

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

*Facultad de Ciencias Químicas*

*División de Estudios Superiores*



*Formación de Enlaces Dobles Carbono-Carbono  
Promovidos con  $R_3P$  y Metales Electropositivos*

## **TESIS**

*Presentada como Requisito Parcial para  
obtener el grado de:*

**MAESTRO EN CIENCIAS**

*en la Especialidad de:*

**QUIMICA ORGANICA**

*Por:*

**LUIS ERNESTO ELIZALDE HERRERA**

*Abril de 1991*

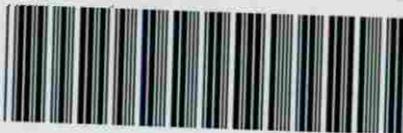
TEM

OD305

C3

E4

C.1



1080074570



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

***FORMACION DE ENLACES DOBLES CARBON-CARBON  
PROMOVIDOS POR  $R_3P$  Y METALES ELECTROPOSITIVOS.***



**TESIS**

**UANL**

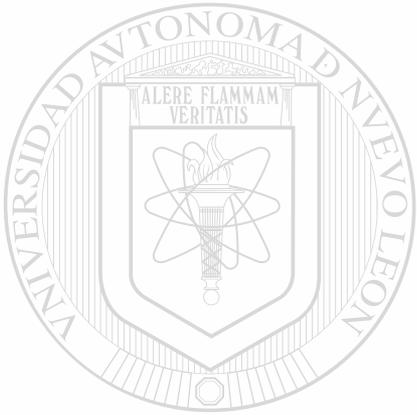
**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER  
EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS CON ESPECIALIDAD  
EN QUIMICA ORGANICA.**

DIRECCION GENERAL DE BIBLIOTECAS

**POR:**

***LUIS ERNESTO ELIZALDE HERRERA***

TM  
99305  
.C3  
E4



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON,

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS,

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES,

SR. COORDINADOR DE LA MAESTRIA EN QUIMICA ORGANICA

LA TESIS ELABORADA POR EL

LICQ. LUIS ERNESTO ELIZALDE HERRERA,

TITULADA:

FORMACION DE ENLACES DOBLES CARBON-CARBON  
PROMOVIDOS POR  $R_3P$  Y METALES ELECTROPOSITIVOS.

HA SIDO ACEPTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OPTAR  
EL GRADO ACADEMICO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS,

ESPECIALIDAD EN QUIMICA ORGANICA.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS  
EN VIRTUD DE HABER CUMPLIDO INTEGRAMENTE CON EL -  
REGLAMENTO DE TESIS VIGENTE Y A LA VEZ SOLICITAMOS  
A USTED LA APROBACION FINAL

COMITE DICTAMINADOR

  
DR. GABRIEL GOJON ZORILLA,  
PRESIDENTE.

M.C. BLANCA NAJERA,  
COORDINADORA.

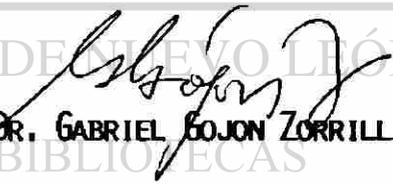
  
DR. PORFIRIO CABALLERO,  
SECRETARIO.

  
DR. ARMANDO GARCIA,  
VOCAL.

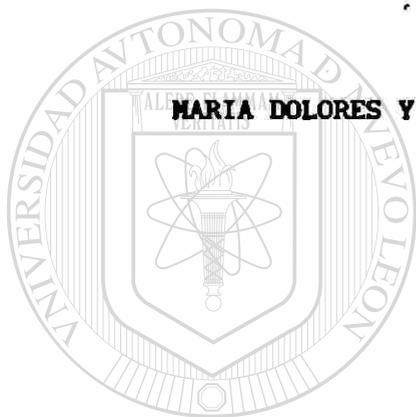
ABRIL, 1991.

EL PRESENTE TRABAJO DE TESIS FUE DESARROLLADO EN LAS -  
INSTALACIONES DEL CENTRO DE INVESTIGACION EN QUIMICA -  
APLICADA, BAJO LA ASESORIA INTERNA DEL Q.I. JACINTO -  
GUADALUPE RODRIGUEZ GOMEZ, CON LA PARTICIPACIÓN DEL --  
DR. GABRIEL GOJON ZORRILLA (U.A.N.L.) COMO ASESOR EX--  
TERNO, QUIENES APRUEBAN EL PRESENTE ESCRITO PARA LA --  
PRESENTACION DEL EXAMEN DE GRADO.

  
Q.I. JACINTO G. RODRIGUEZ G.

  
DR. GABRIEL GOJON ZORRILLA. ®

**CON TODO CARIÑO Y RESPETO A MIS PADRES**



**MARIA DOLORES Y FRANCISCO**

**UANL**

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**A TI ROSA IDALIA.**

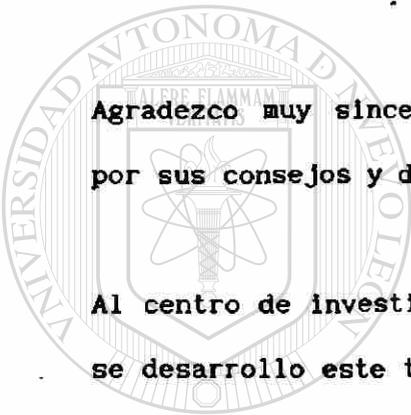
## AGRADECIMIENTOS

Agradezco muy sinceramente a Jacinto Guadalupe Rodríguez por sus consejos y dirección .

Al centro de investigación en química aplicada lugar donde se desarrollo este trabajo así como a todos mis compañeros de trabajo .

---

Al dr. Gabriel Gojon por sus consejos y dirección en el desarrollo de este trabajo.



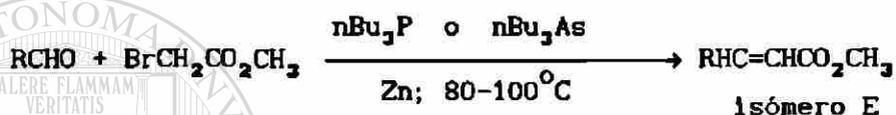
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

## RESUMEN

Shen y colaboradores de la República Popular China, publicaron durante 1988-1989 un par de comunicados donde se reporta un nuevo método para la obtención de enlaces dobles carbono-carbono a partir de  $\alpha$ -haloésteres y aldehídos con fosfinas o arsinas y zinc:



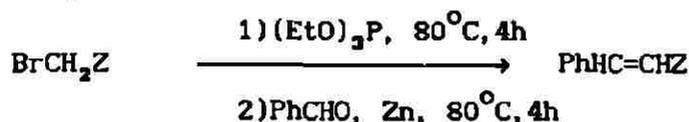
Estos hallazgos y el sorprendente resultado de que empleando una relación molar Zn/haluro de 0.5 proporciona rendimientos comparables con los obtenidos al usar una

relación de 1.0, hace dudar de su semejanza con la reacción de Reformatsky, respecto de la cual resulta más simple e inclusive que para la reacción de Wittig, para la cual se requieren tres etapas y el uso de solvente y base.

Por tal motivo, el presente estudio se orientó hacia la generación de información relacionada con la versatilidad y limitaciones, así como el posible mecanismo de dicha transformación, encontrándose que otros haluros activados pueden ser usados con aldehídos (PhCHO) y que su extensión a cetonas (ciclohexanona) parece menos favorable.

Usando aluminio en lugar de zinc, los resultados fueron más modestos; sin embargo, la aplicación de ultrasonido durante

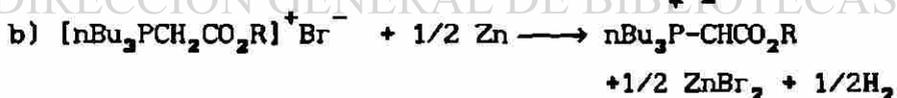
20 min (20 MHz) al sistema de reacción, aumentó al doble el rendimiento (80%). La posibilidad de usar fosfonatos en lugar de fosfinas o arsinas, también quedó demostrado a la luz de los resultados siguientes:



Rendimiento:



Respecto al mecanismo se sugiere el involucramiento de un intermedio tipo iluro y el transcurso posterior de la transformación de acuerdo a la reacción de Wittig:



En conclusión, mediante el presente trabajo se demostró que la transformación reportada por Shen y para el caso de fosfinas, presumiblemente transcurre vía un iluro y puede ser tan versátil como la de Wittig, con la cual puede

competir dado su procedimiento más corto y económico. La limitación con respecto a ella es la necesidad de un protón  $\alpha$ -activado susceptible de ser extraído por el metal.

Como gran ventaja está la obtención exclusiva del isómero E y la posibilidad de usar aluminio le brinda gran potencial para aplicaciones comerciales.

La implicación de que con una relación molar Zn/haluro de 0.25 se obtenga un 51% de producto, permite descartar el argumento de "zinc catalítico" mencionado por Shen y favorece el mecanismo propuesto.



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## INDICE.

	PAG.
1 INTRODUCCION.	1
2 HIPOTESIS.	23
3 OBJETIVO.	26
4 RESULTADOS Y DISCUSION.	30
5 PARTE EXPERIMENTAL.	50
6 CONCLUSIONES.	67
7 BIBLIOGRAFIA.	70

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



## 1 INTRODUCCION

Uno de los retos más excitantes para quienes practican síntesis orgánica es la construcción de la estructura molecular de una manera eficaz y con un alto rendimiento. Para ello se necesita concebir un "plan de síntesis" mediante el cual pueda establecerse un equilibrio entre la construcción del esqueleto (formación de enlaces carbono-carbono en la molécula) y la manipulación de los grupos funcionales necesarios para lograrlo. Así y al parecer, la única manera de desarrollar un adecuado plan de síntesis radica en interconectar apropiadamente una serie de reacciones ( herramientas ) para la construcción de la estructura molecular básica y los grupos funcionales que debe poseer dicha estructura durante la ejecución y/o al final del plan. Por este motivo, el alcance y

---

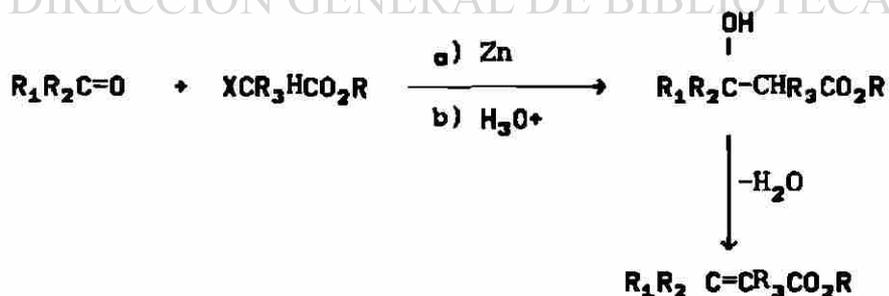
limitaciones de las herramientas disponibles se encuentran constantemente bajo estudio .

En la actualidad, las metodologías para el establecimiento o diseño de los planes de síntesis han tenido grandes avances .El empleo de sistemas de cómputo está jugando un papel muy importante para llevar a cabo dicho diseño, aunque la mayoría están limitados a las herramientas disponibles.

Es un hecho que la mayor parte de los grandes avances en síntesis orgánica son originados por el descubrimiento de nuevas reacciones tales como las de formación de enlaces

carbóno-carbóno, las cuales presumiblemente pertenecen al tipo de transformaciones mas fundamentales. Sin embargo, el número de estas reacciones es relativamente pequeño comparado con las disponibles para la manipulación de los grupos funcionales y, entonces, cualquier nuevo método para formar enlaces carbóno-carbóno, tiene un impacto muy grande dentro de la química orgánica. Por ejemplo, reacciones tan antiguas como la de Reformatsky (1887) están siendo modificadas, estudiadas y depuradas hasta una increíble agudeza(1,2,3).

Particularmente, la reacción de Reformatsky es un procedimiento útil para la obtención  $\beta$ -hidroxiésteres y principalmente (1) para obtener a partir de ellos enlaces dobles carbóno-carbóno (c=c), como se muestra en el esquema 1. Esta secuencia sintética ha sido denominada "carboxiolefinación" (4).



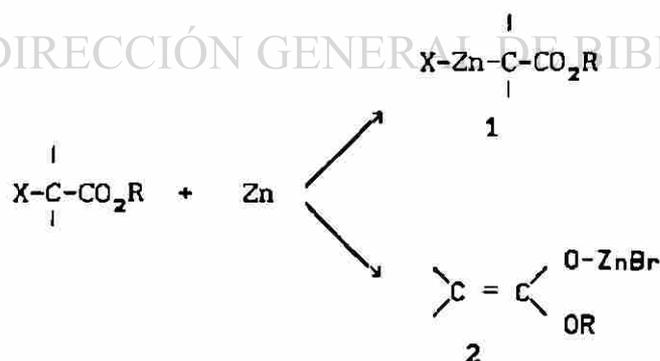
ESQUEMA 1

Aunque existen otros métodos para la obtención del  $\beta$ -hidroxiéster, en el caso de sus derivados  $\alpha,\beta$

para los  $\beta$  sustituidos resulta ser el más versátil(1).

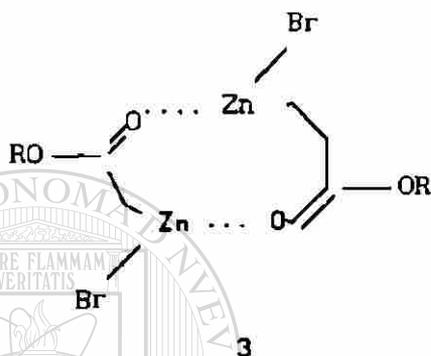
Originalmente, la reacción de Reformatsky se definía como la reacción de un compuesto carbonílico (generalmente aldehído o cetona) con un  $\alpha$ -haloéster, en presencia de zinc metálico(2). Después de cien años y abundantes trabajos dedicados a su estudio, la reacción de Reformatsky se puede redefinir ahora como "cualquier reacción resultante de la interacción de un metal con derivados halogenados (activados por carbonilos o grupos equivalentes en posiciones vecinales o vinílogas) y con prácticamente cualquier agente electrófilo "(3). A pesar de los innumerables estudios, el curso que siguen estas interacciones aún es objeto de intensos debates y discusiones. Originalmente se pensó que seguía la ruta de un intermedio que posee un enlace carbón-metal (intermedio organozinco, 1), pero después se sugirió la existencia

de una especie tipo enolato (enolato de bromozinc, 2):



Ambas aseveraciones están soportadas en datos experimentales de IR y  $^1\text{H}$ -RMN. Sin embargo, mediante otras técnicas instrumentales como la de difracción de rayos X

(5), se logró analizar el producto de la reacción del bromoacetato de terbutilo y zinc metálico (en estado cristalino), poniendo de manifiesto que en ese caso el intermedio de Reformatsky en estado sólido consiste en una unidad cíclica dimérica, tipo:



y surgió también el cuestionamiento de si el Zn esta tri o tetracoordinado. Cálculos mecanocuánticos con el método MNDO(6), parecen indicar que independientemente del número

de coordinación del zinc (el cual se acepta igual a cuatro, donde el cuarto ligando corresponde al solvente), la transformación de la especie monomérica a la dimérica libera 5 kcal/mol, por lo cual resulta favorecida esta última, estando esto acorde con las evidencias experimentales.

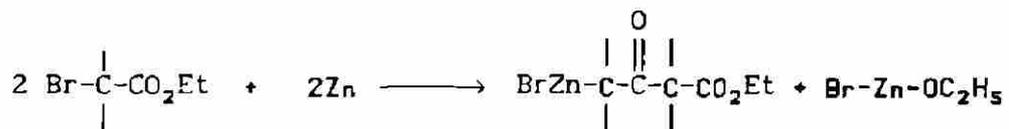
Sin embargo, los cálculos mecanocuánticos de las energías de activación ( $E_a$ ), para la transformación de la posible especie dimérica 7 y formaldehído en el producto 6 (esquema 2), parece involucrar una  $E_a=31.8$  kcal/mol; ésta es menor a la calculada ( $E_a=55$  Kcal/mol) para la especie

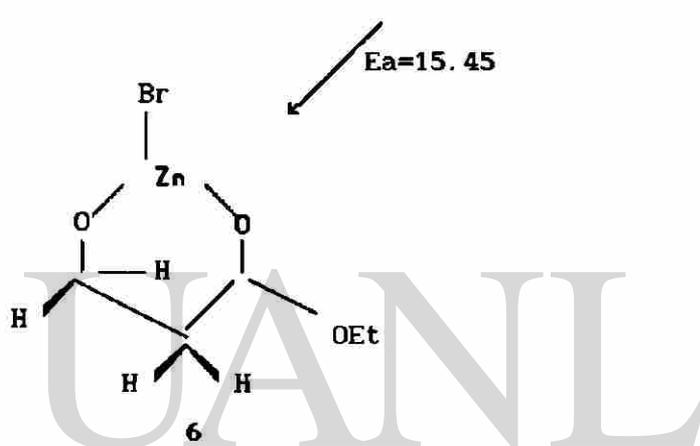
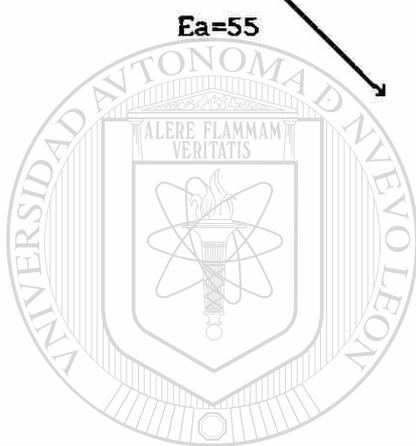
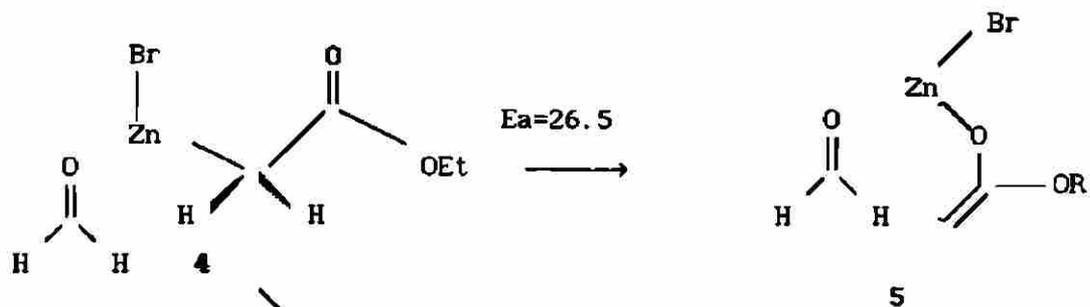
organozínquica 4, pero mayor que para la transformación del complejo formaldehído-enolato de bromozinc 5 ( $E_a=15.45$  Kcal/mol). Puesto que la conversión de la especie 4 en 5 parece involucrar una  $E_a=26.5$  Kcal/mol, los autores (6) concluyen que el mecanismo de la reacción de Reformatsky, ocurre muy probablemente vía el intermediario 5, en lugar del complejo formaldehídico-especie dimérica 7 (esquema 2). Por otra parte la implicación de un desplazamiento sigmatrópico [3,3] tipo transposición de Claisen o "Metalo-Claisen" en la transformación de 5 a 6, permiten explicar el porqué otros agentes electrófilos no carbonílicos resultan inadecuados (por ejemplo, oxiranos), si son incapaces de proporcionar los electrones  $\pi$  requeridos para un estado de transición con 6 electrones cíclicamente deslocalizados.

Los solventes adecuados para la reacción de Reformatsky van

desde hidrocarburos aromáticos hasta HMPT, pasando por solventes "etéreos" del tipo tetrahidrofurano, furano, éter dietílico, 1,4 dioxano y dimetoxietano.

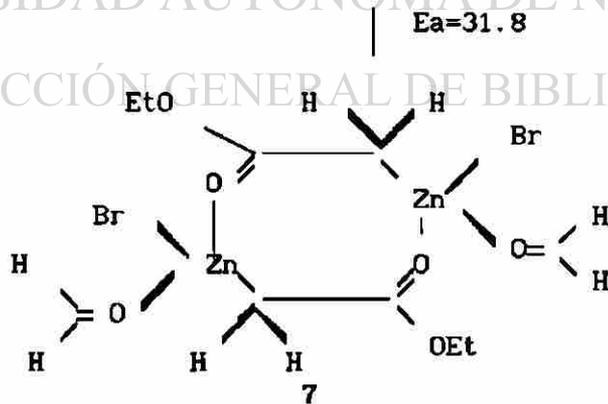
Al llevar a cabo la reacción de Reformatsky pueden ocurrir algunas reacciones laterales, como la autocondensación del  $\alpha$ -halo derivado:





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



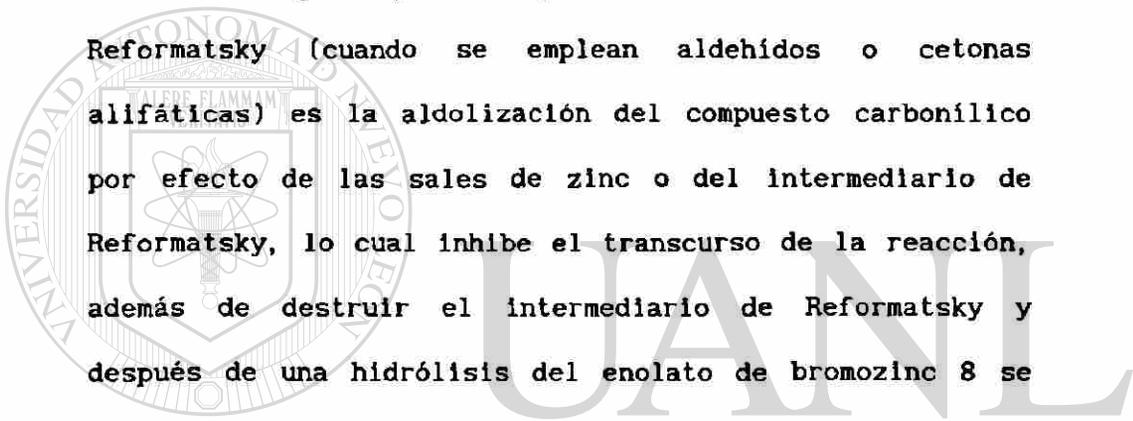
ESQUEMA 2

La importancia relativa de esta reacción se incrementa en el orden siguiente (1):



Esta complicación puede eliminarse con el empleo de un éster impedido como el bromoacetato de terbutilo (7), con el uso de solventes etéreos(3) y empleando excesos apreciables de zinc y bromoéster (8).

Otra de las principales complicaciones en la reacción de Reformatsky (cuando se emplean aldehídos o cetonas alifáticas) es la aldolización del compuesto carbonílico por efecto de las sales de zinc o del intermediario de Reformatsky, lo cual inhibe el transcurso de la reacción, además de destruir el intermediario de Reformatsky y después de una hidrólisis del enolato de bromozinc 8 se regenera el compuesto carbonílico original (8)

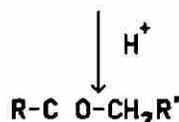


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

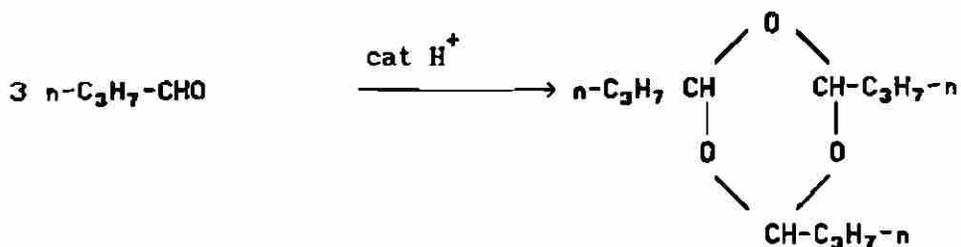
®



8



También, en aldehídos alifáticos, puede haber autocondensación del sustrato carbonílico hasta trioxanos si existen trazas de ácido (2).



Por otra parte, con el fin de incrementar el rendimiento y las aplicaciones de la reacción de Reformatsky, se han desarrollado numerosos procedimientos experimentales. Entre los más importantes está la activación del zinc para lo cual una de las estrategias consiste en retirar química o mecánicamente la capa de óxido de zinc de la superficie del metal, con el fin de facilitar el contacto entre éste y el sustrato halogenado. Entre los reactivos empleados para tal

fin están el yodo, el 1,2-dibromoetano (9); haluros de cobre I, haluros mercurícos, clorotrimetilsilano (10) y el simple lavado ácido del zinc. Otra estrategia consiste en producir el zinc a través de la reducción de algún haluro de zinc en un solvente apropiado. Por ejemplo, la reducción del cloruro de zinc anhidro por el potasio genera "zinc activado" o zinc Rieke, el cual puede ser empleado en condiciones más suaves e incluso, con  $\alpha$ -cloro acetatos (11).

Otro medio de activación empleado en la reacción de Refortmasky es el ultrasonido (12), mediante el cual pueden

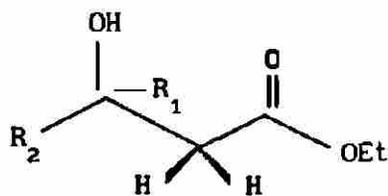
lograrse rendimientos para algunos  $\beta$ -hidroxiésteres cercanos al cuantitativo, difíciles de alcanzar en condiciones normales.

Desde otro punto de vista también se han empleado (3) otros metales en sustitución del zinc, tales como: magnesio, cadmio, níquel, indio, cerio, litio, aluminio y estaño. Cada metal tiene una habilidad de acomplejamiento específica, la cual repercute en diversos grados de estereoselectividad. Por ejemplo, el uso de estaño activado (obtenido por reducción del cloruro de estaño II en THF) produce predominantemente la configuración eritro del  $\beta$ -hidroxiéster (3).

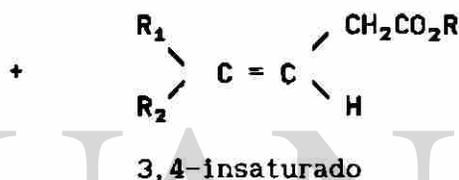
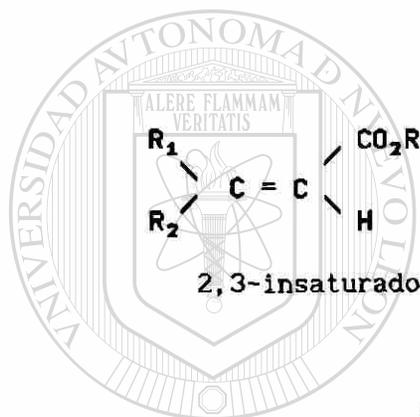
Una vez obtenido el 3-hidróxi derivado por hidrólisis del alcoholato de bromozinc puede llevarse a cabo su transformación (deshidratación), ya sea aislado o "in situ" y mediante algún reactivo adecuado o calor, en el

correspondiente análogo 2,3-insaturado y/o 3,4-insaturado (esquema 3; refs. 1 y 13).

Como agentes deshidratantes se han usado los típicos  $P_2O_5$ ,  $POCl_3$ ,  $SOCl_2$ ,  $H_2SO_4$  (20-65%),  $Ac_2O$ , ácido fórmico al 85%, etc. La proporción de los isómeros insaturados depende del sustrato (que sea posible la formación del enlace en la posición 3,4 ) y del agente deshidratante. Al parecer, la mejor ruta para llevar a cabo la deshidratación y favorecer el isómero 2,3-insaturado es utilizar el acetato del 3-hidróxi derivado y base (1).



↓ calor o agente  
 deshidratante

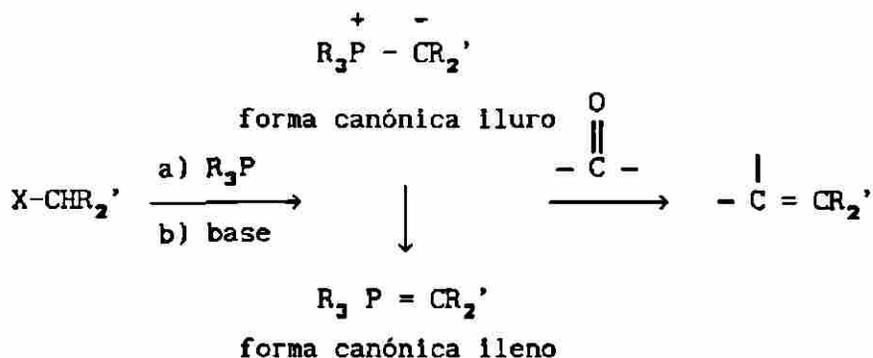


ESQUEMA 3

## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

En contraposición a la deshidratación del β-hidroxiderivado, donde generalmente se obtiene el isómero E o mezcla con el Z, mediante el uso de iluros de fósforo y de acuerdo a la reacción de Wittig (otra de las herramientas relativamente antiguas, pues data de 1950), pueden formarse los enlaces C=C a partir de haluros con el enlace carbono-halógeno no necesariamente activado. Dichos iluros de fósforo o se hacen reaccionar con algún compuesto carbonílico o derivado de ácido, para obtener la olefina de manera regioselectiva y con la posibilidad del control

14 y 15). Como derivados de ácido se han empleado por ejemplo: ésteres, amidas y anhídridos (16).



ESQUEMA 4

La estereoselectividad es función de las condiciones de reacción y la naturaleza de los reactivos, especialmente del iluro de fósforo.

El iluro de fósforo se define como una molécula que posee

una contribuyente al híbrido de resonancia de cargas opuestas en átomos adyacentes donde estos átomos poseen un octete de electrones, en la cual la carga negativa está localizada en el carbón y la carga positiva en el fósforo (esquema 4; ref. 17), y otra contribuyente al híbrido de resonancia es el ileno, el cuál corresponde a la estructura estabilizada en donde hay un solapamiento entre el orbital p del carbono y un orbital del fósforo (18). La reactividad del híbrido de resonancia depende de la densidad de carga negativa en el carbón y, por lo tanto, es función de los sustituyentes R y R'. El grupo R en el fósforo influye en

la capacidad de traslape del orbital *d* del fósforo en la contribuyente lleno. Una disminución en esta capacidad trae consigo mayor contribución de la forma iluro al híbrido de resonancia, y por lo tanto un mayor carácter nucleófilo. La presencia de grupos atrayentes de electrones como sustituyentes en el fósforo incrementan el solapamiento del orbital *d* favoreciendo a la contribuyente lleno y consecuentemente una mayor contribución al híbrido de resonancia disminuyendo su carácter nucleófilo. Grupos capaces de aportar electrones, favorecen la contribuyente iluro incrementando el carácter nucleófilo del carbón. En resumen el efecto de R como sustituyente del fósforo se orienta a la capacidad de formar enlaces  $\pi$  de la siguiente manera:  $PF_3 > PCl_3 > P(OCH_3)_3 > P(C_2H_5-n)_3$ , lo cual es una clásica secuencia de variación del efecto inductivo positivo (+I).

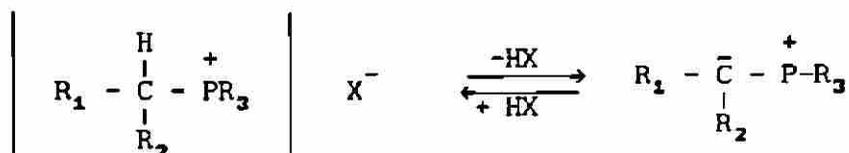
---

Aquí se denominará al híbrido de resonancia como iluro, y será representado como  $R_3P^+-CR_2^-$

Ahora considerando los sustituyentes R' en el carbón, la reactividad del iluro disminuye si el par electrónico en el carbón puede deslocalizarse en los sustituyentes R', como sucede con los grupos atrayentes de electrones. Este efecto además disminuye la basicidad del iluro.

El iluro es considerado como la base conjugada de Bronsted de su respectiva sal de fosfonio. Puede decirse entonces que un iluro poco nucleófilo se relaciona con su respectiva sal de fosfonio, la cual posee una constante de acidéz

alta.



Algunos ejemplos del efecto de los sustituyentes en la acidez se muestran en la tabla 1, de donde puede notarse que las sales de fosfonio son más ácidas que el malonato de dietilo (pKa=13) y β-cetoésteres(pKa=11) y por consiguiente, capaces de reaccionar con bases tales como OH<sup>-</sup> (pKa=16), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pKa=10) y aminas alifáticas (pKa 10-11).

TABLA 1 Influencia del sustituyente en la constantes de acidez de diversas sales de fosfonio (19).



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	pKa
CON(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	9.7
CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	9.2
CN	H	7.5
COC <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	H	6.0
CN	Br	4.6
CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	6.7

A apartir de esta tabla se puede deducir que la acidez se incrementa según:  $C_6H_5CO > CN > CO_2C_2H_5 > C_6H_5 >$  alquilo (19), y que la sustitución del hidrógeno por halógeno para  $R_2$  trae consigo un incremento en la acidez. El sustituyente R (esquema 4) también tiene un efecto en la acidez de la sal de fosfonio. Cuando su efecto inductivo es positivo, ocasiona un incremento en la acidez de dicha sal.

De esta forma los iluros pueden clasificarse dependiendo de las características del sustituyente  $R_1$  y/o  $R_2$  en tres tipos :

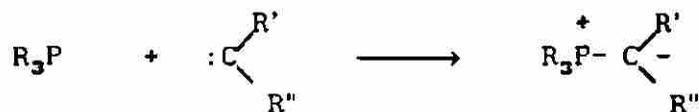
a) Iluros estabilizados, en los cuales  $R_1$  y  $R_2$  son sustituyentes "altamente conjugantes" (por ej.  $COOCH_3$ , CN y  $SO_2Ph$ ).

b) Iluros semiestabilizados, en los cuales  $R_1$  y  $R_2$  son grupos "moderadamente conjugantes" (por ej. fenil y vinil).

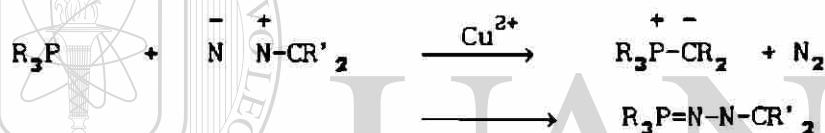
c) Iluros no estabilizados, en los cuales  $R_1$  y  $R_2$  son sustituyentes incapaces de deslocalizar el par de electrones del carbono (por ej. alil).

Por otra parte, generalmente los iluros son preparados por la remoción de un protón de la sal de fosfonio mediante una base, la cual dependiendo de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$ , deberá ser mas o menos fuerte. El intervalo va desde bases fuertes (empleadas para la formación de iluros no estabilizados) como butil litio, fenil litio y amiduro de sodio, hasta bases como  $Na_2CO_3$ , empleadas en la preparación de iluros estabilizados (20). Otros métodos usados para la

preparación de iluros (21) son la reacción de fosfinas con carbenos

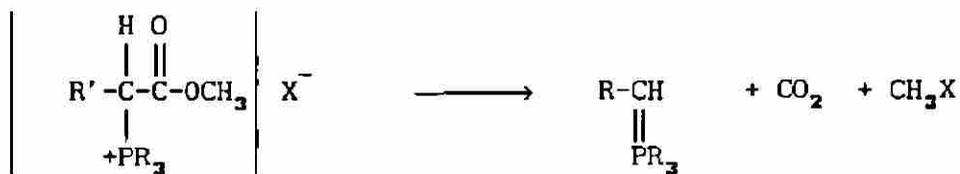


y con diazo compuestos, (fuente de carbenos) catalizada por sales metálicas como el cloruro de cobre I (esquema 5), aunque los iluros generados pueden ser convertidos en fosfazinas



ESQUEMA 5

También la reacción de derivados acrílicos con trialquil o triarilfosfinas genera iluros, así como la degradación térmica de sales de fosfonio



Respecto a las sales de fosfonio, el método de síntesis más fácil y generalizado es la interacción de un derivado halogenado y una trialquil o triarilfosfina, ya que no requiere condiciones especiales y no presenta

complicaciones.

Otro método interesante para la preparación de sales de fosfonio es la reacción entre alcoholes y haluros de trifenilfosfonio.



Estos haluros también pueden ser adicionados a polienos o dobles enlaces conjugados, para generar similarmente las respectivas sales de fosfonio. También pueden obtenerse por la reacción de bases de Mannich (sales cuaternarias de amonio) con trifenilfosfina



Con referencia al mecanismo, originalmente Wittig propuso

que la reacción se efectúa a través de un intermediario cíclico de cuatro miembros (1,2 oxafosfetano, esquema 6).

Sin embargo, diversas evidencias experimentales hicieron surgir la posibilidad de un intermedio zwitteriónico (betaina de fósforo) y su posterior descomposición, produciendo óxido de fosfina y el alqueno correspondiente (esquema 6).

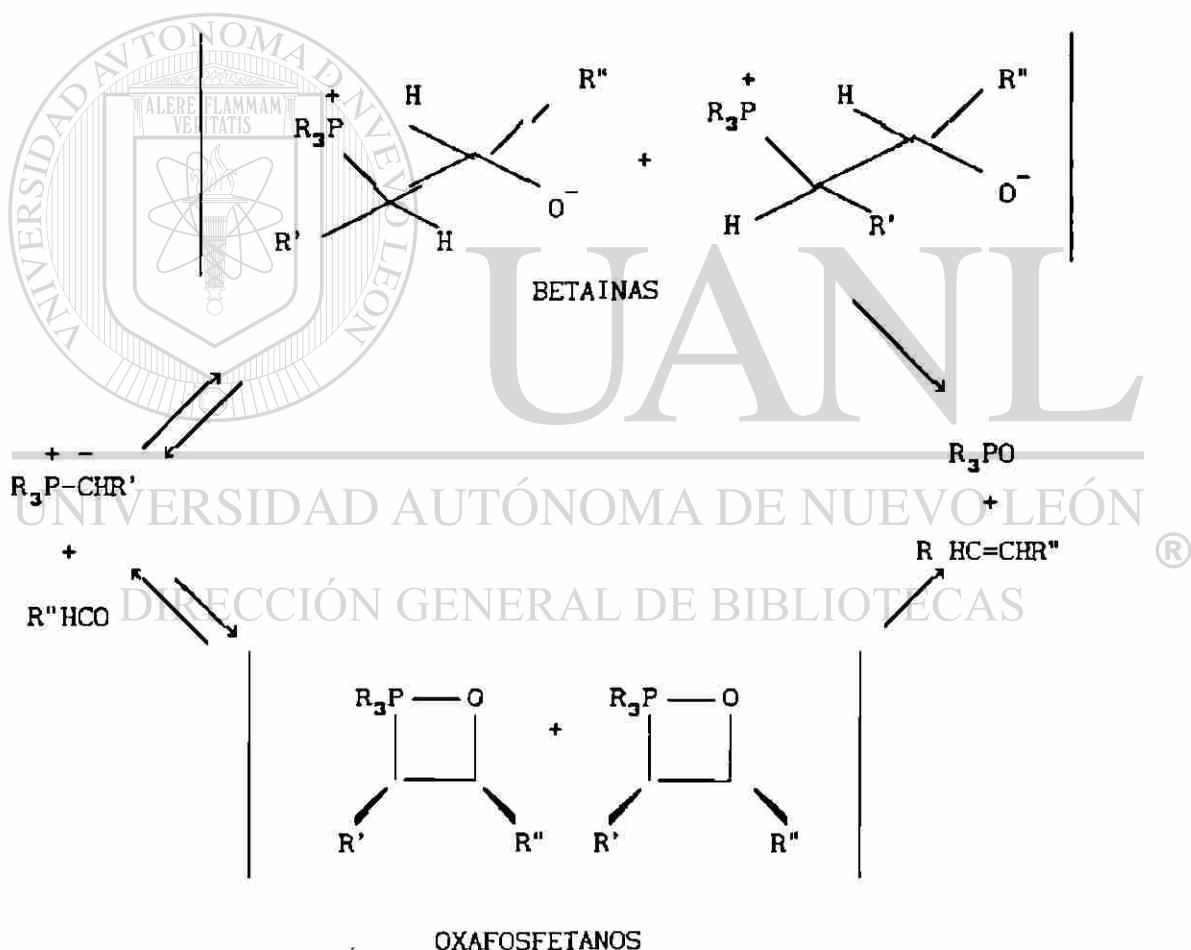
Tales evidencias son (14):

a) El hecho de que la interacción de un haluro de fósforo y un compuesto carbonílico en presencia de sales de litio, da como resultado betainas de litio estables.

b) La transformación de estas betainas de litio en sales de

fosfonio  $\beta$ -hidroxil-substituidas, al agregar un ácido prótico a baja temperatura.

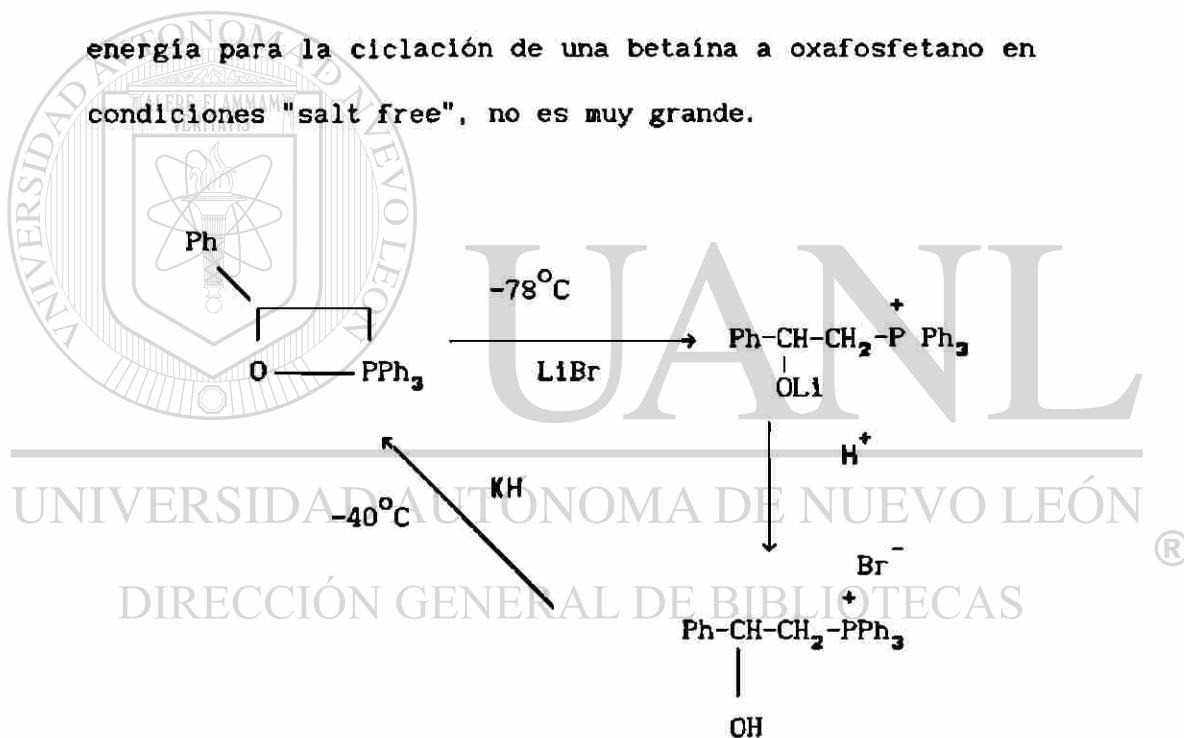
c) El pronunciado efecto de las sales de litio en la configuración del alqueno generado, después de la descomposición de la betaina. Los iluros no estabilizados en ausencia de sales de litio o "salt free" producen, exclusivamente, el isómero Z y los iluros estabilizados producen el isómero E.



ESQUEMA 6

Después de intensos trabajos, se logró establecer como el intermedio de la reacción al 1-2 oxafosfetano(22), el cual

intermedio de la reacción al 1,2-oxafosfetano(22), el cual se logró aislar de la mezcla de reacción (en condiciones "salt free" ). También se estableció, con gran certeza, la reacción de estos intermedios con sales de litio (LiBr) generando betainas de litio, las cuales en algunos casos son más estables que los correspondientes oxafosfetanos. Por otro lado la reacción de la sal de fosfonio  $\beta$ -hidroxi substituida con hidruro de potasio genera el oxafosfetano (esquema 7), poniendo de manifiesto que la barrera de energía para la ciclación de una betaina a oxafosfetano en condiciones "salt free", no es muy grande.

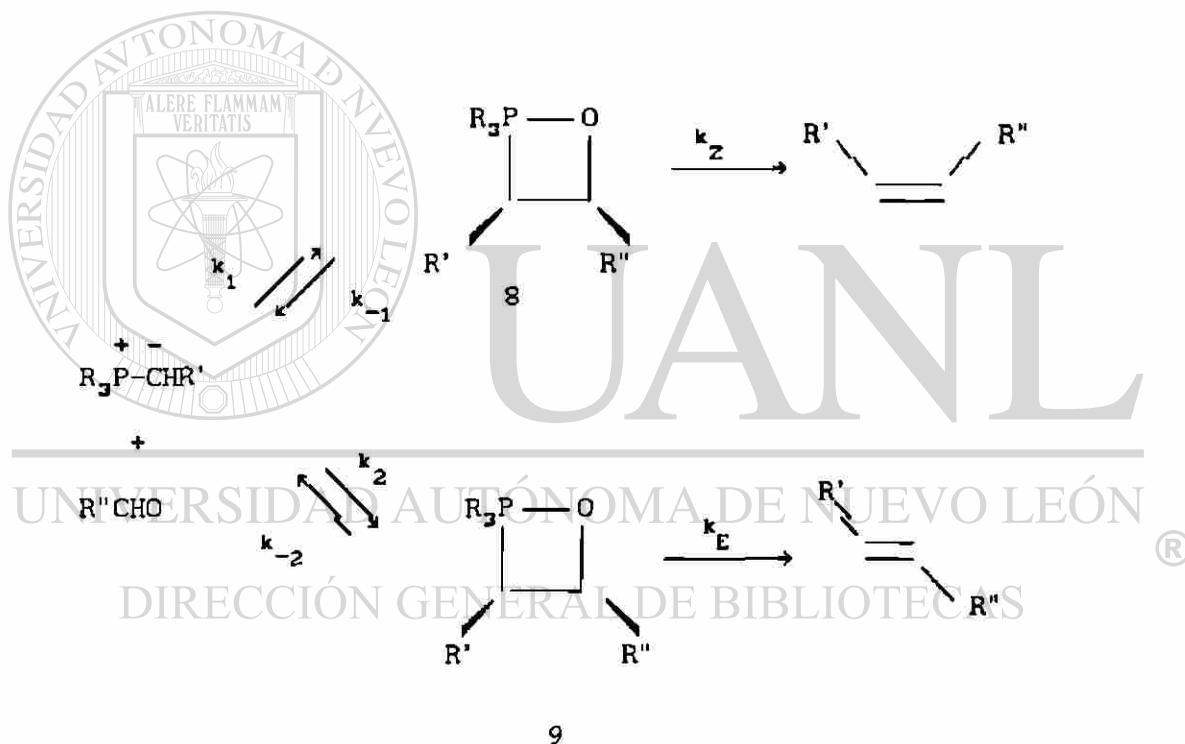


ESQUEMA 7

De acuerdo a cálculos mecanocuánticos (15) se encontró que

correspondientes oxafosfetanos (aproximadamente 20 kcal/mol). Diversos estudios (16) sobre los oxafosfetanos demuestran que se pueden fragmentar en dos direcciones (esquema 8):

- Descomponerse en el iluro y el compuesto carbonílico (retroWittig).
- Descomponerse en el alqueno y el óxido de fosfina (Wittig).



ESQUEMA 8

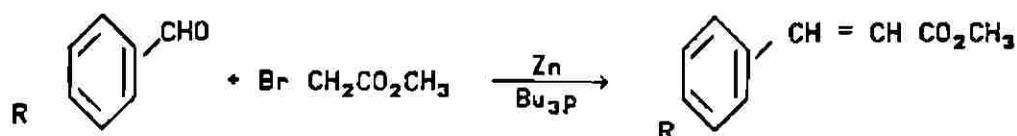
Una probable explicación del control estereoquímico proviene de la magnitud de la reacción de retroWittig ( $k_{-2}$  y  $k_{-1}$ ) en la cual, al incrementar la estabilidad del iluro, se favorece la formación del alqueno E. Probablemente esto

es debido a que la interacción del iluro de fósforo y el compuesto carbonílico ( $k_2$  y  $k_1$ ) es el paso determinante de la reacción; incluso también lo es para iluros semiestabilizados y la expresión de la cinética de reacción es de primer orden respecto a cada uno de los reactantes (15). Lo anterior da como resultado, la preferencia por el intermedio 9, más estable que el intermedio 8 y cuya descomposición origina el isómero E (control termodinámico). En el caso de los iluros no estabilizados en condiciones "salt free" se favorece la formación del cis 1,2-oxafosfetano ( $k_1 > k_2$ ) muy inestable, descomponiéndose en el isómero Z y óxido de fosfina ( $k_z > k_{-1}$ ). Esto estimula a pensar que ocurre un control cinético, ya que preferentemente se forma un intermedio de más alta energía (oxafosfetano cis) en mayor proporción que el de más baja energía (oxafosfetano trans). En cambio, cuando se tienen

---

sales de litio presentes, el oxafosfetano 8 reacciona más rápidamente formando la betaina de litio más estable; la reacción de retroWittig ( $k_{-1}$ ) se hace apreciable, permitiendo un control termodinámico que favorece al trans oxafosfetano 9, obteniéndose así una mezcla de isómeros cis-trans.

Recientemente (1988) Shen y colaboradores (23) reportaron la obtención de C=C mediante la reacción entre un haloéster y algunos aldehidos aromáticos en presencia de Zn y  $n\text{-Bu}_3\text{P}$  sin emplear solvente:



Las evidencias (ver esquema 9) de que, en ausencia de la  $\text{Bu}_3\text{P}$ , se obtiene exclusivamente el 3-hidroxiéster, mientras que en ausencia del zinc se obtiene la sal de fosfonio (precursor del iluro de fósforo) y en la presencia de ambos el éster 2,3-insaturado, según el autor (23) nos orienta a pensar si dicha transformación ocurre de acuerdo a una reacción de Reformatsky o de acuerdo a la reacción de Wittig. Aún más, el autor presenta la evidencia que el zinc puede utilizarse en una relación molar aldehído: zinc de 1.0 y 0.5, pues con  $\text{PhCHO}$ , obtuvo rendimientos de 71 y

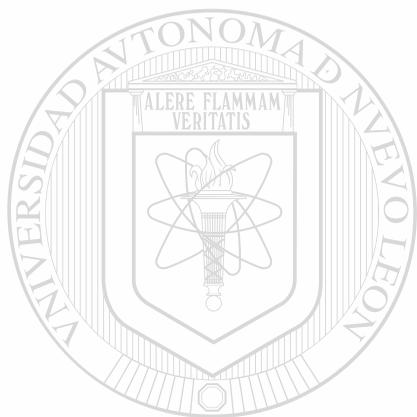
79%, respectivamente.

Posteriormente (1989), Shen y colaboradores reportan (24) en analogía a este estudio, el mismo comportamiento cuando se emplea  $n\text{-Bu}_3\text{As}$  en lugar de  $n\text{-Bu}_3\text{P}$ , o sea, la obtención de la sal de arsonio en ausencia del zinc y el 3-hidroxiéster en ausencia de la  $n\text{-Bu}_3\text{As}$  y el éster 2,3 insaturado en presencia de ambos.

En este caso, el autor también insiste en que el zinc puede usarse en cantidades catalíticas, ya que para  $\text{PhCHO}$  a  $80^\circ\text{C}$  y 11-12 h, obtuvo un 81, 80 y 68% de rendimiento, al emplear una relación molar Zn/haluro de 1.0, 0.5 y 0.25

respectivamente.

De cualquier manera y en comparación con la de Reformatsky y la de Wittig, esta transformación permite obtener el C=C en una sola etapa, sin usar solvente y sin aislamiento de intermedios, además de reducir la cantidad de zinc necesaria y generando exclusivamente el isómero E.



# UANL

---

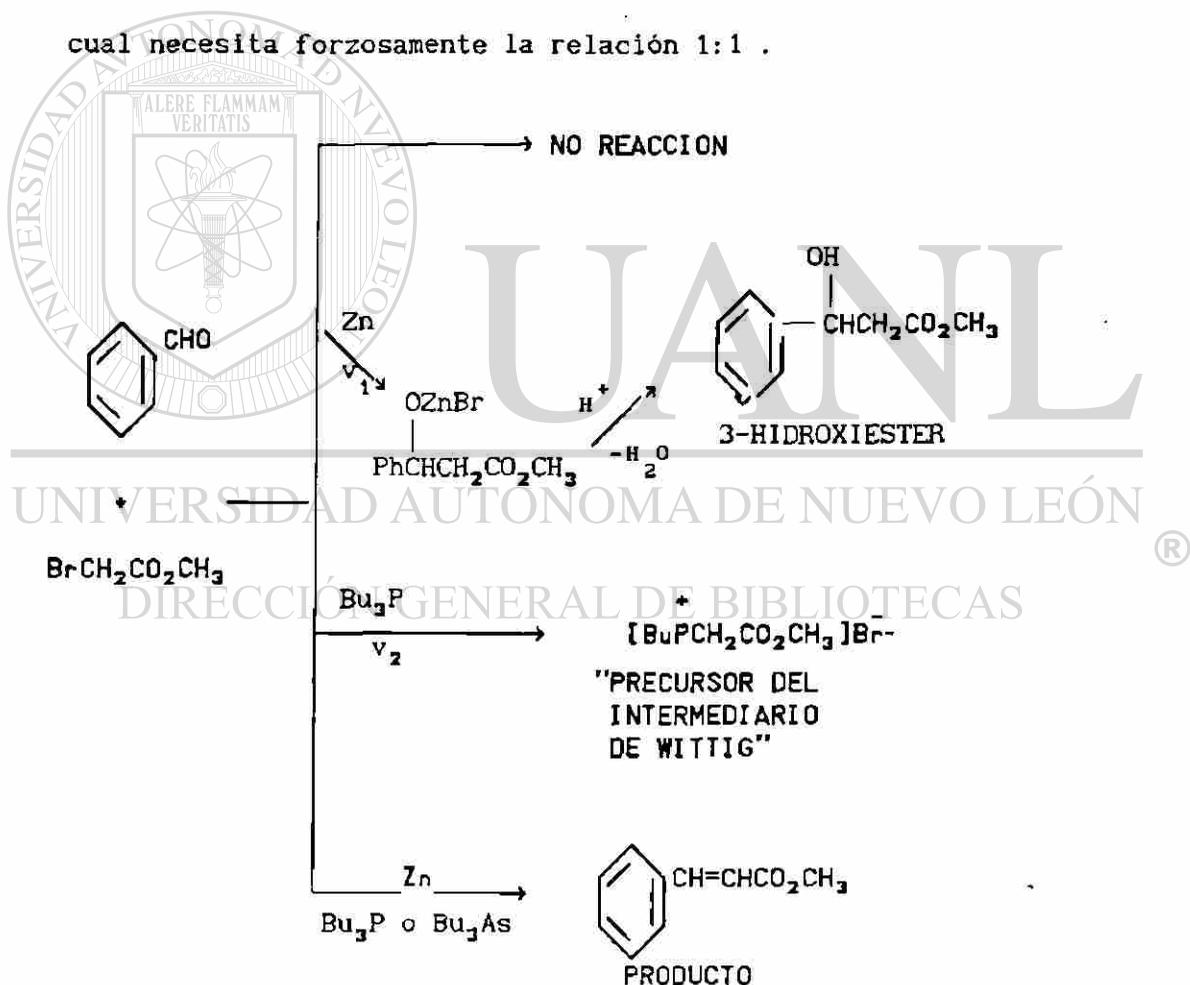
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

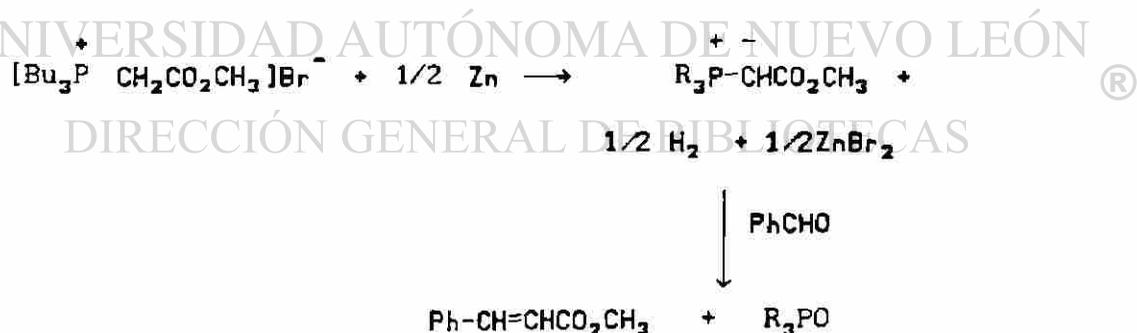
## 2 HIPOTESIS

El sorprendente resultado de las transformaciones anteriores donde al usar una relación molar zinc: haluro de 0.5:1 se genera el éster  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado con igual o mayor rendimiento que cuando se emplea la relación 1:1 hace pensar en la poca factibilidad de que la transformación ocurra de acuerdo a un típico mecanismo de Reformatsky, el cual necesita forzosamente la relación 1:1.



ESQUEMA 9

Dado que todos los productos mostrados en el esquema 9 son susceptibles de formarse en la mezcla de reacción, si las velocidades de reacción (comparativamente) son  $v_1 > v_2$ , implicaría obtener como máximo un 50% de rendimiento del producto, cuando se usa una relación 0.5:1 del metal al haluro, lo cual resulta falso en la práctica. Si  $v_2 > v_1$ , se formaría preferentemente la sal de fosfonio, precursor del "intermediario de Wittig", la cual (al parecer y no habiendo otra opción) reacciona con el zinc, extrayendo alguno de los hidrógenos  $\alpha$  al carboximetilo, el cual a la par que el grupo  $R_3P^+$  (o  $R_3As^+$ ) les confiere cierto carácter ácido, dando el iluro estabilizado, el cual probablemente reacciona con el aldehído, de acuerdo a una típica reacción de Wittig (esquema 10).



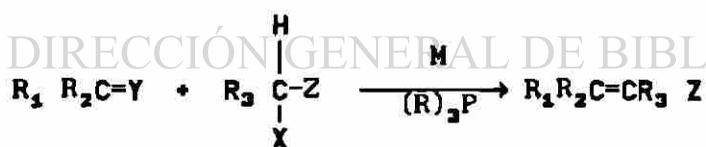
ESQUEMA 10

Como consecuencia de este mecanismo, se requiere la presencia de por lo menos un hidrógeno  $\alpha$  en el derivado halogenado. De otra manera, la reacción transcurriría según el mecanismo de Reformatsky. Con base a estas suposiciones es posible plantear (hipótesis) concretamente que:

"LA REACCION DE SHEN (23) PROCEDERA CON CUALQUIER DERIVADO HALOGENADO QUE CONTENGA HIDROGENOS  $\alpha$  AL HALOGENO Y A UN GRUPO ATRAYENTE DE ELECTRONES (EL CUAL LES CONFIERE CIERTA ACIDEZ) PERMITIENDOLE REACCIONAR CON ALGUN METAL ELECTROPOSITIVO (POR EJ. Zn, Al, Sn) Y FORMAR EL ILURO, EL CUAL A SU VEZ ESTARA CAPACITADO PARA REACCIONAR CON SUSTRATOS TÍPICAMENTE USADOS EN LA REACCION DE WITTIG OBTENIENDOSE EL DOBLE ENLACE CARBONO-CARBONO."

Esquemáticamente, la reacción descrita por Shen(23) puede

generalizarse de la manera siguiente:



DONDE :

Y = O, NR, S

X = HALOGENO

M = Zn, Sn, Al, Mg,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = ALQUIL, ARIL, H

R = ALQUIL, ARIL, OR

Z = CO<sub>2</sub>R, Ph, CN, NO<sub>2</sub> ETC..

### 3. OBJETIVO

Basándose en los anteriores argumentos es fundamental :

" GENERAR INFORMACION RELACIONADA CON EL MECANISMO DE LA FORMACION DE C = C PROMOVIDA CON ZINC Y R<sub>3</sub>P, EN LA MANERA DESCRITA POR SHEN, ASI COMO EN LO CONCERNIENTE A SU VERSATILIDAD, LIMITACIONES Y SIMPLIFICACIONES POSIBLES QUE PERMITAN APOYAR SU SELECCION EN LOS PLANES DE SINTESIS Y SU EMPLEO EN PROCESOS DE INTERES COMERCIAL. "

En el presente trabajo se pretende contribuir al logro de este objetivo en los aspectos siguientes :

1.-Encontrar experimentalmente, evidencias que

permitan contrastar el mecanismo propuesto

2.-Explorar la versatilidad de esta transformación

empleando sustratos y reactivos utilizados

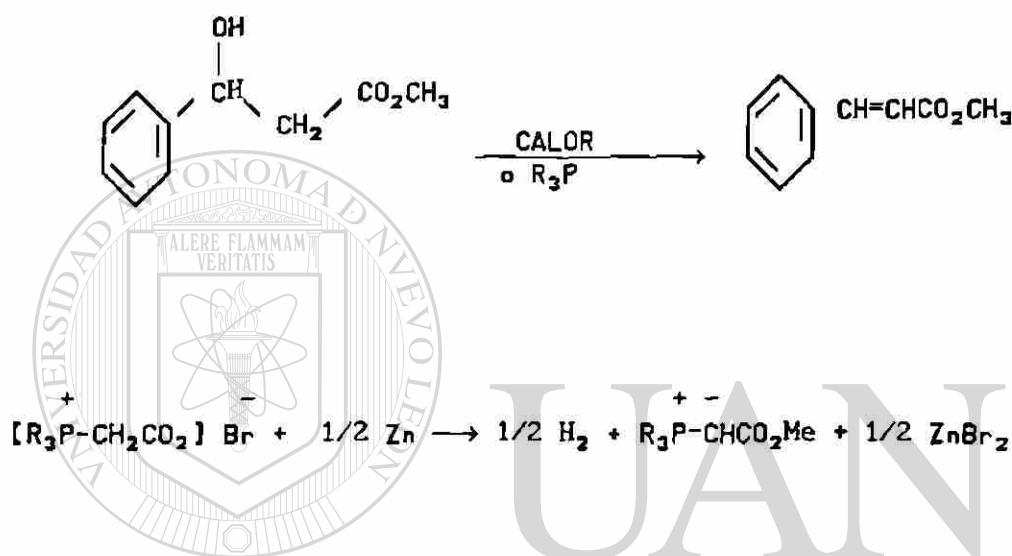
comúnmente en las reacciones de Reformatsky y

Wittig, así como la posibilidad de emplear

otros metales electropositivos.

De acuerdo con el primer punto, una estrategia simple para indagar el mecanismo es la competencia del zinc y la fosfina por el haloéster, o la preformación de cualquiera de los compuestos posibles (esquema 9) y someterlos "a la

siguiente etapa". Para el 3-hidroxiéster sería la deshidratación y para la sal de fosfonio la generación del iluro con la producción de hidrógeno (esquema 11). La detección de cualquiera de los productos o subproductos (por ejemplo hidrógeno) sería una evidencia clave en favor del mecanismo sugerido.



ESQUEMA 11

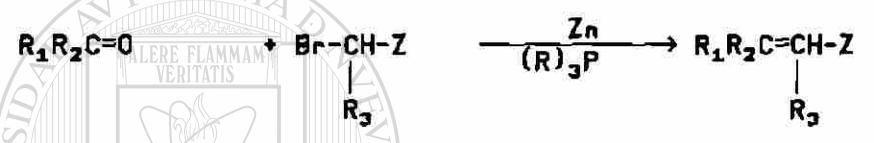
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

En este sentido se empleará el modelo de "caja negra", como una estrategia rápida para acumular datos que ayuden a plantear el mejor mecanismo posible y otras formas de comprobación significativas. Por lo pronto, para llevar a cabo este estudio se emplearán las técnicas comunes de aislamiento e identificación en química orgánica.

Para el segundo punto, relacionado con el estudio de la versatilidad, se contrastarán (en condiciones de Shen y con R<sub>3</sub>P) los comportamientos de algunos sustratos típicamente

empleados en las reacciones de Reformatsky y de Wittig (tabla 2) , particularmente el benzaldehído y la ciclohexanona. Dichos sustratos permitirán comparar los efectos de, por ejemplo, sustituciones en la posición alfa al halógeno y la capacidad de activación de Z, generando inclusive más evidencia sobre el posible mecanismo.

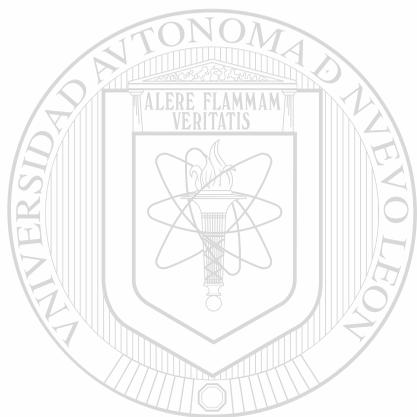
**TABLA 2** Sustratos que serán evaluados en las condiciones de la reacción de Shen.



$$R_1R_2C=O + Br-CH(R_3)-Z \xrightarrow[(R)_3P]{Zn} R_1R_2C=C(R_3)-Z$$

COMPUESTO	R <sub>3</sub>	Z
Ia	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Ib	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Ic	H	CN
Id	CH <sub>3</sub>	CN
Ie	H	Ph
If	H	CH=CHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Ig	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Ih	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>

Dentro de este punto y para ejemplificar el empleo de otros metales electropositivos, se evaluará la actividad del aluminio (Al) en esta transformación, puesto que resulta atractivo para fines comerciales dado su menor precio (por mol) y relación estequiométrica requerida de 0.3, comparada con la de 0.5 del zinc respecto al haluro.



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

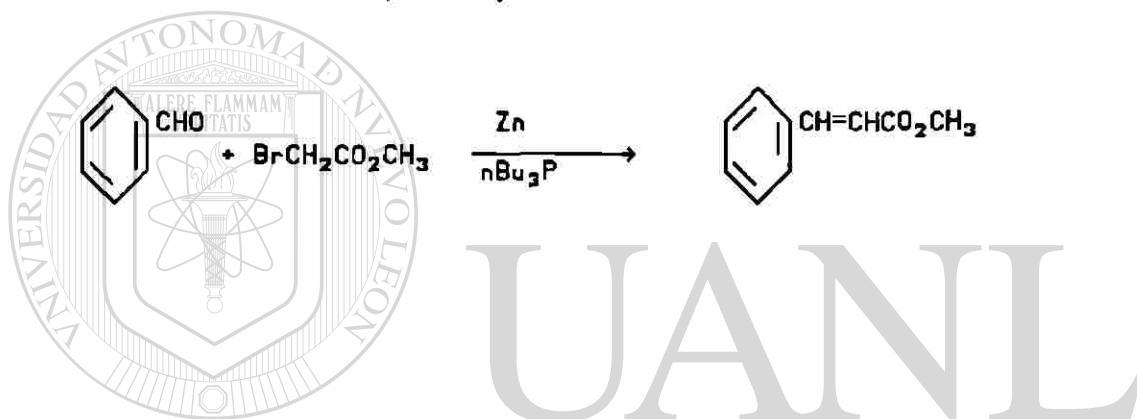
®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## 4 RESULTADOS Y DISCUSION

### 4.1 EVIDENCIAS DEL MECANISMO DE REACCION.

En concordancia a lo propuesto en la hipótesis, se trató de coleccionar, experimentalmente, el mayor número de datos que permitan postular un mecanismo de la reacción bajo estudio. Para ello se escogió, como sistema representativo de dicha transformación, el comprendido por el benzaldehído, bromoacetato de metilo, zinc y la tri n-butilfosfina:



#### 4.1.1 ESTEQUIOMETRIA DE LA REACCION.

En primera instancia se indagó la relación estequiométrica zinc/haluro necesaria para el buen funcionamiento de la reacción, ya que Shen(23) presume que la cantidad de zinc puede ser catalítica. Fijando la relación molar del benzaldehído, el bromoacetato de metilo y la tributilfosfina en 1:1:1, se varió exclusivamente la relación del zinc en 0.25, 0.5 y 1.0, respecto al  $\alpha$ -haloéster. Los resultados mostrados en la tabla 3 indican que la relación molar óptima zinc/haluro es de 0.5 y no catalítica. Además, pone de manifiesto que no se lleva a cabo una típica reacción de

Reformatsky, para la cual se requiere emplear una relación molar de  $\alpha$ -halo derivado: zinc  $\approx$  1:1. Sin embargo, no se descarta su posible competencia en el medio de reacción.

TABLA 3 EFECTOS DEL CAMBIO EN LA RELACION MOLAR ZINC/HALURO.

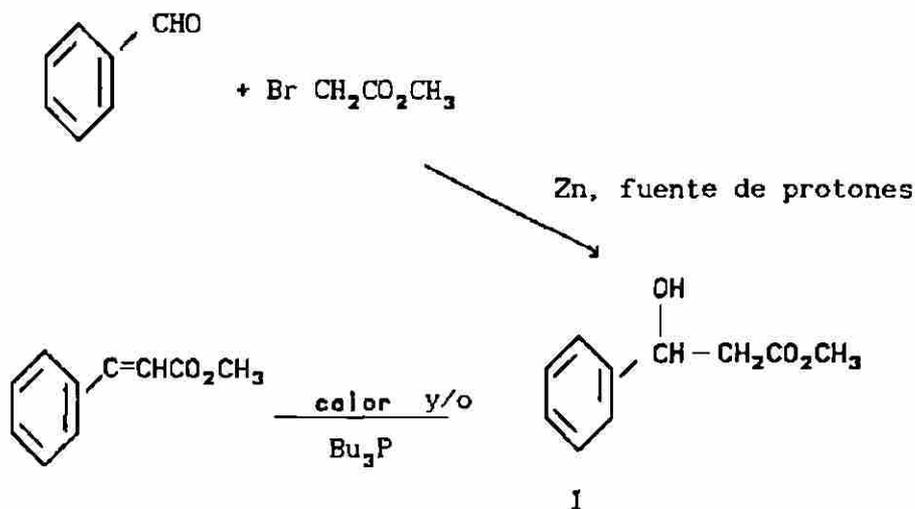
RELACION MOLAR ZINC/HALURO	RENDIMIENTO *
0.25	51%
0.5	79%
1.0	71%

\*Rendimiento calculado con base al benzaldehido

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

#### 4.1.2 INTENTO DE DESHIDRATACION DEL $\beta$ -HIDROXIESTER

Suponiendo que la reacción transcurra al igual que la de Reformatsky, se tendría entonces (esquema 12) la formación del  $\beta$ -hidroxiéster I, el cual a través de la acción del calor y/o  $\text{Bu}_3\text{P}$  (25) se deshidrataría generando el cinamato correspondiente.



ESQUEMA 12

Para contrastar esta suposición se sintetizó el hidroxieéster, de acuerdo al procedimiento común de Reformatsky (26) caracterizándolo por espectroscopía infrarroja y resonancia magnética protónica y sometiéndolo

posteriormente a las condiciones siguientes:

**a) INTENTO DE DESHIDRATACION DEL 3-HIDROXI-3-FENIL PROPIONATO DE METILO EN PRESENCIA DE TRIFENILFOSFINA**

Cuando se emplea trifenilfosfina existe la posibilidad de emplear la técnica de cromatografía gaseosa de "head space" (27).

Esta técnica ofrece la posibilidad de un seguimiento más cercano de la reacción y se basa en la volatilidad que poseen los compuestos químicos a cierta temperatura, permitiendo su muestreo de la fase vapor y posterior

Introducción al cromatógrafo de gases, donde se realiza una separación cromatográfica gas-líquido normal. Cuando se emplea tributilfosfina, ésta se acarrea en la muestra de los "volátiles" y se retiene en la columna cromatográfica ocasionando un ensanchamiento de los picos y la aparición de "picos fantasma". Este problema se elimina empleando trifenilfosfina, la cual debido a su menor volatilidad no se acarrea en la fase vapor, obteniéndose un cromatograma "limpio", en el cual los picos del sustrato y producto aparecen sin alteración.

Por consiguiente, utilizando la técnica de "headspace", se intentó la deshidratación del 3-hidroxiéster en presencia de  $(\text{Ph})_3\text{P}$  y zinc (relación 1:1:0.5 respectivamente) a  $80^\circ\text{C}$  por 5h y luego a  $110^\circ\text{C}$  durante 2h. El muestreo de la fase de vapor del sistema de reacción y su análisis por C.G., durante el tiempo de ensayo, permitieron observar que el

3-hidroxiéster permanece sin cambio alguno y no se detectó el producto esperado

#### **b) INTENTO DE DESHIDRATACION DEL 3-HIDROXI-3-FENIL PROPIONATO DE METILO EN PRESENCIA DE TRIBUTILFOSFINA**

En otro ensayo, el 3-hidroxiéster (intermedio I) fue puesto bajo las mismas condiciones de reacción reportadas por Shen, esto es, el 3-hidroxi-3-fenil propionato de metilo, la trifenilfosfina, y el zinc metálico en polvo, agregando además bromuro de zinc anhidro en una relación molar 1:1:0.5:0.5 respectivamente, siguiendo de cerca la

mediante espectroscopia de resonancia magnética protónica. La mezcla se calentó hasta 80 °C tomando espectros de RMN cada tres horas hasta que se completaron 25 horas en total, no observándose algún cambio en las señales de 4.8 (3-OH) y 2.5 (CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R) ppm correspondientes al hidroxieéster. Además, las relaciones entre estas señales y también con respecto a las del anillo aromático, permanecieron prácticamente constantes durante el experimento.

En conclusión y de acuerdo a este par de ensayos, el 3-hidroxieéster no es el precursor del producto insaturado final obtenido por Shen.

#### 4.1.3 REACCIÓN DE LA SAL DE FOSFONIO Y ZINC METÁLICO.

De acuerdo al mecanismo propuesto (esquema 10), y suponiendo que la velocidad de formación de la sal de fosfonio sea mayor que la del 3-hidroxieéster, o sea  $v_2 > v_1$ , se observaría

preferentemente a la sal de fosfonio reaccionando con el zinc metálico para formar el iluro estabilizado, el cual posteriormente se transformaría en el cinamato al añadir el benzaldehído de acuerdo a un típico mecanismo de Wittig.

Para comprobarlo, al menos parcialmente, se sintetizó dicha sal de fosfonio haciendo reaccionar la tributilfosfina con el bromoacetato de metilo a 80 °C/1h en ausencia de solvente. Luego se añadió zinc metálico a 25 °C observando el desprendimiento de un gas. El análisis de una muestra por ccd y RMP, indicó la ausencia de la sal de fosfonio. Entonces se añadió el benzaldehído y después de 4 horas a

80 °C, se aisló el cinamato de metilo de la mezcla de reacción (por cromatografía en columna) logrando un 79% de rendimiento. Este sorprendente resultado apunta a que el mecanismo de reacción sea vía el precursor del intermedio de Wittig (sal de fosfonio) y muy probablemente, continúe de acuerdo al mecanismo de Wittig (esquema 9) hasta la obtención del producto final (cinamato).

Otra evidencia a favor de ello es que se logró identificar como hidrógeno al gas generado en la reacción. Dicha identificación es inequívoca, ya que se empleó la técnica de cromatografía de gases (28) usando un detector de conductividad térmica y empleando como gas portador al helio. La principal evidencia de la presencia de hidrógeno es la aparición de un pico inverso en el cromatograma, causado por la mas alta conductividad térmica del hidrógeno comparada con la del helio y su comparación con una muestra

auténtica de hidrógeno, coincidiendo la señal a un tiempo de retención de 20 segundos. Aunque no fue posible cuantificar el hidrógeno liberado, el 79% de rendimiento del cinamato de metilo alcanzado en este experimento entre la sal de fosfonio y el zinc, la identificación de hidrógeno generado en el seno de la reacción, así como los nulos resultados en los intentos de deshidratación del  $\beta$ -hidroxiéster conforman las evidencias necesarias para aseverar que la reacción transcurre muy probablemente de acuerdo al mecanismo propuesto para la reacción de Wittig (esquema 8) una vez que el iluro estabilizado se forme de acuerdo a la secuencia

planteada en el esquema 10. Una banda a  $1250\text{ cm}^{-1}$  en el I.R. para el residuo de la reacción, analizado previo a su tratamiento por filtración cromatográfica(29), indica la posible existencia del  $R_2PO$ , lo cual (aunque no concluyente), permite argumentar más en favor del mecanismo vía iluro.

#### 4.2 ESTUDIO DE LA VERSATILIDAD DE LA REACCION EN CONDICIONES DE SHEN

Para investigar la versatilidad de la reacción de Shen frente a diversos sustratos halogenados (tabla 2) se incluyeron algunos que son típicos de la reacción de Reformatsky y de Wittig y se evaluó su reactividad frente a una cetona (ciclohexanona) y un aldehído (benzaldehído) obteniendo los resultados siguientes.

##### 4.2.1. REACCION DE $\alpha$ -HALO DERIVADOS CON BENZALDEHIDO EN CONDICIONES DE SHEN

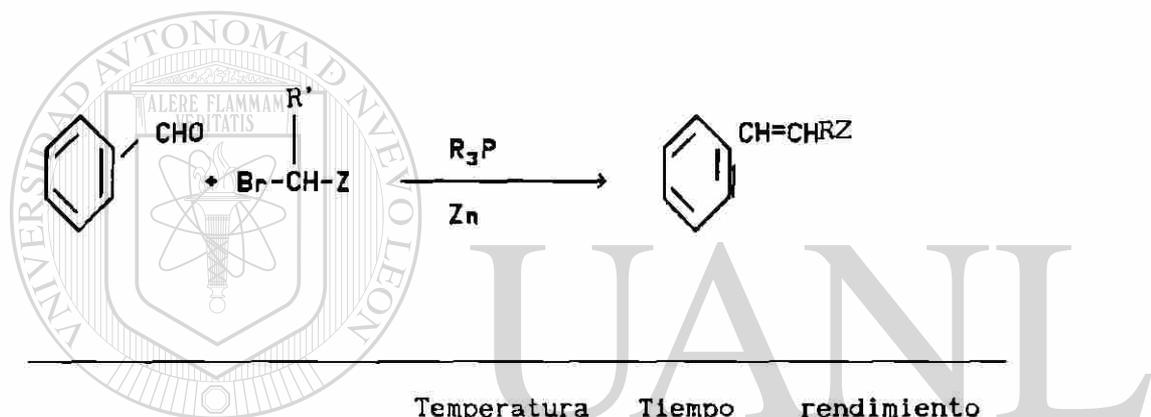
En estos sistemas de reacción (tabla 4) se utilizó la tributilfosfina y el  $\alpha$ -halo derivado en relación estequiométrica 1:1: mientras que de zinc se usó una relación de 0.5 con respecto al haluro (óptima relación), todo esto en ausencia de solvente.

Los rendimientos (base PhCHO) para los productos aislados se encuentran en la tabla 4. En ninguno de los casos se aisló el 3-hidroxi derivado. Aunque los tiempos de reacción y

condiciones no estan optimizadas, podemos decir que la reaccion se favorece segun :

$\text{CO}_2\text{CH}_3 > \text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3 > \text{CN} \approx \text{Ph} > \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$  respecto a Z y H  
 > Me respecto al sustituyente R. Con  $\text{Z}=\text{CONH}_2$ , no hay reaccion.

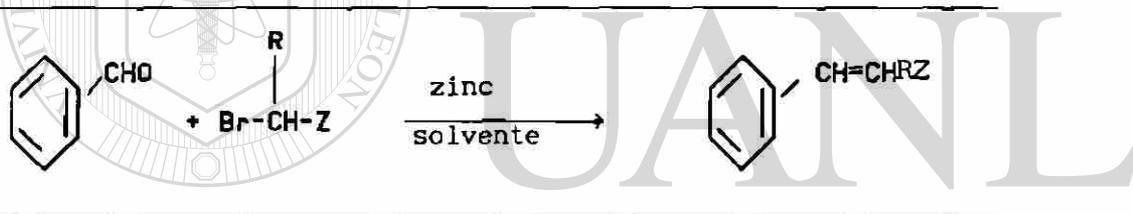
**TABLA 4. Resultados de la reaccion de benzaldehido con diversos  $\alpha$ -halo derivados en condiciones de Shen.**



Compuesto	R'	Z	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	rendimiento (%)
Ia	H	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	85	8	79
Ib	$\text{CH}_3$	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	85	5	60
Ic	H	CN	70	3	50
Id	$\text{CH}_3$	CN	85	6	55
Ie	H	Ph	80	5	50
If	H	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	80	5	58
Ig	H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	85	10	15
Ih	$\text{CH}_3$	$\text{CONH}_2$	135	8	NR

Es conveniente contrastar estos resultados con los reportados en la literatura, para estos sustratos, bajo condiciones de Reformatsky (donde se usa una relación 1:1 de zinc :haluro y diferentes solventes) Generalmente, en estos casos se aísla el 3-hidróxi derivado y en algunos de ellos el producto de deshidratación o la mezcla de ambos (tabla 5).

**TABLA 5. Rendimientos reportados (2) para la reacción del benzaldehído con algunos  $\alpha$ - halo derivados en condiciones de Reformatsky**



SUSTRATO		RENDIMIENTO(%)	RENDIMIENTO(%) <sup>a</sup>
R	Z	3-hidroxi derivado	$\alpha$ - $\beta$ insaturado
H-	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	61	48.8 -57.9
CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78	62.4 -70.2
H	Ph	24	19.2 -21.6
H	CH=CHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6	4.8 -5.4

<sup>a</sup> los rendimientos de los productos  $\alpha,\beta$ -insaturados se calcularon a partir de los trabajos de Kon y Nagound (2) tomando en cuenta el rendimiento del 3-hidroxiderivado y el obtenido en su deshidratación, usando diferentes catalizadores. No se reporto la relación de estereoisómeros

De la misma forma, se presentan algunos de los sustratos sometidos a las condiciones de Wittig , (utilizando bases fuertes para la formación del iluro y diversos solventes) con el benzaldehído (tabla 6).

TABLA 6. Rendimientos reportados(20) para la reacción de benzaldehído con diversos  $\alpha$ -halo derivados en condiciones de Wittig .

		TEMPERATURA (°C)	TIEMPO* (h)	RENDIMIENTO* (%)
R	Z			
H	Ph	20 <sup>a</sup>	48	82
H	CN	80 <sup>b</sup>	4	84
H	CONH <sub>2</sub>	20 <sup>c</sup>	48	14
H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	20 <sup>c</sup>	48	77
H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80 <sup>b</sup>	6	CUANT
H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	--	--	66

\*Los tiempos y rendimientos corresponden particularmente a la reacción del iluro (previamente formado) con el benzaldehído. No se reporto relación de estereoisómeros .

a=Eter etílico; b=Benceno; c=Etanol.

Aunque una comparación estricta resulta difícil, por las distintas condiciones y la variabilidad en el cálculo de los rendimientos, es posible aventurarse y decir que para el caso de la reacción de Reformatsky, ésta se favorece según :  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3 \ll \text{Ph} < \text{CO}_2\text{CH}_3$  respecto a Z, lo cual difiere de los resultados obtenidos bajo condiciones de Shen. El contraste es mas claro con respecto a R:  $\text{Me} > \text{H}$ , probablemente debido a que al igual que en la de Wittig, el paso de la interacción de la fosfina con el haluro ( $\text{S}_\text{N}2$ ), se ve desfavorecido por efectos estéricos. Contrastando con la reacción de Wittig parece haber mas semejanza. Para Z:  $\text{CONH}_2 \ll \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et} < \text{Ph}; \text{CN} < \text{CO}_2\text{Et}$ , notándose aquí cierto grado de reacción con la amida.

Cabe mencionar la tremenda simpleza de la metodología de

Shen, ya que para los sustratos Ia, Ie, Ig, If en solo una etapa de reacción se obtienen mejores resultados que para los mismos sustratos en condiciones de Reformatsky, en donde se emplea una secuencia de dos etapas para la obtención del producto  $\alpha$ - $\beta$ insaturado. Aunque al parecer no sucede lo mismo con respecto a la de Wittig, ésta posee la desventaja de requerir solvente y practicamente de tres etapas de reacción.

Es interesante discutir el caso en que  $\text{Z}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ , el cual en condiciones de Shen el producto se obtiene con un 15 % de rendimiento mientras que en la ruta "típica de Wittig" se

obtiene un 66 %. Esto puede deberse a que, una vez formada la sal de fosfonio entre el 3-bromopropionato de metilo y la tributil fosfina, ésta no posee la suficiente acidez para poder reaccionar con el zinc y formar el iluro.

#### 4.2.2 REACCION DE $\alpha$ -HALO DERIVADOS CON CICLOHEXANONA EN CONDICIONES DE SHEN.

Para investigar la aplicabilidad de esta reacción en cetonas (p.ej. ciclohexanona) se utilizó la misma relación estequiométrica del caso anterior, es decir ciclohexanona:

$\alpha$ -halo derivado: tributil fosfina: zinc  $\approx$  1:1:1:0.5.

Los rendimientos obtenidos (base ciclohexanona) se encuentran en la tabla 7 y en ninguno de los casos se detectó el 3-hidroxi derivado. Los productos de deshidratación bajo condiciones de Reformatsky se encuentran en la tabla 8. Para algunos  $\alpha$ -halo derivados (como iluros)

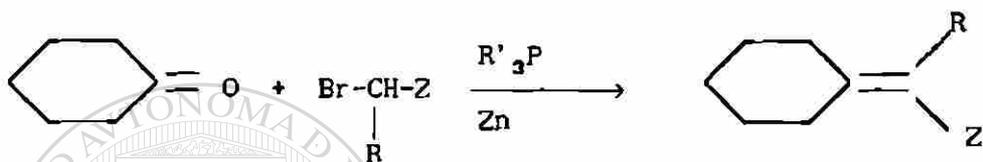
en la reacción con ciclohexanona y siguiendo las condiciones de Wittig, los resultados se encuentran en la tabla 9.

Al igual que para el benzaldehído, resulta difícil hacer comparaciones. Sin embargo y de manera similar puede notarse la misma tendencia en el favorecimiento de la reacción respecto a Z e igual efecto en el cambio del hidrógeno por alquilo, para R.

Como era de esperarse según nuestra hipótesis para el caso de Shen los rendimientos fueron más altos para el benzaldehído que para la cetona, lo cual está de acuerdo con la baja reactividad de los iluros estabilizados y el menor

caracter electrófilo del carbonilo involucrado.

**TABLA 7. Resultados de la reacción de ciclohexanona con algunos  $\alpha$ -halo derivados en condiciones de Shen.**



Compuesto	R	Z	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	rendimiento (%)
-----------	---	---	------------------	------------	-----------------

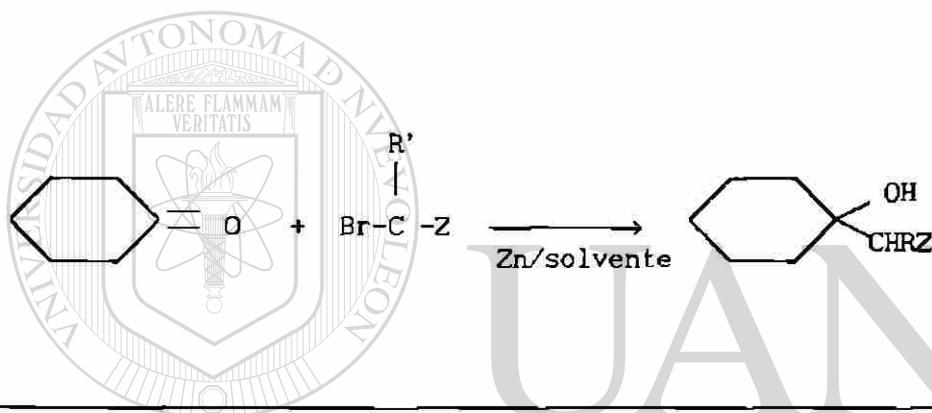
Ia H CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 80 12 50

Ic H CN 80 8 45

Id CH<sub>3</sub> CN 85 12 25

Ie H Ph 80 10 25

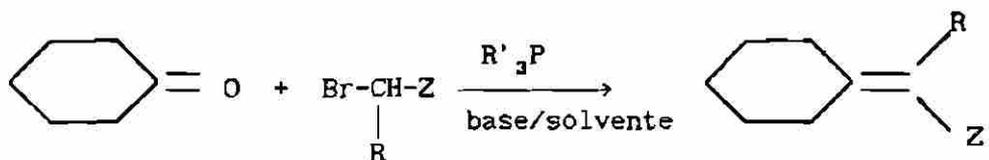
TABLA 8. Resultados de la reacción de ciclohexanona con algunos  $\alpha$ -halo derivados en condiciones de Reformatsky (2,3).



R'	Z	RENDIMIENTO (%)
H	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	56
$\text{CH}_3$	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	74
H	$\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$	51.1*

\* El producto aislado es el ester  $\alpha$ - $\beta$  insaturado

TABLA 9. Resultados de la reacción de ciclohexanona con los iluros generados a partir de diversos  $\alpha$ -halo derivados en condiciones de Wittig(20).



R	Z	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	rendimiento (%)
H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	80 <sup>a</sup>	--	50
H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	20 <sup>b</sup>	168	45
H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	170 <sup>c</sup>	10	25
H	Ph	70 <sup>d</sup>	4	25

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

\*Las condiciones y rendimientos corresponden particularmente a la reacción del iluro (pre formado) con la ciclohexanona .

a=Benceno; b=Etanol; c=Sin solvente; d=Eter dietílico

#### 4.3. REACCION DE $\alpha$ -HALO DERIVADOS EMPLEANDO ALUMINIO.

Para contrastar el planteamiento respecto a si la reacción procederá con otros metales electropositivos, capaces de reaccionar con sales de fosfonio conteniendo hidrógenos  $\alpha$ -activados, se estudió el empleo de Aluminio en lugar del Zinc en una relación molar de 0.3 con respecto al sustrato carbonílico.

##### 4.3.1 REACCION DE $\alpha$ -HALO DERIVADOS CON COMPUESTOS CARBONILICOS EMPLEANDO ALUMINIO.

Se estudiaron las reacciones del aluminio en condiciones de Shen con benzaldehído y ciclohexanona, cuyos rendimientos (base sustrato) se muestran en las tablas 10 y 11, donde

pueden observarse menores rendimientos en comparación con los obtenidos para el Zinc (tablas 4 y 7). Como observaciones interesantes pueden mencionarse: (a) La reacción incompleta del sustrato carbonílico; (b) también del Aluminio; (c) la competencia de la autocondensación del sustrato carbonílico, en el caso de la ciclohexanona y (d) la dificultad del aislamiento por la presencia de geles. Para el caso de la autocondensación, las evidencias experimentales de un carbonilo a  $1720\text{ cm}^{-1}$  en IR y un hidrógeno vinílico a 5.2 ppm y otra señal para 17 hidrógenos alifáticos en RMP, son indicativos de la presencia de la

Z-(ciclohexenil)-ciclohexanona entre uno de los productos aislados.

En analogía al caso del zinc, se observa el mismo favorecimiento de la reacción con respecto a Z y el cambio de hidrógeno por alquil en R, parece no ser significativo.

El caso de Z=Ph y para PhCHO no puede compararse con los demás valores de Z por la forma en que se determinó el rendimiento (tabla 10).

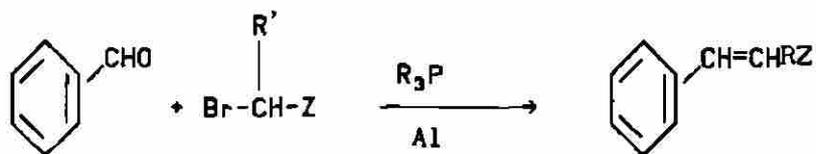
Por otro lado, nuevamente parece más eficiente la reacción con el aldehído que con la cetona.

Aunque los rendimientos no están optimizados, parece poco probable que puedan mejorarse para darle la atractividad comercial pretendida. Sin embargo, la "activación" del aluminio empleando ultrasonido (80 watts, 20 KHz; 20 min) durante el transcurso de la reacción con benzaldehído y a temperatura ambiente, favoreció considerablemente esta

---

transformación obteniéndose un rendimiento del 80% (el doble). Este ensayo preliminar y precisamente por el pequeño lapso durante el cual se aplicó la radiación ultrasónica puede darle un valor "académico" a dicha reacción, a menos que el desarrollo del ultrasonido para aplicaciones en gran escala, puedan hacerla de utilidad comercial en el futuro.

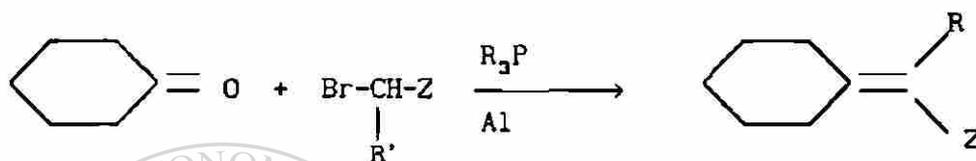
TABLA 10 Resultados de la reacción de benzaldehído con diversos  $\alpha$ -halo derivados empleando Aluminio



Compuesto	R'	Z	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	rendimiento (%)
Ia	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	80	7	40
Ib	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	80	7	40
Ic	H	CN	80	9	37.2
Ie	H	Ph	80	5	62.5*
If	H	CH=CHCO <sub>2</sub> Me	80	7	30
Ih	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	135	8	NR

\* Determinado por cromatografía de gases

TABLA 11. Resultados de la reacción de ciclohexanona con algunos  $\alpha$ -halo derivados empleando Aluminio



Compuesto	R'	Z	Temperatura (C)	Tiempo (h)	rendimiento (%)
Ia	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	85	8	40
Ib	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	85	10	36
Ic	H	CN	80	12	25
Ie	H	Ph	80	12	20
If	H	CH=CHCO <sub>2</sub> Me	80	12	10

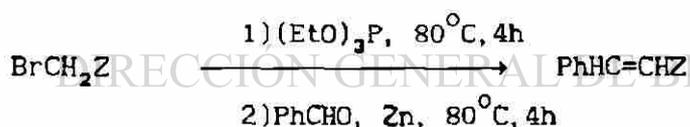
#### 4.4 EMPLEO DE DIETILFOSFONOESTERES EN CONDICIONES DE SHEN

Una de las opciones de la reacción de Wittig es el empleo de fosfonatos, la cual tiene la ventaja de que los fosfonato-iluros generados son más nucleófilos que los

lluros de fósforo y el aislamiento es más simple dado que el producto fosforado (soluble en agua) es un fosfato fácilmente removible de la mezcla de reacción (30).

Considerando estas ventajas se exploró el empleo, como ejemplo, del dietilfosfonoacetato de metilo y dietilfosfonocrotonato de metilo en condiciones de Shen. Empleando benzaldehído, zinc y el fosfonato (sintetizado de acuerdo a la reacción de Arbuzov; ref 31) en relación estequiométrica 1:0.5:1 y una temperatura de 80 °C, durante un tiempo de 4 h para los derivados acético y crotonico respectivamente, se obtuvieron rendimientos del 45 en el primer caso y 40% en el segundo (esquema 13).

Estos hallazgos aumentan la versatilidad de esta transformación, abriendo un inmenso campo dentro la química de los aniones fosfonil-estabilizados.



Rendimiento:

Z= CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 40%

Z= HC=CHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 36%

ESQUEMA 13

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### CONSIDERACIONES GENERALES.

Los productos de las reacciones fueron caracterizados por espectrometría de resonancia magnética protónica (RMP) 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  $1/\text{cm}$ .

Para los análisis por cromatografía de gases (C.G.) se empleó un aparato Varian 3700 provisto de un detector de

conductividad térmica y otro marca Perkin-Elmer provisto de un detector de ionización de flama.

Los análisis de C.G./I.R. se llevaron a cabo en un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 5890 Serie II, una interface Nicolet y espectrofotómetro Nicolet FT 710.

Las reacciones con ultrasonido se llevaron a cabo en un reactor Branson modelo 250/450.

Los solventes empleados fueron purificados por simple destilación fraccionada.

El benzaldehído (PhCHO) se purificó por destilación a presión reducida, destilándolo de sulfato de magnesio

anhidro ( $\text{MgSO}_4$ ).

El zinc (Zn) empleado fue de marca Analyt y en polvo, con una pureza de 99.5 % y un tamaño de partícula de -100 mallas.

Se usó tributilfosfina ( $n\text{-Bu}_3\text{P}$ ) y trifenil fosfina ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) marca Aldrich de 99 % de pureza.

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

### 5.1 SINTESIS DEL 3-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE METILO

En un sistema de reacción provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se disolvió el benzaldehído (0.498g ,4.7 mmol) en 10 mL de benceno/éter dietílico (1:1; secos y destilados de hidruro de calcio) y se añadió zinc en polvo (0.307g ,4.7 mmol) y unas gotas del 2-bromoetanoato de

metilo. Enseguida se calentó a reflujo para inducir la reacción. Una vez iniciada la reacción y durante una hora se añadieron 4.7 mmol(0.719g) de 2-bromoetanoato de metilo.

Después de 2.5 horas de calentamiento la mezcla de reacción se transfirió a una solución de ácido sulfúrico al 10% en agua, posteriormente se realizó una extracción con éter dietílico (2 x 25 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). La fracción orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro) y se evaporó (evaporador rotatorio). El residuo pesó 0.76 gramos, equivalentes a un 90 % de rendimiento (base  $\text{PhCHO}$ ) y correspondiente al producto

deseado, de acuerdo al análisis siguiente:

RMP ( $\text{CCl}_4$ ) : 7.2 (s, 5H, Ar-H) ; 4.8 (t, H,  $\text{C}_3$ -H) ;

3.88 (s, H, OH) ; 3.5 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) y

2.5 (d, 2H,  $\text{C}_2$ -H)

FT IR (película) : 3300 ( OH ), 1735 ( C = O ) y 1189 (C-O)

## 5.2 ESTUDIO DE LA TRANSFORMACION DEL 3-HIDROXI-3-FENIL

### PROPIONATO DE METILO

#### a) Estandarización de la técnica de "HEAD SPACE"

En un recipiente de 5 mL para microrreacciones (Wheaton), se mezclaron 100 mg de cinamato de metilo (Aldrich 99 %) y 100 mg de cinamato de etilo (32) como estándar interno. En seguida se calentó la mezcla a 80 °C por una hora y después se tomaron (en un lapso de 1.5 min) 3 mL de la fase gaseosa del medio (empleando una jeringa "Dynatech" de 5 mL

especial para muestrear gases), los cuales fueron inyectados

al cromatógrafo de gases Perkin-Elmer (provisto de una columna de vidrio de 1/4 de pulgada y una longitud de 2

mts. empacada con OV-17 al 3 % , soportada en Chromosorb WHP 80/100) empleando nitrógeno como gas portador (30 mL/min).

Se empleó un programa de temperatura [90°C (2 min)-8 °C/min -150 °C (3 min)]. Bajo estas condiciones los tiempos de retención para el cinamato de metilo, cinamato de etilo y 3-hidroxi-3-fenilpropionato de metilo son 6.54, 8.51 y 11.24 min respectivamente. Empleando la integración de los picos se calculó el factor de respuesta relativo (33) para cada

componente, siendo estos 0.495 para el cinamato de metilo y 0.651 para el 3-hidroxi-3-fenil propionato de metilo.

**b) Estudio con trifenilfosfina y muestreo tipo "HEAD SPACE"**

En cada uno de cinco frascos para microrreacción (Wheaton) de 5 mL se mezclaron: 100 mg de 3-hidroxi-3-fenil propionato de metilo, 147 mg de trifenilfosfina y 18.2 mg de zinc en polvo. En seguida se calentaron a 80 °C durante 1, 2, 3, 4 y 5 horas respectivamente. Después se les añadió 100 mg de cinamato de metilo continuando el calentamiento por una hora. Posteriormente se tomaron 3 mL de la fase vapor (durante 1.5 min) con una jeringa para gases. Se inyectaron al cromatógrafo Perkin-Elmer bajo las condiciones anteriormente descritas y se determinó la cantidad del 3-hidroxi-3-fenilpropionato de metilo con la ayuda del

factor de respuesta relativo. Se observó que la cantidad medida permanece sin cambio.

**c) Estudio con tributilfosfina y RMP**

En un sistema de reacción adecuado y bajo condiciones anhidras se adicionaron 2.5 mL de una solución 1 molar de bromuro de zinc en eter etílico (Aldrich). Luego se evaporó el eter a presión reducida y se agregaron 444.57 mg de 3-hidroxi-3-fenilpropionato de metilo, 170 mg de zinc metálico en polvo y 647 mg de tributilfosfina. La mezcla se calentó a 85 °C y se tomaron muestras de aproximadamente 50 mg en lapsos de 3 horas de la mezcla, las cuales se

diluyeron con una mezcla de acetona- $d_6$  (Aldrich) y tetrametilsilano al 1 % obteniendo los espectros de resonancia, observándose que estos permanecieron sin cambio durante 25 horas de reacción. El espectro de la mezcla presenta las siguientes señales :

RMP ( $CCl_4$ ) : 7.2 (s, 5H, Ar-H) ; 4.8 (t, H,  $C_3$ -H) ;  
3.88 (s, H, OH) ; 3.5 (s, 3H,  $OCH_3$ );  
2.5 (d, 2H,  $C_2$ -H); 1.8 (m,  $CH_2$ -P);  
0.8 ( m,  $CH_3$  ).

### 5.3 SINTESIS DEL BROMURO DE TRIBUTIL .1'(CARBOMETOXI) METIL FOSFONIO

En un sistema de reacción libre de humedad y bajo atmósfera de argón se adicionaron 1.906 g de tributilfosfina y

después , lentamente, 1.44 g de 2- bromoetanoato de metilo.

En seguida se calentó la mezcla a  $80^{\circ}C$  por una hora , con el fin de asegurar una completa transformación

.Posteriormente la mezcla se enfrió y el sólido formado se filtró, secó y su peso fué de 3.257 g de la sal de fosfonio (correspondiendo al 97% de rendimiento de acuerdo a la tributilfosfina) segun el analisis siguiente:

RMN ( $C_6H_6-d_6$ ) = 4.25 ( s, 2H ) ; 3.6 ( s, 3H ) ;  
1.5 ( m, 12H ); 0.8 ( m, 15H ).

FT IR (película)= 3400, 1738 ( C = O ) ; 1290 (  $CH_2$ -P).

#### 5.4 ESTUDIO DE LA TRANSFORMACION DE LA SAL DE FOSFONIO (PRECURSOR DEL INTERMEDIARIO DE WITTIG)

En un sistema de reacción y bajo atmósfera de argón se adicionaron 9.886 g de tributilfosfina y lentamente 5.766g de 2-bromoetanoato de metilo; posteriormente se calentó a 80°C durante una hora (de acuerdo al experimento anterior), luego se enfrió a temperatura ambiente (20°C) para añadir 4.0 g de benzaldehído y 1.27 g de zinc en polvo. Después de 10 min se calentó la mezcla durante 4 horas a 80 °C. Luego se vertió sobre 50 mL de una solución acuosa de amoníaco al 10 % y se extrajo con eter dietílico (2 x 75 mL). Posteriormente se extrajo la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio ( 75 mL. ) secándola con MgSO<sub>4</sub> anhidro, para su posterior evaporación (evaporador rotatorio) a sequedad, obteniendo 16.25 g de una mezcla de

productos, según ccd, a partir de la cuál y mediante una "filtración cromatográfica" (29) se logró aislar 6.107 g (79 %) del cinamato de metilo (producto deseado) como se dedujo del análisis siguiente:

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 7.4 ( d, 1H, C = C-H ) ; 7.2 ( m, 5H, Ar-H)

6.8 ( d, 1H, C = C-H ) ; 4.5 ( s, 3H, OCH<sub>3</sub> )

FT IR (película) 1738 ( C = O ), 1635 ( C = C ), 1570 ( Ar )

1189 OCH<sub>3</sub> )

## 5.5. DETECCION DEL HIDROGENO

En un sistema de reacción adecuado y cerrado provisto de un condensador de "hielo seco" (para disminuir la presencia de vapores "orgánicos") y bajo atmósfera de helio, se mezclaron 9.886 g de tributilfosfina y 1.27 g de zinc además de 4 g de benzaldehído. Después se añadió lentamente el bromoacetato de metilo y se calentó a 80 °C por espacio de 4 horas, tiempo durante el cual los gases liberados se colectaron en un globo común de latex (el cuál sirvió además de válvula de seguridad) ubicado a la salida del condensador. Dichos gases se muestrearon (jeringa de 5 mL) e inyectaron a un cromatógrafo de gases (Varian 3700) usando una columna de 1/8" y 1.5m de longitud de acero inoxidable empacada con malla molecular Merck(5A 0.3-1.0 mm) y a 40°C manteniendo el inyector y detector a 60 y 80°C respectivamente y el helio a un flujo de 27 mL por minuto. Un pico inverso a los 20 segundos de la inyección indicó la presencia de hidrógeno (28), según comparación con otra muestra auténtica conteniendo hidrógeno, la cual también mostró el pico inverso y un tiempo de retención de 20 segundos.

## 5.6. ESTUDIO DE LA VERSATILIDAD DE LA REACCION

Procedimiento general para el caso del zinc (ver tabla 4 para mas detalle).

Se mezclaron la tributilfosfina, el compuesto carbonílico y el zinc, en relación molar de 1:1:0.5 en un sistema de reacción provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón. Después se agregó lentamente (20 minutos) el  $\alpha$ -halo derivado (relación molar de 1:1, con respecto a la fosfina) en seguida se calentó a la temperatura requerida, por un tiempo pertinente (ver tabla 4) determinado por los resultados del seguimiento de la reacción por ccd (eter de petróleo-acetato de etilo 8:2; RF del benzaldehído  $\approx$  0.82 ;RF de la ciclo hexanona  $\approx$  0.67). Una vez transcurrido el tiempo necesario, la mezcla se vertió en amoniaco acuoso al 10% y se realizó una serie de extracciones con eter etílico( 2 x 50 mL), el extracto orgánico se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro) y evaporó el solvente . El residuo obtenido se sometió a una filtración cromatográfica (29) para aislar el producto de interes y los rendimientos se calcularon con base en el compuesto carbonílico (tabla 4). La identificación de los productos fué típicamente por RMP y FTIR. Los espectros fueron comparados con los reportados en la literatura ( tabla 6.1 ).

### 5.6.2 Excepciones al procedimiento general.

a) Estilbeno. (Ie en tabla 4)

Siguiendo el procedimiento general y después de evaporar el

solvente orgánico se obtuvo un sólido blanco, el cual fue separado por cristalización fraccionada empleando una mezcla de etanol-hexano (1:1). El producto caracterizado como estilbeno (tabla 6.1) se obtuvo con un 50% de rendimiento.

b) 3-fenil,2-ciano,2-propeno (Id tabla 4)

Siguiendo el procedimiento general y después de realizar la separación por filtración cromatográfica, se obtuvo la fracción de interés, correspondiente a una mezcla de benzaldehído y el 3-fenil,2-ciano,2-propeno según el análisis de CG-IR utilizando una columna megabore DB-WAX de 15 m y un programa para el horno de la columna de 100°C/1minuto-12°C/minuto-170°C/3minutos. La temperatura de interface y de la celda de transferencia fué de 190°C. Con este análisis se identificó el benzaldehído presente en la muestra. Haciendo uso del factor de respuesta relativo para

el benzaldehído, se calculó la cantidad presente en la muestra ( 30 % w/w ) y por diferencia se calculó la cantidad de 3-fenil,2-ciano,2-propeno, la cual corresponde a un 55% de rendimiento.

**TABLA 5.1 Datos de RMP y espectroscopía infrarroja para los productos de reacción usando benzaldehído.**

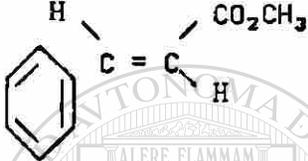
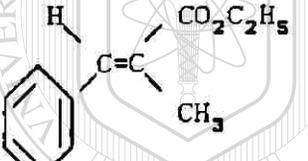
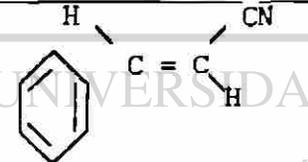
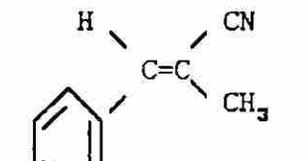
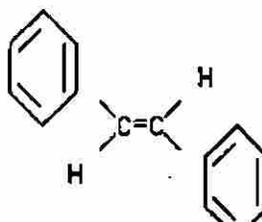
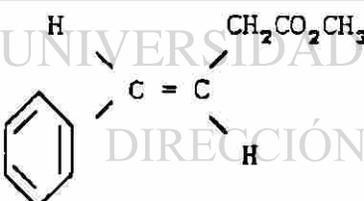
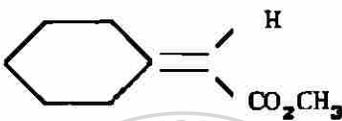
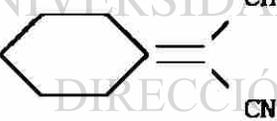
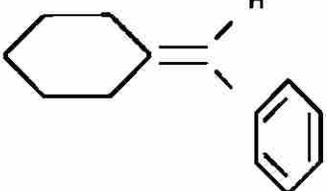
PRODUCTO	RMP(CDCl <sub>3</sub> )	FTIR(PELICULA)
	7.4 d 1H 7.2 m 5H 6.8 d 1H 3.5 s 3H	1738 cm <sup>-1</sup> (C=O) 1625 cm <sup>-1</sup> (C=C) 1138 cm <sup>-1</sup> (CH <sub>3</sub> O)
	7.4 s 1H 7.2 m 5H 3.5 c 2H 2.5 d 3H 0.8 t 3H	1738cm <sup>-1</sup> (C=O) 1625cm <sup>-1</sup> (C=C) 1580cm <sup>-1</sup> (C=C-Ar)
	7.4 d 1H 7.2 m 5H 6.8 d 1H	2220cm <sup>-1</sup> (CN) 1625cm <sup>-1</sup> (C=C) 1580cm <sup>-1</sup> (C=C-Ar)
	7.4 s 1H 7.2 m 5H 2.2 d 3H	2219cm <sup>-1</sup> (CN) 1625cm <sup>-1</sup> (C=C)

TABLA 6.1 (continuación)

PRODUCTO	RMP(CDCI <sub>3</sub> )	FTIR(PELÍCULA)
	7.2 m	1610 cm <sup>-1</sup> (C=C) 1580cm <sup>-1</sup> (C=C-Ar)
	7.5 m 7H 6.8 d 1H 6.0 d 1H 3.6 s 3H	1709cm <sup>-1</sup> (C=O) 1625cm <sup>-1</sup> (C=C)
	7.2 m 6H 6.4 d 1H 3.0 s 3H 2.3 d 2H	1736cm <sup>-1</sup> (C=O)

**TABLA 5.2 Datos de RMP e I.R. para los productos de reacción usando ciclohexanona.**

PRODUCTO -	RMP(CDC <sub>1</sub> <sub>3</sub> )	FTIR(PELICULA)
	5.7 s 1H 3.7 s 3H 2.9 m 4H 1.8 m 6H	1720cm <sup>-1</sup> (C=O) 1646cm <sup>-1</sup> (C=C)
	5.2 s 1H 2.5 m 4H 1.7 m 6H	2216cm <sup>-1</sup> (CN) 1632cm <sup>-1</sup> (C=C)
	2.5 m 7H 1.8 m 6H	2209cm <sup>-1</sup> (C=C) 1631cm <sup>-1</sup> (C=C)
	7.0 m 5H 5.9 s 1H 2.2 m 4H 1.4 m 6H	

## ESTUDIO DEL EMPLEO DE ALUMINIO BAJO CONDICIONES DE SHEN

### 5.7 Procedimiento general.

En un sistema de reacción provisto de agitación magnética bajo atmosfera de argón se mezclaron la tributilfosfina, el compuesto carbonílico y el aluminio en relación estequiométrica de 1:1:0.3. Después se añadió lentamente el derivado  $\alpha$ -halogenado (20 minutos) en relación 1:1:respecto a la fosfina. Después incrementó hasta cierta temperatura ( ver tabla 9 ) manteniendolo, por el tiempo pertinente, según lo indicado al seguir la reacción por ccd. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en una solución de amoniaco acuoso al 10%. A la mezcla obtenida se le extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 mL ) .El extracto orgánico se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro ). Después se evaporó el solvente

(evaporador rotatorio) y el residuo obtenido se sometió, a una filtración cromatográfica(29), con el fin de aislar el producto de interés. Los rendimientos se calcularon con base en el compuesto carbonílico y la identificación de los productos se realizó a través de espectrometría RMP y FTIR, comparando los espectros con los anteriormente aislados ( ver tablas 6.1 y 6.2).

## 5.8. SINTESIS DE CINAMATO DE METILO EMPLEANDO ALUMINIO Y ULTRASONIDO

En un sistema de reacción provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se añadieron 2.471g (9.423 mmoles) de tributilfosfina y 1.442g (9.423 mmoles) de bromoacetato de metilo y se elevó la temperatura a 80°C por 45 minutos. Después, a temperatura ambiente, se añadieron 1g (9.423 mmoles) de benzaldehído y 0.254g de aluminio en polvo (Aldrich 99 % ;100 mallas). A través de un transductor ultrasónico inmerso en el medio se aplicó una radiación ultrasónica de (80 watts y 20 KHz) por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C por espacio de dos horas, al término de las cuales se vertió la mezcla en una solución de amoniaco acuoso al 10 %, se extrajo con cloruro de metileno (2 x 75

ml) y el extracto orgánico se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El solvente se removió y el residuo se separó por filtración cromatográfica aislando el cinamato de metilo con rendimiento de 80 % (con base en el benzaldehído). Los datos espectroscópicos (RMP y FTIR) fueron comparados con el producto anteriormente aislado (ver tabla 6.1).

### 5.9 SINTESIS DEL DIETILFOSFONOACETATO DE METILO

A un matraz provisto de atmósfera de argón se adicionaron dos gramos (12.03 mmoles) de trietilfosfito (destilado con presión reducida y en presencia de sódio metálico), y lentamente se adicionó 1.139g (12.03 mmoles) de bromoacetato de metilo, calentando a 90°C por tres horas, después de las cuales se obtuvo 3.8g del dietilfosfonoacetato de metilo.

RMP (CCl<sub>4</sub>) : 4.2 (c, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ;

3.0 (d, 2H, PO-CH<sub>2</sub>) ; 1.3 (t, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

### 5.10 SINTESIS DE DIETILFOSFONOCROTONATO DE METILO

A un sistema de reacción bajo atmósfera inerte se añadieron 2g (12.03 mmoles) de trietilfosfito y lentamente (15 minutos) se añadió 2.155g (12.03 mmoles) de 4-bromocrotonato de metilo. Luego se calentó la mezcla a 100 °C durante cuatro horas obteniendo 4.10g del fosfonato correspondiente.

RMP (CCl<sub>4</sub>) : 6.95 (hept, 1H, CH<sub>2</sub>-CH = CH) ;

6.0 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-CH = CH) ;

4.18 (c, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2.75 (dd, 2H, POCH<sub>2</sub>) ;

1.5 (t, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

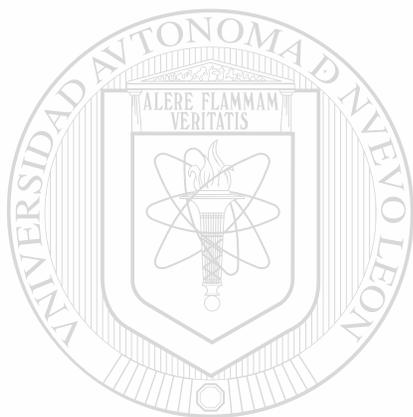
### 5.11. REACCION DEL DIETIL FOSFONOACETATO DE METILO CON BENZALDEHIDO EN CONDICIONES DE SHEN

Se añadieron 12.03 mmoles del dietilfosfonoacetato de metilo a una mezcla de 1.27g de benzaldehido y 0.393g (6.01 mmoles) de zinc metálico, calentando la mezcla a 90 °C por espacio de cuatro horas, después de las cuales se vertió la mezcla a una solución saturada de cloruro de sodio y se realizaron extracciones consecutivas con eter etílico (3 x 50 mL), se secó ( $MgSO_4$  anhidro) y se evaporó el solvente orgánico. Del residuo se obtuvo su espectro de RMP y FTIR, de los cuales se deduce que es una mezcla de dietilfosfonoacetato de metilo sin reaccionar y cinamato de metilo, cuya concentración molar se determinó por medio de un análisis cuantitativo realizado por espectroscopía infrarroja utilizando estándares del cinamato de metilo disueltos en cloroformo en concentraciones de 3 molar a 6 molar leyendo sus absorbancias en  $1625\text{ cm}^{-1}$  e introduciendo los datos a un "software"(34) del cual se obtiene la curva de calibración. De acuerdo al análisis se obtuvo el 45 % de rendimiento de cinamato de metilo (base benzaldehído).

### 5.12 REACCION DE DIETILFOSFONOCROTONATO DE METILO CON BENZALDEHIDO EN CONDICIONES DE SHEN

Se añadió 12.03 mmoles del dietilfosfonocrotonato de metilo a una mezcla de 1.27g de benzaldehido y 0.393g (6.01 mmoles) de zinc metálico, calentando la mezcla a 90 °C por espacio de cuatro horas, después de las cuales se vertió la mezcla a

una solución saturada de cloruro de sodio y se realizaron extracciones consecutivas con eter etílico (3 x 50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro) y se evaporó el solvente orgánico. El residuo se sometió a una filtración cromatográfica separando el producto esperado con un 40 % de rendimiento (datos espectroscópicos, ver tabla 6.1).



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## 6 CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos obtenidos para evidenciar el mecanismo, la nula reacción del 3-hidroxiéster y en cambio, la obtención del producto insaturado cuando se parte de la sal de fosfonio; así como la detección del hidrógeno e indicios del  $R_3PO$ , permiten fundamentar la posibilidad del involucramiento de un iluro, al igual que la reacción de Wittig, en la transformación reportada por Shen.

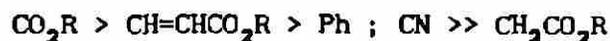
Por consiguiente, el metal juega el papel de extraer el protón lábil  $\alpha$  al grupo Z, generando el iluro según el esquema 10. Esto indica que otros metales electropositivos pueden utilizarse tal como se intentó con el aluminio para ejemplificarlo. La primer limitante que introduce esta hipótesis mecanística, es la necesidad de que exista al

---

menos un hidrógeno susceptible de ser extraído, lo cual por ahora no fue tajantemente comprobado.

El éxito al usar fosfonatos aunado al requerimiento de una relación estequiométrica Zn/haluro de 0.5, favorecen decididamente el mecanismo planteado. Este requerimiento en la estequiometría permite además desechar el concepto de "zinc catalítico" asumido por Shen, muy a pesar de que el mismo obtuvo resultados similares a los del presente trabajo, para relaciones de 1 y 0.5 del metal(23). Presumiblemente, los casos en que se usó  $n-Bu_3As/Zn$  también reportados por Shen(24) involucren el mismo mecanismo propuesto y tampoco sea catalítica la acción del zinc.

Respecto a la versatilidad, como era de esperarse el aldehído resultó más eficiente (rendimiento) que la cetona, bajo condiciones de Shen. En general, puede decirse que el efecto del grupo Z en favor de la reacción fué:



y la sustitución en alfa es desfavorable (R : H > Me), como sucede con la reacción de Wittig, presumiblemente debido a efectos estéricos, en la formación de la sal de fosfonio (S<sub>N</sub>2). En cambio se observaron diferencias notorias con respecto al patrón de Reformatsky (p. ej. R: Me > H).

Aunque el aluminio es más electropositivo que el zinc resultó menos adecuado. Ello puede deberse a problemas con el aislamiento; condiciones no optimizadas o alguna reacción lateral competitiva, aunque siempre se observó una

buena cantidad de aluminio sin reaccionar. Su "activación" con ultrasonido le confieren ventaja con respecto al procedimiento térmico y lo hacen comparable al caso del zinc sin emplear ultrasonido. Sin embargo, no puede concluirse la preferencia por el zinc, a la luz de los estudios preliminares efectuados.

Por otra parte, la posibilidad de emplear fosfonatos abre nuevas opciones para investigar y le da mayor versatilidad a esta transformación. Lo mismo puede decirse de la variabilidad de Z, siempre y cuando no existan protones más ácidos que los  $\alpha$  respecto a Z y el uso del metal no conduzca a otras reacciones laterales.

Entre otras oportunidades de investigación que pueden visualizarse, están: (a) uso de otros carbonil derivados en opción a C=O (p.ej. C=N y C=S); (b) la formación de enlaces C=N empleando  $R_3P=NR'$  y carbonilos; (c) la formación de enolatos de Zn, AL, etc, por reacción directa entre el compuesto metilénico activo y el metal (para lo cual parece no haber precedentes); (d) uso del ultrasonido, para el caso del Zn y aún más con cetonas ; (e) efecto del empleo de solventes (p.ej. benceno); (f) si la reacción ocurre vía un iluro, al igual que la reacción de Wittig será posible favorecer el isómero Z modificando el grado de estabilidad del iluro y/o las condiciones de reacción (4)? (g) extensión a casos de iluros de azufre.

En resumen, los ensayos llevados a cabo en este estudio, permiten afirmar que la transformación reportada

---

originalmente por Shen presumiblemente transcurre vía un

iluro (esquema 10) y puede ser tan versátil como la

reacción de Wittig, con la cual puede competir dado su procedimiento mas corto y económico. Una limitación con respecto a ella es la necesidad de un haluro  $\alpha$ -activado.

Como una gran ventaja está la obtención exclusiva del isómero E, al igual que en el caso de iluros estabilizados en la de Wittig. La posibilidad de usar aluminio (con o sin ultrasonido) le brindan gran potencial para aplicaciones comerciales.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rathke M. W. *Organic Reactions* 1975, 22, 423.
- 2.- Shriner R. L. *Organic Reactions* 1942, 1, 1.
- 3.- Fürstner A. *Synthesis* 1989, 571.
- 4.- Kulkarni Y.S. *Aldrichimica Acta* 1990, 23(2), 39.
- 5.- Boerma D. J. *J. Chem. Soc. Chem Commun* 1983, 533.
- 6.- Dewar M.J.; Merz K.M. *J. Chem. Soc.* 1987, 109, 6553.
- 7.- Cornforth D.A.; Opera A.I. *J. Chem. Soc. C*, 1969, 2799.
- 8.- Newman M.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62, 870; y 1948, 70, 3024.
- 9.- Gauderman M. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 2749.
- 10.- Picotin G.; Miginac P.D. *J. Org. Chem* 1987, 25, 2605.

---

- 11.- Rieke R.R. *Acc. Chem. Res.* 1977, 10, 301.
- 12.- Einhorn C.; Einhorn J. Luche J.L. *Synthesis* 1989, 787.
- 13.- House H.O. *Modern Synthetic Reactions"* 1972, 2nd Edition Benjamin/Cummins publishing (U.S.A.).
- 14.- Wittig G.; Schölkof *Chem Ber.* 1954, 87, 1118.
- 15.- Maryanoff. B; Reitz A.B. *Chem. Rev.* 1989, 89, 863.
- 16.- Murphy P.J. Brenan J. *J. Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 1.
- 17.- Carey F.A.; Sondberg R, "Advanced Organic Chemistry" 2nd Ed 1983 Plenum(U.S.A.).
- 18.- Carruters W. "Some Modern Methods of Organic Synthesis" 2nd Ed 1978 Cambridge Univ. Press(G.B.).
- 19.-Speziale A.J Ratts K.J *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 2790.

- 20.- Maeker A. *Organic Reactions* 1965, 14, 270.
- 21.- Bestman H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965 , 4, 8, 583.
- 22.- Bestman H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4, 8, 645.
- 23.- Shen Y.C.; Xin Y.; Shao J. *Tetrahedron Lett.*  
1988, 6199.
- 24.- Shen Y.C.; Yang B.; Yuan . *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989,  
144.
- 25.- C. A. 85:32583p; 92:5751e; 95:202701b.
- 26.- Guevara J; Ching O; Glavez R.C; "Química de Las  
Reacciones Orgánicas" 1969, Ed Alhambra.
- 27.- a) Hachemerg H.; Schmidt A.; "Gas Chromatography Head  
Space Analysis" 1977, Jhon Wiley and Sons.  
b) Kolb. B.; "Applied Headspace Gas Chromatography"  
1986, Jhon Wiley and Sons.
- 28.- Schop R.; "Gas Chromatography" 1968 , Inter Science  
Publishers (U. S. A. ).
- 
- 29.- Yau E.; Coward J.K; *Aldrichimica Acta* 1988, 21, 4, 106.
- 30.- Boutach T. *Chem Rev.* 1974, 74, 87.
- 31.- Wadsworth W.S.; Edmonds W.D.; *J Am. Chem. Soc* 1961,  
83, 1734.
- 32.- Preparado a partir de la esterificación de ácido  
cinámico por el método: A.O.C.S. official Method Ce 1-62 1970
- 33.- Sofwere Nicolet 710 análisis cualitativo.

