

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

*Facultad de Ciencias Químicas*

*División de Estudios Superiores*



*"Síntesis y Aplicación de Vinilcarbaniones"*

## **TESIS**

*Presentada como Requisito Parcial para  
Obtener el Grado Académico de*

**MAESTRO EN CIENCIAS**

en la Especialidad de:

**QUIMICA ORGANICA**

*Por:*

**ALFREDO ROSALES JASSO**

*Noviembre de 1991*

TM

QD262

R6

c.1

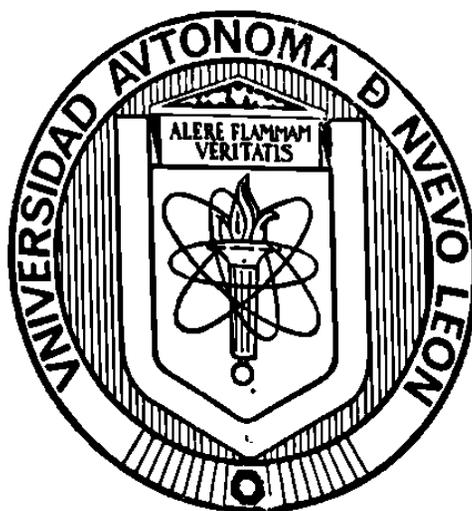


**BIBLIOTECA, DIVISION  
ESTUDIOS SUPERIORES**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**· Facultad de Ciencias Químicas**

**División de Estudios Superiores**



***"Síntesis y Aplicación de Vinilcarbaniones"***

**TESIS**

***Presentada como Requisito Parcial para  
Obtener el Grado Académico de***

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**en la Especialidad de:**

**QUIMICA ORGANICA**

***Por:***

**ALFREDO ROSALES JASSO**

***Noviembre de 1991***

TM  
QD262  
R6



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

M.C. Blanca Najera de Quilantan  
Coordinador de la Escuela de Graduados en Ciencias  
PRESENTE

Mediante este conducto hacemos de su conocimiento que la TESIS  
elaborada por el Sr. ALFREDO ROSALES JASSO, titulada:

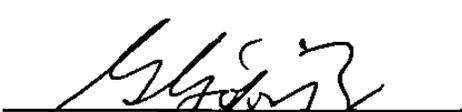
"SINTESIS Y APLICACION DE VINILCARBANIONES"

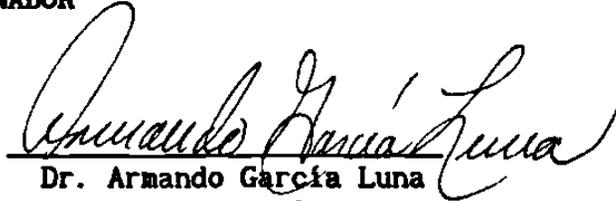
ha sido aceptada como requisito parcial para obtener el grado  
académico de:

MAESTRO EN CIENCIAS  
ESPECIALIDAD EN QUIMICA ORGANICA

en virtud de haber cumplido integralmente con el reglamento de  
tesis vigente.

ATENTAMENTE  
EL COMITE DICTAMINADOR

  
Dr. Gabriel Gojon-Corrilla  
PRESIDENTE

  
Dr. Armando García Luna  
SECRETARIO

  
Dr. Porfirio Caballero Mata  
VOCAL

Vo. Bo. EL COORDINADOR ACADEMICO

  
M.C. CORALIA MARTINEZ HINOJOSA

**AGRADECIMIENTOS:**

**AL Dr. CARLOS E. MARTINEZ.  
PORQUE SIN SU CREATIVIDAD ESTE TRABAJO  
NO HUBIERA SIDO POSIBLE.**

**AL Dr. GABRIEL GOJON Z. .  
POR SUS ASESORIA Y CONTRIBUCIONES  
PARA MEJORARLA CALIDAD  
DE ESTE TRABAJO.**

**A MIS COMPAÑEROS DE CIQA.  
POR EL APOYO, LA AYUDA Y LA MOTIVACION  
PARA REALIZAR ESTE TRABAJO  
DE INVESTIGACION.**

**ESPECIALMENTE A MI FAMILIA.  
POR SER LA FUENTE DE INSPIRACION Y ENERGIA  
QUE IMPULSA MIS  
PROYECTOS DE SUPERACION PERSONAL.**

**BIBLIOTECA, DIVISION  
ESTUDIOS SUPERIORES**

## INDICE

	Pág
I. OBJETIVO.	5
II. INTRODUCCION.	5
III. ANTECEDENTES.	10
III.1 REDUCCION DE ALQUINOS CON HIDRUROS DE ALUMINIO.	10
III.2 SINTESIS DE VINILCARBANIONES.	17
III.2.1 ELIMINACION CON BASES OXIGENADAS.	17
III.2.2 ELIMINACION CON COMPUESTOS ORGANOMETALICOS.	18
III.2.3 MECANISMOS DE REACCION.	19
III.2.4 EFECTO DEL SOLVENTE EN LA ESTABILIDAD TERMICA.	22
III.3 REACCIONES DE ADICION CONJUGADA 1,4.	31
III.3.1 ADICIONES CONJUGADAS PROMOVIDAS POR DERIVADOS DE COBRE.	31
.3.1.1 REACCIONES LATERALES DURANTE LA REACCION DE ADICION CONJUGADA.	36
.3.1.2 ORGANOCUPRATOS QUE PERMITEN LA TRANSFERENCIA SEECTIVA DE UNO DE SUS LIGANDOS.	38
.3.1.3 SINTESIS DE TRIMETILSILILVINIL CUPRATOS.	39
.3.1.4 REACCION DE ADICION CONJUGADA DE ORGANOCUPRATOS PROMOVIDA POR ACIDOS DE LEWIS.	40
III.3.2 REACCION DE ADICION CONJUGADA A CARBONILOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS EMPLEANDO TRIORGANOZINCATOS.	42
III.3.3 REACCIONES DE ADICION CONJUGADA PROMOVIDA POR CLOROTRIMETILSILANO.	44
III.3.4 REACCIONES DE ADICION CONJUGADA DE ORGANOMETALICOS CON ESTERES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS.	46
III.3.5 METODOS MAS RECIENTES APLICADOS A LA REACCION DE ADICION CONJUGADA.	49
.3.5.1 REACTIVOS DE ORGANOMANGANESO (II).	49
.3.5.2 DERIVADOS DE CALCIO.	50
.3.5.3 DERIVADOS DE COBRE-ZINC.	50
.3.5.4 ADICIONES PROMOVIDAS POR ULTRASONIDO.	51

IV. DESCRIPCION DE LAS RUTAS DE SINTESIS PROPUESTAS.	52
IV.1 METODOLOGIA PROPUESTA PARA EL ESTUDIO DE LA PENTA-ANELACION.	52
.1.1 ESTUDIO DE LA REACCION DE REDUCCION-HALOGENACION.	53
.1.2 ESTUDIO PARA LA SELECCION DEL GRUPO PROTECTOR DE LA FUNCION HIDROXI DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL Y COMPUESTOS RELACIONADOS.	53
.1.3 ESTUDIO DE LA GENERACION DEL VINILCARBANION DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL Y DERIVADOS.	53
.1.4 ESTUDIO DE LA REACCION DE ADICION CONJUGADA CON 2-CICLOHEXENONA.	53
IV.2 SINTESIS DE LA 3,3,6,6-TETRAMETIL-4-HEPETENLACTONA.	55
.2.1 ESTUDIO DE LA ADICION CONJUGADA DEL VINILCARBANIONES CON ESTERES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS.	56
V. HIPOTESIS.	60
VI. TECNICAS EXPERIMENTALES.	61
VII. RESULTADOS Y DISCUCION.	71
VII.1 ESTUDO DE LA REACCION DE REDUCCION-HALOGENACION.	71
VII.2 ESTUDIO PARA LA SELECCION DEL GRUPO PROTECTOR DE LA FUNCION HIDROXI DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL Y COMPUESTOS RELACIONADOS.	77
.2.1 EVALUACION DEL GRUPO ETOXIETILETER.	78
.2.2 EVALUACION DEL GRUPO TRIALQUILSILILO.	81
VII.3 ESTUDIO DE LA REACCION DE ADICION CONJUGADA DE VINIL CARBANIONES CON 2-CICLOHENONA.	89
VII.4 ESTUDIO DE LA ADICION CONJUGADA DEL VINILCARBANIONES CON ESTERES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS.	92
VIII. CONCLUSIONES.	103
IX. BIBLIOGRAFIA.	110

LISTA DE TERMINOS.

B <sup>-</sup>	BASE.
C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	HEXANO.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CLORURO DE METILENO.
CDCl <sub>3</sub>	DEUTEROCLOROFORMO.
CHCl <sub>3</sub>	CLOROFORMO.
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	BENCENO.
ccd	CORMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA.
cm <sup>-1</sup>	NUMERO DE ONDA.
Cu	COBRE.
d	DOBLETE.
D <sub>2</sub> O	AGUA DEUTERADA.
DME	DIMETOXIETANO.
DMF	N,N-DIMETILFORMAMIDA.
Eox	POTENCIAL DE OXIDACION (VS ECS).
ERED	POTENCIAL DE REDUCCION (VS ECS).
Eq	EQUIVALENTES-MOL.
ET	ETILO.
ETOH	ETANOL.
ET <sub>2</sub> O	ETER ETILICO.
H	HORAS. ó PROTONES.
HMPA	HEXAMETILFOSFORAMIDA.
M	METAL (Cu, Zn).
m	MULTIPLETE.
Me	METILO.
Me <sub>2</sub> CO	ACETONA.
Me <sub>2</sub> S	SULFURO DE DIMETILO.
min	MINUTOS.
mL	MILILITROS.
MsO	MESILATO.
Nu	NUCLEOFILO.
Py	PIRIDINA.
R	RADICAL.
ecs	ELECTRODO DE CALOMEL SATURADO.
V	VOLTS.
EVE	ETILVINILETER.
sec-Bu	sec-BUTILO.
t	TRIPLETE ó TIEMPO.
t-Bu	t-BUTILO.
THF	TETRAHIDROFURANO.
TMS	TETRAMETILSILANO.
TMSCl	CLORURO DE TRIMETILSILANO.
TsO	TOSILATO.
Zn	ZINC.

## RESUMEN.

El trabajo de investigación de esta tesis se refiere a la síntesis de vinilcarbaniones y su aplicación en la obtención de precursores de productos naturales como triquinanos y ácido crisantémico.

La obtención de uno u otro precursor depende de la materia prima de la cual se parte. Los materiales a partir de los cuales se sintetizan los vinilcarbaniones que se emplean en éste estudio son del tipo alquínol. En el caso de la síntesis de los precursores de triquinanos se parte del alcohol propargílico, mientras que para la síntesis del precursor del ácido crisantémico se parte del 2-metil-3-butin-2-ol. Ambas rutas de síntesis estudiadas comprenden el mismo número y tipo de transformaciones químicas: Reducción ( $\text{LiAlH}_4/\text{THF}/\text{reflujo}$ )- Halogenación ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/-78^\circ\text{C}$ ) del alquínol; Protección de la función hidróxi ( $\text{EVE}/p\text{-TsOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ó  $\text{R}_2\text{R}'\text{SiCl}/\text{imidazol}/\text{DMF}$ ); generación del vinilcarbanión ( $\text{sec-BuLi}/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$ ); intercambio, Li-M (donde M puede ser Cu proveniente de CuI o bien M puede ser Zn proveniente de  $\text{ZnCl}_2$ ); reacción de adición 1,4 con 2-ciclopentenona ( en el caso de la síntesis de precursores de triquinanos) o con ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados ( en el caso de la síntesis del precursor del ácido crisantémico).

En la parte experimental se muestran las condiciones de reacción que pueden ser empleadas para realizar cada una de las transformaciones antes mencionadas. Los resultados encontrados nos indican los productos laterales que se presentan en cada transformación. En el caso de la reducción del alquínol los productos detectados provienen de la doble halogenación del triple enlace ya sea en los carbonos adyacentes o bien en el carbon terminal de la triple ligadura.

El estudio de la protección de la función hidróxi nos indica que el grupo etoxietil éter puede complicar la etapa de la generación del vinil carbanión por la acidéz que mostró el protón en posición  $\alpha$  a los dos oxígenos, lo cual propicia la neutralización del vinil carbanión. Por su parte el grupo trialkilsililo no

resultó un grupo protector adecuado porque se detectó un producto que proviene de la reacción de transposición O-C, 1-4 que nos lleva a la obtención de un vinilsilano en lugar del vinilcarbanión que se requiere para la reacción de adición 1,4. El estudio de la reacción de intercambio Li-M ( donde M = Cu ó Zn) se hizo empleando el etoxietil éter asumiendo que la neutralización del vinilcarbanion que se genera en determinado momento tiene un periodo de vida que puede ser aprovechado para ser empleado en la reacción de adición 1,4. Para realizar el estudio de la reacción de adición 1,4, primero se realizaron experimentos con una reacción "moelo" empleando bromuro de vinilmagnecio para definir las condiciones en las que posteriormnete se evaluaron los vinilcarbaniones obtenidos a partir de los vinilbromuros provenientes del alcohol propargílico y del 2-metil-3-butin-2-ol respectivamente. Los reultados encontrados en este estudio mostraron para el caso de la 2-ciclohexenoa que las condiciones evaluadas favorecieron la formación el producto de adición 1,2 del R\* ( ligando que se retiene en un cuprato mixto) y no se obtiene el producto de adición 1,4 que nos llevaría a la obtención del precursor de un anillo de 5 miembros que se requiere para la síntesis de triquinanos. En el caso e la adición 1,4 con ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados se obtuvo le producto de adición 1,4 unicamente en con ésteres  $\beta$ -monosustituidos. En el caso de los ésteres  $\beta,\beta$ -disustituido se obtuvieron productos de la combinación de adiciones 1,2 y 1,4.

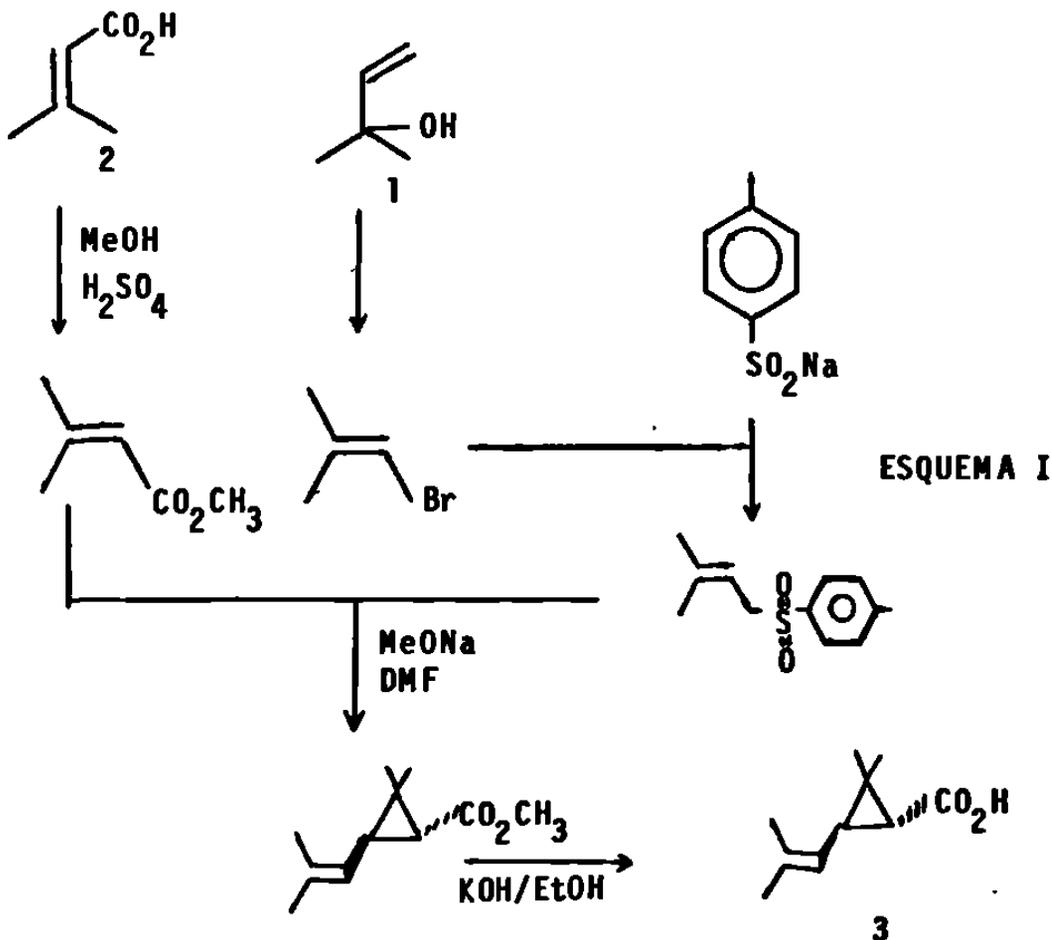
## I. OBJETIVO.

Estudio de la obtención de vinilcarbaniones a partir del 3-bromo-2-propenol (y compuestos relacionados) y su empleo en la síntesis de precursores de TRIQUINANOS Y ACIDO CRISANTEMICO.

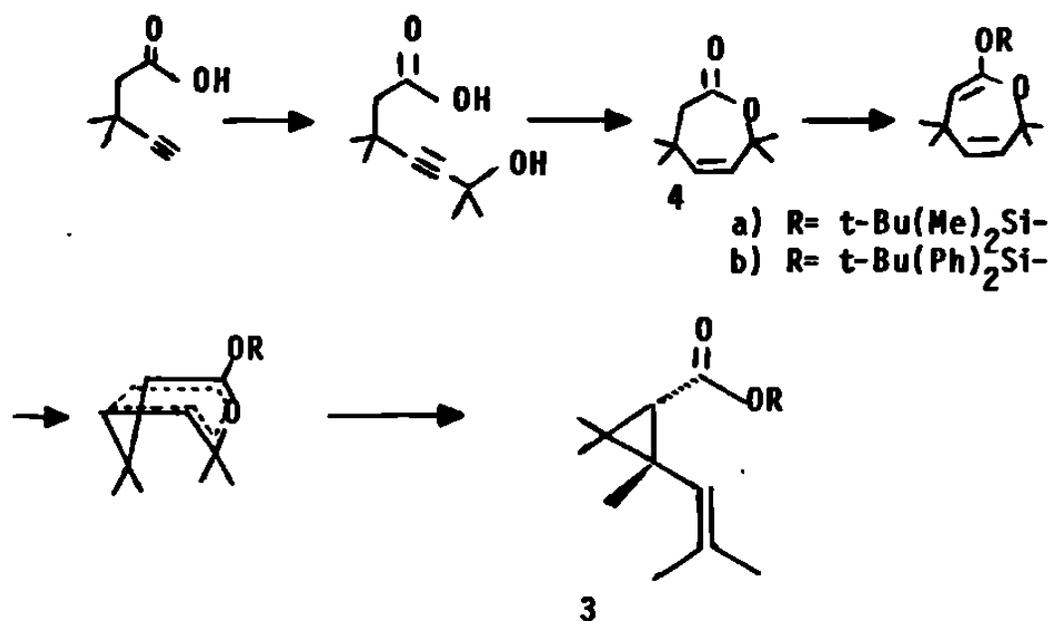
## II. INTRODUCCION.

El ácido crisantémico 3 y los triquinanos ( p.ej. el coriolin5) son compuestos con una bioactividad y una estructura química tales que los hacen compuestos de bastante interés , tanto desde el punto de vista comercial como sintético.

El ácido crisantémico tiene en su estructura un ciclopropano y es ampliamente utilizado en la preparación de insecticidas no naturales del tipo piretrinoide. Existe un buen numero de publicaciones sobre síntesis de éste tipo de productos<sup>1</sup>, entre las más sencillas se encuentran la de *Martel y Huynh*<sup>2,3</sup> la cual parte del 2-metil-3-buten-2-ol 1 y del ácido 3-metil-2-butenóico 2 . Esta ruta de síntesis tiene la ventaja de que es convergente y parte de sustancias fáciles de preparar (ESQUEMA I).

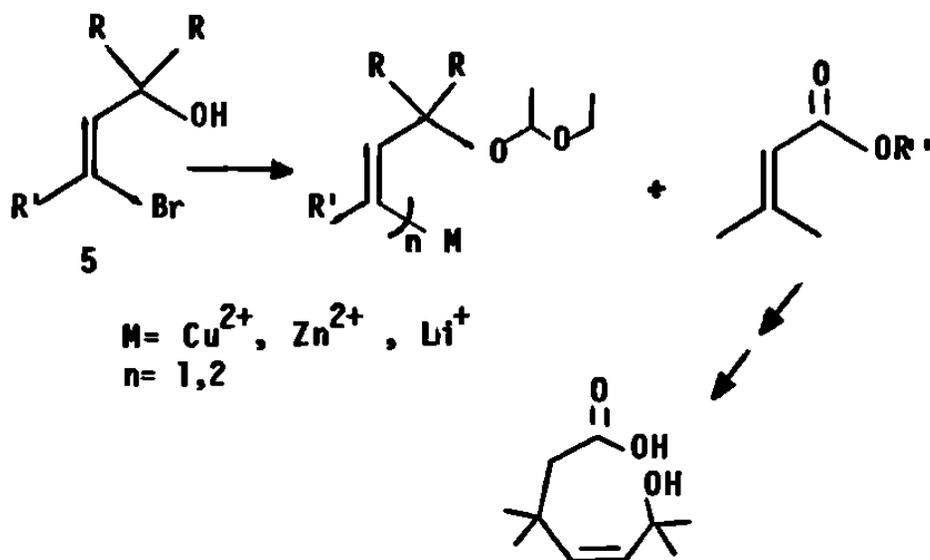


La ruta de R. L. Funk<sup>4</sup> también es bastante corta y hace uso de un reordenamiento térmico de la 3,3,6,6-tetrametil-4-hepten lactona 4 (ESQUEMA II).



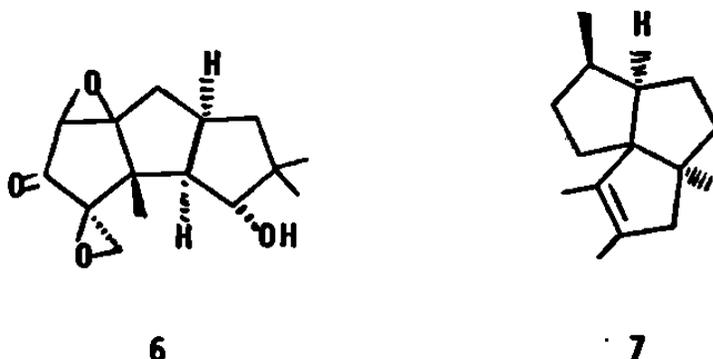
ESQUEMA II

Precisamente, es de este precursor del ácido crisantémico del cual se desea evaluar su síntesis a partir de vinil carbaniones derivados del 4-bromo-2-metil-3-buten-2-ol, 5 (ESQUEMA III).



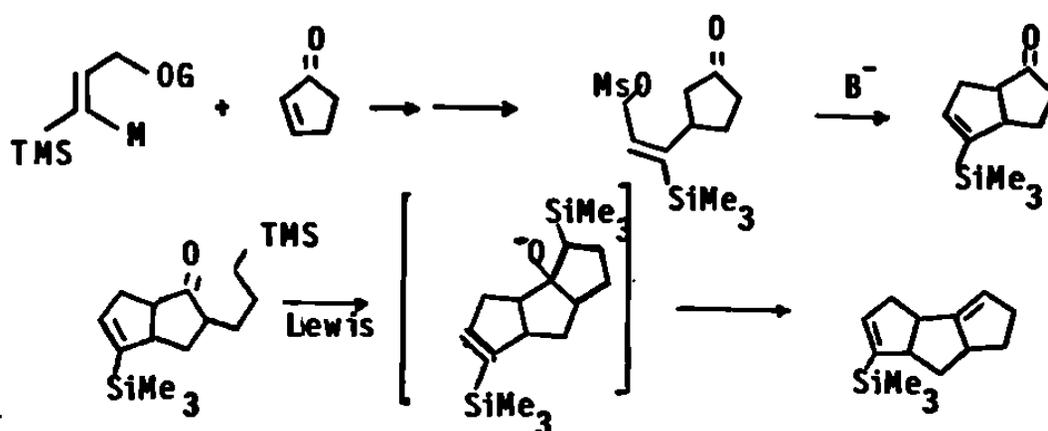
ESQUEMA III

En cuanto a los triquinanos se refiere, estos son derivados policiclopentanoides (poliquinanos). Específicamente cuando se trata de tres anillos fusionados de cinco miembros, estos se donominan triquinanos. La fusion de los anillos puede ser lineal, como en el caso de (-)-Coriolin<sup>5, 6</sup>, o angular como en el caso de (+)-Silfiferol<sup>6 7</sup>.



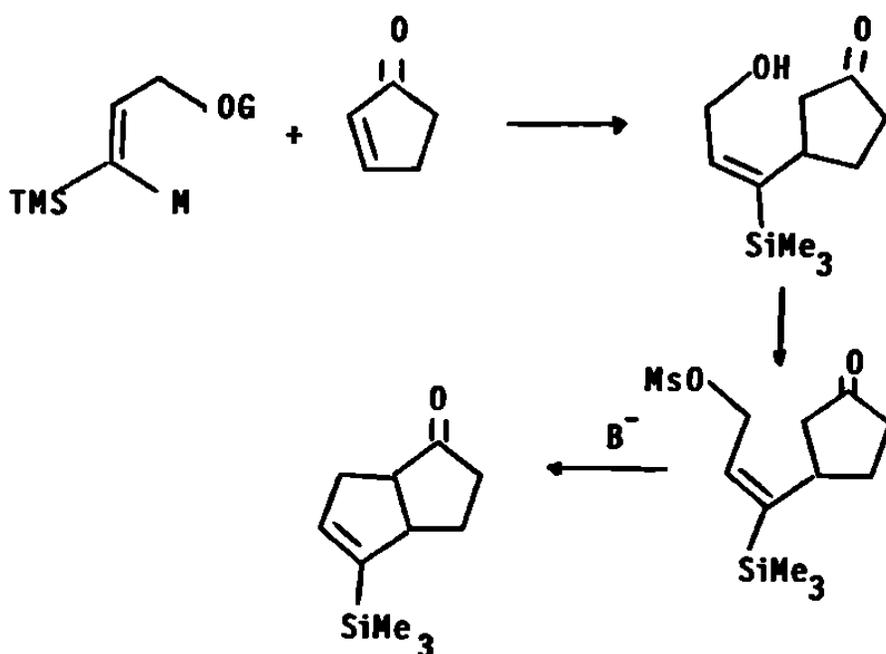
Este tipo de compuestos se encuentran en plantas<sup>7,8</sup>, organismos marinos<sup>9</sup> y hongos<sup>10</sup>, su bioactividad depende de su estructura química. Algunos, como la coriolina, poseen actividad antibacterial y antitumoral<sup>11</sup>.

Una estrategia hipotética para la construcción de esqueletos con anillos de cinco atomos de carbono fusionados involucra cicloadiciones 3+2, las cuales al ser aplicadas sobre la 2-ciclopentenona nos puede llevar a la obtención de los esqueletos base de los triquinanos<sup>12</sup>, (ESQUEMA IV).



ESQUEMA IV

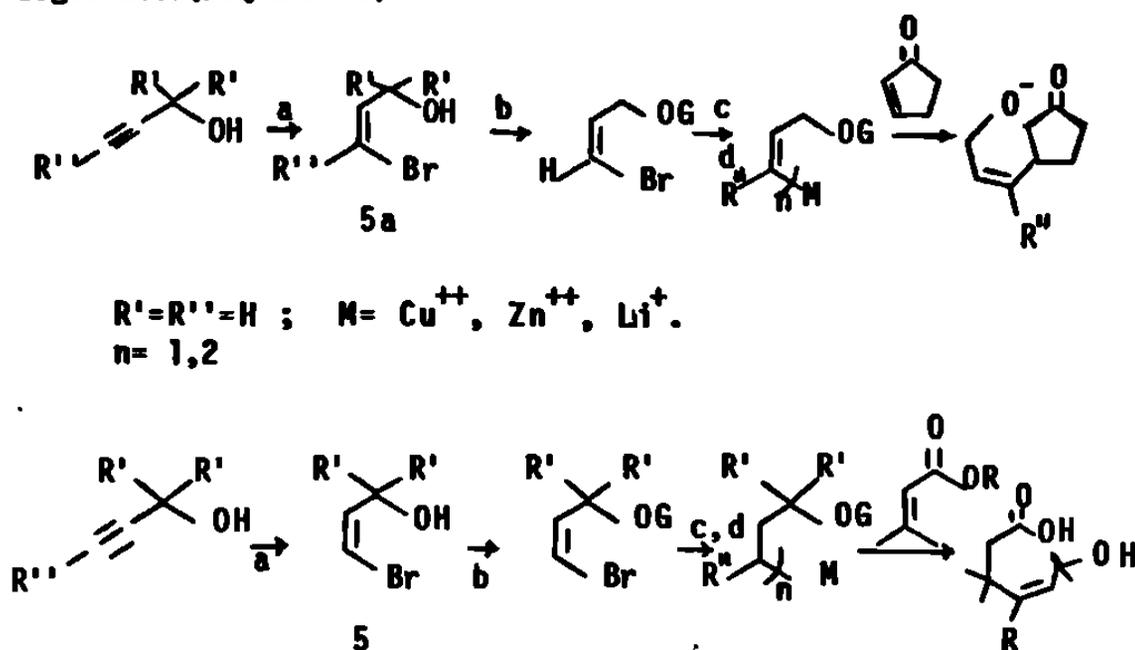
La primera cicloadición se iniciaría por una adición conjugada del vinil carbanión de un derivados del 3-bromo-2-propenol sobre la ciclopentenona seguida de una ciclación intramolecular por ataque del carbanión ( $\alpha$  al carbonilo) sobre el mesilato del 3-trimetil-2-propenol. El tercer anillo se construiría vía el desplazamiento del mesilato del 3-trimetilsilil-2-propenol por el carbanión  $\alpha'$  y posterior ciclación catalizada por un ácido de Lewis. Dentro de lo que se refiere a la síntesis de triquinanos, en este trabajo de tesis solo se desea investigar la factibilidad técnica de llevar a cabo la adición conjugada sobre la enona para obtener el precursor de los dos anillos de cinco miembros fusionados, (ESQUEMA V).



ESQUEMA V

El esquema que engloba lo que se pretende investigar acerca de la preparación de vinil carbaniones obtenidos a partir del 3-bromo-2-propenol ( y compuestos relacionados) y la aplicación

de éstos en la síntesis de precursores de productos naturales, es el siguiente: (ESQUEMA VI)



ESQUEMA VI

- a)  $LiAlH_4$ /piridina    b) EVE/ $p-TsOH$     c)  $sec-BuLi/CuI$  o  $ZnCl_2$   
d)  $TMSCl/THF$ .

Las rutas de síntesis planteadas tanto para la obtención del precursor del anillo de cinco miembros (en el caso de los triquinanos), como de la lactona de ocho miembros (en el caso del ácido crisantémico), involucran el mismo tipo de reacciones químicas. La secuencia de reacciones para ambas rutas es la siguiente:

Reducción  $\longrightarrow$  Halogenación  $\longrightarrow$  Intercambio Br/Li  $\longrightarrow$   
Intercambio Li/M (  $M = Cu$  ó  $Zn$  )  $\longrightarrow$  Adición Conjugada

Para cada una de estas transformaciones químicas se buscaron los antecedentes teóricos y experimentales a fin de conocer su comportamiento químico y seleccionar las condiciones de reacción más apropiadas para iniciar nuestro estudio.

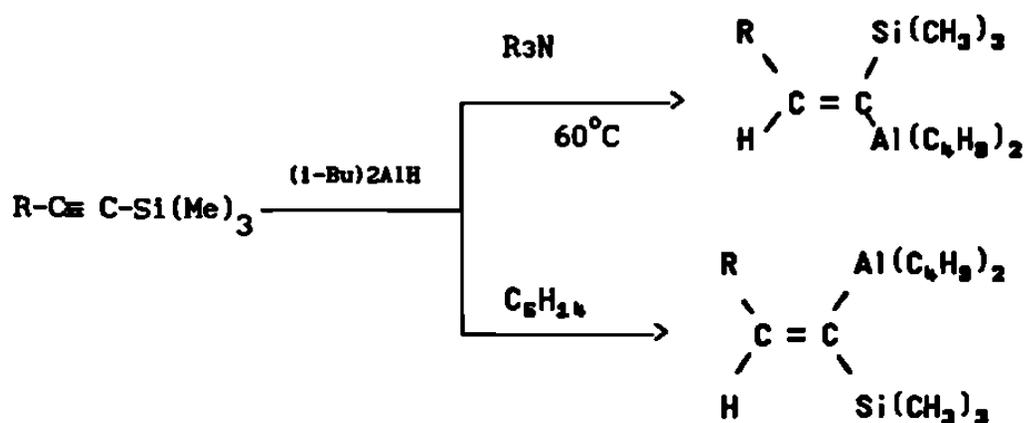
Los antecedentes requeridos comprenden los siguientes tópicos:

- 1.- Reacción de reducción-halogenación de alquinos.
- 2.- Generación de vinil carbaniones.
- 3.- Reacciones de Adición 1,4 de vinil carbaniones sobre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y sobre ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados.
  - i) vía organocupratos.
  - ii) vía organozincatos.
  - iii) vía catálisis con Acidos de Lewis.
  - iv) via catálisis con clorotrimetilsilano
  - v) vía otros derivados organometálicos.

### III. ANTECEDENTES

#### III.1 REDUCCION DE ALQUINOS CON HIDRUROS DE ALUMINIO.

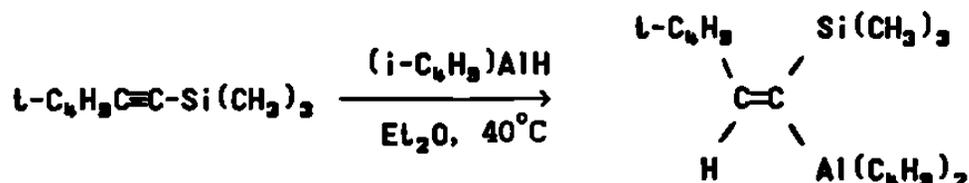
La hidroaluminación de alquinos 1-sililados, procede rapidamente hasta la etapa de la monoación. La reacción es altamente regioselectiva ya que se obtiene casi exclusivamente el producto en el que el aluminio se adiciona al carbón alfa al silicio.<sup>13</sup> La estereoquímica del producto de reducción depende también del solvente usado. La hidroaluminación selectiva *cis* se ha observado cuando la reacción es llevada a cabo en una amina terciaria como solvente<sup>13</sup>. Por otro lado, el producto (E)-1-alumino-1-silil-1-alqueno, se obtiene cuando se emplea un solvente hidrocarbonado. (ESQUEMA VII).



ESQUEMA VII

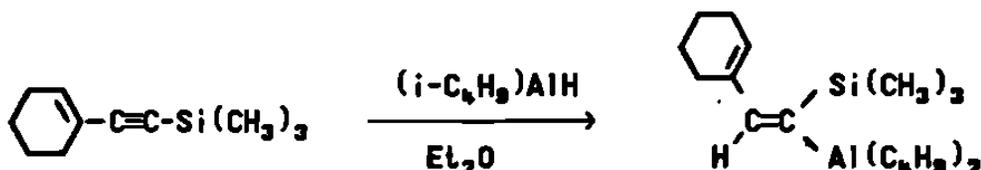
Se ha sugerido que la adición del hidruro de aluminio es controlada cinéticamente, y cuando se lleva a cabo en un solvente no polar, sucede la isomerización del producto inicial, (Z)- $\alpha$ -sililalquenil alano, al isomero más estable E<sup>14</sup>. La pureza de los isomeros obtenidos depende del sustituyente en la porción etinilsilil. Cuando R es t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. La hidroaluminación produce esencialmente el isomero E. Sin embargo, cuando R es un radical alquilo primario o secundario, se obtienen mezclas de los isomeros E y Z<sup>14</sup>.

La hidroaluminación *cis* de (1-alquini)silanos es llevada a cabo más convenientemente en eter dietílico, en donde procede de manera estereo y regioselectiva para producir [(Z)-1-alumino-1-alquenil]silano, aún y cuando exista impedimento estérico sobre el carbón beta del (1-alquini)silano. (ESQUEMA VIII)



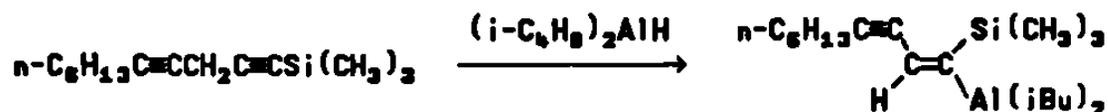
#### ESQUEMA VIII

Además, la hidroaluminación en eter es quimoselectiva, permitiendo la reducción selectiva de el triple enlace en los eninos<sup>15</sup>:



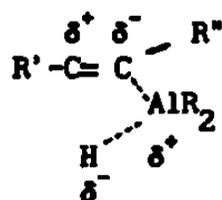
Otro ejemplo de quimoselectividad se presenta cuando la hidroaluminación de un 1,4 dialquino-1-sililado sucede de manera

que el aluminio se une selectivamente al carbono alfa al silicio<sup>16</sup>:



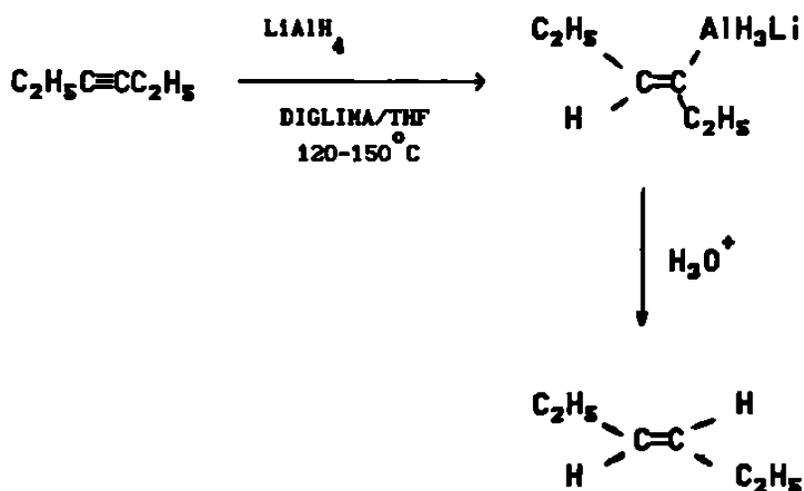
Un aspecto importante de la hidroaluminación de los (1-alkinil)silanos, es que constituye un medio para la obtención de alquenilaluminio-derivados, los cuales no pueden ser obtenidos por reducción directa del alquino. Así, la previa silylación de alquinos evita la formación de subproductos que se presentan cuando el alquino es sometido a la hidroaluminación directa. Después de la formación del anlace C-vinílico Al, el grupo trimetilsililo puede ser sustituido con retención de la configuración del doble enlace.

Se ha postulado que la hidroaluminación *cis* de alquinos, envuelve la formación de un complejo  $\pi$  entre el aluminio trigonal deficiente en electrones del hidruro de dialquilaluminio y el orbital  $\pi$  del alquino<sup>17,18</sup>. Cuando se trata de alquinos asimétricos, la formación de los productos es gobernada por efectos estéricos y electrónicos, siendo los primeros los que generalmente predominan y definen los productos obtenidos. Considerando esto, el ataque electrófilo del hidruro de dialquilaluminio sobre el triple enlace del alquino, ocurre de tal manera que el aluminio se unirá, preferencialmente, al carbono con mayor capacidad para acomodar la deficiencia de electrones del aluminio. La regioquímica (descrita en el siguiente esquema), se favorecerá cuando R' *prima* sea un mejor donador de electrones  $\sigma$  que R'', o bien cuando R'' sea un mejor donador de electrones  $\pi$ <sup>19</sup>. Cuando los efectos electrónicos son menos importantes, como en el caso de dialquilacetilenos, la regioquímica depende principalmente de interacciones estéricas entre los sustituyentes enlazados al aluminio y al alquino:



**Trans hidroaluminación:**

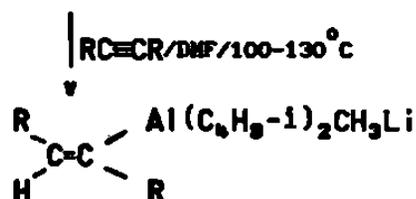
En contraste a la hidroaluminación cis, observada cuando se emplean hidruros de dialquilaluminio, los hidruros de litio y aluminio, los hidruros de trialquilaluminio y litio reaccionan con acetilenos internos de una manera estereoselectiva trans. La reacción de acetilenos terminales con estos hidruros de aluminio nucleófilos, produce cantidades apreciables de alquinos metalados. La hidroaluminación trans de 1,2-dialquilacetilenos con hidruro de litio y aluminio en una mezcla de dietilen glicol dimetil eter (diglima)-tetrahidrofurano (THF) a reflujo, produce el (Z)-alquenilalanato, el cual por hidrólisis ácida se convierte en el correspondiente alqueno trans<sup>20,21</sup>. (ESQUEMA IX)



**ESQUEMA IX**

Los hidruros de diisobutilmetilaluminio y litio en dimetoxietano

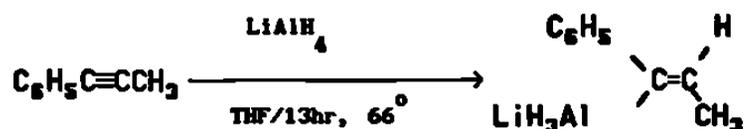
( DME ) preparado a partir de hidruro de diisobutilaluminio y metil litio, tambien se adicionan de manera *trans*<sup>22</sup>. (ESQUEMA X).



### ESQUEMA X

Los alquenilalانات tienen la capacidad de reaccionar con sistemas carbonílicos, mientras que los obtenidos a partir de hidruro de litio y aluminio no lo hacen.

La presencia de un grupo electro-atrayente enlazado a un carbon del triple enlace, tiene un marcado efecto en la velocidad y la regioquímica de la *trans* hidroaluminación. Por ejemplo, la hidroaluminación del 1-fenilpropino ocurre a temperaturas moderadas y con una buena regioselectividad ya que en la mezcla de productos, un 95% corresponde al compuesto en el que el aluminio está unido al carbón alfa al fenilo<sup>20,21</sup>:



Este resultado es consistente con un ataque del hidruro sobre el triple enlace. Los sustituyentes con mayor capacidad para estabilizar la carga negativa del vinil carbanion que se genera, incrementan la velocidad de reacción y favorecen el ataque del

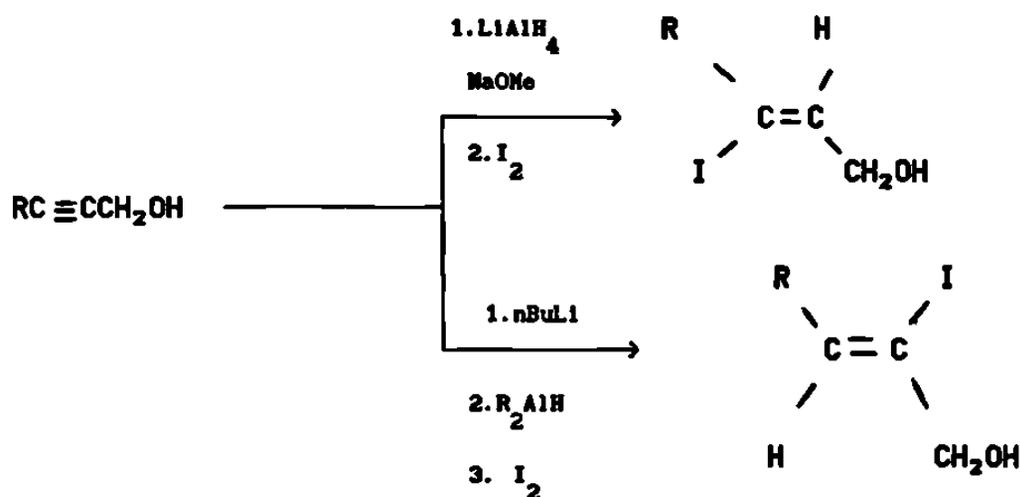


Si el grupo hidroxilo de un alquino no es propargílico, la reducción del triple enlace ocurre únicamente a elevadas temperaturas y a una velocidad comparable a la observada para el correspondiente alquino que no contiene el grupo hidroxilo<sup>25</sup>.

La naturaleza del solvente tiene un efecto decisivo sobre la estereoquímica con que procede la hidroaluminación de los derivados del alcohol propargílico<sup>26,27</sup>. En tetrahidrofurano, ocurre exclusivamente la hidroaluminación *trans*. Por otra parte, en diisopropil eter, predomina la adición *cis*. En general, existe una correlación inversa entre la basicidad de Lewis del solvente y la cantidad de reducción *cis*.

La regioquímica puede ser controlada por la selección adecuada de los reactivos. Existe evidencia de que el aluminio puede ser enlazado exclusivamente a C-3 del alcohol propargílico usando hidruro de litio y aluminio en presencia de metóxido de sodio<sup>28</sup>.

Una estereoquímica completamente inversa es observada cuando los derivados del alcohol propargílico es tratado secuencialmente con *n*-butil litio e hidruro de isobutilaluminio<sup>29</sup>. (ESQUEMA XIII).



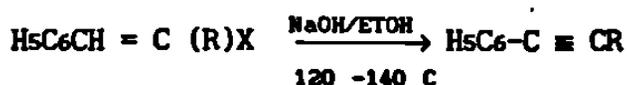
ESQUEMA XIII

La regio y estereoquímica del intermediario tipo alquencilalano se mantiene cuando éste se trata con iodo y se obtiene el correspondiente alquencil ioduro isomericamente puro<sup>28,29</sup>.

### III.2 SINTESIS DE VINIL CARBANIONES.

#### III.2.1 ELIMINACION CON BASES OXIGENADAS.

La reacción de olefinas halogenadas con bases oxigenadas como hidroxidos o alcóxidos de metales alcalinos constituye un método para la preparación de acetilenos, p. ej. el metil acetileno fué preparado por este método a partir de bromopropeno<sup>30</sup>. El KOH etanólico resulta particularmente apropiado para la eliminación de haluro de hidrógeno y convertir el  $\beta$ -cloro ó  $\beta$ -bromo estireno en fenil acetileno<sup>30</sup>. El vinilbromuro y sus alquil análogos reaccionan con etóxido de sodio sobre un baño de agua en ebullición para dar el correspondiente alquino; el rendimiento disminuye conforme se incrementa la longitud de la cadena.



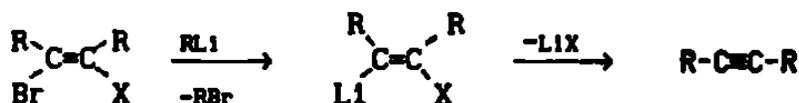
#### ESQUEMA XIV

En estas transformaciones se pueden presentar reacciones secundarias debido a que los acetilenos inicialmente formados, pueden sufrir adiciones nucleófilas. Así, el  $\beta$ -cloroestireno reacciona para dar no únicamente el fenilacetileno, de acuerdo a al ESQUEMA XIV, sino que también se forma el  $\beta$ -estiriletíl eter (9) y aún, bajo condiciones de reacción más vigorosas, se puede obtener fenil acetaldehído:



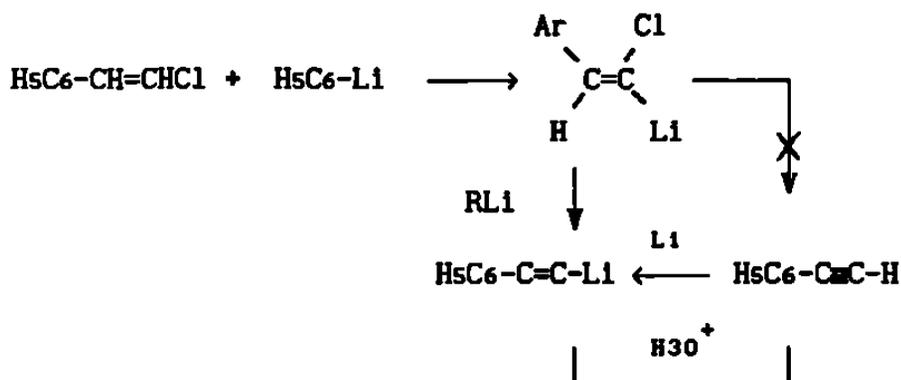
### III.2.2. ELIMINACION POR COMPUESTOS ORGANOMETALICOS.

En el caso de  $\alpha,\beta$ -dihaluros al ser tratados con alquil litados, además de la reacción de deshidrohalogenación, se puede presentar la deshalogenación de acuerdo al ESQUEMA XV, debido a que los derivados organolitados pueden sufrir fácilmente reacciones de intercambio metal-halogeno<sup>31</sup>.



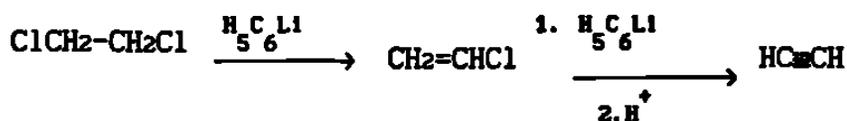
ESQUEMA XV

El  $\beta$ -cloroestireno reacciona con dos moles, ya sea de fenil litio o de n-butil litio en eter a temperatura ambiente; la reacción es extremadamente exotérmica. La hidrólisis de la sal de litio resultante conduce a la obtención, casi cuantitativa de fenilacetileno<sup>30</sup> (ESQUEMA XVI).



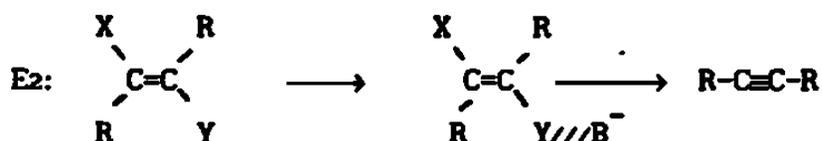
ESQUEMA XVI

A partir de 1,2-dicloro etano y fenil litio se puede obtener el vinilcloruro y este a su vez, en presencia de un segundo equivalente de fenil litio puede ser transformado a acetileno<sup>32</sup>:

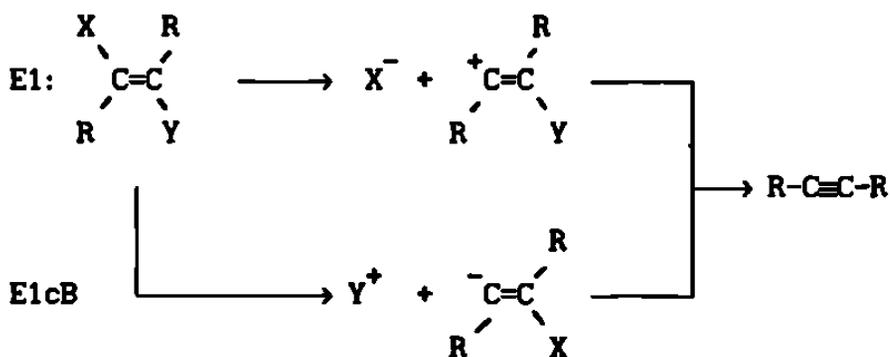


### III.2.3.MECANISMOS DE REACCION.

De acuerdo a Ingold<sup>32</sup>, la  $\beta$ -eliminación puede ocurrir en un paso (E2) o en dos (E1). El mecanismo E2 es un proceso sincronizado en el cual la eliminación de los sustituyentes X y Y de los dos átomos de carbono adyacentes y la formación del enlace  $\pi$  entre los átomos de carbono ocurre simultáneamente. Los cuatro átomos involucrados descansan en un mismo plano:



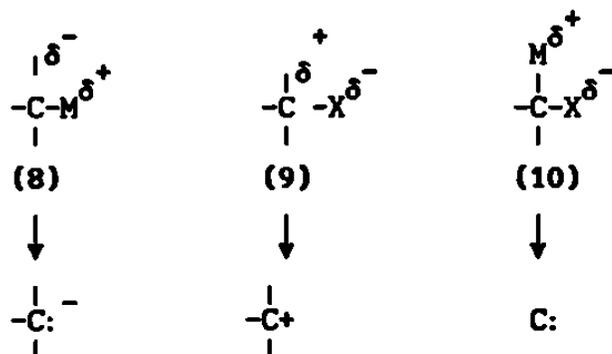
Las eliminaciones en dos etapas está caracterizada por la pérdida de un anión  $\text{X}^-$  para formar un ión carbonio (mecanismo E1), pero también puede suceder la formación de un carbanión por la pérdida del catión  $\text{Y}^+$  (mecanismo E1cB)



Los tres mecanismos E2, E1, E1cB representan extremos de un intervalo continuo de posibilidades. Los estudios mecanísticos de las  $\beta$ -eliminaciones a partir de olefinas son relativamente raros. Debido a la mayor electronegatividad de un carbon con hibridación  $\text{sp}^2$  comparado con un  $\text{sp}^3$ , es posible, en principio, que el átomo de carbón olefínico pueda aceptar una carga negativa más fácilmente que un carbón saturado, pero es más difícil que acepte una carga positiva. De aquí que, no obstante que las reacciones

El, envolviendo iones carbonio como intermediarios, ocurren más frecuentemente con compuestos saturados que con olefinas, en cambio, en eliminaciones iniciadas por bases, evidentemente en el caso de olefinas, procede más fácilmente via carbaniones y por lo tanto el mecanismo más probable es el E1cB.

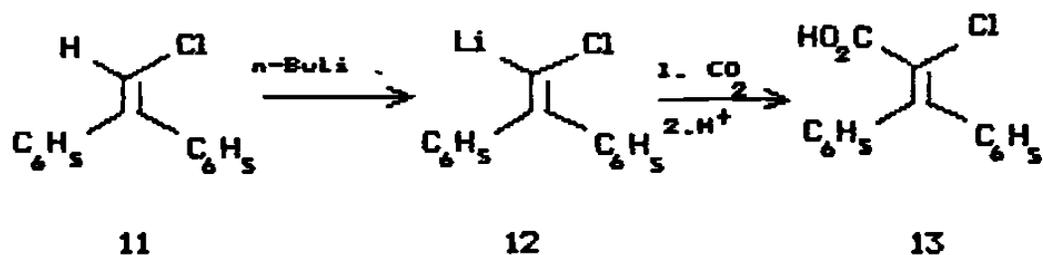
Al tratar haluros de alquilo con derivados organometálicos de litio existe otra posibilidad en cuanto al tipo de transformaciones químicas se refiere. El carbón está a menudo conectado con ligandos de más baja electronegatividad (p. ej. metales alcalinos) o bien elementos de más alta electronegatividad (p. ej. halógenos). El resultado es una polarización del enlace, en el primer caso el carbono asume una carga negativa (FORMULA 8), y en el segundo, la carga será positiva (FORMULA 9). En los extremos de la situación, se obtiene la ionización del enlace polarizado conduciendo a carbaniones y iones carbonio respectivamente.



Cuando M y X están enlazados a un mismo átomo de carbono, la polarización del enlace puede ser representada como en la formula (10), los compuestos de éste tipo son extremadamente inestables. Cuando  $M^+$  y  $X^-$  son liberados de un mismo átomo de carbono para formar MX, éste deja un residuo molecular soprtando un sexteto electrónico. Este carbeno posee dos características muy particulares: un par de electrones libre como sucede con los carbaniones, y un orbital p desocupado típico de los iones carbonio, por lo cual se les ha dado el nombre de carbenoides.

Durante las  $\alpha$ -eliminaciones en medios estereos, Wittig hizo la observación de que el hidrógeno  $\alpha$  en los hidrocarburos halogenados es acidificado en tal magnitud que puede ser reemplazado por el litio durante la reacción con derivados organolitados. Sin embargo, esta reacción es seguida por una reacción secundaria muy rápida en la que se libera LiX. Si se quiere evitar lo anterior, es deseable llevar a cabo la metalación a baja temperatura, usar un sustrato en el que el carbono  $\alpha$  sea estable en su forma anionica y que el haluro en  $C\alpha$  esté enlazado con relativa firmeza. Las condiciones anteriores se pueden propiciar si se emplean átomos de carbono olefínico, los cuales son más electronegativos que los átomos de carbono saturados.

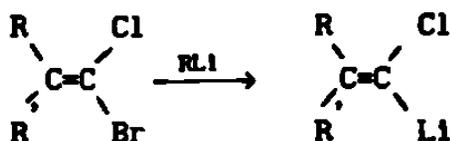
La acción del n-butil litio sobre el sustrato 11<sup>32</sup> en tetrahidrofurano a baja temperatura dá el derivado litiado estable 12, el cual fué atrapado a la forma del ácido carboxílico 13.



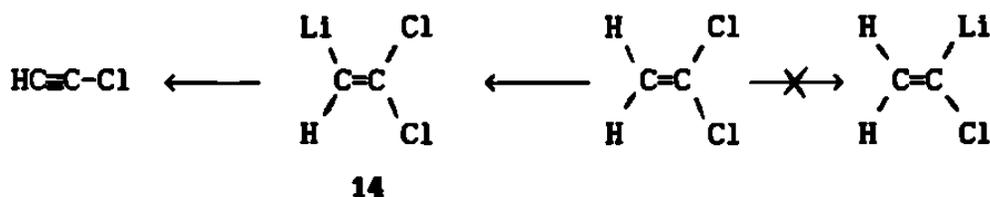
Esta reacción puede ser llevada a cabo con numerosas olefinas; en lugar de grupos arilo, el carbono  $\beta$  puede soportar H, Cl, alquilo, vinilo, en una o en ambas posiciones  $\beta$ <sup>33-35</sup>. El límite inferior de la temperatura para la reacción e metalación dependerá de la velocidad con que ésta se dé y su límite superior dependerá de la estabilidad del carbenoide resultante.

Cuando la velocidad de metalación es lenta se pueden tener complicaciones por la presencia del carbenoide y entonces el litio

puede ser introducido por una reacción de intercambio metal-halógeno sobre un dihaluro geminal. El intercambio Br-Li es más rápido que el de H-Li<sup>32</sup>.



Cuando lo que se desea preparar es el carbenoide, se recomienda emplear una  $\alpha,\alpha$ -dicloro olefina<sup>32</sup>, debido a que en este caso la reacción de intercambio Cl/Li es más lenta que la reacción de metalación de la correspondiente monocloro olefina. Además, otra complicación que se presenta en la reacción de 1,1-dicloroetileno con n-butil litio, como consecuencia de la baja velocidad de intercambio Cl/Li, es la metalación en la posición  $\beta$  para dar un vinil carbanion sumamente inestable<sup>36</sup> 14.



#### Efecto del solvente y la Estabilidad Térmica.

Algunos carbenoides como el  $\alpha$ -clorovinil-litio, se descomponen a una velocidad moderada en tetrahidrofurano aún a temperaturas abajo de los -100 C. Otros como el *trans*-dicloro vinil litio, se descomponen también a velocidad moderada a -30 C. La estabilidad está determinada por la naturaleza del  $\alpha$ -halógeno, la naturaleza del  $\alpha$  y posiblemente del  $\beta$  sustituyente así como la polaridad del solvente. Generalmente el clorocarbenoide es más estable que el correspondiente derivado bromado.

Al comparar los resultados de la generación de carbenoides en THF y en eter etílico, se ha observado que en THF se acelera la formación de carbenoides y particularmente la metalación a baja temperatura, además los carbenoides preparados en este solvente son más estables <sup>35,37-39</sup>.

Un rasgo muy interesante es la influencia persistente del THF aún en mezclas que contienen un 80% en volumen de eter etílico. Por ejemplo, el diclorometil litio es estable en THF a  $-74^{\circ}$  C, en THF:Et<sub>2</sub>O 8:2, pero no puede ser detectado en eter puro <sup>38,39</sup>. Consecuentemente, en las reacciones llevadas a cabo a  $-100^{\circ}$ C, es más ventajoso emplear THF:Et<sub>2</sub>O:Eter de petróleo (4:4:1), con la cual se tiene una viscosidad baja y aún persiste la influencia favorable del THF.

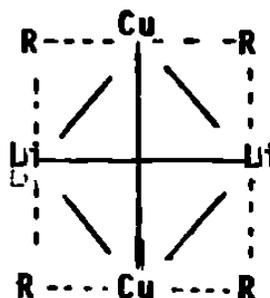
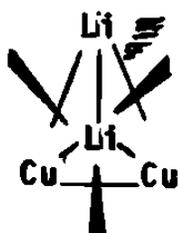
### III.3 ADICIONES CONJUGADAS 1-4.

Se ha sabido por mucho tiempo que el cobre metálico y las sales de cobre catalizan muchas reacciones orgánicas<sup>40</sup>. Dos ejemplos de tal catálisis son las reacciones de acoplamiento de aril haluros en presencia de polvo fino de cobre ( síntesis de biarilos de Ullmann<sup>41,42</sup>) y la adición conjugada de reactivos de Grignard a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>43</sup> en presencia de sales de cobre. Por mucho tiempo se supuso que la adición conjugada de los reactivos de Grignard a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$  insaturados procedía a través de una especie enlazada al cobre por un enlace  $-\sigma$ <sup>44,45</sup>. En 1966 se demostró conclusivamente que la especie reactiva que promueve la adición 1-4 es un reactivo de organocobre de estequiometría definida<sup>46</sup>.

#### III.3.1 ADICIONES CONJUGADAS PROMOVIDAS POR DERIVADOS DE COBRE.

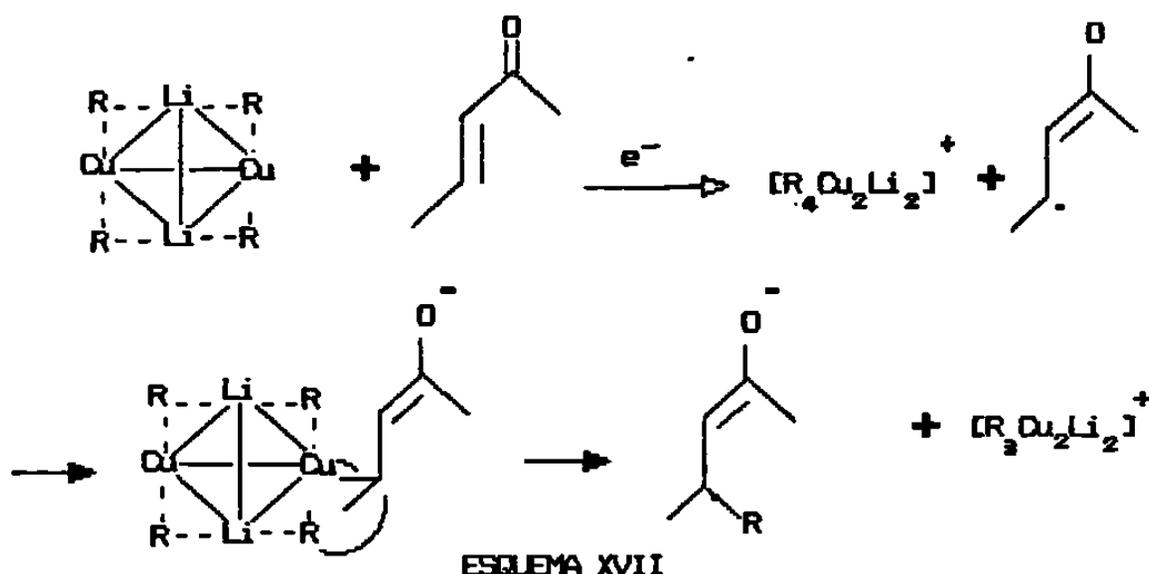
A pesar del rápido crecimiento de la información generada en el campo de la química de los organocupratos, los datos disponibles hasta la fecha no son suficientes para formular un mecanismo detallado en las reacciones de sustitución usando reactivos de organocobre. Estudios preparativos de la adición conjugada de reactivos de organocobre sobre compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$  insaturados han establecido que esta reacción es un útil procedimiento para la introducción de grupos alquilo, alqueno y arilo a partir del correspondiente organocuprato de litio<sup>47</sup>. Existe evidencia que permite descartar la existencia de radicales libres como intermediarios de reacción<sup>48a,c,e</sup>, esta evidencia surge particularmente del hecho de que los grupos alquilo y alqueno son transferidos del metal a la enona con retención de la configuración. En adiciones conjugadas sobre ciclohexenonas impedidas, el grupo R es usualmente introducido de tal manera que se obtiene una ciclohexanona con un sustituyente axial.<sup>48b,49</sup>

A pesar de que la estructura de los organocupratos  $R_2CuLi$  es incierta, parece probable que muchos de estos tienen estructuras como las descritas a continuación:



Las estructuras de este tipo ( dimeros de la representación usual del cuprato  $R_2CuLi$ ) sirven para explicar la oxidación de estos cupratos con una gran variedad de agentes oxidantes ( con potenciales de reducción menores que  $-1.0$  vs *electrodo de calomel saturado (ecs)*. por ej.  $O_2$ , sales de  $Cu(II)$ , quinonas, nitrocompuestos) para formar dimeros  $R-R$  con retención de la configuración en los grupos  $R^{51}$ . Es probable que la oxidación ocurra en dos etapas, con la participación de un intermediario catión  $15a$ , lo cual nos induce a suponer que el cuprato reacciona con agentes oxidantes menos poderosos ( compuestos con potencial de reducción menor que  $-1.0$  V vs *ecs*. p. ej. enonas ) y puede involucrar la transferencia de un electrón a partir del cuprato  $15$  porque éstos oxidante menos poderosos son capaces de remover un segundo electrón del catión intermediario  $15a$ . Consecuentemente, aún en reacciones donde está involucrada la transferencia inicial del electrón, la dimerización oxidativa necesita ser una reacción competitiva<sup>48c</sup>. Se ha observado<sup>48f</sup> que las reacciones de  $Me_2CuLi$  con carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados son normalmente efectivas cuando el potencial de reducción del compuesto carbonílico insaturado en un medio aprótico es más negativo que  $-1.1$  V pero menos negativo que  $-2.4$  V (vs *ecs*). Se ha observado también que los derivados organocuprosos exhiben un comportamiento aparentemente contradictorio puesto que son nucleófilos muy reactivos cuando están frente a compuestos carbonílicos insaturados, mientras que frente a compuestos carbonílicos no-saturados, su nucleofilia se ve disminuida. Para explicar este comportamiento se ha supuesto que la

adición conjugada sucede en dos pasos y envuelve la transferencia de un electrón, inicialmente<sup>52</sup>. La retención de la configuración de los grupos R que son transferidos del  $R_2CuLi$ , descarta la posibilidad de la existencia de radicales libres R' y permite suponer la formación de un intermediario del tipo 15 en el cual el grupo R es transferido del cuprato al compuesto carbonílico por un transposición intramolecular. (ESQUEMA XVII).



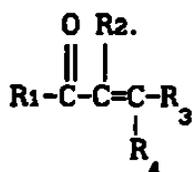
Alternativamente, se ha sugerido que la adición conjugada puede suceder por una adición nucleófila directa del cuprato 15 para formar el intermediario 16<sup>51</sup>. Sin embargo, House<sup>51</sup> argumenta que éste mecanismo no explica la gran preferencia cinética de la adición conjugada respecto de la adición 1,2 sobre el sistema carbonílico. Se ha establecido una relación empírica entre la diferencia de potenciales de oxidación y reducción ( $E_{red} - E_{ox}$ ) de la enona y el éxito de la adición conjugada. Con un cuprato dado (p. ej.  $Me_2CuLi$ ), cuando el valor  $E_{red} - E_{ox}$  es positivo, la transferencia de un electrón del nucleófilo 15 al compuesto carbonílico es energéticamente favorable.. Esta relación fué observada cuando una serie de compuestos carbonílicos insaturados fueron tratados con  $Me_2CuLi$ <sup>53</sup>. Los compuestos con valores de  $E_{red}$  menos negativos que  $-2.4$  V sufrieron la adición conjugada, mientras que los compuestos con valores de  $E_{red}$  más negativos que  $-2.4$  V fueron recuperados sin cambio. Esta correlación tiene

utilidad para predecir si un organocuprato de litio se adicionará a un compuesto carbonílico insaturado. El uso de esta correlación en el diseño de una ruta sintética presupone el conocimiento de los valores  $E_{red}$  y  $E_{ox}$  del compuesto carbonílico y del organocuprato de litio respectivamente.

Existe una manera empírica de estimar los valores de  $E_{red}$  con una confiabilidad de  $\pm 0.1 \text{ V}^{52}$  y consiste en sumar y/o restar a un valor base de  $E_{red}$ , para un sistema dado, los correspondientes valores de  $E_{red}$  para cada sustituyente del sistema base.

#### ESTIMACION DE $E_{RED}$ DE COMPUESTOS $\alpha, \beta$ -INSATURADOS

VALOR BASE -1.9V



INCREMENTO

SUSTITUYENTE	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------

ALQUIL-	-0.1	- 0.1	- 0.1	
ALCOHOXI	-0.3	- 0.0	- 0.3	
FENILO	+0.4	+ 0.1	+ 0.4	

$\text{R}_1-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_2$  VALOR BASE -1.8 V



INCREMENTO

SUSTITUYENTE	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
--------------	----------------	----------------

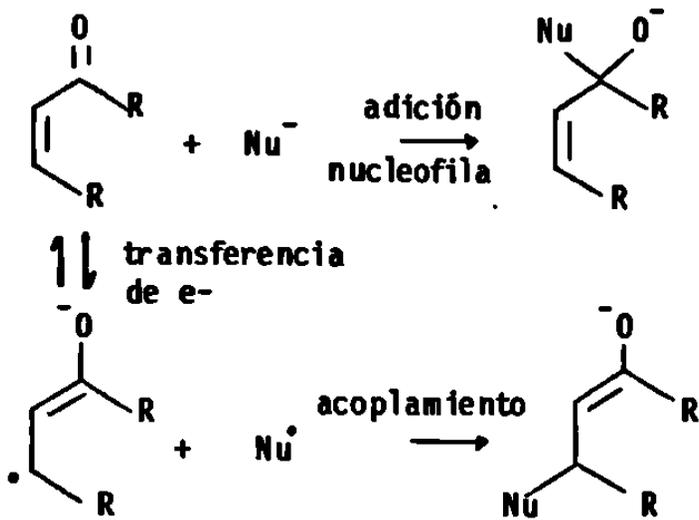
ALQUIL	- 0.1	-0.1
ALCOHOXI	- 0.3	NO DETERMINADO

Los valores de  $E_{red}$  y  $E_{ox}$  pueden ser determinados experimentalmente por técnicas polarográfica y de voltametría ciclica en solventes apróticos ( normalmente dimetil formamida ) con respecto a un electrodo de calomel saturado ( *sce* ), y

asociando los resultados con la reacción:



se adopta la convención de que los valores más negativos de  $E_{ox}$  corresponden al agente reductor más poderoso ( $Nu^-$ ) y el compuesto carbonílico con mayor dificultad para ser reducido tiene un valor  $E_{red}$  más negativo. (ESQUEMA XVIII).

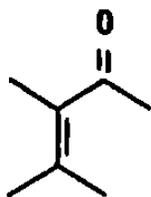


ESQUEMA XVIII

Cuando el valor ( $E_{red} - E_{ox}$ ) es más positivo que  $-0.4$  V, la transferencia del electrón del nucleófilo al compuesto carbonílico es energéticamente favorable. Para que la adición conjugada ocurra a una velocidad razonable el valor ( $E_{ox} - E_{red}$ ) debe ser más positivo que  $-0.4$  V. Si los cambios estructurales del nucleófilo y/o el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, producen cambios en el valor ( $E_{red} - E_{ox}$ ) y lo hacen menos positivo, la reacción de adición conjugada fallará.

Existen estudios que analizan el efecto de la polaridad del solvente sobre la adición 1,4 en función del potencial de reducción de la enona<sup>54</sup>. y se ha establecido que solventes polares como THF, DME, DMF, retardan o inhiben la adición conjugada, mientras que los mejores resultados se obtienen cuando se emplean mezclas como Et<sub>2</sub>O-Me<sub>2</sub>S o Et<sub>2</sub>O-pentano. Cuando las enonas 17, 18, 19 se someten a la acción del LiCuMe<sub>2</sub> se observó que cuando se emplea

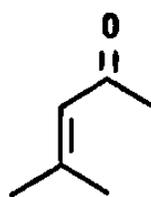
la mezcla THF-Et<sub>2</sub>O o Et<sub>2</sub>O-DME se recuperan las materias primas en los casos donde el potencial de reducción es de -2.35V; cuando es de -2.21V se obtienen mezclas de materia prima y producto de adición 1,4 y cuando es de -2.08 si se obtiene el producto de adición 1,4.



17 ( $E_{red} = -2.35$ )



18 ( $E_{red} = -2.08$ )



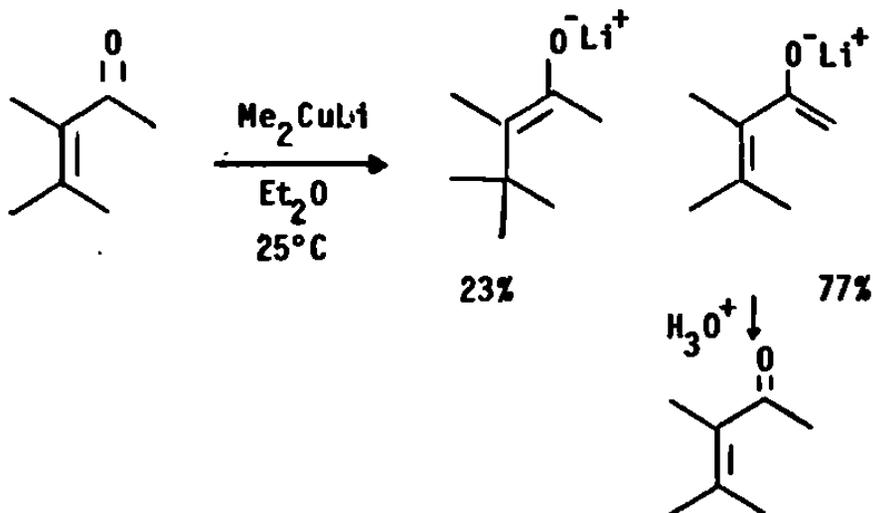
19 ( $E_{red} = -2.21$ )

### Efecto del Sustituyente R del R<sub>2</sub>CuLi en la Adición Conjugada.

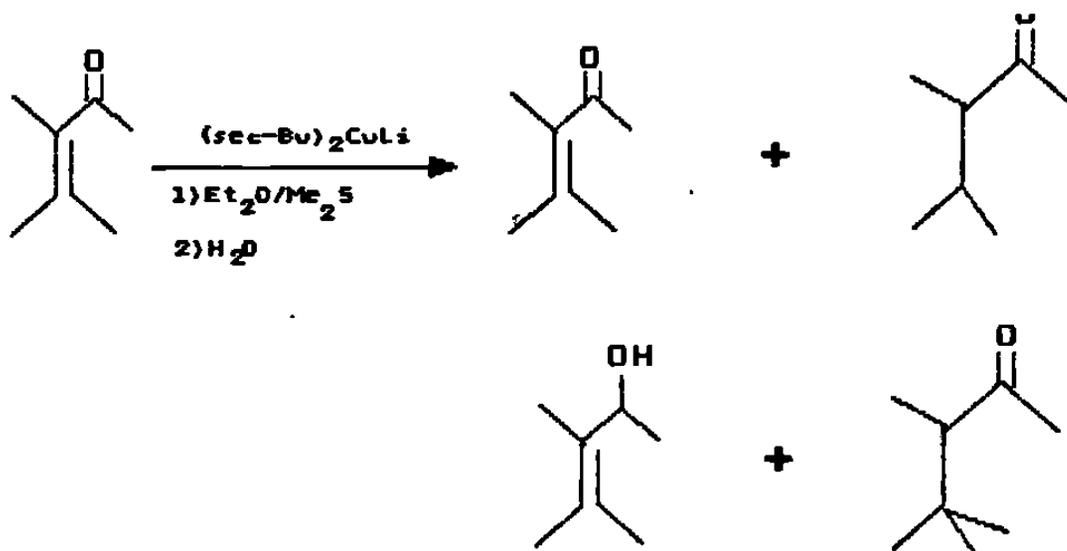
La naturaleza de los sustituyentes R en el cuprato, influyen en la cantidad de producto de adición conjugada. Esta influencia está en función del potencial de reducción de la enona. Para enonas con  $E_{red} = -2.35V$  los cupratos que dan mayores rendimientos de adición conjugada son n-BuzCuLi y (CH<sub>2</sub>=CH)<sub>2</sub>CuLi; para  $E_{red} = -2.2$  a  $-2.3V$ , Ph<sub>2</sub>CuLi, sec-BuzCuLi y Me<sub>2</sub>CuLi; para  $-2.1 V$ , t-BuzCuLi; para  $-2.1$  a  $-2.0 V$ , (CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CuLi<sup>54</sup>.

#### III.3.1.1 Reacciones Laterales durante la Adición Conjugada.

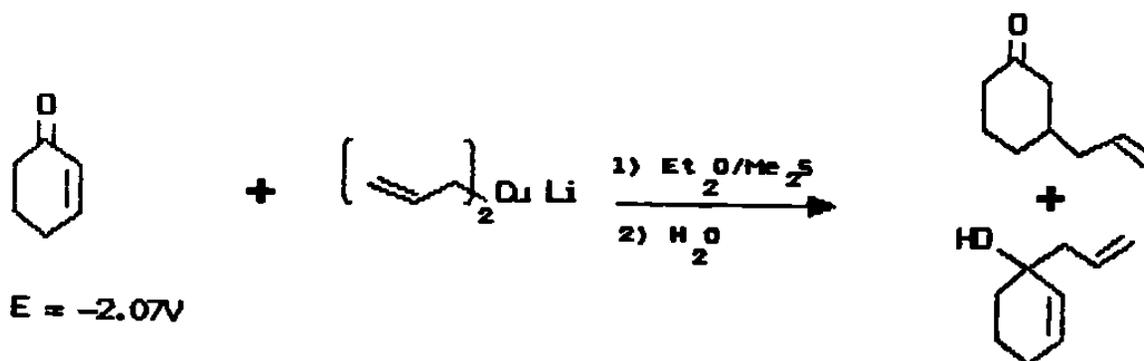
Existen tres reacciones laterales que se pueden presentar cuando el potencial de reducción de la enona y el cuprato no son los más adecuados para propiciar la adición conjugada. La reacción lateral más común es consecuencia de la formación del enolato de la enona, lo cual trae como consecuencia que ésta se recupere en buena medida sin cambio alguno:



Cuando se usa *sec*-butil o *t*-butil litio, la reacción lateral que se presenta se debe probablemente a la descomposición térmica del alquil-cuprato dando origen a hidruros de cobre del tipo  $\text{RCu(H)Li}$  los cuales reducen a la enona a una velocidad tal que compite con la adición conjugada y la formación del enolato<sup>55</sup>. La reacción no se presenta cuando se emplean enonas más fácilmente reducidas en las cuales la adición conjugada se ve favorecida. Los subproductos que se forman por reducción con los hidruros de cobre son: el producto de reducción 1,2 y/o 1,4:

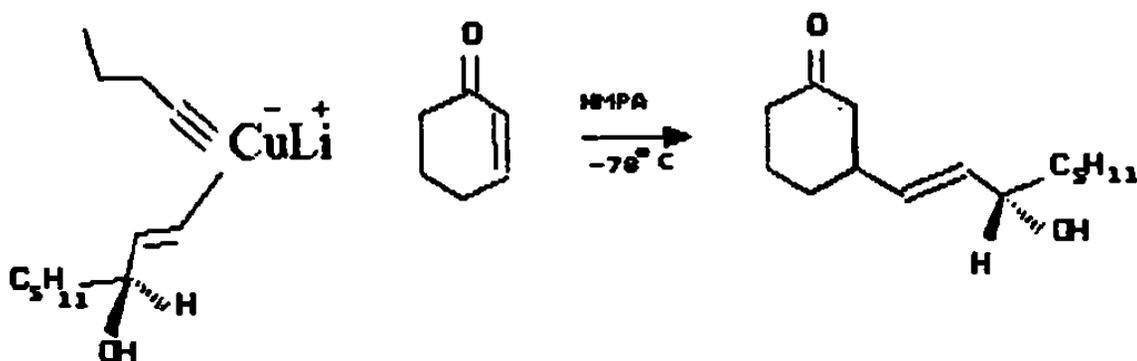


En los casos en que se emplean enonas con  $E_{\text{red}} = -2.07$  a  $-2.21$  V y alilcupratos, se obtienen subproductos debidos a la adición 1,2. Estos subproductos se presentan cuando se usa un cuprato que no ha sido preparado recientemente, con lo cual se propicia su descomposición térmica, obteniéndose derivados de  $\text{Cu(II)}$  el cual a su vez promueve la descomposición autocatalítica<sup>55</sup> que genera un derivado organolitado favoreciéndose (mediante esta especie química) la reacción de adición 1,2:



### III.3.1.2 ORGANOCUPRATOS QUE PERMITEN LA TRANSFERENCIA SELECTIVA DE UNO DE SUS SUSTITUYENTES.

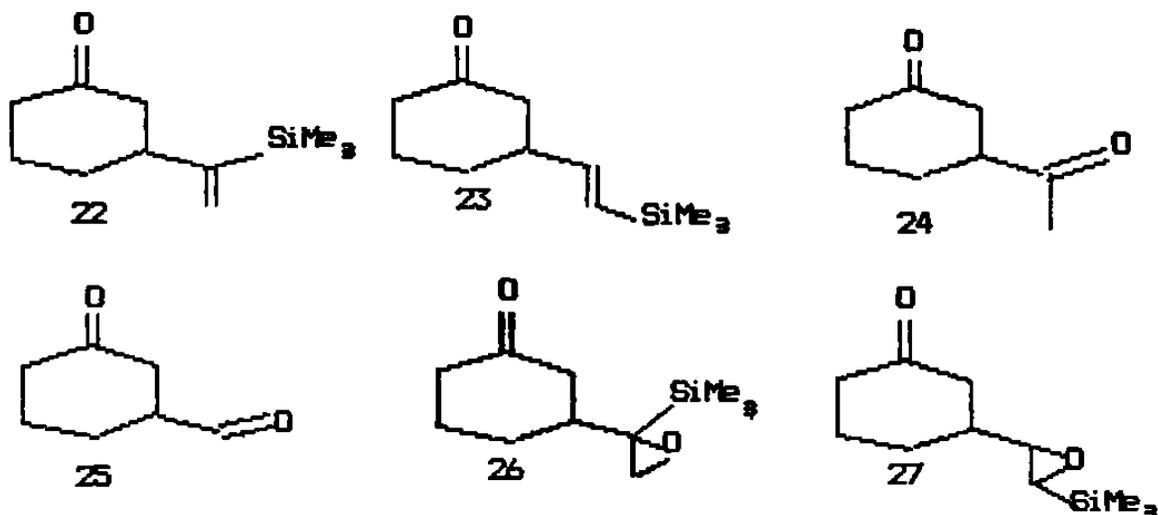
En la mayoría de las aplicaciones de los organocupratos, estos se usan en cantidades equimoleculares, y únicamente uno de los grupos enlazados al cobre es el que participa en la reacción, ya sea de acoplamiento cruzado de haluros de alquilo, o adición conjugada sobre sistemas carbonílicos insaturados. Como resultado, uno de los grupos enlazados al cobre se desperdicia, creando un serio problema cuando éste es un grupo que ha costado un gran esfuerzo por haber sido obtenido después de una laboriosa ruta sintética. La opción para evitar éste inconveniente es la utilización de cupratos mixtos del tipo  $R_1R_2CuLi$  o cupratos mixtos de orden superior  $R_1R_2Cu(X)Li_2$ <sup>89</sup> en los que uno de los grupos es transferido ( $R_1$ ) y el otro es retenido sobre el cobre ( $R_2$ ). Un ejemplo de esta estrategia es el empleo de un organocuprato del grupo (s)- trans -3- alcohoxi-1-octenilo, el cual requirió un gran trabajo de síntesis<sup>56</sup> y para no desperdiciar 1 equivalente-mol, (debido a que al emplear cupratos solo uno de los sustituyentes es transferido a la enona) fué necesario emplear un cuprato mixto en el que se seleccionó como  $R_2$  el grupo ciclopentadienil<sup>57</sup> o pentinil<sup>56</sup> los cuales mostraron una fuerte tendencia a permanecer enlazados al cobre en lugar de ser transferidos al aceptor de Michael :



A partir de este trabajo se comenzó a extender el uso de cupratos mixtos derivados de alquinos terminales  $RC\equiv CCu(R_1)Li$  para transferir selectivamente el grupo  $R_1$  ( el cual puede ser alquilo

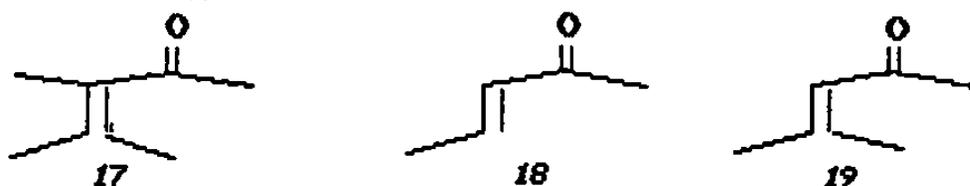


La utilidad sintética de los vinil silanos queda de manifiesto al transformar los productos de adición conjugada 22 y 23 en los compuestos dicarbonílicos 24 y 25 a partir de los correspondientes epoxidos 26 y 27 :

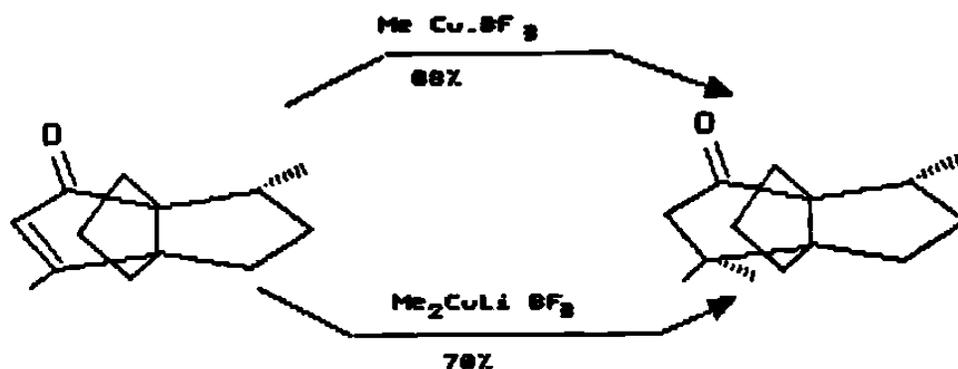


#### III.3.1.4 REACCIONES DE ADICION CONJUGADA DE ORGANOCUPRATOS PROMOVIDA POR ACIDOS DE LEWIS.

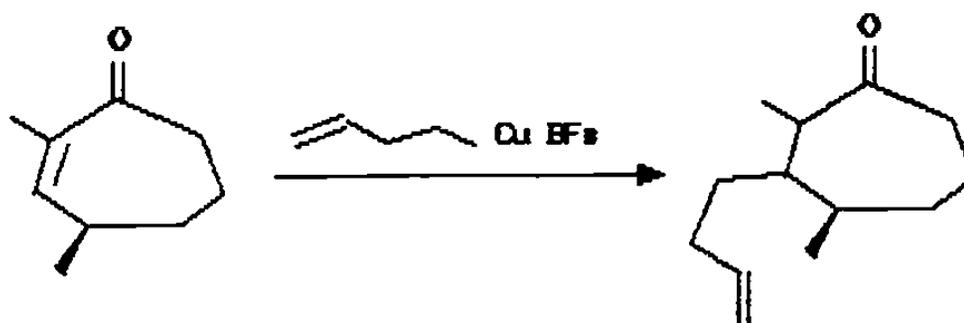
No obstante que los organocupratos ( reactivos de Gilman) son los reaccionantes más empleados en las adiciones 1,4 , existen casos en los que no reaccionan de la manera que se esperaría<sup>62</sup>. Así, se obtienen rendimientos muy bajos cuando se hacen reaccionar con ésteres  $\beta,\beta$ -disustituidos, enonas con alto impedimento estérico y ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>40</sup>. Los derivados de organocobre-ácido de Lewis han probado ser muy útiles en adiciones 1,4 con sustratos que normalmente habian sido considerados poco reactivos<sup>63,64</sup>. Por ejemplo BuCu.BF<sub>3</sub> se adiciona lentamente a los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados 17-19, mientras que Bu<sub>2</sub>CuLi no lo hace.



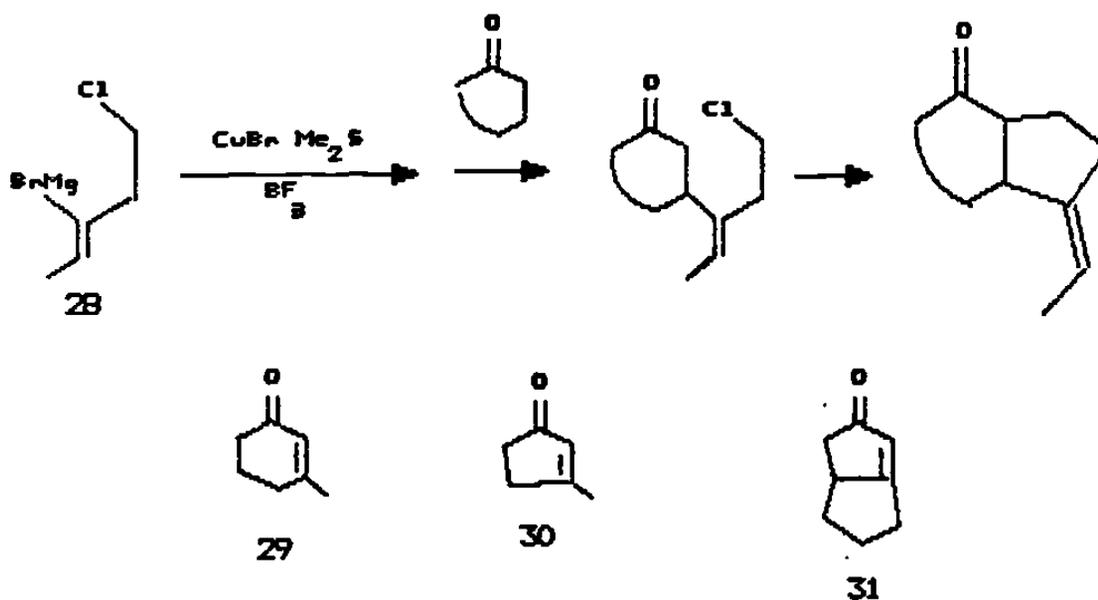
En la síntesis total del mofefen, la adición 1,4 se lleva a cabo con  $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{BF}_3$  o con  $\text{MeCuLiBF}_3$  pero no con  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ <sup>65</sup>.



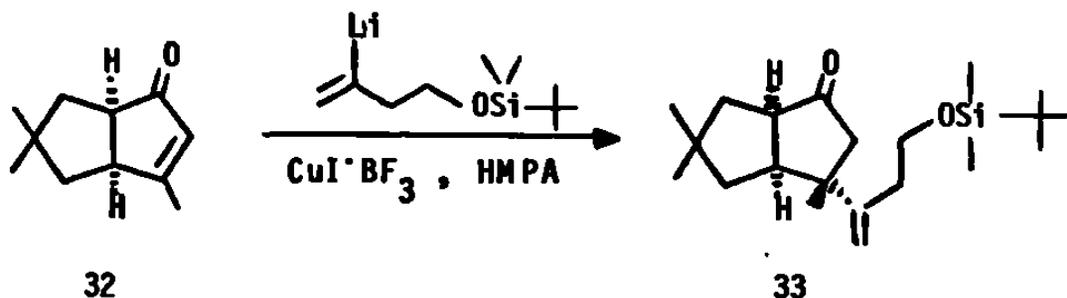
En el desarrollo de la síntesis de la (-) PARTENINA La adición conjugada se llevó a cabo con  $\text{RCu}\cdot\text{BF}_3$ , mientras que el cuprato falló<sup>66</sup>.



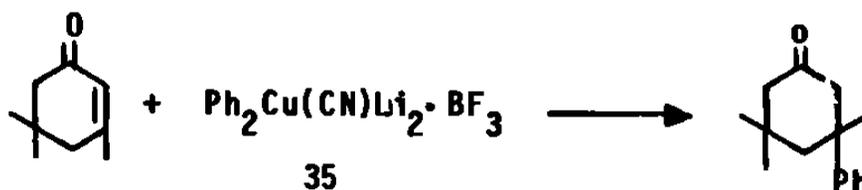
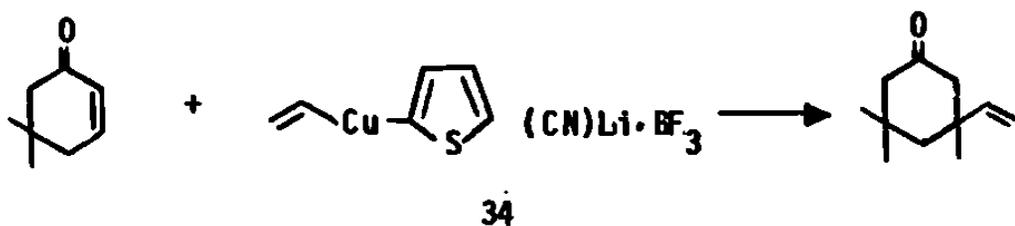
La reacción del  $\text{RCuBF}_3$  preparado a partir de 28 reacciona de manera muy satisfactoria con las ciclohexenonas 29-31<sup>67</sup>.



La transformación de 32 a 33, requerida en la síntesis del (+)hirsuteno se lleva a cabo con el reactivo  $\text{RCuBF}_3 \cdot \text{HMPA}$ <sup>68</sup>.



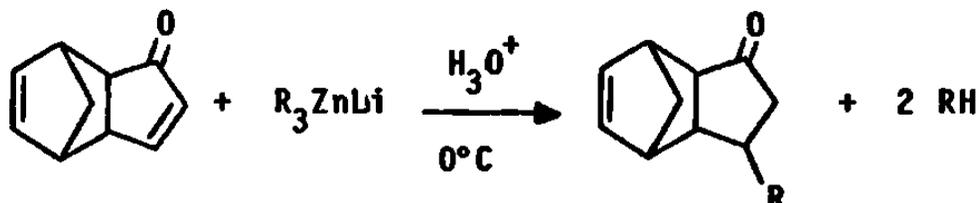
La adición 1,4 de organocupratos tales como  $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$  fué sustancialmente mejorada con la adición de  $\text{BR}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>69</sup>. En el caso del derivado 34, el rendimiento fué incrementado del 5 al 98%, mientras que con el 35 el rendimiento pasó del 0 a >95%. Otros ácidos de Lewis que fueron evaluados pero encontrados inefectivos son  $\text{EtAlCl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{LiBr}$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Ti}(\text{OR})_4$ ,  $\text{B}(\text{OR})_3$  y  $\text{AlF}_3$ .



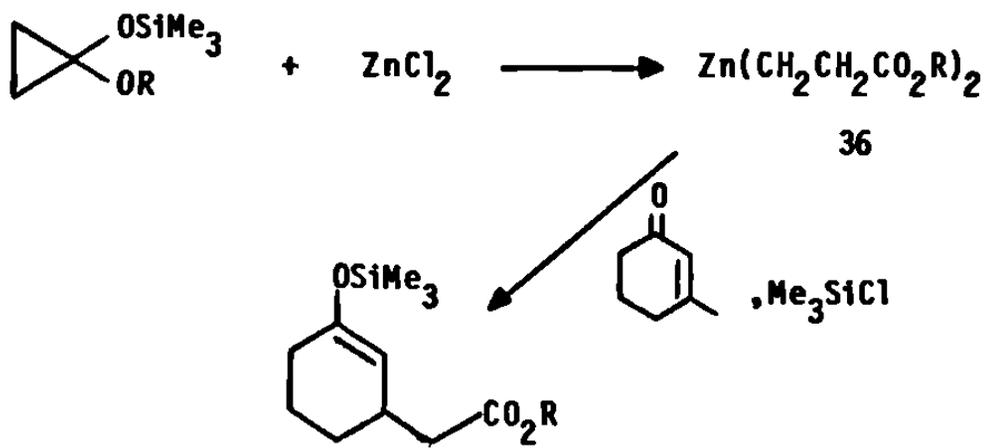
### III.3.2 ADICION CONJUGADA A COMPUESTOS CARBONILICOS $\alpha, \beta$ -INSATURADOS CON TRIORGANOZINCATOS DE LITIO.

Los triorganozincatos de litio actúan de una manera muy eficiente en la reacción de adición conjugada frente a sistemas carbonílicos

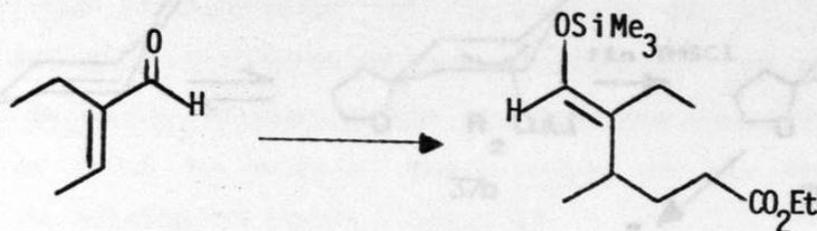
$\alpha,\beta$ -insaturados<sup>70-72</sup>. A diferencia de los diorganocupratos de litio, los derivados de zinc tienen mayor solubilidad y estabilidad térmica. Sin embargo, su mayor inconveniente es la pérdida de dos de los tres equivalentes de los ligandos transferibles:



Una opción para evitar la pérdida de estos dos equivalentes es el uso de dimetilalquil zincatos de litio, ya que el grupo metilo permanece intransferido<sup>70</sup>. El  $\text{ZnCl}_2$  es un sólido bastante higroscópico por lo que se recomienda usar el complejo  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$  (1:1) el cual es fácil de manejar por su estabilidad al exponerse al ambiente. *Watson y Kjjinaas*<sup>70</sup>, al tratar de delimitar la aplicabilidad de los zincatos, establecieron que cuando se usan grupos vinílicos como ligandos transferibles y enonas  $\beta$ -disustituidas, la adición 1,4 falla; sin embargo no se mencionan detalles de los resultados ni de los procedimientos seguidos. Por otra parte *Nakamura, Aoki, y colaboradores*<sup>73</sup> emplean un éster tipo homoenolato de zinc 36 en la adición conjugada sobre la 3-metil-2-ciclohexenona con muy buenos resultados (92%):



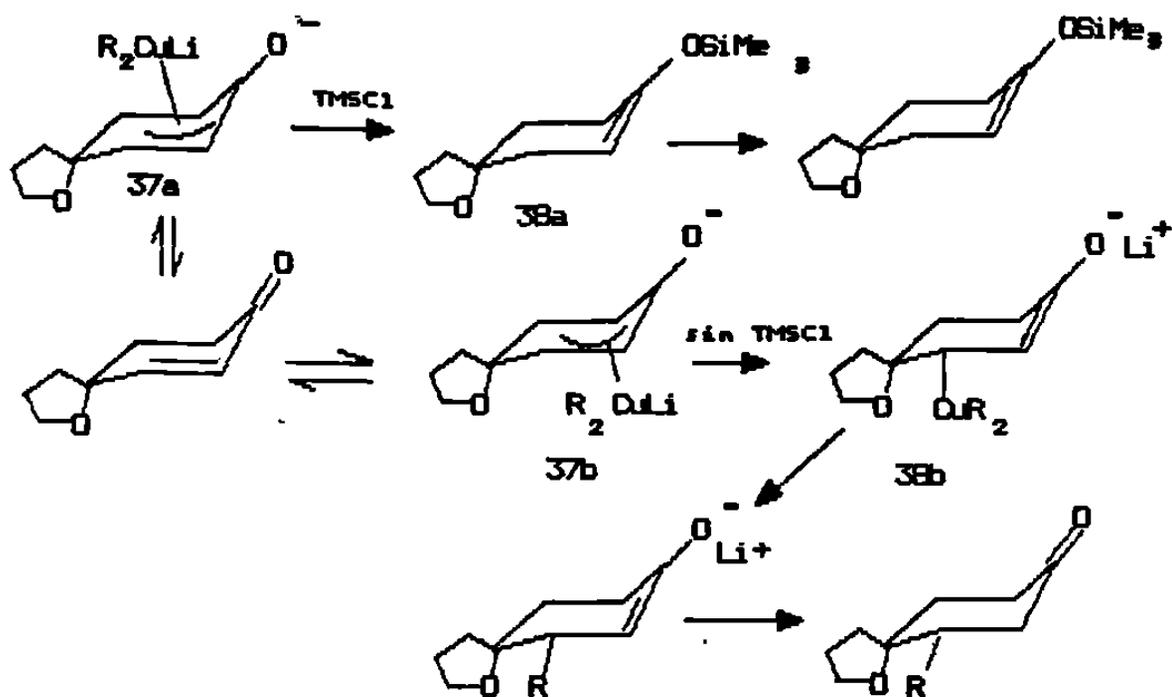
En este trabajo también se puso de manifiesto la acción del clorotrimetilsilano al promover la adición conjugada aún con compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados  $\beta$ -sustituídos<sup>74</sup>:



ESQUEMA XIX

### III.3.3 ADICION CONJUGADA PROMOVIDA POR CLOROTRIMETILSILANO.

A pesar de la creciente importancia de los organocupratos en la adición conjugada a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, los detalles mecanísticos aún son inciertos<sup>40</sup>. H.O. House y colaboradores<sup>54</sup> proponen una coordinación inicial entre el litio del cuprato y el oxígeno de la enona para formar 16, seguida de una transferencia interna de un electrón para dar origen a un enolato en el que el cobre está enlazado al C-3 y éste a su vez, mediante una eliminación reductiva, forma el producto de adición conjugada, (ESQUEMA XVII pag 33). Corey<sup>74a</sup> propone un intermediario del producto de adición de un derivado de cobre (III) sobre el carbono  $\beta$ , (p. ej. 38 a,b) el cual, al igual que en la hipótesis de House, forma el enlace C-C después de la eliminación reductiva. Aún no se sabe si la transferencia de un electrón del cuprato a la enona es obligatorio, incidental o solo significativa en algunos casos especiales. Estudios espectroscópicos han demostrado la formación de un complejo  $d,\pi^*$  entre los orbitales  $d$  del cobre y el sistema  $\pi^*$  de los carbonos  $\alpha,\beta$  y del carbonilo<sup>54, 48e</sup> (ESQUEMA XIX).

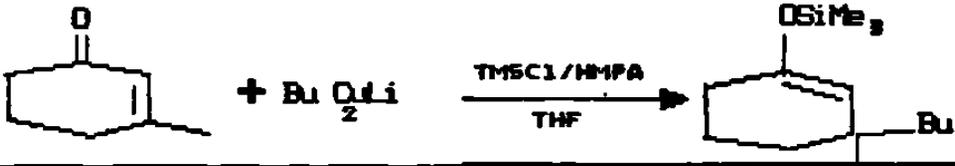


#### ESQUEMA XIX

La participación de este complejo ha sido usado para explicar el efecto activante del clorotrimetilsilano en la adición conjugada. Existe evidencia de que el  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  es compatible con los cupratos  $\text{R}_2\text{CuLi}$ , pudiendo coexistir a  $-78^\circ\text{C}$ <sup>74a</sup>. En ausencia de  $\text{TMSCl}$  se supone la existencia de un equilibrio entre el aducto  $\text{Cu(III)-}\beta$  (p. ej. 38 a,b) el complejo  $d,\pi^*$  (p. ej. 37a,b) lo cual propicia los tiempos más largos de reacción que al combinarse con la inestabilidad térmica de los cupratos tren como consecuencia bajos rendimientos o la ausencia de los productos de adición 1,4. El uso del  $\text{TMSCl}$  se ha empleado con muy buenos resultados en sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados en los que los cupratos solos fallaron en la adición conjugada<sup>74b</sup>. Norman y colaboradores<sup>75</sup> emplearon esta estrategia suponiendo la formación de un enolato de un aldehído (en lugar del enolato de una cetona como en el caso de 38a) que podría ser atrapado como silileter. Alexakis, Berlan y Besace<sup>74b</sup> evaluaron esta estrategia empleando ésteres y observaron un incremento considerable en el rendimiento de la reacción de adición conjugada comparado con resultados obtenidos en ausencia de  $\text{TMSCl}$ . Cuando hicieron la evaluación con amidas, las cuales normalmente no funcionan como aceptores de Michel frente a

cupratos<sup>76,77</sup> observaron rendimientos mayores al 88% del producto de adición conjugada.

Nakamura<sup>74c</sup> por su parte supuso que el efecto activante del TMSCl podría aprovecharse para favorecer la adición conjugada del grupo alquilo que normalmente se retiene en el cobre y que se desperdicia al no poder ser transferido a la enona. Los resultados mostraron que la suposición fué correcta ya que al comparar la adición de Bu<sub>2</sub>CuLi a diferentes concentraciones, en presencia y ausencia de TMSCl, se observó que empleando una relación de enona :R<sub>2</sub>CuLi de 1:0.6 se obtienen rendimientos de más del 80% del producto de adición conjugada. ( tabla 1).



Bu <sub>2</sub> CuLi (Eq)	TMSCl (Eq)	HMPA (Eq)	% PRODUCTO (H)
2.0	2.0	2.0	95 (2)
0.6	2.0	2.0	87 (3)
2.0	—	—	28 (1)
2.0	2.0	—	99 (1)

TABLA 1. RESULTADOS DE LA REACCION DE ADICION CONJUGADA EN PRESENCIA DE TMSCl.

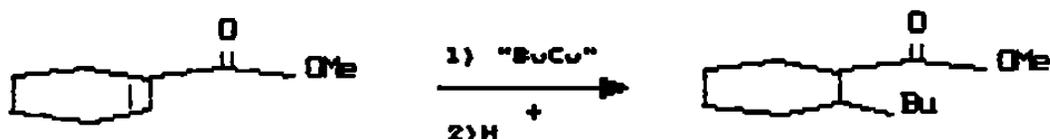
Al emplear 0.6 eq del cuprato se obtienen resultados comparables a los que se obtienen cuando se emplea la tecnica usual y se utilizan 2.0 eq., excepto que se requiere de mayor tiempo de reacción.

### III.3.4 REACCIONES DE ADICION CONJUGADA DE ORGANOMETALICOS CON ESTERES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS.

No obstante que las reacciones con derivados de cobre constituyen una excelente metodologia para la adición conjugada a enonas<sup>43</sup>, con los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados normalmente no funcionan bien.

Sakata y Kuwajima<sup>78</sup> obtienen buenos resultados en la adición conjugada de alquilocupratos a ésteres insaturados al combinar dos

metodos empleados por separado en adiciones 1,4 a enonas. Un metodo es el empleo de cupratos mixtos del tipo  $R-RtCuLi$  donde  $R$  es el trimetilsililacetiluro<sup>79</sup>, el otro metodo es la adición de  $TMSCl$  para acelerar la reacción<sup>80,74a</sup>. Los resultados mostraron rendimientos superiores del producto de adición 1,4 al emplear los dos metodos anteriores combinados que al emplearlos individualmente: (tabla 2)



DERIVADO DE COBRE	PRODUCTO (%)
$Bu_2CuLi$	6.0
$BuCu/BF_3/Me_3SiCl$	38.0
$BuLi/Me_3SiC=CCu$	48.0
$BuLi/Me_3SiC=CCu / Me_3SiCl$	88.0

TABLA 2. ADICION CONJUGADA DE DIFERENTES CUPRATOS A ESTERES  $\alpha, \beta$  INSATURADOS.

Observaron tambien que los resultados fueron dependientes del solvente empleado. El  $Et_2O$  parece desestabilizar el cuprato mixto, mientras que el THF disminuye la velocidad de reacción. Encontraron que la relación optima de solventes es de 4:1. (fig. 1)

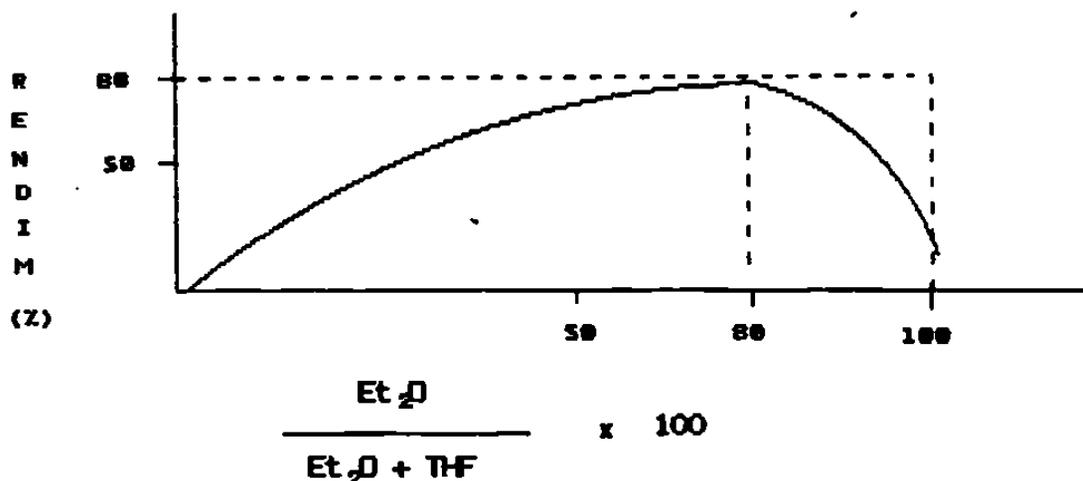


FIGURA 1. INFLUENCIA DEL SOLVENTE EN EL RENDIMIENTO DE LA REACCION DE ADICION 1,4.

Otra estrategia es el empleo de ésteres con alto impedimento estérico sobre el grupo carboxi. Normalmente un ester  $\alpha,\beta$ -insaturado es atacado en el carboxilo por nucleófilos fuertes. La idea de emplear el impedimento estérico como factor orientador para favorecer la adición conjugada, surgió de las observaciones hechas por Cooke<sup>81</sup> respecto de los trabajos de DeMeester y Fuson<sup>82</sup> en los que favorecieron la adición conjugada sobre la 1,2 en cetonas como la mesitil vinil cetona. Seebach y colaboradores<sup>83</sup> encontraron similar selectividad en sustratos como tritil cetonas y amidas derivadas de aminas con alto impedimento estérico, además también observaron que ésteres saturados derivados del BHT mostraron resistencia a ser atacados en el grupo carboxi por derivados alquil-litiados. Estas observaciones llevaron a Cooke<sup>81</sup> a evaluar la adición 1,4 de alquil-litiados a ésteres derivados del BHA. Los resultados mostraron rendimientos del 75 al 99 % del producto de adición 1,4.

### III.3.5 METODOS MAS RECIENTES APLICADOS A LA REACCION DE ADICION 1,4 A SISTEMAS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS.

#### III.3.5.1 Reactivos de Organomanganeso (II).

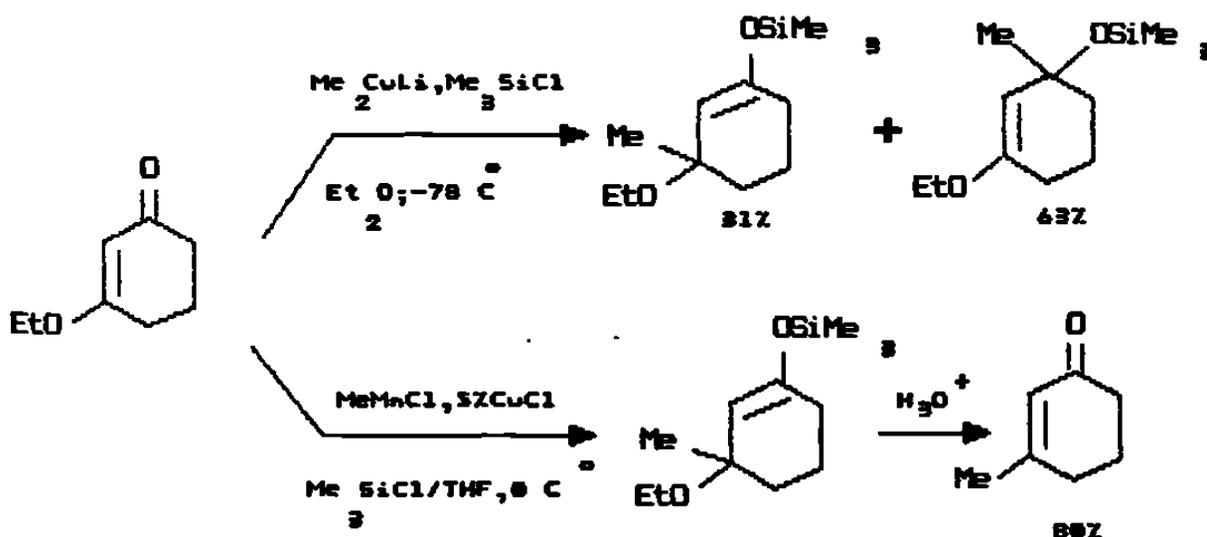
La adición conjugada catalizada con cobre de cloruros de organomanganeso a enonas conjugadas en THF, a 0°C, conduce a los productos de adición 1,4 en altos rendimientos. Las aplicaciones de ésta reacción son múltiples y generalmente se obtienen mejores resultados que con los derivados de magnesio/sales de cobre y que con los organocupratos. Los reactivos de organomanganeso, en presencia de 1 % de CuCl dan mejores rendimientos que los derivados de cobre en el caso de enonas muy reactivas. (TABLA 3).



Bu-M	Condiciones de reacción	Rendimiento (%)
BuMnCl	1% CuCl; THF, 0°C, 30 min	95
BuMgCl	5% CuCl; THF, 0°C	54
BuCu	2.2 eq Bu <sub>3</sub> P; Et <sub>2</sub> O, -78° a -40°C	82
Bu <sub>2</sub> Cu(CN)Li <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O, -78°C, 5 h.	86

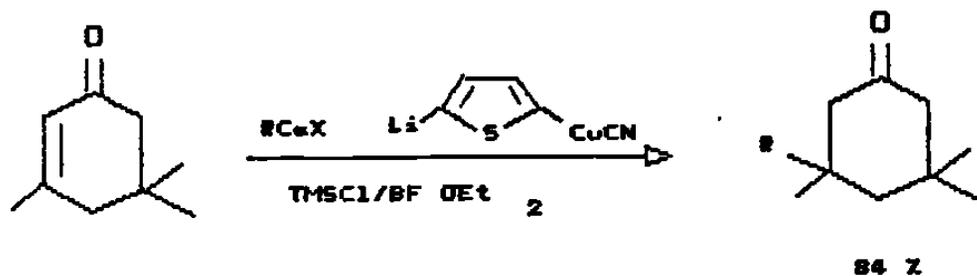
TABLA 3. EFICIENCIA DE LA REACCION DE ADICION CONJUGADA EMPLEANDO DIFERENTES DERIVADOS ORGANOMETALICOS.

Con enonas menos reactivas las diferencias son más decisivas. Por ejemplo, con la 3-etoxiciclohexenona el metilcobre y el dimetilcuprato de litio no reaccionan. Cuando el cuprato se combina con clorotrimetilsilano existe competencia entre la adición 1,2 y la 1,4 predominando la primera, no así en el caso de los derivados de manganeso con los se obtiene exclusivamente el producto de adición conjugada:



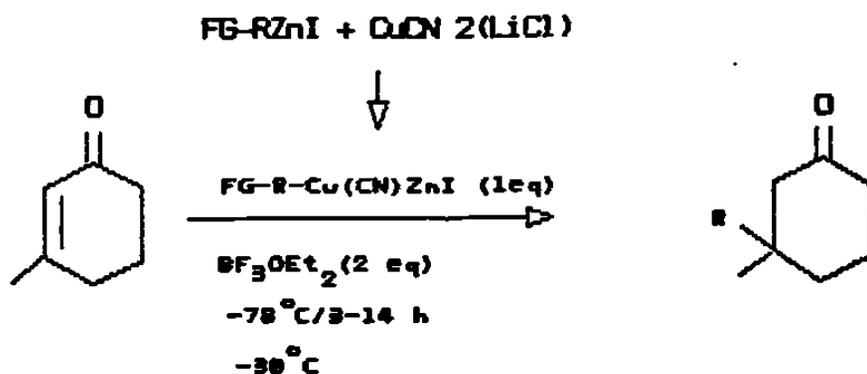
### III.3.5.2 Derivados de Calcio.

Una forma altamente reactiva de calcio que se prepara con bifeniluro de litio,  $\text{CaI}_2$  (o  $\text{CaBr}_2$ ) en THF bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente, se puede emplear en la preparación de reactivos de organocalcio por reacción con alquilcloruros, bromuros y fluoruros. Estos compuestos de organocalcio se pueden hacer reaccionar con sales de cobre para obtener los correspondientes cupratos los cuales a su vez son empleados en la adición conjugada 1,4 sobre sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados:<sup>90</sup>



### III.3.5.3 Derivados de Cobre-Zinc.

Los derivados organometálicos de cobre-zinc obtenidos del yoduro de alquilzinc reacciona con enonas para dar el producto de adición 1,4 en rendimientos moderados<sup>92</sup>, sin embargo en presencia de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  ésta reacción ocurre con excelentes rendimientos<sup>93</sup>.

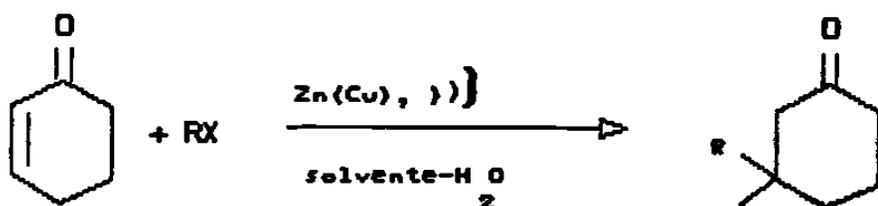


(FG= ester, enoato, cloruro)

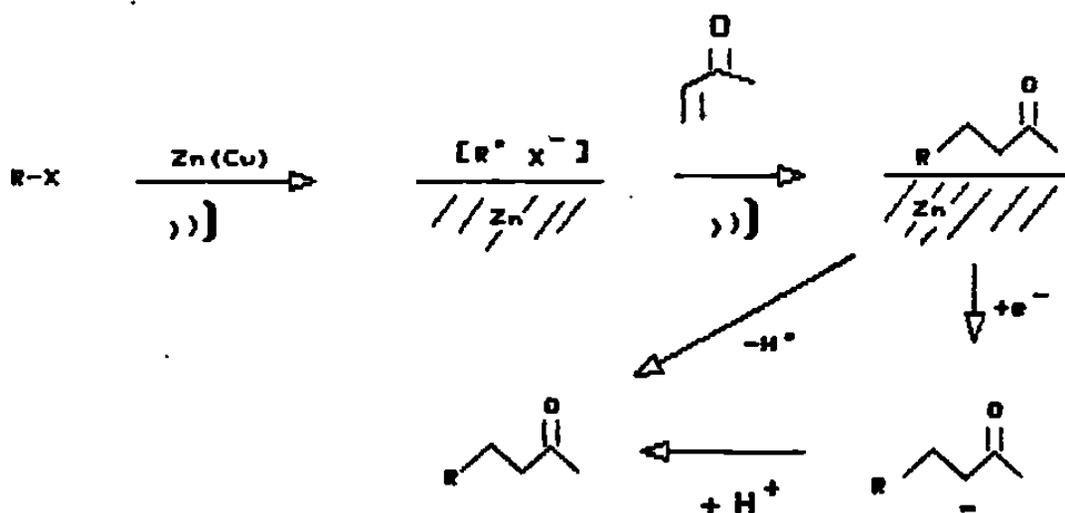
### III.3.5.4 Adiciones Conjugadas Promovidas por Ultrasonido.

La optimización de la adición conjugada de grupos alquilo a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados bajo condiciones de sonoquímica depende en gran medida de la elección adecuada del sistema de solventes<sup>94</sup>. De las mezclas acuosas evaluadas (con THF, Me<sub>2</sub>CO, DMF, etc), los alcoholes son los solventes orgánica que ofrecieron mejores resultados.

Este metodo tiene ventajas como: simplicidad, compatibilidad con la presencia de funcionalidades que normalmente no coexisten con derivados organometálicos, empleo de soluciones acuosas. Se ha aplicado con éxito en diferentes sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados:



El mecanismo propuesto<sup>95</sup> involucra la transferencia de un electrón (en la primera etapa) generando un radical que se adsorbe sobre la superficie del metal. Se supone que todo el proceso se lleva a cabo sobre la superficie del metal. En la segunda etapa, donde sucede el proceso de adición al sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, el solvente juega un papel importante para acercar las especies reactivas<sup>96</sup>:

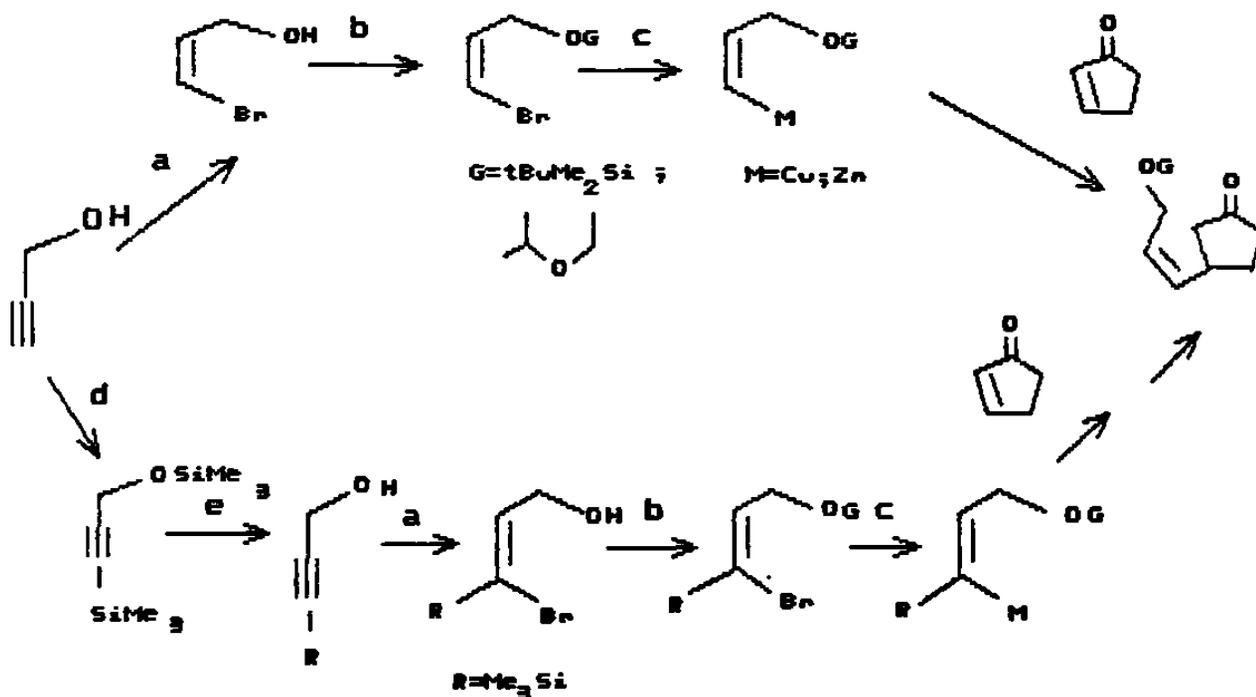


#### IV. DESCRIPCIÓN DE LAS RUTAS DE SÍNTESIS PROPUESTAS.

##### IV.1 SÍNTESIS DE ANILLOS DE CINCO MIEMBROS.

La ruta propuesta para realizar el estudio de la penta-anelación partió del alcohol propargílico, el cual fué sometido a una reducción por acción del hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) en THF, a reflujo. Posteriormente, *in situ*, a  $-70^\circ\text{C}$  se realizó una bromación con  $\text{Br}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Piridina}/\text{Et}_2\text{O}$ . Una vez aislado el 3-bromo-2-propenol y protegido su grupo hidroxilo, fué sometido a una reacción de intercambio metal/halógeno con  $\text{sec-BuLi}$ , para obtener el vinilcarbanión que a su vez se activó transformándolo, por reacción de transmetalación, en un derivado de cobre o bien de zinc a fin de favorecer la adición conjugada sobre la 2-ciclohexenona (ésta fué empleada como molécula "modelo" en lugar de la ciclohexenona debido a que ésta es más cara).

Una segunda opción, tratando de favorecer el proceso de penta-anelación, consistió en silar en C-3 el alcohol propargílico a fin de obtener un vinilcarbanión que pudiera ser estabilizado por deslocalización de la carga de C-3 en los orbitales *d* del silicio<sup>59,61</sup>. El resto de las transformaciones químicas es el mismo (ESQUEMA XX).



ESQUEMA XX

Las diferentes etapas de la ruta de síntesis propuesta implican los siguientes estudios:

#### IV.1.1. Estudio de la reacción de reducción/halogenación.

El agente reductor que se evaluó fué el  $\text{LiAlH}_4$  en THF anhidro. Se trató de establecer las condiciones de reacción que favorecieran la formación del 3-bromo-2-propenol, 7a. Los parámetros a estudiar fueron:

- Relación de solventes. De acuerdo a la bibliografía<sup>26,27</sup> los solventes recomendados en ésta reacción son: THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
- Temperatura. Se evaluó un intervalo de temperatura<sup>25</sup> entre 25 y  $65^\circ\text{C}$ .
- Cantidad de piridina<sup>28,29</sup>.

#### IV.1.2. Estudio para la selección del grupo protector de la función hidroxil del compuesto 5.

Se trató de determinar experimentalmente el grupo protector que no interfiera en las reacciones subsecuentes que se plantean en la ruta de síntesis. Los grupos protectores que fueron evaluados son el etilvinileter y el ter-butildimetil clorosilano.

#### IV.1.3. Estudio de la reacción de generación del vinil-carbanión del compuesto 7a.

En este estudio se intentó establecer las condiciones adecuadas para la formación del vinil carbanion. Se evaluaron los siguientes parámetros

- Base:  $\text{sec-BuLi}$ <sup>31</sup>.
- Los solventes a evaluar fueron:  $\text{Et}_2\text{O}$  y THF<sup>32, 35, 37-39</sup>.

#### IV.1.4. Estudio de la adición conjugada sobre enonas $\alpha, \beta$ -insaturadas.

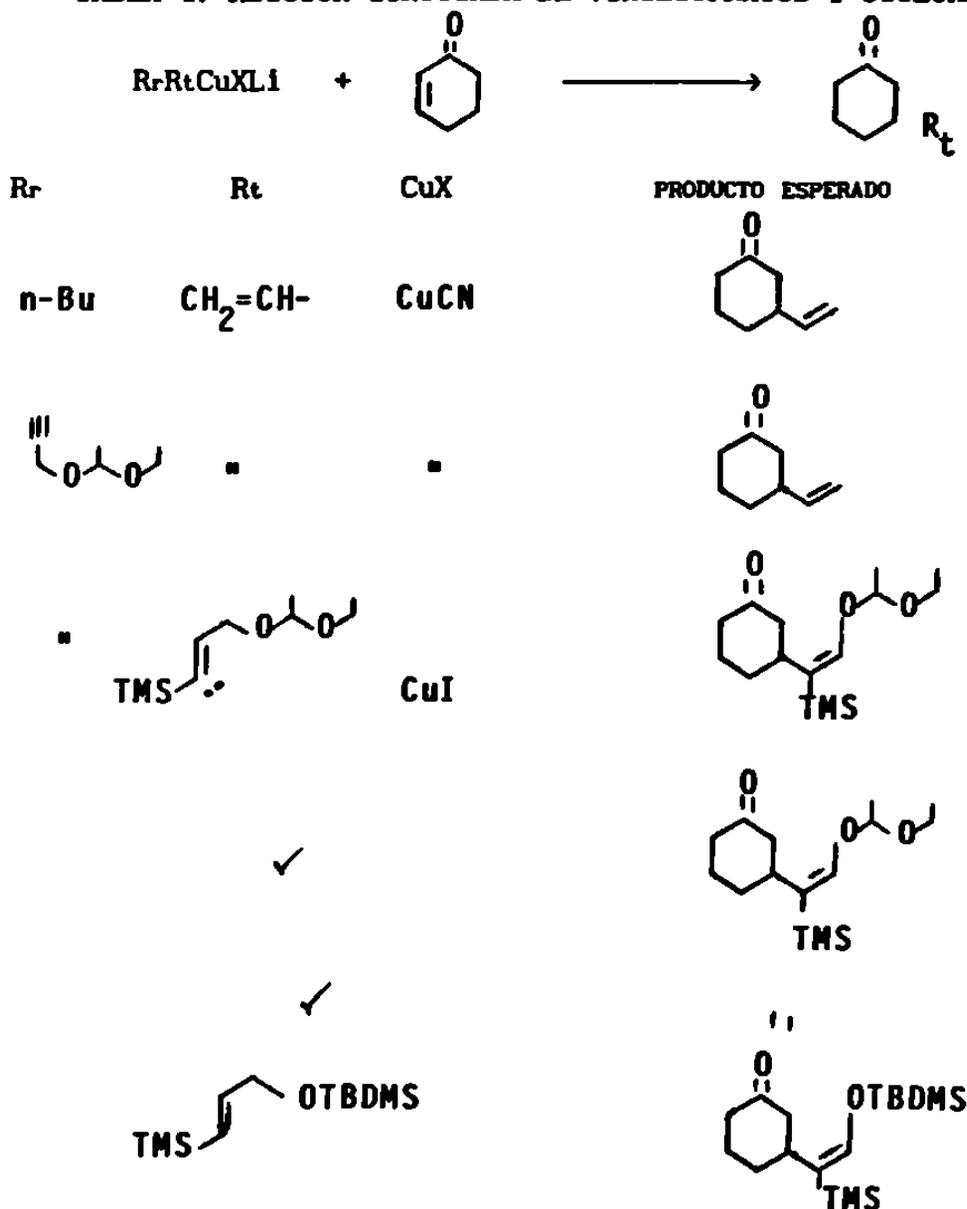
En este caso fué necesario ensayar condiciones de reacción tratando favorecer la adición en el carbono  $\beta$ . La reacción de

adición 1,2 siempre está en competencia con la adición 1,4. Los derivados de cobre<sup>44-53</sup> y la activación con cloro trimetilsilano son opciones que deben favorecer la adición 1,4, pero deben establecerse experimentalmente los requerimientos de solvente, tiempo de reacción y temperatura para que ésta reacción sea la que predomine. Para tratar de determinar éstas condiciones de reacción se evaluaron las siguientes opciones:

- Síntesis de vinilcupratos mixtos y su actividad en la adición conjugada, sin emplear agentes activantes.
- Activación del sistema  $\alpha,\beta$  insaturado con clorotrimetilsilano<sup>74a, 75-77</sup>.

Los experimentos programados para hacer éstas evaluaciones fueron los siguientes: (TABLA 4)

TABLA 4. ADICION CONJUGADA DE VINILCUPRATOS Y CICLOHEXANONA

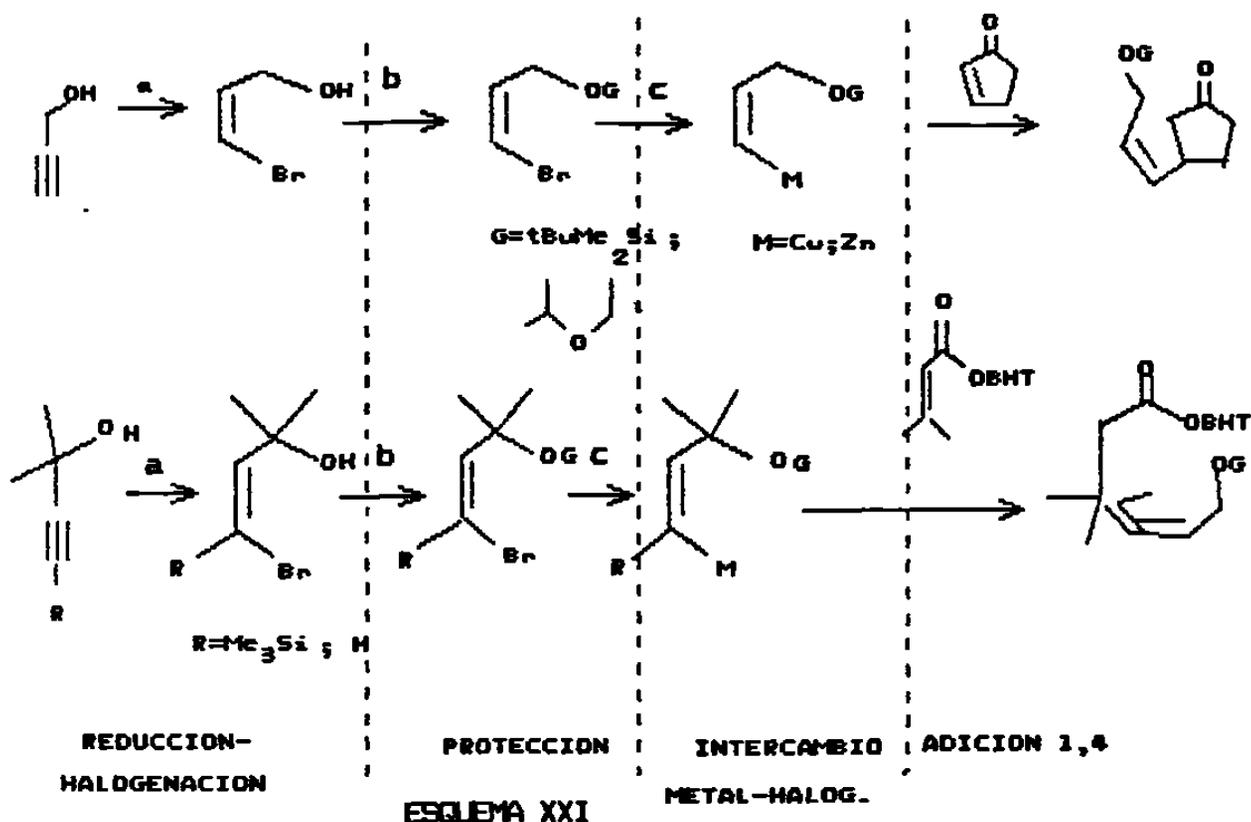


En algunos casos se usó el bromuro de vinilo para generar el vinil litio y usarlo como el ligando transferible y de ésta manera sondear las condiciones de reacción en las que sucede la reacción de adición conjugada sin consumir el vinilcuprato del 3-trimetilsilil-3-bromo-2-propenol.

En lugar de la ciclopentenona se empleó ciclohexenona por considerar que los resultados del estudio también serían aplicables al caso de la ciclopentenona y por ser más económica que ésta última.

#### IV.2 SINTESIS DE LA 3,3,6,6-TETRAMETIL-4-HEPTENLACTONA (3).

Como ya se mencionó con anterioridad, la secuencia de reacciones que se requieren para la síntesis del precursor del ácido crisantémico es la misma que la que se requiere para el estudio de la penta-anulación (ESQUEMA XXI).



Una vez hechos los estudios de reducción/halogenación del alcohol propargílico 38, de selección del grupo protector y de formación del vinilcarbanión 39, éstos fueron aplicados en la preparación del vinilcarbanión del 4-bromo-2-metil-3-buten-2-ol, 40.

#### IV.2.1 Estudio de la adición conjugada a un éster $\alpha,\beta$ -insaturado- $\beta,\beta$ -disustituido (42).

Sabemos que cuando un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado se hace reaccionar con un derivado organometálico de litio o de magnesio<sup>43</sup>, ocurrirá preferentemente el ataque del nucleófilo sobre el grupocarboxi, favoreciéndose de ésta manera la adición 1,2. Para favorecer la adición 1,4 se recomienda el empleo de derivados de cobre<sup>79</sup> o de zinc<sup>70-72</sup>, emplear ésteres con un alto impedimento estérico sobre el carboxi<sup>81-83</sup> o bien activar el sistema insaturado empleando aditivos como el cloro trimetil silano<sup>74b</sup>.

H.O. House<sup>53</sup> ha encontrado en sus estudios que el éxito de la reacción de adición conjugada es función de los potenciales de reducción tanto del agente nucleófilo como del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, es decir que aún existiendo las condiciones favorables de reacción (temperatura, polaridad del sistema de solventes, presencia de una especie activa como el derivado organometálico apropiado), ésta podría fallar. Para tratar de formarnos una perspectiva de lo que pudiera suceder en el medio de reacción y trando de generar información que nos ayude a definir condiciones favorables para la reacción de adición conjugada, se evaluaron las siguientes opciones y estrategia.

Las opciones que se evaluaron son:

- 1.- Eficiencia de la reacción de adición conjugada empleando un derivado de litio y un éster con alto impedimento estérico en el grupo carboxi.
- 2.- Eficiencia de la reacción empleando derivados de cobre o zinc y un éster sin impedimento estérico en el carboxi pero activado con cloro trimetilsilano.
- 3.- Eficiencia de la reacción empleando derivados de cobre o zinc, un éster con alto impedimento estérico y activado a la vez con clorotrimetilsilano

La estrategia que se siguió fue escogida para evitar el uso del derivado organometálico vinílico de nuestro sustrato ( el 4-bromo-2-metil-3-buten-2-ol) el cual resulta costoso por la labor de síntesis que debe hacerse para prepararlo. Por lo anterior y por cuestiones de disponibilidad, se escogió el bromuro de vinilmagnesio como carbanión "modelo" para el estudio de algunas de las opciones antes mencionadas.

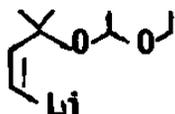
Los experimentos programados fueron los siguientes: (tablas 5,6,7)

TABLA 5. OPCION 1: Ester impedido + Derivado organolitado.

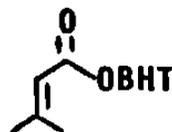
DERIVADO  
ORGANOMETALICO

ADITIVOS

SISTEMA  
 $\alpha, \beta$ -INSATURADO



—



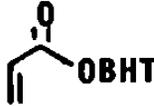
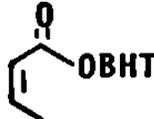
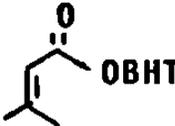
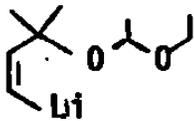
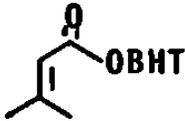
**TABLA 6. OPCION 2:**

**Ester no impedido + derivado organometálico + aditivos.**

DERIVADO ORGANOMETALICO	ADITIVOS	SISTEMA $\alpha, \beta$ -INSATURADO
	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA/TMSCl	
▪	CuI/TMSCl	✓
	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA/TMSCl	
▪	CuI/TMSCl	✓
	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA/TMSCl	
▪	CuI/TMSCl	
▪	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA/TMSCl	
▪	CuI/TMSCl	✓

TABLA 7. OPCION 3:

Ester impedido + derivado organometálico + aditivos

DERIVADO ORGANOMETALICO	ADITIVOS	SISTEMA $\alpha,\beta$ -INSATURADO
	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA/TMSCl	
▪	CuI/TMSCl	▪
▪	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA/TMSCl	
▪	CuI/TMSCl	▪
▪	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA/TMSCl	
▪	CuI/TMSCl	▪
	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA/TMSCl	
▪	CuI/TMSCl	▪

## V. HIPOTESIS

De acuerdo a los antecedentes encontrados para cada transformación involucrada dentro de las estrategias de síntesis propuestas, se puede plantear la siguiente hipótesis :

A partir del 3-bromo-2-propenol ( y compuestos relacionados ) con el grupo hidroxilo adecuadamente protegido , se pueden preparar vinil carbaniones que pueden ser empleados en la síntesis de precursores del ácido crisantémico y de triquinanos.

## VI TECNICAS EXPERIMENTALES.

Los productos de las reacciones fueron caracterizados por espectrometría de resonancia magnética protónica ( $^1\text{H}$  RMN) mediante un aparato Varian EM 360 de 60 MHz usando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno; los desplazamientos químicos se midieron empleando la escala  $\delta$  en ppm. También se empleó la espectroscopía infrarroja (IR) usando un aparato Nicolet FT 710; las posiciones de las bandas de absorción se dan en la escala de número de onda  $\text{cm}^{-1}$ .

Todos los solventes y reactivos empleados se obtuvieron de Aldich Chemical Company, Inc.

El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) fueron purificados por destilación fraccionada empleando sodio como agente secante.

El cloruro de metileno se destiló a partir de pentóxido de fósforo.

La piridina se destiló a partir de hidruro de calcio.

La dimetilformamida se secó con hidruro de calcio y se purificó por destilación simple.

La gel de sílice empleada para cromatografía en capa delgada (ccd) fue marca sigma T-6145.

### REDUCCION-HALOGENACION DEL ALCOHOL PROPARGILICO.

En un matraz de 250 mL de dos bocas (previamente flameado y manteniendolo con un flujo de argón constante), se inyectaron 7 mL de THF (previamente secado y destilado a partir de sodio metálico bajo atmósfera de argón), se adicionó  $\text{LiAlH}_4$  (0.4884 g; 0.01287 mol) y se enfrió el sistema de reacción a  $-10^\circ\text{C}$ . En otro matraz también previamente flameado se disolvió el alcohol propargílico (0.5 mL; 0.00858 mol) en 0.6 mL de THF seco, esta solución se adicionó por goteo sobre el  $\text{LiAlH}_4$  manteniendo la temperatura del sistema a  $-10^\circ\text{C}$ . El tiempo de adición: 5 min. Enseguida se calentó la reacción a la temperatura de reflujo del sistema durante 4 h (el progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa delgada). luego de las cuales se dejó que la

reacción alcanzara la temperatura ambiente para añadir la piridina disuelta en Et<sub>2</sub>O ( las cantidades se indican en las tabla 8). En un matr az aparte (seco y con atmosfera de arg on) se disuelve el bromo en cloruro de metileno ( las cantidades tambi en se indican en las tablas ). Esta mezcla se transfiere por cánula al matr az de reacción el cual se enfrió previamente a -78 C (con un baño de acetona/hielo seco ). El tiempo de halogenación fué de 2 H a -78 C y 15 min a 0 C. La reacción se detiene con NaOH (5 mL de solución al 10% ),se filtra y la pasta resultante se lava con cloruro de metileno mientras que la mezcla de reacción se extrae tambi en con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los lavados y extractos se lavan con HCl<sub>aq</sub> ( al 10 % ) hasta pH ligeramente ácido y luego con solución saturada de cloruro de sodio, hasta pH neutro. Finalmente se seca con sulfato de magnesio anhidro.Después de evaporar se obtuvo una mezcla de 3,3-dibromo-2-propenol, 2,3-dibromo-2-propenol y cis-3-bromo-2-propenol los cuales se purificaron por cromatografía en columna empacada con silica gel ( 30g de silica gel/gr de muestra; eluyendo con 15 mL de cada mezcla de Hexano:Et<sub>2</sub>O 9.5:0.5; 9:1; 8.5:1.5; 8:2; 7.5:2.5).

#### REDUCCION-HALOGENACION DEL 2-METIL-3-BUTIN-2-OL.

Se siguió el mismo procedimiento empleado en la reducción del alcohol propargílico excepto que el tiempo de reacción durante la halogenación fué de 6 H. Las cantidades de reactantes empleadas fueron las siguientes:

Alquinal 0.428 g; 0.5 mL 0.00508 mmol.

LiAlH<sub>4</sub> 0.2893 g; 0.007624 mmol.

Br<sub>2</sub> 1.0506 g 0.3385 mL; 0.006607 mmol.

La mezcla de reacción se trató igual que en el caso del alcohol propargílico. La purificación se hizo por cromatografía en columna ( 30g de silica gel/gr de muestra; eluyendo con 15 mL de cada mezcla de Hexano:Et<sub>2</sub>O 9.5:0.5; 9:1; 8.5:1.5; 8:2; 7.5:2.5).

#### SINTESIS DEL ETOXIETILETER DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL.

En un matr az de 25 mL de dos bocas (previamente flameado y manteniéndolo con un flujo de arg on constante), se colocan 0.44 g ( 0.00321 mol) del 3-bromo-2-propen-1-ol disueltos en 7 mL de Et<sub>2</sub>O

(seco), se añaden 0.278 g de etilviniléter ( 0.003856 mol, 0.368 mL). La mezcla resultante se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se añade una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y se deja agitando durante 4 H. La reacción se extrae con 10 mL de Et<sub>2</sub>O y 5 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5 %.. El extracto etéreo se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. El rendimiento de la reacción fué del 95 % .

#### **SINTESIS DEL ETOXIETILETER DEL 4-BROMO-2-METIL-3-PROPEN-2-OL.**

Se siguió el procedimiento antes descrito. Las cantidades empleadas fueron:

Vinilbromuro: 0.39 g ( 0.00233 mol).

etilviniléter: 0.202 g (0.0028 mol. 0.27 mL).

El rendimiento de la reacción fué del 83 % .

#### **REDUCCION-HALOGENACION DEL 3-TRIMETILSILIL-3-PROPIN-1-OL.**

Se siguió el mismo procedimiento empleado en la reducción del alcohol propargílico.

Las cantidades empleadas fueron:

El producto se obtuvo puro en un rendimiento del 87%

#### **PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SINTESIS DEL TRIALKILSILILETER DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL Y COMPUESTOS RELACIONADOS.**

##### **EJEMPLO: SILILETER DEL 4-BROMO-2-METIL-3-PROPEN-2-OL.**

En un matraz de 25 mL de dos bocas, provisto de refrigerante y agitador magnético (previamente flameado y manteniéndolo con un flujo de argón constante), se colocan 0.24 g ( 0.00358 mol) de imidazol disueltos en 7 mL de dimetilformamida (DMF) y se enfría a  $0-5^{\circ}\text{C}$  para añadir 0.322g ( 0.00214 mol) del cloruro de t-butil-dimetilsilano disueltos en 1 mL de DMF. Manteniendo la mezcla de reacción a  $0^{\circ}\text{C}$  se añaden 0.3 g (0.00179 mol) del 4-BROMO-2-METIL-3-PROPEN-2-OL.

#### **PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCION DE TRANSPOSICION DE SILILETERES A VINILSILANOS.**

##### **EJEMPLO: TRANSPOSICION DEL SILILETER DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL.**

En un matraz de 25 mL de dos bocas, provisto de agitador magnético (previamente flameado y manteniéndolo con un flujo de argón constante), se colocan 0.1 g del alcohol ( 0.0004 mol) disueltos

en 5 mL de THF (seco) y se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  (con un baño de acetona-hielo seco). Se añaden 1.56 mL (0.0012 mol) de una solución de sec-butil-litio 0.75 M y se deja agitando durante 1 H. La reacción se detiene con 2 mL de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con 3 x 10 mL de Et<sub>2</sub>O. El extracto etereo se seca con NaSO<sub>4</sub> anh. El rendimiento fué cuantitativo.

#### PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACION DE ADICION 1,4 ENTRE VINILCARBANIONES Y ENONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS.

##### EJEMPLO: REACCION DE ADICIÓN 1,4 DEL VINILCARBANION DEL ETOXIETILETER DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL Y LA 2-CICLOHEXENONA.

En un matr az de 250 mL de dos bocas (previamente flameado y manteniendmolo con un flujo de arg on constante), se colocan 1.04 mL de sec-BuLi ( 0.001915 mol) en 3 mL de THF (seco) y se le añaden 0.273 g ( 0.000957 mol) del etoxietiléter del 3-bromo-2-propen-1-ol disueltos en 5 mL de THF:Et<sub>2</sub>O, 4:1 (secos). La mezcla resultante se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agita 1 H a esa temperatura y 1 H a  $-50^{\circ}\text{C}$ .

En un segundo matr az (seco y con atmósfera de arg on) se colocan 0.1226 g ( 0.000957 mol) del etoxietiléter del 2-propinol disueltos en 5 mL de THF y se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y luego a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 45 min. En un tercer ( seco y con atmósfera de aeg on) se colocan 0.18242 g ( 0,000957 mol) de CuI (seco) suspendidos en 2mL de THF. El contenido del segundo matraz se transfiere al matr az que contiene el CuI, manteniendo la temperatura a  $0^{\circ}\text{C}$  durante la transferencia. La mezcla resultante se mantiene agitando a  $0^{\circ}\text{C}$  hasta que se disuelve por completo el CuI para luego ser transferida al matraz que contiene el derivado vinil-litiado ( primer matr az). Esta segunda transferencia debe hacerse manteniendo la temperatura de ambos matraces en  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agita a esa temperatura durante 1 H y se mantiene así para añadir la 2-ciclohexenona ( 0.092 g, 0.000957 mol). La reacción se sigue por cromatografía en capa delgada ( C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>:Et<sub>2</sub>O; 8:2). La reacción se detiene con 5 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con 3 x 10 mL de CHCl<sub>3</sub>. El extracto clorofórmico se lava con 2 x 5 mL de una solución saturada de tiosulfato de sodio y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.

### SINTESIS DEL CLORURO DE 3,3-DIMETILACRILÓILO.

En un matraz de 250 mL de dos bocas (previamente flameado y manteniéndolo con un flujo de argón constante), se colocan 6.95 g (0.09 mol, 4.26 mL) de cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ). En una de las salidas del matraz se conecta una trampa para atrapar el cloruro de hidrógeno y el  $\text{SO}_2$  que se liberan durante la reacción. En otro matraz (seco y con atmósfera de argón) se colocan 4.5 g (0.045 mol) del ácido 3,3-dimetilacrilico disueltos en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (seco) los cuales se transfieren por cánula a el matraz que contiene el  $\text{SOCl}_2$ . La mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante 5 h, luego de las cuales se destila el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $40^\circ\text{C}$  y el  $\text{SOCl}_2$  a  $70^\circ\text{C}$ . El cloruro de dimetilacrilóilo destiló a  $78^\circ\text{C}$  a una presión de 40 mmHg. El rendimiento fue del 93 %.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ): 2.2 (d, 6H), 6.15 (m, 1H).

### SINTESIS DEL CLORURO DEL CROTONILO.

Se siguió el mismo procedimiento que en el caso del CLORURO DE 3,3-DIMETILACRILÓILO.

Las cantidades empleadas de cada uno de los reaccionantes fueron:  
Acido crotonico 10.481 g (0.1217 mol).

Cloruro de tionilo 14.48 g (0.1217 mol, 8.87 mL)

El producto destiló a  $62^\circ\text{C}/52$  mmHg. El rendimiento obtenido fué del 75 %.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ): 2.0 (dd, 3H), 6.1 (dq, 1H), 7.3 (dq, 1H).

### SINTESIS DEL CLORURO DE ACRILÓILO.

Se siguió el mismo procedimiento que en el caso del CLORURO DE 3,3-DIMETILACRILÓILO.

Las cantidades empleadas de cada uno de los reaccionantes fueron:  
Acido acilico 15.08g (0.209 mol, 14.34 mL).

Cloruro de tionilo 14.48 g (0.209 mol, 15.25 mL)

El producto destiló a  $65^\circ\text{C}$ . El rendimiento obtenido fué del 80 %.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CCl}_4$ ): 6.3 (dd, 1H), 6.5 (dd, 1H), 6.7 (dd, 1H).

### SINTESIS DE ESTERES DEL 2,6-DI-t-BUTILHIDROXITOLUENO (BHT).

#### a) ESTER DEL ACIDO 3,3-DIMETILACRILICO.

En un matraz de 2 bocas con entrada de argón y previamente flameado se colocan 1.093 g (0.00497 mol) del BHT disueltos en 5

mL de THF (seco), luego se añaden 0.109 g ( 0.00497 mol, 0.1399 mL) de metil-litio ( MeLi) a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se agita durante 1 H luego de la cual se deja agitando a temperatura ambiente durante 15 H. La reacción se detiene con 1 mL de solución saturada de cloruro de amonio. Se extrae con 3 porciones de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de 10 mL c/u. Los extractos se lavan con 5 mL de una solución de NaOH al 5% y se secan con  $\text{MgSO}_4$  anh. El rendimiento de la reacción fué del 50 %.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.2 ( s, 18H), 1.8 (s, 3H), 2.1 (d, 6H), 5.8 (s,1H), 6.9 (s, 2H).

#### b) ESTER DEL ACIDO CROTONICO.

Se siguió el procedimiento anteriormente descrito.

Las cantidades de reactantes empleadas fueron:

Cloruro de crotonilo: 0.9067 g ( 0.008674 mol, 0.8311mL).

BHT 1.9084g ( 0.008674 mol).

MeLi 6.28 mL de una solución 1.38 M (0.008674).

El rendimto de la reacción fué del 88%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CCl}_4$ ): 1.4 (S,18H), 1.8 ( d,3H), 2.2 (s, 3H), 6.0 (d,2H) 7.1 (s,2H).

#### PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACION DE ADICION 1,4 ENTRE VINILCARBANIONES Y ESTERES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS.

EJEMPLO: ETOXIETILETER DEL 4-BROMO-3-BUETEN-2-OL + ESTER DEL BHT DEL ACIDO 3,3-DIMETILACRILICO.

En un matraz de 3 bocas (libre de humedad) y provisto de atmósfera de argón y agitación magnética, se colocan 4 mL de THF, 1 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  y 1 mL de hexano y se añaden 2.3 mL ( 0.066g, 0.002 mol) de sec-BuLi manteniendo la temperatura de la mezcla en  $-78^{\circ}\text{C}$ .

En otro matrás se disuelven 0.22 g ( 0.001041 mol) del etoxietil éter del 4-bromo-3-buten-2-ol en 2 mL de solvente de Trapp ( THF: $\text{Et}_2\text{O}$ : $\text{C}_6\text{H}_{12}$ ; 4:1:1), se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se transfieren por cánula al matrás del sec-BuLi. La mezcla resultante se deja agitando a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 H.

El éster del BHT (0.22712 g, 0.001041 mol) se disuelve en un otro matrás (libre de humedad y con atmósfera de argón) en 5 mL de THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ . El éster se tranfiere por cánula al matrás que contiene el derivado vinil-litiado del etoxietil éter. La reacción se sige

por cromatografía en capa delgada (c.c.d.), usando como eluente hexano:eter 8:2. La reacción se detiene con 5 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con 3 x 10 mL de  $\text{CHCl}_3$ . El extracto clorofórmico se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.

## VII. DISCUSION DE RESULTADOS.

### VII.1 ESTUDIO DE REDUCCION-HALOGENACION.

De acuerdo a los estudios realizados por Zweifel<sup>15</sup>, Borden<sup>26</sup> y Djerassi<sup>27</sup> se sabe que las condiciones recomendadas para la obtención del 3-bromo-2-propenol a partir del alcohol propargílico son:

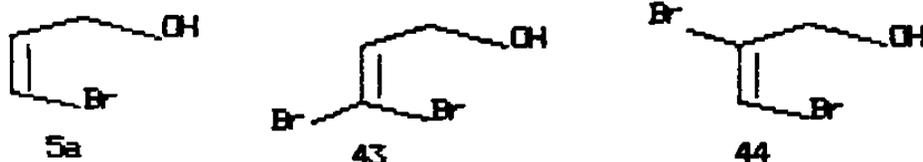
Temperatura = 65 °C.

tiempo de reacción = 3 h.

Bromo (1.3 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Piridina (2.0 eq) en Et<sub>2</sub>O

Al ensayar éstas condiciones se obtuvo una mezcla de productos halogenados: 5a, 43, 44.



Para tratar de establecer condiciones en las que se favoreciera la formación del 3-bromo-2-propenol se realizó lo siguiente:

A partir de una mezcla de los compuestos anteriores, se aisló el 1,2 dibromo propano ; IR (película): 3450, 1620, 1415, 670. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.3 (s, 2H), 4.4 (s, 1H), 6.4 (s, 1H).

El 3-bromo-2-propen-1-ol; IR (película): 3450, 1620, 1415, 670. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.1 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 6.1 (m, 2H).

el resto de las señales del espectro de resonancia magnética protónica de una mezcla de los tres productos, se asignaron al derivado 3,3-dibromado 43; IR (película): 3450, 1620, 1415, 670.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3.9 (s, 2H), 4.3 (s, 1H), 6.6 (t, 1H).

Lo anterior se hizo para poder deducir, a partir de los espectros

de rap de las mezclas de productos, las condiciones que propiciaran la preponderancia de uno u otro compuesto halogenado y así poder seleccionar aquellas que favorezcan la formación predominante del producto 3-halogenado 44.

Se realizaron los siguientes experimentos( tabla 8):

**TABLA 8. CONDICIONES DE REACCION EVALUACDAS EN LA REDUCCION/HALOGENACION DEL ALCOHOL PROPARGILICO.**

EXP.	T(°C)	t(h)	Et <sub>2</sub> O	Br <sub>2</sub> (eq)	Py(eq)
1a	65	4	✓	2.6	0.8
b	25	4	✓	2.6	0.8
2a	65	4	----	1.3	----
b	25	4	----	1.3	----
3a	65	4	✓	1.3	0.8
b	25	4	✓	1.3	0.8
4a	65	4	----	1.3	2.0
b	65	4	----	1.3	2.0
5a	65	3	✓	1.3	2.2
b	25	4	✓	1.3	2.2
6a	65	5	✓	1.3	2.0
b	65	5	----	1.3	1.5

Estos experimentos fueron ideados para tratar de visualizar el efecto de la temperatura, concentración de bromo, concentración de piridina y presencia del Et<sub>2</sub>O.

La comparación de los resultados de los experimentos "a" y "b" nos dará una idea del efecto de la temperatura sobre la reacción de halogenación.

Comparando los experimentos 1,2 y 4 se analizaría el efecto de la concentración de la piridina ( 0.0, 0.8, 2.0 equivalentes mol).

Con los experimentos 1 y 3 servirían para ver el efecto de la concentración del bromo (n 1.3 y 2.6 equivalentes mol).

Para analizar el efecto del tiempo de reacción se programaron los experimentos 4, 5 y 6 (3, 4, 5 h). Finalmente el efecto de la presencia del Et<sub>2</sub>O se analizaría con base en los resultados de

los experimentos 2 y 5.

Las condiciones de reacción que favorecieron la formación del 3-bromo-2-propenol fueron: (tabla 9).

TABLA 9. CONDICIONES DE REACCION DE LA HALOGENACION QUE FAVORECIERON LA FORMACION DEL 3-BROMO-2-PROPENOL.

T(°C)	t(hr)	Et <sub>2</sub> O	Br <sub>2</sub> (eq)	Py(eq)
25	4	✓	2.6	0.8 <sup>c</sup>
25	4	---	1.3	---
25	4	✓	1.3	0.8 <sup>c</sup>
25	4	✓	1.3	2.2 <sup>b</sup>
65	3	✓	1.3	2.2 <sup>c</sup>

a) El rendimiento de la reacción fue del 45 %.

b) El rendimiento de la reacción fue del 62 %.

c) El rendimiento de la reacción fluctuó entre el 75 y 80 %.

(Los rendimientos fueron calculados con respecto al alcohol propargílico).

De este conjunto de resultados se puede observar que a temperatura ambiente y 4 hrs de reacción se favorece la formación del 3-bromo-2-propenol. Cuando se aumenta la temperatura de reacción se deben usar tiempos menores de 4 Hs. Cuando se aumenta la concentración de piridina a 2.2 equivalente-mol por cada equivalente-mol de alcohol propargílico, predomina el compuesto halogenado de interés pero sin embargo disminuye el rendimiento de conversión de la reacción, pasando del 75-80 % al 62 %. Lo mismo sucede cuando se elimina la piridina del medio de reacción, excepto que en este caso el decremento es aún más grande ya que al final solo se obtiene un rendimiento del 45 %.

No se obtuvieron mezclas de productos en las que predominara el producto 3,3-dihalogenado 43. Las condiciones de reacción en la que se obtuvo en cantidades apreciables, pero sin llegar a predominar, fueron: (tabla 10).

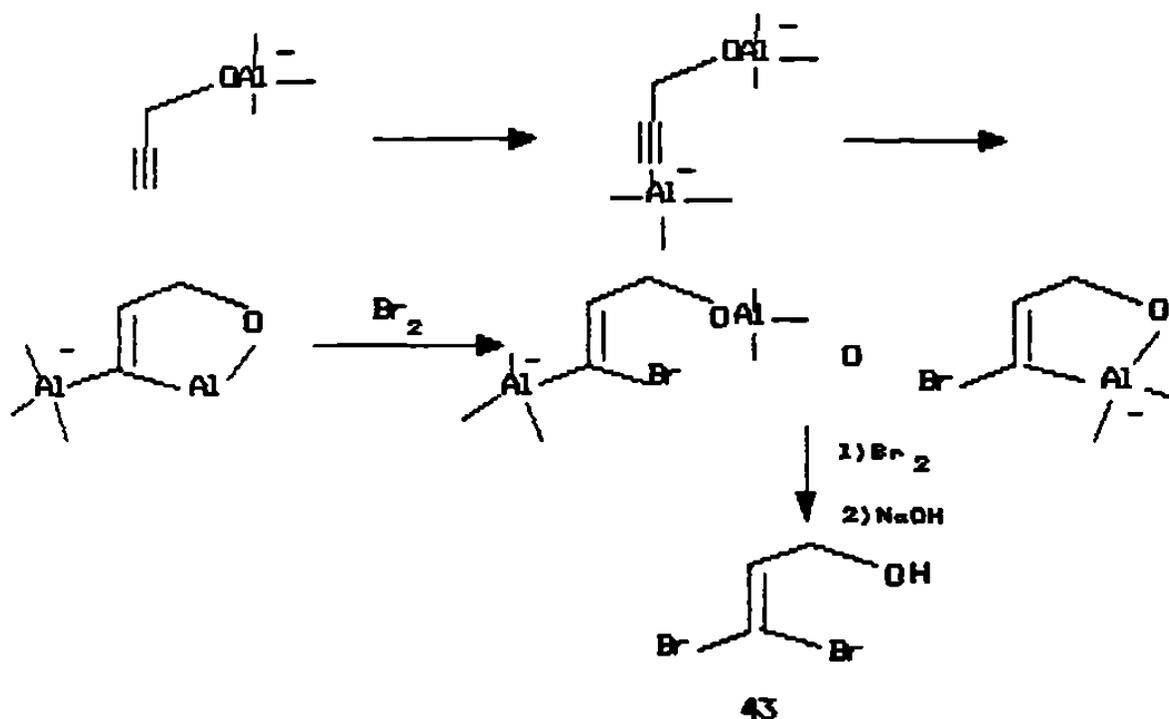
**TABLA 10. CONDICIONES DE HALOGENACION QUE PROPICIAN LA FORMACION DEL 3,3-DIBROMO-2-PROPENOL.**

T(°C)	t(hr)	EtaO	Br <sub>2</sub> (eq)	Py(eq)
65	4	✓	2.6	0.8 <sup>a</sup>
65	4	---	1.3	--- <sup>b</sup>
65	4	---	1.3	2.0 <sup>c</sup>

- a) El rendimiento de la reacción con respecto al alcohol propargílico fue del 55%.
- b) El rendimiento de la reacción con respecto al alcohol propargílico fue del 30%.
- c) El rendimiento de la reacción con respecto al alcohol propargílico fue del 40%.

De este conjunto de resultados y de los mostrados en la siguiente tabla se infiere que al propiciarse una mezcla heterogénea de reacción combinada con temperaturas de reflujo y tiempos largos de reacción se favorece la formación de los productos laterales 3,3 y 2,3 dihalogenados.

El producto 3,3-dibromado 43 probablemente se forma vía una doble aluminación del triple enlace.



El 2,3-dibromo-2-propenol predominó cuando se emplearon las siguientes condiciones de reacción: (tabla 11).

TABLA 11. CONDICIONES DE LA REACCION DE HALOGENACION EN LAS QUE PREDOMINA EL 2,3-DIBROMO-2-PROPENOL.

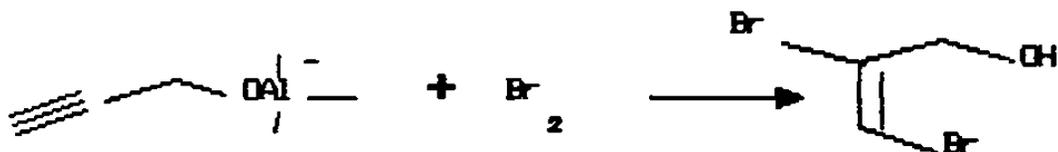
T(°C)	t(hr)	Et <sub>2</sub> O	Br <sub>2</sub> (eq)	Py(eq)
65	5	✓	1.3	2.0 <sup>a</sup>
65	5	---	1.3	1.5 <sup>b</sup>

a) El rendimiento de la reacción con respecto al alcohol propargílico fue del 55%.

b) El rendimiento de la reacción con respecto al alcohol propargílico fue del 40%.

Para explicar la formación del compuesto 2,3-dihalogenado 44 suponemos que aún después de mantener la reacción a reflujo durante 5 h, una cantidad no determinada del alquino permanece sin reducir debido a que:

- la heterogeneidad de la mezcla de reacción propicia una disminución en la velocidad de reducción del alcohol propargílico para formar el 3-bromo-2-propenol disminuya y
- además, la cantidad de LiAlH<sub>4</sub> disponible para reducir el alcohol propargílico disminuye como consecuencia de su participación en la reacción que dá origen al compuesto 3,3-dihalogenado 43, por lo cual aún después de mantener la reacción a reflujo durante 5 H, una cantidad no determinada del alquino permanece sin reducir dando lugar la halogenación del triple enlace para formar el 2,3-dibromo-2-propen-1-ol.

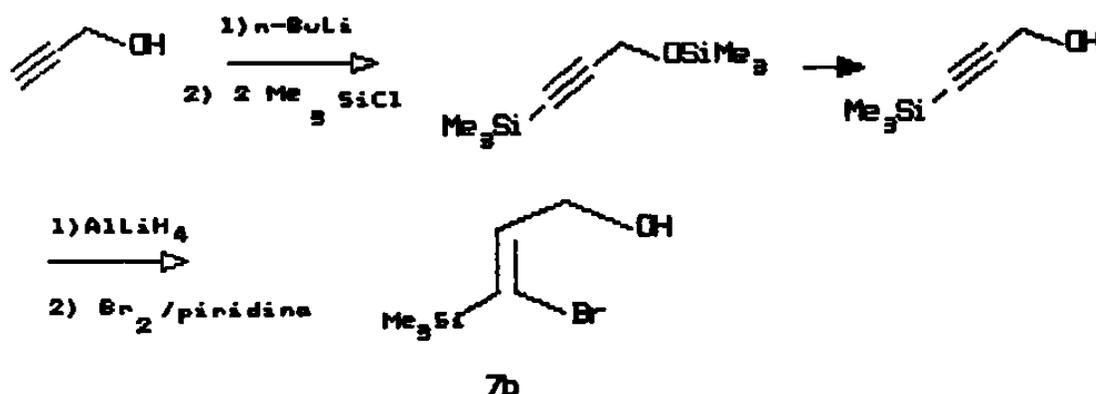


Para aislar el 3-bromo-2-propenol se destiló a presión reducida ( 12 mm Hg y 67 °C ).

Una vez establecidas las condiciones que favorecen la formación del producto 3-halogenado :

T(°C)	t(hr)	Et <sub>2</sub> O	Br <sub>2</sub> (eq)	Py(eq)
25	4	✓	1.3	0.8
65	3	✓	1.3	2.2

se preparó el 3-trimetilsilil 3-bromo-2-propenol 7b (ESQUEMA XXII). La pureza de éste producto fué notablemente superior a la observada en el caso de la reducción-halogenación del alcohol propargílico debido a que por una parte se tiene en C-3 el sustituyente trimetilsililo, con lo cual se anula toda posibilidad de que se pueda formar el derivado 3,3-dibromado y por otra parte, al parecer el grupo trimetilsililo favorece la reducción del triple enlace disminuyendo el tiempo de reacción (de 3 h a reflujo requeridas para el alcohol propargílico ) hasta 2 h a reflujo. Según Eisch y Foxton<sup>88</sup> el grupo trimetilsililo también favorece la regioespecificidad de la adición del hidruro de aluminio porque de acuerdo a sus observaciones el aluminio se une preferentemente al carbono que soporta el silicio. Como consecuencia nosotros observamos que se evita la formación del producto 2,3-dihalogenado.



ESQUEMA XXII

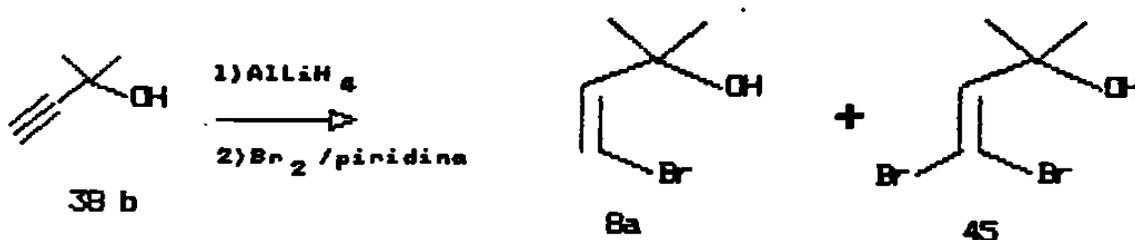
Las condiciones de reacción que favorecieron la obtención del 3-trimetilsilil-3-bromo-2-propenol son las siguientes:

Temperatura = 65°C, tiempo de reacción = 2 h

Solventes THF:Et<sub>2</sub>O:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> (1.3 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Piridina( 2.2 eq) en Et<sub>2</sub>O

El 2-metil-3-butin-2-ol 38b también se sometió a las mismas condiciones de reacción y se obtuvo una mezcla formada probablemente por el derivado 3,3-dihalogenado 45 y por el 3-monohalogenado 8a, predominando éste último (ESQUEMA XXIII).



ESQUEMA XXIII

## VII.2 ESTUDIO PARA LA SELECCION DEL GRUPO PROTECTOR DE LA FUNCION HIDROXI DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

Una vez que se obtuvieron los derivados 3-monohalogenados del propenol se hicieron ensayos para seleccionar un grupo protector de la función hidroxil tratando de que reuniera las siguientes características:

- Que estuviera asequible.
- Que no interfiriera con las reacciones posteriores.
- Que fuera fácil de eliminar.

Los grupos que se evaluaron fueron:

- Etil vinil eter
- Cloro alquil silanos:

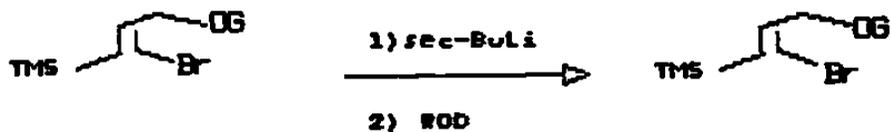


#### VII.2.1 EVALUACION DEL ETOXIETILO COMO GRUPO PROTECTOR DE LA FUNCION HIDROXI DE DERIVADOS DEL 3-BROMO-2-PROPENOL

Se preparó el etoxietil éter del 3-trimetilsilil-3-bromo-2-propenol y se evaluó la interferencia del grupo etoxietilo en la reacción de generación del vinil carbanión.

Se tenía la sospecha de la posible interferencia del proton del C $\alpha$  a ambos oxigenos porque debido a la presencia de éstos la acidéz del protón se incrementa, lo cual está de acuerdo con su desplazamiento químico observado por espectroscopia de resonancia magnética protónica (4.5 ppm). La reacción de intercambio metal-halógeno se hizo empleando sec-BuLi, se varió su concentración en THF y se detuvo la reacción con solventes deuterados. Los solventes deuterados empleados fueron D<sub>2</sub>O y EtOD. Los productos obtenidos fueron el etoxietil eter del 3-trimetilsilil-3-deutero-2-propenol; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 6.3 (t, 1H), 4.15 (d, 2H), 4.75 (q, 1H), 3.5 (m, 2H), 1.2 (m, 6H), 0.0 (s, 9H); el etoxietil eter del 3-trimetilsilil-2-propin-1-ol; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.0 (s, 9H), 1.2 (m, 6H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (s, 2h), 4.55 (q, 1H).

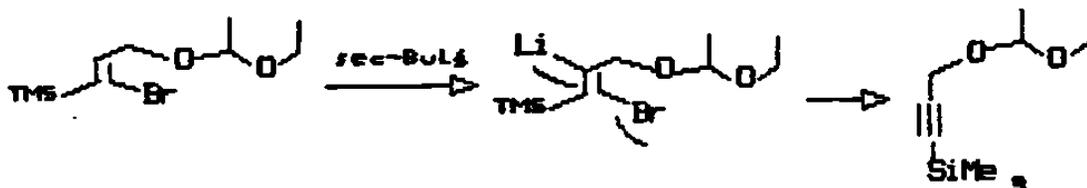
Los resultados se muestran en la tabla 12.



G	sec-BuLi	R	Pdtos (abundancia relat)	
	1.0 eq	D		(1:1)
	2.5 eq	D		(2:1:1)
H	3.1 eq	Et		(1)

TABLA 12. PRODUCTOS FORMADOS EN LA REACCION DE INTERCAMBIO Br/Li

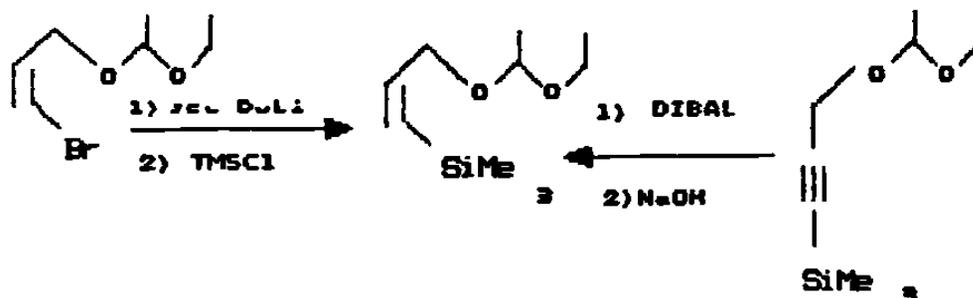
Cuando se usa un equivalente-mol de *sec*-BuLi se observó, además del alquenol deuterado en C-3, la formación del etoxietiléter del 3-trimetilsilialquínol. Una posible explicación para su formación es la deshidrohalogenación iniciada por la sustracción del protón vinílico  $\beta$  al silicio<sup>86</sup>.



Al emplear 2.5 eq-mol de *sec*-BuLi, además de los productos anteriores se presentó un tercer producto proveniente de la sustracción del protón en el C $\alpha$  con relación a los dos oxígenos. El espectro de RMP de este producto no muestra señal alguna en la región del 4.75 ppm donde aparece el protón en cuestión.

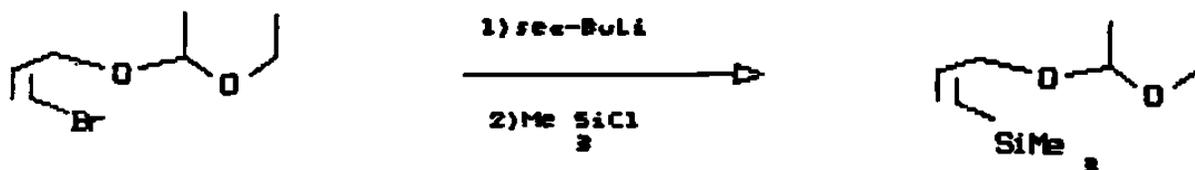
Cuando se empleó un exceso de base ( 3.0 eq.) y no se empleo el grupo protector, se obtuvo solamente el producto deuterado en C-3 proveniente de la reacción de intercambio metal-halógeno.

Para atrapar el vinil-carbanión del etoxietil eter del 3-bromo-2-propenol se decidió emplear el clorotrimetilsilano para detener la reacción, en virtud de que el TMSCl es un buen electrófilo y los posibles productos sililados que se obtendrían después de la reacción con el vinil carbanión ya se habían caracterizado al reducir el 3-TMS-2-propinol con DIBAL<sup>84,85</sup> y esto facilitaría su identificación :



Los resultados se muestran en la tabla 13.

TABLA 13. COMPTAMIENTO DEL ETOXIETIL ETER DEL 3-BROMO  
2-PROPEN-1-OL EN PRESENCIA DE *sec*-BuLi

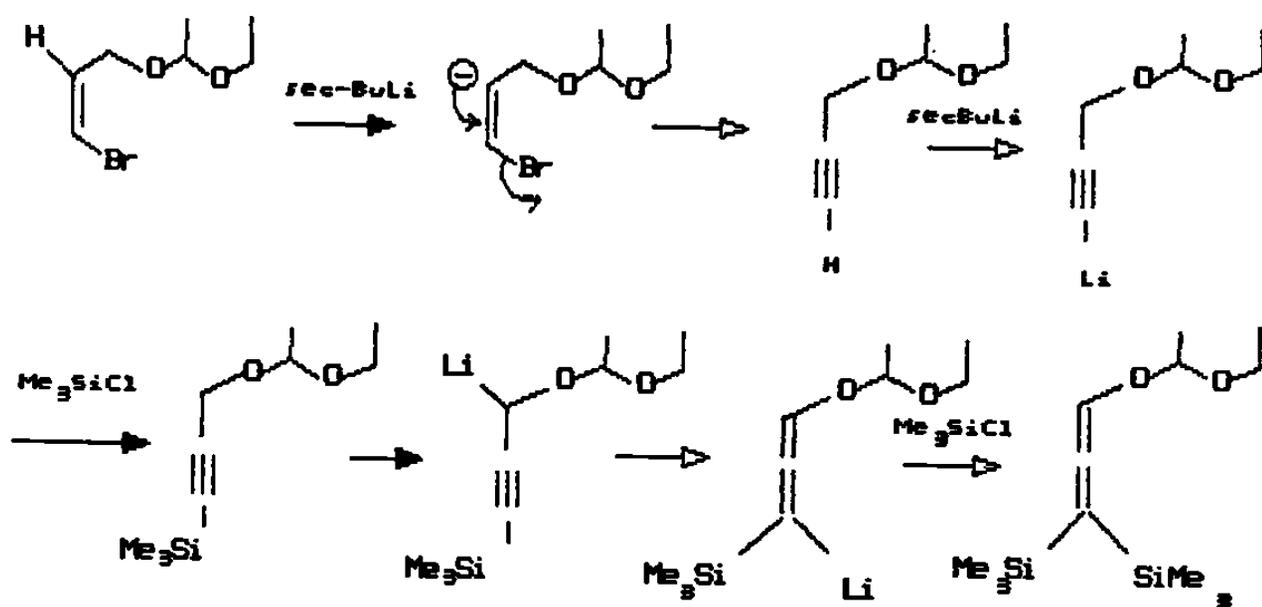


*sec*-BuLi (eq-mol)

Productos

1.0	 (25%)	 (50%)	 (50%)
2.0	 (25%)	 (25%)	 (50%)
3.0	 (>90%)	 (0%)	 (0%)

De acuerdo a G. Wittig y H. Witt<sup>32</sup> el intercambio metal Halogeno en un dihaluro geminal es más rápido que el intercambio H/Li, sin embargo, cuando se trata de un vinil bromuro mono sustituido existen dos posibilidades para el intercambio H/Li. La primera posibilidad está de acuerdo con los trabajos de H. Gilman y A.H. Haubein<sup>86</sup> donde menciona que en el caso de vinilbromuros, el intercambio halógeno-metal está en competencia con la metalación del Carbon-β dando origen a la formación del acetileno el cual en presencia de un segundo equivalente de alquil litio forma un alquinilcarbanion, lo cual puede ser la explicación de la sililación en C-3 del etoxietiléter del alcohol propargílico.



ESQUEMA XXIV

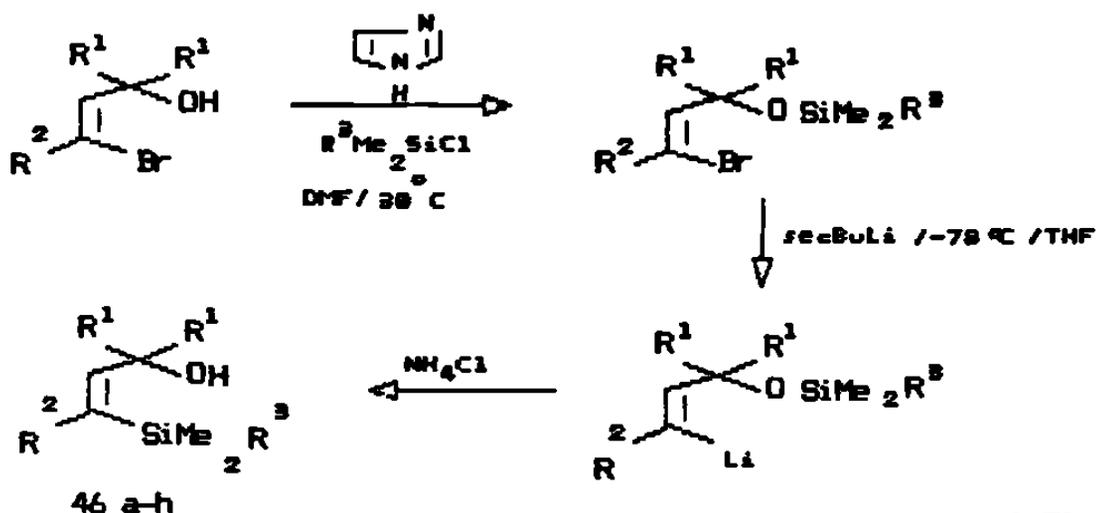
A partir de los resultados obtenidos se puede observar que al aumentar la cantidad de alquil-litio, la cantidad de alquino disminuye conforme aumenta la del aleno, es decir del etoxietil éter del 3,3-bis(trimetilsilil-1,2-propadien-1-ol [IR (película): 1910 banda intensa, 1095, 1145 C-Si. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.0 (s, 18H), 1.2 (m, 6H), 3.5 (m, 2H), 4.55 (q, 1H), 6.3 (s, 1H). , por lo que se supone que el alquino es su precursor . Lo anterior se puede explicar si consideramos que en los trabajos de *E.J. Corey* y *N.W. Boaz*<sup>74a</sup> se comprobó la coexistencia del alquil-litio y el clorotrimetil silano. Lo anterior nos permite suponer que una vez formado el alquino sililado, un segundo equivalente de RLi sustrae el proton  $\gamma$  al silicio dando origen a un equilibrio aleno-alquino. Al parecer la presencia del silicio ayuda a localizar el exceso de carga en el carbón adyacente, lo cual está de acuerdo con lo observado por *N.F. Lappert*<sup>61</sup> y en otros trabajos más en donde los resultados observados son atribuidos a la capacidad del silicio <sup>69</sup> para estabilizar carbaniones adyacentes a él . Considerando éstos antecedentes, suponemos que ésta puede ser la razón para que se favorezca la formación del aleno y no la sililación del carbono  $\gamma$ . (ESQUEMA XXIV).

#### VII.2.2 EVALUACION DE ALQUILSIANOS COMO GRUPOS PROTECTORES DE LA FUNCION HIDROXI DE DERIVADOS DEL 3-BROMO-2-PROPENOL

Los cloroalquilsilanos evaluados fueron:

- trimetilclorosilano.
- t-butildimetilclorosilano.

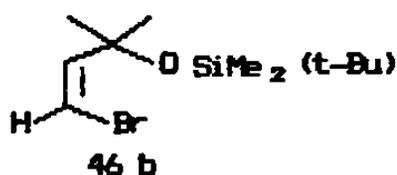
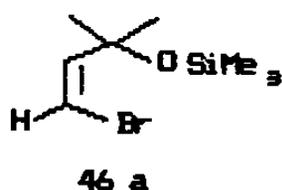
El procedimiento empleado para la protección del grupo hidroxil consiste en tratar el alcohol con el cloro trialquilsilano en presencia de imidazol y trietilamina empleando como solvente dimetilformamida, a 30°C <sup>87</sup>. Una vez obtenido el silileter, se trató con sec-BuLi durante 2 h a -78°C en THF anh, atmósfera de argón. La reacción se detuvo con NH<sub>4</sub>Cl aq. (ESQUEMA XXV)



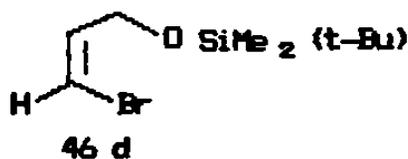
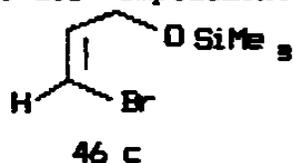
El alcohol empleado fué el 3-trimetilsilil-3-bromo-2-propenol. El resultado fué la inesperada migración O-C, 1-4 del grupo sililo. Debido a este resultado inesperado, se decidió hacer un estudio para tratar de comprender el comportamiento de la transposición observada.

Se trató de preparar los silileteres del 3-bromo-2-propenol y de algunos compuestos relacionados a él (con diferente patron de sustitución en su estructura). Los aspectos a evaluar, para analizar su efecto en la migración del grupo sililo fueron:

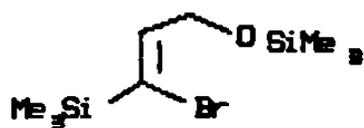
- Efecto de un impedimento estérico ejercido por sustituyentes metilo en C $\alpha$  al oxígeno.



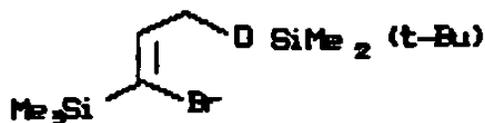
- Efecto del impedimento estérico sobre el silicio.



- La contribución del silicio para estabilizar un carbanion en C $\gamma$ .

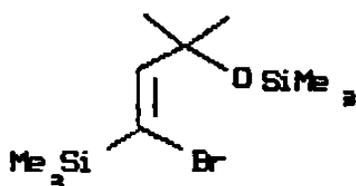


46 e

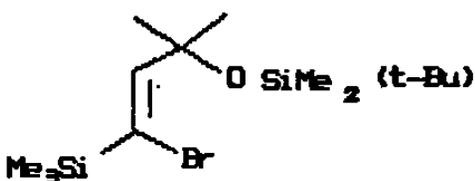


46 f

- La combinación de las variables anteriores.



46 g



46 h

Los productos de transposición fueron caracterizados por espectroscopía IR y RMP. Los rasgos espectroscópicos de IR de las dobles ligaduras y los desplazamientos químicos de los protones vinílicos en los espectros de resonancia magnética de los vinilbromuros de partida, mostraron un patron de comportamiento bastante uniforme y diferenciable de los vinil silanos obtenidos después de la transposición. Los vinil silanos obtenidos después de la transposición, mostraron por espectroscopía IR un desplazamiento de la señal debida al estiramiento C=C hacia longitudes de onda menor. En cuanto al comportamiento de los protones vinílicos al ser observados por espectroscopía RMP exhibieron un desplazamiento químico hacia campos más bajos que los mostrados por los protones de los vinil bromuros. Los resultados se muestran en las tablas 14-17:

compuesto	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP	compuesto	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP
	1619 1206 845	6.1(d,1H) 6.4(d,1H)		3430 1610	5.5(d,1H) 6.5(d,1H)

TABLA 14. PRODUCTOS DE TRANSPOSICION DE SILILETEROS DE 4-BROMO-3-PROPEN-2-OLEOS.

compuesto	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP	compuesto	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP
	1604 1245 840	6.3(S,1H)		3482 1568	6.7(S,1H)

TABLA 17. PRODUCTOS DE TRANSPOSICION DE SILILETEROS DE 4-TMS-3-BUTEN-2-OLEOS.

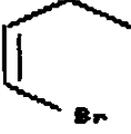
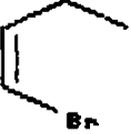
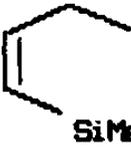
compuesto	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP	compuesto	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP
	1619 1245 840	6.2(m,2H)		3380 1616	5.7(d,1H) 6.6(dt,1H)
	1619 1250 836	6.1(m,2H)		3615 1608	5.7(d,1H) 6.6(dt,1H)

TABLA 15. PRODUCTOS DE TRANSPOSICION DE SILILETEROS DE 3-BR-2-PROPENOL

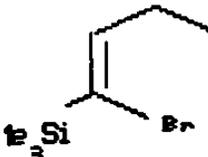
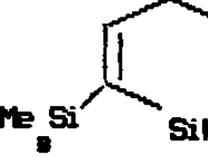
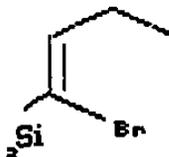
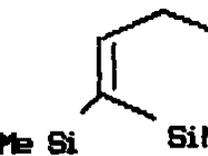
compuesto	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP	compuesto	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMP
	1619 1245 840	6.3(t,1H)		3340 1568	6.85(t,1H)
	1619 1250 836	6.3(t,1H)		3390 1566	6.85(t,1H)

TABLA 16. PRODUCTOS DE TRANSPOSICION DE SILILETEROS DE PROPENOS 3-SILILADOS

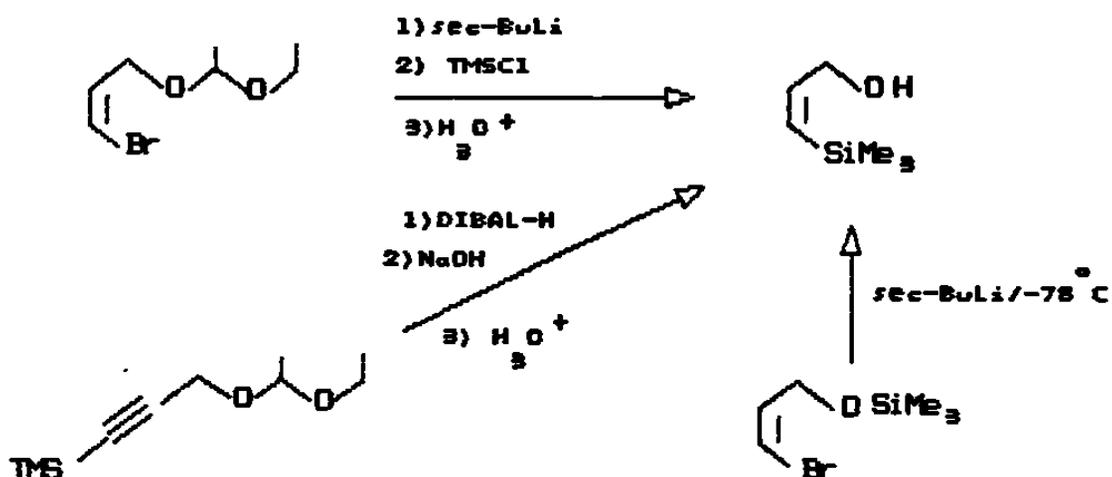
Considerando los resultados obtenidos, podemos decir que la presencia de un efecto estérico en C-1 no afecta la velocidad de transposición (  $t_{rx'n} = 2 \text{ Hr}$  ) ya que tanto con el compuesto 46 a como con el 46 c se requirió de 2 h para obtener en rendimientos cuantitativos el rproducto de migración 1,4 del trimetilsililo.

Por otra parte un grupo voluminoso como el t-butilo (sobre el silicio) tampoco afecta la velocidad de reacción. Al comparar los tiempos requeridos para la conversión total del los compuestos 46 c y 46 d se observó que en ambos casos se requirió de 2 h..

La presencia del silicio en C-3, como en 46 e y 46 f disminuye el tiempo de reacción requerido para la formación del vinilsilano (resultante del la migración C-O 1,4) posiblemente porque favorece la formación del vinilcarbanión.

La combinación de un efécto estérico en C-1 con un efécto estérico sobre el silicio del silil éter ( compuestos 46 b y 46 h) trae como consecuencia un impedimento estérico bastante alto sobre el oxígeno, al grado de impedir la preparación del silileter que luego sería sometido a las condiciones de la reacción de transposición.

Otra característica importante observada en la reacción de transposición es la retención de la configuración. Al partir del silil éter del cis 3-bromo-2-propenol, se obtiene después de la transposición, el cis-3-trialquil silil derivado correspondiente, al igual que en la reducción del etoxietil éter del alcohol propargílico 3-sililado o bien al atrapar el vinilcarbanión obtenido del 3-bromo-2-propenol protegido: (ESQUEMA XXVI).

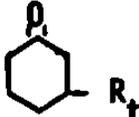
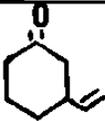
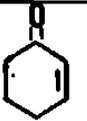
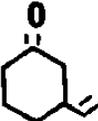
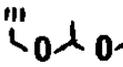
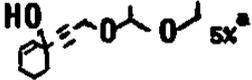
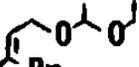
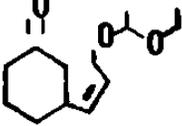
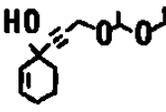
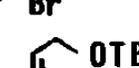
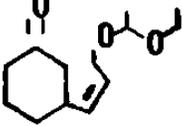
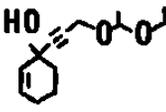
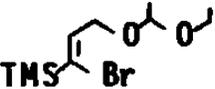
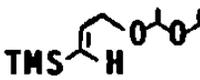


ESQUEMA XXVI

### VII.3 ESTUDIO DE LA REACCION DE ADICION CONJUGADA DE VINILCUPRATOS SOBRE CICLOHEXENONA.

En ninguno de los experimentos en los que se empleó el etoxietil éter del 3-trimetilsilil-3-bromo-2-propenol se observó producto de la adición conjugada. Los resultados se muestran en la tabla 18.

TABLA 18. RESULTADOS DE LA ADICION CONJUGADA SOBRE CICLOHEXENONA

		$R_r R_t Cu(X) Li_2$					
No Exp	R <sub>r</sub>	R <sub>t</sub>	CuX	PRODUCTO ESPERADO	PRODUCTO OBSERVADO	RENDIM <sup>c</sup>	
1	n-Bu	CH <sub>2</sub> =CH	CuCN				90% <sup>a</sup> 10% <sup>a</sup>
2		CH <sub>2</sub> =CH	CuCN	"	 		70% <sup>a</sup> 5% <sup>a</sup>
3	"		CuI				90% <sup>b</sup> *
4	"		CuI				8% <sup>a</sup>
	"		CuI				90% <sup>b</sup>
5	"		CuI	✓			95% <sup>b</sup>
6	"		CuI	✓	✓		95% <sup>b</sup>

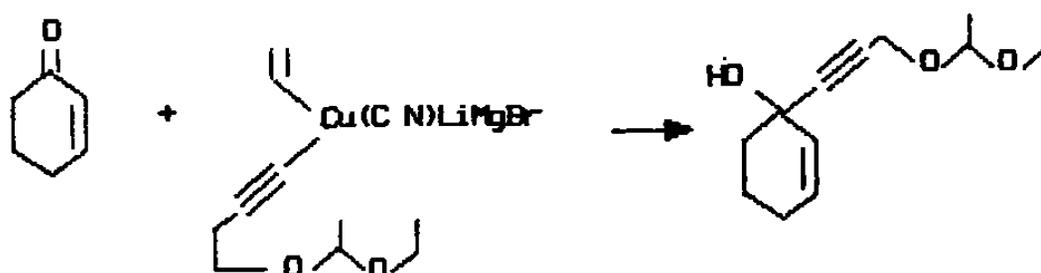
a) Rendimiento calculado con respecto a la enona.

b) Rendimiento calculado con respecto al etoxietiléter del 3-TMS-3-Br-2-propenol.

c) Rendimientos obtenidos después de separar por cromatografía en columna.

\* etoxietiléter del 3-TMS-2-propenol.

En el experimento 1 si se logró aislar el producto correspondiente a la adición conjugada del grupo vinilo con la enona, aunque en rendimientos muy bajos; IR (película) 1710 (C=O), 1620 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.1 (m, 5H), 1.1 (m, 4H), 5.5 (m, 3H). No se detectó el producto de adición 1,2 pero es posible que se encuentre en la mezcla de productos de autocondensación de la enona que no se identificaron. Se hace esta suposición porque en el experimento 2 si se logró aislar el producto de adición 1,2 del carbanion del etoxietil éter del 2-propinol [IR (película): 3350 (OH), 1640 (C=C) 2200 (C≡C)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.0 (s, 9H), 1.2 (m, 10H), 2.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (s, 2h), 4.55 (q, 1H), 5.3 (m, 2H).

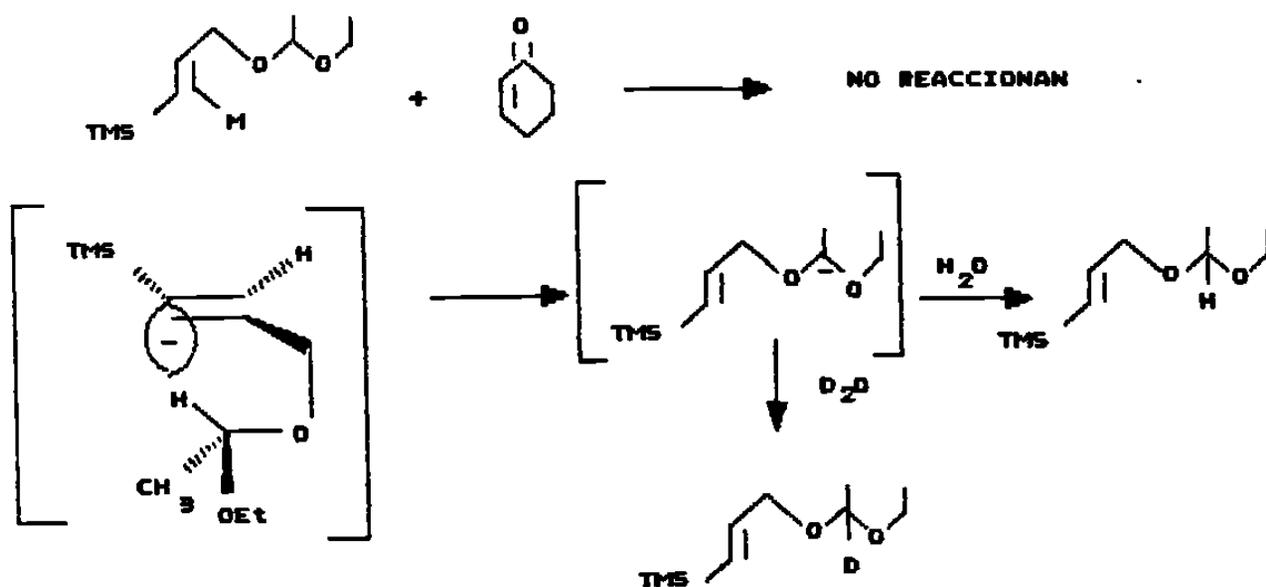


Este resultado fué inesperado porque se suponía que en el cuprato  $\text{R}_2\text{R}_t\text{CuXLi}_2$ , el ligando que se retiene ( $\text{R}_t$ ) es el etoxietiléter del alcohol propargílico<sup>56-58</sup> y además, de haberse formado el cuprato  $\text{RCu}$  del alquino, debió permanecer sin reaccionar porque el ligando  $\text{R}$  (cuando es alquino) no es transferible<sup>74c</sup>. Para explicar la adición 1,2 del alquino se supone que una porción del alquino litiado no reaccionó con el cobre y aún se encontraba a la forma de litiado en el momento en que se añadió la enona.

En los experimentos 3 y 4 también se obtuvieron productos de autocondensación de la ciclohexenona. Luego de la purificación por columna se aisló el producto de reducción del vinilbromuro que se empleó como materia prima. No se detectó el producto de la adición conjugada. El 90% del vinil bromuro se recuperó como su producto de reducción.

Cuando en la reacción se empleó TMSCl como agente activante de la enona para favorecer la adición conjugada, también se obtuvieron resultados similares a los de los experimentos 4 y 5, lo cual podría deberse a que aún activando el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado no se logra obtener una diferencia de potenciales  $E_{red}-E_{oxid}$  más positiva que  $-0.4V^{53}$  y entonces, la transferencia de un electrón del cuprato al sistema carbonílico no es energéticamente favorable.

Por otra parte, cuando se hizo el estudio para la selección del grupo protector del alcohol de los derivados del 3-bromo-2-propenol se observó que cuando se empleó el etoxietil eter como precursor del vinilcarbanion, los protones  $\alpha$  a los dos oxigenos poseen una acidéz lo suficientemente alta para ser sustraídos por un derivado organolitado presente en el medio de reacción. Lo anterior y el hecho de que las reacciones intramoleculares son más probables que las intermoleculares, nos hacen suponer que la reacción de adición conjugada está fallando porque el vinilcarbanión está reaccionando preferentemente con el protón del etoxietiléter y forma el producto de reducción antes de poder atacar el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, (ESQUEMA XXVII) :



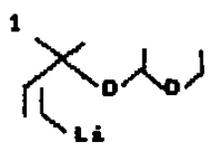
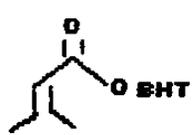
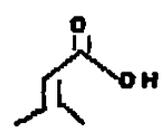
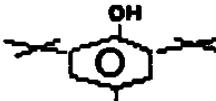
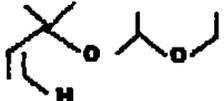
ESQUEMA XXVII

VII.4 ESTUDIO DE LA REACCION DE ADICION CONJUGADA SOBRE ESTERES  
 $\alpha,\beta$ -INSATURADOS.

OPCION 1: REACCION DEL DERIVADO VINIL LITIADO CON UN ESTER CON  
 IMPEDIMENTO ESTERICO SOBRE EL GRUPO CARBOXI. EN AUSENCIA  
 DE GRUPOS ACTIVANTES.

En éste caso se procedió a evaluar directamente la opción que nos  
 llevaría directamente al precursor de la heptenlactona que a su  
 vez es precursor del ácido crisantémico. Los resultados  
 se muestran en la tabla 19:

TABLA 19. RESULTADOS DE LA ADICION CONJUGADA DE UN DERIVADO  
 ORGANOLITIADO SOBRE UN ESTER INSATURADO CON ALTO  
 IMPEDIMENTO ESTERICO EN EL GRUPO ALCOXI PERO EN  
 AUSENCIA DE GRUPOS ACTIVANTES.

DERIVADO ORGANOMETALICO	ADITIVOS	SISTEMA $\alpha,\beta$ -INSATURADO	PRODUCTOS OBSERVADOS	RENDIM.
				25 x <sup>a</sup>
				25 x <sup>a</sup>
				85 x <sup>b</sup>

a) Rendimiento calculado con respecto al ester.

b) Rendimiento calculado con respecto al etoxietil eteer del  
 4-bromo-2-metil-3-buten-2-ol.

Los compuestos observados después de 2.5 h de reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  y 2 h a  $-25^{\circ}\text{C}$  fué el éster; IR (película): 1741 ( $\text{CO}_2$ ), 1640 ( $\text{C}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; el BHT proveniente de la hidrólisis del éster:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (s, 18H), 1.8 (s, 3H), 4.5 (m, 1H), 5.8 (s, 1H), 6.9 (s, 2H.).

Se puede decir que el impedimento estérico es lo suficientemente alto para impedir la reacción de adición 1,2, ya que el correspondiente producto no se detectó. Los productos de hidrólisis del éster, el BHT y el ácido 3,3-dimetil acrílico, confirman que el éster permanece sin reaccionar en las condiciones de reacción que se evaluaron (atmósfera de argón; THF:Et<sub>2</sub>O:C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 4:1:1;  $-78^{\circ}\text{C}/2.5\text{h}$ ,  $-25^{\circ}\text{C}/2\text{h}$ ) y no es sino hasta el tratamiento de la reacción con soluciones acuosas cuando se hidroliza éste.

#### OPCION 2: REACCION DE VINILCUPRATOS Y ZINCATOS CON UN ESTER $\alpha,\beta$ -INSATURADO SIN IMPEDIMENTO ESTERICO EN EL GRUPO CARBOXI

En el siguiente conjunto de experimentos se evaluó la eficiencia de la reacción cuando se tiene diferente grado de sustitución en un éster no impedido y además se compara la capacidad de un cuprato y un zincato para promover la reacción de adición conjugada. (Tabla 20).

**TABLA 20. RESULTADOS DE LA ADICION CONJUGADA DE CUPRATOS Y ZINCATOS SOBRE UN ESTER INSATURADO SIN IMPEDIMENTO ESTERICO EN EL GRUPO ALCOXI.**

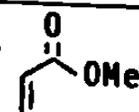
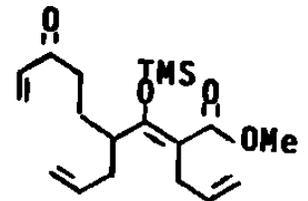
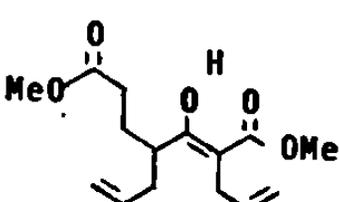
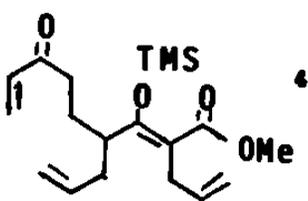
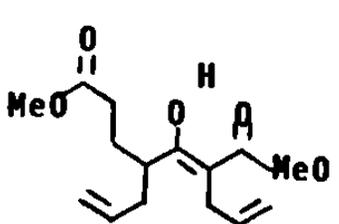
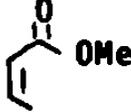
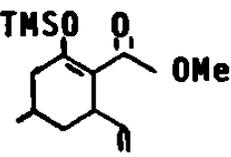
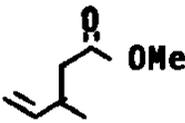
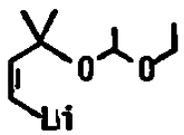
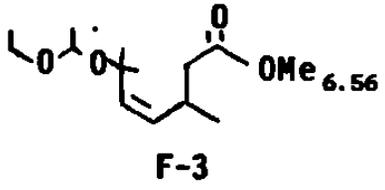
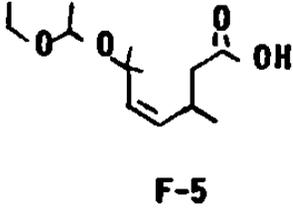
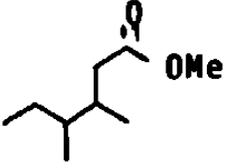
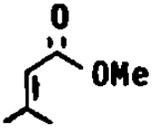
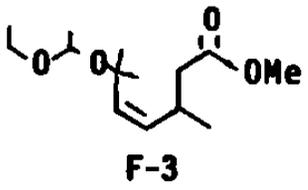
DERIVADO		SISTEMA		PRODUCTOS <sup>a</sup>		
ORGANOMETALICO	ADITIVOS	$\alpha, \beta$ -INSATURADO	OBSERVADOS	RENDIN <sup>b</sup>		
EXP 2a		$ZnCl_2/TMEDA/TMSCl$			5.67	
					37.51	
2b	"	$CuI/TMSCl$			4.58	
					31.61	

TABLA 20 (continuación)

Exp	DERIVADO	ADITIVOS	SISTEMA	PRODUCTOS	RENDIM <sup>b</sup>
	ORGANOMETALICO		$\alpha, \beta$ -INSATURADO	OBSERVADOS	
3a	MgBr	ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA TMSCl			16.46
3b	"	CuI/TMSCl	"		18.97
4a		ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA TMSCl	"		6.56
					14.89
4b	"	CuI/TMSCl	"		7.37
5a	"	ZnCl <sub>2</sub> /TMSCl			25.6
5b	"	CuI/TMSCl	"	"	INDETER MINADO

a) Los productos fueron aislados por cromatografía en columna. Los detalles se indican en la parte experimental.

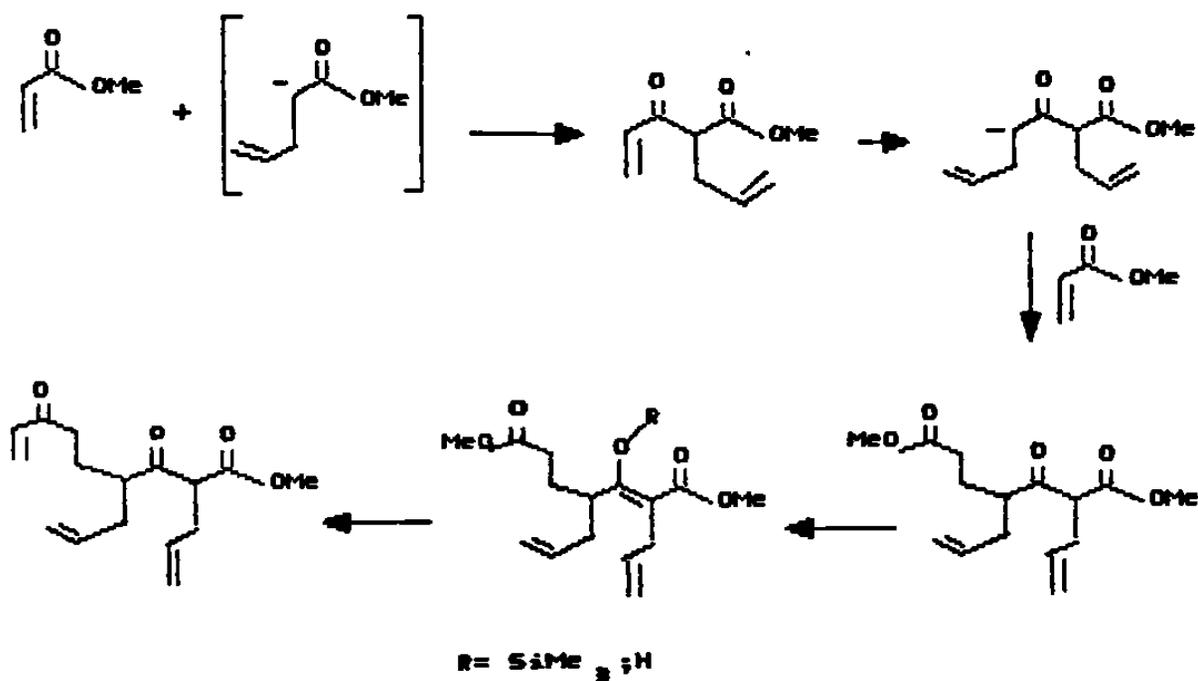
b) Rendimiento después de ser separados por columna. Calculados con respecto al éster.

En todos los experimentos realizados con ésteres sin impedimento estérico en el grupo carboxi, se obtuvieron mezclas complejas de productos, los cuales posiblemente se formaron por combinaciones de adiciones 1,2 y 1,4 sucesivas. La mayoría de los productos no pudieron identificarse. Las estructuras que se proponen para algunos de ellos se dedujeron en base a los datos espectroscópicos obtenidos después de separar las mezclas por cromatografía en columnas empacadas con sílica gel.

De acuerdo a los resultados de los experimentos 2 a, b es difícil poder comparar la eficiencia de la reacción cuando se usa un cuprato contra la opción de usar un zincato en la reacción adición conjugada con un éster sin sustitución en C-  $\beta$  y sin impedimento estérico en el grupo carboxi. En la tabla 20 se indican las estructuras que se proponen para las fracciones 4 y 5. La estructura de la fracción 4 se explica por una secuencia de reacciones iniciada por una adición 1,4 del vinilcarbanión sobre el éster, con lo cual se genera un carbanión en C- $\alpha$  (con respecto al carbonilo) y éste a su vez desplaza al grupo metoxi de otra molecula de éster, resultando la 1,3 dicetona  $\alpha,\beta$ -insaturada cuya doble ligadura conjugada sufre una nueva adición del vinilcarbanión y consecuentemente se vuelve a generar un carbanion en C- $\alpha$  el cual finalmente se adiciona a una tercera molecula del éster. De esta manera se explica la presencia, en el espectro de IR, de dos señales para carbonilos, una a  $1720\text{ cm}^{-1}$  para el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado y la otra a  $1750\text{ cm}^{-1}$  para el grupo éster no conjugado. Otro rasgos notables son la señal a  $3080\text{ cm}^{-1}$  para dobles ligaduras terminales, a  $1620$  la doble ligadura del enol silil éter junto a la señal de la doble ligadura no conjugada a  $1645\text{ cm}^{-1}$ . Las señales del espectro de resonancia magnética protónica de la misma fracción 4 confirman la presencia del grupo trimetilsililo [ $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): 0.0 (s, 9H)$ ]. El otro rasgo que nos hace suponer la estructura antes descrita, es la presencia de dos singuletes [  $3.4 (s, 3H)$  y  $3.5 (s, 3H)$  ] asignados a dos grupos metoxi de diferente naturaleza, uno de ellos formando parte del éster no conjugado y el otro formando parte del 1,3 cetoéster enolizado. Los protones vinílicos aparecen como un multiplete en

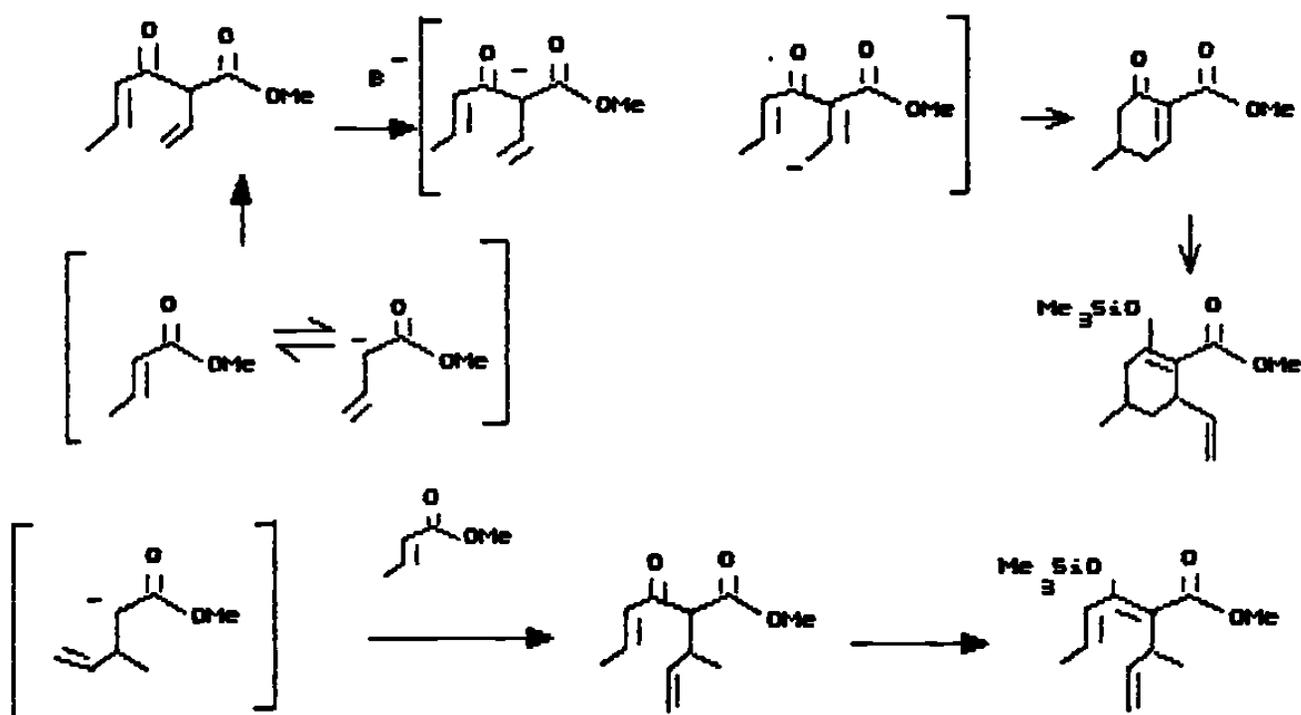
la región de 4.4 - 5.7.

La fracción 5 concuerda con la fracción 3 aislada en el experimento 2b y se supone que proviene de la misma secuencia de reacciones que dieron origen al compuesto aislado y etiquetado como la fracción 4 del experimento 2a, excepto que en el caso de la fracción 5 el enol no se silió, por lo cual en el infrarrojo se observa una banda ancha a  $3300\text{ cm}^{-1}$  y en el  $^1\text{H RMN}$  no se aparece la señal de los metilos unidos al silicio en el grupo trimetilsililo. (ESQUEMA XXVIII).



ESQUEMA XXVIII

En los experimentos 3a y 3b también se obtuvieron mezclas complejas de productos. Se intentó aislarlos por cromatografía en columna. De la reacción 3a se obtuvieron 5 fracciones diferentes, mientras que de la reacción 3b se obtuvieron 11. Únicamente en el experimento 3b se pudo aislar una fracción cuyos rasgos espectroscópicos corresponden a la estructura del producto de adición 1,4 del vinilcarbanión sobre el éster. El rendimiento fué del 18.97 %. En cuanto al experimento 3a, se aisló un compuesto en un 16.46 %, que posiblemente se haya formado mediante la secuencia de reacciones descritas en el ESQUEMA XXIX. .



ESQUEMA XXIX

Para explicar la formación del cetoéster enolizado se supone que la basicidad del medio de reacción promueve la sustracción del protón  $\gamma$  del crotonato de metilo, dando origen a un carbanión localizado preferentemente en  $\alpha$ . Este carbanión, mediante una adición 1,2 sobre el crotonato de metilo dá origen a un ceto éster 4,5-insaturado que posee un protón bastante ácido por estar  $\alpha$  a los dos carbonilos. Una vez que este protón es sustraído por una base, se genera un carbanión que esta preferentemente localizado en el carbon  $\gamma$  y que reacciona intramolecularmente para formar el enol silil éter de la 2-carboximetil-2-ciclohexenona la cual sufre una adición 1,4 del grupo vinilo [ IR (película): 3080 (C=CH<sub>2</sub>), 1745 (CO<sub>2</sub>), 1615 (C=C), 1045 (Si-O); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.0 (s, 9H), 2.0 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.2 (m 3H), 5.1 (m, 3H).

En los experimentos 4a como 4b se obtuvieron 6 fracciones en cada uno de ellos luego de la purificación por cromatografía en columna (empacada con silica gel, 15 g. C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>:Et<sub>2</sub>O, 8:2). La fracción 3 del experimento 4a corresponde al producto de adición conjugada del vinil carbanión sobre el éster. La fracción 5 también es el producto de adición conjugada pero el éster está hidrolizado.

Por otra parte en los experimentos 4b se detectaron dos fracciones correspondientes a productos de adición conjugada. La fracción 2 muestra los rasgos espectroscópicos del producto de adición conjugada del grupo sec-butilo sobre el acrilato de metilo [IR(película): 2820-2980 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>; 1750 (CO<sub>2</sub>), 1100-1180 (O-C-O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 0.9-1.5 (m, 14H), 2.1 (m, 2H), 3.6 (s, 3H)]. La fracción 3 corresponde al producto de adición conjugada del carbanión derivado del etoxietil éter del 4-bromo-2-metil-3-buten-2-ol, [ IR(película, cm<sup>-1</sup>): 2800-3050, 1745 (CO<sub>2</sub>), 1645 (C=C), <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.7-1.6 (m, 15H); 1.9-2.1 (m 3H); 3.4 (m, 2H); 3.6 (s, 3H); 4.5 (m, 1H); 5.5-6.5 (m, 2H).

El hecho de obtener productos de adición conjugada nos hace suponer que se están generando tanto el vinilcuprato como el vinilzincato. La presencia del producto de adición conjugada del grupo sec-butilo y del éster indican que en la especie

$R_2RtCu(X)Li_2$  el ligando que se retiene en el cobre es preferentemente el sec-Butilo aunque no de manera exclusiva ya que se obtiene un 7.37 % del producto de adición conjugada entre el sec-Butilo y el éster.

En los experimentos 5a y 5b no se pudo aislar fracción alguna a partir de la cual se pudiera visualizar lo que sucedió en estos casos.

En general, podemos decir que:

- 1.- La reacción de adición conjugada del vinil cuprato sobre el éster se está dando.
- 2.- Al no haber ningún impedimento estérico sobre el grupocarboxi, se presentan combinaciones de reacciones de adición 1,2 y 1,4 que disminuyen el rendimiento del producto de interés y complican su aislamiento.
- 3.- Al emplear un éster  $\beta,\beta$ -disustituido las reacciones de adición 1,2 se vieron favorecidas.

### OPCION 3: REACCION DE VINILCUPRATOS Y ZINCATOS CON UN ESTER CON ALTO IMPEDIMENTO ESTERICO SOBRE EL GRUPO CARBOXI.

Los resultados obtenidos cuando se empleó ésteres con alto impedimento estérico en el grupo carboxi no fueron los esperados. Solamente en los experimentos 6a y 6b se obtuvo productos de la adición conjugada. (Tabla 21).

**TABLA 21. RESULTADOS DE LA ADICION CONJUGADA DE CUPRATOS Y ZINCATOS SOBRE UN ESTER INSATURADO CON ALTO IMPEDIMENTO ESTERICO EN EL ALCOXI.**

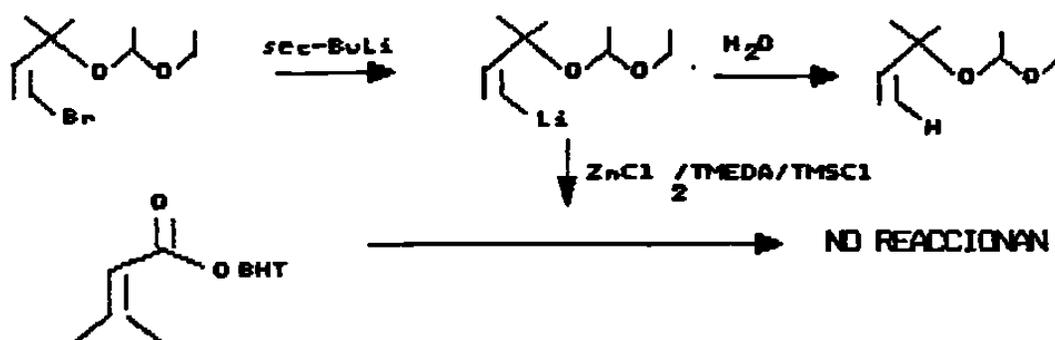
DERIVADO	SISTEMA	PRODUCTOS				
		ORGANOMETALICO	ADITIVOS	$\alpha, \beta$ -INSATURADO	OBSERVADOS	RENDIM
No. Exp						
6a		ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA				8.4x <sup>a</sup>
		TMSCl				
6b		CuI/TMSCl				9.0x <sup>a</sup>
7a		ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA				
		TMSCl				
7b		CuI/TMSCl				
8a		ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA				
		TMSCl				
8b		CuI/TMSCl				
9a		ZnCl <sub>2</sub> /TMEDA				93.0x <sup>b</sup>
		TMSCl				
9b		CuI/TMSCl				92.0x <sup>b</sup>

a) Rendimiento despues de aislarlo por columna. Calculado con respecto al ester

b) Rendimiento calculado con respecto al vinilbromuro.

En ninguno de estos experimentos se observaron productos laterales provenientes de la reacción del éster consigo mismo, como sucedió cuando se empleó un éster sin impedimento estérico.

En los experimentos 7 y 8 se recuperó el éster sin cambio alguno. Tratando de aprovechar la ventaja de que los zincatos<sup>70</sup> son térmicamente más estables que los organoderivados de cobre se probaron tiempos de reacción hasta 48 h a 0-5°C y aún así se recuperó el éster sin cambio y se obtuvo el producto de reducción del vinilbromuro.



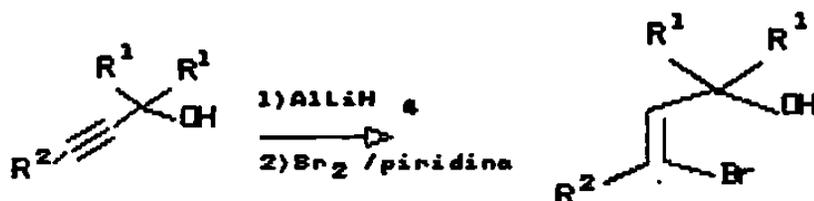
Lo único que podemos decir después de conciderar los resultados de este conjunto de experimentos es que:

- 1.- El impedimento estérico presente en el carboxi es lo suficientemente alto para evitar las reacciones de adición 1,2. Y probablemente,
- 2.- Aún activando el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado con el clorotrimetil silano, no se obtienen estados de transición en los que existan especies con un LUMO de enegía adecuada para reaccionar con el HOMO del los derivados organometálicos empleados.

## VIII. CONCLUSIONES.

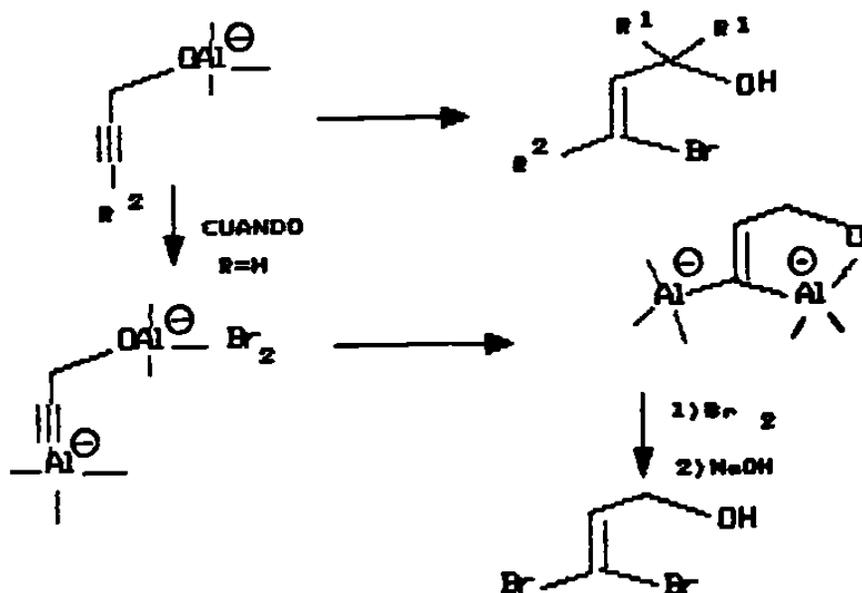
### VIII.1 REDUCCION -HALOGENACION DE PROPINOL Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

De acuerdo a los resultados discutidos en la sección anterior podemos concluir que si realizamos la reacción secuenciada de reducción-halogenación empleando  $\text{LiAlH}_4$ , seguido de la halogenación con bromo-piridina, podemos preparar con rendimientos superiores al 75 % y en un tiempo de reacción de 2 a 3 h., los siguientes derivados:



$\text{R}^1$	$\text{R}^2$
H	H
H	$\text{Me}_3\text{Si}$
Me	H
Me	$\text{Me}_3\text{Si}$

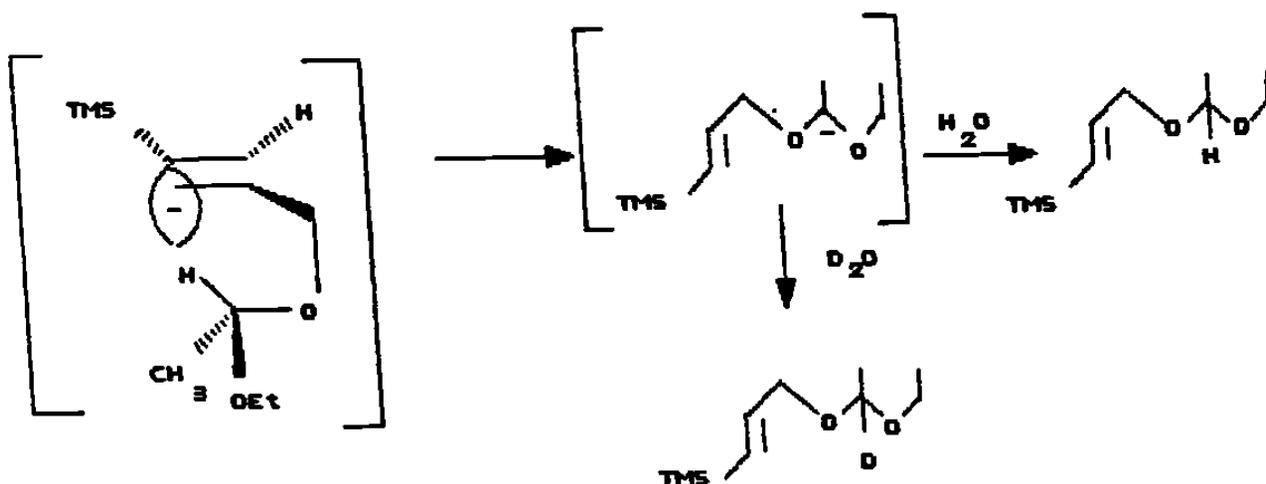
Con tiempos superiores a las 3 horas y en presencia de un exceso de éter etílico (mas de 10 ml por cada gr de alcohol) y más de 0.8 eq-mol de piridina por cada eq-mol de alcohol, se favorece la formación de productos laterales provenientes de la reducción incompleta del triple enlace o bien de la doble aluminación de éste:



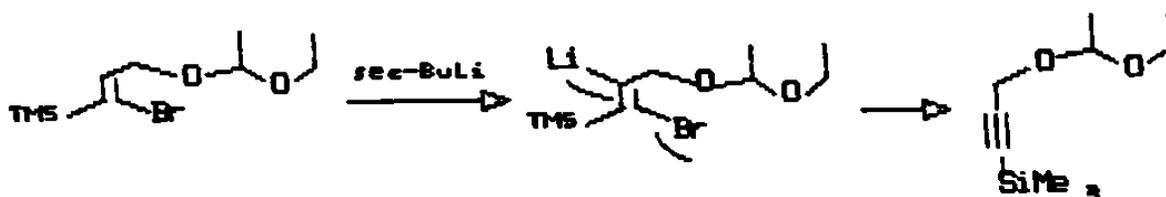
VIII.2 EVALUACION DE GRUPOS PROTECTORES DE LA FUNCION HIDROXI EN DERIVADOS DEL 3-BROMO-2-PROPEN-1-OL.

VIII.2.1 EVALUACION DEL GRUPO ETOXIETILETER.

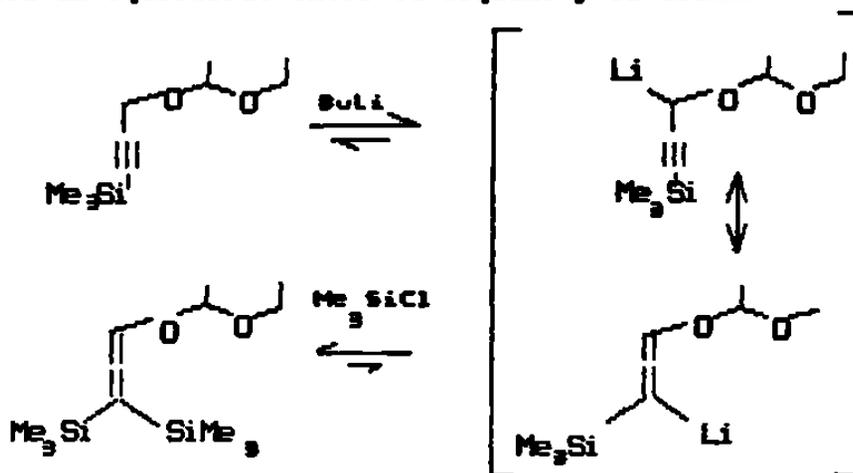
De acuerdo a los resultados observados en esta evaluación podemos decir que el grupo etoxietil éter interfiere en la formación del vinil carbanión del 3-bromo-2-propenol (y sus derivados) debido a la acidéz que presenta el proton del C $\alpha$  a los dos oxígenos :



Además, cuando se usa un exceso del derivado alquil-litiado (2.5 eq-mol por cada mol de alcohol) que se emplea como base se propicia la formación de un alquino:

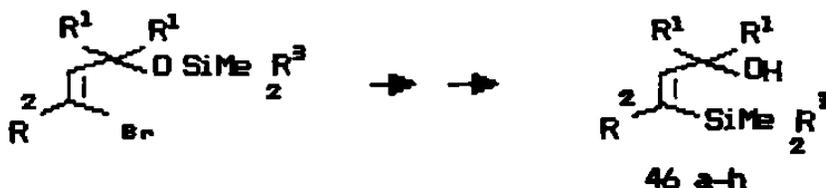


Cuando el exceso es de 3 eq-mol por cada eq-mol de vinilbromuro se presenta un equilibrio entre el alquino y el aleno:



### VIII.2.2 EVALUACION DEL GRUPO TRIALQUILSILILO.

Cuando se emplea un grupo trialquilsililo para proteger la función hidrxil en la reacción de formación del vinilcarbanión se observó que este grupo sufre una transposición O-C 1-4:



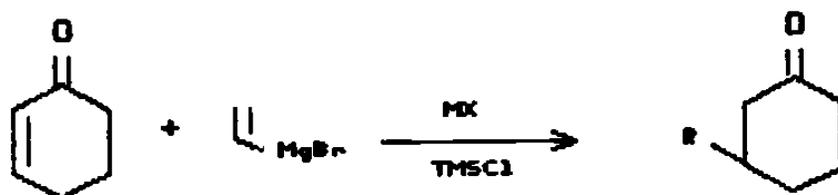
Con respecto a esta transposición podemos decir que ésta sucede con retención de la configuración y que además, la velocidad con que sucede se ve afectada por la presencia de un grupo electroatrayente como el trimetilsililo

### VIII.3 ADICION CONJUGADA DE VINILCARBANIONES A LA 2-CICLOHEXENONA.

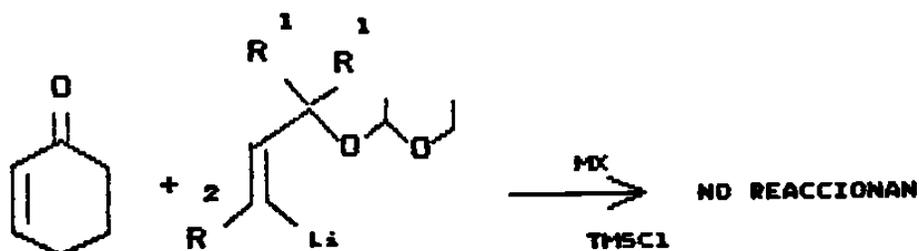
Los resultados observados indican que el hecho de que la reacción de adición conjugada suceda depende del vinil carbanión involucrado, por lo cual suponemos que:

a) Cuando el vinilcarbanión es derivado del bromuro de vinilo, el

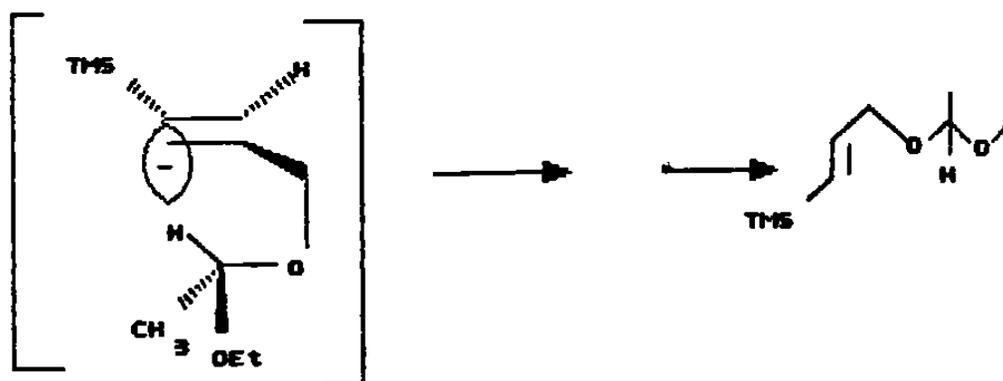
valor ( $E_{red-Eox}$ ) es más positivo que  $-0.4$  V y entonces la reacción de adición conjugada sí procede.



b) Cuando el vinilcarbanión es derivado del etoxietiléter del 3-bromo-2-propen-1-ol (o algún compuesto relacionado), el valor ( $E_{red-Eox}$ ) no es más positivo que  $-0.4$  V y entonces la reacción de adición conjugada falla.



Otra posible explicación es que el protón  $\alpha$  a los dos oxígenos (cuando se emplea el etoxietiléter como grupo protector) es lo suficientemente ácido para neutralizar el vinilcarbanión:

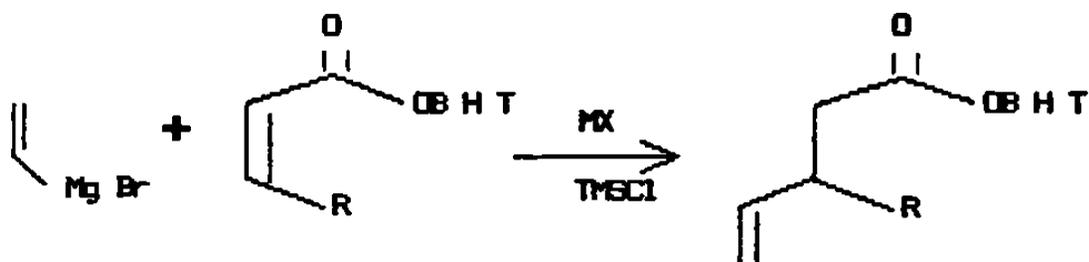


#### VIII.4 ADICION CONJUGADA DE VINILCARBANIONES CON ESTERES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS.

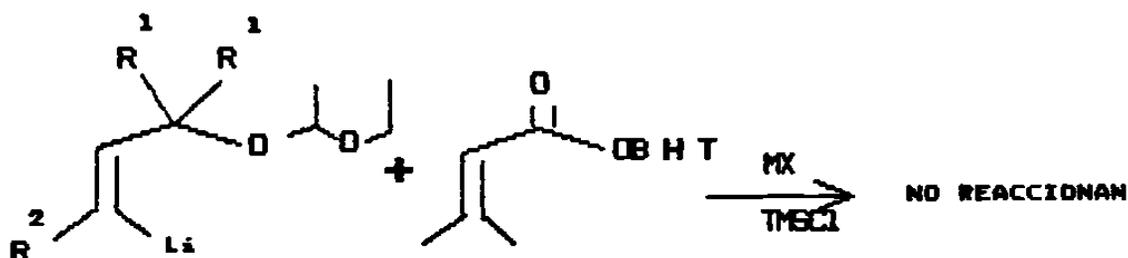
La reacción de adición conjugada de los vinilcarbaniones sintetizados falló aún empleado los sistemas cuprato/TMSCl y zincato/TMSCl los cuales según las referencias mencionadas en la sección III.3 son bastante efectivos para promover dicha reacción.

Al igual que en el caso de la 2-ciclohexenona suponemos que:

- a) Cuando el vinilcarbanión es derivado del bromuro de vinilo, el valor ( $E_{red}-E_{ox}$ ) es más positivo que  $-0.4$  V y entonces la reacción de adición conjugada sí procede:

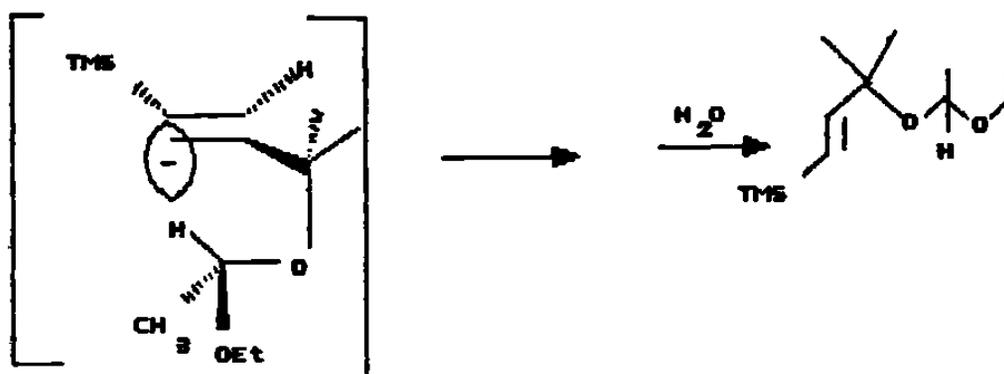


- b) Cuando el vinilcarbanión es derivado del etoxietiléter del 3-bromo-2-propen-1-ol (o algún compuesto relacionado), el valor ( $E_{red}-E_{ox}$ ) no es más positivo que  $-0.4$  V y entonces la reacción de adición conjugada falla.



Otra posible explicación es que el protón  $\alpha$  a los dos oxígenos (cuando se emplea el etoxietiléter como grupo protector) es lo

suficientemente ácido para neutralizar el vinilcarbanión:

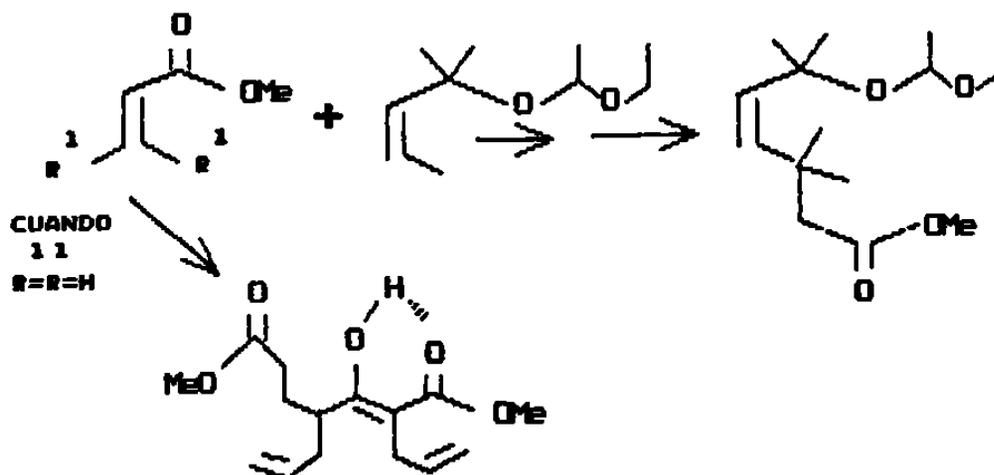


También podemos decir que la estrategia de emplear un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado con alto impedimento estérico sobre el grupo carboxi para inhibir la reacción de adición 1,2 si es efectiva:



#### VIII.4.1 ESTERES $\alpha,\beta$ -INSATURADOS SIN IMPEDIMENTO ESTERICO EN EL GRUPO CARBOXI.

La reacción de adición conjugada sucede en un 6.56 % de rendimiento cuando  $R^2=H$  y  $R^1=Me$ . La presencia de productos de la combinación de adiciones 1,2 y 1,4 complica el aislamiento de los productos de interés:



## IX BIBLIOGRAFIA.

1. (a) D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch. *Ang. Chem Int. Ed. Ing.* 20, 703 (1981).; (b) I. Jacovack, H.B. Goodbrand, K.P. Lok, J.B. Jones. *J. Am. Chem. Soc.* 104, 4659 (1982); (c) M. J. Devos, A. Krief, 104, 4282, (1982). (d) M. Frank-Neumann *Tetrahedron Lett.*, 1409 (1982).
2. D.F. Schutz. *J. Chem. Edu.* 468, (1973).
3. Martel, Hugnh
4. R.L. Funk, J.D. Munger Jr, *J. Org. Chem.* 50, 707 (1985).
5. K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Kinishita. *Tetrahedron* 37, 4365 (1981).
6. D.P. Curran, S-C. Kuo. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1106 (1986).
7. Goberhan, Meht, A. Srikrishna, A. Veera, M.S. Nair, *Tetrahedron* 37, 4543 (1981).
- 8 (a) Y. Ohta, N.A. Andersen, C-B. Liu, *Tetrahedron* 33, 617 (1977); (b) R.E. Corr, L.H. Salkow, R.N. Harris, D. Van Derveer, *J. Chem Soc. Chem. Commun*, 420 (1980); (c) M. Kaneda, R. Takahashi, Y. Iitaka, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* 4609, (1972).
9. Y. M. Sheikh, G. Singy, M. Kaisin, H. Eggert, C. Djerassi, B. Tursth, D. Dalozze, J.C. Braeckman, *Tetrahedron* 32, 1171 (1976).
10. (a) D.G. Martin, G. Slorap, S. Miszak, K.J. Duchamp, C.G. Chidesfer. *Tetrahedron Lett.* 4901 (1970); (b) F.W. Comer, F. Mc Capra, I.H. Quresi, A.I. Scott. *Tetrahedron* 23, 4761 (1967); (c) T. Shiji, H. Naganawa, H. Iinuma, T. Takita, H. Umezawa. *Tetrahedron Lett.* 1955 (1971).
11. K Iseki, M. Yamazaki, M. Shibasaki, S. Ikegani. *Tetrahedron* 37, 4411 (1981).
12. C.E. Martínez. *Prpopuesta Conacyt (1986) " Sintesis de Policiclopentanoides"*
13. J.J. Fisch, M.W. Foxton. *J. Org. Chem.* 36, 3520 (1971).
14. J.J. Fisch, S.G. Rhee *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4673 (1975).
15. G. Zweifel W. Lewis *J. Org. Chem.* 43 2739 (1978).
16. J. A. Miller, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 1383 (1983).
17. J.J. Fisch, S.G. Rhee *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7276 (1974).
- 20 L.H. Slauch, *Tetrahedron*, 22, 1747 (1966).

- 21 .F. Magoon L.H. Slaugh, *Tetrahedro*, 23,4509 (1967).
22. G.Zweifel, R.B. Steel, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5085 (1967).
23. A.B. Bates, E.R.H. Jones, M.C. Within *J. Chem. Soc.* 1845 (1954).
24. R.A. Raphael, *"Acetylenic Compounds in Organic Synthesis Butterworths, London, 1955.*
25. R. Rossi, A. Carpita, *Synthesis*, 561 (1977).
26. W.J. Boredn, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4898 (1970).
27. B. Grant, C. Djerassi, *J. Org. Chem.* 39, 968 (1974).
28. E.J. Corey, J. Katzenellenbognrn, G.H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4245 (1967).
29. E.J. Corey, H.A. Kirst, J. Katzellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6314 (1970).
30. G. Köbrich, *Ang. Chem. Internat Edit.*, 4, 49 (1965).
31. R.G. Jones, H. Gilman, *Org. Reactions* 6,339 (1951).
32. G. Köbrich, A. Akhtar, F. Ansari, W.E. Breckoff, *Ang. Chem Internat. Edit.*, 6, 41 (1967).
33. G. Köbrich, K. Flory, *Tetrahedron Lett.*, 1137 (1964).
34. G. Köbrich, W. Drischel *Angew. Chem.* 77, 95 (1965).
35. G. Köbrich, W.E. Breckoff, H. Heinemann, A. Akhtar, *Angew. Chem. Internat. Edit.* 3, 492 (1965).
36. G. Köbrich, K. Flory, *Chem. Ber.* 99, 1773 (1966).
37. G. Köbrich, H. Trapp, *Chem. Ber.* 99, 670 (1966).
38. G. Köbrich, H.R. Merckle *Chem Ber* 99, 1782 (1966).
39. G. Köbrich, H.R. Merclr, H.T. Trapp, *Tetrahedron Lett.*, 969 (1965).
40. G.H. Posner. *Org. Reactions.* 22, 253 (1975).
41. R.G.R. Bacon, H.A.O. Hill *Proc. Chem. Soc.* 1962,113.
42. P.E. Fanta, *Chem. Rev.*, 64, 613 (1964); *Synthesis*, 1974, 9.
43. G.H. Posner *Org. Reactions* 19, 1, 1972.
44. J.Munnich-Petersen, C. Bretting, P. Moller, S.Refin, V.K. Andersen, *Acta. Chem Scand.*, 15, 27 (1961).
45. A.H. Lewin, T. Cohen. *Tetrahedron Lett.*, 1965, 4531.
46. H.O. House, W.L. Respass, G.M. Whitesides, *J. Org. Chem.* 31, 3128 (1966).
47. H.O. House, M.J. Umen. *J. Org. Chem.*, 38, 3839 (1973)
48. (a) H.O. House, W.L. Respass, G.M. Whitsides, *J.Org. Chem.*

- 31, 3128 (1966); (b) H.O. House, W. Fisher, Jr. *ibid*, 33, 949 (1968); 34, 3615 (1969); (c) G. M. Whitsides, P. W. Kendall, *ibid* 37, 3718 (1972); (d) F. Näff, P. Dagen, *Helv. Chem. Acta* 54, 1939 (1971), F. Näff, P. Degen, G. Olhoff, *ibid*, 55, 82 (1972); (e) H.O. House, M.J. Umen *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5495 (1972); H. O. House, L.e. Huber, M.j. Umen *ibid*, 94, 8471 (1972).
49. J.A. Marshall, N. H. Andersen, *J. Org. Chem* 31, 667 (1966); J.A. Marshall, N.H. Andersen, P.C. Johnson *ibid*, 35, 186 (1970); H.O. House R.W. Giese, K. Kronberger, J.P. Kaplan, J.F. Simeone, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2800 (1970).
50. (a) N. T. Loung-thi, H. Riviere, *Tetrahedron Lett.* No. 19, 1579, 1583 (1970); H. Riviere, J. Tostain, *Bull Soc. Chem. Fr* 568 (1969); (b) J. A. Marshall, H. Roebke, *ibid*, 33, 840 (1968); (c) R.G. Carlson, E.G. Zey *ibid*, 37, 2468 (1972).
51. G. M. Whitsides, W.F. Fisher, J. San Filippo, R. W. Bashe, H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.* 91 4871 (1969).
52. H.O. House, *J. Am. Chem Soc.* 9, 59 (1976).
53. H. O. House , J.M. Umen, 94, 5475 (1972); *J. Org. Chem.*, 38, 3892 (1973).
54. H. O. House, J.M. Wilkins, *J. Org. Chem.*, 43, 2443 (1978).
55. H. O. House, J. C. Dubose, *J. Org. Chem*, 40, 788 (1975); (b) M. F. Sennelhack, R.D. Stauffer, *ibid*, 40 3619 (1975); (c) T. Yoshida, E. Nogishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, No 18, 762 (1964); (d) E. Ashby, J.J. Lin, R. Kovar, *J. Org. Chem.*, 41, 1939 (1976).
56. E. J. Corey, D.J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7210 (1972).
57. F. A. Cotton, T.J. Marks *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 7281 (1969).
58. E. J. Corey, D. Floyd, B. H. Lipshutz. *J. Org. Chem.* 43, 17 (1978).
59. R. K. Boeckman, K.J. Bruza, *Tetrahedron Lett.* 38, 3365 (1974).
60. G.R. Husk A. M. Velitchko, *J. Organomet. Chem.* 49, 85 (1973).
61. M.F. Lappert, R. Pearce, *Chem, Commun.* 24 (1973).
62. Y. Yamamoto. *Angew. Chem Int Ed Eng* 25, 947 (1986 ).
63. Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem Soc.* 100, 3240 (1978); 99, 8068 (1977).
64. Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, K.

- Maruyama, *J. Org. Chem.* 47, 119 (1982).
65. A.B. Smith, P.J. Jerris *J. Am. Chem. Soc.* 103, 194 (1981); *J. Org. Chem.*, 47, 1845 (1982).
  66. C.H. Heathcock, C.M. Tice, T.C. Germroth, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 6081 (1982).
  67. E. Piers, A.V. Gavai, *Tetrahedron Lett.* 27, 313 (1986); E. Piers, B.W.A. Yeung *J. Org. Chem.* 49 4567 (1984).
  68. P. Magnus, D. Quagliato *J. Org. Chem.* 50,1621 (1985).
  69. B. H. Lipshutz, D. A. Parker, J. A. Kozlowski. S. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* 25, 5959 (1984).
  70. R. A. Watson, R.A. Kjonaas, *Tetrahedron Lett.* 27, 1437 (1986).
  71. R. Waack, M.A. Doran *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2861 (1963).
  72. M. Isobe, S. Kondo, N. Nagasawa, T. Goto, *Chem. Lett* 679 (1977).
  73. E. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 109, 8056 (1987).
  74. (a) E. J. Corey, N.W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* 26, 6015, 1019 (1985); (b) A. Alexakis, J. Berlan, Y. Besace, *Tetrahedron Lett.* 27, 1047 (1986); (c) E. Nakamura, S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, I. Kuawajima, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4029 (1986); (d) C.R. Jhonson, T. Marren *Tetrahedron Lett.*, 38, 27 (1987); (e) Y. Horiguchi, S. Matsuzawa, E. Nakamura, I. Kuwajima *Tetrahedron Lett.* 27, 4025 (1986).
  75. C. Chuit, J. P Foulon , J.F Norman, *Tetrahedron* 36, 2305 (1980),
  76. G.B. Mpango, K.K. Mahalanabis, Z. Mahadavi-Damghani , V. Snieckus *Tetrahedron Lett.* 21,4823 (1980).
  77. J.E. Baldwin W.A. Dupont, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1881 (1980).
  78. H. Sakata, I. Kuwajima. *Tetrahedron Lett.*, Vol 28, No.46, 5719 (1987)
  79. J.Enda, T. Matsutani, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5307 (1984). J.Enda, I. Kuuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 5495 (1985).
  80. Y. Horiguchi, S. Matsuzawua, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetraherdon Lett.*, 27, 4025, (1986).
  81. M.P. Cooke. *J.Org. Chem.*, 51, 1637 (1986).

82. W.A. DeMaester, R.C. Fuson *J. Org. Chem.* 30, 4332 (1965).
83. (a) D. Seebach, M. Ertas, W.B. Schweizer. *Helv. Chim. Acta* 68, 264 (1985). (b) D. Seebach, R. Locher *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* 18, 957 (1979). (c) R. Locher, D. Seebach. *Ibid.* 20 569 (1981).
84. J.G. Arizmendi, C.E. Martínez, "Pentaanulación 3+2". Tesis UAC. 1987.
85. J.G. Arizmendi, C.E. Matínez, Reducción del alcohol propargílico. Actividad del Proyecto "pentaanulaciones 3+2". Reporte Anual. CIQA. 1986.
86. H. Gilman, A.H. Haubeen. *J. Am. Chem. Soc.* 67, 1420 (1945).
87. E.J. Corey, A. Venkateswarlu. *J. Am. Chem. Soc.* 94, 17, 6190 (1972)
88. J.J. Eisch, M.w. Foxton. *J. Org. Chem.* Vol.36, 3520 (1971).
89. Bruce H. Lipshutz, R.S. Wilhem, J.A. Koslowsky. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3938.
90. G. Cabaiz, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* 30, 27, 3541 (1989).
91. Tse-Chang Wu, H. Xiang, R.D. Rieke. *J. Org. Chem.* 55, 5045 (1990).
92. P. Knochel, M.C.P. Yeh, S.C. Berk, J. Talbert. *J. Org. Chem.* 53, 2390 (1988).
93. M.C. Yeh, P. Knochel, W.M. Butler, S.C. Berk. *Tetrahedron Lett.*, 29, 51 6693 (1988).
94. J.L. Luche, C. Allavena. *Tetrahedron Lett.*, 29, 42, 5369 (1988).
95. J.L. Luche, C. Allavena, C. Petrier, C. Dupuy. *Tetrahedron Lett.*, 29, 42, 5373 (1988).
96. T.J. Meson, J.P. Lorimer, B.P. Mistry. *Tetrahedron*, 41, 520 (1985).

**BIBLIOTECA, DIVISION  
ESTUDIOS SUPERIORES**

