SÍNTESIS DE NUEVOS 5-ESPIROCICLOALQUIL DERIVADOS DE LA 4-HIDROXIFURAN-2[5*H*]-ONA (ÁCIDO TETRÓNICO) EMPLEANDO EL ILURO ACUMULADO $Ph_3P=C=C=O$

Autor:
ELVIS ROBLES MARIN

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

AGOSTO
2011

SÍNTESIS DE NUEVOS 5-ESPIROCICLOALQUIL DERIVADOS DE LA 4-HIDROXIFURAN-2[5*H*]-ONA (ÁCIDO TETRÓNICO) EMPLEANDO EL ILURO ACUMULADO $Ph_3P=C=C=O$

Autor:
ELVIS ROBLES MARIN

Trabajo de grado presentado como requisito
para optar al título de Químico

Director: Juan Manuel Urbina González

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

AGOSTO
2011

A mis padres María Elena y Jorge
que lo son todo en mi vida, por su apoyo
y amor incondicional.

A mi hermano Johann por su
entusiasmo y dedicación
en todo lo que hace.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a:

La Universidad Industrial de Santander (UIS) y a la dirección de Investigación y Extensión de Facultad (DIEF) por el cubrimiento total económicamente por el proyecto 5165.

Mi maestro el Dr. Juan Manuel Urbina G, por darme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación y aprender todos los días de sus consejos. Sus ideas y excelente visión científica hicieron posible que hoy alcance este primer logro en mi vida profesional.

Jose y Sebastián por su apoyo incondicional por su elocuencia y buen juicio en este periodo de mi vida.

Todos mis amigos y compañeros de laboratorio que sin sus ganas de seguir adelante y sus buenos deseos me hubiese sido imposible logran tan esperado objetivo.

Título: SÍNTESIS DE NUEVOS 5-ESPIROCICLOALQUIL DERIVADOS DE LA 4-HIDROXIFURAN-2[5*H*]-ONA (ÁCIDO TETRÓNICO) EMPLEANDO EL ILURO ACUMULADO $Ph_3P=C=C=O$.*

Autor: ROBLES MARIN, Elvis.**

Palabras Claves: Reacción de Wittig, iluro acumulado, ácidos tetrónicos.

Resumen:

Actualmente existen muchos estudios en la obtención de compuestos que poseen en su estructura sistemas conjugados derivados de la 4-hidroxifuran-2[5*H*]-ona, compuestos que son de gran utilidad en la síntesis orgánica; muchos derivados presentan actividad en diferentes reacciones biológicas y son compuestos que suelen ser usados como precursores de otras sustancias que presentan actividad, siendo de gran utilidad en la lucha contra muchas enfermedades. La mayoría de las metodologías reportadas para su obtención generalmente están limitadas por la inestabilidad de las sustancias empleadas y dificultad de obtener la estructura deseada.

Hasta el momento una metodología que se ha usado en la obtención de butenolidas (furan-2[5*H*]-onas) es mediante la olefinación de Wittig, donde a partir de un iluro de fósforo acumulado como reactivo de Wittig y diferentes α-hidroxiésteres, se logra llegar a compuestos análogos de sustancias que han demostrado cierta actividad biológica (antitumorales y anticancerígenos entre las más importantes); el uso del iluro acumulado de fósforo $Ph_3P=C=C=O$ permite obtener en una reacción tipo dominó moléculas con espiroátomos que normalmente son difíciles de acceder por métodos convencionales de reacción.

Se presenta en este trabajo la síntesis de nuevos 5-espirocicloalquil derivados de la 4-hidroxifuran-2[*5H*]-ona (ácido tetrónico), compuestos que hasta la fecha no han sido estudiados rigurosamente. Gracias a la reacción de Wittig intramolecular se han obtenido estos compuestos de forma fácil y rápida, sustancias que por su similitud con análogos ya reportados se espera presenten también actividad biológica.

*Trabajo de grado
** Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Juan Manuel Urbina G., *Dr.rer.nat*.

Title: SYNTHESIS OF NEW 5-SPIROCYCLOALKYL DERIVATES OF THE 4-HYDROXYFURAN-2[5*H*]-ONE (TETRONIC ACID) USING THE CUMULATED YLIDE $PH_3P{=}C{=}C{=}O$.*

Author: ROBLES MARIN, Elvis.**

Keywords: Wittig Reaction, Cumulated ylide, Tetronic acids.

Abstract:

There are many studies related to the synthesis of compounds structurally related to the conjugated system derived from the 4-hydroxyfuran-2[5*H*]-one, compounds that represent a huge value in organic synthesis; many of these derivatives present several activities in different biological reactions and there compounds are usually employed as precursors of substances that have shown a significant activity, being of high relevance in the battle against many diseases. Most of the methodologies reported for its preparation are generally limited by the instability of the substances employed and the difficulty of obtaining the desired structure.

Until now the best methodology used to obtain butenolides (furan-2[5*H*]-ones) is the Wittig Olefination; using the cumulated ylide $Ph_3P{=}C{=}C{=}O$ as a Wittig reagent and different α-hydroxyesters, it is possible to achieve the synthesis of compounds analogous to substances that have shown certainly biological activity (antitumor and anticancer among the most important); the use of $Ph_3P{=}C{=}C{=}O$ also allows to obtain, in a domino reaction, molecules with spiroatoms that usually are not easy to access by conventional reaction methods.

In this work, the synthesis of new 5-spirocycloalkyl derivatives of 4-hydroxyfuran-2[5*H*]-ones (tetronic acid), compounds that nowadays have not been entirely studied, are presented. Through an addition and an intramolecular Wittig reaction these compounds have been obtained in an easy and fast way; the prepared compounds due to its similarity with analogous already reported are expected to be of biological interest.

*Undergraduate Work

**Faculty of Sciences, School of Chemistry, Juan Manuel Urbina G., *Dr.rer.nat*.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN 19

1. ESTADO DEL ARTE 21

1.1. Generalidades de los ácidos tetrónicos 5-espiroanelados 21
1.2. Estructura y actividad biológica de derivados espiroanelados del ácido tetrónico 22
1.3. Síntesis de ácidos tetrónicos 5-espiroanelados 24
1.3.1. Condensación de Dieckmann 24
1.3.2. Síntesis de ácidos tetrónicos 3-espiroanelados por cierre de anillo tipo metátesis 26
1.3.3. Ciclación por medio de una olefinación de Wittig-intramolecular 27
1.4 Síntesis y propiedades del trifenilfosforancetenililuro $Ph_3P=C=C=O$ 28
1.4.1 Síntesis del trifenilfosforancetenililuro 28
1.4.2 Aplicaciones y propiedades del trifenilfosforancetenililuro $Ph_3P=C=C=O$ 31
1.5 Ureas, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida y la formación de isoureas 35
2. HIPÓTESIS DEL PROYECTO 40

3. OBJETIVOS 41

3.1. Objetivo General 41
3.2. Objetivos Específicos 41
4. PARTE EXPERIMENTAL 42

4.1. Síntesis de los ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos 64a-c 43
4.1.1 Ácido 1-hidroxiciclopentanocarboxílico 64a 45
4.1.2 Ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico 64b 45
4.1.3 Ácido 1-hidroxicicloheptanocarboxílico 64c 45
4.2 Síntesis de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67a-c 46
4.2.1 Síntesis del *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato 66 46
4.2.2 Síntesis de los α-hidroxibencilésteres 67a-c 47
4.2.2.1 *O*-bencil-1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a 48
4.2.2.2 *O*-bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b 49
4.2.2.3 *O*-bencil 1-hidroxicicloheptanocarboxilato 67c 49
4.3. Síntesis de trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) 24 49
4.3.1 Síntesis del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio 69 50
4.3.2 Síntesis del carbometoximetilentrifenilfosforano 70 51
4.3.3 Síntesis del trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) 24 52
4.4. Metodología general de la síntesis de las 4-*O*-bencil hidroxifuran-2[5*H*]-onas 71a-c 53
4.4.1 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-ona 71a 54
4.4.2 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona 71b 54
4.4.3 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona 71c 54

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 56

5.1 Síntesis de los ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos 64a-c 57
5.2 Síntesis de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67 empleando la *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilisourea 66 61
5.2.1 Síntesis del *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato 66 62
5.2.2 Síntesis de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67a-c 64
5.3. Preparación del trifenilfosforancetenililuro $Ph_3P=C=C=O$ 24 por medio de reacciones “one-pot” 74
5.4 Síntesis de las 4-*O*-bencil hidroxifuran-2[5*H*]-onas 71a-c 80
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 91

7. BIBLIOGRAFÍA 93

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[*5H*]-onas 71a-c..... 55
Tabla 2. Desplazamientos químicos de los protones (δ, ppm) en el espectro de RMN -^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) y sus multiplicidades para las 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[5*H*]-onas 71a-c. 55
Tabla 3. Bandas principales de IR en los compuestos 63a-c, 64a-c y puntos de fusión de los α-hidroxiácidos 64a-c. 61
Tabla 4. Bandas principales de absorción IR (cm^{-1}) de los bencil 1-hidroxicicloalcanonocarboxilatos 67a-c. 67
Tabla 5. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los *O*-bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67a-c. 69
Tabla 6. Desplazamientos químicos de los protones (δ, ppm) y sus multiplicidades (400MHz, $CDCl_3$) de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67a-c. 71
Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ, ppm) en los carbonos de los espectros de RMN-^{13}C-APT de los α-hidroxiésteres 67a-c. 73
Tabla 8. Bandas principales de IR del bromuro de carbometoxitrifenilfosfonio 69. 76
Tabla 9. Bandas principales IR del carbometoximetilentrifenilfosforano 70. 77
Tabla 10. Bandas principales de absorción IR (cm^{-1}) Ph_3P=C=C=O 24. 79
Tabla 11. Bandas principales de absorción IR (cm^{-1}) de los 4-*O*-bencil-hidroxifuran-2[5*H*]-onas 71a-c. 83
Tabla 12. Iones principales de la fragmentación de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona 71b. 84
Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos de los espectros de RMN-^{13}C-APT (100 MHz, $CDCl_3$) de los α-hidroxiésteres 71a-c. 87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ácido tetrónico. 21
Figura 2. Estructura de la (-)-ircinianina. 21
Figura 3. Estructura del espirodiclofen 22
Figura 4. Espiromesifen, análogo 22
Figura 5. Estructura del espirotetramat, un análogo nitrogenado de 3 y 4 con similar actividad plaguicida. 23
Figura 6. Abissomicin C, resistente a las cepas de *Bacillus subtilis* y *Rhodococcus erythropolis*. 23
Figura 7. Derivado benzo[*f*]espiroanelado 7 con el núcleo del ácido tetrónico y ácido tetrónico 5-espiroanelado 8, inhibidor de la proteasa- HIV..... 24
Figura 8. *N,N*-diciclohexilcarbodiimida..... 35
Figura 9. Complejo de coordinación entre el átomo de nitrógeno de la CDI y las sales de cobre..... 38
Figura 10. Pesthetoxina..... 40
Figura 11. Pesthetoxina 60 (R= n-Hex), y su precursor el ácido tetrónico 61 (en equilibrio ceto-enólico)..... 40
Figura 12. Bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio 69 50
Figura 13. Carbometoximetilentrifenilfosforano 70. 51
Figura 14. Trifenilfosforancetenililuro 24. 52
Figura 15. Espectro IR del 1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo 63b, precursor del ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico 64b..... 59
Figura 16. Espectro IR del ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico 64b. 60
Figura 17. Espectro IR del bencil *N,N*-carbamimidoato 66. 64
Figura 18. Espectro IR del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a..... 66
Figura 19. Espectro IR del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b. 66
Figura 20. Espectro IR del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67c. 67
Figura 21. Espectro de masas del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a (IE,70 eV)..... 68
Figura 22. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclopentacarboxilato 67a..... 70
Figura 23. Espectro de RMN-^{13}C-APT (100MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a. 71
Figura 24. Espectro de correlación homonuclear COSY ^{1}H-^{1}H del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b..... 72
Figura 25. Espectro de correlación heteronuclear HSQC-^{1}H-^{13}C-(APT) del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b. 74
Figura 26. Espectro IR del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio 69. 76
Figura 27. Espectro IR del carbometoximetilentrifenilfosforano 70..... 77
Figura 28. Espectro IR del trifenilfosforancetenililuro 24 (pastilla de KBr). 79
Figura 29. Espectro IR de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona 71b. 82
Figura 30. Espectro IR del 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona 71c.83

Figura 31. Espectro de masas de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona 71b (IE, 70 eV). 84
Figura 32. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona 71b. 84
Figura 33. Espectro RMN - ^{13}C-APT (100 MHz, $CDCl_3$) de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona 71b. 85
Figura 34. Espectro RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona 71c. 86
Figura 35. Espectro de RMN-^{13}C-APT (100MHz, $CDCl_3$) de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona 71c. 88
Figura 36. Espectro de correlación homonuclear COSY ^{1}H-^{1}H de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona 71c. 88
Figura 37. Espectro de correlación heteronuclear HSQC ^{1}H-^{13}C-APT de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona 71c. 89
Figura 38. Espectro de correlación heteronuclear HSQC ^{1}H-^{13}C-APT de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona 71c (acercamiento a la región del cicloalcano). 90

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Condensación de Dieckmann utilizada para la síntesis de compuestos 5-ciclohexanoespiroanelados del ácido tetrónico. 25
Esquema 2. Ciclación de Dieckmann promovida por hexametildisilazano de potasio (KHMDS). 26
Esquema 3. Síntesis del 3-alquil-2-oxa-espiro[4,4]non-7-en-1,4-diona por medio de cierre de anillo de la reacción de metátesis olefínica. 27
Esquema 4. Método utilizado por *Schobert* y *Gordon* para la síntesis de derivados espiroanelados del ácido tetrónico. 28
Esquema 5. Síntesis general de los diferentes iluros acumulados. 29
Esquema 6. Formación del iluro acumulado 24 a partir de los iluros de bisilato 36. 29
Esquema 7. Preparación de los iluros acumulados 24 y 34 a partir de iluros conjugados 38 y 39. 30
Esquema 8. Ciclo catalítico de la síntesis del iluro acumulado 24. 31
Esquema 9. Especies resonantes del trifenilfosforancetenililuro 24 y viabilidad de sus reacciones. 32
Esquema 10. Reacción del iluro acumulado 24 y un compuesto ácido. 32
Esquema 11. Reacción entre el iluro 24 y un β-aminocarbonilo. 33
Esquema 12. Reacción del iluro acumulado 24 y un α-hidroxi, α-amino o α-sulfoniléster de ácido carboxílico 44 dando los correspondientes tetronatos, tetramatos o tiotetronatos. 33
Esquema 13. Reacción del iluro acumulado 24 y diferentes ésteres β-funcionalizados 46 dando los productos correspondientes, cumarinas 47a, quinolonas 47b y tiocumarinas 47c. 34
Esquema 14. Reacciones de cicloadición del iluro acumulado 24. 35
Esquema 15. Especies resonantes de la urea, responsables de su baja basicidad. 36
Esquema 16. Síntesis de diversas isoureas alquiladas 57. 36
Esquema 17. Efecto de un donador de protones sobre las carbodiimidas CDI. ... 38
Esquema 18. Efecto de un donador de protones sobre las isoureas. 38
Esquema 19. Procedimiento general de la síntesis de los ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos 64. 43
Esquema 20. Síntesis del *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato 66 a partir del *N,N*-diciclohexilcarbodiimida 55. 46
Esquema 21. Metodología general de la síntesis de los bencil α-hidroxiésteres 67a-c. 48
Esquema 22. Síntesis de trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) 24 a partir de bromoacetato de metilo 68. 49
Esquema 23. Síntesis de 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[*5H*]onas 71a-c, derivados espiroanelados del ácido tetrónico, utilizando como precursor los α-

hidroxibencilésteres 67a-c y el iluro acumulado ($Ph_3P=C=C=O$) 24 en una reacción tipo dominó. 53
Esquema 24. Síntesis convergente para la obtención de las nuevas 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[5*H*]onas 71a-c. 56
Esquema 25. Mecanismo del ataque nucleofílico por parte del anión cianuro a las cetonas cíclicas 62a-c y posterior formación de 1-hidroxicicloalcanocarbonitrilos 63a-c. 58
Esquema 26. Mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida del 1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo 63b. 60
Esquema 27. Formación de éteres a partir de isoureas *O*-alquil(aril) sustituidas. 62
Esquema 28. Formación de ésteres a partir de las isoureas *O*-alquil(aril) sustituidas. 62
Esquema 29. Formación del bencil *N,N*-diciclohexacarbamimidoato 66 a partir del *N,N*-diciclohexilcarbodiimida 55 y alcohol bencílico. 63
Esquema 30. Mecanismo de formación de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67a-c. 65
Esquema 31. Patrón de fragmentación propuesto para el bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a. 68
Esquema 32. Reacción de la trifenilfosfina 77 con ioduro de metilo. 75
Esquema 33. Reacción entre el bromuro de metilo 68 y trifenilfosfina, dando como resultado la formación del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio 69.. 75
Esquema 34. Síntesis del carbometoximetilentrifenilfosforano 70. 77
Esquema 35. Formación de la super base 79 para la desprotonación del iluro conjugado 70 y posterior formación del trifenilfosforancetenililuro 24. 78
Esquema 36. Mecanismo de la reacción del iluro acumulado 24 y un α-hidroxiéster 67 en la formación de las 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[5*H*]-onas 71. 81

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Espectro IR del ácido 1-hidroxiciclopentanocarboxílico 64a. 99
Anexo 2. Espectro IR del ácido 1-hidroxicicloheptanocarboxílico 64c. 99
Anexo 3. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a. 100
Anexo 4. Espectro de RMN-^{13}C-APT (100MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a. 100
Anexo 5. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b..... 101
Anexo 6. Espectro de RMN-^{13}C-APT (100MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b..... 101
Anexo 7. Espectro de correlación homonuclear COSY ^{1}H-^{1}H del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b..... 102
Anexo 8. Espectro de correlación homonuclear HSQC ^{1}H-^{13}C-APT del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b..... 102
Anexo 9. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxi-cicloheptanocarboxilato 67c. 103
Anexo 10. Espectro de RMN-13C-APT (100MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxicicloheptanocarboxilato 67c. 103

ABREVIATURAS

Ar	Arilo
CC	Cromatografía en Columna
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CG-EM	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
cm	Centímetros
Comp.	Compuesto
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Doblete
DCC	*N,N*-diciclohexilcarbodiimida
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de masas
eV	Electronvoltios
Exp.	Experimento
g	Gramos
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz:	Hertz
HMPA	Hexametilfosforamida
IR	Infrarrojo
IE	Impacto de electrones

m	Intensidad media (en IR) / multiplete (en RMN)
J	Constante de acoplamiento
mg	Miligramos
$M^{+\cdot}$	Ión molecular
min.	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
m/z:	Relación masa-carga
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
P.M.	Peso Molecular
ppm:	Partes por millón
R_f	Factor de retención en cromatografía de capa fina
RMN-^{1}H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN-^{13}C-APT	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13-Attached Proton Test
Rend.	Rendimiento
s	Singulete
t	Triplete
t_R	Tiempo de retención
TMS	Trimetilsilano
UV	Ultravioleta

INTRODUCCIÓN

Hasta el momento existe una gran cantidad de sustancias que son utilizadas en la lucha contra muchas enfermedades, compuestos que han sido, en un principio, de origen natural, siendo este el primer eslabón en la obtención de un gran número de fármacos de origen sintético o semisintético. No es extraño pensar que la mayoría de los esfuerzos científicos de todo el mundo estén enfocados a la mitigación, cura y desaparición de enfermedades. La ciencia ha enfocado la mayoría de sus esfuerzos hacia el desarrollo de curas contra padecimientos mortales como el cáncer y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH, entre otros. La naturaleza brinda la posibilidad de encontrar una posible cura gracias a la gran diversidad de sustancias de origen natural que poseen actividad biológica; así, se estudian los productos naturales y/o sus productos de modificación sintética (hemisintéticos) principalmente.

Una de las familias más importantes dentro de los productos heterociclos oxigenados son los análogos de la 4-hidroxifuran-2-(5*H*)- ona o ácido tetrónico, pues se ha demostrado que casi todas las moléculas que presentan en su estructura el núcleo de dicho ácido encierran una amplia gama de propiedades biológicas como antivirales, antibióticos, antitumorales, antifúngicos, antioxidante y anticoagulantes.

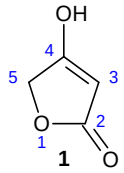
Actualmente se realizan estudios relacionados con ésteres del ácido tetrónico o tetronatos, variando los sustituyentes sobre su estructura, los cuales pueden ser saturados, insaturados, bicíclicos o espiroanelados, determinando así la potencial actividad mejorada que pudiesen tener dichos derivados.

La presente investigación plantea la preparación de un conjunto de compuestos 5-espiroanelados del ácido tetrónico con potencial actividad biológica empleando el iluro de fósforo acumulado $Ph_3P=C=C=O$, para generar así compuestos que no han sido reportados en la literatura química especializada, contribuyendo de forma preliminar y modesta a la búsqueda de nuevas sustancias con potencial actividad.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1. Generalidades de los ácidos tetrónicos 5-espiroanelados

Actualmente existe un gran número de compuestos heterociclos oxigenados que representan cierta utilidad para la sociedad, principalmente con fines terapéuticos, industriales, farmacológicos, higiene personal, etc. mostrando así su importancia en nuestra vida cotidiana.

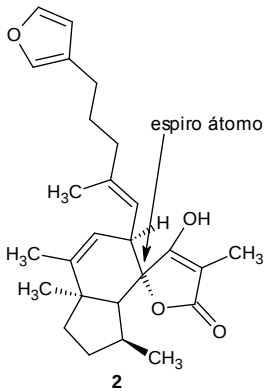


1

Figura 1. Ácido tetrónico.

Este tipo de sustancias, como se sabe, se pueden obtener directamente de la naturaleza, principalmente provenientes de la extracción de alguna planta, molusco u hongo.

Para obtener estas sustancias también se utiliza la síntesis orgánica fina, la cual brinda la posibilidad de construir muchas de las moléculas que hoy en día tienen gran aplicación en nuestro entorno.



2

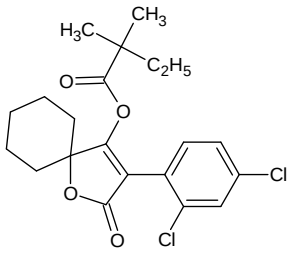
Figura 2. Estructura de la (-)-ircinianina.

Quizás uno de los logros más importantes de nuestra civilización ha sido adquirir la capacidad de entender la naturaleza que nos rodea, obteniendo de ella no solo los recursos necesarios, sino también los modelos para construir moléculas nuevas con base en las estructuras descubiertas en sistemas naturales que presentan actividades contra algunas enfermedades.

Uno de los compuestos más importantes que existe en la naturaleza y que actualmente es objeto de muchos estudios científicos es la 4-hidroxifuran-2-(5*H*) -ona o ácido tetrónico (Figura 1), ya que muchos de sus derivados presentan

propiedades como antivirales[1], antibióticas[2], antitumorales[3], antifúngicas[4], analgésicas[5] y anticoagulantes[6].

Un ejemplo particular de los derivados espiroanelados[a] del ácido tetrónico es la (-)-ircinianina **2**, aislada de esponjas marinas de la especie Ireina[7](Figura 2)

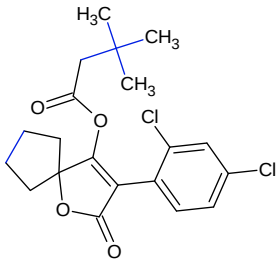


3

Figura 3. Estructura del espirodiclofen (acaricida y herbicida).

En la literatura también se puede encontrar el espirodiclofen **3**, que presenta en su estructura una unidad del ácido 5-ciclohexanoespirotetrónico; se emplea como acaricida y herbicida, actualmente Bayer CorpScience lo sintetiza.

1.2. Estructura y actividad biológica de derivados espiroanelados del ácido tetrónico



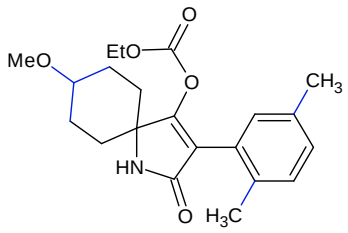
4

Figura 4. Espiromesifen, análogo del espirodiclofen **3**.

En la literatura se pueden encontrar compuestos derivados del ácido tetrónico que presentan actividad biológica de algún tipo, como espirodiclofen **3**, utilizados en el control de algunas plagas. El espiromesifen **4** (Figura 4) también es uno de ellos y entre las plagas que controla se cuentan la mosquita blanca (*Trialeurodes vaporariorum*), la mosquita blanca del algodón (*Bemisia tabaci*), la mosquita blanca del jitomate (*Bemisia argentifolii*), las mosquitas blancas (*Aleyrodidae*), el pulgón saltador (*Paratrioza cockerelli*) y otros homópteros, así como la araña roja (*Tetranychus urticae)* y otros tetraníquidos en cultivos de algodón, berenjena, calabacita, calabaza, chile, cucurbitáceas, fresa, jitomate, melón, papa, pepino y sandía.

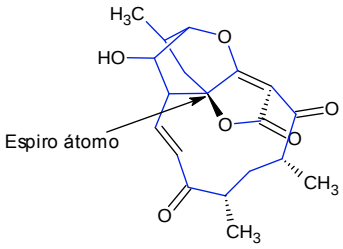
[a]Un sistema espiroanelado contiene uno o más espiroátomos, átomos de carbono con hibridación sp^3 comunes entre dos anillos.

También hay reportes de sustancias análogas (isósteras) del ácido tetrónico con geometría similar, donde lo que varía es un átomo de oxígeno por uno de nitrógeno se conocen con el nombre de ácido tetrámico; compuestos de este tipo con átomos tipo espiro también tienen propiedades biológicas. El espirotetramat **5** (Figura 5) suele utilizarse con alta eficiencia con fines muy parecidos al del espiromesifen.[8]



5

Figura 5. Estructura del espirotetramat, un análogo nitrogenado de **3** y **4** con similar actividad plaguicida.



6

Figura 6. Abissomicin C, resistente a las cepas de *Bacillus subtilis* y *Rhodococcus erythropolis*.

Estudios recientes muestran la viabilidad de sintetizar compuestos que posean dos cualidades importantes en su estructura, el núcleo tetrónico (de cinco miembros) y uno o varios átomos tipo espiro. Cabe aclarar que usualmente los sustituyentes en dichas moléculas se introducen buscando una aplicación práctica, ya sea farmacológica y/o terapéutica, principalmente. Tal es el caso del abissomicin C (Figura 6), un inhibidor de la cepa de hongos de *Bacillus subtilis* y *Rhodococcus erythropolis,* sustancia cuya actividad antibacterial fue reportada hace un par de años por Mancini et al.[9]

En la literatura también se han reportado compuestos que son utilizados en la lucha contra virus como el VIH. Estas moléculas suelen ser derivados de las benzo[*f*]quinolinas, que al adicionarles el núcleo del ácido tetrónico ve potencializada su actividad biológica[10] (Figura 7). Uno de los estudios más representativos realizados sobre los derivados del ácido tetrónico, resalta la importancia de sintetizar este tipo de compuestos; al variar los sustituyentes del anillo aromático de **8** y manteniendo siempre la espiroanelación, se logró obtener

una serie de moléculas que presentan actividad antiviral, inhibiendo la proteasa-HIV.[11]

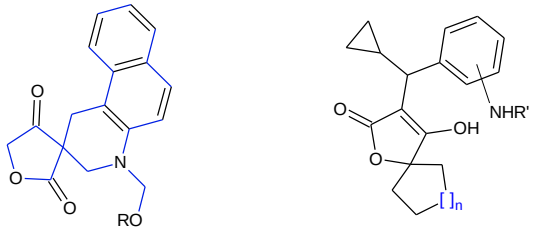


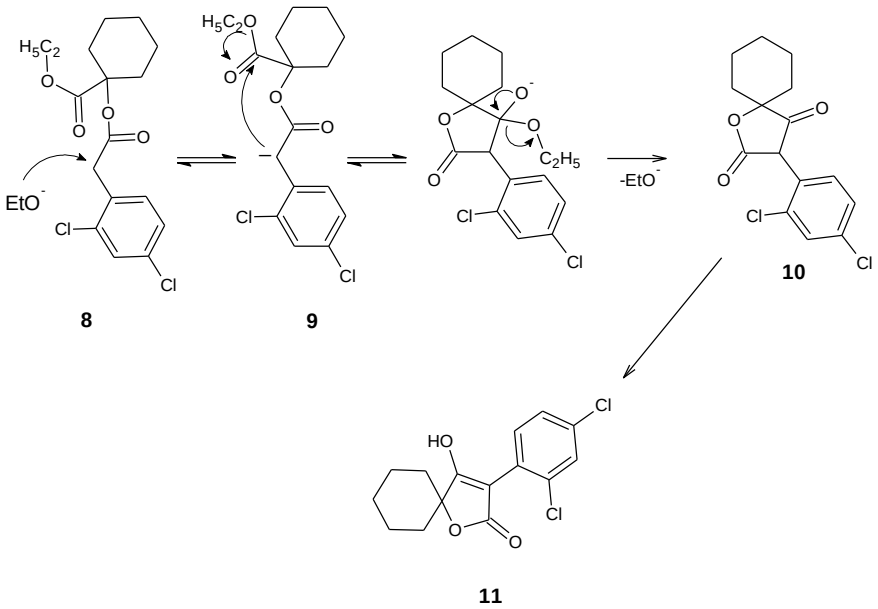
Figura 7. Derivado benzo[*f*]espiroanelado **7** con el núcleo del ácido tetrónico y ácido tetrónico 5-espiroanelado **8**, inhibidor de la proteasa- HIV.

1.3. Síntesis de ácidos tetrónicos 5-espiroanelados

Actualmente se conocen varios métodos de preparación de ácidos tetrónicos 5-espiroanelados, de los cuales se mostrarán a continuación los de mayor relevancia.

1.3.1. Condensación de Dieckmann

La reacción de condensación de Dieckmann es una reacción bastante conocida y también es utilizada en la síntesis de derivados espiroanelados de los ácidos tetrónicos. Haciendo reaccionar el ciclohexanocarboxilato de etilo **8** con una base fuerte, ésta remueve el hidrógeno α del éster produciéndose el carbanión **9** favoreciendo la condensación de tipo Claisen (como se da de manera intramolecular, esta reacción es conocida como una condensación de Dieckmann) generando así el β-cetoéster cíclico **10** al liberar el etanoato, el cual al tautomerizar forma el ácido tetrónico **11** (en su conocida forma enólica).



Esquema 1. Condensación de Dieckmann utilizada para la síntesis de compuestos 5-ciclohexanoespiroanelados del ácido tetrónico.

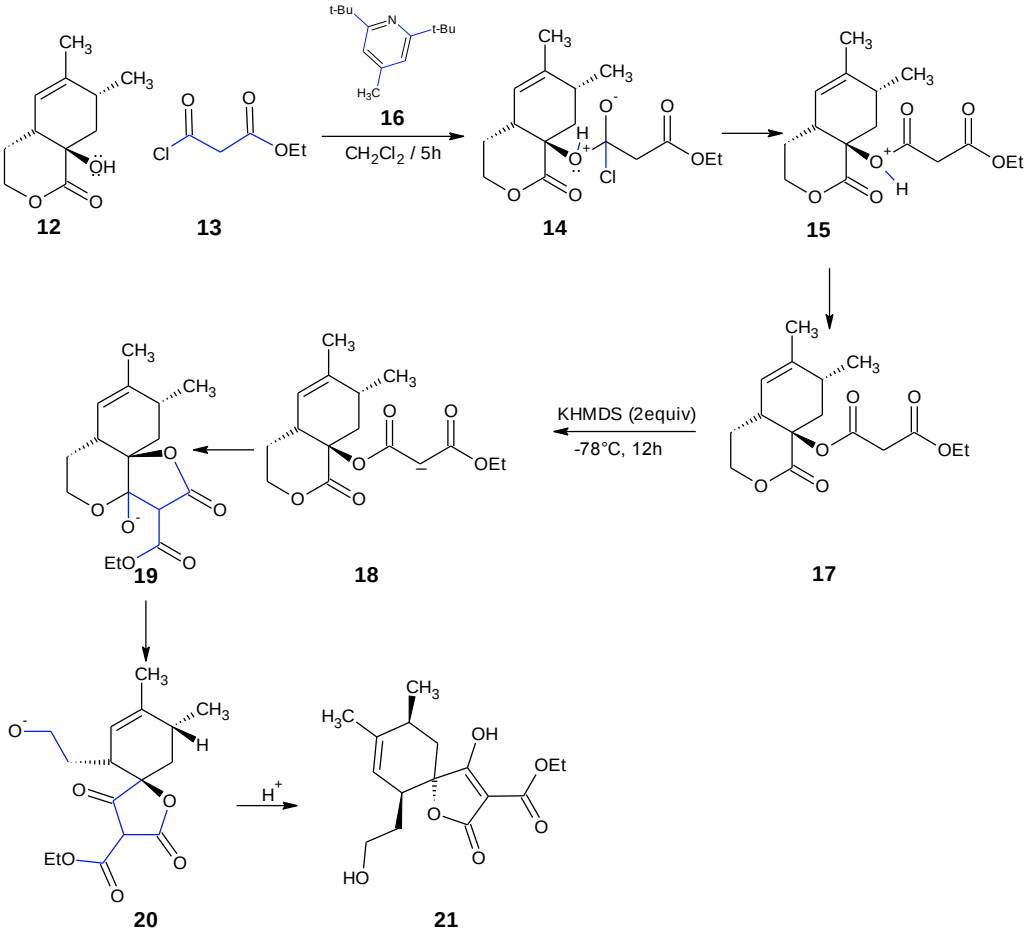
Esta reacción se lleva a cabo en medio básico, donde la base casi siempre posee la misma estructura del grupo saliente (etóxido de sodio).

Existe un método similar para la síntesis de ácidos tetrónicos espiroanelados que involucra la *O*-acilación del compuesto cíclico **12** (a través de una sustitución nucleofílica por parte del oxígeno del hidroxilo) para después obtenerse el derivado del ácido tetrónico 5-espiroanelado **21** mediante una base promotora de la ciclación de Dieckmann.

En el Esquema 2 se muestra la secuencia de la preparación del derivado **21**; en el primer paso se adiciona el cloruro de maloniletilo **13** en presencia de 2,6-di-tert-butil-4-metilpiridina **16** y diclorometano como solvente: después de cinco horas se forma el compuesto **17**, con un rendimiento de 98%.

El compuesto **21** se obtiene en el segundo paso, al agregar a la masa de reacción el hexametildisilazano de potasio (KHMDS), una base fuerte, manteniendo una

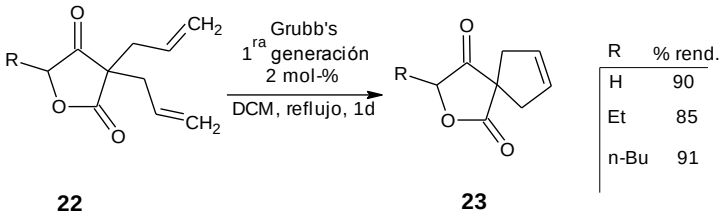
agitación constante durante doce horas, generando posteriormente el producto final con un porcentaje de rendimiento de 91%.[12] Lo importante de este procedimiento es que se considera como una reacción estereoselectiva, manteniéndose la quiralidad de los sustituyentes sobre el sustrato durante la formación del compuesto final.



Esquema 2. Ciclación de Dieckmann promovida por hexametildisilazano de potasio (KHMDS).

1.3.2. Síntesis de ácidos tetrónicos 3-espiroanelados por cierre de anillo tipo metátesis

Este método se emplea en la formación de derivados del ácido tetrónico y utiliza el catalizador de Grubbs de primera generación, cuya función es facilitar la reacción de metátesis entre dos grupos olefínicos, como en las 3,3-dialilfurandionas **22**.[13]



22 **23**

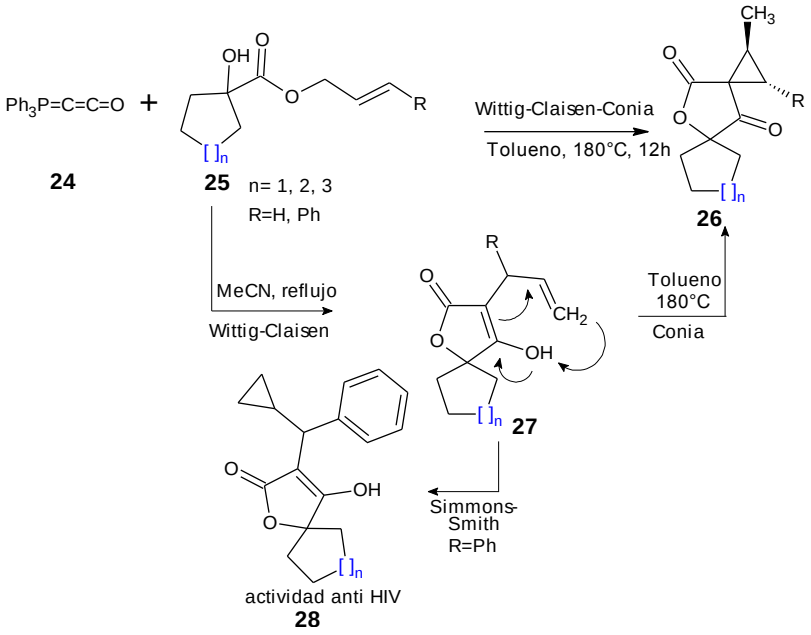
Esquema 3. Síntesis del 3-alquil-2-oxa-espiro[4,4]non-7-en-1,4-diona por medio de cierre de anillo de la reacción de metátesis olefínica.

El porcentaje de rendimiento varía ligeramente respecto el sustituyente R alrededor de 90%.

1.3.3. Ciclación por medio de una olefinación de Wittig-intramolecular

El método reportado por *Schobert y Gordon*[13] emplea una reacción tipo dominó, a partir del α-hidroxiéster **25**, el cual experimenta inicialmente la adición del trifenilfosforancetenililuro **24** (un iluro acumulado), preparando la molécula para una ciclación. Posteriormente una transposición de Claisen y una reacción de Conia intramolecular dan como resultado el derivado **26** del ácido tetrónico, espiroanelado en las posiciones 3 y 5 del anillo, como lo muestra el Esquema 4 (la reacción de Conia es una reacción tipo "oxa-ene").[14] El compuesto **27** puede además convertirse en **28** a través de una ciclopropanación de Simmons-Smith.

Por medio de esta reacción se obtiene el compuesto **28**, el cual posee actividad biológica inhibitoria respecto a la proteasa HIV[12]; los productos se hicieron variando el tamaño del cicloalcano esprioanelado en la posición 5.

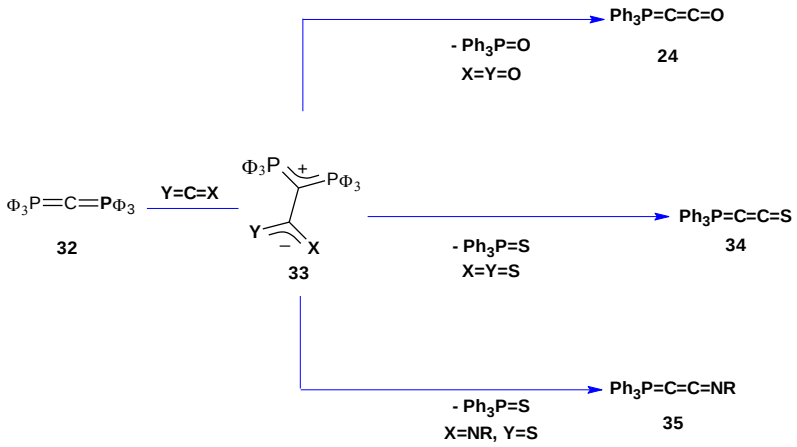


Esquema 4. Método utilizado por *Schobert* y *Gordon* para la síntesis de derivados espiroanelados del ácido tetrónico.

1.4 Síntesis y propiedades del trifenilfosforancetenililuro $Ph_3P=C=C=O$

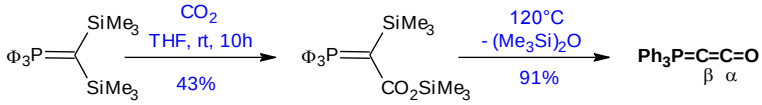
1.4.1 Síntesis del trifenilfosforancetenililuro

El hexafenilcarbodifosforano **32** fue sintetizado por primera vez en 1961 por *Ramírez*.[15] Algunos años más tarde *Birum* y *Matthews* convertieron con éxito este iluro con CO_2, CS_2 y RNC en las betaínas **33**. La pirólisis de las betaínas condujo a la eliminación de óxido de trifenilfosfina o sulfuro de trifenilfosfina para dar trifenilfosforancetenililuro **24**, el tiocompuesto análogo **34**[17] y el imino derivado **35.**



Esquema 5. Síntesis general de los diferentes iluros acumulados.

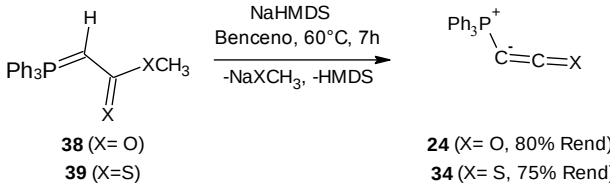
Los iluros de fosfonio como **36**[16,] reaccionan con dióxido de carbono para dar como resultado el iluro sililéster α-sililado **37**, que al descomponerse por pirólisis provee la formación de disiloxanos junto con el iluro acumulado **24** con excelentes rendimientos.



Esquema 6. Formación del iluro acumulado **24** a partir de los iluros de bisilato **36**.

Ambos métodos poseen inconvenientes graves, principalmente debido al costo de las materias primas y el rendimiento global respecto al producto. Otro problema, es la dificultad de ampliar la escala del paso de termólisis. Una revisión realizada por *Matthews* en 1969, cubre los primeros trabajos en la síntesis y investigación de **24**.

Bestmann desarrolló un método de síntesis para la producción a gran escala del iluro acumulado **24** y pasó a investigar en detalle sus reacciones y propiedades inusuales. [17,18]



Esquema 7. Preparación de los iluros acumulados **24 y 34** a partir de iluros conjugados **38** y **39**.

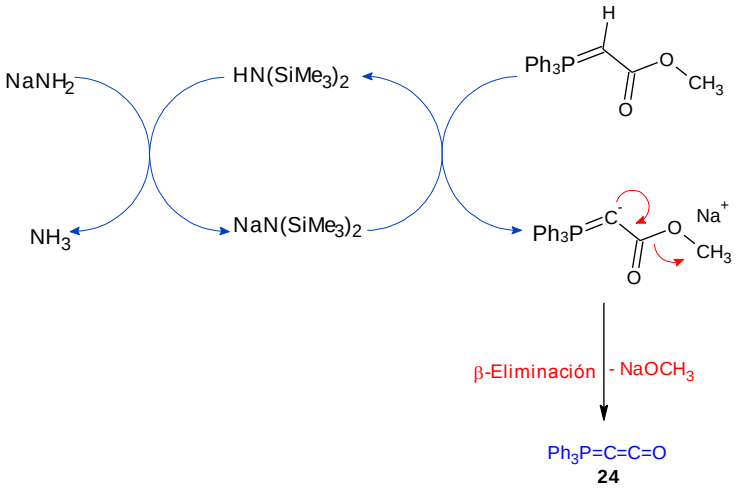
El trifenilfosforancetenililuro **24** es fácilmente accesible a partir del bromoacetato de metilo y la trifenilfosfina, seguido de la desprotonación con hidróxido de sodio de la sal de fosfonio formada.[19]

Cuando una solución de metoxicarbonilmetilentrifenilfosforano **38**[26] en benceno o tolueno se mezcla con una cantidad equimolar de una base fuerte como hexametildisilazano de sodio (NaHMDS) o amida sódica cristalina, se produce la desprotonación del átomo de carbono α-C en el iluro.

Después de la pérdida inmediata de metóxido por medio de una β-eliminación, el iluro acumulado **24** es liberado.[20] Si la amida de sodio usada como base en esta reacción se cambiara por otra, las condiciones de la reacción cambian drásticamente, y se necesita tener la mezcla a reflujo durante varios días.[21] El crudo de la reacción en este caso debe ser recristalizado para su purificación.

Al emplear cantidades catalíticas de HMDS en la suspensión de la amida de sodio junto con el benceno o el tolueno, se disminuye claramente el tiempo de reacción (24 horas a 60 º C) y mejora la pureza del producto.[22]

El iluro **24** se separa del subproducto de la reacción (metóxido de sodio) obteniéndose puro y con muy buenos rendimientos. Existen reportes acerca de esta síntesis donde se descubrió que la formación de NaHMDS *in situ* seguido por la adición de **38** a la solución, produce una disminución de tiempo durante la síntesis, junto con mejores rendimientos y mayor pureza del producto.[23]

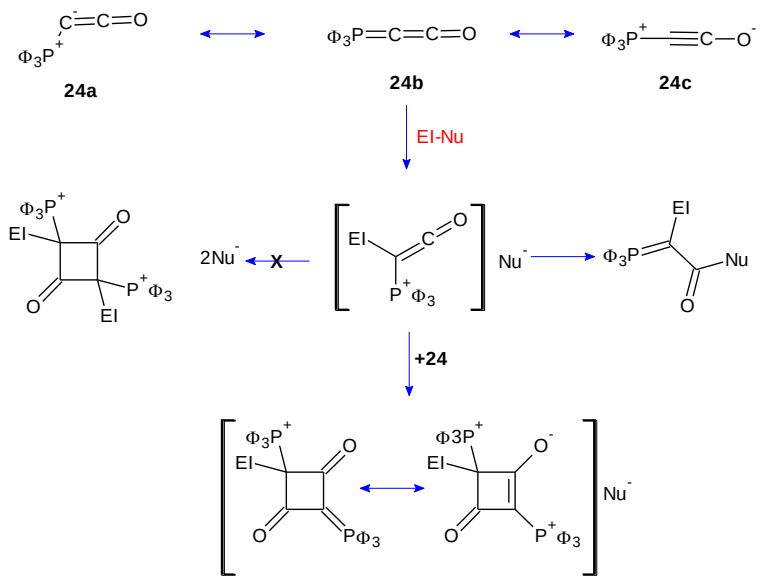


Esquema 8. Ciclo catalítico de la síntesis del iluro acumulado **24**.

De forma análoga se produjo el iluro **34**, que se preparó a partir metilditiocarbonilmetilentrifenilfosforano **39** y KHMDS.[24]

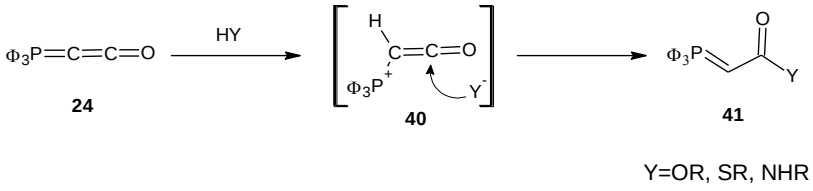
1.4.2 Aplicaciones y propiedades del trifenilfosforancetenililuro $Ph_3P=C=C=O$

Los iluros acumulados de fósforo no sufren ninguna reacción electrofílica típica de cetonas y cetoiminas incluyendo dimerizaciones, por lo tanto es mucho más estable (por ejemplo, muestras sólidas de **24** se pueden almacenar durante meses). Esto se debe a la presencia de un par de electrones adicionales en C^{α} que conduce a un conjunto de dos sistemas electrónicos ortogonales $\pi^4 \perp \pi^4$ distribuidos en tres átomos.



Esquema 9. Especies resonantes del trifenilfosforancetenililuro **24** y viabilidad de sus reacciones.

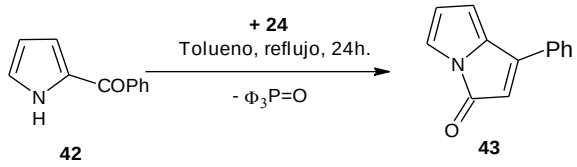
En la reacción de los alcoholes, aminas y tioles con **24**, el intermediario catiónico **40** es atacado por los aniones con más fuerza nucleofílica (alcóxido, amida, tiolato) dando como resultado iluros de acilo **41**. Los iluros de acilo pueden ser utilizados en la reaccion Wittig –alquenación mucho más rápidamente que el iluro de partida en reacciones multicomponentes o dominó; la reacción entre un compuesto ácido (alcohol, amina, tiol) y un compuesto carbonílico pueda que conduzca a derivados α,β-insaturados.



Esquema 10. Reacción del iluro acumulado **24** y un compuesto ácido.

Los α-hidroxi y β-hidroxiderivados o aminoaldehídos y cetonas pueden entrar en una reacción tipo dominó de adición-intra Wittig con iluros acumulados

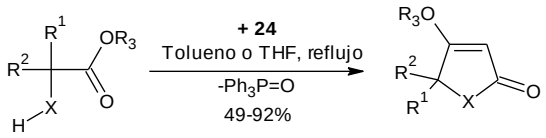
proporcionando compuestos de cinco y seis miembros de tipo oxaciclos y azaciclos, respectivamente.[25]



42 **43**

Esquema 11. Reacción entre el iluro **24** y un β-aminocarbonilo.

Los α-hidroxi y α-amino ésteres o los ácidos α-sulfonilcarboxílicos reaccionan con el iluro acumulado **24** en THF como solvente, dando como productos los correspondientes tetronato, tetramatos o tiotetronatos.[26]

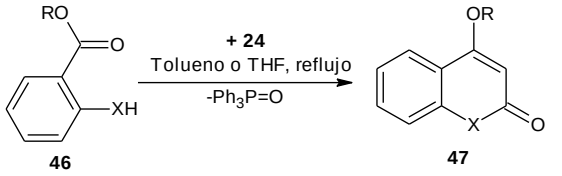


44 **45**

X=O, NH, S

Esquema 12. Reacción del iluro acumulado **24** y un α-hidroxi, α-amino o α-sulfoniléster de ácido carboxílico **44** dando los correspondientes tetronatos, tetramatos o tiotetronatos.

Compuestos heterocíclicos de seis miembros se puede obtener a partir del iluro acumulado **24** y ésteres β-funcionalizados, ya sean salicilatos, antranilatos y tiosalicilatos conduciendo a las cumarinas **47a**, quinolonas **47b** y tiocumarinas **47c**. Funcionalidades comunes (a más de 5 enlaces de XH) como acetales, ésteres, aldehídos, etc. no se ven afectados.[27]

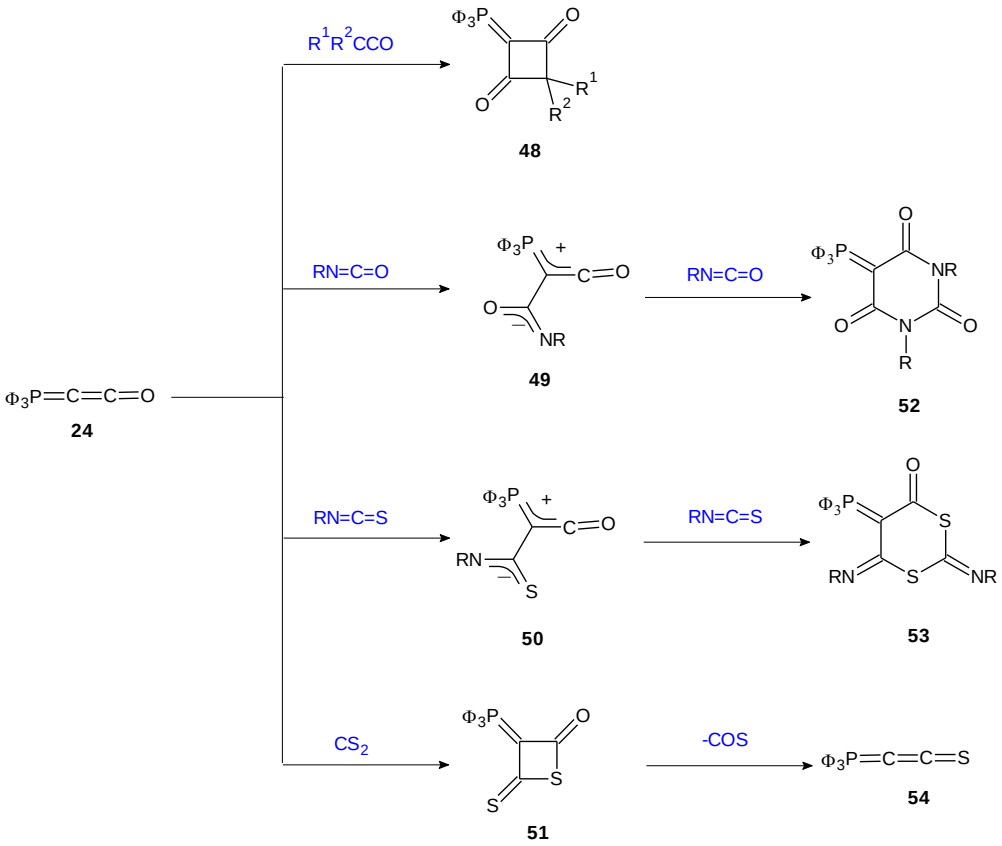


46 **47**

	% Rend.
47a (X=O, R=Me)	75
47b (X=NH, R=Et)	61
47c (X=S, R=Et)	45

Esquema 13. Reacción del iluro acumulado **24** y diferentes ésteres β-funcionalizados **46** dando los productos correspondientes, cumarinas **47a**, quinolonas **47b** y tiocumarinas **47c**.

Existen reportes de iluros acumulados[11] en reacciones de cicloadición [2+2] y [2+4] con sistemas de enlaces conjugados, como cetonas, cetoiminas, alquinos, isocianatos, isotiocianatos, CO_2, COS y CS_2. Ocurre una adición a través del enlace P-C^{α} y el enlace C^{α}-C^{β}, que resulta en varios tipos de heterociclos y carbociclos de cuatro y seis miembros. La reacción depende en gran parte de la combinación y la estequiometría de los reactivos de partida. Cuando se produce la adición través del enlace C^{α}-C^{β} (normalmente procede de tal manera), el átomo más nucleofílico ataca al enlace múltiple del sistema, añadiéndose en C^{β}. La reacción del iluro acumulado **24** con cetenas da como resultado la formación de 1,3-ciclobutanodionas, mientras que con isocianatos e isotiocianatos lleva a la formación de sistemas con anillos de seis miembros. Un resultado interesante se presenta en la reacción del iluro acumulado **24** con CS_2; inicialmente da un tietano de cuatro miembros y posteriormente de forma espontánea, expulsa una molécula de COS para dar el iluro acumulado **54**.[36]



Esquema 14. Reacciones de cicloadición del iluro acumulado **24**.

1.5 Ureas, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida y la formación de isoureas

Partiendo de la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida **55** (Figura 8) se ha reportado la síntesis de una serie de compuestos que pertenecen a la familia de las úreas, que son utilizadas en muchas reacciones orgánicas[28], como por ejemplo la esterificación de ácidos carboxílicos.

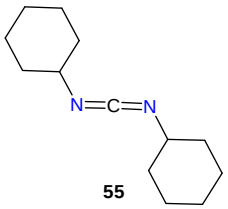
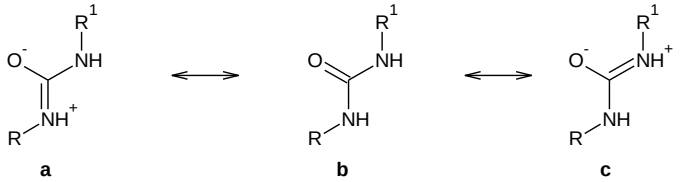


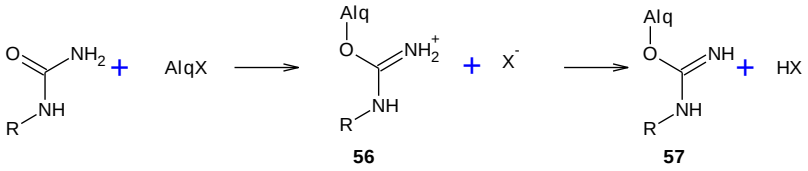
Figura 8. *N,N*-diciclohexilcarbodiimida.

En el Esquema 15 se muestra la deslocalización de los electrones π de la urea en los híbridos de resonancia **a** y **c**, las cuales son responsables de su basicidad débil. La estructura del estado fundamental de la urea puede ser expresada como un híbrido resonancia de las formas **a-c**.



Esquema 15. Especies resonantes de la urea, responsables de su baja basicidad.

Sin embargo, entre las múltiples reacciones que tienden a sufrir las ureas, las más característica son las que implican un ataque nucleofílico sobre el átomo de oxígeno o de nitrógeno, por electrófilos reactivos o neutros, siendo las especies resonantes **a** y **c** las responsables de este tipo de reacciones. Uno de los ejemplos específicos de ataque nucleófilo sobre el átomo de oxígeno de las ureas es proporcionada por la *O*-alquilación directa por diversos agentes alquilantes. Las isoureas **57** al parecer son formadas a través de los intermediarios isouronio **56**.



R= H, Alq, Ar;

X= $AlqSO_4^-$, $NaSO_3^-$, I^-, $AlqSO_3^-$.

Esquema 16. Síntesis de diversas isoureas alquiladas **57**.

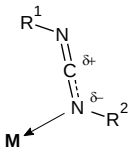
Las reacciones que implican la *O*-alquilación de ureas se llevan a cabo por lo general en condiciones suaves a temperaturas moderadas (hasta 100 ° C), ya que los AlqX son agentes alquilantes extremadamente reactivos.

Las carbodiimidas (CDI) constituyen uno de los tipos más importantes de compuestos insaturados con sistemas de enlaces heteroacumulados. En virtud de los métodos bien desarrollados y fiables de síntesis, las CDI han encontrado amplias aplicaciones, principalmente en síntesis de péptidos y para la inmovilización de biomoléculas. La estrecha relación entre las CDI y las ureas se destaca por el hecho de que las ureas son una de las fuentes tradicionales de CDI y el segundo puede ser fácilmente convertido, a su vez, en otras ureas.

En virtud de su disponibilidad relativamente alta y su reactividad en las reacciones con nucleófilos, las CDI han demostrado ser tal vez los síntones principales para la síntesis de *O*-alquil(aril)isoureas. Las reacciones de las CDI con alcoholes y algunos fenoles en presencia de catalizadores específicos o alcóxidos en la síntesis de *O*-alquil(aril)isoureas no requieren de calefacción. La adición no catalítica de alcoholes y fenoles a CDI es relativamente ineficaz debido a las débiles propiedades nucleofílicas de estos reactivos.

La nucleofilia relativamente baja de alcoholes (fenoles) por un lado y la tendencia conocida de las CDI a someterse o iniciar polimerizaciones espontáneas durante la síntesis de isoureas, por el otro, puede ser fácilmente superada por el empleo de una serie de procedimientos sintéticos diseñados para aumentar la electrofilia del fragmento heterocumulado de las CDI para este tipo nucleófilos. La interacción de las CDI con alcoholes (fenoles) suele ser catalizada por sales de cobre (CuCl, $CuCl_2$, Cu_2O) o Zn^{2+}.

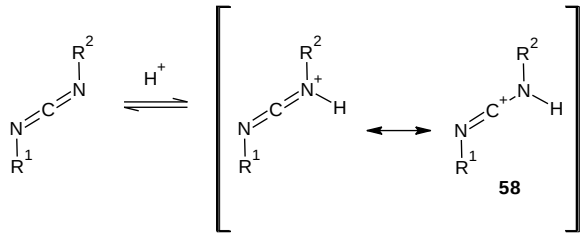
La acción catalítica de los iones metálicos al parecer consiste en la formación de un complejo de coordinación entre la CDI y el ión metálico (a través del átomo de nitrógeno).[36] La formación del complejo de coordinación conduce a un aumento de la electrofilia del átomo de carbono central de la CDI.



M= CuCl, $CuCl_2$, Cu_2O

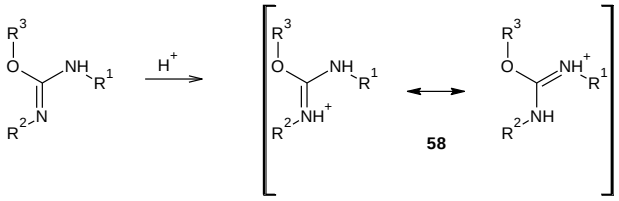
Figura 9. Complejo de coordinación entre el átomo de nitrógeno de la CDI y las sales de cobre.

Otro método para la activación de la CDI en las reacciones con nucleófilos como alcoholes, implica el uso de compuestos donadores de protones. La protonación de las CDI forma así la especie electrofílica **58**.



Esquema 17. Efecto de un donador de protones sobre las carbodiimidas CDI.

Las isoureas que contienen el grupo funcional iminoester, son bases más fuertes que las ureas (los valores de p*Ka* para isoureas son de 6 a 10); el p*Ka* de la *O*-metilisourea es 9,80, mientras que para las *N*-metilurea isoméricas es de 0.82. El aumento de la basicidad de las isoureas puede ser explicado por la mayor estabilidad de sus ácidos conjugados, como resultado de la resonancia de catión isouronio **58**, que da lugar a una diferencia fundamental entre isoureas y ureas *N*-sustituidas.

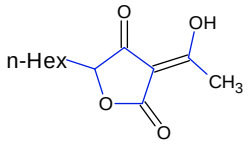


R^1, **R^2**, **R^3**= Alq, Ar.

Esquema 18. Efecto de un donador de protones sobre las isoureas.

Gracias a las propiedades de las isoureas, éstas son extremadamente reactivas con respecto a los nucleófilos; sus bases libres son en sí mismos nucleófilos eficaces. Las propiedades generales de isoureas permiten que lleven a cabo reacciones características como *O*-alquilaciones, *N*-acilaciónes, *N*-alquilaciones y *O*-arilaciones, éstas dos últimas de gran interés para este proyecto.

2. HIPÓTESIS DEL PROYECTO

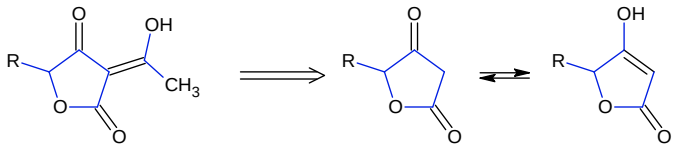


59

Figura 10. Pesthetoxina.

En la búsqueda de nuevas y eficaces rutas sintéticas de núcleos estructurales de diversos heterociclos naturales, se planteó la preparación de 4-hidroxifuran-2[5*H*]-onas 5-cicloalquil espiroaneladas. Estos compuestos son análogos a productos con comprobada actividad como el espiromesifin, espirotetramat y espirodiclofen (ver Figura 3-5); la posterior modificación de estos sistemas podría generar análogos de productos naturales como la pesthetoxina **59**, el ácido carlósico y el derivado conocido como RK-682.[29] La realización de esta síntesis empleó reacciones tipo dominó y "one-pot"[30], con las cuales la cantidad de disolventes, reactivos, adsorbentes, residuos y energía disminuyeron drásticamente debido a que las moléculas deseadas se forman en una sola secuencia sin necesidad de aislar los intermediarios.

Las etapas sintéticas incluyeron principalmente el uso del iluro acumulado trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) empleando técnicas de Schlenk (atmósfera de gas inerte); varios de los productos sintetizados no se encuentran actualmente registrados en la literatura química y son precursores del ácido 3-acil tetrónico conocido como RK-682, que presenta inhibición selectiva a las protein-tirosin-fosfatasas (PTPs).[31]



60 **61**

Figura 11. Pesthetoxina **60** (R= n-Hex), y su precursor el ácido tetrónico **61** (en equilibrio ceto-enólico).

3. OBJETIVOS

Los objetivos planteados inicialmente para la ejecución de este proyecto fueron:

3.1. Objetivo General

Sintetizar y caracterizar 5-espirocicloalquil derivados del ácido tetrónico, productos con posible actividad biológica, por medio de reacciones tipo dominó y “one-pot” a partir del iluro acumulado trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) **24**, demostrando así el potencial sintético de este iluro.

3.2. Objetivos Específicos

- Preparar el iluro acumulado trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) tomando como precursor el bromoacetato de metilo ($Br\text{-}CH_2COMe$), empleando reacciones en “one-pot”.

- Sintetizar los ácidos 1-hidroxiciclopentano-[hexano, heptano]-carboxílicos a partir de las cetonas cíclicas ciclopenta-[hexa, hepta]-nona por medio reacciones “one-pot”.

- Generar los bencilésteres de los ácidos α-hidroxicicloalcanocarboxílicos sintetizados anteriormente mediante una esterificación mediada por la *O*-bencil-isoúrea.

- Preparar los 4-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.4(5,6)]non[dec,undec]-3-en-2-ona empleando reacciones tipo dominó a partir de los bencil 1-hidroxiciclopenta-[hexa,hepta]-nocarboxilatos generados anteriormente.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Todas las reacciones que se llevaron a cabo durante este proyecto fueron monitoreadas por medio de cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatoplacas de SiO_2 UV_{254} de 0,25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice de 60 mesh. Como eluente se emplearon mezclas pertinentes de hexano-acetato de etilo, variando la polaridad de la mezcla.

Las reacciones que se llevaron a cabo durante este proyecto, se realizaron al menos por duplicado, para poder tener certeza de la reproducibilidad de los diferentes métodos empleados en la síntesis de las moléculas obtenidas. Se empleó una línea de vacio/gas inerte tipo Schlenk, empleando N_2 o Ar como atmósfera inerte, según el tipo de reacción.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con la ayuda de métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en el espectrómetro LUMEX INFRALUM FT-02 sobre discos de KBr, y la intensidad de las señales fue comparada mediante software [ACD/ChemSketch v12]; por motivos prácticos se señalan las intensidades relativas de los picos como: muy débil [vw= 0% - 10%], débil [w= 10% - 30%], media [m= 30% - 60%], fuerte [s= 60% - 90%] y muy fuerte [vs= 90% - 100%].

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^{1}H, ^{13}C y 2D, se registraron en un espectrómetro BRUKER Avance-400, empleando como disolvente cloroformo ($CDCl_3$) y como referencia tetrametilsilano (TMS). Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II

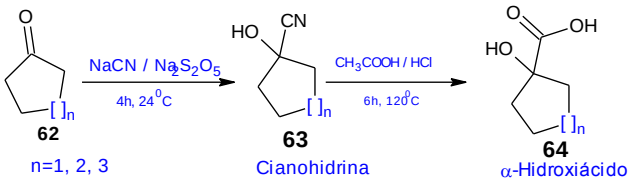
acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, impacto de electrones (IE) (70 eV). Los puntos de fusión (sin corregir) se determinaron en un fusiómetro Fisher-Johns.

Los reactivos y disolventes empleados en las diferentes reacciones fueron de grado síntesis, marca ALDRICH, MERCK y J.T. BAKER, secados previamente según procedimientos comunes descritos en la literatura.

4.1. Síntesis de los ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos 64a-c

Metodología general

A continuación se describe la metodología general implementada para cada una de las cicloalcanonas **62**, precursoras de los ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos **64**, productos de la hidrólisis ácida de sus respectivas cianohidrinas **63** (según procedimientos descritos en referencias de la literatura).[39]



62 n=1, 2, 3 — **63** Cianohidrina — **64** α-Hidroxiácido

	% Rend.
64a (n=1)	30
64b (n=2)	61
64c (n=3)	41

Esquema 19. Procedimiento general de la síntesis de los ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos **64**.

Se tomó la cicloalcanona (49.8 mmol) dentro de un balón de 100 mL, que contenía NaCN (56.1 mmol) disuelto en 25 mL de agua destilada, la solución se mantuvo a temperatura ambiente y en continua agitación, hasta homogenización.

Una solución de bisulfito de sodio (28.49 mmol) en 25 mL de agua destilada preparada previamente, se adicionó a la masa de reacción, goteándola muy lentamente por un periodo de 30 min aproximadamente.

Luego de cuatro horas de reacción, la mezcla se trató con éter etílico como solvente de extracción (70 mL), separándolo la fase acuosa de la reacción. Posteriormente la fracción etérea se agregó en un erlenmeyer que contenía Na_2SO_4 anhidro, dejándolo por un lapso de seis horas. Posteriormente se filtró separando el sulfato del éter, la solución se rotoevaporó, obteniéndose un compuesto de consistencia aceitosa y de color amarillo claro (cianohidrina); se comprobó su existencia y correcta preparación por comparación directa del espectro infrarrojo del crudo anteriormente obtenido con datos de la literatura.

La cianohidrina anteriormente formada se hidrolizó por medio de un tratamiento con ácido clorhídrico concentrado (25 mL) y ácido acético glacial (25 mL), manteniendo una agitación constante durante seis horas de calentamiento (120 ºC). El calentamiento se realizó de manera gradual, elevando la temperatura en intervalos de 10ºC/5min hasta reflujo.

Al cabo de seis horas de reacción el reactor se dejó enfriar; posteriormente la mezcla resultante se destiló a presión reducida para eliminar el exceso de ácido. El residuo de la destilación se trató con cloroformo para disolver el producto esperado; la solución resultante de cloroformo se rotoevaporó hasta extraer todo el solvente, obteniéndose un líquido viscoso de color amarillo.

El líquido proveniente de la rotovaporación se cristalizó en hexano, formando un sólido de color blanco.

4.1.1 Ácido 1-hidroxiciclopentanocarboxílico 64a

Partiendo de 4.46 g (53.10 mmol) de ciclopentanona, 2.04 g (62.04 mmol) de cianuro de sodio y 5.5 g (28.93 mmol) de bisulfito de sodio, se obtuvo 5.51 g de 1-hidroxi-ciclopentanocarbonitrilo **63a** crudo. Posteriormente se llevó a cabo la hidrólisis en medio ácido como está descrito en el procedimiento. Se obtuvo 2.1 g (15.93 mmol, 30%) del ácido 1-hidroxiciclopentanocarboxílico **64a**. R_f = 0.5 (acetato de etilo : hexano 3:1); p.f. 104 °C [Lit.104 °C, Ref.[26]]; F.M.= $C_6H_{10}O_3$; P.M.= 130.14 g/mol.

IR (KBr):

$\nu(cm^{-1})$ = 3425 (s) [v(OH)], 2969 (vs), 2885 (s), 1727 (vs) [v(C=O)], 1643(m), 1450 (m), 1403 (s), 1319 (m), 1272 (m), 1211 (s).

4.1.2 Ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico 64b

Partiendo de 4.88 g (49.72 mmol) de ciclohexanona, 2.75 g (56.11 mmol) de cianuro de sodio y 5.62 g (28.49 mmol) de bisulfito de sodio, se obtuvo 5.80 g de 1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo **63b** crudo. Posteriormente se llevó a cabo la hidrólisis en medio ácido. Se obtuvo 3.79 g (26.36 mmol, 61%) del ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico **64b**. R_f = 0.5 (acetato de etilo : hexano 5:3); p.f. 108 °C [Lit.108 °C, Ref.[33]]; F.M.= $C_7H_{12}O_3$; P.M.=144.16 g/mol.

IR (KBr):

$\nu(cm^{-1})$ = 3409 (m) [v(OH)], 2954 (m), 2931 (m), 2861 (m), 1735 (vs) [v(C=O)], 1450 (m), 1380 (w), 1319 (w), 1280 (m), 1234 (s), 1149 (s).

4.1.3 Ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico 64c

Partiendo de 4.46 g (39.86 mmol) de cicloheptanona, 3.2 g (65.30 mmol) de cianuro de sodio y 5.26 g (27.66 mmol) de bisulfito de sodio, se obtuvo 5.2 g de 1-hidroxi-cicloheptanocarbonitrilo **63c** crudo. Posteriormente se llevó a cabo la hidrólisis en medio ácido. Se obtuvo 2.53 g (15.94 mmol, 41%) de ácido 1-

hidroxicicloheptanocarboxílico **64c**. R_f = 0.5 (acetato de etilo : hexano 3:1); R_f = 0.5 (cloroformo : metanol 5:1); p.f. 77 °C [Lit. 78 °C, Ref.[34]]; F.M.= $C_8H_{14}O_3$; P.M.=158.19 g/mol.

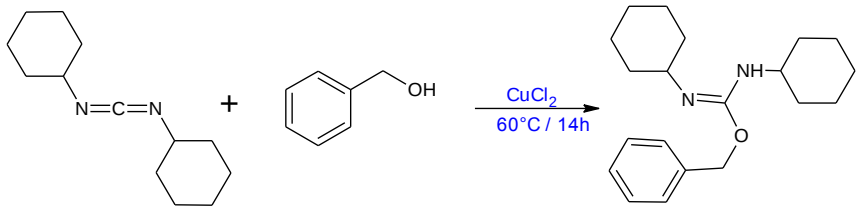
IR (KBr):

$\nu(cm^{-1})$ = 3332 (m) [v(OH)], 2923 (s), 2861 (m), 1720 (vs) [v(C=O)], 1627(m), 1457 (m), 1411 (m), 1257 (s), 1180 (s), 1064 (s).

4.2 Síntesis de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67a-c

Para esta etapa de la síntesis, se empleó el *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **64** como agente esterificante, para producir los benciléster derivados de los α-hidroxiácidos anteriormente sintetizados; a continuación se describe la metodología seguida para obtener dicho agente.

4.2.1 Síntesis del *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato 66



55 **65** **66**

Esquema 20. Síntesis del *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66** a partir del *N,N*-diciclohexilcarbodiimida **55**.

En un balón de Schlenk se pesó 4.88 g (23.65 mmol) de diciclohexilcarbodiimida (DCC) **55**, manteniendo un flujo constante de nitrógeno en el sistema; posteriormente se agregaron 5.25 g (48.55 mmol) de alcohol bencílico **65**. La mezcla se agitó hasta disolver por completo el DCC en el alcohol. Se añadió aproximadamente 0.2 g (5% mol) de $CuCl_2$ como catalizador de la reacción. Se dejó en agitación constante y a 60 °C durante catorce horas en atmósfera inerte;

el seguimiento de la reacción se realizó por espectroscopía infrarroja; cuando desaparece por completo la banda característica en 2100 cm^{-1} $\nu_{(N=C=N)}$ proveniente del DCC y se observa la aparición de la banda en 3440 cm^{-1} $\nu_{(N-H)}$ del *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66**, se da por terminada la reacción (el DCC se ha consumido).

Al cabo de éste tiempo se obtuvo un aceite de color verde claro (producto del catalizador disuelto en la mezcla) que se purificó por separación en columna cromatográfica de sílice, dando como resultado un aceite color amarillo claro. R_f =0.6 (hexano : acetato de etilo 10:1).

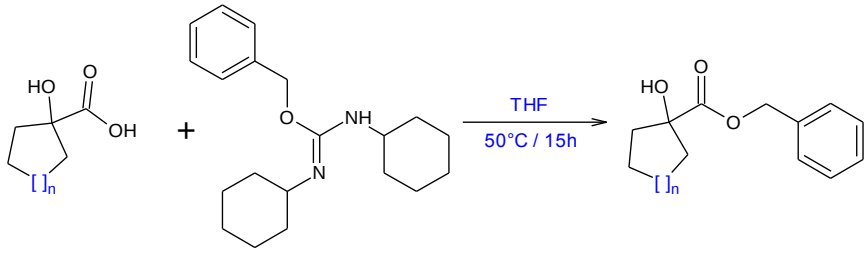
IR (KBr):

$\nu(cm^{-1})$ = 3440 (m) [v(NH)], 2931 (s), 2854 (s), 1666 (vs), 1450 (s), 1388 (s), 1311 (vs), 1249 (s), 1110 (s), 1049 (s), 894 (m), 833 (w), 740 (s), 632 (m).

4.2.2 Síntesis de los α-hidroxibencilésteres 67a-c

En un balón de Schlenk de 100 mL se agregaron 10mmol del α-hidroxiácido **64** (el ácido previamente se sometió a presión reducida para eliminar el agua presente). Posteriormente se disolvió en 50 mL de THF seco, con agitación magnética durante unos quince minutos y en atmósfera de nitrógeno.

Después de disolver por completo el α-hidroxiácido en THF, se procedió a adicionar en el reactor 3.14 g (10 mmol) de *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66**; para evitar la entrada de humedad se mantuvo un flujo constante de nitrógeno a través del sistema durante la adición del agente esterificante; la reacción se llevó a cabo a una temperatura de 50 °C durante un periodo de quince horas y agitación permanente.



64a-c **66**

	% Rend.
67a (n=1)	95
67b (n=2)	85
67c (n=3)	97

Esquema 21. Metodología general de la síntesis de los bencil α-hidroxiésteres **67a-c**.

Al finalizar la reacción, la mezcla resultante se filtró al vacío en un embudo de capa filtrante 4-5.5 µm, separando así la urea, sólido blanco formado durante la reacción; se lavó con THF (3x10mL). El filtrado se rotoevaporó, obteniéndose un aceite de color marrón, que se purificó por columna cromatográfica en SiO_2.

Después de la purificación cromatográfica se obtuvo un aceite de color amarillo claro (de olor dulce y penetrante). Se describe a continuación los datos para los compuestos **67a-c**; los datos de RMN y EM aparecen en las tablas en la discusión de resultados

4.2.2.1 *O*-bencil-1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a

Se tomaron 1.20 g (9.23 mmol) de ácido 1-hidroxiciclopentanocarboxílico **64a**, 3.01 g (9.57 mmol) de *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66,** obteniéndose 2.1 g (9.22 mmol, 95%) de bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a** como líquido claro. R_f = 0.5 (hexano : acetato de etilo 5:1); F.M.= $C_{13}H_{16}O_3$; P.M.=220.26 g/mol.

IR (KBr):

$\nu(cm^{-1})$ = 3486 (s) [v(OH)], 3070 (m), 3039 (m), 2962 (s), 2869 (s), 1727 (vs) [v(C=O)], 1604 (w), 1542 (w), 1496 (m), 1450 (s), 1373 (s), 1265 (vs) [v(-O-C(O)-C)].

4.2.2.2 *O*-bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b

Se tomaron 2.71 g (18.81 mmol) de ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico **64b**, 6.0 g (19.08 mmol) de *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66**, obteniéndose 3.74 g (16.00 mmol, 85%) bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67b**. R_f = 0.6 (hexano : acetato de etilo 10:1); F.M.= $C_{14}H_{18}O_3$; P.M.=234.29 g/mol; P.f.=54 °C

IR (KBr):

ν(cm^{-1}) = 3502 (s) [v(OH)], 2931 (s), 2854 (m), 1712 (vs) [v(C=O)], 1450 (m) [v(COOH)], 1388 (m), 1280 (s), 1218 (s).

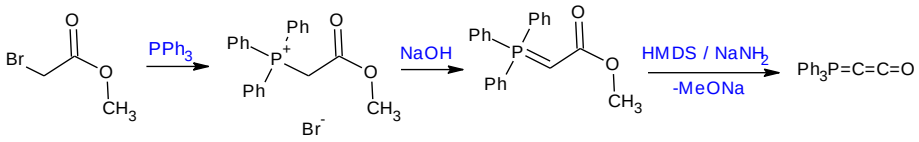
4.2.2.3 *O*-bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67c

Se tomaron 1.4 g (8.84 mmol) de ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico **64c**, 3.0 g (9.57 mmol) de *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66,** obteniéndose 2.12 g (8.57 mmol, 97%) bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67c** como un líquido claro R_f = 0.6 (hexano : acetato de etilo 5:1); F.M.= $C_{15}H_{20}O_3$; P.M.=248.31 g/mol.

IR (KBr):

ν(cm^{-1}) = 3517 (w) [v(OH)], 3070 (w), 3039 (w), 2931 (m), 2854 (m), 1727 (m) [v(C=O)], 1604 (vw), 1542 (vw), 1496 (w), 1450 (m) [v(COOH].

4.3. Síntesis de trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) 24



68 **69** **70** **24**

Esquema 22. Síntesis de trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) **24** a partir de bromoacetato de metilo **68**.

La síntesis del iluro acumulado **24** tuvo origen en el tratamiento de una solución de trifenilfosfina disuelta en tolueno con bromoacetato de metilo **68**, creándose así el

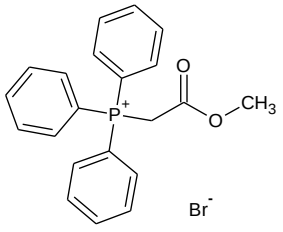
bromuro de carbometoximetilentrifenilfosfonio **69**; la sal **69** fue tratada con una solución de hidróxido de sodio para convertirla en el iluro conjugado carbometoximetilentrifenilfosforano **70**, siendo éste el precursor empleado en la síntesis del trifenilfosforancetenililuro **24**.

4.3.1 Síntesis del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio 69

En un balón de Schlenk se agregaron 20.5 g (78.16 mmol) de trifenilfosfina, y aproximadamente 150 mL de tolueno; la mezcla se mantuvo en agitación hasta que el sólido se disolvió por completo. La temperatura de la solución se redujo por enfriamiento externo hasta unos 5 °C.

En embudo de adición con regulador de presión se vertieron 12 g (79.81 mmol) del bromoacetato de metilo, el cual fue goteado lentamente sobre la solución anteriormente preparada; después que terminó el goteo la mezcla se mantuvo en agitación continua por un periodo de 24 horas. El sólido formado se filtró en un embudo Büchner, realizando lavados con tolueno (3x10mL) y dietil éter (2x10mL).

El sólido blanco obtenido pesó 29.32 g (70.60 mmol, 91% rend.) y presentó gran similitud en su espectro de infrarrojo al compararlo con la literatura. p.f.=164 °C [Lit. 162 °C, Ref.[31]].



69

Figura 12. Bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **69**

IR (KBr):

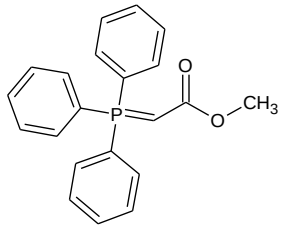
$\nu(cm^{-1})$ = 3008 (w), 2831 (w), 2800 (m), 2730 (w), 1720 (vs) [v(C=O)], 1488 (w), 1319 (m), 1203 (m) [$v(COOCH_3)$], 1164 (m), 1110 (s), 995 – 686 (m).

4.3.2 Síntesis del carbometoximetilentrifenilfosforano 70

En un balón de dos bocas se pesaron 25 g (60.20 mmol) de bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **69**; se adicionaron 300 mL de agua destilada manteniendo una agitación constante hasta que el sólido se disolvió por completo. La solución se enfrió a 2 °C para llevar a cabo la reacción.

Se goteó una solución de NaOH 2M (aproximadamente 50 mL), el goteo se realizó lentamente y con agitación constante a baja temperatura. Poco a poco se formó un sólido blanco en el reactor. Después de gotear la solución básica se dejó reaccionar la mezcla por unas dos horas, verificando que la reacción había terminado al medir el carácter básico de la reacción.

El precipitado blanco se filtró en un embudo büchner; posteriormente el sólido se redisolvió en diclorometano (DCM) produciéndose dos fases, una acuosa y otra orgánica, separándolas en un embudo de decantación. Se lavó la fase orgánica con pequeñas porciones de agua destilada. El diclorometano se retiró en su totalidad por rotoevaporación, dejando al descubierto un sólido de color blanco, el cual se almacenó adecuadamente en atmósfera de nitrógeno y lejos de la luz. Se obtuvieron 18.24g (54.55mmol, 95% rend.) p.f. 161°C [Lit.163°C, Ref.[31]].



70

Figura 13. Carbometoximetilentrifenilfosforano **70**.

IR (KBr):

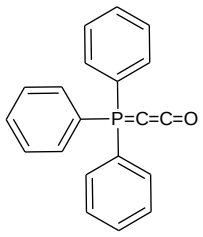
$\nu(cm^{-1})$ = 3054 (vw), 2946 (vw), 2838 (vw), 1619 (w) [v(C=O)], 1434 (w) [$v(COOCH_3)$], 1110 (w), 879 (w), 755 (w), 694 (w).

4.3.3 Síntesis del trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) 24

Se pesaron 2.27 g (58.18 mmol) de $NaNH_2$ en un balón de Schlenk de 250 mL y se mezcló con 100 mL de tolueno anhidro y en atmósfera de argón; la mezcla se agitó hasta que el amiduro de sodio se disolvió. Se adicionaron 6.7 g (41.72 mmol) de hexametildisilazano (HMDS) y la mezcla se mantuvo en agitación por dos días y en calentamiento continuo.

La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregaron 20 g de carbometoximetilentrifenilfosforano **70**. El reactor se calentó a 80 °C por un periodo de dos días, hasta que dejó de producirse amoniaco; el seguimiento de la reacción se realizó por espectroscopia infrarroja observando la aparición de la banda característica del iluro acumulado en 2098 cm^{-1}; luego se filtró la mezcla en caliente en un embudo de Schlenk bajo atmósfera de argón, retirando el metóxido de sodio como producto secundario de la reacción y el óxido de trifenilfosfina posiblemente formado por la descomposición del iluro.

El tolueno resultante se rotoevaporó por completo dejando en el fondo del balón un aceite de color amarillo, que al cabo de 24 horas empezó a cristalizar; a dicho sólido se le adicionó éter etílico y fue filtrado nuevamente obteniéndose un sólido de color gris. F.M.= $C_{20}H_{15}OP$; P.M.= 302.30g/mol; P.F.=169 °C [Lit.172 °C, Ref.[31]].



24

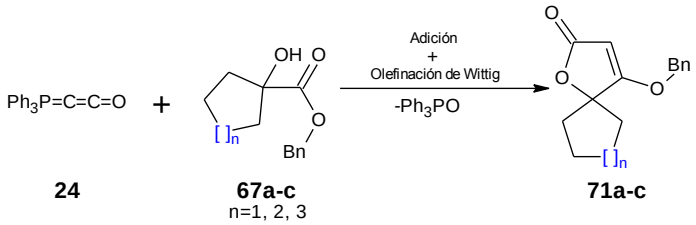
Figura 14. Trifenilfosforancetenililuro **24**.

IR (KBr):

$\nu(cm^{-1})$ = 3054 (m), 2945 (m), 2862 (m), 2098 (vs), 1623 (vs) [ν(C=O)], 1587 (s), 1480 (s), 1436 (vs), 1349 (s), 1309 (s), 1007 (vs), 745 (vs), 718 (vs), 692 (vs).

4.4. Metodología general de la síntesis de las 4-*O*-bencil hidroxifuran-2[5*H*]-onas 71a-c

En un balón de Schlenk se pesaron 3.20 g (10.40 mmol) de trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) **24** bajo una atmósfera de argón; posteriormente se adicionaron 150 mL de tolueno anhidro en el mismo reactor mientras éste permanecía en agitación, procurando disolver al máximo el iluro.



24 **67a-c** n=1, 2, 3 **71a-c**

Esquema 23. Síntesis de 4-*O*-bencilhidroxifuran-2**[***5H***]**onas **71a-c**, derivados espiroanelados del ácido tetrónico, utilizando como precursor los α-hidroxibencilésteres **67a-c** y el iluro acumulado ($Ph_3P=C=C=O$) **24** en una reacción tipo dominó.

Se adicionaron 1,87 g (8.07 mmol) del α-hidroxiéster (previamente secado al vacio por unos 45 min. asegurando así la ausencia de humedad en la muestra). La reacción se llevó a cabo a reflujo y con agitación constante en atmósfera de argón durante 72 horas (después de realizar controles de la reacción por cromatografía de gases cada 24 horas). Al dar por terminada la reacción, el crudo se rotoevaporó retirando el solvente en su totalidad, produciéndose un aceite de color amarillo oscuro y un precipitado en el fondo del reactor. Se filtró en una columna de sílica empleando diclorometano como solvente de elución, separando las impurezas y sólido no disuelto del crudo de la reacción.

Al crudo resultante se le realizó una columna cromatográfica en silica, empleando una mezcla de solventes de elución en proporciones de hexano : acetato de etilo (5:1).

4.4.1 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-ona 71a

Se tomaron 0.9 g (4.1 mmol) del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a**, 1 g (4.56 mmol) del trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) **24,** obteniéndose 0.57 g (2.98 mmol, 62%) de 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-ona **71a**, Propiedades R_f = 0.5 (hexano : acetato de etilo 3:1); F.M.= $C_{15}H_{16}O_3$; P.M.=244.28 g/mol.

4.4.2 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona 71b

Se tomaron 1.9 g (8.07 mmol) del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67b**, 3.20 g (10.20 mmol) de trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) **24,** obteniéndose 0.9 g (3.48 mmol, 44% rend.) de 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b**, R_f = 0.4 (hexano : acetato de etilo 5:1); F.M.= $C_{16}H_{18}O_3$; P.M.= 258.31 g/mol; p.f.= 96 °C [Lit. 94 °C, Ref.[44]].

IR (KBr):

$\nu(cm^{-1})$ = 3125 (m), 2937 (s), 2858 (m), 1747 (vs) y 1622 (m) [v(anillo terónico)], 1446 (m), 1030 (m) [v(C-O)], 814 (m) [v(=C-H)], 738 (m) y 686 (m) [v(C-H aromático monosustituido)].

4.4.3 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona 71c

Se tomaron 0.87 g (3.5 mmol) del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67c**, 2.18 g (7.21 mmol) de trifenilfosforancetenililuro ($Ph_3P=C=C=O$) **24,** obteniéndose 0.7 g (2.57 mmol, 70% rend) de 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c**, R_f = 0.4 (hexano : acetato de etilo 5:2); F.M.= $C_{17}H_{20}O_3$; P.M.= 272.33 g/mol; p.f.= 95 °C.

IR (KBr):

$\nu(cm^{-1})$ = 3472 (w), 3119 (w), 2924 (m), 2862 (w), 1747 (vs) y 1624 (vs) [v(anillo tetrónico)], 1460 (w), 1033 (m) [v(C-O)], 812 (m) [v(=C-H)], 736 (w) y 700 (m) [v(C-H aromático monosustituido)].

Tabla 1. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[*5H*]-onas **71a-c**.

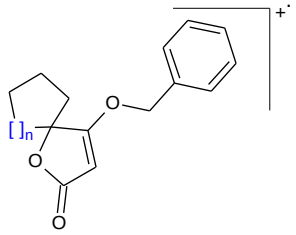
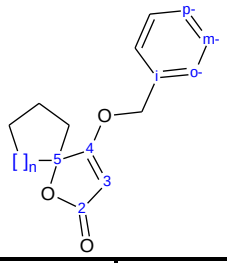
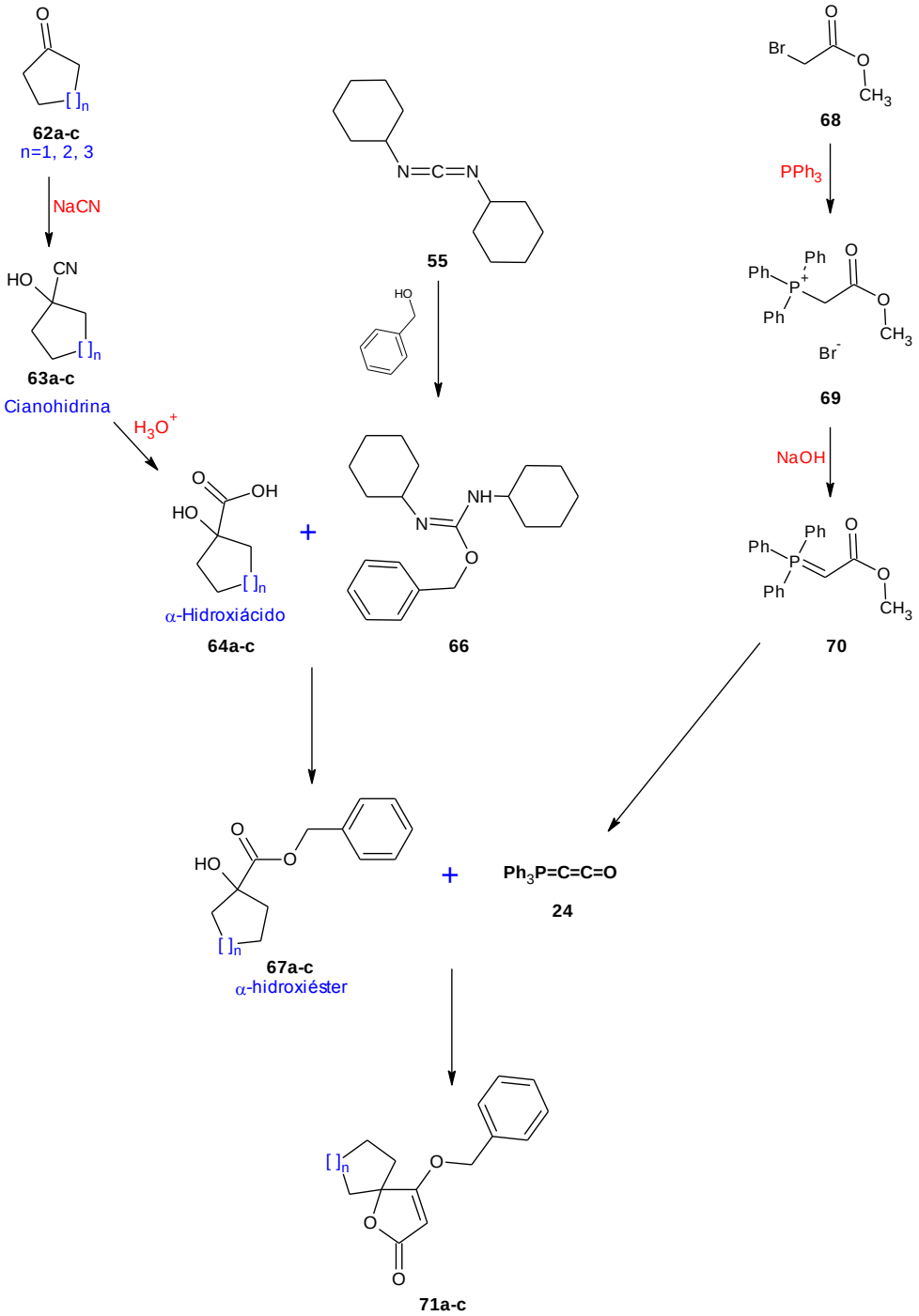
IONES (I, %) 70 eV								
								
Comp.	**M^+**	**ϕ_1**	**ϕ_2**	**ϕ_3**	**ϕ_4**	**ϕ_5**	**ϕ_6**	**ϕ_7**
71a (n=1)	244 (1)	226 (1) M^+- H_2O M^+- 18	200 (1) M^+- CO_2 M^+- 44	153 (2) M^+- C_7H_7 M^+-91	99 (1) M^+- CO-C_8H_5O M^+- 145	91 (100) M^+- $C_8H_9O_3$ M^+- 153	67 (9) M^+-$C_{10}H_8O_3$ M^+-177	56 (8) M^+-$C_{11}H_8O_3$ M^+-188
71b (n=2)	258 (1)	240(1) M^+- H_2O M^+- 18	214(1) M^+- CO_2 M^+- 44	167(1) M^+- C_7H_7 M^+-91	113 (1) M^+- CO-C_8H_5O M^+- 145	91 (100) M^+- $C_9H_{11}O_3$ M^+- 167	69 (11) M^+-$C_{11}H_9O_3$ M^+-189	65 (11) M^+-$C_{11}H_{13}O_3$ M^+-193
71c (n=3)	272 (1)	254 (2) M^+- H_2O M^+- 18	228 (1) M^+- CO_2 M^+- 44	181(2) M^+- C_7H_7 M^+-91	127 (1) M^+- CO-C_8H_5O M^+- 145	91 (100) M^+-$C_{10}H_{13}O_3$ M^+- 181	95 (10) M^+-$C_{10}H_9O_3$ M^+-177	56 (4) M^+-$C_{13}H_{12}O_3$ M^+-216

Tabla 2. Desplazamientos químicos de los protones (δ, ppm) en el espectro de RMN -^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) y sus multiplicidades para las 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[5*H*]-onas **71a-c**.



Comp	**Protones aromáticos**			**Protones alifáticos**		**Protones del cicloalcano**
	orto-	*meta-*	*para-*	3-H	ϕ-CH_2	
71a	7.42 d *J**	7.41 td *J**	7.34 t *J**	5.02 s	5.05 s	1.42 - 1.68 m
71b	7.42 d *J**	7.39 td *J**	7.35 t *J**	5.01 s	5.04 s	1.61 – 1.84 m
71c	7.42 d *J**	7.40 td *J**	7.36 t *J**	4.95 s	5.05 s	1.50 – 2.03 m

* no se pudo observar alguna constante de acoplamiento debido al solapamiento de las señales.



Esquema 24. Síntesis convergente para la obtención de las nuevas 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[5*H*]onas **71a-c**.

Uno de los inconvenientes que suele presentarse en la síntesis orgánica fina, son los residuos que pueden producirse durante la síntesis; durante la realización de este proyecto se buscó una síntesis limpia, con baja producción de residuos, procedimientos favorables para el medio ambiente como reacciones tipo dominó.
En la búsqueda de la disminución del costo total del presente proyecto, se prepararon los precursores **64** (que también pueden ser adquiridos a costos elevados) partiendo de sustancias de fácil adquisición, estables a condiciones normales de trabajo, fácil manipulación y baja toxicidad.

5.1 Síntesis de los ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos 64a-c

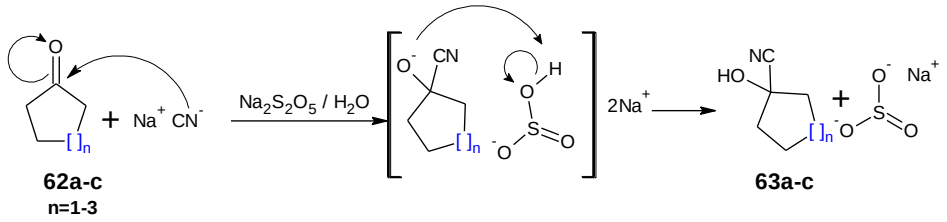
La primera parte de este proyecto contempló la síntesis de los diferentes α-hidroxiácidos **64** a partir de sus respectivas cianohidrinas **63** de forma análoga a la síntesis de aminoácidos de *Strecker*, que produce un grupo carboxílico proveniente de la hidrólisis ácida de un nitrilo. Estos dos métodos presentan alto riesgo al usar sales de cianuro en la reacción; en el caso de la síntesis de *Strecker* el agente nucleofílico ataca la imina previamente formada a la vez que ésta acepta un protón del medio ácido en el cual se encuentra la reacción para formar la amina; el riesgo del proceso es que el medio, además de la protonación de la imina, también puede dar la formación del ácido cianhídrico (HCN), gas altamente tóxico. Existe un procedimiento alternativo que emplea metabisulfito de sodio en la reacción, procedimiento que fue usado durante el presente proyecto, donde los reactivos usados y el medio en el cual se realizó la síntesis no permiten la formación de HCN.
El metabisulfito de sodio sufre una reacción en presencia de agua[35], en donde se crea el dióxido de azufre que posteriormente forma el sulfito ácido, un agente altamente reductor.[36]

$$Na_2S_2O_5 + H_2O + ½\ O_2 \rightarrow Na_2SO_4 + H_2O + SO_2$$

$$SO_2 + H_2O \rightarrow HSO_3^- + H^+$$

Se tomó como punto de partida las cetonas cíclicas ciclopentanona, ciclohexanona y cicloheptanona; como fuente de nitrilo la sal cianuro de sodio (NaCN) en agua destilada. El anión cianuro realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico de la cetona cíclica, formándose así el ion alcóxido, que al ser una base fuerte toma el protón del sulfito ácido formado "*in situ*" durante la reacción a partir de una solución de metabisulfito de sodio.

El anión bisulfito es así el promotor de la formación de la cianohidrina:



Esquema 25. Mecanismo del ataque nucleofílico por parte del anión cianuro a las cetonas cíclicas **62a-c** y posterior formación de 1-hidroxicicloalcanocarbonitrilos **63a-c**.

La importancia del $Na_2S_2O_5$ como "promotor" no permite producir HCN, ya que el bisulfito ácido formado *in situ*, dona el protón exclusivamente al alcóxido proveniente de la adición del ^-CN a la cetona. Así el uso del metabisulfito de sodio en la reacción de cianación es ventajoso, a diferencia de los métodos que suelen utilizar condiciones ácidas durante el empleo de sales de cianuro que pueden formar ácido cianhídrico.[37]

La separación de la cianohidrina sintetizada se llevó a cabo por medio de una extracción líquido-líquido con éter etílico. La cianohidrina fue caracterizada por IR confirmado por comparación directa con el espectro reportado por la literatura, comprobando así la existencia de **63a-c**.

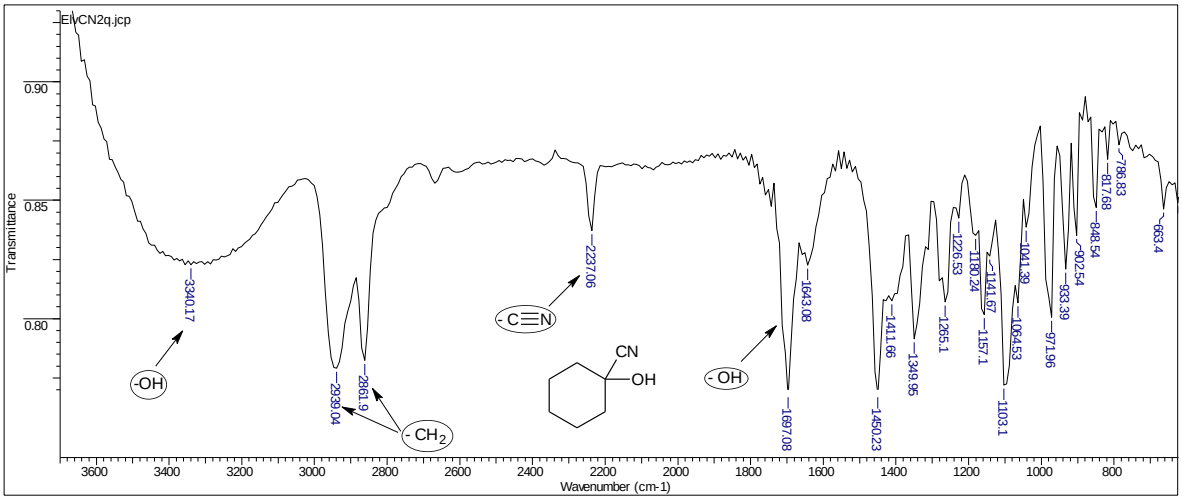
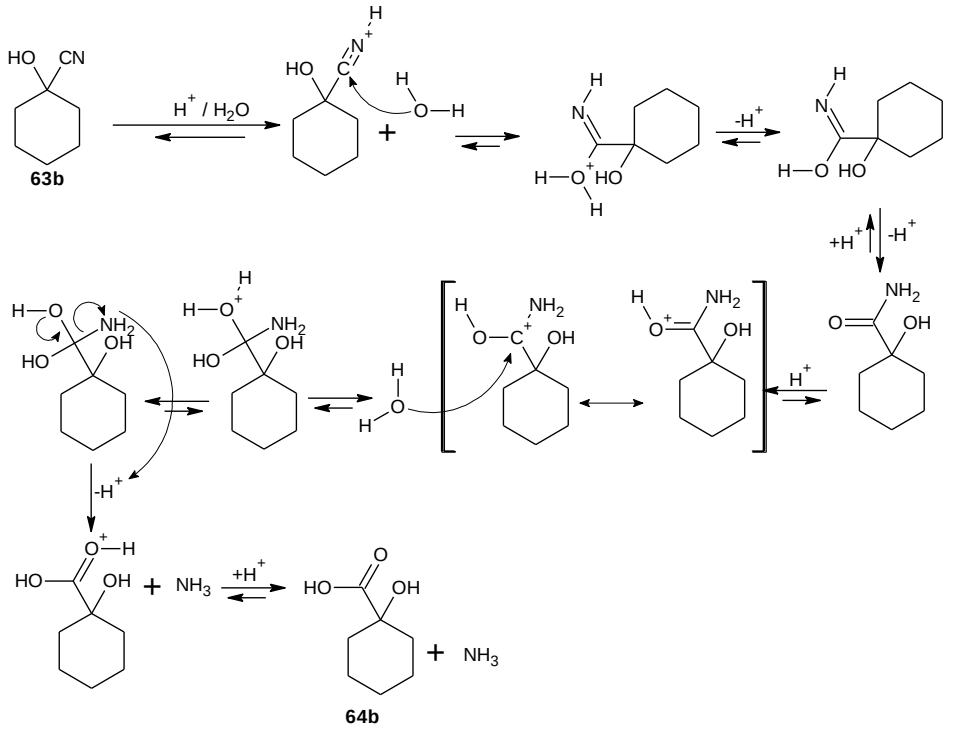


Figura 15. Espectro IR del 1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo **63b**, precursor del ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico **64b.**

Las cianohidrinas **63a-c** fueron hidrolizadas a los ácidos α-hidroxicarboxílicos **64a-c** a 120°C en presencia de ácido clorhídrico y ácido acético glacial. En el Esquema 26 se presenta el mecanismo de la reacción de la hidrólisis de 1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo **63b**.



Esquema 26. Mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida del 1-hidroxiciclohexanocarbonitrilo **63b**.

Los α-hidroxiácidos **64a-c** fueron caracterizados mediante punto de fusión y espectroscopía infrarroja.

En el espectro IR del ácido 1-hidroxiciclocarboxílico **64b** se puede observar la transformación de los grupos funcionales durante la síntesis empleada.

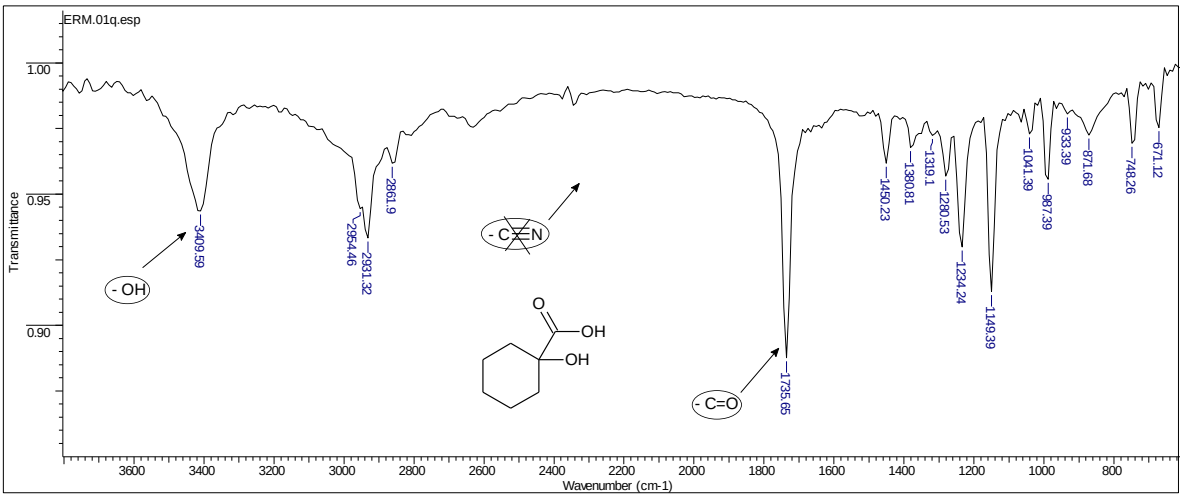


Figura 16. Espectro IR del ácido 1-hidroxiciclohexanocarboxílico **64b**.

En la Figura 16 se observa la banda perteneciente al hidroxilo en 3340 cm^{-1} $v_{(OH)}$, la cual sufre un cambio en su forma (de banda ancha a aguda), al limitarse el grado libertad cuando pasa de una cianohidrina (aceite) a un ácido α-carboxílico (sólido). También se observa en la Figura 16 la desaparición completa de la banda en 2237 cm^{-1} $v_{(CN)}$ correspondiente al nitrilo después de la hidrólisis ácida. Aparece la banda en 1735 cm^{-1} $v_{(C=O)}$ perteneciente al ácido carboxílico, asegurando la transformación anteriormente descrita. El análisis para cada uno de los α-hidroxiácidos (ciclopentanocarboxílico **64a**, ciclohexanocarboxílico **64b** y cicloheptanocarboxílico **64c**) se reúne en la Tabla 3.

Identificados los grupos funcionales de las moléculas, se tomaron los puntos de fusión de los sólidos obtenidos durante la síntesis y sus factores de retención en CCF. Las propiedades detalladas para cada uno de los ácidos carboxílicos sintetizados aparecen la parte experimental y sus espectros de IR en los anexos del presente trabajo.

Tabla 3. Bandas principales de IR en los compuestos **63a-c, 64a-c** y puntos de fusión de los α-hidroxiácidos **64a-c**.

Bandas de absorción (cm^{-1}) de los α-hidroxicicloalcanocarbonitrilos **63a-c.**				Bandas de absorción (cm^{-1}) de los ácidos α-hidroxicicloalcanonocarboxílicos **64a-c.**					
Comp.	-OH	-CN	-C-O-	Comp.	-OH	-C=O	-COOH	Punto de fusión (°C)	p.f. (°C) Ref. Lit.
63a (n=1)	3372	2230	1695	**64a** (n=1)	3425	1727	1420, 1272	104	104.0-104.5[32]
63b (n=2)	3340	2237	1697	**64b** (n=2)	3409	1735	1450, 1280	108	108[33]
63c (n=3)	3326	2231	1680	**64c** (n=3)	3332	1720	1457, 1257	77	78[32]

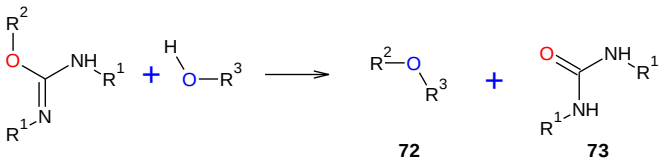
5.2 Síntesis de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67 empleando la *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilisourea 66

La síntesis de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos **67** tuvo lugar al hacer reaccionar cada uno de los α-hidroxiácidos **64a-c** con el agente esterificante *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66**. Este compuesto derivado de las ureas,

se conoce como una isourea. El compuesto **66** se sintetizó para las reacciones de esterificación de los ácidos **64a-c**.

5.2.1 Síntesis del *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato 66

Las isoureas reaccionan fácilmente con alcoholes o fenoles, dando lugar a los éteres **72** y como producto secundario a las ureas **73**.[34]

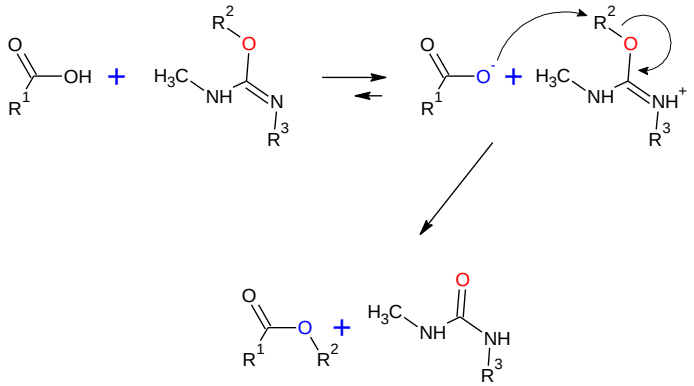


R^1, R^2, R^3= Alq, Ar.

Esquema 27. Formación de éteres a partir de isoureas *O*-alquil(aril) sustituidas.

Existen diferentes métodos para la esterificación, que usualmente emplean condiciones fuertes, como la esterificación de Fisher, la cual se da a altas temperaturas y emplea catalizadores como ácido sulfúrico o ácidos de Lewis como el triflato de escandio(III) que genera residuos tóxicos difíciles de tratar.

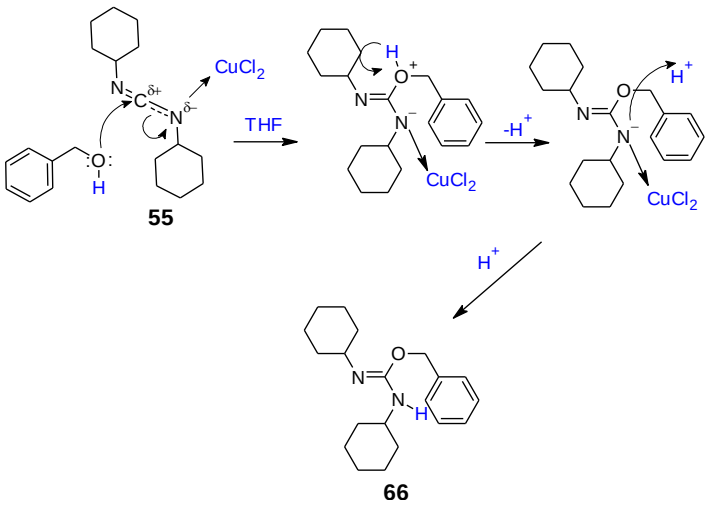
La síntesis de ésteres también se realiza a partir de isoureas *O*-sustituidas, al reaccionar con un ácido carboxílico.[38]



Esquema 28. Formación de ésteres a partir de las isoureas *O*-alquil(aril) sustituidas.

Con el propósito de sintetizar un agente esterificante de fácil acceso se hizo reaccionar la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida **55** con alcohol bencílico en presencia de cloruro de cobre (II), dando como resultado el *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66**.

Las reacciones de esterificación que emplean este derivado tipo isourea, permiten la bencilación selectiva de ácido carboxílico del α-hidroxiéster y así no se generan productos secundarios debido a autocondensación del α-hidroxilo.



Esquema 29. Formación del bencil *N,N*-diciclohexacarbamimidoato **66** a partir del *N,N*-diciclohexilcarbodiimida **55** y alcohol bencílico**.**

La reactividad de la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida **55** se fundamenta en la deficiencia electrónica del carbono de la imida, el cual puede ser atacado fácilmente por un grupo electrodonador, como el grupo hidroxilo del alcohol bencílico. Para aumentar la velocidad de la reacción se emplea cloruro de cobre (II), el cual disipa la densidad electrónica del sistema, aumentando así la deficiencia electrónica del carbono de la imida, propiciando el ataque nucleofílico por parte del alcohol (Esquema 29).

El bencil *N,N*-diciclohexcarbamimidoato **66** se obtuvo como un producto incoloro de textura aceitosa. Fue evaluado por comparación con el espectro IR reportado en la literatura, comprobándose así su síntesis.

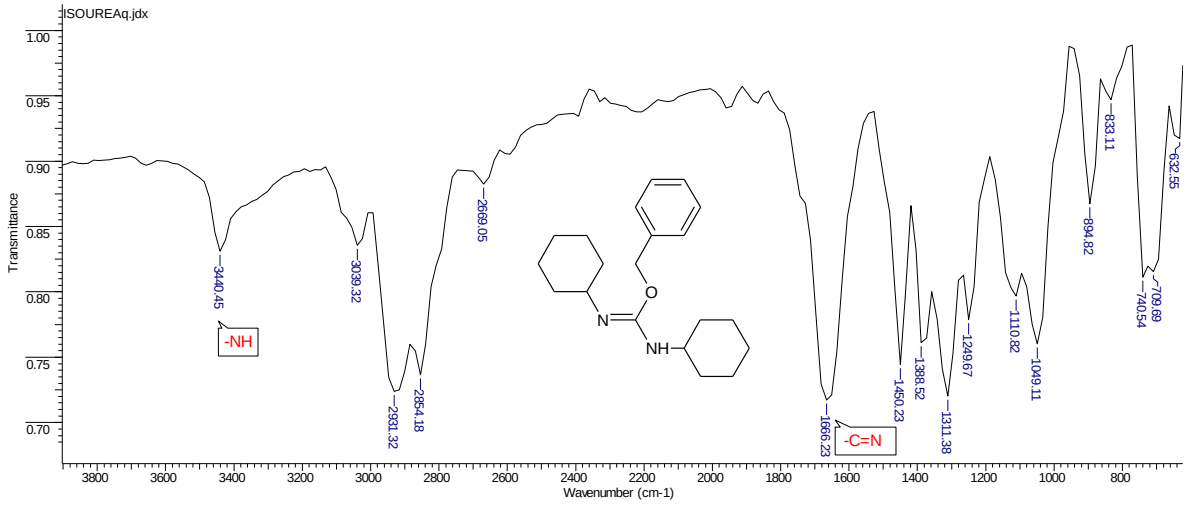


Figura 17. Espectro IR del bencil *N,N*-carbamimidoato **66.**

Aunque el compuestos **66** se descompone en presencia de humedad, es fácil de manipular y purificar. El producto puro se empleó en la preparación de los bencilésteres de los ácidos **64a-c**.

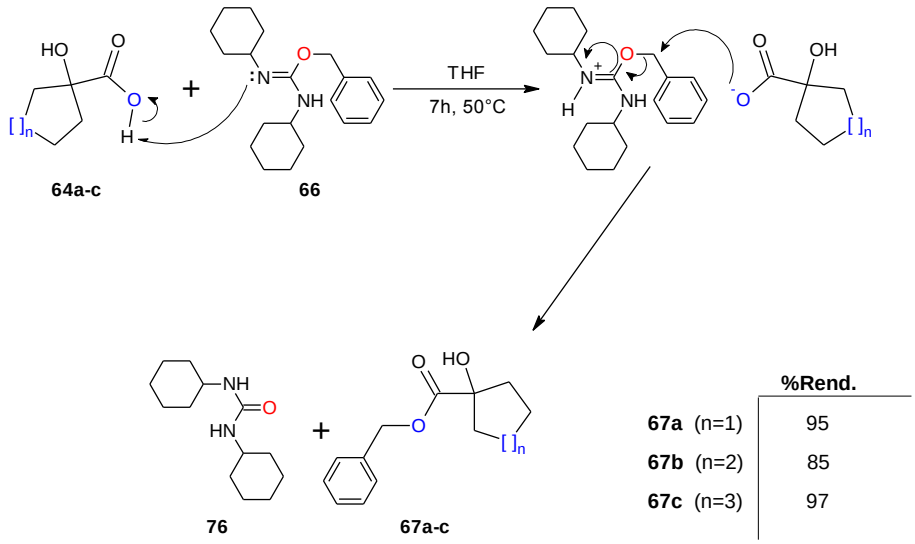
5.2.2 Síntesis de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos 67a-c

Aprovechando las propiedades del bencil *N,N*-diciclohexilcarbamimidoato **66** como agente esterificante, se logró llevar a cabo la síntesis de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos **67** de forma rápida con altos rendimientos.

Para la preparación de los α-hidroxiésteres se colocó en contacto el agente esterificante **66** con los respectivos α-hidroxiácidos **64a-c** en atmósfera inerte; donde la isourea **66** ataca al protón más ácido del α-hidroxiácido, propiciando la formación del ión carboxilato (Esquema 31).

Como la urea es térmicamente la más estable de los isómeros, proporciona la fuerza impulsora para la conversión de isourea **66** a la úrea **76** a través de la pérdida del sustituyente posicionado en el oxígeno, que a su vez se acopla al α-hidroxiácido.[16] La isourea protonada se rearregla promoviendo la salida del bencilo

al ser éste atacado por el carboxilato, formándose la 1,3-diciclohexilurea **76** y el α-hidroxiéster **67** del α-hidroxiácido **64**.



Esquema 30. Mecanismo de formación de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos **67a-c**.

La metodología empleada no requiere de condiciones drásticas de reacción como temperaturas elevadas o catalizadores nocivos y no genera residuos peligrosos.

En la preparación del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a** se obtuvo un aceite de color amarillo claro y de olor débil. Dicho aceite se purificó por cromatografía de columna y se caracterizó por IR. Las bandas características del α-hidroxiéster son las de 3486 cm^{-1} proveniente del estiramiento del enlace (-O-H), la banda de 1727 cm^{-1} debido al estiramiento del (-C=O) adyacente a un enlace (-C-O-) y a un enlace (-C-C-) y la banda presente en 1265 cm^{-1} debida a la vibración por los dos enlaces -O-C(O)-C. El α-hidroxiéster **67a** se preparó con rendimientos del 95%; no se encontraron reportes en la literatura sobre éste producto. Su estructura se corroboró por RMN (^{1}H, ^{13}C) y EM.

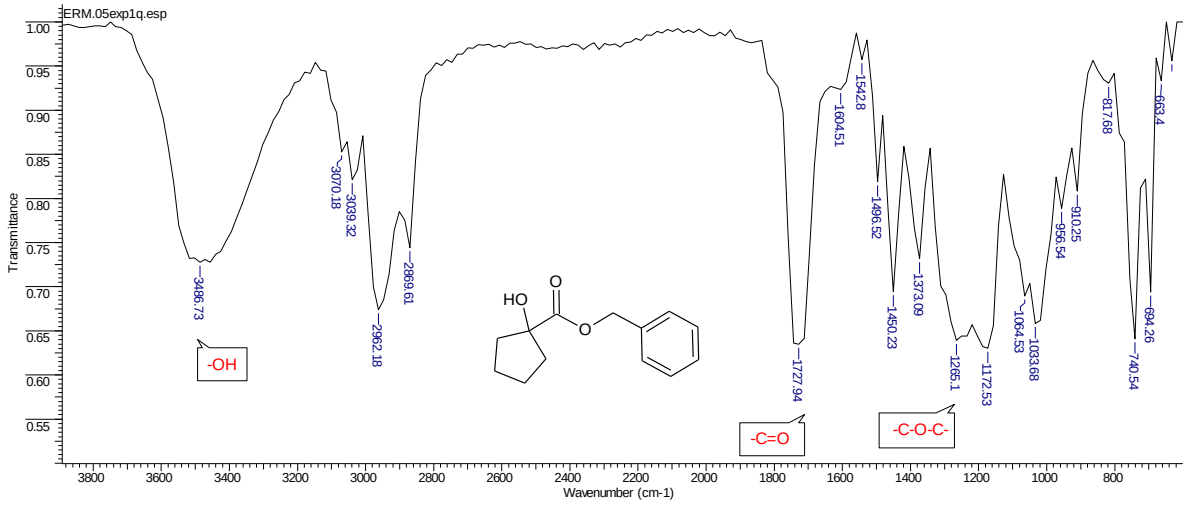


Figura 18. Espectro IR del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a**.

El bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67b** y el bencil 1-hidroxicicloheptanocarboxilato **67c** se prepararon siguiendo la misma metodología con rendimientos similares.

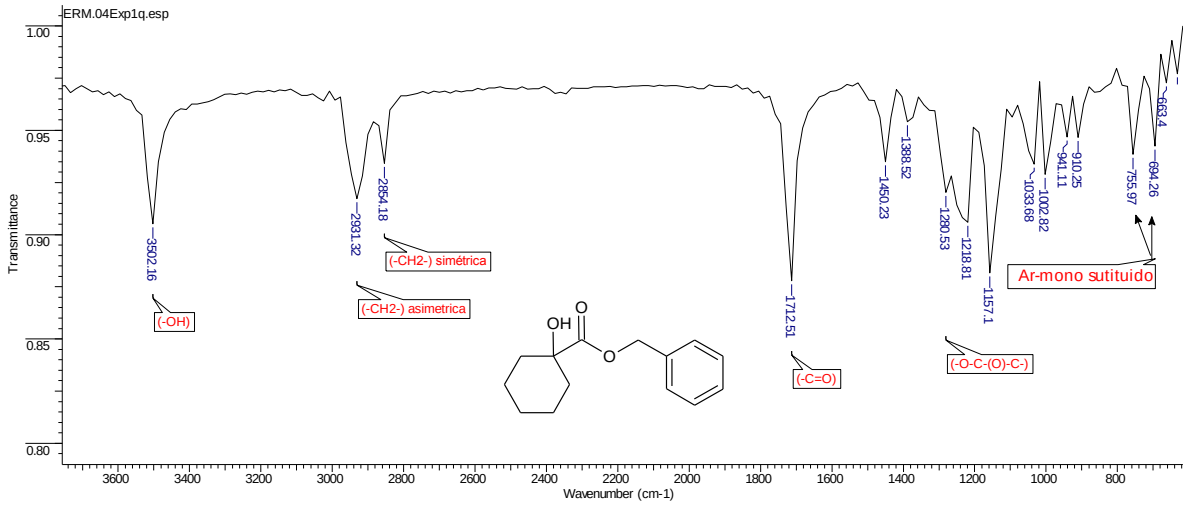


Figura 19. Espectro IR del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67b**.

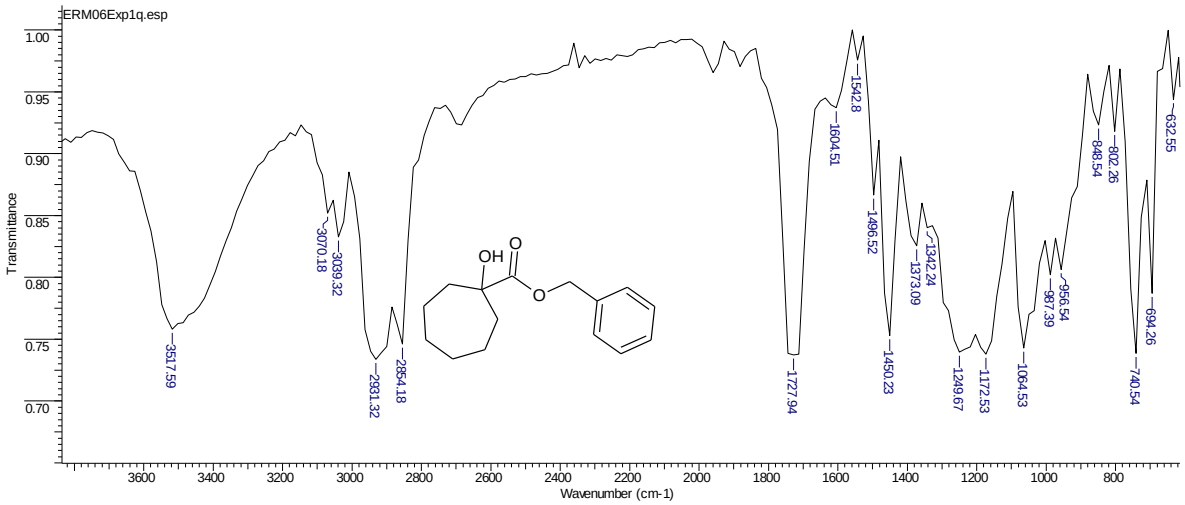


Figura 20. Espectro IR del bencil 1-hidroxicicloheptanocarboxilato **67c**.

Tabla 4. Bandas principales de absorción IR (cm^{-1}) de los bencil 1-hidroxicicloalcanonocarboxilatos **67a-c**.

Comp.	-OH	-C=O	-COOH	Ar-monosustituido	Punto de fusión (°C)	% Rend.	p.f. (°C) Ref. Lit.
67a (n=1)	3486	1727	1450, 1265	740, 694	Liq.	95	N.E.*
67b (n=2)	3502	1712	1450, 1280	755, 694	54	85	p.e. 130[35]**
67c (n=3)	3517	1727	145, 1249	740, 694	Líq.	97	N.E.*

*No se encontró referencia bibliográfica (busqueda SciFinder Julio 2011); ** destilado a 5 Torr.

La pureza de los α-bencilésteres **67a-c** fue corroborada por CG y sus estructuras caracterizadas por EM (IE, 70eV) y RMN (^{1}H, ^{13}C).

En la Tabla 5 se muestran los iones característicos e intensidades relativas para cada espectro de masas de los α-hidroxiésteres sintetizados, datos fundamentales en la caracterización estructural.

En la Figura 21 se muestra el espectro de masas del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a** a 70 eV, en donde se observan las señales de diferente (*m/z*) pertenecientes a la fragmentación molecular del compuesto.

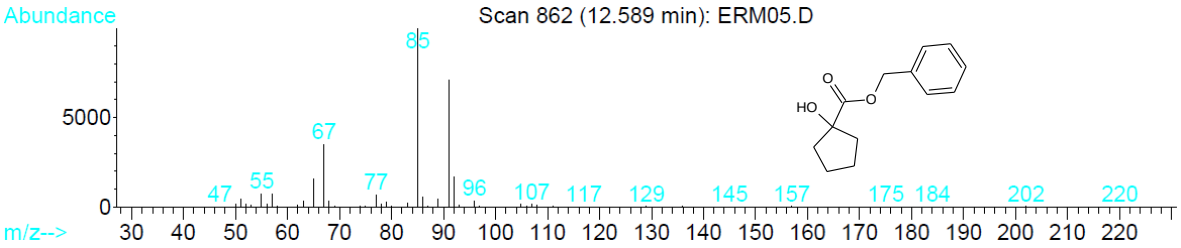
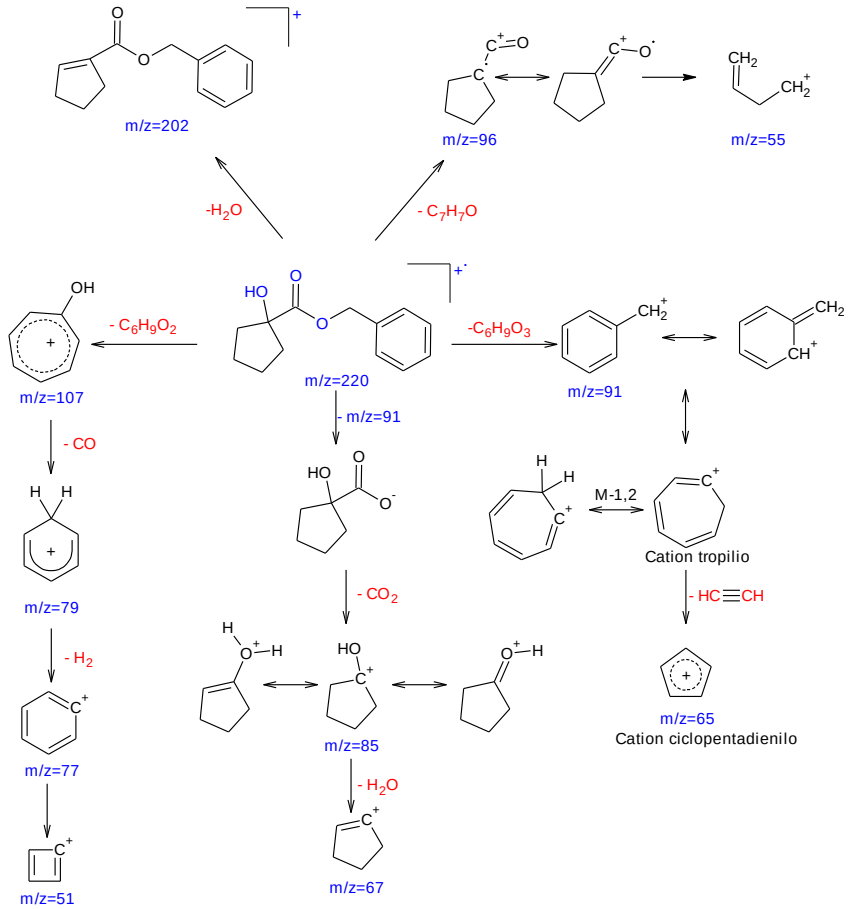


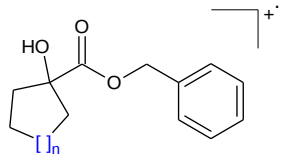
Figura 21. Espectro de masas del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a** (IE,70 eV).

En la Figura 21 se presenta en muy baja intensidad el ion molecular *m/z* = 220 (M^+), que corrobora la existencia del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a**. También aparecen el ion *m/z* = 202 (M^+- H_2O) y el ion *m/z* = 91 debido al ion bencilo (que se transforma en el catión tropilio). En el Esquema 31 se resume el patrón de fragmentación propuesto para el caso de **67a**.



Esquema 31. Patrón de fragmentación propuesto para el bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a**.

Tabla 5. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los *O*-bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos **67a-c**.

IONES (I, %) 70 eV								
								
Comp.	**M^+**	**ϕ_1**	**ϕ_2**	**ϕ_3**	**ϕ_4**	**ϕ_5**	**ϕ_6**	**ϕ_7**
67a (n=1)	220 (1)	202(2) M^+- H_2O M^+- 18	107(3) M^+-$C_6H_9O_2$ M^+-113	91 (71) M^+- $C_6H_9O_3$ M^+- 129	85 (100) M^+-$C_8H_7O_2$ M^+-135	77(10) M^+-$C_7H_{11}O_3$ M^+-143	67 (35) ϕ_4-H_2O ϕ_4-18	65 (15) ϕ_6-H_2 ϕ_6-2
67b (n=2)	234 (1)	216(2) M^+- H_2O M^+- 18	125(1) ϕ_1- C_7H_7 ϕ_1-91	110(3) M^+-$C_7H_8O_2$ M^+-124	99 (100) M^+- $C_8H_7O_2$ M^+- 135	91 (36) M^+- $C_7H_{11}O_3$ M^+- 143	81 (47) ϕ_1- $C_8H_7O_2$ M^+- 135	55 (10) ϕ_6- C_2H_2 ϕ_4-26
67c (n=3)	No se obs.	157(1) M^+-C_7H_6 M^+-91	124(1) M^+-$C_7H_8O_2$ M^+-124	113(100) ϕ_1-CO_2 ϕ_1-44	95(43) M^+-H_2O- $C_7H_6O_2$ M^+-152	91 (44) M^+- $C_7H_{11}O_3$ M^+- 143	67(10) ϕ_2- C_4H_7 ϕ_2- 55	55 (10) ϕ_2-C_4H_3O ϕ_2-67

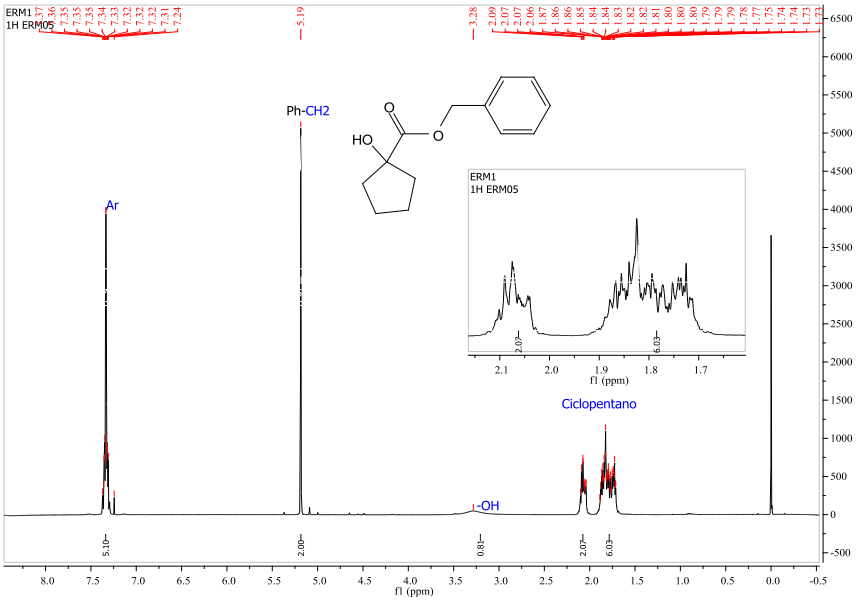


Figura 22. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclopentacarboxilato **67a**.

En la Figura 22 se muestra el espectro de RMN-^{1}H del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a**; se aprecia una señal tipo singulete en 5.19 ppm que integra para dos unidades, perteneciente a los dos protones (-CH_2) del bencilo; se observa además la señal como singlete ancho en 3.28 ppm perteneciente al protón del hidroxilo; las señales situadas en 7.24-7.37ppm pertenecen a los protones aromáticos (se encuentran solapadas) e integran para cinco unidades acorde a los cinco protones del anillo. Las señales de los protones del cicloalcano se encuentran como un multiplete en el rango de señales 1.73-2.09 ppm que integra para un total de ocho unidades.

El espectro de RMN-^{13}C-APT (Figura 23) muestra las señales correspondientes de cada carbono: tres señales de carbonos cuaternarios, tres de carbonos secundarios y tres señales de carbonos terciarios. Las señales en 34.92 ppm y 39.65 ppm pertenecen a los carbonos (1,3) y (2,5) del cicloalcano. La señal en 67.26 ppm pertenece al carbono del bencilo (Ph-CH_2), Las señales de los carbonos cuaternarios (1-C), *ipso*- (aromático) y (C=O) aparecen en 81.91 ppm, 135.55 ppm y 177.27ppm.

Para los átomos de carbono del anillo aromático, la señal de las posiciones *orto*- (*o*-) aparece en 128.06 ppm, *meta*- (*m*-) en 128.43 ppm y las de la posición *para*- (*p*-) en 135.55 ppm.

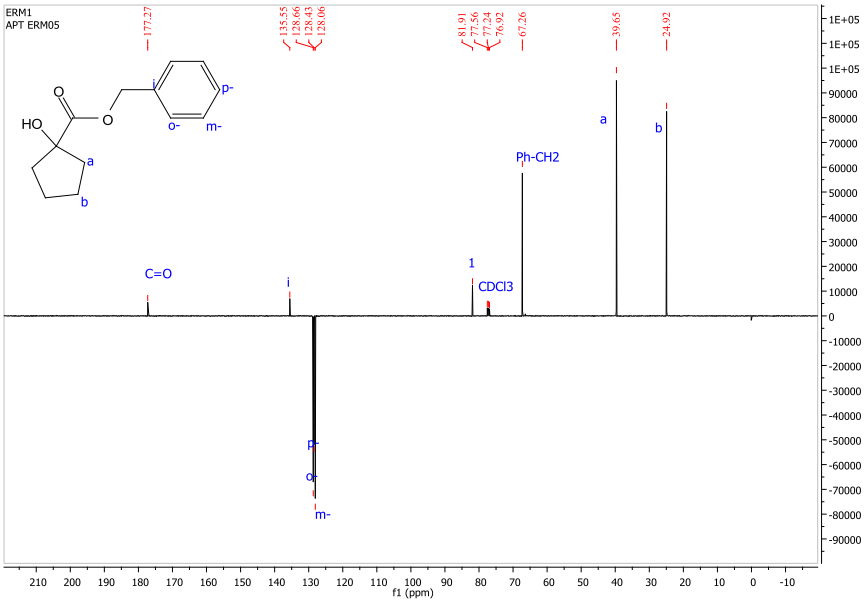
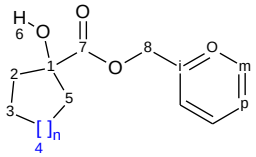


Figura 23. Espectro de RMN-^{13}C-APT (100MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a**.

Tabla 6. Desplazamientos químicos de los protones (δ, ppm) y sus multiplicidades (400MHz, $CDCl_3$) de los bencil 1-hidroxicicloalcanocarboxilatos **67a-c**.



Comp	Protones Aromáticos			Protones alifáticos		Protones del cicloalcano
	orto-	*meta-*	*para-*	-OH	Ph-CH_2	
67a (n=1)	7.36 d *J**	7.34 td *J**	7.32 t *J**	3.29 S	5.19 S	1.70 – 2.15 m
67b (n=2)	7.36 d *J**	7.34 td *J**	7.32 t *J**	2.91 S	5.19 S	1.21 – 1.87 m
67c (n=3)	7.36 d *J**	7.34 td *J**	7.32 t *J**	3.35 s	5.18 s	1.45 – 2.04 m

*J** no se puede observar por el solapamiento de señales. (ver Figura 22, 24 y 25).

El bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67b** y el bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67c** fueron analizados de la misma forma, mostrando la misma tendencia en las señales de RMN (^{1}H y ^{13}C) (sus espectros se encuentran en los anexos del presente trabajo); para confirmar plenamente la caracterización estructural de dichos compuestos se obtuvieron los espectros de correlación homonuclear COSY ^{1}H-^{1}H (Figura 25) y de correlación heteronuclear HSQC ^{1}H-^{13}C del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67b**.

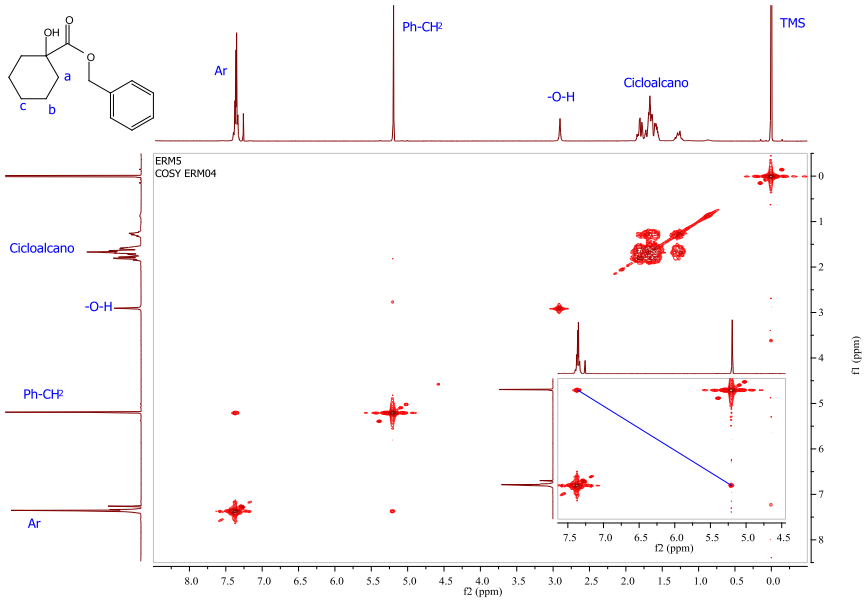


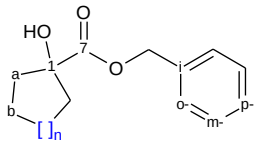
Figura 24. Espectro de correlación homonuclear COSY ^{1}H-^{1}H del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67b**.

La Figura 24, muestra el acoplamiento espacial existente entre los protones bencílicos y los de la posición *orto*- del anillo aromático del compuesto **67b** (ampliación Figura 24).

En la Figura 25 se evidencia el acoplamiento heteronuclear entre los protones y carbonos del compuesto **67b**, mostrando la correspondencia en los datos anteriormente analizados en los espectros de RMN ^{1}H y ^{13}C-APT.

La Tabla 7 resume los desplazamientos en ppm para los α-hidroxiésteres **67a-c** en los espectros de ^{13}C-APT. Nótese que los espectros de cada uno de los α-hidroxiésteres varían ligeramente ya que solo se incrementa una señal de metileno al aumentar el tamaño del cicloalcano (ver los anexos).

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ, ppm) en los carbonos de los espectros de RMN-^{13}C-APT de los α-hidroxiésteres **67a-c**.

Desplazamientos químicos de carbonos (δ, ppm)										
										
Comp	**Carbonos Aromáticos**				**carbonos alifáticos**		**Carbono del cicloalcano**			
	orto-	*meta-*	*para-*	*ipso-*	Φ-CH_2-	-C=O	1-C	a-C	b-C	c-C
67a (n=1)	128.06	128.66	128.43	135.55	67.25	177.27	81.91	24.92	39.65	-------
67b (n=2)	128.03	128.66	128.43	135.52	67.25	177.21	73.67	21.13	34.67	25.18
67c (n=3)	127.98	128.65	128.39	135.60	67.23	178.06	76.96	22.62	38.87	29.60

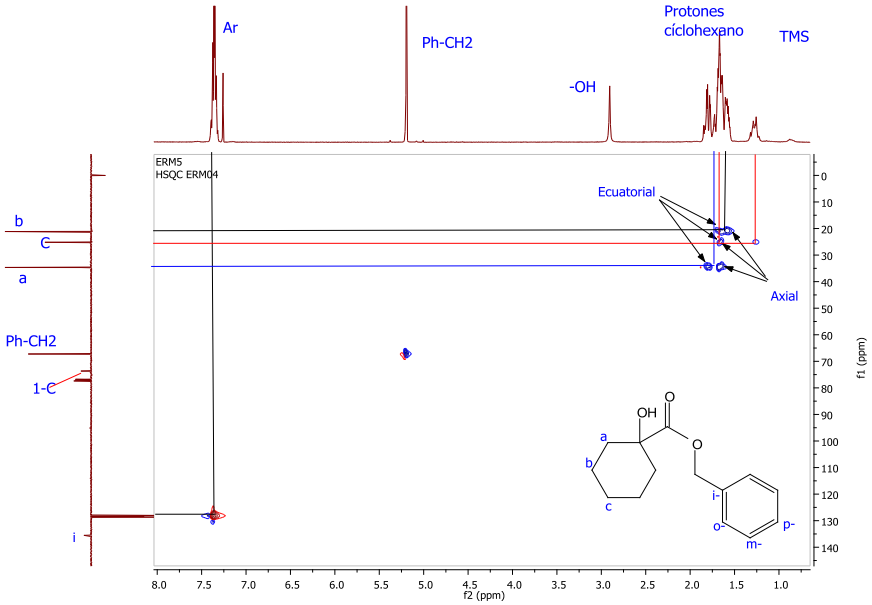


Figura 25. Espectro de correlación heteronuclear HSQC-^{1}H-^{13}C-(APT) del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato **67b.**

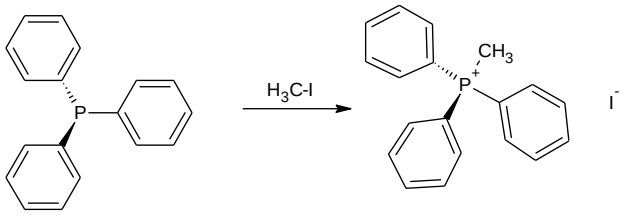
Una vez preparados los α-hidroxiésteres **67a-c** a partir de los α-hidroxiácidos empleando el agente esterificante *O*-bencil-*N,N*-carbamimidoato **66**, se prosiguió con la síntesis del iluro acumulado **24**.

5.3. Preparación del trifenilfosforancetenililuro $Ph_3P=C=C=O$ 24 por medio de reacciones "one-pot"

La trifenilfosfina es un sólido blanco, insoluble en agua y soluble en muchos disolventes orgánicos apolares como benceno, diclorometano, cloroformo, etc. El fósforo de la fosfina es fácilmente oxidable y produce, ya en disolución o al aire libre, el óxido de trifenilfosfina. La trifenilfosfina con los halógenos cloro y bromo da los dihalogenuros correspondientes que se utilizan como medios suaves de oxidación o en el intercambio de halogenuros.

$$PPh_3 + X_2 \longrightarrow X_2PPh_3$$

La reacción de la trifenilfosfina con halogenuros de alquilo como el ioduro de metilo produce sales de fosfonio.

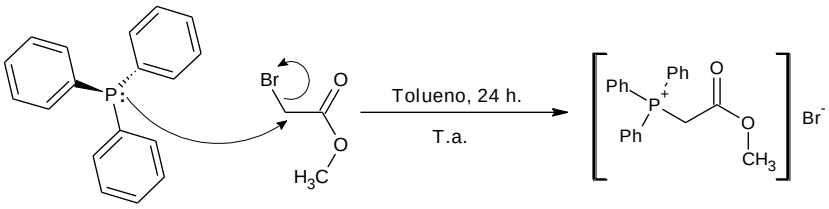


77 **78**

Esquema 32. Reacción de la trifenilfosfina **77** con ioduro de metilo.

Si estas sales presentan un hidrógeno en posición alfa al fósforo, este puede ser arancado con una base fuerte para dar un iluro, que se utiliza como producto de partida en reacciones de Wittig.

La trifenilfosfina **77** se disolvió en tolueno a temperatura ambiente; posteriormente el bromoacetato de metilo fue vertido en un embudo de adición con regulador de presión (recomendado para evitar la salida del éster altamente volátil y lacrimógeno). El éster se goteó de forma lenta, asegurando la formación del producto (sólido blanco).



77 **68** **69**
91% Rend.

Esquema 33. Reacción entre el bromuro de metilo **68** y trifenilfosfina, dando como resultado la formación del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **69**.

El par de electrones del átomo de fósforo de la trifenilfosfina **77** ataca al carbono electrodeficiente del bromoacetato de metilo **68**, propiciando la salida del átomo de bromo y formando la sal **69** como un sólido de color blanco, de punto de fusión

164 °C [Lit. 162 °C, Ref.[31]]; al comparar las bandas de absorción IR con las reportadas en la literatura se observó su perfecta coincidencia. El bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **69** es muy estable y no se oxida fácilmente con el aire.

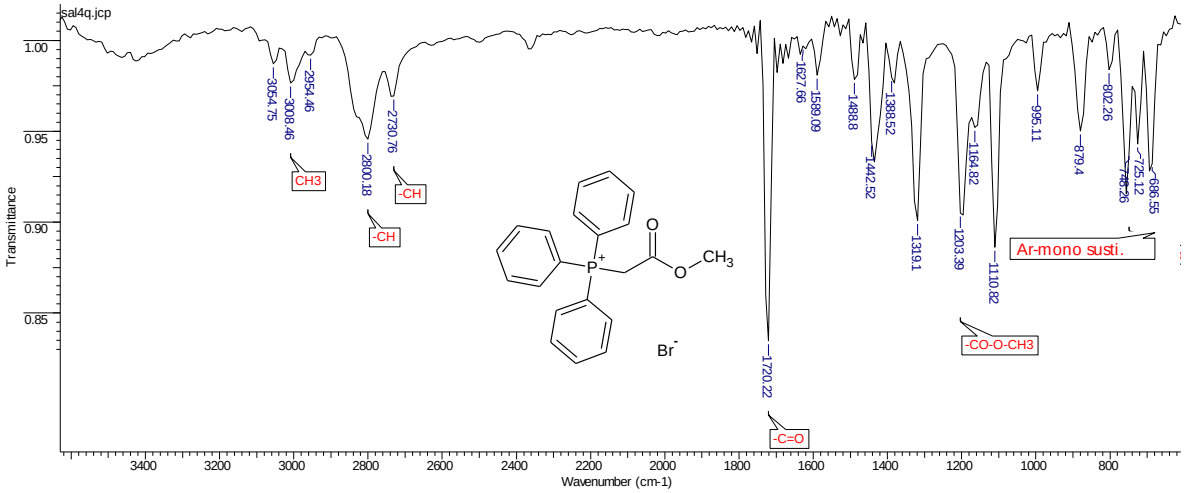


Figura 26. Espectro IR del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **69**.

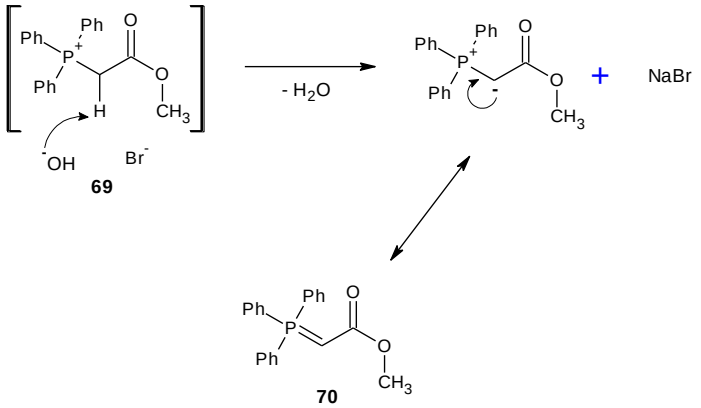
Tabla 8. Bandas principales de IR del bromuro de carbometoxitrifenilfosfonio **69**.

Bandas de absorción (cm^{-1})							
Comp.	**$-CH_3$, -CH**	**-C=O**	**$-CO-OCH_3$**	**Ar-monosustituido**	**Punto de fusión (°C)**	**% Rend.**	**p.f (°C) Ref. Lit.**
69	3008, 2800	1720	1442, 1203	748, 686	164	91	162[31]

El iluro conjugado carbometoximetilentrifenilfosforano **70** se sintetizó a partir del bromuro de carbometoximetiltrifenilfosfonio **69**.

Después de disolver la sal **69** en agua destilada se goteó una solución de NaOH 2N, dando como resultado un precipitado blanco. La base retira uno de los protones ácidos del carbono alfa de **69**, produciéndose el carbometoximetilentrifenilfosforano **70** (Esquema 34).

La reacción se llevó a cabo a 2 °C debido a que la desprotonación de la molécula es un proceso exotérmico.



Esquema 34. Síntesis del carbometoximetilentrifenilfosforano **70**.

Después de recristalizar el producto formado, se corroboró la síntesis por IR al comparar las bandas principales que aseguran la existencia del compuesto **70**.

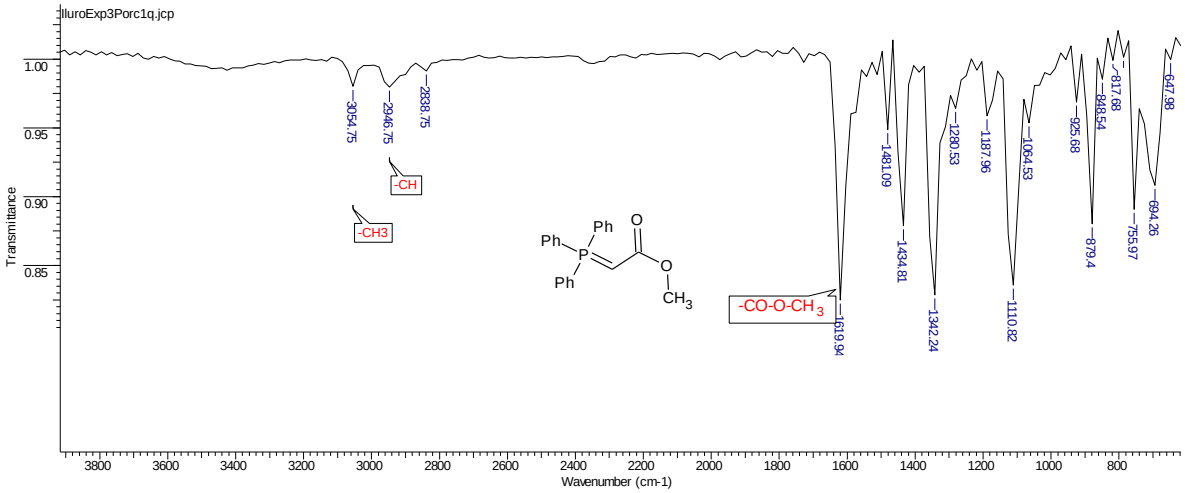


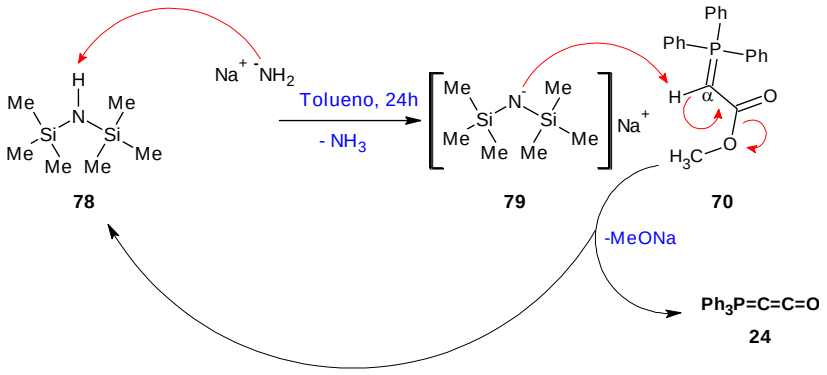
Figura 27. Espectro IR del carbometoximetilentrifenilfosforano **70**.

Tabla 9. Bandas principales IR del carbometoximetilentrifenilfosforano **70**.

Bandas de absorción (cm^{-1})							
Comp.	**$-CH_3$, -CH**	**-P=CHC=O**	**$-CO-OCH_3$**	**Ar-mono sustituido**	**Punto de fusión (°C)**	**% Rend.**	**p.f. (°C) Ref. Lit.**
67	3054, 2946	1619	1434, 1280	755, 694	161	95	163[31]

Para la posterior preparación del trifenilfosforancetenililuro **24** se efectúa la desprotonación de **70** en el carbono alfa. Como este protón se encuentra unido por medio de un enlace C-H mucho más fuerte que en el caso anterior, la fuerza

de la base debe ser mayor para poder retirar dicho protón: se emplea entonces una “super base” como **79**.



Esquema 35. Formación de la super base **79** para la desprotonación del iluro conjugado **70** y posterior formación del trifenilfosforancetenililuro **24**.

La super base se preparó a partir de hexametildisilazano **78** y amiduro de sodio, los cuales establecen un ciclo catalítico: el amiduro de sodio se convierte en amoniaco al retirar el protón unido al nitrógeno del compuesto **78**, dejándole como anión. El anión **79** se convierte en **78** durante la desprotonación del iluro **70** (Esquema 35). Al retirar el protón del iluro **70**, éste experimenta un rearreglo electrónico formándose un nuevo enlace entre el carbono carbonílico y el carbono alfa, liberando metóxido de sodio y dando como producto el trifenilfosforancetenililuro **24**.

Se encontró que al emplear cantidades estequiométricas de las especies que conforman el ciclo catalítico se asegura una alta pureza del producto resultante. La ausencia total de humedad en el sistema es muy importante, ya que es un factor de la descomposición de **24**.

El metóxido de sodio formado fue retirado por filtración en alúmina bajo atmósfera inerte, lavando con tolueno anhidro a 100 °C. Luego se rotoevaporó retirando por completo el solvente, resultando en un sólido de color blanco con idénticas bandas características de IR a las reportadas por la literatura.[15]

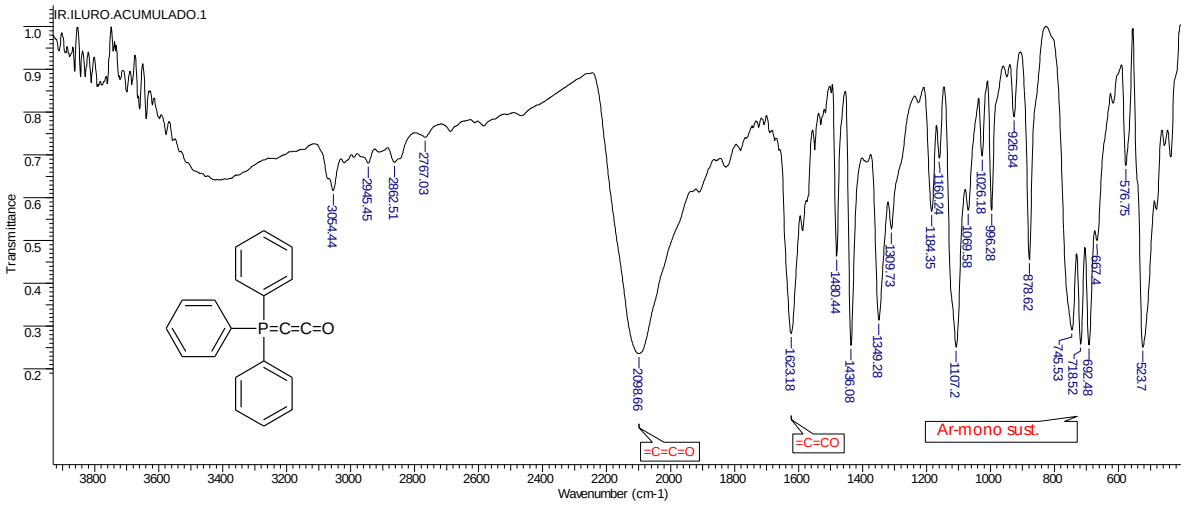


Figura 28. Espectro IR del trifenilfosforancetenililuro **24** (pastilla de KBr).

Tabla 10. Bandas principales de absorción IR (cm^{-1}) $Ph_3P=C=C=O$ **24**.

Comp.	-CH	-C=C=C=O	=C=CO	Ar-mono sustituido	Punto de fusión (°C)	% Rend.	p.f. (°C) Ref. Lit.
24	3054- 2767	2098	1623	745, 692	169	81	173[31]

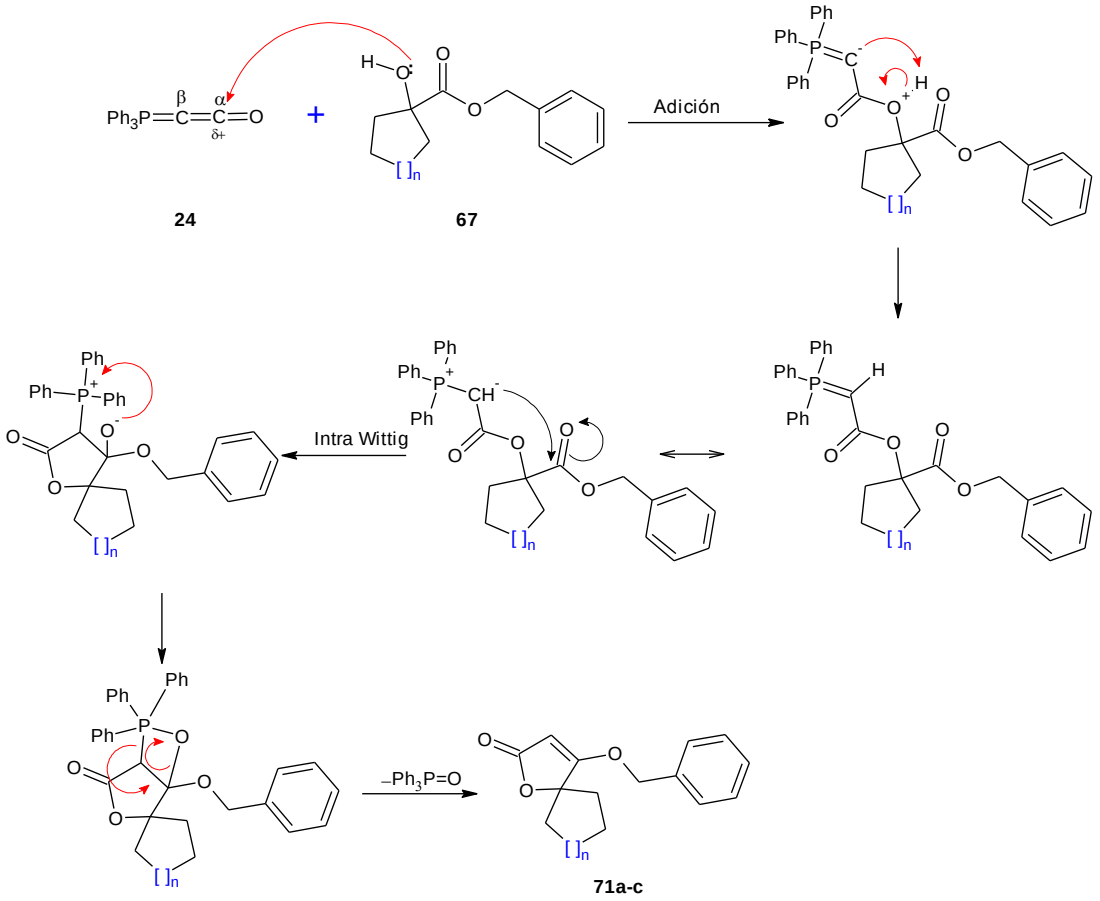
El espectro IR mostrado en la Figura 28 muestra bandas anchas en comparación al espectro IR de otras moléculas. Esto se debe a la alta concentración de **24** en la pastilla de KBr; esta concentración es necesaria para poder observar las vibraciones y tensiones de la molécula antes de que se descomponga debido a la humedad presente en el ambiente. El espectro de la Figura 28 presenta las bandas de absorción del trifenilfosforancetenililuro **24**, comprobando su existencia. Entre las bandas importantes están la de 2098 cm^{-1} debida a la tensión de los dobles enlaces (C=C=O) y la de 1623 cm^{-1} debida a la tensión del enlace (C=C). Debido a la naturaleza de la sustancia, alta reactividad y fácil descomposición, no se realizaron análisis instrumentales como GC-MS y RMN.

5.4 Síntesis de las 4-*O*-bencil hidroxifuran-2[5*H*]-onas 71a-c

Existen pocos reportes acerca de la síntesis de 4-*O*-bencil hidroxifuran-2[5*H*]-onas derivadas del ácido tetrónico; entre ellos se destaca la empleada por *Schobert y Gordon.*[13] La importancia del método consiste en usar un sinton de construcción CCO, el iluro acumulado trifenilfosfarancetenililuro **24**. Esta sustancia se emplea en diferentes tipos de reacciones como acetilaciones, ciclaciones, adiciones y ataques nucleofílicos entre las más importantes.

Las dos reacciones involucradas en el presente trabajo son: el ataque al iluro acumulado por parte de un α-hidroxiéster y el posterior ataque intramolecular sobre un centro electrodeficiente (intra-Wittig); además de producir un heterociclo oxigenado tipo furanona con la suma de dos carbonos provenientes de **24**, deja entre ellos un doble enlace que por otras metodologías sería difícil de formar.

La reacción entre el iluro acumulado **24** y un sistema con un centro nucleofílico genera inicialmente el producto de adición entre el átomo de oxígeno del hidroxilo del α-hidroxiéster **67** y el carbono carbonílico (Cα) del iluro (Esquema 36).



Esquema 36. Mecanismo de la reacción del iluro acumulado **24** y un α-hidroxiéster **67** en la formación de las 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[5*H*]-onas **71**.

Después de la adición del iluro se produce una olefinación intra-Wittig; el ataque del iluro al carbono carbonílico del éster genera el anillo de cinco miembros del *O*-bencil tetronato **71**.

La metodología reportada en la literatura especifica el uso de THF como solvente de la reacción a 74 °C; sin embargo, se determinó que dichas condiciones no son factibles para la reacción entre los *O*-bencil-1-hidroxicicloalcanocarboxilatos **67** y el iluro acumulado **24**, al obtener bajos rendimientos de **71** y productos secundarios.

Las condiciones de reacción idóneas encontradas para la síntesis de las 4-*O*-bencilhidroxifuran-2[5*H*]-onas **71** involucraron principalmente el cambio de THF

por tolueno a reflujo; el THF disuelve los reactivos y ayuda a estabilizar las especies intermedias de la reacción, por ser un solvente polar aprótico. El tolueno es un solvente que estabiliza en menor grado las especies intermedias de la reacción pero entrega mayor energía al sistema al calentarse a reflujo.

El cambio de solvente mejoró considerablemente los rendimientos de la reacción y disminuyó la formación de subproductos, facilitando así la purificación de las *O*-bencil tetronatos **71**.

La primera etapa de la caracterización estructural de los compuestos **71** se realizó por IR. En la Tabla 14 se muestran las principales bandas de absorción de los espectro IR de los 4-*O*-bencil-hidroxifuran-2[*5H*]-onas **71a-c**; cabe mencionar que solo el compuesto **71b** ha sido reportado en la literatura química especializada.[15]

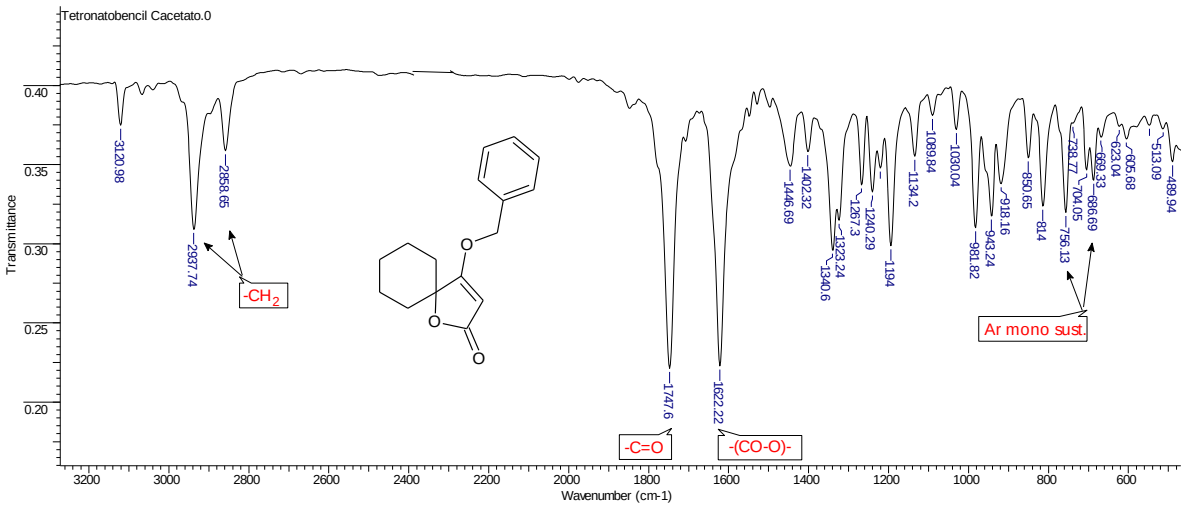


Figura 29. Espectro IR de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b**.

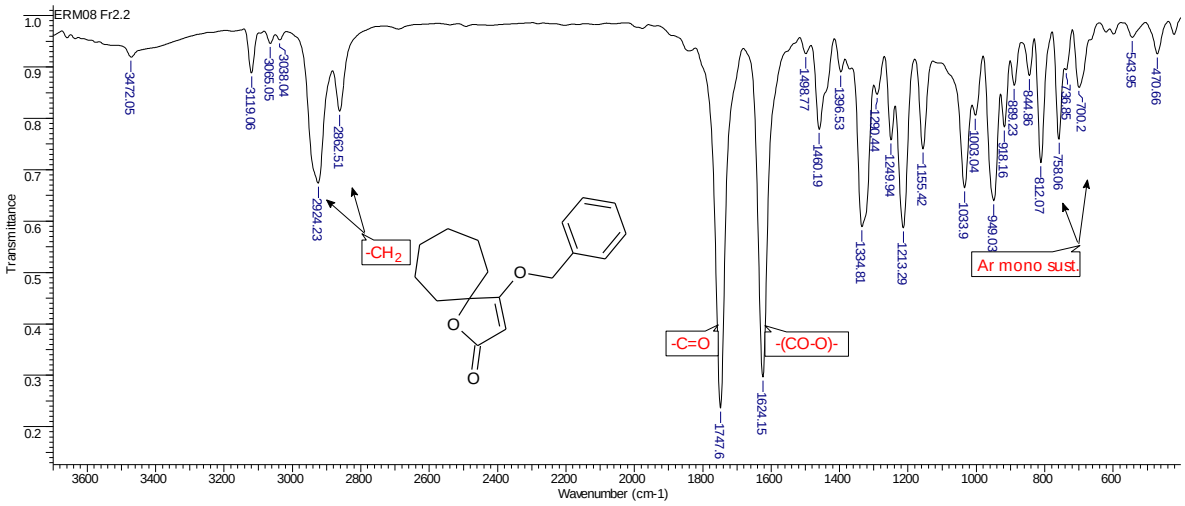


Figura 30. Espectro IR del 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c**.

Tabla 11. Bandas principales de absorción IR (cm^{-1}) de los 4-*O*-bencil-hidroxifuran-2[5*H*]-onas **71a-c.**

Comp.	$-CH_2$	-C=O	-CO-O	Ar-mono sustituido	Punto de fusión (°C)	% rend.	p.f. (°C) Ref. Lit.
71a (n=1)	2958	1747	1626	742, 698	**	62	N.E.*
71b (n=2)	2937	1747	1622	756, 686	106	44	94[39]
71c (n=3)	2924	1747	1624	758, 700	95	71	N.E.*

*No se encontró referencia bibliográfica (búsqueda SciFinder julio 2011). **La muestra no cristalizó

En la Figura 31 se muestra el espectro de masas de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b**; los iones principales se resumen en la Tabla 15. El ion *m/z* = 258 es acorde a la masa de la molécula esperada **71b**. El ion más intenso (ion pico base) registrado es de *m/z*=91, perteneciente al catión tropilio que con sus iones derivados indican la presencia de un fragmento de bencilo dentro de la molécula; el pico *m/z* = 240 se genera como producto de la liberación de agua del ion molecular y el *m/z* = 113 como producto de la salida del bencilo y posterior salida de CO.

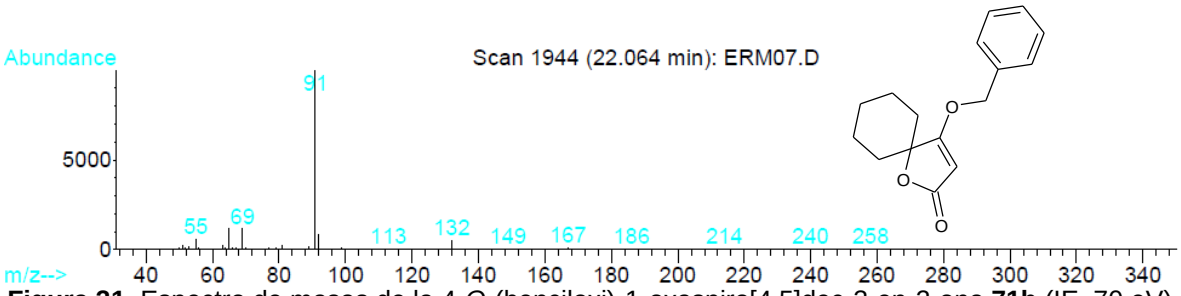
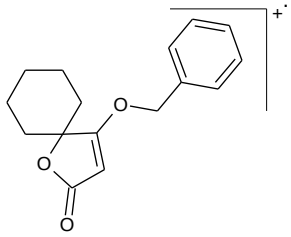


Figura 31. Espectro de masas de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b** (IE, 70 eV).

Tabla 12. Iones principales de la fragmentación de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b.**

IONES (*m/z*, %) 70 eV							
							
M^+	**ϕ_1**	**ϕ_2**	**ϕ_3**	**ϕ_4**	**ϕ_5**	**ϕ_6**	**ϕ_7**
258 (1)	240 (1) M^+- H_2O M^+- 18	214 (1) M^+- CO_2 M^+- 44	167 (1) M^+- C_7H_7 M^+-91	113 (1) M^+- CO- C_8H_5O M^+- 145	91 (100) M^+- $C_9H_{11}O_3$ M^+- 167	69 (11) M^+- 189	65 (11) ϕ_6-193

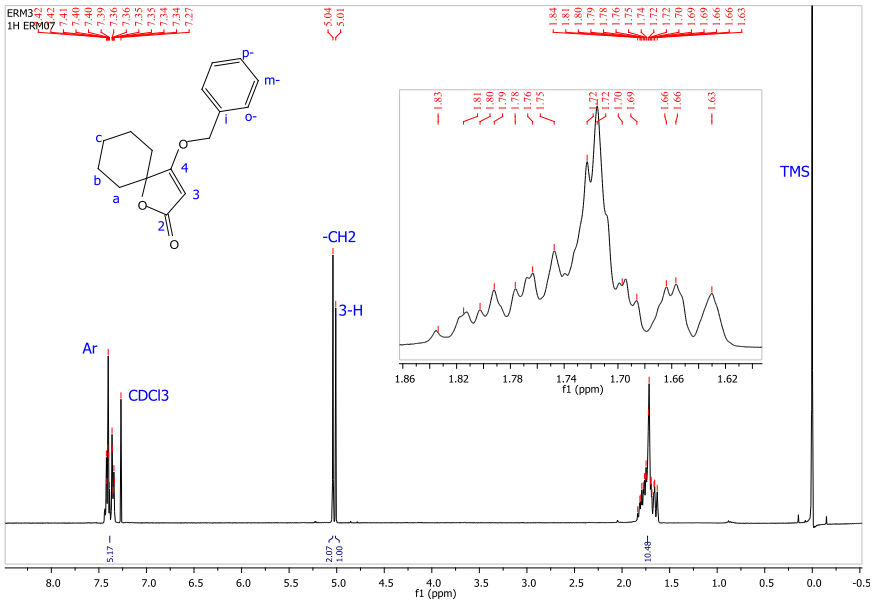


Figura 32. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b**.

En la Figura 32 se muestra el espectro de RMN-^{1}H del 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b**; se observa claramente la señal como singlete en 5.01 ppm de un protón desapantallado tipo vinílico que pertenece al protón 3-H del anillo de cinco miembros presente en la molécula **71b**.

.

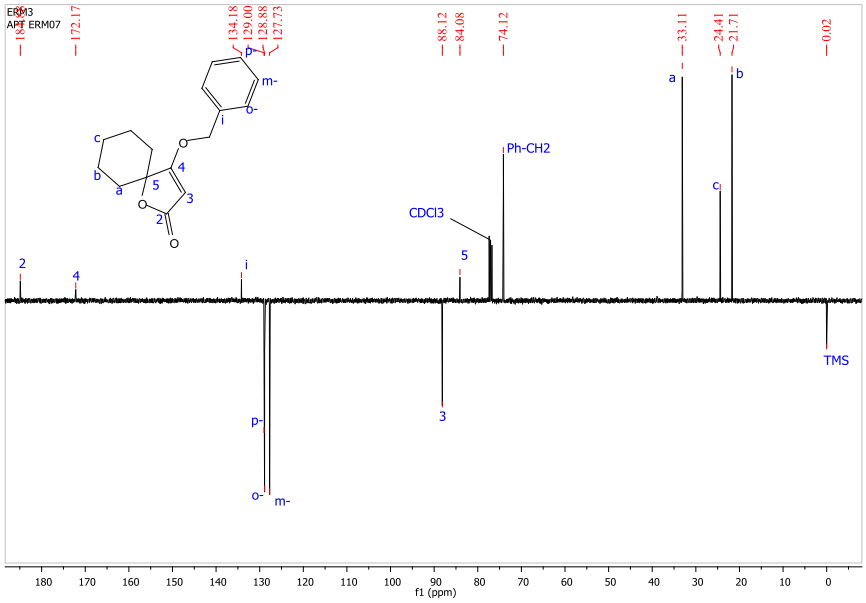


Figura 33. Espectro RMN - ^{13}C-APT (100 MHz, $CDCl_3$) de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b**.

El espectro de RMN-^{13}C-APT de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona **71b** muestra las señales correspondientes a cuatro señales de carbonos cuaternarios, cuatro señales de carbonos secundarios y cuatro carbonos terciarios (tres del anillo aromático y uno de la furanona).

Las señales en 21.71 ppm (b-C), 24.41 ppm (c-C), y 33.11 ppm (a-C) pertenecen al ciclohexano unido por un espiroátomo; la señal en 74.12 ppm corresponde al carbono bencílico (–CH_2).

El espiroátomo 5-C aparece con desplazamiento químico de 84.08 ppm; el carbono 3-C de la furanona aparece en 88.12 ppm. Las dos señales en 172.17 ppm y 184.88 ppm pertenecen a los carbonos cuaternarios de anillo de la furanona (4-C) y (2-C) respectivamente. Las señales pueden observarse claramente asignadas sobre el espectro (Figura 33).

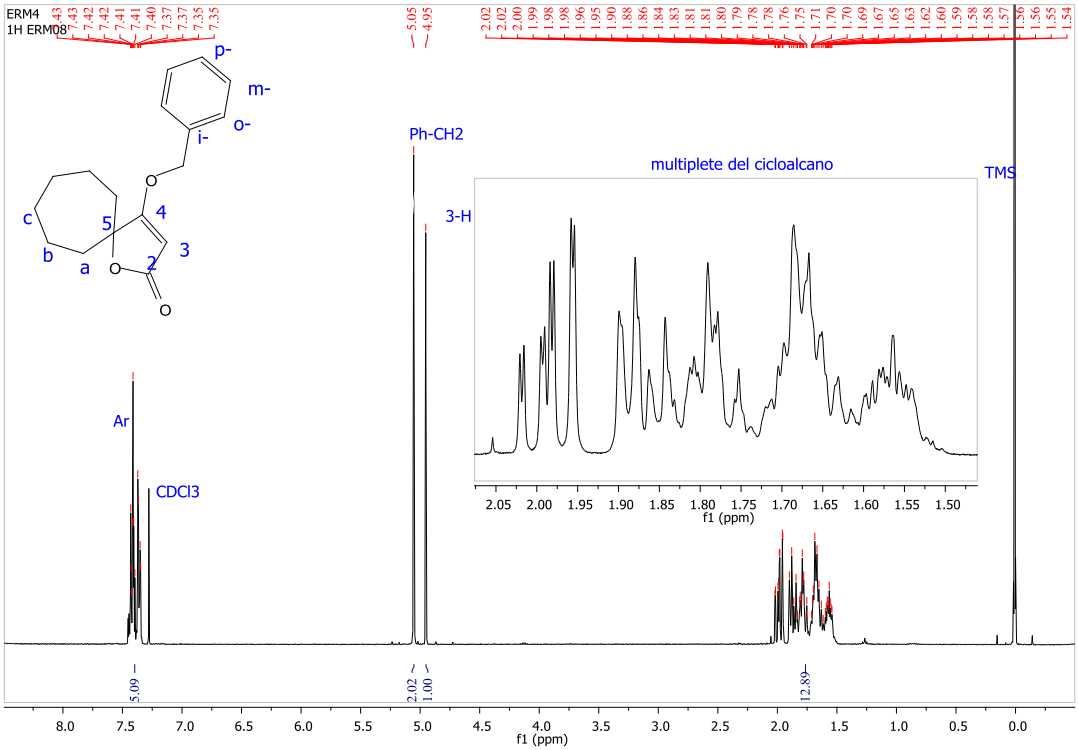
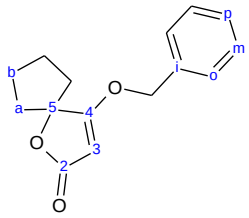
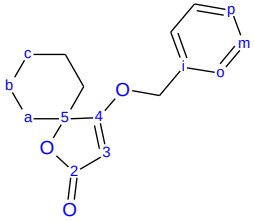
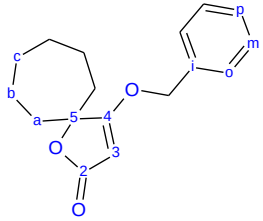


Figura 34. Espectro RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c**.

Al igual que el espectro RMN-^{1}H del compuesto **71b**, la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c** presenta el mismo comportamiento respecto a los multipletes del anillo aromático y el cicloalcano sustituyente de la molécula (Figura 34), variando solamente en el valor de la integral; para el cicloheptano aparecen doce protones en posiciones pseudo-axiales y pseudo-ecuatoriales, como un multiplete complejo (no se aprecian claramente las constante de acoplamiento escalar de dicho multiplete).

En el espectro de RMN-^{13}C-APT de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c** (Figura 36) aparecen 12 señales; hay que mencionar que por la simetría del cicloalcano la señal en 22.67 ppm pertenece a dos átomos de carbono (su intensidad aumenta al comparar con la Figura 33). La tabla 13 resume las señales para los compuestos **71a-c** del espectro de ^{13}C-APT.

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos de los espectros de RMN-^{13}C-APT (100 MHz, $CDCl_3$) de los α-hidroxiésteres **71a-c.**

Desplazamientos químicos de carbonos (δ, ppm)												
 **71a**					 **71b**			 **71c**				
Comp	**Carbonos Aromáticos**				**Carbonos alifáticos**	**Carbonos de la furanona**			**Espiro carbono**	**Carbono del cicloalcano**		
	orto-	*meta-*	*para-*	*ipso-*	ϕ-CH_2-	4-C	H-C=	C=O	5-C	a-C	b-C	c-C
71a (n=1)	127.63	129.13	128.91	134.21	74.16	172.37	88.15	184.95	86.01	33.20	26.38	-----
71b (n=2)	127.73	129.00	128.88	134.18	74.12	172.17	88.12	184.88	84.08	33.11	24.41	21.71
71c (n=3)	127.60	128.96	128.89	134.34	74.18	172.27	87.22	185.99	87.39	36.94	29.24	22.67

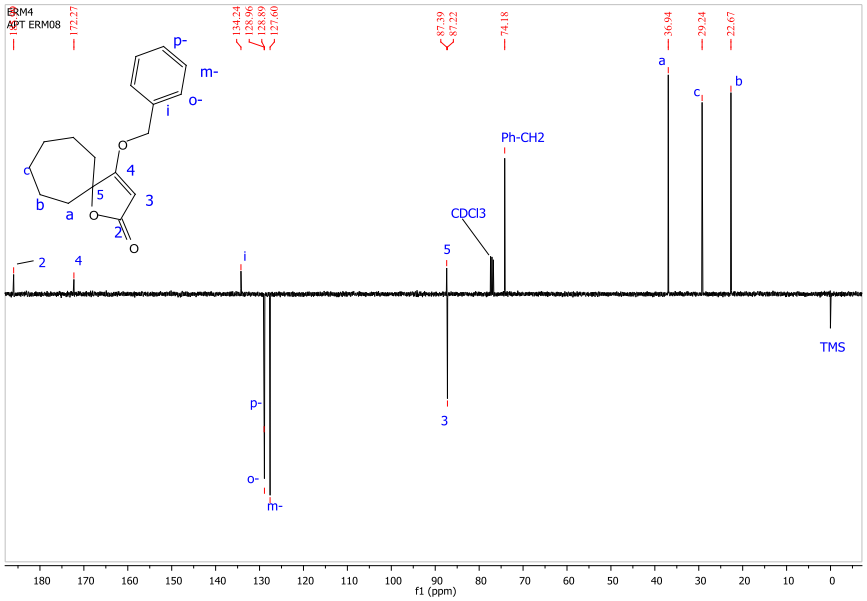


Figura 35. Espectro de RMN-^{13}C-APT (100MHz, $CDCl_3$) de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c.**

Al analizar el espectro de correlación homonuclear COSY ^{1}H-^{1}H de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c** (Figura 36) se observa un acoplamiento espacial de los protones (-CH_2) del bencilo con los (*o*-CH) del anillo aromatico, corroborando la conjetura de que la señal en la posición 5.05 ppm corresponde a los protones (Ph-CH_2).

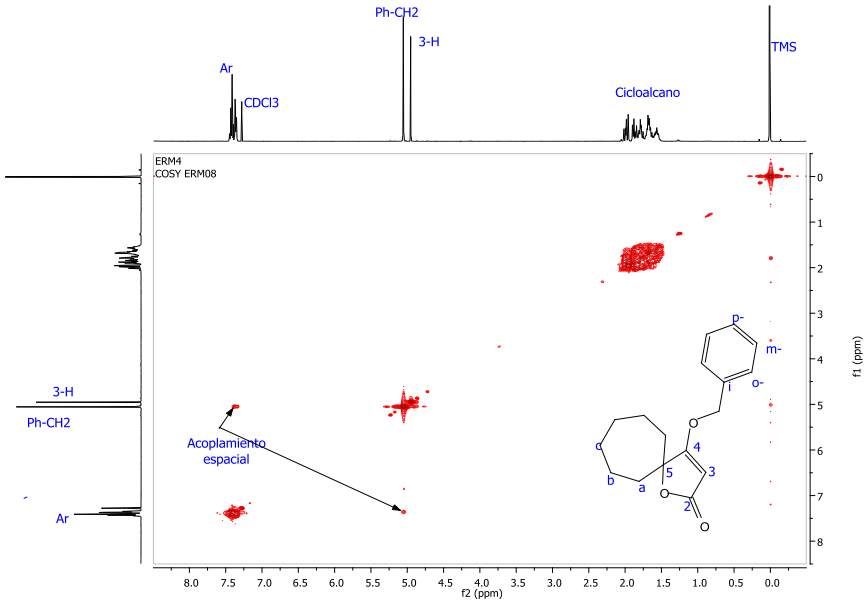


Figura 36. Espectro de correlación homonuclear COSY ^{1}H-^{1}H de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c**.

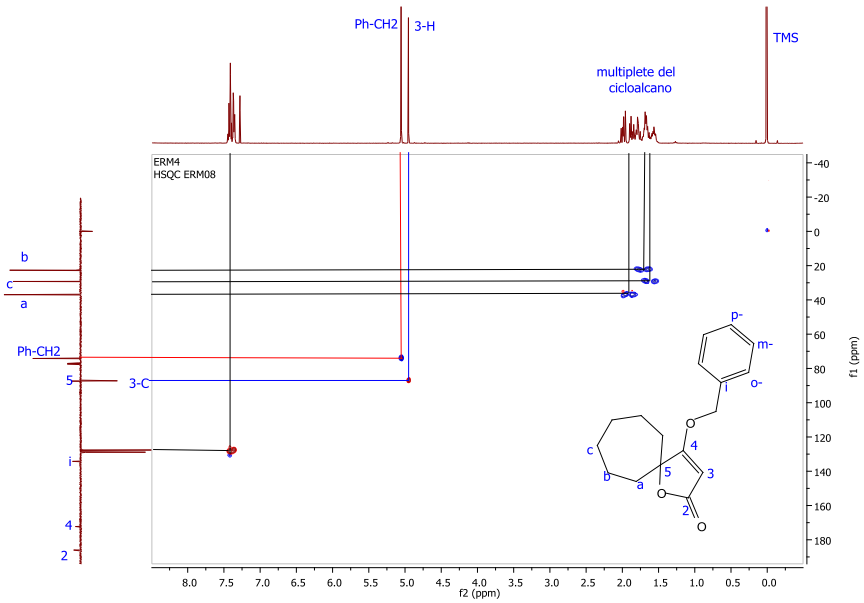


Figura 37. Espectro de correlación heteronuclear HSQC ^{1}H-^{13}C-APT de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c.**

En la Figura 37 se observa la correlación del carbono bencílico y sus protones (-CH_2), el carbono (3-C) y el protón vinílico (3-H), comprobando así la efectiva síntesis de los derivados del ácido tetrónico 4-*O*-bencil-hidroxifuran-2[*5H*]-onas **71**.

El espectro de correlación heteronuclear HSQC ^{1}H-^{13}C-APT del compuesto **71c** (Figura 38) presenta los acoplamientos de los diferentes protones en posiciones pseudo ecuatoriales y pseudo axiales del multiplete del cicloalcano, donde cada señal de carbono presenta múltiples acoplamientos con los diferentes protones en posiciones espaciales diferentes; análisis más detallados podrían ayudar en la determinación de las constantes de acoplamiento.

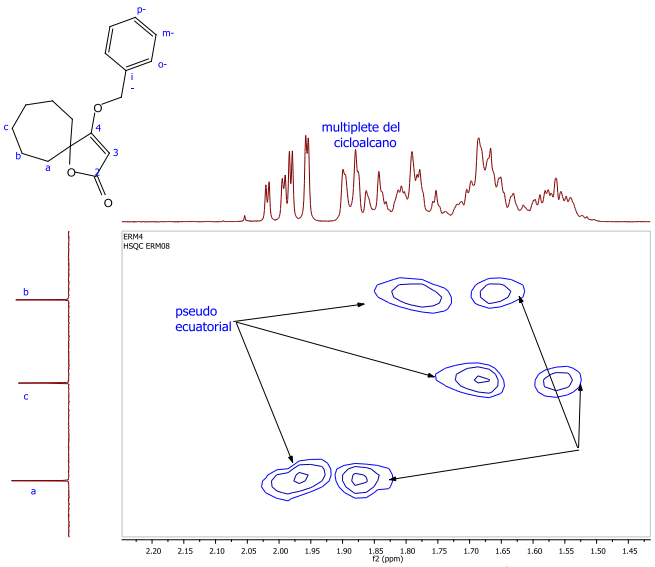


Figura 38. Espectro de correlación heteronuclear HSQC ^{1}H-^{13}C-APT de la 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c** (acercamiento a la región del cicloalcano).

Se espera preparar mayor cantidad de los derivados **71a-c** para iniciar los estudios de reactividad química.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación ratifican la validez y la versatilidad de la ruta sintética para la obtención de derivados no descritos de 4-*O*-bencil hidroxifuran-2[*5H*]-onas, derivados del ácido tetrónico.

Se sintetizaron tres ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos **64a-c** a partir de las diferentes cetonas cíclicas empleando un procedimiento seguro que evita la formación de HCN.

Se sintetizaron con excelentes rendimientos los *O*-bencil-1-hidroxicicloalcanocarboxilatos **67a-c** partiendo de los ácidos 1-hidroxicicloalcanocarboxílicos, empleando como agente esterificante el *O*-bencil-*N,N*-diciclohexilcarbamimidoato.

Se logró sintetizar el trifenilfosforancetenililuro en condiciones de alta humedad relativa como la de Bucaramanga, al emplear correctamente las técnicas de Schlenk (reacciones y filtración).

Se comprobó la efectividad del trifenifosforancetenililuro en la preparación de las 4-*O*-bencil hidroxifuran-2[*5H*]-onas a partir de los *O*-bencil-1-hidroxicicloalcanocarboxilatos por medio de una reacción tipo dominó (adición + intra-Wittig).

De los compuestos preparados durante este proyecto, se sintetizaron el *O*-bencil-1-hidroxiciclopentanocarboxilato **67a**, el *O*-bencil-1-hidroxicicloheptanocarboxilato **67c**, el 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.4]non-3-en-2-ona **71a** y el 4-*O*-(benciloxi)-1-oxaspiro[4.6]undec-3-en-2-ona **71c**, compuestos no reportados previamente en la literatura.

Se presentaron partes del trabajo en el XXIX Congreso Latinoamericano de Química (CLAQ 2010), con el trabajo titulado “Síntesis de bencil α-hidroxiésteres empleando DCC” llevado a cabo en el centro de convenciones de la ciudad de Cartagena de indias-Colombia del 27 de septiembre al 1 de octubre del 2010.

Se recomiendo continuar los estudios de reactividad química de los derivados **71a-c** y de ser posible, de diseño “*in silico*” para posteriores análisis biológicos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. SODEOKA, M.; SAMPE, R.; KCGAMIZONO, T.; OSADA, H. Asymmetric synthesis of RK-682 and its analogs, and evaluation of their protein phosphatase inhibitory activities. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37,* 8775.

2. LEY, S. V.; TRUDELL, M. L; WADSWORTH, D. J. The total synthesis of agglomerin A and (±)-carolinic acid. A general method for the preparation of 3-acyl tetronic acids via direct acylation of *O*-methyl 3-stannyl tetronatos. *Tetrahedron* **1991**, *47,* 8285.

3. KUSUMI, T.; ICHIKAWA, A.; KATISAW, H. The structures of quartromicins A1, A2, and A3: novel macrocyclic antiviral antibiotics possessing four tetronic acid moieties. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113,* 8947.

4. Luk, K.; Readshaw, S. A. Structural studies of MM46115, a novel tetronic acid containing macrolide with antiviral and antibacterial activity isolated from *Actinomadura pelletieri. J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991,** *7,* 1641.

5. FODEN, F. R.; MCCORMICK, J.; O'MANT, D. M. (Imperial Chemical Industries Ltd.) British Patent No. 1358382, 03.07.1974; *Chem. Abstr.* **1974,** *81,* 120438t.

6. NEWMANN, H. A. I. *Hypocholesterolemic and Antiaggregatory Properties of 2-Hydroxytetronic Acid Redox Analogues and Their Relationship to Clofibric Acid. J. Med. Chem.* **1982,** *25,* 90.

7. HOFHEINZ, W.; SCHONHOLZER, P. Ircinianin, a novel sesterterpene from a marine sponge. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1367.

8. FISCHER, R.; WEIB, H. Spirotetramat (Movento®) – discovery, synthesis and physicochemical properties. *Bayer CropScience Journal* **2008**, *61*, 2.

9. MANCINI, I. DEFANT, A. Recent Synthesis of Marine Natural Products with Antibacterial Activities. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry,* **2007***, 6,* 17.

10. KADUTSKII, A.P. KOZLOV, N. G. Synthesis of Benzo[*f*]quinoline Derivatives by Three-Component Condensation of Tetronic Acid with Naphthalen-2-amine and Formaldehyde. *Russian J. Org. Chem, **2009**, 45 (3), 399.*

11. SCHOBERT, R. GORDON, G. J. Bioactive Heterocycles from Domino Wittig-Pericyclic Reactions. *Current Organic Chemistry*, **2002**, *6,* 1181.

12. TEJEDOR, D.; GARCÍA-TELLADO, F. Synthesis and chemistry of tetronic acids. Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC. *Organic Preparations and Procedures International*. **2004,** *36, 33.*

13. URBINA-GONZÁLEZ, J. M. Ph. D. Fused and spiro furanones from tetronic acid synthons: Oxa and azacycles eaturing the butenolide ring. University of Bayreuth, Germany, Thesis, July **2006**.

14. SCHOBERT, R. Domino syntheses of bioactive tetronic and tetramic acids. *Naturwissenschaften* **2007,** *94*, 1.

15. MATTHEWS, C. N.; DRISCOLL, J. S.; BIRM, G. H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*., **1966**, 736.

16. BESTMANN, H. J.; BOMHARD, A.; DOSTALEK, R.; PICHL, R.; RIEMER, R.; ZIMMERMANN, R.; ChemInform Abstract: Phosphinalkylenes. Part 51. Synthesis and Reactions of (1-(Trialkylsilyl)alkylidene)triphenylphosphoranes. *Synthesis*, **1992**, 787.

17. BESTMANN, H. J., *Angew. Chem*., Transition Metal Complexes of Neutral Eta1-Carbon Ligands. **1977.** 89, 361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., **1977**, 16, 349.

18. SCHOBERT, R.; GORDON, G. J., *Science of Synthesis*, **2004**, 27, Product Class 26, Sec. 27.26.3.1.2.1.

19. ISLER, O.; GUTMANN, H.; MONTAVON, M.; RUEGG, R.; RYSER, G.; ZELLER, P., Dehydration induced by intramolecular redox character of a stable allylidenetributylphosphorane. *Helv. Chim. Acta*, **1957**. 40, 1242.

20. BESTMANN, H. J.; ROSTOCK, K.; Dornauer, H., Reaction of Alkylidenephosphoranes with Halogenoacetic Esters. *Angew. Chem*., **1966.** 78, 335; *Angew Chem*., *Int. Ed. Engl*., **1966.** 5, 308.

21. BESTMANN, H. J.; SCHMIDT, M.; Schobert, R., Cumulated Ylids XIX. Acylphosphonium Ylids by Chain-lengthening Difunctionalization of Grignard Compounds. Application to the Synthesis of (E)-a,b-Unsaturated Ketones and the Unique Substance. *Synthesis*, **1988**, 49.

22. SCHAUB, B.; BLASER, G.; SCHLOSSER, M., ω-Hydroxyalkyl-phosphonium salts as “instant-ylid” components : extremely convenient and highly cis-selective synthesis of alkenol-type pheromones. *Tetrahedron Lett*., **1985.** 26 307.

23. GORDON G.; Keteneylidenetriphenylphosphorane as a Versatile C-2 Building Block Leading to Tetronic Acids with Potential Herbicidal and anti-HIV Activity. Faculty of Biology, Chemistry and Geological Sciences *of the* University of Bayreuth. January **2004**.

24. BESTMANN, H. J.; ROSTOCK, K.; DORNAUER, H., Reaction of Alkylidenephosphoranes with Halogenoacetic Esters. *Angew. Chem*., **1966** 78, 335; *Angew Chem*., *Int. Ed. Engl*., **1966.** 5, 308.

25. BESTMANN, H. J.; SCHMID, G.; SANDMEIER, D., Kumulierte Yliede als Bausteine zur Synthese von Heterocyclen. *Angew. Chem*., **1976** 88, 92; *Angew. Chem*., *Int. Ed. Engl.*, **1976**. 15, 115.

26. LÖFFLER, J.; SCHOBERT, R., Domino Syntheses of Five-, Six- and Seven-membered O-, N- and S-Heterocycles from α-, β- and γ-Substituted Carboxylic Esters. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1996**, 2799.

27. SCHOBERT, R.; SIEGFRIED, S.; NIEUWENHUYZEN, M.; MILIUS, W.; Hampel, F.; Selective C-acylation of CH-active dicarbonyl compounds with ketenylidenetriphenylphosphorane: syntheses and structures of 3-phosphoranylideneacyltetronic acids, 3-phosphoranylideneacyl-4-oxocoumarins, and 4-phosphoranylideneacylpyrazol-5-ones. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **2000**, 1723.

28. BAKIBAEV A, SHTRYKOVA V. *Isoureas: synthesis, properties, and applications. Russian Chemical Reviews.* **1995**. 64(10). 929-938.

29. HAMAGUCHI, T.; SUDO, T.; OSADA, H.; RK-682, a potent inhibitor of tyrosine phosphatase, arrested the mammalian cell cycle progression at G phase. FEBS Letters **1995,** *372*, 54.

30. TIETZE, L.F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

31. SODEOKA, M.; SAMPE, R.; KOJIMA, S.; USUI, T.; UEDA, K.; OSADA, H. 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.

32. LOFTFIELD, Robert.; The Alkaline Rearrangement of α-Haloketones. II. The Mechanism of the Faworskii Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1951**. 73, 4707-14.

33. BUCHERER, T.; *Journal fuer Praktische Chemie* (Leipzig) **1934**, 140, 129-50.

34. TCHOUBAR, B.; Bulletin de la Societe Chimique de France **1947**, 680-1.

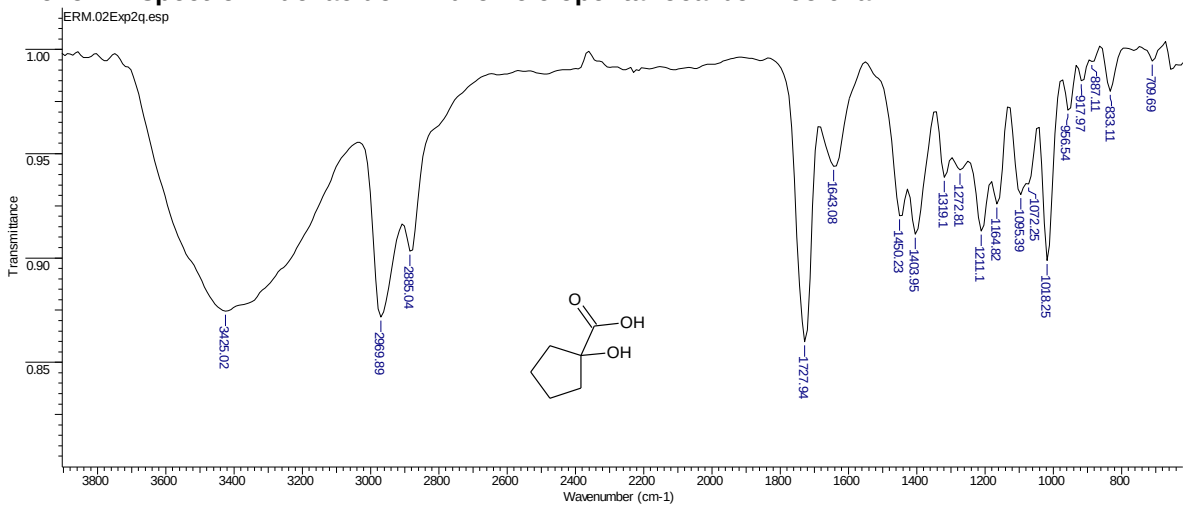
35. Proyecto modificación declaración de impacto ambiental; proyecto "tratamiento de riles planta el tepual" fecha de revisión 7 de agosto del 2011; https://www.e-seia.cl/archivos/DIA_planta_TEPUAL.pdf

36. Iniciadores: principios y ejemplos fecha revisión 7 de agosto del 2011; http://www.textoscientificos.com/polimeros/polimerizacion-emulsion/iniciadores

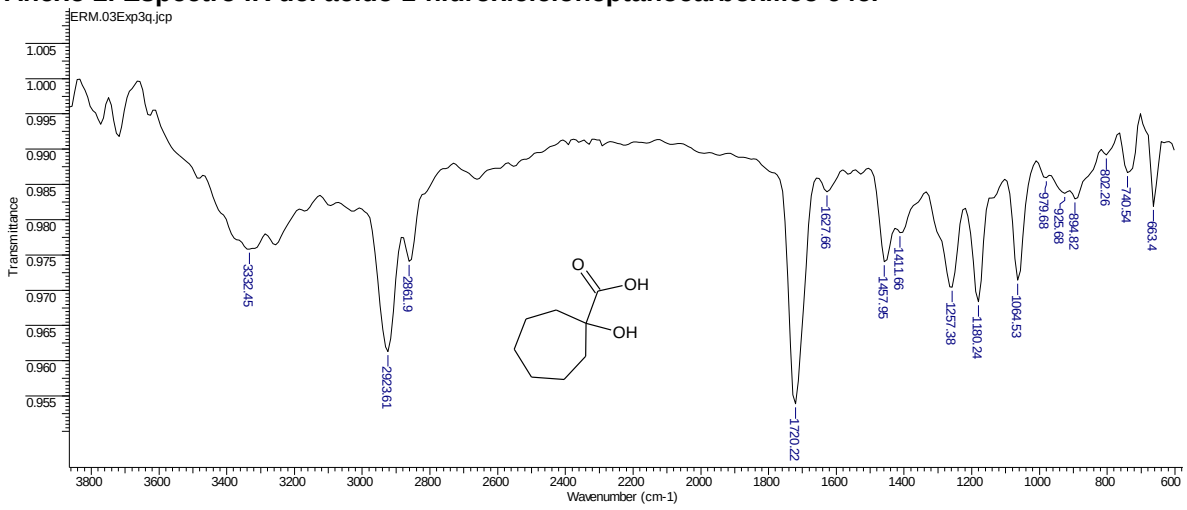
37. BUR D.; LUYTENH M.; WYNN H.; PROVENCHERA L.; JONE B.; An evaluation of the substrate specificity and asymmetric synthesis potential of the cloned L-lactate dehydrogenase from *Bacillus stearothermophilusl.*

39. SCHOBERT, Rainer; Tipranavir analogous 3-sulfonylanilidotetronic acids: new synthesis and structure-dependent anti-HIV activity. *Tetrahedron* ***2008***, 64(40), 9401-9407.

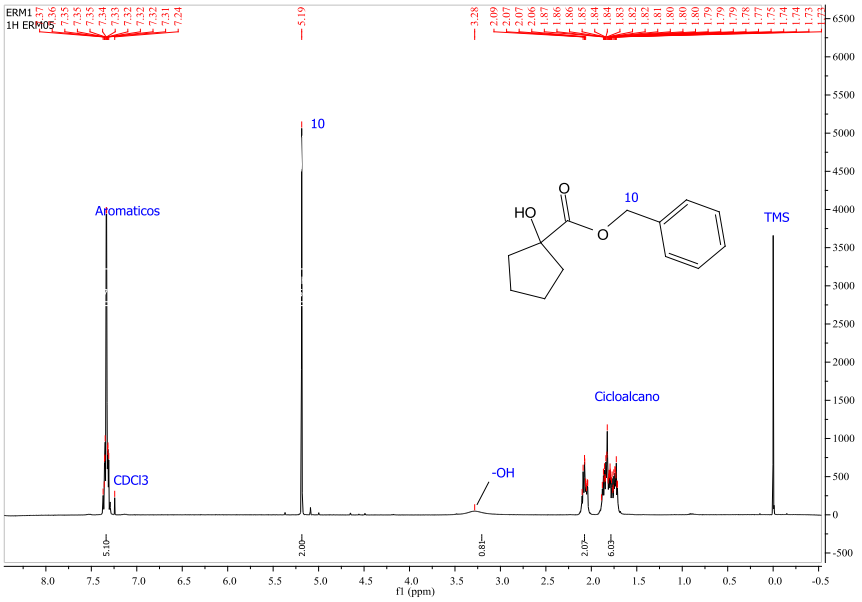
Anexo 1. Espectro IR del ácido 1-hidroxiciclopentanocarboxílico 64a.



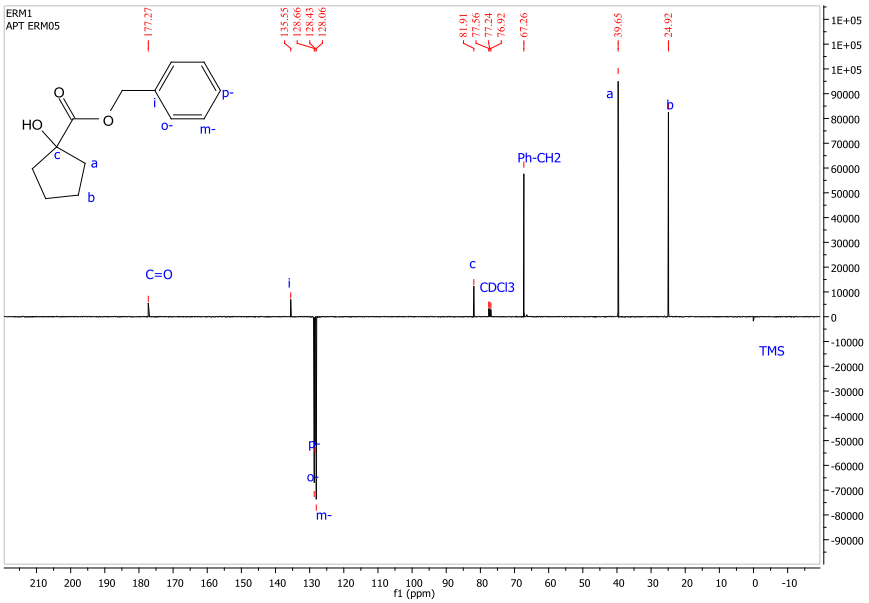
Anexo 2. Espectro IR del ácido 1-hidroxicicloheptanocarboxílico 64c.



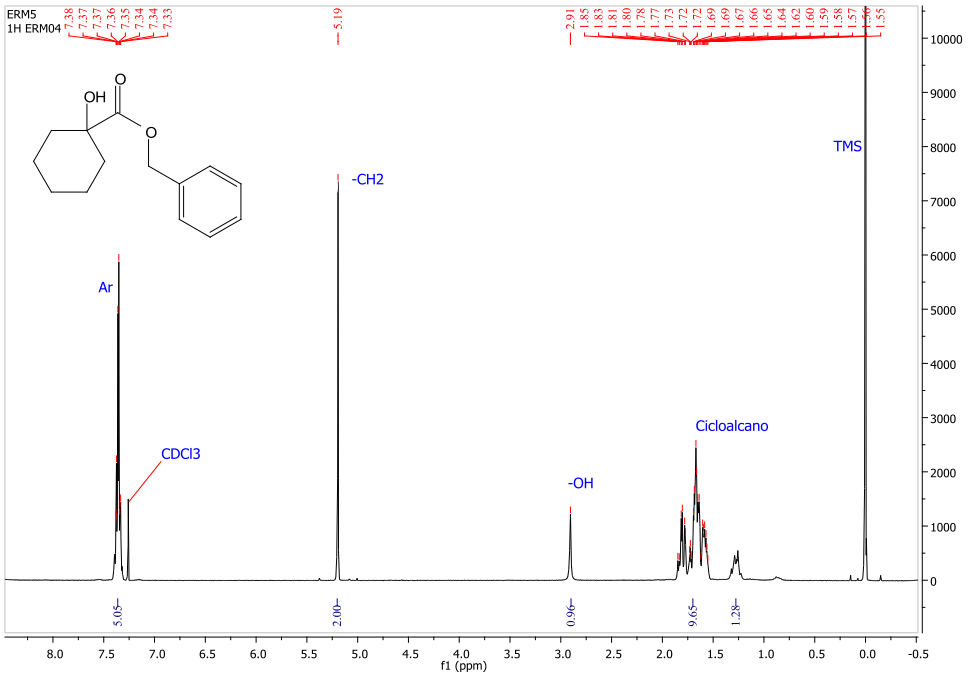
Anexo 3. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a.



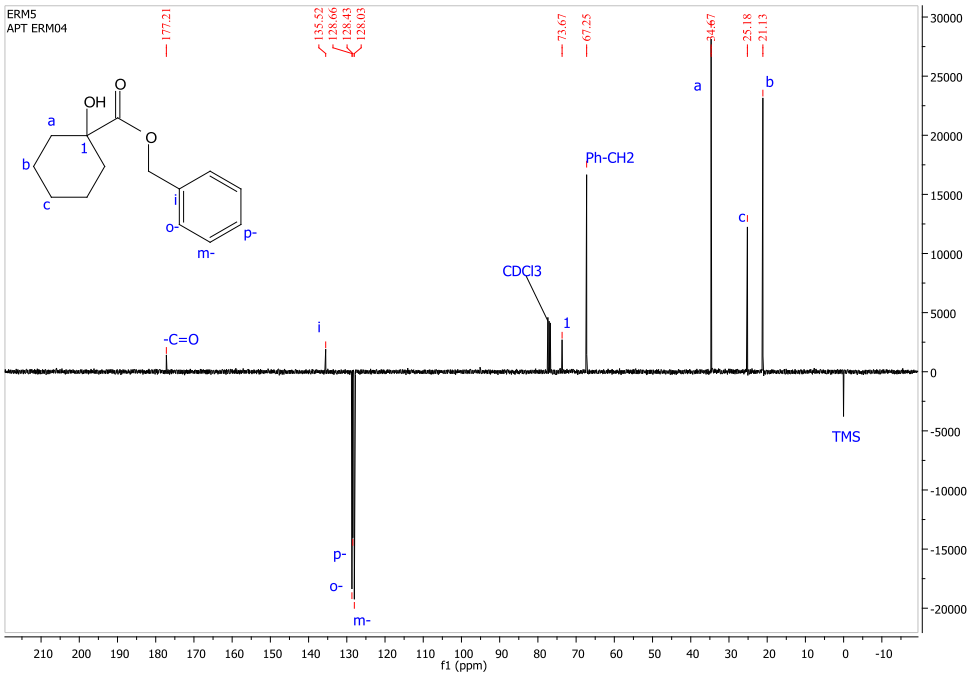
Anexo 4. Espectro de RMN-^{13}C-APT (100MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclopentanocarboxilato 67a.



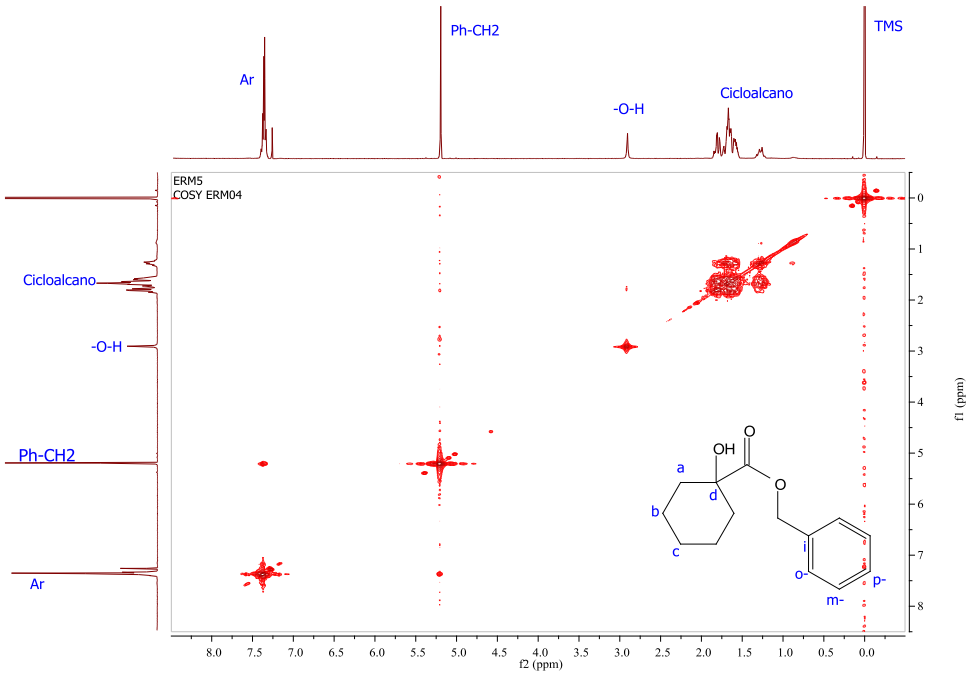
Anexo 5. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b.



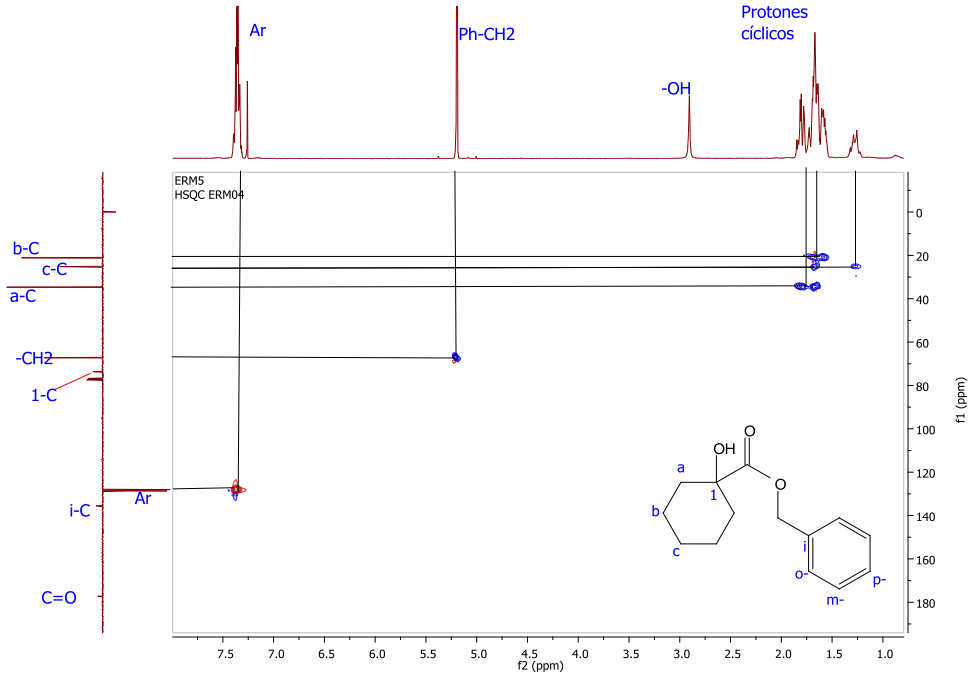
Anexo 6. Espectro de RMN-^{13}C-APT (100MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b.



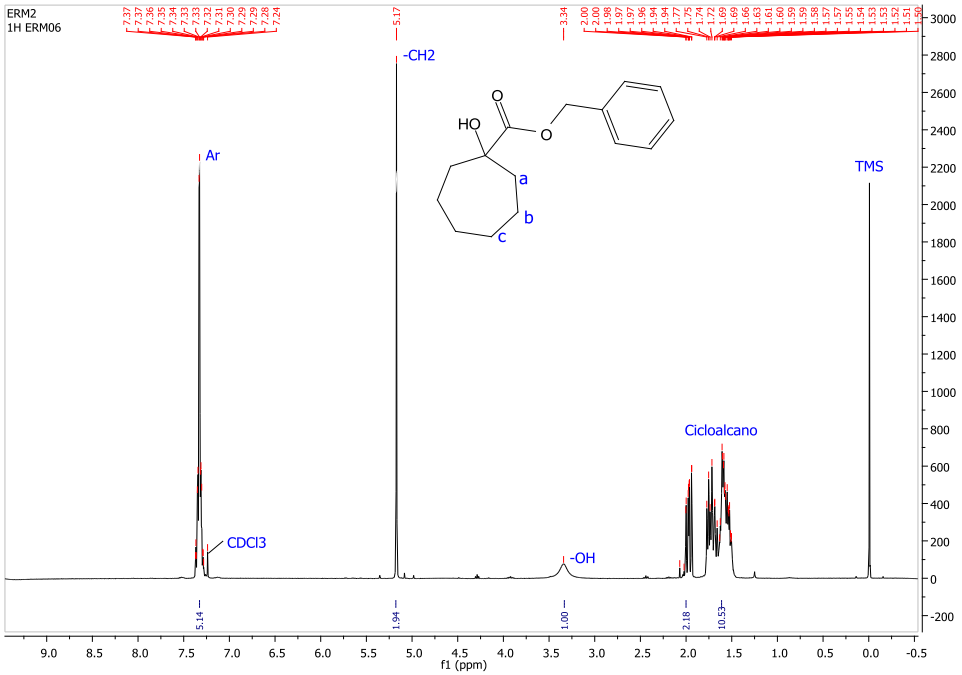
Anexo 7. Espectro de correlación homonuclear COSY ^{1}H-^{1}H del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b.



Anexo 8. Espectro de correlación homonuclear HSQC ^{1}H-^{13}C-APT del bencil 1-hidroxiciclohexanocarboxilato 67b.



Anexo 9. Espectro de RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxi-cicloheptanocarboxilato 67c.



Anexo 10. Espectro de RMN-13C-APT (100MHz, $CDCl_3$) del bencil 1-hidroxicicloheptanocarboxilato 67c.