



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

***“Estudio sistemático del Arreglo de Claisen Asimétrico
Catalítico”***

TESIS

**Para obtener el título de
LICENCIATURA EN QUÍMICA**

PRESENTA:

ESTEFANIA DEL ALBA LIZAMA GARCÍA

Director

Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez

Co-Asesor

Dra. Carmen María González Álvarez

Abril, 2023



OFICIO C.Q./CT 016A/2023

Dr. Jorge R. Cerna Cortez
Director Facultad de Ciencias Químicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Los que suscriben, integrantes de la Comisión Revisora de Tesis de la alumna de la Licenciatura en Química

Estefanía del Alba Lizama García

comunican a Usted la autorización para la publicación del trabajo de tesis bajo la dirección del Dr. José Aurelio Ortíz Márquez y de la Dra. Carmen María González Álvarez, con el siguiente título:

“Estudio sistemático del Arreglo de Claisen Asimétrico Catalítico”

Se extiende la presente, para los usos que al interesado convengan el día 28 de marzo de 2023.

Atentamente

“Pensar bien, para vivir mejor”

H. Puebla de Z., a 29 de marzo de 2023


Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra, Presidente


D.C. Estibaliz Sansinenea Royano, Secretario


D.C. David Miguel Aparicio Solano, Vocal

c.c.p. Archivo

Cadena digital: 9WI"Sc*Re%Wt.AL)LI\$Gq*TI,DeIi+Vi*Az'KI(Mr(Ht*Zr*Gp*Tp%Us\$Xo/Su'Xw*Yi*Bg/Pci#Tr\$Pz#Yw&Up.Hc)Ze-Rq\$ix(Bj{Jv.Mf!te#Fc&Vp+Th+Yx.Cs+Co+Mk!PI\$ty'PJ"By+Tc!Jj/Yq%Sb%Ko)Pm'Pg"Vm-Bx+Ay\$MmiCh(Tk*Cr\$NI(Dk,Fu"PC"bw-Ts&Kw(Vf!Nu!Hs#N'%FstAf,Dv,Ha'Nh"Ut'Br&Gd*Gd(Lc.Na!p/Uz.Yp[PJ(Eh'Xk/Lt%W'

Facultad
de Ciencias
Químicas

San Claudio No. 1, Edificio FCQ-9
Ciudad Universitaria, Col. San Manuel
Puebla, Pue. C.P. 72540
01 (222) 229 55 00 Ext. 7390

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), bajo la dirección del Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez y la Dra. Carmen María González Álvarez con el apoyo de la beca otorgada por CONACyT y el proyecto CONACYT 251512.

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis, al Dr. J. Aurelio Ortiz Márquez y a la Dra. Carmen María González Álvarez, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por todo el apoyo y la orientación que me brindaron para la realización de este proyecto.

A la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por el acceso a las instalaciones para desempeñar este trabajo de investigación.

A la comisión revisora, a la Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra, a la Dra. Estibaliz Sansinenea Royano y al Dr. David Miguel Aparicio Solano, por sus correcciones y contribuciones a la tesis realizada.

Al CONACYT, por el apoyo de la beca otorgada al proyecto 251512.

Y por último, a mis profesores de licenciatura, por todo el conocimiento compartido.

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo a Dios, por permitirme llegar hasta este momento.

A mis padres, Trinidad García y José Lizama, que siempre me han apoyado en todo momento y nunca me han dejado sola. Gracias

A mis abuelitos paternos, Esperanza Pérez y Gildardo Lizama, gracias a ustedes estoy donde estoy. Son un gran pilar y ejemplo en mi vida.

A mis abuelitos maternos, Luz Naranjo y Encarnación García, sé que donde quiera que estén siempre me estarán apoyando.

A mis hermanos, Gildardo y Carlos Lizama, por darme consejos y respaldado cuando lo he necesitado.

A mi tía Fabiola, por ser un gran ejemplo para mi vida académica y profesional.

A doña Andrea y don Miguel, gracias por todo el apoyo y acompañamiento que me brindaron desde que llegué a Puebla.

A mis grandes amigos, Tamara, Jahir y Adrián, que siempre han estado apoyándome y escuchándome continuamente.

A mis amigos de licenciatura, Dinorah, Fernanda, Karen, Victoria, Leonardo, Sergio por todos esos lindos momentos que pasamos juntos.

Al Dr. Aurelio, por todo el apoyo, la enseñanza y la paciencia que brindó para la realización de este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio, Gois y Aislin, por todo lo que pasamos en el laboratorio.

Muchas gracias.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	7
2	ANTECEDENTES	8
	2.1 Química orgánica catalítica	8
	2.2 Arreglo de Claisen.....	11
	2.3 Variaciones del Arreglo de Claisen	11
	2.3.1 Arreglo Claisen Aromático	11
	2.3.2 Arreglo Eschenmoser-Claisen.....	12
	2.3.3 Arreglo Johnson-Claisen	12
	2.3.4 Arreglo Ireland-Claisen	13
	2.4 Estereoquímica del Arreglo Claisen.	13
	2.5 Arreglo de Claisen enantioselectivo.	15
3	OBJETIVOS	18
4	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	19
	4.1 Retrosíntesis	19
	4.2 Síntesis	19
	4.3 (<i>E</i>)-4-Bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo 5	25
	4.4 Arreglo de Ireland-Claisen	28
	4.5 Síntesis de <i>N,N'</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-ciclohexano-1,2-ilo dibenzamida 10	30
	4.6 Arreglo de Ireland-Claisen 11	32
	4.7 Arreglo de Claisen.....	33
	4.8 Síntesis de difenilurea	37
5	CONCLUSIONES	40

6 PARTE EXPERIMENTAL	42
6.1 Acetato de (<i>E</i>)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo 3	42
6.2 4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo 5	43
6.3 (<i>E</i>)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo 5	44
6.4 Etil malonato (<i>E</i>)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo 7	45
6.5 Ácido 3-(bromometil)-2-(etoxicarbonil)-3-metilpent-4-enoico 8	46
6.6 Difenilurea.....	47
6.7 Resolución química de la <i>trans</i> -ciclohexil-1,2-diamina A.....	48
6.8 Resolución química de la <i>trans</i> -ciclohexil-1,2-diamina B.....	49
6.9 <i>N,N'</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-ciclohexano-1,2-ilo dibenzamida.....	50
6.10 3-(bromometil)-3-metilpent-4-enoato de etilo 12	51
7 BIBLIOGRAFÍA	52

1- INTRODUCCIÓN

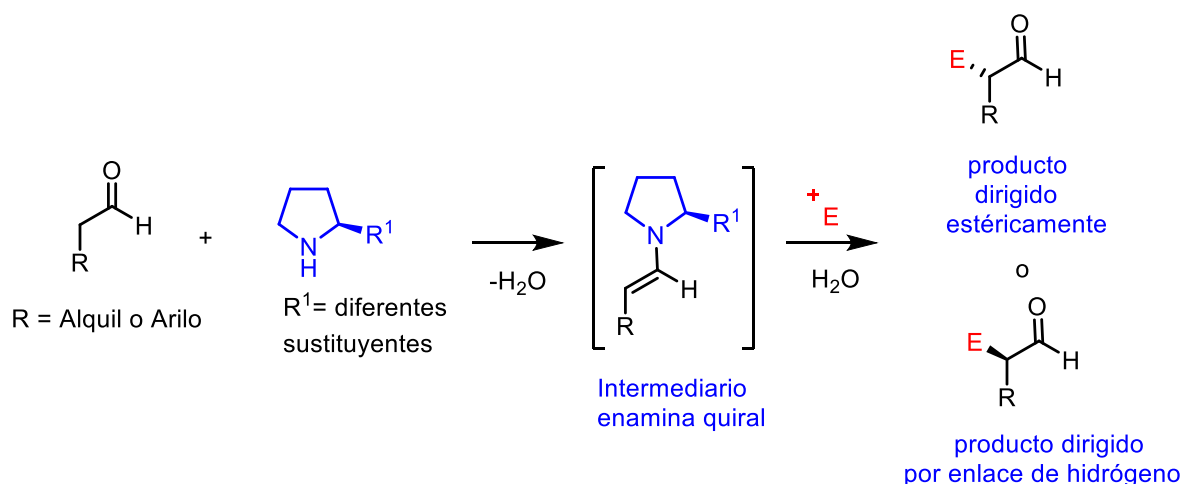
Las reacciones orgánicas, donde se involucra la formación del enlace C-C son importantes para la síntesis orgánica de moléculas más complejas. De la diversidad de éstas, la transposición de Claisen es una reacción que genera productos que no podrían ser obtenidos por alguna otra reacción. La transposición de Claisen fue descrita por primera vez por Rainer Ludwig Claisen en 1912, es una reacción pericíclica, donde un reordenamiento sigmatrópico [3,3] es llevado a cabo en un alilvinil éter para producir como producto de reacción un carbonilo γ,δ -insaturado. Esta transformación se lleva a cabo a través de un estado de transición cíclico intramolecular. Es una reacción sensible a la polaridad de los disolventes, donde los disolventes polares aceleran la velocidad de reacción y más aún los disolventes polares próticos aceleran la velocidad de reacción en un orden de diez veces más rápido que los disolventes polares apróticos. En este trabajo se describe el estudio de la reacción de Claisen, llevado a cabo en un alcohol alílico trisustituído para la obtención de un carbonilo γ,δ -insaturado con un centro asimétrico cuaternario conteniendo un grupo vinilo y metilo. Este fragmento molecular quiral se encuentra presente en diversos productos naturales por lo que su obtención es de gran valor para la síntesis orgánica.

2- ANTECEDENTES

2.1 Química orgánica catalítica

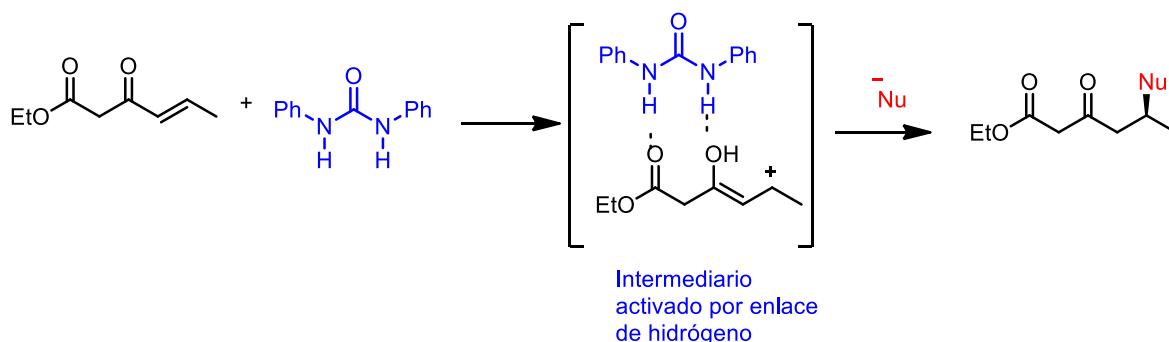
La Química orgánica catalítica usando pequeñas moléculas como organocatalizadores,¹ ha tomado más importancia debido a que en toda reacción química llevada a cabo se utilizan compuestos orgánicos que son biodegradables, tanto materias primas como reactivos. Esto evita el uso de metales que son contaminantes para el medio ambiente.

Existen dos formas principales de activar una molécula orgánica por parte del organocatalizador. Una de ellas es vía organocatálisis covalente, llevada a cabo entre un aldehído y una amina secundaria quiral, generando una enamina quiral la cual actuará como nucleófilo frente a otra molécula electrofílica.² Esquema 1.



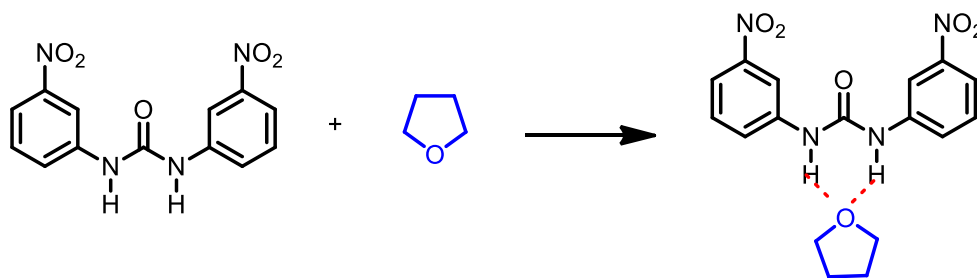
Esquema 1. Activación vía enlace covalente

La otra vía es a través de organocatálisis no-covalente (Esquema 2), el principio básico es la activación de una molécula por medio del enlace de hidrógeno,³ formando estados de transición estabilizados. Ureas y tioureas han sido usadas frecuentemente para este propósito debido a su bien conocida habilidad de reconocimiento molecular y formación compleja.⁴ Las diaril ureas contienen un grupo carbonilo que actúa como un aceptor de protones y dos protones donadores que pueden interaccionar con otra molécula por medio de enlaces de hidrógeno.



Esquema 2. Activación vía enlace no-covalente.

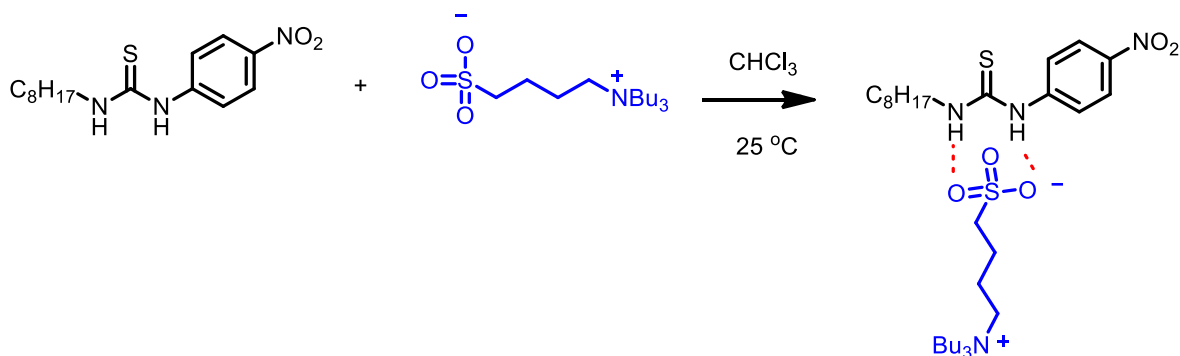
Etter y Panunto en 1988,⁵ describieron las estructuras de rayos-X obtenidas a partir de los co-cristales de los complejos formados entre 1,3-bis(*m*-nitrofenil)urea y moléculas aceptoras, como tetrahidrofurano, dietilenglicol y óxido de trifenilfosfina como se muestra para el THF, en el Esquema 3.



Esquema 3. Formación del complejo por enlace de hidrógeno

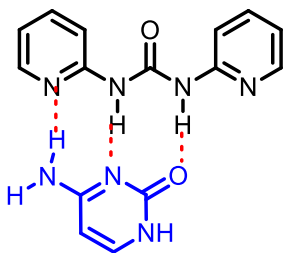
La sustitución en la posición (*meta*) fue fundamental para la formación de los co-cristales ya que la *N,N*-difenilurea y otras aril ureas con sustituyentes electroattractores en las posiciones *orto* y *para* o grupos metilo en posición *meta* no formaron co-cristales incluso con fuertes aceptores como el óxido de trifenilfosfina.

Wilcox y colaboradores,⁶ describieron que ambas aril tioureas con sustituyentes electroattractores en posiciones *meta* y *para* presentan un fuerte efecto enlazante por hidrógeno al compuesto zwitterion 4-tributil amonio 1-butano sulfonato (Esquema 4), por lo que, aunque el sustituyente en *para* no pueda formar co-cristales no implica su menor capacidad para enlazarse por vía enlace de hidrógeno a los aceptores. Esta mayor o menor afinidad depende del ángulo de inclinación del anillo aromático.



Esquema 4. Formación del complejo por enlace de hidrógeno entre aril tiourea y una molécula anfótera

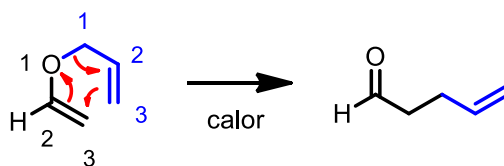
Es conocido que los enlaces de hidrógeno son los responsables para el ordenamiento intermolecular e intramolecular de carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos. Por lo que Leung y colaboradores,⁷ en 2004 describieron la síntesis de aril pirid-2-il ureas y examinaron la posibilidad de usar éstas como receptores para reconocer citosina, la cual es una importante unidad de enlace de hidrógeno para enlazar DNA. Sin embargo, sus estudios son también importantes para conocer una probable activación de moléculas similares (Esquema 5).



Esquema 5 formación del complejo aril pirid-2-il urea y citosina

2.2 Arreglo de Claisen

Rainer Ludwig Claisen,⁸ en 1912 describió una poderosa reacción química para la formación del enlace carbono-carbono, llevada a cabo con el calentamiento del alilvinil para producir el carbonilo γ - δ -insaturado. A esta transformación se le denominó arreglo de Claisen (Esquema 6). La reacción es exotérmica y es una reacción pericíclica concertada, en donde la cinética de la reacción es de primer orden y la transformación procede a través de un estado de transición cíclico intramolecular altamente ordenado. Los disolventes polares como etanol o agua aceleran la velocidad de la reacción.



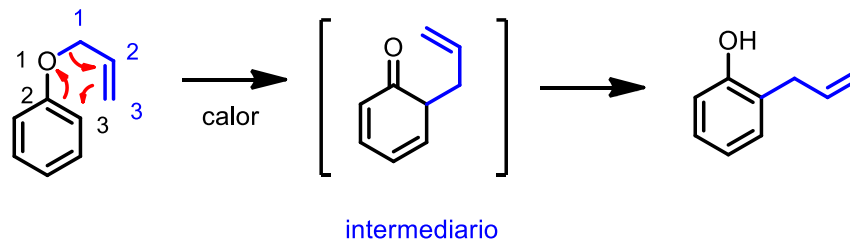
Esquema 6. Arreglo de Claisen.

2.3 Variaciones del Arreglo de Claisen

Existen algunas variaciones del arreglo de Claisen, entre las más importantes se encuentran: el arreglo Claisen aromático, arreglo Eschenmoser-Claisen, arreglo Ireland-Claisen y arreglo Johnson-Claisen.

2.3.1 Arreglo Claisen Aromático

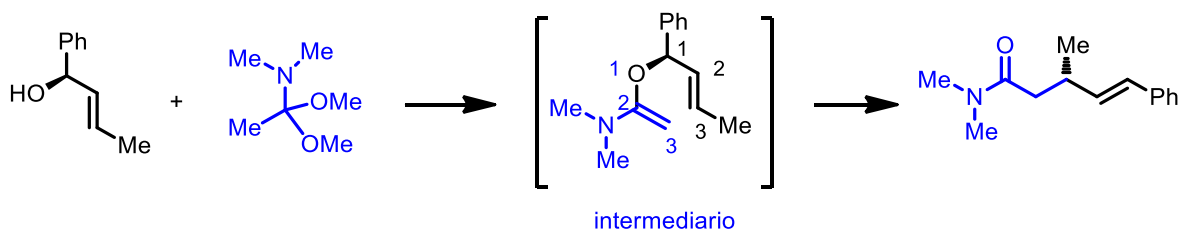
La primera reacción descrita de esta variante fue el arreglo sigmatrópico [3,3] realizada en alilfenil éter,⁹ para producir el alilfenol, como se muestra en Esquema 7.



Esquema 7. Arreglo de Claisen Aromático

2.3.2 Arreglo Eschenmoser-Claisen

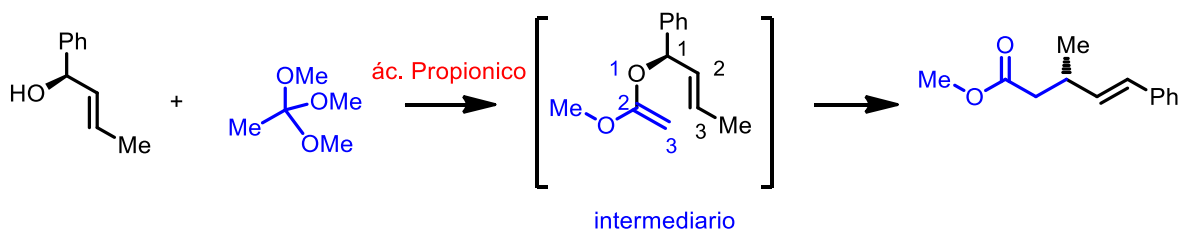
Esta reacción fue descrita por Eschenmoser,¹⁰ en 1964 y procede por calentamiento del alcohol alílico en la presencia del dimetil acetal *N,N'*-dimetilacetamida para producir la respectiva amida γ,δ -insaturada (Esquema 8).



Esquema 8. Arreglo Eschenmoser-Claisen

2.3.3 Arreglo Johnson-Claisen

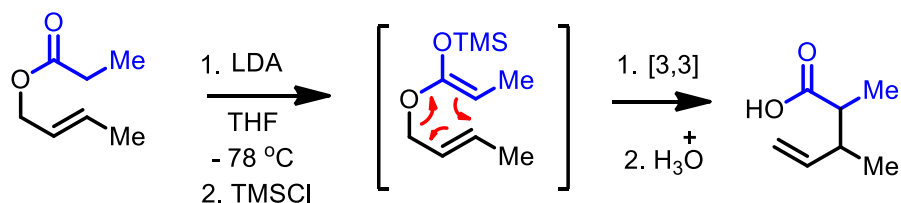
La reacción se lleva a cabo entre un alcohol alílico y un *orto*-éster para producir el respectivo éster γ,δ -insaturado.¹¹ En esta reacción se ha utilizado un ácido débil como el ácido propiónico para catalizar la reacción. Este arreglo requiere de altas temperaturas (100-200 °C) durante 10-120 horas (Esquema 9).



Esquema 9. Arreglo Johnson- Claisen

2.3.4 Arreglo Ireland-Claisen

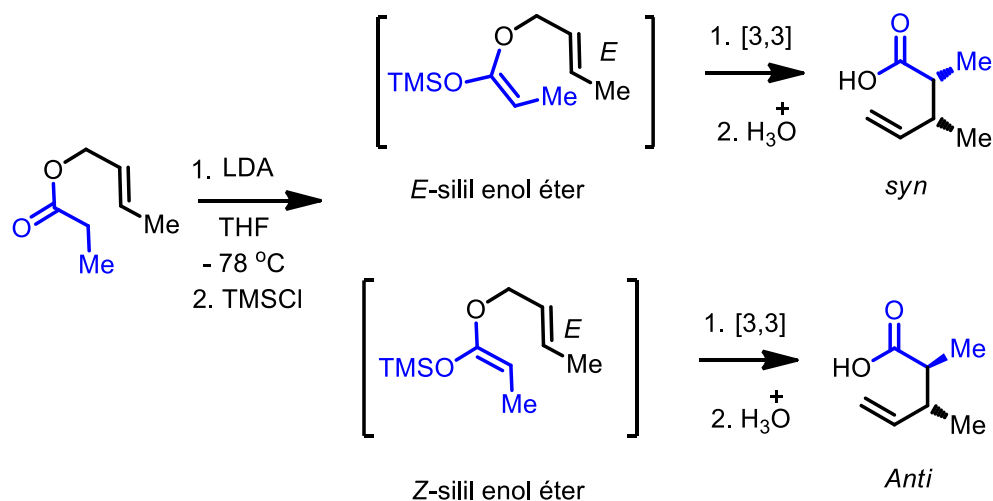
La reacción se lleva a cabo con un éster alílico y con una base fuerte para producir un ácido carboxílico γ,δ -insaturado.¹² (Esquema 10). La reacción procede vía la formación del alil silil enol éter, que es formado con el enolato de litio y con el cloruro de trimetilsilano. El arreglo puede ser llevado a cabo a temperatura ambiente.



Esquema 10. Arreglo Ireland-Claisen

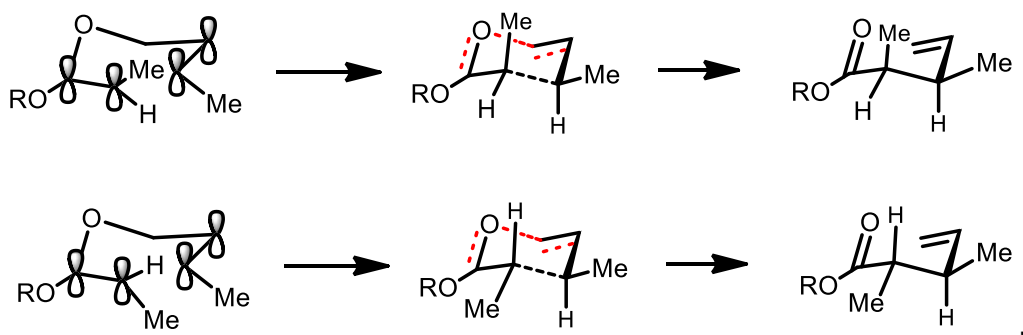
2.4 Estereoquímica del Arreglo Claisen.

El arreglo de Claisen,¹³ es una reacción estereoespecífica. Esto se puede observar cuando el éster alílico es tratado con una base fuerte (LDA) en la presencia de cloruro de trimetilsilano, para generar dos éteres silil enol con dos configuraciones (*E* y *Z*) y se describió que el *E*-silil enol éter produjo el producto *anti* y el *Z*-silil enol éter produjo el producto *syn* por lo tanto (*E, E* da *syn*) y (*Z, E* da *anti*),¹¹ Esquema 11.



Esquema 11. Aspectos estereoquímicos del arreglo de Claisen

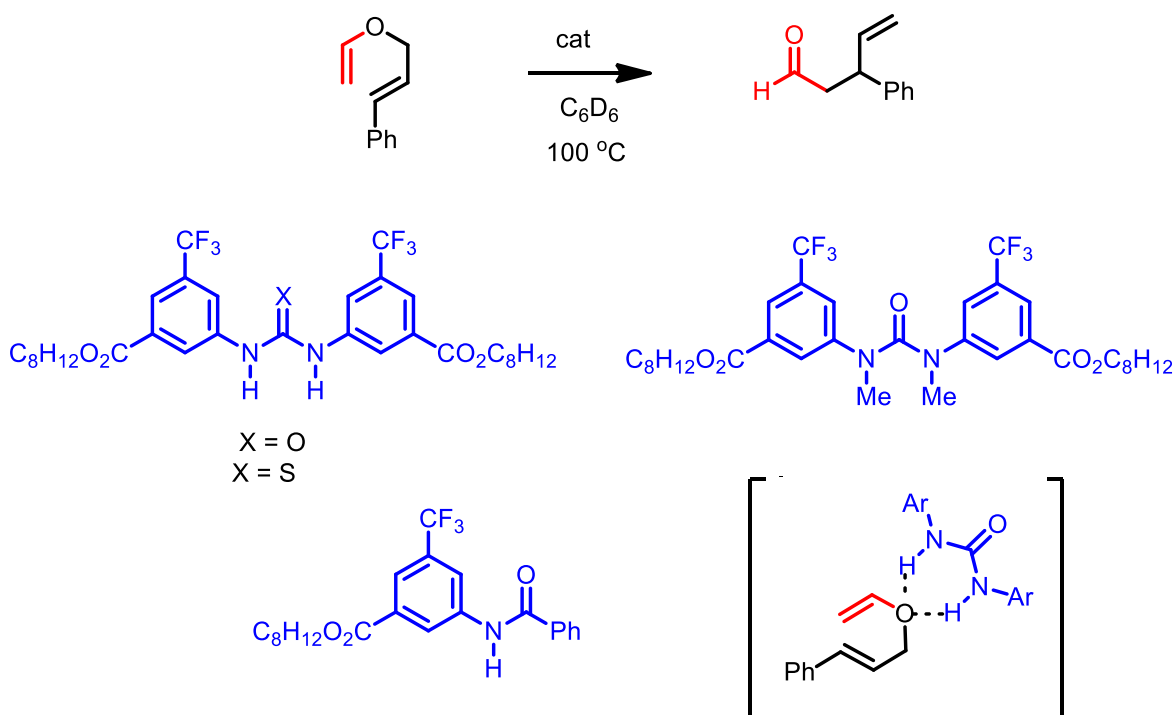
El estado de transición del intermediario silil enol éter puede adoptar una geometría cíclica aproximándose a una conformación de silla donde en una forma concertada los orbitales del enlace (π) puedan traslaparse. Este tipo de reacciones se consideran suprafaciales donde las mismas caras de doble enlace interactúan para formar el nuevo enlace sigma (Esquema 12). Tanto en el estado de transición como en el producto se observa que ambos grupos metilos están arriba del plano ocupando una posición pseudo axial y pseudo-ecuatorial y en la estructura de abajo un metilo está abajo del plano y el otro arriba del plano ocupando ambas las posiciones pseudo-ecuatoriales.



Esquema 12. Aspectos estereoquímicos del arreglo de Claisen.

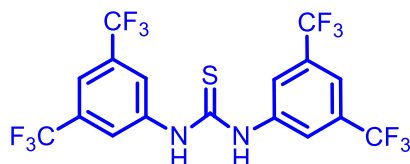
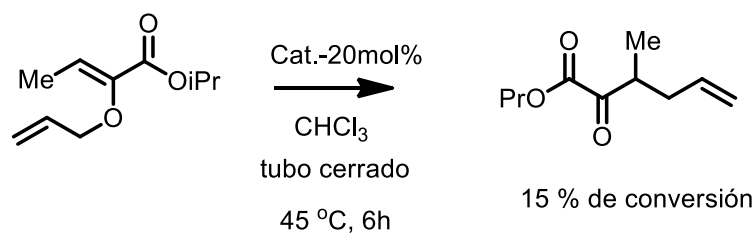
2.5 Arreglo de Claisen enantioselectivo.

Curran y Kuo,¹⁴ en 1995 describieron el primer arreglo de Claisen en 6-fenil alil vinil éter catalizada con una diaril urea soluble en benceno a 100 °C para producir 3-fenilpent-4-enal. Un estudio cinético demostró que la reacción se lleva a cabo con 0.2 equivalentes del catalizador, pero si éste era incrementado a 1 equivalente la velocidad de reacción se acelera en un factor de cuatro (Esquema 13).



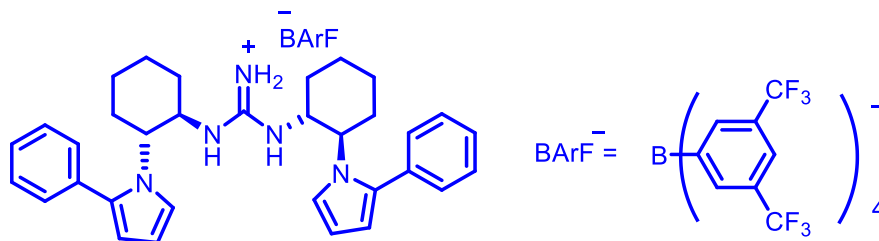
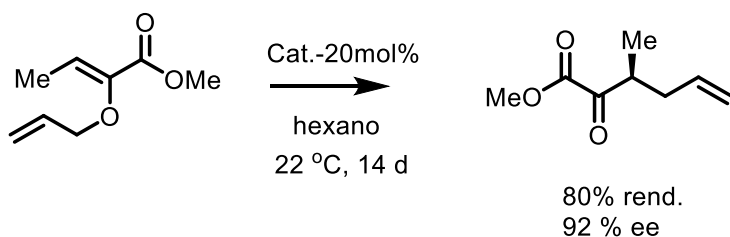
Esquema 13. Primer arreglo de Claisen catalizada con una diaril urea.

Kirtein y colaboradores,¹⁵ en 2007 describieron un estudio teórico práctico de la activación del arreglo de Claisen catalizada por una diaril tiourea donde el enlace de hidrógeno sea la fuerza promotora del arreglo. Un alcoxi carbonil alil vinil éter es expuesto con la diaril tiourea 20 mol% en cloroformo y en un tubo cerrado, después de 6 horas a 45 °C produjo el éster α -carbonil δ,ϵ -insaturado con sólo 15% de conversión (Esquema 14). Los autores concluyeron que la diaril tiourea, no era un catalizador efectivo para el arreglo de 2-alcoxi carbonil alil vinil éter.



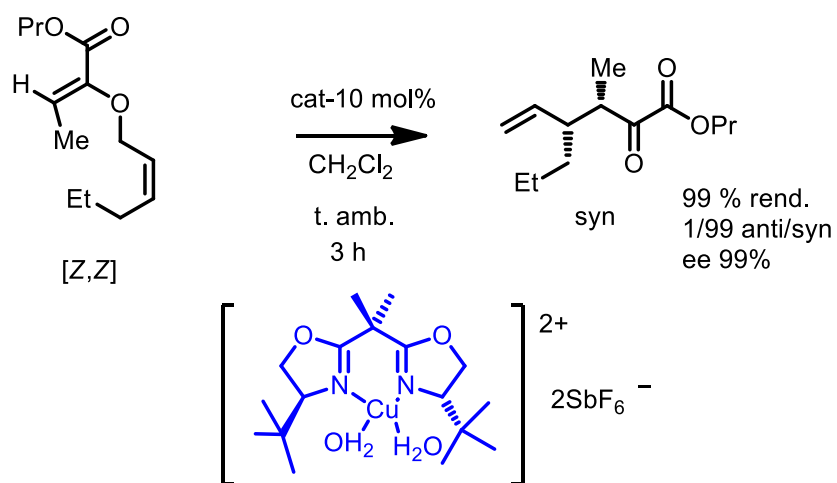
Esquema 14. Arreglo de Claisen catalizada con una diaril tiourea.

Uyeda y Jacosen,¹⁶ en 2008 describieron un arreglo de Claisen altamente enantioselectivo usando un catalizador simétrico C_2 como es el ion guanidinio, derivado del *trans*-1-pirrol-2-aminociclohexano. El alcoxi carbonil alil vinil éter fue tratado con el catalizador guanidinio 20 mol% en hexano a 22 °C durante 14 días para producir el respectivo éster α -carbonil δ,ϵ -insaturado en 80 % de rendimiento y una alta enantioselectividad (92% ee), como se observa en el Esquema 15. Se observó una óptima velocidad de reacción en hexano a pesar de que el catalizador es insoluble. El uso de CH_2Cl_2 o benceno produjo la reacción con una ligera disminución de la enantioselectividad y no se observó catálisis en éter etílico o metil *tert*-butil éter.



Esquema 15. Arreglo de Claisen catalizada con una diaril tiourea.

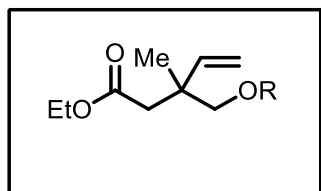
Abraham y colaboradores,¹⁷ describieron el arreglo de Claisen enantioselectivo de 2-alcoxycarbonil alil vinil éter en la presencia catalítica del complejo quiral de cobre bis-oxazolona en diclorometano a temperatura ambiente durante 3 horas para producir éster α -ceto- δ,ϵ -insaturado en alto rendimiento 99%, alta diastereoselectividad 99/1 y alta enantioselectividad 99%, como se muestra en el Esquema 16.



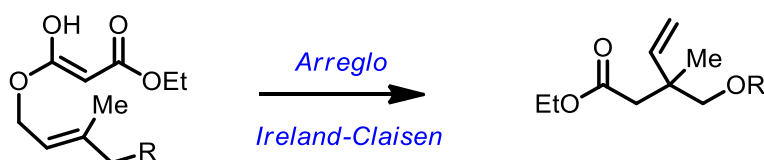
Esquema 16. Arreglo de Claisen catalizado con el complejo quiral de cobre y bisoxazolona.

3- OBJETIVOS

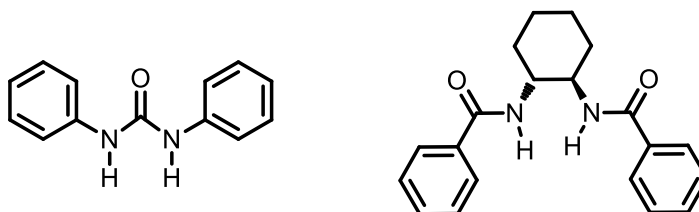
El objetivo general se centrará en la síntesis asimétrica de un éster β,γ -sustituido el cual contiene un centro estereogénico cuaternario, fragmento molecular encontrado en diversos productos naturales.



Se realizará un estudio sistemático del arreglo de Ireland-Claisen asimétrico usando ureas como promotores del arreglo.



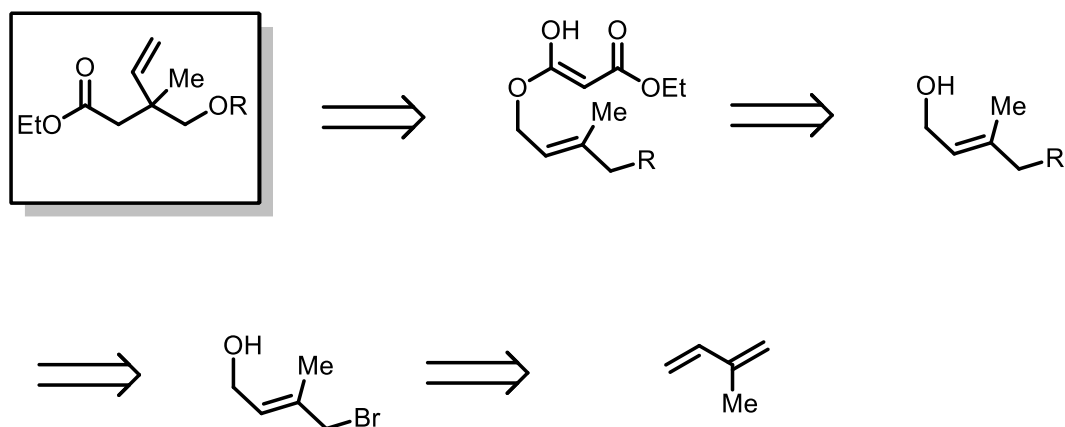
Se realizará la síntesis de ureas aquirales y quirales como promotoras de la activación del arreglo de Ireland-Claisen.



4- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Retrosíntesis

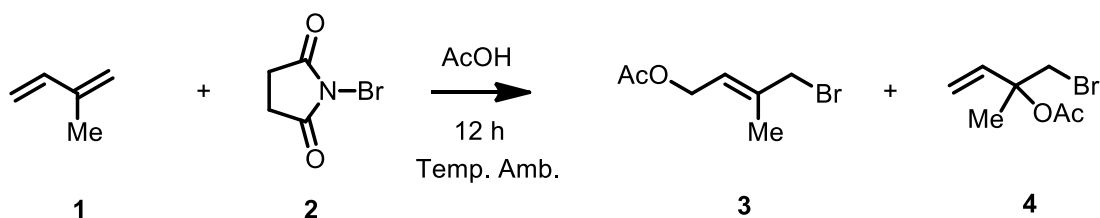
El éster β,γ -sustituido quiral puede provenir de su respectivo etil malonato aplicando condiciones de un arreglo Ireland-Claisen, el cual puede ser formado por la reacción del alcohol alílico con malonato de ácido de etilo. El sustituyente R podría ser un alcohol protegido que podría ser logrado por una reacción de sustitución nucleofílica sobre el halogenuro alílico el cual es formado por isopreno, como se muestra en el Esquema 17.



Esquema 17. Retrosíntesis de la molécula objetivo conteniendo un centro estereogénico cuaternario.

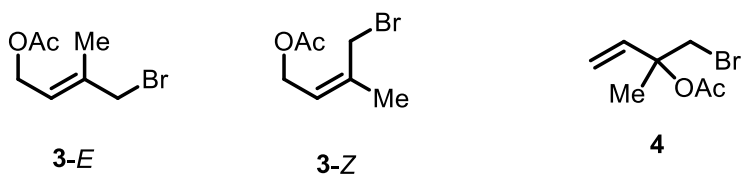
4.2 Síntesis

La síntesis da inicio con la reacción de isopreno **1** y el ácido acético como reactivo y disolvente, junto con *N*-bromo succinimida **2**. Después de mantener la agitación por 12 horas a temperatura ambiente¹⁸ la reacción produjo una mezcla de compuestos líquidos correspondientes a los productos **3** y **4** (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción de adición.

Se pudieron distinguir los siguientes compuestos. Como producto de una adición-1,4 se obtuvieron los acetatos de (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **E-3** y de (*Z*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **Z-3** en una relación 7/3 donde el producto **E-3** es el producto mayoritario. También se observó como producto de una adición-1,2 la formación del acetato 1-bromo-2-metil-3-en-2-ilo **4**, como se observa en la Figura 1.

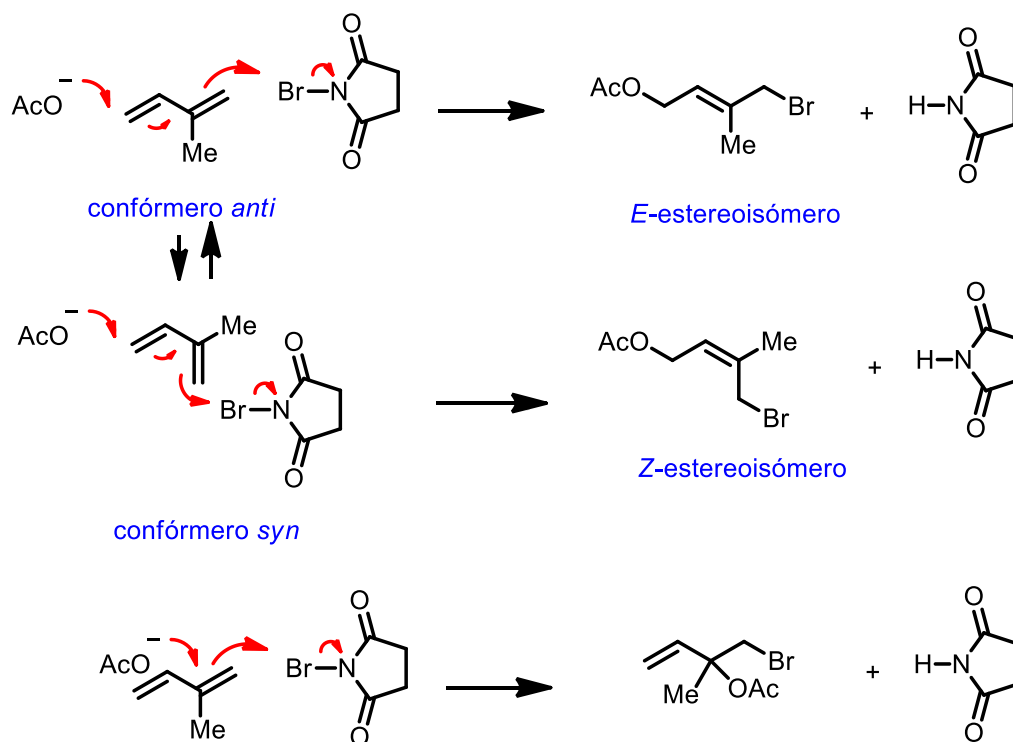


Productos de adición-1,4

Producto de adición-1,2

Figura 1 Productos de adición-1,4 y 1,2.

El mecanismo de reacción de la adición-1,4 puede ser racionalizado primero por el ataque del ion acetato a una de las olefinas del isopreno (confórmero *anti* más estable) con un desplazamiento del enlace π y subsecuentemente un ataque al átomo de la *N*-bromo succinimida para generar el estereoisómero mayoritario (*E*). El otro estereoisómero (*Z*) puede ser generado por el mismo mecanismo sólo que se lleva a cabo con el confórmero *syn*, para dar el estereoisómero (*Z*). El mecanismo para la adición 1,2 puede racionalizarse por el ataque a una de las dos olefinas y subsecuente ataque a la *N*-bromosuccinimida para producir una olefina con un centro asimétrico cuaternario como se muestra en el Esquema 19.



Esquema 19. Mecanismos de Reacción de adición-1,4 y 1,2.

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **3**, producto de la adición-1,4, se observa una señal triple en 5.73 ppm que se asignó al hidrógeno olefínico, el cual se acopla con la señal doble en 4.60 ppm que corresponde al metileno unido al átomo de oxígeno. Ambas señales tienen constantes de acoplamiento de $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$ Hz. Además se observan las señales para los dos grupos metilos en 2.07 y 1.85 ppm (Figura 2).

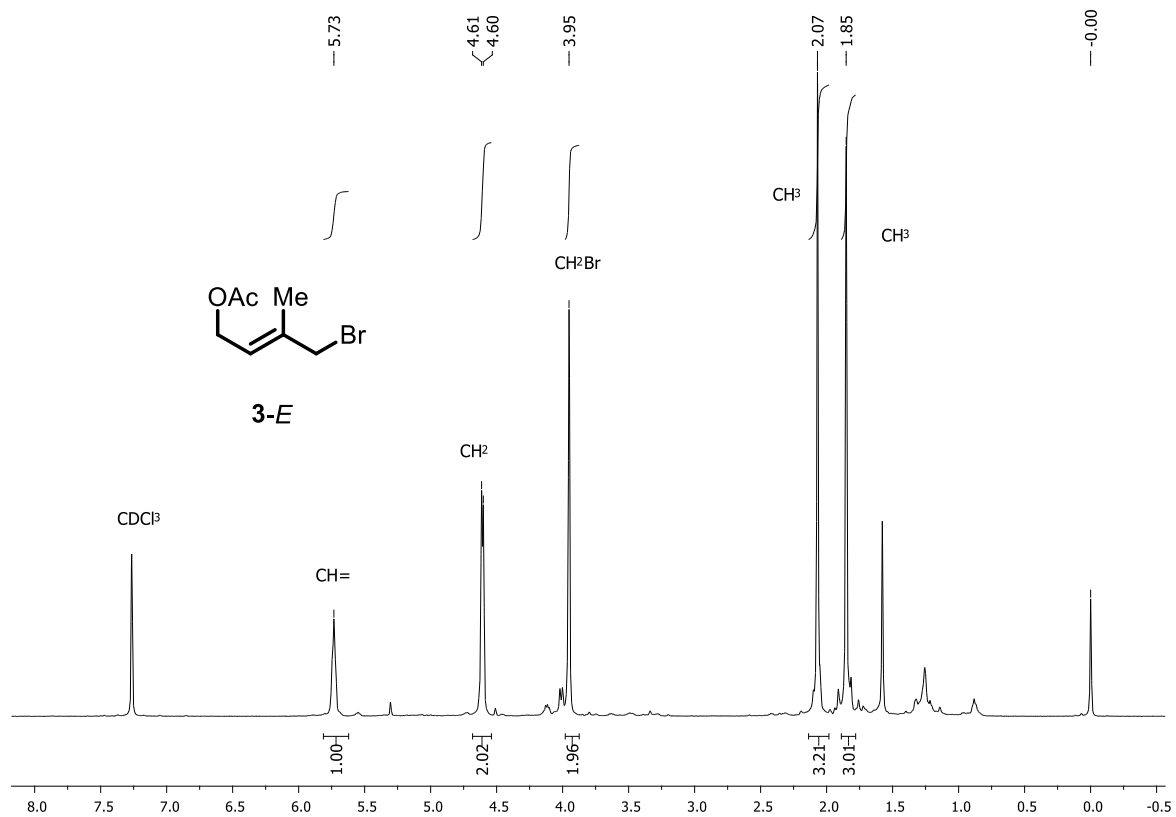


Figura 2. RMN ¹H a 500 MHz en CDCl₃, del producto de adición-1,4 (**3**)

En su espectro de RMN ¹³C se observa una señal para el grupo carbonilo en 170.8 ppm y señales para los carbonos olefínicos en 137.2 y 124.2 ppm, también destaca la señal en 60.9 ppm para el metileno unido al átomo de oxígeno y el metileno unido al átomo de bromo se observa en 39.4 ppm (Figura 3).

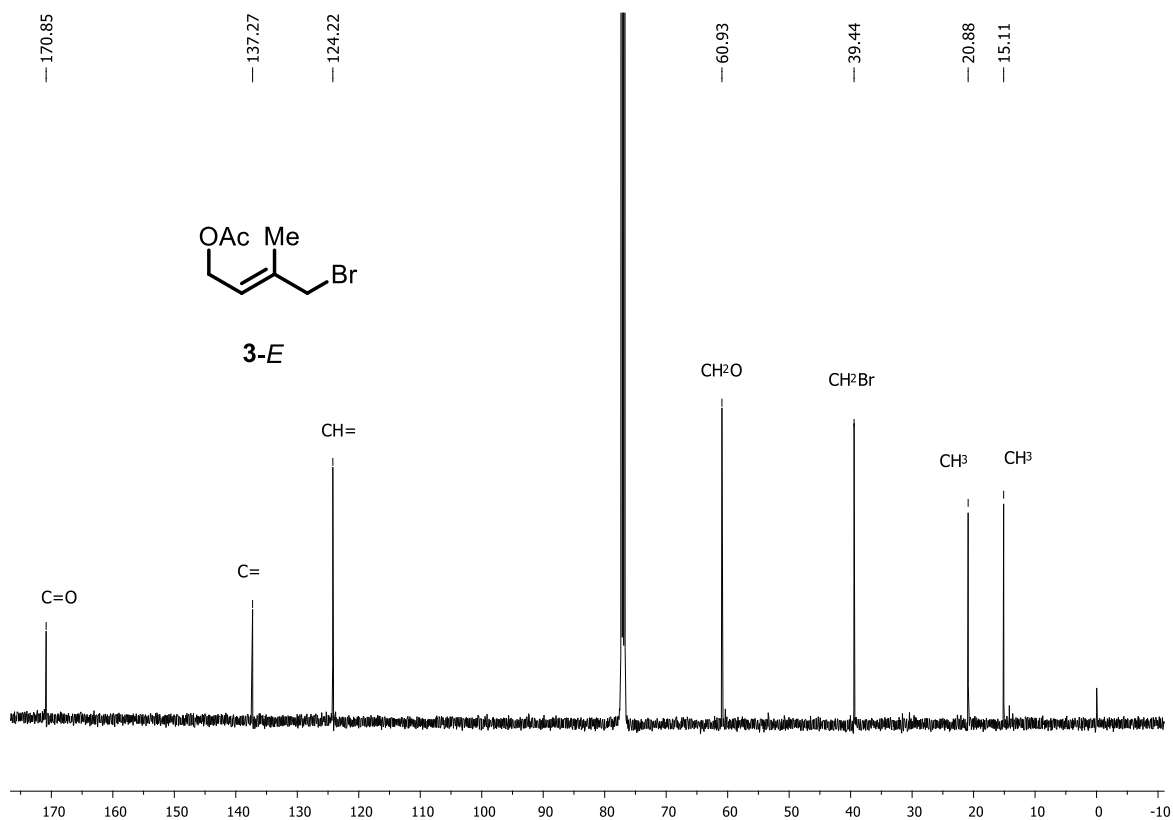


Figura 3. RMN ^{13}C a 125 MHz, en CDCl_3 , del producto de adición-1,4 (**3**)

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **4**, producto de adición-1,2, se observa un grupo de señales en 6.05, 5.27 y 5.24 ppm características para el grupo vinílico y en 3.82 y 3.68 ppm un sistema AB con una constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H-H}} = 11.0$ Hz, que corresponde al metileno diastereotópico (Figura 4).

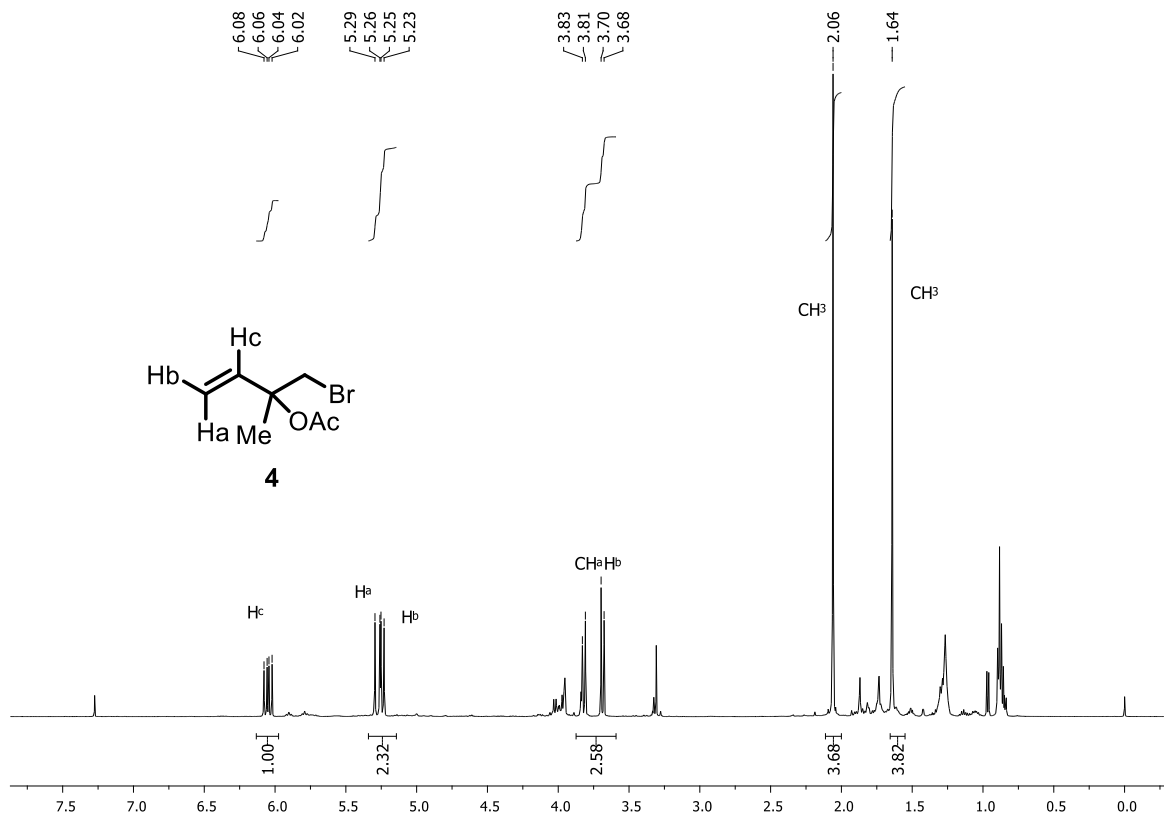


Figura 4. RMN ¹H a 500 MHz en CDCl₃, del producto de adición-1,2 (**4**)

En su espectro de RMN de ¹³C se observa una señal para el grupo carbonilo en 169.7 ppm y señales para los carbonos olefínicos en 138.6 y 115.7 ppm, también destaca la señal en 80.1 ppm para el centro estereogénico como se muestra en la Figura 5.

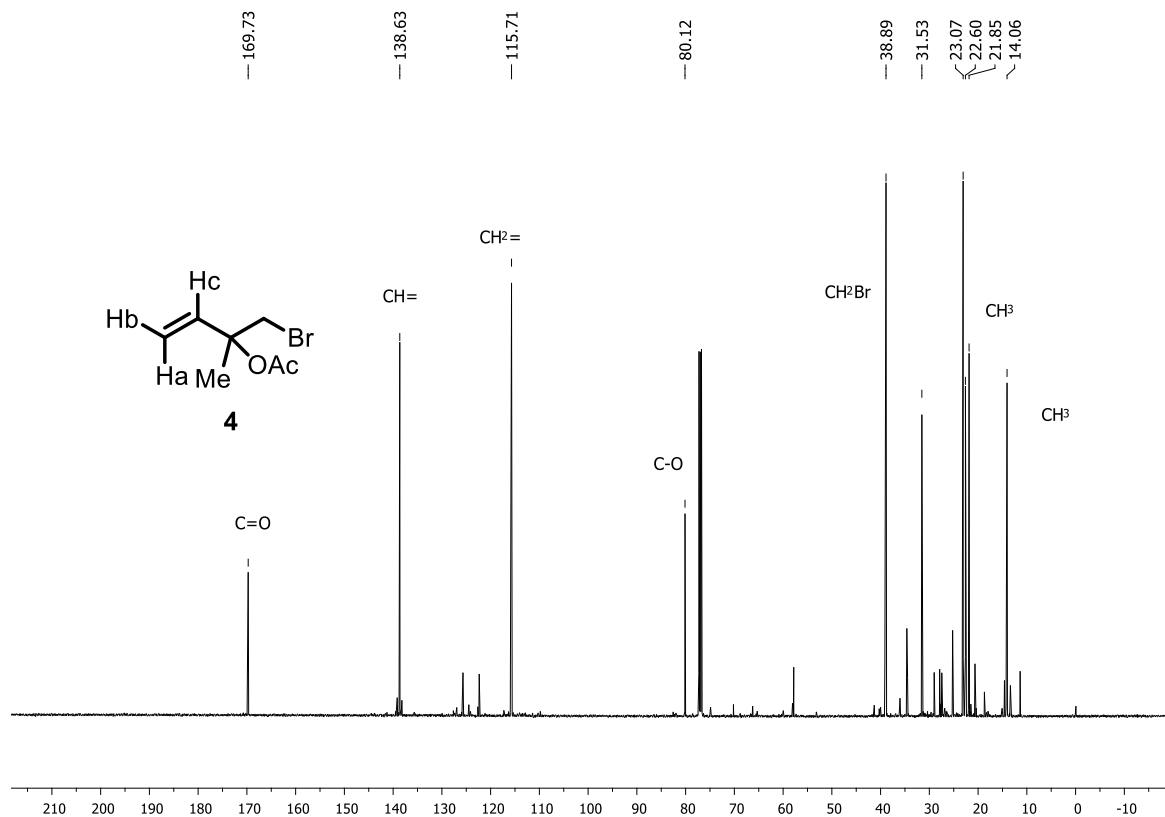
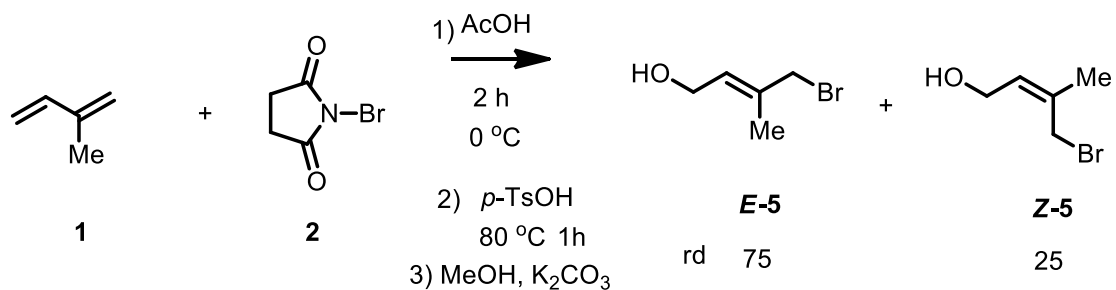


Figura 5. RMN ^{13}C a 125 MHz, en CDCl_3 , del Producto de adición-1,2 (**4**)

4.3 (*E*)-4-Bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **5**

Un método alternativo para preparar el alcohol alílico **E-5**, es a través de un método directo,¹⁹ formando (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **3** a partir del isopreno **1**, ácido acético, *N*-bromo succinimida y una cantidad catalítica del ácido de *p*-toluensulfónico. Esta mezcla fue calentada a 80 °C por una hora. El crudo de reacción fue expuesto a hidrólisis usando K_2CO_3 en metanol- H_2O , después de tener la mezcla de reacción en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente se produjo una mezcla de los alcoholes alílicos **E-5** y **Z-5** en una relación 75/25 siendo el producto *trans*-alqueno **E-5** el producto mayoritario. Cabe mencionar que la remoción del grupo acetilo en ambos métodos es exactamente igual usando K_2CO_3 en metanol- H_2O produciendo la mezcla de alcoholes **5** en casi igual rendimiento, como se observa en el Esquema 20.



Esquema 20. Reacción directa para la síntesis de los alcoholes alílicos.

En el espectro de RMN de ¹H se observan señales para cada uno de los alcoholes ***E*-5** y ***Z*-5**. Se observa una señal triple en 5.80 y 5.63 ppm que se asignó al hidrógeno olefínico, el cual se acopla con la señal doble en 4.22 y 4.20 ppm que corresponde al metileno unido al átomo de oxígeno ambas señales tienen una constante de acoplamiento de ³J_{H-H} = 6.5 Hz. Además de observarse las señales para los dos grupos metilos en 1.82 y 1.90 ppm (Figura 6).

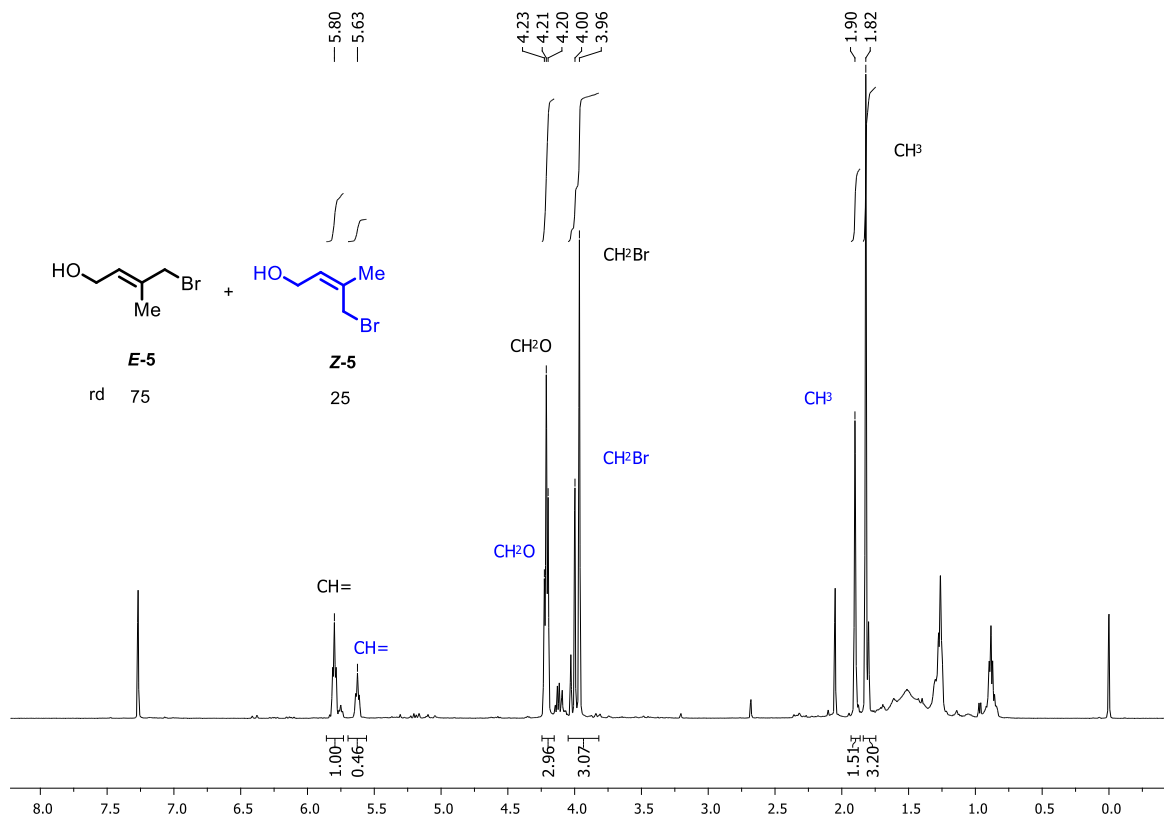


Figura 6. RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 del Producto de adición-1,2 (5)

En su espectro de RMN ^{13}C se observan señales para los carbonos olefínicos en 134.9 y 129.3 ppm, en 59.4 ppm para un metileno unido al átomo de oxígeno. También se observan en 40.1 ppm una señal para el metileno unido al átomo de bromo y en 22.0 y 15.0 ppm para los grupos metilos (Figura 7).

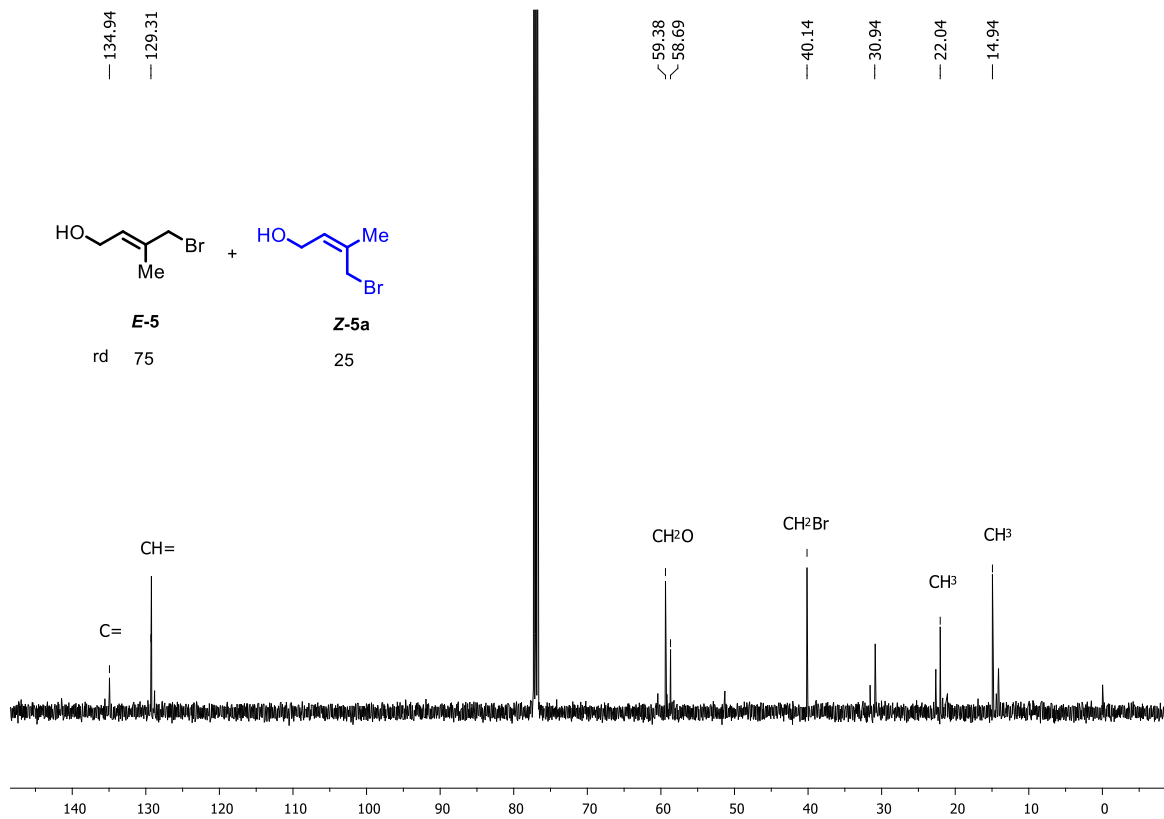
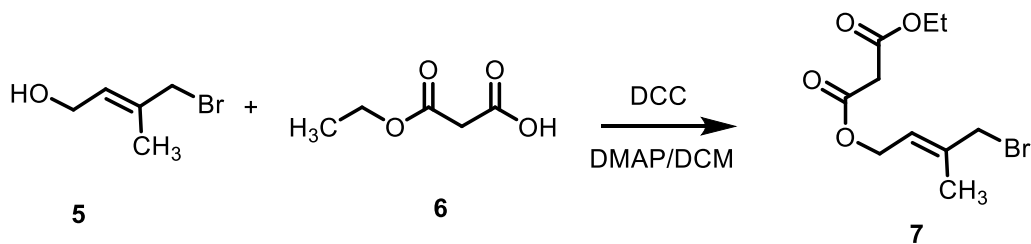


Figura 7. RMN ^{13}C a 125 MHz, en CDCl_3 , del Producto de adición-1,2 (**5**)

4.4 Arreglo de Ireland-Claisen

Para realizar este tipo de arreglo se requiere acoplar el (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **5** con el malonato de ácido de etilo **6** y para ello se adaptó una metodología descrita por Mandai y colaboradores.²⁰ Esta reacción se llevó a cabo con *N,N'*-diclohexilcarbodiimina y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina en diclorometano a temperatura ambiente por 15 minutos, seguido de la adición del (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **5** produciendo el compuesto **7** como un sólido blanco (Esquema 21).



Esquema 21. Reacción de esterificación.

En su espectro de RMN de ^1H se observa en 5.73 ppm una señal triple asignada al hidrógeno olefínico, y un grupo de metilenos en 4.68-4.21 ppm enlazados al átomo de oxígeno. En 3.94 y 3.39 ppm se observan los metilenos unidos al átomo de bromo y grupos carbonilo, como se muestra en la Figura 8.

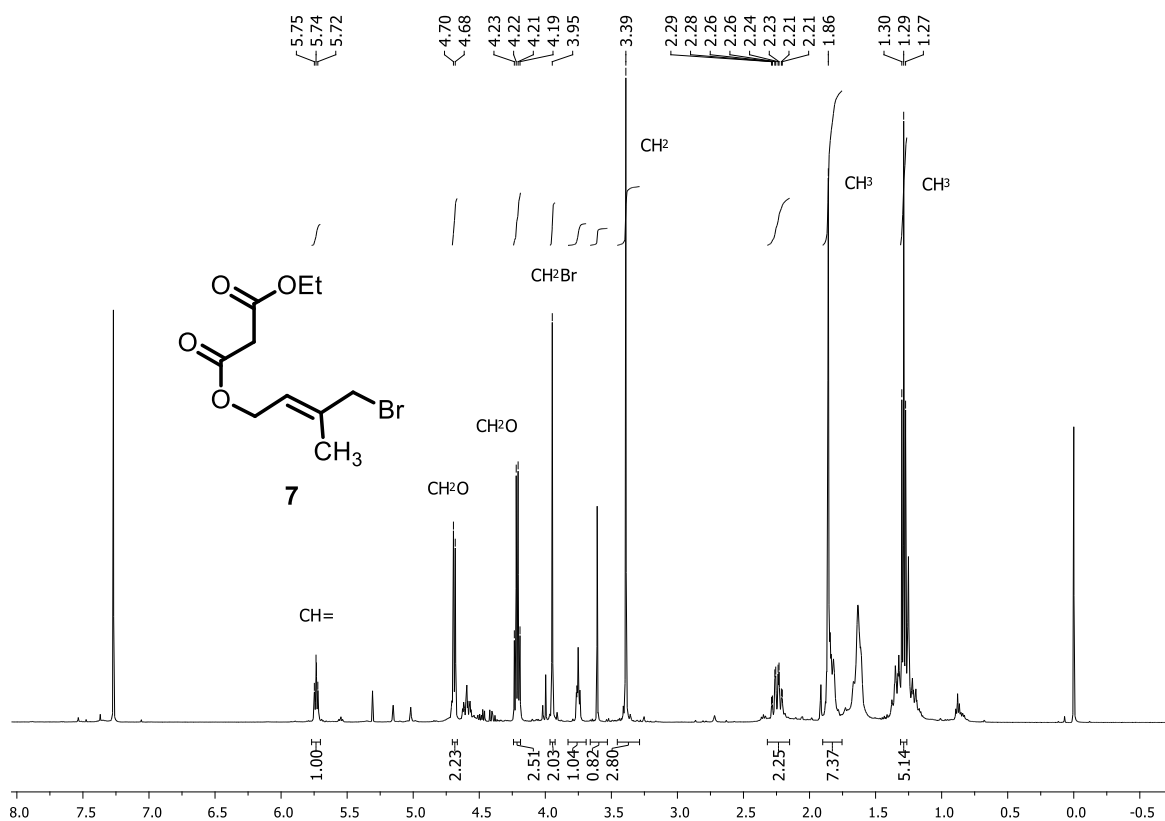


Figura 8. RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 , del éster 7.

En su espectro de RMN de ^{13}C se observan los dos grupos carbonilo en 166.4 y 165.0 ppm y en 41.4 ppm una señal para el grupo metileno enlazado a los carbonilos (Figura 9).

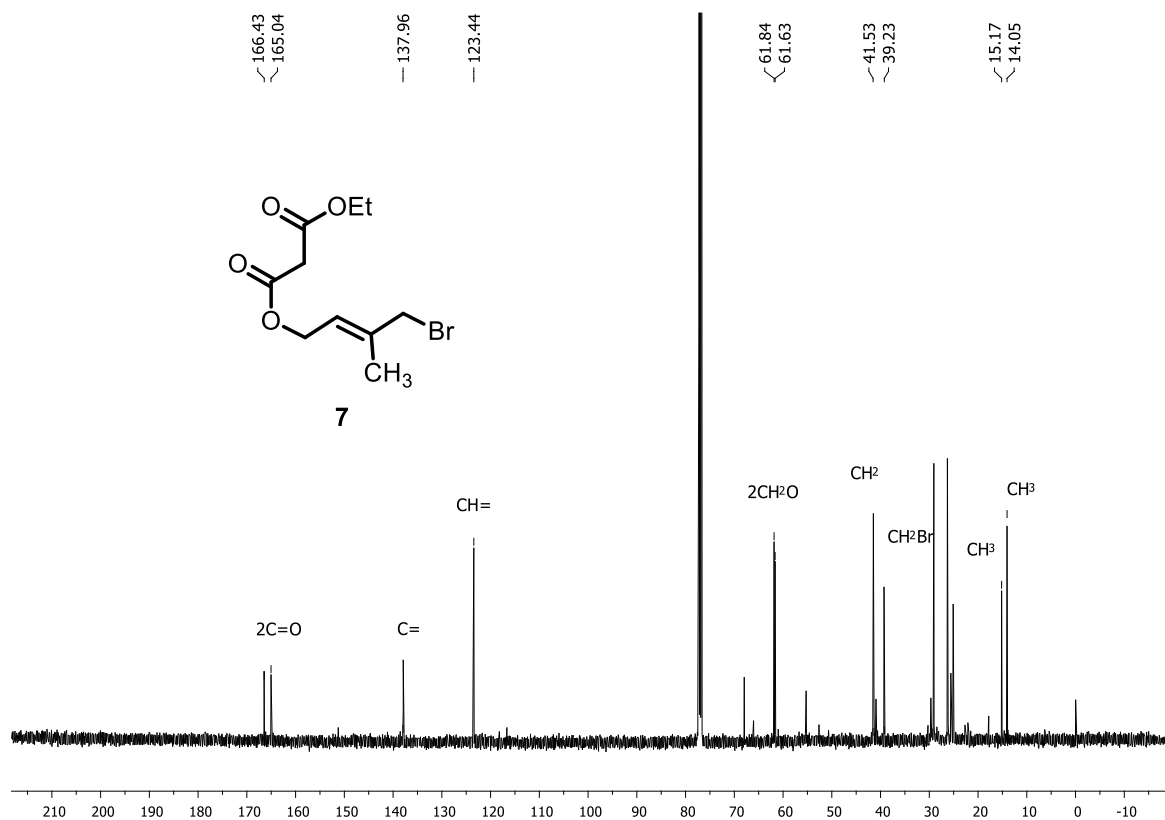
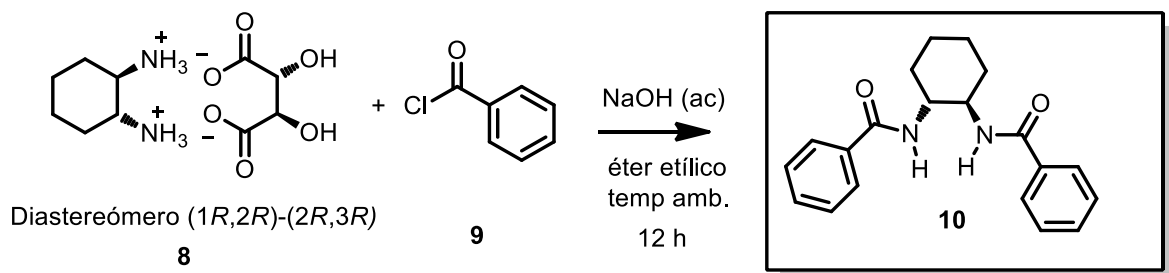


Figura 9. RMN ^{13}C a 125 MHz, en CDCl_3 , del éster **7**.

4.5 Síntesis de *N,N'*-(1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-ilo dibenzamida **10**.

Con el propósito de realizar un arreglo de Ireland-Claisen enantioselectivo en el aliletilmalonato **7**, se diseñó la dibenzamida quirál **10** como organocatalizador. Para ello, se realizó la síntesis de la dibenzamida quirál **10** a partir de la sal diastereomérica (1*R*,2*R*)-(2*R*,3*R*)-**8**, la cual fue obtenida enantioméricamente pura, por resolución química siguiendo dos metodologías descritas en la literatura química.^{21,22} Una vez obtenida, esta sal **8** quirál se trató con una solución acuosa de NaOH en la presencia de éter etílico, con la intención de liberar a la *trans*-(1*R*,2*R*)-ciclohexildiamina y posterior adición del cloruro de benzoilo **9** para producir cuantitativamente la dibenzamida **10**, como se muestra en el Esquema 22.



Esquema 22. Síntesis de la dibenzamida quiral **10**.

En su espectro de RMN de ^1H se observan la mitad de las señales, un grupo de señales en 7.24-7.69 ppm que corresponden a los hidrógenos aromáticos. Una señal en 7.05 ppm que pertenece al hidrógeno amídico, en 4.07 ppm el hidrógeno del carbono asimétrico, y en 2.22 y 1.85 ppm señales para los hidrógenos diastereotópicos (Figura 10).

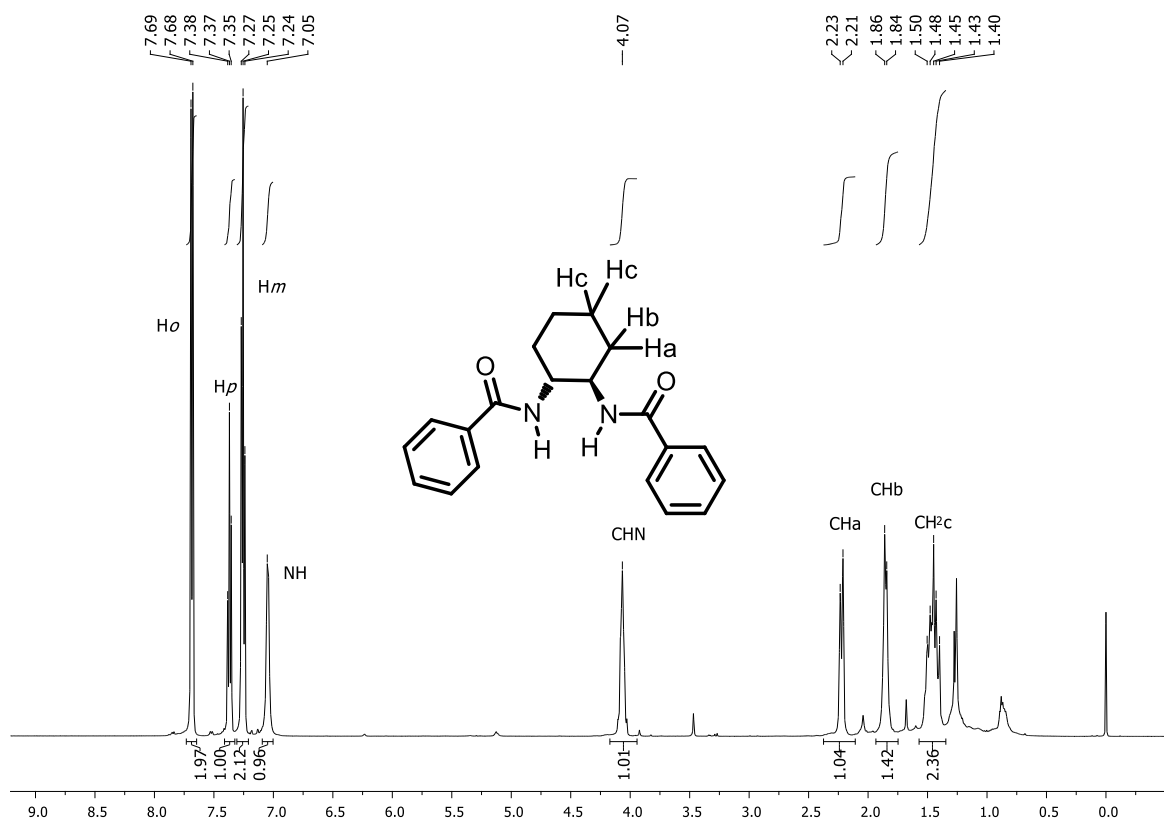


Figura 10. RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 , de la dibenzamida quiral **10**.

En el espectro de RMN de ^{13}C destacan las señales en 168.3 ppm para un grupo carbonilo, cuatro señales para los carbonos aromáticos y tres señales para los carbonos alifáticos (Figura 11).

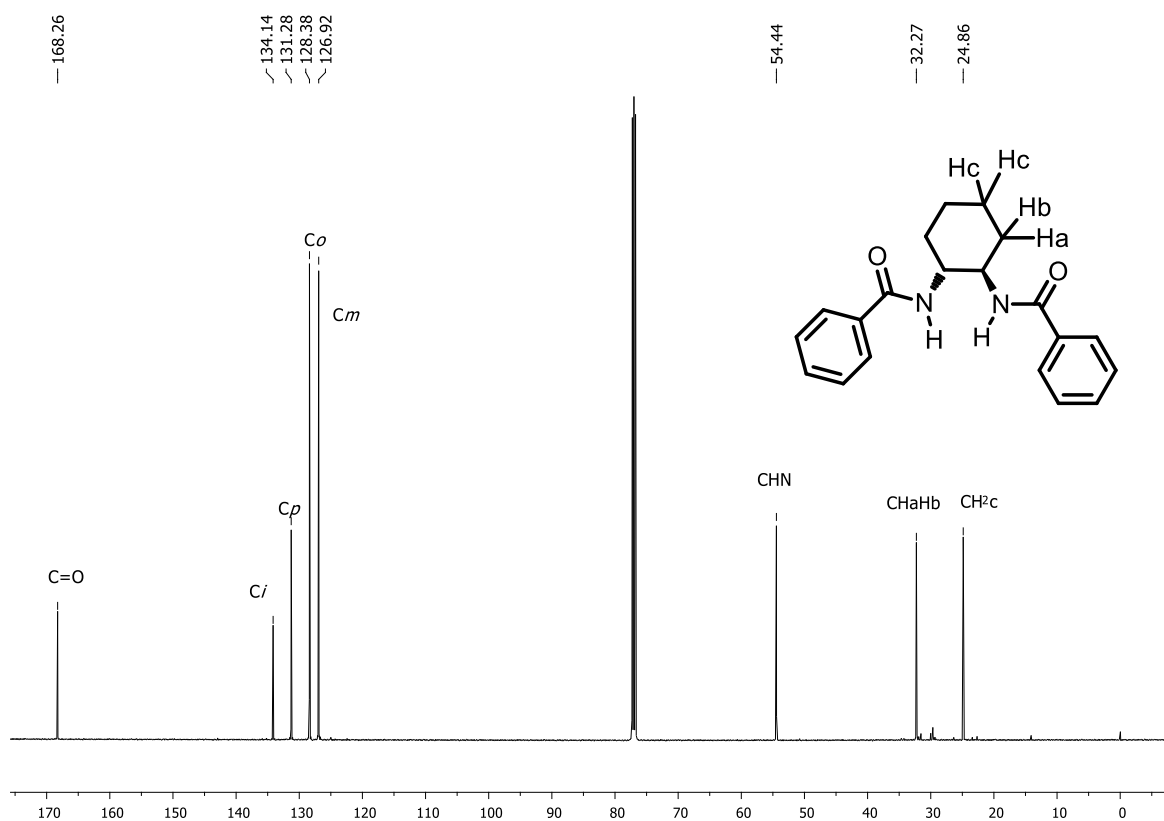
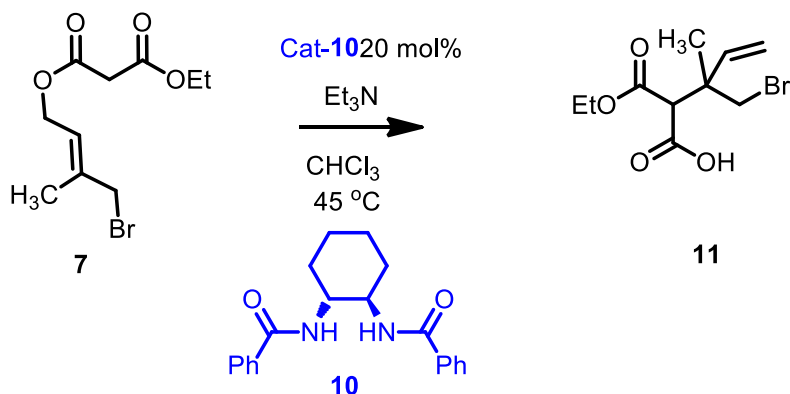


Figura 11. RMN ^{13}C a 125 MHz, en CDCl_3 , de la dibenzamida quiral **10**.

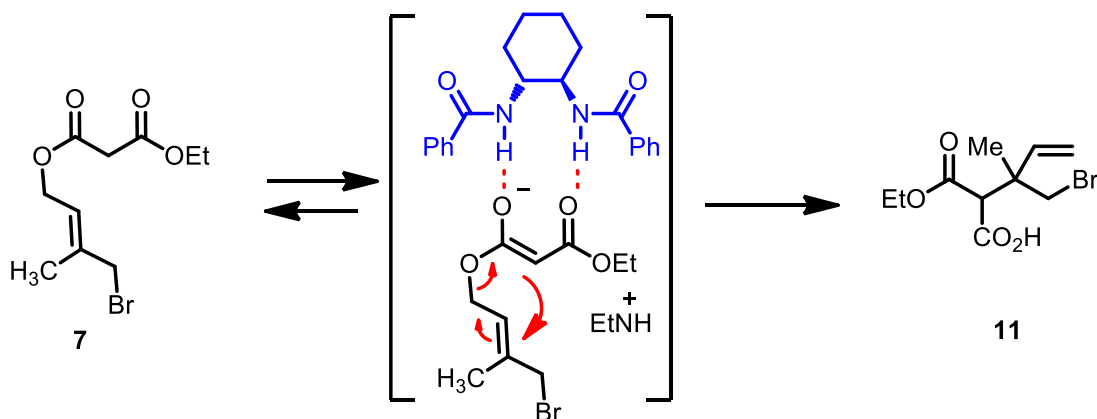
4.6 Arreglo de Ireland-Claisen **11**

Una vez preparado, el catalizador **10** se utilizó para activar el etil malonato (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **7** para producir el respectivo producto del arreglo de Ireland- Claisen **11**,¹⁵ tal y como se muestra en el Esquema 23.



Esquema 23. Reacción del arreglo de Ireland-Claisen

El arreglo Ireland-Claisen puede ser activado vía enlace de hidrógeno del respectivo enol con el catalizador quiral **10** formando el respectivo estado de transición, donde el arreglo podría ser favorecido por el enlace de hidrógeno y la temperatura. Sin embargo, a una temperatura de 45 °C, es probable que la energía de activación no sea la suficiente para producir el producto de Claisen **11**, como se muestra en el Esquema 24.

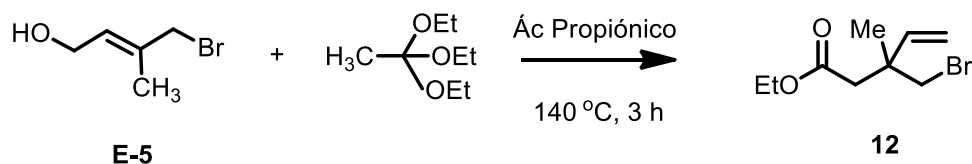


Esquema 24. Reacción del arreglo de Ireland-Claisen

4.7 Arreglo de Claisen

El arreglo de Claisen, es otra metodología que puede producir el éster quiral conteniendo un centro asimétrico, para ello el (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **E-5** se hizo reaccionar con el ortoacetato de etilo en la presencia catalítica del ácido

propiónico. Después de mantener esta disolución a reflujo durante 4 horas se produjo el éster **12** como un líquido incoloro.^{23,24} Su purificación por columna cromatográfica usando gel de sílice y como eluente hexano/acetato de etilo 95/5 dio el respectivo producto Claisen **12** un poco más puro, como se observa en el Esquema 25.



Esquema 25. Reacción del arreglo de Claisen.

En su espectro de RMN de ¹H se observan las señales múltiples en 5.89, 5.13, y 5.09 ppm que se asignaron al grupo vinílico, en 3.57 y 3.50 ppm se observa un sistema AB que se asignó al metileno enlazado al átomo de bromo donde ambos átomos de hidrógeno son diastereotópicos. Sin embargo, en 2.51 ppm se observa una señal simple para los hidrógenos del metileno unido al carbonilo, los cuales también son diastereotópicos y esta diferencia puede ser debido a que el metileno unido al bromo está más próximo al grupo olefínico (Figura 12).

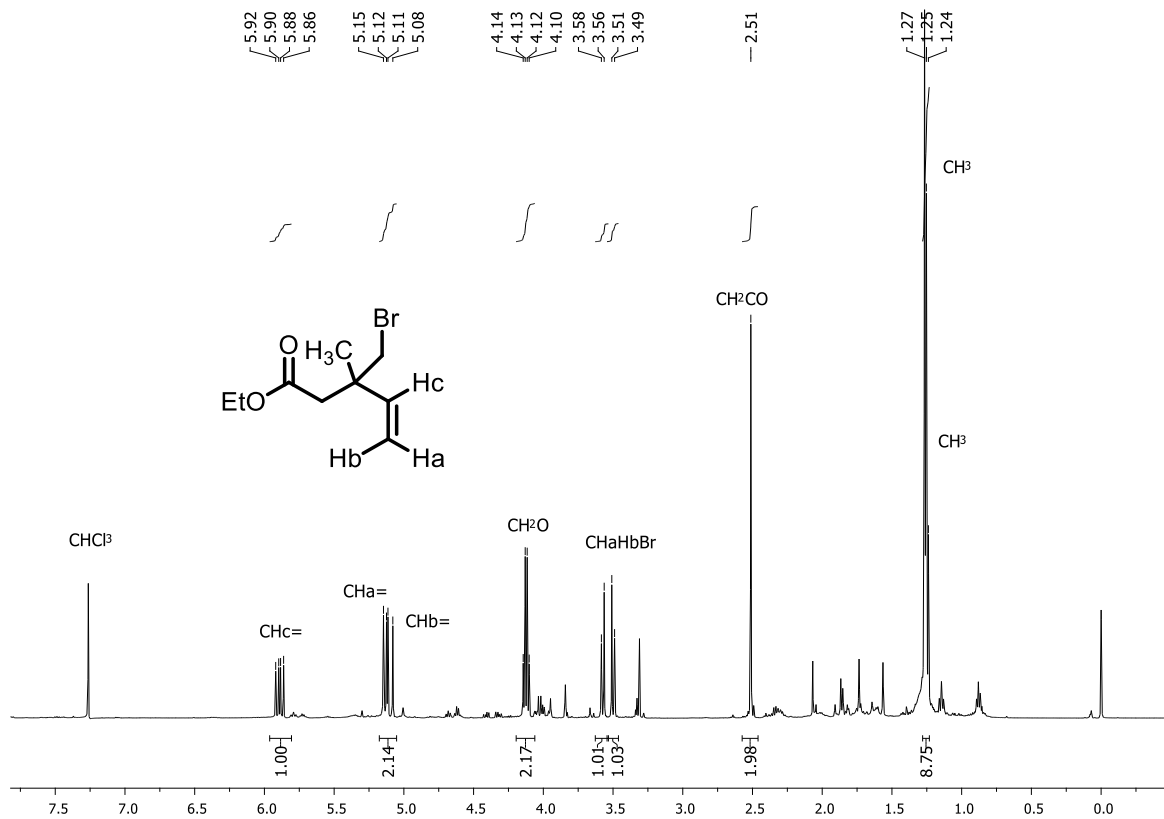


Figura 12. RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 , del producto del arreglo de Claisen

12

En su espectro de RMN de ^{13}C se observan señales en 142.0 y 114.3 ppm que se asignaron al grupo vinilo y en 43.1 y 42.4 ppm señales para los metilenos unidos al bromo y grupo carbonilo respectivamente, así como también en 39.8 una señal para el átomo de carbono cuaternario, como se muestra en la Figura 13.

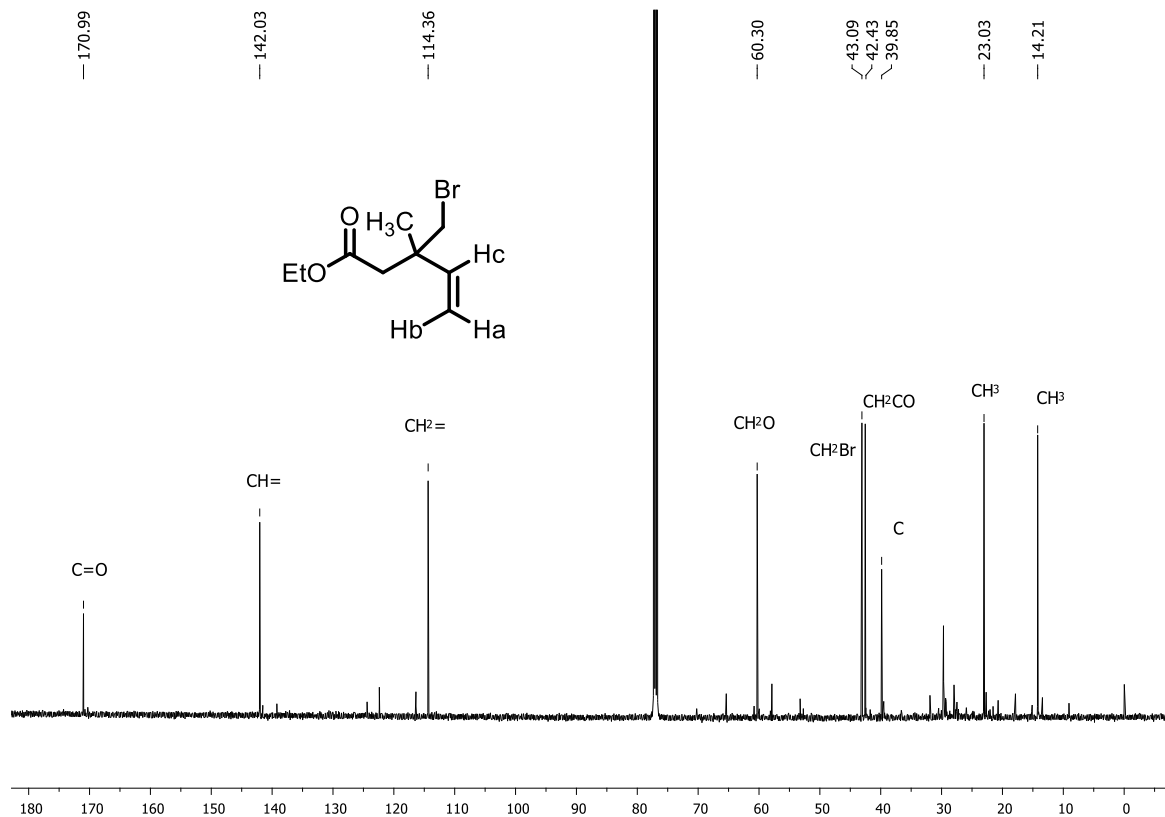
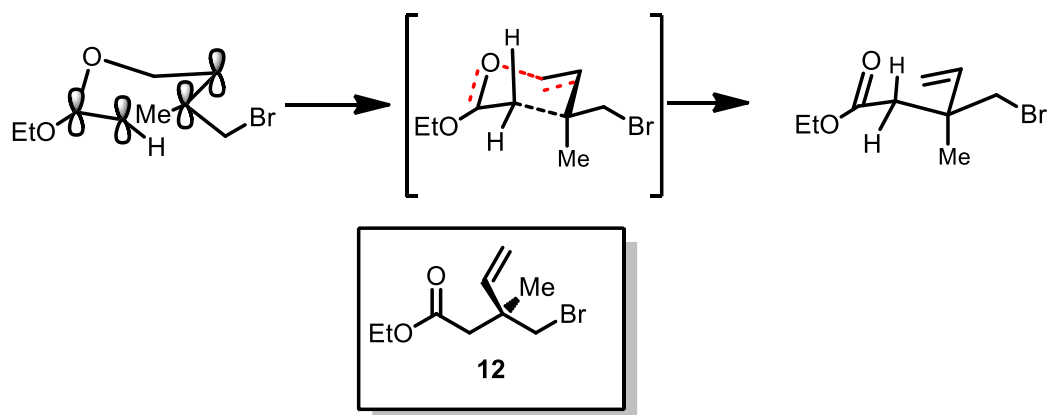


Figura 13. RMN ¹³C a 125 MHz, en CDCl₃, del producto del arreglo de Claisen
12.

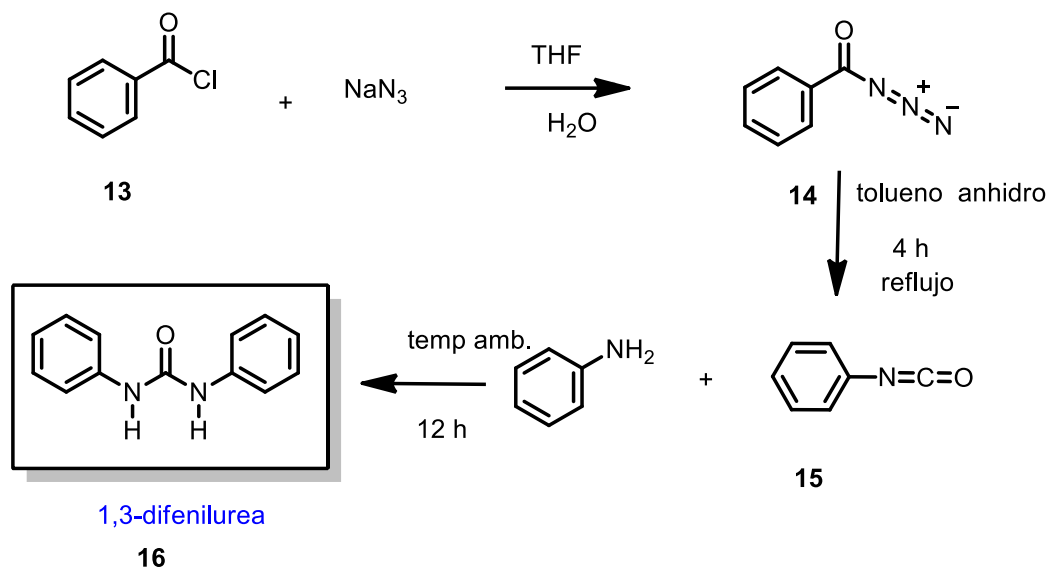
El mecanismo de reacción puede ser racionalizado a través de que el enol éter puede adoptar una geometría cíclica aproximándose a una conformación de silla donde por impedimento estérico es más probable que el metileno enlazado al átomo de bromo esté lo más alejado posible ocupando la posición ecuatorial y el metilo la posición axial. El desplazamiento de electrones conduce a la formación de un nuevo enlace pi (π) y un nuevo enlace sigma (σ). Generando un nuevo centro estereogénico cuaternario con posible configuración absoluta (*S*), como se observa en el Esquema 26.



Esquema 26. Posible mecanismo de reacción del arreglo.

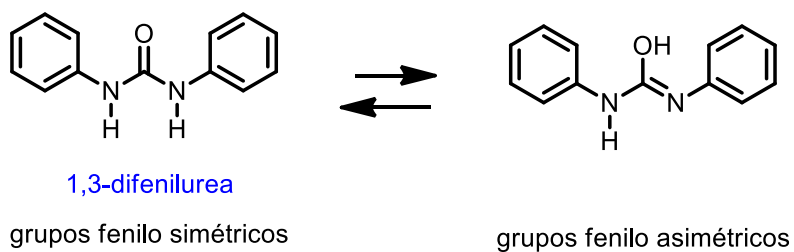
4.8 Síntesis de difenilurea

Con la intención de obtener un catalizador con átomos de hidrógeno más ácidos, se realizó la síntesis de la difenilurea **16**. Esta se sintetizó a partir de la reacción entre cloruro de benzoilo **13** y azida de sodio en un medio bifásico THF/H₂O para producir cuantitativamente la azida de benzoilo **14**. Posteriormente, la azida **14** fue expuesta a calentamiento con tolueno anhidro, donde un arreglo de Curtius fue llevado a cabo para producir el respectivo fenilisocianato **15** el cual fue tratado con anilina para producir cuantitativamente la 1,3-difenilurea **16**, como se muestra en el Esquema 27.



Esquema 27. Síntesis del catalizador 1,3-difenilurea **16**.

La 1,3-difenilurea **16** fue analizada por RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 14 y 15) y en sus espectros se muestra que ambos anillos aromáticos no son simétricos mostrando diferentes señales para los distintos átomos de hidrógeno, así como señales diferentes para los átomos de carbono, esto posiblemente a la formación de tautómeros, como se muestra en el Esquema 28.



Esquema 28. Posibles tautómeros de la 1,3-difenilurea.

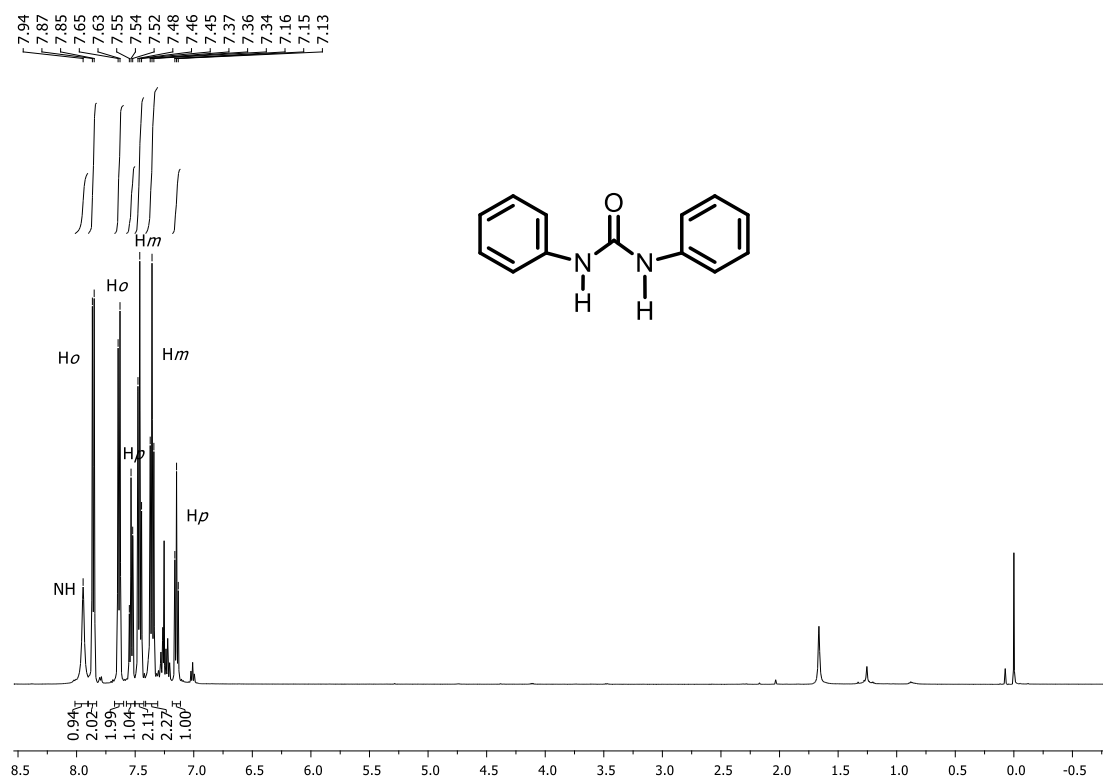


Figura 14. RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 , de la Difenilurea 16

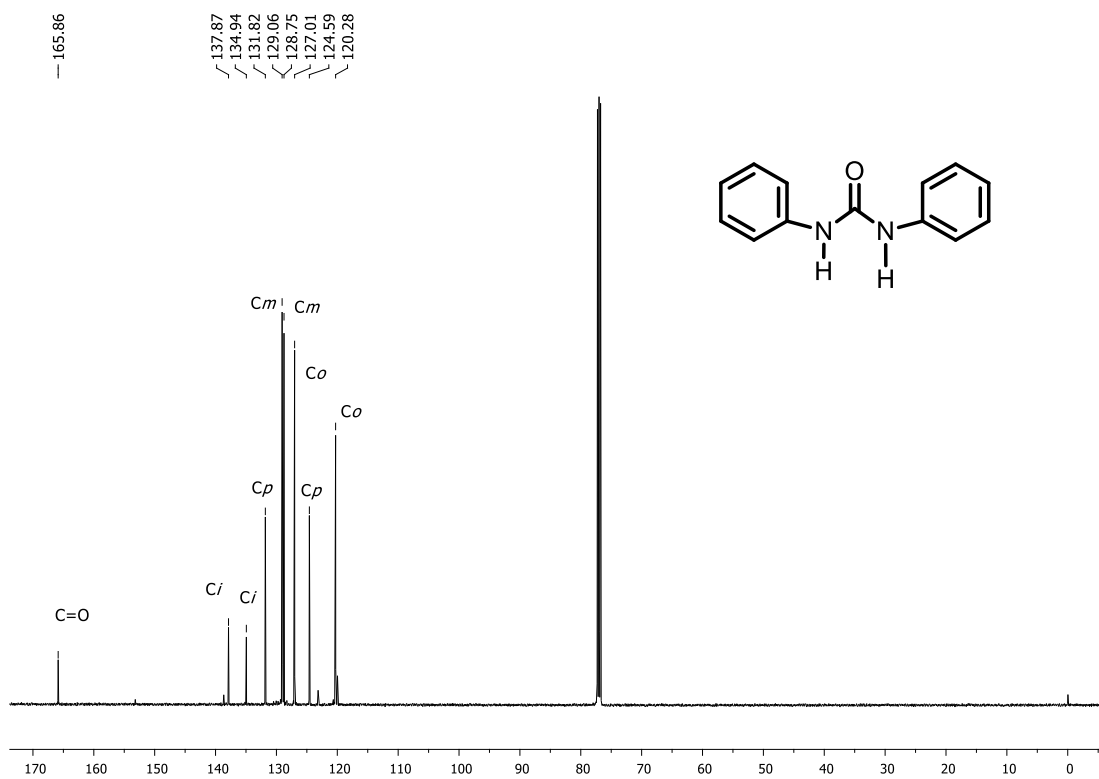
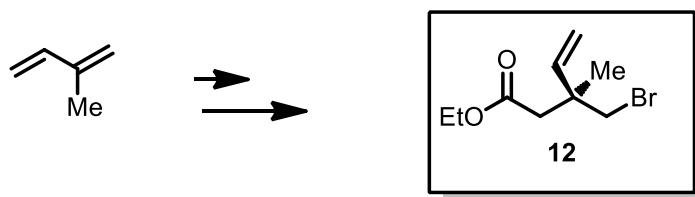


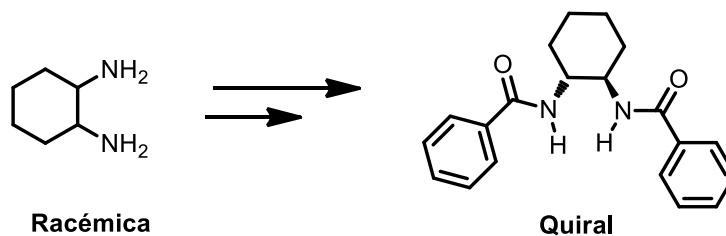
Figura 15. RMN ^{13}C a 125 MHz, en CDCl_3 , de la Difenilurea 16.

5- CONCLUSIONES

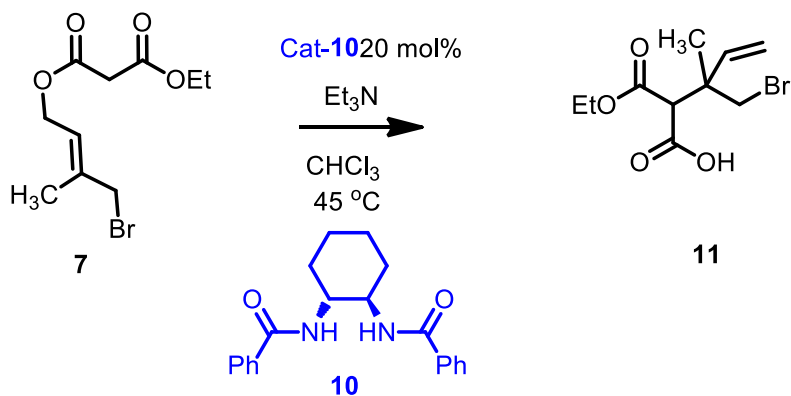
- Se realizó la síntesis orgánica del éster quiral del posible (S)-3-(bromometil)-3-metilpent-4-enoato de etilo a partir del isopreno, donde el arreglo de Claisen es la etapa donde se genera el nuevo centro asimétrico.



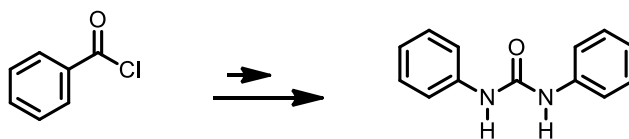
- Se realizó la síntesis orgánica del *N,N'*-(1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-ilo dibenzamida, a partir de la mezcla racémica de la (+/-)-1,2-diaminociclohexano. Se realizó una resolución química para la obtención de la dibenzamida quiral.



- El organocatalizador se utilizó para promover el arreglo de Ireland-Claisen en el Etil malonato (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo, donde la interacción de ambos reactantes es a través del enlace de hidrógeno. Sin embargo bajo condiciones de reacción suaves no fue posible la obtención del producto del arreglo.

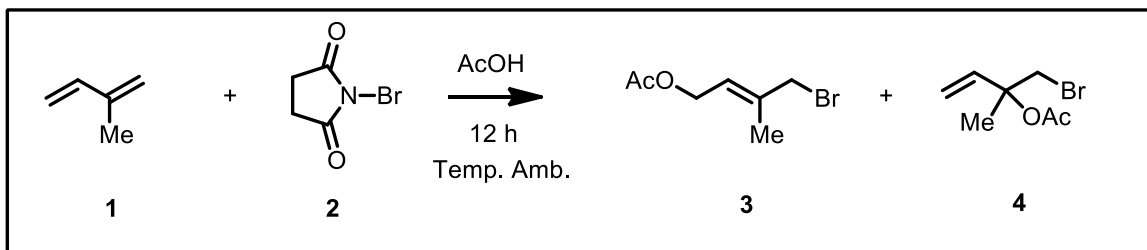


- Se realizó la síntesis de la difenilurea a partir del cloruro de benzoilo, que podrá ser utilizado como catalizador en un futuro. Este podría prometer mejor activación, debido a la presencia de los grupos fenilo que incrementan la acidez de los átomos de hidrógeno amídicos para producir un sólido marrón claro.



6- PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Acetato de (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **3**

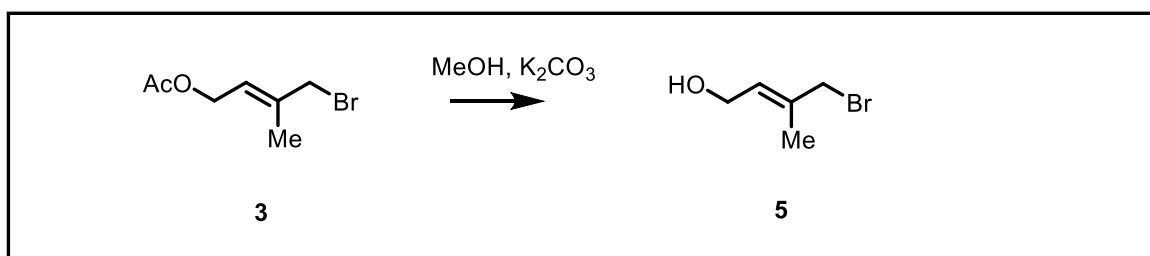


En un matraz de bola de 250 mL equipado con una barra magnética, se preparó una solución de isopreno **1** (4.76 g, 0.07 mol) en 30 mL de ácido acético glacial y se colocó en un baño a 0 °C, posteriormente, se adicionó lentamente *N*-bromosuccinimida **2** (9.25 g, 0.52 mol). La mezcla de reacción se agitó a esa misma temperatura durante 1 h, posteriormente, se continuó la agitación durante 11 h a temperatura ambiente. La solución se tornó incolora. A la mezcla de reacción se adicionó 50 ml de agua y se realizaron extracciones con diclorometano (3 x 30 mL), la fase orgánica se lavó con 30 ml de agua seguido de dos lavados con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y evaporada para producir un líquido incoloro, el cual se mantiene en óptimas condiciones a baja temperatura. El crudo de reacción fue destilado a presión reducida usando un destilador a paso corto giratorio. A una temperatura de 95 a 105 °C destiló un líquido incoloro 1.28 mL y que corresponde al acetato de 1-bromo-2-metil-but-3-en-2-ilo **4** y un líquido que no destiló (6.38 mL) que corresponde al acetato de (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **3**.

Acetato de (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **3** (líquido incoloro), RMN ¹H (500 MHz) δ: 5.73 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, CH=), 4.60 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₂O), 3.95 (2H, s, CH₂Br), 2.06 (3H, s, CH₃), 1.85 (3H, s, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz) δ: 170.7 (C=O), 137.2 (C=), 124.2 (CH=), 60.8 (C-O), 39.4 (CH₂Br), 20.8 (CH₃), 15.0 (CH₃).

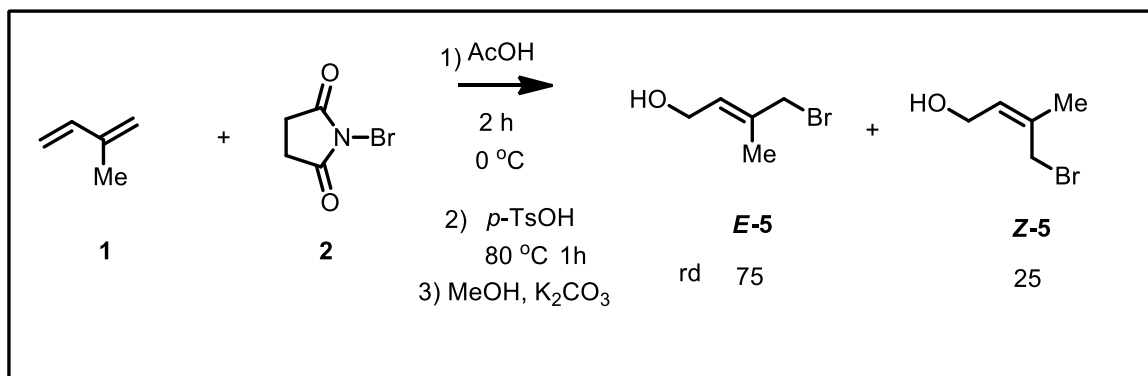
Acetato de 1-bromo-2-metil-but-3-en-2-ilo 4 (líquido incoloro), RMN ^1H (500 MHz) δ : 6.05 (1H, dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz, CH=), 5.27 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, CH=), 5.24 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH=), 3.82 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CHaHb), 3.68 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CHbHa), 2.06 (3H, s, CH₃), 1.64 (3H, s, CH₃); RMN ^{13}C (125 MHz) δ : 169.7 (C=O), 138.6 (CH=), 115.7 (CH₂=), 80.1 (C-O), 38.9 (CH₂), 23.0 (CH₃), 14.0 (CH₃).

6.2 4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo 5



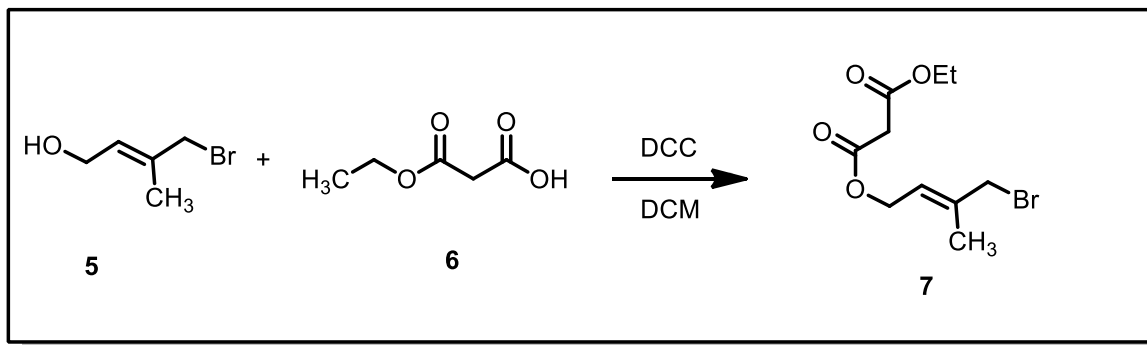
En un matraz de bola de 100 mL equipado con una barra magnética, se adicionó el acetato de (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-ilo **3** (6.38 mL) en MeOH (10 mL), seguidamente de una disolución de K₂CO₃ (1.84 g, 13.3 mmol) en H₂O (2.5 mL). La disolución se dejó agitando por 30 minutos, se adicionó H₂O. La mezcla resultante fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), el extracto fue lavado con agua y secado con Na₂SO₄. Se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor, para obtener un líquido que corresponde al 4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **5**.

6.3 (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo 5



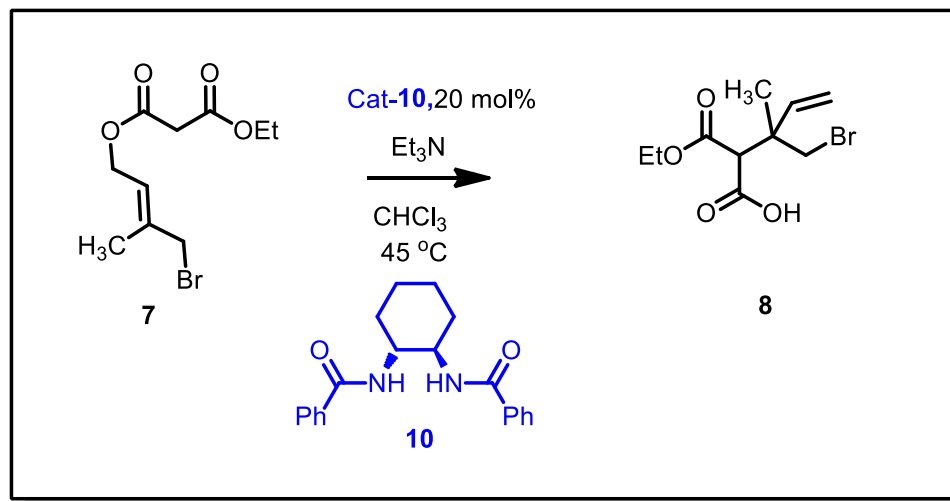
En un matraz de bola de 250 mL equipado con una barra magnética, se preparó una solución de isopreno **1** (4.2 mL, 40 mmol) en ácido acético glacial (15 mL), se colocó en un baño a 0 °C. Posteriormente, se adicionó lentamente *N*-bromosuccinimida **2** (5.34 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa misma temperatura durante 2 horas, posteriormente, se adicionó ácido *para*-toluensulfónico (0.102 g, 0.6 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C por 1 hora y enfriada a temperatura ambiente. Se adicionó H₂O (50 mL) y se realizó extracción con hexano (3x 30 mL). La fase orgánica fue lavada con H₂O y NaOH 1M (30 mL), secada con MgSO₄ y concentrada bajo presión reducida. El crudo de reacción fue disuelto con MeOH (10 mL) y se adicionó una disolución de K₂CO₃ (1.84 g, 13.3 mmol) en H₂O (2.5 mL). La disolución se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, posteriormente el metanol fue removido con el rotavapor, al residuo se le adicionó CH₂Cl₂ y se lavó con una solución acuosa de HCl (1M) y otro lavado de H₂O, se secó con MgSO₄ se filtró y se removió el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y como eluyente únicamente hexano para producir un líquido parcialmente amarillo como una mezcla diastereomérica de alcoholes (75/25) (líquido incoloro), RMN ¹H (500 MHz) δ: 5.80 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, CH=), 5.63 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, CH=), 4.22 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₂O), 4.20 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₂O), 3.99 (2H, s, CH₂Br), 3.96 (2H, s, CH₂Br), 1.90 (3H, s, CH₃), 1.82 (3H, s, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz) δ: 134.9 (C=), 129.3 (CH=), 59.4 (C-O), 40.1 (CH₂Br), 22.0 (CH₃), 15.0 (CH₃).

6.4 Etil malonato (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **7**



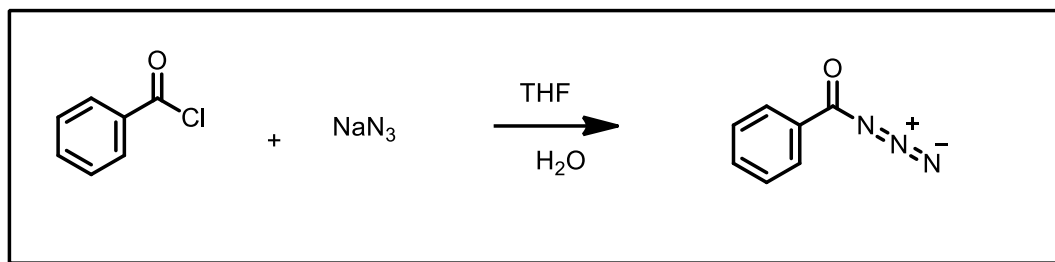
En un matraz de bola de 100 mL equipado con una barra magnética, se colocó la sal de potasio de etil malonato **6** (0.72 g, 0.42 mmol) y se le adicionó CH₂Cl₂ anhidro (30 mL) seguido de la adición de 3 gotas de una solución acuosa de HCl (5%), posteriormente se adicionó *N,N'*-diciclohexilcarbodiimina (0.88 g, 0.42 mmol) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos. Posteriormente, se le adicionó una solución de (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **5** (0.63 g, 0.38 mmol) en diclorometano (20 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas, el sólido blanco formado se retiró por filtración y la fase orgánica fue lavada con una solución saturada de NaCl (2 x 20 mL) y un lavado con H₂O. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice y como eluyente hexano/acetato de etilo para producir el compuesto **7** como un sólido blanco RMN ¹H (500 MHz) δ: 5.73 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, CH=), 4.68 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₂O), 4.21 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CH₂O), 3.94 (2H, s, CH₂Br), 3.39 (2H, s, CH₂), 1.86 (3H, s, CH₃), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃); RMN ¹³C (125 MHz) δ: 166.4 (C=O), 165.0 (C=O), 137.9 (C=), 123.4 (CH=), 61.8 (CH₂O), 61.6 (CH₂O), 41.4 (CH₂), 39.2 (CH₂Br), 14.0 (CH₃), 15.2 (CH₃).

6.5 Ácido 3-(bromometil)-2-(etoxicarbonil)-3-metilpent-4-enoico **8**.

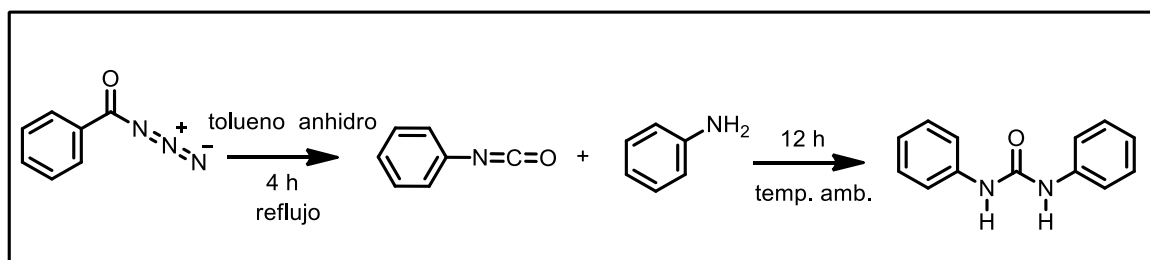


En un tubo de alta presión se colocó etil malonato €-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **7** (19.1 mg, 0.0684 mmol) y se adicionó CHCl_3 (5.0 ml) y posteriormente, se adicionó el organocatalizador **10** (4.38 mg, 0.136 mmol). La solución se agitó durante 20 minutos y posteriormente, se adicionó Et_3N (0.1 ml) y la solución se agitó a $45\text{ }^\circ\text{C}$ durante 48 horas. Posteriormente, se adicionó CH_2Cl_2 y se colocó en un embudo de adición y se lavó con HCl 5% (3 x 10 ml). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con una solución concentrada de NaHCO_3 y con H_2O . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para producir la materia prima **7**.

6.6 Difenilurea



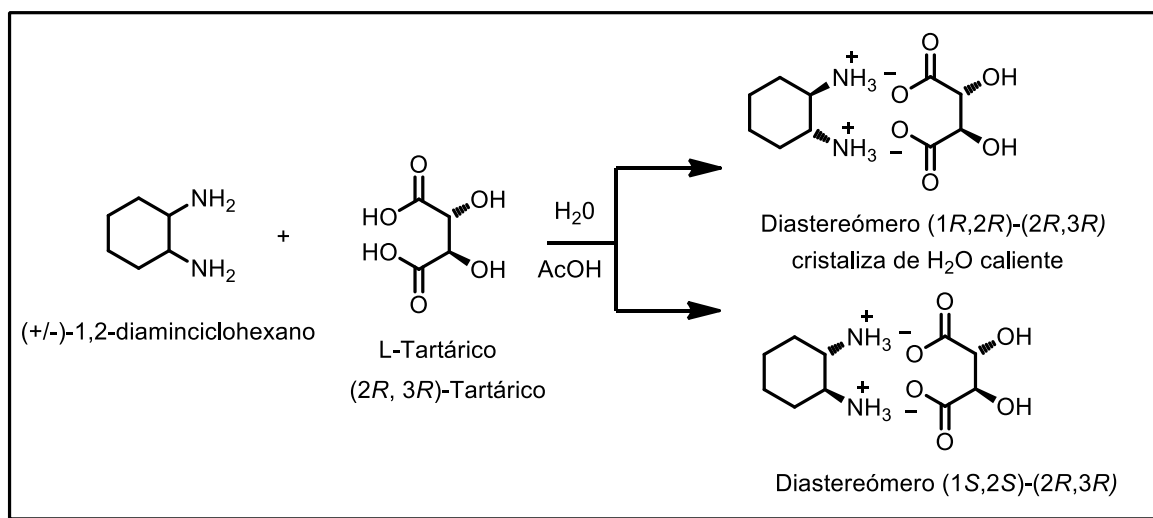
En un matraz de bola de 100 ml equipado con una barra magnética y un refrigerante, se preparó una solución de azida de sodio (1.38 g, 0.021 mol) en 2.7 ml de agua y se adicionó una solución de cloruro de 47enzoílo (2.0 g, 1.65 ml, 0.014 mol) en 2.0 ml de THF. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 130 minutos. Después, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y extraída con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica fue lavada con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y evaporada para producir un sólido marrón claro.



En un matraz de bola de 100 ml equipado con una barra magnética, se preparó una solución de azida de 47enzoílo (1.16 g, 8.0 mmol) en 10.0 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 4 horas, formando *in situ* el respectivo isocianato. Éste fue tratado con anilina (1.62 g, 1.6 ml, 17.4 mmol). Después, la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas a temperatura ambiente, posteriormente, el tolueno fue removido en el rotavapor y el sólido obtenido fue cristalizado con hexano-acetato de etilo para producir cuantitativamente un sólido marrón claro que corresponde a la 1,3-difenilurea. RMN ¹H (500 MHz) δ: 7.94 (1H, sa, NH), 7.85 (2H, d, J = 7.5 Hz, Ho), 7.63 (2H, d, J = 8.5

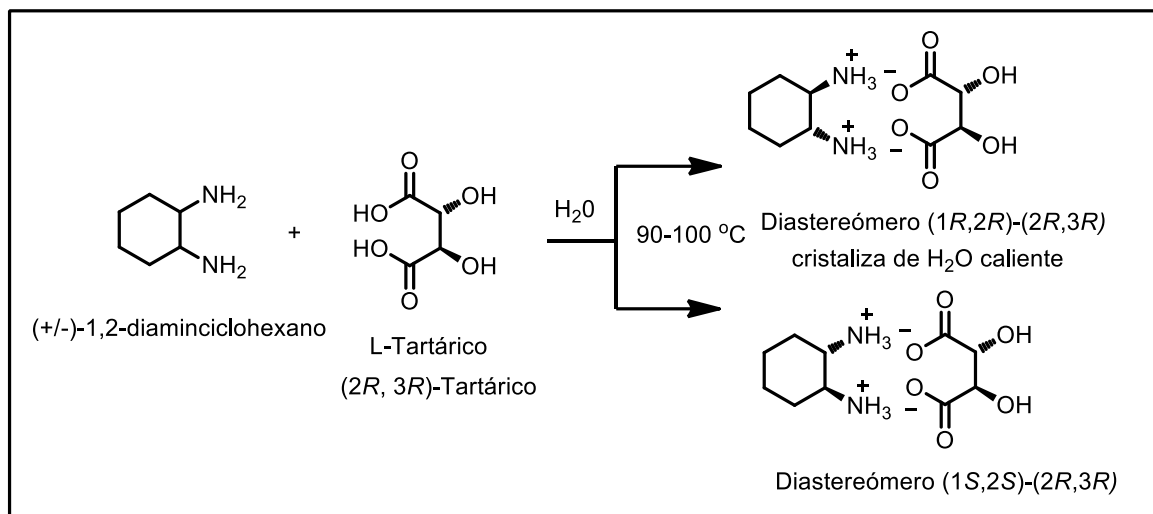
Hz, Ho), 7.53 (1H, *t*, *J* = 7.5 Hz, *H_p*) 7.46 (2H, *t*, *J* = 7.5 Hz, *H_m*), 7.35 (2H, *t*, *J* = 8.0 Hz, *H_m*), 7.14 (1H, *t*, *J* = 7.5 Hz, *H_p*) RMN ¹³C (125 MHz) δ: 165.8 (C=O), 137.8 (C_i), 134.9 (C_i), 131.8 (C_p), 129.0 (C_m), 128.7 (C_m), 127.0 (C_o), 124.6 (C_p), 120.3 (C_o).

6.7 Resolución química de la *trans*-ciclohexil-1,2-diamina A



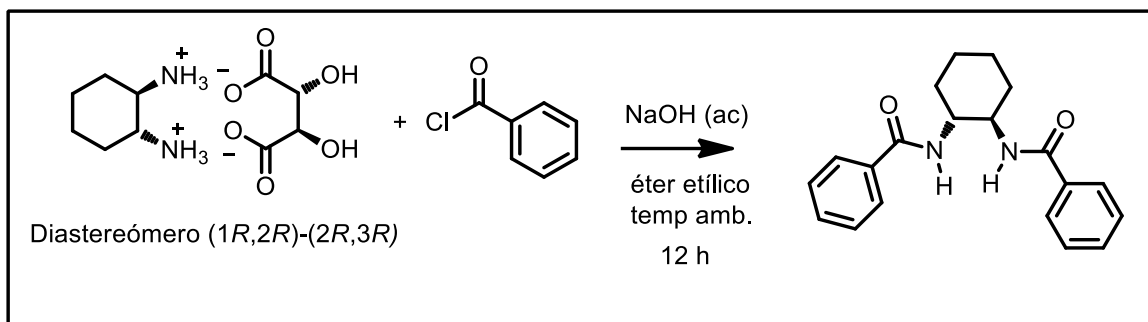
En un matraz Erlenmeyer de 250 mL con una barra de agitación, se colocó una disolución del L- ácido tartárico (3.12 g, 20.8 mmol) en 11.0 mL de H₂O, se adicionó gota a gota el (+/-)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (5 ml, 41.61 mmol) se calentó a una temperatura menor de 70°C. Se observó que se formaron sólidos que desaparecen cuando se completa la adición; se obtuvo una disolución homogénea de color naranja. Posteriormente, se agregó AcOH (1.25 ml) gota a gota a una temperatura menor de 90°C, se formó un precipitado. La disolución se colocó en el refrigerador durante una hora, formando un sólido el cual fue filtrado y lavado con agua fría y MeOH, el sólido se dejó secar obteniendo 2.9 g de un sólido blanco. *P_f* = 244-248°C.

6.8 Resolución química de la *trans*-ciclohexil-1,2-diamina B



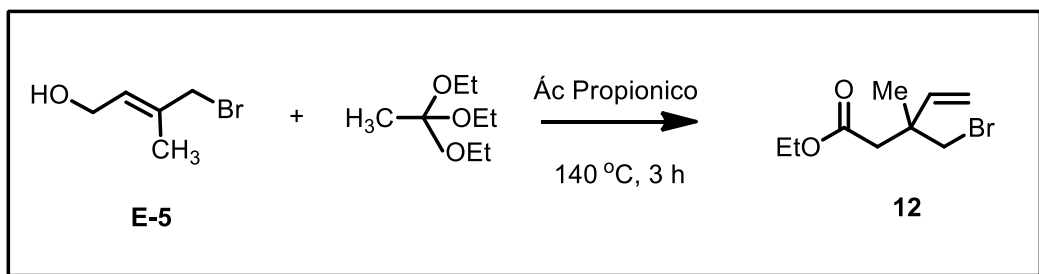
En un matraz Erlenmeyer de 250 mL se colocó ácido tartárico (6.25 g, 41.65 mmol) en 17 mL de H₂O. La solución se calentó a una temperatura de 90-95°C. En un segundo matraz Erlenmeyer de 250 ml se calentó 95 mL de agua a una temperatura de 95°C. Cuando la disolución del ácido tartárico llegó a la temperatura deseada, se le adicionó gota a gota el (+/-)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (5.0 mL, 41.61 mmol). Después de agregar aproximadamente 3.0 mL de la diamina, se formó un precipitado, por lo que se adicionó agua caliente hasta disolver los sólidos. Seguido se volvió adicionar el resto de la diamina y cuando se formó el precipitado, se adicionó agua caliente. Se siguió este procedimiento hasta terminar la adición del *trans*-1,2-diaminociclohexano, la disolución se tornó de color naranja. Posteriormente, se dejó enfriar el matraz a temperatura ambiente y a los 30 minutos se empezaron a formar cristales. Se dejó toda la noche en refrigeración. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron a temperatura ambiente, obteniendo 2.0 g de cristales blancos

6.9 *N,N'*-(1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-ilo dibenzamida



En un matraz de bola de 100 mL con barra de agitación se colocó la sal de amina (0.200 g, 0.75 mmol) se adicionó el éter etílico 10.0 mL y subsecuentemente se realizó la adición de una disolución acuosa de NaOH 2M (6.0 mL). Una vez disuelta la sal se adicionó cloruro de benzoilo (0.1 mL) formando inmediatamente un sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Posteriormente, se revisó el pH de la disolución, dando un pH de 14. Se le adicionó agua, los sólidos blancos se disolvieron con acetato de etilo. Y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó en el rotavapor para producir 0.139 g de un sólido blanco; RMN ¹H (500 MHz) δ: 7.68 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, *H_o*), 7.37 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, *H_p*), 7.25 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, *H_m*), 7.05 (1H, sa, NH), 4.07 (1H, sa, CHN), 2.22 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CHaHb), 1.85 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CHbHa), 1.44 (2H, m, CH_{2c}); RMN ¹³C (125 MHz) δ: 168.3 (C=O), 134.1 (*C_i*), 131.2 (*C_p*), 128.4 (*C_o*), 126.9 (*C_m*), 54.4 (CHN), 32.2 (CHaHb). 24.8 (CH_{2c}).

6.10 3-(bromometil)-3-metilpent-4-enoato de etilo **12**.



En un matraz de bola de 25 mL con barra de agitación y refrigerante, se colocó (*E*)-4-bromo-3-metilbut-2-en-1-ilo **5** (63.9 mg, 0.38 mmol) y se le adicionó 2,2-dietoxipropano (0.18 g, 0.21 mL, 1.16 mmol) y una gota de ácido propiónico. La mezcla de reacción se reflujo durante 3 horas (la temperatura reflujo en el intervalo de 140-170 °C). Finalizando la reacción se adicionó H₂O (20 mL) y se colocó en embudo de separación y se le adicionó una solución de HCl 1M (10 mL). Se realizó extracción con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se evaporó el disolvente para obtener un líquido incoloro. Se realizó su purificación por columna cromatográfica usando gel de sílice y como eluente hexano/acetato de etilo 95/5 para producir el producto Claisen **12** como un líquido incoloro. RMN ¹H (500 MHz) δ: 5.89 (1H, dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, CH_c=), 5.13 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CH_a=), 5.09 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, CH_b=), 4.12 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, CH₂O), 3.57 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH_aH_bBr), 3.50 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CH_bH_aBr), 2.51 (2H, s, CH₂CO), 1.27 (3H, s, CH₃), 1.25 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₃). RMN ¹³C (125 MHz) δ: 171.0 (C=O), 142.0 (CH=), 114.3 (CH₂=), 60.3 (CH₂O), 43.1 (CH₂Br), 42.4 (CH₂CO), 39.8 (C), 23.0 (CH₃), 14.2 (CH₃).

7- BIBLIOGRAFÍA

- 1 a) List, B. *Synlett* **2001**, 1675-1686, b) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724.
- 2 Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jorgensen, K. *A. Chem. Commun.* **2011**, 47, 632-649.
- 3 a) Unni, A. k.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1336-1337 b) Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13368-13369.
- 4 Chien, C.-H.; Leung, M.-K.; Su, J.-K, Li, G.-H.; Liu, Y.-H.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1866-1871.
- 5 Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5897-5898.
- 6 Wilcox, C.S.; Kim, E.; Romano, D.; Kuo, L.H.; Burt, A.L.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1995**, 51, 621-634.
- 7 Chien, C.-H.; Leung, M.-K.; Su, J.-K, Li, G.-H.; Liu, Y.-H.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1866-1871.
- 8 Hurd, C. D.; Schmerling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 107-109.
- 9 a) White, W. N.; Slater, C. D. *J. Org Chem.* **1961**, 26, 3631-3638. b) Gozzo, F. C.; Fernandes, S. A.; Rodrigues. D. C.; Eberlin, M. N.; Marsaioli. A. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5493-5499.
- 10 a) Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, 47, 2425-2429. b) Felix, D.; Gschwend-Steen, K.; Wick, A. E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta.* **1969**, 52, 1030-1042.
- 11 Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brocksom, T. J.; Li, T-T; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743.
- 12 a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897-5898., b) Ireland, R. E.; Willard, A. K. *Tetrahedron Lett.* 16, **1975**, 3975-3978. c) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877..
- 13 a) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J.D. *J. Org. Chem.* **1991** 56, 650-65.

- 14 Curran, D.P., Kuo, L. H., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647-6650.
- 15 Kirtein, M.; Rehbein, J.; Hiersemann, M.; Strassner, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4001-4011.
- 16 Uyeda, C.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9228-9229.
- 17 Abraham, L.; Körner, M.; Schwab, P.; Hiersemann, M. *Adv. Synth Catal.* **2004**, 346, 1281-1294.
- 18 Van, T. N.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7969-7973.
- 19 Kuk, J.; Kim, B.S.; Jung, H.; Choi, S.; Park, J.-Y.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1991-1994.
- 20 Mandai, T.; Imagi, M.; Takada, H.; Kawata, M.; Nukami, J.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5395-5397.
- 21 Walsh, P.J.; Smith, D.K.; Castello, C. *J. Chem Ed.* **1998**, 75, 1459-1462.
- 22 Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1409-1412.
- 23 Kulkani, M.G.; Sebastian, Mathew, T. A. *Synth. Commun.*, **1991**, 21, 581-586.
- 24 Beraldi, P. G.; Barco, A.; Benti, S.; Pollini, G. P.; Polo, E.; Simoni, D. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 23-29.
- 25 Brunschardt, N.; Kirby, S. L.; Young, S.; Coles, S. J.; Horton, P.N.; Light, M. E.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4426-4430.