acumulado un extenso arsenal de reacciones y metodologías a utilizar en la construcción de nuevas estructuras moleculares. Todas estas reacciones aun no son suficientes para sintetizar la gran cantidad de estructuras presentes en la naturaleza, y es por esta razón que la síntesis orgánica es una ciencia que avanza día tras día.

Entre 1930 y 1940 el interés en la búsqueda de nuevos compuestos encaminó al químico británico Walter Haworth a la elucidación de la estructura del ácido L-ascórbico, más conocido como vitamina C, haciéndolo merecedor del Premio Nobel de Química en 1937.

En la actualidad los compuestos análogos a la vitamina C como las 4-hidroxifuran-(5*H*)-2-onas son ampliamente estudiados debido al gran espectro de propiedades biológicas que presentan; estos derivados actúan como antivirales, antibióticos, antifúngicos, antitumorales, antioxidantes y anticoagulantes. La gran mayoría de estos productos son de origen natural, algunos son extraídos de organismos marinos (determinadas variedades de estrellas de mar) y algunos organismos terrestres como bacterias, hongos y líquenes [1].

En la literatura química especializada se encuentran diversas metodologías empleadas para la obtención de derivados de la 4-hidroxifuran-(5*H*)-2-ona. Como consecuencia de la búsqueda de una síntesis versátil por procedimientos óptimos, con excelentes rendimientos y alta pureza del producto final, se presenta en este trabajo el uso versátil del trifenilfosforancetenililuro  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  como bloque de construcción 'CCO' en la preparación de derivados de la furan-2,4-diona, a través de una reacción inicial de adición del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  con  $\alpha$ -hidroxiácidos y con  $\alpha$ -hidroxiésteres.

El desarrollo, la implementación y generación de metodologías de síntesis ha estimulado una nueva etapa en nuestro grupo de investigación: el estudio de la ruta de síntesis que permite la obtención de moléculas derivadas de la 4-hidroxifuran-(5*H*)-2-ona funcionalizadas en los carbonos C-3 y C-5, para poder avanzar en el desarrollo de rutas de síntesis, el estudio y la generación de productos naturales. De manera simultánea se aborda en el presente trabajo el estudio de las propiedades espectroscópicas y físicas de las nuevas moléculas sintetizadas, así como las de cada uno de los compuestos intermedios resultantes en las diferentes etapas de síntesis. La información aquí expuesta será de interés para la comunidad científica y la química orgánica sintética.

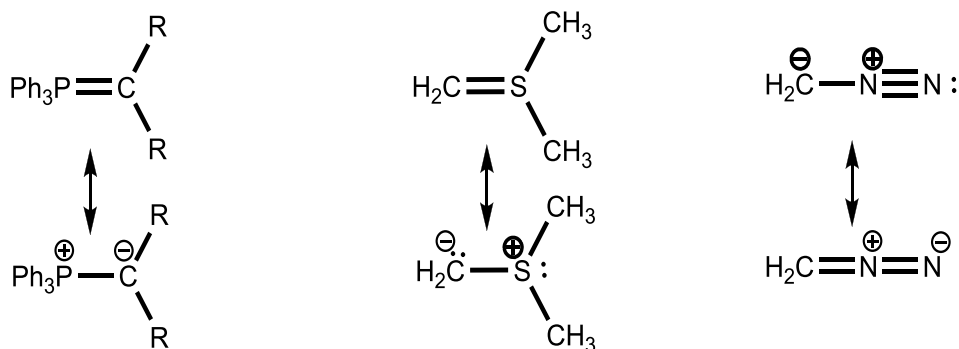
## 1. ESTADO DEL ARTE

Proponiendo como eje central la síntesis y versatilidad del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  en la construcción de nuevas moléculas derivadas del ácido tetrónico, es preciso dirigir la primera parte del marco teórico a conocer el iluro y adicionalmente, presentar una breve descripción del amplio espectro de actividad biológica que caracteriza a los derivados de la furan-2,4-diona, información que ayudará a comprender el por qué de su interés para la ciencia en la actualidad.

### 1.1 LOS ILUROS

Un iluro es un compuesto neutro, con un carácter positivo y un carácter negativo en átomos adyacentes (zwitterión en átomos vecinos), en los que los carbaniones están directamente enlazados a un heteroátomo (fósforo, azufre o nitrógeno) con una gran carga positiva generada por la unión de enlaces sigma al heteroátomo; generalmente son reactivos o intermediarios de reacciones [2].

Figura 1. Iluros de fósforo, azufre y nitrógeno y su híbrido de resonancia.



La estabilidad de los iluros depende de los grupos que tienen un carácter electroatractivo (como por ejemplo  $\text{CO}_2\text{Et}$  y  $\text{CN}$ ) y se encuentran unidos al extremo del C del dipolo; estos deslocalizan la carga reduciendo la nucleofilicidad

del iluro debido al aumento de estabilidad. Los iluros comúnmente estudiados gracias a su mayor estabilidad son aquellos derivados de fosfinas.

Entre los usos de los iluros de fósforo se destacan sus reacciones con aldehídos y cetonas. Los trabajos iniciales fueron principalmente realizados a mediados del siglo XX por Georg Wittig al realizar una reacción entre un carbanión estabilizado de fósforo y un aldehído o cetona [3].

Los iluros acumulados son representados como  $R_nX=C=(CR_2)$  donde  $=CR_2$  puede ser  $=O$ ,  $=N-R$ ,  $=S$ ; R se asigna a un hidrocarburo alifático o aromático y X a un heteroátomo. En el caso del iluro de fósforo presentado en el **Esquema 1** la tendencia de X a aceptar electrones aumenta el desplazamiento hacia la estructura **iii**. Los grupos donadores enlazados al átomo de fósforo aumentan el momento dipolar entre en el enlace P-C $\alpha$  aumentando su reactividad. El carácter nucleófilo del C $\alpha$  en los iluros hace de esta especie un buen ligando  $\sigma$ -dador frente a grupos con carácter electrofílico; este carácter da una amplia química en torno al uso de iluros como ligandos.

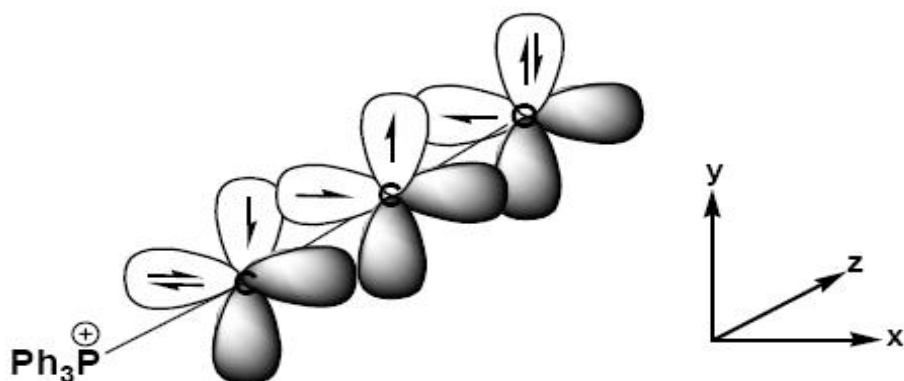
A pesar de que existen varios métodos para la formación de iluros, la metodología más eficaz es la reacción de un par solitario de un carbeno con un heteroátomo; esta metodología no se aplica a la formación de iluros de fósforo [4].

**1.1.1 El iluro acumulado de fósforo  $Ph_3P=C=C=O$ .** El iluro de fósforo  $Ph_3P=C=C=O$  se describe también como un fosforano; en su forma de iluro el fósforo presenta 5 orbitales vacíos que se utilizan en la formación de tri, tetra, penta y hexaderivados, donde los ligandos pueden ser de tipo orgánicos o inorgánicos. La formación de enlaces fuertes del fósforo con el carbono y la capacidad estabilizar los aniones adyacentes son cualidades importantes en la reactividad [5].



Los iluros acumulados de fósforo poseen cuatro electrones dispuestos ortogonalmente en el sistema de orbitales  $\pi$ , llamada distribución  $\pi_4 \perp \pi_4$  (**Figura 2**); por esta distribución solo presentan nucleofilia y carecen de carácter electrofílico, a diferencia de las cetenas; al poseer estas cualidades el iluro **1** no sufre dimerización y es un compuesto estable y de fácil almacenamiento.

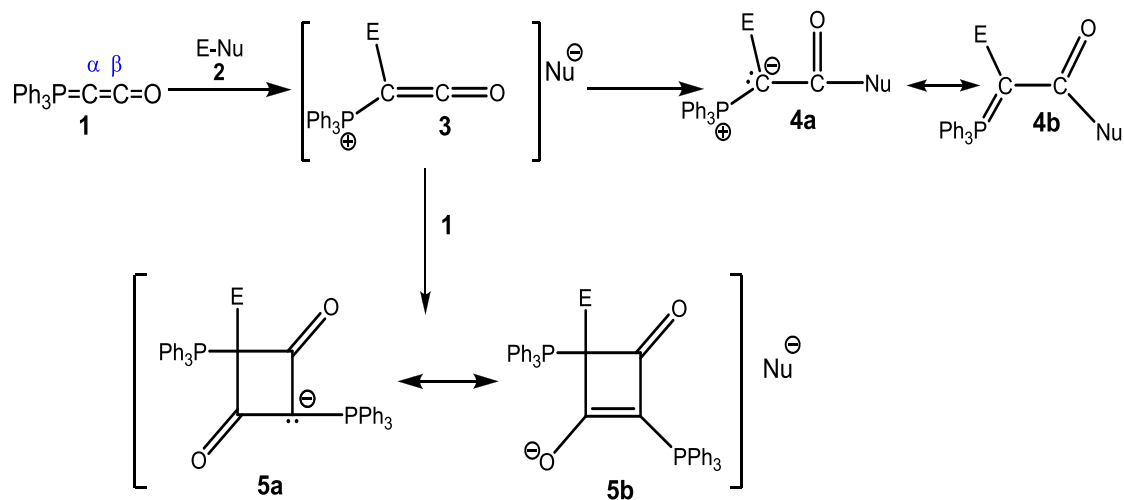
Figura 2. Distribución electrónica del iluro acumulado de fósforo  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ .



**1**

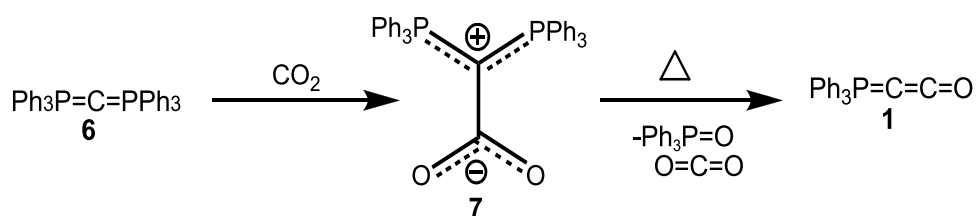
Si el iluro **1** reacciona con una molécula E-Nu **2**, de menor carácter nucleofílico, se forma un intermediario **3** (sal de fosfonio), la cual reacciona con **1** a través de una cicloadición 2+2 formando un anillo de cuatro miembros **5**. Si el nucleófilo en **3** es más fuerte se genera un ataque en el  $\text{C}\beta$  dando como resultado **4**, que se conoce como un reactivo de Wittig (iluro estabilizado) y se genera cuando **1** reacciona de manera eficiente con alcoholes, tioles y aminas primarias.

Esquema 2. Reacción del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  con  $\text{NuE}$ .



**1.1.2 Síntesis iluro acumulado del  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ .** A mediados del siglo XX se obtuvo el hexafenilcarbodifosforano 6 [10]; años más tarde Birum y Matthews realizaron una adición nucleofílica de  $\text{CO}_2$  a 6 y obtuvieron 7 que por una posterior pirólisis generó el iluro acumulado de fósforo 1 y óxido de trifenilfosfina [2].

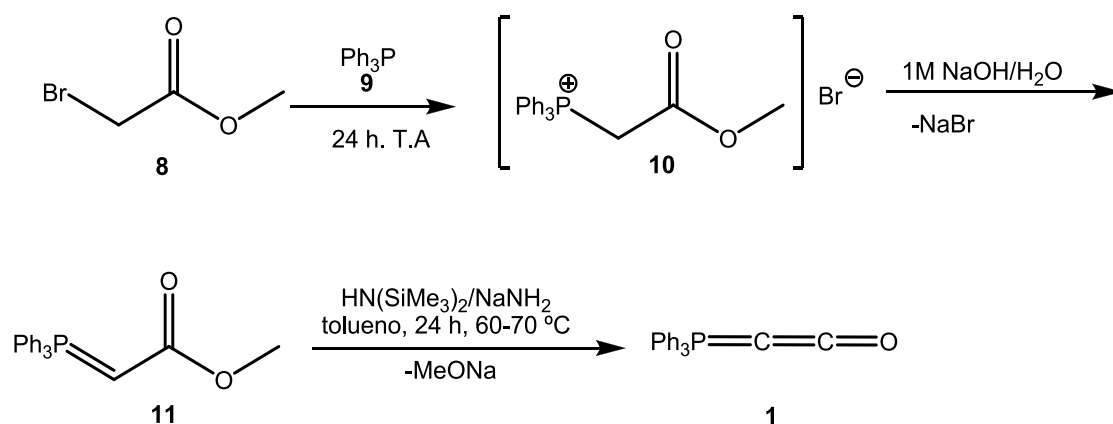
Esquema 3. Síntesis del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  por Birum y Matthews.



Buscando nuevas rutas para la síntesis del iluro acumulado 1, Bestmann diseñó una metodología empleando como precursores bromoacetato de metilo 8 y trifenilfosfina 9 (Esquema 4), a temperatura ambiente y agitación durante 24 h; el producto inicial de esta reacción es el bromuro de metoxycarbonilmetiltri

fenilfosfonio **10**. El precipitado formado **10** es tratado con una solución 1M de hidróxido de sodio, generando por la deshidrohalogenación de **10** el metoxycarbonilmetilentrifenilfosfonio (iluro conjugado o iluro estabilizado) **11**. Una vez separado y purificado **11** es sometido a un tratamiento con una base, preparada *in situ* entre amiduro de sodio y hexametildisilazano (HMDS), que desprotona el C $\alpha$  y genera la  $\beta$ -eliminación del metóxido, el cual con el sodio presente en la matriz de la reacción se remueve como metóxido de sodio por filtración [11].

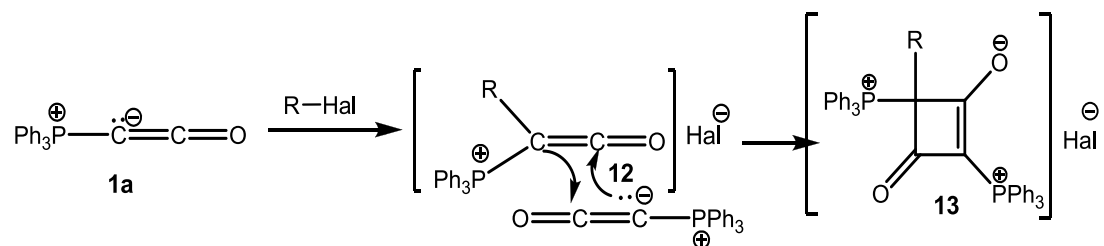
Esquema 4. Síntesis del trifenilfosforancetenililuro ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ) por Schobert y Bestmann.



### 1.1.3 Reactividad química del iluro acumulado $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$

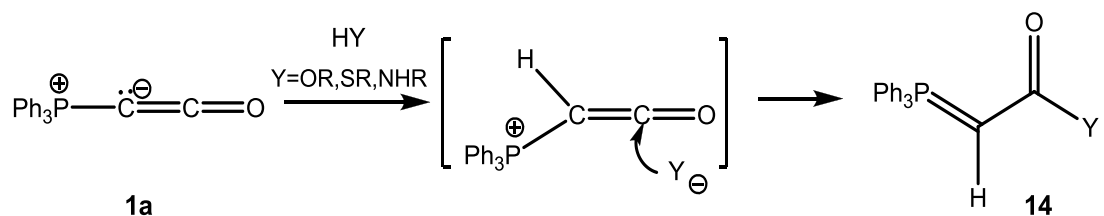
**1.1.3.1 Reacción con halogenuros de alquilo.** La reacción de **1** con compuestos halogenados se realiza de manera muy rápida a través de una sustitución nucleofílica, generando una sal de fosfonio altamente reactiva **13**; la reacción genera un intermediario **12** en el cual el sistema orbital tiene una distribución  $\pi_4 \perp \pi_2$ , y es susceptible a una cicloadición 2+2 con otra molécula de **1** [5].

Esquema 5. Reacción del  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  con halogenuros de alquilo.



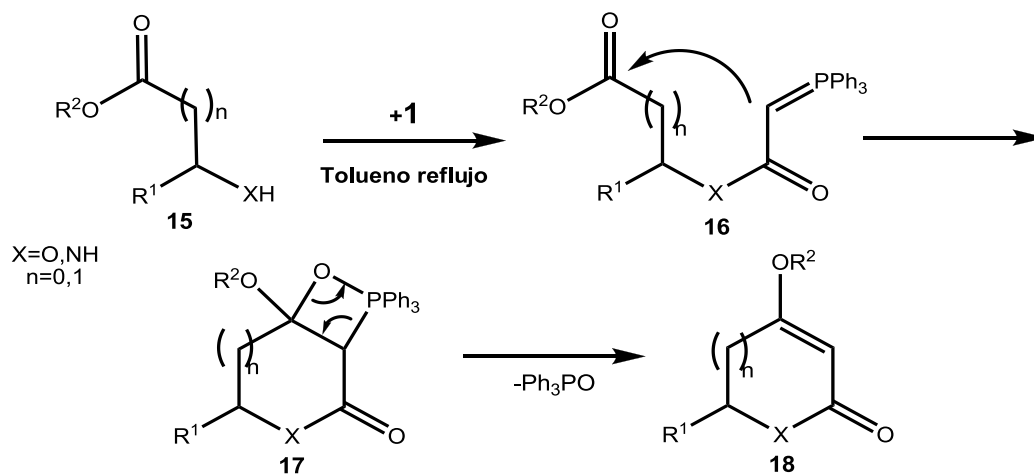
**1.1.3.2 Reacción con compuestos próticos (alcoholes, tioles y aminas).** La reacción de alcoholes, tioles y aminas con **1** se lleva a cabo en dos partes: la primera consiste en la protonación del  $\text{C}\alpha$  y un posterior ataque nucleofílico. La reacción con una molécula de **1** es descartada por la gran fuerza nucleofílica que presentan los aniones alcóxido, tiolato y amiduro, generando un único compuesto **14**.

Esquema 6. Reacción de iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  con compuestos próticos.



Entre las múltiples aplicaciones sintéticas de esta reacción se encuentran las reacciones con ésteres de  $\alpha$ -hidroxiácidos y de  $\alpha$ -aminoácidos, para la formación de oxaciclos y azaciclos de cinco y seis miembros; esta metodología emplea dos etapas en una reacción tipo dominó que involucra una adición y una posterior olefinación intramolecular de Wittig [12].

Esquema 7. Reacción de  $\alpha$ -hidroxi y  $\alpha$ -aminoésteres con  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  para la formación de heterociclos.

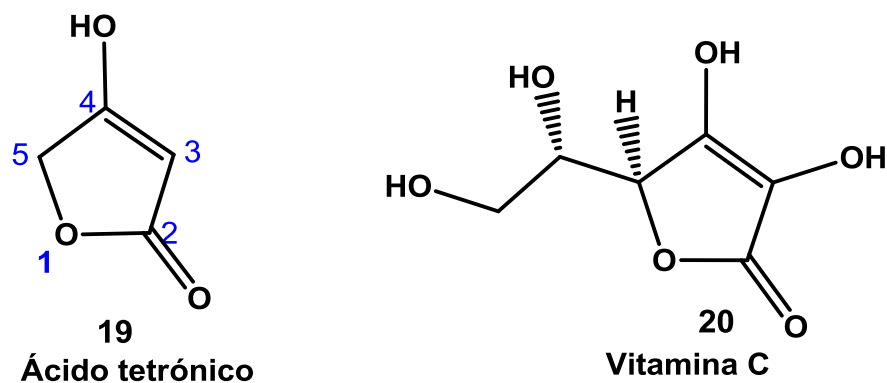


Este tipo de reacción es bastante flexible en cuanto a las posibilidades de generar novedosos sistemas a partir del iluro **1** y funcionalidades carbonílicas, y la posibilidad de emplear otros grupos funcionales presentes en el sustrato que no participan en la reacción de Wittig.

## 1.2 LAS Furan-2,4-Dionas Y LOS ÁCIDOS TETRÓNICOS

**1.2.1 Generalidades de los ácidos tetrónicos.** Los ácidos tetrónicos son el conjunto de moléculas que presentan en su estructura el núcleo de la 4-hidroxifuran-(5H)-2-ona **19**; en los últimos años el estudio de compuestos de origen natural con el núcleo tetrónico presente en su estructura ha ganado un renovado interés, debido al gran espectro de actividades biológicas que estos derivados presentan (antivirales, inhibidores de retrovirus, antioxidantes y antifúngicos) [1]. Uno de los derivados de los ácidos tetrónicos más conocidos es el ácido L-ascórbico o vitamina C **20**, compuesto indispensable en el metabolismo de los seres humanos por su participación en ciclos enzimáticos de gran importancia para su organismo.

Figura 3. La vitamina C, un compuesto con el núcleo de la 4-hidroxifuran-(5*H*)-2-ona (un ácido tetrónico).

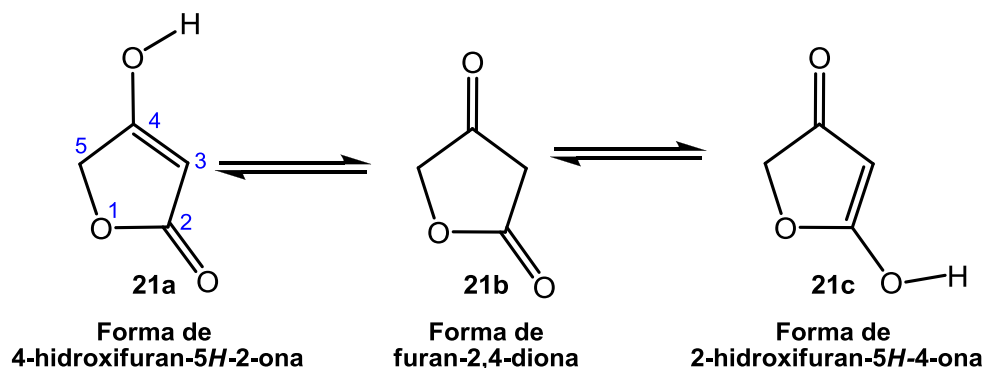


La vitamina C es una coenzima en el sistema rédox de la hidroxilación de la lisina y la prolina; a partir de esta hidroxilación se genera el colágeno. La falta de vitamina C genera cadenas de colágeno defectuosas, alterando el funcionamiento del organismo [13].

Entre otras propiedades de la vitamina C se encontró su capacidad de acomplejar radicales libres, los cuales afectan las estructuras lipídicas de las paredes celulares y la estructura del ADN [14].

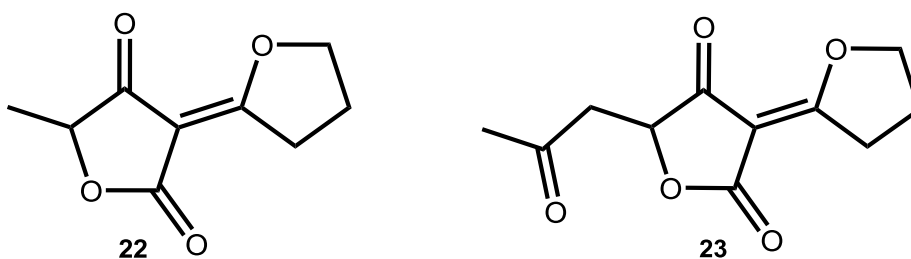
La funcionalización del ácido tetrónico en el carbono C-5 aumenta su espectro de actividad biológica, proporcionando nuevas dianas terapéuticas; estas propiedades son generadas por la estructura molecular característica, la cual le permite tomar varias formas tautoméricas (equilibrio tipo ceto-enol) **21**; la deslocalización del protón a lo largo del sistema (**Esquema 8**), genera una interacción intramolecular, aumentando sus propiedades biológicas, las cuales son de amplio estudio en la actualidad [15].

Esquema 8. Tautomería presente en el ácido tetrónico 21a.



**1.2.2 Estructura y actividad biológica de los ácidos tetrónicos.** Los productos naturales aislados de hongos de las especies *Clutterbuck* fueron dilucidados por Raistrick y colaboradores; entre ellos se encontraron análogos de ácidos tetrónicos como el ácido carólico 22, el cual presenta propiedades antibacterianas. Otro producto natural es el ácido carlósico 23 obtenido del hongo *Penicillium charles II*, el cual presenta un amplio rango de propiedades biológicas [16,17].

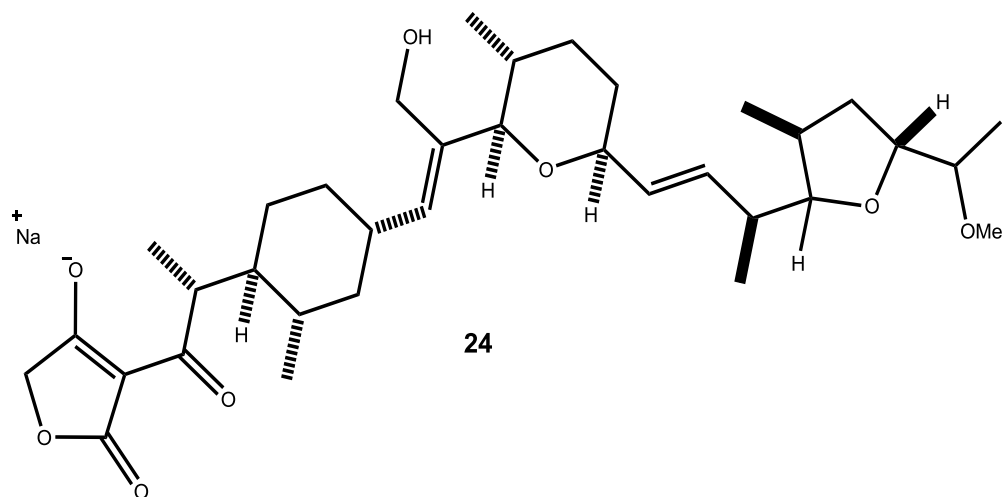
Figura 4. Estructuras de ácidos tetrónicos (en la forma de furan-2,4-dionas) naturales aislados de hongos.



El Tretronasín 1 (ICI M139603) **24** es un ácido tetrónico alquil sustituido de origen natural con gran interés comercial por su actividad biológica; se ha empleado como antibiótico y en algunos estudios demostró que previene el crecimiento de

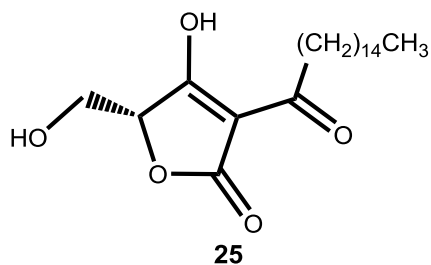
parásitos en rumiantes. Su extracción se realizó a partir de cultivos del hongo *Streptomyces longisporoflavus* [18,19].

Figura 5. Estructura del Tretronasin 1.



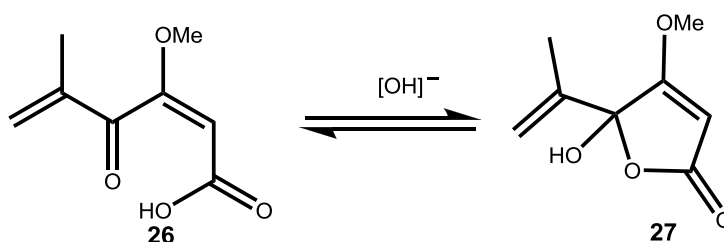
El antibiótico RK-682 **25** fue aislado de la actinobacteria de la especie *Streptomyces* MTS-AS5358; es empleado como una sal de calcio, la cual inhibe la proteína tiroxina fosfatasa y heparanasa. También es empleado en la inhibición de cepas de VIH en pruebas *in vitro*, generando una gran expectativa por los resultados obtenidos; en otros estudios demostró el aumento de fosfortirosina en células de enfermos leucémicos [20].

Figura 6. Estructura del antibiótico RK-682.



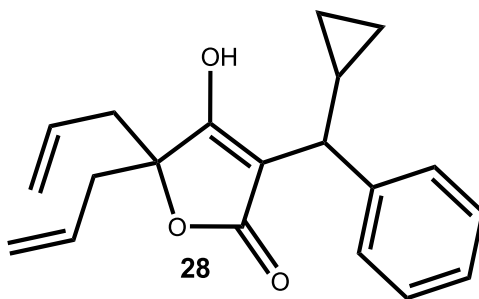
El ácido penicilínico **27** es un producto natural obtenido del metabolismo de el hongo *Penicillium cyclopium*, el cual presenta un carácter antibacterial; se encuentra en estudios como una potencial diana de gran interés farmacológico [21]. En la naturaleza el ácido penicilínico se encuentra en dos formas: una lineal **26** y su isómero cíclico **27**, la cual se presenta cuando **26** se lleva a un medio básico [22].

Esquema 9. Estructuras (abierta y cerrada) del ácido penicilínico.



En la actualidad el desarrollo en los ácidos tetrónicos presenta una familia de compuestos inhibidores de retrovirus como el VIH: un ejemplo es la molécula identificada como DX-4 **28**, la cual se encuentra bajo estudios clínicos y ha presentado muy buenos resultados [23]. Los estudios demuestran que estos sustratos evitan la desnaturalización de la enzima proteasa de aspartilo 1, la cual es la encargada la replicación del virus VIH-1, deteniendo su reproducción.

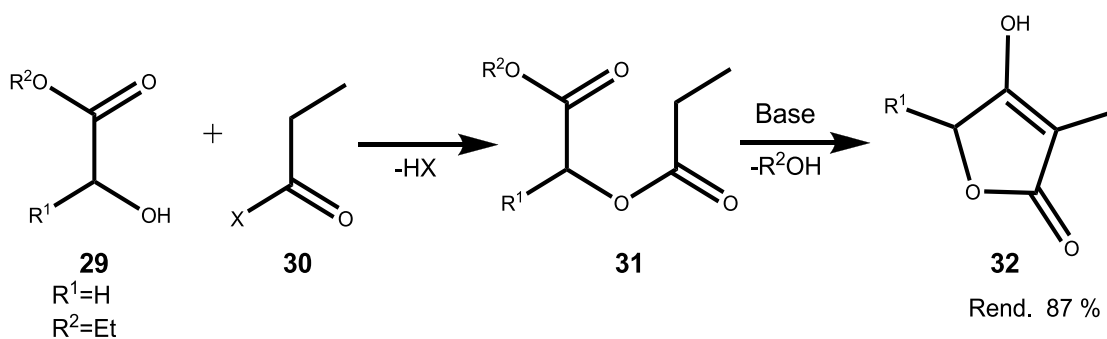
Figura 7. Estructura del ácido tetrónico conocido como DX-4.



**1.2.3 Síntesis de ácidos tetrónicos.** Para la preparación de los ácidos tetrónicos existen varias rutas por las cuales se accede a este núcleo de interés: a continuación se describen algunas rutas sintéticas para la formación del anillo de la 4-hidroxifuran-(5*H*)-2-ona.

**1.2.3.1 Condensación de Dieckmann.** La condensación de Dieckmann se basa en la interacción intramolecular entre el fragmento de un éster y un fragmento carbonílico con el hidrógeno  $\alpha$  libre en una molécula como **31** (formada previamente por una esterificación); en esta reacción después de formar **31**, se emplea una base fuerte para formar así el derivado tetrónico correspondiente **32** [24].

Esquema 10. Reacción de condensación de Dieckmann para la preparación de derivados de la 4-hidroxifuran-2-(5*H*)-ona.



El inconveniente en este tipo de reacción es la generación de una mezcla racémica en el carbono C-5; la formación del racemato se evita al usar una base más débil. En general, la condensación de Dieckman es un buen método para la generación de ácidos tetrónicos.

El acceso a los ceto-ésteres tipo **31** es muy amplio; si en su síntesis se utilizan compuestos ópticamente activos (como compuestos de origen natural) se obtienen ácidos tetrónicos ópticamente activos [25].

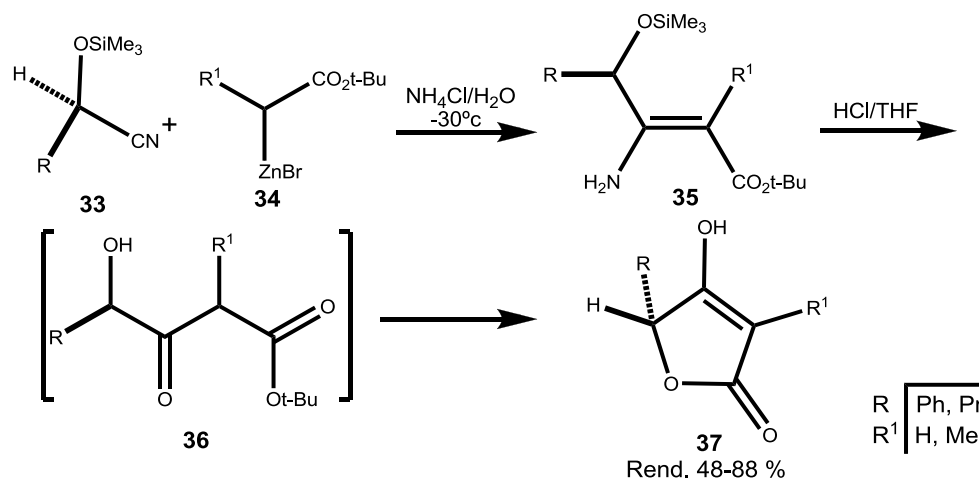
**1.2.3.2 Reacción de Blaise-Reformatsky.** La reacción de Blaise-Reformatsky emplea precursores con estereoquímica conocida, lo cual da como resultado ácidos tetrónicos con actividad óptica definida [26,27].

La reacción entre un aldehído y ácido cianhídrico para generar la cianohidrina **33** se puede dar catalizada por la enzima (*R*)-Oxinitrilasa, generando muy buenos rendimientos con alta selectividad.

La reacción se desarrolla en tres etapas que involucran dos reacciones: la primera es conocida como la reacción de Reformatsky [la reacción de aldehídos o cetonas con  $\alpha$ -haloésteres empleando zinc como catalizador; como resultado se obtiene un hidroxiéster]; la segunda etapa es una reacción de Blaise (esta tiene como objetivo sintético un  $\beta$ -cetoéster por la adición a un nitrilo).

La combinación de las dos metodologías se aprovecha en la adición a la *O*-trimetilsililcianohidrina **33** del bromuro de alquil zinc **34**: de esta manera se forma el  $\gamma$ -hidroxi- $\beta$ -cetoéster **36**, después de la doble desprotección de **35** en medio ácido. La ciclación de **36** a **37** es de manera espontánea y forma un ciclo de 5 miembros. Las reacciones emplean precursores sintéticos con carbonos quirales que generan productos puros y ópticamente activos **37**.

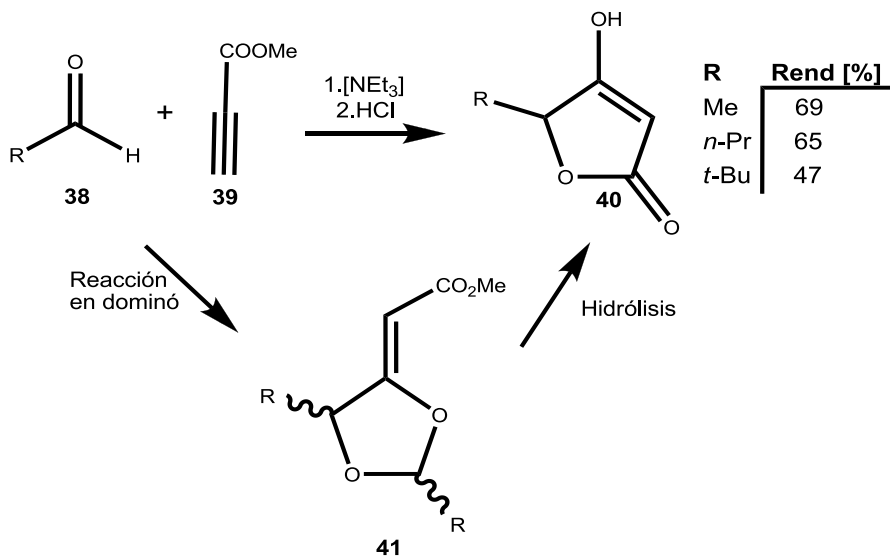
Esquema 11. Metodología de la reacción de Blaise-Reformatsky en la preparación del núcleo del ácido tetrónico.



**1.2.3.3 Reacción tipo “one pot” según Tejedor y García Tellado [28,29].** La metodología empleada por Tejedor y García Tellado describe la construcción de ácidos tetrónicos **40** en una reacción dividida en dos etapas, utilizando como precursores aldehídos alifáticos y ácidos económicos de fácil acceso.

La primera etapa se basa en una reacción tipo dominó catalizada en medio ácido entre un aldehído **38** y el propionato de metilo **39**, generando el dioxolano intermediario **41**; la segunda etapa involucra una *trans*-esterificación catalizada en medio ácido.

Esquema 12. Metodología empleada por Tejedor y García Tellado para la preparación del núcleo del ácido tetrónico.



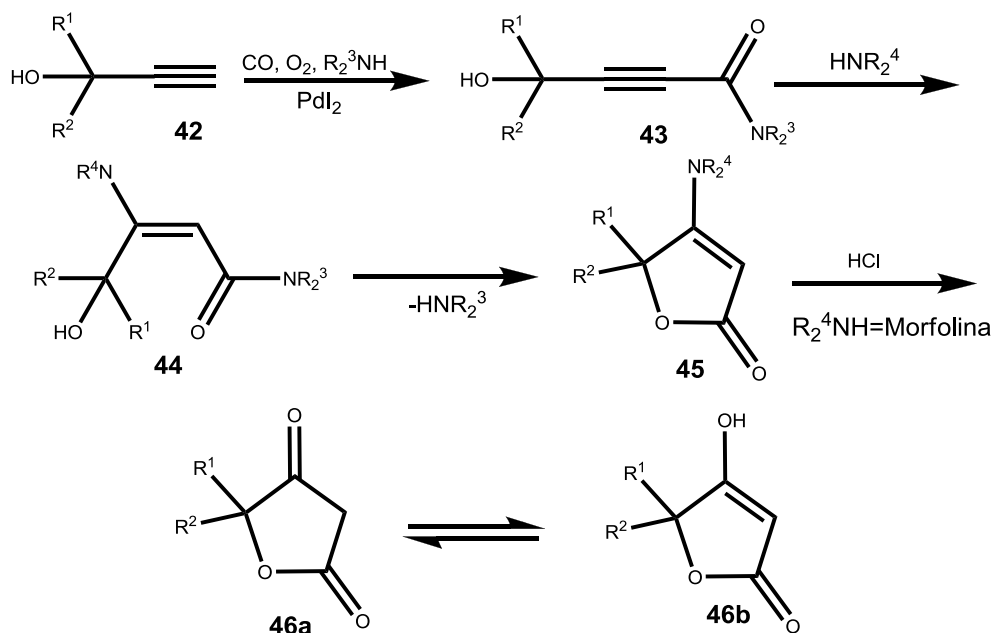
El mecanismo probablemente involucra la reacción entre el ion amonio y una molécula de aldehído para dar un amonio alcóxido, que, a su vez, reacciona con otra molécula de aldehído y proporciona los intermedios de vinil amonio que se desprotonan generando el dioxolano **41**.

La metodología solo permite usar aldehídos alifáticos, limitando la cadena alifática; también se observa la generación de productos ópticamente impuros y la formación de productos secundarios (dímeros) que disminuyen los rendimientos.

**1.2.3.4 Síntesis de Gabriele de ácido tetrónicos** [30]. La formación de ácidos tetrónicos también tiene lugar en una secuencia de tres etapas obteniendo 4-dialquilamino-(5*H*)-furan-2-onas **45** a través de una aminocarbonilación. Inicialmente se produce una inserción oxidativa catalizada con PdI<sub>2</sub>, obteniendo el respectivo complejo de paladio, seguido por la doble adición de una amina secundaria, como la morfolina. El derivado **45** se genera mediante una sustitución

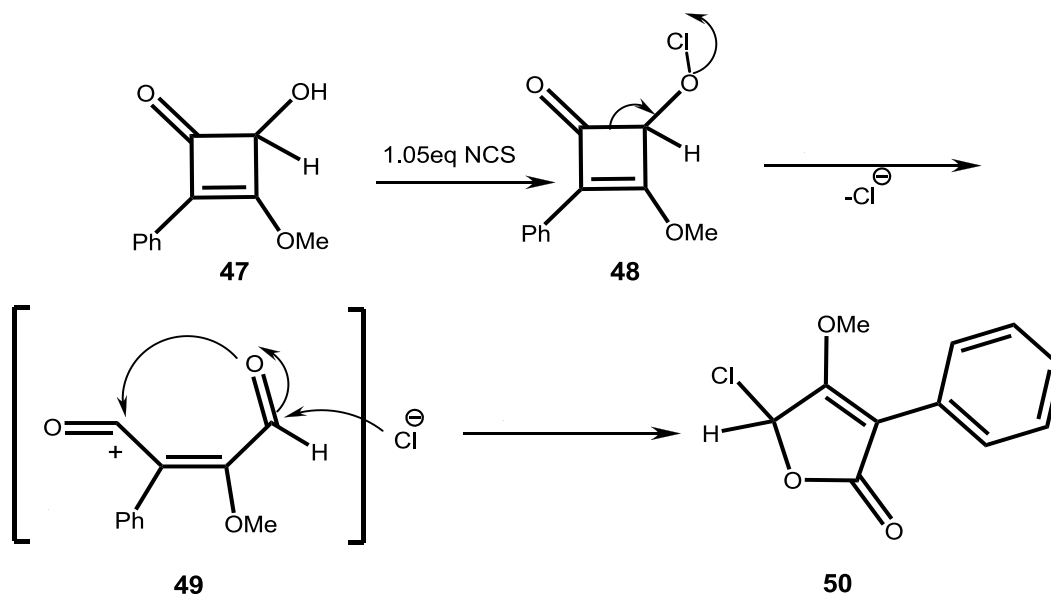
nucleofílica intramolecular. Posteriormente por una hidrólisis ácida puede obtenerse el ácido tetrónico **46**.

Esquema 13. Metodología de Gabriele para la síntesis de ácidos tetrónicos.



**1.2.3.5 Procedimiento desarrollado por De Kimpe [31].** La metodología propuesta por de Kimpe emplea la expansión oxidativa de un anillo como la 4-hidroxi-2-butenona **47**; la reacción comienza con la apertura del anillo por la interacción con *N*-clorosuccinimida. El cloro es liberado como anión cloruro e interviene en el ataque nucleofílico al carbono carbonílico promoviendo la ciclación y completando la formación del ácido tetrónico **50**, el cual se encuentra sustituido en la posición C-5 por un halógeno, que permite reacciones posteriores.

Esquema 14. Formación del ácido tetrónico empleando la metodología desarrollada por De Kimpe.



Los anteriores ejemplos de las principales reacciones de preparación de furan-2,4-dionas y 4-O-alkil derivados del ácido tetrónico, representan la parte actual del gran conjunto de reacciones que llevan a estos derivados, la mayoría de ellos como blancos en la química medicinal, lo cual permite deducir su importancia y su impacto en el desarrollo de productos con potencial actividad biológica. De ahí que los esfuerzos que se hagan en la búsqueda de nuevas moléculas con el sistema de la furan-2,4-diona y de 4-O-alkil derivados del ácido tetrónico están plenamente justificados.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el transcurso de la historia el hombre ha buscado metodologías para acceder a moléculas generadas de forma natural por las plantas; en esta tarea ha empleado el conocimiento generado por miles de químicos durante siglos como recurso para disminuir la brecha entre la naturaleza y el hombre. Esta práctica constantemente ha estado avanzando a través del tiempo, mejorando su estudio, búsqueda y manera de ser empleadas, obteniendo cada vez mejores resultados.

Todo comenzó con la extracción e identificación de los componentes activos de las plantas, lo cual presenta un obstáculo: la cantidad de un componente activo en las plantas es muy bajo; por esta razón se buscó la forma de reproducir de manera artificial estos compuestos activos, así se tendría acceso a una cantidad mayor de ellos.

La síntesis orgánica es la forma más próxima para obtener los compuestos de interés sin afectar la biodiversidad o atentar contra el ecosistema, además tiene la posibilidad de realizar algunas modificaciones estructurales, aumentando así el valor agregado a dichos compuestos.

En la actualidad los estudios de los derivados de la furanonas se han centrado en generar análogos sintéticos sustituidos en el carbono C-3, los cuales necesitan una metodología sintética precisa; la ruta basada en el uso del iluro acumulado de fósforo  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  mediante reacciones tipo dominó, busca obtener productos de interés con la furan-2,4-diona como base estructural, con sustituyentes en los carbonos C-5 y C-3.

Por esta razón el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) comienza una nueva etapa en su labor investigativa: el estudio de rutas sintéticas hacia el núcleo de la furan-2,4-diona funcionalizando no solo el carbono C-3 sino

proponiendo una metodología sintética para introducir sustituyentes sobre el carbono C-5; de esta manera se encontrará una nueva familia de sustratos análogos a los naturales con una potencial actividad biológica.

El nuevo desarrollo de métodos sintéticos para acceder a compuestos de interés es un aporte a la comunidad científica; dicho aporte es más significativo si son metodologías dirigidas a estructuras que aun no han sido objeto de estudio, generando así una nueva fuente de investigación, aumentando el desarrollo científico de nuestro grupo.

Tomando en cuenta los ítems expuestos se planteó la siguiente hipótesis para este trabajo:

### 3. HIPÓTESIS

*¿Es posible desarrollar una metodología de síntesis para la preparación de 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas, empleando reacciones tipo dominó, a través de la adición inicial del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  y los correspondientes  $\alpha$ -hidroxiácidos?*

*¿Es posible implementar la metodología desarrollada de la adición del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  con  $\alpha$ -hidroxiésteres, funcionalizando el carbono C-5 con una cadena alquílica (metilo, n-propilo y fenilo), empleando reacciones en dominó?*

Gracias a que las instalaciones del LQOBio cuentan con el material, equipos, reactivos e infraestructura, se logró desarrollar de manera eficaz el proyecto comprobando tal hipótesis.

Como resultado se prepararon ejemplos de furan-2,4-dionas, como las 5 metil(fenil)-3-fosforaniladas y los 4-O-bencil derivados del ácido tetrónico (sustratos con gran interés sintético y biológico), cuyas estructuras fueron determinadas por diferentes métodos de análisis. Se espera que los compuestos preparados puedan en un futuro cercano ser estudiados como dianas farmacológicas y así ser empleados como base para la generación de nuevos compuestos de interés.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar y desarrollar una nueva ruta sintética para la obtención de 5-alquil (fenil) derivados sustituidos de la furan-2,4-diona, empleando el iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ .

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Preparar 5-metil(fenil)furan-2,4-dionas-3-fosforaniladas mediante condensación con  $\alpha$ -hidroxiácidos, sintetizados estos últimos a partir de aldehídos comerciales adaptando procedimientos existentes en la literatura.

Implementar la ruta desarrollada en el ítem anterior para la síntesis de  $\alpha$ -hidroxibencilésteres y el iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , en la obtención de 4-O-bencilfuran-(5*H*)-2-onas vía reacción intra-Wittig no clásica.

Caracterizar todos los compuestos sintetizados mediante técnicas instrumentales IR, CG-EM, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y la medición de las constantes físicas pertinentes, según sea el estado de agregación de los productos.

Preparar un pequeño conjunto de productos para demostrar que la ruta diseñada fue óptima y es reproducible.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los sustratos de partida comerciales empleados (Aldrich, Merck) fueron usados directamente sin purificación previa. Los disolventes usados en las reacciones y en cromatografía fueron destilados y secados previamente a su uso.

La pureza de las sustancias y la composición de las mezclas de reacción se monitorearon por cromatografía en capa fina (TLC SiO<sub>2</sub> en placas Polygram SILG/UV254) y se visualizaron con luz ultravioleta (254 nm) y por el calentamiento después de rociar con una solución de 100 mL H<sub>2</sub>O, 1 g CeSO<sub>4</sub>, 6 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y 2.5 g 12MoO<sub>3</sub>-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O.

La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando como soporte sólido óxido de aluminio neutro (grado de actividad I, 70-230 Mesh) o gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) y como eluyentes mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones adecuadas.

Los puntos de fusión se midieron en los fusiómetros Fisher-Johns del LQOBio y en un Thermo scientific MEL-TEMP 3.0 de la Escuela de Química-UIS. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en los equipos Lumex FTIR del LQBio, y un equipo Bruker Tensor 27 de la Escuela de Química-UIS. Para el experimento “head space” se empleó un cromatógrafo marca Perkin Elmer Autosystem XL acoplado a un detector de gases FID con una columna HP5 (metil fenil silicona, fase estacionaria) de 25 m (sin preparación de las muestras), de la Escuela de Química-UIS. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>2</sup>D) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia. Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV). Los espectros ESI-MS se adquirieron en un equipo Bruker

amaZon X acoplado a un detector de trampa iónica de masa selectiva de baja resolución. Las muestras fueron preparadas en concentraciones de 1 a 5 ppm empleando como disolventes acetonitrilo/ agua (50/50) grado masas.

## 5.1 SÍNTESIS DE cianohidrinas 51 [32]

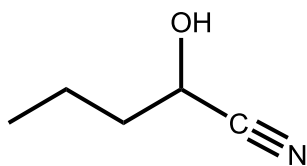
### Metodología general

A un balón de fondo redondo se añadieron 40 mL de éter dietílico y 20 mL de agua destilada; en la solución a 0 °C se disolvió 6.50 g (100 mmol) de cianuro de potasio, (60 mmol) del aldehído correspondiente y 5.72 mL (100 mmol) de ácido acético glacial; la reacción se dejó en vigorosa agitación hasta alcanzar temperatura ambiente, aproximadamente después de 4 h. La solución se extrajo con éter dietílico y se secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente se realizó por rotoevaporación, produciendo el crudo de la cianohidrina.

### 2-Hidroxipentanonitrilo 51a [32]

La solución de 6.50 g (100 mmol) de cianuro de potasio y de 4.32 g (60 mmol) de butiraldehído en 20 mL de agua destilada, 10 mL de éter etílico y 5.72 mL de ácido acético glacial se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se realizó posteriormente la extracción. El producto crudo es un líquido viscoso transparente (70 % rend.).

Rf (SiO<sub>2</sub>) = 0.52 (acetato de etilo / éter de petróleo, 1/4, v/v)



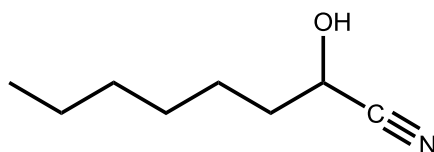
Fórmula : C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO  
Peso Molecular: 99.16 g

IR (KBr) $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425 (VW) [v (O-H)], 2962 (S) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 2869 (M) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 2252 (M) [v (C≡N)] .

### 2-Hidroxiocetanonitrilo 51b [32]

La solución de 1.08 g (16 mmol) de cianuro de potasio y de 1.14 g (10 mmol) de heptanal en 5 mL de agua destilada, 5 mL de éter etílico y 0.96 mL de ácido acético glacial, se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se realizó posteriormente la extracción. El producto del crudo es un líquido viscoso transparente (75 % rend.).

Rf (SiO<sub>2</sub>) = 0.68 (acetato de etilo / éter de petróleo, 1/4, v/v)



Fórmula : C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO  
Peso molecular: 141.21 g

IR (KBr) $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425 (VW) [v (O-H)], 2931 (S) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 2869 (M) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 2252 (M) [v (C≡N)] .

## 5.2 SÍNTESIS DE ÁCIDOS $\alpha$ -hidróxicarboxílicos 52a,b [33]

### Metodología general

A un balón de fondo redondo y en un baño de hielo, se añadieron 36 mL de HCl; el crudo de la cianohidrina **52** es goteado sobre el ácido. Posteriormente se gotearon 6 mL de metanol. La reacción se dejó durante 12 h y subió de 0 °C a 20 °C, pasadas las 12 h la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La solución se enfrió

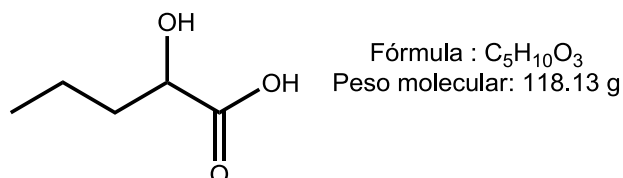
a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo, un aceite de color marrón, se lavó con una salmuera y extrajo tres veces con pequeñas porciones de acetato de etilo; la solución resultante se llevó a un pH de 10 con una solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase inorgánica se aciduló con HCl concentrado a un pH de 2, posteriormente se extrajo con varias porciones de acetato de etilo y la fase orgánica se recolectó y se dejó eliminar el solvente lentamente para la recristalización.

### Ácido $\alpha$ -hidroxipentanoico 52a [33]

A 36 mL de HCl, se gotearon 5.94 g del crudo de 2-hidroxipentanitrilo 51a disuelto en 15 mL de agua destilada y posteriormente se gotearon 6 mL de metanol. Se prosiguió con la metodología general.

Aceite amarillo, 4.86 g (33.74 mmol, 70 % rend.)

Rf ( $\text{SiO}_2$ ) = 0.70 (acetato de etilo / éter petróleo, 1/4, v/v)



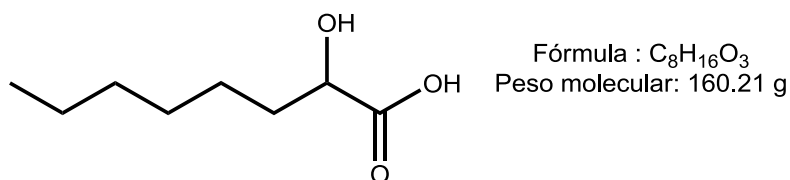
IR ( $\text{KBr}$ ) $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3425 (M) [ $\nu$  (O-H) ácido], 2962 (M) [ $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-)], 2869 (W), 1774 (VS) [ $\nu$  (C=O)], 1280 (S) [ $\nu$  (C-O-C)], 1110 (VS) [ $\nu$  (C-O)].

### Ácido $\alpha$ -hidroxioctanoico 52b [33]

A 36 mL de HCl, se gotearon 1.14 g del crudo de 2-hidroxiocetanonitrilo 51b disuelto en agua y posteriormente se gotearon 6 mL de metanol. Se procedió de acuerdo con la metodología general.

Aceite incoloro, 0.85 g (6.03 mmol, 75 % rend.)

**Rf (SiO<sub>2</sub>) = 0.43** (acetato de etilo / éter petróleo, 1/5, v/v)



**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425 (M) [v (O-H) ácido], 2962 (M) [v-(CH<sub>2</sub>-)], 2931 (M) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 2622 (W) [v (O-H) puente intermolecular], 1727 (VS) [v (C=O)], 1234 (M) [v (C-O-C)].**

### **5.3 SÍNTESIS DEL iluro ACUMULADO DE FÓSFORO, trifenilfosforancetenililuro Ph<sub>3</sub>P=C=C=O 1 [11]**

#### **Metodología general**

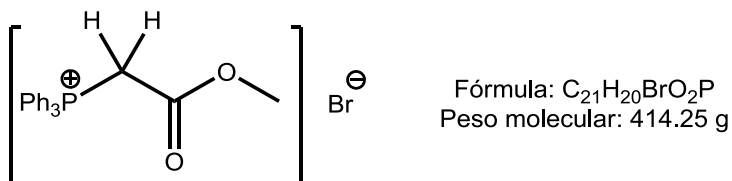
#### **Bromuro de metoxycarbonilmetiltrifenilfosfonio 10 [10]**

En un balón fondo redondo de 1 L, se adicionó 20.60 g (80 mmol) de trifenilfosfina 9 y se disolvió en 200 mL de tolueno seco; a esta solución se añadió gota a gota 12.1 g (80 mmol) de bromoacetato de metilo disueltos en 20 mL de tolueno anhidro en un periodo de 2 h, a una temperatura  $\leq 0$  °C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, formando un precipitado blanco poco soluble y de difícil agitación.

El sólido blanco se filtró con un embudo tipo Büchner, se lavó con tolueno (50 mL x 3) y se disolvió con acetato de etilo (15 x 3 mL); el disolvente se eliminó por rotevaporación y el sólido se secó a vacío.

Sólido blanco, 30 g (71.4 mmol, 89 % rend.)

Punto de fusión: 163 °C (Lit. 162 °C [10])



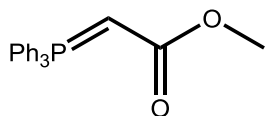
**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3008 (W), 2800 (W), 2730 (W), 1720 (VS) [ $\nu$  (C=O)], 1488 (W), 1319 (M), 1110 (W) [ $\nu$  (COOCH<sub>3</sub>)], 748 y 686 (W) [ $\nu$  (C-H aromático monosustituido)].**

### **Metoxicarbonilmetiltrifenilfosforano 11 [11]**

25 g (60.20 mmol) del bromuro de metoxicarbonilmetiltrifenilfosfonio 10 se disolvió en 300 mL de agua destilada y la solución obtenida se filtró para eliminar impurezas insolubles. A la solución se añadió gota a gota una solución de NaOH 2M (50 mL) manteniendo una temperatura aproximada de 4 °C; el pH se controló para asegurar que la solución fuese básica. Se formó un precipitado blanco el cual fue filtrado, se redisolvió en DCM y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se recristalizó en tolueno; el exceso de tolueno se eliminó por rotoevaporación.

Sólido blanco, 19 g (54.6 mmol, 95 % rend.)

Punto de fusión: 163 °C (Lit. 163 °C [10])



Fórmula: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>P  
Peso molecular: 334.35 g

**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3054 (VW), 2946 (VW), 1619 (S) [ $\nu$  (COOCH<sub>3</sub>)], 1434 (M), 1324 (S), 1110 (S) [ $\nu$  (COOCH<sub>3</sub>)], 755 (M) y 694 (M) [ $\nu$  (C-H aromático monosustituido)].**

### **Trifenilfosforanceteniluro 1 [11]**

A una suspensión de amida de sodio (19.5 g, 0.5 mol) en tolueno anhidro (1200 mL) se añadió 80.5 g (0.49 mol, 100 mL) de HMDS en atmósfera de argón, la solución se calentó a 70 °C durante 5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionó lentamente el metoxicarbonilmetilentrifenilfosforano 11. La solución se calentó a 70 °C inmediatamente se terminó la adición y se mantuvo así por 24 h.

Durante este tiempo se burbujeó argón regularmente para ir eliminando el amoníaco generado en la reacción; una vez que cesó la producción de amoníaco, la solución se enfrió y se filtró empleando vacío y atmósfera inerte en un embudo tipo Schlenk previamente calentado para evitar la cristalización prematura en el mismo, eliminando el metóxido de sodio generado en la reacción.

Sólido blanco-amirillo 14.03 g (46.41 mmol, 85 % rend.)

Punto de fusión: 170 °C (Lit. 173 °C [10])



**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** = 2098 (S) [ $\nu$  (CCO)], 1623 (M), 1436 (M), 1107 (M), 745 y 692 (W) [ $\nu$  (C-H aromático monosustituido)].

#### **5.4 SÍNTESIS DE LAS 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas 53a,b [34]**

##### **Metodología general**

En un balón fondo redondo de 250 mL, una mezcla de (6.40 g, 21.05 mmol) de 1 y de 3.20 g (21.05 mmol) de ácido láctico en 100 mL de tolueno anhidro se calentó a reflujo y agitación en atmósfera de argón durante 48 h. El tolueno se eliminó por rotoevaporación y el residuo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo / éter de petróleo.

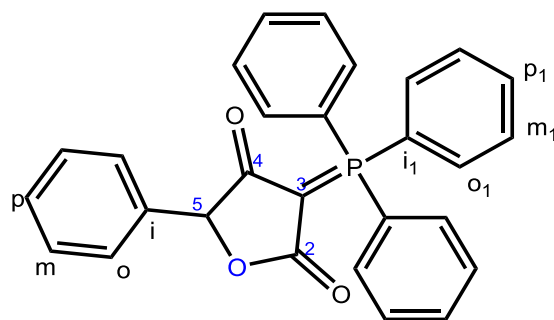
##### **5-Fenil-3-(trifenilfosforanilinden)furan-2,4-diona 53a**

A 3.20 g (21.0 mmol) de ácido mandélico, se añadieron 6.40 g (21.0 mmol) de 1 en 70 mL de tolueno anhidro, con agitación y reflujo durante 48 h en atmósfera de argón.

Sólido blanco brillante, 6.60 g (17.80 mmol, 85 % rend.)

Punto de fusión: 181-182 °C

**R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>)** = 0.60 (hexanos / acetato etilo, 1/2, v/v).



Fórmula: C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>P  
 Peso molecular: 436.40 g

**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)** = 3059 (VW) [ $\nu$  (=CH-)], 2927 (W) [ $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-)], 1722 (M) y 1633 (VS) [ $\nu$  (anillo furan-2,4-diona)], 1348 (S) [ $\nu$  (C-O)], 1109 (S) [ $\nu$  (C-O)], 1008 (S) [ $\nu$  (=C-H)], 752 (S) y 694 (VS) [ $\nu$  (C-H aromático monosustituido)].

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMSint)  $\delta$  (ppm)** = 5.50 (s, 1H, 5-H), 7.24-7.68 (m, 20H, aromáticos).

**<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMSint)  $\delta$  (ppm)** = 59.61 (d, <sup>1</sup>JPC = 122.51 Hz, C-3), 84.1 (s, C-5), 121.5 (d, <sup>1</sup>JPC = 93.90 Hz, C-ipso), 127.88 (C-meta1) 128.33 (C-orto1), 128.46 (C-para1), 128.99 (d, <sup>2</sup>JPC = 13.20 Hz, C-orto), 133.40 (d, <sup>4</sup>JPC = 2.93 Hz, C-para), 133.98 (d, <sup>3</sup>JPC = 11 Hz, C-meta), 136.39 (C-ipso1), 175.29 (d, <sup>2</sup>JPC = 18.34 Hz, C-2), 194.90 (d, <sup>2</sup>JPC = 8.07 Hz, C-4).

**<sup>31</sup>P-RMN (161.99 MHz, MAS)  $\delta$  (ppm)** = 11.64.

**ESI-EM (m/z, %)** = 437 (50) [M+H]<sup>+</sup>, 409 (70) [M-CO]<sup>+</sup>, 393 (100) [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 365 (10) [M-CO-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 303 (10) [M-C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

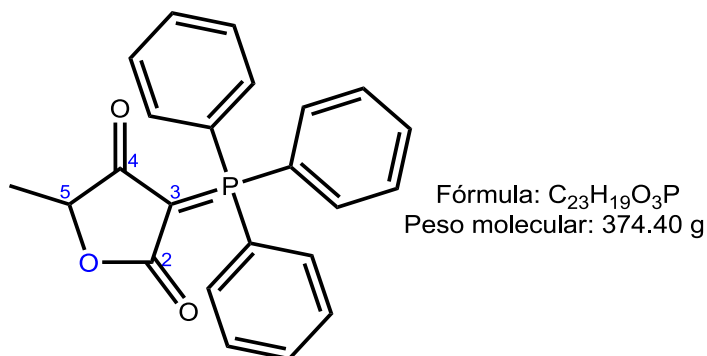
**5-Metil-3-(trifenilfosforanilinden)furan-2,4-diona 53b [34]**

A 0.24 g (2.7 mmol) de ácido láctico previamente secado sobre sulfato de magnesio, se añadieron 0.81 g (2.7 mmol) de **1** en 100 mL de tolueno anhidro, con agitación y reflujo durante 48 h en atmósfera de argón.

Sólido blanco brillante, 0.75 g (2.07 mmol, 75 % rend.)

Punto fusión: 114-115 °C (lit 113-115 °C [34])

Rf (SiO<sub>2</sub>) = 0.70 (hexanos / acetato etilo, 1/2, v/v).



**IR (KBr  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>))** = 3061 (VW) [ $\nu$  (=CH-)], 2921 (W) [ $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-)], 1728 (S) y 1631 (M) [ $\nu$  (anillo furan-2,4-diona)], 1120 (S) [ $\nu$  (C-O)], 751 (S) y 696 (VS) [ $\nu$  (C-H aromático monosustituido)].

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMSint)  $\delta$  ppm)** = 1.42 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.80 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HP</sub> = 0.70 Hz, 3H, Me), 4.56 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.82 Hz, 1H, 5-H), 7.44-7.64 (m, 15H, aromáticos).

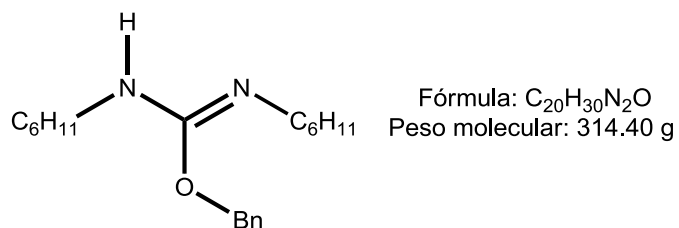
**ESI-MS (m/z, %)** = 375 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 347 (30) [M-CO]<sup>+</sup>, 331 (70) [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 303 (5) [M-C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

## 5.5 SÍNTESIS DE O-bencil-N,N'-díciclohexilisourea **54** [35]

En un balón fondo redondo a 3.34 g (31 mmol) de alcohol bencílico seco se añadieron 6.54 g (31 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida (DDC) y 0.12 g (0.9 mmol) de CuCl<sub>2</sub> como catalizador, todo bajo una atmósfera inerte de argón. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 24 h; a este tiempo se tomó un espectro de IR para determinar la desaparición de la banda de la imida. El crudo de reacción fue filtrado sobre sílica para eliminar las sales de cobre, posteriormente se realizó una separación por cromatografía en columna empleando acetato de etilo y éter de petróleo (mezcla de elución 1/6).

Aceite amarillo claro, 9.19 g (29.23 mmol, 94 % rend.)

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0.48 (acetato de etilo / éter de petróleo, 1/6, v/v)



IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3409 (VW) [v (N-H)], 3031 (VW) [v (=C-H)], 2931 (S) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 2854 (M) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 1658 (VS) [v (C=N)], 1064 (M) [v (C-O-C)], 732 (M) y 694 (S) [v (CH aromático monosustituido)].

## 5.6 SÍNTESIS DE $\alpha$ -hidroxiésteres 55

### Metodología 1

A la O-bencil-N,N'-dicitclohexilisourea 54 (10.0 mmol) se añadió tolueno anhidro (75 mL) y el  $\alpha$ -hidroxiácido correspondiente (10.00 mmol). La solución se agitó a reflujo durante 24 h a 80 °C, después de lo cual se enfrió y el precipitado de urea

se filtró. El tolueno se eliminó por rotoevaporación y el residuo se purificó por cromatografía en columna [36].

## **Metodología 2**

En un balón de fondo redondo se disolvieron 5.0 g (55 mmol) de ácido láctico comercial (80 % de pureza) y 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador; la reacción se realizó en 200 mL de tolueno. Un aparato Dean Stark se conectó para colectar agua por destilación azeotrópica, la reacción tomó 5 h [37]. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y 10.65 g (12.50 mL, 183 mmol) de alcohol alílico fueron agregados; la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. El crudo de reacción se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (pH = 10) (4 x 50 mL) y se extrajo con éter etílico; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por rotoevaporación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub>.

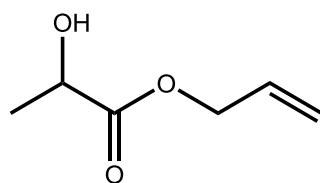
### **2-Hidroxiopropanoato de alilo 55a [37]**

**Metodología 2:** se disolvieron 12.1 g (134.3 mmol) de ácido láctico (80 % de pureza) y 5 gotas de ácido sulfúrico en 200 mL de tolueno.

La reacción se enfrió y se agregaron 10.65 g (12.5 mL, 183 mmol) de alcohol alílico.

Aceite amarillo, 7.71 g (59.31 mmol, 55 % rend.)

**R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0.54** (acetato de etilo / éter de petróleo, 1/2, v/v)



Fórmula: C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>  
 Peso molecular: 130.14 g

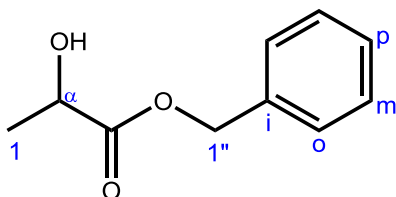
**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)** = 3425 (W) [ $\nu$  (O-H)], 2993 (W) [ $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-)], 2946 (W) [ $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-)], 1743 (VS) [ $\nu$  (C=O)], 1203 (S) [ $\nu$  (C-O-C)], 1126 (VS) [ $\nu$  (C-O)], 971 (S) [ $\nu$  (=C-H)], 925 (S) [ $\nu$  (CH alilo)].

### Síntesis 2-hidroxipropanoato de bencilo 55b [36]

**Metodología 1:** 1.20 g (13.40 mmol) de ácido láctico (previamente secado) y 4.33 g (13.40 mmol) de O-bencilisourea 54 disueltos en 100 mL de tolueno anhidro, con agitación y reflujo durante 24 h en atmósfera de argón. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> con acetato de etilo / éter petróleo (4/15) como mezcla eluyente.

Aceite incoloro, 2.26 g (12.59 mmol, 94 % rend.)

**R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>)** = 0.47 (acetato de etilo / éter petróleo, 4/15, v/v)



Fórmula: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>  
 Peso molecular: 180.20 g

**IR (KB  $\bar{\nu}$  r) (cm<sup>-1</sup>) = 3425 (VW) [ $\nu$  (OH)], 3039 (VW) [ $\nu$  (=C-H)], 2931 (VW) [ $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-)], 1743 (VS) [ $\nu$  (C=O)], 1126 (VS) [ $\nu$  (C-O-C)], 1033 (M) [ $\nu$  (C-O)], 740 (S) y 694 (VS) [ $\nu$  (CH) aromático monosustituido].**

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>)  $\delta$  (ppm) = 1.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.96 Hz, 3H, 1-H), 3.02 (s, 1H, O-H), 3.54 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.96 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 4.59 (s, 2H, 1''-H), 7.29 - 7.37 (m, 5H, protones aromáticos).**

**<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>)  $\delta$  (ppm) = 20.11 (CH<sub>3</sub>, C-1), 64.76 (CH, C- $\alpha$ ), 66.66 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 128.07 (CH, C-orto), 128.29 (CH, C-meta), 128.53 (CH, C-para), 135.06 (C<sub>q</sub>, C-*ipso*), 175.31 (C<sub>q</sub>, C=O).**

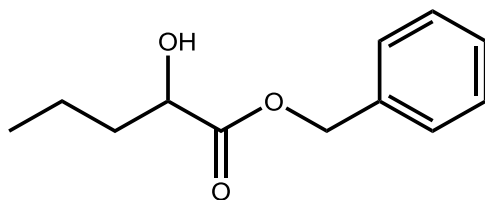
**EM (CG inlet, EI, 70 eV) m/z (%) = 180 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 162 (1) [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 77 (10) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 65 (10) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.**

### **2-hidroxipentanoato de bencilo 55c [33]**

A partir de 4.86 g (33.74 mmol) de ácido 2-hidroxipentanoico 52a y 10.06 g (33.74 mmol) de O-bencilisourea 54, en 60 mL de tolueno anhidro, con agitación y reflujo durante 24 h en atmósfera de argón. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> con acetato de etilo / éter de petróleo (1/4) como mezcla eluyente.

Aceite incoloro, 7.29 g (32.8 mmol, 94 % rend.)

**R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0.60 (acetato de etilo / éter de petróleo, 2/3, v/v)**



Fórmula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>  
Peso molecular 208.25 g

**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)** = 3425 (W) [v (O-H)], 2962 (M) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 1743 (S) [v (C=O)], 1203 (S) [v (C-O-C)], 1141 (S) [v (C-O)], 1033 (S) [v (C-O)], 740 (S) y 694 (VS) [v (C-H aromático monosustituido)].

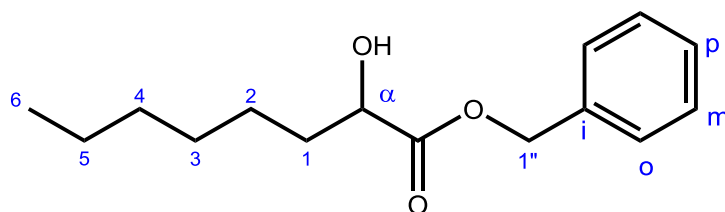
**EM (CG inlet, IE, 70 eV) m/z (%)** = 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 87 (38) [C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O]<sup>+</sup>, 77 (6) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 69 (87) [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>.

### **2-Hidroxiocetanoato de bencilo 55d [38]**

A partir de 1.70 g (9.6 mmol) de ácido 2-hidroxiocetanoico 52b y 3.20 g (9.6 mmol) de *O*-bencilisóúrea 54 en 60 mL de tolueno anhidro, con agitación y reflujo durante 24 h en atmósfera de argón. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> con acetato de etilo / éter de petróleo (1/10) como mezcla eluyente.

Aceite incoloro, 1.90 g (9.1 mmol, 94 % rend.)

**R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>)** = 0.62 (acetato de etilo / éter de petróleo, 1/10, v/v)



Fórmula: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
 Peso molecular: 250.33 g

**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)** = 3468 (W) [v (O-H)], 2928 (M) [v (-CH<sub>2</sub>-)], 1736 (S) [v (C=O)], 1213 (S) [v (C-O-C)], 1134 (S) [v (C-O)], 1087 (S) [v (C-O)], 748 (S) y 698 (VS) [v (C-H aromático monosustituido)].

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>)  $\delta$  (ppm)** = 0.86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.08 Hz, 3H, 6-H), 1.20 -1.50 (m, 8H, 5 - 4 - 3 y 2-H), 1.62 - 1.72 (m, 1H, 1-H), 1.76 - 1.85 (m, 1H, 1-H), 3.08 (s, 1H, O-H), 4.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.45 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.27 Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 5.18 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.21 Hz, 1H, 1''-H), 5.23 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.21 Hz, 1H, 1''-H), 7.33 – 7.41 (m, 5H, aromáticos-H).

**<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>)  $\delta$  (ppm)** = 13.96 (CH<sub>3</sub>, C-6), 22.42 (CH<sub>2</sub>, C-5), 24.50 (CH<sub>2</sub>, C-4), 28.84 (CH<sub>2</sub>, C-3), 31.52 (CH<sub>2</sub>, C-2), 34.24 (CH<sub>2</sub>, C-1), 67.06 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 70.40 (CH, C- $\alpha$ ), 128.21 (CH, C-*meta*), 128.38 (CH, C-*orto*), 128.49 (CH, C-*para*), 135.12 (C<sub>q</sub>, C-*ipso*), 175.21 (C<sub>q</sub>, C=O).

**EM (CG inlet, IE, 70 eV) m/z (%)** = 250 (2) [M]<sup>+</sup>, 115 (22) [C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O]<sup>+</sup>, 97 (59) [C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>]<sup>+</sup>, 91 (90) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 79 (4) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 55 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.

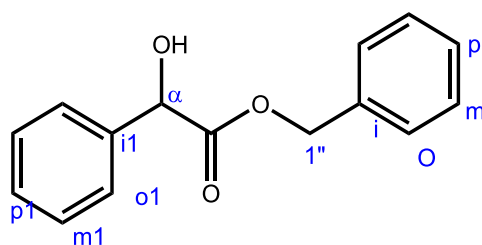
### 2-Hidroxi-2-fenilacetato de bencilo 55e [38]

A partir de 2.08 g (13.7 mmol) de ácido 2-hidroxi-2-fenilacético (ácido mandélico) y 4.33 g (13.7 mmol) de O-bencilisourea, en 60 mL de tolueno, con agitación y reflujo durante 19 h en atmósfera de argón. El producto se purificó mediante

cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> con acetato de etilo / éter de petróleo (4/15) como mezcla eluyente.

Sólido blanco, 3.11 g (12.8 mmol, 94 % rend.)

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0.56 (acetato de etilo / éter petróleo 1/4, v/v)



Fórmula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>  
Peso molecular: 242.27 g

IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3447 (W) [v (O-H)], 1729 (S) [v (C=O)], 1210 (S) [v (C-O-C)], 1182 (S) [v (C-O)], 1098 (S) [v (C-O)], 727 (S) y 693 (VS) [v (C-H aromático monosustituido)].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>)  $\delta$  (ppm) = 3.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.74 Hz, 1H, OH), 5.13 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.21, 1H, 1''-H), 5.24 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.21, 1H, 1''-H), 5.21 (s, 1H,  $\alpha$ -H), 7.33 -7.45 (m, 10H, aromáticos H)

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>)  $\delta$  (ppm) = 67.68 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 72.72 (CH, C- $\alpha$ ), 126.57 (CH, C-orto1), 127.93 (CH, C-meta1), 128.44 (CH, C-para1), 128.49 (CH, C-orto), 128.55 (CH, C-meta), 128.59 (CH, C-para), 134.92 (C<sub>q</sub>, C-ipso), 138.11 (C<sub>q</sub>, C-ipso1), 173.51 (C<sub>q</sub>, C=O)

EM (CG inlet, IE, 70 eV) m/z (%) = 107 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>, 91 (50) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 79 (50) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.

## 5.7 SÍNTESIS 4-O-bencil tetronatos 56a-c [34]

### Metodología general

En un balón fondo redondo de 250 mL, una mezcla de 1.48 g (4.89 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  1 y 0.88 g (4.89 mmol) de lactato de bencilo 55b en 100 mL de tolueno anhidro, se calentó a reflujo con agitación y bajo atmósfera de argón durante 48 h. El tolueno se eliminó por rotoevaporación, el residuo se disolvió en una pequeña porción de DCM y se filtró el óxido de trifenilfosfina generado sobre  $\text{SiO}_2$  en una columna cromatografica usando como eluyente DCM.

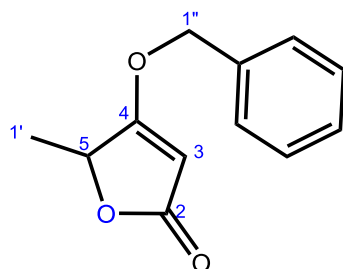
El DCM se eliminó por rotoevaporación, el aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna sobre  $\text{SiO}_2$  con acetato etilo / éter petróleo como mezcla eluyente.

### 4-Benciloxi-5-metil-5H-furan-2-ona 56a [34]

A partir de 0.88 g (4.89 mmol) de 2-hidroxiopropanoato de bencilo 55b, y 1.48 g (4.89 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  1 en 50 mL de tolueno anhidro, con agitación y en reflujo durante 48 h bajo atmósfera de argón. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre  $\text{SiO}_2$  con hexanos / acetato de etilo (6/1) como mezcla eluyente.

Aceite incoloro, 0.29 g (1.46 mmol, 30 % rend.)

**Rf ( $\text{SiO}_2$ ) = 0.50** (hexanos / acetato etilo, 5/1, v/v).



Fórmula: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>  
 Peso molecular: 204.22 g

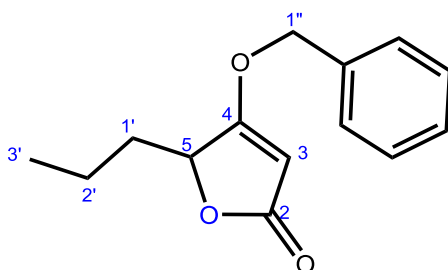
**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)** = 2293 (M) [ $\nu$  (CH<sub>2</sub>)], 2853 (M) [ $\nu$  (CH)], 1734 (S) y 1630 (VS) [ $\nu$  (anillo tetrónico)], 1323 (S) [ $\nu$  (C-O-C)], 1193 (S) [ $\nu$  (C-O)], 1128 (S), 962 (M) [ $\nu$  (=C-H alilo)], 739 (S) y 696 (S) [ $\nu$  (C-H aromático monosustituido)].

#### 4-Benciloxi-5-propil-5H-furan-2-ona 56b [34]

A partir de 1.08 g (5.23 mmol) de 2-hidroxipentanoato de bencilo 55c y 1.59 g (5.23 mmol) de Ph<sub>3</sub>P=C=C=O 1 en 50 mL de tolueno anhidro, con agitación y en reflujo durante 48 h bajo atmósfera de argón. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> con hexanos / acetato de etilo (5/1) como mezcla eluyente.

Aceite incoloro, 0.45 g (1.83 mmol, 35 % rend.)

**Rf (SiO<sub>2</sub>)** = 0.54 (hexanos / acetato etilo, 5/1, v/v).



Fórmula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>  
 Peso molecular: 232.30 g

**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3065 (W) [ $\nu$  (=C-H)], 2960 (W) [ $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-)], 1749 (S) y 1626 (VS) [ $\nu$  (anillo tetrónico)], 1160 (S) [ $\nu$  (C-O)], 805 (S) [ $\nu$  (=C-H)], 749 (S) y 697 (S) [ $\nu$  (C-H aromático monosustituido)].**

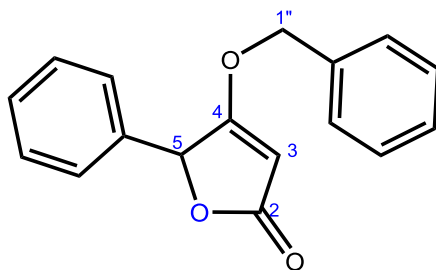
**EM (CG inlet, IE, 70 eV) m/z (%) = 232 (1) [M]<sup>+</sup>, 155 (1) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 69 (7) [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 55 (9) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>.**

#### **4-Benciloxi-5-fenil-5H-furan-2-ona 56c [34]**

A 1.92 g (7.92 mmol) de 2-hidroxi-2-fenilacetato de bencilo (mandelato de bencilo) 55e y 2.40 g (7.92 mmol) de Ph<sub>3</sub>P=C=C=O 1 en 100 mL de tolueno anhidro, con agitación y en reflujo durante 48 h bajo atmósfera de argón. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> con hexanos / acetato de etilo (7/1) como mezcla eluyente.

Aceite incoloro, 1.63 g (6.13 mmol, 85 % rend.)

**R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>) = 0.58 (hexanos / acetato etilo, 5/1, v/v).**



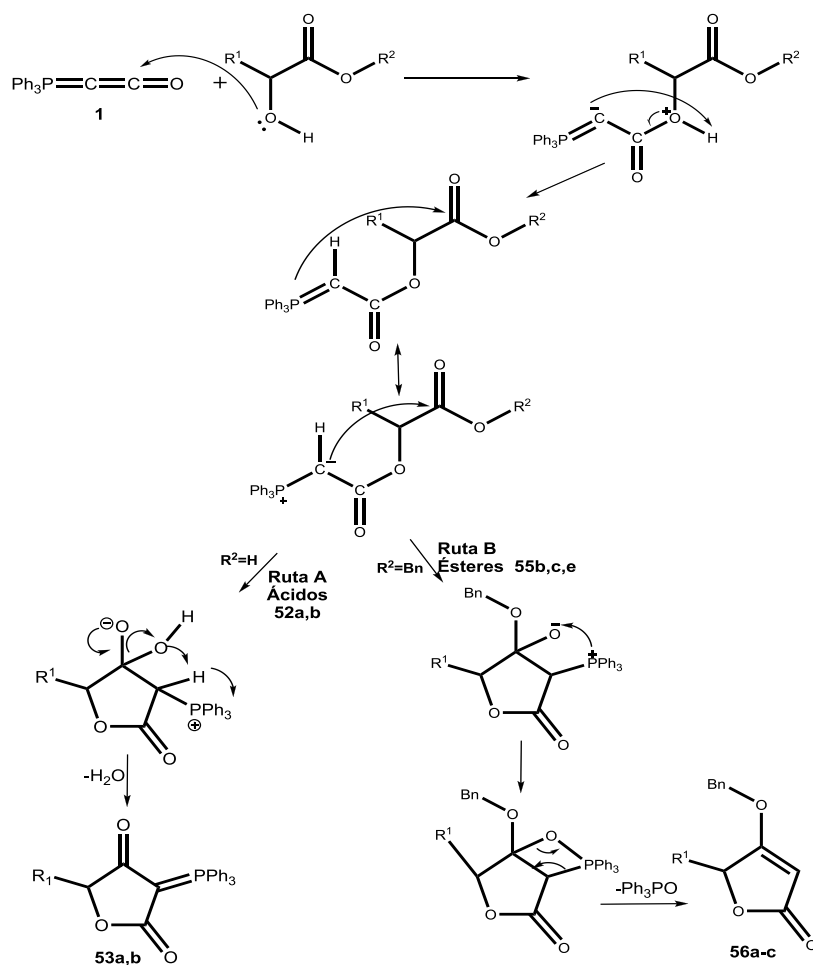
Fórmula: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>  
Peso molecular: 266.29 g

**IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3060 (VW) [ $\nu$  (=CH-)], 2927 (W) [ $\nu$  (-CH<sub>2</sub>-)], 1745 (M) y 1631 (VS) [ $\nu$  (anillo tetrónico)], 724 (S) y 696 (VS) [ $\nu$  (C-H aromático monosustituido)].**

## 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La ruta sintética empleada para la obtención de los 5-alkil (fenil) derivados de las furanonas, se compuso de tres etapas sintéticas: en primer lugar se realizó la síntesis de los  $\alpha$ -hidroderivados **52** y **55**, la segunda etapa consistió en la síntesis de iluro de fósforo acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  **1** y la tercera etapa en la formación de las furan-2,4-dionas **53 a,b** y de los anillos tetrónicos **56a-c**.

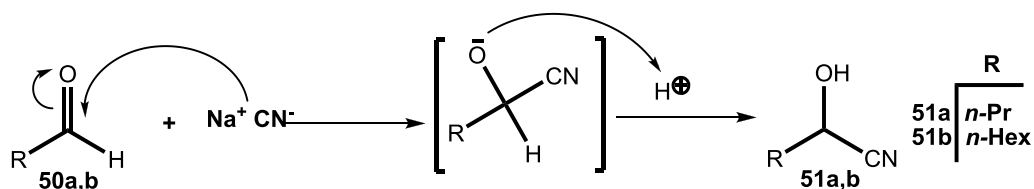
Esquema 15. Reacción del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  en la síntesis de 5-alkil (fenil) derivados del ácido tetrónico **53 a,b** y **56a-c**.



## 6.1. SÍNTESIS DE 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforanil)furan-2,4-dionas

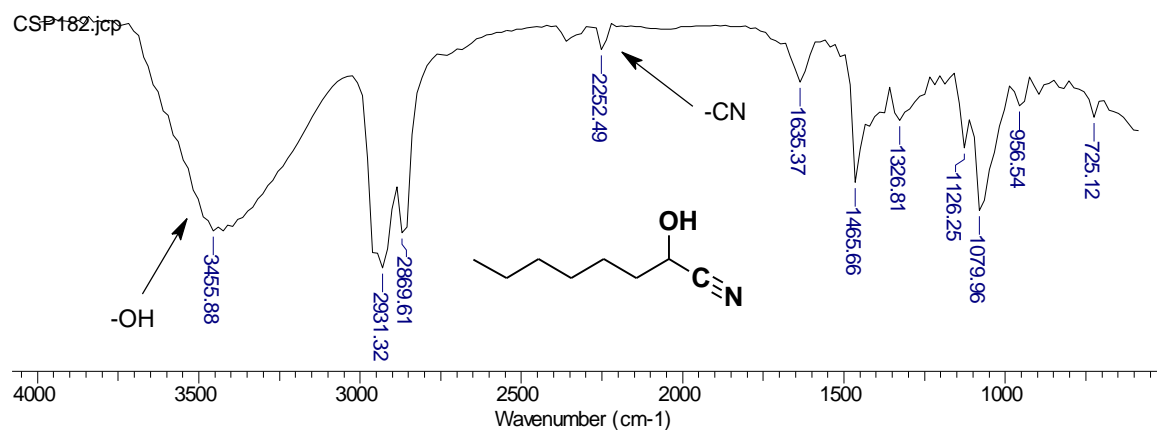
**6.1.1 Preparación de  $\alpha$ -hidroxiácidos.** El proceso de síntesis de los  $\alpha$ -hidroxiácidos comenzó con la reacción clásica de formación de cianohidrinas, en la cual se emplea una sal de cianuro que en medio ácido reacciona con el carbono carbonílico de un aldehído [32].

Esquema 16. Formación de cianohidrinas por ataque nucleofílico del anión cianuro sobre el carbono carbonílico.



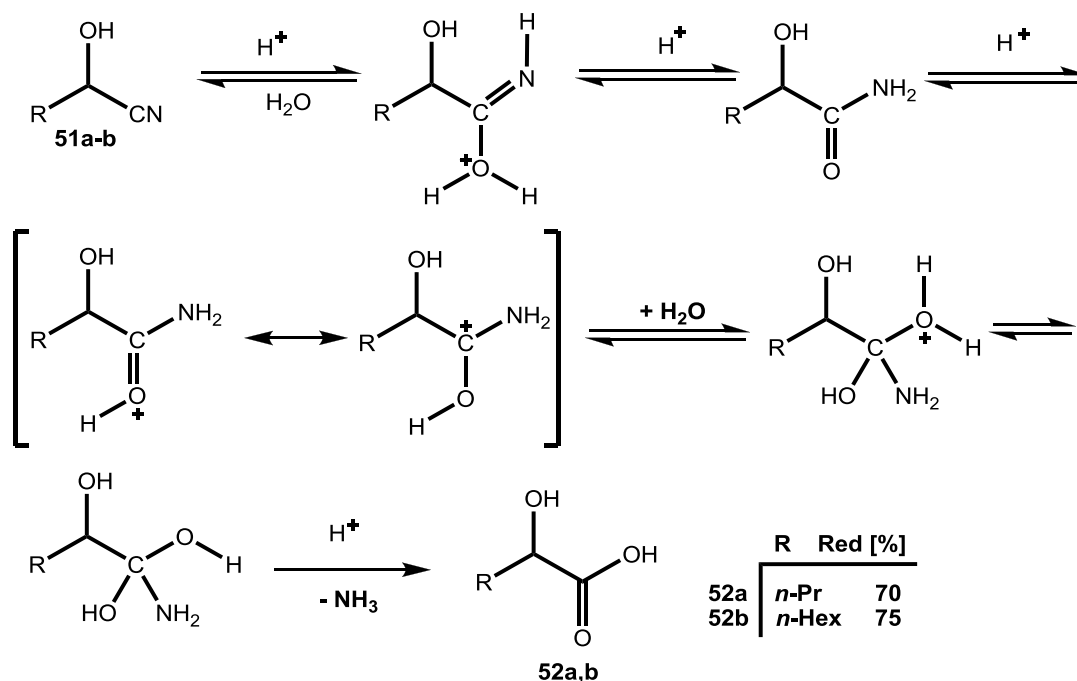
Una vez terminada la reacción el crudo de las cianohidrinas **51 a,b** se extrajo empleando éter dietílico y el producto se caracterizó por espectroscopia IR gracias a la aparición de la banda del nitrilo alrededor de  $2200 \text{ cm}^{-1}$  y la banda OH alrededor de  $3400 \text{ cm}^{-1}$ .

Figura 8. Espectro IR del 2-hidroxiocetanonitrilo 51b.



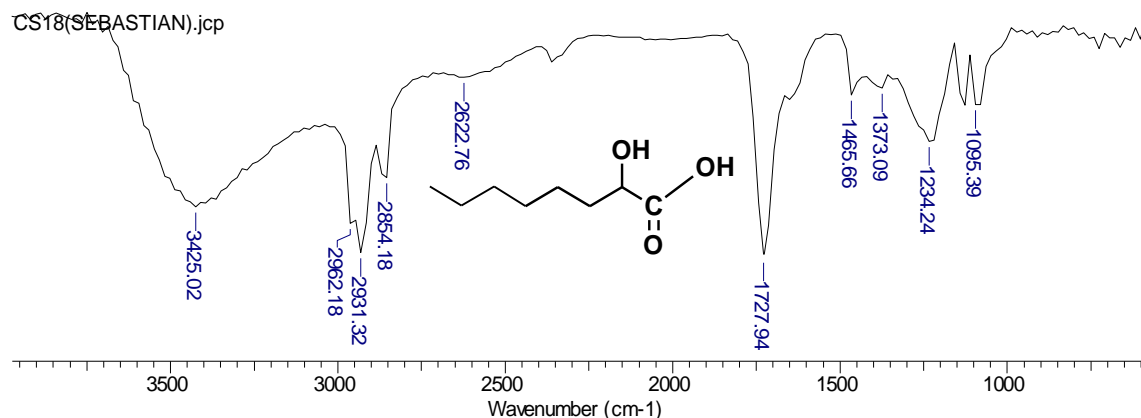
Seguindo con la metodología descrita por la literatura [33]; para la preparación de los  $\alpha$ -hidroxiácidos **52 a,b** las cianohidrinas **51a-b** se sometieron a hidrólisis ácida a t.a. durante 12 h, con un posterior calentamiento a 60 °C por 1 h.

Esquema 17. Mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida de las cianohidrinas **51a,b** a los  $\alpha$ -hidroxiácidos **52a,b**.



El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo y se utilizó directamente para una recristalización; la purificación de los  $\alpha$ -hidroxiácidos no fue posible por destilación, ya que se observó durante los ensayos la descomposición del producto; la purificación mediante cromatografía en columna también se realizó pero se obtuvieron bajos rendimientos, debido a que la alta polaridad del compuesto hace difícil su elución por la columna.

Figura 9. Espectro IR del ácido  $\alpha$ -hidroxioctanoico 52b.



Los  $\alpha$ -hidroxiácidos preparados se obtuvieron como aceites de color amarillo. Estos compuestos se analizaron mediante espectroscopia infrarroja, identificando las bandas de absorción típicas de los ácidos (la banda del grupo carboxílico) y de alcoholes; la desaparición de la banda del nitrilo permitió confirmar que la reacción si se realizó; su pureza se confirmó por TLC y se determinaron sus factores de retención correspondientes.

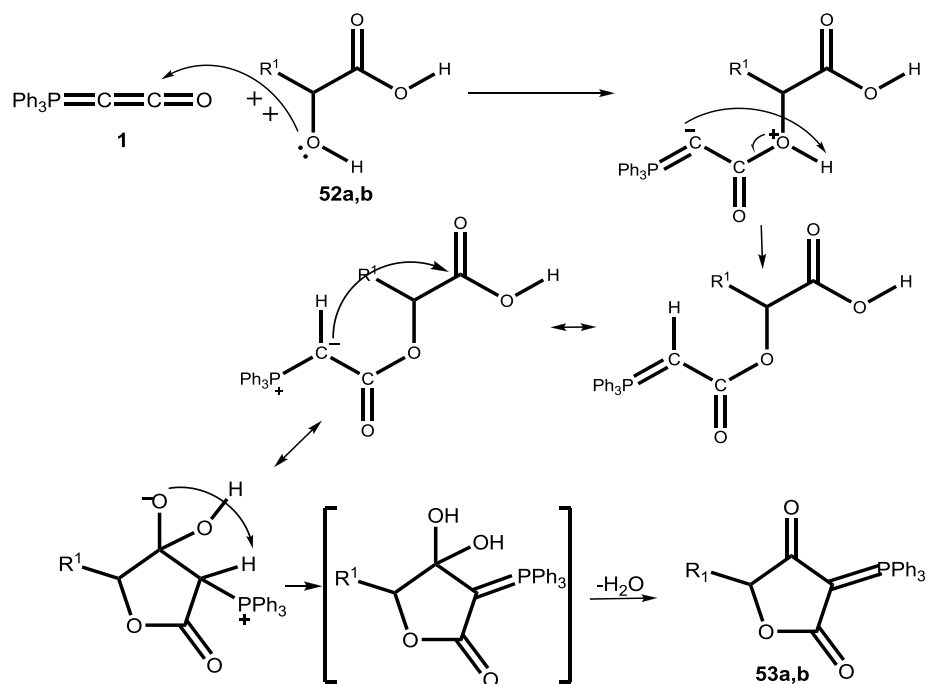
Tabla 2. Características de las cianohidrinás 51a,b y los  $\alpha$ -hidroxiácidos 52a,b sintetizados.

Comp.	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	Rendimiento (%)	Bandas absorción IR (cm <sup>-1</sup> )		
				OH	C≡N	C=O
51a	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO	99.16	70*	3425	2252	-
51b	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO	141.21	75*	3455	2252	-
52a	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	118.13	70	3425	-	1774
52b	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	160.21	75	3425	-	1727

\*Rendimiento en peso de la masa cruda extraída.

### 6.1.2 Síntesis de 5-alkil (fenil) derivados del ácido tetrónico 53a-b

Esquema 18. Reacción del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  en la síntesis de 5-metil (fenil) derivados del ácido tetrónico 53a,b.

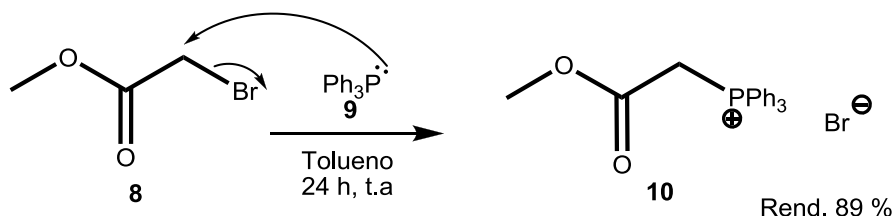


La primera aparición del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  **1** como reactivo se llevó a mediados del siglo XX [2]; una manera fácil de acceder al iluro **1** se da en tres etapas partiendo de la trifenilfosfina; su gran facilidad de donar electrones hace de ella un buen nucleófilo y reacciona de manera eficiente con el carbono  $sp^3$  electrodeficiente del  $\alpha$ -bromoacetato de metilo **8** y forma la sal (el bromuro de fosfonio **10**, **Esquema 4**) según el procedimiento reportado por Schobert [11].

La trifenilfosfina, en la cual el fósforo presente es muy fácil de oxidar al óxido de trifenilfosfina al entrar en contacto con el aire, permite reacciones de oxidación suaves; también permite el intercambio con halógenos para la formación de sales

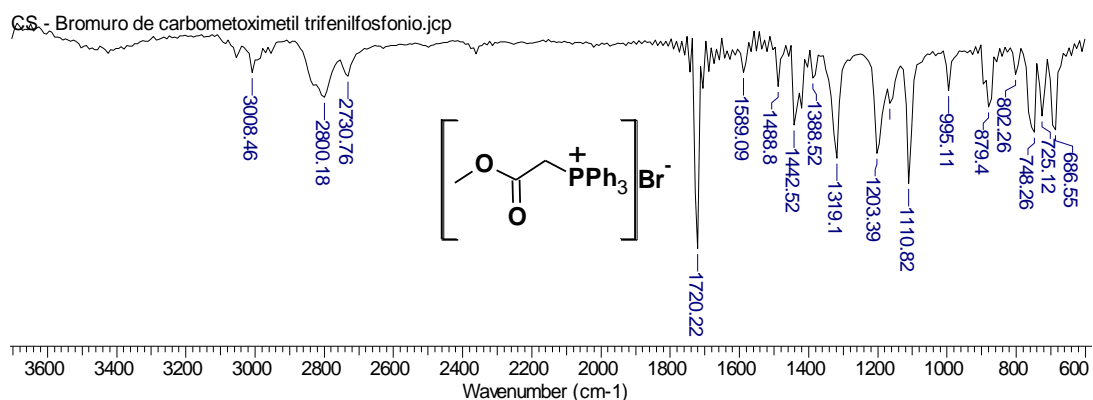
de fosonio: las sales de fosonio son precursores de los iluros empleados en la reacción de Wittig.

Esquema 19. Formación del bromuro de metoxicarbonilmetiltrifenilfosfonio 10.



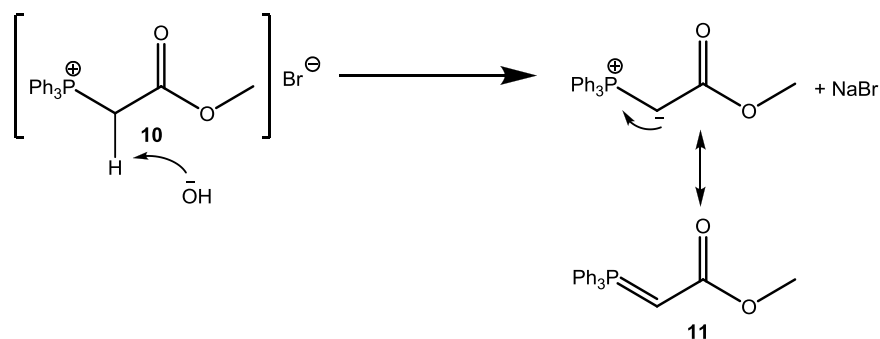
El producto obtenido es un sólido blanco con punto de fusión de 165 °C (Lit. 162 °C [10]); en el espectro de IR se apreciaron las bandas de tensión de los grupos -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>, -CH entre 3008 y 2800 cm<sup>-1</sup>, la banda fuerte en 1720 cm<sup>-1</sup> indicó la presencia del grupo carboxilo, la banda en 1203 cm<sup>-1</sup> indicó la presencia del éster; las señales que indicaron el éxito de la reacción se encontraron en 748 y 686 cm<sup>-1</sup> y pertenecen a la vibración C-H de los anillos aromáticos monosustituidos de la trifenilfosfina. Todos estos datos y su comparación con datos ya reportados garantizaron la correcta preparación del producto.

Figura 10. Espectro IR del bromuro de metoxicarbonilmetiltrifenilfosfonio 10.



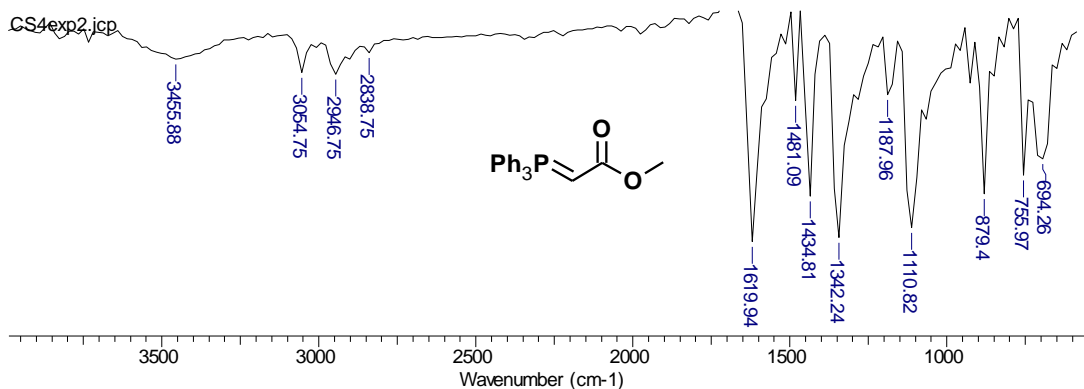
La sal **10** formada es muy soluble en agua, lo que permite la desprotonación del C $_{\alpha}$  con una base como NaOH 1M, formando así el iluro conjugado metoxicarbonilmetilentrifenilfosforano **11** (la reacción se realizó a temperaturas menores a 5 °C debido a que la desprotonación es un proceso exotérmico); el precipitado blanco formado indicó la presencia de **11**.

Esquema 20. Formación de metoxicarbonilmetilentrifenilfosfonio **11**.



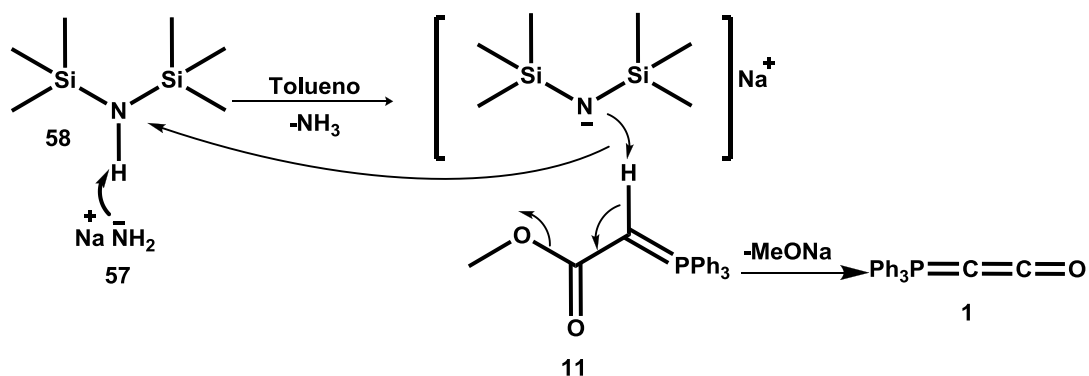
El producto se purificó por recristalización en DCM; su caracterización se realizó por IR. El corrimiento de la señal del grupo C=O por efecto de la conjugación desde 1720 cm $^{-1}$  hasta 1619 cm $^{-1}$  indicó la formación del nuevo sistema; su identificación se realizó además con la temperatura de fusión comparando con datos reportados en la literatura [11].

Figura 11. Espectro IR del carbometoximetilentrifenilfosforano **11**.



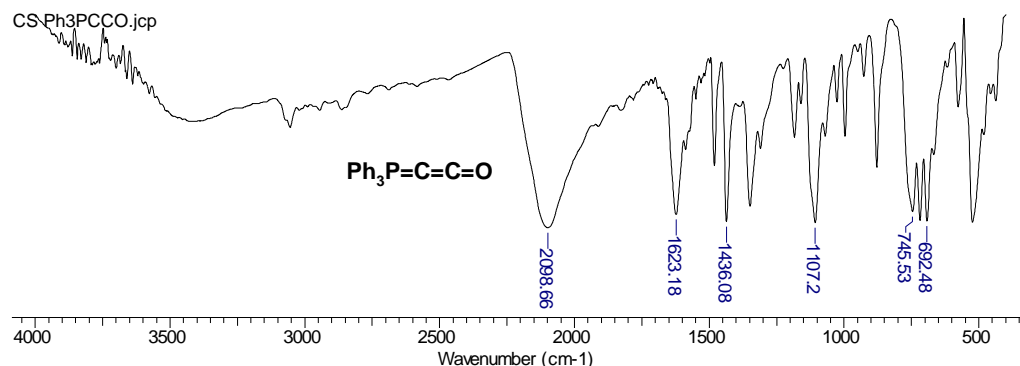
Para la formación del sistema acumulado **1** se necesita la salida del protón restante, el cual presenta un enlace fuerte no ionizable, lo cual dificulta su salida. Por esta razón la base empleada debe tener un mayor carácter básico para removerlo; la mezcla de cantidades equimolares de  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  **57** y catalíticas de HMDS **58**, desprotona el  $\text{C}_\alpha$  permitiendo la eliminación de metóxido de sodio, produciendo el iluro acumulado **1** y regenerando el HDMS para seguir en el ciclo catalítico.

Esquema 21. Formación del trifenilfosforancetenililuro **1**.



La reacción se realizó adicionando lentamente al reactor de Schlenk el amiduro de sodio **57**, el cual ataca al protón enlazado al nitrógeno del HMDS **58** (que está disuelto en tolueno anhidro), promoviendo la eliminación de amoníaco; el anión resultante hexametildisililamiduro es el encargado de la desprotonación de **11** y la  $\beta$ -eliminación de metóxido de sodio, con la formación del nuevo enlace  $\pi$  carbono-carbono, dando como resultado **1**.

Figura 12. Espectro IR del trifenilfosforanceteniluro 1.



El uso de cantidades equimolares de HMDS y NaNH<sub>2</sub> hace más eficiente la reacción, al ser comparada con la utilización de cantidades catalíticas de HMDS.

Debido a la gran reactividad del iluro **1**, el análisis por IR presentó una gran dificultad: al momento de sacar el iluro de su atmósfera inerte comenzaba a reaccionar con la humedad presente en el ambiente. La mayor información del espectro es la existencia de la banda intensa a 2098 cm<sup>-1</sup>, generada por la tensión de los enlaces dobles (-P-C=C=O); esta señal indicó que el sistema pasó de ser conjugado a un sistema acumulado. La presencia de la trifenilfosfina en la estructura se observó indirectamente en las bandas en 745 y 692 cm<sup>-1</sup>, características en los anillos aromáticos monosustituídos.

Tabla 3. Caracterización de compuestos 10, 11, 1.

Comp.	Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )					Punto de fusión (°C)		Rend. (%)
	CH <sub>3</sub> ,CH	P=C=C=O	C=O	CH <sub>3</sub> O(CO)	Arom. monosus	Exp	Ref. Lit. [10]	
<b>10</b>	3008, 2800	---	1720	1488, 1110	748, 686	165	162	89
<b>11</b>	3054, 2946	---	1619	1481, 1110	754, 694	163	163	95
<b>1</b>	---	2098	---	---	745, 692	170	173	85

Continuando con el desarrollo de esta investigación, se dio pasó al estudio de la formación de los 5-metil (fenil) derivados de la furan-2,4-diona empleando el iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  1.

Para la formación de las furan-2,4-dionas **53 a,b** la reacción se realizó en tolueno anhidro, un solvente aprótico con un elevado punto ebullición, el cual permitió elevar la temperatura de la reacción y así lograr sobrepasar la barrera de la energía de activación sin tener que adicionar catalizadores ácidos al medio de reacción, evitando la formación de subproductos. El carácter anhidro del solvente garantizó la existencia del iluro acumulado en la primera etapa de la reacción.

La reacción comenzó con la adición del átomo de oxígeno del alcohol al iluro acumulado, formando el producto de adición, un iluro conjugado (**Esquema 18**); el  $\alpha$ -hidroxiácido lleva a cabo un ataque nucleofílico y de manera simultánea la eliminación de agua, formando la furan-2,4-diona fosforada **53 a,b** sin generación de productos secundarios.

Los tetronatos fosforados **53 a,b** son sólidos estables y se analizaron mediante espectroscopia IR, identificando las bandas de absorción típicas para los grupos característicos. Su pureza se determinó por ESI-EM, la cual arrojó además la masa correspondiente a su ion molecular. También se determinó por TLC los factores de retención correspondientes y se midieron además sus puntos de fusión (**Tabla 4**).

Tabla 4. Características principales de los derivados 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas 53a,b.

Comp.	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Rend (%)
<b>53a</b>	$\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{P}$	436.4	181-182	85
<b>53b</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$	374.4	114-115	75

Los espectros de IR de las furan-2,5-dionas **53 a,b** (Figura 13) presentan señales características en  $3059\text{ cm}^{-1}$  para la tensión generada por la vibración del grupo =CH presente en los anillos aromáticos; las bandas de mayor relevancia se encuentran en  $1722$  y  $1633\text{ cm}^{-1}$ ; estas señales indican la formación del anillo de la furan-2,4-diona, por la inclusión del fragmento CCO, en la reacción entre el iluro **1** y  $\alpha$ -hidroxiácido. Las señales de los anillos aromáticos se observan en el espectro como bandas de vibración de flexión C-H en  $752$  y  $694\text{ cm}^{-1}$ , para el anillo aromático monosustituido.

Figura 13. Espectro IR de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden) furan-2,4-diona **53a**.

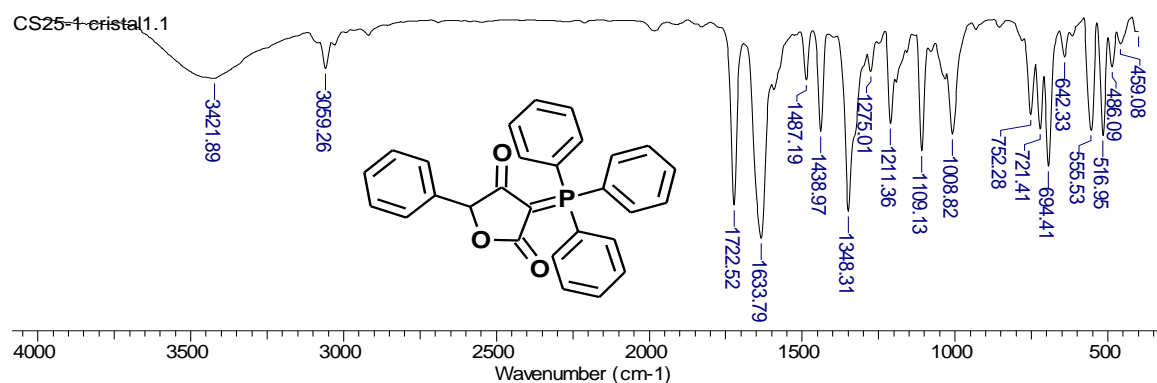


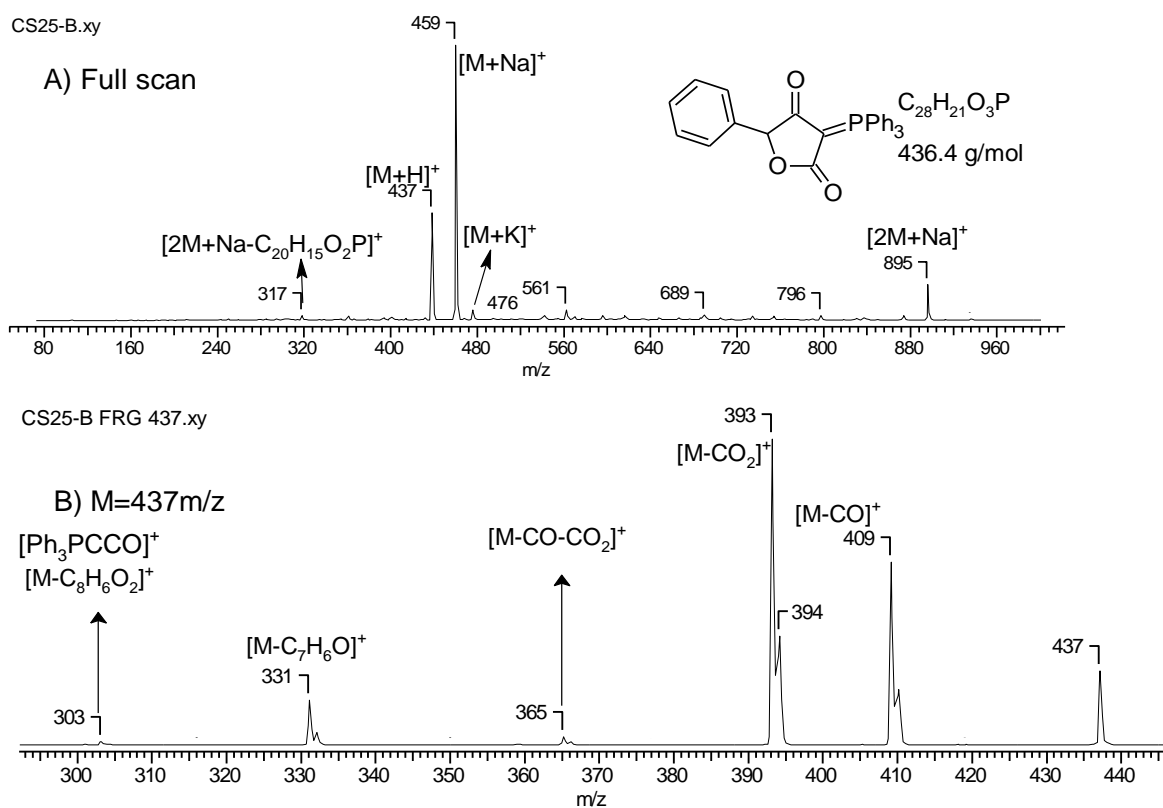
Tabla 5. Datos de IR de las 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas **53a,b**.

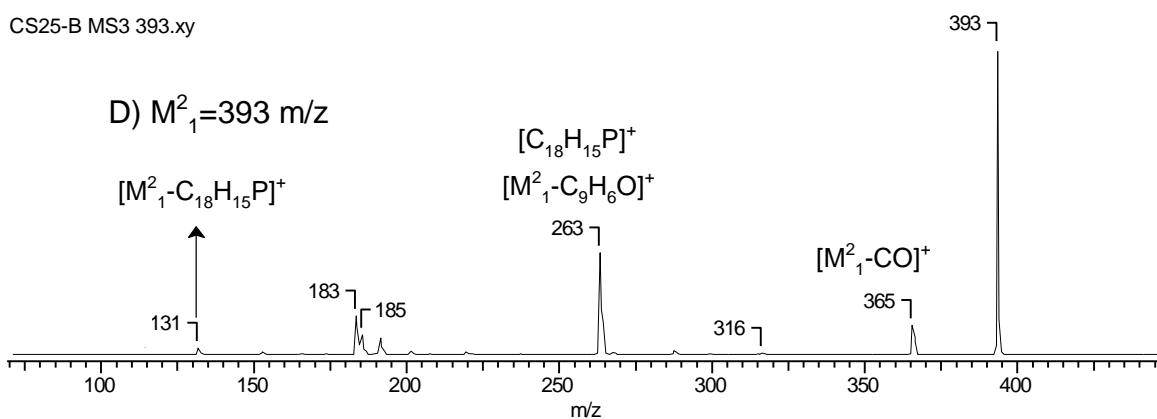
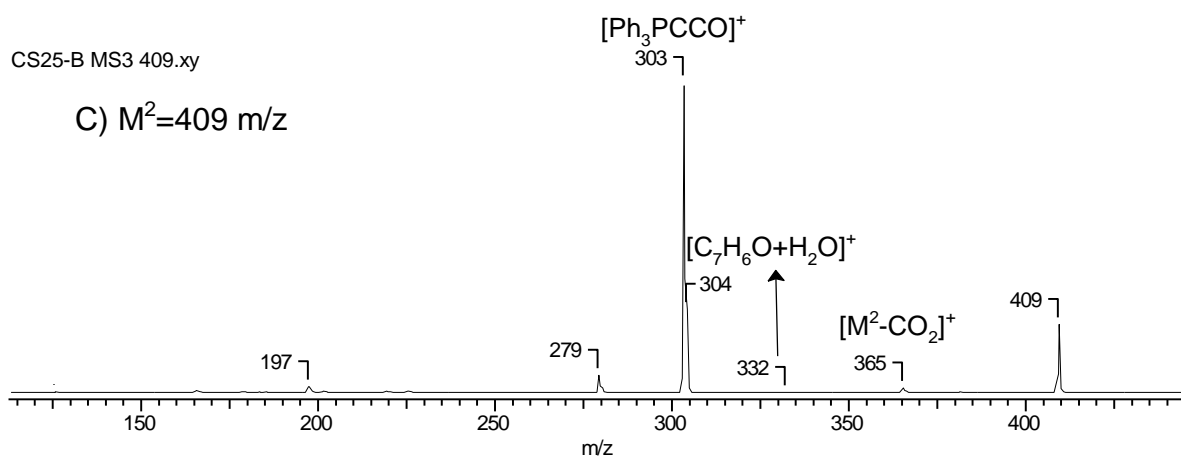
Bandas principales de absorción IR ( $\text{cm}^{-1}$ )						
Comp.	-CH <sub>2</sub> -	-CH-	C=O	-CO-C	=CH-	Aromáticos
<b>53a</b>	3059	2927	1722	1633	1109	752 y 696
<b>53b</b>	3061	2921	1728	1631	1120	751 y 696

Las 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas **53a,b** no generaron resultados en los experimentos CG-EM, ya que el fragmento fosforado es retenido en la columna cromatográfica y no llega al analizador; el análisis requiere una inyección directa en un equipo ESI-MS de acuerdo a condiciones similares a las empleadas para análogos del sistema fosforado [39].

Los experimentos de ESI-MS emplearon una metodología característica: los espectros fueron tomados en modo positivo, con una presión de nebulizador de 5.00 psi, voltaje de capilar de 4000 V, flujo de gas inerte de 3.00 L/min con una temperatura de 300 °C; los productos **53 a,b** presentaron un espectro característico como se ilustra en la siguiente serie de figuras.

Figura 14. Espectro ESI-MS de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden) furan-2,4-diona 53a y algunos de sus iones fragmento derivados.





El análisis de los espectros ESI-MS permitió una interpretación detallada de la estructura de los derivados **53 a,b**; el espectro total o “full scan” (**Figura 14 A**) permitió identificar el ion molecular, el aducto con sodio ( $m/z$  459), el aducto con potasio ( $m/z$  476), y la formación de un dímero con sodio con la ruptura  $\alpha$  de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  generando el ion 317 ( $m/z$ ) por pérdida de  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{P}$ .

El espectrómetro de masas también permite la selección selectiva de una relación masa/carga, la cual se fragmenta para su análisis. En la fragmentación del ion molecular (**Figura 14 B**), se presentan dos iones característicos: la pérdida de 44 unidades ( $m/z$  393) por salida de  $\text{CO}_2$  y la pérdida de 28 unidades ( $m/z$  409) por la

salida CO, provenientes del anillo de la furan-2,4-diona por ruptura  $\alpha$  de los grupos C=O presentes.

En la **Figura 14 C** se aprecia la pérdida de 44 unidades ( $m/z$  365) por salida de  $\text{CO}_2$  la señal en 303 ( $m/z$ ) se genera por la presencia del ion  $[\text{Ph}_3\text{PCCO}]^+$ .

La **Figura 14 D** presentan la fragmentación del fragmento 393 ( $m/z$ ): la señal 365 ( $m/z$ ) se presenta por la pérdida de 28 unidades ( $m/z$ ) del CO, en 263 ( $m/z$ ) se presenta el ion  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}]^+$  de la fosfina y la formación del ion complementario del fragmento 393 ( $m/z$ ) se presenta en 131 ( $m/z$ ).

Figura 15. Espectro ESI-MS de la 5-metil-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4 diona 53b.

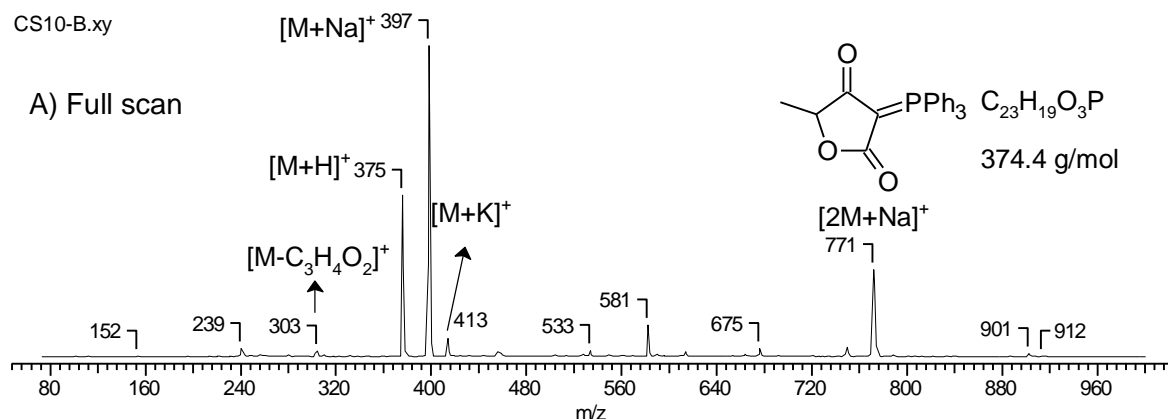


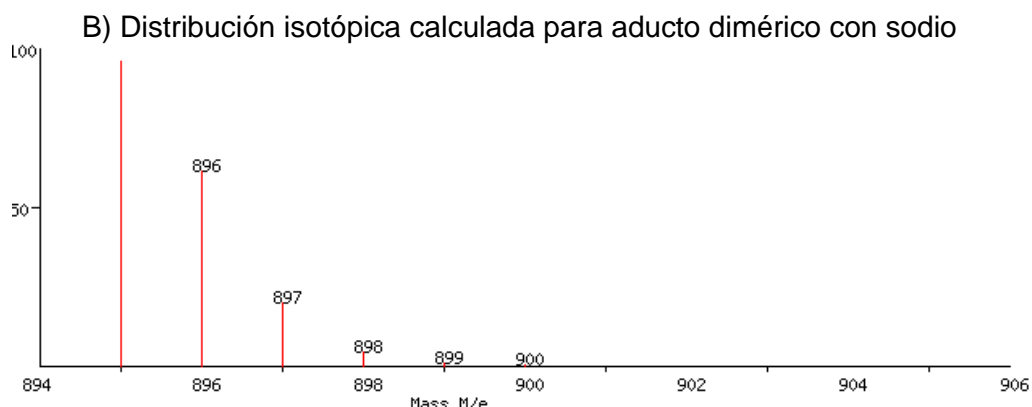
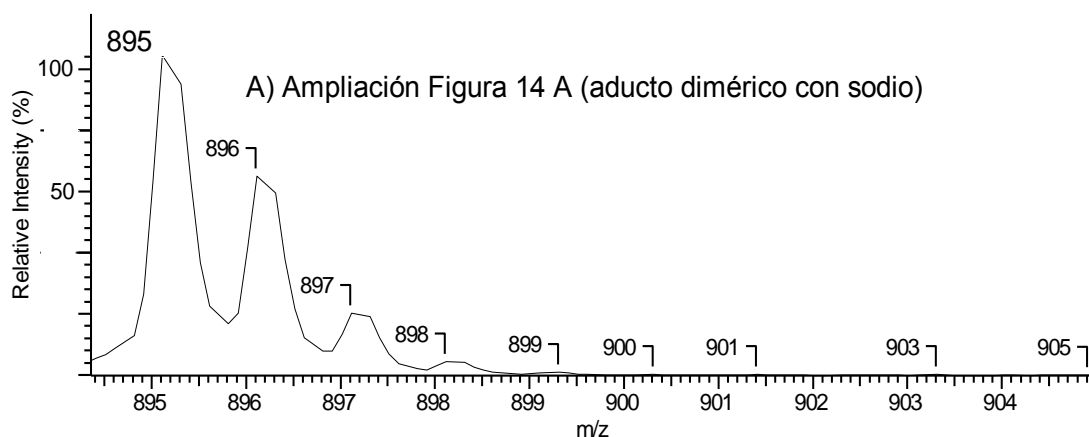
Tabla 6. Datos ESI-MS de las 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas 53a,b.

Comp.	Full scan ( $m/z$ )				Ion molecular( $m/z$ )[ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup>			$\text{M}^2$ ( $m/z$ )	$\text{M}^2_1$ ( $m/z$ )	
	[ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup>	[ $\text{M}+\text{Na}$ ] <sup>+</sup>	[ $\text{M}+\text{K}$ ] <sup>+</sup>	[ $2\text{M}+\text{Na}$ ] <sup>+</sup>	[ $\text{Ph}_3\text{PCCO}$ ] <sup>+</sup>	[ $-\text{CO}$ ] <sup>+</sup>	[ $-\text{CO}_2$ ] <sup>+</sup>	[ $-\text{CO}_2$ ] <sup>+</sup>	[ $-\text{CO}$ ] <sup>+</sup>	[ $\text{Ph}_3\text{P}$ ] <sup>+</sup>
<b>53a</b>	437	459	476	895	303	409	393	365	365	263
<b>53b</b>	375	397	413	771	303	347	331	303	303	263

Los espectros permitieron determinar un patrón en los compuestos; la formación de los aductos con sodio y potasio, el aducto dimérico de sodio, la pérdida de CO, CO<sub>2</sub> y la formación del ion [Ph<sub>3</sub>PCCO]<sup>+</sup> permitió indicar la presencia del núcleo de la trifenilfosforanilinden furan-2,4-diona en la estructuras analizadas.

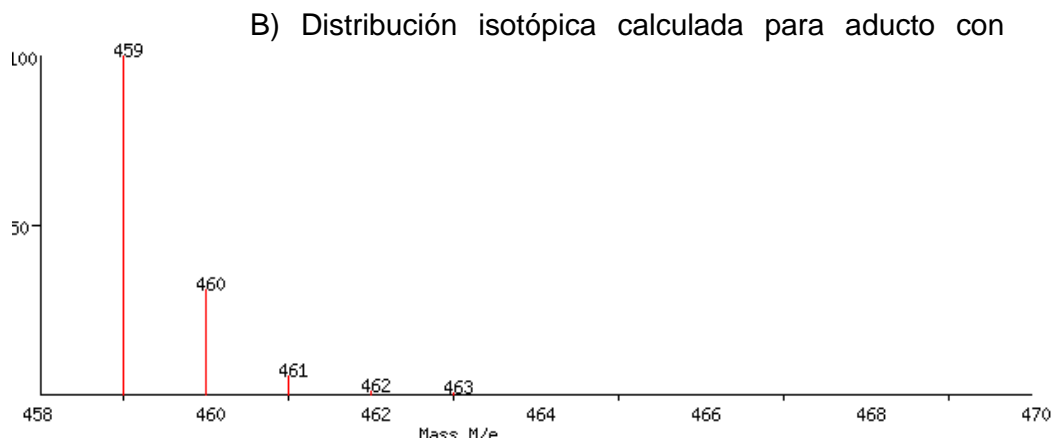
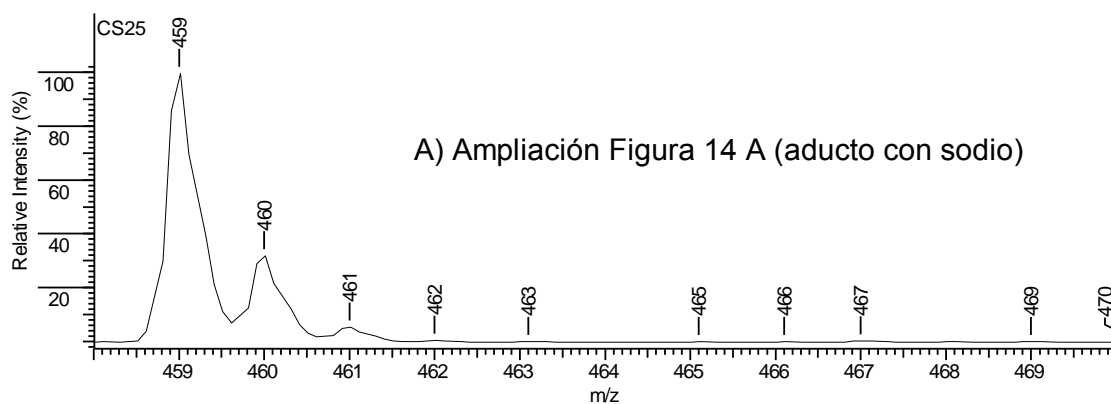
También es importante mencionar que el patrón isotópico (el conjunto de picos relacionados a iones con la misma fórmula química pero que contienen diferentes isótopos, principalmente para los átomos de oxígeno, carbono e hidrógeno) se puede ver en todos los fragmentos provenientes del compuesto.

Figura 16. Comparación de la distribución isotópica del dímero de sodio 53a: A) experimental; B) calculado.



La distribución isotópica mostrada en la **Figura 16B** fue calculada empleando el software disponible en <http://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm>; los resultados calculados presentan una alta correlación con los datos obtenidos experimentalmente.

Figura 17. Comparación de la distribución isotópica del aducto de sodio 53a: A) experimental; B) calculado.



A medida que aumenta el tamaño del ion analizado la relación isotópica aumenta cambiando dicha relación isotópica; esto puede ser visto comparando la **Figura 16** con la **Figura 17**.

Continuando con el análisis, en la **Figura 18** se observa el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN para **53a**; se observa un singulete que integra para 1H del protón C-5 del anillo de la furan-2,4-diona en 5.50 ppm y un multiplete que integra para 20-H entre 7.24 y 7.68 ppm.

Figura 18.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-diona **53a**.

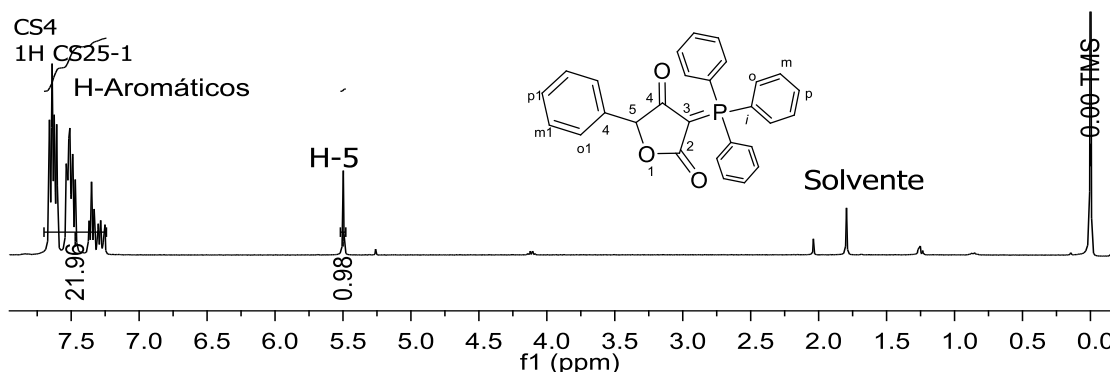


Tabla 7. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para las 5-metil y 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden) furan-2,4-diona **53a,b**.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ [ppm], multiplicidad, $J$ [Hz] )							
Comp.	5-R			5-H	Aromáticos -H		
	<i>orto1</i>	<i>meta1</i>	<i>para1</i>		<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
<b>53a</b>	<i>orto1</i>	<i>meta1</i>	<i>para1</i>	5.50, s	7.24- 7.68, m		
	7.24-7.68, m						
<b>53b</b>	<b>Me</b>			4.56, q, $^3J=6.82$	7.44-7.64, m		
	1.42, dd, $^3J=6.8$ , $^3J_{\text{HH}}=0.7$						

El espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN APT presenta desdoblamiento, como resultado del acoplamiento con el átomo de fósforo [40]. La **Figura 19** muestra el espectro de **53a** en el que se aprecia un doblete en 59.61 ppm ( $^1J_{\text{PC}} = 122.51$  Hz) para C-3, un singulete a 84.1 ppm para C-5, 3 singuletes en 127.88, 128.33 y 128.46 ppm correspondientes a C-*meta1*, C-*orto1* y C-*para1* respectivamente y 3 dobletes en

128.99 ppm ( $^2J_{PC} = 13.20$  Hz) C-orto, 133.40 ppm ( $^4J_{PC} = 2.93$  Hz) C-para y 133.98 ppm ( $^3J_{PC} = 11$  Hz) C-meta; estas 6 señales están ubicadas entre 125 y 145 ppm, región de los carbonos aromáticos. Entre 165 y 175 ppm se registran las señales correspondientes a los grupos C=O; en 175.29 ppm se registra un doblete ( $^2J_{PC} = 18.34$  Hz) para el C-2 tipo éster y por último un doblete en 194.90 ppm ( $^2J_{PC} = 8.07$  Hz) asignado al C-4 tipo cetona.

Figura 19. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4 diona 53a.

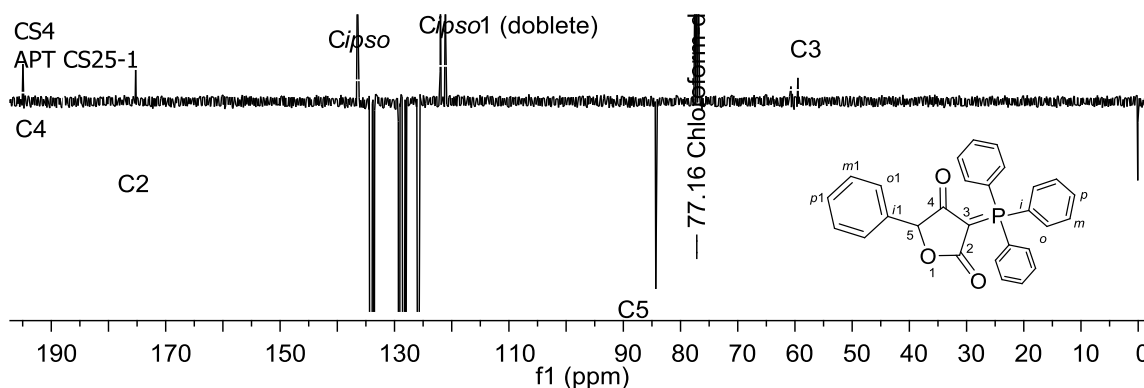
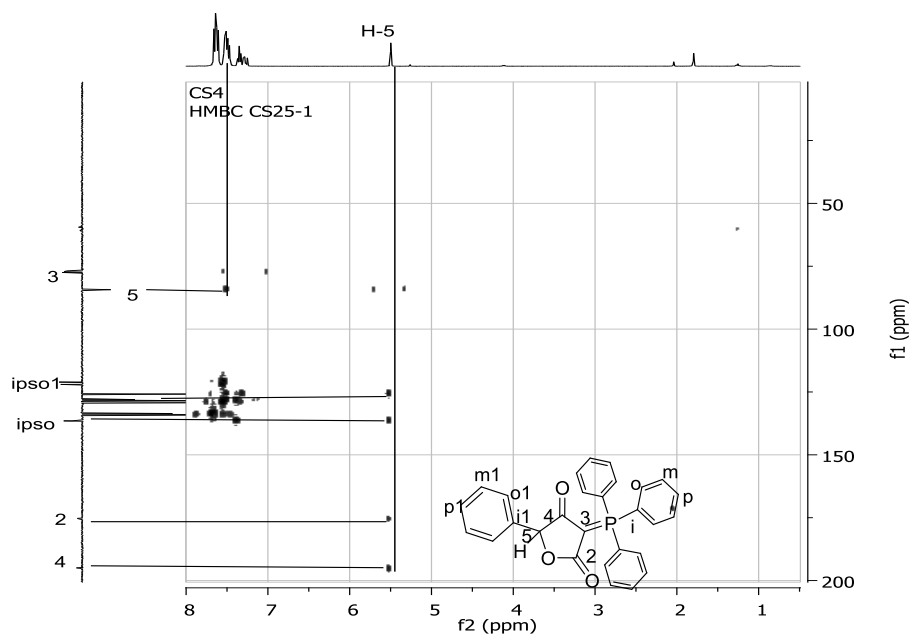


Tabla 8. Datos  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de las 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas 53a,b.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ [ppm], multiplicidad, $J$ [Hz])								
Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	Aromáticos			
					<i>ipso</i>	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
53a	175.29	59.61	194.90	84.10	128.99	128.99	133.98	133.40
	d	d	d		d	d	d	d
	$^2J =$	$^1J =$	$^2J =$		$^1J =$	$^2J = 13.20$	$^3J =$	$^4J =$
	18.34	122.51	8.07		93.90		11.00	2.93
					<i>ipso1</i>	<i>orto1</i>	<i>meta1</i>	<i>para1</i>
					136.39	128.33	127.88	128.46

El espectro de RMN de correlación bidimensional HMBC permitió identificar los acoplamientos del protón del 5-H con C-*orto*, C-*ipso1*, C-4 y C-5 de manera clara y precisa; de igual manera se aprecia la interacción de los protones aromáticos con C-5 y C-aromáticos.

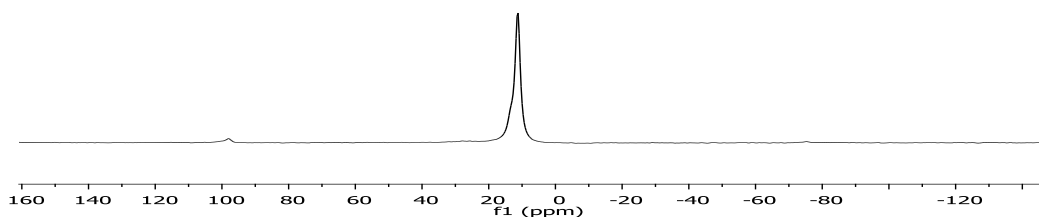
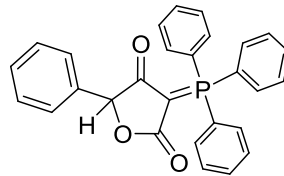
Figura 20. Espectro de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a múltiples enlaces (HMBC) de la 5-fenil-3-(trifenilfosforaniliden) furan-2,4-diona **53a**.



Finalmente la total elucidación estructural se completó con el espectro  $^{31}\text{P}$ -RMN de la 5-fenil-3-(trifenilfosforan) furan-2,4-diona **53a** en donde se presenta un singulete en 11.54 ppm.

Figura 21. Espectro  $^{31}\text{P}$ -RMN-MAS de la 5-fenil-3-(trifenilfosforanilinden) furan-2,4-diona **53a**.

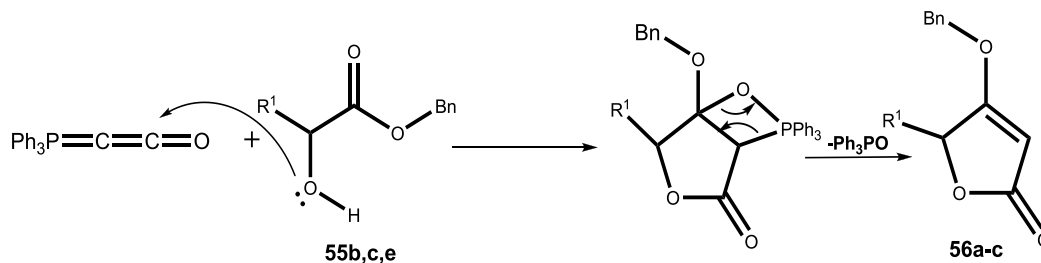
31P(sólida-JMU)  
OnePulse 31P sep-22-2011  
C28H21O3P 18 horas  
14000Hz



## 6.2 SÍNTESIS 4-O-bencil tetronatos **56a-c**

De manera análoga a la preparación de las furan-2,4-dionas **53a,b**, la aplicación de la metodología de ciclación empleando el iluro  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  **1** empleando ésteres sigue la ruta mostrada en el **Esquema 22**; se aprecia la reacción tipo dominó de adición + olefinación de Wittig (no clásica) que lleva a la formación de los tetronatos **56**.

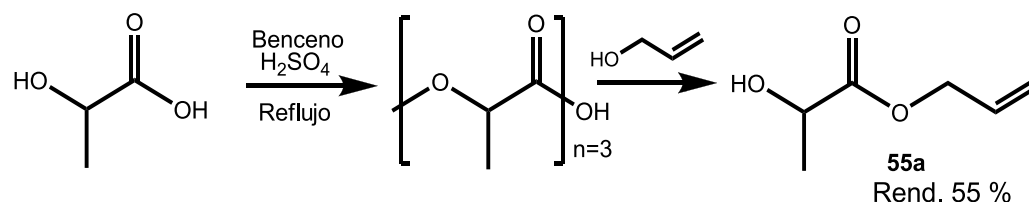
Esquema 22. Reacción del iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  en la síntesis de 4-O-bencil tetronatos, derivados del ácido tetrónico.



**6.2.1 Síntesis de  $\alpha$ -hidroxiésteres 55.** Empleando la metodología propuesta en el Esquema 22, se procedió inicialmente a la esterificación de los  $\alpha$ -hidroxiácidos 52, mediante la reacción de estos con *O*-bencil-*N,N*-diclohexilisourea 51. La isourea 51 es un agente esterificante selectivo, de baja toxicidad y que genera productos con altos rendimientos; a pesar de su costo elevado, el método de la isourea es usualmente preferible sobre la esterificación de Fischer ya que esta última usualmente genera productos secundarios de dimerización, emplea ácidos fuertes para catalizar la reacción y demanda gastos altos de energía.

El alil lactato **55a** inicialmente se preparó de acuerdo con procedimientos reportados en la literatura con moderados rendimientos [37] para este caso en particular los costos asociados a los reactantes favorecen la escogencia de este procedimiento.

Esquema 23. Síntesis de  $\alpha$ -hidroxiésteres por esterificación de Fischer.



La preparación del agente esterificante **51** comenzó con el ataque nucleofílico al carbono diimídico de la *N,N*-diclohexilcarbodimida por el grupo hidroxilo del alcohol bencílico; la reacción se cataliza con un ácido de Lewis (usualmente cloruro de cobre), formando un aducto en el cual se ve aumentada la carga positiva parcial del carbono imídico. Esta reacción genera altos rendimientos de la *O*-bencilisourea **54** y su purificación por cromatografía de columna no presenta mayores inconvenientes.

Esquema 24. Formación del agente esterificante *O*-bencil-*N,N'*-diciclohexilisoúrea 54.

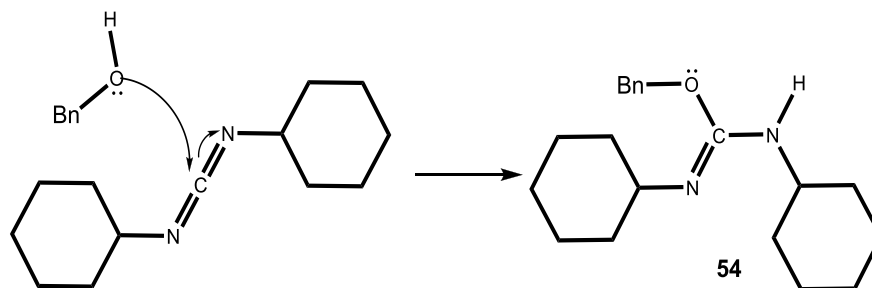
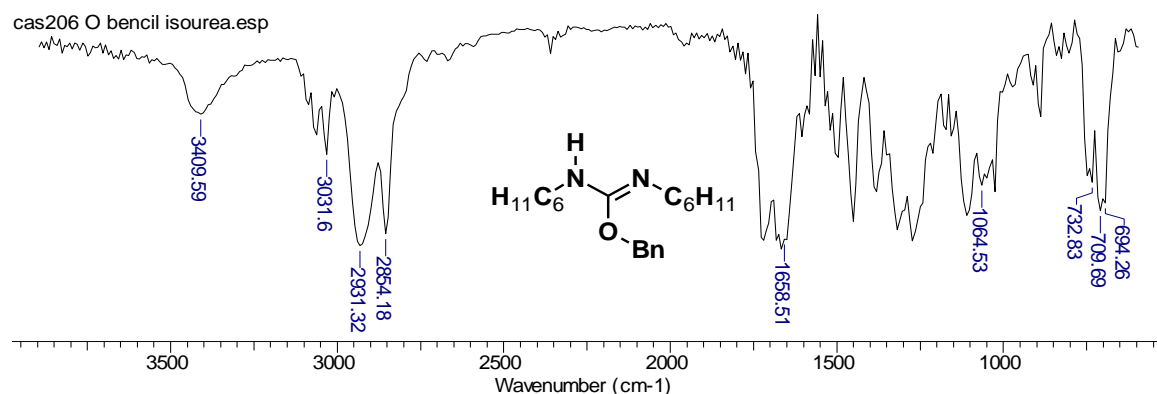
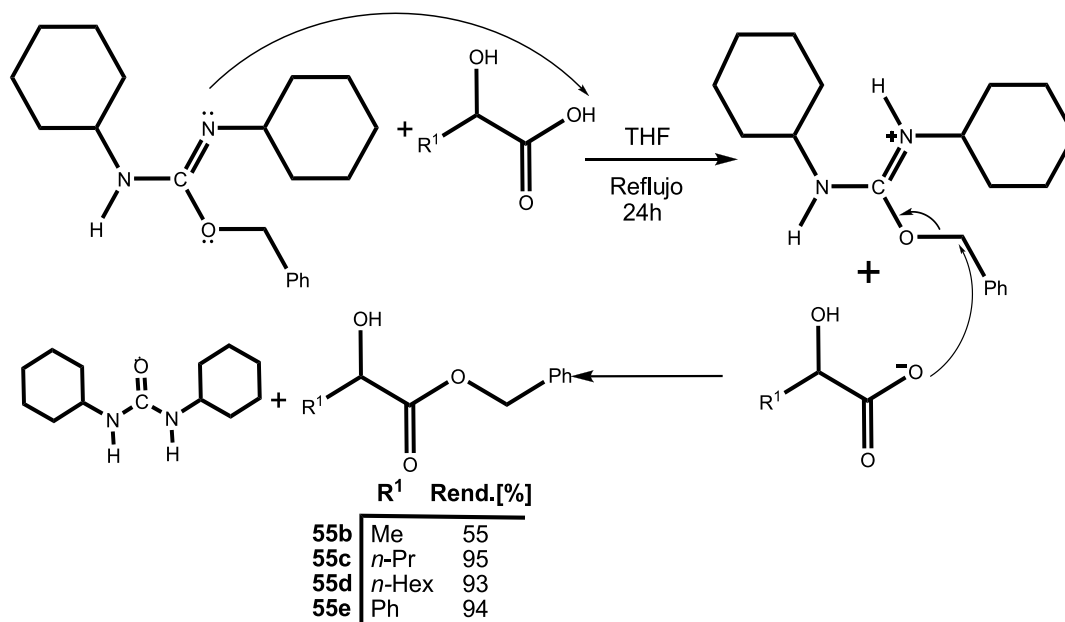


Figura 22. Espectro IR del *O*-bencil-*N,N'*-diciclohexilisoúrea 54.



La reacción de esterificación inició cuando el nitrógeno básico de la *O*-bencilisoúrea abstraigo el protón más ácido del  $\alpha$ -hidroxiácido, formando el anión carboxilato, el cual actúa como nucleófilo de la reacción; la reacción depende de la formación de la *N,N'*-diciclohexilúrea, ya que este es el producto termodinámicamente más estable y se genera por eliminación en el proceso.

Esquema 25. Mecanismo probable de la reacción de esterificación de los  $\alpha$ -hidroxiácidos **52** empleando la *O*-bencilisourea **54**.



Todos los  $\alpha$ -hidroxiésteres preparados se obtuvieron como aceites de color amarillo, excepto **55e** que se obtuvo como un sólido blanco. Los ésteres **55** formados se analizaron mediante espectroscopia IR, identificando las bandas de absorción típicas para sus grupos característicos. Su pureza se determinó por CG y EM mostró su ion molecular en casi todos los casos (**Tabla 9**). También se determinó por CCF sus factores de retención.

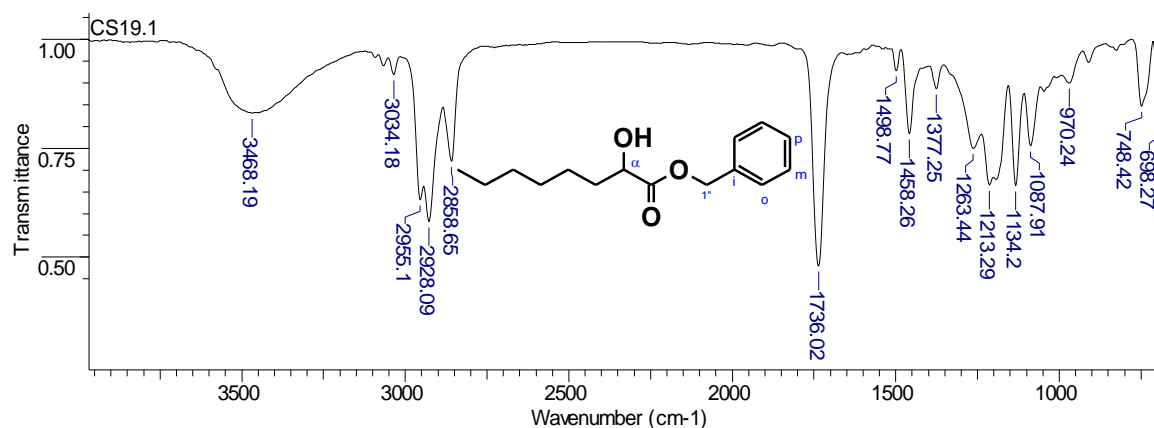
Tabla 9. Características principales de los  $\alpha$ -hidroxiésteres 55a-e sintetizados.

Comp.	Fórmula Molecular	P.M. (g/mol)	EM ( $M^+$ , m/z)	** tr (min)	Rend. (%)	Bandas absorción IR ( $cm^{-1}$ )			
						OH	C=O	C-H Aromático	
55a*	$C_6H_{10}O_3$	130.14	-	-	55	3425	1743	--	--
55b	$C_{10}H_{12}O_3$	180.20	180	8.20	94	3324	1743	740	694
55c	$C_{12}H_{16}O_3$	208.25	208	9.40	93	3425	1743	740	694
55d	$C_{15}H_{22}O_3$	250.33	250	14.63	94	3468	1736	748	698
55e	$C_{15}H_{14}O_3$	242.27	107	15.75	94	3447	1729	727	693

\*Sintetizado empleando la metodología de esterificación de Fischer (metodología 2 en la parte experimental)

\*\* tiempo de retención en el cromatógrafo (experimento de CG-EM)

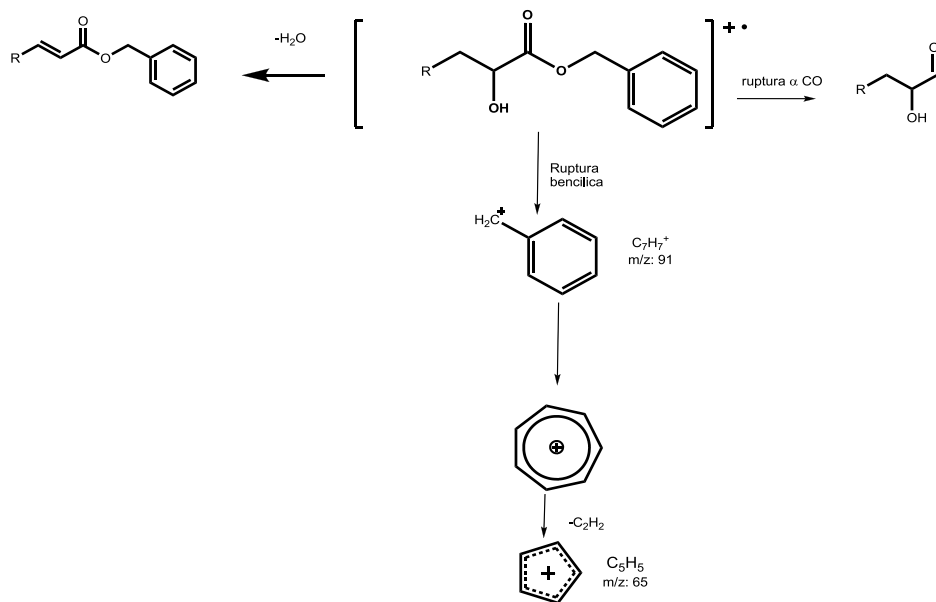
Figura 23. Espectro IR del 2-hidroxiocetanoato de bencilo 55d.



El análisis por espectroscopia IR presentó coherencia con los grupos funcionales presentes en los  $\alpha$ -hidroxiésteres sintetizados y las bandas de absorción observadas. La presencia de la tensión y flexión del enlace C-O en los espectros y la aparición de las tensiones aromáticas, junto con la existencia de la banda debida a la vibración de tensión del carbonilo en la región de 1730-1750  $cm^{-1}$  dan certeza del éxito en el proceso de esterificación desarrollado (**Esquema 25**). Otras bandas importantes encontradas corresponden a las vibraciones C-H alifáticas alrededor de 3000  $cm^{-1}$  y la vibración O-H en 3470-3390  $cm^{-1}$ .

Después de su análisis por CG-EM los fragmentogramas de los  $\alpha$ -hidroxiésteres **55** describieron un patrón característico que se mantuvo para toda la serie: la escisión de un enlace de la cadena hidrocarbonada, la cual conduce a la formación de un catión y eliminación de un radical por la ruptura simple en la posición  $\beta$  a un anillo aromático (conocida como ruptura bencílica). Generalmente después de la ruptura la carga positiva queda depositada sobre el fragmento que contiene el anillo, gracias a su estabilización por deslocalización de la carga positiva; este ion puede reordenarse en un ion tropilio ( $m/z$  91). Otra escisión presente es la que conduce a la formación de un ion alquenilo por eliminación de agua; esta ruptura es propensa a presentarse ya que hay una estabilización del producto generado por conjugación. Por último se encontró la formación de un ion acilo por la ruptura  $\alpha$  de ésteres, los cuales forman un ion acilo el cual decae y termina en una ruptura simple y la expulsión de una molécula de monóxido de carbono, sufriendo algunos cambios por la serie homóloga de cada cadena alifática [41].

Esquema 26. Posible ruta de fragmentación de los  $\alpha$ -hidroxiésteres 55b-e.



En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de los  $\alpha$ -hidroxiésteres **55** ( $^1\text{H}$ -RMN de **55d** en la **Figura 24**) se diferencian con claridad diversos grupos de protones. Se ejemplifica la asignación de las señales para el caso de **55d**. A 0.86 ppm se ubica una tripleta (de integral 3H) con un valor de  $^3J$  de 7.08 Hz, el cual se presenta para un acoplamiento vecinal del sistema de protones del grupo metilo terminal de la cadena alifática, seguido por un multiplete entre 1.15 y 2.15 ppm (integra para 10H) correspondiente a los protones de los carbonos secundarios de la cadena alifática. Aparece en 3.08 ppm como un singulete (integral de 1H) del protón del hidroxilo; el protón del carbono terciario se observa en 4.20 ppm como una doble dupleta (que integra 1H) con una  $^3J$  de 4.27 y una  $^3J$  de 7.45 Hz, las cuales describen acoplamiento vecinal. En campos más bajos (5.18 ppm) aparece un doblete de los protones del carbono secundario bencílico (indicado como 1'') con una  $^2J$  de 12.21 Hz, lo cual indica que hay un acoplamiento geminal; y por último, a campo más bajo en el espectro, 7.55 ppm, aparecen los protones aromáticos.

Figura 24. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxi octanoato de bencilo **55d**.

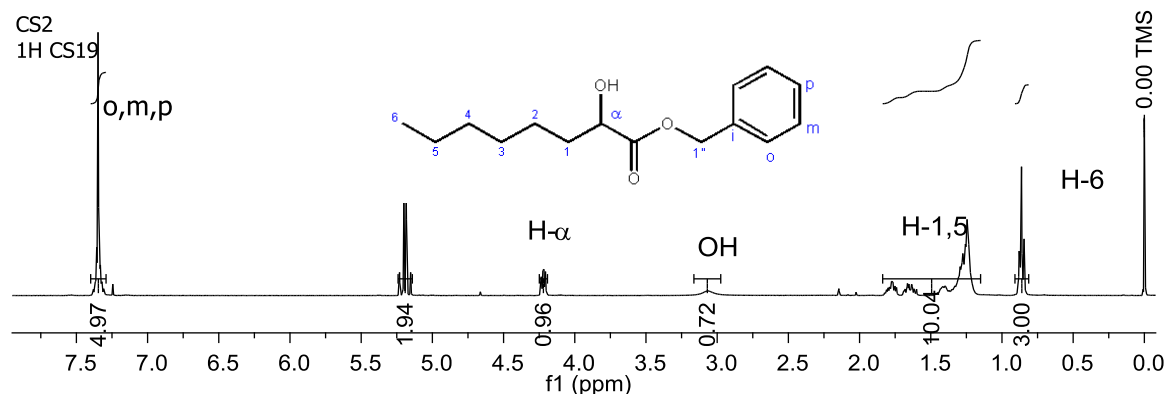


Tabla 10. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los  $\alpha$ -hidroxiésteres 55b-e sintetizados.

Datos de $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ [ppm], multiplicidad, J [Hz])													
Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H- $\alpha$	OH	H-1'	Aromático [bencílico]			
										orto	meta	para	
55b	1.38 d $^3J = 6.96$							3.54 q $^3J = 6.96$	3.02 s	4.59, s	7.29- 7.37 m		
55d	1.62-1.72 m	1.20-1.85 m					0.86 t $^3J = 7.08$	4.23 dd $^3J = 4.27, 7.45$	3.08 s	5.18, 5.23d $^2J = 12.21$	7.33- 7.41 m		
55e	<i>orto1</i>	<i>meta1</i>		<i>para1</i>									
	7.33 - 7.45 m						5.21 s	3.47 d $^3J = 5.74$	5.13, 5.24 d $^2J = 12.21$	7.33- 7.45 m			

En la **Figura 25** se observa el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN APT del  $\alpha$ -hidroxiéster **55d** que muestra las señales pertenecientes a cada carbono; la señal en 13.96 ppm pertenece al carbono terminal de la cadena alifática; en la región comprendida entre 22 y 35 ppm se encuentran las señales de los carbonos secundarios de la cadena alifática, enseguida se encuentra la señal del carbono bencílico en 67 ppm. Las 2 señales de los carbonos cuaternarios en 135 ppm para el carbono del anillo aromático y 175 ppm para el carbono carbonílico, a frecuencias mayores que las señales de los carbonos aromáticos (128 ppm).

Figura 25. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN ATP (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxiocetanoato de bencilo 55d.

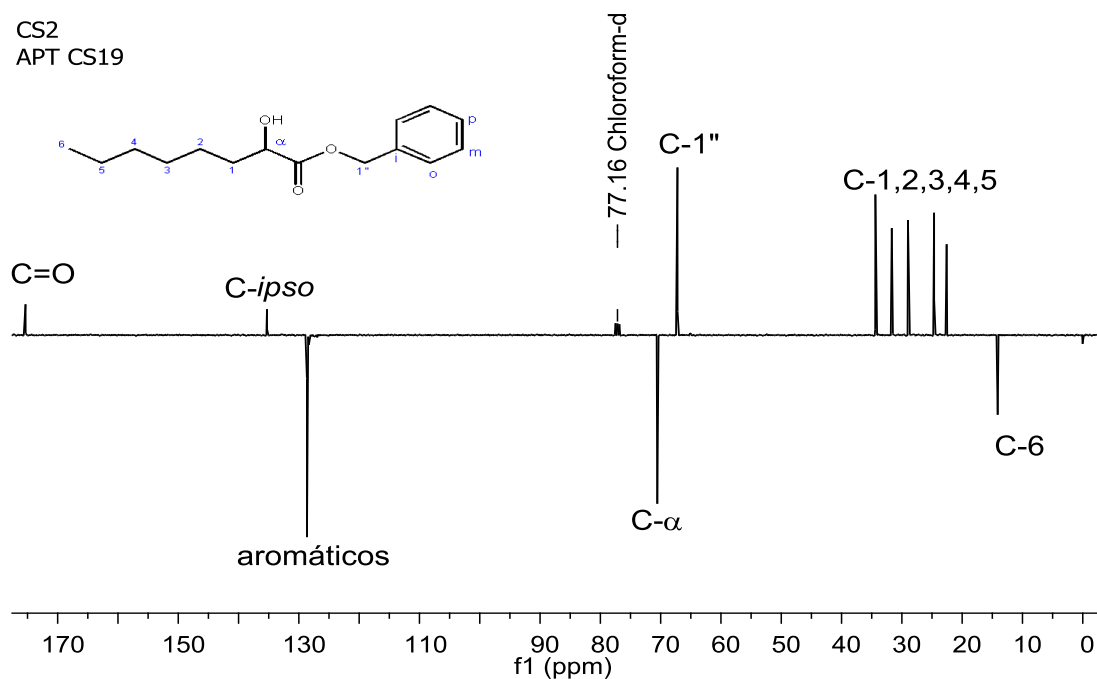
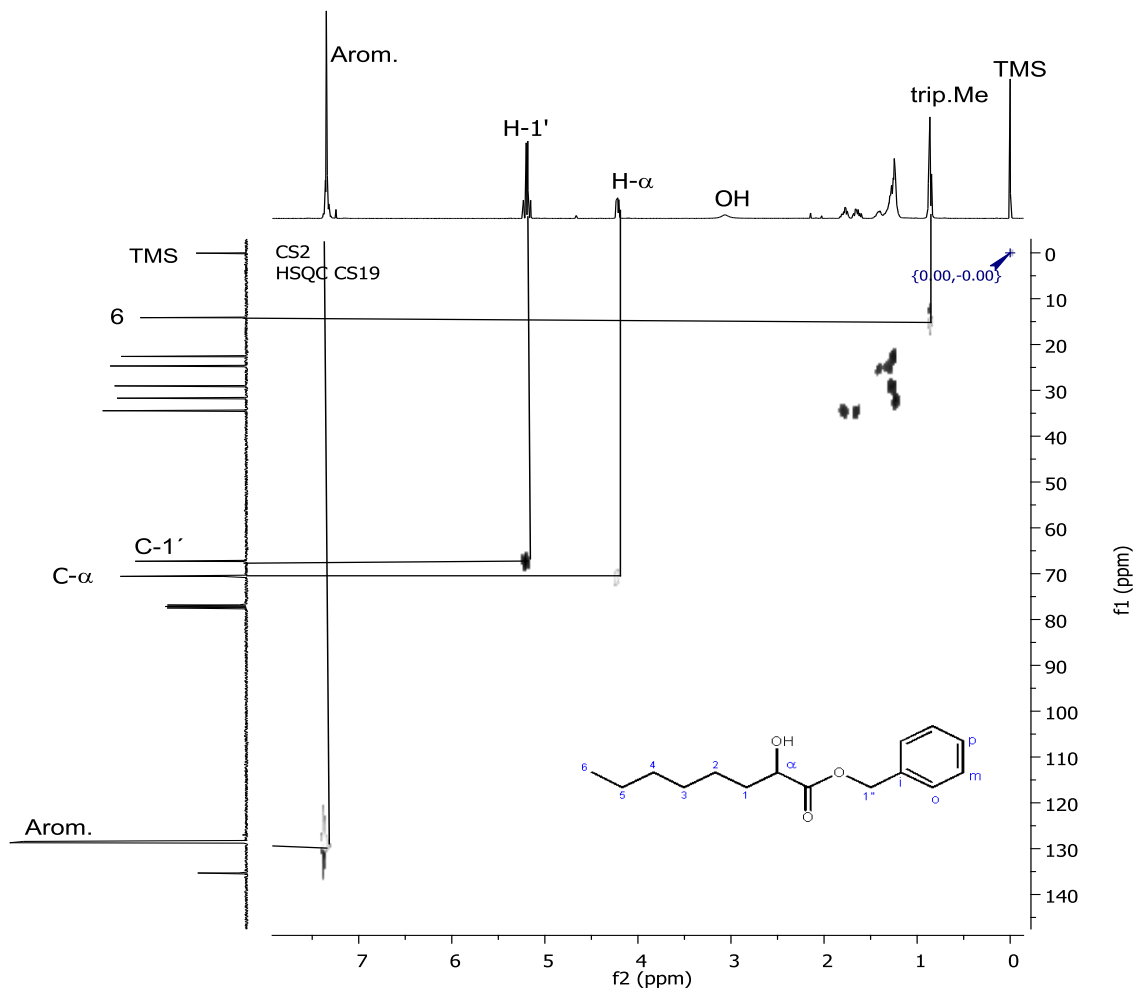


Tabla 11. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los  $\alpha$ -hidroxiésteres 55b-e sintetizados.

Datos de $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ [ppm], multiplicidad, J [Hz])													
Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C- $\alpha$	C=O	C-1''	C-ipso	aromáticos		
											orto	meta	para
55b	20.11	-	-	-	-	-	64.76	175.31	66.66	135.06	128.07	128.29	128.53
55d	34.24	31.52	28.84	24.50	22.42	13.96	70.40	175.21	67.06	135.12	128.38	128.21	128.49
55e	orto1		meta1		para1	ipso1	72.72	173.51	67.68	134.92	128.49	128.55	128.59
	126.57		127.93		128.44	138.11							

La Figura 26 presenta el espectro de correlación heteronuclear HSQC que confirma la correcta asignación de las señales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el 2-hidroxiocetanoato de bencilo 55d.

Figura 26. Espectro RMN de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC de el 2-hidroxiocetanoato de bencilo 55d.

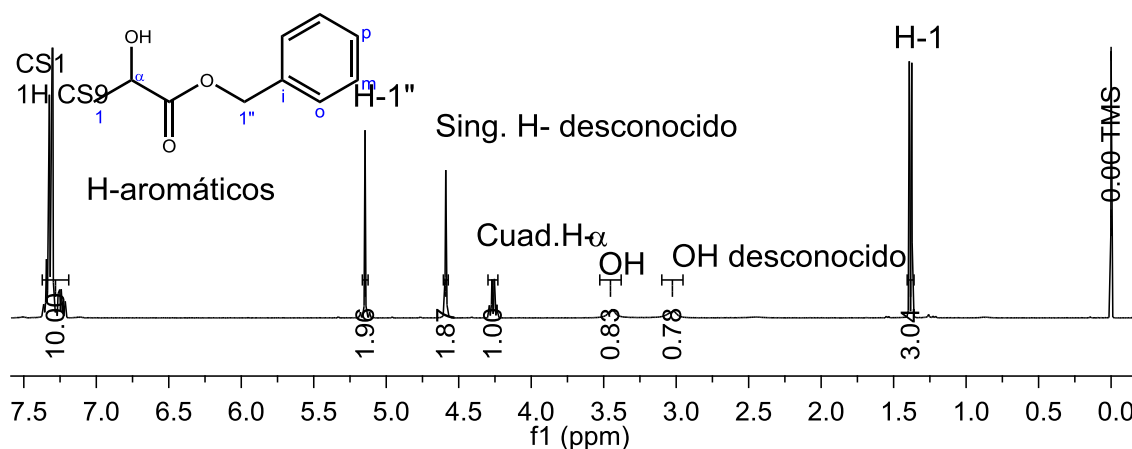


En resumen, la formación de los  $\alpha$ -hidroxiésteres **55b-e** se logró efectivamente haciendo uso de la *O*-bencilisourea **54** como agente esterificante, aprovechando no solo sus cualidades de selectividad, sino a la vez demostrando que también cumple con algunos de los importantes principios de la química verde como prevenir la producción de subproductos y poseer una alta inocuidad ante el medio ambiente.

Estas características hacen que el uso de O-bencilisoureas como **54** en la metodología escogida, aventaje enormemente a otras estrategias como en el caso de la esterificación de Fischer, que involucra el empleo de catalizadores ácidos, con los riesgos de generación de subproductos y bajos rendimientos.

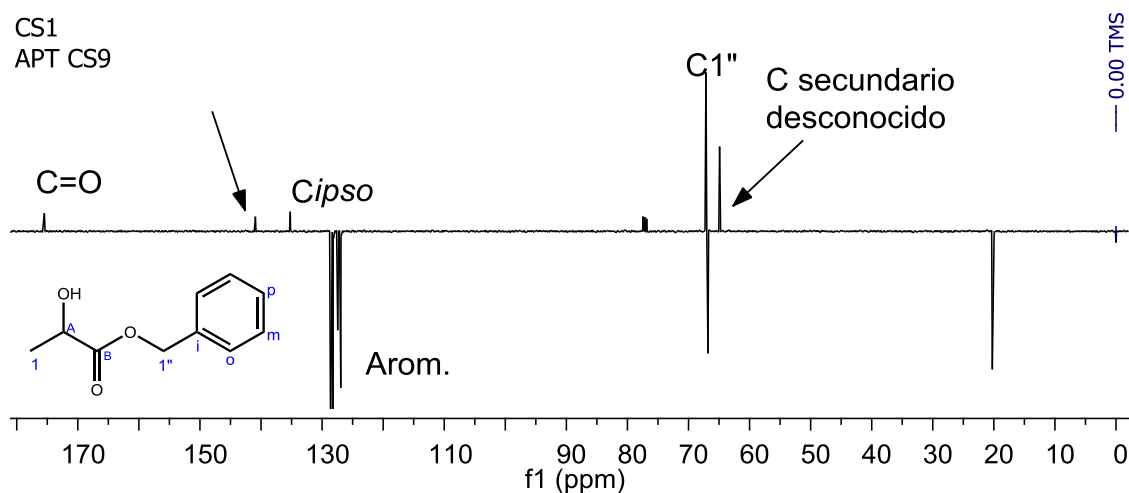
No obstante, el procedimiento empleando isoureas exige un alto nivel de cuidado al momento de emplear la metodología, para no inferir en errores, los cuales en algunos casos no son apreciables durante el desarrollo de la misma; este caso particular fue visto durante la caracterización de **54b**; analizando los espectros de IR y CG-EM se observó claramente el compuesto deseado, y no se detectó ninguna anomalía, por lo cual se procedió a su caracterización por  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN; al analizar los datos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN se encontró la aparición de un grupo de señales extra a las señales del producto de interés.

Figura 27. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxiopropanoato de bencilo **55b**.



Entre las señales extras se encuentran 5 protones aromáticos, un singulete que integra para 2 protones y una señal de un protón perteneciente a un grupo hidroxilo; una interpretación preliminar con los datos obtenidos de IR, CG-EM y  $^1\text{H}$ -RMN indica la presencia de un alcohol y un anillo aromático. Continuando con los análisis se encontró en el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN APT un carbono *ipso*, una serie de señales para un anillo aromático y un carbono secundario.

Figura 28. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN APT (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del 2-hidroxiopropanoato de bencilo 55b y su impureza.



Tratando los datos de los experimentos de correlación homonuclear COSY (**Figura 29**) y de correlación heteronuclear HMBC (**Figura 30**) se observó que las señales “desconocidas” pertenecen a un sistema de espines diferentes al del producto de interés, ya que no hay señales correlacionadas; gracias al espectro HMBC se pudo hacer las asignaciones sobre los carbonos aromáticos *ipso* para el lactato de bencilo y el producto desconocido (4.59 ppm-127.50 ppm: singulete 2 protones –carbonos aromáticos, 4.59 ppm-140.92 ppm: singulete de 2 protones-carbono *ipso* desconocido).

Figura 29. Espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del 2-hidroxiopropanoato de bencilo 55b.

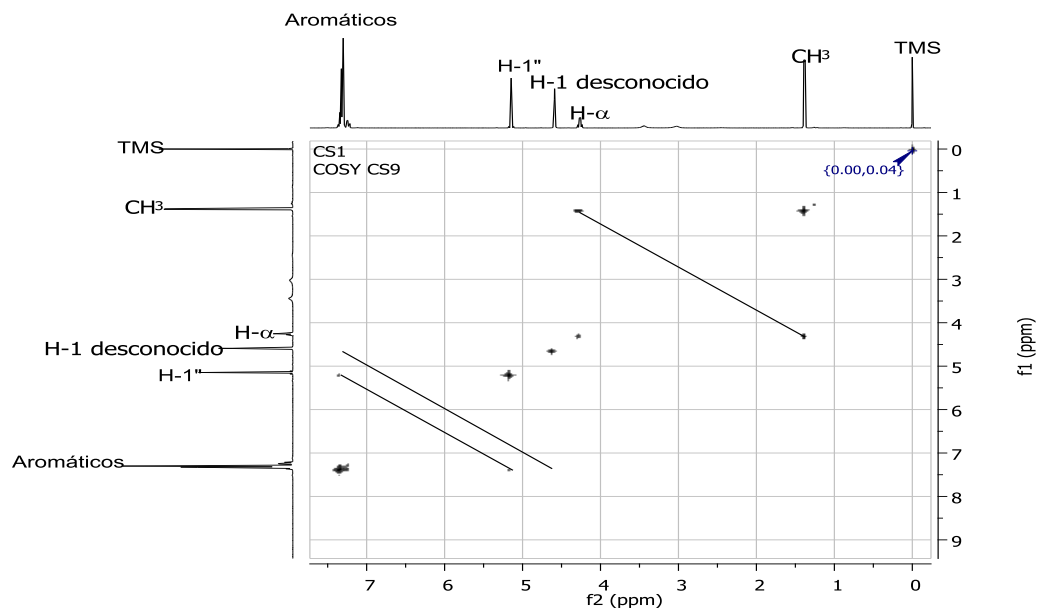
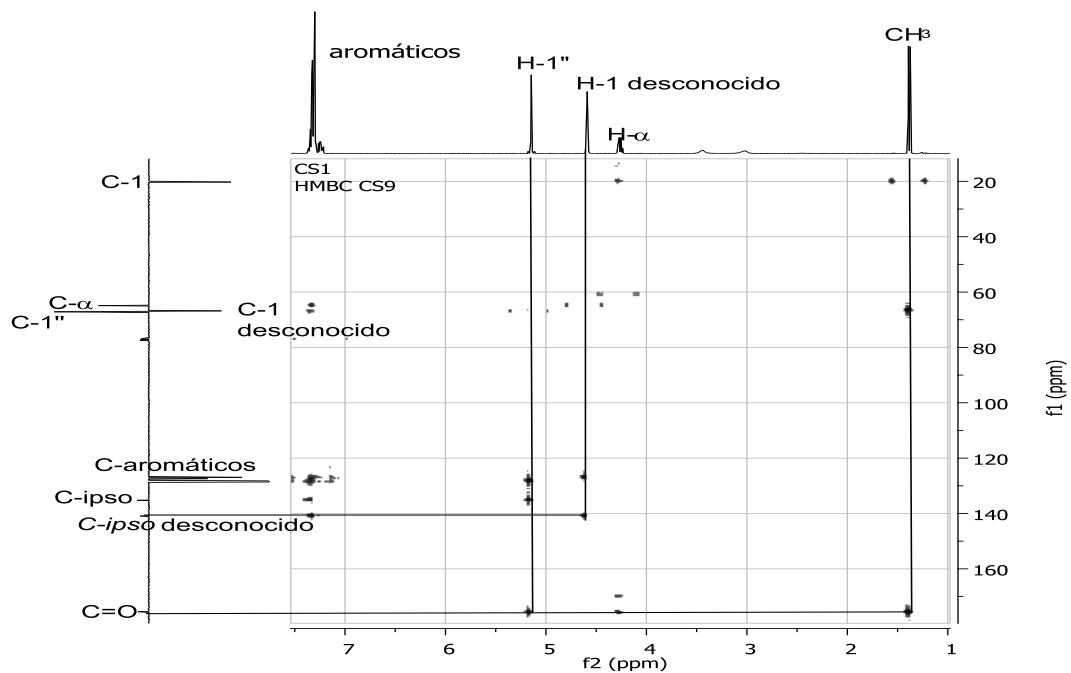
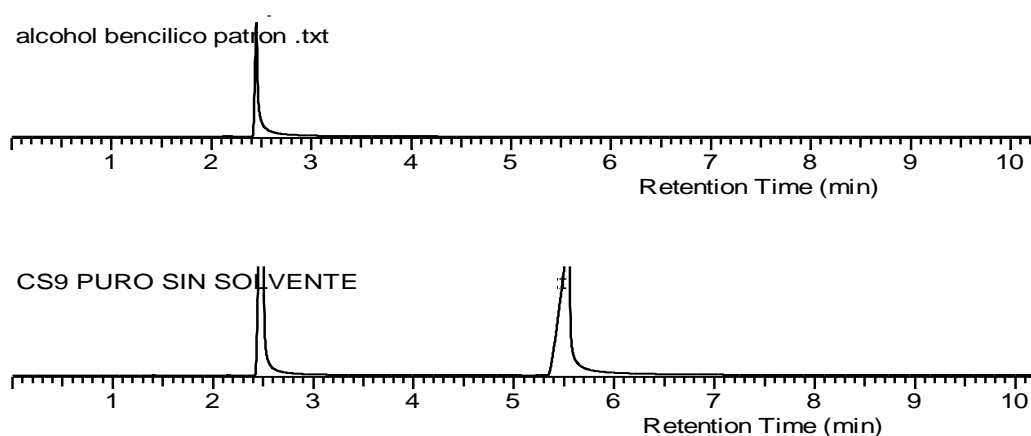


Figura 30. Espectro correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (ampliación) HMBC del 2-hidroxiopropanoato de bencilo 55b.



Reuniendo los resultados se generó una hipótesis respecto a las señales desconocidas que aparecían en el espectro: las señales desconocidas provenían de un contaminante no detectado por CG. Con los datos de IR y CG-EM se determinó que los grupos funcionales y fragmentos presentes en el producto **55b** eran de alguna manera idénticos a los presentes en la contaminación. Esto significaba que la señal del contaminante se ocultaba en la señal del solvente porque CG indicaba una sola señal correspondiente a **55b**. Los datos de RMN indicaban la presencia de un grupo de señales correlacionadas: entre las señales se encontraba un grupo hidroxilo, un carbono *ipso* y un anillo aromático. Esta información permitió concluir que la contaminación era un alcohol aromático. Durante el procedimiento el único reactivo con estas características fue el alcohol bencílico, el cual se empleó en la generación de la O-bencilisourea **54**. Para demostrar esta hipótesis se inyectó en el cromatógrafo de gases el “head-space” de la muestra sin solvente para determinar como eluía la contaminación y se comparó con un patrón de alcohol bencílico para garantizar esta respuesta (**Figura 29**).

Figura 31. Espectro CG del “head-space” (inyección sin solvente) del 2-hidroxipropanoato de bencilo 55b vs patrón del alcohol bencílico.



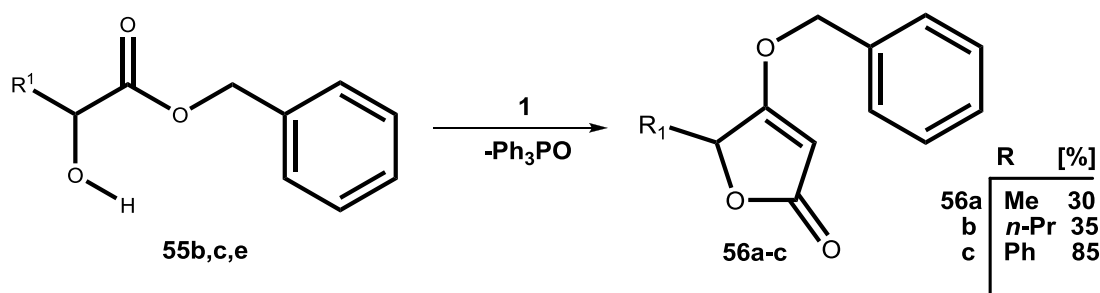
Una vez comparados los espectros de CG se confirmó la hipótesis planteada: las señales encontradas irrefutablemente pertenecían al alcohol bencílico, y la contaminación estaba alrededor del 50 % con relación al lactato de bencilo.

Continuando con el desarrollo de esta investigación, se dio pasó al estudio de la formación de 4-O-bencil tetronatos (derivados del ácido tetrónico) empleando el iluro acumulado  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  **1**.

### 6.2.2 Síntesis 4-O-Bencil tetronatos, derivados del ácidos tetrónicos 56a-c.

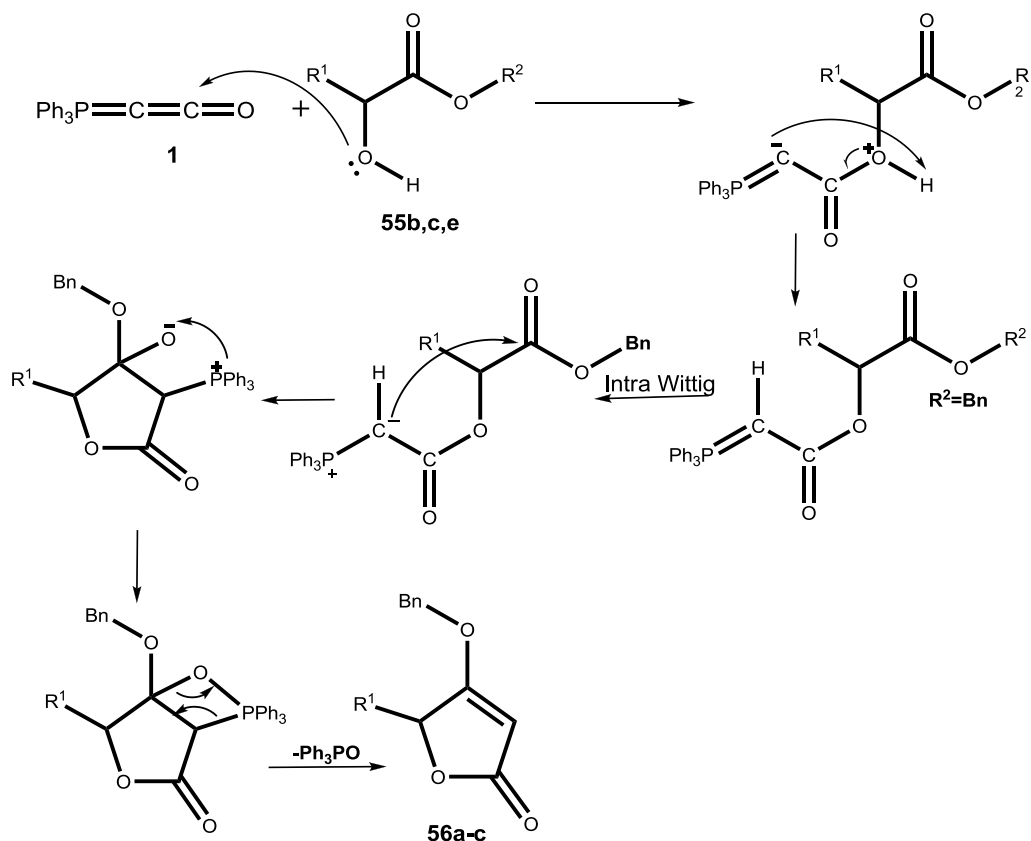
La reacción entre los  $\alpha$ -hidroxiéster 55b,c,e y el iluro acumulado **1** se realizó empleando un sistema inerte (atmosfera de argón) y solvente anhidro (tolueno).

Esquema 27. Síntesis 4-O-bencil tetronatos derivados del ácidos tetrónicos 56a-c.



La reacción del iluro acumulado **1** con los  $\alpha$ -hidroxiésteres **55b,c,e** (**Esquema 27**) se llevó a cabo tras el ataque inicial al iluro acumulado por parte del  $\alpha$ -hidroxiéster (adición del átomo de oxígeno del hidroxilo del  $\alpha$ -hidroxiéster y el carbono  $\beta$ -carbonílico del iluro); la posterior olefinación intramolecular de Wittig (la formación del doble enlace carbono-carbono) se realiza por el ataque del par de electrones libres del oxígeno carbonílico al fósforo electrodeficiente formado un intermediario de 4 miembros conocido como betaina [42]; el reordenamiento genera la salida de óxido de trifenilfosfina y la formación del doble enlace carbono-carbono, generando el 4-O-bencil tetronato **56**.

Esquema 28. Mecanismo de la reacción del iluro acumulado **1** y el  $\alpha$ -hidroxiéster **55** en la formación de las 4-O-bencilfuran-2[5H]-onas **56a-c**.

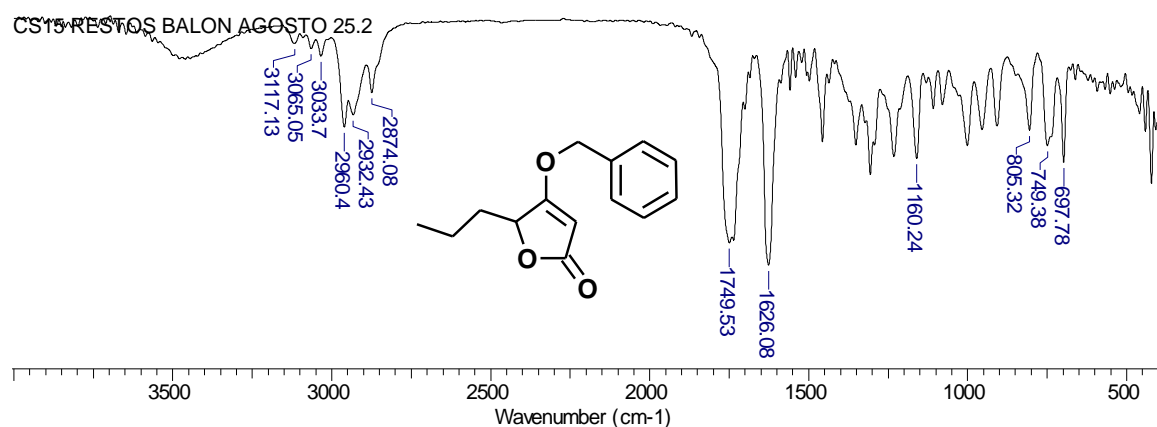


Esta reacción tomó alrededor de 36 h y generó el producto esperado con rendimientos moderados; esto pudo deberse a la pureza del iluro **1** y/o el  $\alpha$ -hidroxiéster **55**, factor determinante para el rendimiento de la reacción. Si el iluro presenta alguna contaminación (usualmente metóxido de sodio) generada por mala filtración en la etapa preparación o por mal almacenamiento (no proteger bajo un atmósfera de argón), la reacción genera productos secundarios y bajos rendimientos; de igual manera acontece con la pureza de los  $\alpha$ -hidroxiésteres empleados.

La purificación de los compuestos **56a-c** se realizó en dos etapas: primero se realizó una precolumna eluída con diclorometano, en la cual se hizo una separación previa de los restos insolubles y compuestos orgánicos polares y se obtuvo una fracción enriquecida del producto de interés; en la segunda etapa se empleó una mezcla de solventes para realizar la cromatografía en columna y así obtener el producto de interés con alto grado de pureza (su contaminante principal es  $\text{Ph}_3\text{PO}$ ).

Después de ser purificados por cromatografía de columna, los tetronatos **56a-c** preparados se obtuvieron como aceites de color amarillo y se procedió a su caracterización.

Figura 32. Espectro IR de la 4-benciloxi-5-propil-5*H*-furan-2-ona **56b**.

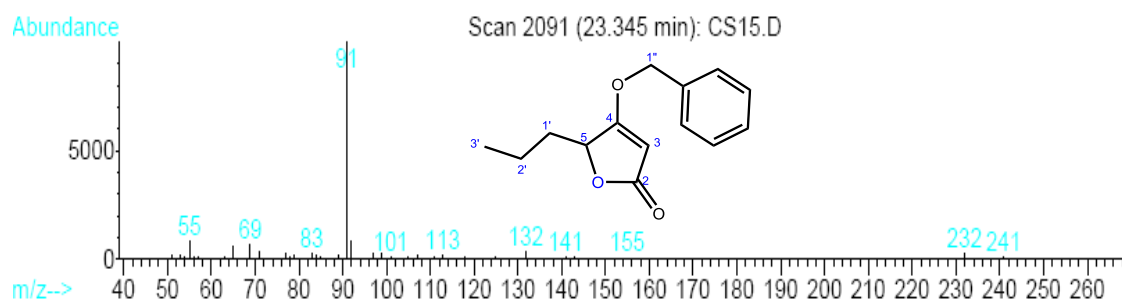


El espectro IR del 4-benciloxi-5-propil-5*H*-furan-2-ona **56b** (Figura 31) presenta un conjunto particular de señales:  $3065\text{ cm}^{-1}$  para una tensión generada por el =CH, las nuevas bandas en  $1749$  y  $1626\text{ cm}^{-1}$  que indican la formación de un nuevo enlace  $\text{C}=\text{O}$  por la adición del fragmento “CCO” del iluro **1** a el  $\alpha$ -hidroxiéster y las señales de los anillos aromáticos, que se observan en el espectro en  $749$  y  $697\text{ cm}^{-1}$ .

Tabla 12. Datos IR de los 4-O-benciltetronatos 56a-c.

Comp.	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	Rendi. (%)	Bandas absorción IR (cm <sup>-1</sup> )				
				CH <sub>2</sub> -	CH	C=O	COC	Aromáticos
<b>56a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	204.22	30	2923	2853	1734	1630	739-696
<b>56b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	232.30	35	2960	2874	1749	1626	749-697
<b>56c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	266.29	85	-	-	1745	1631	724-696

Figura 33. Espectro de masas (CG inlet, EI, 70 eV) para el 4-O-benciltetronato 56b



Los espectros de CG-EM de los 4-O-bencil tetronatos **56a-c** presentaron una ruta de fragmentación característica, la presencia de un ion pico de base de 91 unidades m/z por la presencia de un catión tropilio generado por la ruptura  $\alpha$  de grupo bencilo; también se aprecian sus iones complementarios, de la liberación de H<sub>2</sub>O y la salida CO<sub>2</sub>; los demás fragmentos presentan bajas abundancias [por su bajo tiempo de vida debido a su baja estabilidad].

La baja o nula presencia del ion molecular no permite demostrar por EM la existencia del producto; el conjunto de espectros de masas y de IR permitió hacer un análisis confirmatorio del producto: la presencia de el ion tropilio y las señales en IR de 749 y 697 cm<sup>-1</sup> pertenecientes a un anillo aromático monosustituido indican la presencia del fragmento bencilo en la estructura, las señales de IR en 1749 y 1626 cm<sup>-1</sup> indican la formación de un nuevo enlace -C-C=O y además la señal en el espectro de masas por pérdida de CO<sub>2</sub> indican la formación del anillo tetrónico.

La existencia de pocos reportes acerca de la síntesis de 4-O-bencilfuran-2[5H]-onas derivadas del ácido tetrónico permite deducir la importancia e impacto del método desarrollado; la mayoría de los productos obtenidos al ser nuevos y ser potenciales blancos en la química medicinal da aun más valor al contenido de este trabajo.

## 7. CONCLUSIONES

La adecuación de un sistema de gases inertes, su correcta manipulación y el manejo de material tipo Schlenk permitió la síntesis exitosa del trifenilfosforancetenililuro  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  **1**, un reactivo multipropósito de gran valor sintético.

El estudio de la reactividad química del trifenilfosforancetenililuro  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  **1** permitió emplear el reactivo con dos propósitos distintos, bajo las mismas condiciones de reacción: estudiar la reacción con  $\alpha$ -hidroxiácidos y la reacción con  $\alpha$ -hidroxiésteres.

Se realizó la preparación y caracterización de las 5-metil(fenil)-3-(trifenilfosforaniliden)furan-2,4-dionas **53a,b**, a partir de ácidos  $\alpha$ -hidróxicarboxílicos y  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{O}=\text{O}$  **1** mediante un ataque nucleofílico y simultánea eliminación de agua, empleando condiciones de reacción adecuadas alcanzando rendimientos destacados.

La reacción de esterificación de los  $\alpha$ -hidroxiácidos con la *O*-bencil-*N,N'*-diciclohexilcarbodimida **54** mostró que en comparación con la reacción tipo Fischer presenta grandes ventajas, ya que no utiliza catalizadores ácidos en el proceso de esterificación. El agente empleado favoreció la esterificación disminuyendo la generación de subproductos, facilitando su purificación y aumentando los rendimientos obtenidos, al manejar cantidades estequiométricas.

Se logró preparar un conjunto de  $\alpha$ -hidroxiésteres y hacerlos reaccionar con el iluro acumulado **1** y sintetizar los 4-*O*-benciltetronatos **56a-c** por reacción de olefinación intramolecular de Wittig.

## BIBLIOGRAFIA

1. Blunt, J. W.; Copp, B. R. Marine natural product. *Nat. Prod. Report* **2004**, 21, 1-49.
2. Matthews, C. N.; Birum, G. H. Triphenylphosphoranylidene ketene. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 46, 5707-5710.
3. Kolodiazhnyi, O. I. Phosphorus ylids: chemistry and application in organic synthesis. Weinheim: Wiley-VCH, 1999.
4. Bestmann, H. J. Phosphacumulene Ylides and Phosphaallene Ylides [New synthetic methods (19)]. *Angew. Chem.* **1977**, 16 (7), 349-364.
5. Herndon, J. W. Applications of carbene complexes toward organic synthesis. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 206, 237-262.
6. Bestmann, H. J.; Schmid, G. Synthese von kumulierten phosphoryliden und butatrienen. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 46, 4025-4026.
7. Johnson, A. W. Ylides and Imines of Phosphorus. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1993.
8. Daly, J. J.; Wheatley, P. J. Structure of triphenylphosphoranylidene ketene. *J. Chem. Soc. (A)*. **1966**, 1703-1706.
9. Daly, J. J. The crystal and molecular structure of triphenylphosphoran ylidene thioketen. *J. Chem. Soc. (A)*. **1967**, 1913-1917.

10. Matthews, C. N.; Driscoll, J. S.; Birm, G. H. Mesomeric phosphonium inner salts. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 7, 736-742.
11. Schobert, R. Preparation of (triphenylphosphoranylidene)-ketene from (methoxycarbonylmethylene)-triphenylphosphorane. *Org. Syn.* **2005**, 82, 140-146.
12. Birum, G. H.; Matthews, C. N. Cycloaddition reactions of triphenylphosphoranylidene ketene. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3482-3847.
13. Friederich, W. *Handbook of Vitamine*. München: Verlag Urban Schwarzenberger, 1987, p. 486-519.
14. Hamaguchi, T.; Sudo, T.; Osada, H. Extracellular phosphorylation of membrane protein modifies theta burst-induced long-term potentiation in CA1 neurons of guinea-pig hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* **1995**, 187, 130-132.
15. Saito, K.; Yamaguchi, T. NMR Spectroscopic Studies of the Tautomerism in Tetramic Acid Analogs and Their Anilides. III. Polar Solvent Effects on the Tautomeric Populations. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 651-652.
16. Clutterbuck, P. W.; Haworth, W. N.; Raistrick, H.; Smith, G.; Stacey, M. XVI. Studies in the biochemistry of micro-organisms, XXXVI The metabolic products of *Penicillium charles II* G. Smith. *Biochem. J.* **1934**, 28, 94-110.
17. Bentley, R.; Bhate, D. S.; Keil, J. G., Tetrionic Acid Biosynthesis in Molds: I. formation of carlosic and carolic acid in *Penicillium charles II*. *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 859-866.
18. Hori, K.; Kazuno, H.; Nomura, K.; Yoshii, E. The first total synthesis of tetronasin (M139603). *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2183-2186.

19. Boons, G. J.; Lennon, I. C.; Ley, S. V.; Owen, E. S. E.; Staunton, J.; Wadsworth, D. J. 2 New routes to the C19-C26 Tetrahydrofuran fragment of the acyl tetronic acid ionophore tetronasin (ICI M139603). *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 319-322.
20. Hamaguchi, T.; Sudo, T.; Osada, H. RK-682, a potent inhibitor of tyrosine phosphatase, arrested the mammalian cell cycle progression at G1phase. *FEBS Lett.* **1995**, *372*, 54–58.
21. Bentley, R.; Keil, J. G. Tetronic acid biosynthesis in molds. I. Formation of penicillic acid in *Penicillium cyclopium*. *J Biol Chem.* **1962**, *237* 859–866.
22. Bentley, R.; Bhate, D. Tetronic acid biosynthesis in molds. II. Formation of penicillic acid in *Penicillium cyclopium*. *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, 867-873.
23. Chrusciel, R. A.; Maggiora, L. L. Patente: Ácidos tetronicos útiles contra VIH y otros retro virus. España: fecha: 01-09-2003 (ND) numero de publicación (2 191 095).
24. Boeckmann Jr, R. K.; Thomas, A. J. Methodology for the synthesis of phosphorus-activated tetramic acids: applications to the synthesis of unsaturated 3-acyltetramic acids. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2823-2824.
25. Detsi, A.; Markopoulos, J.; Igglessi-Markopoulou, O. Reactions of N-hydroxysuccinimide esters of N-alkoxycarbonyl- $\alpha$ -amino acids with active methylene compounds. Synthesis of 3-substituted tetramic acids. *Chem. Commun.* **1996**, 1323-1324.
26. Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kojima, S.; Baba, Y.; Usui, T.; Ueda, K.; Osada, H. J. Synthesis of a Tetronic Acid Library Focused on Inhibitors of Tyrosine and

Dual-Specificity Protein Phosphatases and Its Evaluation Regarding VHR and Cdc25B Inhibition. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3216-3222.

27. Duffield, J. J.; Regan, A. C. Asymmetric synthesis of tetronic acids by Blaise reaction of protected optically active cyanohydrins. *Tetrahedron Asym.* **1996**, *7*, 663-666.

28. Tejedor, D.; Lopez, G.V.; Garcia-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J.J.; de Armas, P.; Terrero, D. J. An Effective One-Pot Synthesis of 5-Substituted Tetronic Acid. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3363-3365.

29. Tejedor, D.; Gonzalez-Cruz, D.; Santos-Exposito, A.; Marrero-Tellado, J.J.; de Armas, P.; Garcia-Tellado, F. Multicomponent domino processes based on the organocatalytic generation of conjugated acetylides: efficient synthetic manifolds for diversity-oriented molecular construction. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502-3510.

30. Gabriele, B.; Salerno, G.; Plastina, P.; Costa, M.; Crespini, A. Expedient synthesis of 4-dialkylamino-5*H*-furan-2-ones by one-pot sequential Pd-catalyzed oxidative carbonylation of 2-yn-1-ols–conjugate addition-lactonization. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 351-358.

31. Verniest, G.; De Kimpe, N. Synthesis of 2(5*H*)-Furanones via Oxidative Ring Expansion of 4-Hydroxy-2-cyclobutenones. *Synlett*, **2005**, *6*, 947-950.

32. Shiosaki, K.; Rapoport, H. J.  $\alpha$ -Amino Acids as Chiral Educs for Asymmetric Products. Chirospecific Syntheses of the 5-Butyl-2-heptylpyrrolidines from Glutamic Acid. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1231-1239.

33. Söderberg, B. C.; Odens, H. H. Photolytic Reaction of Hydroxy Fischer Carbene Complexes: Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Esters. *Organometallics.*, **1996**, *15*, 5080-5084.

34. Schobert, R.; Dietrich, M.; Mullen, G.; Urbina J. M.; Phosphorus Ylide Based Functionalizations of Tetronic and Tetramic Acids., *Synthesis* **2006**, 22, 3902–3914.
35. Bakibaev, A. A.; Shtrykova, V. V. Isooureas: synthesis, properties, and applications. *Rus. Chem. Rev.* **1995**, 64, 929-938.
36. Kurzer, F.; Douraghi-Zadeh, K. Advances in the chemistry of carbodimides. *Chem. Rev.* **1967**, 6, 107-152.
37. Rehberg, C. E. Allyl lactate [Lactic acid, allyl ester]. *Org. Syn.* **1955**, 3 46-47.
38. Chighine, A.; Crosignani, S.; Arnal, C.; Bradley, M.; Linclau, B. Microwave-Assisted Ester Formation Using O-Alkylisoureas: A Convenient Method for the Synthesis of Esters with Inversion of Configuration. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (13), 4753-4762.
39. Wilson, S. R.; Pérez, J.; Pasternak. A. ESI-MS Detection of Ionic Intermediates in Phosphine-Mediated Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1994-1997.
40. Tesis doctorales en red [http://tdx.cat/bitstream/handle/10803/3262/mrna2de5 .pdf?sequence=2](http://tdx.cat/bitstream/handle/10803/3262/mrna2de5.pdf?sequence=2). Fecha de acceso: 02 de mayo de 2012.
41. Stashenko, E.E.; Martínez, J.R. Aspectos prácticos de la ionización con electrones en la obtención de espectros de masas y su interpretación. *Scien. Chroma.* **2009**, 1, 19-36.