



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

ESCUELA DE QUÍMICO-FARMACOBIOLOGO

**ESTUDIO DE REACCIONES DE ADICIÓN
NUCLEOFÍLICA EN PRESENCIA DE $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO-FARMACOBIOLOGO**

P R E S E N T A

DIANA GUZMÁN VILLANUEVA

**ASESORA: D.C. CLAUDIA ARACELI
CONTRERAS CELEDON**

MORELIA, MICHOACAN

Diciembre 2006

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio “A” de Química Orgánica del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección de la D. C. **Claudia Araceli Contreras Celedón** gracias al apoyo económico otorgado por la Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH, al proyecto **2.25 “Síntesis y aplicación de nuevos catalizadores organometálicos de bismuto”** y del CONACYT al proyecto **47907 “Síntesis de Inhibidores Potenciales de la Topoisomerasa”**

DEDICATORIA

Este trabajo es dedicado con todo el amor para ti hermano...**Juanito**.

A ti hermano, por brindar tanta alegría a la familia y por ser un ejemplo de hermano.

Dios decidió llevarse a un ángel de nuestra familia y aunque ahora ya no estés presente de manera física, siempre lo estarás en nuestra mente y nuestro corazón.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer antes que a nadie a **Dios**, por darme la fortaleza de salir adelante en los más duros golpes de la vida, así mismo por darme tiempo y vida para realizar mis metas.

Las palabras no me alcanzan para agradecerles a mis padres, **Belem Villanueva Q.** y **Juan Guzmán A.** por el amor y el apoyo incondicional que siempre me han brindado, pero principalmente por ser los mejores padres. Agradezco también a mis hermanos por estar conmigo y de la misma manera por su apoyo y sus cuidados.

A mis amigos y a la gente que ha estado cerca de mí en los buenos y malos momentos también les doy mi agradecimiento.

De manera muy especial, agradezco a la **D.C. Claudia Contreras Celedón** por confiar en mí y darme la oportunidad de realizar este trabajo, por sus consejos y enseñanzas y por supuesto a la **D.C. Esther García Garibay**, al **D.C. Luis Chacón** y a la **D.C. Judith Aviña** por brindarme parte de su valioso tiempo para la revisión y aportación de sugerencias de ésta tesis.

Estudio de las reacciones de adición nucleofílica en presencia de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$

Lista de abreviaturas

I Resumen	3
II Introducción General	4
III Antecedentes	5
1. Compuestos organometálicos.	
Reactivos de Grignard	7
2. Adiciones conjugadas a compuestos carbonílicos α,β -insaturados	11
3. Ácidos de Lewis	15
4. Reacciones catalizadas por ácidos de Lewis	16
5. Reacciones estereoselectivas catalizadas por ácidos de Lewis	19
6. Bismuto (III)	20
7. (1R) – (-) Mirtenal	22
8. Adiciones de RMgBr al mirtenal	23
IV Objetivos	28
V Discusión de los resultados	29
VI Conclusiones	42
VII Parte experimental	43
VIII Colección de espectros	59

Lista de abreviaturas

AL	ácido de Lewis
Anh	anhidro
CC	cromatografía en columna
CCF	cromatografía en capa fina
^{13}C - RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
ee	exceso enantiomérico
eV	electrón volt
GEA	grupos electroattractores
GED	grupos electrodonadores
^1H – RMN	resonancia magnética nuclear de protón
H_{ax}	protón axial
H_{eq}	protón ecuatorial
HETCOR	espectro de correlación homonuclear
HSAB	teoría ácidos y bases duros y blandos
Hz	hertz
J	constante de acoplamiento
K_{a}	constante de acidez
<i>m</i>	meta
M	molar
MMol	milimol
MS	espectro de masas
<i>m/z</i>	relación carga-masa
nOe	efecto nuclear Overhouser
Nü	nucleófilo
<i>p</i>	para

ppm	partes por millón
R _f	factor de retención
sol'n	solución
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
δ	desplazamiento químico

Nota: Las referencias bibliográficas aparecen numeradas a pie de página cada vez que se nombran.

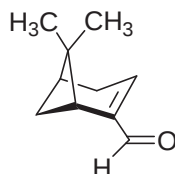
I. RESUMEN

Dentro de la síntesis orgánica la reacción de adición de Michael es uno de los métodos fundamentales en la formación de enlaces C–C. Dicha reacción ha sido objeto de amplios estudios con el fin de determinar su mecanismo, así como el efecto del disolvente, temperatura y catalizadores empleados para activar al nucleófilo ó al electrófilo.

Recientemente, los compuestos de bismuto han recibido gran atención dentro de la síntesis orgánica debido a que es un reactivo de bajo costo, no tóxico, de fácil manejo, poco sensible a la humedad y al oxígeno. El bismuto tiene una configuración de $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^3$ y tiene características de ácido de Lewis. En el caso específico del $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, éste ha sido empleado como catalizador en las adiciones de aminas e imidazoles y tioles a enonas observándose buenos rendimientos.

Por otra parte, el desarrollo de los proyectos de investigación de nuestro grupo involucra el diseño y síntesis de compuestos orgánicos que pueden tener algún interés farmacológico. Por tanto, el desarrollo de nuevas metodologías que permitan modificar una molécula ó mejorar el rendimiento de su obtención resulta ser de gran interés.

Conociendo que moléculas como el (1*R*) – (-) mirtenal **1**, resultan ser excelentes en la síntesis de inductores quirales ó como base de sistemas más complejos, nosotros estudiaremos la estereoselectividad obtenida al llevar a cabo la reacción de adición conjugada tipo Michael de reactivos de Grignard al (1*R*) – (-) mirtenal **1**, en presencia de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador.



(1*R*) – (-) Mirteneal 1

II. INTRODUCCION

La práctica y el estudio de la síntesis orgánica requiere y cultiva una de las virtudes más sofisticadas de la naturaleza humana: el conocimiento, la creatividad, la geometría e incluso la percepción artística.

El impacto benéfico de este campo de la química en cuestiones relacionadas con la salud y desarrollo de la sociedad, queda fuera de cuestión, particularmente cuando hacemos la relación entre ciencia y progreso civil, mejor entendido como tecnología.

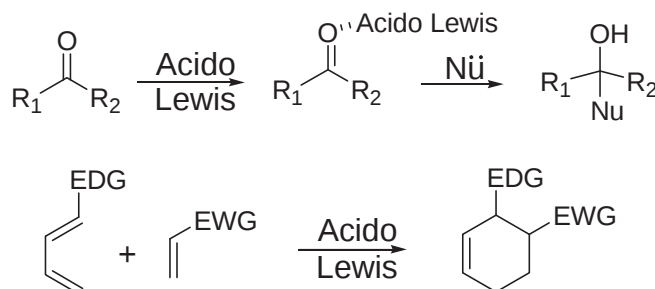
Varios de los millones de compuestos orgánicos sintetizados en el último siglo se relacionan directamente con aplicaciones importantes en la vida cotidiana, por ejemplo: fármacos que curan ó previenen enfermedades, anticonceptivos, insecticidas, pesticidas, hormonas que aumentan y mejoran la calidad nutricional en animales y plantas, polímeros, detergentes, materiales, por citar sólo algunos ejemplos.

Quizás el factor decisivo en el éxito de una síntesis sea la elección de la metodología adecuada para obtener el producto deseado. La síntesis orgánica presenta toda una gama de posibilidades para realizar una sola reacción a partir de metodologías ya descritas, sin embargo se sigue estudiando y proponiendo nuevas alternativas que presenten ventajas significativas sobre los procedimientos ya conocidos. Es por esto que el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas es un área de crecimiento constante además de importante.

III. ANTECEDENTES

El uso de metales en la química orgánica ha permitido estudiar reacciones en las cuales el metal está directamente involucrado en el mecanismo de reacción. Dichos metales pueden presentarse en diversas formas en el medio de reacción, por ejemplo reactivos organometálicos, catalizadores organometálicos ó ácidos de Lewis.

Los ácidos de Lewis tienen una gran importancia debido a que aumentan significativamente la electrofilia de los sustratos por coordinación del metal con algún heteroátomo. Por ejemplo, adiciones al carbonilo en presencia de ácido de Lewis ó reacciones de cicloadición tipo Diels – Alder (ver Esquema 1).¹ En otros casos, éste aumento de la electrofilia llega incluso a favorecer la polimerización ó la descomposición del sustrato.



Esquema 1

Dentro de las reacciones orgánicas más importante se encuentran las que involucran la formación de enlaces C – C. En algunas de ellas, resulta importante la catálisis a través de los ácidos de Lewis, así por ejemplo se puede mencionar la la reacción aldólica de Mukaiyama, reacciones de Friedel y Crafts, reacción de

¹ (a) Yate, P.; Eaton, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436. For recent reviews, see: (b) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Jørgensen, K. A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**. (c) *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; Vols. 1 and 2. (d) *Lewis Acid Reagent: A Practical Approach*; Yamamoto, H., Ed.; Oxford University Press: Oxford, **1999**.

cicloadición tipo Diels – Alder, reacción de acoplamiento de Suzuki, reacción de Heck, reacción de Stille, por mencionar sólo algunas.²

En publicaciones recientes se ha descrito tanto el uso de catalizadores metálicos, como de catalizadores biológicos macromoleculares, es decir, como las enzimas, en cuyo caso se habla de un aumento de la velocidad de reacción, además de una selectividad que el mismo catalizador ejerce sobre el sustrato.³ Por otra parte diversas estrategias se han empleado en la producción de sistemas biomiméticos capaces de catalizar la formación del enlace C – C, incluyendo el uso de ácidos de Lewis quirales.

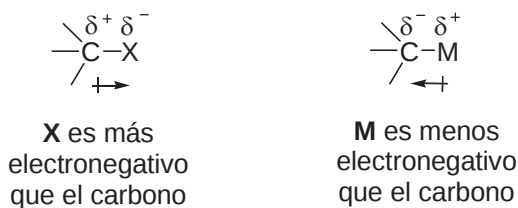
² (a) Le Roux, C.; Dubac, J. *Synlett* **2002**, 181–200. (b) Laurent-Robert, H.; Garrigues, B.; Dubac, J. *Synlett* **2000**, 8,1160–1162. (c) Shen, Z.; Zhang, J.; Zou, H.; Yang, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2733–2736.

³ Mastroilli, P.; Nobile, C. F. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 377–395.

1. Compuestos organometálicos. Reactivos de Grignard

Los compuestos organometálicos son aquellos que tienen un enlace carbono – metal, lo que hace que sean estudiados dentro de la química orgánica y de la química inorgánica. Las propiedades que dan a la molécula este tipo de enlaces carbono - metal, hace que sean empelados con mucha frecuencia como fuente de carbono nucleofílico. Algunos de los procesos sintéticos emplean compuestos organometálicos para la formación de nuevos enlaces C – C.⁴

Cuando un átomo de carbono se enlaza con un átomo más electronegativo tal como oxígeno ó cloro, la distribución electrónica del enlace está polarizada, es decir el carbono tiene una densidad electrónica positiva y el otro átomo tiene una densidad electrónica negativa. Por el contrario, cuando el carbono está unido a un átomo mucho menos electronegativo como lo es un metal, los electrones del enlace son más atraídos por el carbono. Esquema 2.

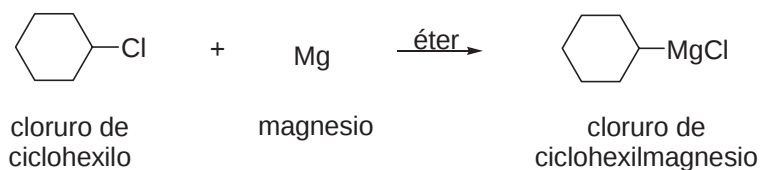


Esquema 2

Los reactivos organometálicos más importantes son los reactivos organomagnésicos, también llamados reactivos de Grignard. El químico francés Víctor Grignard desarrolló métodos eficientes para la preparación de derivados de magnesio y demostró su aplicación en la síntesis de alcoholes. Estas investigaciones lo hicieron merecedor del Premio Nobel de Química en 1912.

⁴ (a) Perlmutter, P. *Coniugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**. (b) Lee, V. J. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: New York, **1991**; Vol. 4, Chapter 1.2, pp 69-137.

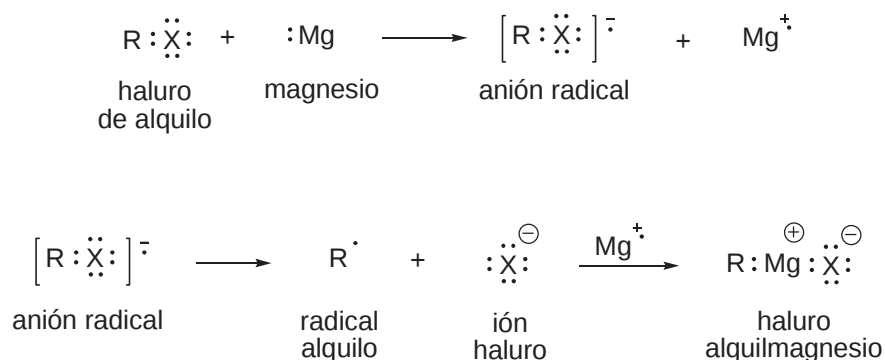
Los reactivos de Grignard se preparan a través de la reacción de haluros orgánicos con magnesio metálico. Los haluros puede ser cualquier grupo alquílico primario, secundario ó terciario, así como también cualquier cicloalquilo, alquenilo ó arilo. Esquema 3.



Esquema 3

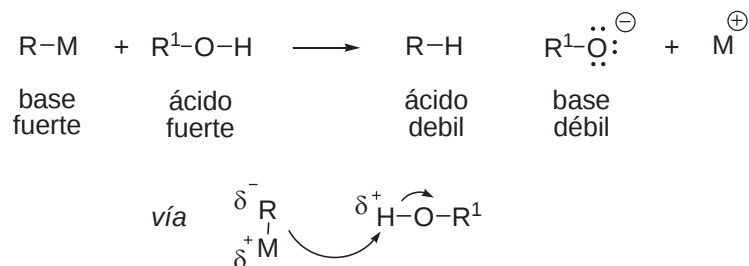
El disolvente más empleado en la obtención de los reactivos de Grignard es el éter etílico. Algunas veces la reacción con reactivos de Grignard inicia muy lentamente, pero una vez iniciada es exotérmica y la temperatura de reacción debe ser controlada a 35°C (el punto de ebullición del éter etílico). Algunas veces se requiere de condiciones de reacción más fuertes y entonces se emplea al THF como disolvente. Este disolvente forma un complejo más estable con el reactivo de Grignard además de tener un punto de ebullición de 60°C .

El orden de reactividad de los haluros es $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$, por otra parte los haluros de alquilo son más reactivos que los arílicos, y vinílicos. La formación de un reactivo de Grignard es análogo a la formación de los reactivos organolíticos, excepto por que el átomo de magnesio puede participar en 2 pasos de transferencia de electrones. Esquema 4.



Esquema 4

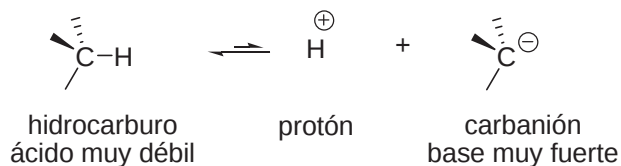
Los reactivos de Grignard son especies estables, son bases fuertes y reaccionan rápidamente con especies donadoras de protones como el agua ó alcoholes. Un protón se transfiere del grupo hidroxilo al carbono polarizado negativamente del compuesto organometálico. Esquema 5.



Esquema 5

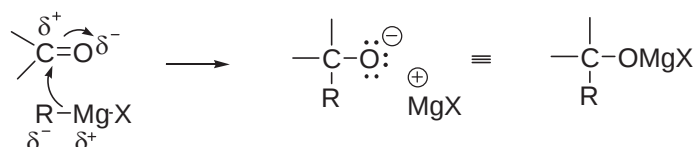
Debido a la basicidad de los reactivos de Grignard, éstos no pueden prepararse en presencia de moléculas que contengan grupos OH, NH ó SH, los cuales pueden convertir a los reactivos de Grignard en hidrocarburo por transferencia de un protón.

Los enlaces C-Metal en los reactivos organomagnésicos tienen un apreciable carácter carbaniónico, donde sus ácidos conjugados son los hidrocarburos (ácidos muy débiles). La constante de equilibrio K_a para la ionización de los hidrocarburos es mucho más pequeña que los K_a del agua ó de los alcoholes. Esquema 6.



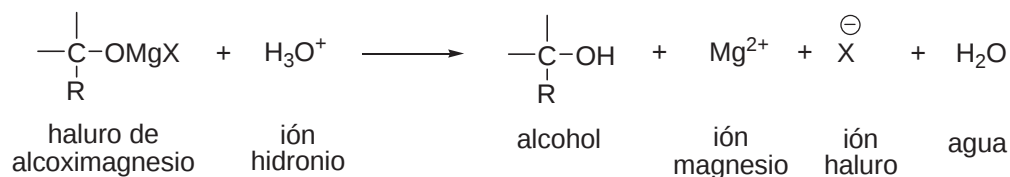
Esquema 6

La principal aplicación de los reactivos de Grignard es en la reacción con ciertos compuestos carbonílicos para producir alcoholes. La formación del enlace C – C es una reacción rápida además de exotérmica cuando un reactivo organomagnésico reacciona con un aldehído ó una cetona. Esquema 7.



Esquema 7

El grupo carbonilo es un grupo polar. Los reactivos de Grignard tienen carácter nucleofílico y se adicionan a los carbonilos, formando así, un nuevo enlace C – C. Esta adición genera un haluro de alcoximagnesio, el cual en una segunda etapa en medio ácido acuoso se convierte en un alcohol. Esquema 8.

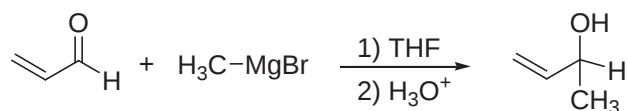


Esquema 8

Por lo tanto la adición de reactivos de Grignard resulta ser una de las reacciones empleadas con mayor frecuencia en la síntesis orgánica, ya que no sólo permite la extensión de la cadena de carbonos, sino que además el producto obtenido es un alcohol, lo que da la posibilidad de hacer numerosas transformaciones de grupo funcional.

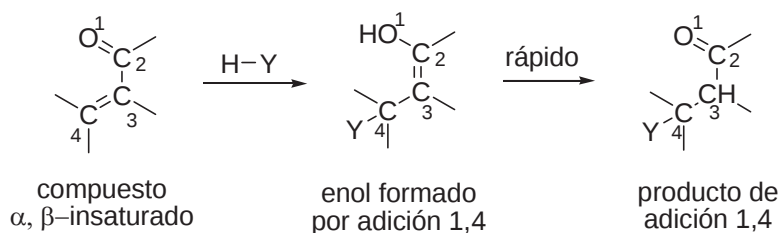
2. Adiciones conjugadas a compuestos carbonílico α , β -insaturados

Los compuesto carbonílicos α , β -insaturados tienen 2 sitios electrofílicos: el grupo carbonilo y el carbono β . Los reactivos organometálicos nucleofílicos (Grignard, organolíticos ó LiAlH_4) reaccionan, adicionándose al grupo carbonilo. A este tipo de adición se le llama adición 1,2. Esquema 9.



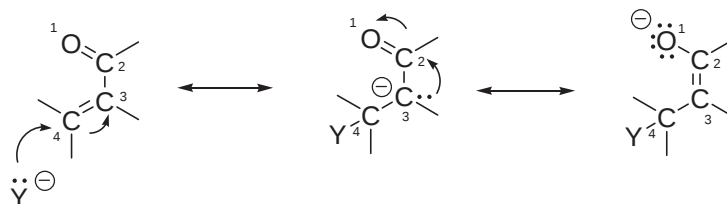
Esquema 9

Con otros reactivos nucleofílicos se favorece la adición en el doble enlace C-C. Este tipo de adición procede a través de un intermediario enol y normalmente se le llama adición conjugada, adición 1,4 ó adición tipo Michael. Esquema 10.



Esquema 10

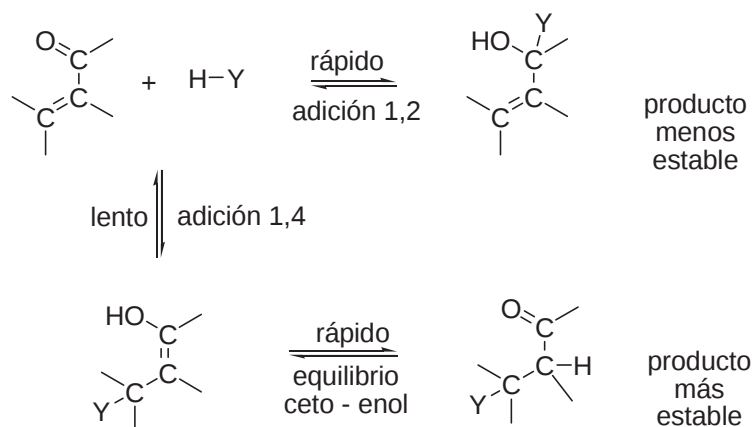
La parte nucleofílica del reactivo se adiciona al carbono β . Para reacciones llevadas a cabo bajo condiciones en las cuales la especie atacante es el anión Y^- , el ión enolato precede al enol Esquema 11.



Esquema 11

La adición nucleofílica a dobles enlaces es muy raro que ocurra en alquenos. Para que se dé ésta adición es necesario la presencia de un grupo carbonilo en el carbono α al doble enlace para entonces favorecer la adición, ya que el resultado es un enolato mas estable que un anión alquílico.

La adición nucleofílica a aldehídos ó cetonas α , β -insaturados está regida por factores cinéticos ó termodinámicos. En condiciones bajo las cuales la adición 1,2 y 1,4 no son estabilizadas, predomina la adición 1,2 debido a que ésta es más rápida que la adición 1,4. El control cinético se presenta cuando nucleófilos fuertemente básicos dan el producto de adición 1,2. Por otra parte, un nucleófilo débilmente básico da la adición al carbonilo, permitiendo que el producto de adición 1,2 se estabilice lentamente al producto de adición 1,4. Este ocurre cuando se ejerce un control termodinámico y se favorece con el empleo de nucleófilos débilmente básicos. El producto que mantiene el carbonilo después de la adición del reactivo organometálico resulta ser el producto mas estable, debido a que el oxígeno tiene una mayor electronegatividad que el carbono. Esquema 12.



Esquema 12

En general este tipo de reacciones de adición conjugada de nucleófilos a compuestos carbonílicos α , β – insaturados se ha llevado a cabo empleando

cantidades catalíticas de una base de Brönsted⁵, condiciones ácidas⁶ ó reacciones catalizadas por metales⁷ lo que permite evitar la formación de subproductos como los obtenidos debido a las ciclaciones aldólicas ó descomposiciones retro – aldólicas.

Algunos de los catalizadores empleados en los procesos de adición resultan ser demasiado selectivos respecto a los sustratos. Por ejemplo, las sales de indio son muy eficaces en las reacciones de Michael entre indoles y pirroles,⁸ pero son totalmente inactivos en reacciones similares con carbamatos; debido a que los carbamatos son muy poco nucleofílicos. Esto se puede resolver si se emplean sales de platino, donde se obtienen excelentes rendimientos.⁹

En años recientes los ácidos de Lewis han mostrado ser los mejores promotores de las reacciones de adición de Michael, especialmente los que simplifican el trabajo con la mezcla de reacción, son económicamente accesibles además de presentar una influencia en la eficacia de la reacción. En cuanto a este último tema, catalizadores heterogéneos y sales metálicas (paladio, indio, cobre ó bismuto) han sido empleados, observándose en algunos casos excelentes resultados.¹⁰

El empleo de estas sales evita el uso de disolventes peligrosos ó de reactivos caros que algunas veces requieren de un tratamiento especial para su activación ó eliminación del medio de reacción.

⁵ Perlmutter, P. *Conjugate Additions Reactions in Organic Synthesis*; Tetrahedron Organic Chemistry Series: Pergamon: Oxford, **1992**; Vol. 9.

⁶ Kotsuki, H.; Arimura, K.; Ohishi, T.; Maruzasa, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3770.

⁷ Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259.

⁸ (a) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Giacomoni, M.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Ronchi, A. U. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3700. (b) Yadav, J. S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, 2165. (c) Yadav, J. S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8063.

⁹ Kobayashi, S.; Kakumoto, K.; Sugiura, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1319.

¹⁰ (a) Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2001**, 20, 1960-1964. (b) Leh, T. P.; Wei, L. L. *Synlett* **1998**, 975-976. (c) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109-2114. (d) Varala, R.; Alam, M. M.; Adapa, S. R. *Synlett* **2003**, 720-722. (e) Xu, L.-W.; Li, J.-W.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Hu, X.-X. *Synlett* **2003**, 2425-2427.

Sin embargo, algunos catalizadores son derivados de metales pesados ó tierras raras y su toxicidad y elevado costo constituyen la principal limitante cuando dichos procesos pretenden ser llevados a gran escala. Algunos metales como el fierro son muy utilizados ya que es uno de los metales más abundantes en la tierra y por lo tanto de los más baratos. La aplicación más importante de las sales de fierro es en la reacción de Reppe y procesos relacionados.¹¹ Por otra parte, en los últimos años se ha observado el aumento en el número de procesos catalizados por metales también en el área de la catálisis asimétrica.¹²

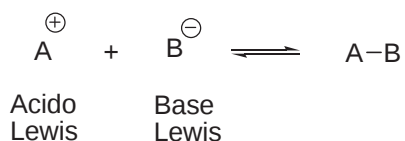
¹¹ (a) Reppe, W.; Vetter, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 582, 133. (b) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*; McClaverty, J. A.; Meyer, T. J., Eds.; Elsevier: Oxford, 2004; Vol. 9, p 141.

¹² (a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1999**. (b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, **2000**.

3. Ácidos de Lewis

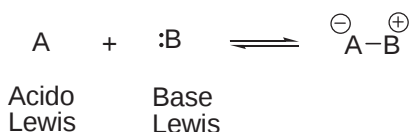
G. N. Lewis, sugirió una forma de definir a los ácidos y bases de una manera más amplia que la propuesta por Brönsted-Lowry. En la definición de Brönsted Lowry un ácido se definió como la especie capaz de donar protones y la base como aquella especie capaz de aceptarlos. Lewis, desde otro punto de vista definió al ácido como la especie capaz de aceptar un par de electrones y una base como la especie capaz de donarlo.

Con esta definición, se puede escribir la ecuación que describe la reacción entre un ácido y una base de Lewis. Esquema 13.



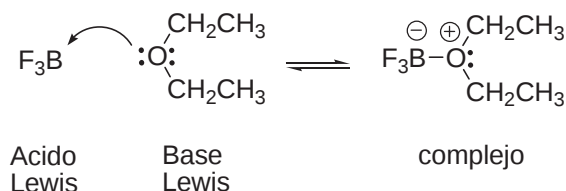
Esquema 13

El par de electrones sin compartir de la base es empleado en la formación de un enlace covalente entre el ácido y la base. En el esquema anterior el ácido y la base de Lewis se muestran como especies iónicas, aunque no necesariamente lo tengan que ser. Si ambas moléculas son neutras, la ecuación análoga se puede escribir como se muestra en el esquema 14.



Esquema 14

Un ejemplo de esta reacción es la formación del eterato de trifluoruro de boro. Esquema 15.



Esquema 15

4. Reacciones catalizadas por ácidos de Lewis

En algunos sustratos los grupos funcionales resultan no ser tan reactivos, por lo que es necesario emplear algún catalizador que haga que éstos sean activados y que como consecuencia aumenten la velocidad de reacción.

La catálisis por ácidos de Lewis constituye una de las herramientas más poderosas en la química orgánica y organometálica. Las reacciones catalizadas por ácidos son de las más conocidas y mejor estudiadas.

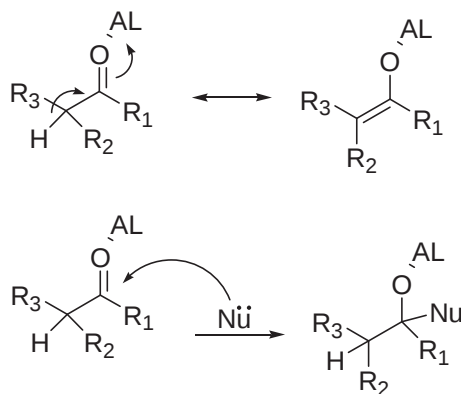
En 1963, Pearson¹³ introdujo el concepto de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) para explicar la afinidad entre los ácidos y las bases, la cual no sólo dependía de la electronegatividad ó de alguna otra propiedad macroscópica de las moléculas. Pearson formuló reglas termodinámicas y cinéticas que proponen la relación entre ácidos y bases duros y blandos.

Un ácido duro se definió como una especie de tamaño pequeño, con carga positiva y no aceptora de especies electrónicas fácilmente polarizables. Mientras que un ácido blando se definió como una especie aceptora, de tamaño grande que contiene una pequeña carga positiva y que contiene electrones de valencia.

Los ácidos de Lewis pueden actuar de 2 formas diferentes, es decir pueden coordinarse con el grupo carbonilo de aldehídos ó cetonas para promover la enolización del compuesto al aumentar la acidez de los hidrógenos β ó favorecen el aumento de la capacidad electrofílica del carbonilo Esquema **16**.¹⁴

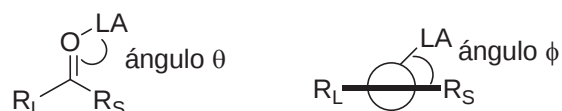
¹³ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.

¹⁴ Mukaiyama, T. In *Organic Reactions*; Dauben, W. G., Ed.; Wiley: New York, 1982; Chapter 3, Vol. 28. (3) (a) Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357.



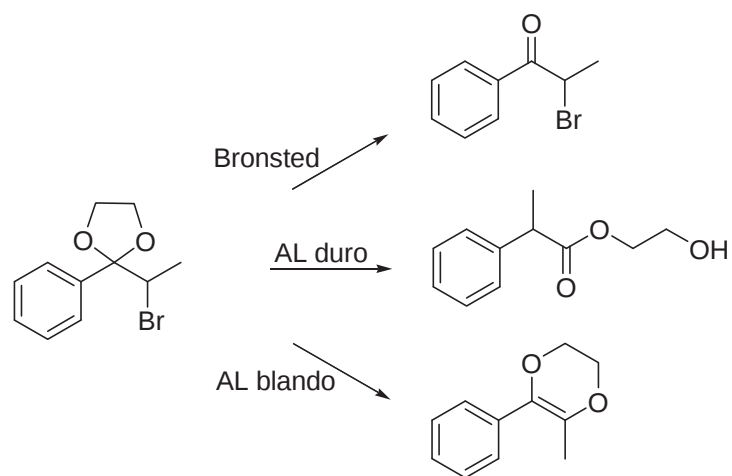
Esquema 16

La interacción de algunos ácidos de Lewis con grupos carbonilos ha sido resuelta por medio de difracción de rayos X del monocristal, obteniendo un patrón de los aductos ácido – base de Lewis. Sin embargo, las variaciones estructurales pueden modificar esta conformación del enlace $C=O \cdots AL$ desde lineal hasta ortogonal, donde los grupos más voluminosos generalmente se encuentran lo mas alejados posible del ácido de Lewis. La longitud del enlace $C=O \cdots AL$ puede usarse para determinar la fuerza de esta interacción Esquema 17.



Esquema 17

Los productos de reacción además de depender de las condiciones empleadas, también se ven afectados por el tipo de catalizador. Así, los productos de una hidrólisis en presencia de un ácido de Lewis ó de un ácido de Bronsted no necesariamente tienen que ser el mismo, además que el tipo de ácido de Lewis duro ó blando favorece la formación de ciertos productos. Así por ejemplo podemos mostrar los productos obtenidos en la hidrólisis de un acetal. Esquema 18.



Esquema 18

5. Reacciones estereoselectivas catalizadas por ácidos de Lewis

Comparando con las reacciones estereoselectivas de hidrogenación y oxidación, las reacciones estereoselectivas catalizadas por ácidos de Lewis son mucho menos generales. Una posibilidad obvia es el hecho de que dicha selectividad sea causada por un ácido de Lewis quiral. Por ejemplo, el AlCl_3 se ha derivado para obtener cloruros de alcoxialuminio quirales que pueden promover las reacciones asimétricas.

La creación de centros cuaternarios enantioméricamente enriquecidos sigue siendo un reto para la síntesis orgánica. Una de las soluciones a éste problema ha sido a través de la adición conjugada asimétrica, así por ejemplo se han descrito procedimientos en que el aumento de la acidez en R_3Al permite la adición conjugada asimétrica catalizada por cobre.¹⁵ Sustratos más reactivos como nitroalcanos ó cetonas α , β -insaturadas son capaces de reaccionar con R_2Zn .

Como lo hemos mencionado, la adición conjugada de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos α , β -insaturados es uno de los métodos sintéticos empleados con mayor frecuencia en la formación de enlaces C - C. La versión enantioselectiva catalizada por metales ha sido la clave para estudiar el comportamiento de compuestos como enonas cíclicas y chalconas, donde se emplearon catalizadores como dialquilzinc, compuestos organoborados y reactivos con silicio. Sin embargo debido a la versatilidad y disponibilidad de los reactivos de Grignard, las enantioselectividades en las reacciones asimétricas de adición conjugada han alcanzado niveles superiores al 90% de ee.

Ejemplos de la obtención de productos enantioméricamente enriquecidos (puros) no son muy frecuentes, y dicha enantioselectividad normalmente depende del sustrato y de los catalizadores empleados.

¹⁵ D. Augustin, M.; Palais, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1376-1378.

6. Bismuto (III)

En la década pasada, se describió el uso de varios complejos metálicos como catalizadores en reacciones químicas donde los metales más comunes fueron el Co, Cr, Mn, Rh, Ru, Zn, y Fe. Sin embargo, la principal desventaja de estos catalizadores es su toxicidad y su elevado costo. Como consecuencia de esto, el desarrollo de nuevos catalizadores resulta ser de gran importancia.

En años recientes, los reactivos de bismuto han ganado interés debido a que aunque es un metal pesado presenta una baja toxicidad. A pesar que la química de éste elemento no es muy conocida, existen numerosos ejemplos en donde el uso de compuestos de bismuto (III) han servido como catalizadores para llevar a cabo reacciones de oxidación, desprotección de grupos funcionales, formación de enlaces C – C, formación de enlaces C – heteroátomo, reducciones así como trasposiciones ó rearrreglos.¹⁶

La formación de enlaces C – C involucra diferentes opciones de llevarse a cabo, así puede hacerse a través de reacciones de acilación Friedel – Crafts, reacciones de alilación, condensaciones aldólicas, condensación de Knoevenagel, reacciones tipo Reformatsky ó reacciones de cicloadición de Diels – Alder y aza Diels – Alder. Todas estas reacciones generalmente requieren de un ácido de Lewis como catalizador, siendo el AlCl_3 , ZnCl_2 , InCl_3 y el TiCl_4 los más empleados. Demostrando en algunos casos que el poder catalítico del bismuto es superior al que presentan otros metales, ya que los resultados en éstas y otras reacciones muchas veces son mejorados.

En una reacción de adición tipo Michael como se sabe existe una gran influencia entre el tipo de catalizador empleado así como de la cantidad de dicho catalizador. Por ejemplo, las sales de indio son muy efectivas en las reacciones tipo Michael cuando la reacción se hace con pirroles ó indoles pero son totalmente

¹⁶ Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8373.

inactivas cuando la reacción se hace con carbamatos, debido a la baja nucleofilia de éstos, por lo que se tienen que emplear sales de platino (mucho mas caras) para obtener los mejores resultados.¹⁷ Por tanto, encontrar un método alternativo es muy necesario.

El carácter de ácido de Lewis del bismuto hace que sus compuestos tiendan a incrementar el número de coordinación del bismuto por la interacción con ligandos aniónicos ó sustituyentes orgánicos. Consecuentemente los derivados de bismuto (III) pueden tener números de coordinación mayor a 3 debido a las interacciones intramoleculares e intermoleculares que resultan de la formación de dímeros ó asociaciones supramoleculares.¹⁸

¹⁷ Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920

¹⁸ Silvestru, C; Breunig, H.; Althaus, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3277.

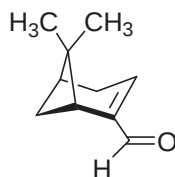
7. Mirtenal

Una síntesis asimétrica se puede definir como una transformación en la cual una unidad aquiral, en un conjunto de moléculas de sustrato, se convierte en una unidad quiral de forma que los posibles estereoisómeros se obtienen en cantidades desiguales.

La mejor reacción asimétrica será la que forme en mayor proporción sólo uno de los enantiómeros, es decir, la que sea más enantioselectiva. La forma en que se mide el grado de enantioselectividad es a través del exceso enantiomérico (e.e.) que se define como la proporción del enantiómero mayoritario menos el enantiómero minoritario.

Por todo esto, moléculas de origen natural ó sintético que permitan una reacción estereoselectiva resultan de gran importancia ya que como es bien conocido, la reactividad, actividad biológica e incluso las propiedades físicas dependen del acomodo espacial de los átomos; por lo tanto las reacciones que permitan obtener uno de los estereoisómeros principalmente (enantiómeros ó diastereoisómeros) siempre serán de gran interés.

La molécula de mirtenal es un ejemplo claro de dichas materias primas ya que debido a la disposición de sus átomos puede favorecer el ataque a sus grupos funcionales por una de sus caras, haciendo que la reacción sea estereoselectiva¹⁹.



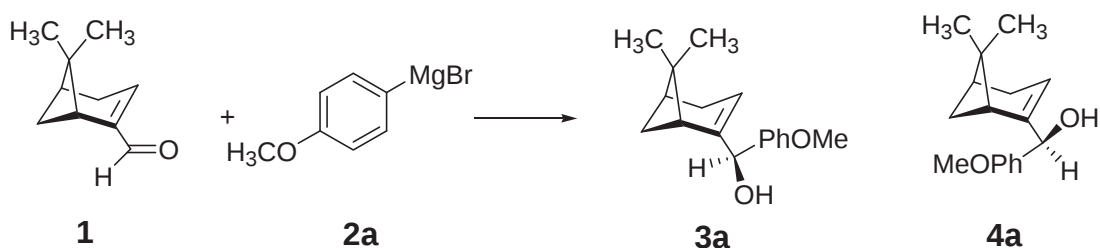
(1R) – (-) Mirtenal 1

¹⁹ (a) Martínez-Ramos, F; Vargas-Díaz, M. E., Chacón-García, L.; Tamariz, J.; Joseph Nathan, P.; Zepeda, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3095-3113. (b) Vargas-Díaz M. E.; Chacón-García L.; Velásquez Ponce, P.; Tamariz, J.; Zepeda, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 3225-3232.

8. Adiciones de reactivos de Grignard al Mirtenal

Como antecedentes a este trabajo, realizamos las reacciones de adición de reactivos de Grignard al mirtenal. Las primeras reacciones fueron las de adición del bromuro de *p*-metoxifenilmagnesio al mirtenal bajo condiciones de reacción diferentes. En todos los casos el rendimiento de la reacción de adición fue superior al 95%.

En esta reacción obtuvimos una mezcla de 2 productos de adición 1,2 y que corresponde al par enantiomérico **3a** y **4a** Esquema 19. La estructura de estos productos, así como las proporciones se determinaron a partir de la mezcla de reacción a través del análisis del espectro de RMN- ^1H y éstas se muestran en la tabla 1.



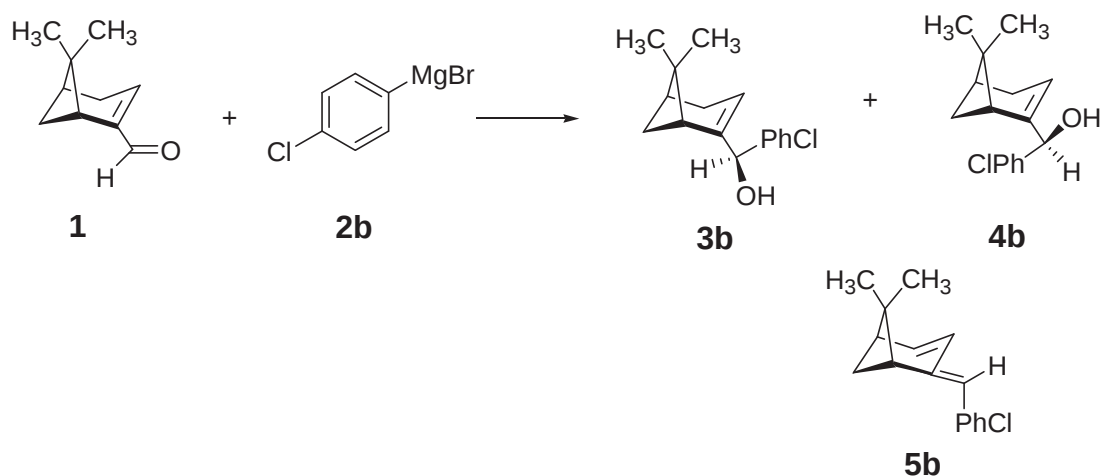
Esquema 19

Tabla 1

*R = Rendimiento

	Temperatura	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	% R 3a	% R 4a
<i>p</i>-MeOPhMgBr	0°C	Si	32 %	68 %
	0°C	No	38%	62%
	Ambiente	Si	36%	64%
	Ambiente	No	40%	60%
	Reflujo	Si	34%	66%
	Reflujo	No	36%	64%

Sin embargo, al llevar a cabo los experimentos con otros reactivos de Grignard obtuvimos resultados diferentes esquema **20**. En el caso de las reacciones donde empleamos *p*-ClPhMgBr observamos la obtención del par enantiomérico de los productos de adición 1,2 y bajo ciertas condiciones el producto de reacción fue diferente, ya que obtuvimos un nuevo compuesto, el compuesto **5b**, éste únicamente se obtuvo empleando el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y llevando a cabo la reacción a 0°C, los resultados se muestran en la tabla **2**.



Esquema 20

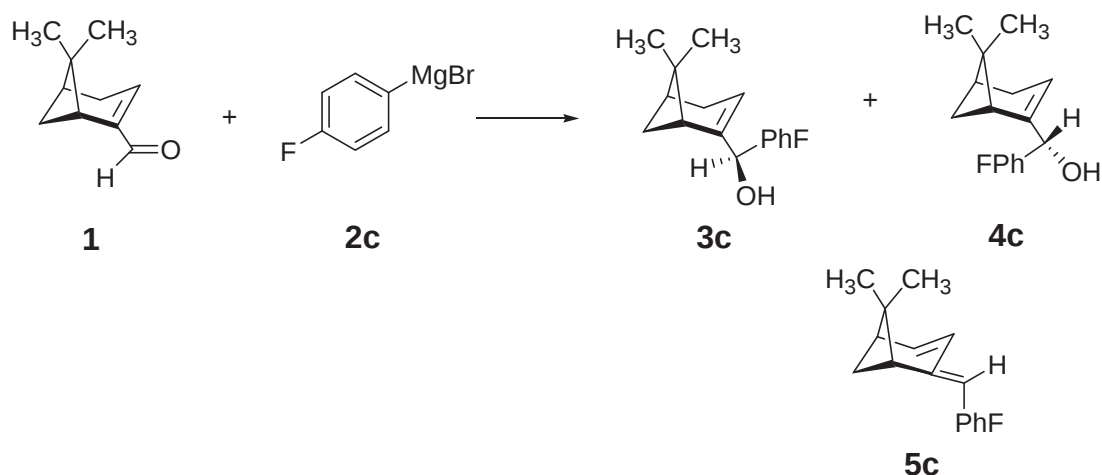
Tabla 2

*R = Rendimiento

	Temperatura	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	% R 3b	% R 4b	% R 5b
<i>p</i>-ClPhMgBr	0°C	Si	0 %	0 %	100 %
	0°C	No	80%	20%	0 %
	Ambiente	Si	95%	5%	0 %
	Ambiente	No	94%	6%	0 %
	Reflujo	Si	93%	7%	0 %
	Reflujo	No	94%	6%	0 %

La estructura del compuesto **5b** fue determinada a través del análisis de los datos espectroscópicos de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , y otros experimentos de RMN como DEPT, NoE. Cosy, así como por los datos de espectrometría de masas.

Este producto no esperado, resultó de gran interés por razones tanto mecanísticas como de síntesis, de tal forma que decidimos investigar si el efecto era exclusivamente del cloro o bien requería de un grupo parecido como cualquier halógeno, por lo que el experimento inmediato más lógico fue llevar a cabo la misma reacción pero con $p\text{-FPhMgBr}$. En este caso al igual que en el anterior obtuvimos la mezcla de enantiómeros **3c** y **4c**, además de que bajo ciertas condiciones de reacción observamos la presencia del compuesto **5c** Esquema **21**. Los resultados se muestran en la tabla **3**.



Esquema 21

Tabla 3

***R = Rendimiento**

	Temperatura	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	% R 3c	% R 4c	% R 5c
<i>p</i>-FPhMgBr	0°C	Si	6 %	4 %	90 %
	0°C	No	0%	0%	100 %
	Ambiente	Si	97%	3%	0 %
	Ambiente	No	88%	12%	0 %
	Reflujo	Si	99%	1%	0 %
	Reflujo	No	99%	1%	0 %

Estos resultados nos llevaron a estudiar el mecanismo por el cual los compuestos **5b** y **5c** se forman, ya que únicamente se obtiene bajo condiciones de reacción muy específicas.

V. Objetivos

Uno de los objetivos de nuestro grupo de investigación es el diseño molecular enfocado a la obtención de compuestos con actividad quimioterapéutica en los que se ven involucrados metales como el Bi. Por lo tanto el estudio de estrategias sintéticas es de gran importancia para el desarrollo de nuestros proyectos.

Nuestra hipótesis en este trabajo es la siguiente: si la reacción de adición tipo Michael requiere de condiciones ácidas, nosotros podríamos proporcionarlas con el empleo de sales de bismuto (III), las cuales poseen un carácter de ácidos de Lewis. Este tipo de reacciones de adición ya han sido descritas empleando sales de bismuto (III) pero en ninguno de estos casos se han empleado reactivos de Grignard.

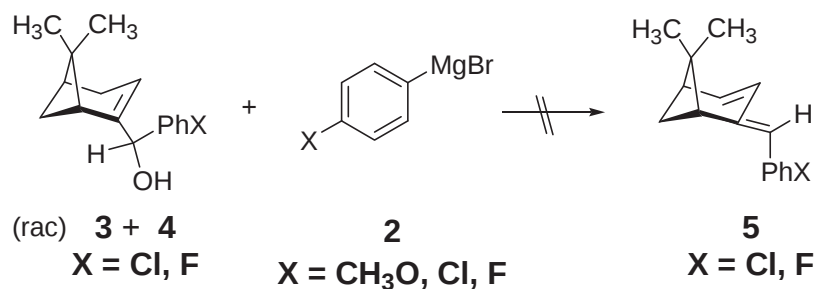
Por lo tanto, los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1. Estudiar la estereoselectividad de la reacción de adición entre el reactivo de Grignard y el mirtenal en presencia de cantidades catalíticas de sales de bismuto (III)
2. Proponer un mecanismo de reacción adecuado que explique la formación de los productos **5b** y **5c**.

VI. Discusión de Resultados

Conociendo ahora que la formación de los compuestos **5**, se efectúa en condiciones muy específicas, propusimos un mecanismo que nos explicara la formación de dichos compuestos, después de haber efectuado diversas reacciones químicas.

El primer estudio que hicimos fue determinar si los compuestos **3** y **4** eran precursores en la formación de los compuestos **5** (esquema **22**). En este caso empleamos el correspondiente reactivo de Grignard además de la sal de bismuto y las temperaturas que ya habíamos empleado. Sin embargo, no observamos la formación de los compuestos **5** en ninguno de los casos, de hecho no observamos ningún producto de reacción, sólo la materia prima que permaneció sin cambio. Los datos de estos experimentos se muestran en la Tabla 4.

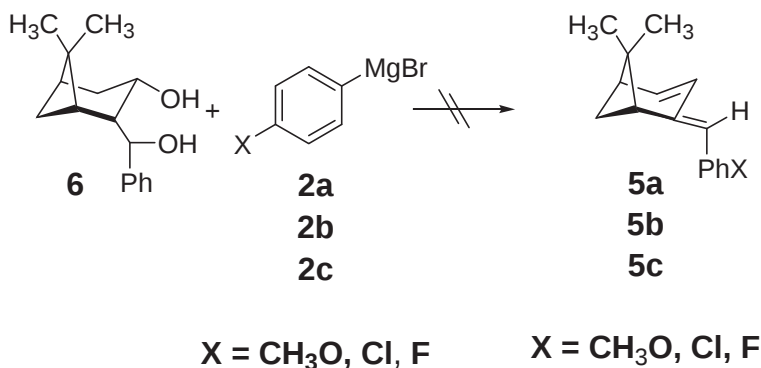


Esquema 22

Tabla 4

Reactivos	Temperatura	% Rendimiento 5a, 5b, 5c
$p\text{-CH}_3\text{O}$ $p\text{-Cl}$ $p\text{-F}$	0°C TA reflujo	No hay reacción
$p\text{-CH}_3\text{O}, \text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ $p\text{-Cl y Bi}(\text{NO}_3)_3$ $p\text{-F y Bi}(\text{NO}_3)_3$	0°C TA reflujo	No hay reacción
$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	0°C TA reflujo	No hay reacción

Ya que los productos **3** y **4** no reaccionaron para formar **5**, intentamos la reacción del diol **6** en presencia de los reactivos de Grignard y con el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ para la formación de los compuestos **5**. Esquema **23**.

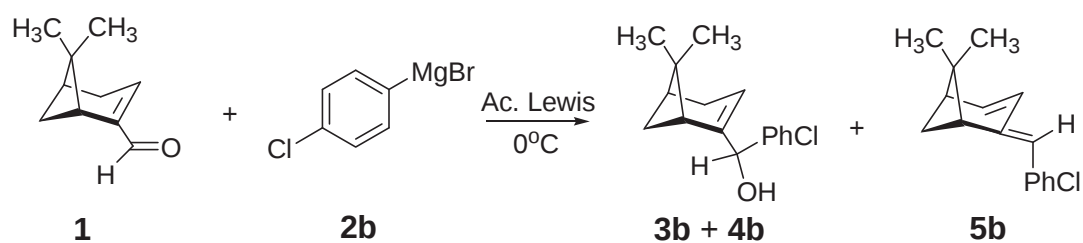


Esquema 23

En este caso, tampoco se obtuvo producto de reacción a 0° C, temperatura ambiente, reflujo, ni en presencia ó ausencia de catalizador.

* Nota: El compuesto **6** fue proporcionado por el D. C. Gerardo Zepeda

Nos quedaba claro el hecho de que los compuestos **5** se forman en presencia de Bi y $p\text{-ClPhMgBr}$ y con $p\text{-FPhMgBr}$ también en ausencia de catalizador. Esto nos motivó a llevar a cabo la reacción de adición de Grignard en presencia de otros ácidos de Lewis Esquema **24**. Con este cambio lo que esperábamos encontrar era si el metal capaz de coordinarse con el carbonilo ó el doble enlace tenía alguna influencia en la formación del intermediario que finalmente formaría el compuesto **5**. Los ácidos de Lewis empleados y los resultados obtenidos se muestran en la tabla **7**.



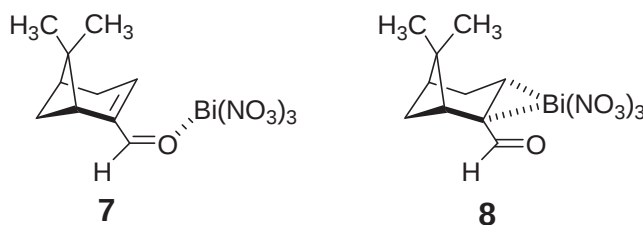
Esquema 24

Tabla 7

Acido Lewis	% Rendimiento 3b	%Rendimiento 4b	% Rendimiento 5b
BiCl_3	0%	0%	100%
LiCl	48%	16%	36%
ZnCl_2	48%	20%	32%
AlCl_3	48%	18%	34%
$\text{Bi}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$	6%	2%	92%

Estos resultados fueron de gran interés ya que nos mostraron que el bismuto favorece la formación del compuesto **5** independientemente si es nitrato ó cloruro. Así mismo, el LiCl , ZnCl_2 y AlCl_3 también facilitan la formación de **5** pero los rendimientos son bajos. Con estos datos podemos decir que el compuesto **5** se forma efectivamente en presencia de un ácido de Lewis, aunque las sales de bismuto lo hacen con efectividad superior.

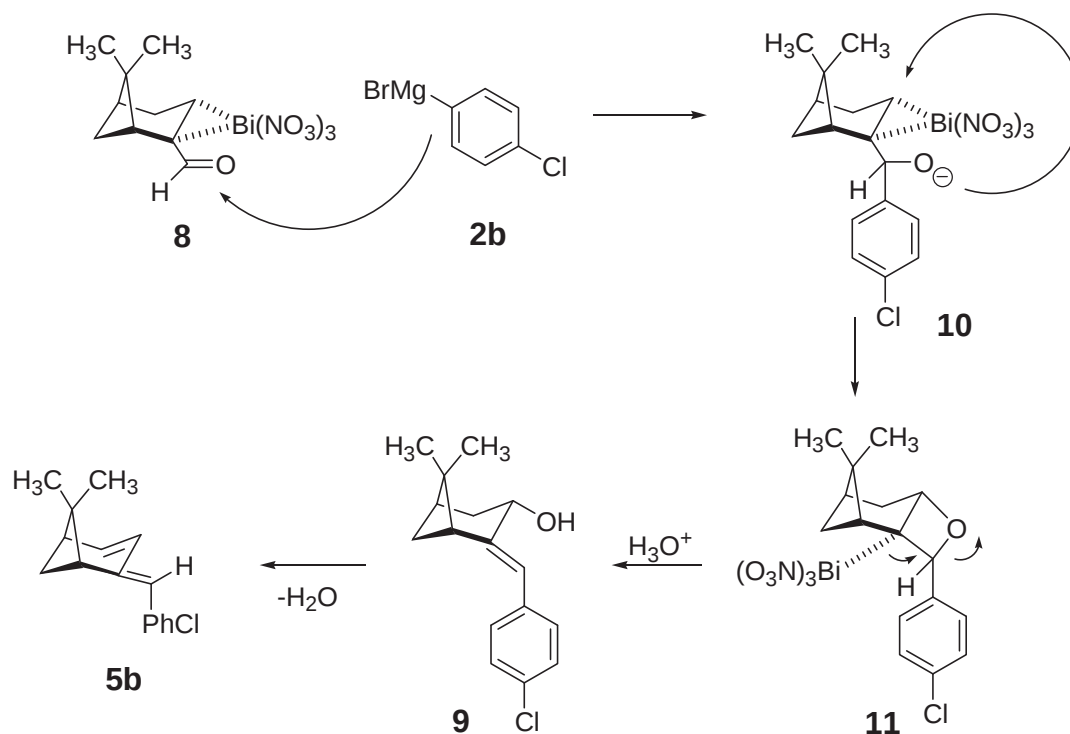
Con esto, pudimos proponer una primera etapa del mecanismo de reacción. En dicha etapa incluimos la formación del complejo **7** entre el mirtenal y el bismuto teniendo en cuenta la facilidad de coordinación entre el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y el carbonilo ó la coordinación entre el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y el doble enlace del mirtenal para formar el complejo **8**, Esquema **25**.



Esquema 25

Con éstos complejos **7** y **8**, la reactividad de los grupos funcionales se vé aumentada, es decir, el ataque nucleofílico por el reactivo de Grignard resulta estar muy favorecido. En esta primera propuesta mecanística (Esquema **26**) partíamos del hecho de la coordinación existente entre el doble enlace y el bismuto, es decir la formación del complejo **8**, el cual después de la adición del $p\text{-ClPhMgBr}$ dejaría al átomo de oxígeno con una carga negativa, teniendo el intermediario **10** el par de electrones sin compartir ataca a uno de los carbonos que formaron el complejo con el bismuto, formando así el oxetano **11**, el cual debido a la tensión angular y repulsiones estéricas favorecería la eliminación del bismuto, rompiendo el heterociclo y dejando al oxígeno con carga negativa, el cual después de una hidrólisis ácida se protona formando **9**. Este grupo OH es fácilmente protonado y se

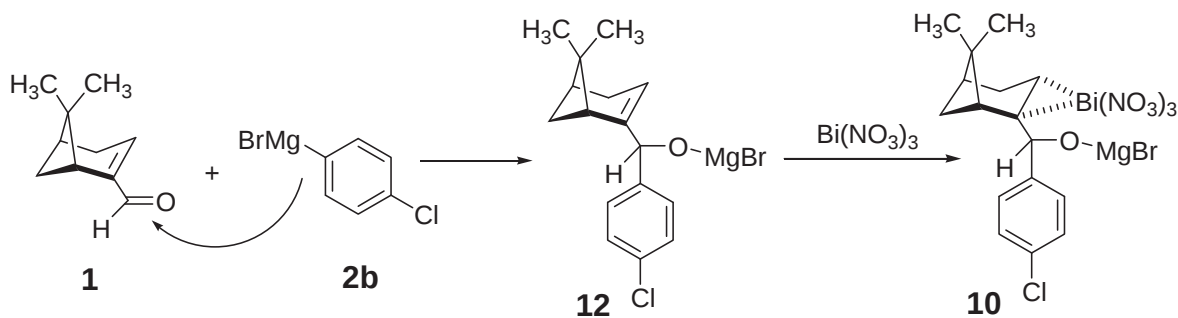
elimina, formando el compuesto **5b** que resulta ser más estable ya que se extiende la conjugación.



Esquema 26

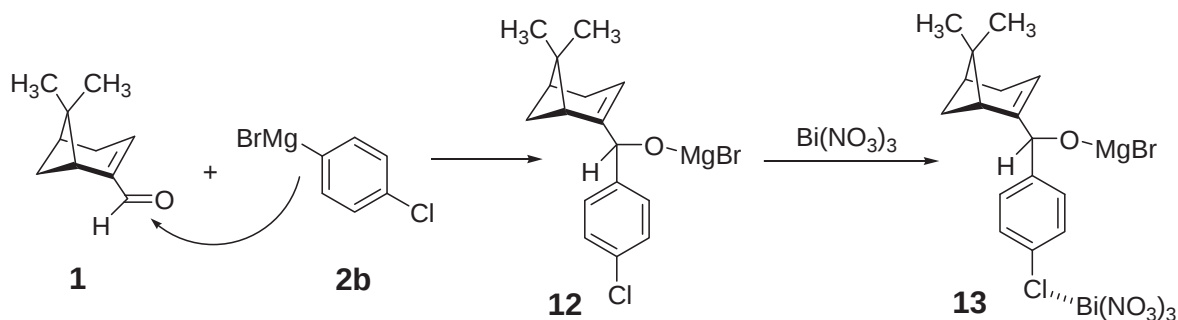
Este mecanismo no fue del todo convincente ya que el cloro presente en el reactivo de Grignard no se ve involucrado en ninguna de las etapas propuestas. Por lo que éste mecanismo pudiera ser válido sí el compuesto **5** lo obtuviéramos en todos los ensayos ya mencionados independientemente si el reactivo de Grignard tiene ó no cloro. Por lo que dicho mecanismo fué descartado.

En una nueva propuesta establecimos que el mirtental en presencia del reactivo de Grignard, reaccionaría como es conocido, es decir la adición 1,2 y que el bismuto presente se coordinaría con el doble enlace del anillo formando el intermediario **10**, Esquema **27**. Esta propuesta nos conduciría a algo muy parecido descrito en el esquema **26**, por lo que también fue descartado.



Esquema 27

Finalmente, propusimos una interacción entre el bismuto y el cloro como primer etapa del mecanismo de reacción que nos conduciría a los compuestos **5**. Esquema **28**.



Esquema 28

Esta propuesta se respalda con algunos datos encontrados en revisiones bibliográficas de publicaciones relativamente recientes,¹⁷ donde se describe que debido al carácter de ácido de Lewis, el bismuto, en presencia de especies electrodonadoras, especialmente cloro y que puede tener interacciones intra e intermolecular (figura **2**). A través del análisis de datos cristalográficos de

¹⁷ Silvestru, C; Breunig, H.; Althaus, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3277.

compuestos de bismuto se sabe que existe una tendencia muy fuerte del bismuto por los átomos de cloro, llegando a formar oligómeros ó polímeros.

Este efecto ha llevado incluso a establecer nuevos conceptos para definir dichas interacciones, así se habla de enlace primario que involucra un enlace covalente y de un enlace secundario que define las interacciones con una distancia mayor a la del enlace covalente pero menor a la suma de los radios de van der Waals de los átomos involucrados.

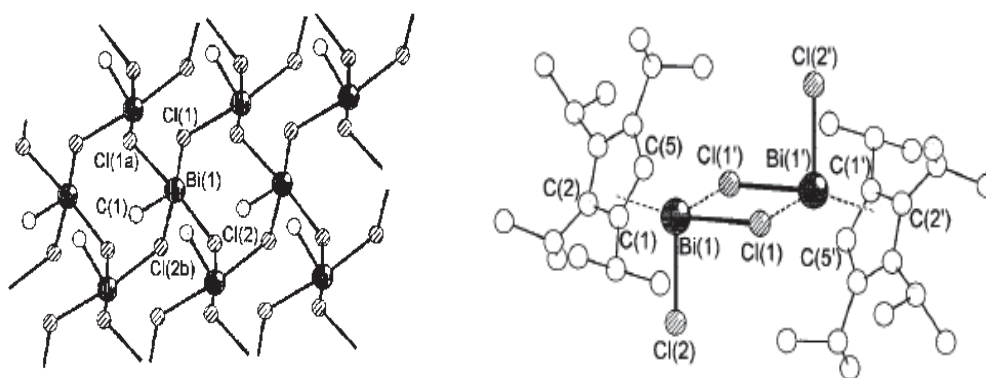
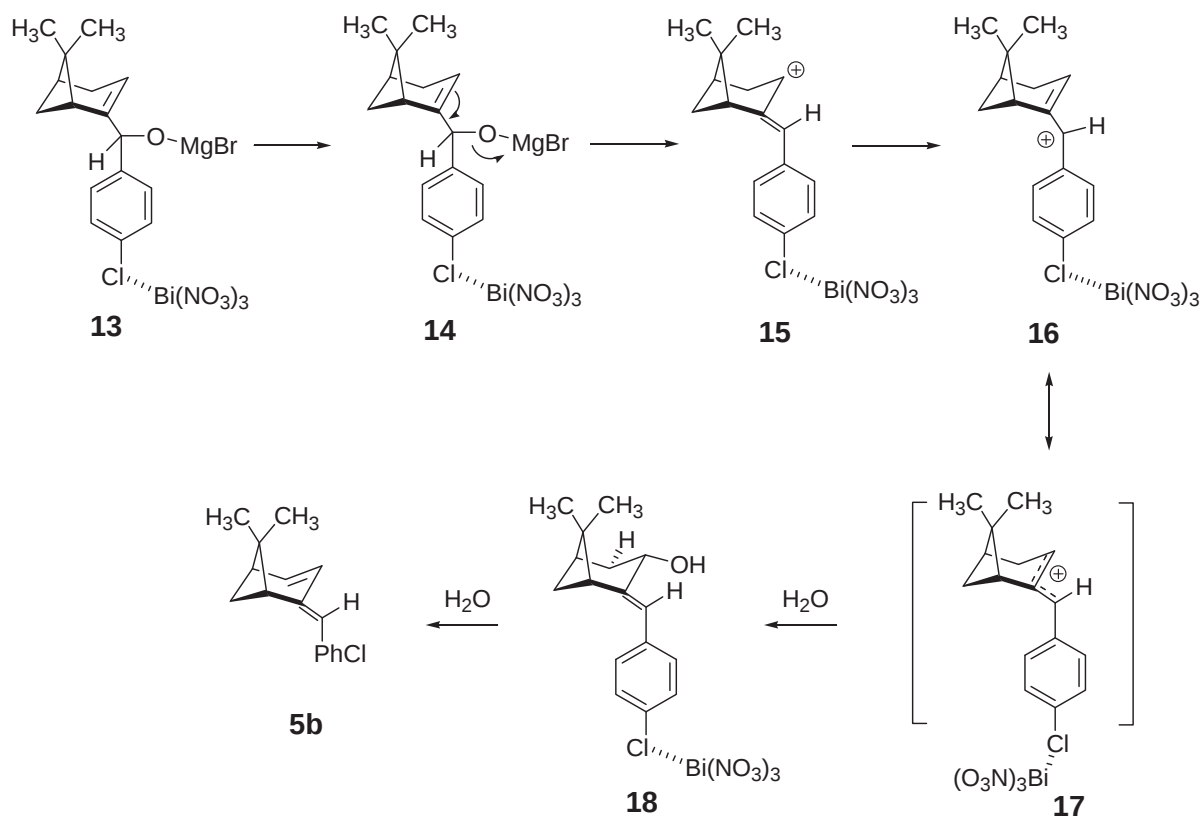


figura 2

Con estos datos, pudimos hacer una propuesta mecanística que involucra ahora si a la interacción Bi – Cl, Esquema **28**. En una primera etapa, el reactivo de Grignard reacciona con el carbonilo, formando el bromuro de alcoximagnesio, es decir la formación del intermediario de reacción de adición 1,2 el intermediario **12**. En la segunda etapa (esquema **29**), es el momento en que juega un papel importante la interacción Bi – Cl formando **13** y haciendo que la densidad electrónica se desplace hacia el bismuto y por lo tanto cambiando las características electrónicas del cloro, probablemente incluso llegue a aumentar su electronegatividad. Este hecho resulta ser muy importante ya que es por este efecto que se favorece la migración del doble enlace del ciclo y la eliminación de oxido de magnesio y ión bromuro para generar el catión **14**, donde dicho catión está estabilizado por resonancia formando así un catión casi alílico. Esta

observación explica además porque la reacción procede con $p\text{-FPhMgBr}$ sin necesidad de incorporar Bi al medio. Finalmente se lleva a cabo la adición de una molécula de agua para formar el compuesto **18**.



Esquema 29

Paralelamente a nuestras observaciones y fortaleciendo nuestra propuesta Volz²⁰ describió estudios relacionados con la estabilidad de los carbocationes **16**, **17** y **18**. A través de RMN de ^1H , ^{13}C , y ^{19}F llega a establecer una estabilidad relativa de dichos cationes, encontrando que **17** es 11.17 kcal/mol más estable que **16** y 3.7 kcal/mol más estable que **18**. Figura 3.

²⁰Volz, H.; Shin, J. J. *Org. Chem.* **2006**, 71, 2220-2226

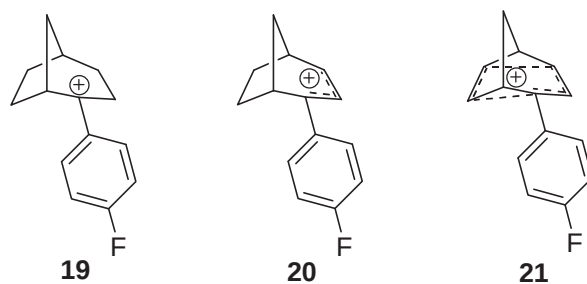
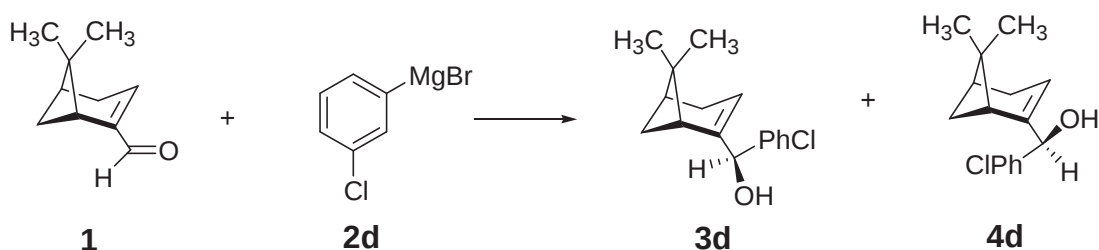


Figura 3

Obviamente los cationes estudiados por Volz no corresponden exactamente a la molécula del mirtenal, pero aún así podemos ver que el catión **17** resulta ser el mas estable y que de alguna manera podemos compararlo con el catión propuesto en nuestro mecanismo.

Con los datos obtenidos hasta ahora, nos quedaba claro que la posición en *para* del cloro era importante de acuerdo al mecanismo de reacción descrito en el esquema **24** en la formación de los compuestos **5**. Por lo tanto decidimos hacer algunas exploraciones llevando a cabo la reacción con *m*-ClPhMgBr y el 3,4-diClPhMgBr con la intención de comprobar si es que realmente la posición de los cloros era importante. En un primer intento llevamos a cabo la reacción entre el mirtenal y el *m*-ClPhMgBr, Esquema **30**. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla **8**



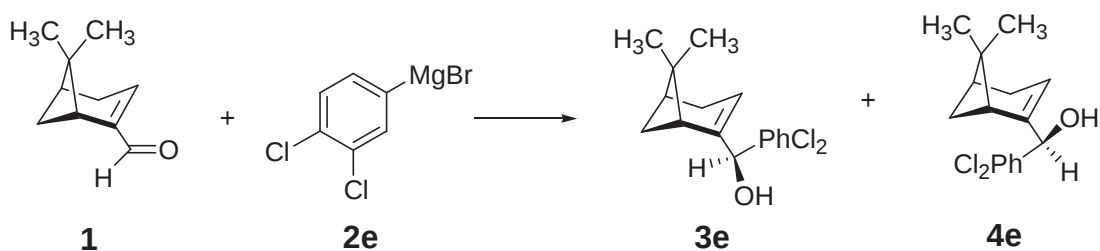
Esquema 30

Tabla 8

<i>m</i>-ClPhMgBr	Temperatura	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	% R 3d	% R 4d
	0° C	Si	98 %	2%
	0° C	No	80%	20%
	Ambiente	Si	92%	8%
	Ambiente	No	90%	10%
	Reflujo	Si	97%	3%
	Reflujo	No	92%	8%

Con los resultados obtenidos observamos que en todos los casos en donde se hizo la reacción con el *m*-ClPhMgBr los únicos productos de reacción obtenidos fueron los productos de adición 1,2. Lo que nos indica que es necesario tener un cloro en posición *para* del reactivo de Grignard para que se favorezca la formación de los compuestos **5**, y por lo tanto es un dato importante que soporta el mecanismo de reacción propuesto por nosotros para explicar como es que se lleva a cabo su formación.

En un último intento para establecer la importancia de la posición de los cloros, llevamos a cabo la reacción con el mirtenal y el 3,4-diClPhMgBr. Nuevamente, en los resultados obtenidos se observaba solamente la formación de los productos de adición 1,2 y la ausencia del compuesto **5** (Esquema **31**). Tabla **9**



Esquema 31

Tabla 9

3,4-diClPhMgBr	Temperatura	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	% R 3e	% R 4e
	0° C	Si	98 %	2%
	0° C	No	80%	20%
	Ambiente	Si	90%	10%
	Ambiente	No	92%	8%
	Reflujo	Si	99%	1%
	Reflujo	No	90%	10%

Con todos estos datos, podemos concluir que el cloro en posición *para* en el reactivo de Grignard resulta ser fundamental para la formación del compuesto **5**, mientras que éste en la posición *meta* lo desfavorece. De la misma manera, la influencia del cloro en **3e** es superior a la influencia de éste para **4e**.

Así mismo, queda claro que la afinidad de metales como Li, Zn y Al por el cloro es mucho menor a la que presenta el bismuto y que por lo mismo, dichos

metales no pueden favorecer de la misma manera el desplazamiento de electrones hacia ellos haciendo favorable la formación del catión casi alílico que finalmente nos conduce a **5**.

La otra variable que nos queda por analizar es la temperatura de reacción. Para esto recordaremos algunos datos importantes. Como es bien conocido, una reacción química tiene 2 características principales: la posición de equilibrio (estabilidad de productos y reactivos) y la velocidad de reacción.

La velocidad de una reacción puede definirse como la velocidad de formación de uno ó más productos. Es lógico pensar que al aumentar la concentración de los reactivos la probabilidad de interacción de los mismos aumenta conjuntamente con la velocidad que procede la reacción. Ambas variables (velocidad de reacción y concentración de los reactivos) son directamente proporcionales.

Desde mucho tiempo se ha observado que la temperatura tiene una influencia muy importante en el desarrollo de una reacción, para explicar este hecho se postuló que un aumento de temperatura implicaba un aumento en la colisión de las moléculas capaces de tener una energía suficiente para alcanzar un "estado activado" que luego se transforme en producto de la reacción por formación o ruptura de enlaces químicos. También se admite que las únicas moléculas que reaccionan son aquellas que al chocar llevan consigo una energía mayor.

Para que una reacción química tenga lugar se debe superar el valor de la energía de activación. Una vez vencida esa barrera el sistema evoluciona de forma tal que llegará al estado final de la reacción. La velocidad de reacción podría incrementarse de dos maneras: aumentando la concentración del "complejo activado" o eventualmente disminuyendo la energía de activación. Este último mecanismo es el que se pone de manifiesto cuando se emplean catalizadores.

Estas sustancias aceleran las reacciones químicas disminuyendo la energía libre de activación, se combinan con los reactivos para producir un estado de transición de menor energía que el estado de transición de la reacción no catalizada. Cuando los productos de la reacción se forman, se regenera el catalizador al estado libre. En nuestro caso estos catalizadores son los ácidos de Lewis, principalmente el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$

Por lo tanto también existe una temperatura ideal en la que se puede formar el complejo entre uno de los reactivos y el catalizador, Este hecho nos explica que las temperaturas bajas favorecen la formación del complejo Bi – Cl.

VI. Conclusiones

1. El empleo de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y BiCl_3 favorecen la formación del compuesto **5b** y **5c**, los cuales no habían sido descritos anteriormente, por lo que el procedimiento empleado en su obtención resulta de gran interés en síntesis de inductores quirales ó de moléculas que tengan como anillo base al mirtenal.
2. La afinidad del bismuto por el cloro se observó nuevamente
3. Pudimos proponer un mecanismo de reacción en la formación de los compuestos **5b** y **5c** a partir de nuestros datos experimentales y datos obtenidos a través de publicaciones muy recientes.

VII Parte Experimental

1. Métodos Generales

Las reacciones sensibles a la humedad y aire se hicieron bajo atmósfera inerte utilizando técnicas de Schlenk estándar. Las reacciones a 0°C se llevaron a cabo empleando un baño de hielo/agua.

Los disolventes anhidros fueron destilados antes de su uso y se refluieron sobre diferentes desecantes; el THF y el Et_2O sobre sodio y benzofenona y el CH_2Cl_2 sobre CaH_2 .

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice E. Merck 230 – 400 mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se realizó por medio de cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F – 254) utilizando radiación ultravioleta UV (254 nm) e inmersión en vapores de yodo.

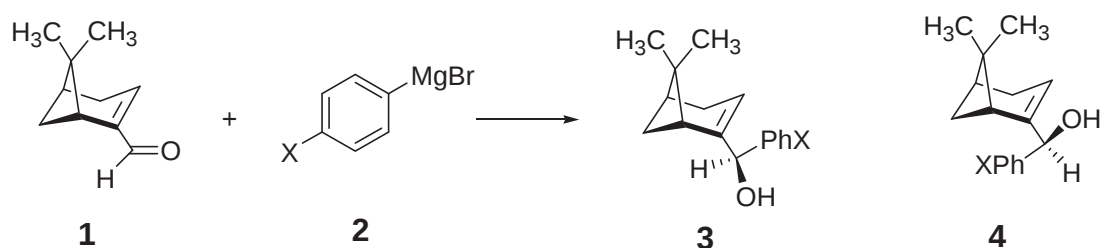
Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H – RMN) y de carbono (^{13}C RMN) se realizaron en aparatos Varian 200 y Mercury 400. El cloroformo deuterado CDCl_3 fue el disolvente empleado en la obtención de estos espectros y el tetrametilsilano como referencia interna ó el mismo disolvente deuterado. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). En cada caso se utilizaron las siguientes abreviaturas para interpretar los espectros: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; q, quintuplete; m, multiplete.

Los espectros de masas se realizaron con impacto electrónico a 70 eV, en un espectrómetro de masas.

El porcentaje del rendimiento de cada reacción se obtuvo mediante el crudo de reacción, empleando ^1H -RMN.

Reacciones de adición de reactivos de Grignard al mirtenal

1. Obtención de mirtenoles 3 y 4



Reacción Sin Bismuto a 0°C y TA

En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, después de alcanzar la temperatura indicada en la tabla (0°C ó TA) se adicionó lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$. Después de 2 horas de reacción se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de sol'n saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H – RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción Sin Bismuto a reflujo

En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$. Se mantuvo bajo reflujo por 1 hora después de la cual se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de

reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H – RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción Con Bismuto 0°C y TA

En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y después de 15 minutos de agitación a la temperatura indicada en la tabla (0°C ó TA) se adicionó lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$. Después de 2 horas de rx se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de sol'n saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H – RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**

Reacción Con Bismuto a reflujo

En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ dejando agitar por 15 minutos después de los cuales se adicionó lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$. La mezcla de rx se mantuvo bajo reflujo por 1 hora, después de la cual se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H – RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacciones con Bismuto a 0° C y RT

En un matraz seco y con agitación magnética, el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y después de 15 minutos de agitación a la temperatura indicada en la tabla (0° C y TA) se adicionó lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$.

Después de 2 horas de reacción se observó la formación por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ¹H-RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacciones sin Bismuto a 0° C y RT

En un matraz seco y con agitación magnética, el mirtenal se disolvió en THF y después de alcanzar la temperatura indicada en la tabla (0° C ó TA) se adicionó lentamente el *p*-XPhMgBr. Después de 2 horas de reacción se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ¹H-RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción sin Bismuto a reflujo

En un matraz seco, y con agitación magnética, el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó lentamente el *p*-XPhMgBr. Se mantuvo bajo reflujo por 1 hora después de la cual se observó la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ¹H-RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción con Bismuto a reflujo

En un matraz seco y con agitación magnética, el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ dejando agitar por 15 minutos después de los cuales se adicionó lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$. La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo por 1 hora, después de la cual se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H -RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción con Bismuto a 0° C y RT

En un matraz seco y con agitación magnética, el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$. Después de 2 horas de reacción se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H -RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción sin Bismuto a 0° C y RT

En un matraz seco y con agitación magnética, el mirtenal se disolvió en THF, después de alcanzar la temperatura especificada en la tabla (0° C ó TA) se adicionó el $p\text{-XPhMgBr}$. Después de 2 horas de reacción se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad

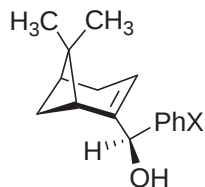
obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H -RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción con Bismuto a reflujo

En un matraz seco y con agitación magnética, el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ dejando por 15 minutos después de los cuales se adicionó lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$. La mezcla se mantuvo bajo reflujo por 1 hora, después de la cual se observó la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H -RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción sin Bismuto a reflujo

En un matraz seco y con agitación magnética, el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó lentamente el $p\text{-XPhMgBr}$. Se mantuvo bajo reflujo por 1 hora después de la cual se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H -RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.



Compuesto	X
3a	<i>p</i> -OMe
3b	<i>p</i> -Cl
3c	<i>p</i> -F
3d	<i>m</i> -Cl
3e	3,4-diCl

Nombre 3a

Rendimiento: 40 % aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.75 ppm (s, 3H, CH_3), 1.20 ppm (s, 3H, CH_3), 1.58 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.90 ppm (s, 1H, OH-C10), 2.12 ppm (m, 1H, H-C5), 2.24 ppm (m, 1H, H-C4), 2.31 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.32 ppm (t, 1H, H-C1), 3.85 ppm (s, 3H, CH_3), 5.08 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.59 (m, 1H, H-C10), 6.89 (m, 2H, H-Ar), 7.28 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.59 (CH_3), 26.40 (CH_3), 36.35 (C - 7), 37.25 (C - 4), 43.43 (C - 6), 44.43 (C - 5), 44.55 (C - 1), 77.26 (C - 10), 128.21 – 129.91 (C - 3 y C - Ar),

Nombre 3b

Rendimiento: 95 % aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 ppm (s, 3H, CH_3), 1.17 ppm (s, 3H, CH_3), 1.53 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.95 ppm (s, 1H, OH-C10) 2.09 ppm (m, 1H, H-C5), 2.29 ppm (m, 1H, H-C4), 2.35 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.38 ppm (t, 1H, H-C1), 5.12 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.55 (m, 1H, H-C10), 6.83 (m, 2H, H-Ar), 7.31 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.45 (CH_3), 26.32 (CH_3), 36.39 (C - 7), 37.25 (C - 4), 43.48 (C - 6), 44.48 (C - 5), 44.51 (C - 1), 77.21 (C - 10), 128.27 – 129.96 (C - 3 y C - Ar),

Nombre 3c

Rendimiento: 99% aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.79 ppm (s, 3H, CH_3), 1.18 ppm (s, 3H, CH_3), 1.58 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.93 ppm (s, 1H, OH-C10) 2.19 ppm (m, 1H, H-C5), 2.30 ppm (m, 1H, H-C4), 2.29 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.36 ppm (t, 1H, H-C1), 5.11 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.63 (m, 1H, H-C10), 6.88 (m, 2H, H-Ar), 7.30 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.57 (CH_3), 26.46 (CH_3), 36.39 (C - 7), 37.23 (C - 4), 43.39 (C - 6), 44.49 (C - 5), 44.54 (C - 1), 77.20 (C - 10), 128.24 – 129.98 (C - 3 y C - Ar),

Nombre 3d

Rendimiento: 98% aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 ppm (s, 3H, CH_3), 1.21 ppm (s, 3H, CH_3), 1.53 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.98 ppm (s, 1H, OH-C10), 2.15 ppm (m, 1H, H-C5), 2.34 ppm (m, 1H, H-C4), 2.34 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.32 ppm (t, 1H, H-C1), 5.16 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.68 (m, 1H, H-C10), 6.92 (m, 2H, H-Ar), 7.27 (m, 2H, H-Ar)

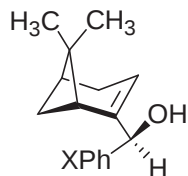
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.61 (CH_3), 26.39 (CH_3), 36.33 (C - 7), 37.27 (C - 4), 43.47 (C - 6), 44.47 (C - 5), 44.58 (C - 1), 77.25 (C - 10), 128.19 - 129.92 (C - 3 y C - Ar),

Nombre 3e

Rendimiento: 99 % aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.73 ppm (s, 3H, CH_3), 1.25 ppm (s, 3H, CH_3), 1.58 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.90 ppm (s, 1H, OH-C10), 2.18 ppm (m, 1H, H-C5), 2.31 ppm (m, 1H, H-C4), 2.36 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.39 ppm (t, 1H, H-C1), 5.17 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.66 (m, 1H, H-C10), 6.97 (m, 2H, H-Ar), 7.28 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.60 (CH_3), 26.35 (CH_3), 36.28 (C - 7), 37.33 (C - 4), 43.44 (C - 6), 44.49 (C - 5), 44.60 (C - 1), 77.22 (C - 10), 128.24 - 129.91 (C - 3 y C - Ar),



Compuesto	X
4a	<i>p</i> -OMe
4b	<i>p</i> -Cl
4c	<i>p</i> -F
4d	<i>m</i> -Cl
4e	3,4- <i>di</i> Cl

Nombre 4a

Rendimiento: 60 % aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 ppm (s, 3H, CH_3), 1.27 ppm (s, 3H, CH_3), 1.50 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.97 ppm (s, 1H, OH-C10) 2.19 ppm (m, 1H, H-C5), 2.34 ppm (m, 1H, H-C4), 2.37 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.40 ppm (t, 1H, H-C1), 3.90 ppm (s, 3H, CH_3), 5.18 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.54 (m, 1H, H-C10), 6.87 (m, 2H, H-Ar), 7.30 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.54 (CH_3), 26.44 (CH_3), 36.39 (C - 7), 37.28 (C - 4), 43.47 (C - 6), 44.50 (C - 5), 44.56 (C - 1), 77.30 (C - 10), 128.27 - 129.95 (C - 3 y C - Ar),

Nombre 4b

Rendimiento: 5 % aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.74 ppm (s, 3H, CH_3), 1.24 ppm (s, 3H, CH_3), 1.57 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.90 ppm (s, 1H, OH-C10) 2.15 ppm (m, 1H, H-C5), 2.27 ppm (m, 1H, H-C4), 2.36 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.33 ppm (t, 1H, H-C1), 5.17 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.69 (m, 1H, H-C10), 6.88 (m, 2H, H-Ar), 7.25 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.59 (CH_3), 26.40 (CH_3), 36.34 (C - 7), 37.27 (C - 4), 43.45 (C - 6), 44.49 (C - 5) 44.55 (C - 1), 77.29 (C - 10), 128.29 - 129.92 (C - 3 y C - Ar),

Nombre 4c

Rendimiento: 1% aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.78 ppm (s, 3H, CH_3), 1.27 ppm (s, 3H, CH_3), 1.61 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.95 ppm (s, 1H, OH-C10) 2.19 ppm (m, 1H, H-C5), 2.24 ppm (m, 1H, H-C4), 2.39 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.35 ppm (t, 1H, H-C1), 5.12 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.66 (m, 1H, H-C10), 6.91 (m, 2H, H-Ar), 7.29 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.55 (CH_3), 26.48 (CH_3), 36.37 (C - 7), 37.32 (C - 4), 43.40 (C - 6), 44.45 (C - 5) 44.59 (C - 1), 77.24 (C - 10), 128.23 - 129.99 (C - 3 y C - Ar),

Nombre 4d

Rendimiento: 2% aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.71 ppm (s, 3H, CH_3), 1.21 ppm (s, 3H, CH_3), 1.58 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.89 ppm (s, 1H, OH-C10), 2.15 ppm (m, 1H, H-C5), 2.22 ppm (m, 1H, H-C4), 2.36 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.39 ppm (t, 1H, H-C1), 5.17 ppm (d, 1H, $J = 11.53$ Hz, H-C3), 5.67 (m, 1H, H-C10), 6.96 (m, 2H, H-Ar), 7.28 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.58 (CH_3), 26.45 (CH_3), 36.39 (C - 7), 37.25 (C - 4), 43.45 (C - 6), 44.49 (C - 5), 44.59 (C - 1), 77.21 (C - 10), 128.21 - 129.97 (C - 3 y C - Ar),

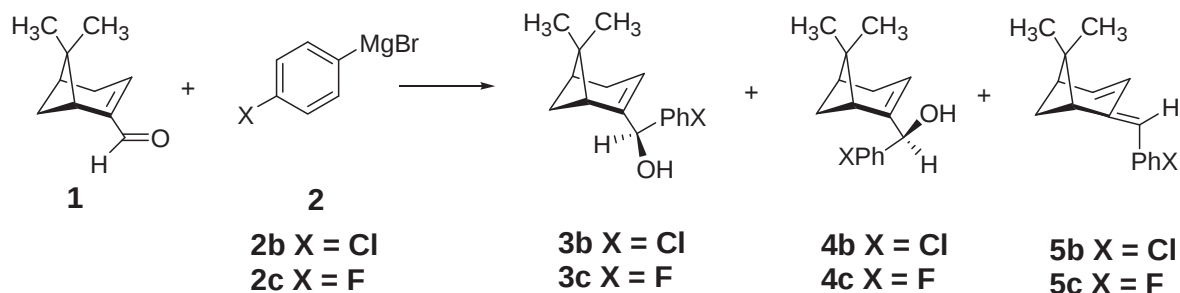
Nombre 4e

Rendimiento: 1% aceite amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.77 ppm (s, 3H, CH_3), 1.25 ppm (s, 3H, CH_3), 1.61 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 1.93 ppm (s, 1H, OH-C10), 2.21 ppm (m, 1H, H-C5), 2.26 ppm (m, 1H, H-C4), 2.31 ppm (m, 1H, H_{eq} - C7), 3.34 ppm (t, 1H, H-C1), 5.13 ppm (d, 1H, $J = 11.533$ Hz, H-C3), 5.64 (m, 1H, H-C10), 6.89 (m, 2H, H-Ar), 7.24 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.53 (CH_3), 26.41 (CH_3), 36.43 (C - 7), 37.29 (C - 4), 43.49 (C - 6), 44.51 (C - 5), 44.55 (C - 1), 77.28 (C - 10), 128.24 - 129.90 (C - 3 y C - Ar),

2. Obtención de 5b y 5c



Reacción Sin Bismuto a 0°C y RT

En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, después de alcanzar la temperatura indicada en la tabla (0°C ó TA) se adicionó lentamente el reactivo de Grignard. Después de 2 horas de reacción se observó por CCF la formación de 2 compuestos. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H – RMN como una mezcla de los estereoisómeros **3** y **4**.

Reacción Sin Bismuto a reflujo

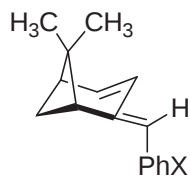
En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó lentamente el reactivo de Grignard y se mantuvo bajo reflujo por 1 hora después de la cual se observó por CCF la formación de un compuesto mas polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H – RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.

Reacción Con Bismuto a 0°C y RT

En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ y después de 15 minutos de agitación a la temperatura indicada en la tabla (0°C ó TA) se adicionó lentamente el reactivo de Grignard. Después de 2 horas de reacción se observó por CCF la formación de 2 compuestos. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de RMN - ^1H como una mezcla de los compuestos **3** y **4** ó como **5b** ó **5c** según corresponda.

Reacción con Bismuto a reflujo

En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ dejando agitar por 15 minutos después de los cuales se adicionó lentamente el reactivo de Grignard. La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo por 1 hora, después de la cual se observó por CCF la formación de un compuesto más polar que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H – RMN como una mezcla de los compuestos **3** y **4**.



Compuesto	X
5b	<i>p</i> -Cl
5c	<i>p</i> -F

Nombre 5b

Rendimiento: 100% aceite ligeramente amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 ppm (s, 3H, CH_3), 1.39 ppm (s, 3H, CH_3), 1.55 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 2.35 ppm (q, 1H, H-C5), 2.51 ppm (dt, 1H, H_{eq} - C7), 3.27 ppm (dt, 1H, H-C1, $J = 5.81$ Hz, $J = 1.46$ Hz), 6.08 ppm (d, 1H, H-C3, $J = 8.61$ Hz), 6.21 ppm (s, 1H, H-C10), 6.40 (dd, 1H, H-C4, $J = 8.42$ Hz, $J = 6.59$ Hz), 7.11 (m, 2H, H-Ar), 7.24 – 7.28 (m, 2H, H-Ar)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.59 (CH_3), 26.40 (CH_3), 36.35 (C – 7), 43.43 (C – 5), 45.67 (C – 1), 122.28 (C – 10), 128.21 – 129.91 (C – 3 y C – Ar), 138.65 (C – 4)

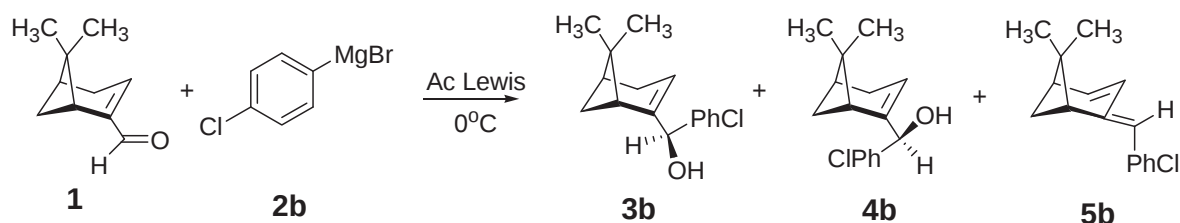
Nombre 5c

Rendimiento: 100% aceite ligeramente amarillo

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 ppm (s, 3H, CH_3), 1.44 ppm (s, 3H, CH_3), 1.59 ppm (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{ax} - C7), 2.30 ppm (q, 1H, H-C5), 2.55 ppm (dt, 1H, H_{eq} - C7), 3.32 ppm (dt, 1H, H-C1, $J = 5.81$ Hz, $J = 1.46$ Hz), 6.05 ppm (d, 1H, H-C3, $J = 8.61$ Hz), 6.27 ppm (s, 1H, H-C10), 6.44 (dd, 1H, H-C4, $J = 8.42$ Hz, $J = 6.59$ Hz), 7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.28 – 7.226 (m, 2H, H-Ar).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.54 (CH_3), 26.41 (CH_3), 36.41 (C – 7), 43.47 (C – 5), 45.61 (C – 1), 122.25 (C – 10), 128.27 – 129.96 (C – 3 y C – Ar), 138.69 (C – 4)

3. Obtención de mirtenoles 3 y 4 con otros ácidos de Lewis

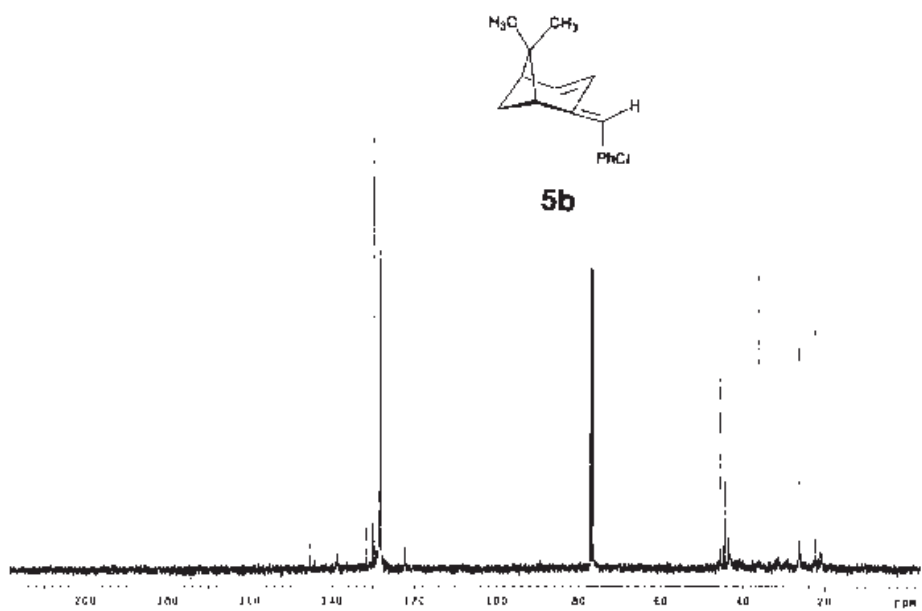
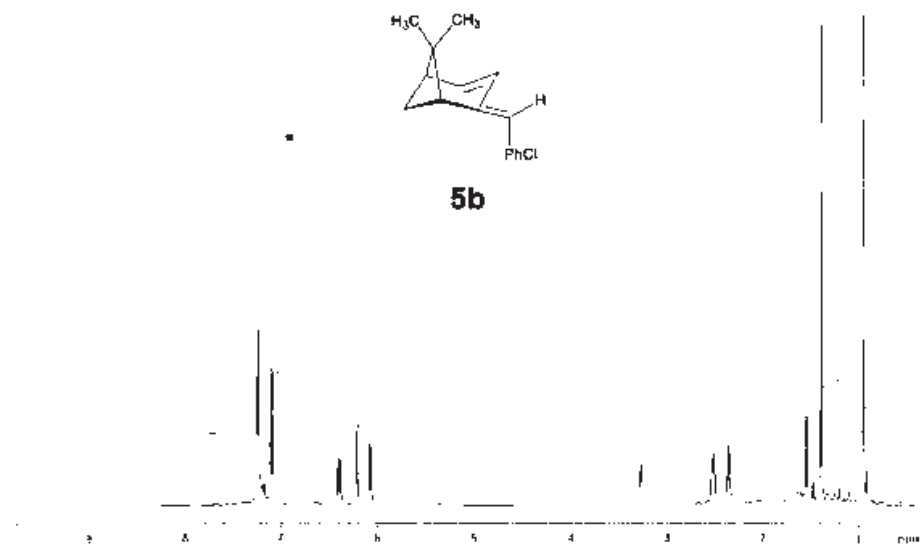


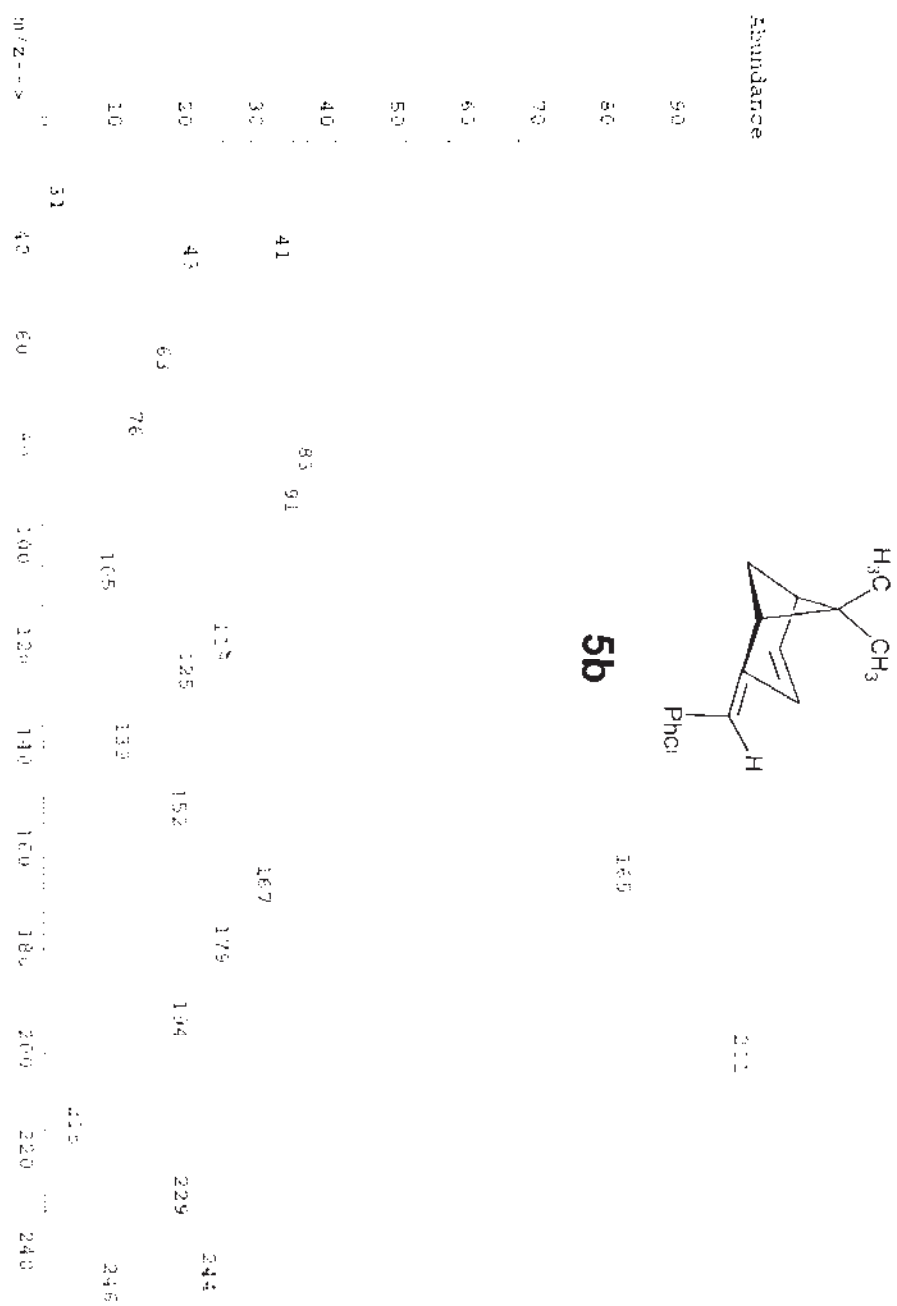
Reacción con ácido de Lewis

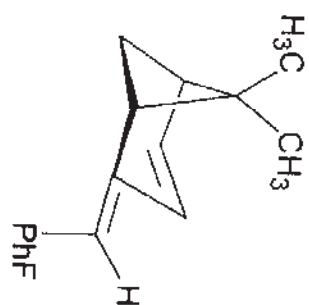
En un matraz seco y con agitación magnética el mirtenal se disolvió en THF, se adicionó el ácido de Lewis y después de 15 minutos de agitación a 0°C , se adicionó lentamente el p -ClPhMgBr. Después de 2 horas de rx se observó por CCF la formación de 2 compuestos más polares que el mirtenal. La mezcla de reacción se hidrolizó por la adición de solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anh, filtró y evaporó a sequedad obteniendo un aceite amarillo como mezcla de reacción. Se purificó por CC y se identificó a través de los espectros de ^1H – RMN una mezcla de los compuestos **3** y **4**. El compuesto **5** se obtuvo como producto de reacción aunque con rendimientos más bien moderados cuando el ácido de Lewis tenía un metal diferente a bismuto.

Acido Lewis	% R 3b y 4b	% R 5b
BiCl_3	0%	100%
LiCl	64%	36%
ZnCl_2	68%	32%
AlCl_3	66%	34%
$\text{Bi}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$	63 2%	98%

VIII Colección de espectros







5c

