



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Acoplamiento de Halogenuros Orgánicos
con Precursores de Iones *N*-Aciliminio
utilizando la Reacción de Reformatsky”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Yazmín Itzel Hidalgo Mercado
Director Dr. Moisés Romero Ortega



Toluca de Lerdo, Estado de México, diciembre de 2016

Índice

Agradecimientos	3
Índice	4
Abreviaturas	5
Resumen	6
Antecedentes.....	7
1. Compuestos Organometálicos como nucleófilos	7
1.1. Compuestos organometálicos de zinc	11
2. Iones iminio como electrófilos	15
2.1. Iones <i>N</i> -Aciliminio	16
2.2. Generación de iones <i>N</i> -Aciliminio	17
2.3. Precusores de iones <i>N</i> -Aciliminio	17
Hipótesis	22
Objetivos	23
Discusión de Resultados	24
Sección Experimental	40
Conclusiones	48
Anexos	49

ABREVIATURAS

^{13}C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
^1H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
AcOEt	Acetato de etilo
cd	Cuarteto de dobles
d	Doblete
DCM	Diclorometano
dd	Doble de dobles
ddt	Doble de dobles tripleteado
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ET	Transferencia de electrón (<i>Electron Transfer</i>)
Et_3BHLi	Trietilborohidruro de litio
Et_2O	Éter Etílico
EtOH	Etanol
g	Gramos
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento medida en Hz
m	Multiplete
mg	Miligramos
mmol	Milimol
mL	Mililitros
mw	Radiación por microondas
Nu	Nucleófilo
s	Singulete
sa	Señal ancha
ppm	Partes por millón
Rf	Relación de frentes
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
t	Triplete
t. a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
wt%	Concentración porcentual en peso
δ	Desplazamiento químico (en partes por millón)

RESUMEN

El uso de reacciones que involucran iones metálicos en reactivos orgánicos se ha expandido enormemente en síntesis orgánica, debido a que hay una amplia gama de reacciones con electrófilos que se pueden llevar a cabo como es el caso de la reacción de Reformatsky. En la literatura se reportan un sinnúmero de reacciones mediante el uso de reactivos de Reformatsky, pero muy pocas se han reportado a través del uso de iones *N*-aciliminio, en las cuales la generación de estos intermediarios a partir de algún precursor y la preparación del reactivo de Reformatsky, comúnmente se realizan por separado.

El trabajo describe una nueva y sencilla metodología para el acoplamiento entre un halogenuro orgánico y derivados de 5-hidroxipirrolidin-2-ona *N*-sustituidas en una sola etapa de reacción, donde se genera el respectivo ion *N*-aciliminio a partir de su precursor y el acoplamiento del halogenuro orgánico mediante la reacción de Reformatsky obteniendo rendimientos entre 25-57% (Fig. 1).

Se llevó a cabo la optimización de las condiciones de reacción, obteniendo los mejores resultados al utilizar un equivalente del ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, tres equivalentes del halogenuro orgánico y tres equivalentes del zinc metálico, añadiendo al último, gota a gota tanto el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y el halogenuro orgánico al mismo tiempo.

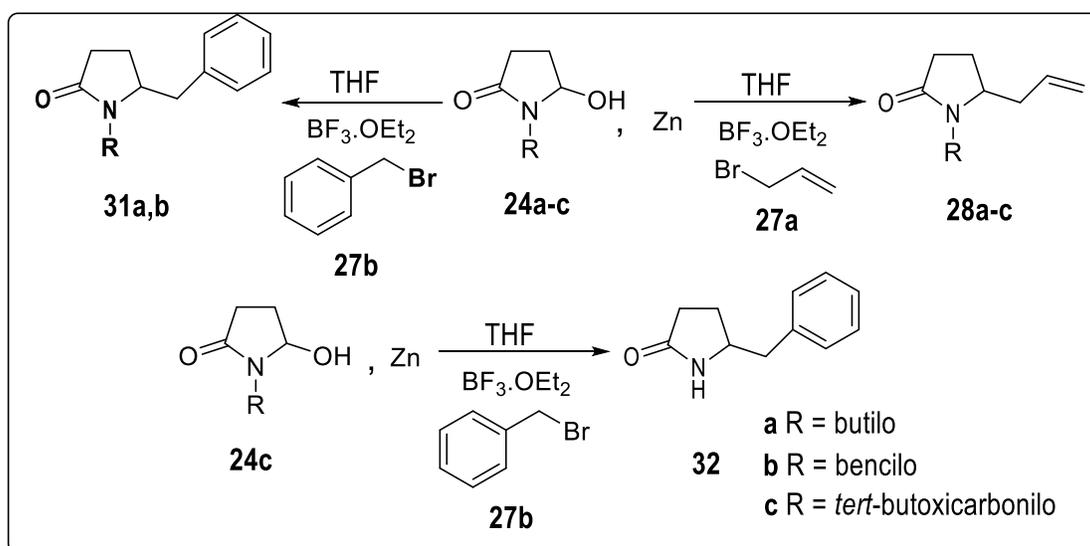


Fig. 1 Acoplamiento de precursores de iones *N*-aciliminio con halogenuros orgánicos

ANTECEDENTES

1. Compuestos Organometálicos como nucleófilos

El uso de reacciones que involucran iones metálicos en reactivos orgánicos se ha expandido enormemente en síntesis orgánica, debido a que hay una amplia gama de reacciones con electrófilos que se pueden llevar a cabo y los reactivos orgánicos de iones metálicos han demostrado ser excelentes nucleófilos para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono.

La amplia variedad de reactivos organometálicos disponibles para su aplicación en la química orgánica ha permitido el desarrollo de estrategias para la formación de moléculas orgánicas complejas sin la necesidad de reacciones o etapas de protección/desprotección.¹

Algunos de los reactivos organometálicos más utilizados para la formación de nuevos enlaces son los organolíticos, organomagnesianos y organozincicos

La polaridad del enlace carbono-metal de los compuestos organometálicos de litio y magnesio es tan alta que provoca una gran densidad electrónica en el átomo de carbono, la cual es responsable de la fuerte basicidad y propiedad nucleofílica que caracteriza a estos compuestos.²

En 1900 Victor Grignard descubrió que los compuestos organometálicos de magnesio podían ser preparados al hacer reaccionar un halogenuro orgánico con magnesio en solución de éter etílico (Fig. 2).³

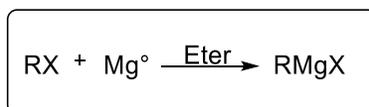


Fig. 2 Obtención de compuestos organomagnesianos

A partir de este descubrimiento se han realizado un sinnúmero de reacciones utilizando compuestos organometálicos de magnesio, para su preparación el magnesio debe de ser activado ya que al estar

¹ Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (10), 4253–4269.

² Carey, F. a; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Reaction and Synthesis*; **2007**.

³ Rais, D.; Vilar, R. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*; **2006**; pp 1–27.

expuesto al aire forma rápidamente capas de óxido; el agregar un cristal de yodo ayuda a activar la superficie del metal.⁴ El disolvente que normalmente se utiliza es el éter etílico debido a que la mayoría de los compuestos organometálicos de magnesio son solubles en él, su bajo punto de ebullición en ocasiones es una desventaja por lo que el tetrahidrofurano también es utilizado al tener un punto de ebullición mayor.

Algunas de las desventajas de utilizar un reactivo organomagnésiano, es que no pueden ser preparados con grupos funcionales que tengan hidrógenos ácidos como es el caso de grupos hidroxilos o aminas, ya que reaccionan rápidamente formando el hidróxido del metal. Además, las reacciones deben de realizarse en atmósfera inerte libre de O₂, CO₂ y humedad; los disolventes deben de estar totalmente secos para que la formación del reactivo organometálico se realice con éxito.

En la literatura existe un extenso número de publicaciones con respecto al uso de compuestos organometálicos de magnesio actuando como nucleófilos, destacando la formación de alcoholes a partir de un aldehído o una cetona correspondiente. Un ejemplo de la alta quimioselectividad que suelen presentar este tipo de reactivos organometálicos es el que realizó Lau⁵; donde al hacer reaccionar el aldehído α, β insaturado **1** con bromuro de metilmagnesio en éter etílico a -78°C, obtiene quimioselectivamente el compuesto **2** (Fig 3).

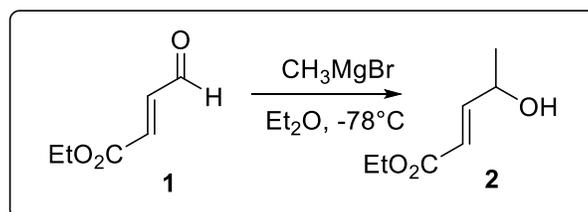


Fig. 3 Obtención de un alcohol secundario a partir de un compuesto organomagnésiano

Por su parte Andersson⁶, al hacer reaccionar cloruro de fenilmagnesio con el *N*-óxido de piridina (**3**) a temperatura ambiente en tetrahidrofurano, logró aislar **4** para su posterior tratamiento con anhídrido acético a 120°C y así obtener la respectiva piridina 2,6 disustituida (**5**), en donde el compuesto organometálico de magnesio fue clave para poder obtener el derivado heterocíclico (Fig. 4).

⁴ King, R. *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*; **1995**; pp. 3-20

⁵ Lou, S.; C., G. *Org. Synth.* **2010**, 87 (9), 317–329.

⁶ Andersson, H.; Almqvist, F.; Olsson, R. *Org. Lett.* **2007**, 9 (7), 1335–1337.

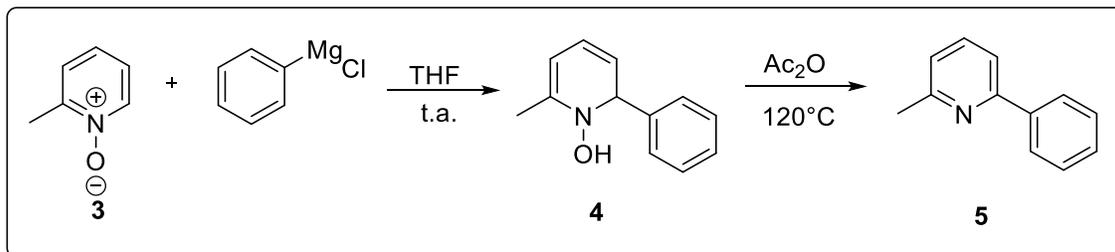
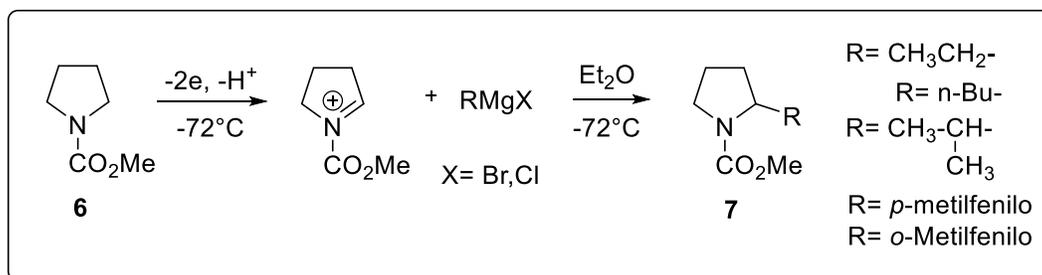


Fig. 4 Síntesis de piridinas 2,6 disustituidas

En 2001 Suga⁷ logró generar un ion iminio por medio de electrólisis a partir de una pirrolidina *N*-sustituida (**6**), el cual al tener propiedades electrofílicas lo hicieron reaccionar en solución etérea con diferentes compuestos organometálicos de magnesio (Fig. 5), tanto bromuros como cloruros, encontrando un efectivo método de alquilación en la posición α (**7**).

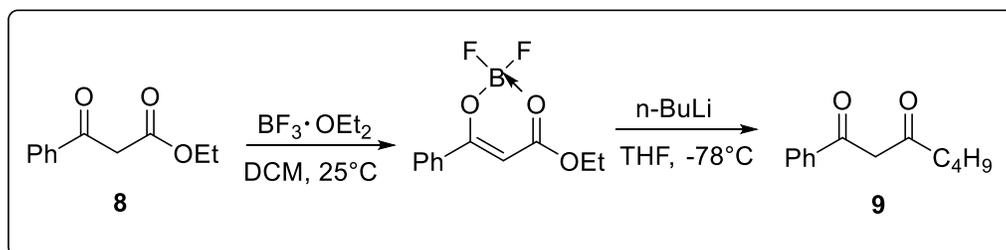
Fig. 5 Alquilación de pirrolidinas *N*-sustituidas

Los reactivos organometálicos de litio a pesar de ser sensibles al aire y a la humedad, son muy utilizados en el laboratorio de química orgánica debido a que facilita la obtención de productos que por otra ruta sintética llevaría más tiempo, además de ser baratos o fáciles de preparar por métodos de metalación o transmetalación, lo cual no es posible con los compuestos organometálicos de magnesio.

Stefane⁸ adicionó *n*-butilo de litio al β -cetoéster (**8**) que fue previamente activado con un ácido de Lewis, aumentando así el carácter electrofílico del carbonilo para obtener la correspondiente 1,3 dicetona (**9**), como se muestra en la figura 6.

⁷Suga, S.; Okajima, M.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (11), 2173–2176.

⁸ Stefane, B. *Org. Lett.* **2010**, 12 (13), 2900–2903.

Fig. 6 Obtención de 1,3 Dicetonas a partir de β -ceto esterés

Otro uso de los compuestos organolíticos como nucleófilos, fue el publicado por Zadel⁹ en 1992, donde encontró una nueva y sencilla manera de sintetizar cetonas y aldehídos a partir de dióxido de carbono, el cual tiene el rol de funcionar como electrófilo con compuestos organometálicos de litio utilizando como disolvente éteres, en la figura 7 se puede observar un ejemplo.

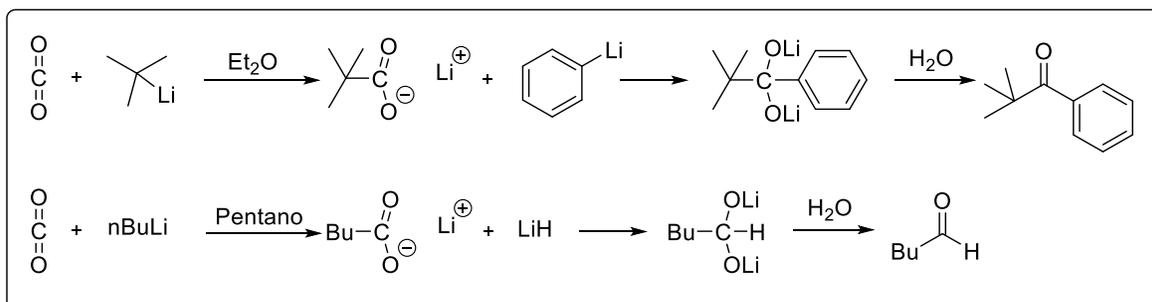


Fig. 7 Síntesis de cetonas y aldehídos a partir de dióxido de carbono

El yoduro de samario (II) también ha sido ampliamente usado en síntesis orgánica al generar intermediarios organometálicos. Desde su introducción por Kagan en 1977 hasta hoy, ha estado involucrado en la alquilación de compuestos carbonílicos con halogenuros orgánicos (como lo harían los compuestos organometálicos de zinc o magnesio), además de favorecer reacciones aldólicas, pinacólicas, de ciclación intramolecular, entre otras.¹⁰

A diferencia de los compuestos organometálicos de litio y magnesio, el yoduro de samario (II) es tolerante al agua y resulta ser más sencillo el trabajar con derivados de este elemento.

⁹ Ephritikhine, E.; Hippeli, C.; Arnold, T. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1992**, 31 (8), 1035–1036.

¹⁰Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104 (7), 3371–3403.

Williams¹¹ en 2005 utilizando α -yodometiloxazoles sustituidos logró acoplarlos con aldehídos en presencia de yoduro de samario (II) para obtener moléculas orgánicas de mayor complejidad que tal vez con los compuestos organomagnesianos resultaría complicado (Fig. 8)

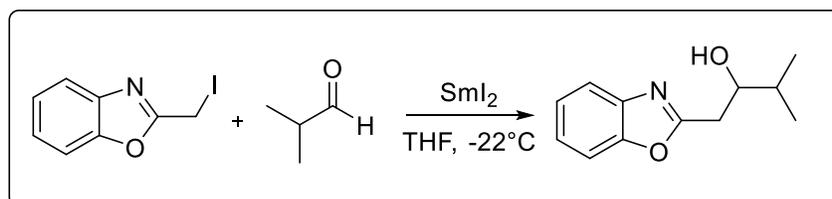


Fig. 8 Acoplamiento de α -yodometiloxazoles con aldehídos

Una ventaja que tiene el SmI_2 es la reactividad que exhibe con algunos halogenuros orgánicos que otros metales no presentan. Por ejemplo, se sabe que los compuestos organometálicos de zinc, magnesio y litio reaccionan fácilmente con halogenuros del alquilo primarios y secundarios, con halogenuros de alilo, bencilo, propargilo y compuestos carbonílicos α -halogenados, pero no lo hacen con halogenuros de arilo y vinilo, reactividad que el samario sí muestra.

Sin embargo, se han realizado estudios con referencia a la vida media de los compuestos orgánicos de samario y se sabe que persisten sólo por un corto tiempo (de minutos a algunas horas) por esta razón es importante potenciar la actividad de este intermediario mediante el uso de algunos aditivos, como bases de Lewis (hexametilfosforoamida (HMPA) y el *tris*-dibenzometanato de hierro (III) [$\text{Fe}(\text{DBM})_3$]), además los compuestos de samario resultan ser más costosos con respecto a los compuestos organometálicos de zinc, magnesio y litio.

1.1. Compuestos organometálicos de zinc

Los compuestos organozincicos además de obtenerse de materias primas fáciles de conseguir en un laboratorio de química orgánica, resultan baratas y poseen una baja toxicidad comparado con otros compuestos organometálicos.

La reacción de Reformatsky tiene un papel muy importante para la formación de enlaces carbono-carbono, la clásica reacción de Reformatsky consiste en la inserción del zinc con esterres β -

¹¹ Williams, D. R.; Berliner, M. A.; Stroup, B. W.; Nag, P. P.; Clark, M. P. *Org. Lett.* **2005**, 7 (19), 4099–4102.

halogenados para condensarlos con un aldehído o con una cetona para formar el respectivo compuesto β -hidroxicarbonílico (Fig 9).¹²

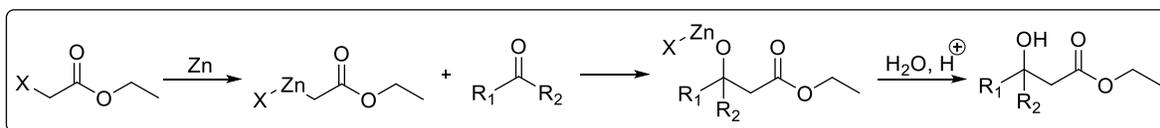


Fig. 9 Clásica Reacción de Reformatsky

Pero su alcance se ha extendido no solo a la utilización de aldehídos y cetonas, sino también a la utilización de otros compuestos como electrófilos; además de la adición de diferentes metales aparte del Zinc y el uso de algunos catalizadores, por lo que esto nos ha llevado a una mejor comprensión de la definición: la reacción de Reformatsky se refiere a la inserción de metales en enlaces carbono-halógeno en sistemas activados como lo son grupos carbonilos, derivados de carbonilos o grupos funcionales análogos a carbonilos, posiciones alílicas o vinílicas con prácticamente cualquier tipo de especie electrofílica (Fig. 10).

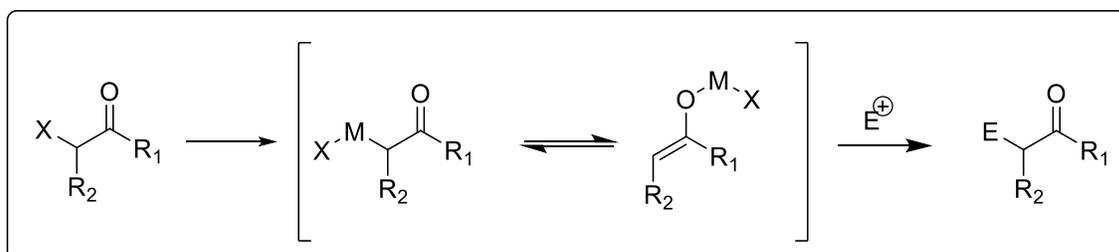


Fig. 10 Reacción de Reformatsky y su reactividad ante entidades electrofílicas

Una de las ventajas de utilizar compuestos organometálicos derivados de zinc es que toleran un amplio rango de grupos funcionales en comparación con los análogos organomagnesianos o organolíticos debido a que el enlace C-Zn tiende a ser más covalente y moderadamente menos reactivo que aquellos compuestos en que el enlace C-metal es más polar.

Se han reportado diferentes mecanismos de reacción que tratan de explicar la formación del compuesto organometálico de zinc, todos ellos comienzan con la transferencia de un solo electrón

¹²Ocampo, R.; Dolbier, W. R. *Tetrahedron* **2004**, *60* (42), 9325–9374.

una vez que se ha llevado a cabo la adición oxidativa entre el metal y el halogenuro orgánico; entre estos mecanismos quizá el más aceptado es el denominado transferencia de electrón dentro de la esfera de coordinación (*"Inner Sphere Electron Transfer"*) en el cual existe un acercamiento entre los reactivos, para que la adición oxidativa se lleve a cabo en la primera esfera de coordinación del metal, generando de esta manera un radical sobre la cadena orgánica que rápidamente gana un segundo electrón para generar el compuesto organozincico como se muestra en la figura 11.

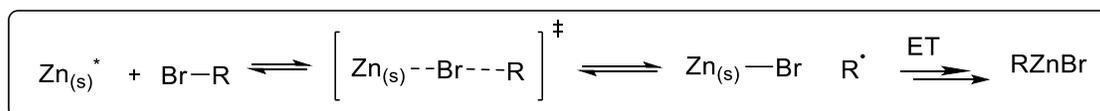


Fig. 11 Adición oxidativa vía *"Inner Sphere Electron Transfer"*

Rieke¹³ realizó un estudio sobre la velocidad de formación de reactivos organometálicos derivados de zinc utilizando diferentes halogenuros orgánicos, teniendo como referencia al 1-bromopentano, por lo que, dependiendo del halogenuro orgánico utilizado para la reacción, la velocidad de formación del respectivo compuesto organometálico va a variar. En la figura 12 se puede observar las velocidades relativas en la formación del compuesto organometálico con diferentes halogenuros orgánicos.

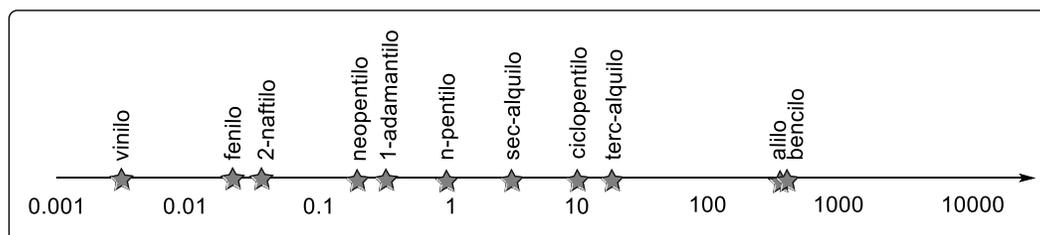


Fig. 12 Velocidades relativas de formación de compuestos organometálicos de zinc

La reacción de Reformatsky no solo depende del halogenuro orgánico, influye el disolvente empleado, usualmente se utilizan éteres como el 1,4 dioxano, THF o éter etílico,¹⁴ sin embargo el más conveniente es el THF debido a la solubilidad de los compuestos organometálicos.¹⁵ Otro factor que interviene en la reacción es el método de activación del Zinc.

¹³Guijarro, A.; Rosenberg, D. M.; Rieke, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (17), 4155–4167.

¹⁴ Wang, Z. *Compr. Org. Name React. Reagents* **2010**, 523 (1), 2314–2321.

¹⁵ Knochel, P., Millot, N., Rodriguez, A. L. and T. *Org. React.* **2004**, 58 (2), 417–759.

La activación del zinc es crucial para el éxito en la reacción de Reformatsky, y este consiste en la remoción de la capa de óxido de zinc de la superficie del metal, generalmente se hace un simple lavado del zinc (en polvo, granulado o virutas) con ácido empleando una solución del 5 al 20% de HCl de 30 s a 3 min y secándolo a vacío a 120°C para ser usado inmediatamente,¹⁶ otro método también utilizado es la adición de un cristal de yodo, el cual activa fácilmente al zinc para posteriormente ser calentando a presión reducida para su uso inmediato.

La aplicación de los reactivos organometálicos derivados de zinc en la química orgánica sintética son muy extensos, pero poco se ha descrito en la literatura sobre el acoplamiento de estos sobre iones iminio. En 1997 Saidi¹⁷ hizo reaccionar el nicotinaldehído (**10**) con la *N,N*-dietiltrimetilsililamina (**11**) en presencia de perclorato de litio, formando **12**, el cual es un precursor de iones iminio, sobre el que adicionó el derivado organozincico del derivado bromoacetato de etilo como se muestra en la figura 13.

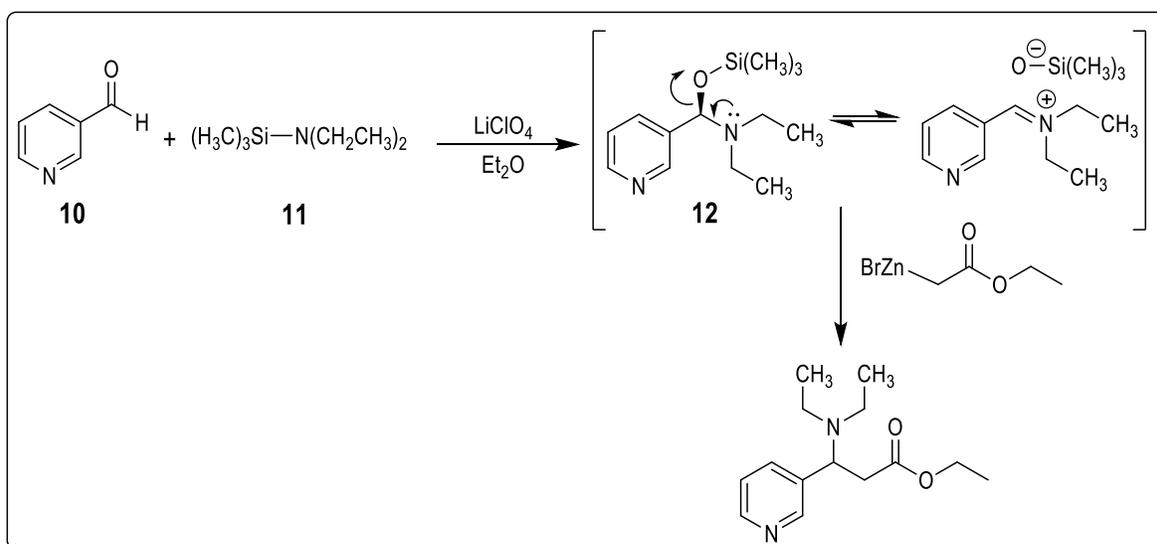


Fig. 13 Aminoalquilación de aldehídos con compuestos organometálicos derivados de zinc

En años más recientes Estevam¹⁸ a partir de una reacción tipo Mannich entre amina secundaria y formaldehído en una solución acuosa aprovechó la generación de un ion iminio in situ, el cual lo hizo reaccionar con un compuesto organozincico (Fig. 14).

¹⁶ Erdik E. *Organozinc Reagents in Organic Synthesis*. 1996, 19-21

¹⁷Saidi, M. R.; Khalaji, H. R.; Ipaktschi, J. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* 1997, No. 13, 1983–1986.

¹⁸ Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44 (4), 667–670.

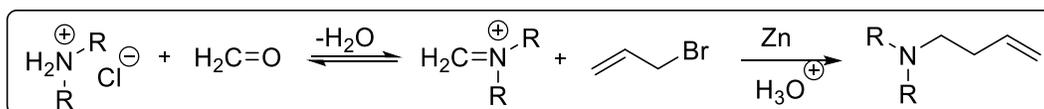


Fig.14 Adición de un compuesto organozinco a un ion iminio

2. Iones iminio como electrófilos

Los carbocationes, debido a la deficiencia de electrones y a la alta reactividad, son ampliamente usados en síntesis orgánica, ya que estos son generados in situ y las reacciones proceden de manera rápida y eficiente con nucleófilos para formar enlaces carbono-carbono.¹⁹ Un ejemplo es la clásica reacción de Mannich; donde es bien conocida la formación de intermediarios iones iminio, los cuales son el resultado de la reacción entre un aldehído no enolizable y una amina en un medio ácido. Al hacerlos reaccionar en presencia de un nucleófilo, resulta en la formación de un enlace carbono-carbono (Fig. 15), y que resulta ser una estrategia muy importante para la síntesis de compuestos más complejos estructuralmente hablando.^{20,21}

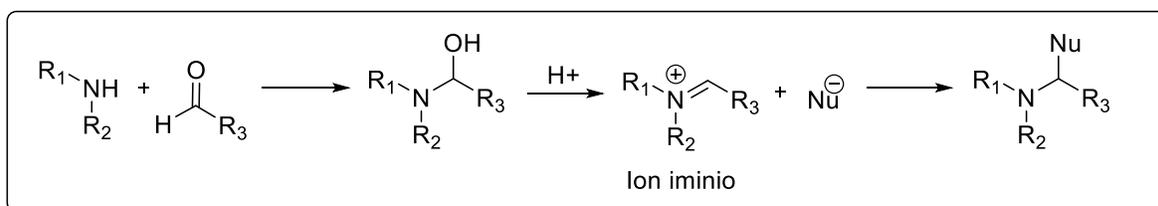


Fig. 15 Reacción de Mannich

Debido a su importancia se han buscado alternativas para disminuir el tiempo de reacción, tal como lo hizo Córdova²² utilizando ciclohexanona, formaldehído y anilina en DMSO llevó a cabo la α -aminometilación de cetonas enantioselectivamente catalizado por la (S)-prolina (Fig. 16).

¹⁹D'Oca, M. G. M.; Moraes, L. A. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (11), 3854–3864.

²⁰Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37 (8), 1044–1070.

²¹Carey, F. a; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Reaction and Synthesis*; **2007**, 365-400

²²Ibrahim, I.; Casas, J.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6528–6531.

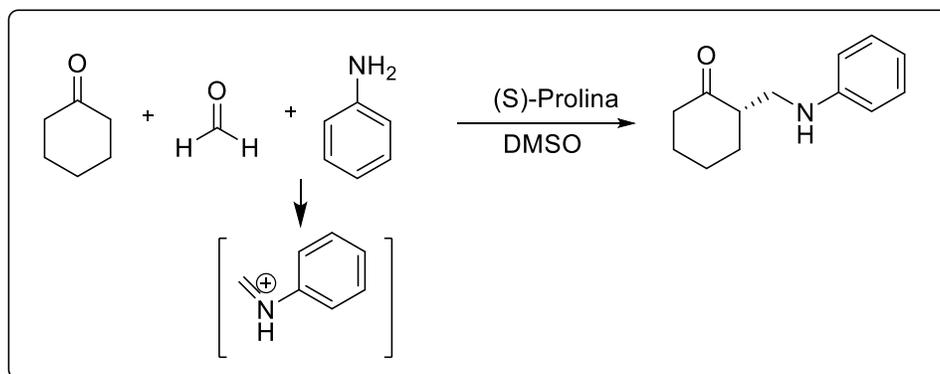


Fig. 16 Reacción de Mannich asimétrica catalizada por (S)-prolina

El carácter electrofílico de los iones iminio, se ve incrementado al introducir un grupo carbonilo adyacente al átomo de nitrógeno formando los correspondientes iones *N*-aciliminio, por lo que las reacciones llevadas a cabo entre los iones *N*-aciliminio y nucleófilos han sido frecuentemente utilizadas para introducir grupos sustituyentes en el carbono α de una amina.

2.1. Iones *N*-aciliminio

La reactividad de los iones *N*-aciliminio han sido estudiados y descritos en diversas publicaciones, observando que le proporciona, al átomo de carbono α al átomo de nitrógeno, un mayor carácter electrofílico y por lo tanto una mayor reactividad frente a entidades nucleofílicas. La presencia del grupo carbonilo en posiciones endo o exo en estructuras cíclicas influye en la reactividad como se puede observar en la figura 17.²³

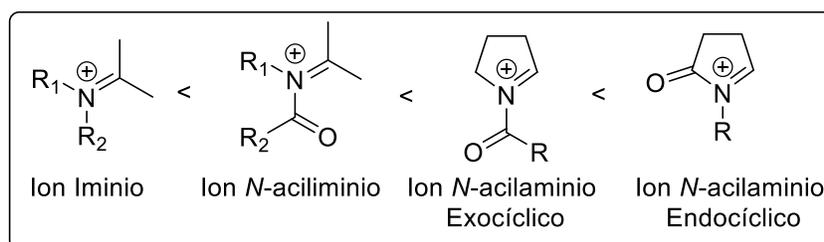


Fig. 17 Comparación del carácter electrofílico de iones iminio y iones *N*-aciliminio

Todos son intermediarios que han demostrado su presencia en reacciones de amino alquilación, reacciones tipo Mannich y Pictet-Spengler, además de reacciones de amidoalquilación.²⁴

²³Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41* (20), 4367–4416.

²⁴Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (3), 1431–1628.

2.2. Generación de iones *N*-aciliminio

Los iones *N*-aciliminio son generados in situ a partir de sus precursores debido a su alta reactividad, frecuentemente se utiliza un ácido prótico o un ácido de Lewis como lo son $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, SnCl_4 , InCl_3 , NbCl_5 y TiCl_4 .^{25,26} Una vez formado el ion *N*-aciliminio se adiciona un nucleófilo como se observa en la figura 18 para así formar un enlace C-C. Sin embargo, poder llevar a cabo en un solo paso la formación del electrófilo y la adición del nucleófilo sigue siendo una búsqueda constante en la síntesis orgánica, es por esta razón que surgió el interés en la búsqueda de condiciones para poder realizar la formación del enlace C-C en una sola etapa.

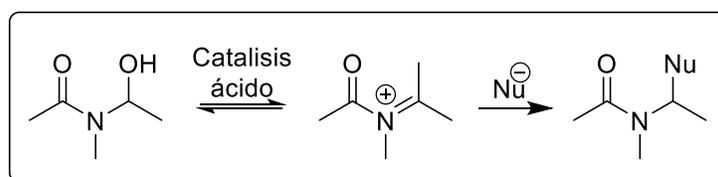


Fig. 18 Formación de enlace C-C a partir del ion *N*-aciliminio

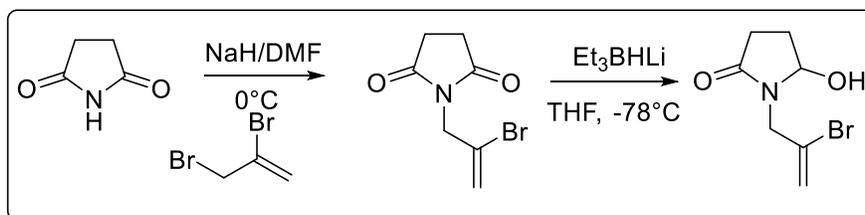
2.3. Precursores de iones *N*-aciliminio

Uno de los métodos para generar precursores de los iones *N*-aciliminio es a partir de una pirrolidin-2-ona; la cual puede ser obtenida a partir de un derivado de succinimida como se observa en la figura 19, donde al remover el hidrógeno con ayuda de una base fuerte como lo es hidruro de sodio en un disolvente aprótico, formamos el anión de la misma, para la posterior reacción de *N*-alquilación con un compuesto bromado. Una vez llevada a cabo la alquilación se puede reducir con trietilborohidruro de litio o alguna otra fuente de hidruro para obtener la hidroxipirrolidin-2-ona.²⁷

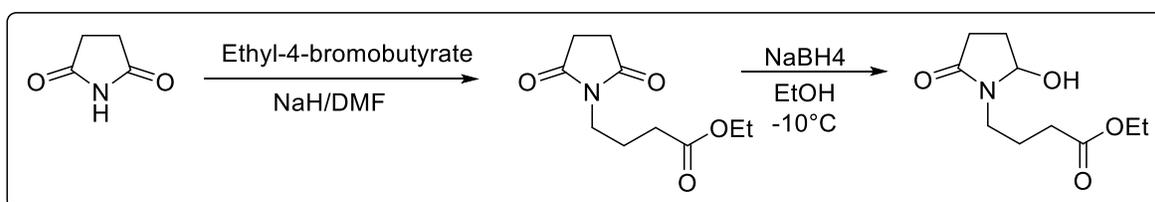
²⁵ Marson, C. *ARKIVOC* **2001**, 2001 (1), 1–16.

²⁶ Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, 56 (24), 3817–3856.

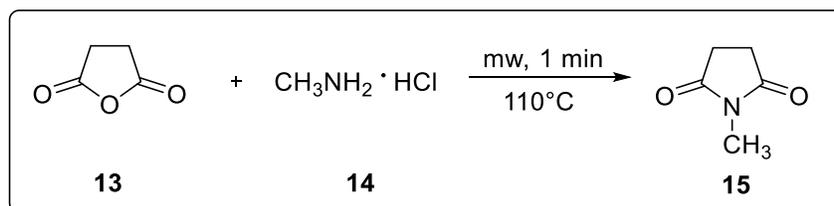
²⁷ Pilli, R. A.; Robello, L. G. *Synlett* **2005**, No. 15, 2297–2300.

Fig. 19 Obtención de Precursores de iones *N*-aciliminio

Otro ejemplo es el que se muestra en la figura 20 siguiente donde se utiliza borohidruro de sodio como fuente de hidruro llevando a cabo la reducción en etanol a -10°C , reactivos que son fáciles de conseguir en un laboratorio de química orgánica.²⁸

Fig. 20 Obtención de Precursores de iones *N*-aciliminio con Borohidruro de sodio

Otra forma de obtener precursores de los iones *N*-aciliminio es a partir del anhídrido succínico con el clorhidrato de la respectiva amina, en 2015²⁹ Council of Scientific & Industrial Research registró una patente en la cual el anhídrido succínico se hizo reaccionar con el clorhidrato de la metilamina, los cuales fueron irradiados a 110°C por un minuto para formar la *N*-metilsuccinimida, la cual se puede reducir con una fuente de hidruro para obtener la hidroxipirrolidin-2-ona.

Fig.21 Obtención de la *N*-metilsuccinimida

²⁸Quiroz, T.; Corona, D.; Covarruvas, A.; Avila-Zárraga, J. G.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (9), 1571–1575.

²⁹Council of Scientific & Industrial Research. Process for microwave assisted synthesis of *N*-methyl pyrrolidone. 9090560, 2015.

La reacción de Mitsunobu también es usada ampliamente para la *N*-alquilación de la succinimida mediante el uso de alcoholes primarios o secundarios en presencia de DEAD o DIAD con PPh₃, uno de los ejemplos es el que se muestra en la figura 22 donde la succinimida (**15**) se hace reaccionar con el alcohol 3-metil-4-trimetilsilil-3-buten-1-ol (**16**) en presencia de DEAD y PPh₃ para obtener la succinimida *N*-alquilada (**17**).³⁰

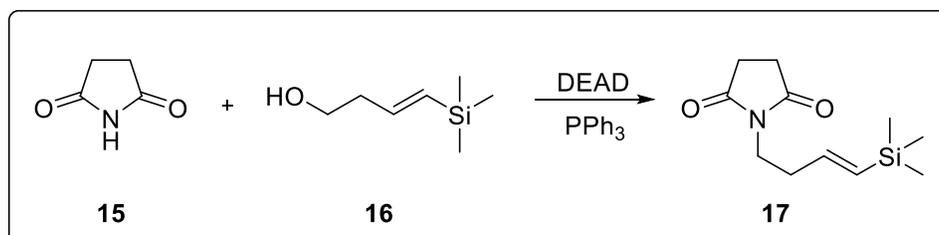


Fig. 22 Reacción de Mitsunobu para obtener una succinimida *N*-alquilada

Osante³¹ en 2004 utilizó como materia prima **18**, haciéndolo reaccionar con *n*-butilo de litio a -78°C generando un precursor de iones *N*-aciliminio **19** el cual, en presencia de un ácido de Lewis, como TiCl₄ o BF₃·OEt₂ se forma el ion *N*-aciliminio que puede hacerse reaccionar con diferentes nucleófilos como alilsilanos o silil enol éteres (Fig. 23).

³⁰Hughes, D. L. In *Organic Reactions*; 2004; pp 335–656.

³¹Osante, I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (6), 1253–1256.

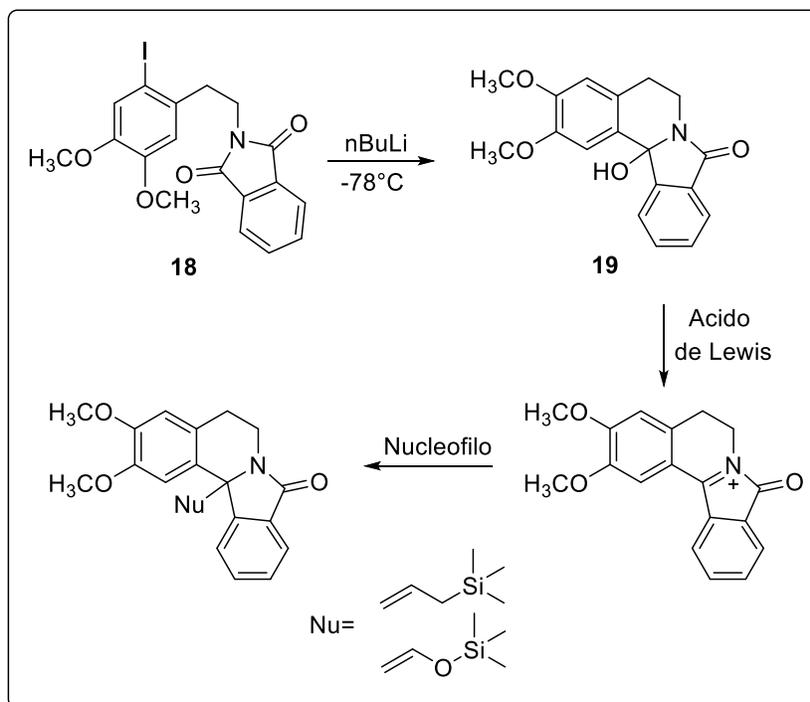


Fig. 23 Alquilación de precursores de iones *N*-aciliminio

Gran parte de las rutas sintéticas se encauzan a la ciclación intramolecular para la generación de sistemas azabiclos, como se muestra en la figura 24 llevando a cabo de esta manera la obtención de la Tashiromina, desarrollada por Marsden³² en 2005, que empleando como sustrato a **20**, lo hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (TFA), generando bajo este proceso solamente el compuesto **22**, teniendo al ion *N*-aciliminio **21** como intermediario clave para el éxito de esta estrategia de síntesis.

³² McElhinney, A. D.; Marsden, S. P. *Synlett* **2005**, No. 16, 2528–2530.

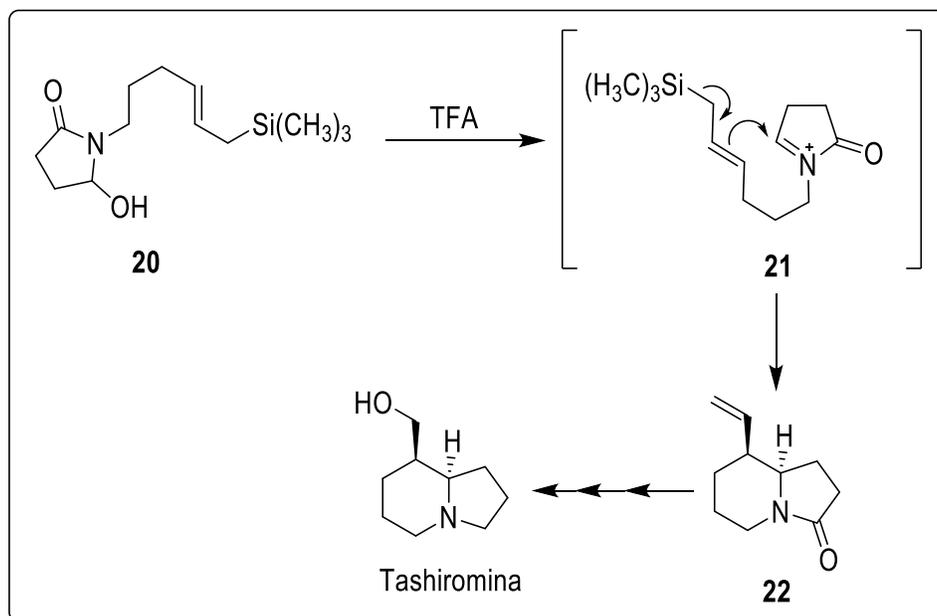
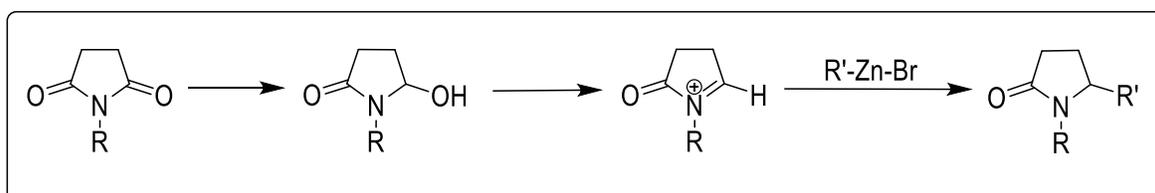


Fig. 24 Síntesis de la tashiromina.

Debido a que la reacción de Reformatsky es una valiosa herramienta en la síntesis orgánica moderna con una gran aplicación y versatilidad en numerosas reacciones tanto de tipo inter e intramoleculares utilizando una gran variedad de electrófilos, nuestro equipo de trabajo se enfocó en la búsqueda de un método para alquilación de las 2-pirrolidinonas la primera en la preparación de los precursores de iones *N*-aciliminio y la segunda etapa consiste en el acoplamiento de halogenuros orgánicos a estos precursores mediante la reacción de Reformatsky (Fig. 25) donde a generación del ion *N*-aciliminio a partir de los precursores y la formación el reactivo de Reformatsky se llevan a cabo en una sola etapa de reacción, siendo importante debido a que han sido utilizados para la obtención de compuestos azabíclicos, en algunos casos esta estrategia se ha aplicado como paso clave para la preparación de alcaloides que exhiben actividad biológica.

Fig. 25 Ruta de síntesis de precursores de iones *N*-aciliminio derivados de la pirrolidin-2-ona y adiciones nucleofílicas.

HIPÓTESIS

El acoplamiento de halogenuros orgánicos estabilizados por un sistema π de electrones con precursores de iones *N*-aciliminio se podrá llevar a cabo en una sola etapa de reacción, encontrado una nueva estrategia para la alquilación de 5-hidroxipirrolidin-2-ona *N*-sustituidas.

OBJETIVOS

General

- Desarrollar una nueva metodología para poder llevar a cabo la alquilación de 5-hidroxipirrolidin-2-ona *N*-sustituidas a partir de precursores de iones *N*-aciliminio y halogenuros orgánicos.

Específicos

- Obtener los productos de reducción parcial de las diferentes succinimidias *N*-sustituidas, utilizando como agente reductor borohidruro de sodio.
- Determinar las condiciones de reacción para llevar a cabo el acoplamiento de los halogenuros orgánicos con los precursores de iones *N*-aciliminio en una sola etapa de reacción.
- Generalizar el alcance de la reacción utilizando diferentes halogenuros orgánicos con los precursores de iones *N*-aciliminio.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo se informa una nueva estrategia para la reacción de Reformatsky, donde tanto el precursor de iones *N*-Aciliminio como el reactivo Reformatsky se llevan a cabo en una sola etapa de reacción.

Se decidió trabajar con derivados de succinimida debido a la reactividad que presentan, D'Oca¹⁹ publicó en 2001 que los iones *N*-aciliminio de anillos de cinco miembros eran más reactivos que los de seis miembros, asegurando que el acoplamiento de los halogenuros orgánicos se llevara a cabo en un menor tiempo de reacción (Fig. 26).

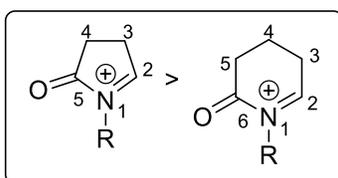


Fig. 26 Reactividad de iones *N*-aciliminio

Además otro factor que influye en la reactividad de este tipo de derivados es el *N*-sustituyente en el anillo, al poseer un grupo electroattractor la densidad electrónica en el carbono 2 se ve disminuida provocando que sea más electrófilico, al contrario de tener un grupo electrodonador como *N*-sustituyente ya que aumenta la densidad electrónica en el carbono 2, lo que se ve afectado en la reactividad. Por esta razón se eligieron los diferentes precursores de los iones *N*-aciliminio con diferentes sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno, tanto con un grupo electrodonador como un electroattractor.

Inicialmente se realizó la reducción parcial de **23a-c** para la obtención de los diferentes precursores de iones *N*-aciliminio derivados de la pirrolidin-2-ona se llevó a cabo utilizando la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación, observado que la presencia de un grupo electrodonador o electroattractor en el átomo de nitrógeno influye directamente en la etapa de reducción del anillo de la succinimida (Fig.27).

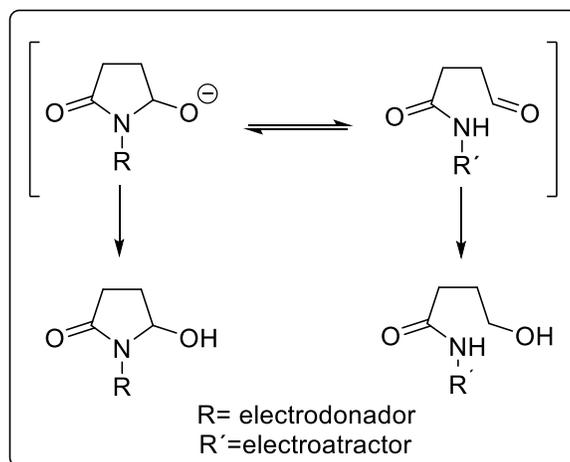


Fig. 27 Influencia del *N*-sustituyente

La reducción parcial de **23a** y **23b**, los cuales poseen un grupo electrodonador, se puede llevar a cabo a 0°C ya que la reducción es rápida y no presenta apertura del anillo. Sin embargo, para el caso de **23c** al poseer un grupo electroatractor en el átomo de nitrógeno la reducción a 0°C no pudo ser llevada a cabo (Fig. 28), estas condiciones provocan la apertura del anillo generando un producto que presenta mayor polaridad y que corresponde al amido-alcohol **26**.

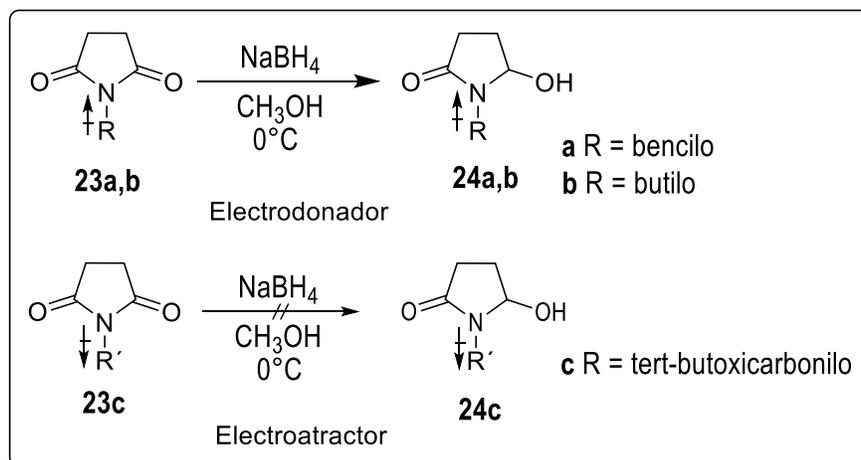


Fig. 28 Reducciones a 0°C

Este comportamiento se debe al equilibrio de la reacción, el cual se ve favorecido hacia la formación del amido-aldehído (**25**), el cual es reducido hasta el amido-alcohol (**26**) por la presencia del borohidruro de sodio (Fig. 29). Para lograr la formación del producto **24c** la reducción se llevó a cabo a baja temperatura (-78°C) para evitar la apertura del anillo y así poder obtenerlo de manera exitosa.

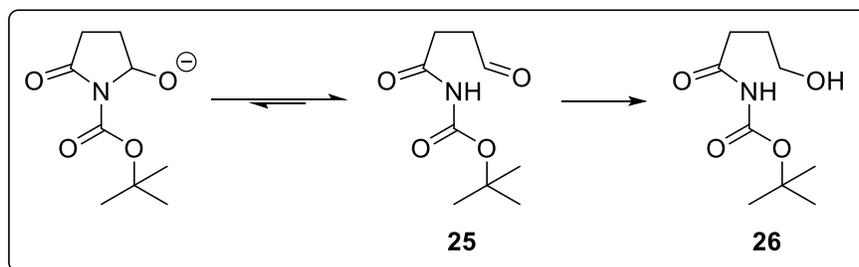
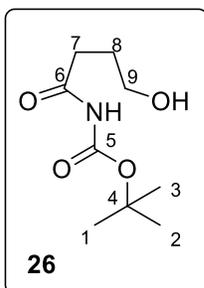
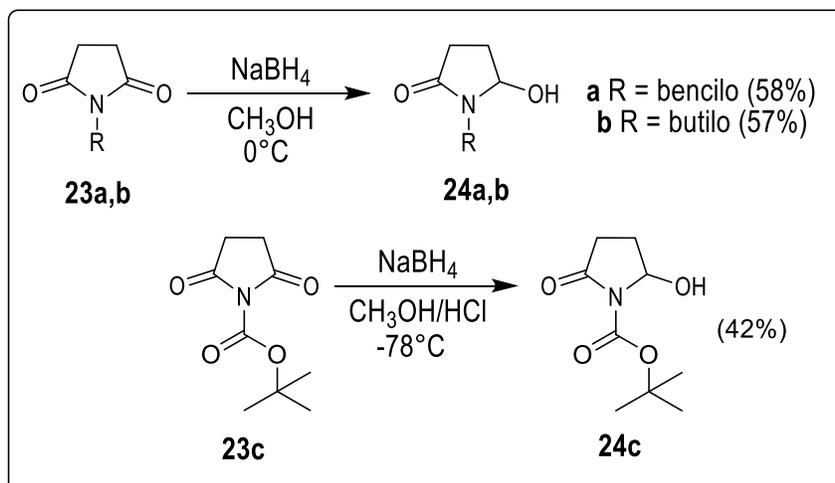
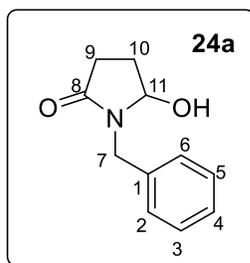


Fig. 29 Formación del amido-alcohol



Se llevó a cabo la caracterización del amido-alcohol **26** por RMN ^1H y ^{13}C (Anexo II), en el espectro de RMN ^1H se observa una señal ancha en 8.42 ppm correspondiente a un hidrógeno ácido. A continuación, en 3.67 ppm se encuentra un triplete que integra para dos hidrógenos que se asignaron al metileno en la posición 9, a pesar de pertenecer a una cadena alifática se encuentra desplazado a campos bajos por estar alfa a un grupo hidroxilo, el metileno en la posición 7 presenta el mismo caso al encontrarse vecino a un grupo electroattractor provocando que se encuentra desplazado en 2.74 ppm. En 1.89 ppm se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos asignados al metileno en la posición 8, el cual no se ve tan afectado por la presencia de estos grupos electroattractores. En 1.55 ppm se encuentra una señal que corresponde a otra señal ancha que integra para un hidrógeno, el cual pertenece a otro hidrógeno ácido, mientras que en 1.49 ppm se localiza un singlete que integra para nueve hidrógenos los cuales se asignaron a los metilos 1-3, las señales presentes nos confirman que el producto de mayor polaridad formado es el amido alcohol **26**.

En las reducciones parciales, la conversión a las respectivas 5-hidroxipirrolidin-2-onas **24a-c** se llevaron a cabo en un tiempo de reacción de una hora para **24a** y dos horas para **24b**, los cuales poseen un grupo electrodonador, mientras que para la formación de **24c** el tiempo de reacción fue de seis horas al poseer un grupo electroattractor, destacando que las reducciones con grupos electrodonadores son mucho más rápidas que con grupos electroattractores.

Fig. 30 Reducción de los compuestos **23a-c**

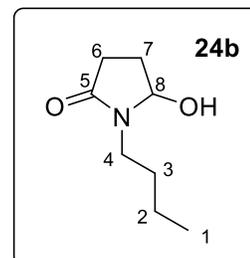
Todos los precursores de iones *N*-aciliminio fueron caracterizados por RMN ^1H y ^{13}C , en el espectro RMN ^1H del producto **24a** se encuentran en 7.27 a 7.32 ppm los hidrógenos aromáticos asignados del 2 al 6 del grupo fenilo, más adelante en 5.08 ppm se observa un singulete que integra para un hidrógeno el cual corresponde al metino en posición 11 desplazado a campos bajos debido a la presencia de átomos electronegativos que atraen la densidad electrónica. Asimismo, en 4.19 y 4.85 ppm se observan dos dobletes que integran para un hidrógeno cada uno, las cuales se asignaron a los hidrógenos diastereotópicos del metileno bencílico en posición 7, cada uno posee una constante de acoplamiento de 14.7 Hz debido a una interacción *gem*.

Posteriormente, se encuentra una señal simple ancha en 3.93 ppm que integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo, indicando que la reducción parcial de **23a** se llevó a cabo exitosamente. Mientras que en 2.61, 2.30 y 1.93 ppm se observan tres multipletes que integran para un total de cuatro hidrógenos que se asignaron a los hidrógenos en la posición 9 y 10 del anillo de la succinimida, los cuales se encuentran a campos altos al ser de tipo alifáticos.

Para el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **24a** se observa una señal en 174.9 ppm característica el grupo amida, más adelante se muestran 4 señales en 136.5, 128.7, 128.3 y 127.6 ppm, que corresponden a los carbonos aromáticos del anillo aromático, a campos más altos en 82.4 ppm está el carbono del metino en posición 11. A continuación, en 43.4 ppm se observa el carbono del metileno bencílico desplazado a campos bajos por la influencia del grupo fenilo, finalmente en 28.9 y 28.1 ppm

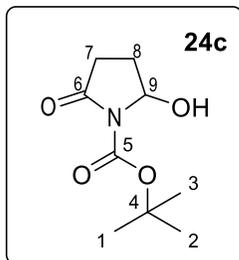
se encuentran los metilenos correspondientes a los carbonos en la posición 9 y 10 del anillo de la succinimida.

Para el producto **24b** en el espectro de RMN ^1H se encuentra en 5.2 ppm un doblete dobleteado que integra para un hidrógeno que se asignó al metino que se encuentra en la posición 8 con constantes de acoplamiento de 2.1 y 5.7 Hz que son un resultado de las interacciones con los hidrógenos del metileno que se encuentran en la posición 7, esta señal se encuentra desplazada a campo bajo por la presencia de dos grupos electronegativos, el grupo hidroxilo y el grupo amida. A continuación, en 4.00 ppm se observa una señal ancha que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo, estas señales nos confirman que la reducción parcial se llevó a cabo.



Posteriormente, en 3.10 y 3.45 ppm se encuentran dos multipletes que integran cada uno para un hidrógeno, los cuales se refieren al metileno en posición 4 que se encuentra desplazado a campos bajos a pesar de ser alifático debido a la presencia del grupo amida, mientras que en 1.91 ppm y 2.51 ppm se observan dos multipletes que integra para un hidrógeno cada uno y los cuales se asignaron a los hidrógenos en la posición 7, mientras que en 2.25 ppm el multiplete presente integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno en la posición 6. En 1.29 y 1.49 ppm se encuentran dos multipletes en los que cada uno de ellos integran para dos hidrógenos que corresponden a los metilenos en la posición 2 y 3 respectivamente, mientras que en 0.89 ppm se encuentra un triplete que integra para 3 hidrógenos el cual corresponde al metilo en posición 1 característicos de una cadena alifática.

Para el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **24b** se observa una señal característica de un carbonilo de amida alifática en 175.0 ppm, más adelante se muestran una señal en 83.0 ppm que corresponde al carbono en posición 8 desplazada a campos bajos por los grupos electronegativos presentes, a campos más altos en 39.6, 28.1, 20.2 y 13.7 ppm se encuentran los carbonos de la cadena alifática correspondientes a la posición 4,3,2 y 1 respectivamente, mientras que en 29.6 y 29.0 ppm corresponden los metilenos de los carbonos en posición 6 y 7 del anillo de la succinimida.



En el espectro RMN ^1H del producto **24c** se observa una señal doble de doble en 5.65 ppm que integran para un hidrógeno correspondiente al metino en la posición 9 que presenta este tipo de multiplicidad por la interacción con los hidrógenos en la posición 8, ya que son diastereotópicos, con unas constantes de acoplamiento de 1.8 Hz, y 6.6 Hz. Mientras que en 3.49 ppm se encuentra una señal ancha atribuida al hidrógeno del grupo hidroxilo, confirmando la formación del producto reducido.

Las señales asignadas a los hidrógenos 7 y 8 del anillo de la succinimida se observan como multipletes en 2.69, 2.36, 2.12 y 1.92 ppm, mientras que los metilos característicos del grupo *tert*-butoxicarbonilo se encuentran desplazados en 1.49 ppm.

Para el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **24c** se observa una señal en 172.9 ppm correspondiente al carbono del grupo amida, mientras que la señal en 150.7 ppm se asignó al carbono en la posición 5 típica para un grupo carbonilo de carbamato, a campos más altos se encuentra la señal del carbono en la posición 9 en 84.1 ppm. Más adelante, en 82.2 ppm se encuentra la señal del carbono en la posición 4 y en 28.1 ppm los metilos 1-3 característicos del grupo *tert*-butoxicarbonilo. Finalmente, las señales en 30.5 y 25.3 ppm se atribuyeron a los carbonos en la posición 7 y 8 del anillo de la succinimida.

Una vez sintetizados se procedió al acoplamiento de los halogenuros orgánicos con los precursores de iones *N*-aciliminio eligiendo a **24a** como el precursor modelo para llevar a cabo la reacción de Reformatsky debido que revela con una señal muy intensa en la región UV, permitiendo su fácil monitoreo y que la etapa de la reducción se lleva a cabo fácilmente.

En un primer intento para llevar a cabo la reacción con **24a** se utilizó un equivalente de TiCl_4 para la formación del ion *N*-aciliminio y tres equivalentes bromuro de alilo (**27a**), disolviendo en THF anhidro, adicionando al último un exceso de zinc metálico recién activado. Se propuso que la formación del ion *N*-aciliminio y la del compuesto organometálico derivado de zinc se llevarían a cabo *in situ*, promoviendo el acoplamiento entre ellos y conduciendo a la formación de **28a**; sin embargo, esto no sucedió, al monitorear la reacción mediante cromatografía en capa fina (ccf) después de 24 horas no se observó la formación de un producto de menor polaridad comparado con **24a** como era de esperarse, lo único que se observa es un compuesto que posee la misma polaridad que **24a** (Fig. 31).

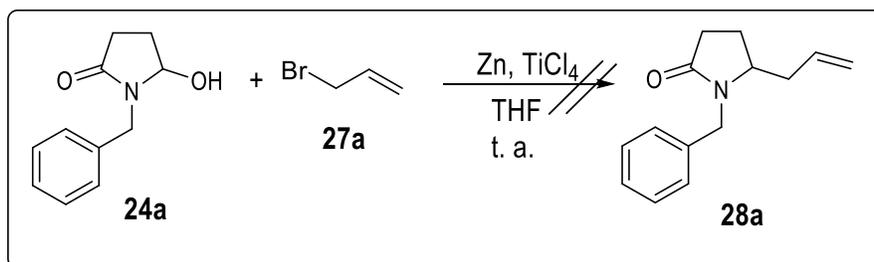


Fig. 31 Intento fallido para la obtención de **28a**

En un segundo intento, se decidió acetilar a **24a**, esperando que se facilitara la formación del ion *N*-aciliminio y el acoplamiento del compuesto organometálico derivado de zinc, la reacción se volvió a llevar a cabo de la misma manera, pero al monitorear la reacción por ccf se observó un compuesto de mayor polaridad el cual correspondía a **24a**.

Al observar que la obtención de **28a** no se lograba, se decidió cambiar el ácido de Lewis por el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, donde **24a** se hizo reaccionar con un equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y cinco equivalentes de bromuro de alilo (**27a**) en THF anhidro, adicionando por ultimo cinco equivalentes de zinc metálico recién activado, para formar de nuevo *in situ* el ion *N*-aciliminio y el compuesto organometálico de zinc, se dejó reaccionar por 15 min y posteriormente se monitoreó mediante ccf, se observó la formación de dos productos menos polares. El producto menos polar resultó ser el compuesto deseado **28a** con un rendimiento del 11.74%, mientras que el segundo producto después de realizar el análisis espectroscópico se llegó a la conclusión que correspondía al producto de protoeliminación del ion *N*-aciliminio **29**, posiblemente se debe que al momento en que se comienza a formar el compuesto organometálico de zinc la reacción es exotérmica y el aumento de la temperatura provoca la protoeliminación del ion *N*-aciliminio (Fig. 32).

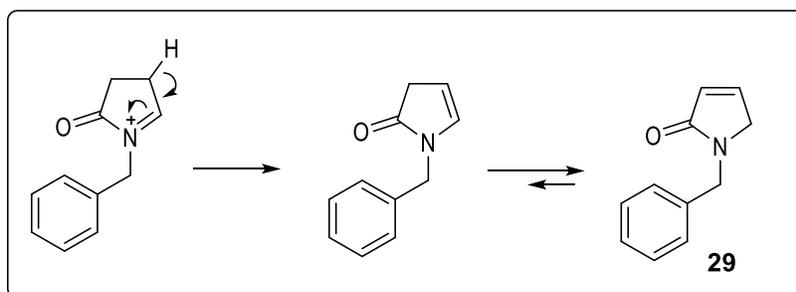
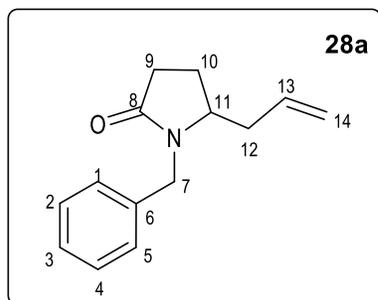
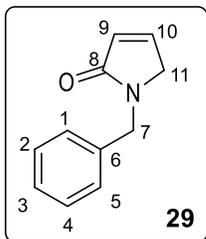


Fig. 32 Formación del producto de protoeliminación



El producto **28a** se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C , en el espectro RMN ^1H se observa un multiplete de 7.22 a 7.32 ppm que integra para cinco hidrógenos el cual corresponde a los hidrógenos aromáticos identificados en las posiciones del 1 al 5, a campos más altos en 5.63 ppm se observa un doble de dobles tripleteado, integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno en la posición 13, presenta una constante de acoplamiento de 10 Hz debido a la interacción *cis* con el hidrógeno del metileno en la posición 14, otra constante de acoplamiento es la de 17.5 Hz correspondiente a la interacción *trans* con el hidrógeno restante del metileno en la posición 14 y por ultimo una constante de acoplamiento de 3 Hz debido a la interacción con los hidrógenos del metileno en la posición 12. Mientras que en 5.00 y 3.98 ppm aparecen un par de dobletes donde cada uno integran para un hidrógeno debido a los hidrógenos diastereotópicos del metileno bencílico con una constante de acoplamiento de 15 Hz típico de una interacción *gem*. Más adelante, en 3.51 ppm se encuentra un multiplete que integra para un hidrógeno correspondiente al metino en la posición 11, mientras que 2.47 y 2.17 ppm se encuentran dos multipletes que integran cada uno para un hidrógeno, que corresponden a los hidrógenos de los metilenos en la posición 9. Finalmente, el metileno en la posición 12 se encuentra en 2.37 ppm como un multiplete que integra para dos hidrógenos, mientras que los hidrógenos del metileno en la posición 10 aparecen como dos multipletes en 2.05 y 1.76 ppm donde cada uno integra para un hidrógeno.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **28a** se encuentra una señal en 175.2 ppm, la cual corresponde al carbono en la posición 8 típico de una amida, los carbonos aromáticos se encuentran desplazados en la región de carbonos de tipo sp^2 aromáticos en 136.6, 128.7, 128.0 y 127.4 ppm. Mientras que los carbonos del doble enlace terminal se encuentran en 132.64 ppm para el carbono en la posición 13 y en 118.8 ppm correspondiente al carbono en la posición 14. A campos más altos se encuentra el carbono del metino en la posición 11 a 56.6 ppm por su cercanía al átomo de nitrógeno, mientras que en 44.2, 37.2, 30.1 y 23.2 ppm se encuentran las señales que corresponden a los carbonos 7, 12, 9 y 10 respectivamente.



Mientras que el producto de protoeliminación **29** se caracterizó por RMN ^1H y en el espectro se observa un multiplete de 7.22 a 7.35 ppm que integra para cinco hidrógenos, el cual corresponde a los hidrógenos del anillo aromático. En 7.05 y 6.22 se encuentran dos dobletes tripleteados los cuales se asignaron a los metinos en la posición 9 y 10, el hidrógeno en la posición 9 se encuentra desplazada a campos más bajos debido a que es vecino de un grupo electroattractor, el grupo amida.

Estos hidrógenos tienen una constante de acoplamiento de 6 Hz correspondiente a la interacción *cis* característicos de un ciclo de cinco miembros. A continuación, en 4.64 ppm se observa un singulete atribuido al metileno en la posición 7, finalmente en 3.87 ppm se observa un triplete que integra para dos hidrógenos, los cuales se asignaron al metileno en la posición 11 confirmándonos la formación del producto de protoeliminación.

Con la finalidad de conocer el comportamiento de este tipo sustratos que contienen un grupo con propiedades electrónicas diferentes contrarias a **24a**, se procedió a realizar la reacción con **24c** con la misma metodología, ya que al poseer un grupo con propiedades electroattractoras podría de alguna manera favorecer al producto de acoplamiento o al producto de protoeliminación, se observó que la reacción con **24c** fue instantánea y con mayor rapidez que con **24a**, después de 15 min se monitoreó la reacción por ccf observando únicamente la formación de un producto de mayor polaridad, esta alta polaridad impidió la obtención del compuesto completamente puro y al llevar a cabo la caracterización del producto se llegó a la conclusión que correspondía al compuesto **30** (Fig.33).

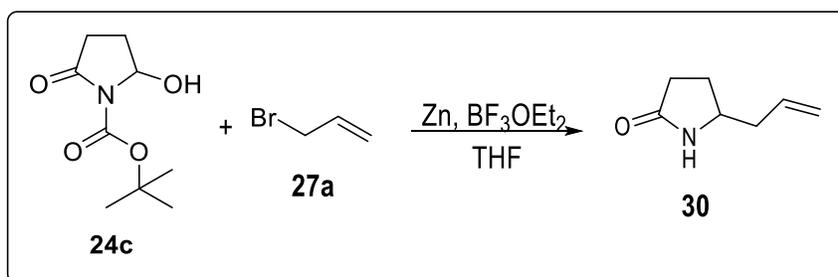


Fig. 33 Obtención de **30**

Para evitar la formación del producto de protoeliminación el compuesto **24a**, se procedió a encontrar las condiciones óptimas para la formación de **28a** con un mayor rendimiento. Después de variar las condiciones de reacción tales como temperatura, concentración y equivalentes se encontró que al colocar **24a** y el zinc metálico recién activado en THF anhidro y posteriormente agregar tres

equivalentes del bromuro de alilo y un equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ al mismo tiempo en un baño de agua fría evitando el aumento de temperatura se lograba la obtención de **28a** con un rendimiento de 57% como el único producto deseado (Fig. 34). Es importante mencionar que el zinc debe de ser recientemente activado ya que al activar el zinc días antes de llevar a cabo la reacción no se observa la formación del reactivo organometálico, por lo que el zinc se debe activar el mismo día en que la reacción se lleva a cabo, manteniéndolo en alto vacío y calentándolo a 100°C durante mínimo una hora o hasta el momento de su utilización.

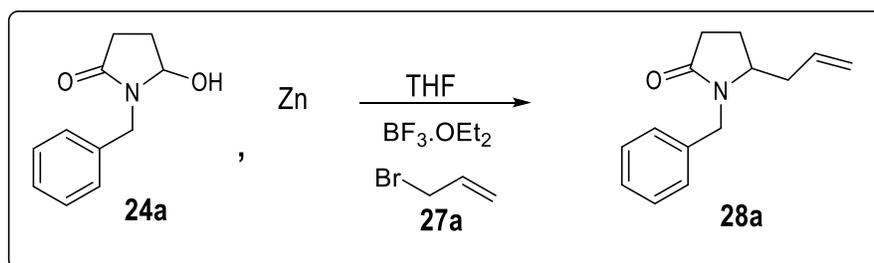


Fig. 34 Acoplamiento exitoso para la formación de **22b**

Se lleva a cabo la generación del ion *N*-aciliminio a través del tratamiento con un ácido de Lewis como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, debido a la afinidad que tiene el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo por el boro, por ser un ácido de Lewis y al contar con un orbital vacío, el enlace O-B se formaliza, la fuerza motriz para la formación del ion *N*-aciliminio es la inserción del par electrónico del átomo de nitrógeno sobre el enlace que mantiene con el átomo de carbono, mientras que la eliminación del átomo de oxígeno es facilitada al estar coordinado con el ácido de Lewis. (Fig. 35).

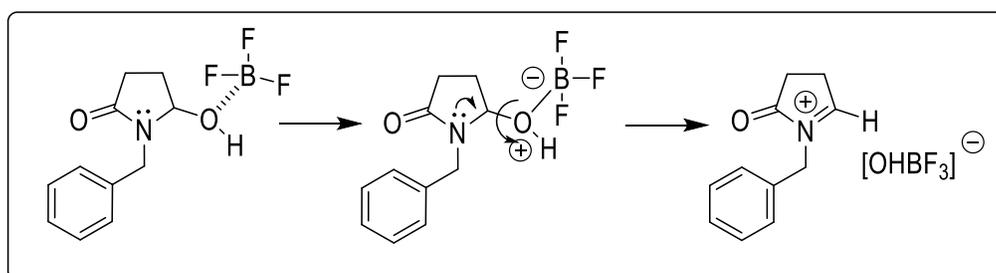


Fig. 35 Generación del ion *N*-aciliminio por medio de BF_3 .

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción y al haber obtenido el compuesto deseado **28a** se trató de generalizar esta metodología realizando la adición de un diferente compuesto

organozínico a **24a** generado a partir de otro halogenuro orgánico, la selección de este halogenuro fue bajo el mismo criterio que se realizó para **27a**, es decir, que estuviera estabilizado por un sistema de electrones π . El acoplamiento de **27a** y **27b** también se realizó con los otros dos precursores de iones *N*-aciliminio **24b** y **24c** (Fig. 36).

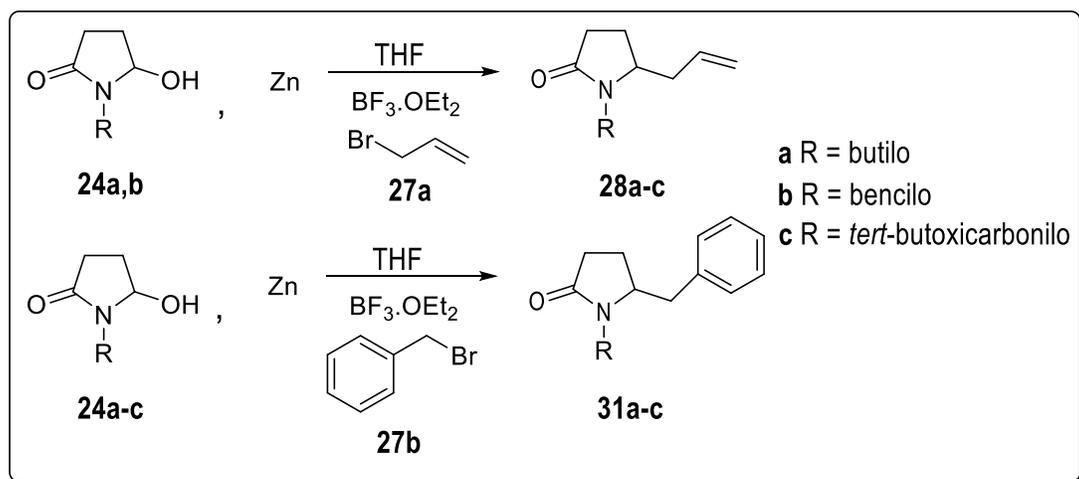
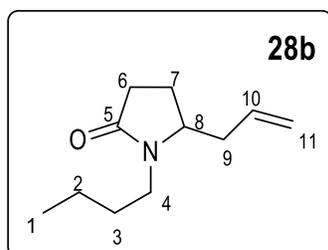


Fig. 36 Acoplamiento de precursores de iones *N*-aciliminio con **27a-b**



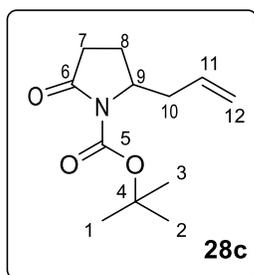
El compuesto **28b** fue obtenido con un rendimiento del 38%, en el espectro RMN ^1H se observa un doble de dobles tripleteado en 5.63 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al metino del doble enlace que se encuentra en la posición 10, se muestra este desdoblamiento de señales debido a la interacción *cis* y *trans* con los hidrógenos del metileno en la posición 11 con una constante de acoplamiento de 10 Hz para los hidrógenos en *cis* y de 17 Hz para los hidrógenos en *trans*, también interacciona con los hidrógenos vecinos en la posición 9 con una constante de acoplamiento de 3 Hz.

En 5.08 ppm se observan un multiplete que integra para dos hidrógenos correspondientes al carbono terminal en la posición 11, con una constante de acoplamiento de 10 Hz correspondiente a una interacción *cis* con el hidrógeno en la posición 12 y una constante de acoplamiento *trans* de 17 Hz con el mismo hidrógeno. A campos altos, en 3.60 ppm se encuentra otro multiplete que integra para dos hidrógenos correspondientes al metino en la posición 8 y al hidrógeno del metileno en la posición 4 desplazados por la cercanía al átomo de nitrógeno. Mientras que el hidrógeno restante del metileno en posición 4 se encuentra desplazado en 2.84 ppm, posteriormente se encuentran tres multipletes

en 2.30, 2.08 y 1.68 ppm que integran para un total de seis hidrógenos que se asignaron los metilenos del anillo de la succinimida en posición 6 y 7, por último, el metileno en la posición 9. Finalmente, el resto de la cadena alifática se observa en 1.42, 1.25 y 0.86 ppm presentes como dos multipletes y un triplete con una integración total de siete hidrógenos para los que se encuentran en las posiciones 1,2 y 3.

En el caso del espectro de RMN ^{13}C del compuesto **28b**, se observa en 174.9 ppm una señal correspondiente al grupo carbonilo de amida en la posición 5, los carbonos pertenecientes al doble enlace, 10 y 11, se encuentran en 132.8 y 118.7 ppm respectivamente. El carbono en la posición 8 se encuentra desplazado en 56.8 ppm por la cercanía al átomo de nitrógeno, mientras que los carbonos en la posición 4,9,6,3,7,2 y 1 se asignaron en 40.0, 37.5, 30.2, 29.4, 23.4, 20.2 y 13.8 ppm respectivamente.

Posteriormente al realizar la reacción con el precursor **24c** se obtuvo sorpresivamente un compuesto de polaridad menor, al realizar la caracterización por RMN ^1H y ^{13}C se notó que correspondía a **28c**, donde el grupo *tert*-butoxicarbonilo no fue eliminado. Este comportamiento es posible que se deba por la falta de temperatura, ya que se evitó el aumento de esta agregando gota a gota tanto el ácido de Lewis como el halogenuro orgánico.

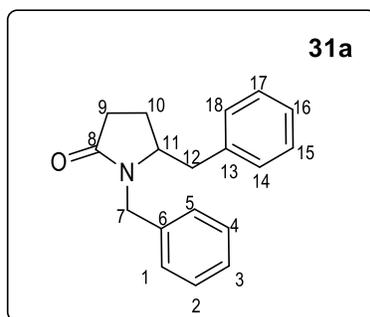


En el espectro de RMN ^1H del producto **28c** se observa un doble de dobles tripleteado en 5.72 ppm que pertenece al hidrógeno vinílico en la posición 11, muestra una constante de acoplamiento de 17.10 Hz debido a la interacción *trans* con un hidrógeno del metileno en la posición 12, también se observa otra constante de acoplamiento de 10.20 Hz por la interacción *cis* con el hidrógeno restante del mismo metileno en la posición 12 y por último una constante de acoplamiento de 3 Hz causada por la interacción con los hidrógenos vecinos en posición 10. A continuación, en 5.11 ppm se encuentra una señal de multiplete que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno del doble enlace terminal, mientras que el multiplete perteneciente al metileno en la posición 9 se encuentra en 4.49 ppm desplazada a campos más bajos debido a la presencia de un grupo electroattractor, *tert*-butoxicarbonilo. Los metilenos en las posiciones 7, 8 y 10 se asignaron a los tres multipletes en 2.47, 2.25 y 1.86 ppm con un total de seis hidrógenos, finalmente

en 1.38 ppm se encuentra un singulete que integra para nueve hidrógenos los cuales se asignaron a los metilos 1,2 y 3, confirmándonos la presencia del grupo *tert*-butoxicarbonilo.

Mientras que en el espectro de RMN ^{13}C se observaron dos señales en 177.1 ppm y 176.8 ppm las cuales son típicas de un carbono de tipo amida y a otro de tipo carbamato, a campos más altos en la zona de los alquenos se encuentran dos señales en 132.0 y 119.0 ppm los cuales pertenecen a los carbonos en la posición 11 y 12. El carbono en posición 4 se localiza en 79.8 ppm, mientras que el carbono en posición 9 se encuentra desplazado en 62.1 ppm debido a la presencia del átomo de nitrógeno y el grupo electroattractor. A continuación, en 39.5 ppm se observa la señal del carbono del metileno en la posición 10, mientras que los carbonos de los metilenos 7 y 8 se encuentran en 28.8 y 27.1 ppm. Finalmente, en la zona de los metilos se localizan la señal de los carbonos 1 al 3 en 28.3 ppm.

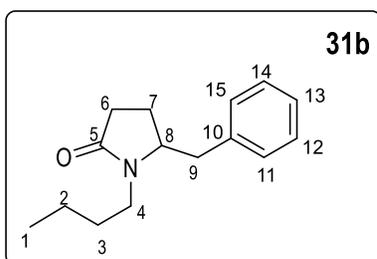
Una vez que se obtuvieron los productos generados a partir del bromuro de alilo, se procedió a la obtención de los productos **31a-c** con el bromuro de bencilo bajo las mismas condiciones obteniéndolos exitosamente. En el espectro RMN ^1H del producto **31a** se observa un multiplete en 7.10 ppm el cual integra para diez hidrógenos que se asignaron a los hidrógenos aromáticos, a



campos más altos en 5.02 y 3.92 ppm se encuentran dos dobletes que integran cada uno para un hidrógeno correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos que se encuentran en la posición 7 desplazados a campo bajo por la cercanía con el átomo de nitrógeno, este desdoblamiento se debe a la interacción *gem* y muestra una constante de acoplamiento de 15 Hz, mientras que en 3.58 ppm se encuentra un multiplete que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del metino que se encuentra en la posición 11. Más adelante se encuentran dos dobles de doble en 2.92 y 2.48 ppm debido a los hidrógenos diastereotópicos del carbono bencilico en la posición 12 con una constante de acoplamiento de 8.7 Hz correspondiente a la interacción con el hidrógeno del metino en la posición 11 y otra constante de acoplamiento de 13.5 Hz por la interacción *gem*. Finalmente, en 2.15 y 1.82 ppm se encuentran dos multipletes que integran cada uno para dos hidrógenos que se asignaron a los hidrógenos de los metilenos en la posición 9 y 10.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **31a** se encuentra una señal en 175.3 ppm correspondiente al carbono en la posición 8 característica del grupo carbonilo de amida, en 137.0, 136.6, 129.2, 128.7,

128.6, 128.1, 127.6 y 126.7 ppm se pueden encontrar a los típicos carbonos aromáticos. A campos más altos se encuentra la señal en 58.0 ppm que se asignó al carbono en la posición 11, mientras que en 44.4 y 39.2 ppm se encuentran las señales de los carbonos bencílicos en la posición 7 y 12. Finalmente, en 29.8 y 23.7 ppm se encuentran las señales para los carbonos 3 y 4.



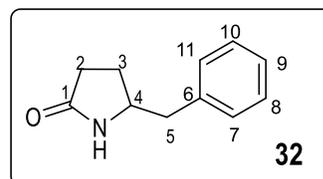
En el espectro RMN ^1H del producto **31b** se observa desde 7.07 a 2.27 ppm un multiplete que integra para cinco hidrógenos que corresponden a los hidrógenos aromáticos del 11 al 15, a campos más altos se encuentra el metino de la posición 8 en 3.77 ppm en forma de multiplete que integra para un hidrógeno, en 3.67 y 3.34 ppm se localizan dos multipletes que integran para un hidrógeno cada uno asignados a los hidrógenos del metilo en la posición 4 desplazados a campo bajo por la presencia del átomo de nitrógeno. Mientras que en 2.95 y 2.51 ppm se encuentran dos dobles de dobles correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos del metileno bencílico en la posición 9, los cuales tiene una interacción *gem* con una constante de acoplamiento de 13.5 Hz y a la vez presenta una interacción con el hidrógeno vecino del metino en posición 8 con una constante de acoplamiento de 8.7 Hz. Los hidrógenos del metileno en la posición 6 se encuentran como un multiplete en 2.12 ppm con una integración de dos hidrógenos, posteriormente en 1.88 y 1.68 ppm se observan dos multipletes más que se asignaron al otro metileno en la posición 7. Finalmente, en 1.46, 1.24 y 0.87 ppm se encuentran los hidrógenos restantes a la cadena alifática 3, 2 y 1.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **31b** se observa una señal en 175.0 ppm la cual corresponde al carbonilo que pertenece al grupo amida en la posición 5, las señales en 137.0, 129.2, 128.6 y 126.7 ppm pertenecen a los carbonos aromáticos. A campos más altos en 58.5 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono en la posición 8 que aparece en esta posición por su cercanía al átomo de nitrógeno, mientras que los carbonos de la cadena alifática se encuentran en 40.2, 29.9, 20.2 y 13.8 ppm. Finalmente, el carbono bencílico se encuentra desplazado en 39.3 ppm, mientras que en 29.5 y 23.7 ppm se encuentran las señales de los carbonos en la posición 3 y 4.

Para la reacción con el precursor **24c** y el bromuro de bencilo se esperaba que el grupo *tert*-butoxicarbonilo no se eliminará como en el caso de **28c**, pero al monitorear la reacción por ccf se

observó la formación de un producto con alta polaridad con un R_f parecido al del producto **30**. Finalmente, al realizar la caracterización del producto **32** por RMN ^1H y ^{13}C se confirmó la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo, esta eliminación podría ser causada por la rápida formación del derivado organozinquico con el bromuro de bencilo, ya que se observó que la reacción fue ligeramente más exotérmica comparada con la reacción de **24c** y bromuro de alilo.

En el espectro RMN ^1H del producto **32** se observa desde 7.09 a 7.27 ppm un multiplete que integra para cinco hidrógenos que corresponden a los hidrógenos aromáticos, mientras que en 6.05 ppm se localiza una señal ancha perteneciente al hidrógeno de la



amida. A campos más altos, se encuentra un multiplete en 3.81 ppm que integra para un hidrógeno el cual se atribuyó al hidrógeno del metino en la posición 4, posteriormente en 2.71 ppm se encuentra un cuarteto de dobletes que integran para dos hidrógenos que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos del metileno bencílico en la posición 5 con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz correspondiente a la interacción con el hidrógeno del átomo vecino en la posición 5 y otra constante de acoplamiento de 13.5 Hz debido a la interacción *gem* de los hidrógenos. Finalmente, en 2.22 y 1.77 ppm se observan dos multipletes que corresponden a los hidrógenos de los metilenos en la posición 2 y 3.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **32** se encuentra una señal en 178.1 ppm desplazada a mayor campo bajo debido a que se trata de una amida a diferencia de los demás productos, en 137.5, 129.0, 128.8 y 126.6 ppm se muestran las señales de los carbonos aromáticos. Más adelante se encuentra una señal en 55.7 ppm correspondiente al carbono en la posición 5, mientras que el carbono bencílico se encuentra desplazado en 42.9 ppm. Finalmente, en 30.1 y 26.8 ppm se encuentran las señales de los carbonos 2 y 3.

Se intentó realizar el acoplamiento de **24a** con bromuro de propargilo, el cual se encontraba en solución de tolueno al 80% wt, la solución del reactivo era de color café por lo que se decidió destilar la solución, resultando transparente; pero al realizar la reacción siguiendo la metodología general solo se logró la obtención del producto de protoeliminación, creemos que la formación del reactivo organometálico no se llevó a cabo, el frasco donde se encontraba el reactivo era antigua y ya le quedaba poca solución, además de no saber si el porcentaje contenido de bromuro de propargilo

seguía siendo el mismo. Lo más recomendable sería preparar el bromuro de propargilo e inmediatamente después llevar a cabo el acoplamiento.

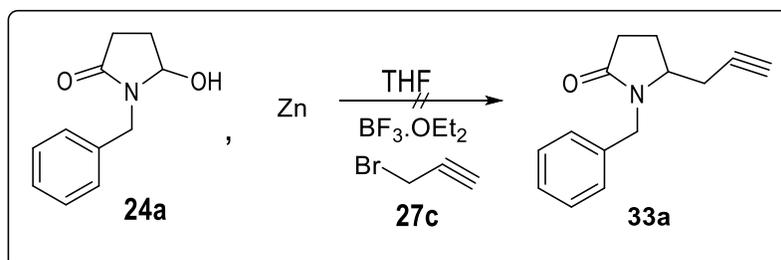


Fig. 37 Intento fallido para la obtención de **33a**

SECCIÓN EXPERIMENTAL

La sección experimental desarrollada en la presente tesis se llevó a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, de la Universidad Autónoma del Estado de México.

El curso de las reacciones se verificó por medio de cromatografía en capa fina, empleando folios de aluminio de gel de sílice (0.20 mm). Se utilizaron como reveladores lámparas de luz ultravioleta, vapores de yodo y cuando fue necesario solución de ácido fosfomolibdico.

La purificación de los productos de reacción se realizó a través de cromatografía en columna, utilizando silica gel 60 Merck 0.04-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria, y como fase móvil una mezcla de disolventes (hexanos y acetato de etilo).

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN-¹H) y de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece (RMN-¹³C) se realizaron en un espectrómetro Bruker modelo Avance a 300 MHz, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente en todos los casos. Obteniendo el desplazamiento químico para los espectros en unidades de partes por millón (ppm).

Los compuestos bromados (bromuro de alilo y bromuro de bencilo) fueron destilados previamente a su utilización. El THF fue secado mediante el tratamiento con sodio y posteriormente se destiló para ser usado. El reactivo dietil eterato de trifluoruro de boro también se destiló sobre CaH₂, el borohidruro de sodio y el TiCl₄ fueron adquiridos de Aldrich.

Activación de Zinc

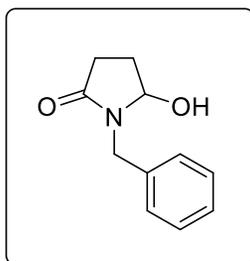
En un matraz de fondo redondo de 25 mL se colocó 0.22 g de zinc granulado, posteriormente se adicionaron 5 mL de una solución de HCl al 10% y se agitó vigorosamente por 30 segundos decantándose después la solución acida, esta operación se realizó 5 veces. A continuación, se lavó el zinc con tres porciones de 10 mL de metanol con la finalidad de remover el óxido del metal de la superficie del mismo, así como la solución acida remanente y el exceso de disolvente se decantó. Con

el propósito de secar completamente el zinc, se colocó a presión reducida y se calentó con ayuda de una pistola de aire (100°C aproximadamente por una hora) hasta el momento de su utilización.

Método general para la síntesis de los precursores de iones *N*-Aciliminio (**24a,b**)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con agitación magnética se adicionó 1.0 equivalentes de la respectiva succinimida *N*-sustituida, la cual se disolvió en metanol (5mL/ 1mmol). A la solución se le agregaron 3.0 equivalentes de borohidruro de sodio y se colocó a 0°C durante 20 min, posteriormente la reacción fue llevada a temperatura ambiente durante dos horas para **24a** y una hora para **24b** una vez cumplido el tiempo de reacción, la reacción se detuvo agregando hielo molido a la mezcla de reacción y el producto fue extraído con DCM (5x25 mL), la fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando un sistema de elución de hexanos: acetato de etilo.

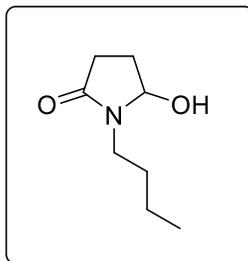
1-bencil-5-hidroxipirrolidin-2-ona (**24a**)



Usando el método general se hicieron reaccionar 1.00 g (5.28 mmol) de *N*-bencilsuccinimida, **23a**, con 0.60 g (15.85 mmol) de borohidruro de sodio. El producto se purificó usando un sistema de elución 1:1 (hexanos: acetato de etilo). Obteniéndose 580 mg (58%) de un sólido blanco que corresponden al producto deseado **24a**.

¹H RMN: δ 1.87-1.98 (m, 1H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 1H), 3.93 (sa, 1H) 4.16-4.21 (dd, *J*= 14.7 Hz, 1H) 4.82-4.87 (dd, *J*= 14.7Hz, 1H) 5.08 (s, 1H) 7.27-7.32 (m, 5H).

¹³C RMN: δ 28.1, 28.9, 43.4, 82.4, 127.6, 128.3, 128.7, 136.5, 174.9.

1-butil-5-hidroxipirrolidin-2-ona (24b)

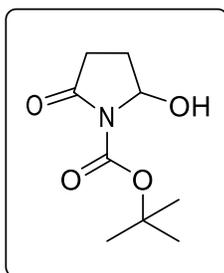
Usando el método general se hicieron reaccionar 1.00 g (6.44 mmol) de *N*-butilsuccinimida, **23b**, con 0.74 g (19.34 mmol) de borohidruro de sodio. El producto se purificó usando un sistema de elución 6:4 (hexanos: acetato de etilo). Obteniéndose 577 mg (44%) de un líquido amarillo que corresponden al producto deseado **24b**.

¹H RMN: δ 0.87-0.93 (t, 3H), 1.23-1.34 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 1H) 2.19-2.30 (m, 2H) 2.49-2.54 (m, 1H) 3.05-3.15 (m, 1H) 3.40-3.49 (m, 1H), 4.00 (sa, 1H), 5.17-5.20 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, 1H).

¹³C RMN: δ 13.7, 20.2, 28.1, 29.0, 29.6, 39.6, 83.0, 175.0.

Método para la síntesis del precursor de iones *N*-Aciliminio (24c)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con agitación magnética se adicionó 1.00 g (5.01 mmol) de la respectiva succinimida *N*-sustituida **23c**, la cual se disolvió en metanol (8mL/1mmol). La solución fue llevada a -78°C para posteriormente agregar 0.20 g (5.26 mmol) de borohidruro de sodio y 0.50 mL de una solución de HCl 1:1 esperando 40 min para la siguiente adición, esto se repitió 8 veces, agregando un total de 1.80 g (47.33 mmol) de borohidruro de sodio, pasando media hora después de la última adición la reacción se detuvo agregando hielo molido. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y el producto se extrajo con DCM (5x25 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando un sistema de elución de hexanos: acetato de etilo.

1-*tert*-butoxicarbonil-5-hidroxipirrolidin-2-ona (24c)

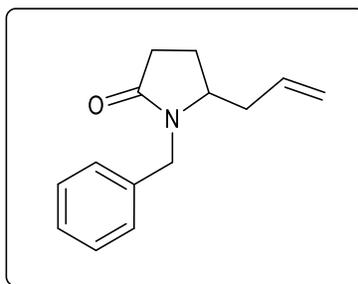
Usando el método general se hicieron reaccionar 1.00 g (5.01 mmol) de *N-tert*-butoxicarbonilsuccinimida, **23c**, con 1.80 g (47.33 mmol) de borohidruro de sodio. El producto se purificó usando un sistema de elución 4:6 (hexanos: acetato de etilo). Obteniéndose 427 mg (42%) de un sólido blanco que corresponden al producto deseado **24c**.

¹H RMN: δ 1.49 (s, 9H), 1.87-1.96 (t, 1H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.30-2.40 (cd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 1H) 2.62-2.74 (m, 1H, H₄), 3.49 (sa, 1H), 5.63-5.66 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H).

¹³C RMN: δ 25.3, 28.1, 30.5, 82.2, 84.1, 150.7, 172.9.

Método General para el acoplamiento de los halogenuros orgánicos con las 5-hidroxipirrolidin-2-ona *N*-sustituidas

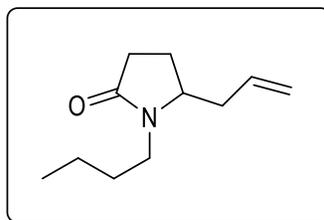
En un matraz de fondo redondo de 10 mL equipado con agitación magnética se adicionó 1.00 equivalentes de las 5-hidropirrolodin-2-ona *N*-Sustituidas y 3.00 equivalentes de zinc recién activado, este se colocó en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, posteriormente se agregó THF anhidro (1 mL/mmol), a continuación, se adicionaron al mismo tiempo y gota a gota 1.00 equivalentes del BF₃·EtO₂ y 3.00 equivalentes del bromuro de alquilo respectivo colocando un baño de agua fría. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 15 min, una vez concluido el tiempo de reacción, la reacción se detuvo por medio de la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (5 mL) y posteriormente se filtró sobre celita, el producto de reacción se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando un sistema de elución de hexanos: acetato de etilo.

5-alil-1-bencilpirrolidin-2-ona (28a)

A partir del método general se hicieron reaccionar 191 mg (1.00 mmol) de 1-bencil 5-hidroxipirrolidin-2-ona, **24a**, con 0.27 mL (1.00 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.25 mL (3.00 mmol) de bromuro de alilo y 0.20 g (3.00 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución 6:4 (hexanos: acetato de etilo). Obteniéndose 121 mg (57%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **28b**.

^1H RMN: δ 1.72 – 1.79 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.44-2.50 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.97-4.00 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.98-5.01 (d, $J=15$ Hz, 1H), 5.07-5.10 (m, 2H), 5.59 - 5.67 (ddt, $J_1=3$ Hz, $J_2=10$ Hz, $J_3=17.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.33 (m, 5H).

^{13}C RMN: δ 23.2, 30.1, 37.2, 44.2, 56.3, 118.8, 127.5, 128.0, 128.7, 132.6, 136.6, 175.2.

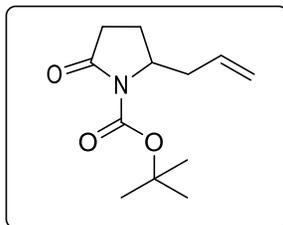
5-alil-1-butilpirrolidin-2-ona (28b)

Por el método general se hicieron reaccionar 157 mg (1.00 mmol) de 1-butil-5-hidroxipirrolidin-2-ona, **24b**, con 0.27 mL (1.00 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.25 mL (3.00 mmol) de bromuro de alilo y 0.20 g (3.00 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución hexanos: acetato de etilo 7:3. Obteniéndose 68 mg (38%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **28b**.

^1H RMN: δ 0.83-0.88 (t, 3H), 1.18-1.30 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.95-2.16 (m, 2H), 2.23-2.39 (m, 3H), 2.79-2.88 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 2H), 5.05-5.11 (m, 2H), 5.57-5.70 (ddt, $J_1=3$ Hz, $J_2=10$ Hz, $J_3=17$ Hz, 1H).

^{13}C RMN: δ 13.8, 20.1, 23.4, 29.4, 30.2, 37.4, 40.0, 56.8, 118.7, 132.8, 174.9.

5-alil-1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-2-ona (28c)

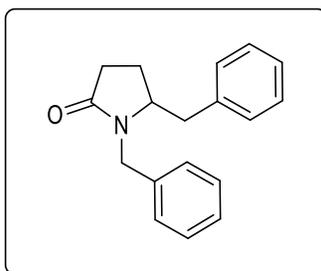


Por el método general se hicieron reaccionar 200 mg (1.00 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-5-hidroxipirrolidin-2-ona, **24c**, con 0.27 mL (1.00 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.25 mL (3.00 mmol) de bromuro de alilo y 0.20 g (3.00 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución hexanos: acetato de etilo 7:3. Obteniéndose 55 mg (25%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **28c**.

^1H RMN: δ 1.38 (s, 9H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 3H), 4.45-4.54 (m, 1H), 5.08-5.14 (m, 2H), 5.65-5.79 (ddt, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 17.1$ Hz, 1H).

^{13}C RMN: δ 27.1, 28.3, 28.8, 39.5, 62.1, 79.8, 119.0, 132.0, 176.9, 177.1.

1,5-dibencilpirrolidin-2-ona (31a)

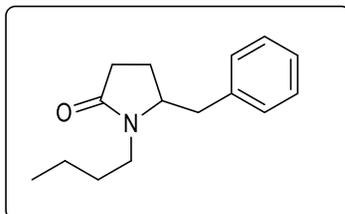


Usando el método general se hicieron reaccionar 191 mg (1.00 mmol) de 1-bencil 5-hidroxipirrolidin-2-ona, **24a**, con 0.27 mL (1.00 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.36 mL (3.00 mmol) de bromuro de bencilo y 0.20 g (3.00 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución 7: 3 (hexanos: acetato de etilo). Obteniéndose 132 mg (50%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **31a**.

¹H RMN: δ 1.61-1.71 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.17-2.22 (t, 2H), 2.45-2.52 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 2.90-2.96 (dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 3.54 – 3.62 (m, 1H), 3.90-3.95 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.99-5.04 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6.96-7.26 (m, 10H).

¹³C RMN: δ 23.7, 28.8, 39.1, 44.4, 58.0, 126.7, 127.6, 128.1, 128.6, 128.7, 129.2, 136.6, 137.0, 175.3.

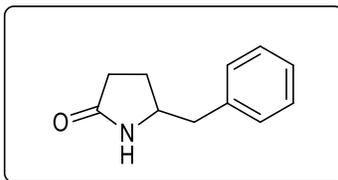
5-bencil-1-butilpirrolidin-2-ona (31b)



Por el método general se hicieron reaccionar 157 mg (1.00 mmol) de 1-butil-5-hidroxipirrolidin-2-ona, **24b**, con 0.27 mL (1.00 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.36 mL (3.00 mmol) de bromuro de bencilo y 0.20 g (3.00 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución hexanos: acetato de etilo 7:3. Obteniéndose 123 mg (53%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **31b**.

¹H RMN: δ 0.84-0.89 (t, 3H), 1.18-1.31 (m, 2H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.48-2.55 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 2.92-2.98 (dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 7.07-7.27 (m, 5H).

¹³C RMN: δ 13.8, 20.2, 23.7, 29.5, 29.9, 39.3, 40.2, 58.5, 126.7, 128.6, 129.2, 137.0, 175.0.

5-bencil-2-pirrolidinona (32)

Por el método general se hicieron reaccionar 200 mg (1.0 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-5-hidroxipirrolidin-2-ona, **24c**, con 0.27 mL (1.00 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.36 mL (3.00 mmol) de bromuro de bencilo y 0.20 g (3.00 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución hexanos: acetato de etilo 1:9. Obteniéndose 60 mg (34%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **32**.

^1H RMN: δ 1.71-1.82 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 3H), 2.63-2.80 (qd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, $J_{3-4}=13.5$ Hz, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.09-7.26 (m, 5H).

^{13}C RMN: δ 26.8, 30.1, 42.9, 55.7, 126.8, 128.8, 129.0, 137.5, 178.1.

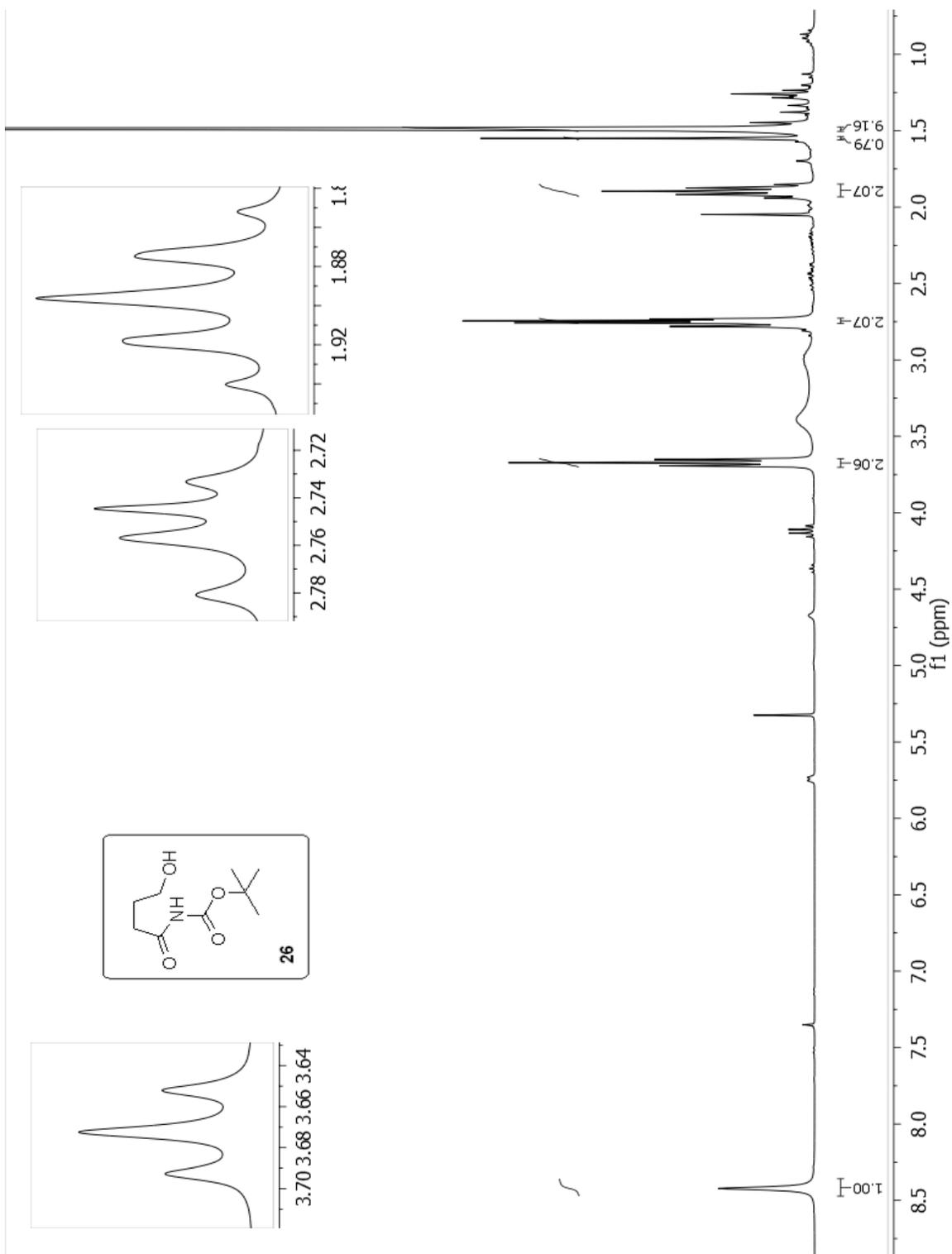
CONCLUSIONES

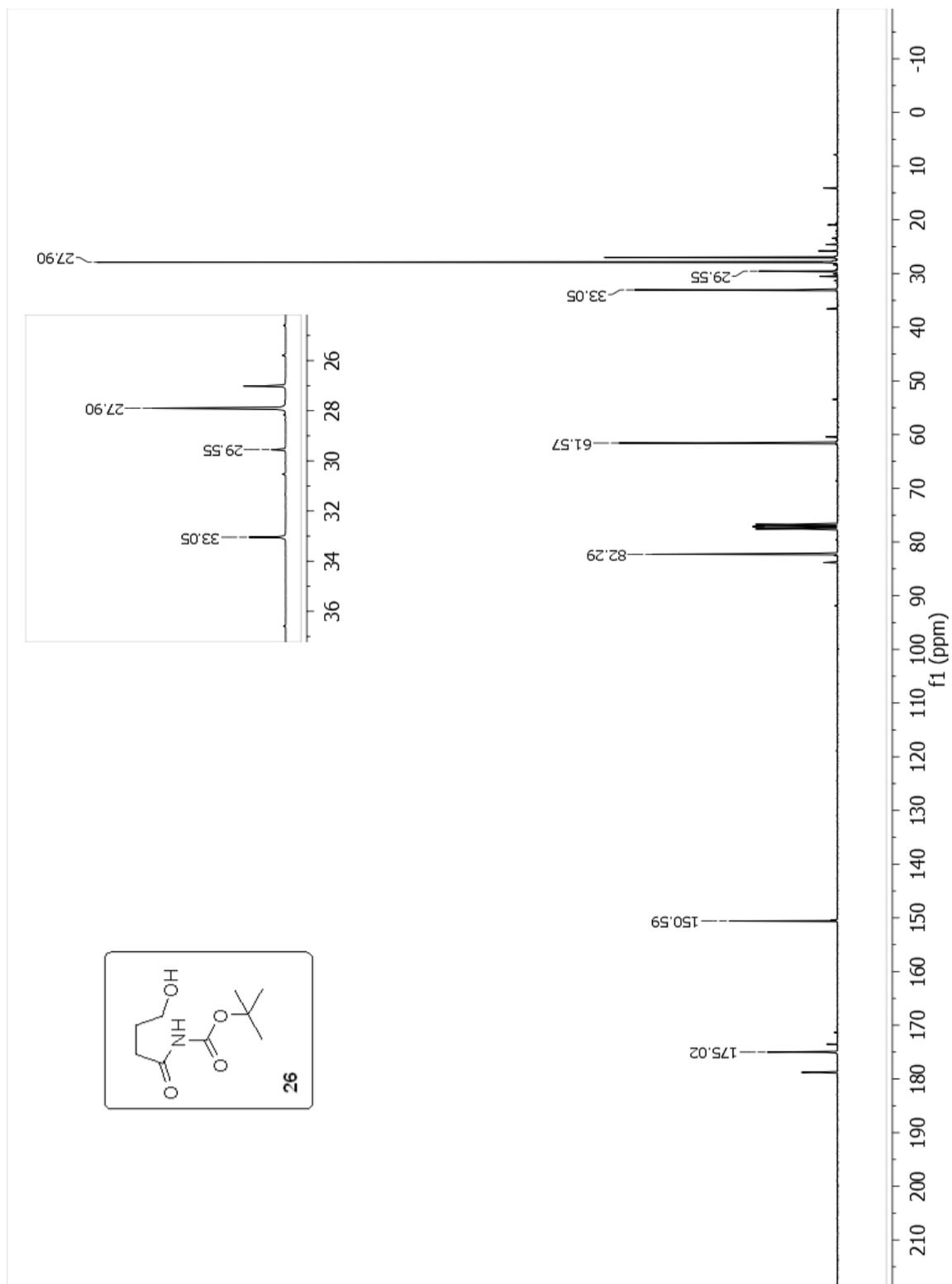
La exitosa alquilación de las pirrolidin-2-onas manifiesta la viabilidad del uso de iones *N*-aciliminio para llevar a cabo acoplamientos con halogenuros orgánicos mediante la reacción de Reformatsky como un nuevo, práctico y simple método para la obtención de intermediarios en la ruta sintética de estructuras orgánicas de mayor complejidad.

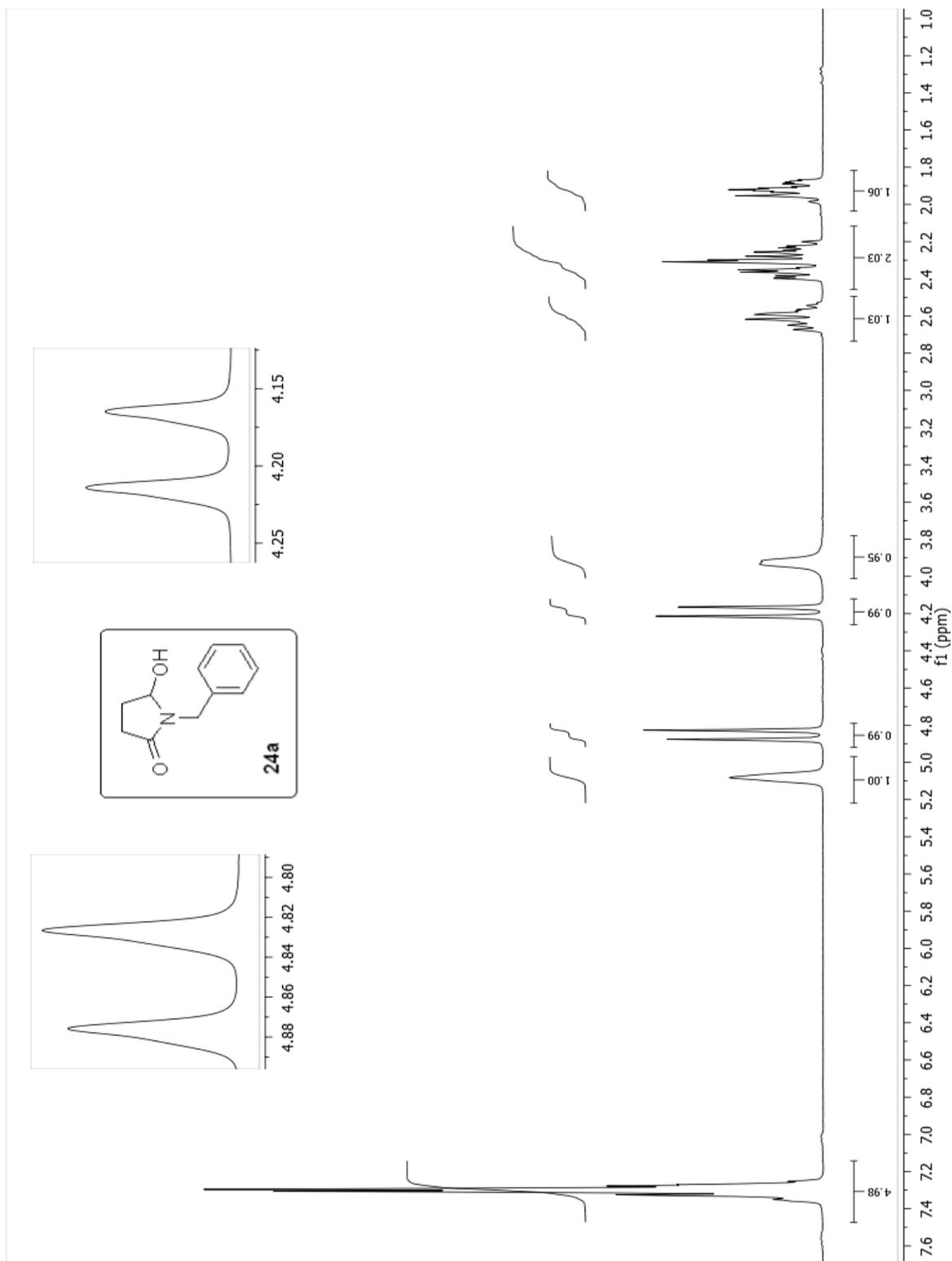
La formación *in situ* del ion *N*-aciliminio y el reactivo organozinco representa una prometedora innovación en la química, al llevar a cabo la reacción en una sola etapa.

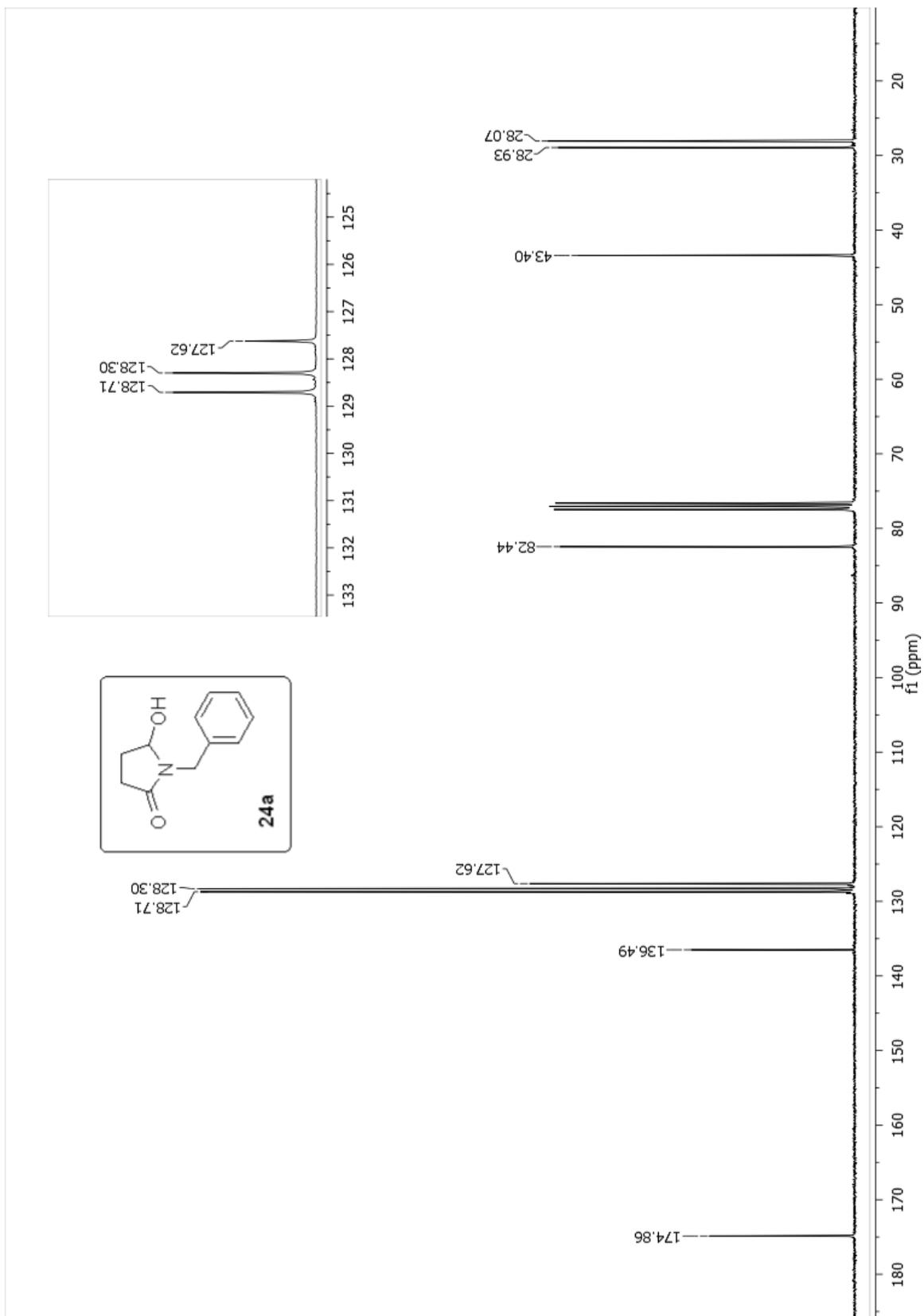
El aumento de la temperatura de reacción debido a la formación del compuesto organometálico derivado de zinc provoca la formación de un producto de protoeliminación para los precursores de iones *N*-aciliminio **24a** y **24b**, mientras que para el precursor **24c** este aumento de la temperatura propicia la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo.

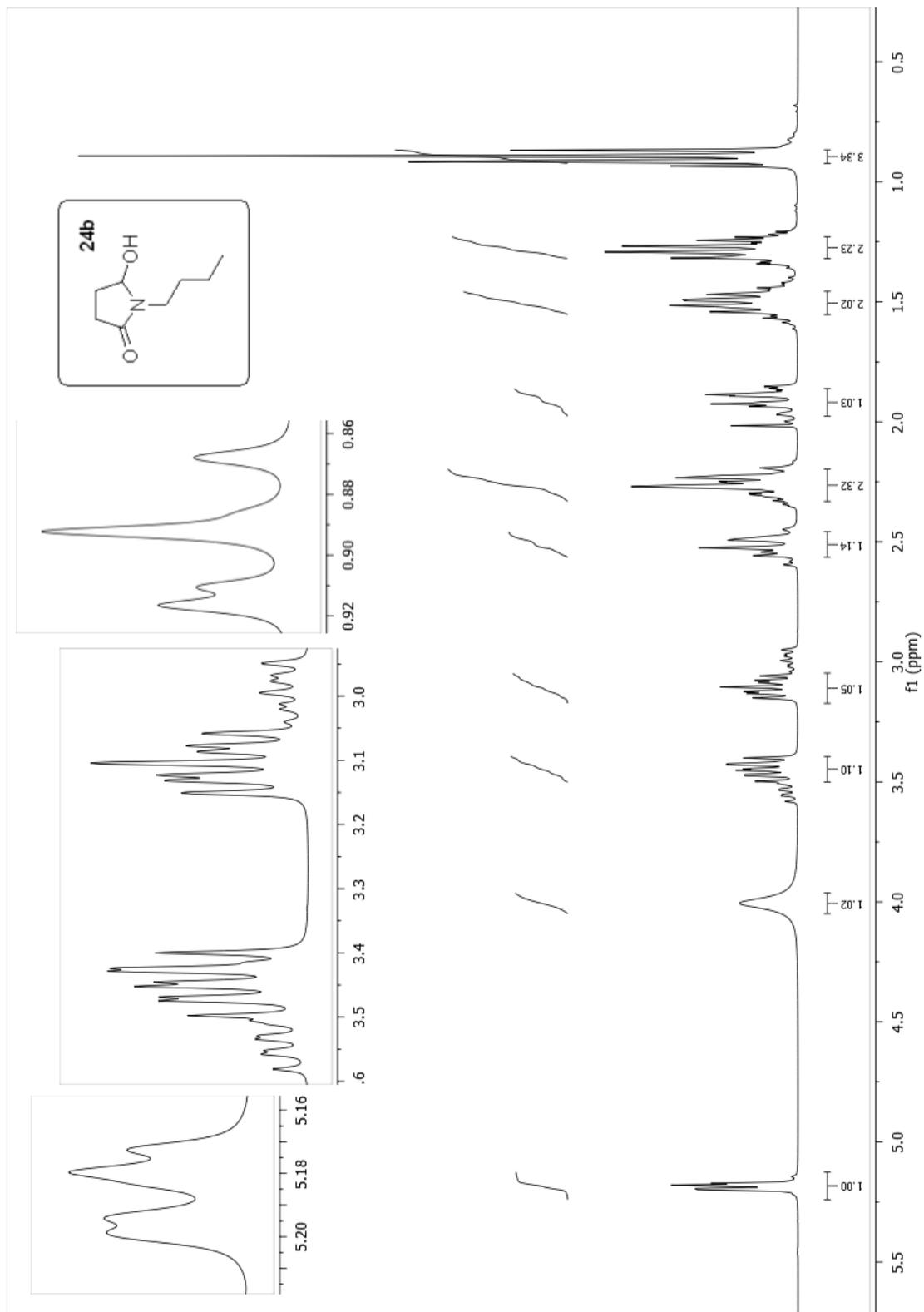
ANEXOS

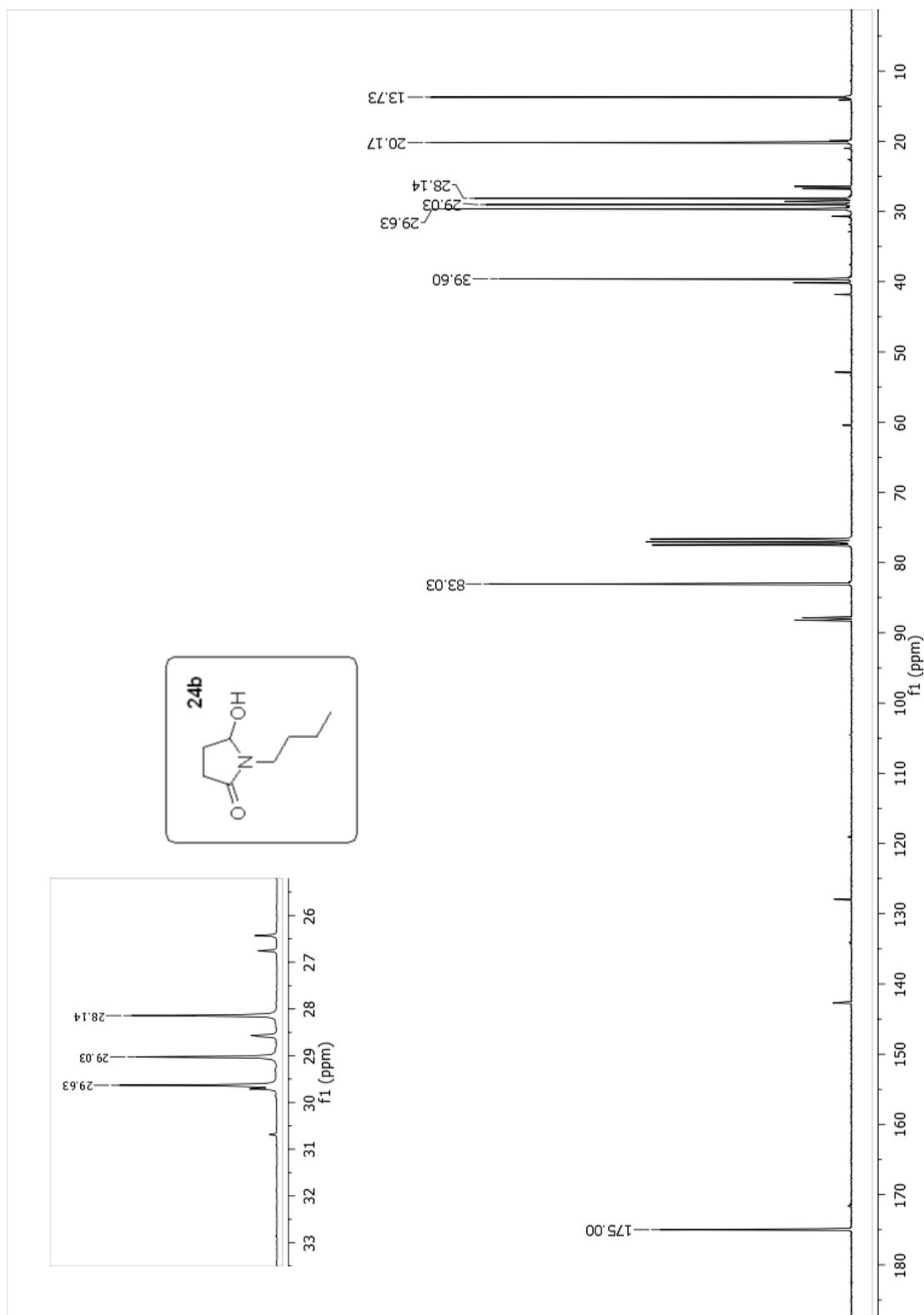
Espectro 1. ^1H RMN del compuesto **26**

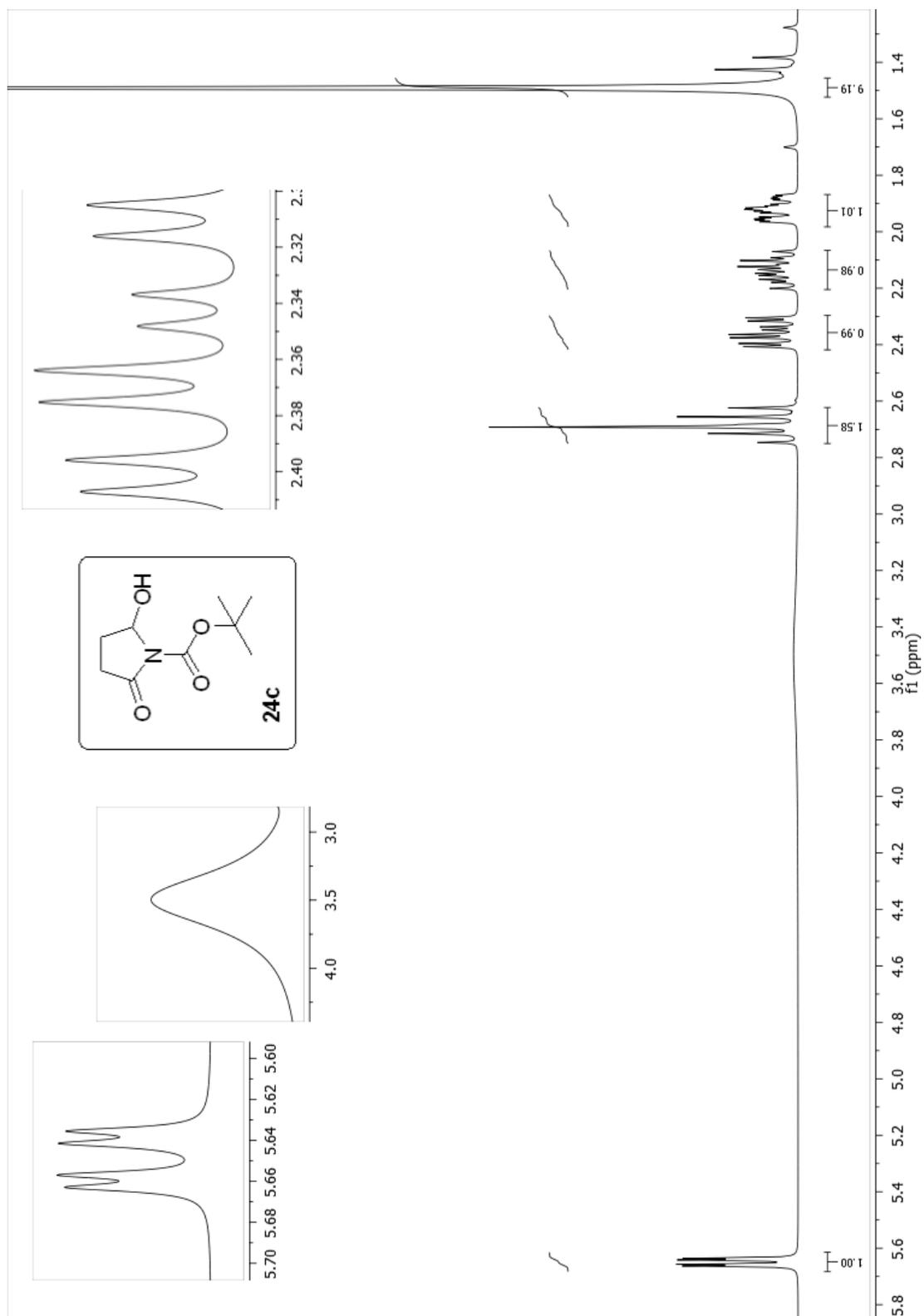
Espectro 2. ¹³C RMN del compuesto 26

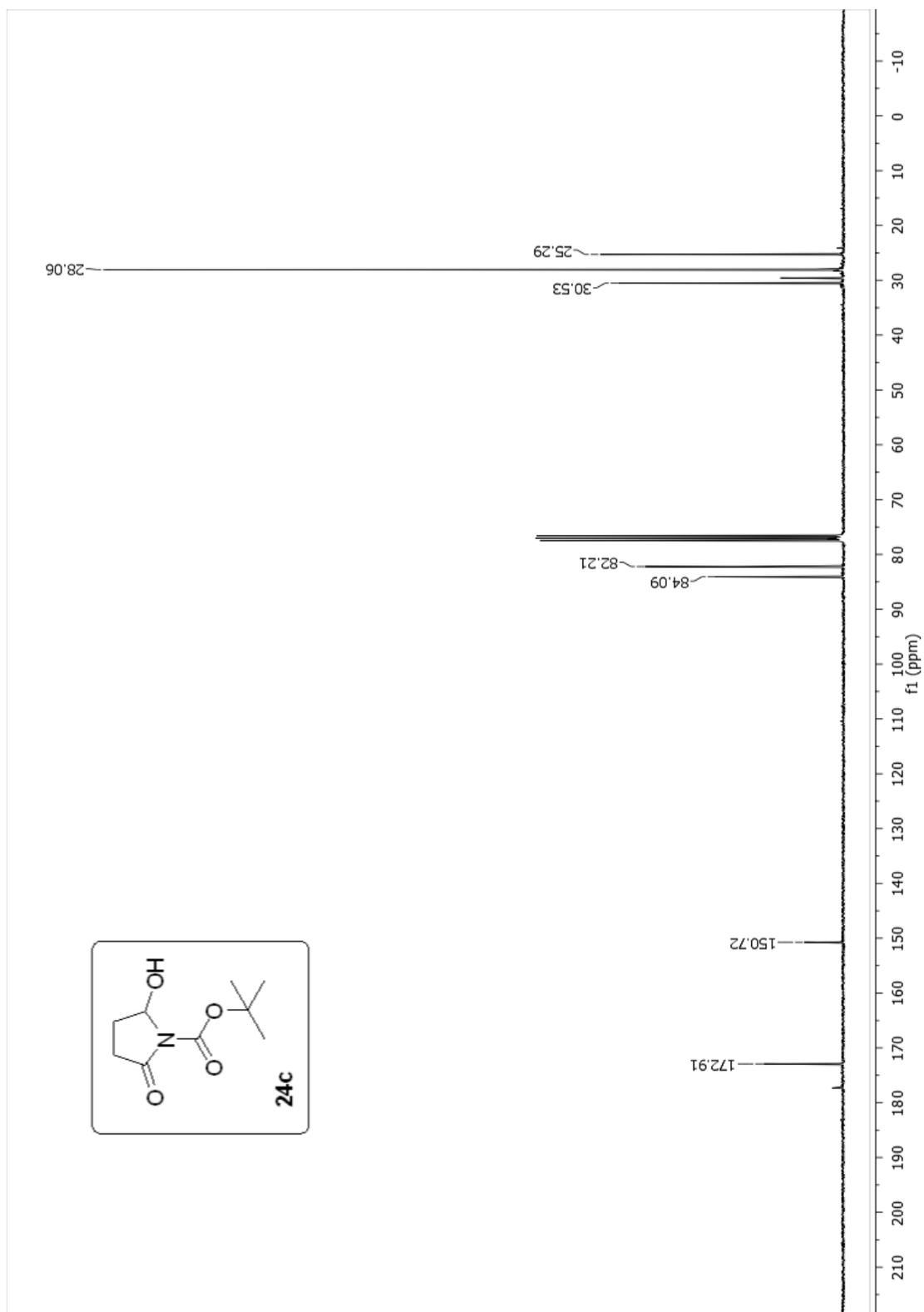
Espectro 3. ^1H RMN del compuesto **24a**

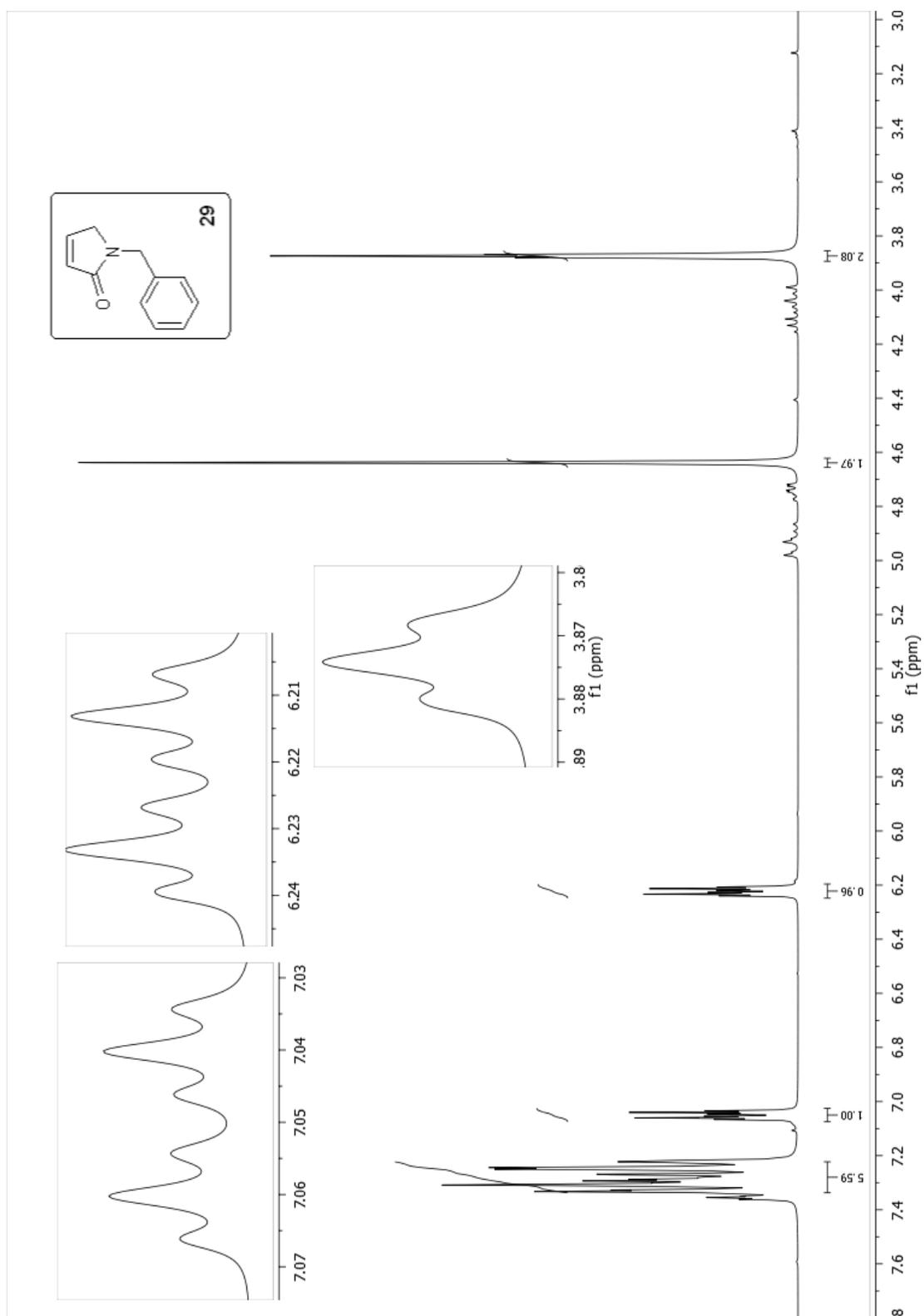


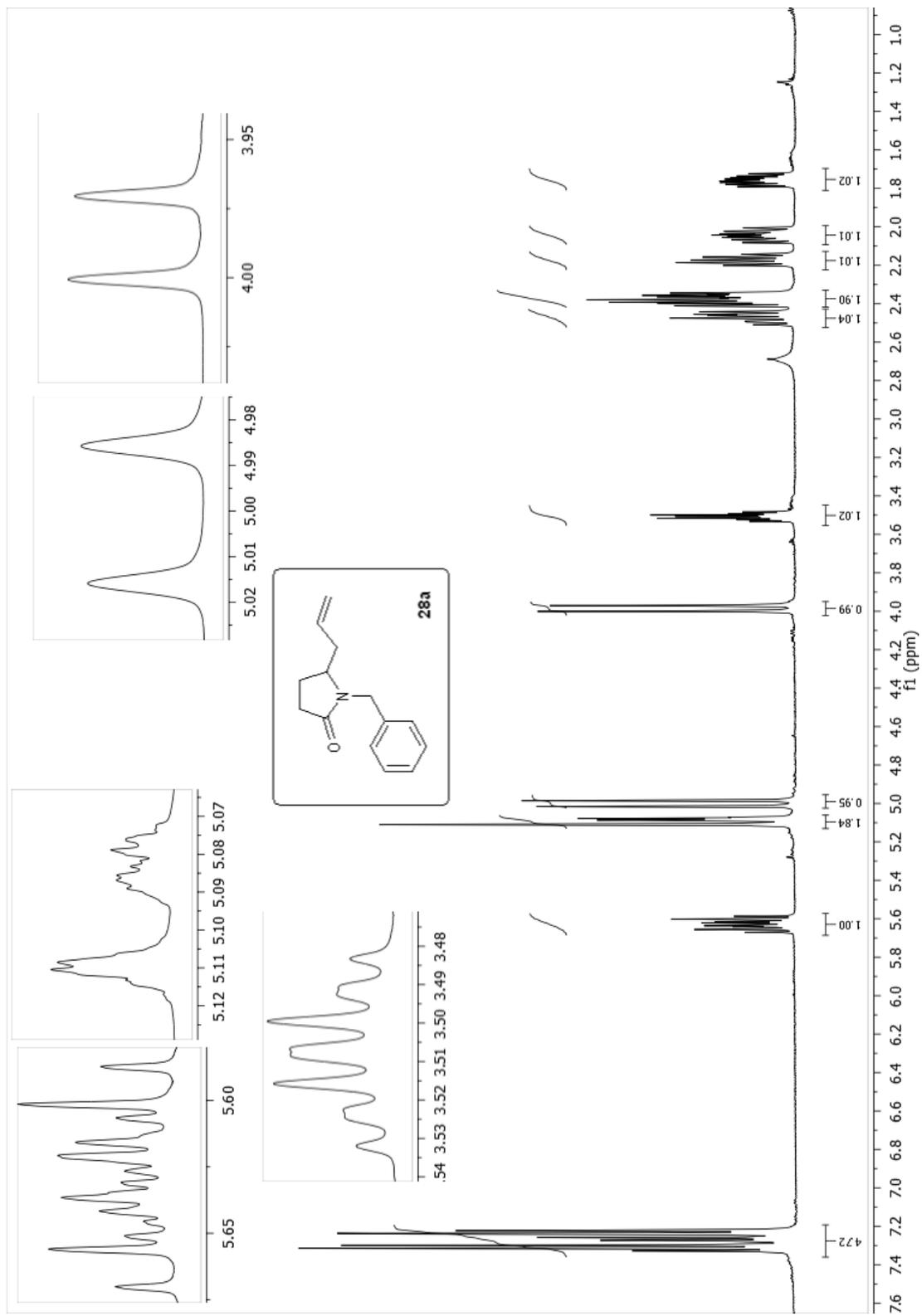
Espectro 5. ^1H RMN del compuesto 24b

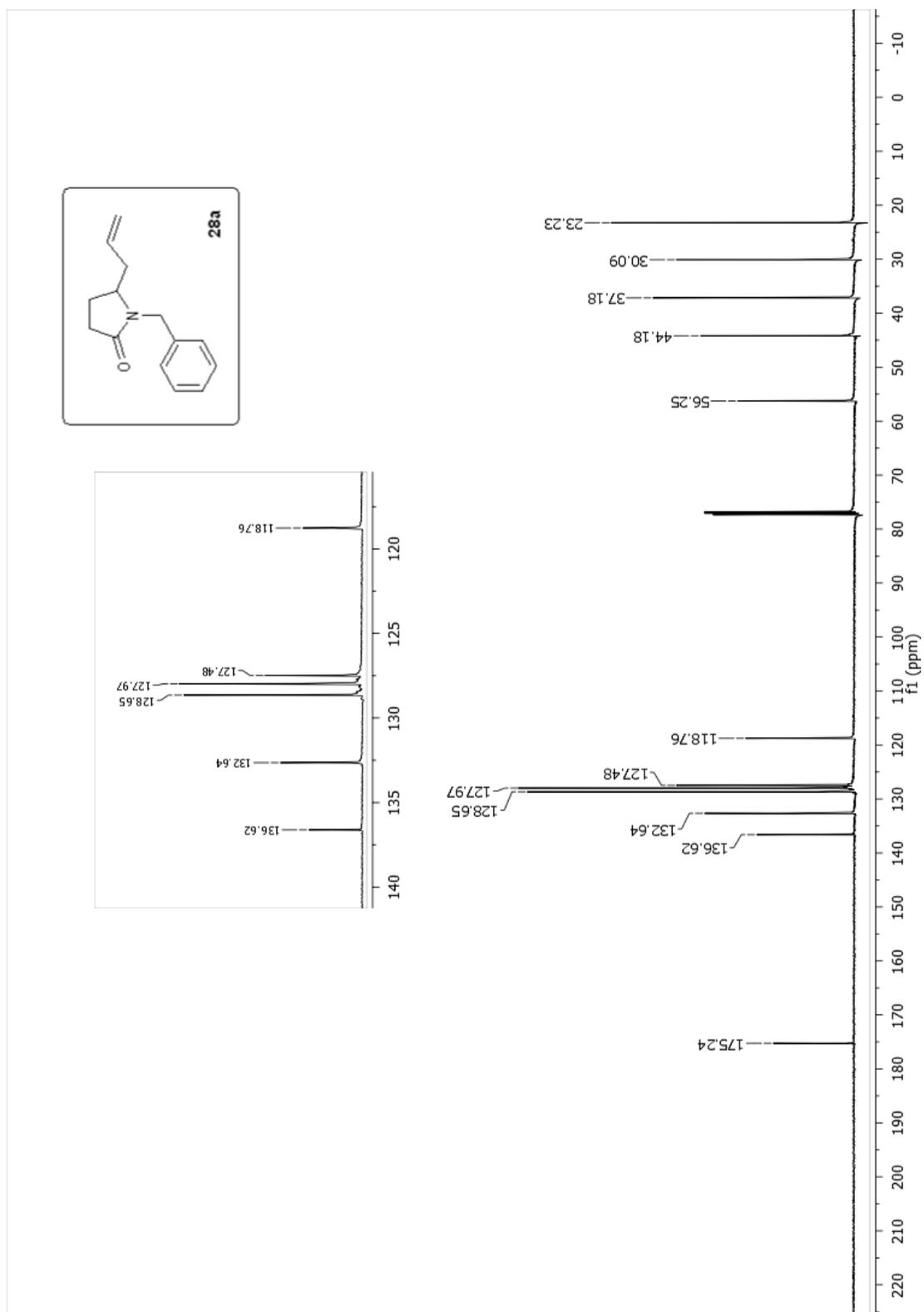
Espectro 6. ^{13}C RMN del compuesto **24b**

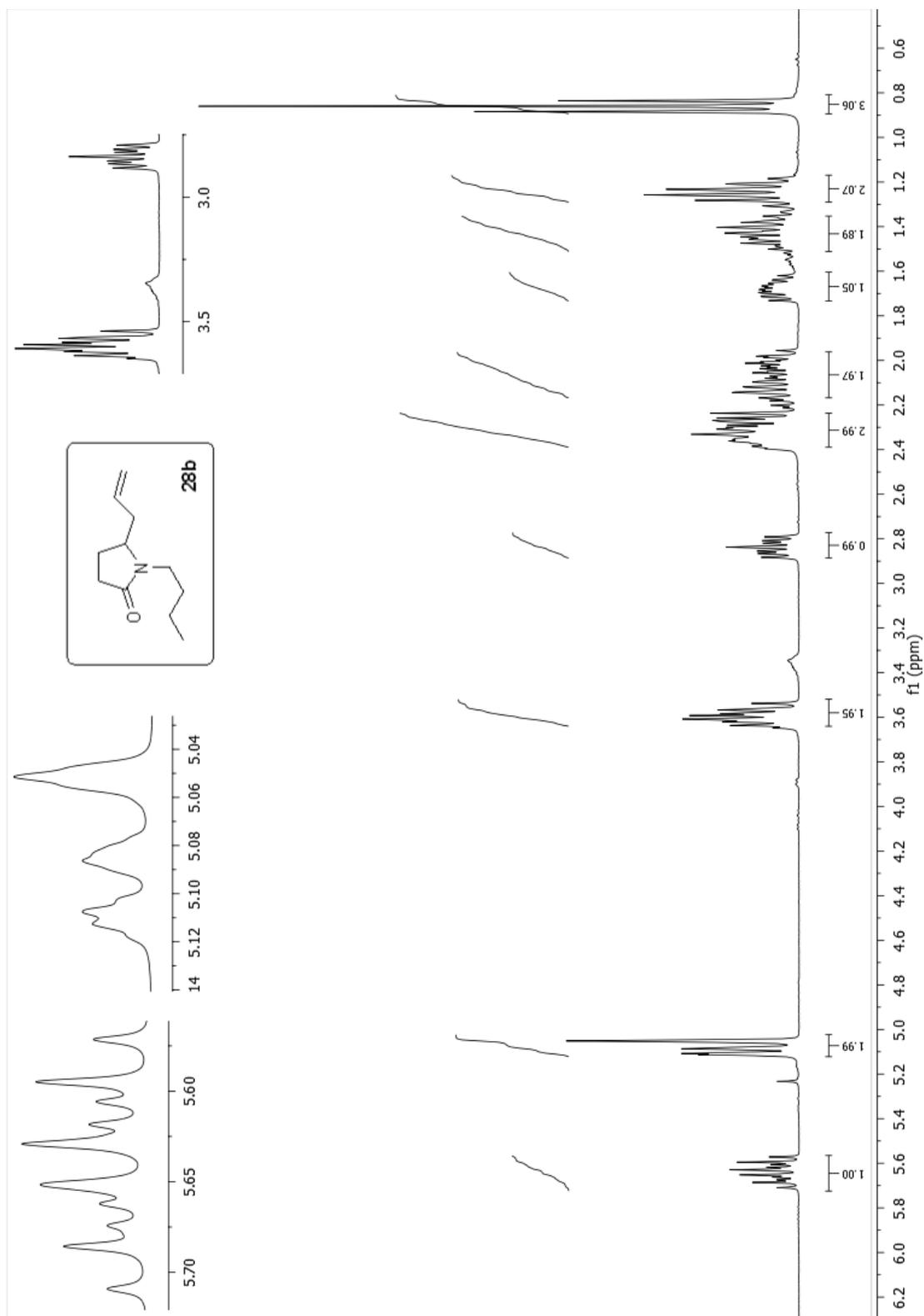
Espectro 7. ^1H RMN del compuesto **24c**

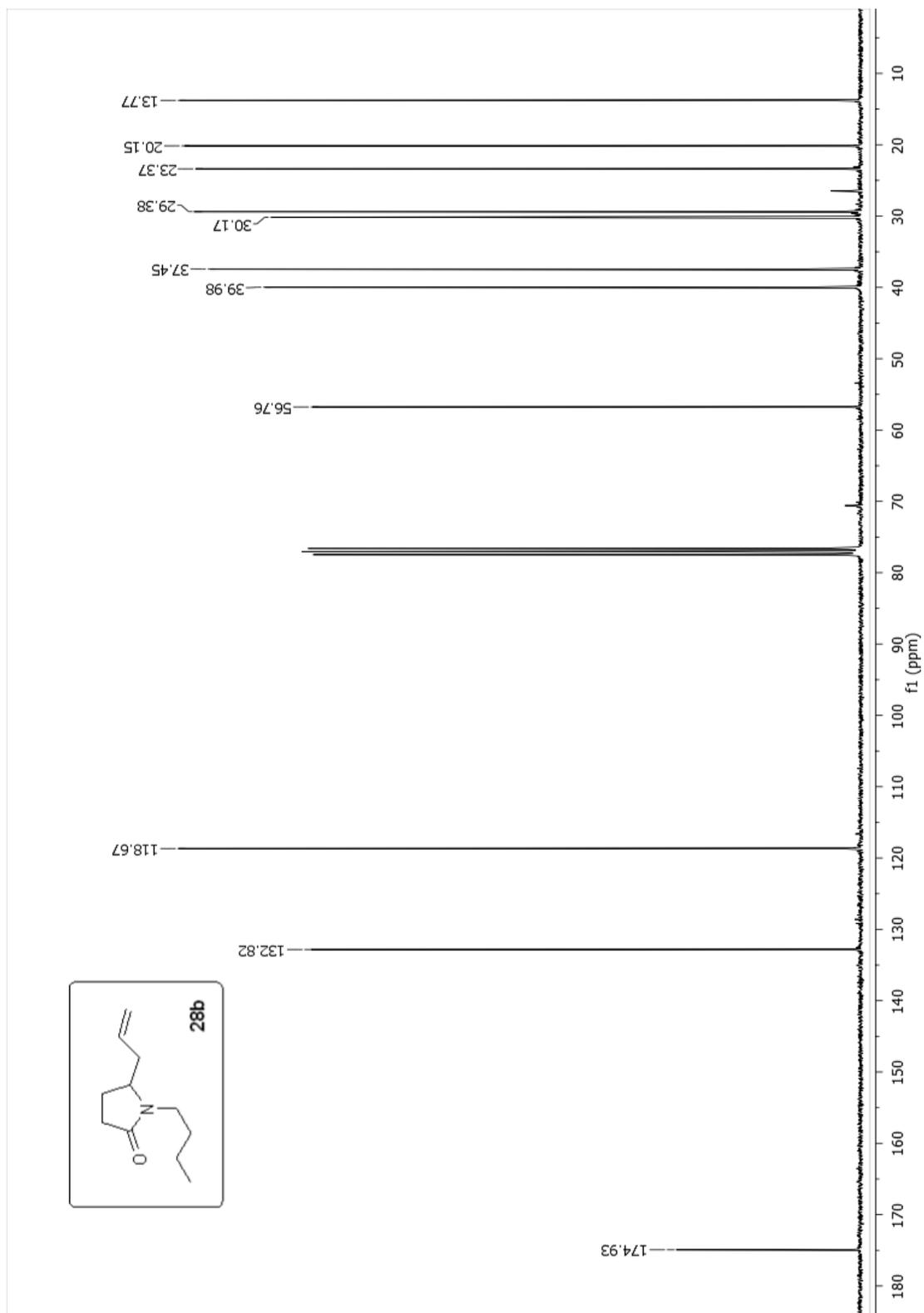
Espectro 8. ^{13}C del compuesto **24c**

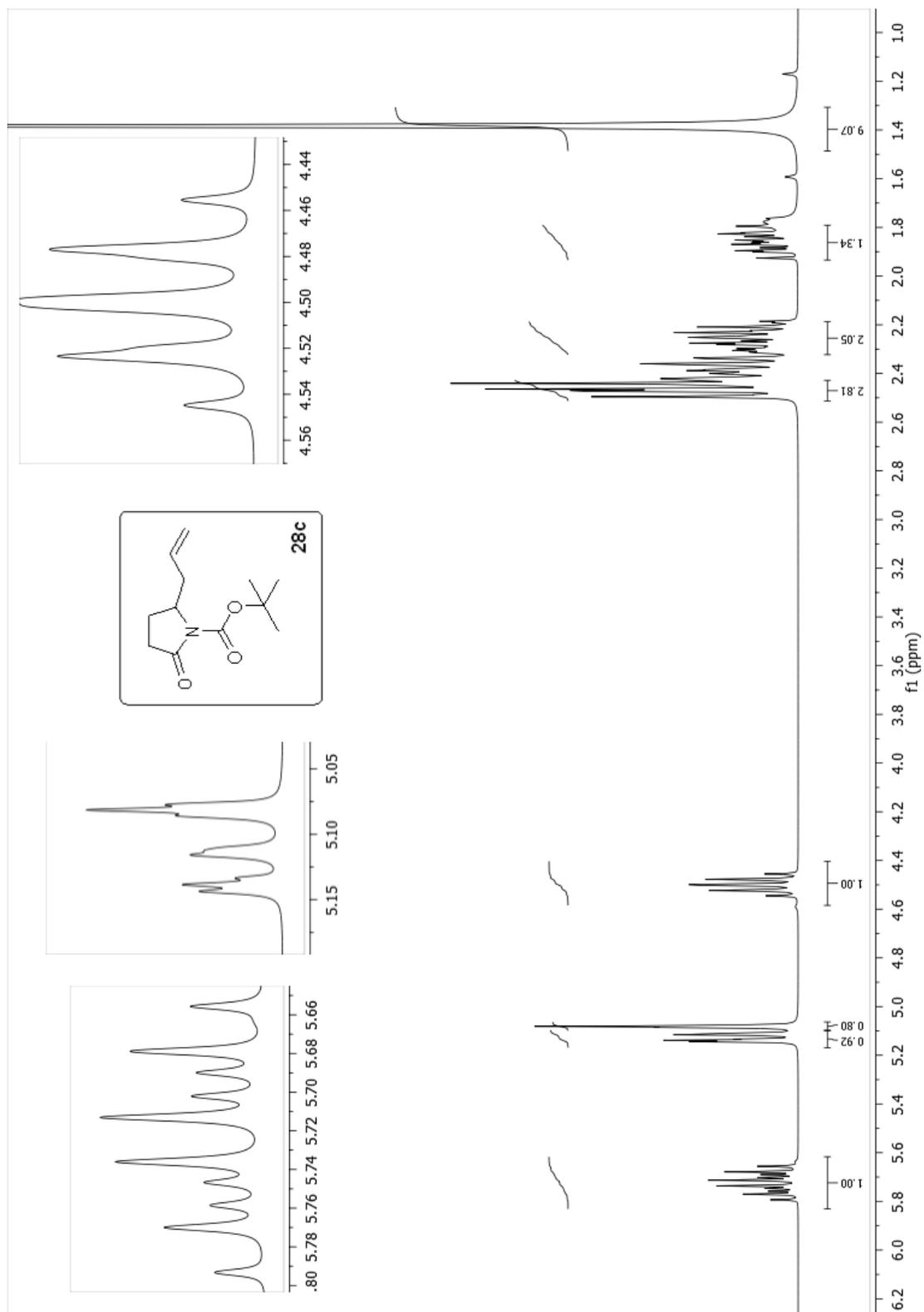
Espectro 9. ^1H RMN del compuesto **29**

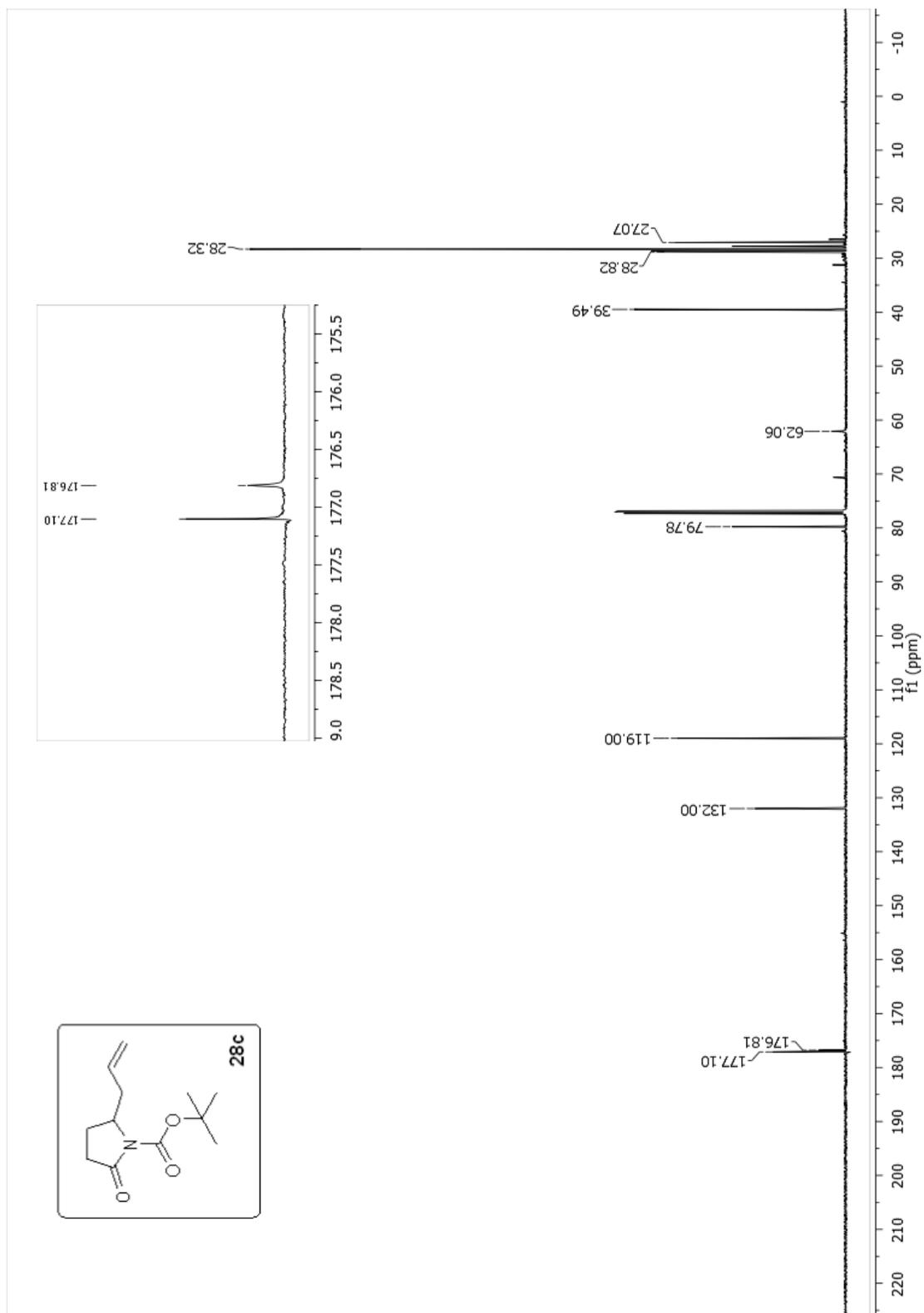
Espectro 10. ¹H RMN del compuesto **28a**

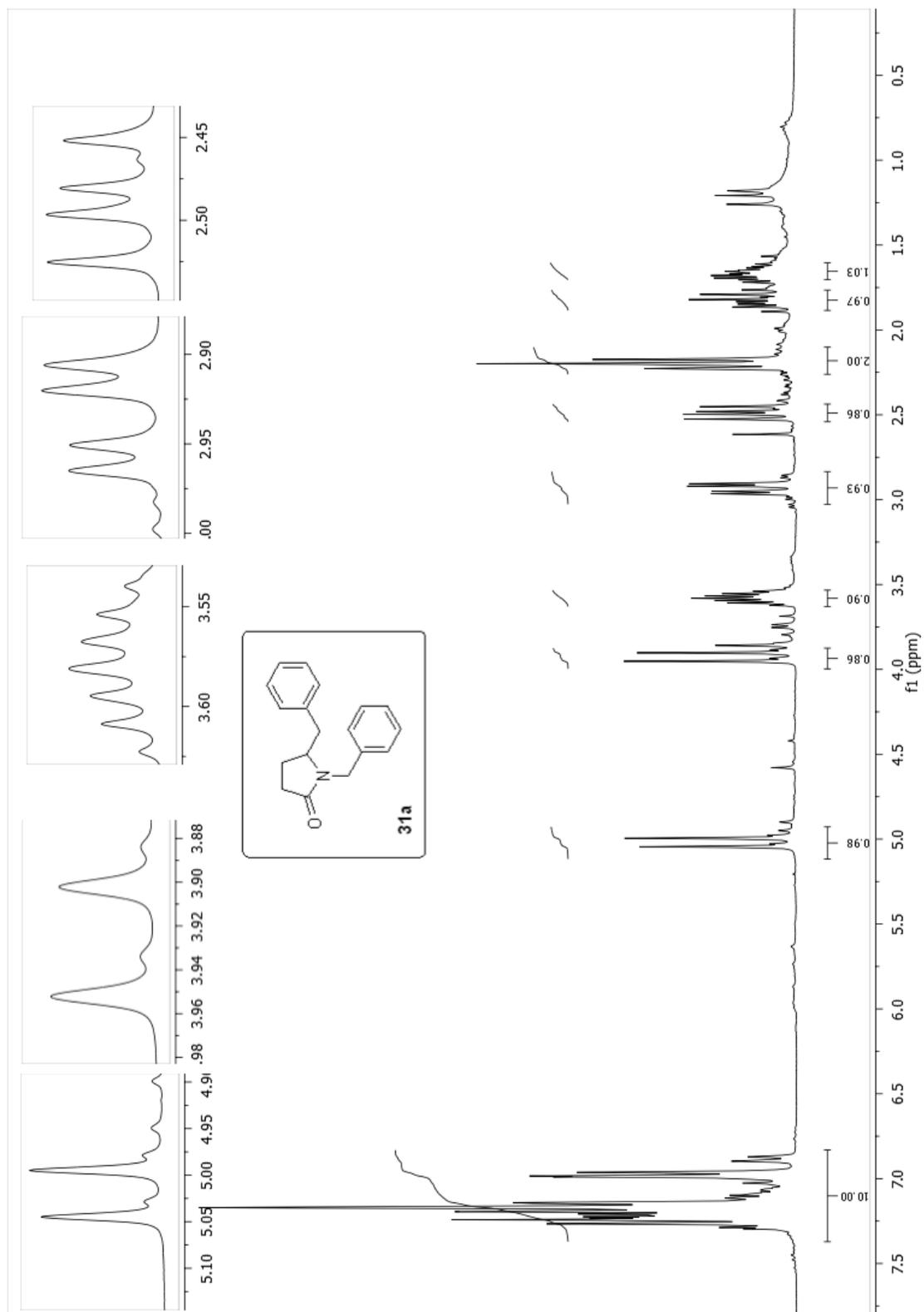


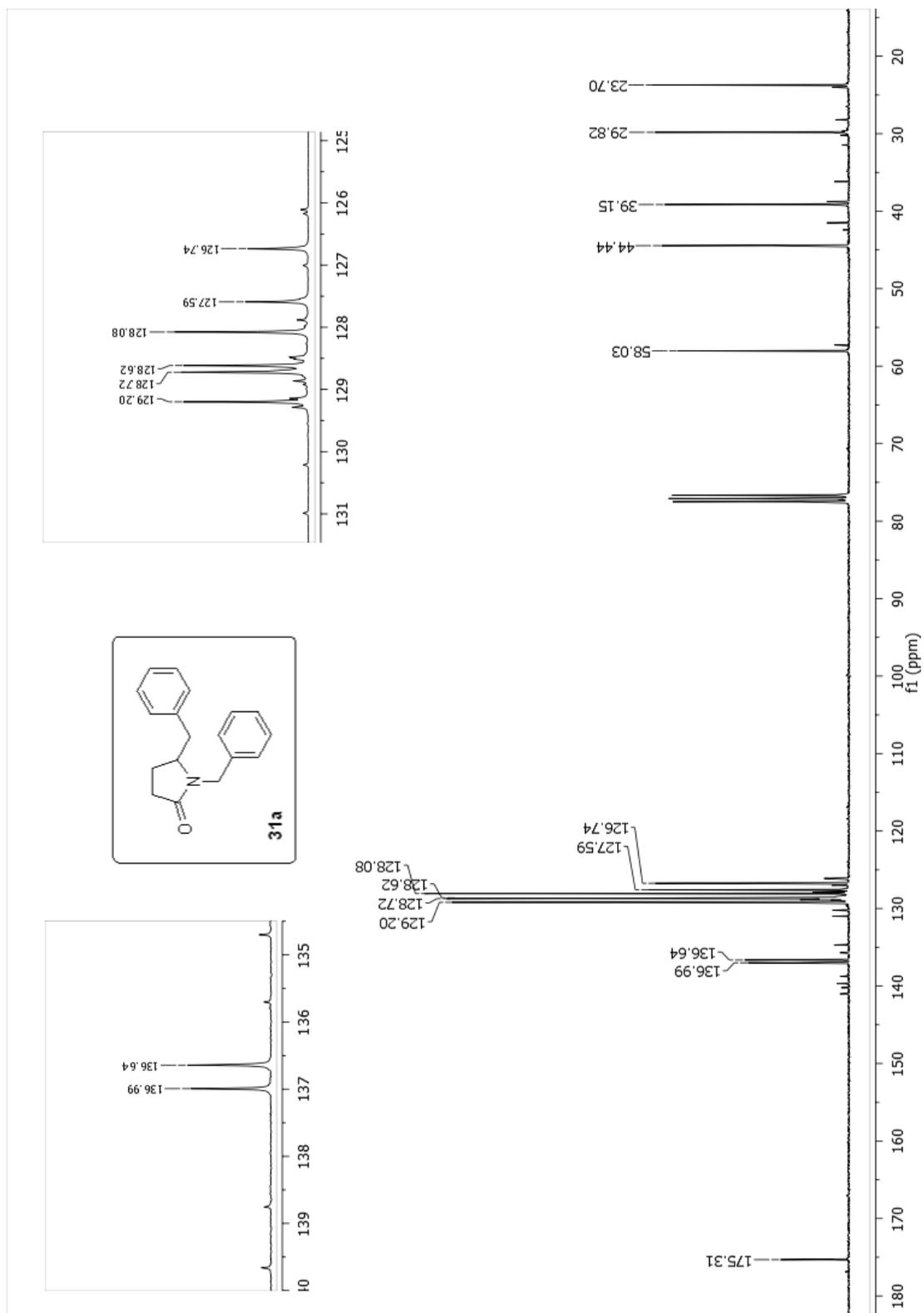
Espectro 12. ^1H RMN del compuesto **28b**

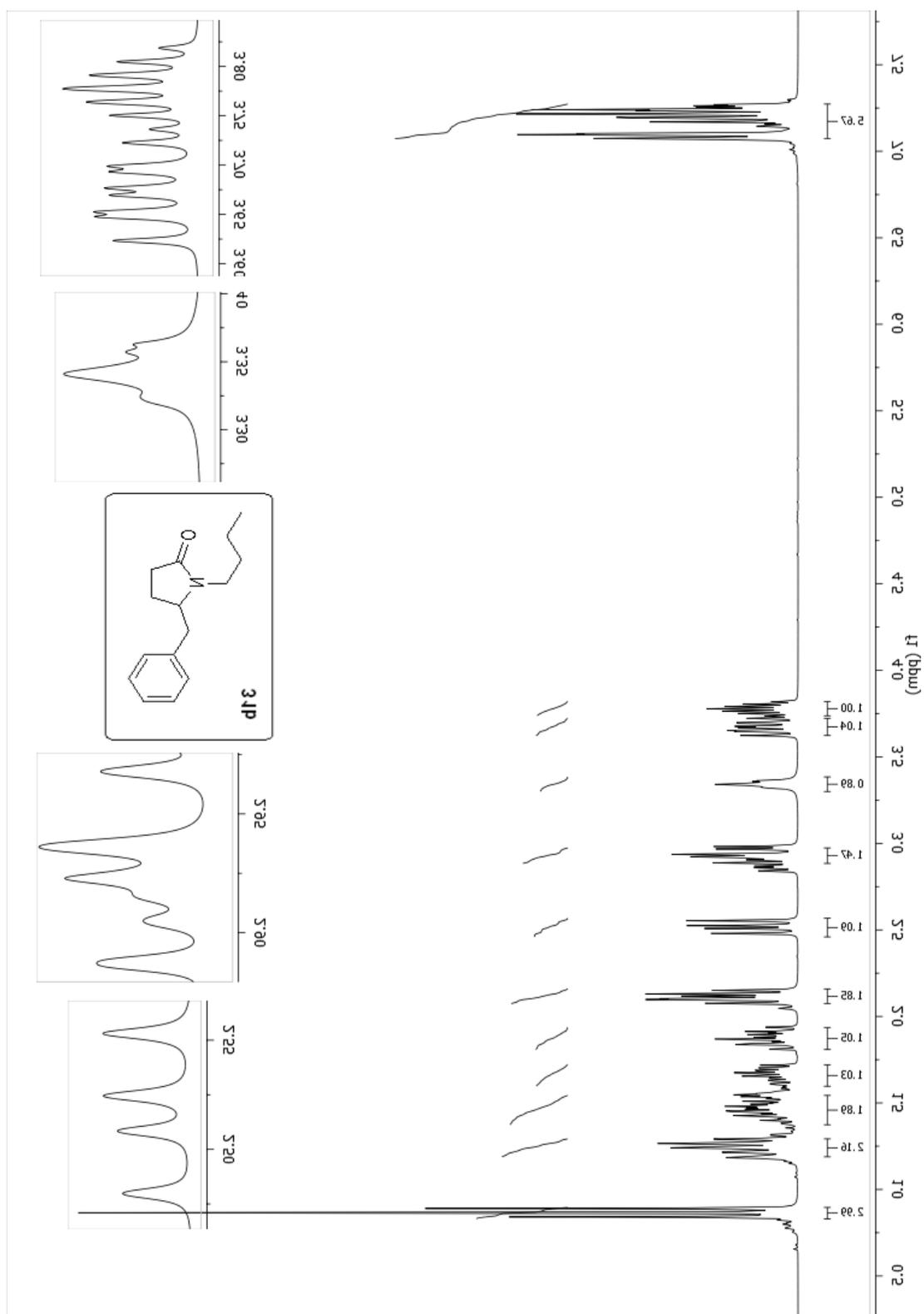


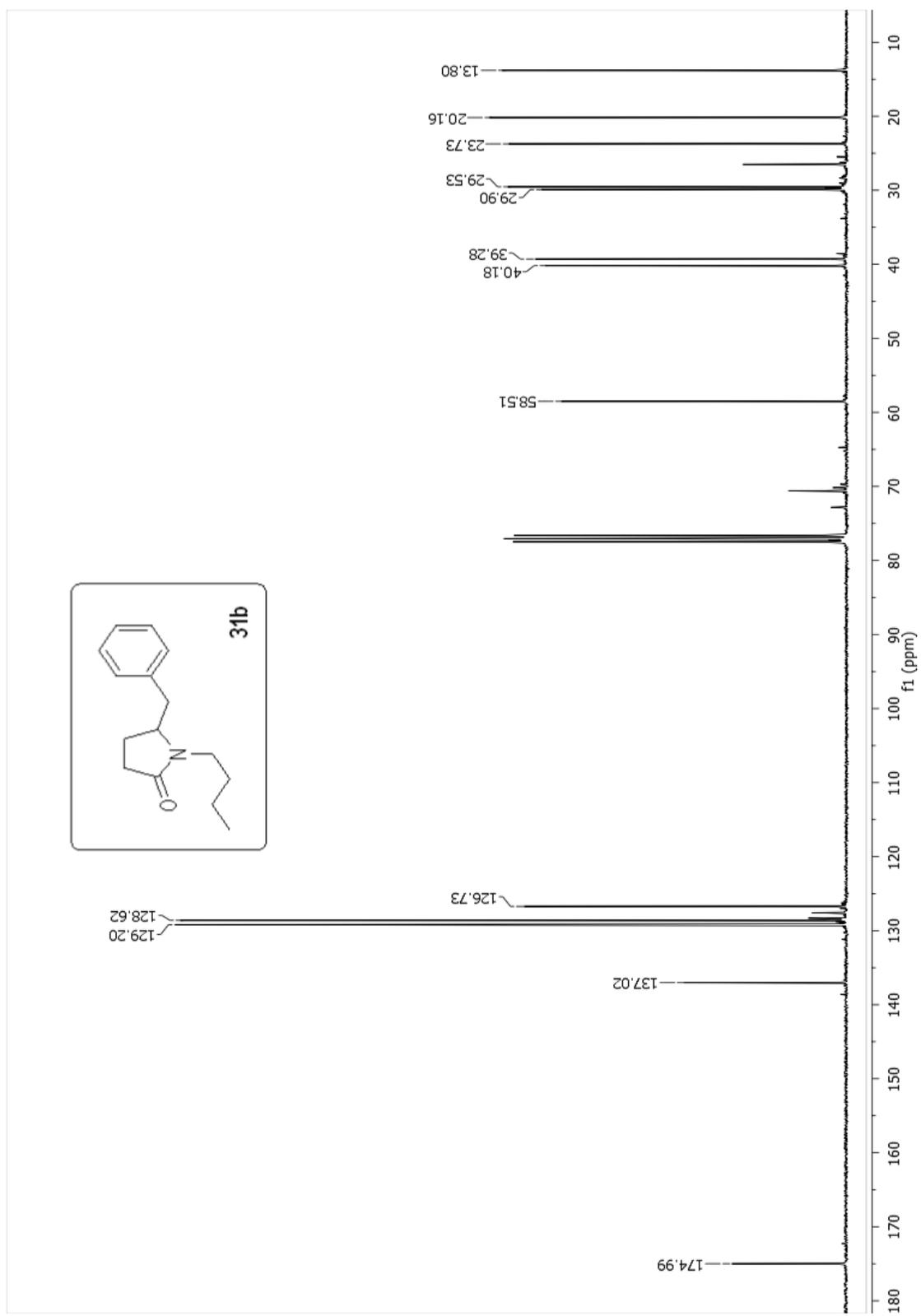
Espectro 14. ^1H RMN del compuesto **28c**

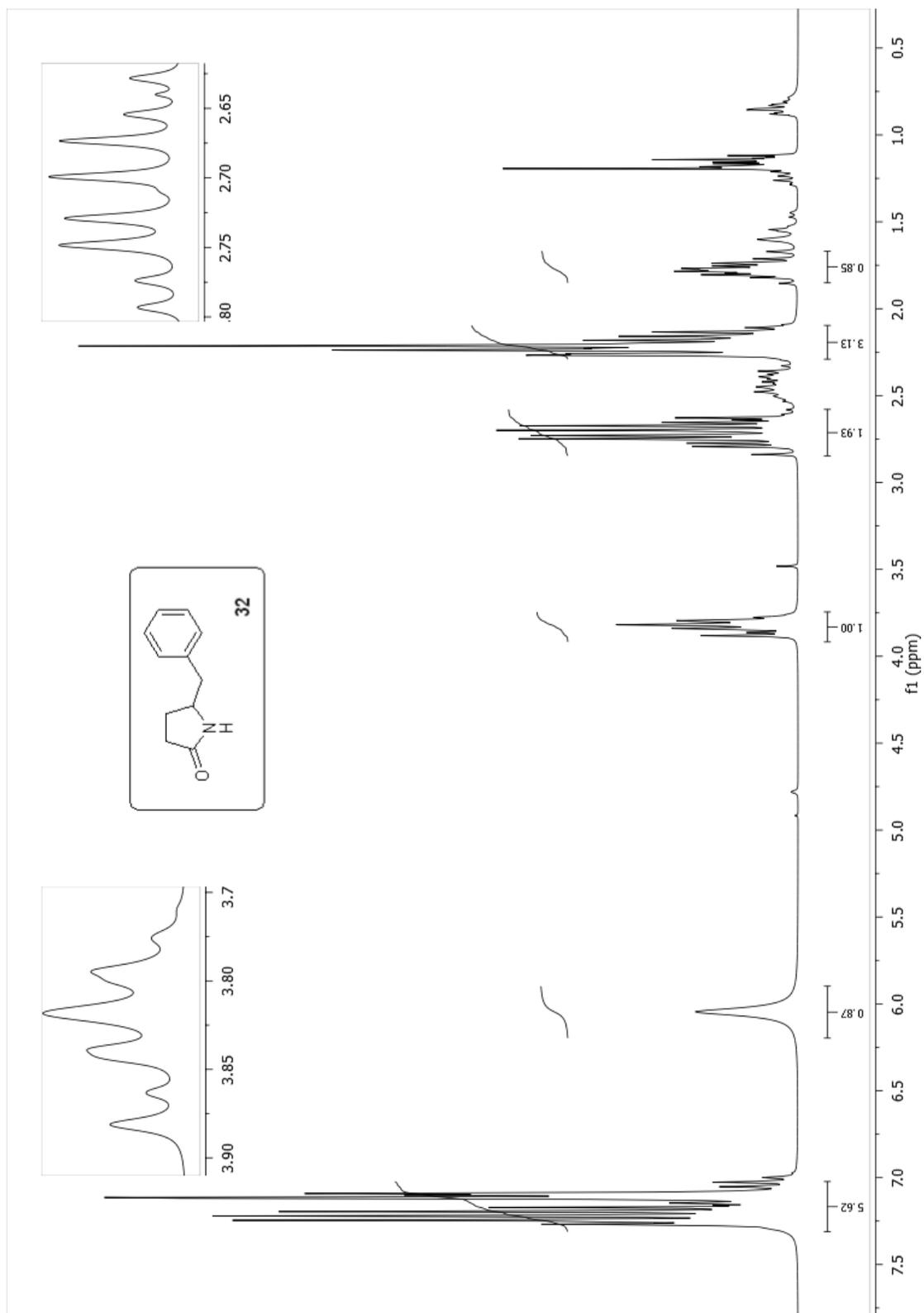


Espectro 16. ^1H RMN del compuesto **31a**

Espectro 17. ^{13}C RMN del compuesto **31a**

Espectro 18. ^1H RMN del compuesto **31b**

Espectro 19. ^{13}C RMN del compuesto **31b**

Espectro 20. ¹H RMN del compuesto **32**

