



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Estudio y Desarrollo de un Nuevo Método de
Obtención de Ácidos Carboxílicos a partir de
 α -bromoarilcetonas *vía* sales de piridonio”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A:

Mariela Crisell Villarejo Saenz

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. en C. Q. B. Carlos González Romero

ASESOR:

M. en C.Q. Davir González Calderón



Índice

| | |
|--|-----|
| Abreviaturas, Acrónimos y Símbolos | III |
| Abreviaturas de los Compuestos Químicos | V |
| Resumen | VI |
| | |
| 1. Antecedentes | |
| 1.1. Introducción | 2 |
| 1.2. Ácidos Carboxílicos | |
| 1.2.1.Importancia de los ácidos carboxílicos en la química medicinal..... | 3 |
| 1.2.2.Métodos de síntesis de los ácidos carboxílicos..... | 5 |
| 1.3. α-Halocetonas | |
| 1.3.1.Reacciones de las α -halocetonas..... | 6 |
| 1.4. Bromuros de fenacil piridonio | |
| 1.4.1.Generalidades..... | 7 |
| 1.4.2.Métodos de síntesis de los bromuros de fenacil piridonio..... | 8 |
| 1.4.3.Reacciones de los bromuros de fenacil piridonio..... | 8 |
| 1.5. Ruptura de enlaces C(C=O)-C(alquil) | |
| 1.5.1.Generalidades..... | 9 |
| 1.5.2.Formación de enlaces C-N, C-H y C-O..... | 14 |
| 2. Expectativas | |
| 2.1. Objetivos | |
| 2.1.1.Objetivo general..... | 19 |
| 2.1.2.Objetivos específicos..... | 19 |
| 2.2. Hipótesis | 20 |
| 2.3. Justificación | 20 |
| | |
| 3. Discusión de resultados | 22 |
| | |
| 4. Desarrollo experimental | 34 |


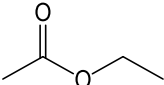
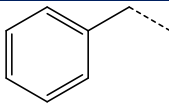
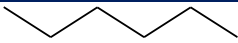
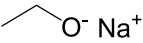

| | |
|------------------------------|----|
| 5. Conclusiones | 51 |
| Bibliografía | 53 |
| Anexos | 56 |

Abreviaturas, Acrónimos y Símbolos utilizados en este trabajo

| ABREVIATURA, ACRÓNIMO O SÍMBOLO | DESCRIPCIÓN |
|---------------------------------|------------------------------------|
| ACN | Acetonitrilo |
| aq. | Acuoso |
| atm | Atmósfera |
| CAN | Nitrato de amonio cérico |
| cat. | Catalizador |
| °C | Grados Celsius |
| CCF | Cromatografía en Capa Fina |
| ρ | Densidad |
| Δ | Calor (Calentamiento Convencional) |
| eq. | Equivalente estequiométrico |
| DCM | Diclorometano |
| DMAP | 4- dimetilaminopiridina |
| DME | 1,2- dimetoxietano |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| FM | Fórmula Molecular |
| g | Gramo (s) |
| h | Hora (s) |
| MW | Microondas (microwave irradiation) |
| min | Minuto (s) |
| mL | Mililitro (s) |
| mmol | milimol (es) |
| MP | Materia prima |
| NBS | N-Bromosuccinimida |
| p.e. | Punto de Ebullición |
| p.f. | Punto de Fusión |
| P.M. | Peso Molecular |
| Py | Piridina |

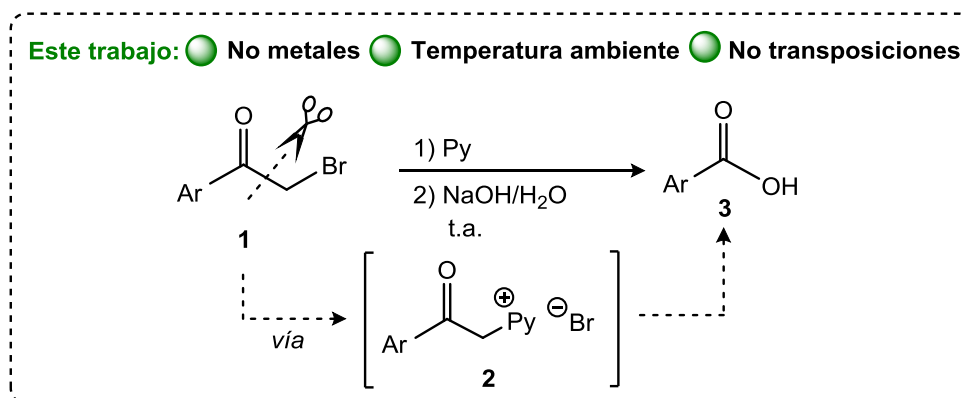
| | |
|---------------------|---|
| ppm | Partes por Millón |
| rto. | Rendimiento |
| ¹³ C-RMN | Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C |
| ¹ H-RMN | Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno |
| s | Segundo (s) |
| sol. | Solución |
| t.a. | Temperatura Ambiente |
| THF | Tetrahidrofurano |
| CCF | Cromatografía en capa fina |
| UV | Luz Ultravioleta |

Abreviaturas usadas de los Compuestos Químicos de este trabajo

| ABREVIACIÓN | NOMBRE QUÍMICO | ESTRUCTURA QUÍMICA |
|------------------------|------------------|---|
| Ac | Acetilo |  |
| AcOEt | Acetato de Etilo |  |
| Bn | Bencilo |  |
| Et | Etilo | CH ₃ CH ₂ — |
| Et ₃ N, TEA | Trietilamina | (CH ₃ CH ₂) ₃ N |
| EtOH | Etanol | (CH ₃ CH ₂)OH |
| Hex | Hexano |  |
| MeOH | Metanol | CH ₃ OH |
| NaOEt | Etóxido de sodio |  |
| Py | Piridina |  |

Resumen

Se desarrolló una metodología sintética para la conversión directa de α -bromoarilcetonas **1** a derivados de ácido benzoico **3** *vía* bromuro de fenacil piridonio **2**. La escisión eficiente del enlace C(CO)-C(alquil) fue promovido por un sistema NaOH/H₂O (**Esquema 1**). La ausencia de catalizadores metálicos, el uso de bajas temperaturas, así como la ausencia de transposiciones de las especies intermedias se destacan en este trabajo. Los rendimientos de reacción varían de buenos a excelentes.



Esquema 1. Método general propuesto para la obtención de ácidos carboxílicos a partir de α -bromoarilcetonas.

CAPÍTULO 1

Antecedentes

1.1. Introducción

Los ácidos carboxílicos aromáticos y sus derivados son componentes importantes de muchos compuestos bioactivos, y por lo tanto los métodos para su síntesis están en demanda continua.¹

En los últimos años se han descrito una gran cantidad de ejemplos de ácidos carboxílicos aromáticos con importantes actividades biológicas, entre ellas como anticancerígenos¹, antiinflamatorios no esteroideos (AINE)², antibióticos², anticoagulantes², antiasmáticos³, antiarrítmicos³ y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer⁴ y de la artritis reumatoide⁵.

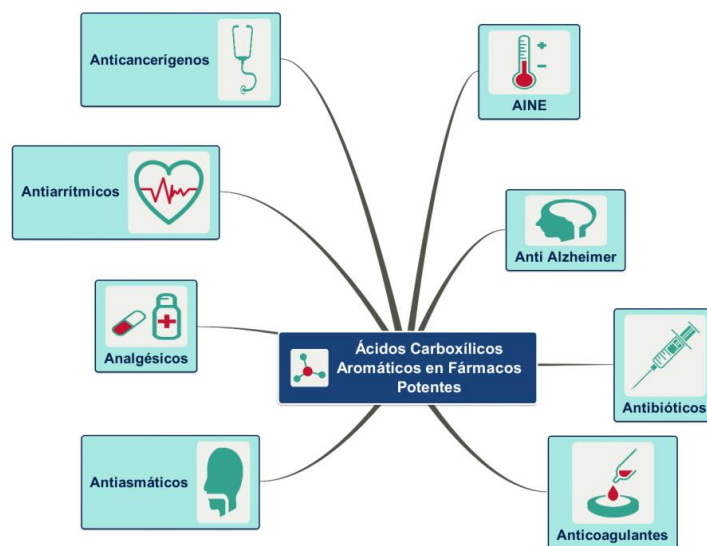
El presente trabajo describe un mecanismo importante que conlleva a la síntesis de derivados de ácido benzoico, a partir de α -bromoarilcetonas que en vista de su alta reactividad, hoy en día son empleados como bloques de construcción de moléculas de interés.

El valor preparativo de esta transformación, procede bajo condiciones suaves de reacción, ausencia de catalizadores metálicos, tiempo de reacción menor a 2 horas, así como ausencia de transposiciones de las especies intermedias, su importancia mecanicista radica en la escisión del enlace C(CO)-C(CH₂) de las α -bromoarilcetonas *vía* bromuro de fenacil piridonio.

1.2. Ácidos carboxílicos

1.2.1. Importancia de los ácidos carboxílicos aromáticos en la química medicinal

El grupo funcional ácido carboxílico juega un papel muy importante respecto a la bioquímica de los sistemas vivos así como en el diseño de fármacos. Este grupo funcional es a menudo parte del farmacóforo de diversas clases de agentes terapéuticos (**Esquema 2**).²



Esquema 2. Amplio espectro de funcionalidad de fármacos que contienen en su estructura ácidos carboxílicos aromáticos.

Hoy en día, un gran número de medicamentos (> 450) contienen este grupo funcional que se han comercializado en todo el mundo, incluidos los medicamentos ampliamente utilizados, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antibióticos, anticoagulantes y estatinas para reducir el colesterol, entre otros.² Dentro de los medicamentos que en su estructura contienen a este grupo funcional destaca el ácido acetilsalicílico (**4**), este es uno de los fármacos más antiguos utilizados por múltiples razones terapéuticas (**Figura 1**). Se utiliza frecuentemente como antiinflamatorio, analgésico, antipirético, antiagregante plaquetario por lo que recientemente ha asumido un nuevo papel en la prevención y el tratamiento de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares.⁶ Además en estudios recientes sugieren que el uso de aspirina a largo plazo puede reducir sustancialmente la incidencia de cáncer colorrectal.⁶

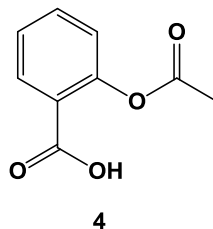


Figura 1. Estructura química del ácido acetilsalicílico.

Entre estos compuestos también se encuentra el Tamibaroteno (**5**), el cual es un retinoide sintético aprobado en Japón para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (**Figura 2**).⁴ Aunque recientemente se han iniciado estudios clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad de este compuesto para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y como un potente anticancerígeno.^{1,4}

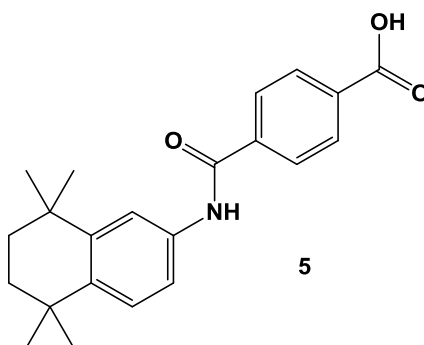


Figura 2. Estructura química del Tamibaroteno.

Actarit. Es un fármaco inmunomodulador activo por vía oral, se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, también se ha empleado como AINE y antiarrítmico (**Figura 3**).^{3,5}

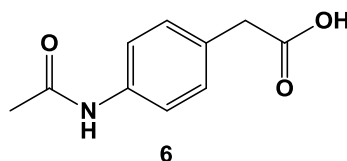
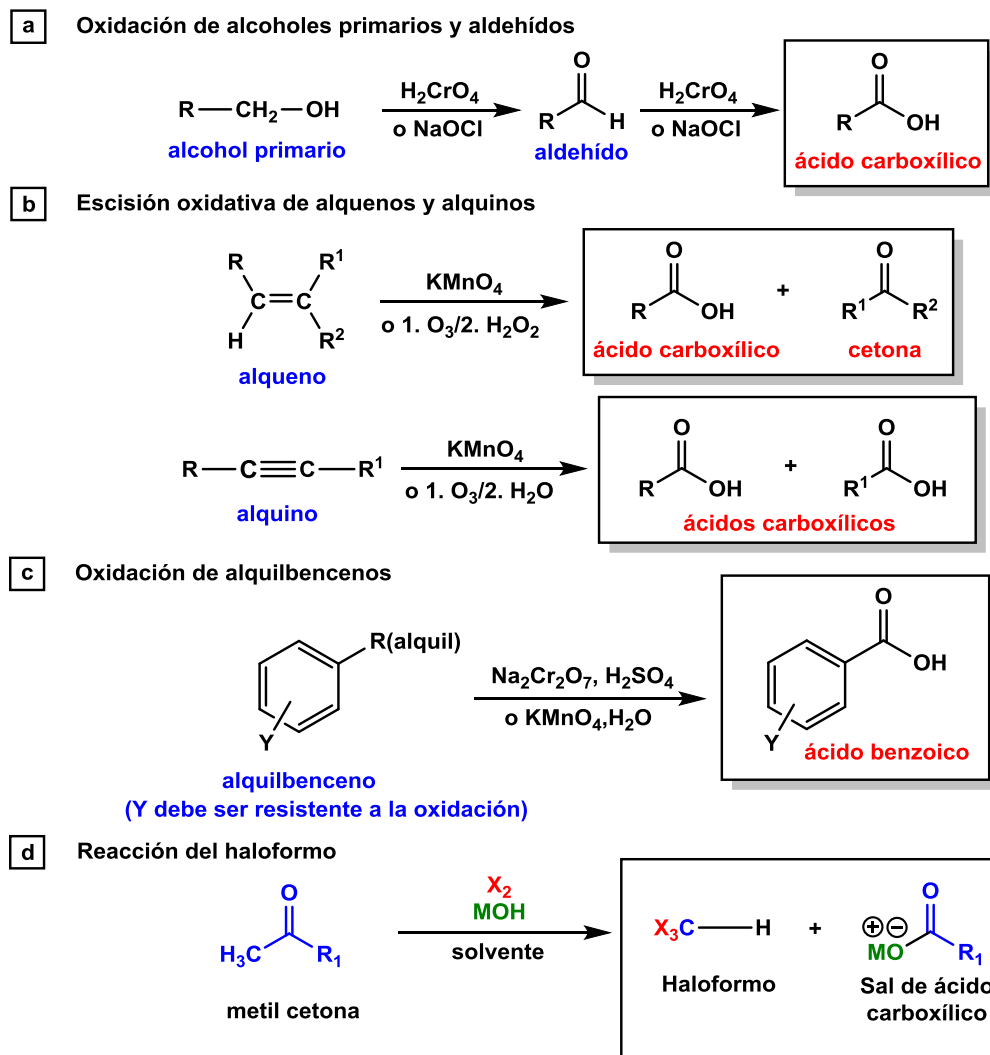


Figura 3. Estructura química del Actarit.

Asimismo se han reportado ensayos biológicos en animales de diversos ácidos carboxílicos aromáticos que muestran que estos compuestos poseen actividades antiinflamatorias, analgésicas, antimicrobianas, y antifúngicas, lo cual resalta el potencial de la búsqueda de los compuestos biológicamente activos de esta serie.⁷

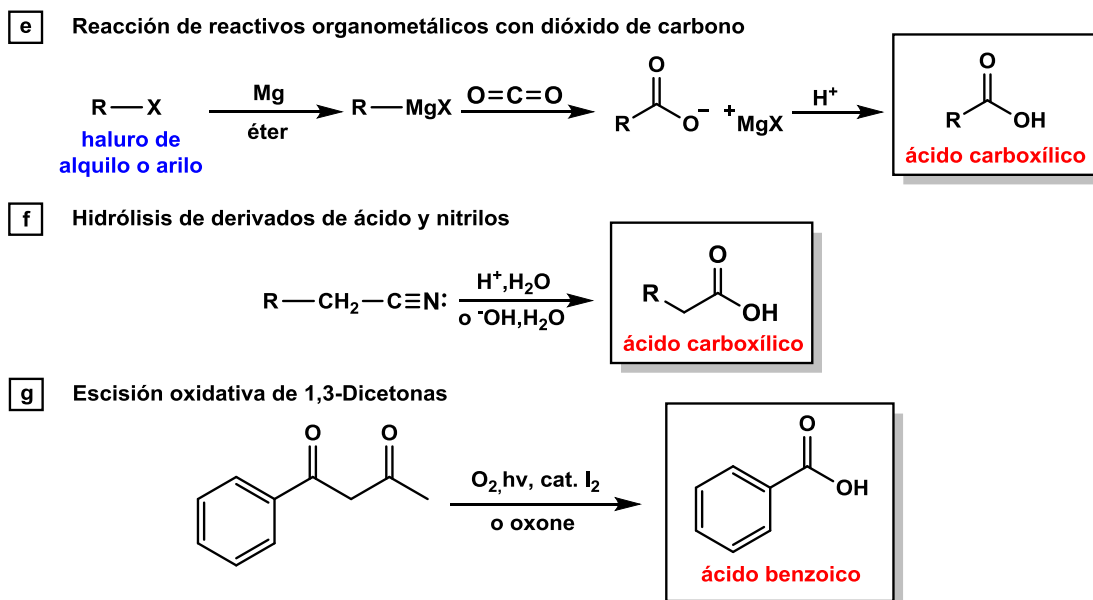
1.2.2. Métodos de síntesis de los ácidos carboxílicos

Los métodos tradicionales para la preparación de ácidos carboxílicos incluyen la oxidación de alcoholes primarios y aldehídos **a**, la escisión oxidativa de alquenos y alquinos **b**, la oxidación de alquilbencenos **c**, reacciones de tipo haloformo **d**, la reacción de reactivos organometálicos con dióxido de carbono **e**, la hidrólisis de los derivados de ácido y nitrilos **f**, y la escisión oxidativa de dicetonas **g** (Esquema 3 y 4).^{8,9}



$\text{R}_1 = \text{H}$, alquilo, arilo; $\text{X}_2 = \text{Cl}_2, \text{Br}_2, \text{I}_2$; $\text{CX}_3 = \text{Cl}_3\text{C}, \text{Br}_3\text{C}, \text{I}_3\text{C}$; $\text{MOH} = \text{NaOH}, \text{KOH}$;
solvente: H_2O , dioxano/ H_2O , THF/MeOH

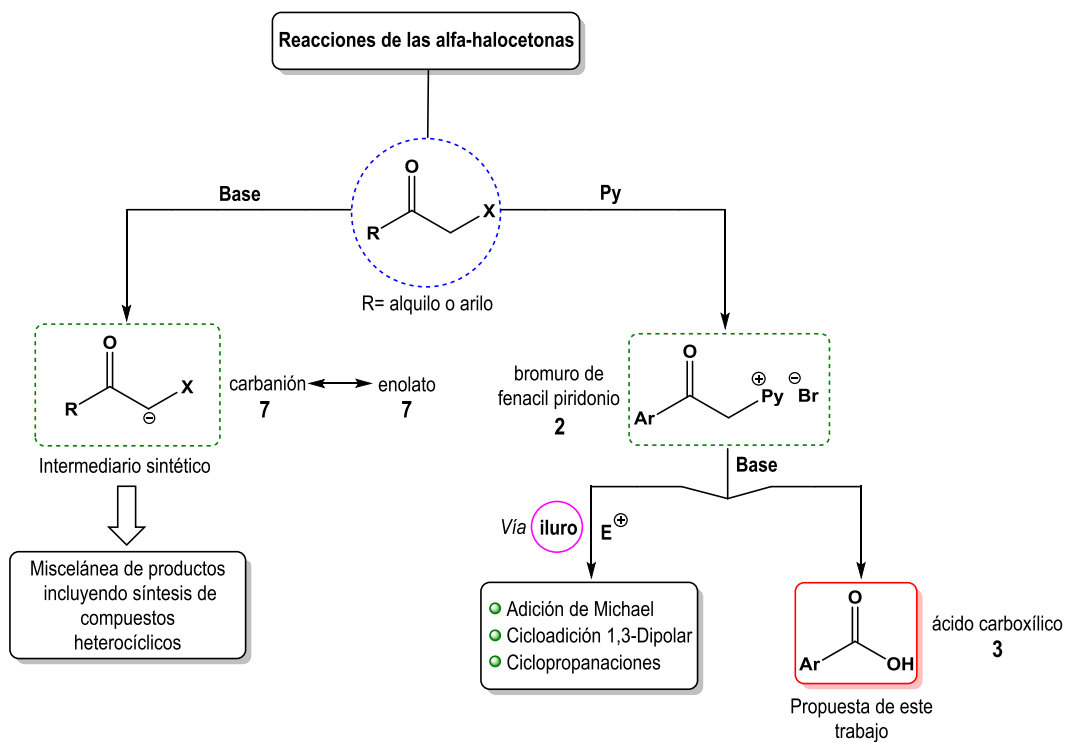
Esquema 3. Métodos de síntesis de los ácidos carboxílicos.



Esquema 4. Métodos de síntesis de los ácidos carboxílicos.

1.3. α -Halocetonas

1.3.1. Reacciones de las α -halocetonas

Esquema 5. Reacciones de las α -halocetonas.

Las α -haloacetonas son intermediarios muy importantes en la síntesis orgánica, ya que además de la simplicidad para su obtención¹⁰⁻²¹, su reactividad y versatilidad está ampliamente descrita en la literatura utilizándose en la obtención de un gran número de compuestos alifáticos y heterocíclicos.²²

Las reacciones de las α -haloacetonas es extensa, estas incluyen el uso de bases convencionales (K_2CO_3 , NaOEt, KOH, NaOH, etc.) que llevan a la formación *in-situ* del correspondiente **carbanión (7)**, el cual es un intermediario sintético para una gran cantidad de productos incluyendo la síntesis de compuestos heterocíclicos²³ (**Esquema 5**).

Por otra parte se puede llevar a cabo la síntesis de los **bromuros de fenacil piridonio (2)** que al reaccionar con una base puede seguir dos vías, la formación del iluro o a la síntesis de ácidos carboxílicos la cual es la propuesta de este trabajo.

1.4 Bromuros de fenacilpiridonios

1.4.1 Generalidades

La naturaleza especial de los cationes de piridonio les permite ser utilizados en una gran variedad de síntesis (**Figura 4**).²⁴ Su reactividad se debe al carácter aromático del heterociclo de piridina, a su basicidad, y a la influencia como atractor de electrones del átomo de nitrógeno en la piridina, que se convierte aún más pronunciada en el catión de piridonio.²⁴

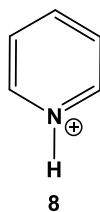
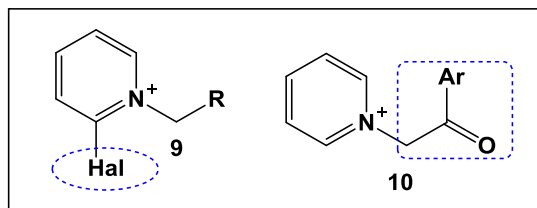


Figura 4. Cation piridonio.

Las sales de N-alkilpiridonio han encontrado aplicaciones como reactivos en la síntesis orgánica de otras clases de sustancias, se obtienen a partir de piridina y halogenuros de alquilo.^{25,26} Los ejemplos más llamativos son las sales de 2-halopiridonio **9**, conocidas como reactivos de Mukayama, y los N-fenacil piridonios conocidos como sales de Kröhnke **10** (**Esquema 6**).²⁵

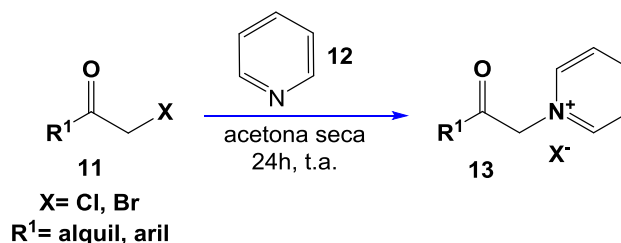


Esquema 6. Sales representativas de *N*-alquilpiridonio.

Algunas sales de 1-fenacilpiridonio tienen propiedades interesantes como antifúngicos y amebicidas y se pueden convertir fácilmente en iluros (tradicionalmente llamados fenacil-iluros) con bases, productos intermedios altamente reactivos.^{25,27}

1.4.2. Métodos de síntesis de los bromuros de fenacilpiridonio

Los haluros de fenacilpiridonio **13** pueden ser obtenidos a partir de una reacción a temperatura ambiente de α -halocetonas **11** con piridina (**12**), usando acetona seca o AcOEt como disolvente por 24 horas (**Esquema 7**).^{28,29}



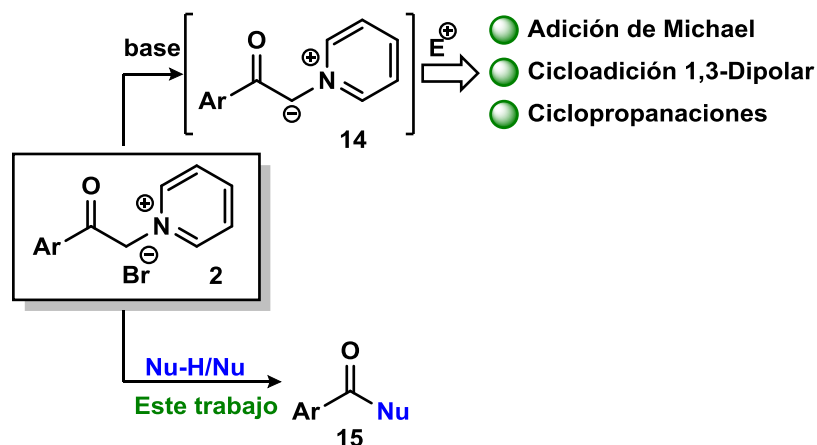
Esquema 7. Síntesis de sales de piridonio a partir de α -halocetonas

La sal de color blanco resultante se filtra y se lava con AcOEt para dar el correspondiente bromuro de fenacil piridonio como un sólido blanco.²⁹

1.4.3. Reacciones de los bromuros de fenacil piridonio

Los iluros **14** tienen una química rica que se puede utilizar para una rápida preparación de compuestos altamente funcionalizados a partir de compuestos relativamente simples.²⁷ Estos iluros son propensos a ser sintones y se someten a reacciones versátiles dependiendo de la naturaleza del electrófilo empleado, tales como la síntesis de Kröhnke de oligopiridinas, cicloadiciones 1,3-dipolar con alquinos que seguido de la aromatización proporciona un acceso sencillo a la síntesis de indolizinas funcionalizadas,^{30,31} adiciones de Michael que han sido útiles en la síntesis de sistemas de anillos

aromáticos,³² o ciclopropanaciones que permiten la obtención de derivados de ciclopropanos polisustituídos (**Esquema 8**).³³



Esquema 8. Comportamiento del bromuro de fenacil piridonio **2** en condiciones básicas, lo que conduce a la formación de los *N*-iluros **14**, una estrategia sintética muy común en la química orgánica.

En los últimos años se han desarrollado con éxito algunas reacciones multicomponentes mediante el uso de las sales de piridonio, fácilmente formados *in situ*, como el componente clave de las reacciones.³⁰

1.5. Ruptura de enlaces C(C=O)-C(alquil)

1.5.1. Generalidades

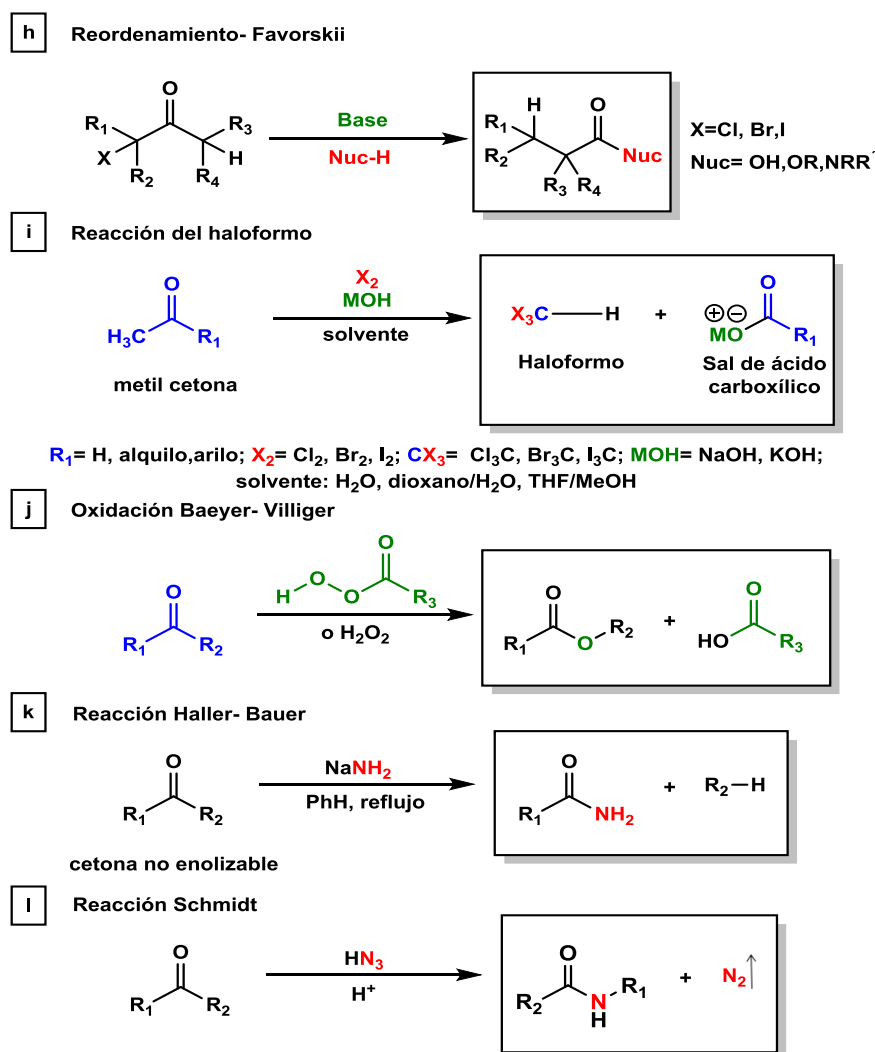
La ruptura de enlaces carbono-carbono es un tema crítico tanto en aplicaciones industriales y de investigación académica.⁸

La escisión de enlaces simples C-C es la cuestión más difícil debido a: 1) su estabilidad termodinámica, por lo que son inertes a la mayoría de las condiciones de reacción, 2) los enlaces simples C-C son menos polares, 3) los enlaces tienen una coordinación débil con catalizadores metálicos, haciendo que sea difícil su activación.^{34,35}

Existen métodos representativos para promover la escisión del enlace C-C, entre ellos: 1) diseño de materiales especiales, tales como el empleo de estructuras tensas (anillos de tres y cuatro miembros) para reducir la estabilidad del enlace simple C-C, 2) uso de sustratos prefuncionalizados para aumentar la reactividad del enlace sencillo C-C, como preinstalar un grupo de activación adyacente a los enlaces

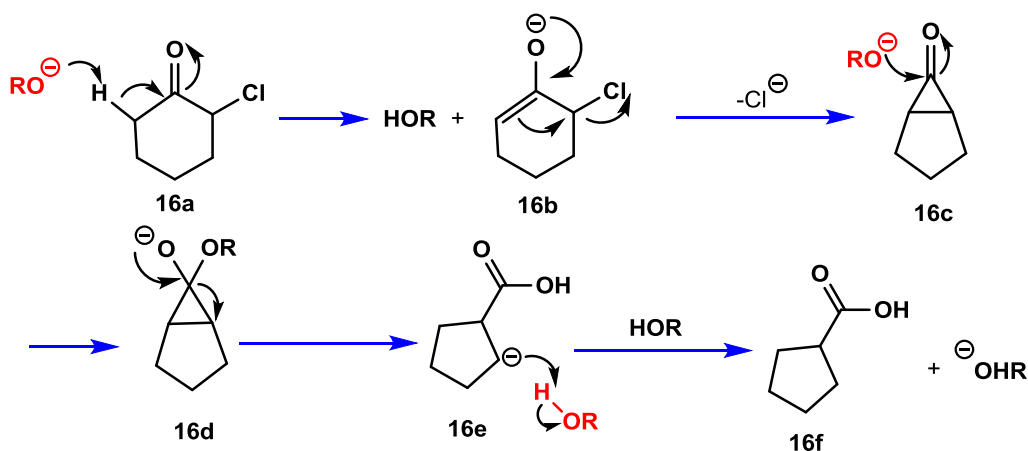
simples C-C, 3) desarrollo de sistemas catalíticos adecuados para activar los enlaces simples C-C por disminución de su energía de activación, los catalizadores metálicos más ampliamente utilizados son el paladio y el cobre, y hasta ahora ha demostrado ser la herramienta más prometedora para este propósito.³⁴⁻³⁷

Con los años, las reacciones como el reordenamiento de Favorskii **h**, la reacción del haloformo **i**, la oxidación de Baeyer-Villiger **j**, la reacción Haller-Bauer **k** y la reacción de Schmidt **l** han sido consideradas metodologías excepcionales y únicas en la literatura para estos propósitos (**Esquema 9**).



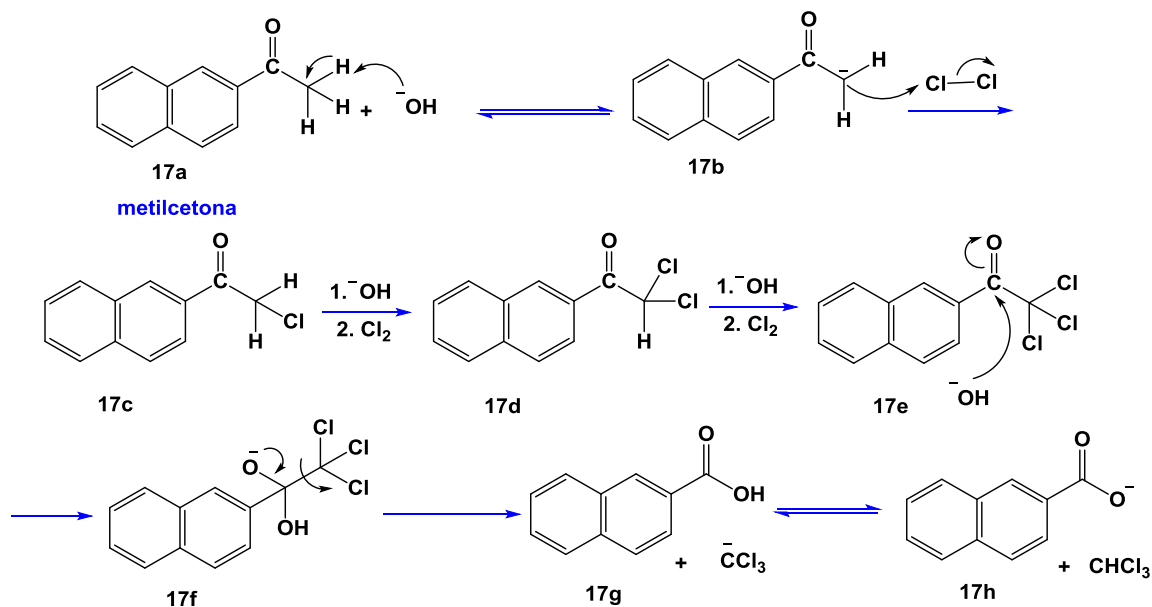
Esquema 9. Algunas de las reacciones representativas que presentan ruptura de enlace C(CO)-C(CH₂).

El reordenamiento de Favorskii (**Esquema 9, inciso h**) es una reacción de transformación de α -halocetonas enolizables a ésteres, ácidos carboxílicos, o amidas a través del reordenamiento alcóxido-, hidróxido-, o amina, respectivamente.³⁸ Si no hay hidrógenos enolizables presentes, el clásico reordenamiento de Favorskii no es posible.³⁹ Este reordenamiento se produce con reactivos cíclicos y acíclicos.⁴⁰ Actualmente el mecanismo ampliamente aceptado implica los siguientes pasos: 1) desprotonación del carbono alfa y formación de un enolato; 2) ataque intramolecular por el enolato en el carbono alfa que lleva el grupo saliente para formar una ciclopropanona intermedia; 3) apertura regioselectiva del intermedio para dar el carbanión más estable; y 4) transferencia de protones al carbanión para proporcionar el producto, un ejemplo de este mecanismo se observa a continuación en el **Esquema 10**.⁴¹



Esquema 10. Ejemplo de mecanismo de reacción del reordenamiento de Favorskii.

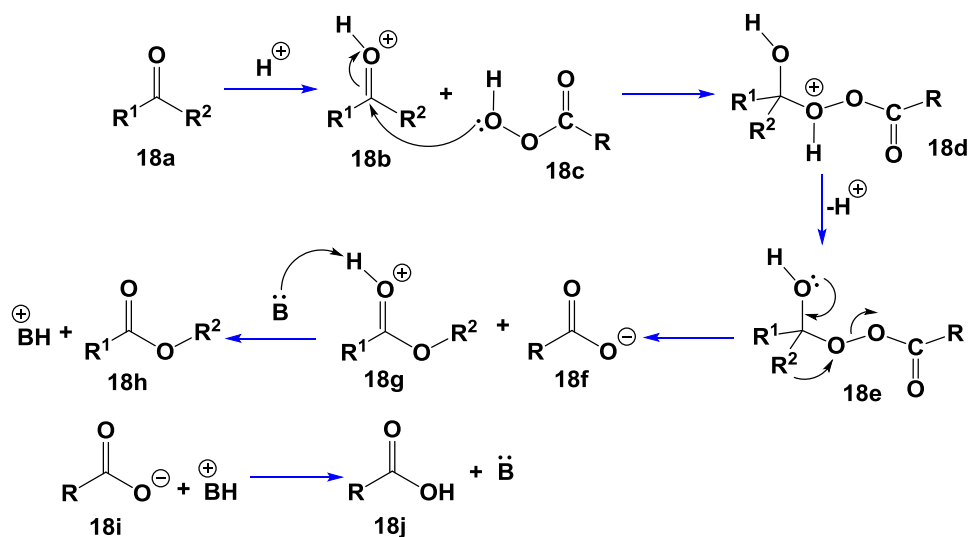
La reacción del haloformo (**Esquema 9, inciso i**), conlleva a la síntesis de ácidos carboxílicos con un átomo de carbono menos, su mecanismo de reacción considera dos etapas: 1) la polihalogenación del carbono α de la cetona seguido de 2) el ataque de la base al carbonilo con salida de un carbanión trihalometano (**Esquema 11**).^{3,42}



Esquema 11. Ejemplo de mecanismo de la reacción del haloformo en una metil aril cetona.

La oxidación de Baeyer-Villiger (BV) (**Esquema 9, inciso j**) se ha convertido en una de las transformaciones más importantes en la síntesis orgánica, lactonas o ésteres de valor pueden ser obtenidos directamente de las correspondientes cetonas.⁴³

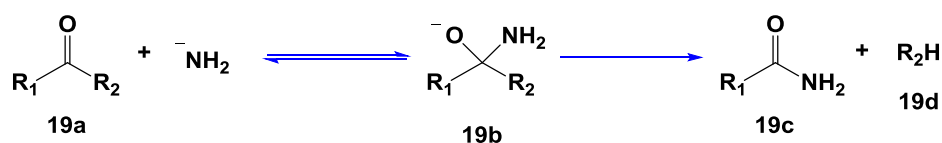
El mecanismo general de la reacción en el caso de las cetonas es el siguiente: protonación del enlace C=O del compuesto carbonílico con un ácido conduce a **18b**, que se somete a un ataque nucleófilo por el peroxiácido **18c**. La migración de un grupo alquilo al oxígeno electropositivo y la eliminación del carboxilato del peréster **18e** da el éster protonado **18g**. Por último, la base toma un protón de **18g** y se forma el éster **18h** (**Esquema 12**).⁴⁴



Esquema 12. Ejemplo de mecanismo de reacción de la oxidación Baeyer-Villiger.

En la oxidación de Baeyer-Villiger también ocurre una ruptura del enlace carbono-carbono adyacente a un carbonilo, a partir de esta reacción es posible obtener ácidos carboxílicos como subproductos al emplear perácidos como agentes oxidantes, sin embargo el objetivo principal de esta reacción es convertir cetonas a ésteres y cetonas cíclicas a lactonas.

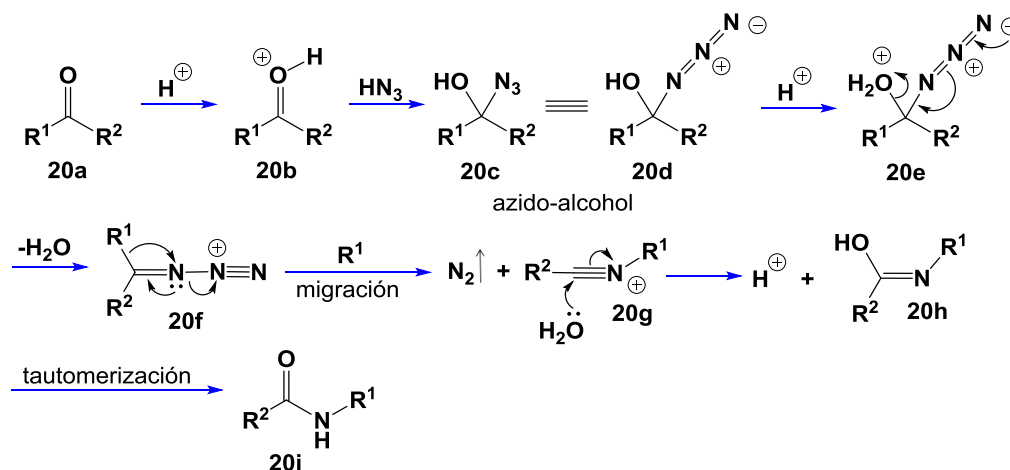
La reacción Haller-Bauer (**Esquema 9, inciso k**) permite la ruptura de una cetona no enolizable la cual es inducida por una base y conduce a la formación de una carboxamida o derivado de ácido y un fragmento neutral en el que el grupo carbonilo es reemplazado por un átomo de hidrógeno.⁴⁵ Esta reacción se lleva a cabo tradicionalmente con exceso de sodio o amida de potasio en benceno a ebullición.⁴⁶ El mecanismo generalmente aceptado para esta reacción implica la adición nucleófila de la amida para proporcionar un intermedio tetraédrico **19b**, que se escinde en una carboxamida y un carbanión. La transferencia intermolecular de protones conduce a un producto de hidrocarburo y una sal de amida (**Esquema 13**).⁴⁶



Esquema 13. Mecanismo general aceptado para la reacción Haller-Bauer.

En los últimos años se han realizado modificaciones a esta reacción, una de ellas es la aportación de Kazuaki Ishihara y colaboradores, ya que a partir del catalizador *N,N*-diisopropilamida de litio (LDA) es posible la síntesis directa de *N*-alquilcarboxamidas y *N,N*-dialquilcarboxamidas.⁴⁶

Finalmente, la reacción de Schmidt (**Esquema 9, inciso I**) proporciona aminas, nitrilos, amidas o iminas a través de compuestos carbonílicos, alcoholes terciarios y alquenos al ser sometidos a una reordenación y extrusión de nitrógeno, esta reacción es catalizada por un ácido hidrazoico con electrófilos (**Esquema 14**).⁴⁷



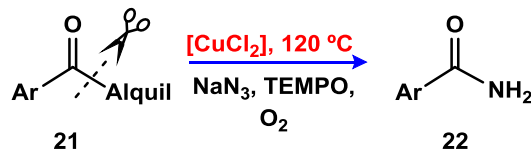
Esquema 14. Ejemplo de mecanismo de la reacción de Schmidt.

Actualmente se han reportado mecanismos intramoleculares de esta reacción, empleando catalizadores libre de metales con excelentes rendimientos de reacción.⁴⁸

1.5.2. Formación de enlaces C-N, C-H y C-O

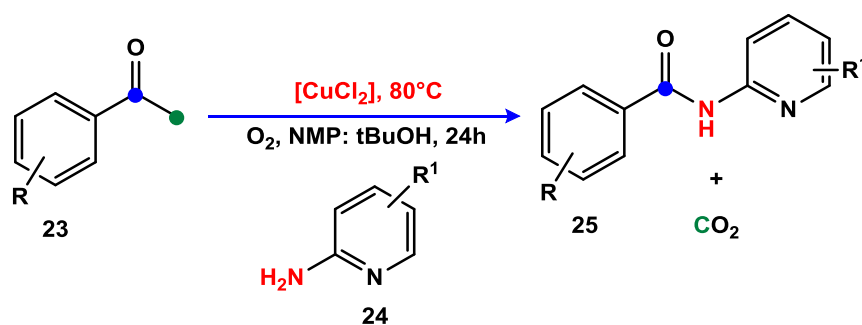
Se han descrito varios protocolos sintéticos para la formación de enlaces C-N, C-H y C-O a partir de la ruptura de enlaces $\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{-C}(\text{alquil})$, la mayoría de los casos implican una estrategia de quelación asistida en altas temperaturas (una desventaja particular para reacciones a gran escala).

Formación de enlaces C-N

Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative C-C Bond Cleavage for C-N Bond Formation: From Ketones to Amides³⁴

Esquema 15. Esquema general para la síntesis de amidas, a partir de aril alquil cetonas.

Conghui Tang reportó en 2013, una nueva reacción de oxidación aeróbica catalizada por cobre con escisión del enlace C-C y formación de enlaces C-N, lo que permite la transformación directa de aril alquil cetonas **21** a benzamidas **22** con alta eficiencia (**Esquema 15**). El oxígeno molecular se ha considerado como un oxidante ideal para la síntesis orgánica debido a que es económico y benigno para el ambiente. Durante la selección de las condiciones de reacción se utilizaron diferentes catalizadores de cobre, siendo el CuCl_2 el catalizador más eficaz. Los procesos de control indicaron que el sustrato cetona posiblemente reacciona primero con el nucleófilo de azida y luego se somete a procesos de oxidación catalizadas por el sistema Cu/O_2 .

A One-Pot Copper Catalyzed Biomimetic Route to N-Heterocyclic Amides from Methyl Ketones via Oxidative C-C Bond Cleavage⁴⁹

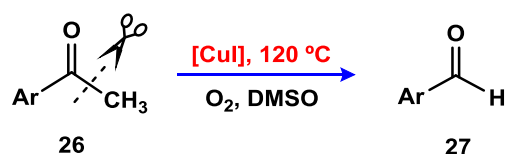
Esquema 16. Síntesis de amidas N- heterocíclicas a partir de metilcetonas.

Las amidas son compuestos versátiles presentes en heterociclos biológicamente activos, los métodos convencionales de obtención ocurren en condiciones muy drásticas por el uso de reactivos peligrosos, intolerancias de grupos funcionales y bajos rendimientos. En el año 2014 Parthasarathi Subramanian y colaboradores desarrollaron una eficiente *vía* biomimética para la síntesis de amidas N-heterocíclicas **25** a partir de metil aril cetonas **23** fácilmente disponibles, es una reacción *one-pot* empleando Cu

como catalizador (**Esquema 16**). La reacción es muy general, leve, escalable y tolerante con las diferentes funcionalidades. Los estudios realizados sobre el mecanismo sugieren que esta reacción sigue una *vía* similar a la luciferina-luciferasa.

Formación de enlaces C-H

Chemoselective Oxidative C(CO)C(methyl) Bond Cleavage of Methyl Ketones to Aldehydes Catalyzed by CuI with Molecular Oxygen⁵⁰



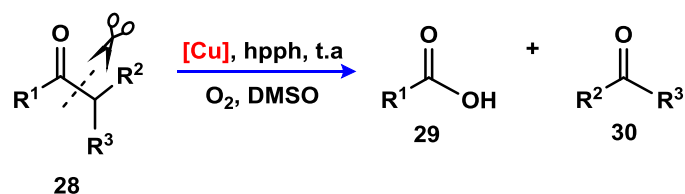
Esquema 17. Síntesis de aldehídos a partir de metil cetonas.

El grupo de trabajo de Lin Zhang, informó una novedosa transformación a partir de cetonas de metilo **26** en aldehídos **27**. Esta es una reacción de oxidación aeróbica catalizada por CuI en la cual ocurre una escisión del enlace C(CO)-C(metilo) cuya quimioselectividad produce aldehídos como único producto, junto con la liberación de H₂ y dióxido de carbono (**Esquema 17**). Asimismo presenta un amplio alcance para metil cetonas aromáticas y alifáticas, además de buena tolerancia para una amplia gama de grupos funcionales.

Formación de enlaces C-O

La ruptura de enlaces C-C ha cobrado importancia en la síntesis orgánica, la mayoría de los procesos involucran la catálisis por metales de transición, esta ruptura puede proceder a la formación de un enlace C-O, a continuación se mencionan algunos trabajos interesantes que implican esta formación de enlace para la síntesis de diferentes grupos funcionales.

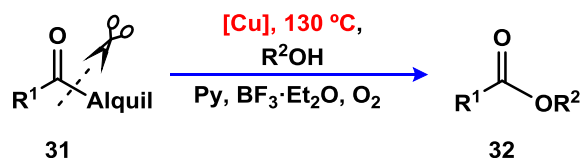
Factors that Control C-C Cleavage versus C-H Bond Hydroxylation in Copper-Catalyzed Oxidations of Ketones with O₂⁵¹



Esquema 18. Escisión selectiva del enlace C-C de alfa cetonas.

Tsang y colaboradores, reportaron una reacción de oxidación aeróbica de cetonas catalizada por Cu, utilizada para escindir el enlace alfa C-C, llevando a cabo principalmente una hidroxilación, las α -alquil cetonas sustituidas generan selectivamente α -hidroxicetonas bajo estas condiciones Cu₂O/DMSO/ hpph (**Esquema 18**). Sin embargo, para sustituyes ligeramente más activos presentes en la alfa- posición de la cetona bajo las mismas condiciones, se produce la escisión del enlace C-C junto con un subproducto en el cual ocurre la hidroxilación. Esta reactividad se presenta en α -fenil cetonas, cíclicas y acíclicas. Para obtener exclusivamente el producto hidroxilado se requiere de la adición de un agente reductor exógeno.

From Ketones to Esters by a Cu-Catalyzed Highly Selective C(CO)-C(alkyl) Bond Cleavage: Aerobic Oxidation and Oxygenation with Air⁵²



Esquema 19. Esterificación a través de una vía oxidativa aeróbica a partir de cetonas.

Huang y su equipo de trabajo reportaron una nueva reacción y mecanismo para la esterificación oxidativa aeróbica catalizada por Cu de cetonas a través de la escisión del enlace C-C (**Esquema 19**). La reacción tolera una amplia gama de alcoholes, incluyendo alcoholes primarios y secundarios, alcoholes quirales con retención de la configuración, fenoles deficientes en electrones, así como diversos alcoholes naturales.

CAPÍTULO 2

Expectativas

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo general

Llevar a cabo el estudio de la síntesis de ácidos carboxílicos a partir de α -bromoarilcetonas *vía* sales de piridonio.

2.1.2. Objetivos específicos

- Optimizar las condiciones de reacción (temperatura, estequiometría de los sustratos, tiempo de reacción, disolventes, etc.) para la obtención de los mejores rendimientos.
- Demostrar la reproducibilidad de esta metodología sobre diversas α -bromocetonas para la síntesis de los correspondientes ácidos carboxílicos.
- Estudiar el efecto de los diversos sustituyentes (grupos funcionales electroattractores o electrodonadores) en el anillo aromático respecto a los rendimientos de reacción.
- Identificar los productos finales, a partir de la técnica espectroscópica de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

2.2. Hipótesis

Se obtendrán ácidos carboxílicos a partir de α -bromoarilcetonas *vía* sales de piridonio.

2.3. Justificación

La obtención de grupos funcionales a partir de la ruptura de enlaces C(CO)-C(CH₂) se ha convertido en un gran desafío para los químicos, entre las reacciones reportadas en la literatura para este propósito se encuentra la reacción del haloformo, la oxidación de Baeyer-Villiger, el reordenamiento de Favorskii, la reacción de Haller-Bauer y la reacción de Schmidt.

El presente protocolo plantea una metodología que implica la ruptura del enlace C-C, permitiendo la síntesis de ácidos carboxílicos a partir de α -halocetonas, cuya propuesta de mecanismo no involucra la formación del correspondiente iluro de piridonio, sino sólo al bromuro de fenil piridonio.

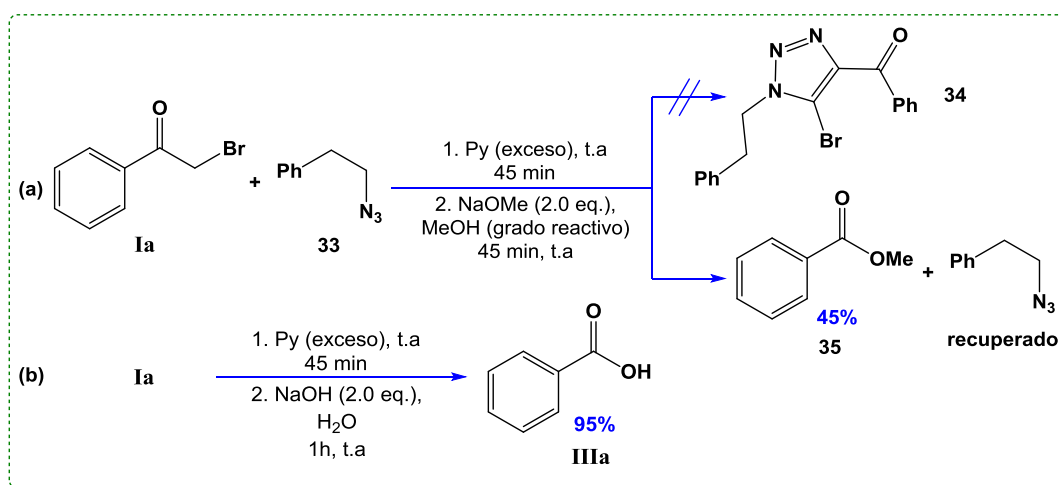
Los ácidos carboxílicos aromáticos tienen una gran importancia, ya que desempeñan un papel importante en la síntesis de productos naturales, de productos farmacéuticos, productos químicos agrícolas, colorantes, lo que impulsó a estudiar esta reacción con cierto detalle.²⁶

Con este trabajo se incrementa la librería de metodologías sintéticas para la obtención de ácidos carboxílicos

CAPÍTULO 3

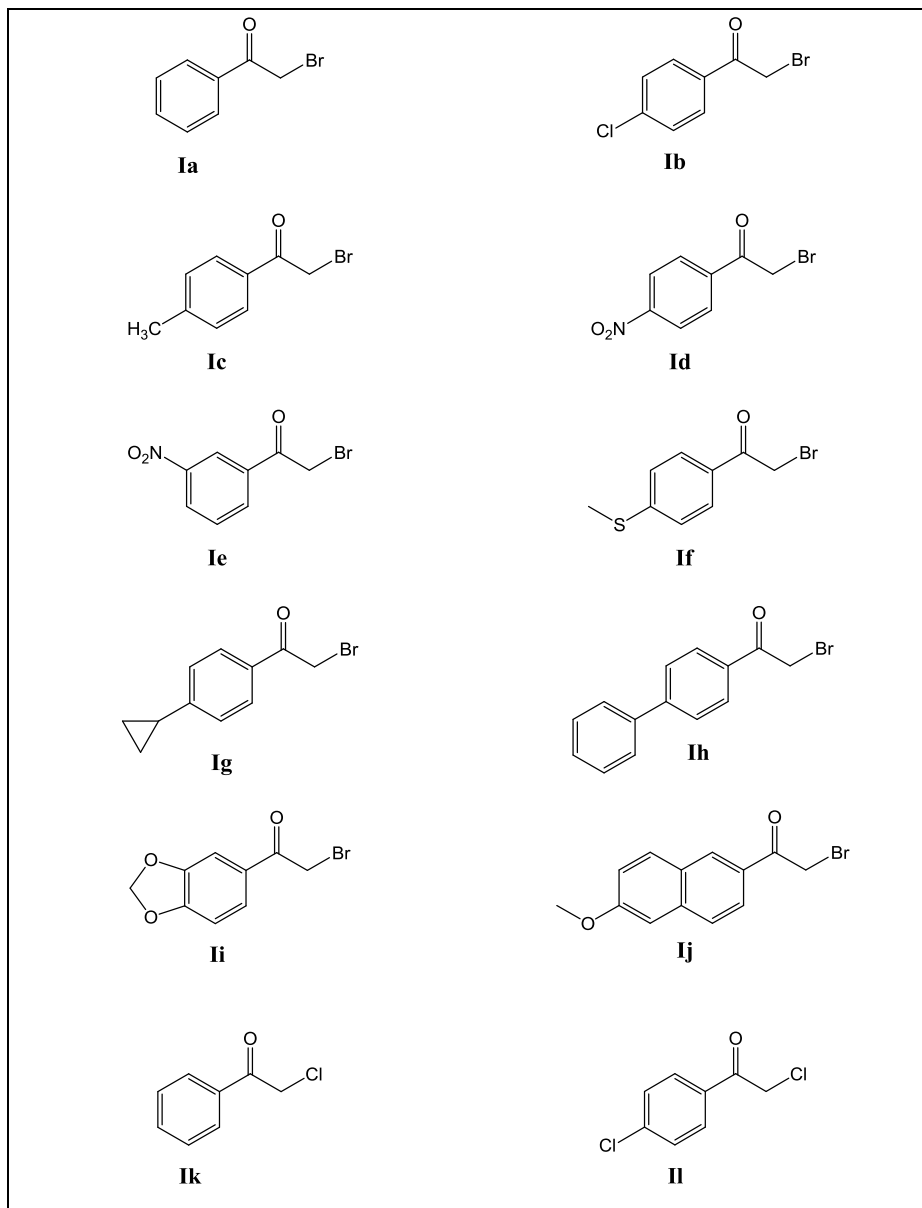
Discusión de Resultados

Durante la realización de uno de los proyectos de nuestro equipo de investigación para el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de 1,2,3-triazoles,^{53–55} se pretendía llevar a cabo cicloadiciones 1,3-dipolar azida-enolatos, *vía* *N*-iluros a partir de α -bromocetonas (**Esquema 21**). En esta etapa se observaron resultados inesperados: 1) No se observó bajo ninguna circunstancia (uso de distintas bases –DBU, K_2CO_3 , Et_3N , DMAP– así como de distintos disolventes –DMF, DMSO, DCM, THF–) la formación del producto deseado **34**. 2) El uso de una solución metanólica de metóxido de sodio (2.0 eq.) posterior al tratamiento en exceso de piridina (formación intencional del correspondiente bromuro de fenacil piridonio) llevó a la formación del compuesto benzoato de metilo **35** (según estudios espectroscópicos y espectrométricos) en bajos rendimientos (45%) (**Esquema 20, [inciso a]**). 3) se observaron los mismos resultados en ausencia del alquil azida **33**. 4) Más aún, cuando se usó el sistema concomitante NaOH/ H_2O en lugar de MeONa/MeOH, sorprendentemente se obtuvo el correspondiente ácido carboxílico (previa acidificación de la sal de benzoato) (**Esquema 20, [inciso b]**). Como consecuencia del resultado anterior, se decidió investigar la escisión del enlace C(CO)-C(CH₂) a detalle.



Esquema 20. Primeras observaciones en la obtención de metil benzoatos y ácidos carboxílicos a partir de α -bromocetonas.

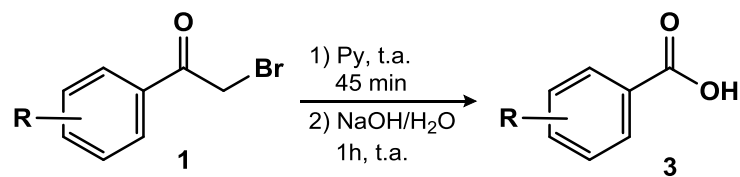
Se llevó a cabo la síntesis/recopilación de distintas α -bromocetonas y α -clorocetonas (**Esquema 21**).



Esquema 21. α -bromoarilcetonas y α -cloroarilcetonas empleadas para la síntesis de ácidos carboxílicos.

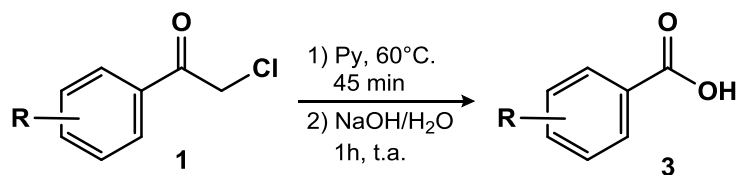
La formación *a priori* e *in-situ* de la sal de piridonio a partir del compuesto α -bromado (uso de piridina anhidra) así como la adición posterior de 2.0 eq. de NaOH aq. a temperatura ambiente fue tomada como procedimiento estándar.

Los ácidos carboxílicos sintetizados se esquematizan en la **Tabla 1 y 2** con los rendimientos de reacción obtenidos.



| Ensayo | Ácido carboxílico | Rendimiento (%) | Ensayo | Ácido carboxílico | Rendimiento (%) |
|--------|-------------------|-----------------|--------|-------------------|-----------------|
| 1 | IIIa | 95 | 6 | IIIf | 80 |
| 2 | IIIb | 94 | 7 | IIIg | 87 |
| 3 | IIIc | 94 | 8 | IIIh | 93 |
| 4 | III d | 95 | 9 | III i | 85 |
| 5 | III e | 74 | 10 | III j | 91 |

Tabla 1. Rendimiento de ácidos carboxílicos aromáticos sintetizados.



| Ensayo | Ácido carboxílico | Rendimiento (%) | Ensayo | Ácido carboxílico | Rendimiento (%) |
|--------|-------------------|-----------------|--------|-------------------|-----------------|
| 11 | | 92 | 12 | | 90 |

Tabla 2. Rendimiento de ácidos carboxílicos aromáticos sintetizados.

Como procedimiento obligatorio, cada uno de los productos obtenidos fueron debidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas, incluso algunos de ellos (ej. ácido benzoico **IIIa**, ácido p-toluico **IIIc**, ácido p-nitrobenzoico **IIId**) fueron comparados por punto de fusión con sus correspondientes compuestos estándar de Sigma-Aldrich.

Dichos análisis se discuten a continuación. En los espectros de RMN de los ácidos carboxílicos sintetizados (**ver Anexo 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 y 19**) se pueden observar las señales como singuletes correspondientes a los grupos (-OH) de los ácidos carboxílicos, los cuales aparecen en un rango de 12.77-13.67 en los espectros de RMN- ¹H.

Por ejemplo en los espectros de RMN- ¹H de los ácidos carboxílicos **IIIa**, **IIIb** y **IIId** se puede apreciar la señal correspondiente al grupo (-OH) (**Figura 5, 6 y 7 respectivamente**).

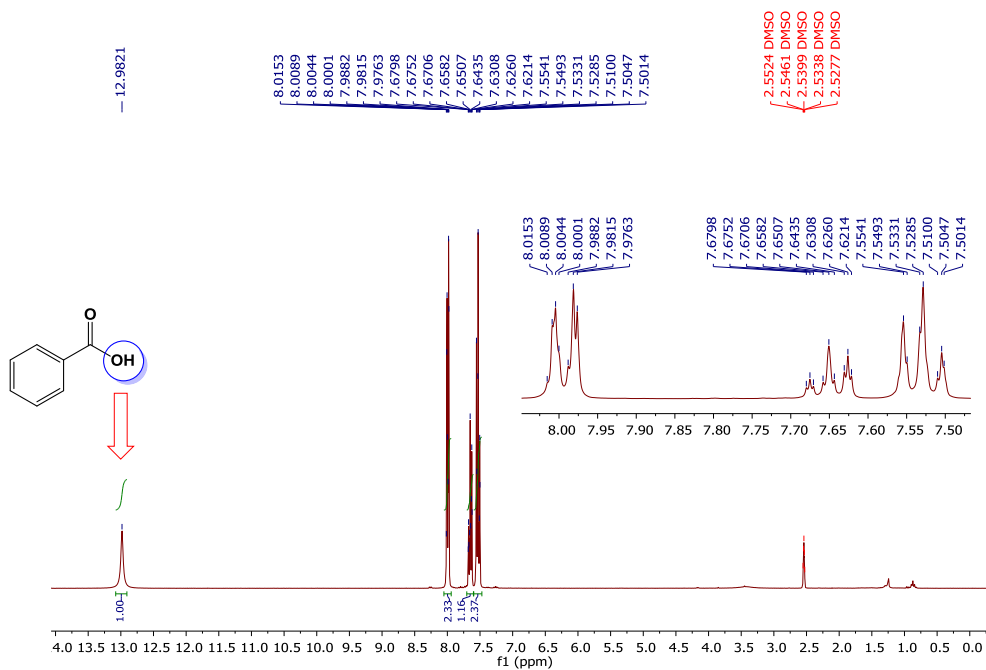


Figura 5. Espectro de RMN- ¹H del compuesto IIIa.

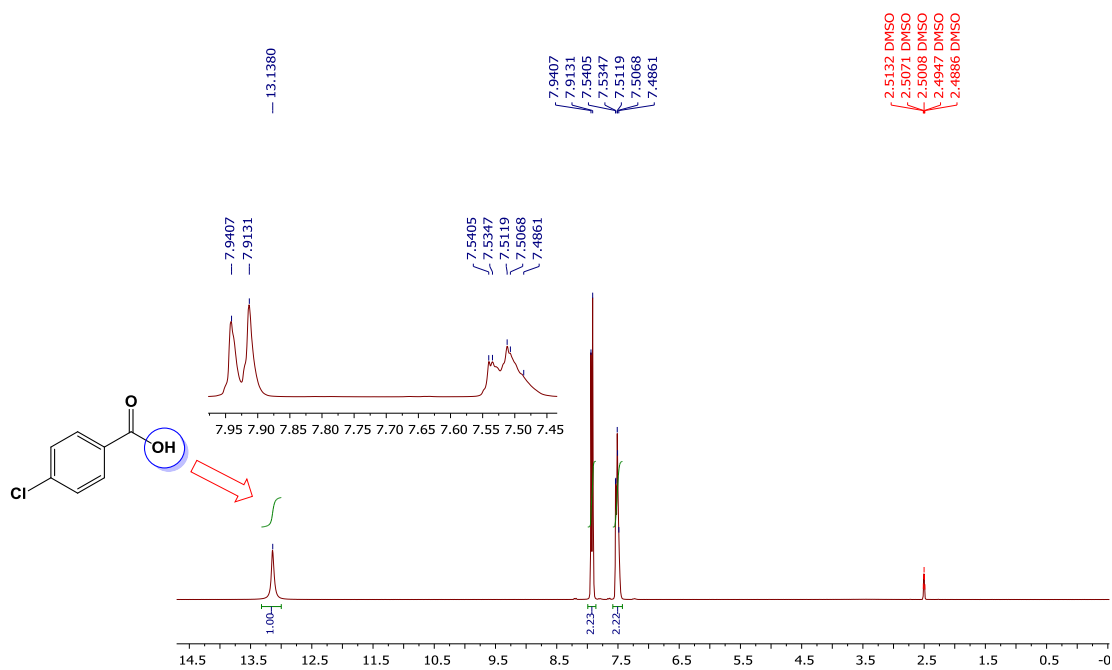


Figura 6. Espectro de RMN- ¹H del compuesto IIIb.

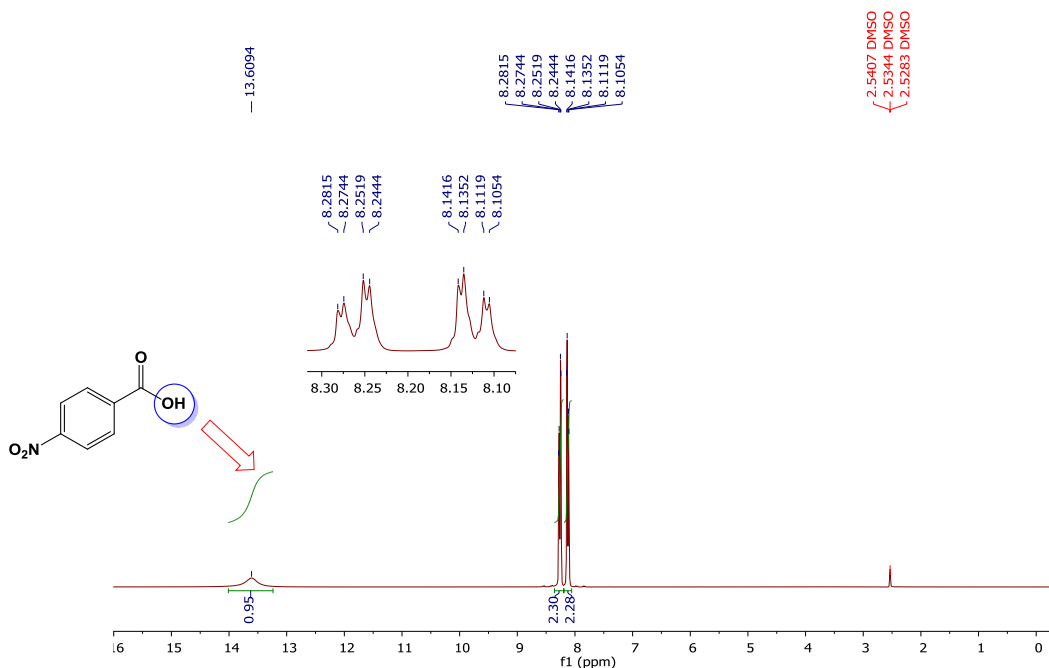


Figura 7. Espectro de RMN- ^1H del compuesto IIIId.

Asimismo se mantiene la señal correspondiente de los carbonilos ($\text{C}=\text{O}$), los cuales se pueden seguir apreciando en un rango de 166.5-168.5 en los espectros de RMN- ^{13}C . En el apartado de Anexos se encuentran los espectros del resto de los ácidos carboxílicos sintetizados.

Los espectros de RMN antes mencionados pueden ser contrastados con los espectros correspondientes a sus materias primas **Ia**, **Ib** y **Id** (**Figura 8, 9 y 10 respectivamente**) en donde se pueden apreciar aquella señal característica como singuletes en ~ 4.4 (RMN- ^1H) correspondiente a los hidrógenos del metileno (CH_2) misma señal que desaparece en los espectros de los productos (**Figura 5, 6 y 7**).

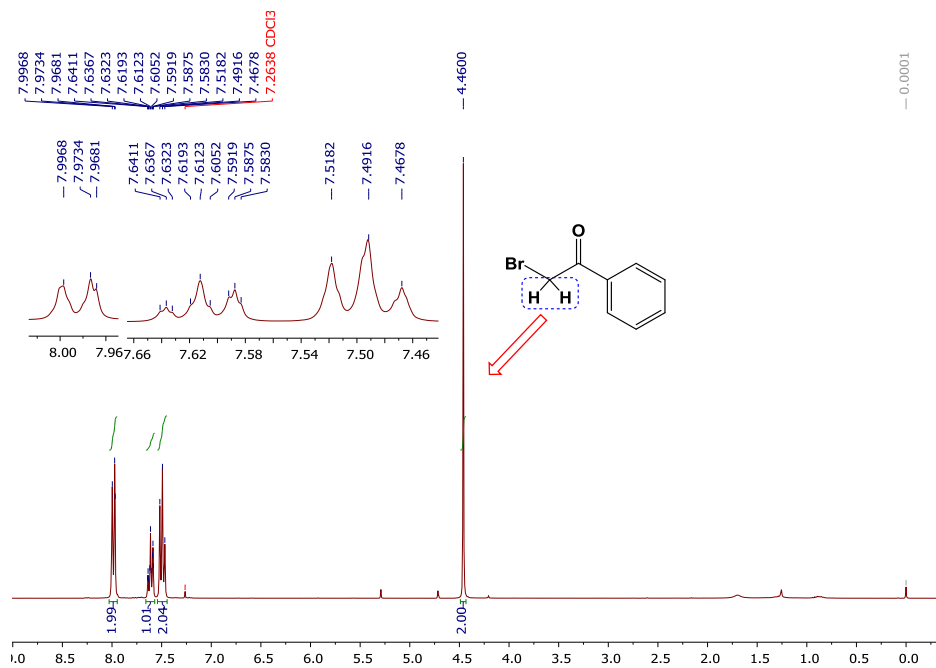


Figura 8. Espectro de RMN- ¹H del compuesto Ia.

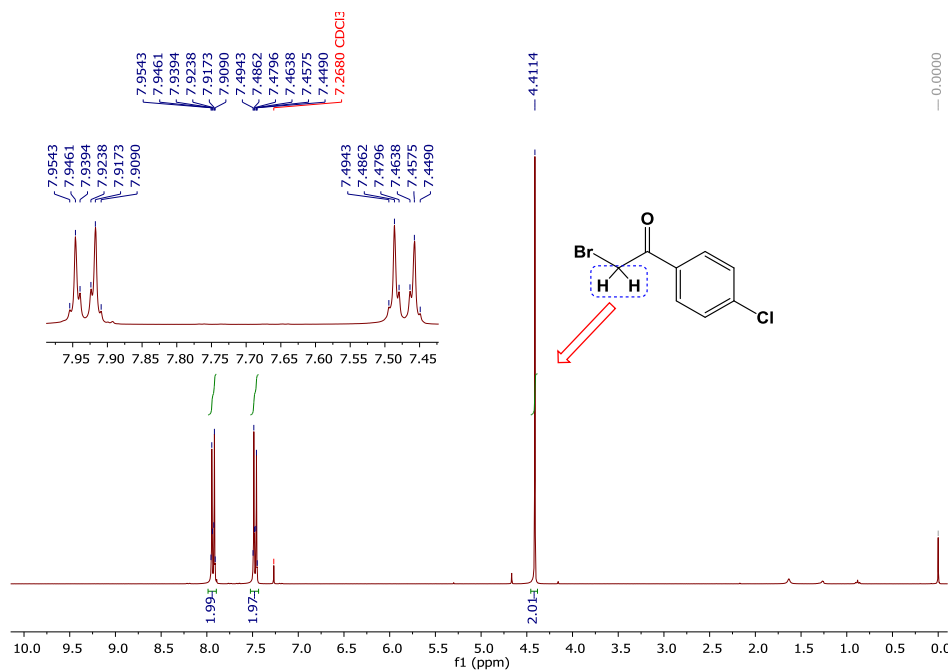


Figura 9. Espectro de RMN- ¹H del compuesto Ib.

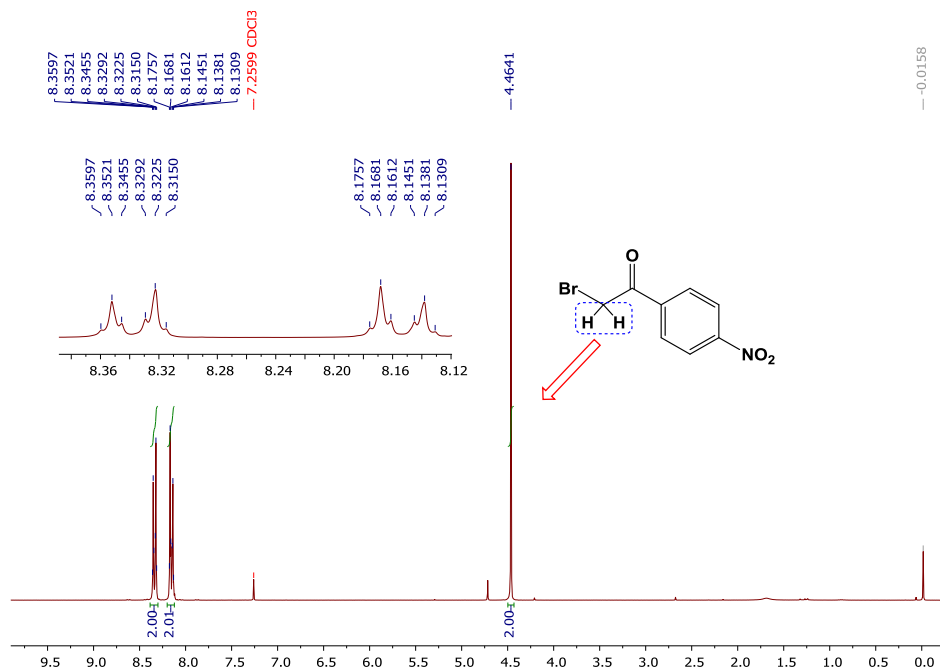
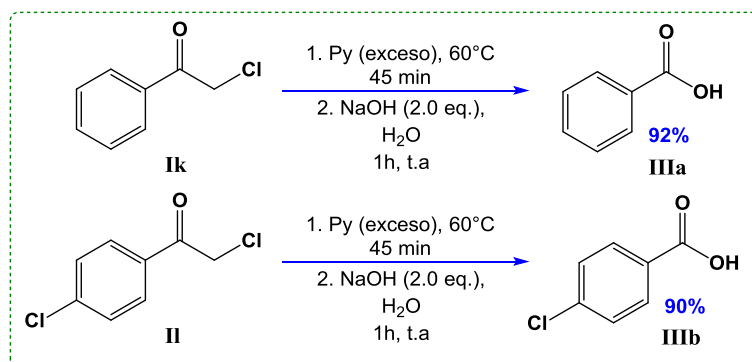


Figura 10. Espectro de RMN- ¹H del compuesto Id.

De manera adicional, se demostró la efectividad de esta metodología para compuestos α -clorados (ej. **Ik** y **II**) los cuales también mostraron excelentes rendimientos (92 y 90% respectivamente) (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis de ácidos carboxílicos a partir de α -clorocetonas.

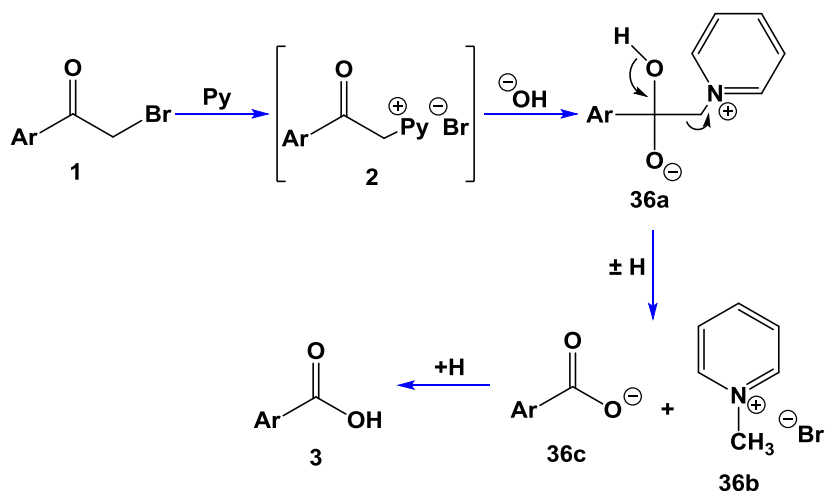
La escisión del enlace C-C es difícil como se ha mencionado anteriormente y esto es principalmente a su estabilidad termodinámica, y a pesar de los diferentes métodos existentes para promover esta escisión, aún se tienen limitantes.

La ruptura del enlace C-(CO)-C de cetonas es cada vez más estudiado por los químicos orgánicos, y su interés de estudio es debido a los diferentes grupos funcionales que se pueden sintetizar a partir de esta ruptura.

El grupo o átomo unido al grupo acilo afecta mucho la reactividad del compuesto carbonílico, algunos de estos compuestos se pueden reemplazar con un nucleófilo, sin embargo los aldehídos y las cetonas no pueden sustituirse con facilidad.⁵⁶ El hidrógeno de un aldehído y el grupo alquilo de una cetona son demasiado básicos para ser reemplazados por otro grupo, lo que significa que comparten muy bien sus electrones, haciéndolos malos grupos salientes, es por ello que un método alternativo es convertir la cetona en un compuesto halogenado, y hoy en día existen muchos métodos sintéticos para ello.

La reactividad de las cetonas aumenta al añadir un halógeno en la posición α , en comparación con los haluros de alquilo en las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular, ya que el grupo carbonilo aumenta la polaridad del enlace carbono-halógeno. Los métodos de síntesis de las α -halocetonas han aumentado considerablemente existiendo diferentes agentes orgánicos o inorgánicos para lograrlo, sin embargo para la α -bromación de las cetonas la NBS es el método más empleado, a partir de este agente de bromación se obtuvieron las α -bromoarilcetonas cuya metodología se encuentra descrita en el Capítulo 4. Desarrollo Experimental.

El mecanismo de reacción plausible inicia con la reacción de la α -bromoarilcetona **1** y la piridina para producir el bromuro de fenacil piridonio **2** (Esquema 23).



Esquema 23. Mecanismo de reacción plausible para la escisión del enlace C(CO)-C(alquilo).

Continúa con la adición de iones hidróxido cinéticamente controlada en el compuesto carbonilo para acercarse a la obtención del anión gem-diol **36a**, de manera similar a la propuesta por Bunting⁵⁷ en los estudios de pKa de (fenilacetil)piridinas (ArCH_2COPy). Se obtiene como subproducto de reacción

bromuro de metilpiridonio **36b**. La sal de benzoato **36c** requiere necesariamente una protonación posterior con agua acidulada para la obtención del derivado de ácido benzoico correspondiente **3**.

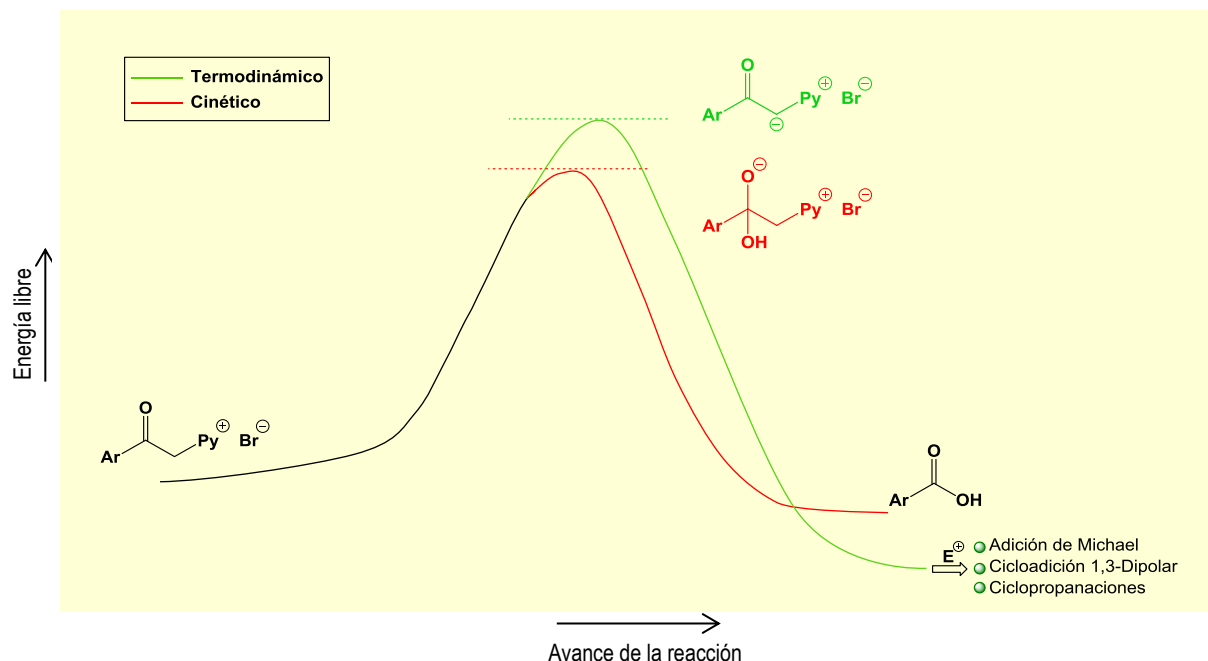


Figura 11. Propuesta de coordenada de reacción de un proceso cinético en comparación con el proceso termodinámico.

La desprotonación del α -carbono de un grupo carbonilo para producir un ion enolato (proceso termodinámico) en condiciones básicas es la principal y primera etapa de una amplia gama de reacciones en la química orgánica, tal como ocurre en la adición de Michael, las ciclopropanaciones y la Cicloadición 1,3- dipolar, sin embargo el mecanismo de reacción propuesto indica un proceso cinético, el cual se caracteriza por producirse con mayor rapidez y ser el más inestable al formar los aniones gem-dioles, en la **Figura 11** se representa una propuesta del perfil de reacción comparando el proceso cinético y el proceso termodinámico.

En una reacción donde los productos cinético y termodinámico no son iguales, el producto que predomina depende de las condiciones bajo las que se efectuó la reacción, el producto cinético, predomina cuando la reacción es irreversible.⁵⁶ En base a los resultados obtenidos y la literatura consultada se infiere que los factores que influyen entre un proceso y otro es el pH de la base empleada, en este caso del NaOH, en un proceso termodinámico el proceso se encuentra entre 5.0-11.1, mientras que el pH empleado en este trabajo es superior a 11.2.

Asimismo otra condición que puede inferir en el proceso cinético, es el uso de disolventes polares próticos, ya que los procesos termodinámicos reportan el uso de disolventes polares apróticos.

Posterior a la formación de los aniones *gem*-dioles se infiere que ocurre la ruptura del enlace C-(CO)-C, formando los benzoatos correspondientes y como subproducto el bromuro de metilpiridonio, sin embargo la sal de benzoato sintetizada, requiere necesariamente de la protonación con HCl.

Analizando el efecto de los diversos sustituyentes electroattractores y electrodonadores en el anillo aromático se deduce que el rendimiento de reacción no se ve afectado significativamente por su presencia, es decir los rendimientos de los ácidos carboxílicos sintetizados no dependen de los sustituyentes en el anillo aromático.

Esta reacción no sólo se llevó a cabo con α -bromocetonas, sino además se realizaron 2 pruebas experimentales con α -clorocetonas obteniendo excelentes resultados, aún es necesario llevar a cabo más experimentos con estos compuestos y que además presenten diferentes sustituyentes en el anillo del arilo para conocer más a fondo su reactividad y el impacto del rendimiento de reacción frente a una variedad de sustituyentes.

Todas las estrategias sintéticas presentan una o más desventajas, y respecto a este protocolo sería el uso de piridina ya que es un reactivo altamente tóxico que tiene graves efectos sobre la salud del ser humano y el medio ambiente.⁵⁸

Esta novedosa metodología representa una alternativa eficaz y sencilla para optimizar el método de producción de derivados de ácidos carboxílicos con condiciones de reacción más suaves, un tiempo de proceso menor, mayor rendimiento de producto y una pureza de producto superior, en comparación a otras alternativas sintéticas sin embargo el mayor impacto de este protocolo es el mecanismo de reacción propuesto, el cual no ha sido reportado anteriormente.

CAPÍTULO 4

Desarrollo Experimental

Generalidades

Materias Primas y Reactivos

Metodología General para la síntesis de alfa-bromoarilcetonas

En un matraz redondo de dos bocas de 50 ml se disolvió la correspondiente metil aril cetona (0.1 eq.) en ~4 mL de acetonitrilo. Posteriormente se agregaron 2 eq. de ácido tartárico y 2 eq. de nitrato cérico amoniacal (CAN). La mezcla de reacción se calentó a reflujo agitando continuamente, y entonces se agregaron 1.1 eq. de *N*-bromosuccinimida (NBS). La reacción se mantuvo bajo estas condiciones por 5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió para después filtrar. Se colocó el filtrado en un embudo de separación adicionando ~20 mL de salmuera lavando la fase acuosa con 10 mL de acetato de etilo (x3). La fase orgánica se evaporó a presión reducida purificando el crudo de reacción por cromatografía en capa fina (Hexano/Acetato de etilo en diferentes proporciones como sistema de elución).

Los reactivos necesarios para la realización de este trabajo como el acetato de etilo, agua destilada, HCl, Hexano, NaOH, α -cloroarilcetonas y la piridina, fueron adquiridos en Sigma-Aldrich.

Secado y purificación de los reactivos y disolventes utilizados

La piridina fue secada al momento de ser utilizada siguiendo las técnicas convencionales descritas en la literatura.⁵⁹

Piridina (Py): [P.M.: 79.10 g/mol; p.e.: 115°C; ρ : 0.978 g/mL]. En un matraz redondo de 25 mL se colocaron 15 mL de piridina y 3 g de hidróxido de potasio (lentejas). Se dejó reposar durante 24 h para después realizar la microdestilación fraccionada de la piridina (no se usó alto vacío).

Sobre la Identificación Física, Cromatográfica, Espectroscópica y Espectrométrica de los Compuestos Sintetizados y su Purificación

La purificación de los compuestos fue llevada a cabo por Cromatografía en Columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice malla 230-400 ASTM y como sistema eluyente hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones para cada caso.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, usando cromatofolios de aluminio impregnados con gel de sílice GF-254, tipo 60. Se empleó como revelador radiación ultravioleta proveniente de una lámpara *UV GL-25 Mineralight*.

Los puntos de fusión (en grados Celsius) se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los datos de espectroscopia de los compuestos sintetizados, fueron determinados en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (UAEM-UNAM).

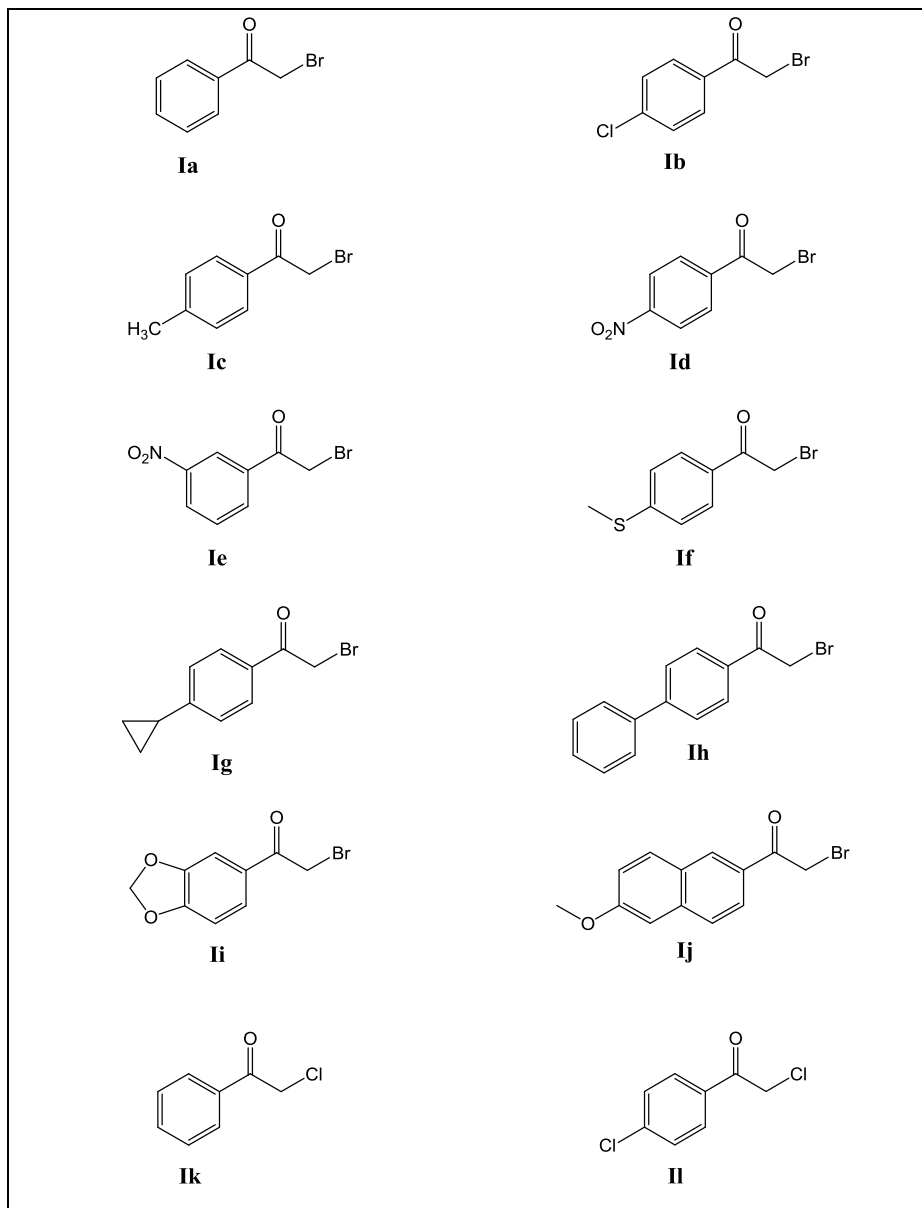
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) fueron realizados en un equipo *Varian Unity*TM a 500 MHz y en un equipo *Bruker*TM a 300 MHz. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C) se obtuvieron en los mismos equipos trabajando a una frecuencia de 125 MHz y 75 MHz respectivamente, empleando dimetilsulfóxido deuterado como disolvente.

El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ y las constantes de acoplamiento (J) están en Hertz (Hz).

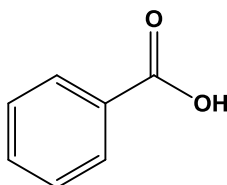
Para identificar la multiplicidad de las señales se utilizaron las abreviaturas siguientes: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, m= señal múltiple, dd= señal doble de doble, dt= señal doble de triple, a= ancho.

Metodología General para la síntesis de los ácidos carboxílicos

En un matraz redondo de 10 mL se disolvió la α - bromoarilcetona (~1 eq.) en piridina anhidra (2 mL/ mmol). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 45 min observándose la precipitación del bromuro de fenacilpiridonio. Entonces se agregó hidróxido de sodio (2.0 eq.) disueltos en agua desionizada (~1.5 mL; 1.33 M) manteniendo la agitación por 1 h a temperatura ambiente observándose en todos los casos un viraje de color beige (mezcla heterogénea) a rojo (mezcla homogénea) de la reacción. Después de este tiempo se agregó HCl 1N (~12 mL) agitando vigorosamente por 1 min antes de lavar con AcOEt (3x5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt en distintas proporciones.



Esquema 24. α -bromoarilcetonas y α -cloroarilcetonas empleadas para la síntesis de ácidos carboxílicos.

Síntesis de ácido benzoico (IIIa)

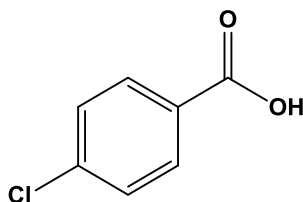
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.30 g (1.5 mmoles) de **Ia** en 3 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 2.3 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 7/3, obteniéndose 0.286 g (95%) del producto **IIIa** como sólido cristalino incoloro.

$R_f = 0.31$ (Hex/AcOEt 7/3)

p.f. = 121-123 °C (Lit. = 121-123°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.98$ (s, 1 OH), 8.05–7.94 (m, 2 Ar-H), 7.70–7.60 (m, 1 Ar-H), 7.60–7.47 (m, 2 Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 168.3$ (C=O), 133.8 (CH), 131.7 (C), 130.2 (2 CH), 129.5 (2 CH) ppm.

Síntesis de ácido 4-clorobenzoico (IIIb)

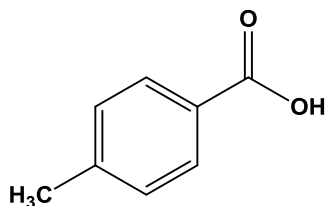
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.35 g (1.5 mmoles) de **Ib** en 3 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 2.2 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 6/4, obteniéndose 0.328 g (94%) del producto **IIIb** como sólido blanco.

$R_f = 0.4$ (Hex/AcOEt 6/4)

p.f. = 237-240 °C (Lit. = 238-241°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13.14$ (s, 1 OH), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 Ar-H), 7.58–7.43 (m, 2 Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 166.9$ (C=O), 138.2 (CH), 131.6 (2 CH), 130.0 (C), 129.1 (2 CH) ppm.

Síntesis de ácido *p*-toluico (IIIc)

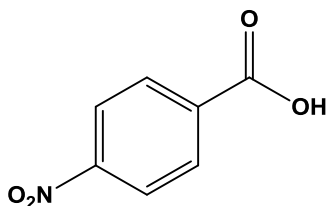
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.30 g (1.40 mmoles) de **Ic** en 2.8 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 2.1 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 7/3, obteniéndose 0.281 g (94%) del producto **IIIc** como sólido blanco.

$R_f = 0.30$ (Hex/AcOEt 7/3)

p.f. = 177-180 °C (Lit. = 177-180°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.81$ (s, 1 OH), 7.92–7.83 (m, 2 Ar-H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 Ar-H), 2.39 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 168.2$ (C=O), 144.0 (CH), 130.3 (2 CH), 130.0 (2 CH), 129.0 (C), 22.0 (CH₃) ppm.

Síntesis de ácido 4-nitrobenzoico (IIIId)

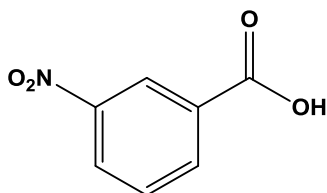
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.35 g (1.43 mmoles) de **Id** en 2.9 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 2.2 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 6/4, obteniéndose 0.332 g (95%) del producto **IIIId** como cristales ligeramente amarillos.

$R_f = 0.4$ (Hex/AcOEt 6/4)

p.f. = 235-237 °C (Lit. = 237-240°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13.61$ (s, 1 OH), 8.26 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 2 Ar-H), 8.12 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 2 Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 166.7$ (C=O), 150.8 (C), 137.2 (C), 131.5 (2 CH), 124.5 (2 CH) ppm.

Síntesis de ácido 3-nitrobenzoico (IIIe)

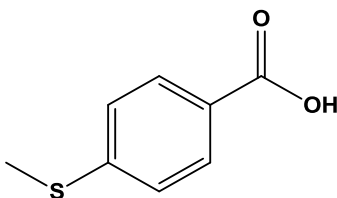
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.35 g (1.43 mmoles) de **Ie** en 2.9 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 2.2 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 6/4, obteniéndose 0.258 g (74%) del producto **IIIe** como cristales ligeramente amarillos.

$R_f = 0.4$ (Hex/AcOEt 6/4)

p.f. = 139-141 °C (Lit. = 139-141°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13.67$ (s, 1 OH), 8.67–8.56 (m, 1 Ar-H), 8.44 (ddd, $J = 8.2, 2.4, 1.1$ Hz, 1 Ar-H), 8.33 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 Ar-H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 166.5$ (C=O), 148.8 (C), 136.4 (CH), 133.5 (C), 131.5 (CH), 128.3 (CH), 124.7 (CH) ppm.

Ácido 4-(metiltio) benzoico (III_f)

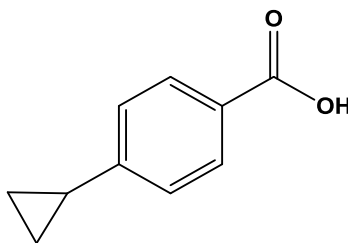
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.30 g (1.22 mmoles) de **If** en 2.4 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 1.8 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 7/3, obteniéndose 0.24 g (80%) del producto **III_f** como sólido blanco.

$R_f = 0.7$ (Hex/AcOEt 7/3)

p.f. = 189-192 °C (Lit. = 192-196°C, Aldrich)

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 12.85$ (s, 1 OH), 7.95–7.82 (m, 2 Ar-H), 7.41–7.28 (m, 2 Ar-H), 2.54 (s, 3 H) ppm.

¹³C NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 168.1$ (C=O), 145.8 (CH), 130.7 (2 CH), 127.7 (C), 125.8 (2 CH), 14.9 (SMe) ppm.

Ácido 4-ciclopropilbenzoico (IIIg)

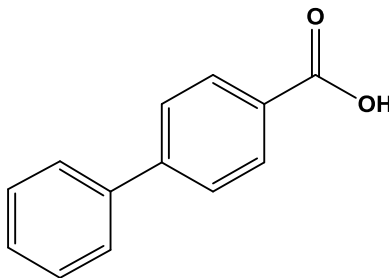
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.30 g (1.25 mmoles) de **Ig** en 2.5 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 1.9 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 6/4, obteniéndose 0.261 g (87%) del producto **IIIg** como sólido blanco.

$R_f = 0.5$ (Hex/AcOEt 6/4)

p.f. = 221-224°C (Lit. = 221-224°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.78$ (s, 1 OH), 7.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 Ar-H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 2 Ar-H), 2.11–1.94 (m, 1 H), 1.11–1.00 (m, 2 H), 0.84–0.72 (m, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 168.2$ (C=O), 150.4 (C), 130.3 (2 CH), 128.7 (C), 126.2 (2 CH), 16.2 (C), 11.3 (2 CH $_2$) ppm.

Ácido bifeníl-4-carboxílico (IIIh)

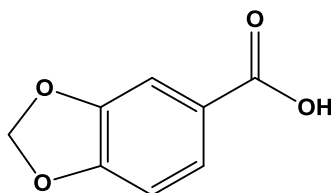
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.30 g (1.1 mmoles) de **Ih** en 2.2 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 1.6 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 75/15, obteniéndose 0.279 g (93%) del producto **IIIh** como sólido blanco.

$R_f = 0.4$ (Hex/AcOEt 75/15)

p.f. = 221-226 °C (Lit. = 220-225°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13.04$ (s, 1 OH), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 Ar-H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 Ar-H), 7.76 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 2 Ar-H), 7.62–7.40 (m, 3 Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 168.2$ (C=O), 145.3 (C), 140.0 (C), 131.0 (2 CH), 130.6 (CH), 130.1 (2 CH), 129.3 (C), 128.0 (2 CH), 127.8 (2 CH) ppm.

Ácido piperonílico (IIIi)

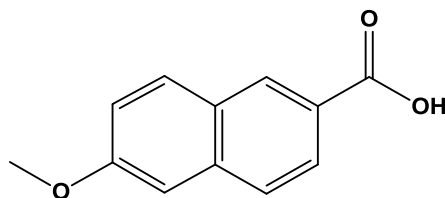
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.30 g (1.23 mmoles) de **II** en 2.5 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 1.9 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 7/3, obteniéndose 0.255 g (85%) del producto **IIIi** como sólido beige.

$R_f = 0.5$ (Hex/AcOEt 7/3)

p.f. = 226-231 °C (Lit. = 229-231°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.77$ (s, 1 OH), 7.58 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1 Ar-H), 7.43–7.37 (m, 1 Ar-H), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 Ar-H), 6.14 (s, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 167.7$ (C=O), 152.2 (C), 148.50 (C), 126.0 (CH), 125.7 (C), 109.9 (CH), 109.1 (CH), 103.0 (CH₂) ppm.

Ácido 6-metoxi-2-naftoico (IIIj)

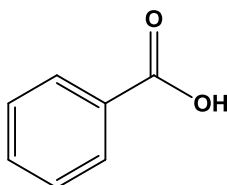
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.30 g (1.07 mmoles) de **Ij** en 2.5 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 1.6 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 7/3, obteniéndose 0.273 g (91%) del producto **IIIj** como sólido blanco.

$R_f = 0.7$ (Hex/AcOEt 7/3)

p.f. = 196-200 °C (Lit. = 201-206°C, Aldrich)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.91 (s, 1 OH), 8.53 (d, J = 1.7 Hz, 1 Ar-H), 8.05–7.90 (m, 2 Ar-H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1 Ar-H), 7.37 (s, 1 A-H), 7.23 (ddd, J = 8.9, 2.7, 1.1 Hz, 1 Ar-H), 3.90 (s, 3 H) ppm.

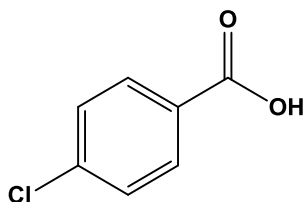
$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6) δ = 168.5 (C=O), 160.1 (C), 137.7 (C), 131.8 (CH), 131.3 (CH), 128.5 (C), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 126.7 (C), 120.4 (CH), 106.9 (CH), 56.3 (OCH₃) ppm.

Síntesis de ácido benzoico a partir del correspondiente α -cloro compuesto

En un matraz redondo de 10 mL se disolvió la α -cloroarilcetona (~1 eq.) en piridina anhidra (2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a 60°C durante 45 min observándose la precipitación del cloruro de fenacilpiridonio. Entonces se agregó hidróxido de sodio (2.0 eq.) disueltos en agua desionizada (~1.5 mL; 1.33 M) manteniendo la agitación por 1 h a temperatura ambiente observándose un viraje de color beige (mezcla heterogénea) a rojo (mezcla homogénea) de la reacción. Después de este tiempo se agregó HCl 1N (~12 mL) agitando vigorosamente por 1 min antes de lavar con AcOEt (3x5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt en distintas proporciones.

Siguiendo la “Metodología General” se hicieron reaccionar 0.30g (1.5 mmoles) de **Ik** en 3 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 2.3 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 7/3, obteniéndose 0.276 g (92%) del producto **IIIa** como sólido cristalino incoloro.

Para la caracterización de este compuesto ver **pág. 38**.

Síntesis de ácido 4-clorobenzoico a partir del correspondiente α -cloro compuesto

En un matraz redondo de 10 mL se disolvió la α - cloroarilcetona (~1 eq.) en piridina anhidra (2 mL/ mmol). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a 60°C durante 45 min observándose la precipitación del cloruro de fenacilpiridonio. Entonces se agregó hidróxido de sodio (2.0 eq.) disueltos en agua desionizada (~1.5 mL; 1.33M) manteniendo la agitación por 1 h a temperatura ambiente observándose un viraje de color beige (mezcla heterogénea) a rojo (mezcla homogénea) de la reacción. Después de este tiempo se agregó HCl 1N (~12 mL) agitando vigorosamente por 1 min antes de lavar con AcOEt (3x5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt en distintas proporciones.

Siguiendo la metodología anterior se hicieron reaccionar 0.35 g (1.5 mmoles) de **II** en 3 mL de piridina anhidra, después de 45 min se añadieron 2.2 mL de sol. de NaOH, 1.33 M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex/AcOEt 6/4, obteniéndose 0.315 g (90%) del producto **IIIb** como sólido blanco.

Para la caracterización de este compuesto ver **pág. 39**.

CAPÍTULO 5

Conclusiones

Conclusiones

Se desarrolló un método sencillo y eficaz para obtener derivados de ácido benzoico a partir de alfa-halocetonas *vía* haluro de fenacil piridonio, con buenos rendimientos de reacción.

La escisión eficiente del enlace C(CO)—C(alquil) fue promovido por un sistema NaOH/H₂O.

La presencia de sustituyentes electroattractores o electrodonadores en las α -haloarilcetonas no afecta el rendimiento global de la reacción.

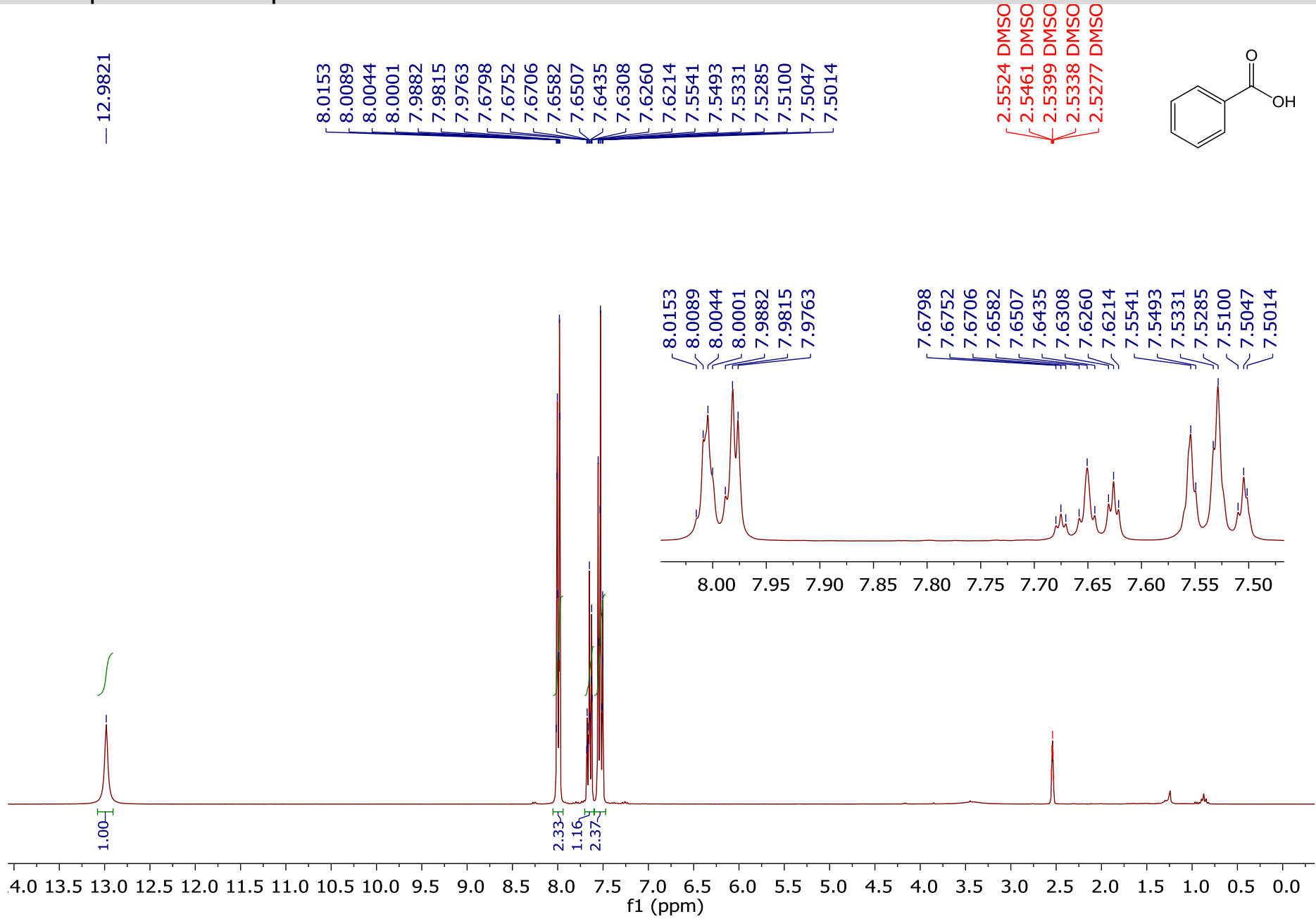
Bibliografía

- (1) Friis, S. D.; Andersen, T. L.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2013**, *15* (6), 1378–1381.
- (2) Ballatore, C.; Hury, D. M.; Smith, A. B. *ChemMedChem* **2013**, *8* (3), 385–395.
- (3) García, P. C.; Cruz, S. V.; Mirón, C. E. *Fundamentos de síntesis de fármacos*; Edicions Universitat Barcelona, 2005.
- (4) Fukasawa, H.; Nakagomi, M.; Yamagata, N.; Katsuki, H.; Kawahara, K.; Kitaoka, K.; Miki, T.; Shudo, K. *Biol. Pharm. Bull.* **2012**, *35* (8), 1206–1212.
- (5) Abiramasundari, A.; Joshi, R. P.; Jalani, H. B.; Sharma, J. A.; Pandya, D. H.; Pandya, A. N.; Sudarsanam, V.; Vasu, K. K. *J. Pharm. Anal.* **2014**, *4* (6), 374–383.
- (6) Jensen, J. D.; Holton, A. E.; Krakow, M.; Weaver, J.; Donovan, E.; Tavigian, S. *Cancer Epidemiol.* **2016**, *41*, 99–105.
- (7) Dubrovin, A. N.; Mikhalev, A. I.; Ukhov, S. V.; Goldshtein, A. G.; Novikova, V. V.; Odegova, T. F.; Makhmudov, R. R. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *49* (5), 309–312.
- (8) Zhang, Y.; Jiao, J.; Flowers, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (12), 4516–4520.
- (9) Tada, N.; Shomura, M.; Cui, L.; Nobuta, T.; Miura, T.; Itoh, A. *Synlett* **2011**, *2011* (19), 2896–2900.
- (10) Zhu, Y.-W.; Shi, Y.-X. *Catal. Lett.* **2016**, *146* (3), 570–574.
- (11) Schlama, T.; Gabriel, K.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (21), 2342–2344.
- (12) Ram, R. N.; Manoj, T. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (14), 5633–5635.
- (13) Tajbakhsh, M.; Habibzadeh, S. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4* (7), 512–514.
- (14) El-Ahl, A. A. S.; Elbeheery, A. H.; Amer, F. A. *Synth. Commun.* **2011**, *41* (10), 1508–1513.
- (15) Bongini, A.; Cainelli, G.; Contento, M.; Manescalchi, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, No. 24, 1278.
- (16) Brummond, K. M.; Gesenberg, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (12), 2231–2234.
- (17) Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Moriwaki, M.; Fujisaki, S.; Maeno, K.; Okamoto, T. *Synthesis* **1988**, *1988* (7), 545–546.
- (18) Hambly, G.; Chan, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (23), 2563–2566.
- (19) Lee, J. C.; Park, J. Y.; Yoon, S. Y.; Bae, Y. H.; Lee, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (1), 191–193.
- (20) Terent'ev, A. O.; Khodykin, S. V.; Troitskii, N. A.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. *Synthesis* **2004**, No. 17, 2845–2848.
- (21) Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Tetrahedron* **2014**, *70* (26), 3949–3961.
- (22) Moiseev, I. K.; Makarova, N. V.; Zemtsova, M. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39* (12), 1685–1701.
- (23) Erian, A. W.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M. *Molecules* **2003**, *8* (11), 793–865.
- (24) Kröhnke, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2* (5), 225–238.
- (25) Babaev, E. V. *Rev. J. Chem.* **2011**, *1* (2), 161–191.
- (26) Beyer, M. L. [et al]; Walter, W. *Manual de química orgánica*; Reverte, 1987.
- (27) Szwejca, A.; Łęska, B.; Schroeder, G.; Szafran, M. *J. Mol. Struct.* **2004**, *708* (1–3), 87–95.
- (28) Sinisterra, J. V.; Marinas, J. M.; Riquelme, F.; Arias, M. S. *Tetrahedron* **1988**, *44* (5), 1431–1440.
- (29) Ghandi, M.; Jameà, A. H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (31), 4005–4007.
- (30) Hui, L.; Jin, Y.-X.; Wang, J.-X.; Yan, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (35), 7194–7198.
- (31) Brioché, J.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2800–2803.
- (32) Kröhnke, F.; Zecher, W.; Curtze, J.; Drechsler, D.; Pflegar, K.; Schnalke, K. E.; Weis, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1* (12), 626–632.
- (33) Allgäuer, D. S.; Mayer, P.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (40), 15216–15224.

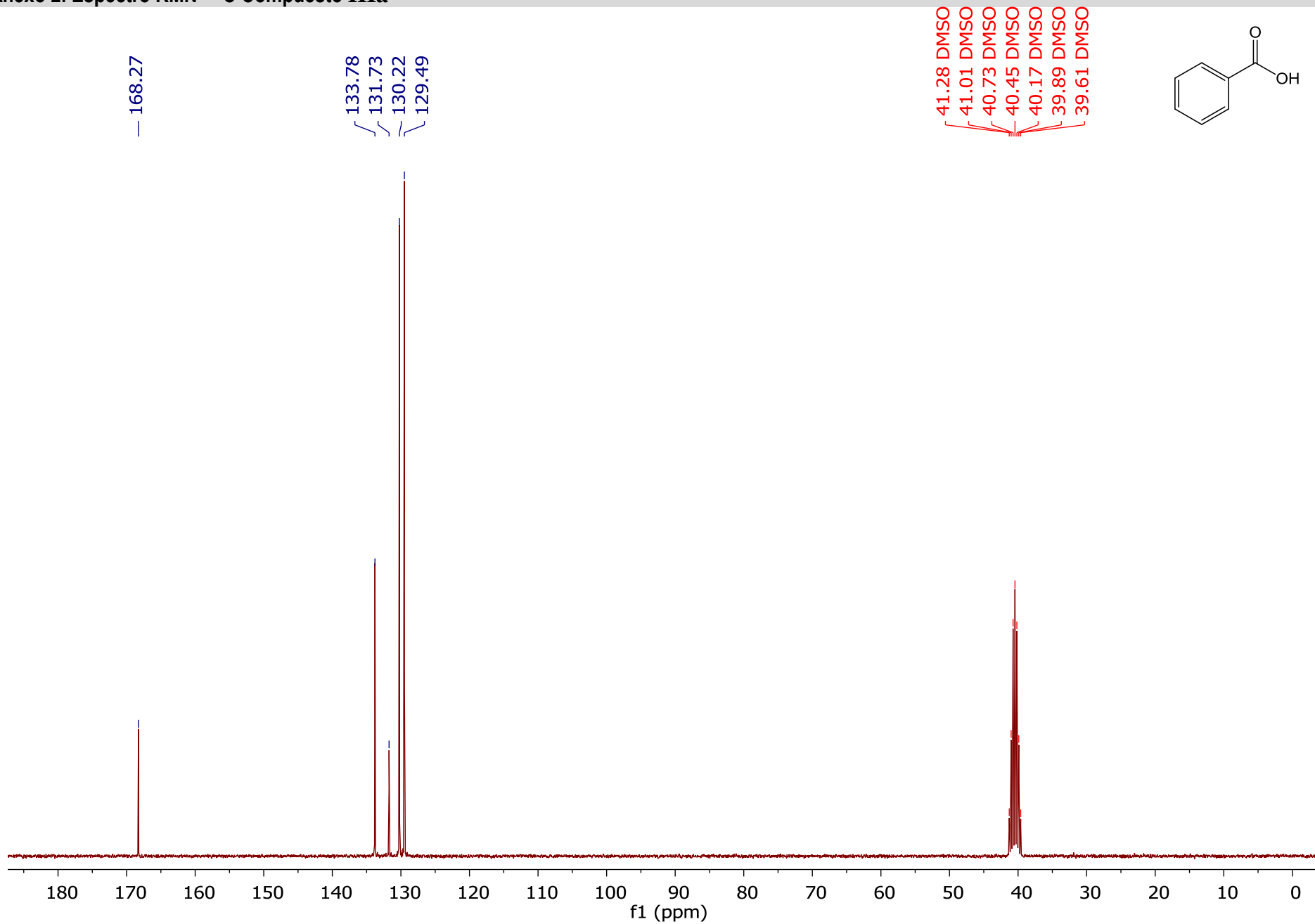
- (34) Tang, C.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (25), 6528–6532.
- (35) Ding, W.; Song, Q. *Org Chem Front* **2015**, *2* (7), 765–770.
- (36) Ge, J.-J.; Yao, C.-Z.; Wang, M.-M.; Zheng, H.-X.; Kang, Y.-B.; Li, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18* (2), 228–231.
- (37) Xing, Q.; Lv, H.; Xia, C.; Li, F. *Chem Commun* **2016**, *52* (3), 489–492.
- (38) Li, J. J. In *Name Reactions*; Springer International Publishing: Cham, 2014; pp 239–242.
- (39) Li, J. J. *Name Reactions for Homologation*; John Wiley & Sons, 2009.
- (40) Kalsi, P. S. *Organic Reactions Stereochemistry And Mechanism (Through Solved Problems)*; New Age International, 2007.
- (41) Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier, 2005.
- (42) Bain, R. M.; Pulliam, C. J.; Raab, S. A.; Cooks, R. G. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93* (2), 340–344.
- (43) Uyanik, M.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2013**, *3* (4), 513–520.
- (44) Parashar, R. K. *Reaction mechanisms in organic synthesis*; Postgraduate chemistry series; Wiley: Chichester, U.K.; Ames, Iowa, 2009.
- (45) Li, J. J. In *Name Reactions*; Springer International Publishing: Cham, 2014; pp 299–299.
- (46) Ishihara, K.; Yano, T. *Org. Lett.* **2004**, *6* (12), 1983–1986.
- (47) Li, J. J. In *Name Reactions*; Springer International Publishing: Cham, 2014; pp 539–540.
- (48) Motiwala, H. F.; Fehl, C.; Li, S.-W.; Hirt, E.; Porubsky, P.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (24), 9000–9009.
- (49) Subramanian, P.; Indu, S.; Kaliappan, K. P. *Org. Lett.* **2014**, *16* (23), 6212–6215.
- (50) Zhang, L.; Bi, X.; Guan, X.; Li, X.; Liu, Q.; Barry, B.-D.; Liao, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (43), 11303–11307.
- (51) Tsang, A. S.-K.; Kapat, A.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (2), 518–526.
- (52) Huang, X.; Li, X.; Zou, M.; Song, S.; Tang, C.; Yuan, Y.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (42), 14858–14865.
- (53) González-Calderón, D.; Fuentes-Benites, A.; Díaz-Torres, E.; González-González, C. A.; González-Romero, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (4), 668–672.
- (54) González-Calderón, D.; Santillán-Iniesta, I.; González-González, C. A.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (3), 514–516.
- (55) González-Calderón, D.; Aguirre-De Paz, J. G.; González-González, C. A.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (13), 1713–1715.
- (56) Bruice, P. *Química Orgánica*, 5th ed.; Pearson Educación, 2008.
- (57) Bunting, J. W.; Stefanidis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (12), 4008–4017.
- (58) United States; Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *ATSDR's toxicological profiles*; CRC Press: Boca Raton, Fla., 2003.
- (59) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed.; Pergamon Press: Oxford; New York, 1988.

Anexos

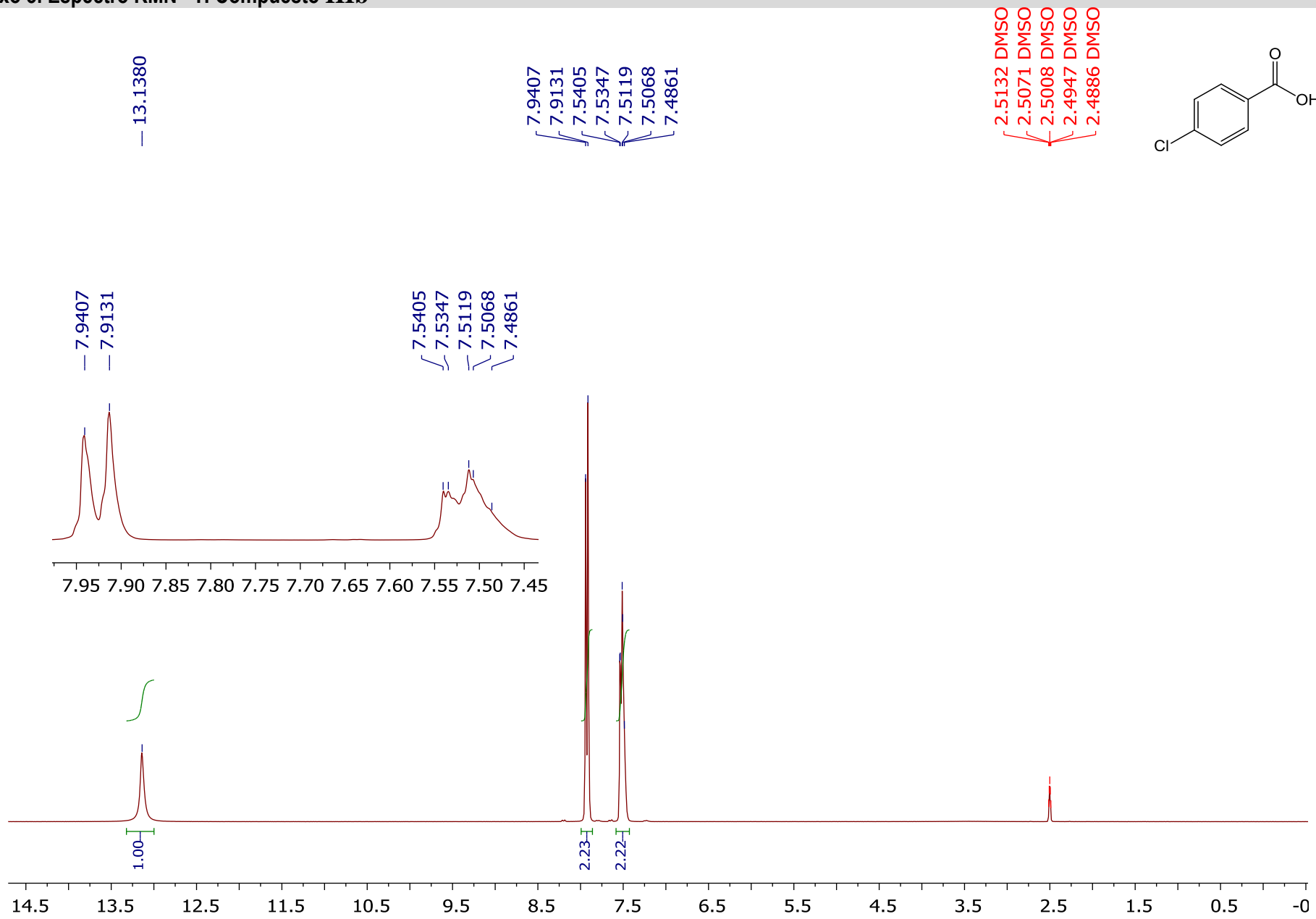
Anexo 1. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIa



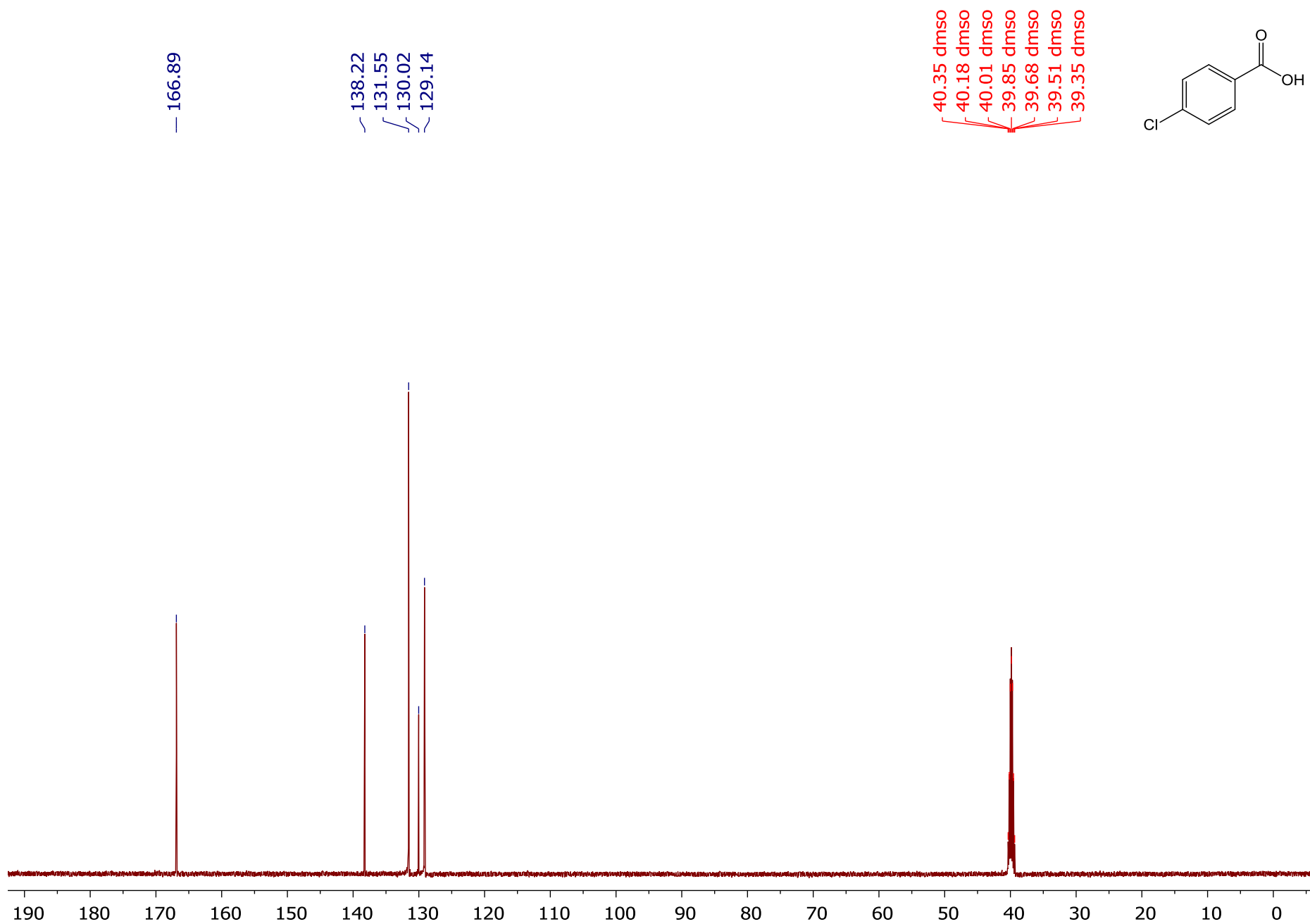
Anexo 2. Espectro RMN- ¹³C Compuesto IIIa



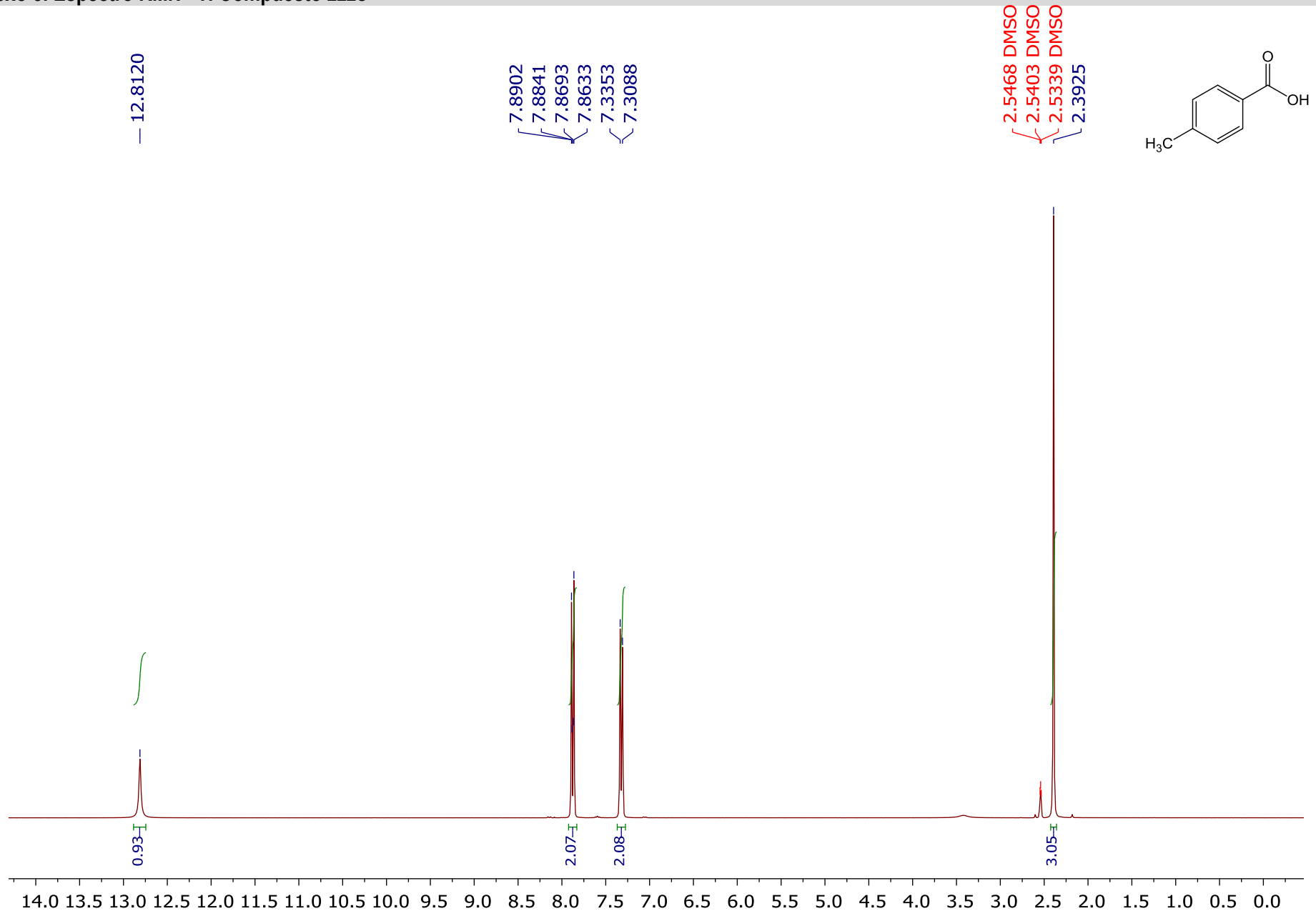
Anexo 3. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIb



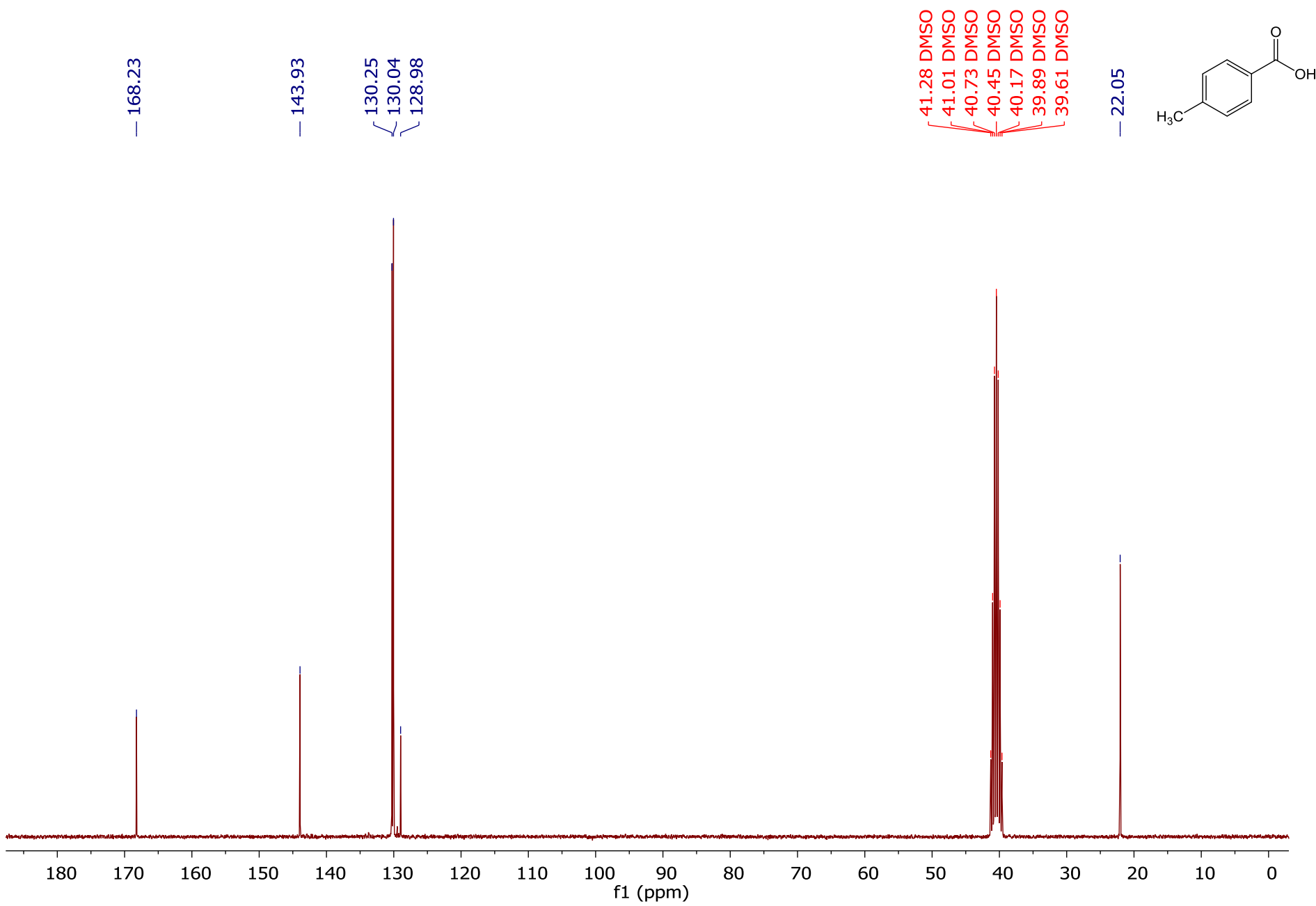
Anexo 4. Espectro RMN- ¹³C Compuesto IIIb



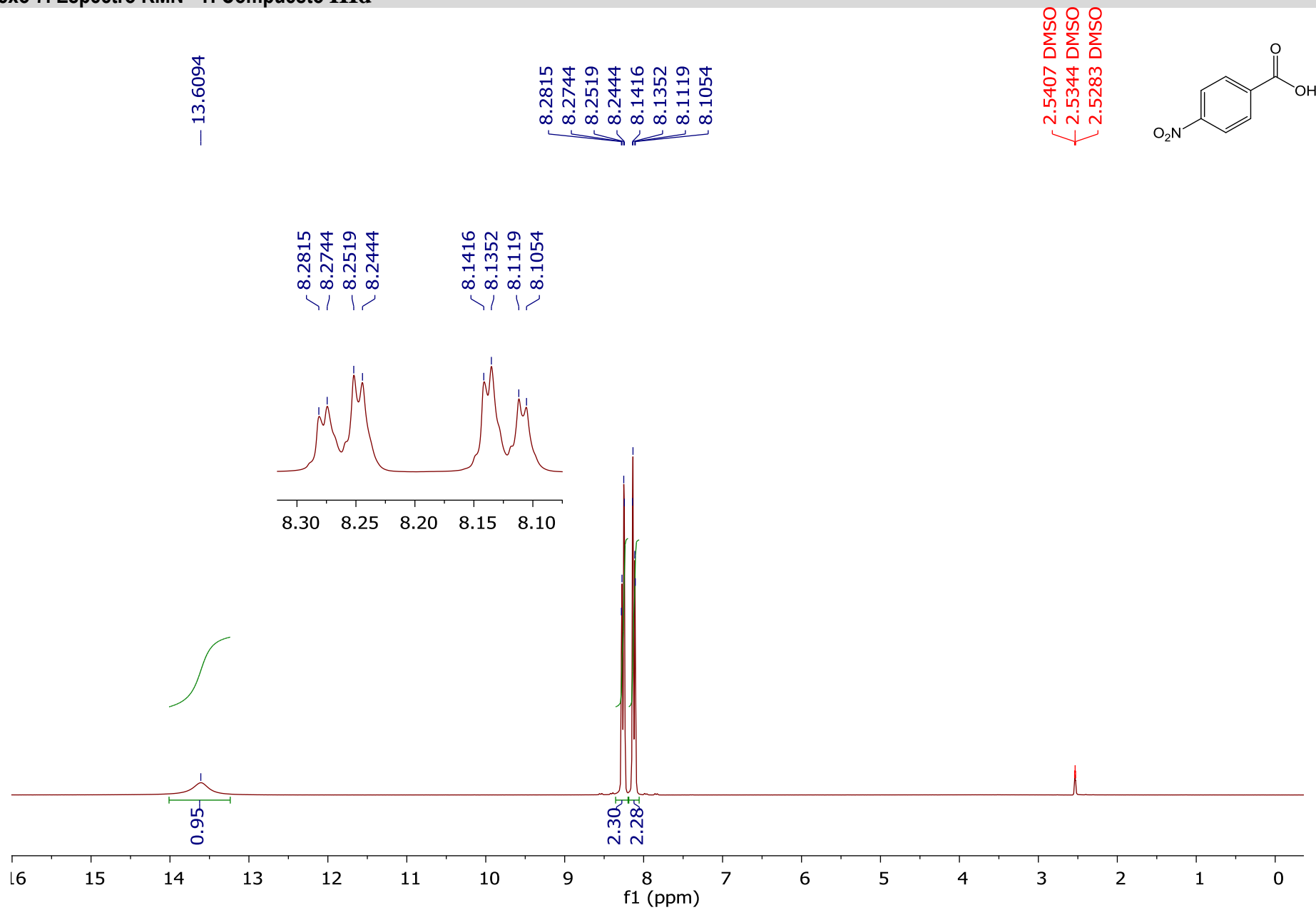
Anexo 5. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIc



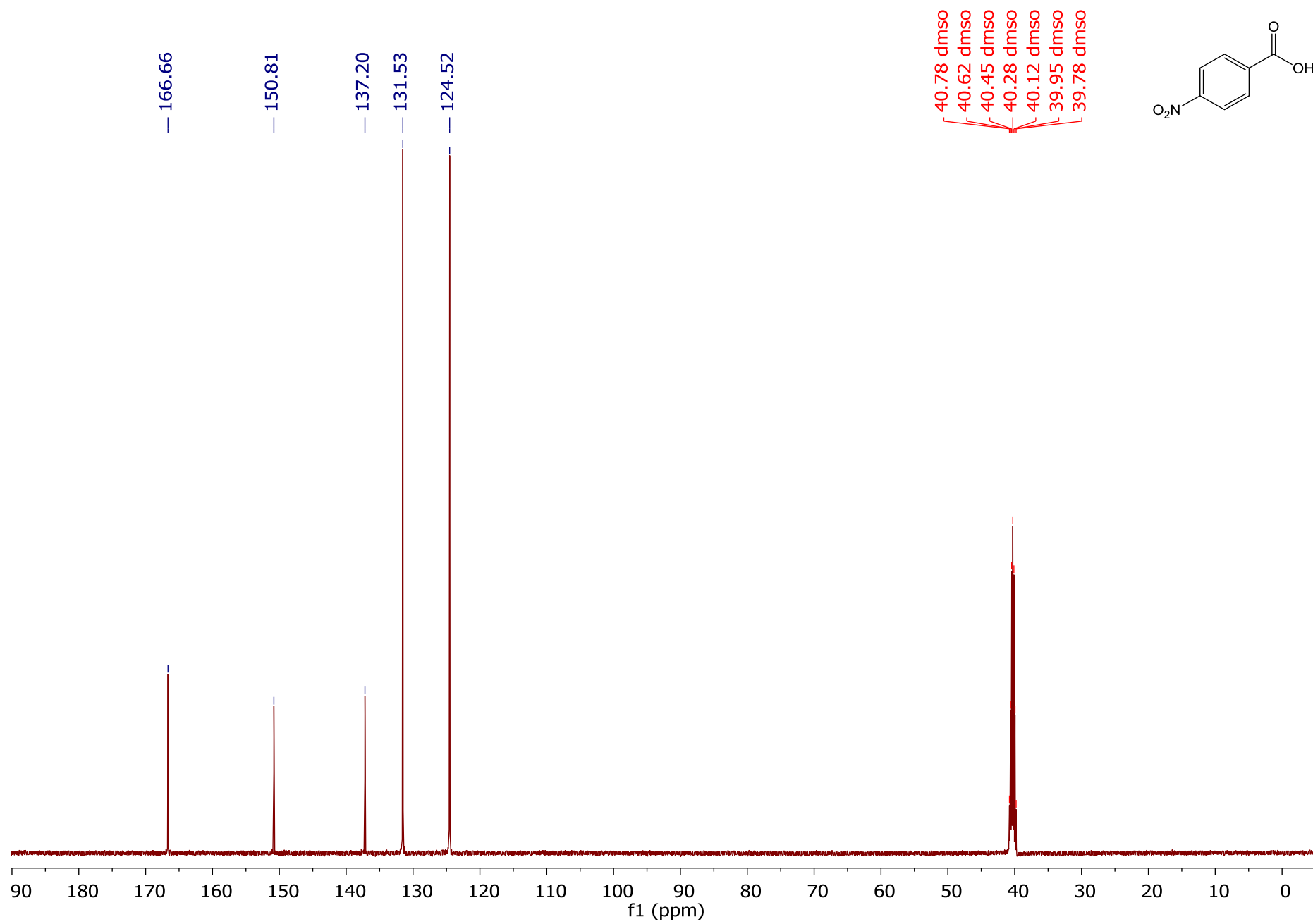
Anexo 6. Espectro RMN- ¹³C Compuesto IIIc



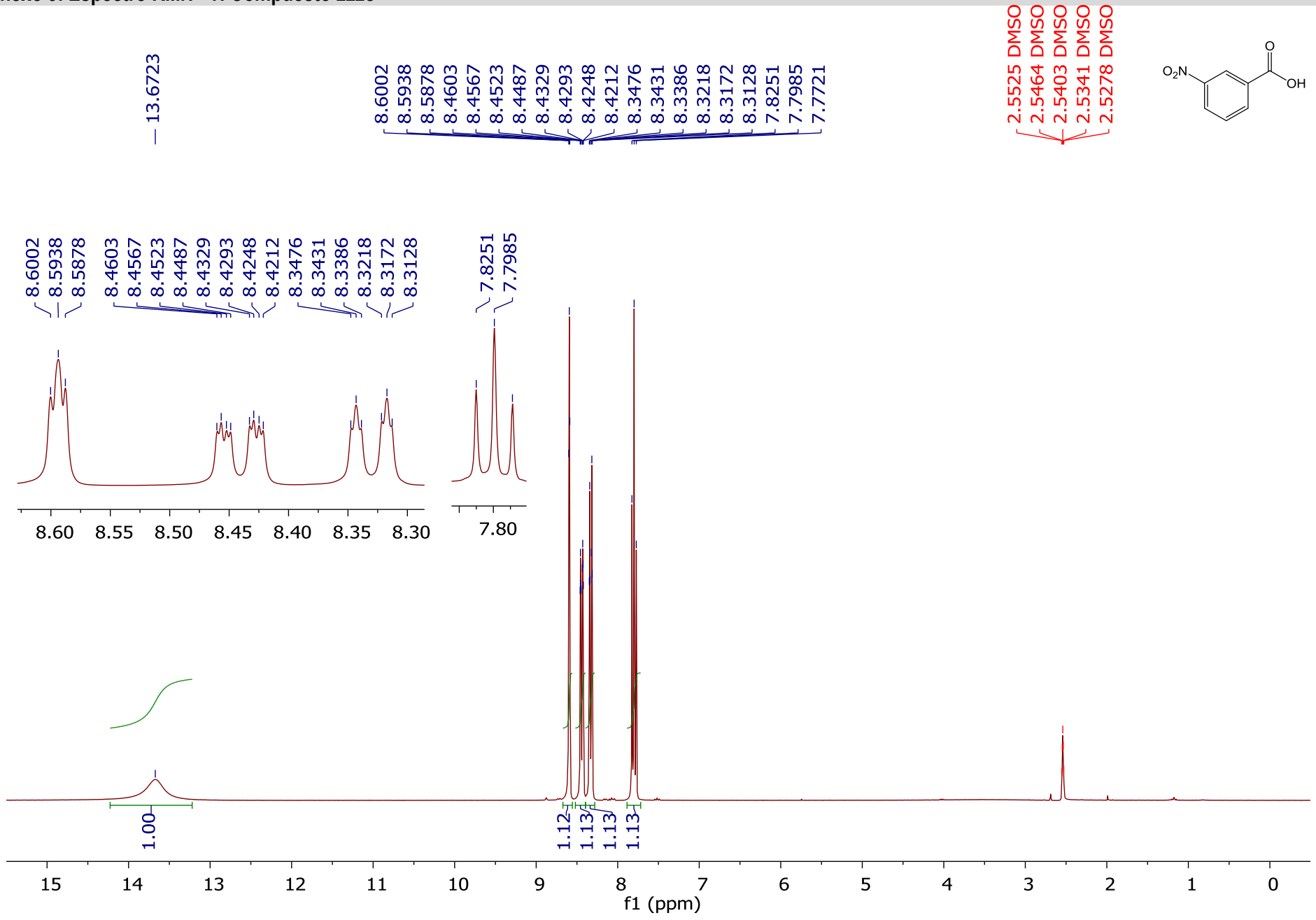
Anexo 7. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIId



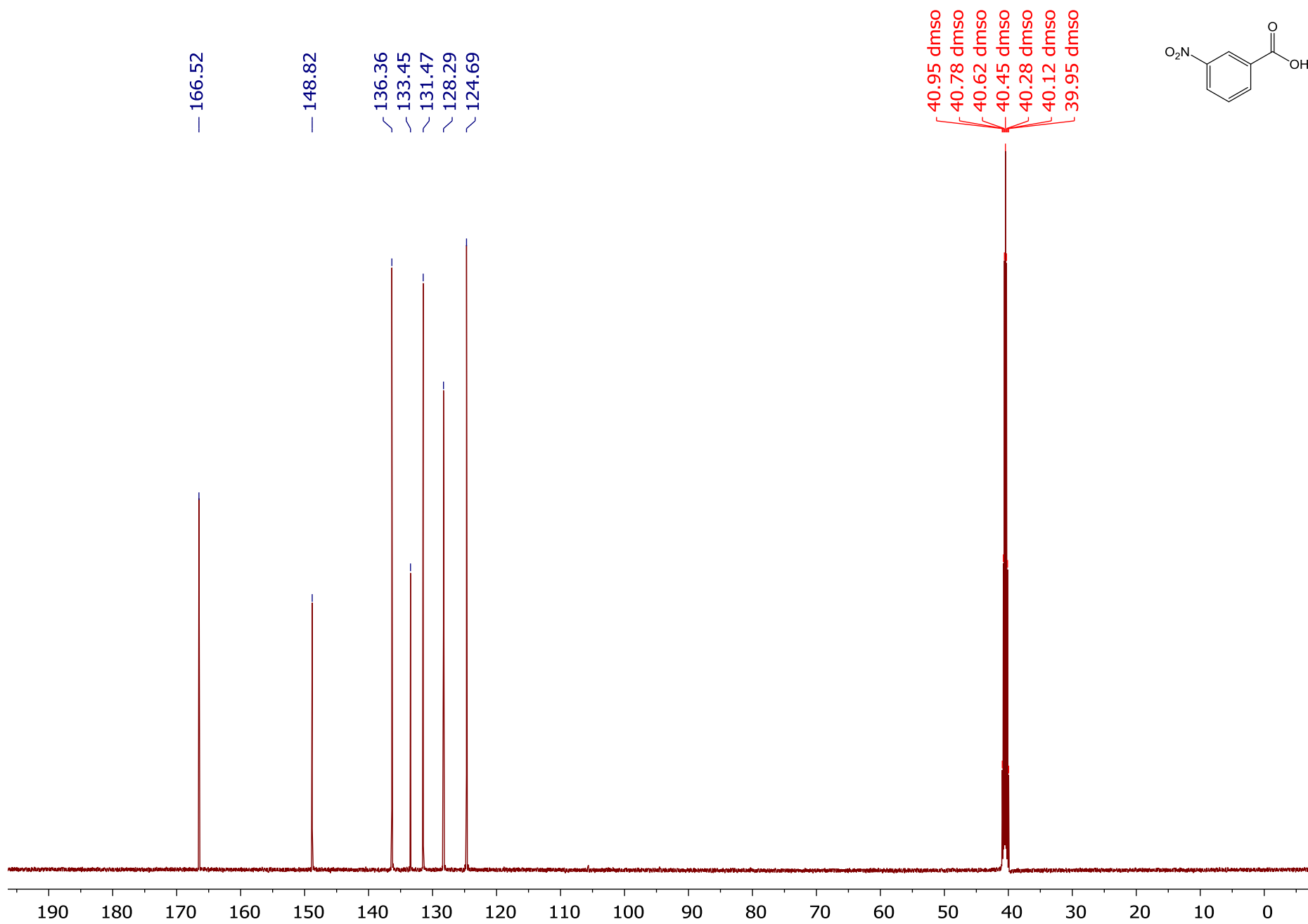
Anexo 8. Espectro RMN- ¹³C Compuesto IIIId



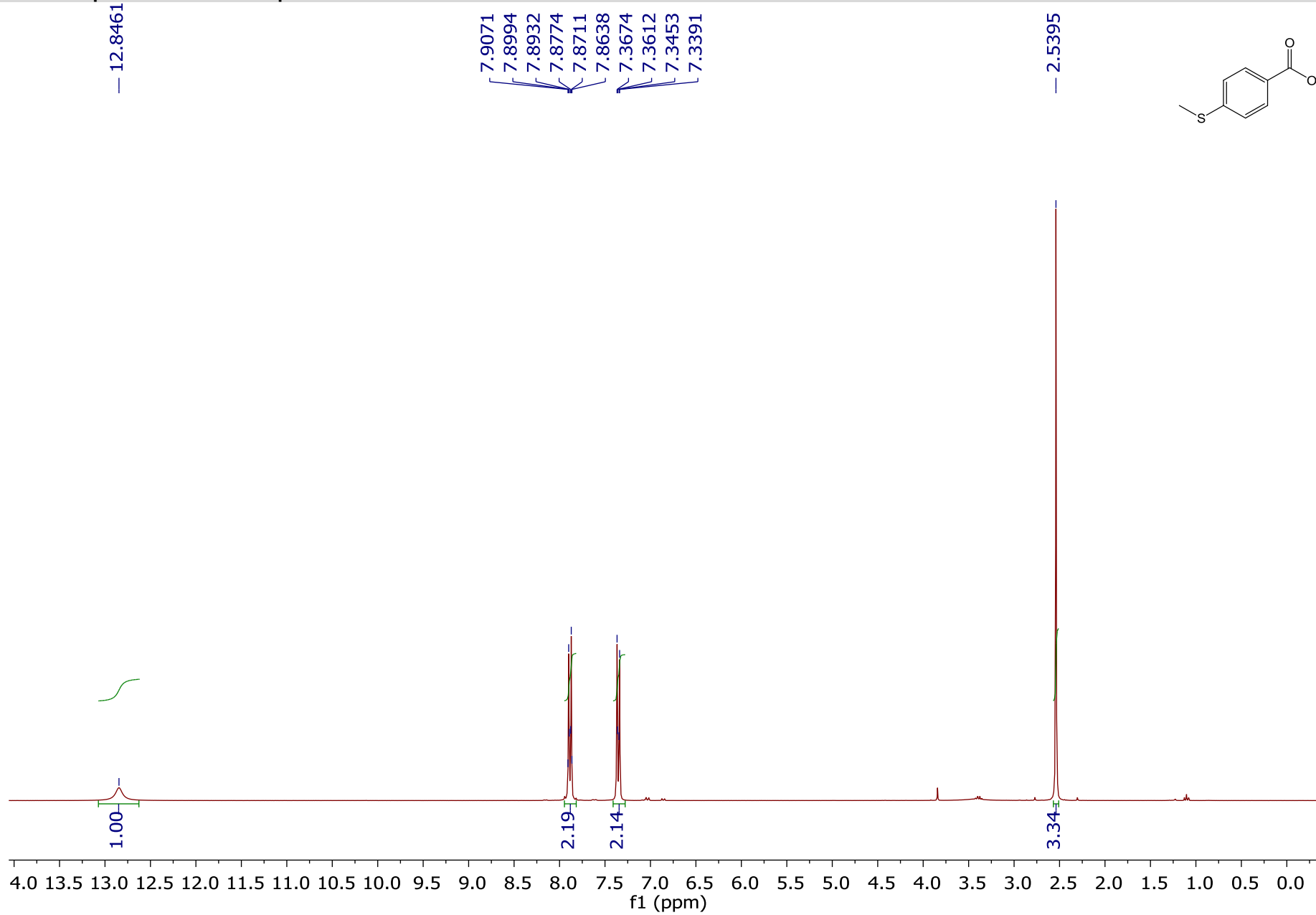
Anexo 9. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIe



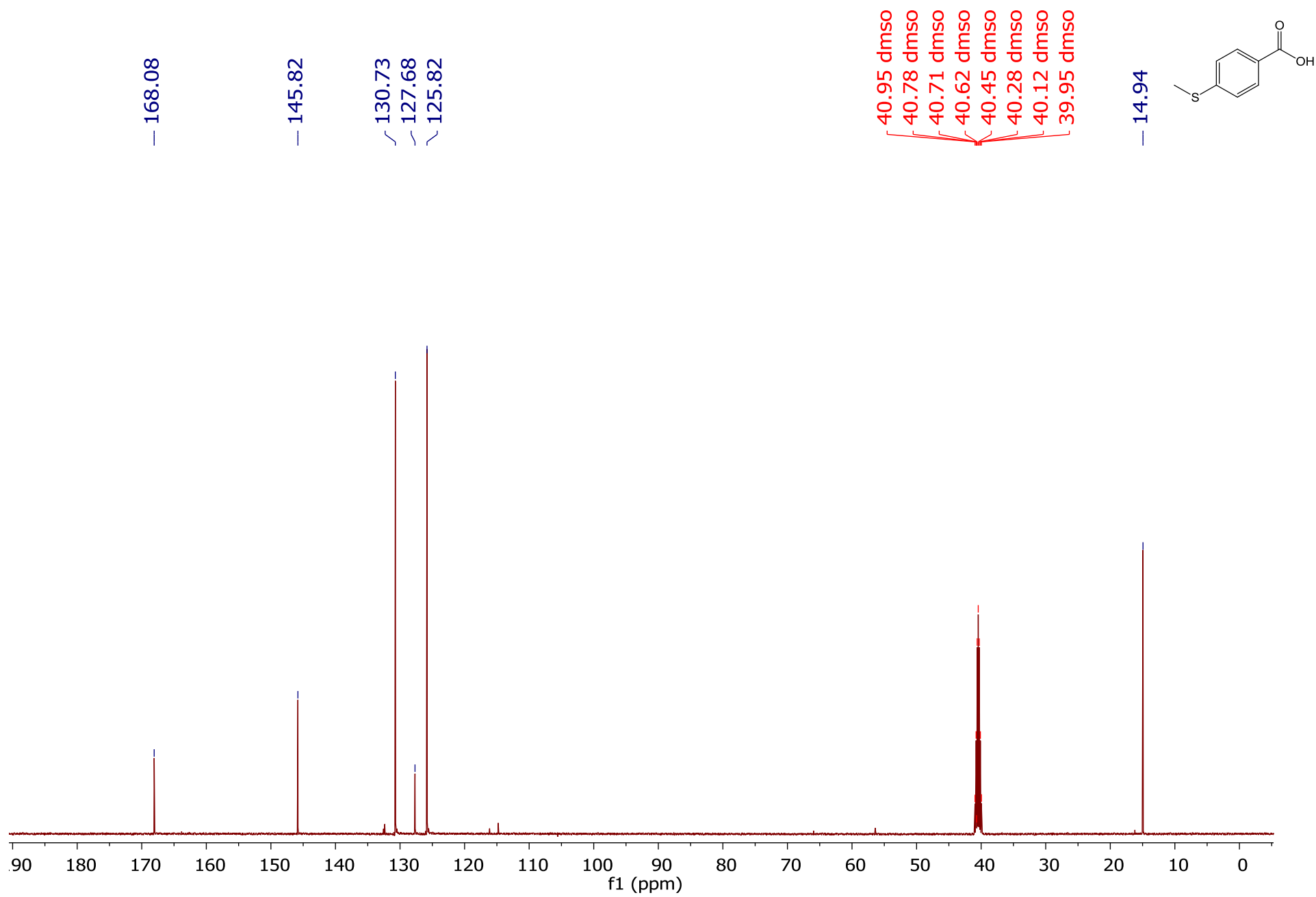
Anexo 10. Espectro RMN- ¹³C Compuesto IIIe



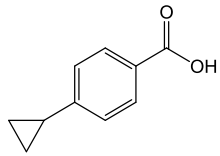
Anexo 11. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIf



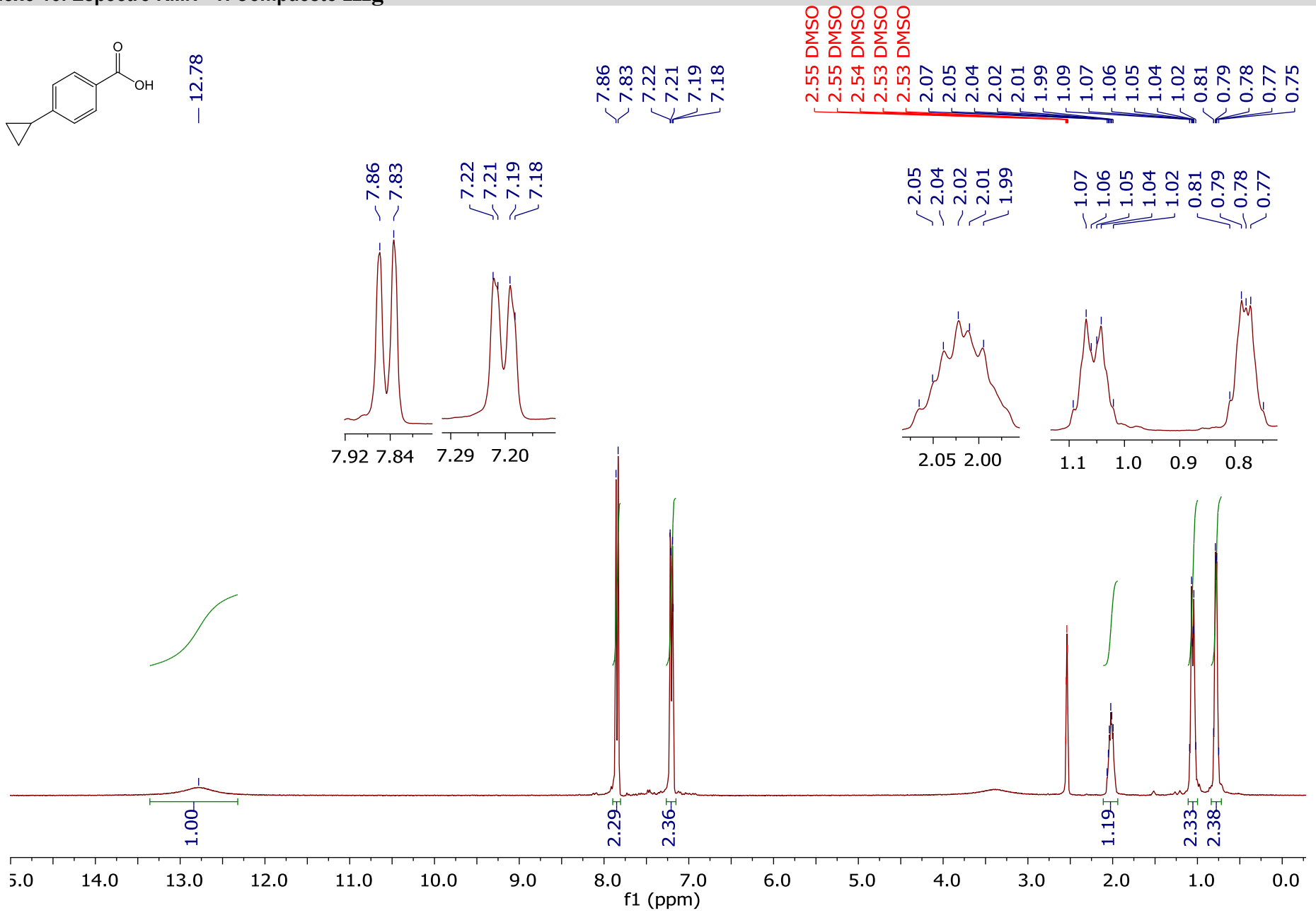
Anexo 12. Espectro RMN- ¹³C Compuesto IIIf



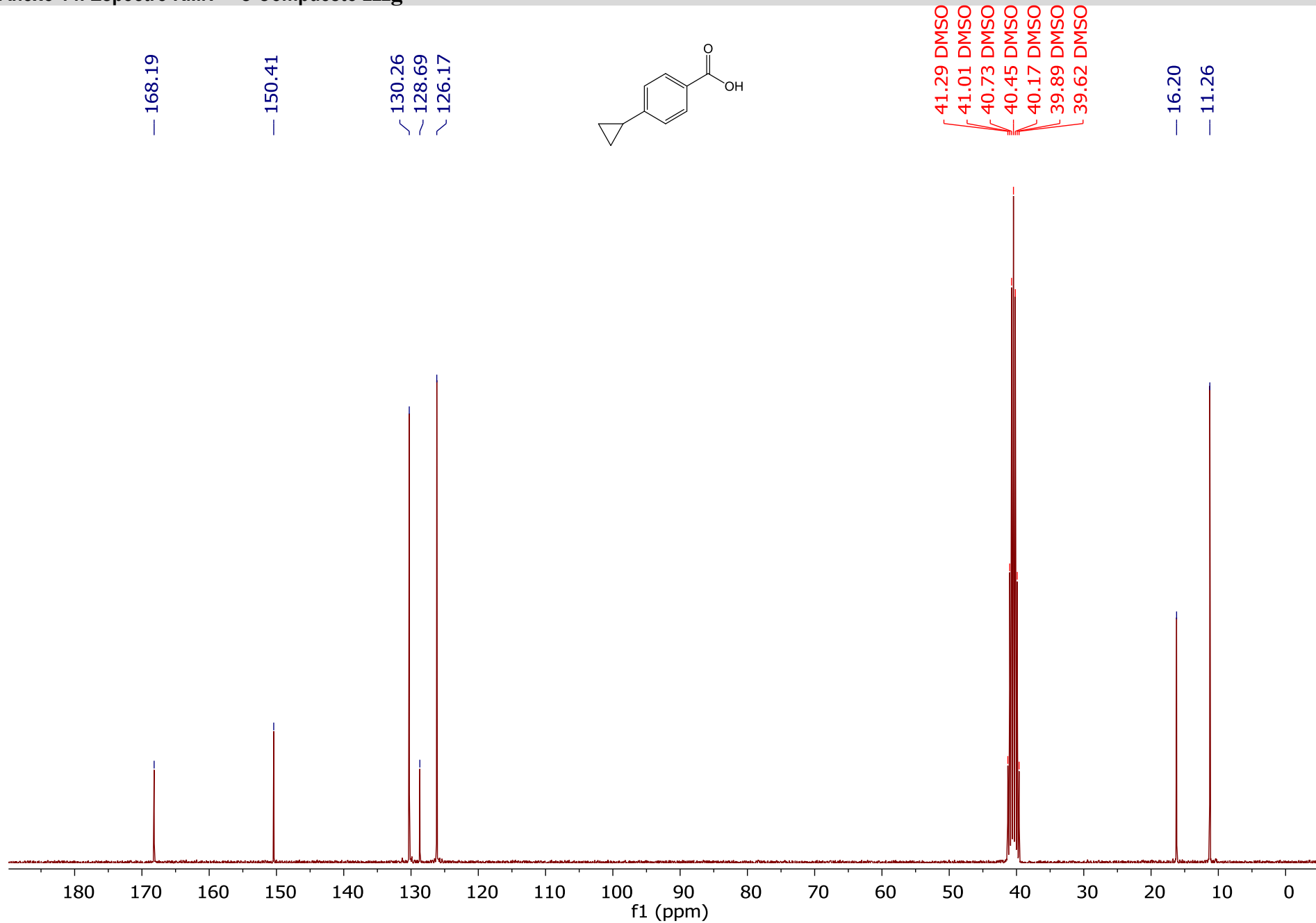
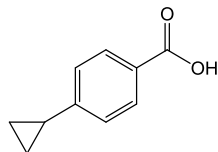
Anexo 13. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIg



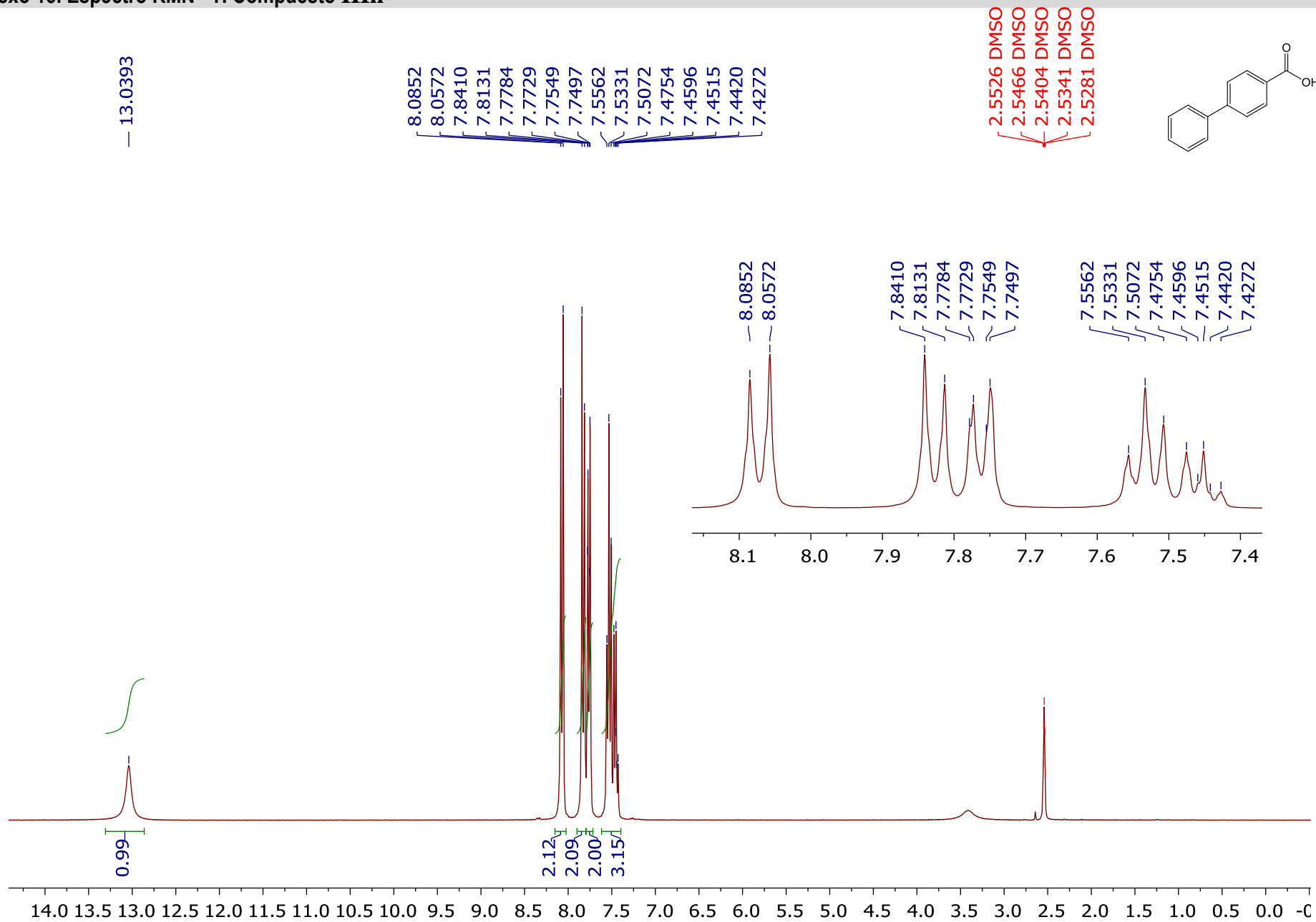
— 12.78



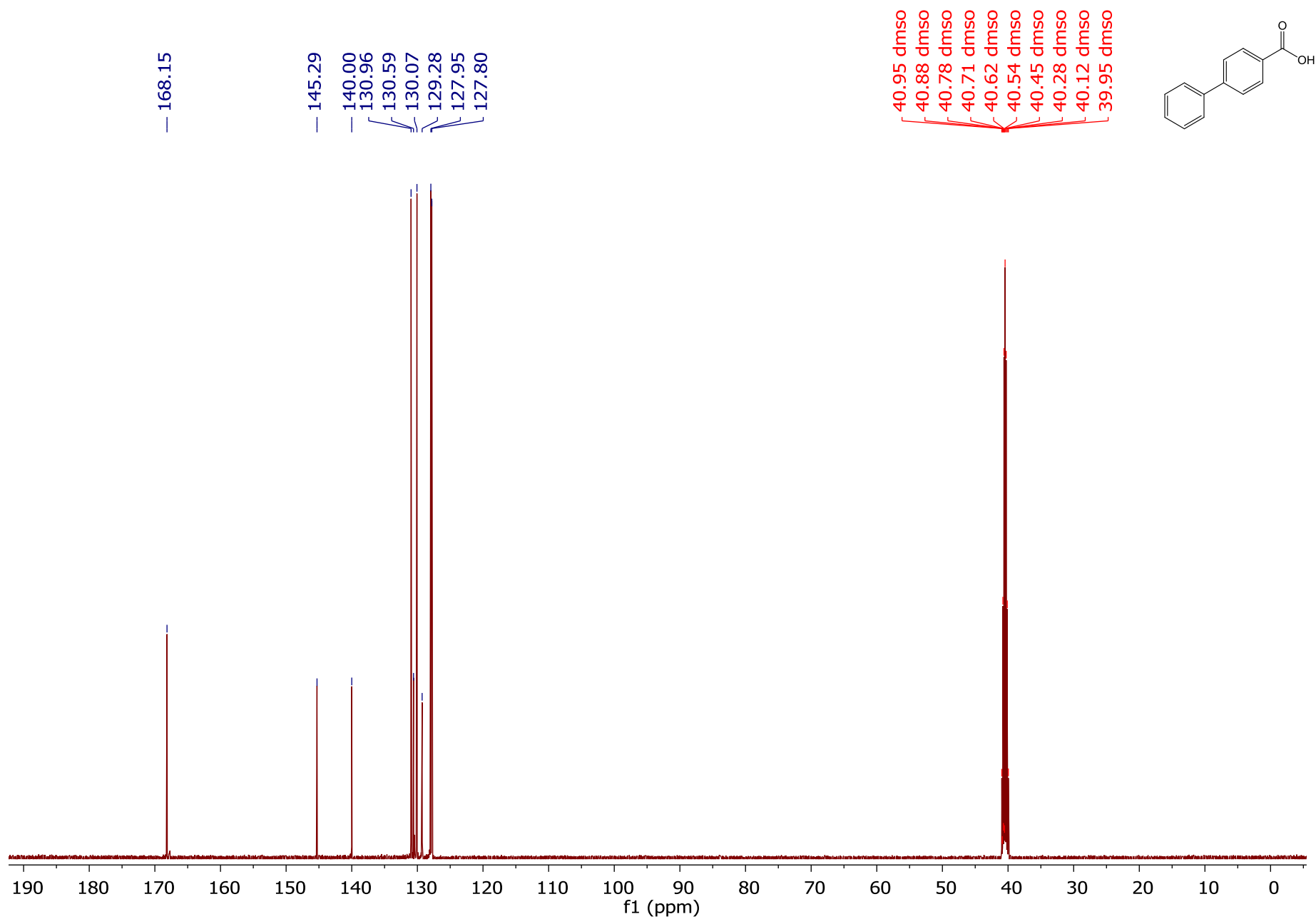
Anexo 14. Espectro RMN- ¹³C Compuesto IIIg



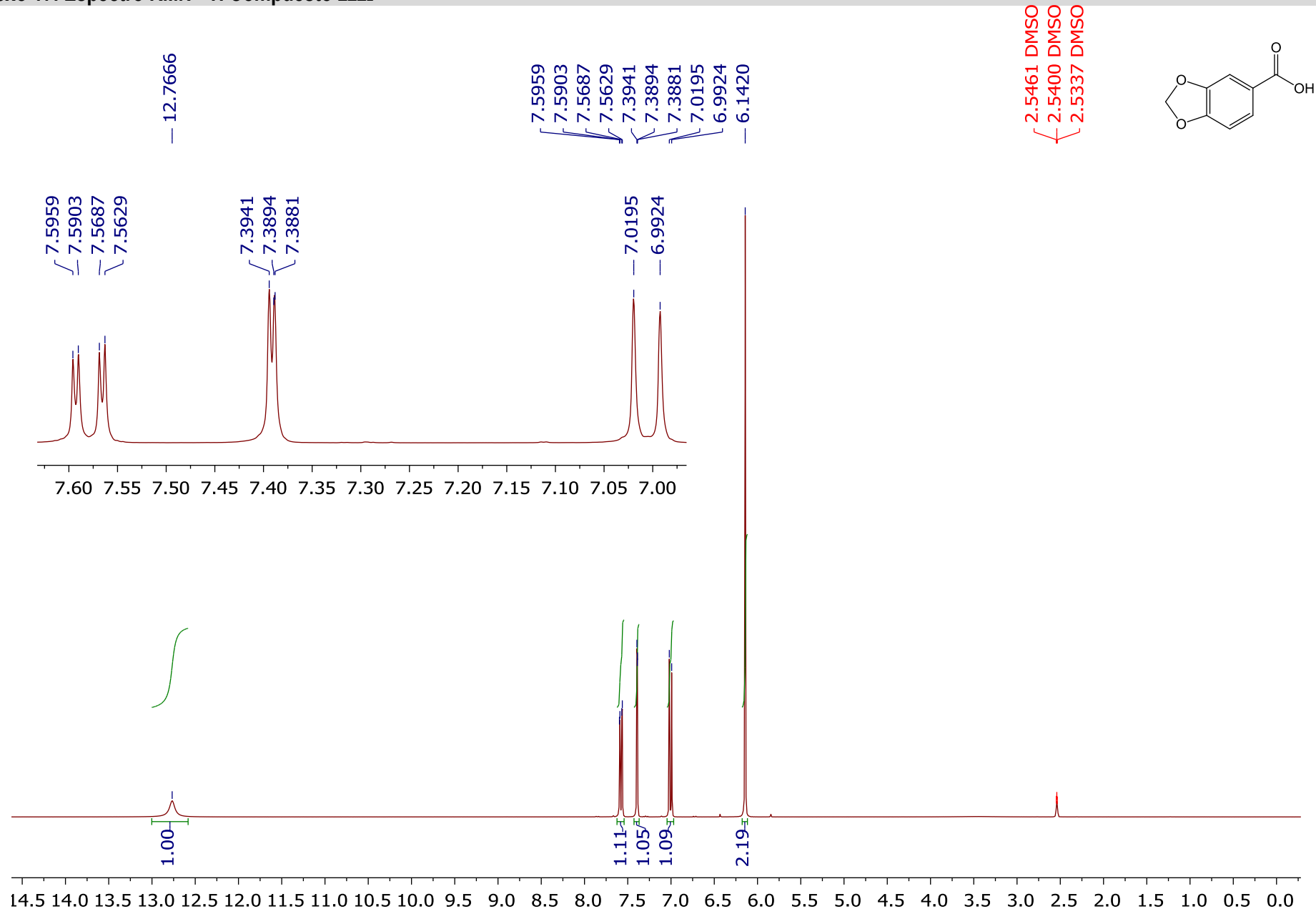
Anexo 15. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIh



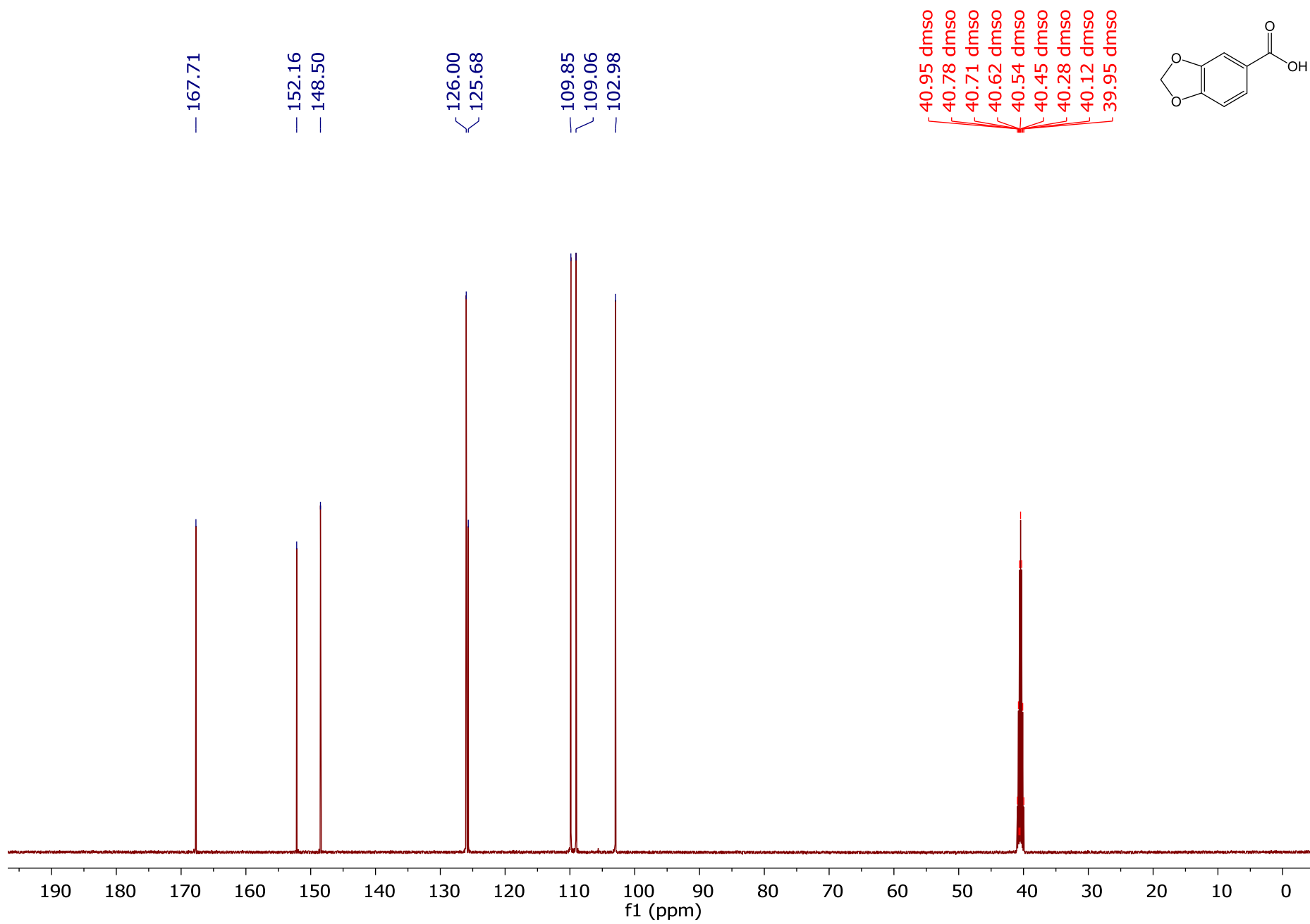
Anexo 16. Espectro RMN-¹³C Compuesto IIIh



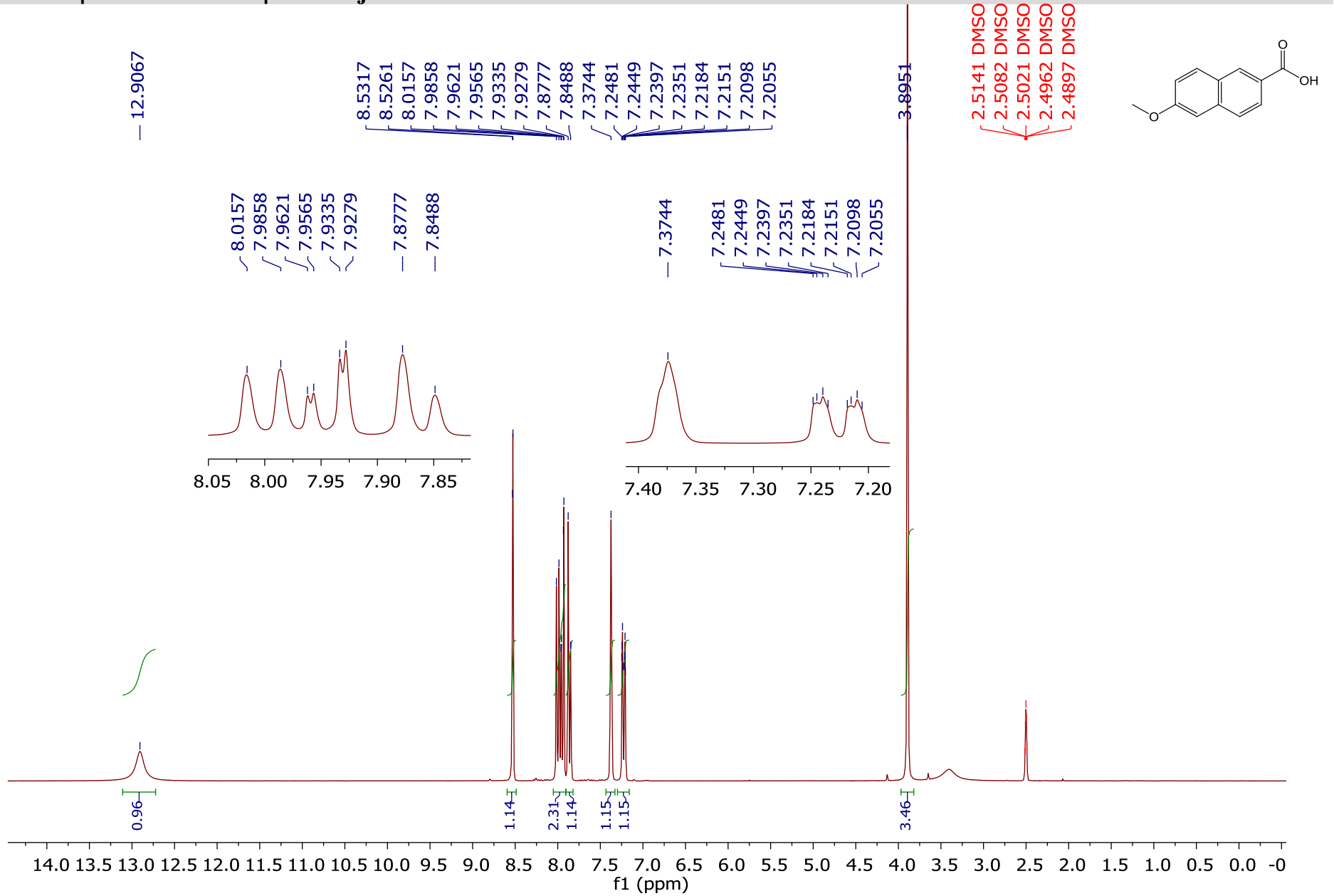
Anexo 17. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIi



Anexo 18. Espectro RMN- ¹³C Compuesto IIIi



Anexo 19. Espectro RMN- ¹H Compuesto IIIj



Anexo 20. Espectro RMN-¹³C Compuesto IIIj

