



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



TESIS

SINTESIS DE (S)-3,4-DIHIDRO-4-METILNAFTALEN-1(2H)-ONA

**PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN FARMACIA**

PRESENTA

FERMÍN FLORES MANUEL

DIRECTORES DE TESIS

DRA. MARÍA LAURA A. OREA FLORES DR.DINO GNECCO MEDINA

CENTRO DE QUIMICA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS

Octubre 2014



BUAP

M.C. JOSE DE GPE. QUIROZ OROPEZA
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
P R E S E N T E

Los que suscriben, integrantes de la Comisión Revisora de la Tesis del alumno
de la carrera de FARMACIA

FLORES MANUEL FERMIN

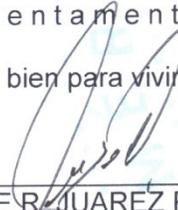
realizada en el area de Química Orgánica, comunican a Ud. la aprobación
de la misma con la siguiente redacción:

SÍNTESIS DE LA (S)-4-METIL-3,4-DIHIDRONAFTALEN-1(2H)-ONA

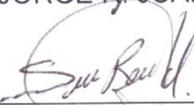
Se extiende la presente, para los usos que al interesado convengan, a los
16 días del mes de Octubre de 2014

Atentamente

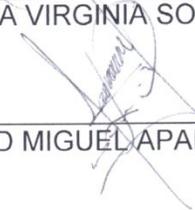
"Pensar bien para vivir mejor"



DR. JORGE R. JUÁREZ POSADAS



DRA. MARTHA VIRGINIA SOSA RIVADENEYRA



DR. DAVID MIGUEL APARICIO SOLANO

C.c.p. Archivo

Facultad
de Ciencias
Químicas

Av. San Claudio y 14 sur,
edif. 179, Col. San Manuel,
Ciudad Universitaria,
Puebla, Pue. C.P. 72592
01 (222) 229 55 00 Ext. 7390 y 7391

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I ANTECEDENTES	4
SÍNTESIS DE α -TETRALONAS	5
I.1 Condensación de enolatos de cetonas-insaturadas con halobenceno.	5
I.2 A partir de ácidos o-bromofenilalcanoicos.	6
I.3 Proceso acilación de Friedel-Crafts.	6
OBJETIVOS	10
CAPÍTULO II DISCUSION DE RESULTADOS	12
II.1 Obtención del (S)-3-fenil-1-bromobutano.	13
II.2 Obtención del (S)-4-fenilpentanitrito.	18
II.3 Obtención del ácido (S)-4-fenilpentanoico.	21
II.4 Obtención de la (S)-4-metil-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-ona	24
II.5 Obtención del 6-metilhept-5-en-2-ol.	27
II.6 Obtención del 6-bromo-2-metil-hept-2-eno.	30
II.7 Síntesis del (4S)-4-metil-1-(6-metilhept-5-en-2-il)1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol.	34
CONCLUSIONES	35
GENERALIDADES	36
CAPÍTULO III PARTE EXPERIMENTAL	37

INTRODUCCIÓN

La creciente necesidad de disponer de compuestos enantioméricamente puros tanto en la industria farmacéutica como en la alimentaria (saborizantes, edulcorantes, conservadores, etc.) o en agroquímica (insecticidas, pesticidas y feromonas) hace de la síntesis asimétrica o estereoselectiva¹ una de las áreas más importantes de investigación y desarrollo en Química Orgánica.

Desde que Pasteur descubrió la isomería óptica del ácido tartárico, e introdujo por primera vez el concepto de asimetría molecular², se ha reconocido la dependencia entre la estereoquímica y las propiedades biológicas, debido precisamente a que el entorno biológico es inherentemente quiral. Existen numerosos ejemplos que ilustran esta diferencia. Figura 1.

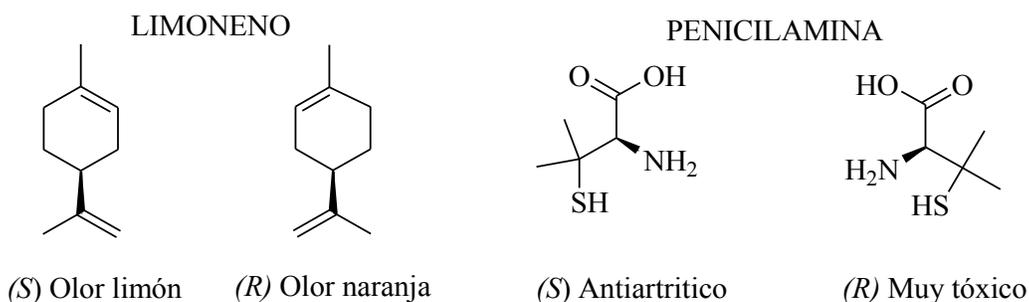


Figura 1

¹ a) Atkinson, R.S. "Stereo selective Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1995.

b) Ager, D. J.; East, M.B. "Asymmetric Synthesis Methodology", CRC Press, New York 1996.

² Pasteur, L. *Compt. Rend.* **1858**, *46*, 615.

Las unidades estructurales más importantes que intervienen en las biomacromoléculas constituyentes de los seres vivos se presentan como una única forma enantiomérica. Por tanto, cuando un compuesto quiral biológicamente activo, como un fármaco, interacciona con su receptor, que también es quiral, resulta obvio que los dos enantiómeros de dicho compuesto se comportarán de distinta manera, ya que esta interacción es de tipo diastereomérico, pudiendo conducir a efectos muy diferentes; es decir, se presenta el fenómeno de la biodiscriminación.³

En la Figura 2 se muestran algunos ejemplos^{1b} que avalan la importancia del conocimiento de las propiedades físico-químicas y biológicas de cada enantiómero en estado puro.

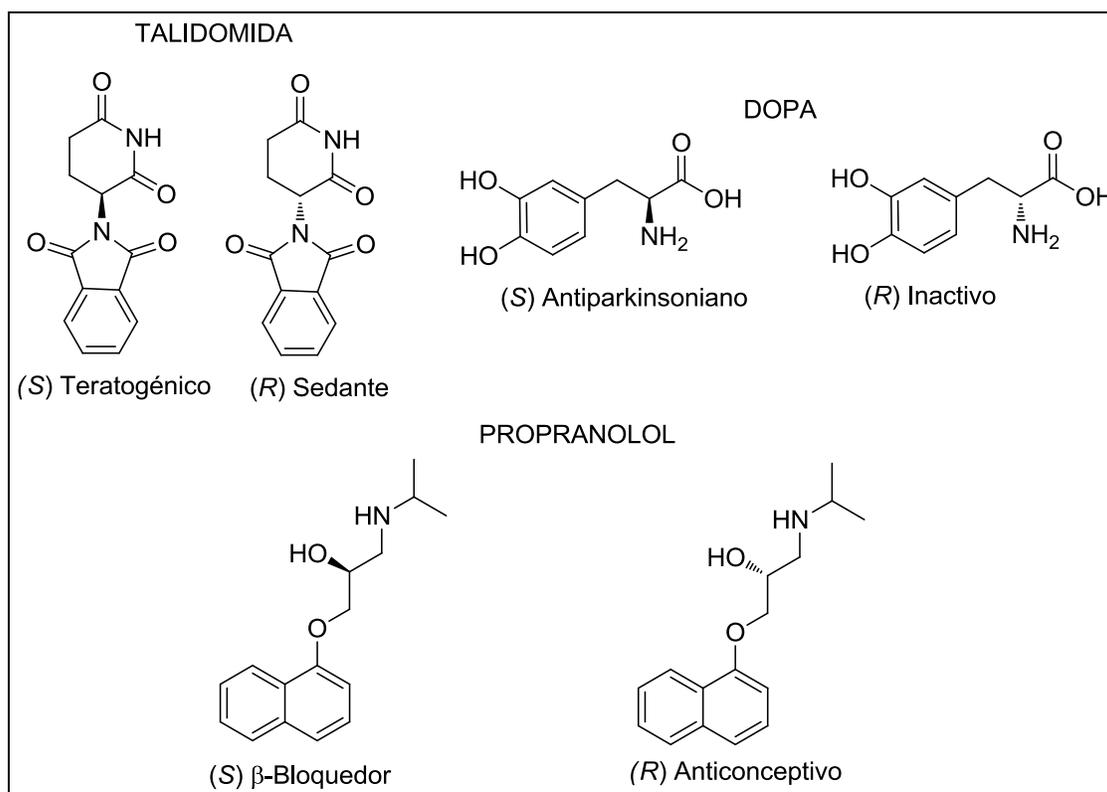


Figura 2

³ a) Greven, J.; Defrain, W.; Glaser, K.; Meywald, K.; Heidenreich, O. *Pfluger's Arch.* **1980**, 384, 57.
 b) Chastrette, M.; Rognon, C.; Sauvegrain, P.; Amouroux, R. *Chem. Senses* **1992**, 17, 555.
 c) Ariens, E. J. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, 26, 663.
 d) Casy, A.F. *The Steric Factor in Medicinal Chemistry: Dissymmetric Probes of Pharmacological Receptors*. Plenum Press, New York, **1993** y referencias citadas allí.

Uno de los ejemplos más dramáticos que surgió como consecuencia del uso de racematos fue el de la talidomida, utilizada como sedante, descubriéndose en la década de los sesenta que su uso producía mal formaciones en los fetos cuyas madres habían tomado este fármaco durante la gestación. Investigaciones posteriores han demostrado que, aunque ambos enantiómeros poseen actividad como sedantes, los efectos teratogénicos son producidos por el enantiómero (*S*).

La L-DOPA se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El fármaco activo es en realidad la dopamina, aquiral, formada por descarboxilación de la L-DOPA gracias a la enzima dopamina descarboxilasa. Dicha enzima es específica y únicamente descarboxila el enantiómero *levo* rotatorio. Es esencial por tanto, suministrar la DOPA como enantiómero puro (*S*) ya que el enantiómero (*R*) no puede ser metabolizado por las enzimas presentes, pudiendo acumularse y alcanzar dosis peligrosas para el organismo.

El (*S*)-(-)-propranolol es un β -bloqueador utilizado en el tratamiento de enfermedades cardíacas, mientras que su enantiómero (*R*) actúa como anticonceptivo. Por ello, su pureza enantiomérica es esencial para su uso clínico, dados los efectos que podría producir si se suministra a mujeres.

A partir de este reconocimiento, la necesidad de disponer de compuestos enantioméricamente puros, ha adquirido una gran importancia, siendo necesaria la determinación de la actividad biológica del racemato y de cada uno de los enantiómeros por separado que se quiera utilizar como fármaco. Además, aunque se demuestre que ninguno de los enantiómeros posee efectos nocivos, habrá siempre diferencias en la farmacocinética de absorción, degradación y eliminación, porque son procesos en los que intervienen las enzimas que interaccionan selectivamente con uno de los enantiómeros.

Por lo tanto, es indudable que el desarrollo de nuevas estrategias para sintetizar intermediarios quirales enantiopuros que sean útiles en síntesis asimétrica sigue siendo un reto. Y uno de los compuestos utilizados como potenciales sustratos o como intermediarios son las tetralonas, por lo que a continuación nos referiremos a estas.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

Las tetralonas son cetonas derivadas del naftaleno. Estas cetonas poseen un anillo insaturado (aromático) y otro saturado; este último anillo contiene un grupo carbonilo en las posiciones α ó β , siendo éste de significativa importancia. De allí que existen dos tipos de tetralonas, las 1-tetralonas (α -tetralonas) y las 2-tetralonas (β -tetralonas), entre las cuales se encuentran diversas estructuras, dependiendo de los grupos funcionales que existan como sustituyentes en el anillo aromático (Figura 3)

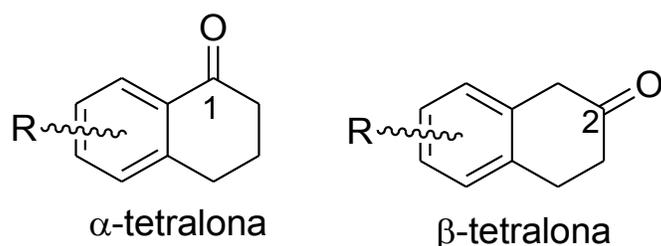


Figura 3

Las tetralonas han jugado un papel importante en la síntesis orgánica porque son altamente reactivas y adecuadas como materiales de partida para una amplia gama de compuestos con actividad biológica, también pueden ser utilizadas como precursores de varios productos naturales biológicamente activos⁴. Figura 4.

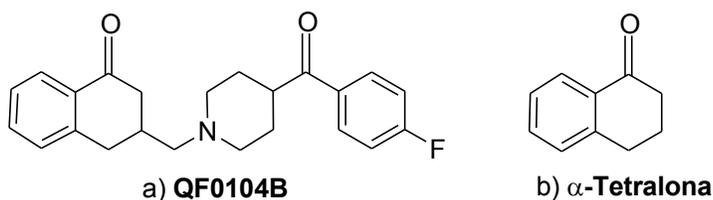


Figura 4. a) Anti-esquizofrénico b) Anti-parkinsoniano

Una vía eficiente, rápida y que brinde un alto rendimiento de estas tetralonas serán de gran utilidad para la síntesis a gran escala de varios compuestos bioactivos para sus evaluaciones preclínicas y clínicas completas. Como nuestro interés son las α -tetralonas, sólo haremos referencia a estas.

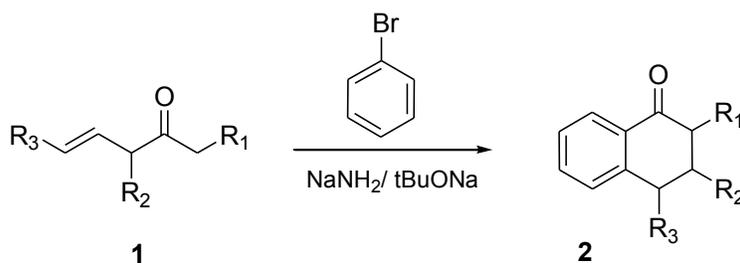
⁴ Hon, Y. S.; Devulapally, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5713-7515.

SÍNTESIS DE α -TETRALONAS

A la fecha existe una serie de publicaciones que reportan interesantes metodologías para sintetizar α -tetralonas diversamente sustituidas, tanto en el anillo aromático como en el ciclohexánico. A continuación se describen algunas de estas metodologías.

I.1 Condensación de enolatos de cetonas-insaturadas con halobenceno

La condensación de enolatos de cetonas-insaturadas del tipo **1** con bromobenceno permite la obtención de α -tetralonas **2** sustituidas en las posiciones 2, 3 y 4 del anillo de la ciclohexanona. Los rendimientos van de bajos a moderados y esto depende de la naturaleza de los sustituyentes que tenga la cetona-insaturada.⁵ Esquema 1.

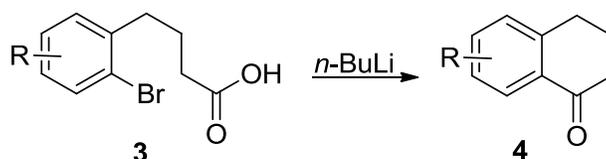


Esquema 1

⁵ Essiz, M.; Coudert, G.; Guillaumet, G.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3185.

I.2 A partir de ácidos o-bromofenilalcanoicos

Cuando los ácidos derivados del ácido 4-(2'-bromofenil)butanóico **3** son tratados con *n*-BuLi se produce la sal litiada la cual con calentamiento generan las correspondientes α -tetralonas **4** en rendimientos moderados. Esta reacción es considerada el equivalente aniónico de la ciclación de Friedel-Crafts.⁶ Esquema 2.



Esquema 2

I.3 Proceso acilación de Friedel-Crafts

La reacción de acilación de Friedel-Crafts constituye un método importante para la síntesis de arilcetonas. El proceso es una sustitución electrófila aromática que tiene lugar cuando un compuesto aromático se trata con un haluro de ácido, anhídrido, cetona o ácido carboxílico. Como catalizadores de éste proceso se utilizan ácidos de Lewis, que deben estar presentes en cantidades ligeramente mayores que las estequiométricas, ya que el primer mol se emplea en coordinarse con el oxígeno del reactivo.⁷ Figura 5.

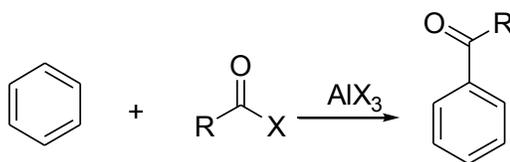
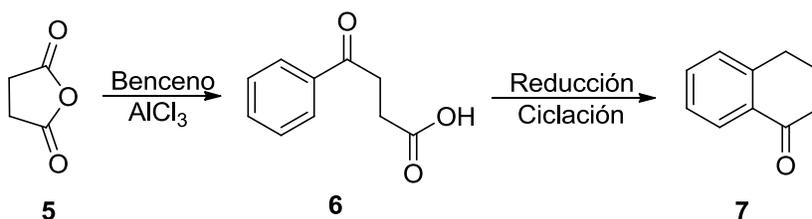


Figura 5

⁶ Rigby, J. H.; Kotnis, A.; Kramer, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5078.

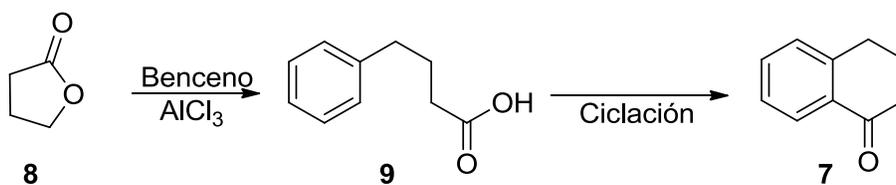
⁷ March, J. *Advanced Organic Chemistry*. Wiley-Interscience. 2005.

Las acilaciones se pueden llevar a cabo con anhídridos cíclicos, en cuyo caso el producto obtenido contiene en la cadena lateral un grupo carboxilo.⁸ Por ejemplo, la acilación del benceno con anhídrido succínico **5** genera el ácido 4-oxo-4-fenilbutírico **6** en buenos rendimientos. La posterior reducción del grupo cetónico de éste compuesto y la acilación intramolecular de Friedel-Crafts en presencia de catalizadores ácidos como el ácido polifosfórico (APP), el tricloruro de aluminio (AlCl_3) entre otros, dan lugar a la formación de la α -tetralona **7**. Esquema 3.



Esquema 3

También se encuentran reportes de la reacción de alquilación del benceno con la dihidrofuran-2(3H)-ona **8** vía la reacción de Friedel-Crafts. Esta reacción genera directamente el ácido fenilbutírico **9** en rendimiento moderado y la ciclación de este compuesto genera la α -tetralona **7**. Esquema 4.

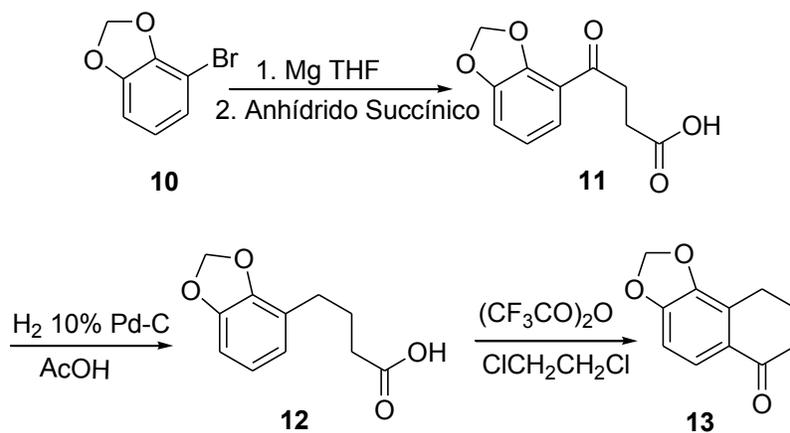


Esquema 4

⁸ a) Para una revisión, ver Pearson, D. E.; Buehier, C. A. *Synthesis*, **1972**, 533.

b) Para una revisión sobre acilaciones Friedel-Crafts, ver Olah, G.A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Interscience: New York, 1963-1964. Para ver acilaciones moleculares, ver en concreto la referencia anterior; vol. 3. Pp. 911-1002

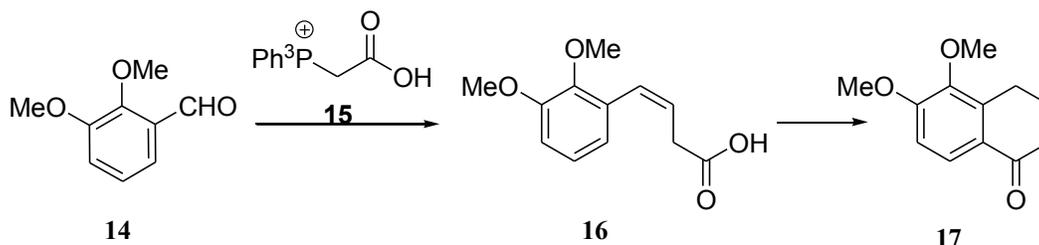
I.3.1 En 1995 Klix y colaboradores reportaron⁹ la síntesis de la 5,6-metilendioxi- α -tetralona **13** en cuatro etapas a partir del 4-bromobenzo[*d*][1,3]-dioxol **10**. El compuesto **13** lo obtuvieron en un rendimiento global del 22%. Esquema 5.



Esquema 5

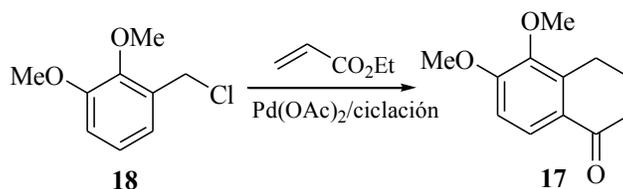
⁹ Klix, R. C.; Cain, M. H.; Bhatia, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6413.

I.3.2 Beetz y colaboradores¹⁰ en 1996 llevaron a cabo la reacción de Wittig entre el 2,3-dimetoxibenzaldehído **14** y la sal de fosfonio **15** y obtuvieron el ácido 4-(2',3'-dimetoxifenil) but-3-enoico **16** y en dos etapas transformaron este compuesto en la 5,6-dimetoxi- α -tetralona **17**. Esquema 6.



Esquema 6

I.3.3 En 1997 Kumar y colaboradores¹¹ reportaron la síntesis de la α -tetralona **17** en cuatro etapas en un rendimiento global del 25%. El procedimiento consistió en hacer reaccionar el cloruro de bencilo **18** con acrilato de etilo en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y el intermediario obtenido lo transformaron en la 5,6-dimetoxi- α -tetralona **17** vía una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts. Esquema 7.



Esquema 7

¹⁰ a) Beetz, T.; Meuleman, D. G.; Wieringa, J. H. J. *Med. Chem.* **1982**, 25, 714.

b) Thiibonnet, J. T.; Abarbri, M.; Parrain, J. L.; Duchene, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7507.

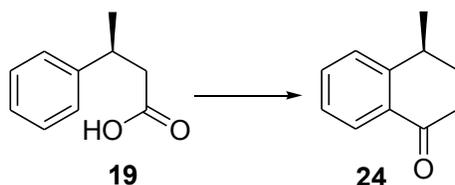
¹¹ Kumar, P. *Organic Preparations and Procedures International* **1997**, 29, 477.

OBJETIVOS

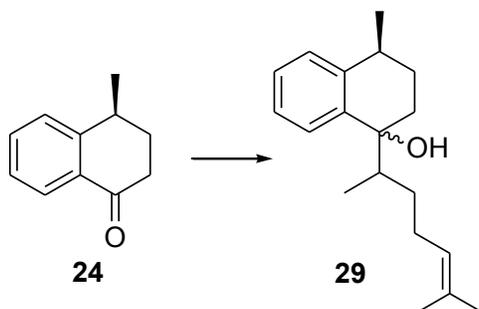
Los antecedentes citados, son el marco de referencia que nos orientaron a plantear los siguientes objetivos:

OBJETIVOS GENERALES

1. Sintetizar la (S)-3,4-dihidro-4-metilnaftalen-1 (2H)-ona **24** a partir del ácido (S)-3-fenilbutanoico **19**.

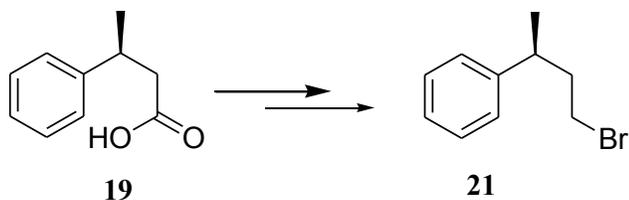


2. A partir de la α -tetralona **24** preparar el (4S)-4-metil-1-(6-metilhept-5-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol **29**

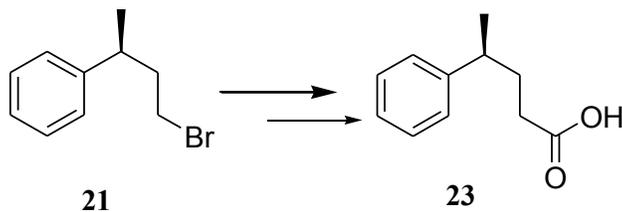


OBJETIVOS PARTICULARES

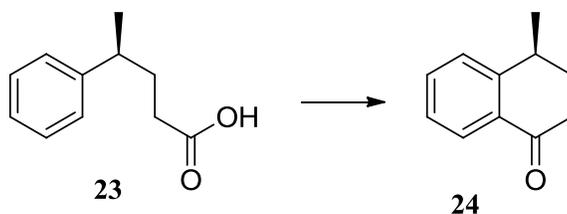
1. A partir del ácido (S)-3-fenilbutanoico **19** obtener el (S)-3-fenil-1-bromobutano **21**.



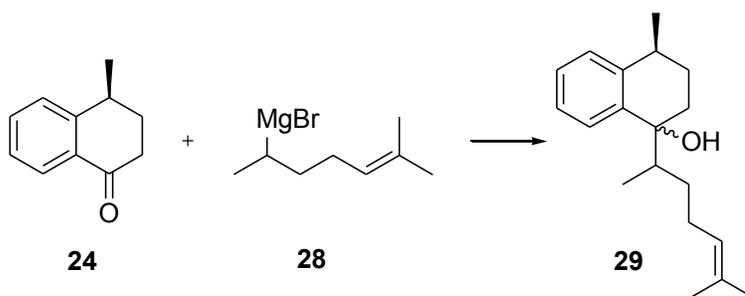
2. Sintetizar el ácido (*S*)-4-fenilpentanoico **23**, utilizando el (*S*)-3-fenil-1-bromobutano **21**, incrementado un metileno en la cadena hidrocarbonada.



3. Investigar las condiciones de reacción para transformar el compuesto (*S*)-4-fenilpentanoico **23** en la (*S*)-3,4-dihidro-4-metilnaftalen-1(2*H*)-ona **24**.



4. Llevar a cabo la reacción del compuesto **24** con el bromuro de 6-metilhept-5-en-2-il magnesio **28** y acceder al compuesto **29**.



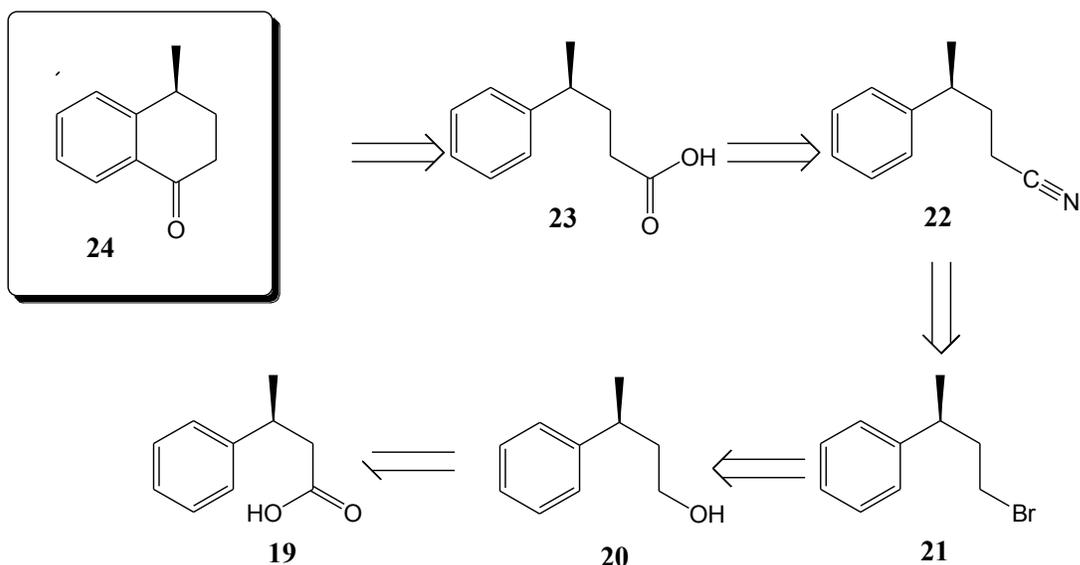
5. Caracterizar todos los productos obtenidos mediante IR, RMN de ^1H y ^{13}C .

CAPÍTULO II

DISCUSION DE RESULTADOS

En este capítulo se describen y discuten cada una de las etapas de reacciones que hicieron posible la síntesis de la (*S*)-3,4-dihidro-4-metilnaftalen-1(2*H*)-ona **24**.

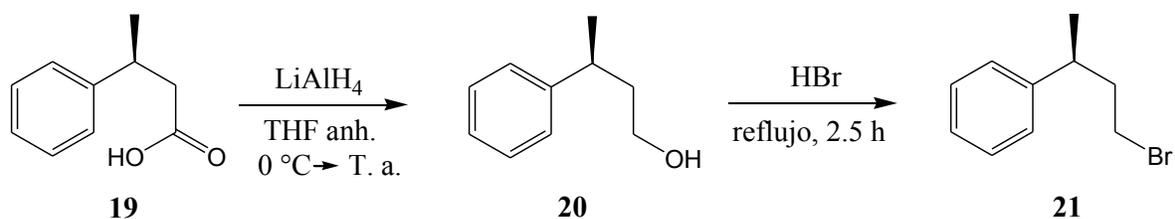
La obtención de la α -tetralona quiral **24**, está basada en el siguiente análisis retrosintético. Esquema 8.



Esquema 8

II.1. Obtención del (S)-3-fenil-1-bromobutano 21

De acuerdo al esquema retrosintético, primero se realizó la reducción del grupo carbonilo del compuesto **19** utilizando 1.1 eq. de LiAlH_4 bajo atmósfera de nitrógeno y como disolvente THF anhidro.¹² Después de 20 h de reacción se obtuvo el alcohol quiral **20** en un rendimiento del 90 %. Posteriormente, se realizó la sustitución del grupo -OH por bromo. El alcohol **20** se hizo reaccionar con HBr a reflujo por 2.5 h,¹³ tiempo en el cual se observó por CCF el consumo de la materia prima. El compuesto **21** se obtuvo en un rendimiento del 77 % después de ser purificado por cromatografía en columna. Esquema 9.



Esquema 9

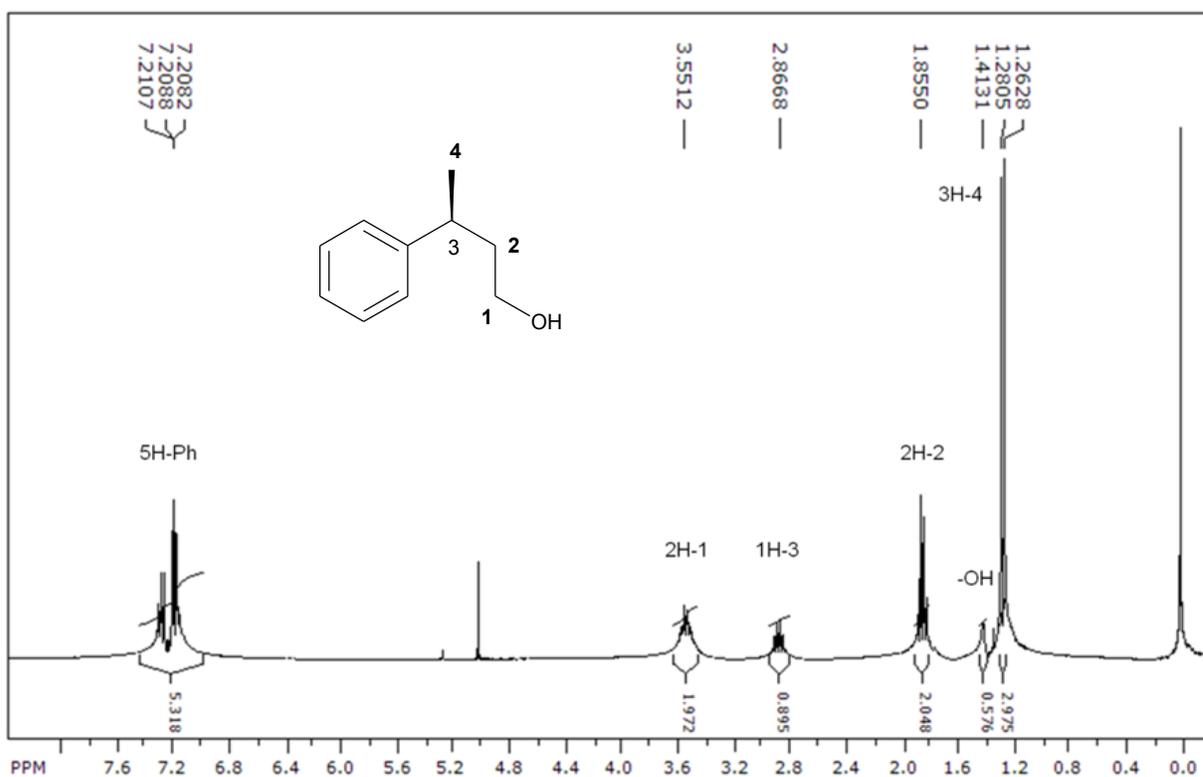
A continuación se muestran los datos espectroscópicos de estos compuestos.

¹² Kamal, A.; Malik, M. S.; Shanik, A. A.; Azeza, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2547-2553.

¹³ Tesis de Maestría, Verónica González Márquez. BUAP 2011.

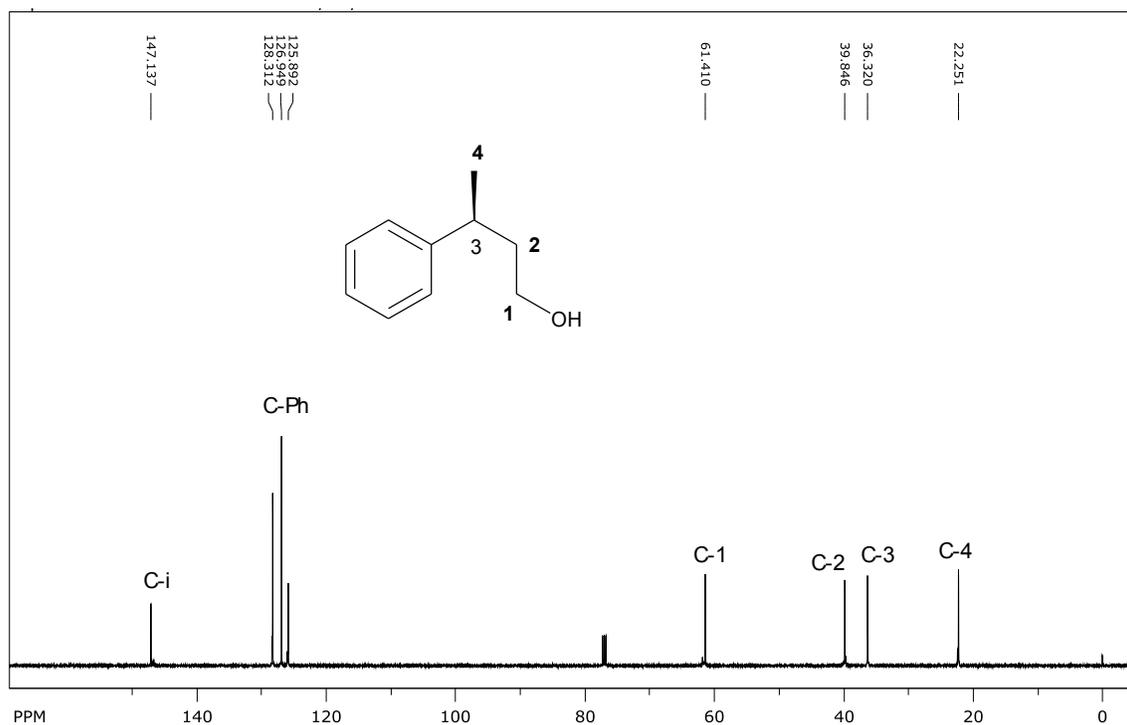
En el espectro de IR del compuesto **20**, se observa en 3417 cm^{-1} , la banda de estiramiento correspondiente al -OH. $[\alpha]_D^{25} +26.5$ (c=1, CH_2Cl_2)

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **20** se observan las siguientes señales: en 1.26 ppm un señal doble que integra para 3H-4; en 1.85 ppm una señal múltiple que integra para los 2H-2; en 2.86 ppm la señal correspondiente a 1H-3; en 3.55 ppm una señal que integra para los 2H-1 y finalmente en 7.19 las señales correspondientes a los 5H-Ph.



Espectro de RMN ^1H 400 MHz del compuesto **20** en CDCl_3 .

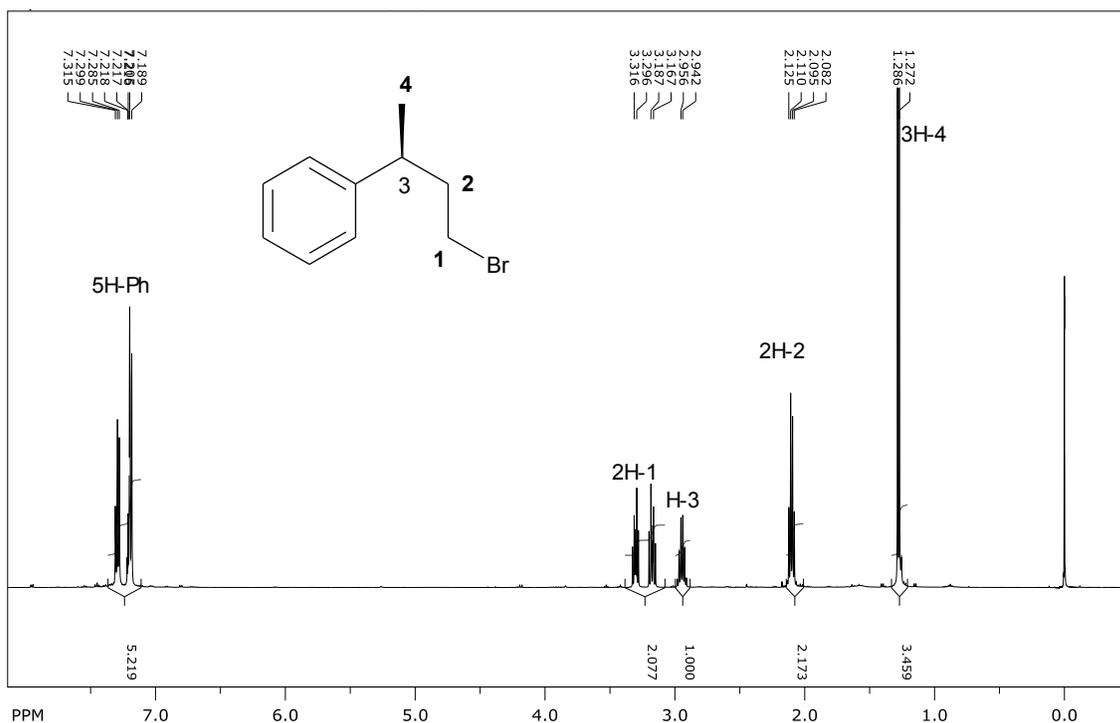
En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **20** se observa en 22.2 ppm una señal para el C-4; en 36.3 ppm una señal asignada al C-3; en 38.8 ppm la señal correspondiente al C-2; en 61.4 ppm la señal del C-1; en 125.8-128.3 los C-Ph y finalmente en 147.1 la señal del C-*ipso*.



Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz del compuesto **20** en CDCl_3 .

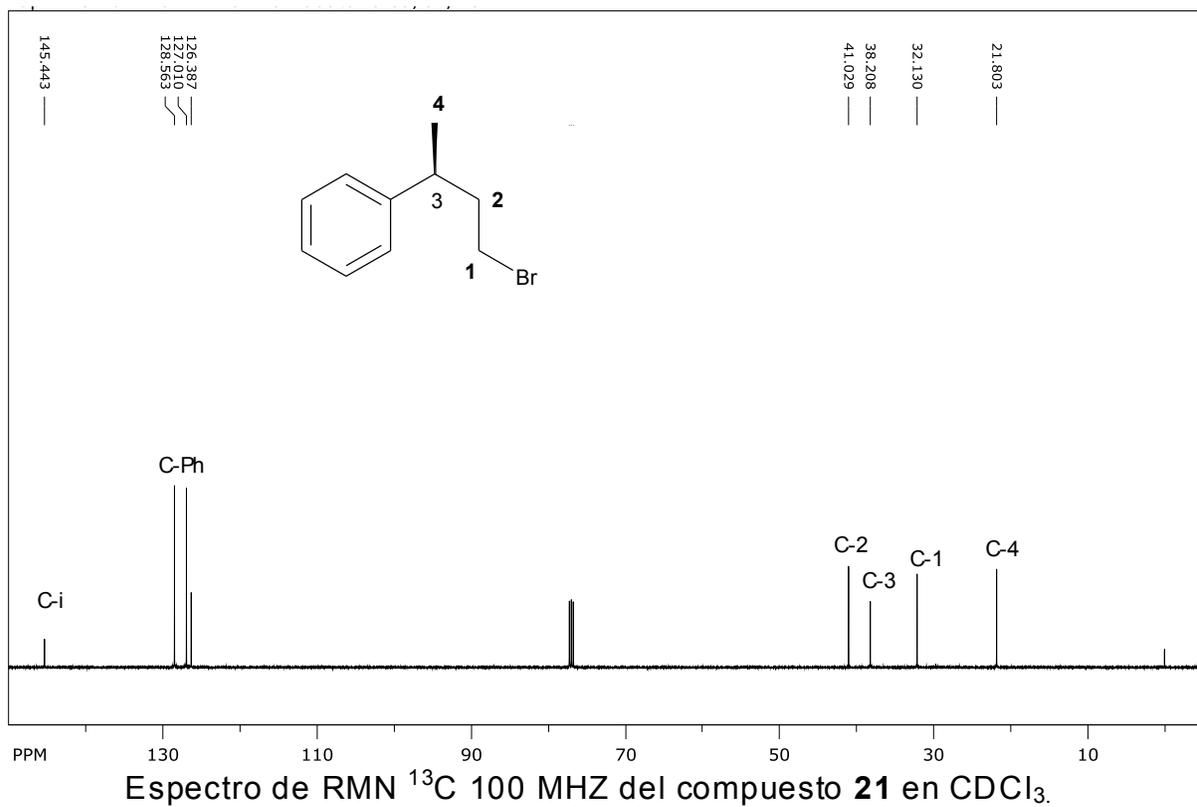
En el espectro de IR del compuesto **21** ya no se observa en 3417 cm^{-1} , la banda de estiramiento correspondiente al -OH por lo que ya no hay materia prima, por el contrario, en 760 cm^{-1} se observa la banda de estiramiento correspondiente al -Br. $[\alpha]_D^{25} = +67.1$ (c=1, CH_2Cl_2).

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **21**, se observa en 1.27 ppm una señal doble que integra para tres hidrógenos asignada a los 3H-4, en 2.10 ppm una señal múltiple que integra para 2H-2, en 2.94 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignado al H-3, en 3.16 y 3.31 dos señales dobles que integra cada una para un hidrógeno asignada a los H-1 y de 7.18-7.31 ppm una señal múltiple que integra para 5H-Ph.



Espectro de RMN ^1H 400 MHz del compuesto **21** en CDCl_3 .

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **21**, se observa en 21.8 ppm una señal asignada al C-4, en 32.1 ppm una señal para el C-1, en 38.2 ppm una señal asignada al C-3 y en 41.1 ppm una señal que corresponde al C-2, en 126.3 a 128.5 ppm los C-Ph y finalmente en 145.4 ppm el C-*ipso*.

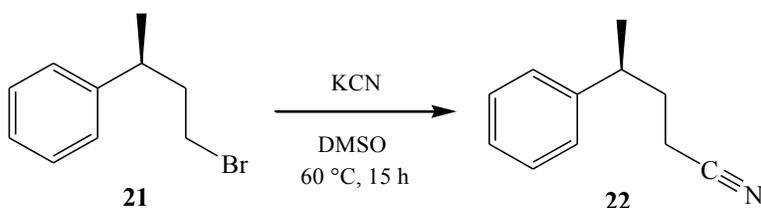


Los datos espectroscópicos coincidieron con los reportados en la bibliografía.¹⁴

¹⁴ Kogure, T.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 576-578.

II.2 Obtención del (S)-4-fenilpentanitrilo **22**

La siguiente etapa consistió en incrementar un átomo de carbono en la cadena hidrocarbonada del compuesto **21**, esto se llevó a cabo utilizando 1.1 eq. de KCN y DMSO como disolvente.¹⁵ La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de 60 °C por 15 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. El compuesto **22** se obtuvo como un líquido incoloro en un rendimiento del 90 % después de ser purificado por cromatografía en columna. Esquema 10.



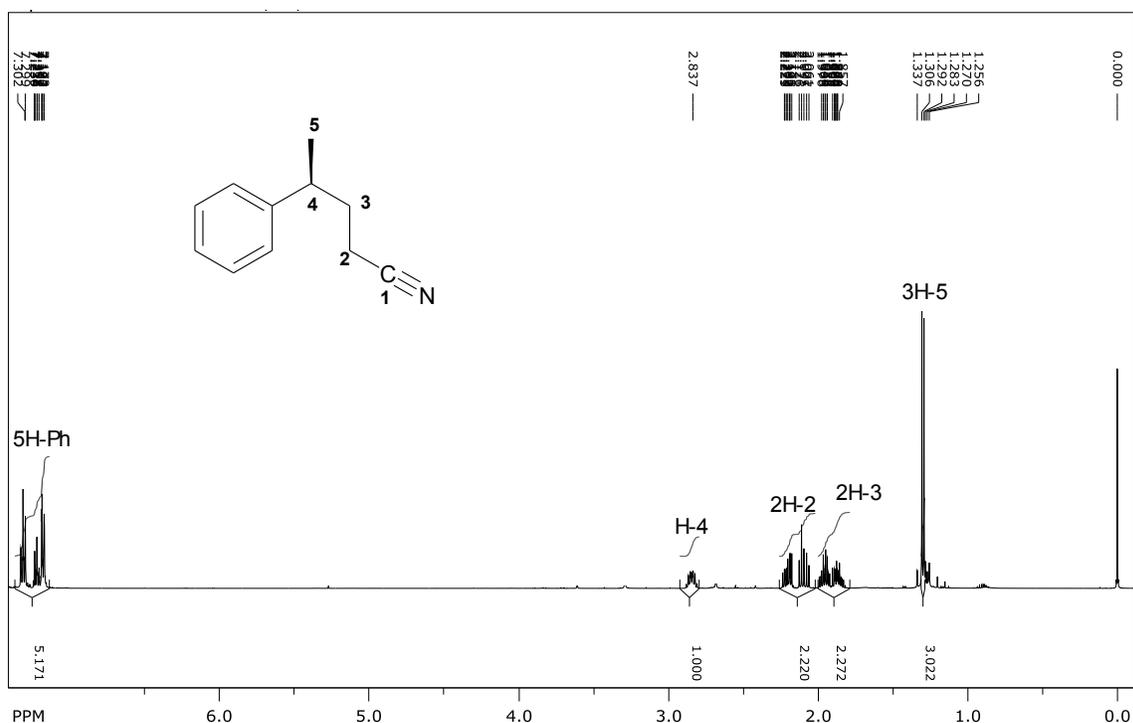
Esquema 10

A continuación se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **22**.

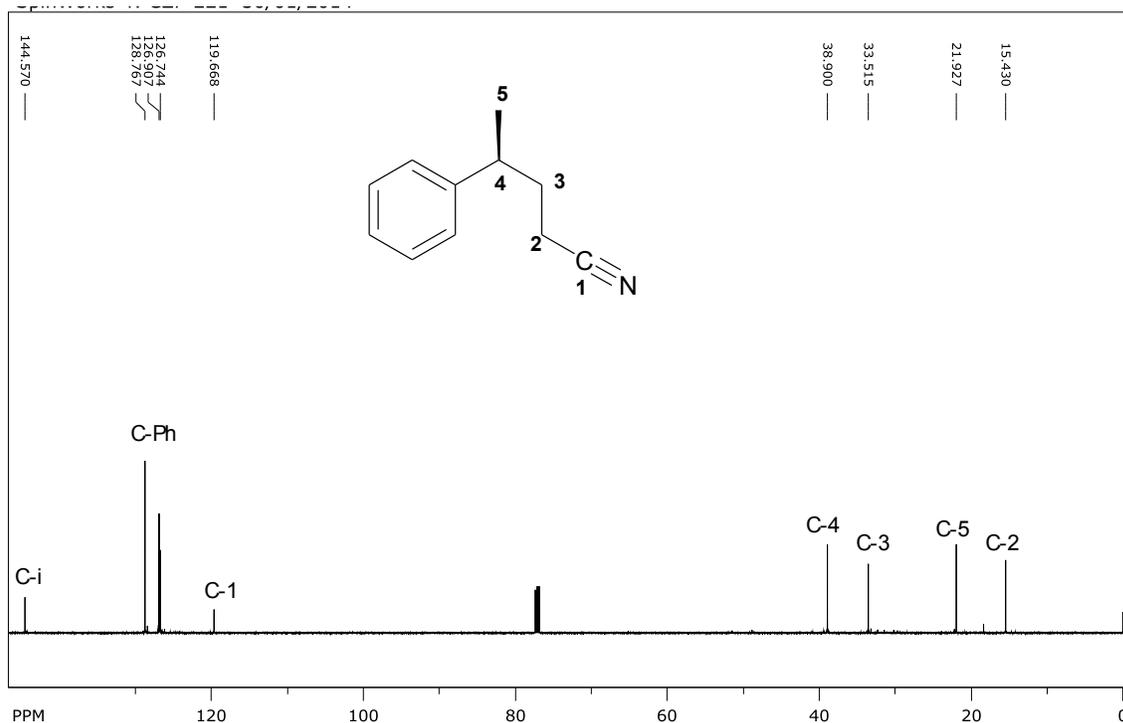
¹⁵ Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 619-628

En el espectro de IR del compuesto **22** se observa una banda de absorción en 2246 cm^{-1} que corresponde al grupo $-\text{C}\equiv\text{N}$. $[\alpha]_D^{25} = +85.6$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **22**, se observa en 1.30 ppm una señal doble que integra para 3H asignados a los H-5, en 1.80 a 1.90 ppm dos señales múltiples que integra para 2H-3, en 2.10 a 2.20 ppm dos señales múltiples que integran cada una para 1H-2, en 2.83 ppm una señal múltiple correspondiente a 1H-4, de 7.17 a 7.32 ppm una señal múltiple que integra para los 5H-Ph.



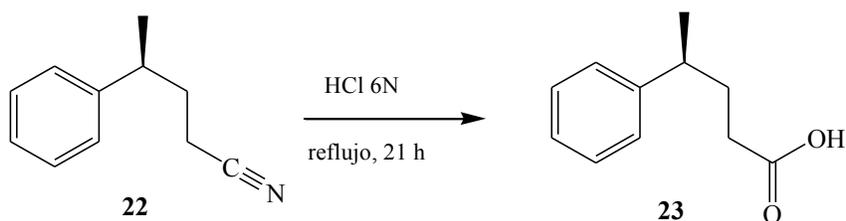
En el espectro de RMN ^{13}C , la señal que confirma la obtención del producto deseado es la que aparece en 119.6 ppm asignada al carbono del $-\text{C}\equiv\text{N}$. Todas las demás señales corresponden con la estructura propuesta para el compuesto **22**.



Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz del compuesto **22** en CDCl_3

II.3 Obtención del ácido (S)-4-fenilpentanoico 23

El ácido (S)-4-fenilpentanoico **23** se obtuvo a partir de la hidrólisis ácida del compuesto **22**. Esta reacción se llevó a cabo en una solución acuosa de HCl 6N, a reflujo por 21 h,¹⁶ tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. El compuesto **23** se obtuvo como un líquido incoloro en un rendimiento del 77 %. Esquema 11.



Esquema 11

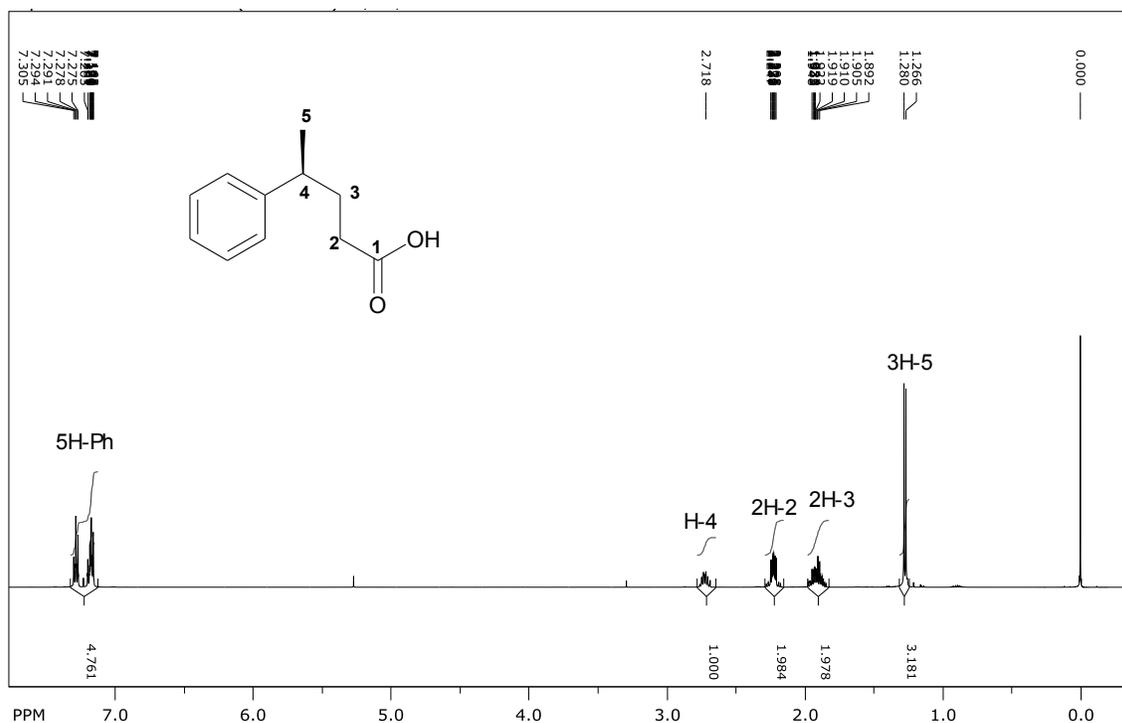
El compuesto **23** se caracterizó por IR, RMN-¹H y ¹³C. A continuación, se describe la caracterización espectroscópica.

En el espectro de IR se observa una banda en 1707 cm⁻¹ que corresponde al grupo C=O del ácido y en 3027 cm⁻¹ una banda ancha correspondiente al grupo -OH.

$$[\alpha]_D^{25} = +21.9 \text{ (c=1, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

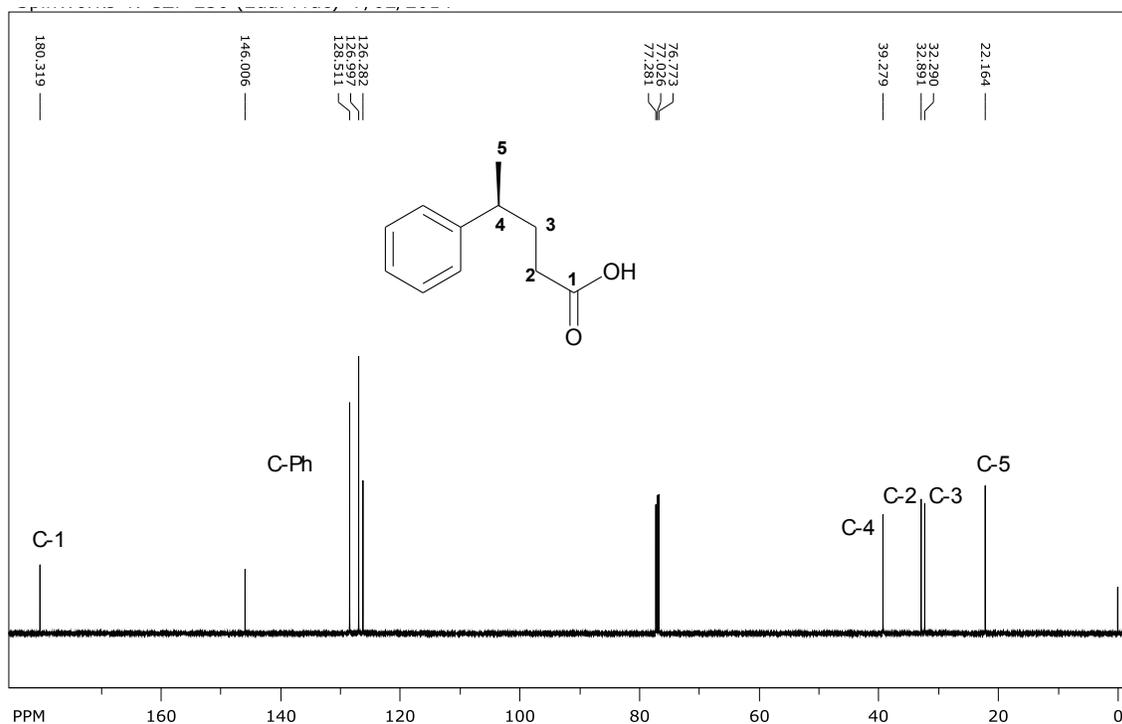
¹⁶ Martirosyan, A. O.; Gasparyan, S.P.; Oganessian, V. E.; Arutyunyan, G.K.; Martirosyan, V. V.; Aleksanyan, M. V. *Russian J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1786–1788.

En el espectro de RMN ^1H , se observa en 1.26 ppm una señal doble que integra para 3H asignados a los H-5, en 1.89 a 1.94 ppm una señal múltiple que integra para 2H-3, en 2.20 ppm una señal múltiple que integra para 2H-2, en 2.71 ppm una señal múltiple asignada al H-4, en 7.16 a 7.30 ppm una señal múltiple que integra para 5H-Ph.



Espectro de RMN ^1H 400 MHz del compuesto **23** en CDCl_3

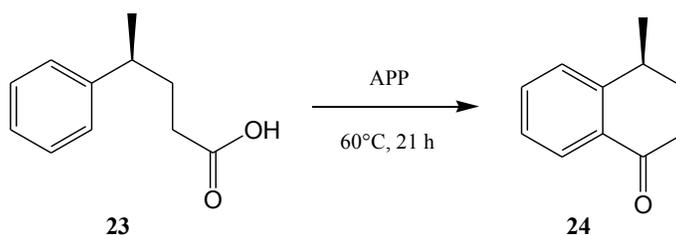
En el espectro de RMN ^{13}C , se observa en 22.1 ppm una señal asignada al C-5, en 32.2 ppm una señal para el C-3, en 32.8 ppm una señal asignada al C-2, en 39.2 ppm una señal correspondiente al C-4, en 126.2 a 145.9 ppm las señales de los C-Ph y por último en 180.3 la señal del C-1.



Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz del compuesto **23** en CDCl_3

II.4 Obtención de la (S)-4-metil-3,4-dihidro-naftalen-1(2H)-ona **24**

La siguiente etapa consistió en obtener el compuesto **24** vía la ciclación intramolecular del compuesto **23**. Esta ciclación se llevó a cabo con 35 eq. de ácido polifosfórico (APP) a una temperatura de 60 °C.^{17, 18} Después de 21 h de reacción, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima, se obtuvo el compuesto **24** como un aceite amarillo en un rendimiento del 96 %. Esquema 12.



Esquema 12

A continuación se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **24**.

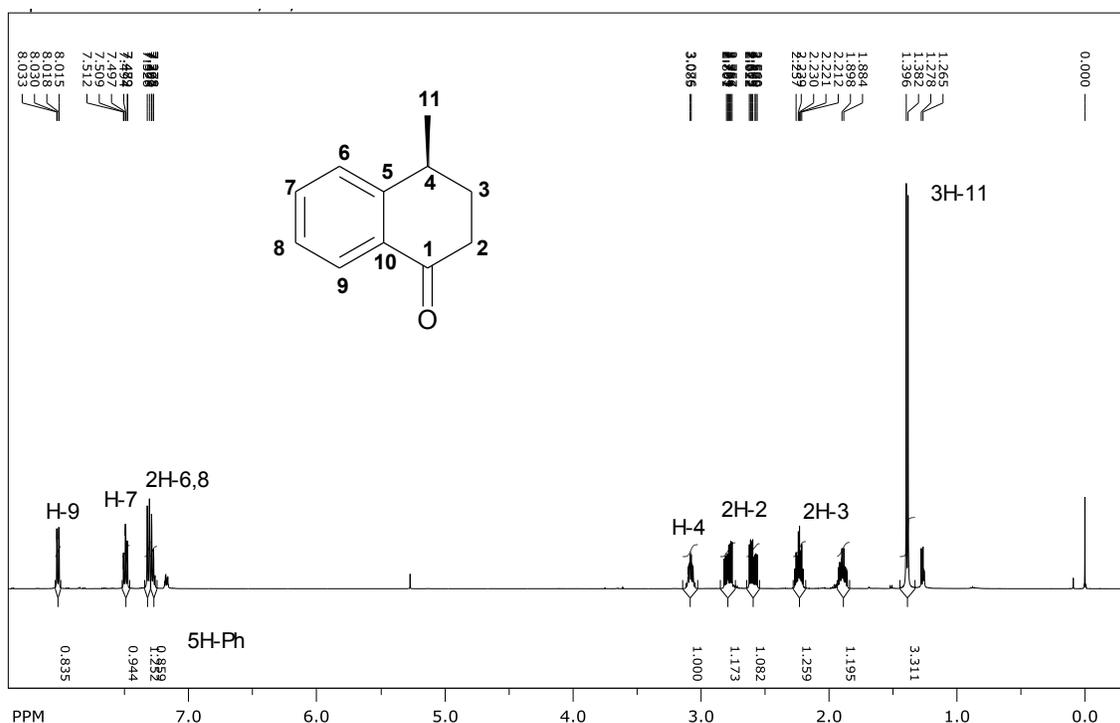
En el espectro de IR se observa una banda en 1685 cm⁻¹ correspondiente al C=O de la cetona bencílica.

$[\alpha]_D^{25} = +17.1$ (c=1, CH₂Cl₂).

¹⁷ Hans, J. R.; Rigby, H. J. *Handbook of reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*. Ed. Wiley & Sons 1999.

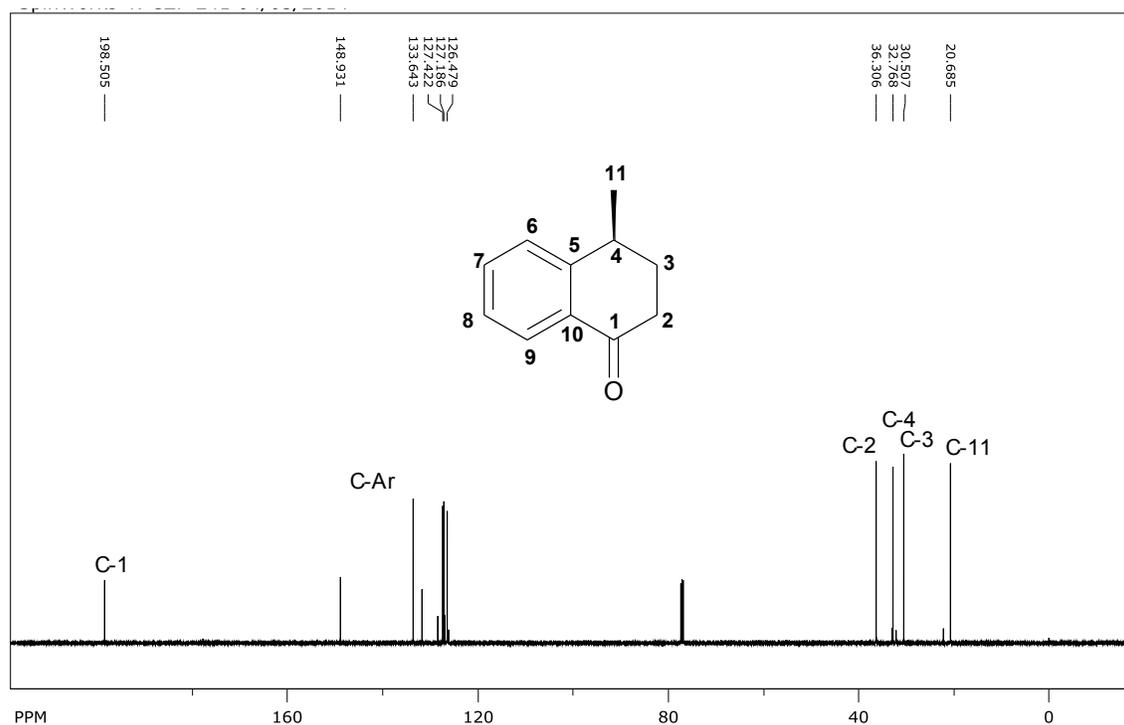
¹⁸ Uhlig, F.; Snyder, H. R. *Adv. Org. Chem.* **1960**, 1, 3.

En el espectro de RMN ^1H , se observa en 1.26 a 1.39 ppm una señal doble que integra para 3H-11, en 1.89 y 2.22 ppm dos señales múltiples que integran cada una para 1H-3, en 2.55 y 2.86 ppm dos señales múltiples que integran cada una para 1H-2, en 3.08 ppm una señal múltiple para 1H-4, en 7.27 a 7.32 ppm una señal múltiple que integra para 1H-6 y 1H-8, en 7.5 ppm un triple para el H-7 y por último en 8.02 ppm una señal doble para 1H-9.



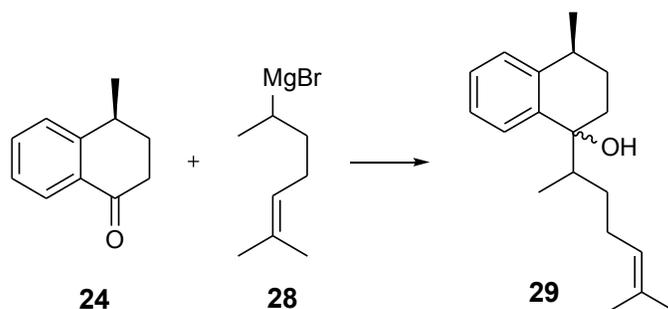
Espectro de RMN ^1H 400 MHz del compuesto **24** en CDCl_3 .

En el espectro de RMN ^{13}C , se observa en 20.6 ppm una señal asignada al C-1, en 30.5 ppm una señal para el C-3, en 32.7 ppm una señal asignada al C-4, en 36.3 ppm una señal correspondiente al C-2 y en 198.5 ppm una señal para el C-1. El resto de las señales corresponden a la estructura propuesta.



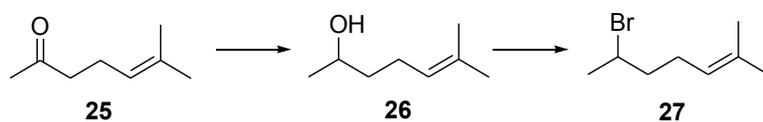
Espectro de RMN ^{13}C 100 MHz del compuesto **24** en CDCl_3 .

De acuerdo a los objetivos planteados, la siguiente etapa consistió en la condensación de la α -tetralona **24** con el reactivo de Grignard derivado del 6-bromo-2-metilhept-2-eno **28** para obtener el compuesto **29**. Esquema 13.



Esquema 13

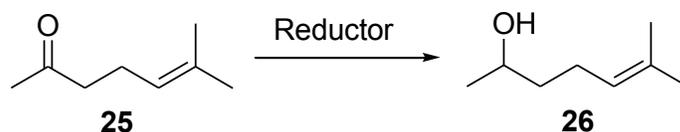
La preparación del compuesto **27** se llevó a cabo en dos etapas a partir de la cetona **25**. Esquema 14.



Esquema 14

II.5 Obtención del 6-metilhept-5-en-2-ol **26**

En la primera etapa, se realizó la reducción químico-específica del carbonilo de la 6-metil-hept-5-en-2-ona **25** y se obtuvo el compuesto **26**. Esquema 15.



Esquema 15

Dos agentes reductores fueron utilizados, el NaBH_4 y el LiAlH_4 , ambos redujeron el grupo carbonilo de la cetona en excelentes rendimientos para dar exclusivamente el alcohol **26** Tabla 1.

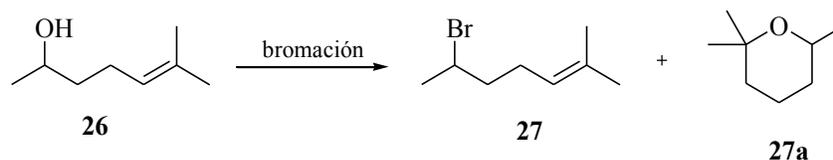
Tabla 1

Exp.	Reductor	Disolvente	Eq.	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	26 Rdto. %
1	LiAlH_4	THF anh.	3	0 a t.a.	15	63
2	LiAlH_4	THF anh.	5	0 a t.a.	15	95
3	NaBH_4	MeOH	3	0 a t.a.	15	98

A continuación se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **26**.

II.6 Obtención del 6-bromo-2-metil-hept-2-eno 27

La sustitución del grupo hidroxilo por un halogenuro en compuestos que no contengan otras funciones competitivas es un proceso que está ampliamente descrito en la bibliografía. Sin embargo la presencia de un doble enlace en la estructura complica la sustitución toda vez que los agentes halogenantes reaccionan con el doble enlace, generan mezclas de productos. En busca de una ruta sintética eficaz, algunas de las reacciones que fueron probadas anteriormente en el laboratorio dieron la mezcla de productos en donde el producto mayoritario fue el derivado del tetrahidropirano **27a**. Esquema 16.



Esquema 16

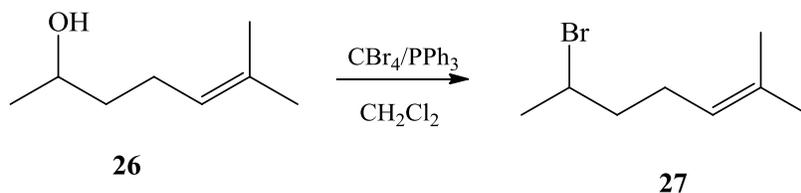
Entre los agentes halogenantes utilizados fueron el PBr_3 , Br_2 , y NBS. Con este último obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 45 %.

Tabla 2

Exp.	Agente bromante	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	27 (Rdto %)
1	PBr_3	CH_2Cl_2	0 a t.a.	24	Mezcla
2	PBr_3	CCl_4	25	72	Mezcla
3	Br_2	CH_3CN	0 a t.a.	1	Mezcla
4	NBS	CH_2Cl_2	0 a t.a.	12	45

De acuerdo con los resultados obtenidos, se decidió seguir la metodología descrita por Steinreiber y colaboradores,¹⁹ donde utilizan como agente halogenante el tetrabromuro de carbono (Reaccion de Appel).

El alcohol **26** se hizo reaccionar con 2.1 eq. de PPh₃, 1.9 eq. de CBr₄ en CH₂Cl₂ anhidro como disolvente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 20 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. El compuesto **27** se obtuvo en un rendimiento del 91 % después de ser purificado por cromatografía en columna. Esquema 17.



Esquema 17

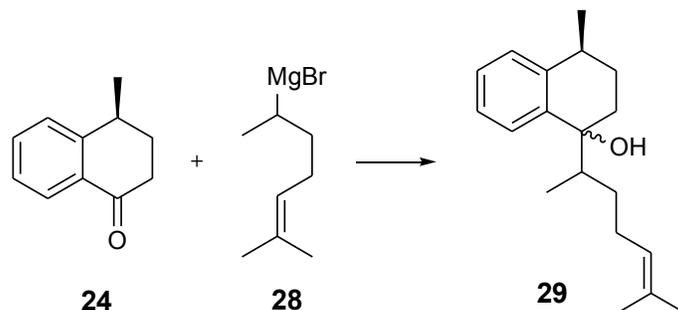
A continuación se describe la caracterización espectroscópica del compuesto **27**.

En el espectro de IR se observa una banda en 741 cm⁻¹ que es la banda de estiramiento de C-Br.

¹⁹ Steinreiber, A.; Edegger, K.; Mayer, S. F.; Faber, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2067-2071.

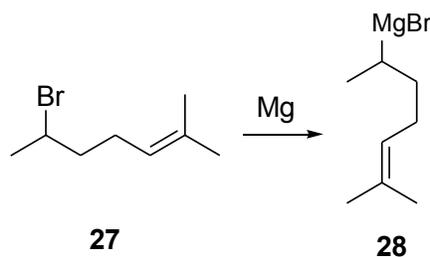
II.7 Síntesis del (4S)-4-metil-1-(6-metilhept-5-en-2-il)1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol.

La última etapa consistió en preparar el compuesto **29**. Para tal fin, se hizo reaccionar el reactivo de Grignard **28** con la α -tetralona **24**. Esquema 18.



Esquema 18

Uno de los grandes problemas que presenta este proceso es la formación del reactivo de Grignard del compuesto **27**. Después de algunos intentos por las vías tradicionales, es decir, utilizando Mg granular o en polvo en condiciones anhidras, no se logró la preparación del reactivo de Grignard **28**.



Esquema 19

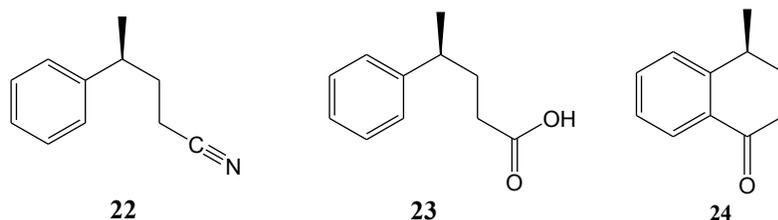
Una manera de solucionar este problema, fue utilizando el magnesio de *Rieke*.²⁰ Este compuesto es altamente reactivo debido a que es una suspensión de nanopartículas en THF.

Se llevó a cabo la reacción para obtener el compuesto **29**, sin embargo se obtuvo una mezcla de productos que no pudieron ser caracterizados, después de ser purificado por cromatografía en columna.

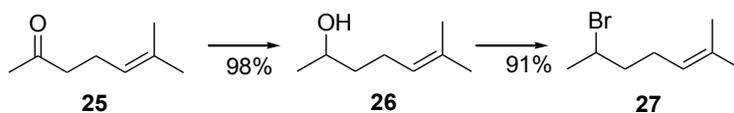
²⁰ Fürstner, A. *Active Metals-Preparation, caracterizacion, aplicaciones*. UCH. 1996

CONCLUSIONES

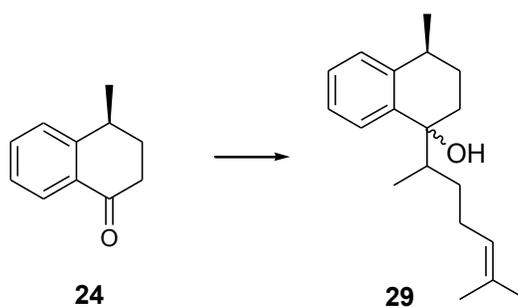
A partir del ácido (*S*)-3-fenilbutanoico, se lograron obtener los compuestos quirales **22**, **23** y **24** en rendimientos del 90, 77 y 96 % respectivamente.



Se logró sintetizar el 6-bromo-2-metil-hept-2-eno **27** en un rendimiento del 89 % global.



La α -tetralona se puede utilizar en la síntesis del (1*S*)-1-metil-4-(6-metilhept-5-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno **29**.



GENERALIDADES

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en KBr en un espectrómetro NICOLET modelo Magna FT-IR-750.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , se realizaron en el espectrómetro: Varian VX 400, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) en Hz y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes:

Abreviatura	Tipo de señal
s	Simple
d	Doble
t	Triple
c	Cuádruple
m	Múltiple
dd	Doble de doble

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer Modelo 341 a 25 °C utilizando la línea D de sodio. Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra fue reportada en g/100 ml. El seguimiento de las reacciones se realizó por medio de cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios Merck de Gel de Sílice 60 con indicador fluorescente 254 nm, con un espesor de 0.2 mm, se revelaron en una cámara de yodo o en una solución de permanganato de potasio. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 nm.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de Sílice Merck-60 (63-200 mm).

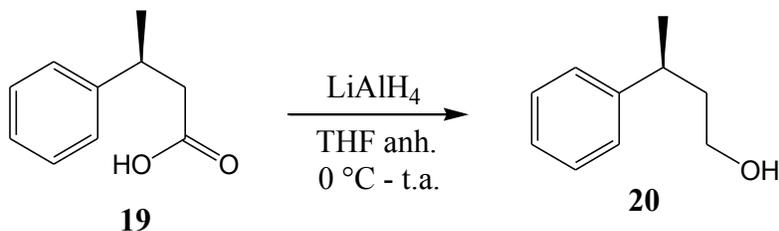
Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico. Todos los disolventes empleados se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la bibliografía.²¹

²¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin. "Purification of Laboratory Chemicals". 2009. Ed. Elsevier 6° ed.

CAPÍTULO III

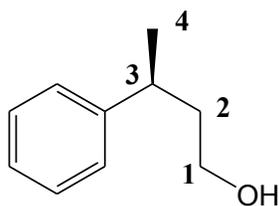
PARTE EXPERIMENTAL

III.1 Obtención del (S)-3-fenilbutanol **20**.



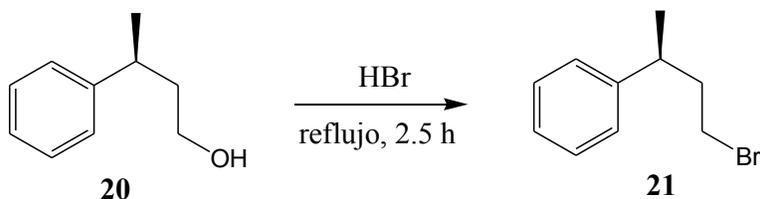
A una solución del ácido **19** (0.5 g, 3.04 mmol) en THF anh. (5 mL) se adicionó gota a gota 1.67 mL de una solución de LiAlH_4 (2 M / THF, 0.126 g, 3.34 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 20 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo de la materia prima. Posteriormente se adicionaron 9 mL de una solución acuosa de HCl al 5 %. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro. y concentró, se obtuvieron 0.41 g del alcohol **20** como un líquido incoloro en un rendimiento del 90 %. $[\alpha]_D^{25} +26.5$ (c=1, CH_2Cl_2)

(S)-3-fenilbutanol 20.



Rendimiento (%)	90	
IR (KBr, cm⁻¹)	3417	
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		J (Hz)
1.26	d, 3H, H-4	7.2
1.41	sa, 1H, H-OH	--
1.85	c, 2H, H-2	--
2.86	m, 1H, H-3	--
3.55	m, 2H, H-1	--
7.19 - 7.21	m, 5H, H-Ph	--
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		
22.2	C-4	
36.3	C-3	
38.8	C-2	
61.4	C-1	
125.8 – 128.3	C-Ph	
147.1	C- <i>ipso</i>	

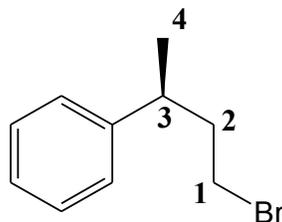
III.2 Obtención del (S)-3-fenil-1-bromobutano **21**.



Se preparó una solución del alcohol **20** (0.59 g, 3.94 mmol) en 9 mL de HBr y se mantuvo 2.5 h a reflujo, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. La mezcla de reacción se llevó a pH de 7 con una solución saturada de NaHCO₃. Posteriormente, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 30 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo 100%), se obtuvieron 0.651 g del compuesto **21** como un aceite incoloro en un rendimiento de 77.4 %.

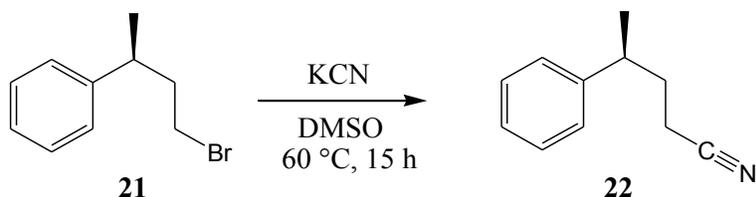
$[\alpha]_D^{25} = +67.1$ (c=1, CH₂Cl₂).

(S)-3-fenil-1-bromobutano 21.



Rendimiento (%)	77.4	
IR (KBr, cm⁻¹)	760	
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)	J (Hz)	
1.27	d, 3H, H-4	7.2
2.10	c, 2H, H-2	--
2.94	m, 1H, H-3	--
3.16	m, 1H, H-1	--
3.31	m, 1H, H-1	--
7.18–7.31	m, 5H, H-Ph	--
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		
21.8	C-4	
32.1	C-1	
38.2	C-3	
41.0	C-2	
126.3 – 128.5	C-Ph	
145.4	C- <i>ipso</i>	

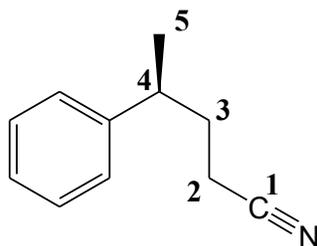
III.3 Obtención del (S)-4-fenilpentanitrilo **22**.



A una solución del compuesto **21** (0.605 g, 2.84 mmol) en 35 mL de DMSO se adicionó KCN (0.20 g, 3.12 mmol), la mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C por 15 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Posteriormente se adicionó agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). La fase orgánica se secó y concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: CH₂Cl₂ 80:20). Se obtuvieron 0.407 g del compuesto **22** en un rendimiento del 90 %.

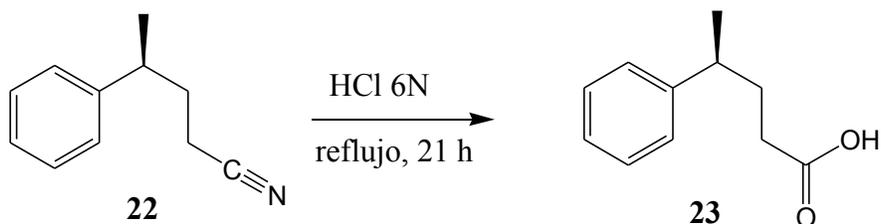
$[\alpha]_D^{25} = +85.6$ (c=1, CH₂Cl₂).

(S)-4-fenilpentanitrilo 22.



Rendimiento (%)	90	
IR (KBr, cm⁻¹)	2246	
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)	J (Hz)	
1.30	d, 3H, H-5	7.2
1.80-1.90	m, 2H, H-3	--
2.10	m, 1H, H-2	--
2.21	m, 1H, H-2	--
2.83	m, 1H, H-4	--
7.17-7.32	m, 5H, H-Ph	--
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		
15.4	C-2	
21.9	C-5	
33.5	C-3	
38.9	C-4	
119.6	C-1	
126.7 – 128.7	C-Ph	
144.5	C- <i>ipso</i>	

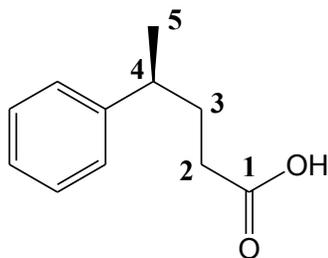
III.4 Obtención del ácido (S)-4-fenilpentanoico **23**.



Se preparó una solución del compuesto **22** (0.110 g, 0.69 mmol) en 5 mL de HCl 6N, y se mantuvo a reflujo por 21 h. Tiempo en el cual se observó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). La fase orgánica se lavó con solución salina, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) se secó y concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo:CH₂Cl₂). Obteniéndose 0.095 g del compuesto **23** en un rendimiento del 77 %.

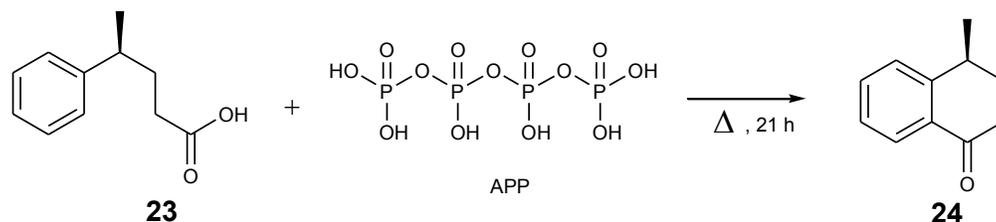
$[\alpha]_D^{25} = +21.9$ (c=1, CH₂Cl₂).

Ácido (S)-4-fenilpentanoico 23.



Rendimiento (%)		77
IR (KBr, cm ⁻¹)		1707, 3027
RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm)		J (Hz)
1.26	d, 3H, H-5	6.8
1.89-1.94	m, 2H, H-3	--
2.20	m, 2H, H-2	--
2.71	m, 1H, H-4	--
7.16-7.30	m, 5H, H-Ph	--
10.86	sa, 1H, H-OH	--
RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm)		
22.1	C-5	
32.2	C-3	
32.8	C-2	
39.2	C-4	
126.2 – 145.9	C-Ph	
145.9	C- <i>ipso</i>	
180.3	C-1	

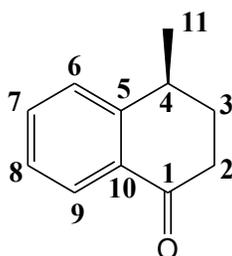
III.5 Obtención del (S)-3,4-dihidro-4-metilnaftalen-1(2H)-ona **24**.



En un matraz de 50 mL provisto de refrigerante y barra magnética se adicionaron 15 g (64.0 mmol) de ácido polifosfórico (APP) y se calentó hasta tenerlo en su fase líquida. Después se llevó a temperatura ambiente y se adicionó una solución del ácido **23** (0.3 g, 1.82 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se colocó a reflujo y se mantuvo durante 21 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Posteriormente, se adicionaron 32 mL de agua y la solución orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Una vez separada la fase orgánica, esta se neutralizó con una solución de NaOH al 5 %. La fase orgánica neutralizada se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente y se purificó en columna flash (SiO₂, CH₂Cl₂). Se obtuvieron 0.259 g del compuesto **24** como un aceite amarillo en un rendimiento del 96 %.

$[\alpha]_D^{25} = +17.1$ (c=1, CH₂Cl₂).

(S)-3,4-dihidro-4-metilnaftalen-1(2H)-ona 24.

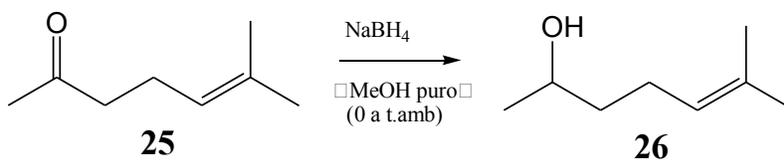


Rendimiento (%)	96
IR (KBr, cm⁻¹)	1685

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm)		J (Hz)
1.39	d, 3H, H-11	6.8
1.89	m, 1H, H-3	--
2.22	m, 1H, H-3	--
2.55–2.86	m, 2H, H-2	--
3.08	m, 1H, H-4	--
7.27	m, 2H, H-6,8	--
7.50	dt, 1H, H-7	--
8.02	dd, 1H, H-9	--

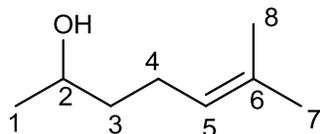
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm)	
20.6	C-11
30.5	C-3
32.7	C-4
36.3	C-2
126.4 – 131.7	C-Ar
133.6	C-10
148.9	C-5
198.5	C-1

III.6 Obtención del 6-metilhept-5-en-2-ol **26**.



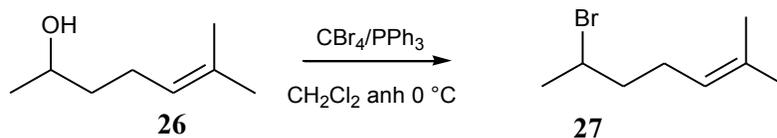
A una solución de NaBH₄ (0.45 g, 11.8 mmol) en 8 mL de MeOH, se adicionó lentamente una solución de la cetona **25** (0.5 g, 3.96 mmol) en 2 ml de MeOH, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 15 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Posteriormente se adicionaron 2 ml agua y una solución de HCl al 10 %, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). La fase orgánica se secó y concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash (SiO₂, éter de petróleo: AcOEt 80:20). Se obtuvieron 0.49 g del compuesto **26** en un rendimiento del 98 %.

6-metilhept-5-en-2-ol 26



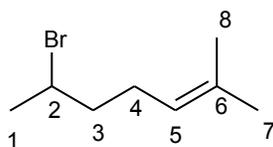
IR (cm ⁻¹)		3355
RMN ¹ H (CDCl ₃ 400MHz) δ (ppm)		J(Hz)
1.11	d, 3H, H-1	6.3
1.40	m, 2H, H-3	1.5
1.50	s, 3H, H-7	
1.60	s, 3H, H-8	
2.01	sa, 1H, OH	
2.11	m, 2H, H-3	6.6
3.77	m, 1H, H-2	6.3
5.11	m, 1H, H-5	1.5
RMN ¹³ C (CDCl ₃ 100MHz) δ (ppm)		
17.4		C-8
23.2		C-4
24.3		C-1
25.5		C-7
39.0		C-3
67.7		C-2
124.0		C-5
131.7		C-6

III.7 Obtención del 6-bromo-2-metil-hept-2-eno **27**



A una solución de CBr_4 (3.21 g, 9.676 mmol) en 7 ml de THF anh. a 0°C se adicionó lentamente una solución de PPh_3 (2.82 g, 10.751 mmol) en THF anh. (9 ml) después de 5 minutos se agregó gota a gota una solución del sulcatol **26** (0.66 g, 5.14 mmol) en THF anh. (9 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 20 h, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo de la materia prima. Posteriormente se evaporó el disolvente y se agregaron 10 ml de *n*-pentano, la suspensión se filtró y la pasta resultante se lavó con CH_2Cl_2 (5x15ml). Las fases orgánicas se juntaron y se purificó en columna flash SiO_2 , (éter de petróleo). Se obtuvieron 0.89 g del compuesto **27** como un líquido ligeramente amarillo en un rendimiento del 91 %.

6-bromo-2-metil-hept-2-eno 27



IR (cm ⁻¹)	741
------------------------	-----

RMN ¹ H (CDCl ₃ 400MHz) δ (ppm)		J(Hz)
1.63	s, 3H, H-7	
1.69	s, 3H, H-8	
1.77	d, 3H, H-1	6.8
1.88	m, 2H, H-4	1.6
2.11	m, 2H, H-3	6.8, 7.2
4.11	m, 1H, H-2	6.8, 7.2
5.01	m, 1H, H-5	1.6

RMN ¹³ C (CDCl ₃ 100MHz) δ (ppm)	
17.7	C-8
25.6	C-7
26.3	C-1
26.4	C-4
42.1	C-3
51.4	C-2
122.7	C-5
132.7	C-6